

***DROSOPHILA MELANOGASTER*'DE LOKOMOTOR  
AKTİVİTEYLE AÇLIK DİRENCİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN  
LOCOMOTOR ACTIVITY AND STARVATION  
RESISTANCE IN *DROSOPHILA MELANOGASTER***

**CANSU AYDEMİR**

**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

2021



*Canım Aileme...*



## ÖZET

# ***DROSOPHILA MELANOGASTER*'DE LOKOMOTOR AKTİVİTEYLE AÇLIK DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Cansu AYDEMİR**

**Yüksek Lisans, Biyoloji Bölümü**

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

**Eylül 2021, 121 sayfa**

Bu tez çalışması *Drosophila melanogaster*'de lokomotor davranış ve açlık direnci arasındaki ilişkiyi genler bazında araştırmayı hedeflemektedir. Bu zamana kadar lokomotor davranış ve açlık direnci arasındaki ilişkiye açlık sonrası gösterilen besin arama davranışı ile ilişkilendirilen hiperaktivite üzerinden veya tek tek gen bazında ayrı çalışmalarda bakılmıştır. Bu anlamda iki karakteri aynı anda ele alan ve arasındaki ilişkiye odaklanan çalışmalar mevcut değildir. Çalışmada kullanılan 31 gen daha önce *parkin* geniyle genom çaplı ilişkilendirme analizlerinde (GWAS) etkileştiği tespit edilen aday genlerdir. Locomotor davranış analizlerinde kullanılan yöntem irkilme sıçrama fenotipidir. İrkilme sıçrama fenotip modeli, doğada canlının stres durumunda ani cevap üretmesi ve beyin-gen-davranış arasındaki ilişkiyi temsil etmesi açısından kullanılan oldukça yaygın bir yöntemdir. Çalışmanın ikinci deney basamağı olan açlık direnci deneylerinde ise akut açlık kullanılarak bireylerin öldüğü saat baz alınmıştır. Her iki deney dizaynında dişi ve erkek bireyler ayrı değerlendirilmek üzere üç (0, 15, 30 gün )

yaş grubu oluşturulmuştur, bu şekilde fenotipik skorların yaşa ve eşeye bağlı değişen yanıtlarına bakabilmek hedeflenmiştir. Tezde kullanılan temel yöntem, bir mutant soyun iki deneye verdiği cevabın kontrole göre farklılaşmasına dayanmaktadır. Her iki deney için ayrı ayrı mutant soy ve kontrol soyu arasında çok yönlü varyans analizleri (ANOVA) gerçekleştirilmiştir. Varyans analizlerinden sonra yaşa ve eşeye göre Dunnett testi kullanılarak post-hoc analizleri yapılmıştır. Dunnett testi ile mutant soy ile kontrol soy arasındaki farka hem eşey bazında hem de yaş bazında ayrı ayrı incelemek amaçlanmıştır. 31 aday genin 14'ü hem lokomotor davranış deneylerinde hem de açlık direnci deneylerinde farklı eşey ve yaş grupları olmak üzere kontrolden farklılaşmıştır. Locomotor davranış deneylerinde farklılaşan tüm mutant soylar kontrolden düşük skor sergilemiş olup, açlık direnci deneylerinde *rad* geni dışında 14 mutant soy kontrole göre daha az yaşamıştır. Farklılaşan 14 genin 12' si anatomik yapı gelişiminde, 5'i ise doğrudan lokomasyonda görevlidir. 14 genin biyolojik süreçleri, moleküler işlevleri ve insan ortologları araştırılmış, açlık direnci ve lokomotor davranış arasındaki ilişkiye dair ipuçları bulunmuştur. Çalışma bir yanıla her iki karakter için gen bazında var olan bilgilerini genişletmekte bir yanıla da iki karakter arasındaki ilişkiye dair önemli noktaları işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Drosophila*, lokomotor davranış, açlık direnci

## **ABSTRACT**

# **INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN LOCOMOTOR ACTIVITY AND STARVATION RESISTANCE IN *DROSOPHILA MELANOGASTER***

**Cansu AYDEMİR**

**Master of Science, Department of Biology**

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

**Eylül 2021, 121 pages**

This thesis aims to investigate the relationship between locomotor behavior and starvation resistance on the basis of *Drosophila melanogaster* genes. Until now, the relationship between locomotor behavior and starvation resistance has been examined in separate studies through post-hunger foraging behavior related hyperactivity or on the basis of individual genes. In this context, there are no studies that address the two characteristics at the same time and focus on the relationship between them. The 31 genes used in the study were the candidate genes that were previously found to interact with the *parkin* gene in genome-wide association studies (GWAS). The method used in locomotor behavior analysis is the startle response phenotype. The startle response phenotype model is a fairly common method that is used in terms of generating sudden responses in the case of stress and representing the relationship between brain-gene-behavior. The second experimental step of the study, the starvation resistance experiments, were based on the individual's time of death resulting from acute hunger. In both experimental designs, three (0, 15, 30 days) age groups were created to evaluate male and female individuals separately, to observe the varying responses of phenotypic

scores depending on age and sex. The basic method used in the thesis is based on the differentiation of the response of a mutant lineage to two experiments in comparison with the control. For both experiments, multi way analyses of variance (ANOVA) were performed separately between the mutant lineage and control lineage. After variance analyses, post-hoc analyses were performed using the Dunnett Test according to age and sex. The Dunnett Test was employed to examine the difference between mutant lineage and control lineage separately on the bases of sex and age. 14 of the 31 candidate genes differed from control in both locomotor behavioral experiments and starvation resistance experiments, including the different sex and age groups. All mutant lineages that differed in locomotor behavioral experiments presented low scores than control, and 14 mutant lineages, excluding the *rad* gene, lived less than the control group in starvation resistance experiments. Of the 14 differentiated genes, 12 are involved in anatomical structure development and 5 are directly involved in locomotion. Biological processes, molecular functions and human orthologs of 14 genes were investigated and clues were found about the relationship between starvation resistance and locomotor behavior. The study expands the knowledge that exists on the gene basis for both characters, and also points to important aspects regarding the relationship between the two characters.

**Keywords:** *Drosophila*, locomotor behavior, starvation resistance



## TEŞEKKÜR

Lisans eğitimim de dâhil olmak üzere her zaman bana çalışma fırsatı sunan, aydın kimliğine hayran olduğum, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ergi Deniz Özsoy'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan, halimi hatırlamamı soran, yardımlarını esirgemeyen, *Drosophila* konusunda bilgisine çok güvendiğim, çok değerli hocam, Sayın Öğrt. Gör. Dr. Murat YILMAZ'a tezime katkılarından dolayı çok teşekkür ederim. Nezaketine ve anlayışına her zaman hayran kaldığım, bilgi birikimi ve manevi desteğiyle bana yardımcı esirgemeyen, çok değerli hocam, Sayın Öğrt. Gör. Dr. Güzin EMECEN'e çok teşekkür ederim.

Manevi desteklerinden ötürü çok değerli laboratuvar arkadaşlarım Gülnur İPEK'e, Memet GÖZÜBÜYÜK'e çok teşekkür ederim. Tez sürecindeki tüm zorlukları konuşabildiğim, çekinmeden yardım istediğim, manevi desteklerinden dolayı nezaketli arkadaşım Halide CANSU' ya çok teşekkür ederim. Özellikle tez yazma sürecinde benimle birlikte ders çalışan, pandemi sürecinde evde kütüphane ortamı yaratan, desteğiyle kendimi güvende hissettiren çok değerli arkadaşım Elif ÖZKAN'a çok teşekkür ederim. Pandemi sürecinde ve deneyimin en zor zamanlarında uykusundan feragat edip geceleri beni okuldan alıp bırakan, her zaman güvende hissettiren, iyi kalpli ve cömert arkadaşım Yiğit Erdem KORKMAZ'a ve Alper KORKMAZ'a çok teşekkür ederim.

Tüm zor süreçlerde bana maddi manevi desteği esirgemeyen, gerekirse benimle birlikte tüp yıkayan, benim için her zaman çok özel yerleri olan, hayatıma renk katan kız kardeşlerim Selda AYDEMİR ve Elda AYDEMİR'e çok teşekkür ederim. Bu süreçte halimi hatırlamamı soran, kariyer planlamasında yardımını ve desteğini esirgemeyen çok değerli abim Murat KAVUŞAN'a çok teşekkür ederim. Çalışkanlığına, azmine hayran kaldığım, pamuk gibi yüreğiyle yanımda olan çok değerli annem Sarıgül AYDEMİR'e

ve bu süreçte bana olan inancımı sürekli dile getiren çok değerli babam Ellez AYDEMİR'e sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
TEŞEKKÜR .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ÇİZELGELER.....	ix
ŞEKİLLER .....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Lokomotor Davranış ve Açlık Direnci Arasındaki İlişki.....	3
2.2. Lokomotor Davranış .....	4
2.2.1. Lokomotor Davranış ve Evrimsel Önemi .....	4
2.2.2. Lokomotor Davranış Olarak İrkilme-Sıçrama Davranışı .....	5
2.2.3. Genom Çaplı İlişkilendirme Analizleri.....	6
2.2.4. Lokomotor Davranışı Etkileyen Önemli Nörotransmitterler ve Genler .....	8
2.3. Açlık Direnci ve Evrimsel Önemi.....	10
2.3.1. Açlık Direnci İle İlişkili Adaptif Özellikler.....	12
2.3.1.1. Açlık Direnci'nin Enerji İçeriği ve Vücut Büyüklüğüyle İlişkisi	12
2.3.1.2. Açlık Direnci ve Uyku Düzenlenmesi .....	15
2.3.1.3. Artan Gelişim Süresi ve Metabolizma Hızının Azalması.....	16
2.3.1.4. Açlık Direnci ve Sıcaklık.....	16
2.3.1.5. Açlık Direnci ve Doğal Popülasyonlar Arası Klinal Varyasyonlar .....	16
2.3.1.6. Eşeyssel Dimorfizmin ve Çiftleşmenin Açlık Direnci Üzerine Etkisi.....	17
2.3.1.7. Açlık Direnci ve Hormonal Düzenlenme .....	20
2.3.1.8. Açlık Direnci ve Mikrobiyota.....	21
2.3.2. Açlık Fizyolojisi .....	22
2.3.3. Açlık Direnci ile ilişkili genler ve yollar .....	24

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	28
3.1. Mutant Soylar ve Kontrol Soyunun Elde Edilmesi .....	28
3.2. İrkilme-sıçrama Davranışının Deneysel Çaprazlarının Yapılması ve Yaşlandırma .....	35
3.3. Mutant Soyların ve Kontrol Soyun Saklanması ve Devamlılığı .....	37
3.4. İrkilme-sıçrama Skorlarının Elde Edilmesi .....	37
3.5. Açlık Direnci Deneylelerinin Dizaynı ve Skorların Elde Edilmesi .....	37
3.6. Verilerin Analizi.....	38
3.6.1. İrkilme-Sıçrama Skorlarının Analizi.....	38
3.6.2. Açlık Direnci skorlarının analizleri.....	38
3.7. Verilerin Analizinde Kullanılmış Yazılımlar .....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. İrkilme-sıçrama Skorları ve Yapılan Analizlerin Sonuçları .....	40
4.1.1. 31 Genin İrkilme-sıçrama Skorlarının Anova Sonuçları .....	40
4.1.2. İrkilme Sıçrama Davranışı Deneyi post-hoc Sonuçları.....	56
4.1.2.1. 0. Gün İrkilme-Sıçrama Davranışı Bakımından Kontrolde Farklılaşan Mutant Soylar.....	56
4.1.2.2. 15. Gün İrkilme-sıçrama Davranışı Bakımından Kontrolde Farklılaşan Genotipler.....	59
4.1.2.3. 30. Gün İrkilme-sıçrama Davranışı Bakımından Kontrolde Farklılaşan Genotipler.....	61
4.2. Açlık Direnci Skorları ve Yapılan Analizlerin Sonuçları .....	64
4.2.1. Açlık Direnci Skorlarının Anova Sonuçları .....	64
4.2.2. Açlık Direnci Post-hoc Analiz Sonuçları .....	71
4.2.2.1. 0. Gün Açlık Direnci Bakımından Kontrolde Farklılaşan Genotipler .....	71
4.2.2.2. 15. Gün Açlık Direnci Bakımından Kontrolde Farklılaşan Genotipler .....	73
4.2.2.3. 30. Gün Açlık Direnci Bakımından Kontrolde Farklılaşan Genotipler .....	75
4.3. İrkilme-sıçrama Skorları ve Açlık Direnci Skorlarının Karşılaştırılması .....	77
5. TARTIŞMA .....	88
KAYNAKLAR .....	98
ÖZGEÇMİŞ .....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>



## ÇİZELGELER

Çizelge 3.1. Bloomington Stok Merkezi'nden alınan mutant soyların stok numaraları ve aday genlerin isimleri .....	29
Çizelge 3.2. Üç yaş grubu için replikalardan gelen birey sayıları .....	36
Çizelge 4.1. <i>atilla</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	40
Çizelge 4.2. <i>beat-IV</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları.....	41
Çizelge 4.3. <i>beat-la</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	41
Çizelge 4.4. betaTub97EF mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	42
Çizelge 4.5. <i>bru3</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analiz sonuçları .....	42
Çizelge 4.6. <i>Ddr</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	43
Çizelge 4.7. <i>Dhc98D</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	43
Çizelge 4.8. <i>Dscam4</i> mutant ve kontrol soyunun varyans analizi sonuçları .....	44
Çizelge 4.9. <i>Elk</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	44
Çizelge 4.10. <i>fru</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	45
Çizelge 4.11. <i>ft</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	45
Çizelge 4.12. <i>fz</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	46
Çizelge 4.13. <i>Gefmeso</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları.....	46
Çizelge 4.14. <i>Gfrl</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	47
Çizelge 4.15. <i>Ir94b</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları.....	47
Çizelge 4.16. <i>klar</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	48
Çizelge 4.17. <i>kon</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları.....	48
Çizelge 4.18. <i>mbl</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları.....	49
Çizelge 4.19. <i>Mrtf</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları.....	49
Çizelge 4.20. <i>mspo</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	50
Çizelge 4.21. <i>MsR2</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	50
Çizelge 4.22. <i>mtgo</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları.....	51
Çizelge 4.23. <i>Ncc69</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	51
Çizelge 4.24. <i>rad</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	52
Çizelge 4.25. <i>RhoGEF64C</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları.....	52
Çizelge 4.26. <i>Sdc</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları.....	53
Çizelge 4.27. <i>Sema1a</i> mutan ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	53

Çizelge 4.28. <i>sick</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analiz sonuçları .....	54
Çizelge 4.29. <i>SKIP</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	54
Çizelge 4.30. <i>Snoo</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	55
Çizelge 4.31. <i>Ugt301DI</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları.....	55
Çizelge 4.32. 0. gün mutant dişi bireylerin post-hoc sonuçları .....	56
Çizelge 4.33. 0. gün erkek bireylerin post-hoc sonuçları .....	58
Çizelge 4.34. 15. gün dişi bireylerin post-hoc sonuçları .....	59
Çizelge 4.35. 15. gün erkek bireylerin post-hoc sonuçları .....	60
Çizelge 4.36. 30. gün dişi bireylerin post-hoc analiz sonuçları.....	62
Çizelge 4.37. 30. gün erkek bireylerin post-hoc sonuçları .....	63
Çizelge 4.38. <i>Ddr</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	64
Çizelge 4.39. <i>Dscam4</i> mutant soyuna ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları ..	65
Çizelge 4.40. <i>ft</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	65
Çizelge 4.41. <i>fz</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	66
Çizelge 4.42. <i>Gefmeso</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analiz sonuçları.....	66
Çizelge 4.43. <i>kon</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları.....	67
Çizelge 4.44. <i>mbl</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	67
Çizelge 4.45. <i>Mrtf</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	68
Çizelge 4.46. <i>mtgo</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	68
Çizelge 4.47. <i>rad</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	69
Çizelge 4.48. <i>Sdc</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analiz sonuçları.....	69
Çizelge 4.49. <i>Sema1a</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları.....	70
Çizelge 4.50. <i>sick</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları .....	70
Çizelge 4.51. <i>Snoo</i> mutant ve kontrol soyuna ait varyans analiz sonuçları.....	71
Çizelge 4.52. Açlık direnci deneyinde 0.gün dişi bireylerin post-hoc sonuçları.....	72
Çizelge 4.53. Açlık direnci deneyinde 0. gün erkek bireylerin post-hoc sonuçları.....	73
Çizelge 4.54. Açlık direnci deneyinde 15. gün dişi bireylerin post-hoc sonuçları.....	74
Çizelge 4.55. Açlık direnci deneyinde 15.gün erkek bireylerin post-hoc sonuçları.....	75
Çizelge 4.56. Açlık direnci deneyinde 30. gün dişi bireylerin post-hoc analiz sonuçları	76
Çizelge 4.57. Açlık direnci deneyinde 30. gün erkek bireylerin post-hoc analiz sonuçları.....	77
Çizelge 4.58. 31 mutant soy dişi bireylerinin irkilme-sıçrama deneyi ve açlık direnci deneyi post-hoc analiz sonuçlarının yaşa bağlı özeti.....	77

Çizelge 4.59. 31 mutant soy dişi bireylerin irkilme-sıçrama deneyi ve açlık direnci deneyi post-hoc analiz sonuçlarının yaşa bağlı özeti .....	79
Çizelge 4.60. 31 genin katıldığı biyolojik süreçler .....	83
Çizelge 4.61. 31 genin insan ortolog genleri, ilişkili olduğu hastalıklar ve deneylerdeki farklılaşmalarını gösteren özet tablo .....	85

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Dopamin, oktopamin ve tiramin oluşmasında görev alan enzimler.....	8
Şekil 2.2. Düşük irkilme-sıçrama davranışıyla ilişkilendirilmiş genlerin birbirleriyle çaprazlanması sonucu gözlemlenen epistatik etkilerin özet gösterimi.....	10
Şekil 2.3. Açlık direncini artırmada kullanılan 3 anayol; (a) enerji kaynağını artırma, (b) kaynak kullanım oranını azaltma, (c) minimum enerji içeriğini düşürme .....	13
Şekil 2.4. Hücre zarında GLUT4 translokasyonunu etkileyen yollar. İnsülin alımıyla beraber birlikte PI3-kinaz sinyal yolağı ve egzersizle artan AMP/ATP, Ca <sup>2+</sup> hücre derişimi, GLUT4 translokasyonunda rol alan ana unsurlardır. AS160 yolağın negatif düzenleyicisidir .....	22
Şekil 2.5. Glikojenolizin olası düzenlenme yolları.....	24
Şekil 2.6. Histon deasetilasyon ile transkripsiyonel regülasyon .....	26
Şekil 3.1. X kromozomunda bulunan <i>rad</i> geninde minos transpozununun entegre olduğu bölge.....	30
Şekil 3.2. 2R kromozomunda bulunan genlerde minos transpozununun entegre olduğu bölgeler a. <i>Sdc</i> b. <i>Elk</i> c. <i>mbl</i> d. <i>mspo</i> e. <i>GEFmeso</i> .....	31
Şekil 3.3. 2L kromozomunda bulunan genlerde minos transpozununun entegre olduğu bölgeler; a. <i>atilla</i> b. <i>Sema1a</i> c. <i>ft</i> d. <i>sick</i> e. <i>mtgo</i> f. <i>Snoo</i> g. <i>kon</i> h. <i>Ugt301D1</i> ı. <i>beat-Ia</i> i. <i>Ddr</i> .....	32
Şekil 3.4. 3L kromozomunda bulunan genlerin minos transpozununun entegre olduğu bölgeler; a. <i>klar</i> b. <i>Dscam4</i> c. <i>RhoGEF64C</i> d. <i>Mrtf</i> e. <i>Ncc69</i> f. <i>bru3</i> g. <i>fz</i> h. <i>MsR2</i> .....	33
Şekil 3.5. 3R kromozomunda bulunan genlerin minos transpozununun entegre olduğu bölgeler a. <i>Ir94b</i> b. <i>Dhc98D</i> c. <i>fru</i> d. <i>betaTUB97EF</i> e. <i>beat-IV</i> f. <i>SKIP</i> g. <i>Gfrl</i> .....	34
Şekil 3.6. Replika tüplerinin oluşturulmasının şematik gösterimi .....	35
Şekil 3.7. Deney aşamalarının özet hali .....	36
Şekil 4.1. 31 mutant ve kontrol soyun irkilme-sıçrama skorlarının ortalamalarını gösteren grafik.....	81
Şekil 4.2. 14 mutant ve kontrol soyun açlık direnci skorlarının ortalama grafikler .....	82



Şekil 5.1. *Sema1a* mutantında görülen küçülmüş alfa lobu..... 94



# 1. GİRİŞ

Lokomotor davranış ve açlık direnci canlının hayatını devam ettirebilmesi için oldukça büyük öneme sahip iki kantitatif özelliktir. Lokomotor davranış besin arama, predatörden kaçma, savunma ve çiftleşme gibi canlı için hayati önem taşıyan davranışları kapsar. Açlık direnci ise canlının besin yokluğunda dayanma kapasitesini gösteren bir özelliktir. Besin kıtlığı doğal şartlar altında hayvanların karşılaştığı en yaygın ve en önemli çevresel strestir. Bu strese karşı gösterilen dayanma yeteneği önemli bir uyum başarısı karakteri olarak kabul edilir [1, 2].

İnsanda Parkinson ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklar lokomotor davranış bozukluklarıyla ilişkilendirilmiş, kardiyak fonksiyon bozukluğu, obezite gibi metabolizma bozuklukları ise açlık direnci ile ilişkilendirilmiş önemli hastalıklardır. Bu anlamda, lokomotor davranış ve açlık direncinin altında yatan genetik mekanizmanın anlaşılması hem evrim çalışmalarında hem de hastalıkların tedavisinde oldukça önemlidir [1, 3].

Lokomotor davranış çalışmalarında davranış hız ve büyüklük ile ifade edilmiş olup her ikisi de farklı genetik yapılar tarafından kontrol edilmektedir. Doğada canlılar ani değişen ortama cevap vermek durumundadır, bu bakımdan deneyimde kullandığım İrkilme-sıçrama fenotipi uyum başarısı ile ilişkilendirilebilir. İrkilme-sıçrama fenotip modeli ayrıca beyin, gen ve davranış ilişkisini temsil etmede önemlidir [1, 4, 5].

Açlık direnci çalışmalarına genel olarak bakıldığında insanda kanser ilaçlarının etkinliği üzerine yapılan çalışmalar yer almaktadır. *Drosophila*'da yapılan açlık direnci çalışmaları ise daha çok adaptif özellikler ile açlık direnci ilişkisine odaklanmıştır. Bu adaptif özellikler metabolizma hızı, uyku ve gelişim süresi gibi birçok özelliği içerir. Genelde açlık direnci çalışmalarında akut açlık kullanılmıştır [6-10].

Her iki karakteri birbiriyle ilişkilendiren doğrudan çalışmalar olmamakla birlikte aynı genler üzerinden iki karaktere ayrı çalışmalarda bakılmıştır. Örneğin, *robo* geni ayrı çalışmalarda açlık direnciyle ve lokomotor davranışla ilişkilendirilmiştir. Diğer dikkat çekici çalışmalar ise açlık periyoduna sokulan sineklerin ölmeden önce gösterdiği besin arama davranışı olarak nitelendirilen hiperaktivite üzerine yapılan çalışmalardır. Besin

arama davranışı lokomotor aktivitenin bir parçasıdır ve bu çalışmalarda davranışta görev alan genler ortaya koyulmaya çalışılmıştır [1, 4, 11, 12].

Hem açlık direnci hem de lokomotor davranış çoklu ve birbirini etkileyen genler tarafından kontrol edilir ve doğal popülasyonlarda ciddi şekilde genetik çeşitlilik gösterir. Çalışmamda kullandığım mutant soylar daha önce lokomotor davranışla ilişkisi ispatlanmış *parkin* geniyle yapılan genom çaplı ilişkilendirme analizlerine dayanmaktadır. Kullanılan 31 mutant soy yapılan genom çaplı ilişkilendirme analizleriyle *parkin* geni ile etkileştiği tespit edilmiş genler üzerine oluşturulmuştur. Tez kapsamında lokomotor davranış bakımından kontrolden farklılaşan mutant soylar daha sonra açlık periyoduna sokulmuştur. Tezimin temel amacı her iki deneyde kontrolden farklılaşan genler üzerinden, canlı hayatı için önemli iki karakter olan lokomotor davranış ve açlık direnci arasındaki ilişkiyi araştırmaktır [13].

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Lokomotor Davranış ve Açlık Direnci Arasındaki İlişki

Lokomotor davranış ve açlık direnci canlı hayatında önemli iki adaptif özelliktir. Doğada canlılar arasında oldukça değişkenlik gösteren bu iki karakter, birçok lokusun dahil olduğu oldukça kompleks genetik yapıya sahiptir. Bu iki karakter daha önce birbiriyle ilişkilendirilmemiştir, fakat gen bazında çalışmalar mevcuttur. Çalışmalardan biri lokomotor reaktivite açısından aday genler üzerine odaklanmakla birlikte yabani popülasyonlarla gerçekleştirilmiştir. Aynı popülasyondan gelen yüksek ve düşük reaktivite gösteren bireyler, laboratuvar ortamında kendileştirilmiş olup, 25. jenerasyonda yüksek reaktivite gösteren ve düşük reaktivite gösteren soylar elde edilmiştir. Elde edilen farklı reaktivite seviyelerine sahip soylar arasında açlık direnci bakımından bir farklılık gözlemlenmemiştir [1].

Bunun dışında iki ayrı çalışmada aynı genin açlık direnci ve lokomotor davranışına bakılmıştır. Açlık direnci bakımından kontrolden oldukça dayanıklı bulunan *robo* geni, başka bir çalışmada lokomotor davranış ile ilişkilendirilmiş ve birçok genle etkileşimi bulunmuştur. Her iki çalışmada da gen *robo* olarak nitelendirilmiş olup, Flybase veri tabanında *robo* başlığı altında 3 ayrı gen ile (*robo1*, *robo2*, *robo3*) tanımlanmıştır. Üçü de *robo* reseptör ailesinin bir üyesini kodlar ve akson morfogenezinde rol alır [4, 11, 14, 15].

Açlık ile lokomotor davranışı birlikte ele alan en dikkat çekici çalışmalar, açlık durumunda canlının gösterdiği yüksek aktiviteyi baz alan çalışmalar olmuştur. Bu yüksek aktivite hiperaktivite olarak nitelendirilmektedir. Hayatta kalmalarına yetecek kadar besin varlığında birbirine yakın lokomotor aktivite sergileyen sinekler, hayatta kalmalarına yetmeyecek yoğunluktaki besin miktarlarında hiperaktivite sergilemişlerdir, dolayısıyla gösterilen hiperaktivite besin yokluğundan ziyade açlık durumu ile açıklanmaktadır. Açlık sonrası gösterilen hiperaktivite yiyecek veya yiyecek izleri (koku vs) bulunduğunda azalma göstermiştir, bu nedenle gösterilen hiperaktivitenin besin arama davranışı olduğu sonucuna varılmıştır. Besin arama davranışı lokomotor davranış kapsamına girmektedir. Yapılan gen bazında çalışmalarla açlık sonrası hiperaktivitede değişikliğe sebep olan genler tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan *SLC5A11* geni merkezi sinir sisteminde besin içeriğinin anlaşılmasında rol almaktadır [12].

Açlık ve açlıkla indüklenen besin arama davranışına *takeout* geni üzerinden video-izleme protokolü kullanılarak bakıldığında (kademeli şekilde aç kalmış dişi ve erkek bireylerin 5 saat içerisinde katettikleri mesafe ve aktivite baz alınmıştır), *takeout* mutantları hem dişide hem de erkekte kontrol soyuna göre az hareket etmiştir. Ek olarak, doğal popülasyonlarda lokomotor aktivite bakımından erkek ve dişi bireyler arasında eşeyssel dimorfizm gözlemlenmişken, *takeout* mutantlarında bu farklılık gözlemlenmemiştir. Bu durumun juvenil hormon seviyesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. *Takeout* geni juvenil hormon bağlayıcı proteini kodlar, sirkadiyen ritim ile yeme davranışı arasındaki bir bağlantı olarak tanımlanır ve açlık durumunda ifade edilir. Ayrıca yapılan çalışmalarla 16 saat aç bırakılan *takeout* mutantları besin varlığında doğal popülasyonlar kadar besin alımı gerçekleştirmemiştir [16].

*TβH* (tiramin beta hidroksilaz) oktopamin sentezinde önemli bir enzimdir. Açlık durumunda görülen hiperaktivite *TβH* mutantlarında görülmemiştir. Aynı durum *Tdc2* (tirozin dekarboksilaz) mutantlarında da vardır. Her iki gen de oktopamin oluşma yollarında çalışır, dolayısıyla açlık durumunda gösterilen hiperaktivitede oktopamin hormonu merkezde durmaktadır. Oktopamin adipokinetik hormon (AKH) tarafından aktive edilir. Adipokinetik hormon metabolik nöropeptittir ve birçok böcekte yağ hücrelerinden elde edilen enerji substratlarının mobilizasyonunda aracı görevindedir. *Akh* geniyle yapılan çalışmalar, *Akh*'in hem hypertrehalosemiye (yüksek trehaloz seviyesi) neden olduğu hem de hyperlipemia'yı (yüksek yağ seviyesi) indüklediği görülmüştür. Adipokinetik hormondan yoksun sineklerde açlık sonrası hiperaktivite görülmemekle birlikte açlık direnci bakımından kontrolden oldukça uzun yaşamışlardır [12, 17].

Bu zamana kadar yapılan çalışmalar açlık direnci ve lokomotor davranış ilişkisini doğrudan ortaya koyan çalışmalar değildir. Bu açıdan Genel Bilgiler kısmında iki karakter ayrı başlıklar altında anlatılacaktır.

## **2.2. Locomotor Davranış**

### **2.2.1. Locomotor Davranış ve Evrimsel Önemi**

Locomotor davranış besin bulmak, çiftleşmek, predatörlerden kaçınma, alan savunması ve strese karşı cevap gibi evrimsel olarak organizmanın varlığı için önemli birçok davranışı

kapsar [1]. Örneğin; *Drosophila*'da dişilerin lokomotor aktivitesindeki varyasyonlarından birisi olan kanat sallama büyüklüğü, eşleşme uyarımında etkilidir. Bu davranıştaki varyasyonlar canlının varlığını sürdürmesi için oldukça önemlidir [18, 19].

Lokomotor davranış çevreden, sosyal etkileşimlerden etkilenen oldukça karmaşık bir karakterdir. Evrimsel öneminin yanı sıra birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir [1]. Kompleks bir davranış olan lokomotor davranışın genetik analizi model organizmalarla kolaylaştırılmıştır. Kantitatif karakter lokuslarını haritalamak için model organizmalarla çalışmak oldukça önemlidir. Örneğin *Drosophila melanogaster* kantitatif genetikte kullanılan ilk model organizmadır [20] [21]. *Drosophila*'nın kısa jenerasyon süresine sahip olması, genomunun küçük olması, laboratuvar ortamında çaprazların ve kendileştirmenin görece kolaylığı birçok kantitatif karakterin çalışılmasını olanaklı kılmıştır [22]. Bu kantitatif karakterler alkol duyarlılığı, açlık direnci, besin alımı veya uyku gibi birçok karakter olabilir [23]. Ayrıca lokomotor davranış evrimsel olarak canlılar arasında oldukça korunduğundan *Drosophila* gibi model organizmayla çalışmak oldukça mantıklı görünmektedir [24].

### **2.2.2. Locomotor Davranış Olarak İrkilme-Sıçrama Davranışı**

Canlıların değişen ortama verdikleri cevap genelde aktivitenin hızı veya büyüklüğüyle gösterilmiştir [1]. Değişen ortama verilen cevaba reaktivite denmektedir ve canlının normal aktivitesi ile reaktivite birbirinden ayrı sistemler tarafından düzenlenmektedir. Kaotik ortama verilen cevap fenotipte farklı şekillerde skorlanabilir, örneğin aktivitenin hızı, canlının belirli bir besine olan uzaklığı bu fenotipler arasında yer alabilir [25][26].

Canlılar hayatta kalabilmek için doğada çevrenin ani değişimlerine ve tehlike durumuna karşılık hızlı cevap üretmek zorundadır [4]. İrkilme hareketi bu açıdan değerlendirildiğinde canlının uyum başarısıyla ilişkilendirilir [5]. İrkilme refleksi canlı hayatının ilk evrelerinde bile gözlemlenebilir. Bebeklik döneminde moro refleksi ile birlikte ortaya çıkar, moro refleksi kaybolduğunda daha net bir şekilde görülür. Bebeklerde yüz buruşturma, göz kırpma, istemsiz baş esnetme gibi farklı şekillerde kendini gösterebilir. Patolojik olarak abartılı irkilme refleksi, normal aktiviteleri olumsuz etkileyebilir, sık sık düşmeye ve nefes darlığı gibi sıkıntılara neden olur. Bu patolojik durum irkilme anomalisi veya hiperekpleksia olarak adlandırılır. Hiperekpleksia normal tepkiden fazla gösterilen irkilme cevabı olarak minör şekilde veya kas sertliği gibi majör şekilde ortaya çıkabilmektedir

[27]. Anormal irkilme davranışı şizofreni gibi birçok nörolojik hastalıkla da ilişkilendirilmektedir, bu yüzden hastalık çalışmalarında da irkilme-sıçrama yanıtları oldukça önemlidir [5, 28].

Davranış genetiğinde genomun sinir sistemini yönetmesi ve davranış olarak karşımıza çıkması hala çalışmalarda kritik bir zorluk oluşturmaktadır. Bu anlamda irkilme-sıçrama davranışı ilgi çekici bir davranışsal modeldir. Model beyin, gen ve davranışın birbirleriyle olan etkileşimini anlamaya izin verir. İrkilme-sıçrama davranış modeli ile yapılan çalışmalar nöral sistem hakkında oldukça fazla bilgi sunmaktadır. *Drosophila melanogaster*'de irkilme-sıçrama çalışmaları, ilerleyen bölümde ayrıntılı bahsedilecek olan aynı genetik kökenli bireyler üzerinde yapılan kontrollü çalışmalarla, nöroanatomik çalışmaların birlikte yapılmasını olanaklı kılabilmıştır. Bu durum davranışın genetik açıdan birçok yönüne bakmamızı sağlar [4].

İrkilmeyle indüklenen lokomotor davranış oldukça poligenik olmakla birlikte yüksek epistasi sergiler. Canton-S genetik arka planına sahip ve doğadan izole edilmiş soylarda *P* element mutasyonları ile irkilmeyle indüklenen lokomotor davranışa bakıldığında, genler arası oldukça yüksek epistasi tespit edilmiştir. Epistatik etkileşim yönü, mutant fenotiplerini baskılamak yönünde gerçekleşmiştir. Doğadan izole edilen soylarda epistasi bakımından yüksek varyasyon vardır. Bu durum tek tek mutasyonların etkilerini bastırmak veya artırma bakımından oldukça yüksek bir evrimsel potansiyeli işaret etmektedir. Epistatik ilişkileri hesaba katan çalışmalar, irkilme davranışının altında yatan karmaşık genetik yapıyı anlamamızda oldukça önemlidir. Bu türden yapılan çalışmalar güçlü seçim altında kalan özelliklerin genetik kanalizasyonunu anlatan, baskılayıcı epistasiden bahseden hipotezlere ilişkin güçlü ampirik destek sağlar. Baskılayıcı epistasi göz ardı edildiğinde kantitatif karakter lokuslarının ana etkilerini anlamlandırmak güçleşir [29].

### **2.2.3. Genom Çaplı İlişkilendirme Analizleri**

Davranışlar, birden fazla genin etkili olduğu ve genom-çevre etkileşimlerine tabi olan kantitatif özelliklerdir. Davranış genetikçilerinin çalışmalarındaki odak genom ve sinir sistemi arasındaki yapıyı ortaya çıkarmaktır. Erken çalışmalar, tek tek genlerin davranışlar üzerindeki etkilerini analiz etmeye odaklanmıştır, fakat bu durum karmaşık yapıları anlamada yetersizdir. Bu nedenle davranış çalışmalarında baskın olan iki perspektiften söz edebiliriz; nörobilim perspektifi ve genetik perspektif. Nörobilim perspektifi davranışın



sinir sisteminin bir ekspresyonunu temsil ettiğini söylerken genetik perspektif, davranışın kompleks olduğunu, sosyal ve çevresel etkenler, genetik arka plan gibi bir çok durumun etkileşiminin söz konusu olduğunu öne sürmektedir [30, 31].

Geçmişte genetik varyasyonla davranışın nöral düzenlenmesine odaklanan “her seferinde bir gen” yaklaşımı diye adlandırılan çalışmalar ortaya koyulmuştur. Bu türden çalışmalar önemli katkılar içermekle birlikte günümüzde davranışı etkileyen genlerin pleiotropik etkileri olduğu görüşü hakimdir, ayrıca doğada herhangi bir özelliğin evrimini veya gen-gen etkileşimini anlamada yetersiz bir bakış açısıdır. Genom çaplı ilişkilendirme ( Genome Wide Association – GWA) analizleri genlerin epistatik ve pleiotropik etkilerini ortaya koymakta oldukça etkili bir yöntemdir [4].

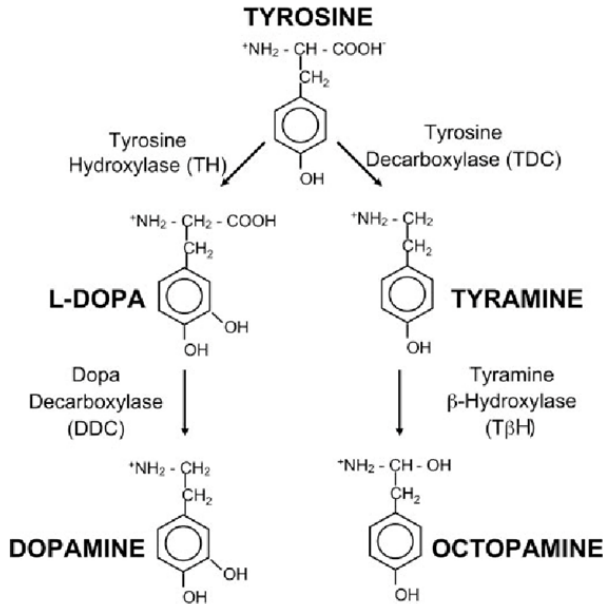
Genom çaplı ilişkilendirme analizleri, genom boyunca karakter üzerindeki olan varyantları karşılaştırmalı olarak çalışmak için kullanılan bir çalışma yöntemidir [32]. GWA uygulamaları doğal popülasyonlardaki kompleks davranışların veya hastalıkların altında yatan genetik varyasyonları ortaya koyar. Günümüzde hem insanda hem de *Drosophila*'da genom çaplı ilişkilendirme analizleri yapılmaktadır. *Drosophila melanogaster* karmaşık karakterlerin genetik yapısını değerlendirmek için değerli bir model organizmadır. GWA çalışmaları tüm genomu sekanslanmış, laboratuvar ortamında kendileştirilmiş *Drosophila melanogaster* soylarıyla çalışılarak uygulanmıştır. Bu türlü çalışmalarda fonksiyonu tam olarak bilinmeyen transkriptler de dâhil olmak üzere çok fazla yeni lokus ve gen tanımlanmıştır [4, 33, 34].

DNA düzeyindeki varyasyon analizleri ile organizmal fenotipik varyans analizleri kombine edilerek kompleks özelliklerin gen etkileşim yapılarını anlayabilmekteyiz. Temel evrimsel ilkelerin korunmasına dayanarak, *Drosophila melanogaster* ile yapılan çalışmalarda çıkan görüşler insan kantitatif özelliklerine ve hastalıklarına bir bakış açısı getirebilmektedir. Kontrol edilemeyen genetik arka plan, kontrol edilemeyen çeşitli çevresel etkenler, davranışta fenotipik ölçümlerin zorluğu, insan genomunda bağlantı dengesizliğinin kapsam zorluğu gibi nedenlerden dolayı insan genetik çalışmalarının sınırlayıcı bir durumu söz konusudur [5].

## 2.2.4. Lokomotor Davranışı Etkileyen Önemli Nörotransmitterler ve Genler

Parkinson lokomotor davranış bozukluğuyla ilgili önemli bir hastalıktır.[35]. Hücre stoplazmasında übikitinlenmiş proteinlerin birikmesi, lewy cisimciklerinin birikmesinin hastalığa yol açtığı düşünülmektedir. L-dopa kullanımıyla hastalığın ağır semptomları hafifletilebilir [36].

*Drosophila*'da tirozin, tirozin hidroksilaz enzimiyle L-dopa'ya dönüşür sonrasında dopa dekarboksilaz enzimiyle dopamin oluşur [37]. Yapılan çalışmalarda farklı dopamin seviyelerinin lokomotor davranışı değiştirdiği ortaya koyulmuştur [38]. Aktif soylarda farmakolojik olarak artan dopaminin düşük aktiviteyeyol açtığı gösterilmiştir. Bu ilişki Parkinson hastalığının önleyici tedavilerinde önemli bir yerde durmaktadır [39].



Şekil 2.1. Dopamin, oktopamin ve tiramin oluşmasında görev alan enzimler [40]

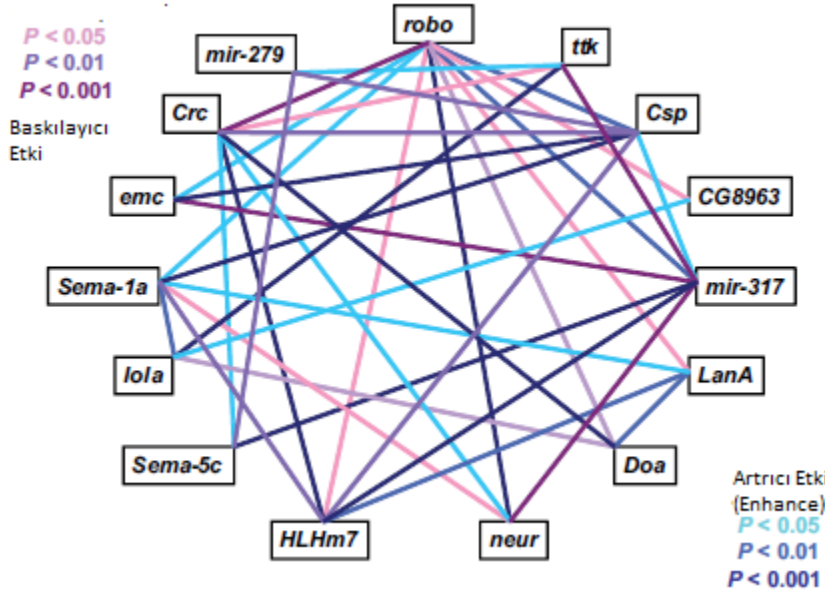
*Tirozinaz 1 (tyr1)* mutantları düşük dopamin seviyesine ve artmış spontan lokomotor aktiviteye sahiptir [41]. Pendleton ve arkadaşları 2002'de *pale* mutasyonlarını düşük lokomosyonla ilişkilendirmiştir [42] [43].

Lokomotor aktivitede diğer önemli nörotransmitterler; GABA (gama-aminobütrikasit) ve serotonin molekülleridir [44] . Dişi *Drosophila melanogaster*'lere dışardan GABA transport inhibitörlerle verildiğinde, lokomotor aktiviteyi düşürdüğü, jeotaksi

bozukluklarına yol açtığı tetiklediği görülmüştür. Gözlenen bu ilişki omurgalı çalışmalarıyla da paralellük göstermektedir [45].

Oktopamin ve tiramin omurgasızlarda önemli düzenleyici nörotransmitterler olarak karşımıza çıkmaktadır. *Drosophila*'da, ektopik olarak tetiklenen oktopamin salınımının, sürekli olarak zayıf ve aktif hayvanlara yol açtığı gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, tiraminin, tam tersi bir etkisi vardır. Oktopamin kas performansını artırırken, tiramin genel olarak inhibitör etkiye sahiptir. *Drosophila* larvası üzerine yapılan çalışmada yetiştikine benzer şekilde oktopamin ve tiramin üzerine antagonistik ilişkiler bulunmuştur. Oktopaminin ayrıca hareket üzerine ilginç bir yönü de açlık zamanında ortaya çıkan besin arama davranışı ile ilişkilendirilen hiperaktivitedir. Oktopaminin aracılık ettiği artan fiziksel aktivite, açlık durumunda da bir stres hormonu olarak işlev gördüğünü gösterir [12, 46, 47].

*P* transpozon elementi kullanılarak oluşturulan eş izogenik genetik arka plana sahip mutasyonlarla yapılan çalışmada, 720 soy incelenmiş olup, 267 tanesinin düşük irkilme-siçrama fenotipi gösterdiği tespit edilmiştir. Düşük skor sergileyen genlerden biri olan *Forkhead box O (foxo)* geni açlık direnci ile daha önce ilişkilendirilmiştir. Bahsedilen çalışmanın devamında 267 soy hattı içerisinde seçilen 15 soy birbirleriyle çaprazlanarak, olası epistatik etkileşimler araştırılmıştır. Bu genlerin birçoğu sinir sistemiyle ilişkili genler olmakla birlikte yüksek epistasi göstermiştir. 15 soy için yapılan epistatik ilişki sonuçları aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. Seçilmiş 15 soy içerisinde olan *robo*, merkezi bir önem taşımaktadır [4, 9].



Şekil 2.2. Düşük irkilme-sıçrama davranışıyla ilişkilendirilmiş genlerin birbirleriyle çaprazlanması sonucu gözlemlenen epistatik etkilerin özet gösterimi [4]

### 2.3. Açlık Direnci ve Evrimsel Önemi

Stres, bir organizmanın uygunluğunu azaltan herhangi bir çevresel faktör olarak tanımlanabilir. Stresin sonuçlarını hafifletmek için geliştirilen adaptasyonlar doğal seçilimin en önemli kaynaklarından biridir [8]. Doğal ortam sürekli değiştiğinden, tüm organizmalar değişen çevreye uyum sağlamak ve stres türlerine tolerans kazanmak zorundadır. Bir dizi çalışma, oksidasyon ve sıcaklık streslerine karşı geliştirilen adaptasyonun olası mekanizmalarını ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalar çoğunlukla bu streslere yanıt veren sinyal yollarının tanımlanmasına odaklanmıştır [9].

Besin kıtlığı, doğal koşullar altında hayvanların karşılaştığı en yaygın çevresel stres faktörlerinden biridir [2]. Canlılar doğada yetersiz besin dönemleriyle mücadele etmek zorundadır. Yiyeceklerin bol görüldüğü durumlarda bile, belirli besinlerin mevcudiyeti ve toksik ikincil kimyasallarla baş etme ihtiyacı nedeniyle besin sınırlı olabilir. Besin yokluğuna karşı gösterilen dayanma yeteneği önemli bir uyum başarısı karakteridir. Kronik ve akut gıda kıtlığına dayanma kapasitesi, hayvanların yetersiz beslenmenin zararlı sonuçlarının üstesinden gelmesini sağlayan ekolojik olarak önemli bir özelliktir [8, 48, 49].

Açlık direnci ve fizyolojik bağıntıları, beslenme, çiftleşme gibi sosyal etkileşimler, ortam sıcaklığı ve yaş gibi çeşitli iç ve dış faktörlerle değişebilir [50-52]. Açlığa karşı geliştirilen

fizyolojik adaptasyonlar, evrim çalışmalarının ve açlığın insan sağlığı üzerine etkilerini araştırma çalışmalarının ilgi konusudur. Bu çalışmalar, hücre içi sinyalleşmeden, yaşam öyküsü modellerine kadar fenotipin farklı seviyelerindeki değişiklikleri içerebilir [3, 53, 54]. Açlık direnci ayrıca hareket, kardiyak fonksiyonu gibi diğer özelliklerle de bağlantılıdır [12, 55]. Açlık direncini, model fenotip olarak kullanmanın görece kolaylığı, kendi genetik mekanizmalarının incelenmesine olanak vermiş ve diğer canlı özelliklerinin altında yatan mekanizmalar hakkında bilgi sağlamıştır [56].

Açlık direnci çoklu ve birbirini etkileyen genler tarafından kontrol edilen, kantitatif bir özelliktir. Doğal popülasyonlarda ciddi şekilde genetik çeşitlilik gösterir. Bu genetik varyasyon, üreme başarısını, hayatta kalma başarısını etkiler. Örneğin; mayalar, bakteriler ve nematodlar açlık dönemlerinde morfolojilerini değiştirerek pasifleşirler ve besin yeniden ortamda bol bulunana kadar üreme aktivitelerini durdururlar [57, 58].

Artmış açlığa karşı direnç diğer stres dirençleri ile pozitif bir ilişki gösterebilir. Örneğin, susuzluk stresi, ömür uzunluğu, gelişim süresi açlıkla pozitif korelasyon gösteren stres dirençleridir. Doğurganlıkla ise negatif bir korelasyon göstermektedir [59]. Bu korelasyonlar fenotipik verilere dayandığı gibi evrimsel olarak birbiriyle ilişkili ve genetik temele sahip hipotezlerdir [54]. Doğada besin kalitesinin düşmesi veya kalabalıklaşmadan kaynaklı besin yokluğunda doğal seleksiyonun fizyolojilerini değiştirebilen genotipleri tercih etmesi muhtemeldir, dolayısıyla açlık direncinin bir dereceye kadar adaptif fenotipik plastisite göstermesi beklenir [8].

Açlık direnci evrimini laboratuvar ortamında gerçekleşen deneylerle çalışmak hem evrim mekanizmalarını anlamada hem de doğal popülasyonlardaki durumun nasıl işlediğine dair fikir verebilir [54]. Yapay seçimle strese dirençliliğin fizyolojik temeli, genetik varyasyonların altında yatan mekanizmalar ortaya çıkartılabilir. Örneğin; laboratuvar ortamında, besinsiz bırakılan veya uygun kaynaklarla beslenmeyen *Drosophila* türleri farklı adaptasyonlar geliştirmiştir. Çürümüş limonla beslenebilen *Drosophila* soyları, kontrol soylarına göre daha fazla yağ depolama , yavaş gelişim gösterme ve artmış vücut büyüklüğüne sahip olma eğiliminde bulunmuşlardır. Bu durum açlık direncinin fenotipik olarak oldukça plastisite gösteren bir özellik olduğunu göstermektedir [60].

Laboratuvarda yapılan bir dizi açlık direnci seçilim deneyleri *D. melanogaster* kullanılarak yapılmıştır. Genelde seçilim yöntemi olarak akut açlık kullanılmıştır. Açlığa direncin ilk laboratuvar evrim çalışması, Irvin'deki Kalifornia Üniversitesi'nden seçilen bir dizi soya dayandırılmıştır [61]. Bu oluşturulan soylar seçilime verilen yanıtlar bağlamında araştırılmıştır. Bunlar, stres durumunda hayatta kalma başarısı, fenotipik plastisite ve fizyoloji olmuştur. Akut açlık direncinin evrimsel biyolojisi, özellikle genetik ve moleküler yönleri hakkında bildiklerimizin çoğu, *Drosophila* çalışmalarından gelmektedir. Çalışma sistemi olarak *Drosophila*'nın olağan avantajlarına ek olarak, omurgalılara akut açlık dayatmanın etik ve yasal endişeleri vardır. Dahası, beslenme stresine fizyolojik yanıtın moleküler mekanizmaları, canlılarda geniş ölçüde korunmuş görünmektedir [62, 63]. Bu nedenle, *Drosophila*'dan elde edilen açlığa adaptasyonun genetiği ve fizyolojisi hakkındaki içgörüler, sadece çift kanatlılar veya böcekler için düşünülemez [8].

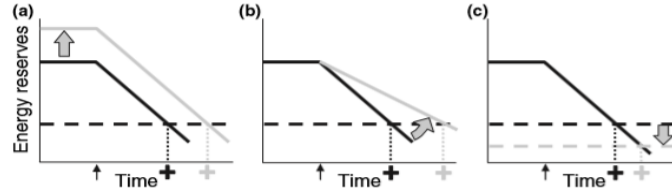
Doğal seçilim, popülasyonları zaman boyunca çok farklı stres etkenlerine karşı uyum sağlamaya yönlendirir. Bu uyarlamaları çalışmak evrim mekanizmalarını anlamada önemli bir unsurdur. Laboratuvar ortamında seçici stres etkilerini taklit ederek evrim simülasyonları yaratılabilir. Deneysel evrim, evrim teorilerini test etmede ve yeni ortamlara uyum sağlamanın fizyolojik temelini anlamada güçlü bir araç olmuştur, çünkü "Evolve and Resequence" stratejisiyle adaptasyonun genetik temeli hakkında fikir elde edilebilmektedir [64-66]. Günümüzde tüm genom veri setlerinin analiz edildiği *Drosophila* ile ömür uzunluğu, vücut büyüklüğü gibi adaptif özellikler çalışılabilmektedir [3]. Aday genler günümüzde çeşitli gen düzenleme teknikleriyle laboratuvar ortamında test edilebilmektedir [6].

### **2.3.1. Açlık Direnci İle İlişkili Adaptif Özellikler**

#### **2.3.1.1. Açlık Direnci'nin Enerji İçeriği ve Vücut Büyüklüğüyle İlişkisi**

Açlık direnci ile ilgili olarak, özelliğin gelişebileceği üç fizyolojik yol vardır; kaynak birikimi, enerji tasarrufu ve açlık toleransı. Yapılan seçilim çalışmalarında trigliseritler, trehaloz, diğer şekerler ve çözünen protein dahil olmak üzere makromoleküllerin çoğu, seçilimin bir sonucu olarak bol miktarda artmıştır [54]. Yabani popülasyonlardaki açlık direnci, birçok coğrafi aralıkta kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve sıklıkla, sineklerin lipid veya enerji içeriği ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Şekil 2.3'de açlık

direncini artırmanın yolları gösterilmiştir. Bunları enerji kaynaklarını artırmak, kaynak kullanım oranını azaltmak ve hayata kalmak için gerekli enerji içeriğini düşürmektir [7].



Şekil 2.3. Açlık direncini artırmada kullanılan 3 anayol; (a) enerji kaynağını artırma, (b) kaynak kullanım oranını azaltma, (c) minimum enerji içeriğini düşürme [8]

*Drosophila*'da açlık direnci çalışmalarının hepsinde ortak olarak gösterilen temel mekanizma artan enerji rezervleridir ve en önemlisi olarak lipit depoları gösterilmektedir [48, 67]. Açlık direnci seçilimi vücut kompozisyonunu (artan trigliserit) ve lipit biyosenteziyle ilişkili enzimleri değiştirir [54]. Harshman ve ark. (1999a), açlıkla seçilmiş soylarda lipit biyogenezi ile ilişkili enzimlerin aktivitesinde artış gözlemlemiştir [60].

Lipit içeriği ve açlık direnci ayrıca ömür uzunluğuyla seçilmiş soylarda da paralel olarak değişmektedir. Açlık direnci altındaki lipit metabolizmasındaki değişiklikler, larva aşamasında gerçekleşir. Pupadan çıkış sırasında açlığa karşı dirençli sineklerde oldukça yüksek lipit depoları vardır. Bununla birlikte, açlığa dirençli soylar, erken yetişkinlik döneminde lipit rezervlerini artırmaya devam etmektedir [8, 51].

Lipit rezervlerindeki artış aynı zamanda protein bakımından yetersiz diyetle de indüklenebilmektedir [8]. Protein kaldıraç hipotezine göre, bir organizma tarafından tüketilen besin miktarı diyetdeki protein içeriği tarafından belirlenir, çünkü birçok türün sindirim düzenleyici mekanizmaları proteini, karbonhidrat veya yağa göre önceliklendirir. *D. melanogaster*'da protein alımının, karbonhidrat alımına göre öncelikli olduğuna dair bazı kanıtlar, özellikle yüksek protein / karbonhidrat oranlarına sahip diyetlerle sınırlandırıldığında vardır. Örneğin *Drosophila* ile yapılan bir çalışmada besin ortamında maya miktarı ile yumurta üretimi arasında pozitif korelasyon görülürken, açlık direnci ve ömür uzunluğu arasında negatif bir korelasyon görülmüştür [68]. *D. melanogaster*'daki protein kaldıraç hipotezinin geçerliliğini doğrulamak için kimyasal olarak tanımlanmış daha fazla diyetle deneylerin gerçekleştirilmesi gerekmektedir [69].

Lipit rezervindeki artış artan açlık direnci ve uzun ömürle ilişkilendirilmektedir fakat bu durumun artan yağ asidi anabolizmasından mı, azalan yağ asidi katabolizmasından mı, yoksa ikisinin kombinasyonundan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. *TAG-lipaz* mutant sineklerle yapılan çalışmada düşük yağ asidi katabolizması yüksek lipit içeriğiyle sonuçlanmıştır. *TAG-lipaz* mutantları kontrole göre açlığa daha dirençli çıkmıştır [70].

Bununla birlikte, lipit rezervleri ve açlık direnci arasındaki ilişki her zaman aynı sonucu vermemiştir. Örneğin, Hoffmann ve ark. (2001), yabancı popülasyonlardan türetilen tek dişi soy hatları (isofemale line) arasında lipit içeriği ve açlık direnci arasında herhangi bir korelasyon bulamamıştır. Baldal ve ark. (2005), kalabalık koşullar altında larvaların yetişkin yağ içeriğini, açlık direncini iyileştirmeden artırdığını gözlemlemiştir. Özetle, daha fazla rezerv depolamak, açlık deneylerinde ortak bir adaptasyondur, ancak daha yüksek lipit içeriği otomatik olarak daha fazla açlık direncine yol açacağına dair görüş kesin değildir [8, 71, 72].

Açlık çeken bir popülasyondaki bireyler benzer yaşam geçmişlerine sahip olsalar dahi aynı anda ölmezler. Açlığa direnmek için canlılar kaynaklarını vücutlarında depolarlar ve vücut büyüklüğü arttıkça canlı o kadar fazla kaynak taşır, buradaki önemli nokta canlının vücut işlevlerini de yerine getirmesi için bir enerji ayırması gerektiğidir. Bireyler arası enerji rezervlerini harcamada ve biriktirmede oldukça değişkenlik söz konusudur [73].

Organizmaların açlığa direnme kapasitesi enerji tüketme oranıyla ve açlık başlangıcında mevcut olan depolanmış enerji rezervlerinin miktarı (Şekil 2.3.a) ile belirlenir [69]. Büyük vücut genelde açlığa dirençli soylarda görülmüştür. Artan vücut büyüklüğü, strese toleransı teşvik eden uyum başarısıyla ilgili bir özelliktir. Bu artan kütleyle gelişimsel aşamalarda da bakılmış olup, artan kütleinin *Drosophila* gelişiminin 3. aşamasında başlayıp ergin evreye kadar devam ettiği bulunmuştur. Açlığa karşı dirençli bulunan soylarda gıda tüketimi azalmıştır, buna karşın yapılan larval çalışmalarda besin tüketimi artmıştır. Bu bulgular, açlık direnci seçiliminin larva ve ergin dönemlerinde gıda tüketimi üzerinde farklı etkileri olduğunu göstermektedir. Açlıktan seçilen larvalarda artan gıda tüketiminin, artan beslenme dürtüsünün bir sonucu olması veya genel olarak daha büyük vücut boyutlarına sahip olması ile ilişkilendirilebilir [6].



Kontrol soylarına göre 2 kat lipit depolayan açlıkla seçilmiş popülasyonlarda obezite grlmştir. Bu gelişen obezitenin 3. larva dönemindeki bir gecikmeden ortaya çıktığı ne sürülmektedir [3]. Bunun yanı sıra vücut büyüklüğü ve açlık direnci arasındaki ilişkiye dair farklı sonuçlar bulan çalışmalar da mevcuttur. Lipit: yağsız vücut oranı *D. melanogaster*'de açlık direncinin en güvenilir öngörücüsü olarak düşünülür. Açlık direnci, lipit: yağsız vücut oranı ile pozitif korelasyon gösterirken, vücut kütlesi arasında tamamen zıt bir ilişki bulunmuştur. Açlık direncinin vücut kütlesiyle olumsuz bir şekilde ilişkili olduğu bulgusu, böceklerde büyük vücut büyüklüğünün veya kütlenin pozitif bir açlık direnci göstergesi olduğu şeklindeki uzun süredir kabul edilen varsayımın geçerliliğini sorgulanmasına neden olmaktadır [69].

### 2.3.1.2. Açlık Direnci ve Uyku Düzenlenmesi

Uyku, enerji alımı / harcama homeostazını düzenleyen bir davranıştır [46]. Sinekler, yiyecek bulunabilirliğine ve iç enerji depolarına göre uyku ve aktiviteyi düzenler. Açlık çeken böcekler ve kemirgenler, muhtemelen yiyecek arama davranışını başlatmak için uykuyu bastırır ve aktiviteyi artırır. Birden fazla *Drosophila* türüne ait yüksek derecede kendileştirilmiş soylarla yapılan çalışmalarda sineklerin, muhtemelen yiyecek aramak için, uykuyu baskılayarak açlığa yanıt olarak uykuyu akut bir şekilde düzenlediği grlmştir [7].

Açlıkla uyku arasında pozitif bir korelasyon vardır [6]. Doğal popülasyonlarla yapılan çalışmalarda açlığa dirençli sineklerde artan uyku gözlemlenirken, susuzluğa dirençli sineklerde aynı durum gözlemlenmemiştir. Bu durum uzun süreli uykunun açlık stresine adaptif bir tepkisi olarak yorumlanabilir ve uyku ile besin bulunabilirliği arasındaki evrimsel ilişkiyi anlamamızda önemli bir model olarak ortaya çıkarır. *Drosophila melanogaster*'in doğal popülasyonları, coğrafi konuma, besin varlığına ve evrimsel geçmişe göre farklı açlık dirençleri sergiler. Açlığa dirençli sineklerde artan trigliserit seviyesi, susuzluğa dirençli sineklerde gelişmiş glikojen depoları bulunmuştur. Bu durum farklı fizyolojik adaptasyonları işaret etmektedir [69]. Seçilmiş sineklerde hem gündüz hem de gece uykusu önemli ölçüde artmıştır, bu da açlık direnci seçiminin uzun uyuyan sinekleri destekleme olasılığını artırmaktadır [7].

Uyku süresi ve uykuda gecikme, hem oktopamin hem de tiraminin kontrolü altındadır. Oktopaminin, pars intercerebralis'in insülin üreten hücreleri üzerinde bulunan OAMB

reseptörünün aracılık ettiği uyanıklığa teşvik edici bir etkisi vardır [46]. Uyku, gelişim boyunca ikinci evre *Drosophila* larvalarında karakterize edilmiştir. Bu sonuçlar, artan uykunun bir sonucu olarak enerji korunumunun larva aşamalarında da meydana gelme olasılığını artırmaktadır [6].

### **2.3.1.3. Artan Gelişim Süresi ve Metabolizma Hızının Azalması**

Açlıkla seçilmiş sineklerde artan gelişim süresi de bir diğer önemli özelliklerden biridir. Gecikmiş gelişim, sineklerin uzun dönemlerinde, enerji depolarını biriktirmesine izin verir. *D. melanogaster* larvaları, larva gelişimi sırasında 4 gün boyunca vücut boyutlarını yaklaşık 200 kat artırır, bu durum gelişim hızındaki küçük değişikliklerin bile yetişkin vücut boyutunu önemli ölçüde etkilediğini gösterir. Gelişim zamanlamasının ana düzenleyicisi steroid hormon 20-hidroksiyekeidon'dur. Bu hormon salınımında oluşabilecek değişimler doğrudan gelişim süresini etkiler [6, 74]. *Drosophila* da dahil olmak üzere hayvanlar, açlık koşulları altında metabolizma hızını düşürür. Gelişim süresinin uzaması ve azalmış metabolizma hızı enerji koruma mekanizmaları olarak düşünülebilir [75]. Metabolizma hızını düşürerek açlığa karşı direnç gösterebildiklerini öne süren hem ergin hem de larval dönem çalışmalar vardır [8, 76]. Bunun yanı sıra farklı açlığa dirençli *Drosophila* popülasyonlarının erginlerinde metabolizma hızına bakılmış, fakat seçilimin metabolizma hızı üzerine etkisi görülmemiştir [77].

### **2.3.1.4. Açlık Direnci ve Sıcaklık**

Açlık direnciyle bir diğer korelasyon gösteren özellik sıcaklıktır. Yiyecek yoksunluğu sırasında yaşanan yüksek sıcaklık ve açlık direnci arasındaki negatif ilişki, *Drosophila* türleri, sivrisinekler, kelebekler dahil birçok böcek ile yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Yapılan bir çalışmada 18 derecede yetiştirilen sineklerin 23 derecede yetiştirilenlere oranla azalmış açlık direnci gösterdiği bulunmuştur. Soğukta yetiştirilen sineklerde artan metabolizma hızının ilerde açlığa daha duyarlı hale getireceğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur [8, 69].

### **2.3.1.5. Açlık Direnci ve Doğal Popülasyonlar Arası Klinal Varyasyonlar**

*Drosophila*, doğal habitatlardaki klinal popülasyonlardan anlaşıldığı üzere, açlık direnci için bol miktarda genetik varyasyon barındırmaktadır. Bununla birlikte, farklı kıtalardan kaynaklanan coğrafi popülasyonlar, açlık direnci için karşılaştırıldığında klinal değişiklik

kalıpları tutarsızdır. Açlık direncindeki enlemsel varyasyonlar, Kuzeydoğu Amerika popülasyonlarında belirgindir, ancak Güney Amerika'daki *D. melanogaster* popülasyonlarında aynı durum görülmemektedir. Evrimsel yörüngeler açlık direncini kısıtlamış olabilir, ancak sonuç genellikle popülasyonlar ve türler arasında farklılık göstermiştir [76].

Doğal popülasyonlarla yapılan çalışmalarda farklı yüksekliklerde farklı renklenmelere sahip sineklerin açlığa ve kuruluğa karşı direnç bakımından birbirlerinden farklı olduğu bulunmuştur. Koyu renkli *Drosophila melanogaster* popülasyonları, açık renkli popülasyonlara göre daha fazla su ve karbonhidrat depolamıştır. Açık renkli *Drosophila* türlerinde ise daha yüksek bir açlık direnci görülmüş ve bu durumun daha fazla lipid depolanmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Ayrıca, koyu renkli sineklerin toplam enerji bütçesinin yaklaşık üçte ikisi karbonhidratlar tarafından sağlanmıştır. Aksine daha yüksek açlık toleransına sahip açık renkli sinekler, toplam enerji içeriğinin yaklaşık % 66'sını lipidlerden elde etmiştir. Kuru, soğuk ve dağlık bölgelerde daha yüksek trehaloz ve glikojen seviyesinin yanı sıra daha yüksek kuruma direncine sahip koyu renkli sinekler, sıcak ve daha az kuruyan alçak bölgelerde ise daha yüksek lipidlere ve artmış açlık toleransına sahip açık renkli sinekler vardır. Bu nedenle, *D. melanogaster*'in dağlık popülasyonlarında karbonhidrat ve lipid seviyeleri için karşıt klinler söz konusudur. Yabani popülasyonlarda kuruma ve açlık direnci için seçim yanıtları, *D. melanogaster*'de laboratuvarında seçilen soylara dayanan önceki raporlardan oldukça farklılık göstermektedir [78].

### **2.3.1.6. Eşeyssel Dimorfizmin ve Çiftleşmenin Açlık Direnci Üzerine Etkisi**

Organizmaların büyük kısmında eşeye özgü beslenme taleplerinde farklılıklar vardır ve bu yüzden organizmalar eşeyssel olarak açlığa karşı farklı tepkiler gösterirler. *Drosophila*'nın 15 farklı türüyle çalışılmış ve cinsiyete özgü açlık direnci modelleri kurularak bu durum kapsamlı olarak araştırılmıştır. *D. melanogaster*'de açlık direncindeki eşeyssel dimorfizm soy, çiftleşme durumu ve yaşa bağlı olarak önemli ölçüde farklılıklar göstermiştir. Çiftleşme durumu göze alındığında çiftleşmemiş erkek ve dişi *D. melanogaster* arasında açlık direnci karşılaştırıldığında iki birbirinden farklı sonucu bulan çalışmalar karşımıza çıkmaktadır. Çalışmaların bir kısmı çiftleşmemiş erkeklerin dişilere göre açlığa daha dirençli olduğunu gösterirken, bir kısmı da tam tersi durumun söz konusu olduğunu iddia etmektedir. Bunun yanı sıra herhangi bir ilişki bulamayan çalışmalar da vardır [79-83].

Çiftleşme sonrası dişi *D. melanogaster*'de açlık direncinin artmasındaki temel sebep olarak, dişide yavru bakımı için gıda alımının artması görülmektedir. Çiftleşmiş dişilerde artan gıda alımının, diğer böceklerde olduğu gibi yumurta üretimi için artan beslenme taleplerinden kaynaklanması muhtemeldir. Çiftleşme sırasında dişilere aktarılan bir erkek seminal sıvı peptidi olan seks peptidi, uzun zamandır dişileri besin alımını artırmak için tetikleyen önemli bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir. Bu peptid dişi *D. melanogaster*'de yumurta üretimini uyararak besin alımını artırır ve cinsel alıcılığı baskılar. Yakın zamanda yapılan araştırmalar, bu seks peptidinin, dişi üreme sistemindeki belirli nöronları uyararak, dişileri protein açısından zengin yiyecekleri tercih etmeye teşvik ettiği ortaya koyulmuştur. Bununla birlikte, bu uyarılmış protein tercihinin, değişen beslenme ihtiyaçları tarafından yönlendirilmediği, talebe bağlı olmayan bir mekanizma tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir. Merkezi sinir sistemindeki TOR / S6 kinaz ve serotonin sinyal yollarını içeren ek bir talep aracılı mekanizmanın dişi *D. melanogaster*'da yenen yiyecek miktarını düzenlediği bilinmektedir. Protein için artan tercihe rağmen, çiftleşmiş dişilerin, tercih ettikleri diyetleri kendi kendilerine oluşturmalarına izin verildiğinde, çiftleşmemiş dişi ve erkeklere göre neredeyse iki kat daha fazla karbonhidrat tükettikleri gösterilmiştir [80, 84]. Bunun yanı sıra çiftleşme dişi *D. melanogaster*'de orta bağırsağın boyutunu önemli ölçüde artırır. Orta bağırsağın bu çiftleşme sonrası yeniden şekillenmesi, yutulan besin maddelerinin kullanım verimliliğini artırarak dişi *D. melanogaster*'in daha fazla enerji kazanmasını sağlar. Çiftleşmeden sonra salınan juvenil hormon *D. melanogaster*'de lipit metabolizmasına dahil olan genlerin ekspresyonunu artırır. Yakın zamanda çiftleşmenin juvenile hormonu etkisi yoluyla dişi *D. melanogaster*'de orta bağırsağın boyutunu artırdığı gösterilmiştir [85].

Lipitler böcekler için oldukça önemlidir. Enerji depolamak için kullanırlar ve çiftleşmiş dişilerde artan besin alımı lipit seviyelerini artırır. Gıda boyaları kullanılan deneylerde çiftleşmiş dişilerin, çiftleşmemiş dişilere göre 1.65 kat daha fazla yemek tükettiği ve 1.54 kat daha fazla lipit biriktirdiği gözlemlenmiştir [8, 52, 80].

Çiftleşmenin ve bunun sonucunda yumurta üretimindeki artışın, *D. melanogaster* de dahil olmak üzere birçok organizmada hayatta kalma açısından maliyetli olduğu yaygın bir şekilde kabul edilmektedir. Lipit: yağsız vücut oranı enerji depolama ve harcama dengesini temsil eder. Bu oran açlık direncinin bir göstergesi olarak kullanılmıştır. Daha yüksek lipit: yağsız vücut oranlarına sahip çiftleşmiş dişilerin, açlık durumunda daha uzun süre hayatta

kalmaları beklenebilir. Bu beklenti sadece yüksek enerji rezervlerine sahip olmasından kaynaklanmaz, aynı zamanda nispeten daha küçük yağsız vücut dokularına sahip oldukları için daha az enerji harcamasından da kaynaklanır. Çiftleşmiş dişi, çiftleşmemiş dişilere göre daha düşük yağsız vücut ağırlığına sahiptir. Eşleştiğinde yağsız vücut ağırlığının neden düştüğünü açıklayan mekanizma henüz açıklığa kavuşturulmasa da, yumurta gelişimi için gereken yüksek besin taleplerinin, sineği somatik büyümeden uzaklaştırmış olabileceği düşünülmektedir. Lipit içeriğinin hem fenotipik hem de genetik seviyelerde *D. melanogaster*'da yaşam süresi ile pozitif bir şekilde ilişkili olduğu defalarca gösterilmiştir, ancak lipit depolamanın ömrü uzattığı düşünülen mekanizma hala belirsizdir [80, 86, 87].

Dişi *D. melanogaster* sineklerinde, çiftleşme ve artan yumurta üretimi, oksidatif strese duyarlılıklarını da artırabilir. Muhtemelen oksidatif hasarların artması daha hızlı yaşlanmaya neden olur. Dahası, çiftleşme sırasında erkeklerden aktarılan seminal sıvı, dişilerin yaşam süresini kısaltabilir. Üreme oranlarındaki artış popülasyon için daha sonraki yaşamsal süreçlere besin ayrılamamasıyla sonuçlanacağı için, bu durum gelecekteki doğurganlık oranlarında düşüğe neden olacaktır. Bu bakış açısına dair çalışmalar yumurtalıkları alınmış veya inaktif hale getirilmiş *Drosophila* türleriyle yapılan çalışmalara dayandırılır [88, 89].

Yapılan genetik çalışmalarda önemli bir genotip etkileşimi görülmüştür. Tüm genotipler için bakıldığında çiftleşmiş dişiler, çiftleşmiş erkeklere göre daha dirençlidirler fakat bu fark genotipten genotipe değişmiştir. Erkekler ve dişiler genomlarının çoğunu paylaştıkları için, bir cinsiyetteki bir özellik üzerindeki seçilimin, diğer cinsiyetteki homolog özelliğinin evrimini sınırlaması ve “odak içi cinsel çatışma” (intralocus sexual conflict, Bonduriansky) olarak bilinen bir tür cinsel çatışma yaratması beklenir. Önemli cinsiyet genotip etkileşimleri, açlık direncindeki cinsiyet farklılıklarının ve bununla ilgili özelliklerin genetik olarak değişken olduğunu göstermektedir. Cinsiyetler arası genetik korelasyon örüntüsü, iki cinsiyet arasındaki açlık direncinin bağımsız evrimi üzerinde genetik kısıtlamalar olduğunu gösterir [80, 90].

*D. melanogaster*'in açlığa karşı fenotipik ve genetik tepkilerini etkileyen çoklu faktörleri ve etkileşimlerini anlamak oldukça önemlidir. Açlık direncinde eşeyssel dimorfizm oldukça çalışılan bir alan olmuştur ve *Drosophila*'nın farklı türleriyle ve doğal popülasyonlarıyla çalışılmıştır. *Drosophila leontia*'da yapılan çalışmaya göre açlık direncinde eşeyssel

dimorfizmin fizyolojik temellerini metabolit kullanımı ve eşik ihtiyacı bakımından çoklu yolların şekillendirdiği belirtilmiştir [76].

### **2.3.1.7. Açlık Direnci ve Hormonal Düzenlenme**

Hayvanların hayatta kalması ve uyum başarısı, çevresel koşullara ve fizyolojik durumlarla başa çıkabilme becerisine bağlıdır. Hormonal sistemler bu başa çıkabilme becerisinde oldukça önemlidir. Organize olmuş hormonal bir sisteme sahip canlı fizyolojik koşulları gerçek koşullara göre ayarlar. Omurgalılarda bu düzenleyici görev, epinefrin ve nöroepinefrin hormonlarının dâhil olduğu HPA (hipotalamik-hipofiz-adrenal) sistemindedir. Oktopamin ve tiramin omurgasızlarda oldukça önemli iki nörotransmitterdir. Birçok davranış ve fizyolojik süreci kontrol eder. Omurgalılardaki epinefrin ve norepinefrin rollerini alır. Oktopamin öğrenme, hafıza, saldırganlık gibi davranışları ve uyku gibi enerji homeostazı için önemli süreçleri kontrol eder. Oktopaminin ve tiraminin antagonistik çalıştığı düşünülmektedir [46, 91-93].

Memeli adrenerjik sistemlerine benzer şekilde, her iki sinyal bileşiği de metabolik özelliklerin düzenlenmesi için önemlidir. Oktopamin ve tiramin enerji alımında ve tüketiminde görev alır. Tirozin, tirozin dekarboksilaz (TDC) ile katalize edilerek tiramin oluşumunu sağlar, tiramin de tiramin-hidroksilaz ile oktopamin'e dönüşür. Bu nedenle oktopamin üreten hücrelerde tiramin de bulunmaktadır (Şekil 2.1) [46, 94].

Omurgalı adrenerjik sistemi oldukça komplikedir, fakat düzenlenme bakımından omurgasızlarla yüksek oranda benzerlikler gösterir. Omurgalılarda bu hormonlar stres durumlarında salınır ve davranıştan fizyolojik metabolik reaksiyonlara kadar tüm süreçleri düzenler. Stres yanıt sisteminin düzenlenmesi canlı hayatı için oldukça önemli olup, inflamatuvar ve dolaşım ile ilgili hastalıklarla ilişkilidir. Hastalıkların daha iyi anlaşılabilmesi ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi için bu adrenerjik sistemin iyi anlaşılması gerekmektedir [93, 95].

Oktopamin (TβhnM18) içermeyen sinekler, daha önce bahsedildiği gibi düşük fiziksel aktivite ile birlikte artan vücut yağı ile karakterize tipik bir “couch potato sendromu” (azalmış hareket-artmış vücut yağı) geliştirir. Hem oktopamin hem de tiraminden yoksun sinekler, bu “couch potato” fenotipini göstermemiş, bu da oktopamin ve tiraminin özellikle vücut yağ birikimi üzerinde antagonistik olarak davrandığını göstermiştir. Oktopamin

vücut yağını azaltırken, tiramin tam tersi etki etmektedir. Oktopamin ve tiramin ayrıca enerji alımını modüle eder. Larvalarda, beslenme oranlarını fizyolojik ihtiyaçlara göre ayarlamak için oktopamin aracılığıyla uygun sinyal gönderilmesi gerekir, böylece aşırı beslenmeyi önlerken, açlığa uygun bir reaksiyon sağlanır. Bununla birlikte, oktopamin ve tiraminin yetişkin hayvanlarda besin alımı üzerindeki etkileri kesin değildir. Spesifik oktopamin reseptörü OAMB, pars intercerebralis'te insülin üreten hücrelerde bulunur, ancak oktopamin etkisi ile insülin fonksiyonu arasındaki bağlantı hala net değildir. Oktopamin eksikliği gösteren sineklerde artan insülin salınım oranları görülmüştür, bu durum oktopaminin insülin salınımını kontrol ettiğini gösterir. Oktopamin eksikliği ayrıca yetişkin sineklerin yaşam süresini kısaltmıştır. Yaşam süresindeki bu farklılıklar, bu özelliğin iyi bilinen bir düzenleyicisi olan insülin sinyalindeki değişikliklerle ilişkilendirilebilir. Genel olarak, azalmış insülin sinyali, daha uzun bir ömür ile ilişkilendirilirken, artan insülin sinyali ters etkiye sahiptir. Oktopamin içermeyen sinekler, daha düşük hemolenf glikoz konsantrasyonlarına ve daha yüksek insülin salınım oranlarına sahiptir. Oktopamin ve tiramin ile yapılan bu çalışmalar insan yaşamı için de oldukça önemlidir. Farklı bazal seviyelerde norepinefrin salgılayan bireyler, azalan hareket ve azalan metabolizma hızları nedeniyle daha fazla vücut yağına sahip olma eğiliminde olacaktır. Bu durum insan evrimi sırasında açlık dönemlerinde hayatta kalmak için avantajlı olabilir. Bu tür çalışmalar açlık dönemlerinin yaşanmadığı günümüzde insanın daha zinde olmasıyla ilişkilendirilebilir önemli bulguları taşımaktadır [46, 96].

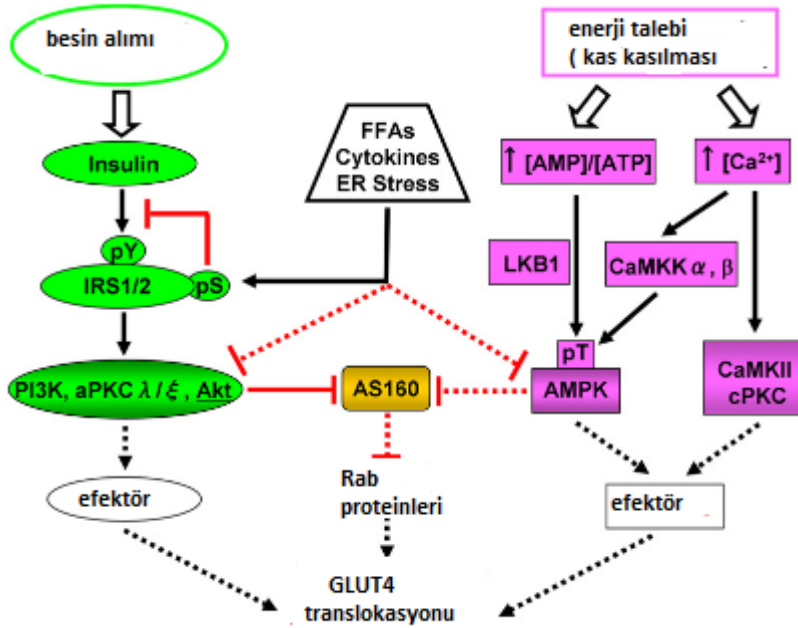
### **2.3.1.8. Açlık Direnci ve Mikrobiyota**

Yerleşik mikroorganizmalar (mikrobiyota) üzerine yapılan çalışmalar hayvan biyolojisinde hızla gelişen bir alandır. *Drosophila*'da açlık direnci modeli nicel bir özelliktir, hızla puanlanabilir ve büyük popülasyonlara uygulanabilir. Mikrobiyota konak enerji metabolizmasıyla yakından alakalı olduğu için açlık direnci ve mikrobiyota ilişkisini çalışmak oldukça mantıklıdır. Klasik genetik yaklaşımlar, GWAS gibi yüksek verimli genomik yaklaşımlar ve deneysel evrim çalışmaları gibi birçok perspektifle açlık direnci ve mikrobiyota ilişkisi çalışılmış ve birçok aday gen tespit edilmiştir. Bu genler özellikle yağ asidi metabolizmasındaki genleri kapsamaktadır. Örneğin, *pepck* geni *D. melanogaster*'de glokoneogenez enzimini kodlar ve açlık sırasında yukarı regüle edilir. Açlık direnci mikrobiyotaya oldukça duyarlıdır. Akselik *Drosophila melanogaster*, beş farklı mikrobiyota topluluğu taşıyan sineklerden daha fazla açlığa dirençli bulunmuştur. Bakteriye maruz kalan sineklerin daha düşük yağ içeriğine ve daha kısa gelişim sürelerine

sahip olmalarının bu duruma neden olduğu düşünülmektedir. Çeşitli beslenme manipülasyonlarıyla yapılan çalışmalarda, bakteriyel metiyonin metabolizması genlerinin besin açısından zengin bir diyetle *Drosophila*'nın açlığa direncini etkilemiştir [56, 97, 98].

### 2.3.2. Açlık Fizyolojisi

İnsülin ve glukagon insan açlık fizyolojisinde karşımıza çıkan iki önemli hormondur. Besin alımıyla beraber kanda glukoz seviyesi artar, buna bağlı olarak da insülin seviyesi yükselir. Kandaki glukoz artışı GLUT2 tarafından algılanarak, insülin salınımı başlatılır. İnsülin reseptörleri reseptör tirozin kinazlardır. İnsülin reseptörlerinin görev almasıyla beraber hücre zarında GLUT4 seviyesi artar. GLUT4 seviyesinin artmasıyla birlikte kandaki glukoz seviyesi azalır. Aynı zamanda insülinin anabolik etkisi söz konusudur. Karaciğer ve kas dokusunda glikojen depolarını artırarak kan glukoz seviyesini düşürür [99].



Şekil 2.4. Hücre zarında GLUT4 translokasyonunu etkileyen yollar. İnsülin alımıyla beraber birlikte PI3-kinaz sinyal yolağı ve egzersizle artan AMP/ATP, Ca<sup>2+</sup> hücre derişimi, GLUT4 translokasyonunda rol alan ana unsurlardır. AS160 yolağın negatif düzenleyicisidir [100]

Beslenme eyleminden iki saat sonra vücut açlık seviyelerindeki oranlara geri döner. İnsülin hormonu, glikozun karaciğer, kas ve yağ dokusuna girişini sağlayarak kandaki glikoz seviyesini düşürür. İnsülin dinlenme durumunda kas dokusunda ve karaciğerde glikojen



sentezini uyarır, yağ dokusunda da triaçilgliserol oluşumunu indükler, bu nedenle insülinin anabolik etkisi söz konusudur. Kandaki glukoz seviyesi, açlık ve tokluk durumunda farklılık gösterir ve karaciğerde bulunan glikojen depolarıyla ayarlanır. Kas dokusunda bulunan glikojen depoları ise hareket için gerekli enerjiyi sağlar [99].

Stres durumunda adrenalin kandaki glukoz seviyesinin artmasına neden olur. Adrenalin *Drosophila*'daki oktopamin gibi stres hormonudur ve canlının ortamdaki ani değişikliğe tepki vermesini sağlar. İnsanda böbrek üstü bezleri tarafından salgılanır. Epinefrin yani adrenalin reseptörleri G-protein eşlikli reseptörlere aittir. G protein eşlikli reseptörler genellikle hücrenin hızlı yanıtında görev alır. Stres durumunda veya ağır egzersizde canlının artan glukoz yıkımına ve yağ asitlerinden elde edilen ATP'ye ihtiyacı vardır. Epinefrin karaciğerde glikojenin glukozla (glikojenoliz), adipoz hücrelerinde triaçilgliserollerin yağ asitlerine çevriminde görev alır. Memelilerde adrenalin hepatik hücrelerin ve adipoz hücrelerinin yüzeyindeki  $\beta$ -adrenerjik reseptöre bağlanır ve glukoz salınımı başlar. Bu hormonal uyarım cAMP, DAG ve IP3 ikincil habercilerin konsantrasyonunu artırır. IP3,  $Ca^{+2}$  derişimini artırarak glikojen fosforilaz kinazı aktive eder ve glikojen yıkılmaya başlar. Sinir impulsuyla da sitozolde  $Ca^{+2}$  artışı gerçekleşir. Artan  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu glikojen fosforilaz kinazı (GPK) aktive eder ve glikojenoliz gerçekleşir (Şekil 2.5) [99].

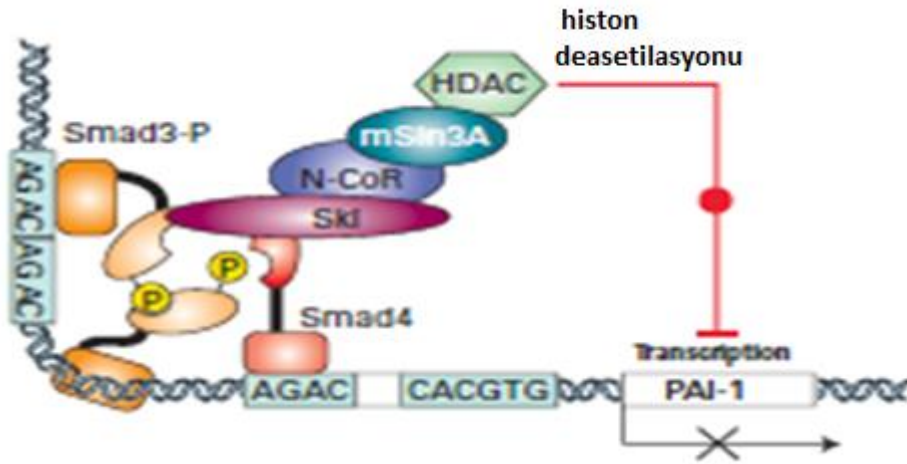


bakılmaksızın paylaşılıyor gibi görünmektedir. *Drosophila* metabolik yolların genetik kontrolünü incelemek için iyi bir modeldir, çünkü çoğunu insanla paylaştığı temel metabolik yolları vardır ve bu ortaklık metabolizmadaki işlevsel bozukluklar ile ilgili bilgilerimizi genişletmiştir [9, 103].

Stres altında, önce bir sensör çevresel değişiklikleri algılar ve sinyalleri hücrelere iletir. MAP-kinaz (MAPK) sinyal yolu, stres yanıtında önemli bir yol olarak kabul edilir ve açlık stresi açısından önemlidir, canlılar arasında yüksek oranda korunmuştur. Genel olarak aktive edilmiş MAPK çeşitli transkripsiyon faktörlerini fosforlar ve bu durum stres tolerans genlerinin ifadesini artırır. Hücre membranından çekirdeğe bilgi aktarımında görevli olan MAP kinazlar, hücre çoğalması, farklılaşması veya apoptozis gibi canlı hayatı için oldukça önemli hücresel süreçlerde yer alır. MAP kinaz yolu oldukça basamaktır ve bu sisteme kaskad sistemi denir. Sinyal iletimi bir G- proteini olan RAS aktivasyonu ile başlar [104].

Açlığa yanıt olarak ökaryotik hücreler lizozomal aracılı stoplazmik bir bozunma işlemi olan otofajiden besinleri geri kazanır. Otofaji evrimsel olarak oldukça korunmuş, stres durumunda temel hücresel cevaptır. Hücrede birikmiş proteinlerin veya hasarlı ürünlerin geri dönüşümünde yer alır. Stres durumunda hücrenin devamlılığı için kritik olan bileşenlerin üretilmesiyle de aktive olabilir, bu nedenle otofaji genel olarak stres yanıtında önemli bir araç olarak düşünülür. Otofajide oluşabilecek hatalar, birçok hastalığa sebep olur. Bunlar metabolik hastalıklardan, sinir dejenerasyonu ile ilgili hastalıklara kadar geniş yelpazede olabilir [105]. Otofaji TOR sinyali ile inhibe edilir. Otofaji indüksiyonunun, açlık stresine karşı kilit bir hücresel yanıt olduğu iyi bilinmektedir. TOR aracılı hücre büyümesi ve otofaji mekanizması tam olarak belli olmamasına rağmen PI3K ve Rhep regülatörleri açlıkla indüklenmiş otofajiyi baskılamada yeterli bulunmuştur. Bunun yanı sıra memelilerde besin miktarının yeterli olduğu durumda, mTOR kinazı otofajiyi engeller. S6K'nın otofajiyi baskılamadığı tam tersine artırdığı genetik çalışmalarla ortaya koyulmuştur, bu nedenle açlık sürecinde, otofaji ile ilgili genlerin regülasyonu oldukça önemlidir [9, 106, 107]. *Forkhead box O* (FOXO) transkripsiyon faktörü ve rapamisin kompleksi açlık stresinde görevlidir, fakat tam olarak mekanizmaları bilinmemektedir [38, 96, 97]. Memelilerde *Forkhead box O* transkripsiyon faktörleri hücrede AKT proteinleri tarafından düzenlenir. AKT proteini uyarılmaz ise FOXO transkripsiyon faktörleri otofajide önemli olan proteinlerin gen ifadelerini artırır [9, 108, 109].

Canlılar üzerine yapılan açlık stresi çalışmalarına bakıldığında çoğunlukla maya ve *Drosophila* üzerine yapılmış çalışmalar yer almaktadır. Mekanizmalar tam açıklanmasa da mayada çalışılan histon deasetilaz genleri açlık direncinde önemlidir. Maya ve insan hücrelerinde yapılan çalışmalarda, promotor bölgenin histon asetilasyon durumunun düzenlenmesinin, stres tolerans genlerinin transkripsiyonel regülasyonu için önemli olduğu ileri sürülmektedir. *Rpd3*, *Drosophila*'da önemli bir histon deasetilaz genidir. Yapılan çalışmalarda *Rpd3* geni susturulan mutant soylar kontrole göre daha erken ölmüştür ve aynı durum *Rpd3* geninin aşırı ifadesinde de söz konusudur. *Rpd3*'ün ifade düzeyleri açlık direncinde önemli bir etkindir. *Rpd3* geni susturulmuş sineklerde otofajiye bağlı proteinlerin açlık durumunda indüklenmediği gözlemlenmiştir. *Rpd3*'ün insan ortoloğu kanser çalışmalarında önemli bir yerde durmaktadır. Tümör kitlelerinin içindeki hücrelere besin tam olarak gidemez, bu yüzden bu hücreler açlık durumundadır ve açlık stresinin üstesinden gelebilmek için bu hücrelerde otofaji indüklenir. *Rpd3*'ün insan homologu olan *HDAC1*'in hepatoselüler karsinomda yüksek oranda ifade edildiği iyi bilinmektedir. *HDAC* (Histon deasetilaz) inhibitörleri, hücre döngüsünü durdurabildiğinden ve apoptozun dışsal ve içsel yollarını aktive edebildiğinden kanser tedavisi için test edilmektedir [9, 10, 110].



Şekil 2.6. Histon deasetilasyon ile transkripsiyonel regülasyon [99]

*Methuselah* mutantları (G-protein reseptörü), açlık durumunda hayatta kalma başarısı açısından kontrol soylarına göre %50 artış göstermiştir. Ömür uzunluğundaki bu artış *chico* mutantlarında da görülmüştür [111, 112].

*Drosophila*'da gelişimsel, metabolik ve davranışsal farklılıkların açlık direncini etkileme durumu, açlık direncinde birden fazla mekanizmanın yer aldığı sonucunu ortaya çıkarır. Açlık direnci evriminin pleiotropik olabileceğini söyleyecek çok fazla çalışma vardır. Açlıktan seçilmiş popülasyonlar ve kontrol popülasyonları arasında önemli ölçüde farklılık gösteren 1796 polimorfizm tanımlanmıştır. Bu polimorfizmler, çok çeşitli metabolik ve fizyolojik süreçlerle ilişkili 382 genle eşleştirilmiştir. İnsülin benzeri reseptörde (InR) mevsimsel olarak dalgalanan moleküler polimorfizmin artan açlık direnci, azalan doğurganlık ve artan yaşam süresi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir [3, 6].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

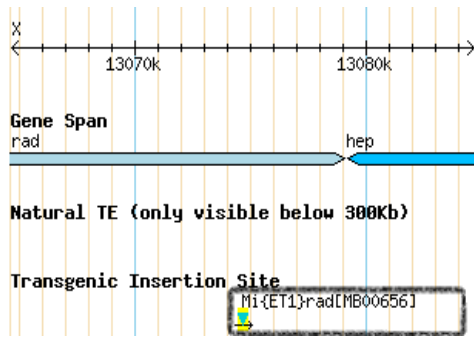
#### 3.1. Mutant Soylar ve Kontrol Soyunun Elde Edilmesi

Deneyde ölçümleri yapılan 31 tane mutant soy *Minos* transpozonu ile elde edilmiştir. Morfolojik belirteç olarak *white* geninin özel bir alelini ( $w^{1118}$ ) homozigot belirteç olarak taşımaktadır. Kontrol soyu olarak yine *white* genotipinde, mutant soylara eş genetik arka plana sahip soy kullanılmıştır. Kontrol ve mutant soylar Bloomington Stok Merkezi'nden temin edilmiştir. Aşağıda kullanılan mutant soyların Bloomington stok kodları liste şeklinde gösterilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Bloomington Stok Merkezi'nden alınan mutant soyların stok numaraları ve aday genlerin isimleri

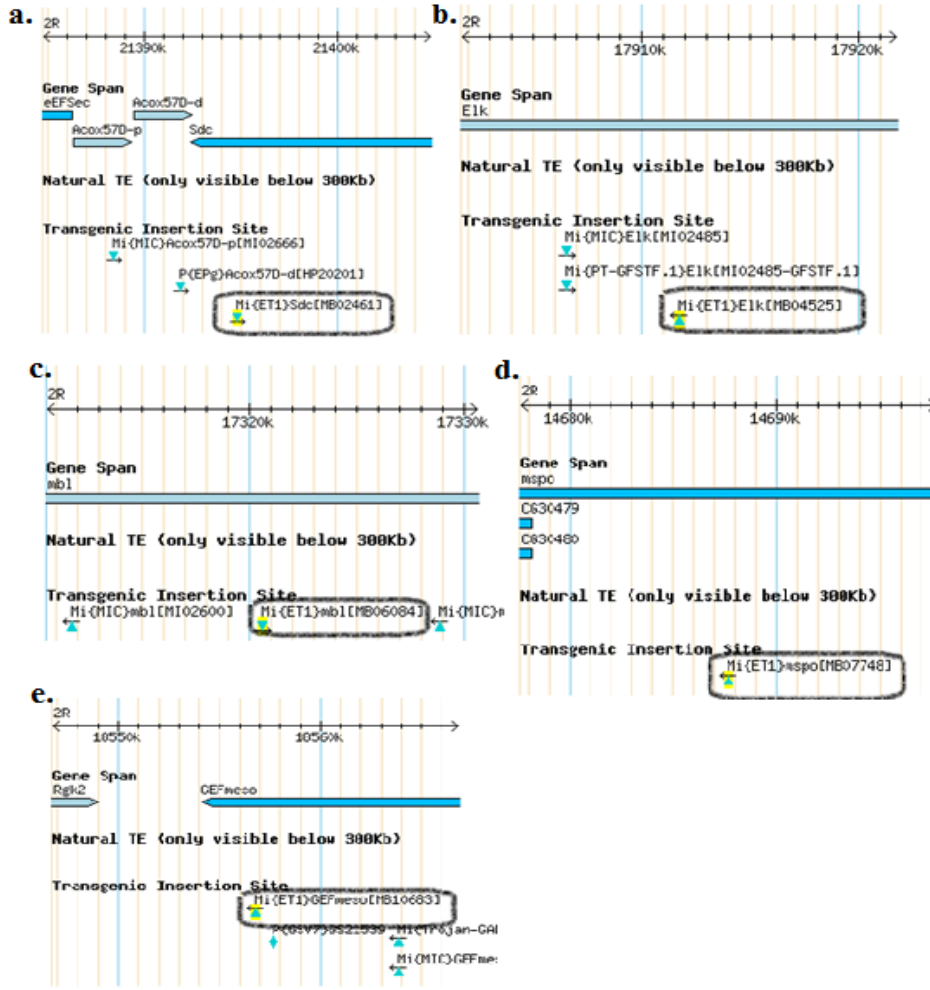
Stok Numarası	Genotip Bilgisi	Aday Genotip
22862	w[1118]; Mi{ET1}rad[MB00656]	<i>rad</i>
23413	w[1118]; Mi{ET1}Dscam4[MB02068]	<i>Dscam4</i>
23424	w[1118]; Mi{ET1}Irb94b[MB02190]	<i>Irb94b</i>
23540	w[1118]; Mi{ET1}atilla[MB03539]	<i>atilla</i>
23611	w[1118]; Mi{ET1}Dhc98D[MB03402]	<i>Dhc98D</i>
23777	w[1118]; Mi{ET1}fru[MB01996]	<i>fru</i>
23798	w[1118]; Mi{ET1}klar[MB02303]	<i>klar</i>
23972	w[1118]; Mi{ET1}Sdc[MB02461]	<i>Sdc</i>
24199	w[1118]; Mi{ET1}Elk[MB04525]	<i>Elk</i>
24220	w[1118]; Mi{ET1}RhoGEF64C[MB04730]	<i>RhoGEF64C</i>
24222	w[1118]; Mi{ET1}ft[MB04750]	<i>ft</i>
24225	w[1118]; Mi{ET1}sick[MB04779]	<i>sick</i>
24243	w[1118]; Mi{ET1}sema1a[MB05185]	<i>sema1a</i>
24275	w[1118]; Mi{ET1}betaTub97EF[MB03812]	<i>betaTub97E</i>
24567	w[1118]; Mi{ET1}Mrtf[MB04134]	<i>Mrtf</i>
24611	w[1118]; Mi{ET1}Ncc69[MB05292]	<i>Ncc69</i>
24666	w[1118]; Mi{ET1}bru3[MB04010]	<i>bru3</i>
24710	w[1118]; Mi{ET1}beat-IV[MB04480]	<i>beat-IV</i>
24828	w[1118]; Mi{ET1}SKIP[MB04854]	<i>SKIP</i>
25307	w[1118]; Mi{ET1}mtgo[MB05860]	<i>mtgo</i>
25317	w[1118]; Mi{ET1}mbl[MB06084]	<i>mbl</i>
25460	w[1118]; Mi{ET1}Snoo[MB05731]	<i>Snoo</i>
25536	w[1118]; Mi{ET1}Gfrl[MB06972]	<i>Gfrl</i>
25554	w[1118]; Mi{ET1}fz[MB07478]	<i>fz</i>
25614	w[1118]; Mi{ET1}MsR2[MB05984]	<i>MsR2</i>
26084	w[1118]; Mi{ET1}mspo[MB07748]	<i>mspo</i>
26109	w[1118]; Mi{ET1}kon[MB08344]	<i>kon</i>
27874	w[1118]; Mi{ET1}Ugt301D1[MB11816]	<i>Ugt301D1</i>
29081	w[1118]; Mi{ET1}beat-Ia[MB10019]	<i>beat-la</i>
29143	w[1118]; Mi{ET1}GEFmeso[MB10683]	<i>GEFmeso</i>
29214	w[1118]; Mi{ET1}Ddr[MB11489]	<i>Ddr</i>

Transpozonlar organizmalarda genetik manipülasyon ve fonksiyonel çalışmalar yürütmek için oldukça güçlü araçlardır. Örneğin, *P* element mutasyonları, null (genin işlevi tamamen susturulmuş) mutasyonlara göre daha yaşayabilir ve üretken ergin bireyler verir. *P* element mutasyonlarının null mutasyonlara göre daha az etkiye sahip olması davranış çalışmalarında oldukça önemlidir. Minos Tc1/ mariner DNA ailesinin bir üyesidir. Çoğu DNA transpozonu gibi konakçı genomunda kes-yapıştır mekanizmasıyla hareket eder [4, 113].

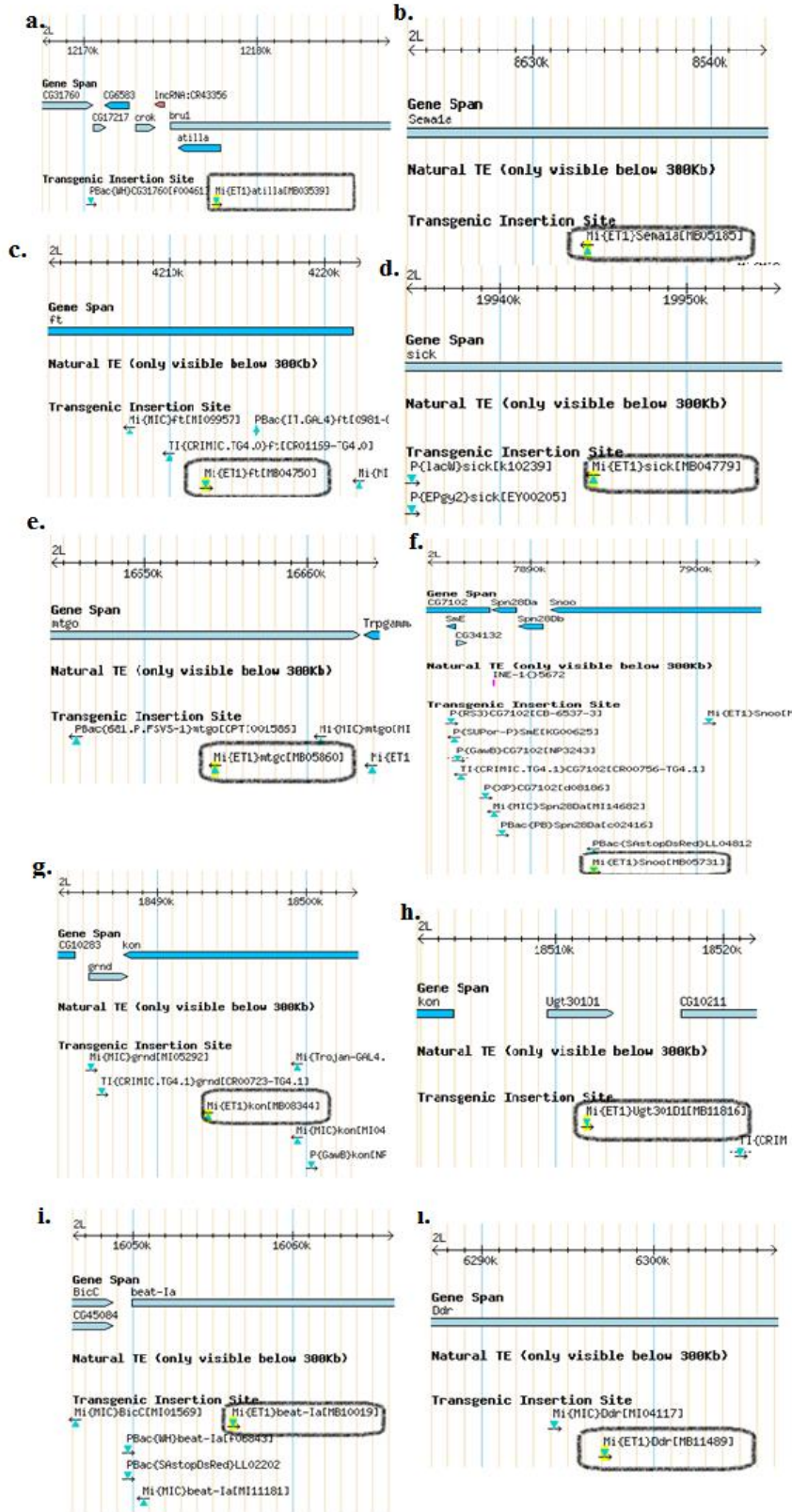


Şekil 3.1. X kromozomunda bulunan *rad* geninde minos transpozununun entegre olduğu bölge [114]

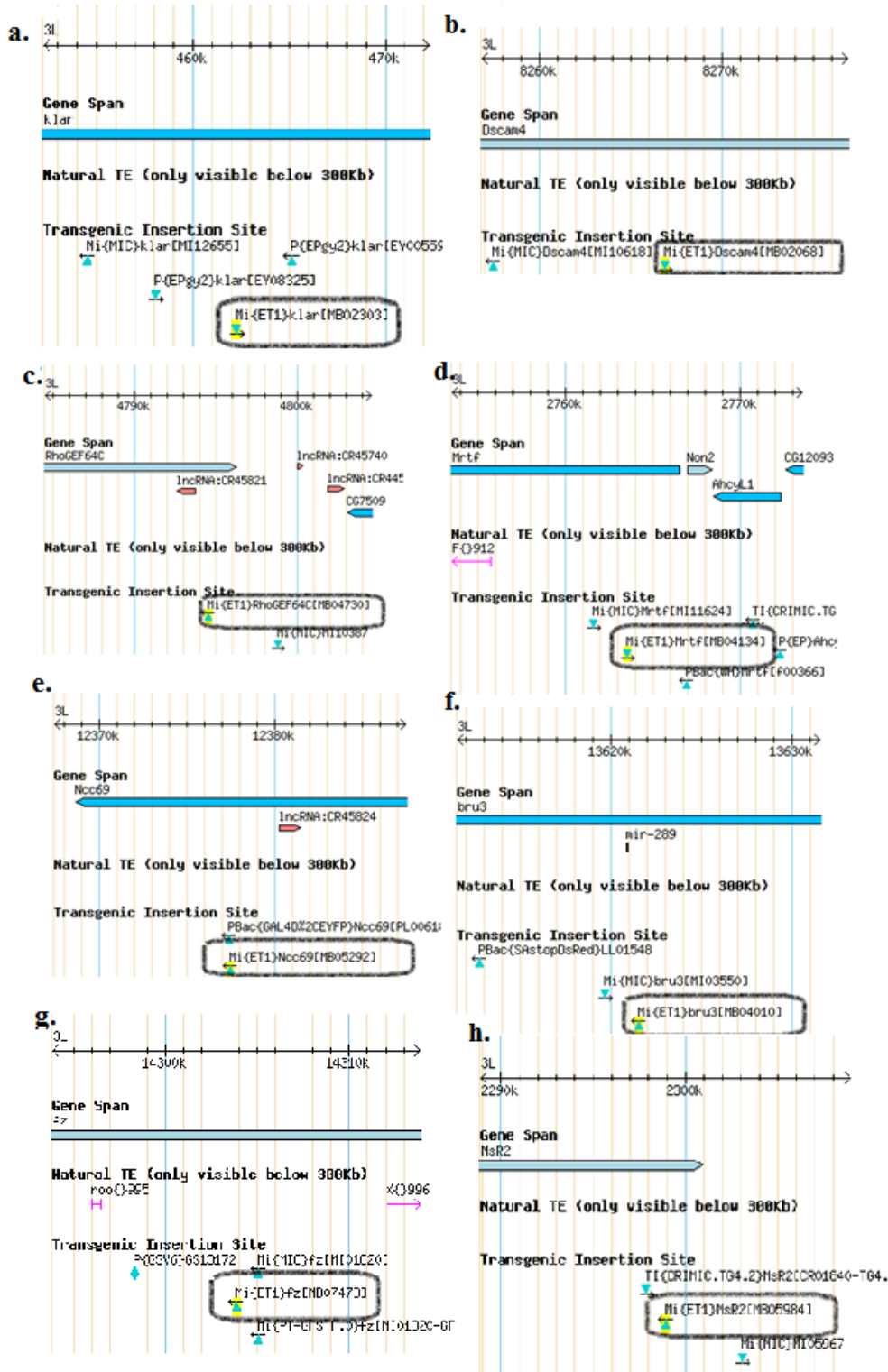




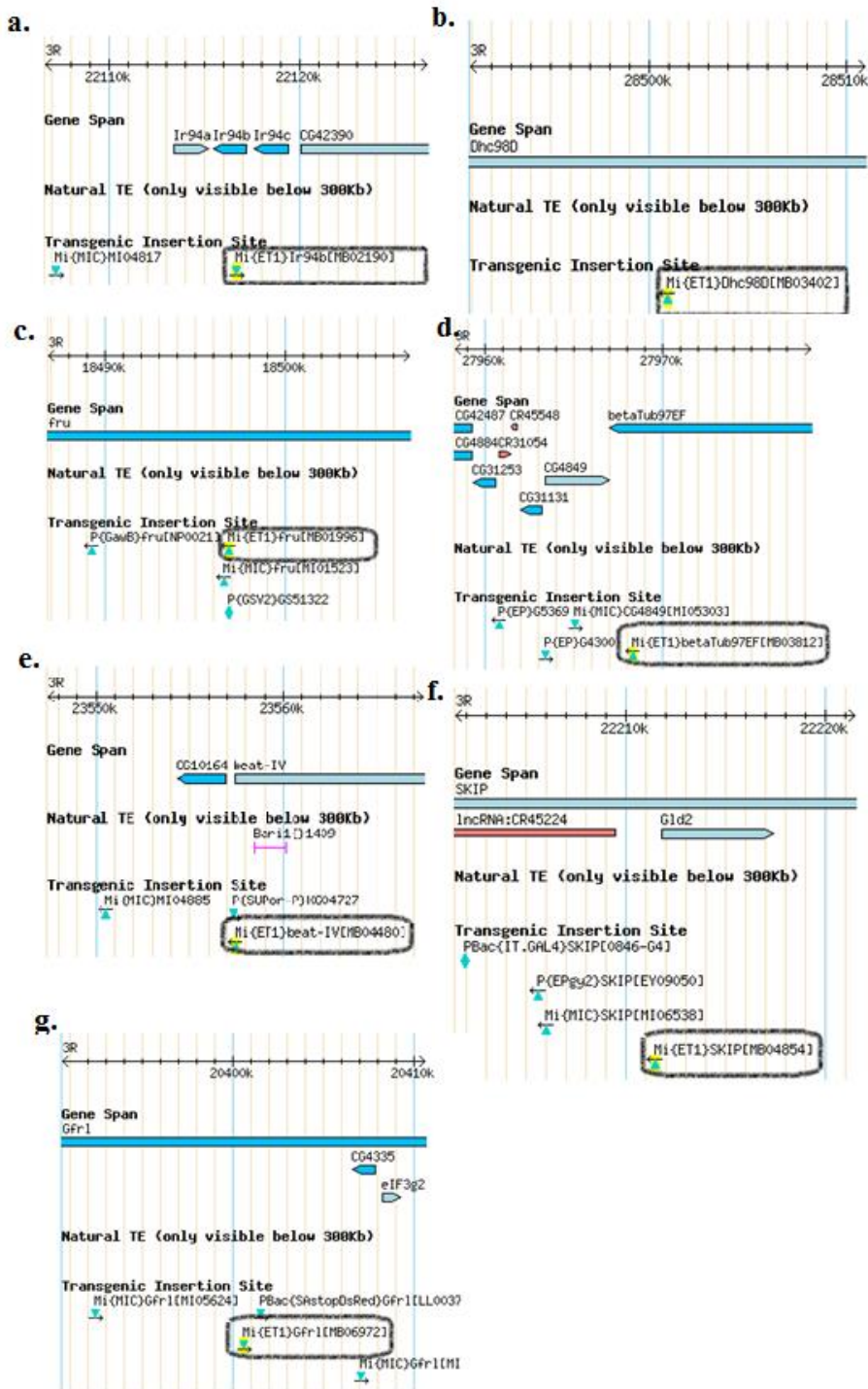
Şekil 3.2. 2R kromozomunda bulunan genlerde minos transpozununun entegre olduğu bölgeler a. *Sdc* b. *Elk* c. *mbl* d. *mspo* e. *GEFmeso* [114]



Şekil 3.3. 2L kromozomunda bulunan genlerde minos transpozununun entegre olduğu bölgeler; a. *atilla* b. *Semala* c. *ft* d. *sick* e. *mtgo* f. *Snoo* g. *kon* h. *Ugt301D1* ı. *beat-Ia* i. *Ddr* [114]



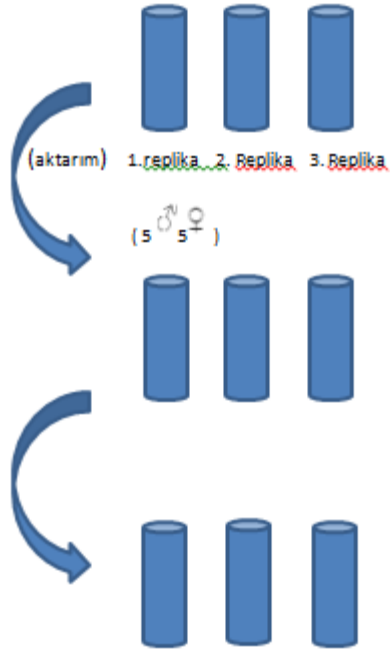
Şekil 3.4. 3L kromozomunda bulunan genlerin minus transpozonunun entegre olduğu bölgeler; a. *klar* b. *Dscam4* c. *RhoGEF64C* d. *Mrtf* e. *Ncc69* f. *bru3* g. *fz* h. *MsR2* [114]



Şekil 3.5. 3R kromozomunda bulunan genlerin minus transpozonunun entegre olduğu bölgeler a. *Ir94b* b. *Dhc98D* c. *fru* d. *betaTUB97EF* e. *beat-IV* f. *SKIP* g. *Gfr1* [114]

### 3.2. İrkilme-sıçrama Davranışının Deneysel Çaprazlarının Yapılması ve Yaşlandırma

Deneydeki tüm çaprazlar soy içi yapılmıştır. Her bir mutant soy ve kontrol soyu için tüplere beş dişi ve beş erkek koyularak tüpler içindeki birey konsantrasyonu sabitlenmiştir. Çaprazlar kontrol ♀ × kontrol ♂ ve mutant ♀ × mutant ♂ şeklinde tasarlanmıştır. Sinekler stok tüplerinden CO<sub>2</sub> gazıyla bayıltılıp, dişi ve erkek olarak ayrılarak tüplere alınmıştır. Her bir soy için 3 çapraz tüp oluşturulmuş olup, bir gün arayla 2 gün boyunca yeni tüplere aktarım yapılmıştır. Çaprazdan sonraki 3. gün ergin bireyler tüplerden uzaklaştırılmıştır. Bu şekilde her bir replika için 3 tüp oluşturulmuştur. Aşağıdaki şekilde soy içi çapraz tüplerinin oluşturulma süreci ve replikaların hazırlanışı özetlenmiştir.

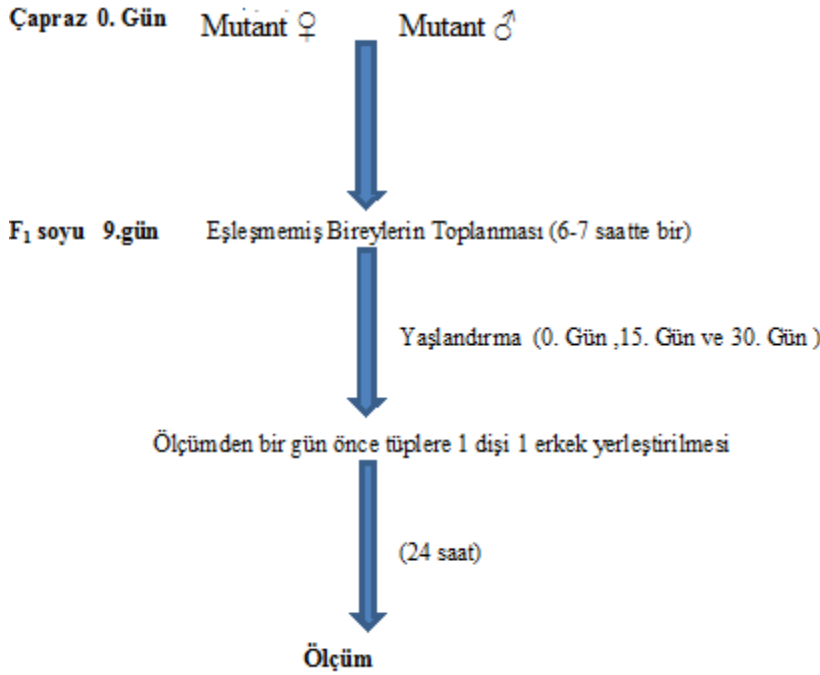


Şekil 3.6. Replika tüplerinin oluşturulmasının şematik gösterimi

Çizelge 3.2. Üç yaş grubu için replikalardan gelen birey sayıları

Her bir mutant soy için	1.replika		2.replika		3.replika	
	dişi	erkek	dişi	erkek	dişi	erkek
0 yaş	10	10	10	10	10	10
15. yaş	10	10	10	10	10	10
30 yaş	10	10	10	10	10	10

Çaprazdan sonraki gün 0. gün kabul edilip, 9. gün eşleşmemiş dişi ve erkek bireyler ayrı tüplere alınmıştır. *Drosophila*'nın yaşam döngüsü hesaba katılarak eşleşmemiş bireylere 6-7 saatte bir bakılmıştır. Çapraz tüpleri ve aktarımla oluşturulan replika tüplerinden gelen birey sayıları Şekil 3.6'da özetlenmiştir. Toplanan eşleşmemiş bireyler tüplerde en fazla 10 birey olacak şekilde tüplere alınmıştır. 0. gün bireyleri, bireylerin toplandığı son günden bir sonraki gün ölçülmüş olup, 15. gün ve 30. gün bireyleri sabit besiyerlerinde yaşlandırılmıştır. Üç günde bir tüpler yeni besiyerlerine aktarılmış olup yaşlandırma süreci gerçekleştirilmiştir. Her bir replikadan 10 dişi ve 10 erkek alınarak ölçümlerde toplamda bir soy için 30 dişi ve 30 erkek kullanılmıştır (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Deney aşamalarının özet hali

### **3.3. Mutant Soyların ve Kontrol Soyun Saklanması ve Devamlılığı**

Bütün soy stokları sabit sıcaklık (25 °C) ve nem (%65) altında, 12 saatlik gece gündüz periyodlarında saklanmıştır. 16 gün arayla yeni besiyerine aktarılıp, 4 gün sonra ergin bireyler tüpten uzaklaştırılarak soyun devamı sağlanmıştır. Stoklarda ve deneyde kullanılan besiyerleri standart *Drosophila* besiyeridir [115].

### **3.4. İrkilme-sıçrama Skorlarının Elde Edilmesi**

Belirlenen ölçüm gününden bir gün önce bireyler, her bir tüpte bir dişi bir erkek olacak şekilde tüplere alınmıştır. Eş zamanlı iki kronometre kullanılmış olup, ölçümlerde tüpü zemine bir kez vurularak hareket etmelerini stimüle ettiğimiz sineklerin, 45 saniyede hareketli kaldığı süre baz alınmıştır. Birinci kronometre 45 saniyeyi hesaplarken diğer kronometre canlının hareket ettiği süre için kullanılmıştır. Kısa süre içerisinde bir tüpün iki kere zemine vurulması sineği strese sokacağından ölçümlerde yanıltıcı sonuçlar almamak adına ölçüm sırasında ilk olarak tüm tüplerin bir eşeyine bakılıp, daha sonra diğer eşeye bakılmıştır.

### **3.5. Açlık Direnci Deneylerinin Dizaynı ve Skorların Elde Edilmesi**

İrkilme sıçrama skorları bakımından kontrolden farklılaşan mutant soylar belirlendikten sonra açlık direnci deneylerine başlanmıştır. Çaprazlar irkilme sıçrama deneylerinde olduğu gibi tasarlanmış olup, çaprazın yapıldığı gün 0. Gün kabul edilip, 9. Gün eşleşmemiş dişi ve erkek bireyler toplanmaya başlanmıştır. Tüplerde en fazla 10 dişi veya 10 erkek birey bulundurulmuştur. Açlık direnci deneylerinde fenotipik skor olarak sineğin öldüğü saat baz alınmıştır. Açlığa bırakıldıktan sonra, her 6 saatte bir tüplerdeki ölen bireyler sayılmıştır. Her bir sayma saatinde bir önceki ölenlerin sayısı yeni sayımdan çıkarılmıştır.

Deneyde sineklerin susuz kalmalarını engellemek için %2' lik agarlı tüpler oluşturulmuştur. Genotipel Bilgiler kısmında anlatıldığı üzere çiftleşmenin açlık direnci fenotipi üzerinde oldukça büyük etkisi vardır, bu nedenle eşleşmemiş bireyler ölçüme alınmıştır. İrkilme sıçrama ölçümlerinde olduğu gibi üç yaş grubunda ölçümler yapılmış olup, üç yaş grubunda her bir soy için 30 dişi ve 30 erkek ölçülmüştür. Açlık ölçümlerinde üç yaş grubunda her bir soy için 6 tüp oluşturulmuştur. Açlığa sokulma sırasına göre

ölçümler gerçekleştirilmiştir. Her bir tüp ayrı ayrı ölçülmüş olup, her ölçüm saatinde 6 tane değer not edilmiştir.

### **3.6. Verilerin Analizi**

#### **3.6.1. İrkilme-Sıçrama Skorlarının Analizi**

Her bir mutant soy ve kontrol soyu arasında çok yönlü varyans analizleri yapılmıştır. Çok yönlü varyans analiz modeli aşağıdaki gibi tasarlanmıştır:

EŞEY ( Dişi /Erkek)

GENOTİP ( Mutant soy ve Kontrol soyu )

YAŞ (0. Gün , 15. Gün, 30. Gün )

EŞEY × GENOTİP

EŞEY × YAŞ

GENOTİP × YAŞ

EŞEY × GENOTİP × YAŞ

Varyans analiz modeline göre etkileşimler irdelenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar yorumlanmıştır. Çok yönlü varyans analizlerinden sonra 31 mutant soy ile kontrol soy arasında dişi ve erkek olmak üzere tüm yaş grupları için post-hoc analizleri gerçekleştirilmiştir. post-hoc analizleri R istatistiksel hesaplama ve grafik programı kullanılarak yapılmış olup kullanılan test Dunnett testidir. Dunnett testi kontrol grubu ve test grupları arasındaki ortalama farklarını baz alırken, test grupları arasındaki farkı dikkate almaz [116, 117].

#### **3.6.2. Açlık Direnci skorlarının analizleri**

İrkilme-sıçrama fenotip skorları bakımından üç yaş kategorisinde ve eşeyler bazında kontrolden farklılaşan mutant soylar, yapılan yapılan ANOVA ve post-hoc analizleriyle belirlenmiştir. Kontrolden farklılaşanlar tespit edilip açlık deneylerine sokulmuştur. İrkilme-sıçrama deney analizlerinde olduğu gibi her bir mutant soy ve kontrol soy arasında çok yönlü varyans analizleri yapılmış olup, irkilme sıçrama deney analizlerinde tasarlanmış olan varyans analiz modeli uygulanmıştır. Daha sonra Dunnett testi



kullanılarak dişi ve erkekte tüm yaş gruplarında kontrolden farklılaşan mutant soyları tespit etmek için post-hoc analizleri gerçekleştirilmiştir [116, 117].

### **3.7. Verilerin Analizinde Kullanılmış Yazılımlar**

İrkilme sıçrama deneylerinde ve açlık direnci deneyinde yapılmış olan post-hoc analizleri, R istatistiksel hesaplama ve grafik programı kullanılarak yapılmıştır ve kullanılan test Dunnett testidir. Her iki deney için de tasarlanan çok yönlü varyans analizleri de yine R programı kullanılarak yapılmıştır. 31 genin katıldığı biyolojik süreçleri gösteren tablo ShinyGo veri tabanı tarafından elde edilmiştir. Genlerin birbirleriyle olan etkileşimleri ve *minos* transpozonlarının bulunduğu yerleri gösteren görseller FlyBase internet veri tabanından elde edilmiştir. KOBAS ve DIOPT veri tabanları kullanılarak ortolog genlerin ilişkili olduğu hastalıklar tablosu hazırlanmıştır [114, 118-121].

## 4. BULGULAR

### 4.1. İrkilme-sıçrama Skorları ve Yapılan Analizlerin Sonuçları

#### 4.1.1. 31 Genin İrkilme-sıçrama Skorlarının Anova Sonuçları

Kontrol soy ( $w^{1118}$ ) ve mutant soylar arasındaki varyans analiz sonuçlarına baktığımızda karşımıza çıkan etkileşim terimleri; Eşey, Genotip, Yaş, Eşey : Genotip, Eşey : Yaş, Eşey : Genotip terimleridir. 31 genin tek tek varyans analiz sonuçları çizelgelerde gösterilmiştir.

*atilla* mutant soy ve kontrol soy varyans analiz sonuçlarına baktığımızda; Genotip ve Yaş teriminin yüksek anlamlı seviyede ( $p < 0,001$ ) olduğunu görmekteyiz. Bu durum bize yaş ve genotip durumunun istatistiksel olarak farklı sonuçlara neden olduğunu söylemektedir. Bunun dışında, Eşey, Eşey : Yaş, Genotip : Yaş, Eşey : Genotip : Yaş etkileşim terimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. *atilla* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>atilla</i>	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	179	179	4,348*
Genotip	464	464	11,271***
Yaş	9759	4880	118,629***
Eşey:Genotip	31	31	0,760
Eşey:Yaş	278	139	3,381*
Genotip:Yaş	455	228	5,533**
Eşey:Genotip:Yaş	333	167	4,049*

$p < 0,1$  \*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$  \*\*\*  $p < 0,001$

*beat-IV* mutant ve kontrol soyu arasındaki varyans analiz sonuçlarına göre; Genotip, Yaş, Genotip : Yaş etkileşim terimlerinin yüksek anlamlılık seviyesinde ( $p < 0,001$ ) olduğu görülmektedir. Genotip durumunun yaşa göre farklı sonuçlar sergilediği istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

Çizelge 4.2. *beat-IV* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>beat-IV</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	21	21	0,449
Genotip	1	3570	3570	77,811***
Yaş	2	11099	5549	120,947***
Eşey:Genotip	1	7	7	0,149
Eşey:Yaş	2	230	115	2,511 .
Genotip:Yaş	2	1417	709	15,445***
Eşey:Genotip:Yaş	2	211	106	2,304

*beat-Ia* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında (Çizelge 4.3); Yaş, Genotip : Yaş etkileşim terimleri yüksek derece anlamlılık seviyesinde ( $p < 0,001$ ) olup, Eşey : Genotip ( $p < 0.1$ ), Eşey : Yaş, Eşey : Genotip : Yaş ( $p < 0,01$ ) etkileşim terimleri de istatiksel olarak farklı seviyelerde anlamlı çıkmıştır.

Çizelge 4.3. *beat-Ia* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>beat-Ia</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	45	45	1,095
Genotip	1	298	298	7,301**
Yaş	2	8737	4369	107,155***
Eşey:Genotip	1	148	148	3,633 .
Eşey:Yaş	2	566	283	6,946**
Genotip:Yaş	2	632	316	7,745***
Eşey:Genotip:Yaş	2	516	258	6,324**

*betaTub97Ef* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına baktığımızda sadece Eşey, Genotip ve Yaş terimlerinin istatiksel olarak anlamlı çıktığını görmekteyiz. Buna karşın, diğer etkileşim terimlerinde istatiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmamıştır.

Çizelge 4.4. betaTub97EF mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>betaTub97Ef</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	269	268,9	6,558*
Genotip	1	423	422,5	10,306**
Yaş	2	4121	2060,6	50,265***
Eşey:Genotip	1	105	104,8	2,557
Eşey:Yaş	2	35	17,3	0,422
Genotip:Yaş	2	166	82,8	2,019
Eşey:Genotip:Yaş	2	61	30,7	0,748

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*bru3* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında tek anlamlı sonuç veren terim Yaş (p < 0,001) görülmektedir. Genotipler ve eşeyler arası fark olmamakla birlikte gen durumunun eşey ve yaşa olan etkisi anlamlı çıkmamıştır.

Çizelge 4.5. *bru3* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analiz sonuçları

<i>bru3</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	29	29	0,847
Genotip	1	2	2	0,055
Yaş	2	7583	3792	111,020***
Eşey:Genotip	1	0	0	0,001
Eşey:Yaş	2	58	29	0,845
Genotip:Yaş	2	151	76	2,214
Eşey:Genotip:Yaş	2	76	38	1,118

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Ddr* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analiz sonuçlarına bakıldığında; Genotip, Yaş, Genotip : Yaş etkileşim terimlerinin istatistiksel olarak yüksek derecede (p < 0,001) anlamlı olduğu, Eşey, Eşey : Genotip : Yaş etkileşimlerinin de istatistiksel olarak anlamlı çıktığı Çizelge 4.6' da gösterilmektedir.

Çizelge 4.6. *Ddr* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Ddr</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	203	203	4,572*
Genotip	1	7641	7641	172,483***
Yaş	2	9818	4909	110,814***
Eşey:Genotip	1	51	51	1,144
Eşey:Yaş	2	198	99	2,237
Genotip:Yaş	2	1860	930	20,995***
Eşey:Genotip:Yaş	2	332	166	3,746*

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Dhc98D* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Eşey, Genotip, Yaş etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ve Genotip : Yaş etkileşiminden anlaşılacağı üzere gen durumunun yaşa göre farklılaştığı gösterilmiştir (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. *Dhc98D* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Dhc98D</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	359	359	7,615**
Genotip	1	1070	1070	22,695***
Yaş	2	8963	4482	95,072***
Eşey:Genotip	1	169	169	3,595 .
Eşey:Yaş	2	41	20	0,432
Genotip:Yaş	2	422	211	4,471*
Eşey:Genotip:Yaş		182	91	1,929

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Dscam4* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına göre; Eşey, Yaş, Eşey : Genotip : Yaş etkileşimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu Çizelge 4.8'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.8. *Dscam4* mutant ve kontrol soyunun varyans analizi sonuçları

<i>Dscam4</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	329	329	9,402**
Genotip	1	92	92	2,631
Yaş	2	7901	3950	112,921***
Eşey:Genotip	1	199	199	5,682 *
Eşey:Yaş	2	479	240	6,849**
Genotip:Yaş	2	341	171	4,877 **
Eşey:Genotip:Yaş	2	618	309	8,835***

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Elk* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında tüm etkileşim terimlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmıştır. Genotip durumu yaştan yaşa, eşeyden eşeye farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. *Elk* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Elk</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	352	352	8,433**
Genotip	1	9748	9748	233,616***
Yaş	2	10438	5219	125,074***
Eşey:Genotip	1	138	138	3,299 .
Eşey:Yaş	2	417	208	4,997**
Genotip:Yaş	2	1277	639	15,302***
Eşey:Genotip:Yaş	2	623	312	7,467***

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*fru* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında Yaş teriminin istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olduğu gösterilmekte olup; Genotip : Yaş, Eşey : Yaş, Eşey : Genotip : Yaş etkileşim terimleri de istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. *fru* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>fru</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	124	123,6	3,282 .
Genotip	1	1	1,5	0,039
Yaş	2	4983	2491,4	66,167***
Eşey:Genotip	1	32	31,6	0,840
Eşey:Yaş	2	326	163,1	4,332*
Genotip:Yaş	2	500	250,0	6,640**
Eşey:Genotip:Yaş	2	492	246,0	6,534**

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*ft* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Genotip, Yaş ve Genotip : Yaş etkileşim terimlerinde istatistiksel olarak yüksek derecede ( $p < 0,001$ ) anlamlı sonuçlar çıkmıştır.

Çizelge 4.11. *ft* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>ft</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	108	108	2,357
Genotip	1	5474	5474	119,137***
Yaş	2	8219	4109	89,433***
Eşey:Genotip	1	13	13	0,287
Eşey:Yaş	2	194	97	2,116
Genotip:Yaş	2	937	468	10,192***
Eşey:Genotip:Yaş	2	164	82	1,783

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*fz* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında Genotip, Yaş ve Genotip : Yaş etkileşim terimlerinin istatistiksel olarak anlamlı çıktığı Çizelge 4.12'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.12. *fz* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>fz</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	96	96	2,297
Genotip	1	517	517	12,321***
Yaş	2	8405	4203	100,189***
Eşey:Genotip	1	13	13	0,303
Eşey:Yaş	2	230	115	2,736 .
Genotip:Yaş	2	306	153	3,653*
Eşey:Genotip:Yaş	2	123	61	1,465

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*GEFmeso* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Genotip, Yaş, Eşey : Yaş etkileşim terimlerinin istatistiksel olarak anlamlı çıktığı görülmektedir. Eşey durumunun yaşa göre anlamlı farklılıklar içerdiği Çizelge 4.13'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.13. *Gefmeso* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>GEFmeso</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	80	80	1,693
Genotip	1	2499	2499	53,184***
Yaş	2	7447	3724	79,237***
Eşey:Genotip	1	4	4	0,080
Eşey:Yaş	2	791	395	8,412***
Genotip:Yaş	2	434	217	4,614*
Eşey:Genotip:Yaş	2	878	439	9,343***

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Gfrl* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Yaş ve Genotip : Yaş terimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmektedir (Çizelge 4.14). *Irb94b* mutant ve kontrol soyunun varyans analiz sonuçlarına göre de sadece istatistiksel olarak Yaş terimi anlamlı çıkmıştır (Çizelge 4.15).



Çizelge 4.14. *Gfrl* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Gfrl</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	78	78	2,302
Genotip	1	17	17	0,496
Yaş	2	10217	5109	150,772***
Eşey:Genotip	1	3	3	0,098
Eşey:Yaş	2	10	5	0,153
Genotip:Yaş	2	682	341	10,064***
Eşey:Genotip:Yaş	2	36	18	0,537

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

Çizelge 4.15. *Ir94b* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Ir94b</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	116	116	2,296
Genotip	1	116	116	2,306
Yaş	2	7968	3984	79,173***
Eşey:Genotip	1	30	30	0,588
Eşey:Yaş	2	15	7	0,146
Genotip:Yaş	2	191	96	1,899
Eşey:Genotip:Yaş	2	110	55	1,095

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*klar* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Genotip, Yaş ve Genotip : Yaş terimlerinin istatistiksel olarak anlamlı çıktığı Çizelge 4.16'da gösterilmektedir. *kon* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarında ise; Eşey, Genotip ,Yaş ve Eşey : Genotip etkileşim terimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.16. *klar* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>klar</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	18	17,6	0,485
Genotip	1	2576	2576,3	71,145****
Yaş	2	6318	3159,2	87,241****
Eşey:Genotip	1	0	0,2	0,006
Eşey:Yaş	2	78	39,1	1,079
Genotip:Yaş	2	286	142,8	3,943 *
Eşey:Genotip:Yaş	2	15	7,7	0,213

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\*\* p < 0,001

Çizelge 4.17. *kon* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>kon</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	449	449	10,388 **
Genotip	1	677	677	15,675****
Yaş	2	7594	3797	87,931****
Eşey:Genotip	1	266	266	6,154*
Eşey:Yaş	2	44	22	0,510
Genotip:Yaş	2	182	91	2,112
Eşey:Genotip:Yaş	2	129	64	1,492

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\*\* p < 0,001

*mbl* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında Eşey, Genotip, Yaş, Eşey : Genotip, Genotip : Yaş etkileşimlerinin anlamlı olduğu Çizelge 4. 18'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.18. *mbl* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>mbl</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	280	280	6,014*
Genotip	1	4512	4512	96,981***
Yaş	2	13569	6784	145,836***
Eşey:Genotip	1	151	151	3,246 .
Eşey:Yaş	2	57	29	0,615
Genotip:Yaş	2	2130	1065	22,896***
Eşey:Genotip:Yaş	2	159	79	1,704

· p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Mrtf* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında, Eşey, Genotip, Yaş ve Genotip: Yaş etkileşim terimlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır.

Çizelge 4.19. *Mrtf* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Mrtf</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	152	152	4,309 *
Genotip	1	5139	5139	145,435 ***
Yaş	2	12032	6016	170,241***
Eşey:Genotip	1	5	5	0,145
Eşey:Yaş	2	15	7	0,207
Genotip:Yaş	2	5114	2557	72,354***
Eşey:Genotip:Yaş	2	49	25	0,697

· p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*mspo* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Yaş, Genotip, Genotip : Yaş terimleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (Çizelge 4.20).

Çizelge 4.20. *mspo* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>mspo</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	77	77	2,129
Genotip	1	123	123	3,409 .
Yaş	2	8584	4292	118,831***
Eşey:Genotip	1	9	9	0,241
Eşey:Yaş	2	144	72	1,991
Genotip:Yaş	2	476	238	6,593**
Eşey:Genotip:Yaş	2	38	19	0,519

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*MsR2* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Eşey, Genotip, Yaş terimlerinin istatistiksel olarak oldukça yüksek derecede anlamlı çıktığı Çizelge 4.21’de gösterilmektedir. Eşey : Genotip etkileşim terimi de istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

Çizelge 4.21. *MsR2* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>MsR2</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	693	693,0	17,345***
Genotip	1	1538	1538,2	38,501***
Yaş	2	5759	2879,7	72,075***
Eşey:Genotip	1	374	373,6	9,351**
Eşey:Yaş	2	158	78,9	1,975
Genotip:Yaş	2	134	67,0	1,678
Eşey:Genotip:Yaş	2	184	92,1	2,306

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*mtgo* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; tüm etkileşim terimlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmıştır.

Çizelge 4.22. *mtgo* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>mtgo</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	929	929	22,939***
Genotip	1	5582	5582	137,819***
Yaş	2	12695	6347	156,716 ***
Eşey:Genotip	1	605	605	14,943***
Eşey:Yaş	2	340	170	4,197*
Genotip:Yaş	2	2473	1236	30,527***
Eşey:Genotip:Yaş	2	435	218	5,376**

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Ncc69* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Genotip, Yaş terimlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmıştır. Buna bağlı olarak da Genotip : Yaş etkileşim terimi de anlamlı çıkmıştır.

Çizelge 4.23. *Ncc69* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Ncc69</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	33	33	0,901
Genotip	1	2606	2606	70,364***
Yaş	2	17538	8769	236,784***
Eşey:Genotip	1	0	0	0,010
Eşey:Yaş	2	37	19	0,503
Genotip:Yaş	2	3763	1881	50,803***
Eşey:Genotip:Yaş	2	157	79	2,126

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*rad* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Eşey : Genotip terimi dışında tüm terimlerin anlamlı sonuç verdiğini görmekteyiz.

Çizelge 4.24. *rad* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>rad</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	247	247	5,389*
Genotip	1	9224	9224	201,273***
Yaş	2	11755	5877	128,250***
Eşey:Genotip	1	84	84	1,839
Eşey:Yaş	2	476	238	5,196**
Genotip:Yaş	2	1367	683	14,912***
Eşey:Genotip:Yaş	2	291	146	3,180 *

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*RhoGEF64C* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında tüm etkileşim terimlerinin istatistiksel olarak anlamlı çıktığı görülmektedir. Bunun yanı sıra; Eşey, Genotip, Yaş, terimleri oldukça yüksek derecede anlamlıdır. Eşey durumu genler arasındaki (mutant soy ve kontrol soy arasında) sonuçlarda farklılıklar göstermiştir.

Çizelge 4.25. *RhoGEF64C* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>RhoGEF64C</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	1396	1396	35,517***
Genotip	1	3092	3092	78,639 ***
Yaş	2	8530	4265	108,476 ***
Eşey:Genotip	1	912	912	23,204***
Eşey:Yaş	2	317	159	4,034*
Genotip:Yaş	2	1749	874	22,241***
Eşey:Genotip:Yaş	2	500	250	6,364**

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Sdc* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Genotip, Yaş terimleri istatistiksel olarak oldukça yüksek derecede anlamlı çıkmıştır. Genotip : Yaş

etkileşimi de buna bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Genotip durumu yaşlara göre anlamlı farklılıklar içermektedir.

Çizelge 4.26. *Sdc* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Sdc</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	38	38	0,844
Genotip	1	946	946	20,838***
Yaş	2	8793	4396	96,806***
Eşey:Genotip	1	142	142	3,133 .
Eşey:Yaş	2	136	68	1,502
Genotip:Yaş	2	417	209	4,594 *
Eşey:Genotip:Yaş	2	24	12	0,263

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Semala* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Eşey, Genotip, Yaş terimleri istatistiksel olarak oldukça yüksek derecede anlamlı çıkmıştır. Eşey : Genotip etkileşimi de istatistiksel olarak anlamlı çıkmakla beraber, eşey durumu gen durumlarına göre anlamlı farklılıklar içermektedir.

Çizelge 4.27. *Semala* mutan ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Semala</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	919	919	20,388***
Genotip	1	4201	4201	93,237***
Yaş	2	7768	3884	86,210***
Eşey:Genotip	1	577	577	12,811***
Eşey:Yaş	2	154	77	1,704
Genotip:Yaş	2	215	107	2,384 .
Eşey:Genotip:Yaş	2	342	171	3,798 *

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*sick* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Genotip ve Genotip : Yaş etkileşim terimlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Genotip durumu yaşlara göre farklılıklar içermektedir.

Çizelge 4.28. *sick* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analiz sonuçları

<i>sick</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	62	62	1,682
Genotip	1	587	587	15,979***
Yaş	2	12955	6478	176,457
Eşey:Genotip	1	4	4	0,115
Eşey:Yaş	2	10	5	0,142
Genotip:Yaş	2	1250	625	17,031***
Eşey:Genotip:Yaş	2	76	38	1,034

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*SKIP* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında Genotip ve Yaş terimlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar Çizelge 4.29’da gösterilmektedir. Genotip : Yaş etkileşim terimi de istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

Çizelge 4.29. *SKIP* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>SKIP</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	40	40	0,968
Genotip	1	194	194	4,740 *
Yaş	2	9047	4524	110,509***
Eşey:Genotip	1	0	0	0,006
Eşey:Yaş	2	132	66	1,618
Genotip:Yaş	2	277	139	3,386*
Eşey:Genotip:Yaş	2	21	11	0,260

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001



*Snoo* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında tüm etkileşim türlerinde anlamlı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Çizelge 4.30'da gösterilmektedir.

Çizelge 4.30. *Snoo* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Snoo</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	379	379	10,364**
Genotip	1	5525	5525	150,975***
Yaş	2	17540	17540	239,669***
Eşey:Genotip	1	226	226	6,166*
Eşey:Yaş	2	347	173	4,737**
Genotip:Yaş	2	4067	2033	55,567***
Eşey:Genotip:Yaş	2	491	245	6,708**

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Ugt301D1* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında Yaş teriminin oldukça yüksek derece anlamlı olduğu Çizelge 4.31'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.31. *Ugt301D1* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Ugt301D1</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	103	103	3,002 .
Genotip	1	97	97	2,826 .
Yaş	2	7534	3767	109,829***
Eşey:Genotip	1	10	10	0,295
Eşey:Yaş	2	37	18	0,537
Genotip:Yaş	2	150	75	2,181
Eşey:Genotip:Yaş	2	70	35	1,014

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

#### 4.1.2. İrkilme Sıçrama Davranışı Deneyi post-hoc Sonuçları

##### 4.1.2.1. 0. Gün İrkilme-Sıçrama Davranışı Bakımından Kontrollden Farklılaşan Mutant Soylar

0. Gün dişi bireylerin irkilme-sıçrama skorlarına bakıldığında kontrol soydan istatistiksel olarak anlamlı sonuç veren mutant soylar; *Ddr*, *Elk*, *GEFmeso*, *klar*, *MsR2*, *rad*, *Sdc*, *Sema1a* mutant soylarıdır. Bu 8 mutant soy kontrollden daha kısa süre hareketli kalmıştır. *Elk*, *klar*, *MsR2* ve *Sema1a* genleri kontrollden çok düşük performans sergilemiş, istatistiksel olarak yüksek derecede ( $p < 0,001$ ) anlamlı çıkmıştır. Çizelge 4.32’de 0. gün dişi mutant bireylerin post-hoc sonuçları gösterilmektedir. Aynı şekilde erkek bireylerin irkilme-sıçrama skorları değerlendirildiğinde karşımıza çıkan mutant soylar; *Elk*, *ft*, *klar*, *MsR2*, *rad*, *Sema1a* mutant soylarıdır (Çizelge 4.33). Hem dişide hem de erkekte 0. gün skorlarına bakıldığında kontrollden düşük skor sergileyen genler; *Elk*, *klar*, *MsR2*, *rad*, *Sema1a* genleri olmuştur.

Çizelge 4.32. 0. gün mutant dişi bireylerin post-hoc sonuçları

Genotipler	Fark	Güven Aralığı	P Değeri
<i>atilla-kontrol</i>	-1,86375	(-5,22466, 1,497164)	0,85895
<i>beat-Ia-kontrol</i>	-2,50565	(-5,90435, 0,893042)	0,46301
<i>beat-IV-kontrol</i>	-1,75261	(-5,15131, 646085)	0,91904
<i>betaTub97EF-kontrol</i>	-2,52417	(-5,88508, 0,836747)	0,43454
<i>bru3-kontrol</i>	-1,50154	(-4,79455, 1,791471)	0,97529
<i>Ddr-kontrol</i>	-4,62381	(-8,10732, -1,1403)	0,00582**
<i>Dhc98D-kontrol</i>	-2,23957	(-5,63826, 1,159129)	0,63693
<i>Dscam4-kontrol</i>	-0,65273	(-4,09216, 2,786709)	1
<i>Elk-kontrol</i>	-7,08364	(-10,5231, -3,6442)	3,70E-07***
<i>fru-kontrol</i>	-0,2531	(-3,45982, 2,953611)	1
<i>ft-kontrol</i>	-2,16056	(-5,80111, 1,480003)	0,78294
<i>fz-kontrol</i>	-0,01192	(-3,30493, 3,281086)	1
<i>GEFmeso-kontrol</i>	-3,90652	(-7,30522, -0,50783)	0,03109*
<i>Gfrl-kontrol</i>	0,822308	(-2,4707, 4,115317)	1
<i>Irb94b-kontrol</i>	0,0252	(-3,30058, 3,350976)	1

<i>klar-kontrol</i>	-7,89952	(-11,383, -4,41601)	8,30E-09***
<i>kon-kontrol</i>	-1,15435	(-4,55304, 2,244346)	0,99962
<i>mbl-kontrol</i>	-1,41875	(-4,77966, 1,942164)	0,99004
<i>Mrtf-kontrol</i>	-0,21346	(-3,50647, 3,079548)	1
<i>mspo-kontrol</i>	-1,48077	(-4,77378, 1,81224)	0,97881
<i>MsR2-kontrol</i>	-5,22481	(-8,48719, -1,96244)	0,00025***
<i>mtgo-kontrol</i>	-0,70042	(-4,06133, 2,660497)	1
<i>Ncc69-kontrol</i>	-2,3564	(-5,68218, 0,969376)	0,52486
<i>rad-kontrol</i>	-3,73889	(-7,37945, -0,09833)	0,08257 .
<i>RhoGEF64C-kontrol</i>	0,524783	(-2,87391, 3,923477)	1
<i>Sdc-kontrol</i>	-3,41348	(-6,81217, -0,01478)	0,09715 .
<i>sema1a-kontrol</i>	-6,71381	(-10,1973, -3,2303)	2,20E-06***
<i>sick-kontrol</i>	-0,7368	(-4,06258, 2,588976)	1
<i>SKIP-kontrol</i>	-0,51857	(-3,75224, 2,715099)	1
<i>Snoo-kontrol</i>	-0,12577	(-3,41878, 3,16724)	1
<i>Ugt301D1-kontrol</i>	-0,28793	(-3,49465, 2,918784)	1

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

Çizelge 4.33. 0. gün erkek bireylerin post-hoc sonuçları

Genotipler	Fark	Güven Aralığı	P Değeri
<i>atilla-kontrol</i>	0,892899	(-3,41937, 5,205167)	1
<i>beat-Ia-kontrol</i>	-2,61348	(-6,97138, 1,744424)	0,7539
<i>beat-IV-kontrol</i>	-2,4696	(-6,78187, 1,842667)	0,81
<i>betaTub97EF-kontrol</i>	-3,5971	(-7,90937, 0,715167)	0,2787
<i>bru3-kontrol</i>	0,605637	(-3,55317, 4,764442)	1
<i>Ddr-kontrol</i>	-1,6552	(-6,11565, 2,805259)	0,9979
<i>Dhc98D-kontrol</i>	-0,74953	(-5,15667, 3,65762)	1
<i>Dscam4-kontrol</i>	-0,53453	(-4,94167, 3,87262)	1
<i>Elk-kontrol</i>	-5,16432	(-9,81502, -0,51363)	0,044*
<i>fru-kontrol</i>	1,729565	(-2,39678, 5,855907)	0,9887
<i>ft-kontrol</i>	-4,82193	(-9,3403, -0,30357)	0,0618 .
<i>fz-kontrol</i>	-1,01582	(-5,24615, 3,214507)	1
<i>GEFmeso-kontrol</i>	-2,46261	(-6,82051, 1,895294)	0,8249
<i>Gfrl-kontrol</i>	1,982899	(-2,2105, 6,176292)	0,9571
<i>Irb94b-kontrol</i>	1,887065	(-2,4252, 6,199334)	0,9811
<i>klar-kontrol</i>	-8,22634	(-12,6335, -3,8192)	7,80E-06***
<i>kon-kontrol</i>	-1,71467	(-5,94499, 2,515661)	0,9926
<i>mbl-kontrol</i>	-0,67723	(-4,94709, 3,59262)	1
<i>Mrtf-kontrol</i>	2,016765	(-2,25309, 6,28662)	0,9577
<i>mspo-kontrol</i>	-3,35467	(-7,58499, 0,875661)	0,3464
<i>MsR2-kontrol</i>	-7,4439	(-11,6742, -3,21357)	3,60E-05***
<i>mtgo-kontrol</i>	-3,31774	(-7,54807, 0,912584)	0,3614
<i>Ncc69-kontrol</i>	1,744783	(-2,61312, 6,102685)	0,9937
<i>rad-kontrol</i>	-10,2531	(-14,8346, -5,67154)	1,10E-08***
<i>RhoGEF64C-kontrol</i>	-0,70589	(-5,11304, 3,701256)	1
<i>Sdc-kontrol</i>	-2,14225	(-6,5494, 2,264893)	0,9444
<i>sema1a-kontrol</i>	-6,68193	(-11,2003, -2,16357)	0,0013**
<i>sick-kontrol</i>	1,70495	(-2,52538, 5,935276)	0,9931
<i>SKIP-kontrol</i>	-1,61603	(-5,88589, 2,65382)	0,9971
<i>Snoo-kontrol</i>	1,238084	(-2,95531, 5,431477)	1
<i>Ugt301D1-kontrol</i>	0,589195	(-3,6042, 4,782588)	1

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

#### 4.1.2.2. 15. Gün İrkilme-sıçrama Davranışı Bakımından Kontrollden Farklılaşan Genotipler

15. gün dişi bireylerin irkilme sıçrama skorlarına bakıldığında kontrollden farklılaşan genler, P değerlerine göre; *beat-IV*, *Ddr*, *Elk*, *ft*, *GEFmeso*, *mbl*, *Mrtf*, *mtgo*, *rad*, *RhoGEF64C*, *Snoo* genleridir. Bütün farklılaşan genler kontrollden düşük skor sergilemiştir, Çizelge 4.34'te post-hoc analiz sonuçları yer almaktadır. Erkek bireylere bakıldığında kontrollden farklılaşanlar; *beat-IV*, *Ddr*, *Elk*, *fru*, *ft*, *mbl*, *Mrtf*, *mtgo*, *rad*, *RhoGEF64C*, *Sema1a*, *Snoo* mutant soylarıdır. Çizelge 4.35'te post-hoc analiz sonuçları yer almakta olup, farklılaşanlar kontrollden yine düşük skor sergilemişlerdir. *beat-IV*, *Ddr*, *Elk*, *ft*, *Mrtf*, *mtgo*, *rad*, *RhoGEF64C*, *Snoo* mutant soyları 15. günde hem dişide hem de erkekte kontrollden düşük performans sergilemiştir.

Çizelge 4.34. 15. gün dişi bireylerin post-hoc sonuçları

Genotipler	Fark	Güven Aralığı	P Değeri
<i>atilla-kontrol</i>	-1,40122	(-6,50058, 3,698141)	1
<i>beat-Ia-kontrol</i>	1,068182	(-4,08067, 6,217029)	1
<i>beat-IV-kontrol</i>	-7,46571	(-13,0098, -1,92162)	0,0051**
<i>betaTub97EF-kontrol</i>	-2,21634	(-7,53818, 3,105491)	0,9898
<i>bru3-kontrol</i>	1,267765	(-3,88108, 6,416612)	1
<i>Ddr-kontrol</i>	-11,7205	(-16,98, -6,46087)	1,30E-08***
<i>Dhc98D-kontrol</i>	-0,39158	(-5,71341, 4,930253)	1
<i>Dscam4-kontrol</i>	-0,27856	(-5,48066, 4,923547)	1
<i>Elk-kontrol</i>	-7,79364	(-13,0532, -2,53405)	0,0012**
<i>fru-kontrol</i>	-0,34082	(-5,73029, 5,048655)	1
<i>ft-kontrol</i>	-10,1458	(-15,5353, -4,75634)	6,00E-06***
<i>fz-kontrol</i>	-4,60289	(-9,57273, 0,366954)	0,1633
<i>GEFmeso-kontrol</i>	-11,8986	(-17,1582, -6,63905)	8,50E-09***
<i>Gfrl-kontrol</i>	2,17666	(-3,02544, 7,378764)	0,9892
<i>Irb94b-kontrol</i>	0,868182	(-4,67591, 6,412274)	1
<i>klar-kontrol</i>	-3,14892	(-8,61218, 2,314336)	0,805
<i>kon-kontrol</i>	-1,40818	(-6,66777, 3,851406)	1

<i>mbl-kontrol</i>	-6,54797	(-11,6012, -1,49472)	0,0087**
<i>Mrtf-kontrol</i>	-19,6079	(-25,152, -14,0638)	2,00E-16***
<i>mspo-kontrol</i>	2,808566	(-2,24468, 7,861815)	0,8445
<i>MsR2-kontrol</i>	-1,82421	(-7,02631, 3,377895)	0,9991
<i>mtgo-kontrol</i>	-6,58242	(-11,6818, -1,48306)	0,0092**
<i>Ncc69-kontrol</i>	-0,99909	(-6,25868, 4,260497)	1
<i>rad-kontrol</i>	-10,7703	(-16,1598, -5,38084)	7,40E-07***
<i>RhoGEF64C-kontrol</i>	-5,53856	(-10,7407, -0,33645)	0,0626 .
<i>Sdc-kontrol</i>	-3,4014	(-8,55025, 1,747445)	0,6196
<i>sema1a-kontrol</i>	-3,72762	(-8,82698, 1,371741)	0,4659
<i>sick-kontrol</i>	0,278182	(-4,77507, 5,33143)	1
<i>SKIP-kontrol</i>	0,733182	(-4,32007, 5,78643)	1
<i>Snoo-kontrol</i>	-6,86793	(-12,412, -1,32384)	0,0147*
<i>Ugt301D1-kontrol</i>	-0,36098	(-5,50983, 4,787862)	1

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

Çizelge 4.35. 15. gün erkek bireylerin post-hoc sonuçları

Genotipler	Fark	Güven Aralığı	P Değeri
<i>atilla-kontrol</i>	-0,38717	(-6,22555, 5,451215)	1
<i>beat-Ia-kontrol</i>	0,1924	(-5,59266, 5,977462)	1
<i>beat-IV-kontrol</i>	-10,2219	(-16,487, -3,9568)	0,0002***
<i>betaTub97EF-kontrol</i>	-7,5515	(-13,6495, -1,45351)	0,01539*
<i>bru3-kontrol</i>	2,108087	(-3,7877, 8,003878)	0,99851
<i>Ddr-kontrol</i>	-19,3884	(-25,2842, -13,4926)	2,00E-16***
<i>Dhc98D-kontrol</i>	-5,4975	(-11,5955, 0,600491)	0,18831
<i>Dscam4-kontrol</i>	0,564174	(-5,33162,, 6,459965)	1
<i>Elk-kontrol</i>	-19,028	(-25,053, -13,003)	2,20E-16***
<i>fru-kontrol</i>	-9,8525	(-15,9505, -3,75451)	0,00032***
<i>ft-kontrol</i>	-14,2654	(-20,4431, -8,08766)	5,80E-09***
<i>fz-kontrol</i>	-2,39657	(-8,04221, 3,249071)	0,98459
<i>GEFmeso-kontrol</i>	-5,14618	(-11,104, 0,811607)	0,2339
<i>Gfrl-kontrol</i>	-0,11436	(-6,07215, 5,843425)	1

<i>Irb94b-kontrol</i>	-3,50752	(-9,53248, 2,517435)	0,77888
<i>klar-kontrol</i>	-4,01895	(-10,0439, 2,006006)	0,59231
<i>kon-kontrol</i>	-5,6393	(-11,5351, 0,256487)	0,13345
<i>mbl-kontrol</i>	-13,1558	(-19,0516, -7,26004)	5,30E-08****
<i>Mrtf-kontrol</i>	-21,0923	(-26,9881, -15,1966)	2,00E-16****
<i>mspo-kontrol</i>	1,3548	(-4,43026, 7,139862)	1
<i>MsR2-kontrol</i>	-4	(-10,098, 2,097991)	0,61641
<i>mtgo-kontrol</i>	-19,1668	(-24,9519, -13,3817)	2,00E-16****
<i>Ncc69-kontrol</i>	-4,35133	(-10,3763, 1,673625)	0,47328
<i>rad-kontrol</i>	-7,18038	(-13,2053, -1,15542)	0,02325*
<i>RhoGEF64C-kontrol</i>	-19,8945	(-25,7903, -13,9987)	2,00E-16****
<i>Sdc-kontrol</i>	-0,3128	(-6,09786, 5,472262)	1
<i>sema1a-kontrol</i>	-9,6744	(-15,4595, -3,88934)	0,00012****
<i>sick-kontrol</i>	-1,1828	(-6,96786, 4,602262)	1
<i>SKIP-kontrol</i>	0,6532	(-5,13186, 6,438262)	1
<i>Snoo-kontrol</i>	-18,4085	(-24,3662, -12,4507)	4,40E-16****
<i>Ugt301D1-kontrol</i>	-3,91017	(-9,80597, 1,985617)	0,60033

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

#### 4.1.2.3. 30. Gün İrkilme-sıçrama Davranışı Bakımından Kontrollden Farklılaşan Genotipler

30. gün irkilme-sıçrama sonuçlarına göre dişilerde; *beat-Ia*, *beat-IV*, *Ddr*, *Elk,ft*, *klar*, *mbl*, *Mrtf*, *mtgo*, *Ncc69*, *rad*, *Snoo*, *sick*, *Sdc* mutant soylar kontrollden düşük skor sergilemiştir ve Çizelge 4.36'da post-hoc analiz sonuçları yer almaktadır. 30. Gün erkek bireylerin post-hoc sonuçlarına bakıldığında; *sick*, *beat-IV*, *Ddr*, *Dhc98D*, *Dscam4*, *Elk*, *ft*, *fz*, *GEFmeso*, *klar*, *kon*, *mbl*, *Mrtf*, *MsR2*, *mtgo*, *Ncc69*, *rad*, *RhoGEF64C*, *sema1a*, *atilla* mutant soyları kontrollden düşük skor sergilemişlerdir. Çizelge 4.37'de 30. gün erkek bireylerin post-hoc analiz sonuçları gösterilmektedir.

Çizelge 4.36. 30. gün dışı bireylerin post-hoc analiz sonuçları

Genotipler	Fark	Güven Aralığı	P Değeri
<i>atilla-kontrol</i>	-2,4138	(-8,77063, 3,943031)	0,9978
<i>beat-Ia-kontrol</i>	-12,359	(-19,1088, -5,60922)	1,00E-05***
<i>beat-IV-kontrol</i>	-15,8695	(-22,6193, -9,11972)	1,10E-09***
<i>betaTub97EF-kontrol</i>	-0,2725	(-7,02228, 6,477278)	1
<i>bru3-kontrol</i>	-0,56648	(-6,80213, 5,669167)	1
<i>Ddr-kontrol</i>	-12,6224	(-19,1186, -6,12619)	1,60E-06***
<i>Dhc98D-kontrol</i>	-4,44958	(-10,8736, 1,974408)	0,5625
<i>Dscam4-kontrol</i>	1,035952	(-5,62237, 7,694275)	1
<i>Elk-kontrol</i>	-17,7198	(-24,3781, -11,0614)	2,70E-12***
<i>fru-kontrol</i>	-0,06929	(-6,72761, 6,589037)	1
<i>ft-kontrol</i>	-12,4936	(-19,0677, -5,91956)	3,70E-06***
<i>fz-kontrol</i>	-3,34417	(-9,76816, 3,079825)	0,9141
<i>GEFmeso-kontrol</i>	-3,03816	(-9,8876, 3,811281)	0,9824
<i>Gfrl-kontrol</i>	-5,35	(-11,9241, 1,224078)	0,3185
<i>Irb94b-kontrol</i>	-2,09611	(-8,33176, 4,139537)	0,9997
<i>klar-kontrol</i>	-8,80071	(-15,459, -2,14239)	0,0062**
<i>kon-kontrol</i>	-1,79125	(-8,21524, 4,632741)	1
<i>mbl-kontrol</i>	-12,499	(-18,8558, -6,14217)	2,40E-06***
<i>Mrtf-kontrol</i>	-6,94638	(-13,0756, -0,81712)	0,0355*
<i>mspo-kontrol</i>	-4,58648	(-10,8221, 1,649167)	0,469
<i>MsR2-kontrol</i>	-0,5094	(-6,86623, 5,847431)	1
<i>mtgo-kontrol</i>	-15,1187	(-21,9681, -8,26925)	2,90E-08***
<i>Ncc69-kontrol</i>	-16,9609	(-23,535, -10,3868)	2,00E-11***
<i>rad-kontrol</i>	-15,1704	(-21,5944, -8,74643)	8,30E-10***
<i>RhoGEF64C-kontrol</i>	-3,58611	(-9,82176, 2,649537)	0,823
<i>Sdc-kontrol</i>	-9,41891	(-15,9151, -2,92271)	0,0015**
<i>sema1a-kontrol</i>	-5,0363	(-11,5325, 1,4599)	0,3884
<i>sick-kontrol</i>	-7,45093	(-13,6866, -1,21528)	0,0211*
<i>SKIP-kontrol</i>	-4,60867	(-10,6894, 1,472108)	0,4224
<i>Snoo-kontrol</i>	-15,7046	(-22,0614, -9,34777)	1,90E-10***
<i>Ugt30ID1-kontrol</i>	-3,51022	(-10,0064, 2,985987)	0,885

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001



Çizelge 4.37. 30. gün erkek bireylerin post-hoc sonuçları

Genotipler	Fark	Güven Aralığı	P Değeri
<i>atilla-kontrol</i>	-9,28519	(-15,5621 -3,00825)	0,00115**
<i>beat-Ia-kontrol</i>	-1,14927	(-8,10527, 5,806732)	1
<i>beat-IV-kontrol</i>	-10,1872	(-16,9491, -3,4253)	0,00079***
<i>betaTub97EF-kontrol</i>	-1,63817	(-8,40008, 5,123745)	1
<i>bru3-kontrol</i>	-3,14695	(-9,47961, 3,185711)	0,94314
<i>Ddr-kontrol</i>	-12,6673	(-19,2645, -6,06998)	2,30E-06***
<i>Dhc98D-kontrol</i>	-10,011	(-16,535, -3,48709)	0,00064***
<i>Dscam4-kontrol</i>	-11,2993	(-18,2553, -4,34327)	0,00019***
<i>Elk-kontrol</i>	-15,8459	(-22,5222,-9,16952)	1,20E-09***
<i>fru-kontrol</i>	2,265308	(-4,58948, 9,120099)	0,99978
<i>ft-kontrol</i>	-9,42117	(-16,0184, -2,8239)	0,00197**
<i>fz-kontrol</i>	-7,47978	(-14,0037, -0,95584)	0,03183*
<i>GEFmeso-kontrol</i>	-13,7062	(-20,561, -6,8514)	7,20E-07***
<i>Gfrl-kontrol</i>	-5,15849	(-11,6142, 1,297238)	0,34447
<i>Irb94b-kontrol</i>	-3,87654	(-10,2687, 2,515587)	0,75903
<i>klar-kontrol</i>	-7,3888	(-14,4556,-0,32204)	0,07138 .
<i>kon-kontrol</i>	-8,81595	(-15,4132, -2,21868)	0,00554**
<i>mbl-kontrol</i>	-15,4955	(-22,0928, -8,89825)	4,10E-09***
<i>Mrtf-kontrol</i>	-7,94669	(-14,1221, -1,77131)	0,00872**
<i>mspo-kontrol</i>	-3,30885	(-9,70097, 3,08328)	0,91857
<i>MsR2-kontrol</i>	-9,39769	(-15,8534, -2,94196)	0,00145**
<i>mtgo-kontrol</i>	-16,3898	(-23,3458, -9,43379)	2,00E-09***
<i>Ncc69-kontrol</i>	-16,7	(-23,3763, -10,0236)	9,60E-11***
<i>rad-kontrol</i>	-19,2052	(-25,7291, -12,6813)	8,20E-15***
<i>RhoGEF64C-kontrol</i>	-9,41621	(-15,7489, -3,08355)	0,00111**
<i>Sdc-kontrol</i>	-5,34587	(-12,0222, 1,330483)	0,34172
<i>sema1a-kontrol</i>	-15,8403	(-22,4376, -9,24303)	3,60E-10***
<i>sick-kontrol</i>	-9,54917	(-15,8818, -3,21651)	0,00097***
<i>SKIP-kontrol</i>	-3,19703	(-9,37241, 2,978355)	0,9184
<i>Snoo-kontrol</i>	-17,8259	(-24,5022, -11,1495)	2,80E-12***

<i>Ugt301D1-kontrol</i>	-3,03144	(-9,55538, 3,492494)	0,97075
-------------------------	----------	----------------------	---------

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

## 4.2. Açlık Direnci Skorları ve Yapılan Analizlerin Sonuçları

### 4.2.1. Açlık Direnci Skorlarının Anova Sonuçları

*Ddr* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Eşey, Genotip, Yaş ve Eşey : Genotip : Yaş etkileşim terimlerinin istatistiksel açıdan yüksek derecede (p < 0,001) anlamlı çıktığı Çizelge 4.38’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.38. *Ddr* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Ddr</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	1140	1140	27,104***
Genotip	1	17461	17461	415,230***
Yaş	2	2608	1304	31,007***
Eşey:Genotip	1	1	1	0,031
Eşey:Yaş	2	64	32	0,763
Genotip:Yaş	2	55	28	0,655
Eşey:Genotip:Yaş	2	1025	512	12,187***

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Dscam4* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Genotip, Yaş terimlerinin yüksek derecede anlamlı çıktığı Çizelge 4.39’da gösterilmektedir. Bunun yanı sıra Eşey : Genotip, Eşey : Yaş, Genotip : Yaş etkileşim terimlerinin de istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görmekteyiz. Eşey durumu yaş ve gen durumuna göre anlamlı farklılıklar içermektedir.

Çizelge 4.39. *Dscam4* mutant soyuna ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Dscam4</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	17	16,7	0,312
Genotip	1	1017	1017,1	19,009***
Yaş	2	1446	722,8	13,508***
Eşey:Genotip	1	463	463,2	8,656**
Eşey:Yaş	2	2246	1122,9	20,986***
Genotip:Yaş	2	455	227,7	4,256*
Eşey:Genotip:Yaş	2	901	450,7	8,424***

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*ft* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Genotip, Yaş terimlerinin yüksek derecede anlamlı olduğu Çizelge 4.40'ta gösterilmektedir. Genotip durumu yaşa ve eşeye göre farklılıklar içermektedir.

Çizelge 4.40. *ft* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>ft</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	105	105,1	1,880
Genotip	1	1404	1403,8	25,104***
Yaş	2	982	490,9	8,780***
Eşey:Genotip	1	242	241,8	4,324*
Eşey:Yaş	2	1795	897,7	16,054***
Genotip:Yaş	2	688	343,8	6,149**
Eşey:Genotip:Yaş	2	644	322,2	5,761**

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*fz* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Eşey, Genotip, Yaş terimlerinin yüksek derecede anlamlı olduğu Çizelge 4.41'de gösterilmektedir. Eşey :

Yaş etkileşiminin de istatikselsel olarak anlamlı olması durumu, eşey durumunun yaşlara göre farklılıklar içerdiğini göstermektedir.

Çizelge 4.41. fz mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

fz	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	870	870,0	15,892 ***
Genotip	1	361	361,1	6,596*
Yaş	2	3656	1828,1	33,394***
Eşey:Genotip	1	35	35,3	0,646
Eşey:Yaş	2	1362	680,8	12,436***
Genotip:Yaş	2	106	53,0	0,968
Eşey:Genotip:Yaş	2	1159	579,5	10,587***

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*GEFmeso* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında tüm terimlerin ve etkileşim terimlerinin istatikselsel açıdan farklı olduğu Çizelge 4.42’de gösterilmiş olup, gen durumunun istatikselsel olarak eşey ve yaşlara göre farklılıklar içerdiği görülmektedir.

Çizelge 4.42. *Gefmeso* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analiz sonuçları

<i>GEFmeso</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	215	215	4,570*
Genotip	1	8277	8277	175,613***
Yaş	2	773	387	8,202***
Eşey:Genotip	1	1898	1898	40,280***
Eşey:Yaş	2	764	382	8,110***
Genotip:Yaş	2	747	374	7,927***
Eşey:Genotip:Yaş	2	357	179	3,788 *

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*kon* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Eşey, Genotip, Yaş terimlerinin istatikselsel olarak anlamlı olduğu Çizelge 4.43'te gösterilmektedir. Eşey ve Genotip durumunun yaşa göre farklılıklar içerdiği söylenebilir.

Çizelge 4.43. *kon* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>kon</i>	df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	439	438,9	7,576**
Genotip	1	1010	1009,7	17,429***
Yaş	2	749	374,4	6,463**
Eşey:Genotip	1	16	16,0	0,276
Eşey:Yaş	2	919	459,7	7,935***
Genotip:Yaş	2	880	439,8	7,591***
Eşey:Genotip:Yaş	2	112	55,9	0,965

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*mbl* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Eşey, Genotip, Yaş terimlerinin istatikselsel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Eşey : Yaş ve Eşey : Genotip etkileşim terimlerinin de istatikselsel olarak anlamlı olması, eşey durumunun yaş ve gen durumuna göre farklılıklar içerdiğini söylemektedir.

Çizelge 4.44. *mbl* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>mbl</i>	Df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	318	318	6,647 *
Genotip	1	14625	14625	305,602 ***
Yaş	2	5135	2567	53,644 ***
Eşey:Genotip	1	114	114	2,384
Eşey:Yaş	2	358	179	3,741 *
Genotip:Yaş	2	326	163	3,405 *
Eşey:Genotip:Yaş	2	217	108	2,264

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Mrtf* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Eşey, Genotip ve Yaş terimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.45. *Mrtf* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Mrtf</i>	Df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	536	536,1	8,758**
Genotip	1	3039	3038,8	49,640***
Yaş	2	3165	1582,5	25,851***
Eşey:Genotip	1	2	2,5	0,040
Eşey:Yaş	2	1249	624,7	10,205***
Genotip:Yaş	2	146	72,9	1,190
Eşey:Genotip:Yaş	2	420	209,9	3,428*

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*mtgo* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına göre; Genotip ve Yaş terimleri istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı çıkmıştır. Eşey : Yaş etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı çıkması, eşey durumunun gen ve yaşa göre farklılıklar içerdiğini göstermektedir.

Çizelge 4.46. *mtgo* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>mtgo</i>	Df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	71	70,7	1,420
Genotip	1	637	637,2	12,803***
Yaş	2	2306	1153,0	23,166 ***
Eşey:Genotip	1	206	205,9	4,137*
Eşey:Yaş	2	2597	1298,5	26,089 ***
Genotip:Yaş	2	490	245,0	4,923**
Eşey:Genotip:Yaş	2	909	454,6	9,133***

p < 0,1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*rad* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında, Yaş terimi istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı çıkmıştır. Eşey durumu gen ve yaş durumuna göre farklılıklar içermekle birlikte, gen durumu da yaşa göre farklılıklar içermektedir.

Çizelge 4.47. *rad* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>rad</i>	Df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	25	25	0,505
Genotip	1	147	147	2,957 .
Yaş	2	10067	5034	101,537 ***
Eşey:Genotip	1	1499	1499	30,229***
Eşey:Yaş	2	1490	745	15,026***
Genotip:Yaş	2	3160	1580	31,874***
Eşey:Genotip:Yaş	2	118	1,187	1,187

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Sdc* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında Genotip ve Yaş terimleri yüksek derecede anlamlı çıkmıştır. Eşey durumu gen ve yaşa göre, gen durumu da yaşa göre anlamlı farklılıklar içermektedir.

Çizelge 4.48. *Sdc* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analiz sonuçları

<i>Sdc</i>	Df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	152	151,6	3,017 .
Genotip	1	2300	2299,6	45,757***
Yaş	2	1012	506,0	10,069 ***
Eşey:Genotip	1	160	160,4	3,191 .
Eşey:Yaş	2	2025	1012,4	20,144***
Genotip:Yaş	2	956	478,0	9,512***
Eşey:Genotip:Yaş	2	885	442,6	8,806***

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*Semala* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına göre tüm etkileşim terimleri istatistiksel açıdan anlamlı çıkmıştır (Çizelge 4.49).

Çizelge 4.49. *Semala* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>Semala</i>	Df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	3225	3225	55,102***
Genotip	1	792	792	13,539***
Yaş	2	6808	3404	58,163***
Eşey:Genotip	1	921	921	15,733***
Eşey:Yaş	2	939	470	8,026***
Genotip:Yaş	2	835	418	7,133***
Eşey:Genotip:Yaş	2	643	322	5,495**

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

*sick* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına baktığımızda; Genotip, Yaş terimlerinin yüksek derecede anlamlı olduğu Çizelge 4.50'de gösterilmiştir. Eşey : Genotip, Genotip : Yaş ve Eşey : Yaş etkileşimleri de istatistiksel olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.50. *sick* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

<i>sick</i>	Df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	58	58	1,076
Genotip	1	6469	6469	120,788***
Yaş	2	3379	1689	31,544***
Eşey:Genotip	1	1168	1168	21,800***
Eşey:Yaş	2	1438	719	13,429***
Genotip:Yaş	2	438	219	4,091*
Eşey:Genotip:Yaş	2	197	98	1,837

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001



*Snoo* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına bakıldığında; Genotip, Yaş terimleri istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı çıkmıştır. Eşey : Genotip ve Eşey : Yaş etkileşim terimleri de istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar taşımaktadır.

Çizelge 4.51. *Snoo* mutant ve kontrol soyuna ait varyans analiz sonuçları

<i>Snoo</i>	Df	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri
Eşey	1	158	158,2	3,259 .
Genotip	1	2340	2340,3	48,225***
Yaş	2	3487	1743,5	35,926***
Eşey:Genotip	1	1354	1354,4	27,909***
Eşey:Yaş	2	704	352,2	7,257***
Genotip:Yaş	2	201	100,3	2,066
Eşey:Genotip:Yaş	2	180	89,8	1,850

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

#### 4.2.2. Açlık Direnci Post-hoc Analiz Sonuçları

##### 4.2.2.1. 0. Gün Açlık Direnci Bakımından Kontrolde Farklılaşan Genotipler

0. gün dişi bireylerin açlık direnci sonuçlarına bakıldığında; *Ddr*, *Dscam4*, *ft*, *GEFmeso*, *kon*, *mbl*, *Mrtf*, *mtgo*, *Sdc*, *sick*, *Snoo* mutant soyları kontrolden farklılaşmış olup, hepsi kontrolden daha az dirençli çıkmıştır (Çizelge 4.52). 0. gün erkek bireylerin açlık direnci sonuçlarına bakıldığında kontrolden farklılaşan mutant soylar; *Ddr*, *GEFmeso*, *kon*, *mbl*, *rad* mutant soyları olmuştur ve Çizelge 4.53'te gösterilmiştir. Sonuçlara bakıldığında *rad* mutant soyu dışında tüm mutant soyların farklılaşma yönü, kontrolden daha kısa yaşama yönünde olmuştur. *rad* mutantı kontrolden daha dirençli çıkmıştır, dolayısıyla daha uzun yaşamıştır.

Çizelge 4.52. Açlık direnci deneyinde 0.gün dışı bireylerin post-hoc sonuçları

Genotipler	Fark	Güven Aralığı	P Değeri
<i>Ddr-kontrol</i>	-10,3538	(-16,0796, -4,62809)	6,40E-05***
<i>Dscam4-kontrol</i>	-12,8	(-18,3175, -7,28252)	4,70E-08***
<i>ft-kontrol</i>	-12,6444	(-18,3131, -6,97577)	2,10E-07***
<i>fz-kontrol</i>	-3,06957	(-8,99199, 2,852863)	0,82532
<i>Gefmeso-kontrol</i>	-19,3613	(-24,8341, -13,8885)	2,00E-16***
<i>kon-kontrol</i>	-9,08889	(-14,7576, -3,42022)	0,00061***
<i>mbl-kontrol</i>	-9,75556	(-15,4242, -4,08688)	0,00017***
<i>Mrtf-kontrol</i>	-7,58462	(-13,3104, -1,85886)	0,00872**
<i>mtgo-kontrol</i>	-9,09655	(-14,6614, -3,53171)	0,00042***
<i>rad-kontrol</i>	4,12	(-1,66678, 9,906782)	0,45097
<i>sdc-kontrol</i>	-13,4857	(-19,1009, -7,87057)	1,90E-08***
<i>sema-1a-kontrol</i>	2,903448	(-2,66139, 8,46829)	0,8194
<i>sick-kontrol</i>	-13,5846	(-19,3104, -7,85886)	3,40E-08***
<i>Snoo-kontrol</i>	-8,64444	(-14,3131, -2,97577)	0,00145**

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

Çizelge 4.53. Açlık direnci deneyinde 0. gün erkek bireylerin post-hoc sonuçları

Genotipler	Fark	Güven Aralığı	P Değeri
<i>Ddr-kontrol</i>	-18,4615	(-23,2736, -13,6495)	2,00E-16***
<i>Dscam4-kontrol</i>	-0,25464	(-5,14176, 4,632478)	1
<i>ft-kontrol</i>	-2,32361	(-7,21073, 2,563513)	0,8802
<i>fz-kontrol</i>	2,265734	(-2,97606, 7,507528)	0,9325
<i>Gefmeso-kontrol</i>	-7,35043	(-12,3224, -2,37848)	0,0023**
<i>kon-kontrol</i>	-5,86154	(-10,71, -1,01308)	0,0233*
<i>mbl-kontrol</i>	-11,0133	(-15,9004, -6,12614)	2,00E-07***
<i>Mrtf-kontrol</i>	-3,35809	(-8,24521, 1,52903)	0,4872
<i>mtgo-kontrol</i>	2,738462	(-2,11, 7,586924)	0,7278
<i>rad-kontrol</i>	12,73846	(6,87145, 18,60547)	5,10E-07***
<i>sdc-kontrol</i>	-2,86154	(-7,71, 1,986924)	0,6779
<i>sema-1a-kontrol</i>	0,060201	(-5,1195, 5,239903)	1
<i>sick-kontrol</i>	-1,90981	(-6,79693, 2,977306)	0,9664
<i>Snoo-kontrol</i>	1,153846	(-3,86479, 6,172482)	0,9998

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

#### 4.2.2.2. 15. Gün Açlık Direnci Bakımından Kontrolden Farklılaşan Genotipler

15. gün dişi bireylerin sonuçlarına baktığımızda kontrolden farklılaşan mutant soylar; *Ddr*, *GEFmeso*, *mbl*, *rad*, *sick*, *Snoo* mutant soyları olmuştur. Hepsi kontrolden daha kısa yaşamıştır. 15. gün erkek bireylerin post-hoc sonuçlarına bakıldığında, kontrolden tüm mutant soylar farklılaşmış olup, *rad* mutant soyu yine 0. gün erkek bireylerin sonucuna benzer şekilde kontrolden daha fazla yaşamıştır.

Çizelge 4.54. Açlık direnci deneyinde 15. gün dışı bireylerin post-hoc sonuçları

Genotipler	Fark	Güven Aralığı	P Değeri
<i>Ddr-kontrol</i>	-14,5714	(-21,2684, -7,87441)	7,20E-07***
<i>Dscam4-kontrol</i>	-0,21429	(-6,91131, 6,482735)	1
<i>ft-kontrol</i>	-2,4	(-9,68904, 4,88904)	0,99084
<i>fz-kontrol</i>	2,785714	(-3,91131, 9,482735)	0,94407
<i>Gefmeso-kontrol</i>	-12,1429	(-19,3366, -4,9491)	0,00028***
<i>kon-kontrol</i>	-2,36842	(-9,76135, 5,024506)	0,99281
<i>mbl-kontrol</i>	-16	(-22,5932, -9,40682)	1,50E-08***
<i>Mrtf-kontrol</i>	-4,86207	(-11,5056, 1,781446)	0,40164
<i>mtgo-kontrol</i>	-3,82759	(-10,4711, 2,815929)	0,69756
<i>rad-kontrol</i>	-7,07143	(-13,7684, -0,37441)	0,07019 .
<i>sdc-kontrol</i>	-4,33333	(-11,0874, 2,420684)	0,56796
<i>sema-1a-kontrol</i>	3	(-3,87998, 9,879977)	0,92409
<i>sick-kontrol</i>	-14,2258	(-20,7716, -7,68006)	7,70E-07***
<i>Snoo-kontrol</i>	-9,375	(-15,876, -2,87403)	0,00353**

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

Çizelge 4.55. Açlık direnci deneyinde 15.gün erkek bireylerin post-hoc sonuçları

Genotipler	Fark	Güven Aralığı	P Değeri
<i>Ddr-kontrol</i>	-15,871	(-19,2368, -12,5051)	2,00E-16***
<i>Dscam4-kontrol</i>	-3,71326	(-7,20154, -0,22499)	0,06519 .
<i>ft-kontrol</i>	-6,00691	(-9,46173, -2,55209)	0,00013***
<i>fz-kontrol</i>	-8,57834	(-12,0332, -5,12352)	4,20E-09***
<i>Gefmeso-kontrol</i>	-8,76307	(-12,1864, -5,33969)	9,90E-10***
<i>kon-kontrol</i>	-4,93548	(-8,45943, -1,41154)	0,00433**
<i>mbl-kontrol</i>	-13,9355	(-17,6806, -10,1903)	2,00E-16***
<i>Mrtf-kontrol</i>	-11,4355	(-15,0384, -7,83257)	2,90E-14***
<i>mtgo-kontrol</i>	-7,47395	(-10,9979, -3,95)	1,30E-06***
<i>rad-kontrol</i>	6,519062	(2,824993, 10,21313)	9,40E-05***
<i>sdc-kontrol</i>	-9,64977	(-13,1046, -6,19495)	2,30E-11***
<i>sema-1a-kontrol</i>	-11,491	(-14,9793, -8,00277)	4,30E-15***
<i>sick-kontrol</i>	-9,64977	(-13,1046, -6,19495)	4,10E-11***
<i>Snoo-kontrol</i>	-5,14977	(-8,60459, -1,69495)	0,00194**

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

#### 4.2.2.3. 30. Gün Açlık Direnci Bakımından Kontrolden Farklılaşan Genotipler

30. gün dişi bireylerin post-hoc sonuçlarına bakıldığında kontrolden farklılaşan mutant soylar; *Ddr*, *GEFmeso*, *mbl*, *Mrtf*, *rad*, *sick*, *Snoo* mutant soyları olmuştur. Tüm farklılaşan soylar kontrolden daha az dirençlidir, dolayısıyla kontrolden daha az yaşamıştır. 30. gün erkek bireylerin post-hoc sonuçlarına bakıldığında kontrolden farklılaşan mutant soylar; *Ddr*, *GEFmeso*, *mbl*, *Mrtf*, *rad*, *sick*, *Snoo* mutant soyları olmuştur. *rad* mutant soyu 0 ve 15. gün erkek bireylerin aksine, 30. gün ölçümlerinde kontrolden daha kısa yaşamıştır. Dikkat çekici bir diğer nokta da 15. gün erkek bireylerin post-hoc sonuçlarına göre 30. gün sonuçlarında daha az gen kontrolden farklılaşmıştır.

Çizelge 4.56. Açlık direnci deneyinde 30. gün dışı bireylerin post-hoc analiz sonuçları

Genotipler	Fark	Güven Aralığı	P Değeri
<i>Ddr-kontrol</i>	-17,8226	(-23,0186, -12,6265)	3,30E-16***
<i>Dscam4-kontrol</i>	-3,47643	(-8,55857, 1,605715)	0,51826
<i>ft-kontrol</i>	-1,84258	(-6,97971, 3,294544)	0,98767
<i>fz-kontrol</i>	-4,77713	(-10,1046, 0,550364)	0,18725
<i>Gefmeso-kontrol</i>	-12,4135	(-17,741, -7,086)	3,90E-08***
<i>kon-kontrol</i>	0,025245	(-5,23407, 5,284558)	1
<i>mbl-kontrol</i>	-17,453	(-22,7123, -12,1937)	3,30E-15***
<i>Mrtf-kontrol</i>	-5,75115	(-10,7336, -0,7687)	0,03361*
<i>mtgo-kontrol</i>	0,077419	(-5,05971, 5,214544)	1
<i>rad-kontrol</i>	-11,5953	(-16,9228, -6,26782)	3,90E-07***
<i>sdc-kontrol</i>	-1,5044	(-6,83189, 3,823091)	0,99873
<i>sema-1a-kontrol</i>	-5,19215	(-10,4515, 0,067167)	0,10858
<i>sick-kontrol</i>	-9,52258	(-15,0037, -4,0415)	0,00012***
<i>Snoo-kontrol</i>	-9,82258	(-15,0186, -4,62655)	2,40E-05***

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

Çizelge 4.57. Açlık direnci deneyinde 30. gün erkek bireylerin post-hoc analiz sonuçları

Genotipler	Fark	Güven Aralığı	P Değeri
<i>Ddr-kontrol</i>	-8,8125	(-12,2439, -5,38109)	1,60E-09***
<i>Dscam4-kontrol</i>	0,535714	(-2,99917, 4,070603)	1
<i>ft-kontrol</i>	0,93	(-2,70146, 4,561459)	0,9992
<i>fz-kontrol</i>	-0,47727	(-4,22804, 3,273499)	1
<i>Gefmeso-kontrol</i>	0,5	(-3,16833, 4,168327)	1
<i>kon-kontrol</i>	1,336957	(-2,37103, 5,044942)	0,9809
<i>mbl-kontrol</i>	-10,8088	(-14,1967, -7,42095)	3,70E-14***
<i>Mrtf-kontrol</i>	-4,5	(-8,16833, -0,83167)	0,0206*
<i>mtgo-kontrol</i>	0,293478	(-3,41451, 4,001464)	1
<i>rad-kontrol</i>	-3,53571	(-7,0706, -0,00083)	0,0999 .
<i>sdc-kontrol</i>	0,75	(-2,91833, 4,418327)	0,9999
<i>sema-1a-kontrol</i>	-7,19444	(-10,7594, -3,62947)	5,20E-06***
<i>sick-kontrol</i>	-3,63889	(-7,20386, -0,07392)	0,0879 .
<i>Snoo-kontrol</i>	1,17	(-2,46146, 4,801459)	0,9926

p < 0.1 \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001

### 4.3. İrkilme-sıçrama Skorları ve Açlık Direnci Skorlarının Karşılaştırılması

Her üç yaş grubunda dişi ve erkek mutant bireylerin kontrolden farklılaşmalarını gösteren post-hoc analizlerinin karşılaştırılması, Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Her iki deneyde de dişi ve erkeklerin yaşa göre ortalamalarını gösteren grafikler Şekil 4.1'de ve Şekil 4.2'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.58. 31 mutant soy dişi bireylerinin irkilme-sıçrama deneyi ve açlık direnci deneyi post-hoc analiz sonuçlarının yaşa bağlı özeti

Genotipler	İrkilme-sıçrama Deneyi			Açlık Direnci Deneyi		
	0. Gün	15. Gün	30. Gün	0. Gün	15. Gün	30. Gün
<i>atilla-kontrol</i>	0,85895	1	0,9978			
<i>beat-1a-kontrol</i>	0,46301	1	1,00E-05***			
<i>beat-IV-kontrol</i>	0,91904	0,0051***	1,10E-09***			

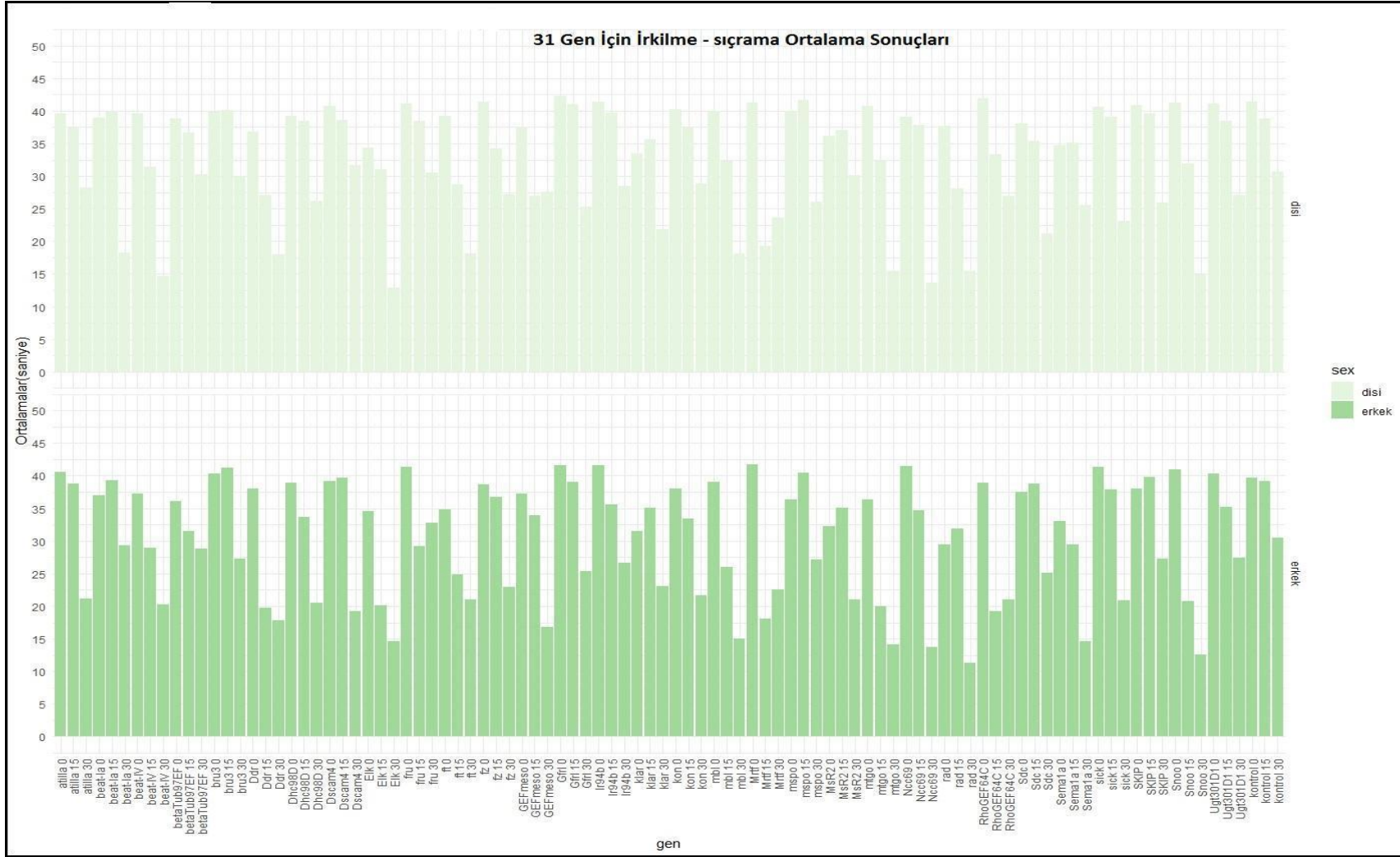
<i>betaTub97EF-kontrol</i>	0,43454	0,9898	1			
<i>bru3-kontrol</i>	0,97529	1	1			
<i>Ddr-kontrol</i>	0,00582**	1,30E-08***	1,60E-06***	6,40E-05***	7,20E-07***	3,30E-16***
<i>Dhc98D-kontrol</i>	0,63693	1	0,5625			
<i>Dscam4-kontrol</i>	1	1	1	4,70E-08***	1	0,51826
<i>Elk-kontrol</i>	3,70E-07***	0,0012***	2,70E-12***			
<i>fru-kontrol</i>	1	1	1			
<i>ft-kontrol</i>	0,78294	6,00E-06***	3,70E-06***	2,10E-07***	0,99084	0,98767
<i>fz-kontrol</i>	1	0,1633	0,9141	0,82532	0,94407	0,18725
<i>GEFmeso-kontrol</i>	0,03109*	8,50E-09***	0,9824	2,00E-16***	0,00028***	3,90E-08***
<i>Gfrl-kontrol</i>	1	0,9892	0,3185			
<i>Irb94b-kontrol</i>	1	1	0,9997			
<i>klar-kontrol</i>	8,30E-09***	0,805	0,0062**			
<i>kon-kontrol</i>	0,99962	1	1	0,00061***	0,99281	1
<i>mbl-kontrol</i>	0,99004	0,0087**	2,40E-06***	0,00017***	1,50E-08***	3,30E-15***
<i>Mrtf-kontrol</i>	1	2,00E-16***	0,0355*	0,00872**	0,40164	0,03361*
<i>mspo-kontrol</i>	0,97881	0,8445	0,469			
<i>MsR2-kontrol</i>	0,00025***	0,9991	1			
<i>mtgo-kontrol</i>	1	0,0092**	2,90E-08***	0,00042***	0,69756	1
<i>Ncc69-kontrol</i>	0,52486	1	2,00E-11***			
<i>rad-kontrol</i>	0,08257 .	7,40E-07***	8,30E-10***	0,45097	0,07019 .	3,90E-07***
<i>RhoGEF64C-kontrol</i>	1	0,0626 .	0,823			
<i>Sdc-kontrol</i>	0,09715 .	0,6196	0,0015**	1,90E-08***	0,56796	0,99873
<i>sema1a-kontrol</i>	2,20E-06***	0,4659	0,3884	0,8194	0,92409	0,10858
<i>sick-kontrol</i>	1	1	0,0211*	3,40E-08***	7,70E-07***	0,00012***
<i>SKIP-kontrol</i>	1	1	0,4224			
<i>Snoo-kontrol</i>	1	0,0147*	1,90E-10***	0,00145**	0,00353**	2,40E-05***
<i>Ugt301D1-kontrol</i>	1	1	0,885			



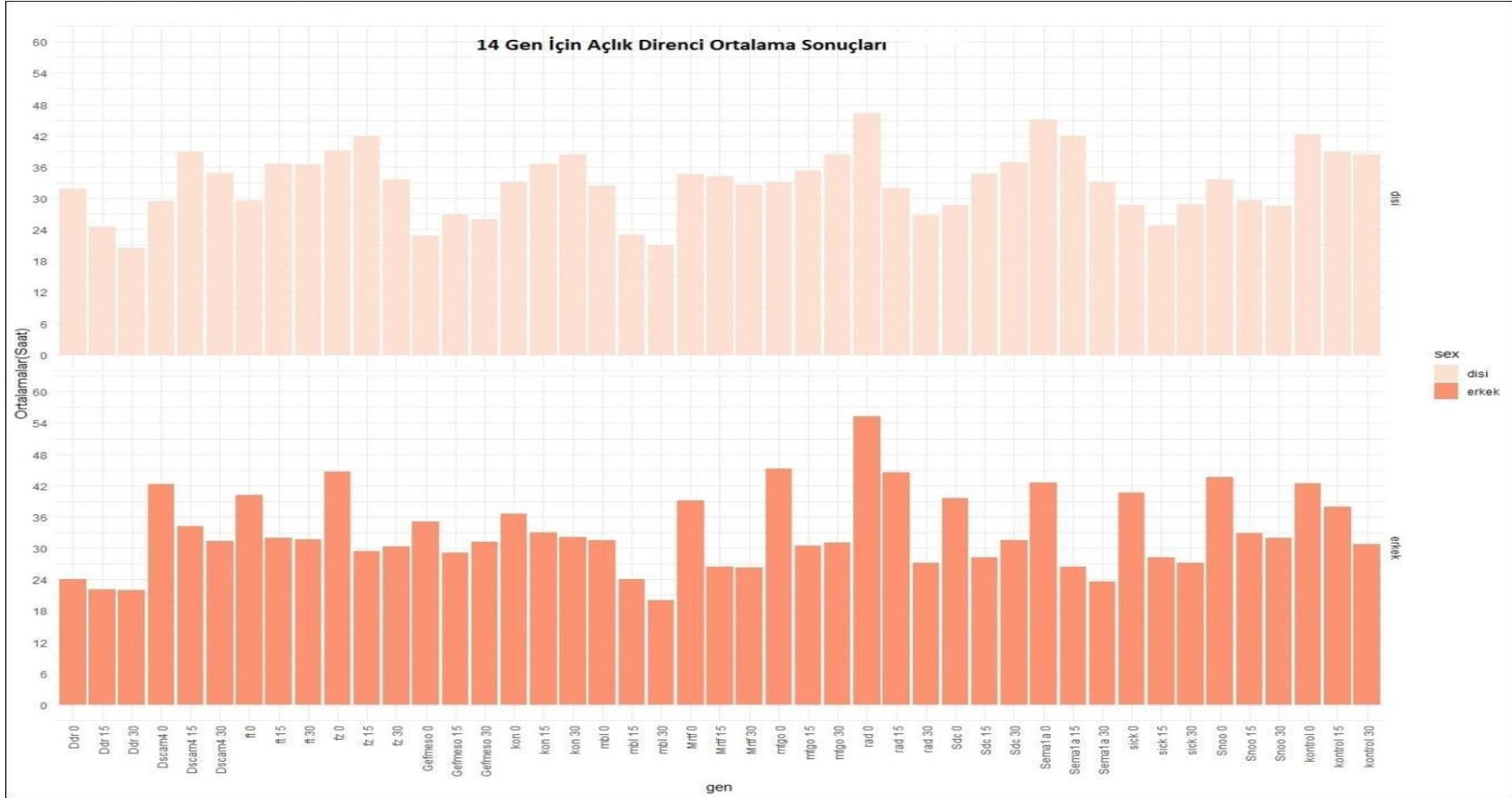
Çizelge 4.59. 31 mutant soy dişi bireylerin irkilme-sıçrama deneyi ve açlık direnci deneyi post-hoc analiz sonuçlarının yaşa bağlı özeti

Genotipler	İrkilme-sıçrama Deneyi			Açlık Direnci Deneyi		
	0 yaş	15 yaş	30 yaş	0 yaş	15 yaş	30 yaş
<i>atilla-kontrol</i>	1	1	0,00115**			
<i>beat-Ia-kontrol</i>	0,7539	1	1			
<i>beat-IV-kontrol</i>	0,81	0,0002***	0,00079***			
<i>betaTub97EF-kontrol</i>	0,2787	0,01539*	1			
<i>bru3-kontrol</i>	1	0,99851	0,94314			
<i>Ddr-kontrol</i>	0,9979	2,00E-16***	2,30E-06***	2,00E-16***	2,00E-16***	1,60E-09***
<i>Dhc98D-kontrol</i>	1	0,18831	0,00064***			
<i>Dscam4-kontrol</i>	1	1	0,00019***	1	0,06519 .	1
<i>Elk-kontrol</i>	0,044*	2,20E-16***	1,20E-09***			
<i>fru-kontrol</i>	0,9887	0,00032***	0,99978			
<i>ft-kontrol</i>	0,0618 .	5,80E-09***	0,00197**	0,8802	0,00013***	0,9992
<i>fz-kontrol</i>	1	0,98459	0,03183*	0,9325	4,20E-09***	1
<i>GEFmeso-kontrol</i>	0,8249	0,2339	7,20E-07***	0,0023**	9,90E-10***	1
<i>Gfrl-kontrol</i>	0,9571	1	0,34447			
<i>Irb94b-kontrol</i>	0,9811	0,77888	0,75903			
<i>klar-kontrol</i>	7,80E-06***	0,59231	0,07138 .			
<i>kon-kontrol</i>	0,9926	0,13345	0,00554**	0,0233*	0,00433**	0,9809
<i>mbl-kontrol</i>	1	5,30E-08***	4,10E-09***	2,00E-07***	2,00E-16***	3,70E-14***
<i>Mrtf-kontrol</i>	0,9577	2,00E-16***	0,00872**	0,4872	2,90E-14***	0,0206*
<i>mspo-kontrol</i>	0,3464	1	0,91857			
<i>MsR2-kontrol</i>	3,60E-05***	0,61641	0,00145**			
<i>mtgo-kontrol</i>	0,3614	2,00E-16***	2,00E-09***	0,7278	1,30E-06***	1
<i>Ncc69-kontrol</i>	0,9937	0,47328	9,60E-11***			
<i>rad-kontrol</i>	1,10E-08***	0,02325*	8,20E-15***	5,10E-07***	9,40E-05***	0,0999 .
<i>RhoGEF64C-kontrol</i>	1	2,00E-16***	0,00111**			
<i>Sdc-kontrol</i>	0,9444	1	0,34172	0,6779	2,30E-11***	0,9999
<i>sema1a-kontrol</i>	0,0013**	0,00012***	3,60E-10***	1	4,30E-15***	5,20E-06***
<i>sick-kontrol</i>	0,9931	1	0,00097***	0,9664	4,10E-11***	0,0879 .
<i>SKIP-kontrol</i>	0,9971	1	0,9184			
<i>Snoo-kontrol</i>	1	4,40E-16***	2,80E-12***	0,9998	0,00194**	0,9926
<i>Ugt301D1-kontrol</i>	1	0,60033	0,97075			





Şekil 4.1. 31 mutant ve kontrol soyun irkilme-sıçrama skorlarının ortalamalarını gösteren grafik



Şekil 4.2. 14 mutant ve kontrol soyun açlık direnci skorlarının ortalama grafikler

31 genin ilişkili olduğu biyolojik süreçler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.3.). Genotiplerin yaklaşık % 65 i anatomik yapıda ve gelişimde, % 58'i uyarıcıya cevapta, % 32'si lokomotor davranışta ve %22'si metabolik sürecin düzenlenmesinde görev almaktadır. Bunun yanı sıra genlerin insan ortologlarını ve insanda ilişkili olduğu hastalıklar Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.60. 31 genin katıldığı biyolojik süreçler

Biyolojik Süreç	Genler
Çok Hücreli Organizma süreci	<i>sema1a, beat-la, beat-IV, Ddr, Gfrl, Dscam4, sick, fru, rad, fz, Sdc, atilla, mbl, ft, kon, RhoGEF64C, klar, GEFmeso, SKIP, Mrtf, Snoo, MsR2, mtgo</i>
Hücrenel bileşen organizasyonu	<i>betaTub97EF, sema1a, beat-la, Ncc69, beat-IV, Dscam4, bru3, Sdc, sick, fz, klar, ft, fru, mspo, kon, RhoGEF64C, Mrtf, Snoo, mbl, mtgo</i>
Gelişim Süreci	<i>sema1a, beat-la, beat-IV, Ddr, Gfrl, Dscam4, sick, fru, fz, Sdc, mbl, ft, kon, RhoGEF64C, klar, mspo, GEFmeso, Mrtf, Snoo, mtgo</i>
Anatomik yapı Gelişimi	<i>sema1a, beat-la, beat-IV, Ddr, Gfrl, Dscam4, sick, fru, , fz, Sdc, mbl, ft, kon, RhoGEF64C, klar, mspo, GEFmeso, Mrtf, Snoo, mtgo</i>
Biyolojik Düzenlenme	<i>fz, fru, sema1a, Elk, RhoGEF64C, Ncc69, Mrtf, Ddr, Snoo, bru3, mbl, rad, MsR2, atilla, GEFmeso, ft, klar, Sdc, mspo, kon</i>
Hücrenel bileşen organizasyonu	<i>betaTub97EF, sema1a, beat-la, Ncc69, beat-IV, Dscam4, bru3, Sdc, sick, fz, klar, ft, fru, mspo, kon, RhoGEF64C, Mrtf, Snoo, mbl, mtgo</i>
Biyolojik sürecin düzenlenmesi	<i>fz, fru, sema1a, RhoGEF64C, Mrtf, Ddr, Snoo, bru3, mbl, MsR2, Elk, atilla, rad, ft, klar, Sdc, mspo, kon, GEFmeso</i>
Hücrenel sürecin düzenlenmesi	<i>fz, fru, sema1a, RhoGEF64C, Mrtf, Ddr, Snoo, bru3, mbl, MsR2, Elk, atilla, rad, ft, klar, Sdc, mspo, kon, GEFmeso</i>
Uyarıcıya cevap	<i>fz, sema1a, beat-la, RhoGEF64C, beat-IV, Ddr, Snoo, Dscam4, MsR2, Sdc, sick, mbl, rad, ft, fru, Mrtf, GEFmeso, Irb94b</i>
Anatomik yapı morfogenezi	<i>sema1a, beat-la, beat-IV, Dscam4, Sdc, ft, fz, RhoGEF64C, klar, fru, mspo, kon, GEFmeso, Mrtf, Snoo, sick, mbl</i>
Kimyasal uyarıcıya cevap	<i>sema1a, beat-la, beat-IV, Snoo, Dscam4, Sdc, fz, fru, RhoGEF64C, Mrtf, Irb94b, rad</i>
Sinyalleşme	<i>fz, sema1a, RhoGEF64C, Ddr, Snoo, MsR2, atilla, rad, ft, GEFmeso</i>
Lokomotor Davranış	<i>Sdc, sema1a, beat-la, beat-IV, Dscam4, fz, klar, fru, RhoGEF64C, Mrtf</i>
Biyolojik süreçlerin	<i>sema1a, RhoGEF64C, Mrtf, Ddr, atilla, ft, fz, Sdc, kon, Snoo</i>

pozitif düzenlenmesi	
Lokalizasyon	<i>Sdc sema1a Elk Ncc69 atilla Irb94b klar ft fz Mrtf</i>
Stimülasyona hücrese cevap	<i>fz sema1a RhoGEF64C Ddr Snoo MsR2 rad ft Mrtf , GEFmeso</i>
Dış uyarana cevap	<i>sema1a beat-la beat-IV Dscam4 Sdc sick fz fru RhoGEF64C</i>
Hücrese bileşen biyogenezi	<i>bru3 fz klar Sdc sema1a kon Snoo, mtgo</i>
Metabolik Sürecin Düzenlenmesi	<i>fru Mrtf Ddr bru3 mbl Snoo ft</i>
Uyarana Cevabın Düzenlenmesi	<i>sema1a RhoGEF64C Snoo rad ft fz GEFmeso</i>
Hücre Adezyonu	<i>ft mspo Dscam4 beat-la fz beat-IV</i>
Sinyal Düzenlenmesi	<i>RhoGEF64C Snoo atilla rad ft GEFmeso</i>
Lokalizasyon	<i>sema1a Elk atilla ft fz klar</i>
Gelişim Sürecinin Düzenlenmesi	<i>sema1a ft fz klar Sdc mspo</i>
Üreme	<i>fru fz klar Mrtf mbl</i>
Biyolojik sürecin negatif düzenlenmesi	<i>sema1a Snoo ft klar bru3</i>
Morfogeneizde yer alan anatomik yapı oluşumu	<i>ft fz klar mspo kon</i>
Moleküler fonksiyonun Düzenlenmesi	<i>Ddr rad atilla RhoGEF64C GEFmeso</i>
Davranış	<i>rad fru MsR2 mbl</i>
Büyüme	<i>sema1a ft fz Sdc</i>
Gelişim	<i>sema1a ft fz Sdc</i>
Hücre Hareketliliği	<i>Sdc sema1a fz Mrtf</i>
Hücre Lokalizasyonu	<i>Sdc sema1a fz Mrtf</i>
Strese cevap	<i>sick Mrtf MsR2</i>
İmmün Sistem	<i>sick fz</i>
Hücre Çoğalması	<i>ft fz</i>
Hücre Büyümesi	<i>sema1a fz</i>
Üreme Davranışı	<i>fru mbl</i>
Makromolekül Lokalizasyonu	<i>ft klar</i>
Lokomasyonun Düzenlenmesi	<i>sema1a, fz</i>

Davranışsal Savunma Yanıtı	<i>MsR2</i>
İmmün Sistem Düzenlenmesi	<i>fz</i>
İmmün Cevap	<i>sick</i>
Lokomotor Davranış	<i>MsR2</i>
Biyotik Uyarılara cevap	<i>sick</i>
Abiyotik Uyarılara Cevap	<i>Mrtf</i>

Çizelge 4.61. 31 genin insan ortolog genleri, ilişkili olduğu hastalıklar ve deneylerdeki farklılaşmalarını gösteren özet tablo

Genler	İnsan Ortolog Genleri	İlişkili Olduğu Hastalıklar	İrkilme-sıçrama Deney Sonucu	Açlık Direnci Deney Sonucu
<i>atilla</i>	-	-	Dişi - Erkek 30	
<i>beat-la</i>	<i>CADM2</i>	Obezite	Dişi 30 Erkek -	Dişi - Erkek -
<i>fz</i>	<i>FZD1</i> <i>FZD7</i> <i>FZD2</i> <i>FZD3</i> <i>FZD6</i>	Hepatoselüler Karsinoma (FZD7) Meme Kanseri (FZD7) Omodysplasia-2 Hastalığı (kısa humeri) (FZD2) Dikkat eksikliği, Hiperaktivite	Dişi - Erkek 30	Dişi - Erkek 15
<i>GEFmeso</i>	<i>PLEKHG2</i> <i>PLEKHG3</i> <i>PLEKHG1</i>	Lökodistrofi ve Mikrosefali (LDAMD) (PLEKHG2) Lösemi (PLEKHG2) Panik Atak (PLEKHG1)	Dişi 0,15 Erkek 30	Dişi 0,15,30 Erkek 0,15
<i>klar</i>	-	-	Dişi 0,30 Erkek 0, 30	
<i>kon</i>	<i>CSPG4</i> <i>FREMI</i> <i>FRAS1</i> <i>FREM3</i> <i>FREM2</i>		Dişi - Erkek 30	Dişi 0 Erkek 0, 15
<i>mbl</i>	<i>MBNL2</i> <i>MBNL1</i> <i>MBNL3</i> <i>ZC3H10</i>		Dişi 15,30 Erkek 15, 30	Dişi 0,15,30 Erkek 0, 15, 30
<i>Mrtf</i>	<i>MRTFA</i> <i>MRTFB</i> <i>MYOCD</i>		Dişi 15,30 Erkek 15, 30	Dişi 0,30 Erkek 15, 30
<i>MsR2</i>	<i>GPR139</i>		Dişi 0 Erkek 0, 30	

<i>mtgo</i>	<i>FNDC3A</i> <i>FNDC3B</i>		Dişi 15,30 Erkek 15, 30	Dişi 0 Erkek 15
<i>Ncc69</i>	<i>SLC12A2</i> <i>SLC12A1</i> <i>SLC12A3</i>		Dişi 30 Erkek 30	
<i>rad</i>	<i>GARNL3</i> <i>RAP1GAP1</i>		Dişi 0,15,30 Erkek 0, 15, 30	Dişi 15,30 Erkek 0, 15, 30
<i>RhoGEF64C</i>	<i>ARHGEF3</i> <i>NET1</i>		Dişi 15 Erkek15, 30	
<i>beat-IV</i>	<i>CADM2</i>		Dişi 15,30 Erkek 15,30	
<i>Sdc</i>	<i>SDC4</i> <i>SDC1</i> <i>SDC2</i> <i>SDC3</i>	Obezite SDC3 Psoriyazis (SDC4)	Dişi 0,30 Erkek -	Dişi 0 Erkek 15
<i>Sema1a</i>	<i>SEMA6D</i> <i>SEMA6A</i> <i>SEMA6B</i> <i>SEMA6C</i> <i>SEMA3D</i> <i>SEMA3A</i> <i>SEMA3B</i> <i>SEMA4B</i> <i>SEMA3F</i> <i>SEMA3E</i> <i>SEMA4D</i> <i>SEMA3C</i> <i>SEMA3G</i> <i>SEMA7A</i>	Amiyotrofik lateral sklerozis (SEMA6A)  Yeme Bozukluğu (SEMA6D)  Bipolar Bozukluk (SEMA3G)	Dişi 0 Erkek 0,15,30	Dişi - Erkek 15,30
<i>Sick</i>	<i>NAV2</i> <i>NAV3</i> <i>NAVI</i>	Prostat Kanseri (NAV3)	Dişi 30 Erkek 30	Dişi 0,15,30 Erkek 15,30
<i>Snoo</i>	<i>SKI</i> <i>SKIL</i>	Shprintze-Goldberg Sendromu Prostat Kanseri Huzursuz Bacak Sendromu	Dişi 15,30 Erkek 15, 30	Dişi 0,15,30 Erkek 15
<i>bru3</i>	<i>CELF5</i> <i>CELF4</i> <i>CELF6</i> <i>CELF3</i>		Dişi - Erkek -	
<i>Gfrl</i>	<i>GFRAL</i> <i>GFRA1</i> <i>GFRA2</i> <i>GFRA3</i> <i>GFRA4</i>		Dişi Erkek -	
<i>Ir94b</i>			Dişi - Erkek -	
<i>mspo</i>	<i>SPON2</i> <i>SPON1</i>	Alzheimer Hastalığı	Dişi - Erkek -	
<i>SKIP</i>	<i>SASH3</i> <i>SAMSN1</i> <i>SAMD5</i> <i>SASH1</i>		Dişi - Erkek -	
<i>Ugt301D1</i>	<i>UGT1A1</i> <i>UGT2B4</i> <i>UGT2B15</i>		Dişi - Erkek -	



	<i>UGT2B17</i> <i>UGT2B11</i> <i>UGT2A3</i> <i>UGT2B7</i> <i>UGT2B10</i> <i>UGT2B28</i> <i>UGT1A3</i> <i>UGT8</i> <i>UGT2A2</i> <i>UGT1A4</i> <i>UGT1A10</i> <i>UGT1A7</i> <i>UGT1A5</i> <i>UGT1A9</i> <i>UGT1A6</i> <i>UGT1A8</i>			
<i>betaTub97EF</i>	<i>TUBB2A</i> <i>TUBB1</i> <i>TUBB8</i> <i>TUBB6</i> <i>TUBB3</i> <i>TUBB4B</i> <i>TUBB4A</i> <i>TUBB2B</i> <i>TUBB</i> <i>TUBB8B</i>		Dişi - Erkek 15	
<i>Ddr</i>	<i>DDR2</i> <i>DDR1</i>	Spondilometafizyel Displazi (DDR2) Warburg-Cinotti sendromu (WRCN)(DDR2)	Dişi 0,15,30 Erkek 15, 30	Dişi 0,15,30 Erkek 0, 15, 30
<i>Dhc98D</i>	<i>DNAH10</i> <i>DNHD1</i>		Dişi - Erkek 30	
<i>Dscam4</i>	<i>DSCAM</i> <i>DSCAML1</i>		Dişi - Erkek 30	Dişi 0 Erkek 15
<i>Elk</i>	<i>KCNH8</i> <i>KCNH3</i> <i>KCNH4</i>	Kalça Geometrisi	Dişi 0,15,30 Erkek 0, 15, 30	
<i>fru</i>	<i>ZBTB45</i> <i>ZBTB1</i> <i>DNAJC14</i> <i>BTBD18</i> <i>ZBTB39</i> <i>ZBTB24</i>		Dişi - Erkek 15	
<i>ft</i>	<i>FAT4</i> <i>DCHS2</i> <i>DCHS1</i> <i>FAT1</i> <i>FAT3</i> <i>FAT2</i>	Van Maldergem sendromu ( <i>FAT4</i> )  Hennekam sendromu ( <i>FAT4</i> )	Dişi 15, 30 Erkek 0, 15, 30	Dişi 0 Erkek 15

## 5. TARTIŞMA

Lokomotor davranış ve açlık direnci doğada canlının yaşamında hayati öneme sahip iki adaptif karakterdir. Canlılar varlıklarını sürdürmek için doğada yemek bulmak, predatörlerden kaçınmak veya stres durumunda hızlı yanıt üretmek durumundadır. Bu davranışların tümü lokomotor davranış kapsamına girmektedir. Lokomotor davranışta oluşabilecek farklılıklar canlının doğaya adaptasyon yeteneğinde oldukça önemlidir [1, 18, 19]. Lokomotor davranış deneyinde kullandığım irkilme sıçrama fenotipi, canlının ani ortam değişikliğine yanıtını temsil etmektedir. İrkilme-sıçrama fenotip modeli beyin, gen ve davranışın birbirleriyle olan etkileşimini anlamaya da izin verir [4].

Doğada besin kıtlığı canlıların karşılaştığı en yaygın çevresel strestir. Canlılar, besinin bol bulunduğu dönemlerde bile belirli toksik kimyasallarla mücadele etmek zorundadır [8, 48, 49]. Açlık direncinin birçok adaptif özelliklerle ilişkisi vardır örneğin, susuzluk stresi, ömür uzunluğu, gelişim süresi açlık direnciyle pozitif korelasyon gösteren adaptif özelliklerdir [59].

Açlık direnci ve lokomotor davranış çoklu birbirini etkileyen genler tarafından kontrol edilmektedir. İki adaptif özellik arasındaki ilişkiye dair çok az bilgi vardır. Çalışmalar genellikle açlık sonrası gösterilen yüksek aktivite üzerine yoğunlaşmıştır. Hiperaktivite olarak adlandırılan açlık sonrası görülen bu davranış, besin arama davranışı olarak nitelendirilir. Açlık sonrası oluşan hiperaktiviteye çeşitli genlerin mutasyonu üzerinden bakılarak, bu davranışta görevli genler ortaya çıkarılmıştır. Hiperaktivite dışında doğrudan merkezine açlık direnci ve lokomotor davranış ilişkisini alan çalışmalar olmamakla birlikte aynı gen farklı çalışmalarda açlık direnci ve lokomotor davranışla ilişkilendirilmiştir [4, 11, 12].

Davranışlar, birden fazla genin etkili olduğu ve gen-çevre etkileşimlerine tabi olan kantitatif özelliklerdir [30, 31]. Davranış genetiğinde epistasi ve pleiotropik ilişkilerin ortaya koyulması doğadaki evrimsel süreci anlamada önemlidir. Genom çaplı ilişkilendirme analizleriyle gen-gen etkileşimleri ortaya çıkarılabilir [4].

Tez kapsamında kullandığım mutant soylar daha önce lokomotor davranışla ilişkisi ispatlanmış *parkin* geniyle yapılan genom çaplı ilişkilendirme analizlerine dayanmaktadır. *parkin* geninin insan ortologu olan *PARK2* geni lokomotor davranış bozukluğuna neden olan parkinson hastalığıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamda kullandığım 31 mutant soy yapılan genom çaplı ilişkilendirme analizleriyle *parkin* geni ile etkileştiği tespit edilmiş genler üzerine oluşturulmuştur [13]. Oluşturulan mutant soylarda *minos* transpozonu kullanılmıştır. Transpozon kullanımıyla elde edilen mutant soylar tamamen gen fonksiyonu susturulmuş mutant soylara göre daha yaşayabilir olmaktadır ve davranışı görece daha az etkiler. Çalışmamın ilk aşaması *parkin* geni ile etkileştiği düşünülen bu genlerin irkilme sıçrama fenotipleri değerlendirilerek yapılan gwa uygulamasını valide etmektir. Çalışmamın ikinci aşaması ise irkilme sıçrama yanıtları bakımından kontrolden farklılaşan soyları açlık periyoduna sokmaktır. Çalışmanın temel problemi daha önce doğrudan ilişkilendirilmemiş iki adaptif karakter arasındaki ilişkiyi, her iki deneyde kontrolden farklılaşan mutant soylar üzerinden araştırmaktır [113].

Çalışmamın ilk aşamasına bakacak olursak istatistiksel olarak 31 genin 25'i eşey ve yaş durumuna göre kontrolden oldukça düşük skor sergilemiştir. 25 genin ANOVA ( varyans analizi) sonuçları ele alındığında, yaş ve genotip durumunun irkilme sıçrama yanıtları bakımından oldukça farklılıklar barındırdığı söylenebilir. Kontrol ve mutantlar arasında yaşa bağlı farklılaşmayı gösteren genotip : yaş etkileşim terimi de *MsR2* ve *kon* mutanları dışında tüm ANOVA sonuçlarında anlamlı çıkmıştır. 25 genin % 72'si anatomik yapı gelişiminde, %68'i stimülasyona cevapta, %40'ı lokomotor davranışta ve %12'si strese cevapta görev almaktadır. Genlerin ilişkili olduğu biyolojik süreçlere baktığımızda büyük bir kısmının lokomotor davranışı etkileyecek ortak süreçlerde yer aldığı görülmektedir. Bunun dışında daha önce lokomotor davranışla ilişkisi doğrudan kurulmamış birçok gen de mevcuttur.

Bu farklılaşan 25 gene ayrıntılı bakıldığında dişide ve erkekte aynı anda hem 15, 30. günde hem de 0, 15, 30. gün gruplarında kontrolden farklılaşanlar, *beat-IV*, *Ddr*, *Elk*, *ft*, *mbl*, *Mrtf*, *mtgo*, *rad*, *Snoo* *RhoGEF64C* *Sema1a* genleri olmuştur. *beat-IV* geni ergin sineklerin kafasında eksprese edilir ve hücre adezyonunda görevlidir. *BEAT*, immunoglobulin proteinlerini kodlayan bir gen grubudur. *beat-Ia* ile *side* arasındaki etkileşimler akson gelişiminde rol alır. *beat-Ia* geni çalışmamda sadece irkilme-sıçrama deneyinde kullanılmış olup, dişide 30. günde kontrolden farklılaşmıştır. *side* geni ise çalışmamda yer almamakla

birlikte daha önce yapılan Gwa uygulaması ile parkin geni ile etkileştiği tespit edilmiştir [13, 122].

Açlık direnci deneyinde irkilme ve sıçrama deneyinde erkekte ve dişide farklılaşan genler seçilmiştir. Bu genler; *Ddr*, *Dscam4*, *ft*, *fz*, *GEFmeso*, *kon*, *mbl*, *Mrtf*, *mtgo*, *rad*, *Sdc*, *Sema-1a*, *sick*, *Snoo* genleridir. Genlerin ilgili biyolojik süreçlerine baktığımızda strese cevapta *sick*, *Mrtf*, genleri karşımıza çıkmaktadır. *Mrtf* geni irkilme-sıçrama deneyinde hem dişide hem de erkekte 15 ve 30. günlerde kontrolden düşük skor sergilemiştir. *Mrtf* (miyokardın ile ilişkili transkripsiyon faktörü) gen aktivasyonunu artırmak için transkripsiyon faktörlerine bağlanan bir protein kodlar. Gelişim sırasında trakeal dallanma, hücre göçünde, hipoksiye yanıtta ve kanat morfogenezinde görevlidir. 12-18 saatlik embriyonik aşamalarda en yüksek ifade seviyesine ulaşır. İnsan ortologları *MYOCD* ve *MRTFA* genleridir ve immün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [123-126].

*Mrtf* açlık direnci deneylerinde dişide 0 ve 30. günde, erkekte ise irkilme sıçrama deneyinde olduğu gibi 15. gün ve 30. günde kontrole göre daha az süre yaşamıştır. *sick* geni ise irkilme- sıçrama yanıtları bakımından her iki eşeyde de benzer örütüye sahip olmasıyla beraber sadece 30. yaşta kontrolden düşük skor sergilemiştir. *sick* kanonik olmayan RacGTPase-Slingshot-Cofilin Yolu'nda, F-Actin aracılı aksonal büyümeyi pozitif olarak düzenleyen bir proteini kodlar. Gram negatif bakterilere karşı savunmada rol alır [127, 128]. *sick* geni ve *Mrtf* geni immün sistemde görevlidir ve yaşlanmış immün sistem hastalıklara karşı daha savunmasızdır. Her iki deneyde de *Mrtf* ve *sick* mutantlarının ileri yaşlarda kontrolden farklılaşması, yaşlanmanın immün sistem üzerine etkisinden kaynaklanıyor olabilir [129].

Açlık direnci deney sonuçlarına bakıldığında karşımıza çıkan genlerden biri olan *Ddr* geni irkilme-sıçrama skorları bakımından da kontrolden oldukça farklılaşmıştır. *Ddr* geni ( Discoidin, 2L ) protein kodlayan bir gen olmakla beraber, kas-iskelet sistemi hastalıklarıyla ilişkilendirilen ve organizma gelişiminde yer alan bir gendir. Kollajen bağlama aktivitesinde, kinaz aktivitesinin pozitif düzenlenmesinde, ATP bağlanmasında ve protein fosforillenmesinde yer alan moleküler işlevleri vardır. Reseptör tirozin kinazlar (RTK), plazma membranı üzerinde ifade edilen tek geçişli transmembran reseptörleridir. Hücre çoğalmasından, farklılaşmasına kadar birçok hücrenel süreçte yer alır. Özellikle hücre metabolizmasında oldukça önemli görevleri vardır. Çoğu reseptör kinaz ve onların

ligandları insan kanser çalışmalarında ve drosophila çalışmalarında tanımlanmıştır. Genellikle bu çalışmalar gelişimsel açıdan önemli genlerin mutasyonlarını içeren çalışmalar olmuştur. Hücre dışı bir sinyal molekülünün (örn., büyüme faktörleri, hormonlar) bağlanması üzerine, RTK'lar, hücre içi tirozin kinaz alanının aktivasyonuna ve moleküller arası fosforilasyonuna yol açar. *Ddr* geninin açlık direnci bakımından kontrole göre daha dayanıksız olması, hücre metabolizmasında görevli kinaz aktivitesindeki rolünden kaynaklanmış olabilir [99, 130].

*Ddr* geninin en yüksek ekspresyon seviyesi ise pupal evrenin erken dönem süreçleridir. İrkilme sıçrama sonuçlarına bakıldığında, *Ddr* mutantı dişide üç yaş grubunda, erkekte ise 15. gün ve 30. günde kontrole göre oldukça düşük skor sergilemiştir. En yüksek ekspresyon seviyesinin ergin dönemden önce olması, her üç yaş grubunda da düşük skor sergilemesine olanak vermiş olabilir. Bunun yanı sıra açlık deneylerinde de dişide ve erkekte tüm yaş gruplarında kontrole göre daha kısa süre yaşamışlardır [131].

*Ddr* geni ile ilgili 22 allel tespit edilmiş olup, içlerinde uyku bozukluğu fenotipi gösteren allel dikkat çekicidir. Uykunun açlıkla ilişkisi Genel Bilgiler kısmında ayrıntılı olarak açıklanmış olup, uyku enerji harcama homeostazında oldukça önemlidir ve açlığa karşı dirençli soylarda artan uyku gözlemlenmiştir [130]. *Ddr* geni İnsanda *DDR2* genine ortologtur. *DDR2* reseptör tirozin kinaz protein ailesine üyedir ve Diskoidin reseptör alt sınıfının bir üyesini kodlar. Çok fazla hücre tipinde ifade edilir ve tümör büyümesini düzenler. *DDR2* genindeki homozigot bir mutasyon, kısa ekstremiteye ( kısa el ) yol açan Spondilometafizyel Displazi hastalığına yol açar. İnsanda kısa ekstremitte, hareketi kısıtlayan bir durum oluşturur. Bu açıdan bakıldığında *Drosophila*'da yapılan irkilme-sıçrama deney sonuçlarıyla bir paralellik gösterir [132]. *DDR2* geninin heterozigot mutasyonunun sebep olduğu bir başka hastalık da Warburg-Cinotti sendromu (WRCN)'dur. WRCN sendromunda korneal neovaskülarizasyon, kronik cilt ülserleri ve deride doku kaybı görülebilmektedir. Tedavide *DDR2*'yi inhibe eden ilaçlar kullanılarak *DDR2*'nin otofosforilasyonunun ortadan kaldırılması hedeflenmiştir [133].

*Ddr* geninin gelişim sırasında kas-iskelet sisteminde görev alması, moleküler işlevi bakımından hücre metabolizmasında çalışması lokomotor davranış ve açlık direnci gibi iki önemli adaptif özelliğin arasındaki ilişkiyi tartışmaya olanak verir. *Ddr* geni her iki deneyde de kontrole göre düşük skor sergilemiş, hem dişide hem de erkekte skor

bakımından yaşlandıkça azalan bir örüntüye sahiptir (şekil 4.1 ve şekil 4.2). *Ddr* geninin bu iki stres özelliğiyle olan ilişkisine tam olarak bakabilmek için hem doğal popülasyonlarla çalışmaya hem de *Ddr* geninin olası epistatik ilişkilerini saptamaya yönelik ek çalışmalar yapmak gerekir.

Her iki deney bakımından *Ddr* gibi önemli sonuç veren bir başka gen de *mbl* olmuştur. İrkilme sıçrama deneyinde ve açlık deneylerinde kontrolden oldukça farklı sonuçlar sergilemiştir. Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de belirtildiği gibi irkilme sıçrama yanıtlarında dişi ve erkekte 15. ve 30. yaşta kontrolden farklılaşmış olup, açlık deneylerinde ise erkek ve dişide tüm yaş gruplarında kontrolden düşük skor sergilemiştir. *mbl* (muscleblind) geni RNA bağlama aktivitesine sahip olduğu tahmin edilmektedir. Terminal kas, göz ve sinir farklılaşmasına katkıda bulunur [134, 135].

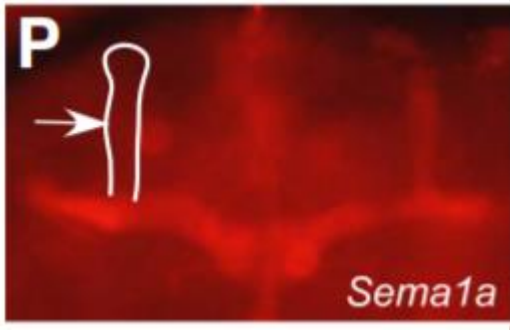
*P* transpozon elementi kullanılarak oluşturulan *mbl* mutantıya yapılmış bir diğer çalışmada irkilme sıçrama fenotipleri bakımından hem erkekte hem de dişide kontrolden daha düşük skor sergilediği ortaya koyulmuştur [4]. Yaptığım validasyon deneylerinde de geçmişte yapılan çalışmayla benzer sonuçlar çıkması, *mbl* geninin nörol gelişimde oldukça önemli bir gen olduğunu bir kez daha söylemektedir. Nöron gelişiminde ve farklılaşmasında görev aldığından bu gende oluşabilecek ifade seviyesi düşüklüğü lokomotor davranışı etkileyebilir. Açlık deneylerinde de aynı şekilde kontrole göre daha az dayanıklı olması durumu daha önce açlıkla ilişkilendirilmemiş bu genin stres durumlarında etkili olduğunu ve canlının hayatını sürdürmesi için gerekli olduğunu göstermektedir [136].

*rad* geni irkilme sıçrama yanıtları bakımından dişide ve erkekte tüm yaş gruplarında kontrolden düşük skor sergilemiştir. Açlık deneylerine geldiğimizde dişide 15. ve 30. gün yaş gruplarında kontrole göre dayanıksız çıkmıştır. Erkek post-hoc sonuçlarına baktığımızda ise farklı bir örüntü karşımıza çıkmaktadır. Erkekte 0. ve 15. günlerde istatikselsel olarak kontrolden uzun yaşayan *rad* mutantları 30. günde kontrolden daha az yaşayarak farklılaşmıştır. *rad* genine bakıldığında moleküler aktivitesindeki en önemli rolü GTPaz aracılı sinyal iletiminin düzenlenmesine katılmasıdır. *rad* proteini, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde görevlidir ve nöronal, sinaptik morfolojiyi etkiler. *rad*, RAP benzeri GTPaz aktive edici proteinler sınıfındadır. Rap benzeri GTAP aktive edici proteinler, Ras GTPaz’ların Ral, Rap veya Rheb alt aileleri tarafından GTP hidrolizini destekleyen evrimsel olarak ilişkili bir RasGAP grubudur [137].

MAP kinaz yolu strese cevapta canlılar arasında korunmuş bir sinyal kaskadıdır ve G proteini olan RAS aktivasyonu ile başlar. *rad* geninin bu sinyal yolağı ile ilişkisi göz önüne alındığında iki stres deneyinde oldukça yüksek oranda kontrolden farklılaşması durumu oldukça mantıklı görünmektedir. *rad* geniyle yapılan başka çalışmalara bakıldığında karşımıza çoğunlukla hafıza çalışmaları çıkmaktadır. *rad* geni insanda GARNL3 genine ortologtur ve yapılan bir çalışmada bu gen Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati 4 sendromuyla ilişkilendirilmiştir. 5 hastanın ortak klinik özellikleri arasında zihinsel engellilik, gecikmiş konuşma veya konuşmama ile birlikte psikomotor gelişimsel gecikme, kas hipotonisi ve şaşılık yer alır [138].

*Snoo* irkilme sıçrama yanıtları için ANOVA sonuçlarına baktığımızda tüm etkileşim terimleri anlamlı görünmektedir. *Snoo* geni irkilme sıçrama deneylerinde dişide ve erkekte 15. ve 30. yaşta farklılaşmış olup, açlık direnci deneylerinde dişide tüm yaş gruplarında erkekte sadece 15. günde kontrolden daha az dayanıklı çıkmıştır. *Snoo* (Sno onkogen) geni Sno/ Ski ailesine ait bir proteini kodlar. Dendrit morfogenezinde ve transmembran reseptör proteini olan serin/treonin kinaz sinyal yolağının düzenlenmesinde rol oynar [139, 140]. *SKI* (SKI proto-onkogen) dahil olmak üzere birkaç insan genine ortologtur. Shprintzen-Goldberg sendromuna *SKI* genindeki heterozigot bir mutasyon neden olur. Bu hastalık nörolojik kardiyovasküler ve bağ dokusu anomalilerine sebep olan bir hastalıktır [141].

*Sema1a* mutant soyunun analiz sonuçlarına baktığımızda, irkilme sıçrama yanıtları bakımından dişide sadece 0. günde, erkekte ise tüm yaş gruplarında kontrolden düşük skor sergilemiştir. İlginç bir şekilde açlık direnci sonuçlarına bakıldığında dişide kontrolden hiçbir yaş grubunda farklılaşmamıştır. Buna karşın erkek post-hoc sonuçlarına baktığımızda erkekte 15 ve 30. günde kontrolden farklılaşma vardır ve daha az yaşamışlardır. *Sema1a* semaforin protein ailesine ait bir transmembran proteini kodlar. Heparin bağlanma aktivitesi gösterir, dendrit ve akson rehberliğini düzenlemek için bir reseptör olarak işlev görür. Semaforin gen ailesi, omurgalı ve omurgasız sinir sistemi gelişiminde nöronların alt kümelerinde seçici bir şekilde eksprese edilirler ve akson rehberliği rolü ile karakterize edilmiştir. Semaforinler için başlıca sinyal iletim reseptörleri pleksinlerdir [142, 143]. Bir başka çalışmada Canton-S genetik arka planı kullanılarak yapılan irkilme sıçrama deneylerinde *Sema1a* mutantları düşük lokomotor davranış ile ilişkilendirilmiş ve alfa lobunda küçülme görülmüştür [4].



Şekil 5.1. *Sema1a* mutantında görülen küçülmüş alfa lobu [4]

*Sdc* mutantı irkilme sıçrama yanıtları bakımından dişide 0. ve 30. günde kontrolden düşük skor sergilemiştir. Açlık direncinde ise erkekte 15. günde dişide ise sadece 0. günde kontrolden daha kısa süre yaşayarak farklılaşmıştır. *Sdc* (Syndecan) transmembran olan heparan sülfat proteoglikanı kodlar. Merkezi sinir sisteminde *sli* ve *robo1* ürünleriyle bağlanarak akson rehberliğinde görev alır ayrıca trakeal gelişimde ve epitelyal hücre göçünde de yer almaktadır [144, 145]. *Sdc*'nin moleküler olarak etkileştiği *robo* geni akson morfogenezinde rol alır ayrıca iki ayrı çalışmada lokomotor davranışta ve açlık direnci ile ilişkisi bulunmuştur. Bu anlamda bakıldığında *Sdc*'nin iki karakter bakımından kontrolden farklılaşması şaşırtıcı değildir.

*SDC3* geni *Sdc*'nin insan ortologlarından biridir ve yeme davranışında görevlidir [146]. Yüksek yağlı diyetle yapılan bir çalışmada *SDC3*'ü susturulmuş erkek farelerde obeziteye karşı direnç gözlemlenmiştir [147]. İnsanlarda *SDC3* geniyle yapılan çalışmalar SNP üzerine yoğunlaşmıştır. *SDC3* genindeki bazı SNP'lerin obeziteye yakınlıkla ilişkisi kurulmuştur [148]. Ayrıca *SDC3* geni bakımından yoksun farelerde bozulmuş lokomotor aktiviteye sebep olan yeni bir kas distrofi formu tanımlanmıştır. İnsan ortologlarına bakıldığında iki deneyde de anlamlı sonuçlar barındırması şaşırtıcı değildir [149].

*mtgo*'nun irkilme sıçrama yanıtlarına baktığımızda, dişide ve erkekte 15. gün ve 30. günde kontrolden farklılaşması dikkat çekmektedir. Açlık deneyinde dişide 0. gün, erkekte ise 15. günde kontrolden daha dayanıksız çıkmıştır. *mtgo* plazma zarında lokalize olur, yetişkin beyinde ve spermatozoonda eksprese edilir. *FNDC3A* (3A içeren fibronektin tip III domain) geni dahil olmak üzere birkaç insan genine ortoloğu vardır [150, 151]. *mtgo* fonksiyon kayıp mutantlarda lokomasyonda ataksik yürüyüş ve azalmış ömür uzunluğu görülmüştür. Larvaları normal lokomotor aktiviteye sahipken, kemosenörde eksikliği



gözlemlenmiştir. İrkilme sıçrama yanıtları bakımından *mtgo* mutant soy için sonuçlar geçmişte yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir [152].

*fz* mutant soyun irkilme sıçrama yanıtlarına baktığımızda dışide herhangi bir farklılaşma yoktur, erkekte ise 30. günde kontrolden oldukça düşük skor sergilemiştir. Açlık direnci deneylerine baktığımızda da erkekte sadece 15. günde kontrolden oldukça az yaşadığı görülmektedir. *fz* (Frizzled) Wnt-protein bağlanma aktivitesi sergiler ve organ morfogenezi, nöron üretimi gibi çeşitli süreçlerde yer almaktadır [153, 154]. *FZD1* (frizzled sınıf reseptörü 1) ve *FZD7* (frizzled sınıf reseptörü 7) dahil olmak üzere birkaç insan genine ortologtur ve bu ortologlar Williams-Beuren sendromu, OMODYSPLASIA 2 sendromu ve şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. OMODYSPLASIA-2 (*FZD2*), kısalmış humeri ile karakterize edilen nadir bir otozomal dominant iskelet displazisidir [155]. Ayrıca *fz* genine daha önce açlık direnci üzerinden bakılmış olup kontrolden daha az dirençli çıkmıştır [11].

*Dscam4* geni irkilme sıçrama yanıtlar için değerlendirildiğinde, dışide üç yaş grubunda farklılaşma görülmemektedir, bunun yanı sıra erkekte 30. günde oldukça yüksek derecede anlamlılık seviyesinde kontrolden düşük skor sergilemiştir. Açlık deneylerine bakıldığında erkekte 15. günde, dışide ise 0. günde kontrolden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az yaşamıştır. *Dscam4* (Down sendromu hücre yapışma molekülü 4) görmede dendritler ve aksonlar arasındaki etkileşimleri düzenleyen bir homofilik hücre yapışma molekülünü kodlar [135].

*ft* mutant soyunun irkilme sıçrama deney sonuçlarına bakıldığında, dışide 15. ve 30. günde, erkekte ise tüm yaş gruplarında kontrolden oldukça farklılaşmış görülmektedir. Açlık deneylerinde ise dışide 0. günde erkekte ise 15. günde kontrolden daha az dayanıklı çıkmıştır. *ft* bir tümör supresör genidir ve büyük transmembran protein ailesinden olan kadherinleri kodlar. Reseptör olarak Hippo sinyal yolağında, bir transmembran bileşeni olarak da Daschsous-Fat yolağında işlev görür [156, 157]. Kadherin bağlama aktivitesi ve kalsiyum iyon bağlama aktivitesi sergiler. Plazma membran hücre adezyon molekülleri yoluyla kalsiyuma bağımlı hücre-hücre adezyonu dahil olmak üzere imajinal disk gelişimi, polarize olmuş epitel morfogenezi gibi çeşitli süreçlerde yer alır [158, 159].

*FAT4* (FAT atipik kadherin 4) *ft* geninin insan geninin ortoloğudur. Van Maldergem sendromu, zihinsel engelliğe yola açan, tipik kraniyofasiyal özellikler gösteren, işitme kaybına neden olan, iskelet ve uzuv malformasyonları ile karakterize edilen *FAT4* geninde oluşan otozomal resesif bir hastalıktır. *FAT4* ayrıca Hennekam sendromu ile de ilişkilendirilmiştir. Hennekam sendromu da uzuvlar dahil olmak üzere birçok organı etkileyen otozomal resesif bir hastalıktır [160, 161].

*GEFmeso* mutantının her iki deney sonuçlarına bakıldığında irkilme sıçrama deneylerinde dışıde 0. ve 15. günde, erkekte ise 30. günde kontrolden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaşmış olup, kontrolden düşük skor sergilemiştir. Açlık deneylerine bakıldığında ise dışıde her 3 yaş grubunda, erkekte ise 0. ve 15. günlerde kontrolden farklılaşmıştır. *GEFmeso* (mezodermdaki guanin nükleotid değişim faktörü)'nun *Drosophila* kanat gelişimi bağlamında aktive edilmiş Ral'e yanıt olarak Cdc42'nin aktivasyonuna aracılık ettiği gösterilmektedir. Bacak morfogenezinde ve kanat damar spesifikasyonunda rol oynar. Ral GTPaz bağlanma aktivitesi ve Rho guanil-nükleotid değişim faktörü aktivitesi gösterir [135, 162]. *PLEKHG1* (pleckstrin homolojisi ve G1 içeren RhoGEF alanı) ve *PLEKHG2* (pleckstrin homolojisi ve G2 içeren RhoGEF alanı) dahil olmak üzere birkaç insan genine ortologtur. *PLEKHG2* geninde oluşa homozigot bir mutasyon, LDAMD (lökodistrofi ve distonik olan veya olmayan mikrosefali) diye adlandırılan sendroma neden olur. Bu sendroma sahip insanlarda gecikmiş psikomotor gelişim, hipotoni ve doğum sonrası progresif mikrosefali, distonik duruş görülmektedir [163].

*kon* mutantına bakıldığında erkekte 30. günde kontrolden oldukça düşük skor sergilediği görülmektedir. Bunun yanı sıra dışıde hiçbir yaş grubunda kontrolden farklılaşmamıştır. Açlık deneylerinde ise dışıde 0. günde, erkekte ise 0. ve 15. günde farklılaşmış olup kontrole göre daha az yaşamıştır. *kon* (perdido olarak da bilinir) bir grup embriyonik ve yetişkin vücut kaslarında kas-tendon bağlanmasını başlatmak için gereken transmembran proteini kodlar. Kas bağlanma bölgelerinde yoğunlaşır [164]. Yönlendirilmiş hücre göçü hem sinir sisteminde hem de kas sistemlerinin gelişimi için oldukça önemlidir. *kon*, miyotüplerin belirli bir kısmında eksprese edilir ve bu miyotüplerin tendon hücre hedeflerini tanması ve kararlı bir bağlantı kurmasında görev alır. *kon*'un aşırı ifadesi kas hareketliliğini uyarmaktadır [165]. *kon*'un hücre göçünde görev alması omurgalı ortologları NG2 / MCSP'nin sinir sistemindeki hücre göçündeki rolüne benzer [164].

*kon*'un *NG2* ortologu gibi bir diğerk önemli işlevi de merkezi sinir sistemi hasarında görev almasıdır [166].

Genel olarak irkilme-sıçrama deneylerinde ve açlık direnci deneylerinde yaş ve eşeye bağılı olarak kontrolden farklılaşan genler özetlenmiştir. Analiz sonuçlarına göre geçmişte yapılan çalışmalarla paralellikler bulunmaya ve iki karakter bakımından ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Her iki deneye sokulan 14 gen içerisinde; *Ddr*, *mbl* ve *rad* geni oldukça dikkat çekmektedir. Bu üç gen her iki deneyde de hem dışıde hem de erkekte neredeyse tüm yaşlarda oldukça yüksek derecede anlamlılık seviyesinde sonuçlar göstermiştir. Üç genin moleküler işlevleri ve biyolojik süreçleri ele alındığında, lokomotor davranışla ve açlık direnci ile ilişkili bir çok ipucunu barındırdığı görülmektedir. Açlık direnci ve lokomotor davranış doğada canlının hayatını sürdürmesi için iki önemli karakter olduğundan doğal popülasyonlarla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca genom çaplı ilişkilendirme analizleri gibi genlerin epistatik ilişkilerini baz alan çalışmaların yapılması, hem doğadaki evrimsel sürecin işleyişini taklit etmede hem de kısa sürede daha fazla genin karakterler üzerine etkisinin anlaşılması açısından doğru bir yöntem olacaktır.

## KAYNAKLAR

- [1] K. W. Jordan, M. A. Carbone, A. Yamamoto, T. J. Morgan, ve T. F. Mackay, "Quantitative genomics of locomotor behavior in *Drosophila melanogaster*," *Genome biology*, vol. 8, no. 8. pp. 1-17, **2007**.
- [2] A. A. Hoffmann ve P. A. Parsons, *Evolutionary genetics and environmental stress*. Oxford University Press. **1991**.
- [3] C. M. Hardy, M. K. Burke, L. J. Everett, M. V. Han, K. M. Lantz, ve A. G. Gibbs, "Genome-wide analysis of starvation-selected *Drosophila melanogaster*—a genetic model of obesity," *Molecular biology and evolution*, vol. 35, no. 1. pp. 50-65, **2018**.
- [4] A. Yamamoto, L. Zwarts, P. Callaerts, K. Norga, T. F. Mackay, ve R. R. Anholt, "Neurogenetic networks for startle-induced locomotion in *Drosophila melanogaster*," *Proceedings of the national academy of sciences*, vol. 105, no. 34. pp. 12393-12398, **2008**.
- [5] A. Xue, H. Wang, ve J. Zhu, "Dissecting genetic architecture of startle response in *Drosophila melanogaster* using multi-omics information," *Scientific reports*, vol. 7, no. 1. pp. 1-7, **2017**.
- [6] E. B. Brown ve ark., "Starvation resistance is associated with developmentally specified changes in sleep, feeding and metabolic rate," *Journal of Experimental Biology*, vol. 222, no. 3. p. jeb191049, **2019**.
- [7] P. Masek ve ark., "Altered regulation of sleep and feeding contributes to starvation resistance in *Drosophila melanogaster*," *Journal of Experimental Biology*, vol. 217, no. 17. pp. 3122-3132, **2014**.
- [8] S. Rion ve T. J. Kawecki, "Evolutionary biology of starvation resistance: what we have learned from *Drosophila*," *Journal of evolutionary biology*, vol. 20, no. 5. pp. 1655-1664, **2007**.
- [9] E. Nakajima ve ark., "The Histone deacetylase gene Rpd3 is required for starvation stress resistance," *PLoS One*, vol. 11, no. 12. p. e0167554, **2016**.
- [10] C. Eng ve R. Abraham, "The autophagy conundrum in cancer: influence of tumorigenic metabolic reprogramming," *Oncogene*, vol. 30, no. 47. pp. 4687-4696, **2011**.
- [11] S. T. Harbison, A. H. Yamamoto, J. J. Fanara, K. K. Norga, ve T. F. Mackay, "Quantitative trait loci affecting starvation resistance in *Drosophila melanogaster*," *Genetics*, vol. 166, no. 4. pp. 1807-1823, **2004**.

- [12] Z. Yang, Y. Yu, V. Zhang, Y. Tian, W. Qi, ve L. Wang, "Octopamine mediates starvation-induced hyperactivity in adult *Drosophila*," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, no. 16. pp. 5219-5224, **2015**.
- [13] D. AYGÜN, "Drosophila melanogaster'de parkin geniyle etkileşen ve lokomotor davranışı etkileyen genlerin genomik ilişkilendirme modeliyle saptanması." **2017**.
- [14] M. A. Manavalan, V. R. Jayasinghe, R. Grewal, ve K. M. Bhat, "The glycosylation pathway is required for the secretion of Slit and for the maintenance of the Slit receptor Robo on axons," *Science signaling*, vol. 10, no. 484. **2017**.
- [15] A. Mauss, M. Tripodi, J. F. Evers, ve M. Landgraf, "Midline signalling systems direct the formation of a neural map by dendritic targeting in the *Drosophila* motor system," *PLoS biology*, vol. 7, no. 9. p. e1000200, **2009**.
- [16] N. Meunier, Y. H. Belgacem, ve J.-R. Martin, "Regulation of feeding behaviour and locomotor activity by takeout in *Drosophila*," *Journal of Experimental Biology*, vol. 210, no. 8. pp. 1424-1434, **2007**.
- [17] G. Lee ve J. H. Park, "Hemolymph sugar homeostasis and starvation-induced hyperactivity affected by genetic manipulations of the adipokinetic hormone-encoding gene in *Drosophila melanogaster*," *Genetics*, vol. 167, no. 1. pp. 311-323, **2004**.
- [18] B. Burnet, L. Burnet, K. Connolly, ve N. Williamson, "A genetic analysis of locomotor activity in *Drosophila melanogaster*," *Heredity*, vol. 61, no. 1. pp. 111-119, **1988**.
- [19] G. W. Gilchrist, R. B. Huey, ve L. Partridge, "Thermal sensitivity of *Drosophila melanogaster*: evolutionary responses of adults and eggs to laboratory natural selection at different temperatures," *Physiological Zoology*, vol. 70, no. 4. pp. 403-414, **1997**.
- [20] T. F. Mackay, "The genetic architecture of quantitative traits," *Annual review of genetics*, vol. 35, no. 1. pp. 303-339, **2001**.
- [21] P. Caligari ve K. Mather, "Genotype—environment interaction III. Interactions in *Drosophila melanogaster*," *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, vol. 191, no. 1104. pp. 387-411, **1975**.
- [22] A. C. Spradling, "Fly pushing: The theory and practice of *Drosophila* genetics: by Ralph J. Greenspan Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997. US \$35.00 hbk (viii+ 155 pages) ISBN 0 87969 492 0," ed: Elsevier Current Trends, **1997**.
- [23] T. F. Mackay ve W. Huang, "Charting the genotype–phenotype map: lessons from the *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, vol. 7, no. 1. p. e289, **2018**.
- [24] K. W. Jordan, T. J. Morgan, ve T. F. Mackay, "Quantitative trait loci for locomotor behavior in *Drosophila melanogaster*," *Genetics*, vol. 174, no. 1. pp. 271-284, **2006**.

- [25] K. Connolly, "Locomotor activity in *Drosophila* III. A distinction between activity and reactivity," *Animal behaviour*, vol. 15, no. 1. pp. 149-152, **1967**.
- [26] R. J. Konopka ve S. Benzer, "Clock mutants of *Drosophila melanogaster*," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 68, no. 9. pp. 2112-2116, **1971**.
- [27] V. Praveen, S. Patole, ve J. Whitehall, "Hyperekplexia in neonates," *Postgraduate medical journal*, vol. 77, no. 911. pp. 570-572, **2001**.
- [28] M. A. Geyer, N. R. Swerdlow, R. S. Mansbach, ve D. L. Braff, "Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia," *Brain research bulletin*, vol. 25, no. 3. pp. 485-498, **1990**.
- [29] A. Yamamoto, R. R. Anholt, ve T. F. Mackay, "Epistatic interactions attenuate mutations affecting startle behaviour in *Drosophila melanogaster*," *Genetics research*, vol. 91, no. 6. pp. 373-382, **2009**.
- [30] R. R. Anholt, "Genetic modules and networks for behavior: lessons from *Drosophila*," *BioEssays*, vol. 26, no. 12. pp. 1299-1306, **2004**.
- [31] R. R. Anholt ve T. F. Mackay, "Quantitative genetic analyses of complex behaviours in *Drosophila*," *Nature Reviews Genetics*, vol. 5, no. 11. pp. 838-849, **2004**.
- [32] A. C. Edwards, S. M. Rollmann, T. J. Morgan, ve T. F. C. Mackay, "Quantitative genomics of aggressive behavior in *Drosophila melanogaster*," *PLoS genetics*, vol. 2, no. 9. p. e154, **2006**.
- [33] T. F. Mackay, S. L. Heinsohn, R. F. Lyman, A. J. Moehring, T. J. Morgan, ve S. M. Rollmann, "Genetics and genomics of *Drosophila* mating behavior," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 102, no. suppl 1. pp. 6622-6629, **2005**.
- [34] T. V. Morozova, R. R. Anholt, ve T. F. Mackay, "Phenotypic and transcriptional response to selection for alcohol sensitivity in *Drosophila melanogaster*," *Genome biology*, vol. 8, no. 10. pp. 1-15, **2007**.
- [35] C. Olanow ve W. Tatton, "Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease," *Annual review of neuroscience*, vol. 22, no. 1. pp. 123-144, **1999**.
- [36] Q.-Y. Zhou ve R. D. Palmiter, "Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic," *Cell*, vol. 83, no. 7. pp. 1197-1209, **1995**.
- [37] M. Monastirioti, "Biogenic amine systems in the fruit fly *Drosophila melanogaster*," *Microscopy research and technique*, vol. 45, no. 2. pp. 106-121, **1999**.
- [38] G. Tunnickliff, J. Rick, ve K. Connolly, "Locomotor activity in *Drosophila*—V. A comparative biochemical study of selectively bred populations," *Comparative biochemistry and physiology*, vol. 29, no. 3. pp. 1239-1245, **1969**.

- [39] K. Connolly, G. Tunnicliff, ve J. Rick, "The effect of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid on spontaneous locomotor activity and dopamine level in a selected strain of *Drosophila melanogaster*," *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, vol. 40, no. 2. pp. 321-326, **1971**.
- [40] S. H. Cole, G. E. Carney, C. A. McClung, S. S. Willard, B. J. Taylor, ve J. Hirsh, "Two functional but noncomplementing *Drosophila* tyrosine decarboxylase genes: distinct roles for neural tyramine and octopamine in female fertility," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 280, no. 15. pp. 14948-14955, **2005**.
- [41] M. J. Meehan ve R. Wilson, "Locomotor activity in the Tyr-1 mutant of *Drosophila melanogaster*," *Behavior genetics*, vol. 17, no. 5. pp. 503-512, **1987**.
- [42] R. G. Pendleton, A. Rasheed, T. Sardina, T. Tully, ve R. Hillman, "Effects of tyrosine hydroxylase mutants on locomotor activity in *Drosophila*: a study in functional genomics," *Behavior genetics*, vol. 32, no. 2. pp. 89-94, **2002**.
- [43] A. M. Burnell ve B. A. Daly, "Spontaneous locomotor activity and dopamine levels in tyr-1 mutants of *Drosophila melanogaster*," in *Advances in Genetics, Development, and Evolution of Drosophila*: Springer, **1982**, pp. 361-370.
- [44] M. J. Lundell ve J. Hirsh, "eagle is required for the specification of serotonin neurons and other neuroblast 7–3 progeny in the *Drosophila* CNS," *Development*, vol. 125, no. 3. pp. 463-472, **1998**.
- [45] S. M. Leal ve W. S. Neckameyer, "Pharmacological evidence for GABAergic regulation of specific behaviors in *Drosophila melanogaster*," *Journal of neurobiology*, vol. 50, no. 3. pp. 245-261, **2002**.
- [46] Y. Live ark., "Octopamine controls starvation resistance, life span and metabolic traits in *Drosophila*," *Scientific reports*, vol. 6, no. 1. pp. 1-11, **2016**.
- [47] S. Saraswati, L. E. Fox, D. R. Soll, ve C. F. Wu, "Tyramine and octopamine have opposite effects on the locomotion of *Drosophila* larvae," *Journal of neurobiology*, vol. 58, no. 4. pp. 425-441, **2004**.
- [48] A. A. Hoffmann ve L. G. Harshman, "Desiccation and starvation resistance in *Drosophila*: patterns of variation at the species, population and intrapopulation levels," *Heredity*, vol. 83, no. 6. pp. 637-643, **1999**.
- [49] A. G. Gibbs ve L. A. Reynolds, "Drosophila as a model for starvation: evolution, physiology, and genetics," in *Comparative physiology of fasting, starvation, and food limitation*: Springer, **2012**, pp. 37-51.
- [50] P. Service, E. Hutchinson, M. MacKinley, ve M. Rose, "Resistance to environmental stress in *Drosophila melanogaster* selected for postponed senescence," *Physiological zoology*, vol. 58, no. 4. pp. 380-389, **1985**.

- [51] C. Vermeulen, L. Van De Zande, ve R. Bijlsma, "Developmental and age-specific effects of selection on divergent virgin life span on fat content and starvation resistance in *Drosophila melanogaster*," *Journal of insect physiology*, vol. 52, no. 9. pp. 910-919, **2006**.
- [52] B. Rush, S. Sandver, J. Bruer, R. Roche, M. Wells, ve J. Giebultowicz, "Mating increases starvation resistance and decreases oxidative stress resistance in *Drosophila melanogaster* females," *Aging cell*, vol. 6, no. 5. pp. 723-726, **2007**.
- [53] O. Bublik ve V. Loeschcke, "Correlated responses to selection for stress resistance and longevity in a laboratory population of *Drosophila melanogaster*," *Journal of evolutionary biology*, vol. 18, no. 4. pp. 789-803, **2005**.
- [54] T. E. SCHWASINGER-SCHMIDT, S. D. Kachman, ve L. G. Harshman, "Evolution of starvation resistance in *Drosophila melanogaster*: measurement of direct and correlated responses to artificial selection," *Journal of evolutionary biology*, vol. 25, no. 2. pp. 378-387, **2012**.
- [55] C. M. Hardy, R. T. Birse, M. J. Wolf, L. Yu, R. Bodmer, ve A. G. Gibbs, "Obesity-associated cardiac dysfunction in starvation-selected *Drosophila melanogaster*," *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 309, no. 6. pp. R658-R667, **2015**.
- [56] A. M. Judd, M. K. Matthews, R. Hughes, M. Veloz, C. E. Sexton, ve J. M. Chaston, "Bacterial methionine metabolism genes influence *Drosophila melanogaster* starvation resistance," *Applied and environmental microbiology*, vol. 84, no. 17. pp. e00662-18, **2018**.
- [57] R. Kolter, D. A. Siegele, ve A. Tormo, "The stationary phase of the bacterial life cycle," *Annual review of microbiology*, vol. 47, no. 1. pp. 855-874, **1993**.
- [58] C. Kenyon, "Ponce d'elegans: genetic quest for the fountain of youth," *Cell*, vol. 84, no. 4. pp. 501-504, **1996**.
- [59] P. M. Service ve M. R. Rose, "Genetic covariation among life-history components: the effect of novel environments," *Evolution*, vol. 39, no. 4. pp. 943-945, **1985**.
- [60] L. Harshman, A. Hoffmann, ve A. Clark, "Selection for starvation resistance in *Drosophila melanogaster*: physiological correlates, enzyme activities and multiple stress responses," *Journal of Evolutionary Biology*, vol. 12, no. 2. pp. 370-379, **1999**.
- [61] M. R. Rose, L. N. Vu, S. U. Park, ve J. L. Graves Jr, "Selection on stress resistance increases longevity in *Drosophila melanogaster*," *Experimental gerontology*, vol. 27, no. 2. pp. 241-250, **1992**.
- [62] M. Tatar, A. Bartke, ve A. Antebi, "The endocrine regulation of aging by insulin-like signals," *Science*, vol. 299, no. 5611. pp. 1346-1351, **2003**.
- [63] L. Partridge, M. D. Piper, ve W. Mair, "Dietary restriction in *Drosophila*," *Mechanisms of ageing and development*, vol. 126, no. 9. pp. 938-950, **2005**.



- [64] T. L. Turner, A. D. Stewart, A. T. Fields, W. R. Rice, ve A. M. Tarone, "Population-based resequencing of experimentally evolved populations reveals the genetic basis of body size variation in *Drosophila melanogaster*," *PLoS genetics*, vol. 7, no. 3. p. e1001336, **2011**.
- [65] A. F. Bennett, "Experimental evolution and the Krogh principle: generating biological novelty for functional and genetic analyses," *Physiological and Biochemical Zoology*, vol. 76, no. 1. pp. 1-11, **2003**.
- [66] T. Garland ve M. R. Rose, *Experimental evolution: concepts, methods, and applications of selection experiments*. University of California Press Berkeley, CA. **2009**.
- [67] A. A. Hoffmann, R. Hallas, A. R. Anderson, ve M. TELONIS-SCOTT, "Evidence for a robust sex-specific trade-off between cold resistance and starvation resistance in *Drosophila melanogaster*," *Journal of evolutionary biology*, vol. 18, no. 4. pp. 804-810, **2005**.
- [68] A. K. Chippindale, A. M. Leroi, S. B. Kim, ve M. R. Rose, "Phenotypic plasticity and selection in *Drosophila* life-history evolution. I. Nutrition and the cost of reproduction," in *Methuselah flies: A case study in the evolution of aging*: World Scientific, **2004**, pp. 122-144.
- [69] T. Jang ve K. P. Lee, "Context-dependent effects of temperature on starvation resistance in *Drosophila melanogaster*: Mechanisms and ecological implications," *Journal of insect physiology*, vol. 110. pp. 6-12, **2018**.
- [70] M. D. Piper, D. Skorupa, ve L. Partridge, "Diet, metabolism and lifespan in *Drosophila*," *Experimental gerontology*, vol. 40, no. 11. pp. 857-862, **2005**.
- [71] A. A. Hoffmann, R. Hallas, C. Sinclair, ve P. Mitrovski, "Levels of variation in stress resistance in *Drosophila* among strains, local populations, and geographic regions: patterns for desiccation, starvation, cold resistance, and associated traits," *Evolution*, vol. 55, no. 8. pp. 1621-1630, **2001**.
- [72] E. Baldal, K. van der Linde, J. Van Alphen, P. Brakefield, ve B. Zwaan, "The effects of larval density on adult life-history traits in three species of *Drosophila*," *Mechanisms of ageing and development*, vol. 126, no. 3. pp. 407-416, **2005**.
- [73] A. Gergs ve T. Jager, "Body size-mediated starvation resistance in an insect predator," *Journal of Animal Ecology*, vol. 83, no. 4. pp. 758-768, **2014**.
- [74] R. B. Church ve F. W. Robertson, "Biochemical analysis of genetic differences in the growth of *Drosophila*," *Genetics Research*, vol. 7, no. 3. pp. 383-407, **1966**.
- [75] K. Blaxter, *Energy metabolism in animals and man*. CUP Archive. **1989**.
- [76] D. D. Aggarwal, "Physiological basis of starvation resistance in *Drosophila leontia*: analysis of sexual dimorphism," *Journal of Experimental Biology*, vol. 217, no. 11. pp. 1849-1859, **2014**.

- [77] L. G. Harshman ve J. L. Schmid, "Evolution of starvation resistance in *Drosophila melanogaster*: aspects of metabolism and counter-impact selection," *Evolution*, vol. 52, no. 6. pp. 1679-1685, **1998**.
- [78] R. Parkash ve D. D. Aggarwal, "Trade-off of energy metabolites as well as body color phenotypes for starvation and desiccation resistance in montane populations of *Drosophila melanogaster*," *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, vol. 161, no. 2. pp. 102-113, **2012**.
- [79] P. M. Service, "The effect of mating status on lifespan, egg laying, and starvation resistance in *Drosophila melanogaster* in relation to selection on longevity," *Journal of insect physiology*, vol. 35, no. 5. pp. 447-452, **1989**.
- [80] T. Jang ve K. P. Lee, "The genetic basis for mating-induced sex differences in starvation resistance in *Drosophila melanogaster*," *Journal of insect physiology*, vol. 82. pp. 56-65, **2015**.
- [81] L. M. Matzkin, T. D. Watts, ve T. A. Markow, "Evolution of stress resistance in *Drosophila*: interspecific variation in tolerance to desiccation and starvation," *Functional Ecology*. pp. 521-527, **2009**.
- [82] R. Huey, J. Suess, H. Hamilton, ve G. Gilchrist, "Starvation resistance in *Drosophila melanogaster*: testing for a possible 'cannibalism' bias," *Functional Ecology*. pp. 952-954, **2004**.
- [83] J. Goenaga, J. J. Fanara, ve E. Hasson, "Latitudinal variation in starvation resistance is explained by lipid content in natural populations of *Drosophila melanogaster*," *Evolutionary Biology*, vol. 40, no. 4. pp. 601-612, **2013**.
- [84] K. P. Lee, J.-S. Kim, ve K.-J. Min, "Sexual dimorphism in nutrient intake and life span is mediated by mating in *Drosophila melanogaster*," *Animal behaviour*, vol. 86, no. 5. pp. 987-992, **2013**.
- [85] T. Reiffve ark., "Endocrine remodelling of the adult intestine sustains reproduction in *Drosophila*," *elife*, vol. 4. p. e06930, **2015**.
- [86] M. Hansen, T. Flatt, ve H. Aguilaniu, "Reproduction, fat metabolism, and life span: what is the connection?," *Cell metabolism*, vol. 17, no. 1. pp. 10-19, **2013**.
- [87] K. P. Lee ve T. Jang, "Exploring the nutritional basis of starvation resistance in *Drosophila melanogaster*," *Functional Ecology*, vol. 28, no. 5. pp. 1144-1155, **2014**.
- [88] A. B. Salmon, D. B. Marx, ve L. G. Harshman, "A cost of reproduction in *Drosophila melanogaster*: stress susceptibility," *Evolution*, vol. 55, no. 8. pp. 1600-1608, **2001**.
- [89] K. Fowler ve L. Partridge, "A cost of mating in female fruitflies," *Nature*, vol. 338, no. 6218. pp. 760-761, **1989**.
- [90] R. Bonduriansky ve S. F. Chenoweth, "Intralocus sexual conflict," *Trends in ecology & evolution*, vol. 24, no. 5. pp. 280-288, **2009**.

- [91] M. Schwaerzel, M. Monastirioti, H. Scholz, F. Friggi-Grelin, S. Birman, ve M. Heisenberg, "Dopamine and octopamine differentiate between aversive and appetitive olfactory memories in *Drosophila*," *Journal of Neuroscience*, vol. 23, no. 33. pp. 10495-10502, **2003**.
- [92] S. C. Hoyer *ark.*, "Octopamine in male aggression of *Drosophila*," *Current Biology*, vol. 18, no. 3. pp. 159-167, **2008**.
- [93] R. Erion, J. R. DiAngelo, A. Crocker, ve A. Sehgal, "Interaction between sleep and metabolism in *Drosophila* with altered octopamine signaling," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 287, no. 39. pp. 32406-32414, **2012**.
- [94] M. Monastirioti, C. E. Linn Jr, ve K. White, "Characterization of *Drosophila* tyramine  $\beta$ -Hydroxylase Gene and isolation of mutant flies lacking octopamine," *Journal of Neuroscience*, vol. 16, no. 12. pp. 3900-3911, **1996**.
- [95] T. Roeder, "Octopamine in invertebrates," *Progress in neurobiology*, vol. 59, no. 5. pp. 533-561, **1999**.
- [96] T. Zhang, A. Branch, ve P. Shen, "Octopamine-mediated circuit mechanism underlying controlled appetite for palatable food in *Drosophila*," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, no. 38. pp. 15431-15436, **2013**.
- [97] J. A. Pospisilik *ve ark.*, "*Drosophila* genome-wide obesity screen reveals hedgehog as a determinant of brown versus white adipose cell fate," *Cell*, vol. 140, no. 1. pp. 148-160, **2010**.
- [98] J. M. Chaston, P. D. Newell, ve A. E. Douglas, "Metagenome-wide association of microbial determinants of host phenotype in *Drosophila melanogaster*," *MBio*, vol. 5, no. 5. pp. e01631-14, **2014**.
- [99] H. Lodish *ve ark.*, *Molecular Cell Biology*, 8 ed. USA: Katherine Ahr Parker. **2016**.
- [100] S. Huang ve M. P. Czech, "The GLUT4 glucose transporter," *Cell metabolism*, vol. 5, no. 4. pp. 237-252, **2007**.
- [101] Z. Altın, "Açlığın fizyolojisi," *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, vol. 27, no. 3. pp. 179-185, **2017**.
- [102] N. KÜÇÜKÇALLI, "Uzun Süreli Açlıkların Adli Tıptaki Yeri ve Önemi," Doktora Tezi, T.C. ADALET BAKANLIĞI ADLİ TIP KURUMU BAŞKANLIĞI 2003.
- [103] R. T. Birse *ve ark.*, "High-fat-diet-induced obesity and heart dysfunction are regulated by the TOR pathway in *Drosophila*," *Cell metabolism*, vol. 12, no. 5. pp. 533-544, **2010**.
- [104] A. L. Doğan ve D. Güç, "Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser," *Acta Medica*, vol. 35, no. 1. pp. 34-42, **2004**.
- [105] Y. Baran, *Kanser Moleküler Biyolojisi*. Kısayol Yayıncılık, p. 582. **2018**.
- [106] R. C. Russell, H.-X. Yuan, ve K.-L. Guan, "Autophagy regulation by nutrient signaling," *Cell research*, vol. 24, no. 1. pp. 42-57, **2014**.

- [107] R. C. Scott, O. Schuldiner, ve T. P. Neufeld, "Role and regulation of starvation-induced autophagy in the *Drosophila* fat body," *Developmental cell*, vol. 7, no. 2. pp. 167-178, **2004**.
- [108] E. De Nadal, G. Ammerer, ve F. Posas, "Controlling gene expression in response to stress," *Nature Reviews Genetics*, vol. 12, no. 12. pp. 833-845, **2011**.
- [109] N. J. Darling ve S. J. Cook, "The role of MAPK signalling pathways in the response to endoplasmic reticulum stress," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, vol. 1843, no. 10. pp. 2150-2163, **2014**.
- [110] H. J. Xie *ark.*, "HDAC1 inactivation induces mitotic defect and caspase-independent autophagic cell death in liver cancer," *PloS one*, vol. 7, no. 4. p. e34265, **2012**.
- [111] Y.-J. Lin, L. Seroude, ve S. Benzer, "Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant methuselah," *Science*, vol. 282, no. 5390. pp. 943-946, **1998**.
- [112] D. J. Clancy *ve ark.*, "Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein," *Science*, vol. 292, no. 5514. pp. 104-106, **2001**.
- [113] A. Pavlopoulos, S. Oehler, M. G. Kapetanaki, ve C. Savakis, "The DNA transposon Minos as a tool for transgenesis and functional genomic analysis in vertebrates and invertebrates," *Genome biology*, vol. 8, no. 1. pp. 1-7, **2007**.
- [114] L. S. Gramates *ve ark.*, "FlyBase at 25: looking to the future," *Nucleic acids research*. p. gkw1016, **2016**.
- [115] P. O. G. T. A. Markow, *Drosophila*. Netherlands: Academic Press - Elsevier, p. 254. **2006**.
- [116] C. W. Dunnett, "A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control," *Journal of the American Statistical Association*, vol. 50, no. 272. pp. 1096-1121, **1955**.
- [117] A. M. Brown, "A new software for carrying out one-way ANOVA post hoc tests," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 79, no. 1. pp. 89-95, **2005**.
- [118] C. Xie *ark.*, "KOBAS 2.0: a web server for annotation and identification of enriched pathways and diseases," *Nucleic acids research*, vol. 39, no. suppl\_2. pp. W316-W322, **2011**.
- [119] I. T. Flockhart *ve ark.*, "FlyRNAi. org—the database of the *Drosophila* RNAi screening center: 2012 update," *Nucleic acids research*, vol. 40, no. D1. pp. D715-D719, **2012**.
- [120] T. RStudio, "RStudio: integrated development for R. RStudio," *Inc., Boston, MA*. **2015**.
- [121] 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, **2020**.

- [122] G. T. Pipes, Q. Lin, S. E. Riley, ve C. S. Goodman, "The Beat generation: a multigene family encoding IgSF proteins related to the Beat axon guidance molecule in *Drosophila*." **2001**.
- [123] Z. Han, X. Li, J. Wu, ve E. N. Olson, "A myocardin-related transcription factor regulates activity of serum response factor in *Drosophila*," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, no. 34. pp. 12567-12572, **2004**.
- [124] E. Lyulchevave *ark.*, "Drosophila pico and its mammalian ortholog lamellipodin activate serum response factor and promote cell proliferation," *Developmental cell*, vol. 15, no. 5. pp. 680-690, **2008**.
- [125] S.-J. Lee, R. Feldman, ve P. H. O'Farrell, "An RNA interference screen identifies a novel regulator of target of rapamycin that mediates hypoxia suppression of translation in *Drosophila* S2 cells," *Molecular biology of the cell*, vol. 19, no. 10. pp. 4051-4061, **2008**.
- [126] B. Fisherve *ark.*, "BDGP insitu homepage," Available at *insitu.fruitfly.org/cgi-bin/ex/insitu.pl*. Accessed April, vol. 19. p. 2018, **2012**.
- [127] T. Abeve *ark.*, "The NAV2 homolog Sickie regulates F-actin-mediated axonal growth in *Drosophila* mushroom body neurons via the non-canonical Rac-Cofilin pathway," *Development*, vol. 141, no. 24. pp. 4716-4728, **2014**.
- [128] E. Foley, P. H. O'Farrell, ve M. Levine, "Functional dissection of an innate immune response by a genome-wide RNAi screen," *PLoS biology*, vol. 2, no. 8. p. e203, **2004**.
- [129] E. Sağlam ve E. N. Özdamar, "Yaşlanma teorileri ve tedavi yaklaşımları," *Maltepe Tıp Dergisi*, vol. 4, no. 1. pp. 56-61, **2012**.
- [130] C. FlyBase ve P. Swiss-Prot, "Gene ontology annotation in FlyBase through association of InterPro records with GO terms," ed, **2004**.
- [131] B. R. Graveleyve *ark.*, "The developmental transcriptome of *Drosophila melanogaster*," *Nature*, vol. 471, no. 7339. pp. 473-479, **2011**.
- [132] Z. Borochowitz, L. O. Langer Jr, H. E. Gruber, R. Lachman, M. B. M. Katznelson, ve D. L. Rimoin, "Spondylo-meta-epiphyseal dysplasia (SMED), short limb-hand type: A congenital familial skeletal dysplasia with distinctive features and histopathology," *American journal of medical genetics*, vol. 45, no. 3. pp. 320-326, **1993**.
- [133] L. Xuve *ark.*, "Recurrent, activating variants in the receptor tyrosine kinase DDR2 cause warburg-cinotti syndrome," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 103, no. 6. pp. 976-983, **2018**.
- [134] G. Begemann, N. Paricio, R. Artero, I. Kiss, M. Pérez-Alonso, ve M. Mlodzik, "muscleblind, a gene required for photoreceptor differentiation in *Drosophila*, encodes novel nuclear Cys3His-type zinc-finger-containing proteins," *Development*, vol. 124, no. 21. pp. 4321-4331, **1997**.

- [135] P. Gaudet, M. S. Livstone, S. E. Lewis, ve P. D. Thomas, "Phylogenetic-based propagation of functional annotations within the Gene Ontology consortium," *Briefings in bioinformatics*, vol. 12, no. 5. pp. 449-462, **2011**.
- [136] N. Juni ve D. Yamamoto, "Genetic analysis of chaste, a new mutation of *Drosophila melanogaster* characterized by extremely low female sexual receptivity," *Journal of neurogenetics*, vol. 23, no. 3. pp. 329-340, **2009**.
- [137] T. J. van Dam, J. Bos, ve B. Snel, "Evolution of the Ras-like small GTPases and their regulators," *Small GTPases*, vol. 2, no. 1. pp. 4-16, **2011**.
- [138] J. K. Ehretve ark., "Microdeletions in 9q33. 3-q34. 11 in five patients with intellectual disability, microcephaly, and seizures of incomplete penetrance: is STXBP1 not the only causative gene?," *Molecular cytogenetics*, vol. 8, no. 1. pp. 1-14, **2015**.
- [139] N. T. Takaesuve ark., "dSno facilitates Baboon signaling in the *Drosophila* brain by switching the affinity of Medea away from Mad and toward dSmad2," *Genetics*, vol. 174, no. 3. pp. 1299-1313, **2006**.
- [140] E. P. R. Iyerve ark., "Functional genomic analyses of two morphologically distinct classes of *Drosophila* sensory neurons: post-mitotic roles of transcription factors in dendritic patterning," *PloS one*, vol. 8, no. 8. p. e72434, **2013**.
- [141] P. N. Robinsonve ark., "Shprintzen–Goldberg syndrome: fourteen new patients and a clinical analysis," *American journal of medical genetics Part A*, vol. 135, no. 3. pp. 251-262, **2005**.
- [142] J. Y. Cho, K. Chak, B. J. Andreone, J. R. Wooley, ve A. L. Kolodkin, "The extracellular matrix proteoglycan perlecan facilitates transmembrane semaphorin-mediated repulsive guidance," *Genes & development*, vol. 26, no. 19. pp. 2222-2235, **2012**.
- [143] J. C. Ayoob, J. R. Terman, ve A. L. Kolodkin, "*Drosophila* Plexin B is a Sema-2a receptor required for axon guidance." **2006**.
- [144] B. Chanana, P. Steigemann, H. Jäckle, ve G. Vorbrüggen, "Reception of slit requires only the chondroitin–sulphate-modified extracellular domain of syndecan at the target cell surface," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 106, no. 29. pp. 11984-11988, **2009**.
- [145] J. G. Schulzve ark., "*Drosophila* syndecan regulates tracheal cell migration by stabilizing Robo levels," *EMBO reports*, vol. 12, no. 10. pp. 1039-1046, **2011**.
- [146] O. Reizesve ark., "Transgenic expression of syndecan-1 uncovers a physiological control of feeding behavior by syndecan-3," *Cell*, vol. 106, no. 1. pp. 105-116, **2001**.
- [147] A. D. Strader, O. Reizes, S. C. Woods, S. C. Benoit, ve R. J. Seeley, "Mice lacking the syndecan-3 gene are resistant to diet-induced obesity," *The Journal of clinical investigation*, vol. 114, no. 9. pp. 1354-1360, **2004**.

- [148] E. Have *ark.*, "Positive association of obesity with single nucleotide polymorphisms of syndecan 3 in the Korean population," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 91, no. 12. pp. 5095-5099, **2006**.
- [149] D. Cornelison, S. A. Wilcox-Adelman, P. F. Goetinck, H. Rauvala, A. C. Rapraeger, ve B. B. Olwin, "Essential and separable roles for Syndecan-3 and Syndecan-4 in skeletal muscle development and regeneration," *Genes & development*, vol. 18, no. 18. pp. 2231-2236, **2004**.
- [150] J. Aradska, T. Bulat, F. J. Sialana, R. Birner-Gruenberger, B. Erich, ve G. Lubec, "Gel-free mass spectrometry analysis of *Drosophila melanogaster* heads," *Proteomics*, vol. 15, no. 19. pp. 3356-3360, **2015**.
- [151] E. R. Wasbrough *ve ark.*, "The *Drosophila melanogaster* sperm proteome-II (DmSP-II)," *Journal of proteomics*, vol. 73, no. 11. pp. 2171-2185, **2010**.
- [152] A. Syed *ve ark.*, "Miles to go (mtgo) encodes FNDC3 proteins that interact with the chaperonin subunit CCT3 and are required for NMJ branching and growth in *Drosophila*," *Developmental biology*, vol. 445, no. 1. pp. 37-53, **2019**.
- [153] M. Povelones ve R. Nusse, "The role of the cysteine-rich domain of Frizzled in Wingless-Armadillo signaling," *The EMBO journal*, vol. 24, no. 19. pp. 3493-3503, **2005**.
- [154] M. Srahna, M. Leyssen, C. M. Choi, L. G. Fradkin, J. N. Noordermeer, ve B. A. Hassan, "A signaling network for patterning of neuronal connectivity in the *Drosophila* brain," *PLoS biology*, vol. 4, no. 11. p. e348, **2006**.
- [155] H. M. Saalve *ark.*, "A mutation in FRIZZLED2 impairs Wnt signaling and causes autosomal dominant omdysplasia," *Human molecular genetics*, vol. 24, no. 12. pp. 3399-3409, **2015**.
- [156] H. Matakatsu ve S. S. Blair, "Interactions between Fat and Dachshous and the regulation of planar cell polarity in the *Drosophila* wing." **2004**.
- [157] P. A. Mahoney, U. Weber, P. Onofrechuk, H. Biessmann, P. J. Bryant, ve C. S. Goodman, "The fat tumor suppressor gene in *Drosophila* encodes a novel member of the cadherin gene superfamily," *Cell*, vol. 67, no. 5. pp. 853-868, **1991**.
- [158] H. Matakatsu ve S. S. Blair, "Separating the adhesive and signaling functions of the Fat and Dachshous protocadherins." **2006**.
- [159] C. Rauskolb, G. Pan, B. Reddy, H. Oh, ve K. D. Irvine, "Zyxin links fat signaling to the hippo pathway," *PLoS biology*, vol. 9, no. 6. p. e1000624, **2011**.
- [160] S. Mansour *ve ark.*, "Van Maldergem syndrome: further characterisation and evidence for neuronal migration abnormalities and autosomal recessive inheritance," *European journal of human genetics*, vol. 20, no. 10. pp. 1024-1031, **2012**.

- [161] M. Aldersve *ark.*, "Hennekam syndrome can be caused by FAT4 mutations and be allelic to Van Maldergem syndrome," *Human genetics*, vol. 133, no. 9. pp. 1161-1167, **2014**.
- [162] S. Blanke ve H. Jäckle, "Novel guanine nucleotide exchange factor GEFmeso of *Drosophila melanogaster* interacts with Ral and Rho GTPase Cdc42," *The FASEB journal*, vol. 20, no. 6. pp. 683-691, **2006**.
- [163] S. Edvardsonve *ark.*, "Microcephaly-dystonia due to mutated PLEKHG2 with impaired actin polymerization," *neurogenetics*, vol. 17, no. 1. pp. 25-30, **2016**.
- [164] B. Estrada, S. S. Gisselbrecht, ve A. M. Michelson, "The transmembrane protein Perdido interacts with Grip and integrins to mediate myotube projection and attachment in the *Drosophila* embryo." **2007**.
- [165] F. Schnorrer, I. Kalchhauser, ve B. J. Dickson, "The transmembrane protein Kon-tiki couples to Dgrip to mediate myotube targeting in *Drosophila*," *Developmental cell*, vol. 12, no. 5. pp. 751-766, **2007**.
- [166] M. Losada-Perez, N. Harrison, ve A. Hidalgo, "Molecular mechanism of central nervous system repair by the *Drosophila* NG2 homologue kon-tiki," *Journal of Cell Biology*, vol. 214, no. 5. pp. 587-601, **2016**.