



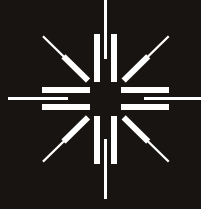
İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ  
Moleküler Biyoloji ve Genetik  
Bölümü

Özel Sayısı

<http://web.iyte.edu.tr/biology/>

**Research Highlights**

Yıl: 2013 Sayı: 4



İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

# Research Highlights

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ve GENETİK BÖLÜMÜ  
ÖZEL SAYISI

## İçindekiler

Bölüm Başkanından	3
Genel Bilgiler	6
Altyapı	10
Araştırmalar ve Diğer Çalışmalar	16
İçimizden	40



## Bölüm Başkanından

**Doç. Dr. Ahmet Koç**

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölüm Başkanı

Research Highlights

Sayın Okurlarımız,

Moleküler biyoloji ve genetik alanı ülkemizde son 20 yıl içerisinde temel lisans alanlarından birisi haline gelmiştir. Ülkemizde hızla gelişen ve çoğalan MBG bölümleri günümüzde öğrenciler ve araştırmacılar tarafından yoğun ilgi görmektedir.

İYTE-Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü 2002 yılında lisans üstü ve 2004 yılında da lisans eğitimi vermeye başlamıştır. Lisans eğitimi vermeye başladığımızdan itibaren bölümümüz ÖSYM kriterlerince % 1 lik dilime giren öğrenciler tarafından tercih edilmektedir.

MBG bölümü genç ve aktif akademik kadrosu, sahip olduğu iyi donanımlı araştırma laboratuvarları ve altyapısı sayesinde hem İYTE içerisinde, hemde ülkemizde MBG alanında önde gelen bölümler arasındadır. Bölümümüz araştırmacıları son bir kaç yıl içerisinde 10 un üzerinde ulusal ve uluslararası ödül kazanmış ve 50 civarında ulusal ve uluslararası proje yürütücülüğü almışlardır. Bölümümüzde araştırmacılar kanser biyolojisi, doğal antimikrobiyaller, hücre biyolojisi, immunoloji, biyofizik, biyoteknoloji, gen ifadenmesi, metagenomik, biyoinformatik, insan ve fare genetiği, bitki genetiği ve ıslahı, genomik, proteomik, oksidatif stres, antioksidan genler ve yaşlılık gibi alanlarda faaliyet göstermektedir. Farklı alanlarda çalışan öğretim üyelerimizin olması lisans eğitim içeriğimizin genişlemesine ve kalitesinin artmasına ciddi oranda katkıda bulunmaktadır. Günümüz itibarı ile bölümümüz araştırmacı insan gücü kapasitesi 16 öğretim üyesi, 4 uzman, 25 araştırma görevlisi ve 50 lisansüstü öğrenciden oluşmaktadır. Bölümümüz stratejik planı çerçevesinde genişleme süreci içerisinde olup yakın bir gelecek içerisinde akademik kadrosuna; gelişim biyolojisi, biyokimya, mikrobiyal biyoteknoloji ve nörobiyoloji alanlarındaki araştırmacıları da dahil ederek büyümesini sürdürecektir.

2013 yılı itibarı ile yeni binasına taşınan bölümümüz, mevcut altyapısını ve vizyonunu daha da güçlendirmiştir. Yeni binamızda sahip olduğumuz imkanlar dahilinde geleceğe dönük olarak hem eğitim hemde araştırma faaliyetlerimizin kalitesini yükselterek alanımızda lider bölüm olmayı hedefliyoruz. Sağlıcakla kalın.

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölüm Başkanı  
Doç. Dr. Ahmet Koç





Genel Bilgiler

## Research Highlights

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü



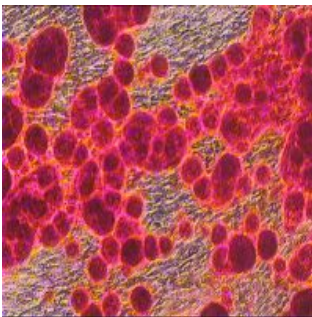


### Moleküler Biyoloji ve Genetik nedir?

Organizmaların;

- yapılarını,
- işlevlerini
- bunların birbirleriyle ve çevreyle olan ilişkilerini moleküler düzeyde inceleyen bilim dalıdır.

Başta DNA, RNA ve protein olmak üzere hücre içerisindeki pek çok molekülün kendi aralarındaki etkileşimlerini ve bu etkileşimlerin nasıl düzenlendiğini araştırır.



### Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde Lisans Eğitimi

#### PROGRAMIN AMACI:

Genç, dinamik, üretken bir öğretim elemanı kadrosu, gelişmiş laboratuvarları ve modern eğitim anlayışıyla

- sorgulamayı ve araştırmayı bilen,
- analitik düşünme yeteneği gelişmiş,
- girişimci,
- yaratıcı,
- ekip çalışmasına yatkın bireyleri bilim, teknoloji ve endüstri alanlarına kazandırmaktır.

- Eğitim süresi: 4 yıl
- Eğitim dili: İngilizce
- Eğitim sürecindeki derslerden bazıları:

**Hücre biyolojisi**

**Moleküler biyoloji**

**Tıbbi Biyoloji ve Genetik**

**Moleküler mikrobiyoloji**

**İnsan genetiği**

**Bitki genetiği**

**Biyoinformatik**

**Biyokimya**

**Biyofizik**

**İmmünoloji**

**Laboratuar uygulamaları**



### Mezunlarımız Neler Yapar?

- Yurtiçi ve yurtdışındaki yüksek lisans ve doktora programlarına katılabilir,
- Hastanelerin ve üniversitelerin araştırma ve klinik laboratuvarlarında,
- Çevre, Tarım ve Sağlık bakanlıklarına bağlı birimlerde,
- Genetik tanı merkezleri ve tüp bebek merkezlerinde,
- Deney düzenekleri ile ilgili ürün ve cihazların geliştirilmesinde,
- Özel sektöre bağlı ilaç, kozmetik, gıda, tarım, deri sanayiinde, AR-GE laboratuvarları ve tıbbi tahlil laboratuvarlarında çalışabilirler.









Altyapı

**Research** Highlights

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Türkiye çapında üstün nitelikte bir altyapıya sahiptir. Sahip olunan mevcut altyapı ile bir taraftan eğitim ve öğretime katkı sağlanırken diğer taraftan bilimsel araştırma ve üretim için zemin oluşturulmaktadır. Bölümümüz araştırma laboratuvarları dahilindeki başlıca cihazlarımız:

### Bitki Moleküler Genetik Laboratuvarı

Soğutmalı Sirkülatör  
Mikrolitre Santrifüj  
Soğutmalı Santrifüj  
Purelab Ultra Saf Su Cihazı  
Elektroforez  
Elisa Reader  
Faz-Contrast Mikroskopu  
Stero Zoom Mikroskop  
Gel Dökümantasyon Sistemi  
Gene Amp-PCR System  
Orbital Isıtımlı İnkübatör  
Laminar Flow Products  
Otomatik Film Processor  
Mini Gel Sistemi  
Mono Destilasyon Cihazı  
Otoklav  
Professional Digital Compact Camera  
Dikey Elektroforez  
Thermo Multiskan Spectrum  
Washer for Elisa Plates  
DNA Analiz Sistemi  
Otomatik Gübreleme ve Sulama Sistemi  
Tam Kontrollü Sera  
Kapillar Elektroforez  
LightCycler 480 II  
Biomek Robotik Sistem

### Moleküler Patojen Laboratuvarı

Faz Kontrast Mikroskop  
Orbital Shaker  
Isitici Manyetik Karıştırıcı  
-80 Derin Dondurucu  
Biyolojik Güvenlik Kabini  
Thermal Cycler  
Soğutmalı inkübatör  
Mikrosantrifüj  
Vortex  
Shaker İnkübatör  
pH Metre  
Analitik Terazi

### Hücre Kültürü Laboratuvarı

Nüve Laminar akışlı kabin (class I)  
Nüve Laminar akışlı kabin (class II)  
Thermo CO2 inkübatör  
Nüve Su Banyosu  
-80 °C Derin Dondurucu  
Nüve Soğutmalı santrifüj  
Olympus Florasanlı Ters Işık Mikroskopu  
Vortex  
Fiber Optik Işık Kaynağı

### Moleküler İmmunoloji ve Gen Regülasyonu Laboratuvarı

PF2D Protein Fraksiyon Sistemi (2D/LC)  
Ultrasantrifüj  
Facs Array Cihazı  
Sükroz Gradient Sistemi  
Bioanalizör  
Karbondioksitli İnkübatör  
Laminar Kabin  
Nanodrop Spektrometre  
-80 °C Derin Dondurucu  
Soğutmalı santrifüj (Sigma bench)  
Soğutmalı santrifüj (Beckman bench)

### Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Qiagen Kapiler Elektroforez Cihazı  
Qiagen DNA/RNA Ekstraksiyon Robotu  
Soğutmalı Santrifüj  
Olympus Işık mikroskopu  
WPA Biochrom UV/Visible Spektrofotometre  
Nuair -80 Derin Dondurucu  
Nüve Otoklav  
Çalkalamalı Soğutmalı inkübatör  
UV Box  
Elektroforez Güç Kaynağı  
Humana Saf Su Cihazı  
Biorad PCR Cihazı  
Applied Systems PCR Cihazı  
Techne PCR Cihazı  
Hettich soğutmalı Micro Santrifüj  
Fast-prep DNA Ekstraksiyon Cihazı  
Termo Micro Santrifüj

### Moleküler Genetik Laboratuvarı

Revco - 80 °C Derin Dondurucu  
Binder İnkübatör  
Binder Hibridizasyon Fırını  
Nüve Soğutmalı İnkübatör  
Mikro Santrifüj  
Soğutmalı Santrifüj  
Distile Su Cihazı  
Gel Dökümantasyon Sistemi  
Çekerocak  
Gene Amp-PCR System  
Thermo Orbital Isıtımlı Çalkalayıcı-Maya  
Thermo Orbital Isıtımlı Çalkalayıcı-Bakteri  
Thermo Multiskan Spectrum  
Otoklav  
pH Metre  
BioRad IEF Sistemi  
Dikey Elektroforez  
Gene Quant Spektrofotometre  
BioRad Realtime PCR  
Perkin-Elmer Luminesans Sayıcı  
Perkin-Elmer HPLC  
Selekt Vakum Pompası  
Termo Vakum Sistemi  
BioRad MicroPulser  
Inverted Mikroskop  
Tetrat Mikroskopu  
IVF Mikroskopu

### Kanser Genetiği Araştırma Laboratuvarı

Techne PCR cihazı  
Thermal Cycler Biosan  
Beckman Coulter Microfuge  
Memmert Çalkalamalı Su Banyosu  
Nüve İnkübatör  
Hirayama Otoklav  
Alfa Innotech Jel Görüntüleme Cihazı  
Mitsubishi Monokrom Printer (JEL için)  
Termostatic Elektroforez  
-80 Derin Dondurucu



## ARAŞTIRMA İMKANLARI

### Proteomik ve Biyolojik Kütle Laboratuvarı

Biyolojik Kütle Laboratuvarında, sıralı kütle spektrometre analizi (MS/MS) gerçekleştirebilen üç ayrı tür kütle spektrometresi bulunmaktadır. MALDI TOF/TOF proteomiks çalışmalarda genellikle 1 veya 2 boyutlu jel elektroforezi ile ayrılmış proteinlerin, enzimler (genelde tripsin) ile sekans spesifik kesimler sonrası oluşan peptitler üzerinden protein tanımlanmasında kullanılır. Geniş kütle aralığında, yüksek çözünürlük ve hassasiyet sağladığından ötürü kısa sürede işlem hacmi yüksek sonuçlar verir. Sıvı kromatografisinin kütle spektrometresi ile birleştirilmesi hem kantitatif analizlere hem de shotgun proteomiks adı verilen birden fazla proteinin bir arada bulunduğu protein komplekslerinin analizlerine imkan sağlamıştır. Enzimatik parçalanma sonucu peptitleri elde edilen protein karışımları yada incelenecek diğer karışım haldeki analizler, kütle/yük ölçümleri öncesi belli özelliklerine göre ayrılmış ve MS sistemine sırayla gönderilmiş olur. Bu sayede QTRAP LC/MS/MS sisteminden ilaç araştırma- geliştirme, metabolit tanımlama, girişim testleri, protein tanımlama ve miktar tayini, translasyon sonrası modifiye olmuş proteinlerin tayini, biyolojik markör tespiti gibi çeşitli alanlarda yararlanılabilir. Linear ion trap kütle spektrometresinin çoklu ayırma teknikleri (ETD, CID) ve MSn (MS to the n) performansı ise diğerleri ile karşılaştırıldığında daha ileri yapısal analizlere imkan sağlamaktadır. QTRAP MS/MS tek boyutlu HPLC, Ion Trap MS/MS ise iki boyutlu nano HPLC sistemleri ile birleştirildiğinden, kütle spektrometresinde, saflaştırılmış ve konsantre edilmiş nanolitre seviyesindeki sıvı örneklerin analizi bu imkanlar kapsamında mümkündür.



2D-nano LC (DIONEX-Ultimate 3000) - MS/MS System (Thermo-LTQ XL Iontrap)



MALDI TOF/TOF (Bruker-autoflex III smartbeam)



LC/MS/MS System (Applied Biosystem 4000 QTRAP)

## Merkezi Laboratuvarlarımız

### Malzeme Araştırma Merkezi (İYTE-MAM)

Aralık 2001'de kurulan Malzeme Araştırma Merkezi (MAM), o tarihten bu yana malzeme karakterizasyonu konusunda hem İYTE'li araştırmacılara ve hem de kurum dışı üniversite veya sanayi kökenli araştırmacılara başarıyla hizmet vermektedir. Merkezde bulunan başlıca cihazlarımız:

SEM-Taramalı Elektron Mikroskobu  
(Philips XL-30S FEG, FEI Quanta250 FEG)

SPM Taramalı Uç Mikroskobu  
(Digital Instruments-MMSPM Nanoscope IV)

Sedigraf Cihazı  
(Micromeritics Sedigraph III 5120)

XRD X-Işınları Kırınım Cihazı  
(Philips X'Pert Pro)

Termogravimetrik Analiz Cihazı  
(Perkin Elmer-Diamond TG/DTA)

Yüzey Alanı Ölçüm Cihazı  
(Micromeritics-Gemini V)

X-ışını Floresans Spektrometresi  
(METEC-Spectro IQ-II)

Mekanik Test Cihazı  
(Schimadzu AG-1 250 kN)

<http://mam.iyte.edu.tr/>



### Çevre Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi

Merkezin amacı, çevre ile ilgili konularda araştırma yapmak; bu konuda disiplinler arası çalışmalarını teşvik ve organize etmek; diğer üniversite, kamu kurum ve kuruluşları ile ortak çalışmalar yürütmek ve bu çalışmaların yürütülmesinde kullanılacak merkezi laboratuvarları oluşturmak; donanım ve verileri sağlamaktır. Merkezde bulunan başlıca cihazlarımız:

ICP-MS-İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometre  
(Agilent 7500ce Octopole Reaksiyon Sistemi)

GC-MS-Gaz Kromatografi Kütle Spektrometre  
(Agilent 6890 N/5973 N Network GC/MSD System)

GC-Gaz Kromatografi (TCD, ECD ve FID dedektörlü)  
(Agilent 6890 N Network GC System)

TOC-TN Cihazı-Toplam Organik Karbon ve Azot Cihazı  
(Shimadzu)

HPLC-Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografi Cihazı  
(Agilent 1100)

İyon Kromatografi  
(Dionex GP50 Gradient Pump)

FTIR- Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrometre  
(Perkin Elmer FT-IR System Spectrum BX)

Ozon Analizörü  
(Thermo O3 Analyzer 49i)

Civa Ölçüm Cihazı  
(Brooks Rand-ACM-AFS)

Voltmetre  
(Metrohm 757 VA Computrace)

<http://cevreage.iyte.edu.tr/>

### Biyoteknoloji ve Biyomühendislik Uygulama ve Araştırma Merkezi

Biyoteknoloji ve Biyomühendislik Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin kuruluş amacı öncelikle genomik, endüstriyel biyoteknoloji ve biyomedikal alanlarında ileri düzeyde bilimsel çalışmalar yapmak, bu alanlarda gerçekleştirilecek yüksek lisans ve doktora çalışmalarının yürütülmesine destek vermek ve üretilen bilginin uygulamaya aktarılmasına zemin hazırlamaktır. Bu açıdan endüstri kuruluşlarıyla ortak projeler geliştirmek, onların AR-GE faaliyetlerini laboratuvar olanakları ve bilgi birikimiyle desteklemek ve ihtiyaç duyacakları yetişmiş insan gücünün karşılanmasını sağlamak da merkezi laboratuvarın kuruluş amaçları arasında önemli bir yere sahiptir. Merkemizde, zengin altyapısı sayesinde,

#### Proteomik ve genomik

#### Mikrobiyoloji

#### Fermantasyon teknolojileri

#### Nanobiyoteknoloji

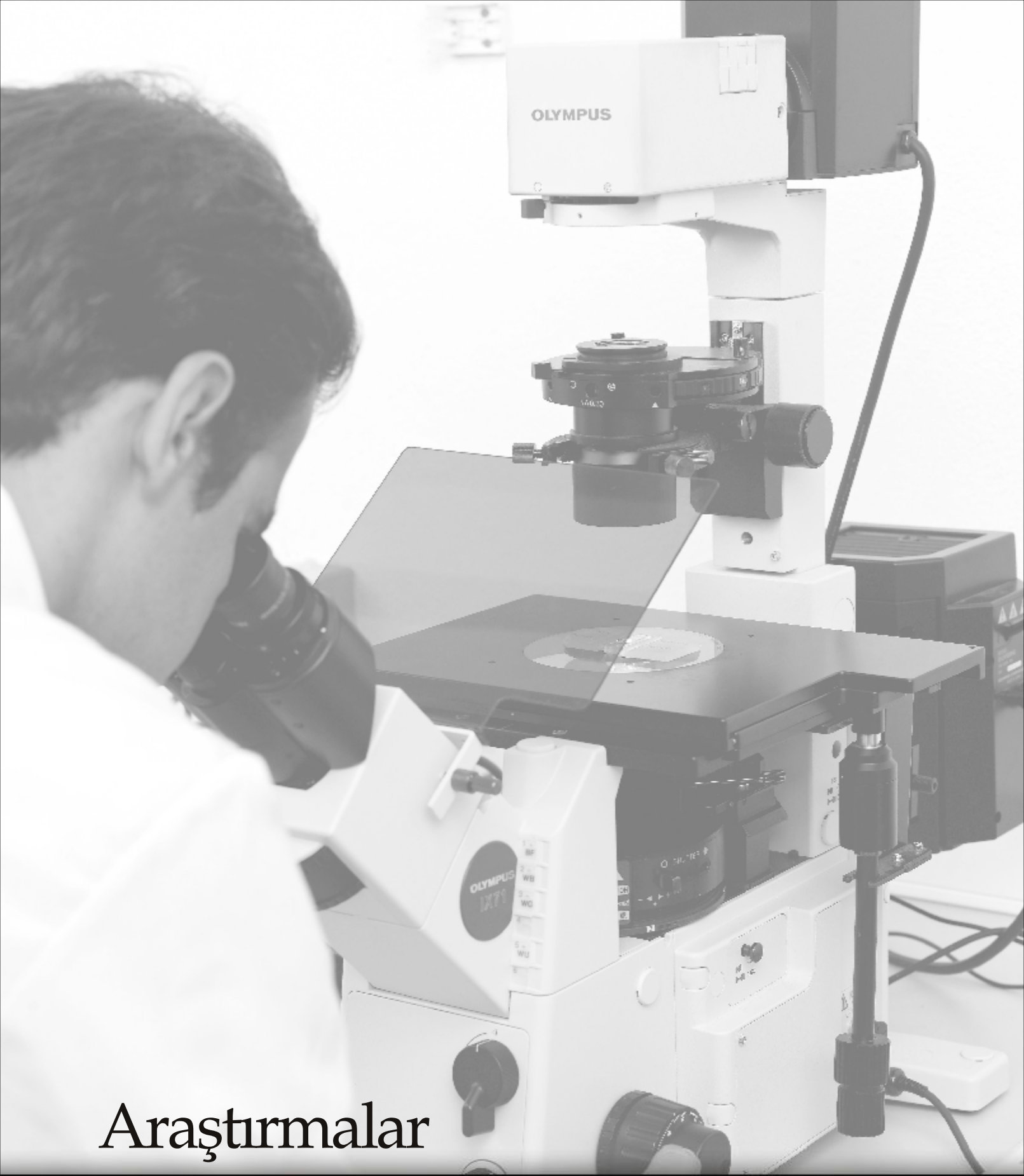
#### Kanser araştırmaları

#### Biyomühendislik

alanlarında çeşitli araştırmalar yürütülmektedir.

<http://biyomer.iyte.edu.tr/>





Araştırmalar

**Research Highlights**

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

## AKADEMİK KADRO

Prof. Dr. Anne FRARY  
annefrary@iyte.edu.tr

Doç. Dr. Ahmet KOÇ  
ahmetkoc@iyte.edu.tr

Prof. Dr. Sami DOĞANLAR  
samidoganlar@iyte.edu.tr

Doç. Dr. Volkan SEYRANTEPE  
volkanseyrantepe@iyte.edu.tr

Doç. Dr. Yusuf BARAN  
yusufbaran@iyte.edu.tr

Yrd. Doç. Dr. Alper ARSLANOĞLU  
alperarslanoglu@iyte.edu.tr

Yrd. Doç. Dr. Ayten NALBANT  
aytennalbant@iyte.edu.tr

Yrd. Doç. Dr. Bünyamin AKGÜL  
bunyaminakgul@iyte.edu.tr

Doç. Dr. Çağlar KARAKAYA  
caglarkarakaya@iyte.edu.tr

Doç. Dr. Devrim PESEN OKVUR  
devrimpesen@iyte.edu.tr

Yrd. Doç. Dr. Ferda SOYER  
ferdasoyer@iyte.edu.tr

Yrd. Doç. Dr. Gülistan MEŞE ÖZÇİVİCİ  
gulistanmese@iyte.edu.tr

Doç. Dr. Jens Allmer  
jensallmer@iyte.edu.tr

Yrd. Doç. Dr. Özden YALÇIN ÖZUYSAL  
ozdenyalcin@iyte.edu.tr

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Köksal  
mustafakoksal@iyte.edu.tr

Öğr. Gör. Dr. İlhan Doğan  
ilhandogan@iyte.edu.tr



İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

**Research Highlights**

**MOLEKÜLER BİYOLOJİ  
ve GENETİK BÖLÜMÜ**



## Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde Yürütülen Çalışmalar

### Doç. Dr. Ahmet KOÇ

Yaşlılık ve kanser biyolojisi, bor metabolizması.

### Yrd. Doç. Dr. Alper ARSLANOĞLU

Bakteriler tarafından üretilen faydalı enzimlerin ortaya çıkarılması ve genlerinin klonlanması.

### Prof. Dr. Anne FRARY

Bitki çeşitlilik analizi ve bitki doku kültürü uygulaması; bitkilerde hastalıklara ve abiotik strese dayanıklılığın genetik kontrolü; domates, pamuk, patlıcan gibi ekonomik öneme sahip tarımsal bitkilerde kalite değerlendirmesi.

### Yrd. Doç. Dr. Ayten NALBANT

T-lenfositlerinin immün yanıtındaki rollerinin moleküler mekanizmalarla belirlenmesi ve enflamatuar hastalıkların moleküler mekanizmalarının araştırılması.

### Yrd. Doç. Dr. Bünyamin AKGÜL

MikroRNAların gen ifadesini düzenleme mekanizmalarının araştırılması.

### Doç. Dr. Çağlar KARAKAYA

Bitkilerde çevresel etmenlerin etkisiyle oluşan stres koşullarına dayanıklılıkta rol oynayan genlerin bulunması ve mekanizmalarının araştırılması.

### Doç. Dr. Devrim PESEN OKVUR

Hücrelerin mikroçevrelerini yansıtan nano-cihazların tasarımı ve üretimi; meme kanserinde hücre yapışması, göçü ve yayılmasının biyofiziği ve mikroçevresel denetimi.

### Yrd. Doç. Dr. Ferda SOYER

Antimikrobiyal ajanların, mikroorganizmaların fizyolojisi ve genetiği üzerine etkileri.

### Yrd. Doç. Dr. Gülistan MEŞE ÖZÇİVİCİ

Kalıtısal sağırlık ve deri hastalıklarının moleküler düzeyde incelenmesi.

### Öğr. Gör. Dr. İlhan DOĞAN

Endüstriyel öneme sahip yeni enzimlerin keşfine yönelik çalışmalar.

### Doç. Dr. Jens ALLMER

Biyolojik verilerin analizlenmesinde yeni bilişimsel metodların geliştirilmesi.

### Yrd. Doç. Dr. Özden YALÇIN ÖZUYSAL

Meme kanseri oluşumu ve metastazının moleküler mekanizması.

### Prof. Dr. Sami DOĞANLAR

Bitki çeşitlilik analizi ve bitki doku kültürü uygulaması; bitkilerde hastalıklara ve abiotik strese dayanıklılığın genetik kontrolü; domates, pamuk, patlıcan gibi ekonomik öneme sahip tarımsal bitkilerde kalite değerlendirmesi.

### Doç. Dr. Volkan SEYRANTEPE

Fare modelleri kullanarak kalıtsal metabolik hastalıklarda moleküler patolojinin nedenlerinin araştırılması ve lizozomal proteinlerin yeni fizyolojik rollerinin belirlenmesi.

### Doç. Dr. Yusuf BARAN

Kanser moleküler genetiği ve kök hücrelerin rejeneratif tıpta kullanımı.

### Yrd. Doç. Dr. Mustafa KÖKSAL

Proteinlerde yapı-fonksiyon ilişkileri. Doğal ürünlerin biyosentezinde veya zararlı kimyasalların biyolojik yıkımında rol alan enzimlerin yapısal biyolojisi ve biyokimyası. X-ışını kristalografisi yöntemi ile proteinlerin üç boyutlu atomik yapılarının belirlenmesi. Protein mühendisliği yöntemi ile doğal olmayan yeni ürünlerin biyosentezinin sağlanması.

## Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde Yürütülen Kurum Harici Projeler

### Doç. Dr. Ahmet Koç

Bor Genlerinin Bulunması - TÜBİTAK

Yaşlanmanın mitokondriyel sebeplerinin araştırılması - TÜBA

İnsan p53 tümör süpresör gen aktivitesinin kontrolü  
TÜBİTAK-COST

Bor toksisitesinin moleküler karakterizasyonu - TÜBİTAK

### Prof. Dr. Anne Frary

Susam (*sesamum indicum* L.)'da Genomik ve Metabolomik Karakterizasyon - TÜBİTAK

Solanaceae'de Kıyaslamalı Genom Analizleri: Model Sistem Olarak Patlıcan (*Solanum melongena* L.) - TÜBİTAK

Kantitatif Karakter Lokus Analizi Kullanarak Sofralık Domates Saf hatlarının Geliştirilmesi - SANTEZ

Moleküler Teknolojiler Kullanarak Nematoda Dayanıklılık Biber Hatlarının Geliştirilmesi - SANTEZ

### Yrd. Doç. Dr. Ayten Nalbant

Bakteriyal Isı Şoku Proteini GroEL tarafından indüklenen T hücre Apoptozunun Moleküler Mekanizmasının Araştırılması - Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu

Naif CD4+T Hücrelerinden Th17 Fenotipinde Efektör T Hücrelerinin Oluşturulması ve Th17 Farklılaşmasında Rol Oynayan Mikromların Belirlenmesi - *TÜBİTAK-TBAG*

tRNA'lardan Kökenlenen Küçük RNA Fragmanlarının Etkileştiği Komplekslerin Tanımlanması ve Gelişim Üzerine Etkilerinin Araştırılması - *TÜBİTAK-TBAG*

Genomik profillemeye yöntemiyle T lenfositlerinde apoptozu düzenleyen mikroRNA'ların tanımlanması - *TÜBİTAK-TBAG*

### Yrd. Doç. Dr. Bünyamin Akgül

Jurkat akut T lösemi hücrelerinde kamptotesin ile indüklenen yeni miRNA'ların tanımlanması - *Kanser Kurumu*

Embryo gelişimi sırasında mikroRNA ekspresyonu: mikroRNAlar tarafından translasyonel regülasyon - *TÜBİTAK*

Genomik profillemeye yöntemiyle T lenfositlerinde apoptozu düzenleyen mikroRNA'ların tanımlanması - *TÜBİTAK*

Endojen siRNA'ların transkripsiyon sonrası gen regülasyonundaki rollerinin araştırılması - *TÜBİTAK*

tRNA'lardan kökenlenen küçük RNA fragmanlarının etkileştiği komplekslerin tanımlanması ve gelişim üzerine etkilerinin belirlenmesi - *TÜBİTAK*

### Doç. Dr. Çağlar Karakaya

Mayada Bor Dirençliliği Sağlayan Genlerin Bitki Homologlarının Fonksiyonel Analizi - *TÜBİTAK*

### Doç. Dr. Devrim Pesen Okvur

Interactions of Breast Cancer Cells with Macrophages in Controlled 3D in vitro Microenvironments  
*FP7 Marie Curie IRG*

Nanometre Ölçeğinde Yapışma: Göğüs Kanseri Hücreleri ve Normal Epitel Hücreler - *TÜBİTAK-COST*

Nanometre ölçeğindeki protein desenleri üzerinde işgalci-ayak oluşumu - *TÜBİTAK*

### Doç. Dr. Yusuf Baran

Yeni tanı ve dirençli kronik miyeloid lösemi hastalarında bioaktif sfingolipid genlerinin ekspresyon ve protein düzeyleri ve klinik seyire etkileri  
*TÜBİTAK.*

Kafeik Asit Fenil Ester ve Gosipolün Akut Lenfoblastik Lösemi Hücreleri Üzerine Apoptotik Etkilerinin Moleküler Düzeyde Belirlenmesi  
*Türk Hematoloji Derneği*

Kronik Miyeloid Lösemide Biyoaktif Sfingolipidlerin Terapötik Potansiyelleri  
*Türkiye Bilimler Akademisi.*

Resveratrol Uygulanan Akut ve Kronik Myeloid Lösemi Hücrelerinde Tetiklenen Kanser Sinyal İletim Yolları, Etkinleştirilen Hücre Ölüm Mekanizmaları ve Bu Mekanizmalar Üzerine Seramid Metabolizması Genlerinin Etkileri  
*Türk Hematoloji Derneği*

Meme Kanserin Tedavisinde Kullanılan Farklı Antikanser Ajanların Tetiklediği Apoptotik Yollar Üzerine Seramid Metabolizması Genlerinin Etkileri  
*Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu*

Hormona Dirençli Prostat Kanseri Hücrelerinde Dösetaksel ve Seramidindüklediği Apoptozide Seramid Genlerinin ve Ürünlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması - *TÜBİTAK*



### **Yrd. Doç. Dr. Gülistan Meşe Özçivici**

Anormal Çalışan Yarım Kanalların Oluşmasına Yol Açan Cx26 Mutasyonları Epidermisteki Keratinosid-lerin Kalsiyum İyon Dengesini Değiştirerek Bu Hücrelerin Farklılaşma Mekanizmalarını Etkiler - *TÜBİTAK*

Investigating the Role of Abnormal Hemichannel Activities of Cx26 Mutations on Epidermal Keratinocyte Calcium Homeostasis and Differentiation  
*EU Marie Curie 7th Framework*

### **Yrd. Doç. Dr. Özden Yalçın Özüysal**

IRF6'nın Notch yolağının hücre bölünmesini engelleyici ya da uyarıcı etkilerindeki belirleyici rolünün araştırılması - *TÜBİTAK*

### **Prof. Dr. Sami Doğanlar**

Susam'da Genomik ve Metabolomik Karakterizasyon  
*TÜBİTAK*

Domates'te (*Lycopersicon esculentum*) Tuza Dayanıklılığın Fizyolojik ve Genetik Karakterizasyonu  
*TÜBİTAK*

Yabani Bir Domates Türü Olan *Lycopersicon hirsutum*'un Genetik Potansiyelinin Sofralık Domates Islahı İçin Araştırılması ve Kullanımı - *TÜBA*

Sanayilik Domateslerde AB-QTL (Advanced Backcross Quantitative Trait Loci) Analizleri: Tarımsal, Biyolojik, İnsan Sağlığı ve Teknolojik Öneme Sahip Karakterleri Kontrol Eden Genlerin Yabani Domates Türlerinden Belirlenmesi ve Eş Zamanlı Olarak Kültür Domates Çeşitlerine Aktarılmaları - *DPT*

Biber (*Capsicum annuum*)'de Tütün Mozayık Virüsü (TMV), Patates Y Virüsü (PVY), ve Hıyar Mozayık Virüslerine (CMV) Dayanıklılığı Kontrol Eden Genlerin Belirlenmesi, Genetik Haritalanması ve Moleküler Islahı  
*TÜBİTAK*

### **Doç. Dr. Volkan Seyrantepe**

Catabolic sialidases - *Fb7 Marie Curie IRG*

Biological roles of sialidases in glycolipid metabolism  
*EMBO Yerleşim Desteği*

Lizozomal Neu1 ve Neu4 sialidazın yağ metabolizmasındaki biyolojik rolü: Lipidom Analizi  
*TUBİTAK-Evrena Programı-1010*

Lizozomal Katepsin A enziminin vazoaktif peptid biyolojisindeki rolü  
*TUBİTAK-1001*

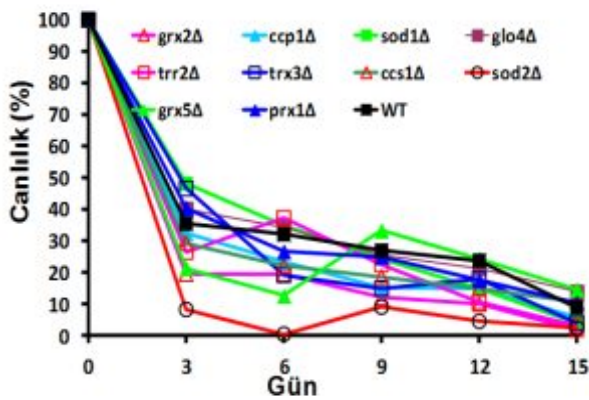


**Doç. Dr. Ahmet KOÇ**

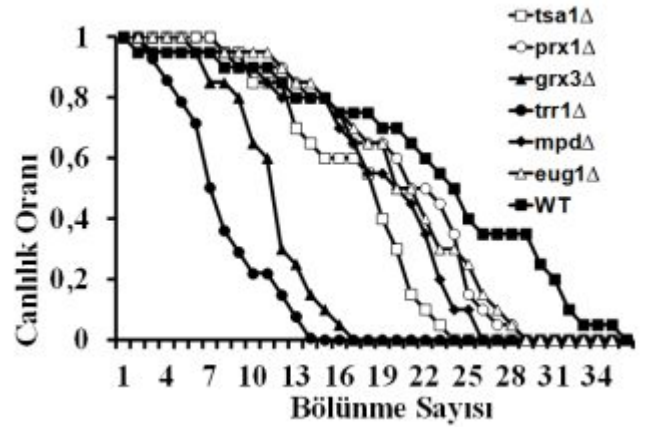
Antioksidan Genler, Oksidatif Stres, Yaşlılık ve Yaşlanmanın Genetik Etkenleri, Bor Biyolojisi, İlaç Dirençlilik Genlerinin Tespiti ve Karakterizasyonu.



Yaşlılık zamana bağlı olarak fizyolojik faaliyetlerin azalması ile kendini gösteren ve bilinen en karışık biyolojik/patalojik süreçtir. Hücrelerimizin yaşlanmasına neden olan onlarca içsel ve dışsal faktörler bulunmaktadır ve bunların etkileşimi sonucu canlılık hali son bulur. Grubumuz bu kapsamda hücresel hayat süresini kontrol etmede görev yapan genlerin bulunması ve karakterize edilmesi ile ilgilenmektedir. Özellikle oksijen metabolizması (oksidatif stres) ile ilgisi olduğunu düşündüğümüz genler/ biyokimyasal yollar (mitokondriyel antioksidan genler, elektron taşıma sistemi genleri, tiyol bağımlı antioksidanlar, bütün mitokondri metabolik yolları) araştırmalarımıza konu olmaktadır.



**A**

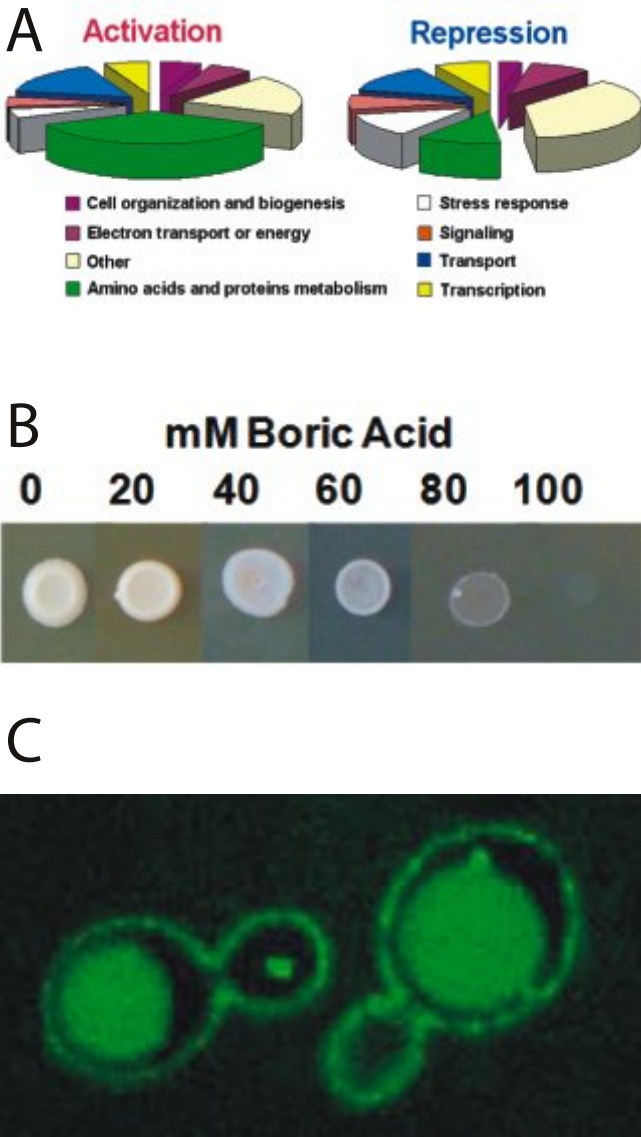


**B**

Şekil 1. A) Mitokondriyel antioksidan genleri çıkartılmış hücrelerin kronolojik hayat süreleri. B) Tiyol bağımlı antioksidan genleri çıkartılmış hücrelerin replikatif hayat süreleri

Bor periyodik tabloda B simgesi ile gösterilen, metallerle ametaller arası özellikler gösteren bir elementtir. Doğada toprak, su ve kayalarda yaygın olarak bulunmaktadır. 2010 yılı verilerine göre; dünya bor rezervleri açısından ülkemiz %71,3'lük bir oran ile birinciliği elinde tutmaktadır. Dünyadaki en büyük bor rezervleri Türkiye'de özellikle iç Ege ve Marmara Bölgesi ile ABD'de Kaliforniya'da bulunmaktadır. Endüstriyel yönden pek çok alanda kullanılan bor aynı zamanda canlı organizmalar için de gerekmektedir. Borun biyolojik formu olan borik asit, insanlar ve pek çok hayvan için faydalı olan ve özellikle bitkilerin ihtiyaç duyduğu bir mikrobesindir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu, tüm bu organizmalara toksik etki göstermektedir. Eksikliğinde ve fazlalığında canlılarda farklı semptomların görülmesine neden olan borun, biyolojik sistemlerde pek çok fizyolojik ve metabolik olayda rol oynadığı düşünülmektedir. Fakat bu rollerin ve bor fazlalığının yol açtığı toksisitenin moleküler mekanizmaları çoğunlukla bilinmemektedir.

Laboratuvarımızda yaptığımız genomik ve proteomik araştırmalar ile bor fazlalığında hangi genlerin hücreleri borun zararlı etkilerinden koruduğu tespit edildi. Bunlardan en önemlisi boru hücre dışına atarak hücre içi bor konsantrasyonunu düşüren Atr1 bor pompasıdır. Atr1 in dışında yirmiye yakın bor metabolizması ile alakası olduğunu düşündüğümüz gen tespit edildi ve bunların karakterizasyon işlemleri devam etmektedir. Ayrıca çalışmalarımız sonucu borun protein sentezini bloklayarak canlılar için toksik etki gösterdiği tespit edildi.

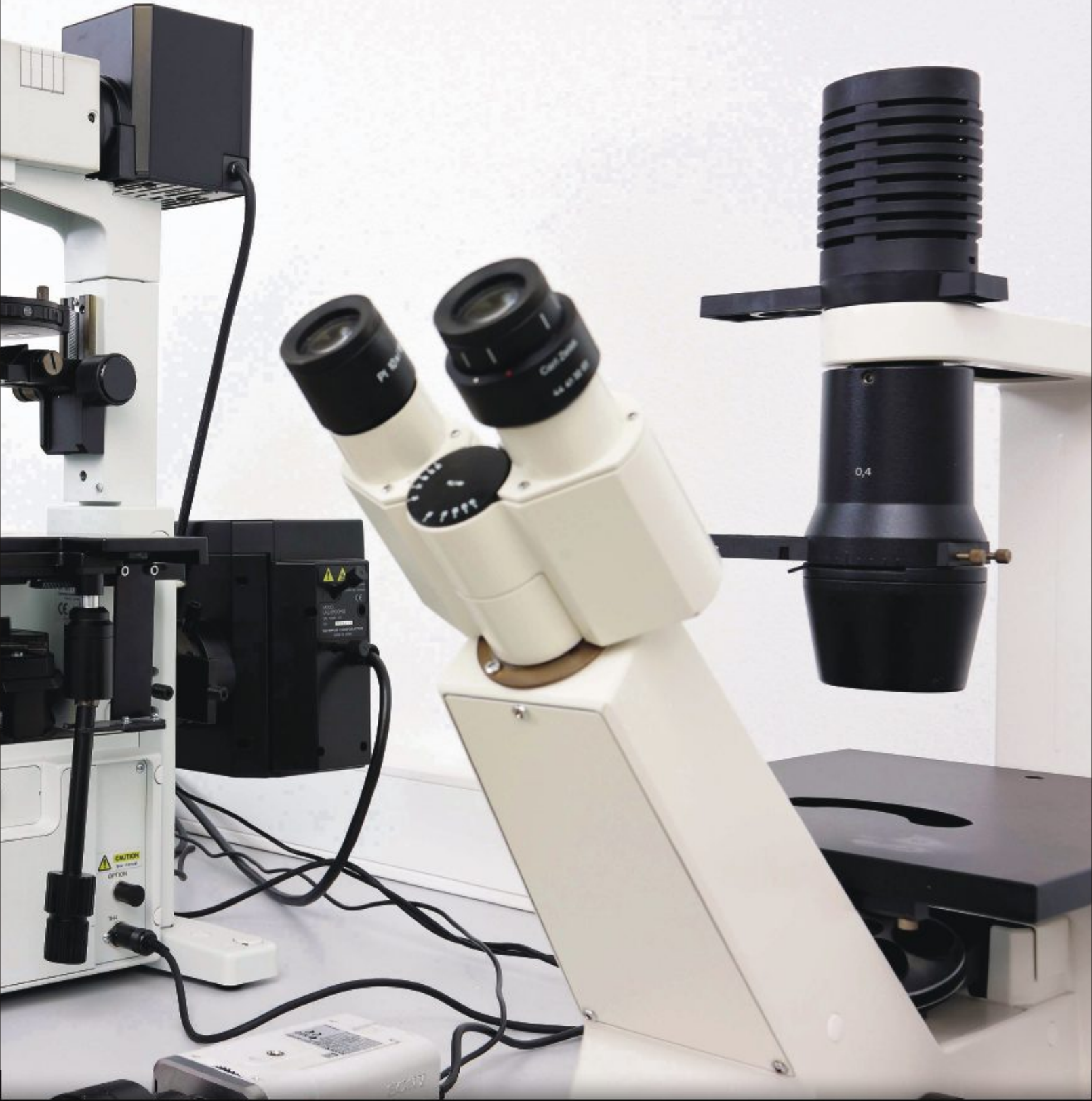


Şekil 2. A) Borun global gen ifadenmesine etkisi. B) Borun yüksek konsantrasyonlarda hücreleri öldürmesi. C) Bor dışarı atım pompası Atr1 in yeşil flöresan protein yardımı ile hücre içi yerinin tespit edilmesi.

İlaç dirençlilik çalışmaları kapsamında ise maya modelinde genetik/genomik yöntemler kullanarak antifungal ve antikanser grubu ilaçlara karşı gelişen dirençlilik mekanizmalarından sorumlu genlerin tespiti ve karakterizasyonu yapılmaktadır. Bu kapsamda farklı yollarda rol oynayan ve daha önce tespiti yapılmamış bir çok gen tespit edilmiştir ve bunların karakterizasyon işlemleri devam etmektedir. Bu çalışmaların dirençlilik mekanizmalarından etkilenmeyen alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine zemin hazırlayacağını ümit ediyoruz.



İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ



# Research Highlights

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

**Yrd. Doç. Dr. Alper ARSLANOĞLU****Düşük sıcaklıkta aktiviteye sahip yeni lipaz enzimlerinin keşfi ve üretilmesi**

Endüstriyel alanlarda enzim kullanımının, kimyasal katalizör kullanımına kıyasla önemli faydaları bulunmaktadır. Enzimler, elde edilen ürünün kalitesinde çok önemli bir rolü olan stereo-seçici özelliğe sahiptirler ve ayrıca tamamen biyoparçalanabilir olduklarından zararlı atık madde oluşumu problemini ortadan kaldırır veya minimize olmasını sağlarlar.

Temel işlevleri yağları parçalamak olan lipazlar, birçok organizma tarafından üretilen enzimlerdir. Günümüzde, farklı özelliklere sahip birçok lipaz enzimi tanımlanmış olmasına karşın, farklı ortam koşullarında aktivite gösterebilen veya halihazırda kullanılan enzimlere kıyasla daha gelişmiş özelliklere sahip yeni lipaz enzimi arayışları sürekli devam etmektedir.

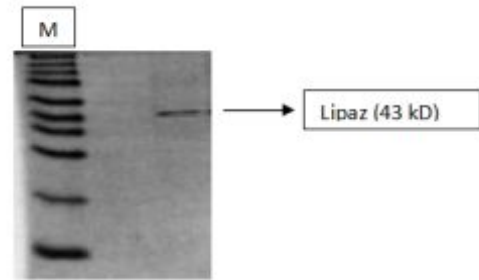
Lipaz enzimleri, onları üreten organizmalar için önemli olması yanında, endüstriyel olarak da oldukça öneme sahiptirler. Lipaz enzimlerinin aktif olarak kullanıldığı alanlar deterjan, tekstil, deri, kimyasal, gıda, kozmetik ve kağıt sanayileri olarak sıralanabilir. Bu alanlar dışında, biyodizel üretimi, biyosensör hazırlanması ve geri dönüştürülebilir polimerlerin sentezinde de kullanılabilme potansiyelleri vardır.

Soğuk aktif lipazlar, özellikle deterjan ve kimyasal sanayinde enerji maliyetlerini önemli ölçüde azaltabilmeleri nedeniyle kullanıcı veya işletmelere önemli faydalar sağlayabilmektedirler. Literatürde tanımlanmış soğuk aktif lipazların sayısı oldukça azdır. Tüm bu nedenlerden dolayı da bu tür yeni enzimlerin bulunması için yoğun çaba sarfedilmektedir.

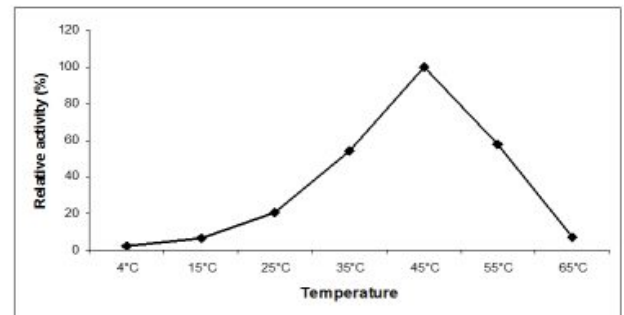
Çalışmalarımıza, ülkemizde yıl boyu soğuk veya serin iklime sahip farklı yörelerden toprak örnekleri olarak, düşük sıcaklıkta çoğalıp aynı zamanda da soğuk aktif lipaz üreten mikroorganizmaların varlığını araştırmakla başladık. Bu kapsamda, elde ettiğimiz on kadar farklı türde mikroorganizmanın içerisinde en yoğun lipaz aktivitesine sahip bakteri üzerinde çalışmalarımızı yoğunlaştırarak öncelikle söz konusu bakterinin tür tayinini yapıp, literatürde daha önce tanımlanmamış bir tür olduğunu gösterdikten sonra, ürettiği lipaz enzimini biyokimyasal yöntemlerle saflaştırarak, karakterizasyonunu gerçekleştirdik. Enzim karakterizasyonu neticesinde, düşük sıcaklıkta,

farklı organik çözücüler içerisinde aktivite göstermesi ve geniş substrat spesifitesi gibi olumlu özellikleri barındırdığının anlaşılması üzerine, söz konusu enzimi kodlayan geni moleküler genetik yöntemler kullanarak ortaya çıkartıp, E. coli bakterisine klonlayarak yüksek miktarlarda üretilmesine olanak verecek sistemi oluşturduk.

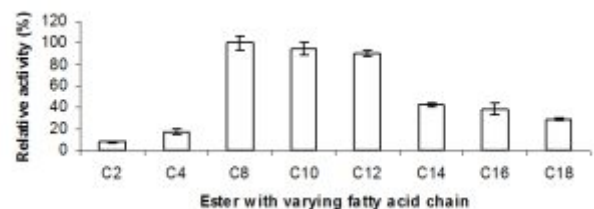
Çalışmalarımızın bundan sonraki kısmı, tanımlayıp klonladığımız soğuk aktif lipazı E. coli de üretilip saflaştırdıktan sonra başta biyodizel olmak üzere farklı sanayi alanlarında kullanılabilirliğinin araştırılması üzerine devam etmektedir.



Saflaştırılan lipazın SDS polyakrilamid jel elektroforeziyle görüntülenmesi ve markör proteinlerle kıyaslanarak molekül ağırlığının saptanması.



Saflaştırılmış lipazın değişik sıcaklıklardaki aktivitesinin kıyaslaması.



Saflaştırılmış lipazın farklı karbon zinciri uzunluklarına sahip yağ asitlerini içeren yağlara olan aktivitesinin kıyaslaması.



## Prof. Dr. Anne FRARY

### Türk Zeytin Genetik Çeşitliliğinin Belirlenmesi

Zeytin ağacı, gerek kültürel ve ekonomik bakımdan, gerekse besin değeri bakımından, Akdeniz coğrafyasında öneme sahip bir ağaçtır. Zeytinin, antioksidanlar ve tekli doymamış yağ asitlerince (oleik asit) zengin oluşu, insan sağlığına faydaları bakımından önemlidir. Zeytin ağacının uzun yaşam döngüsü, zeytin çeşitlerinin morfolojik olarak karakterize edilip tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Şu halde Akdeniz coğrafyasındaki zeytin ağacı varlığının büyük bölümü, gerçek çeşit kimliği bakımından tanımlanabilmiş değildir. Bu durum, zeytin ağaçlarının ve ürünlerinin çeşit kimliği bakımından hatalı tanımlanması ile sonuçlanmakta ve zeytin germplazmının karakterizasyonu ve muhafazasını güçleştirmektedir.

Bu çalışmada, Türkiye’de yetiştirilmekte olan zeytin ağacı çeşitliliğini temsil eden 66 adet örnekte, genetik çeşitliliği analiz etmek üzere moleküler işaretleyiciler (basit dizi tekrarları, SSR) kullanılmıştır. Zeytin çeşitlerine ait örnekler, Türkiye’de zeytin yetiştiriciliği gerçekleştirilen bölgelerden toplanmıştır. Çalışmada analiz edilmiş olan çeşit örneklerinin 6 adedi Karadeniz bölgesi, 9 adedi Marmara bölgesi, 12 adedi Akdeniz bölgesi, 16 adedi Güneydoğu Anadolu bölgesi ve 23 adedi Ege bölgesi orijinlidir (Figür 1). Türk zeytin çeşitlerinin yanı sıra, Manzanilla (İspanya), Ascolana (İtalya) ve Lucques (Fransa), çeşitleri, dış grup olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Her bir örneğin, 13 adet SSR primer çifti ile analiz edilmesi sonucunda, zeytin germplazmında 89 adet alel tespit edilmiştir.

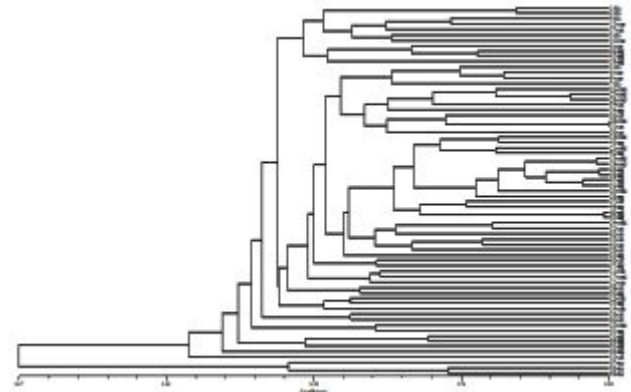
66 Türk zeytin çeşidi ve 3 dış grubun SSR işaretleyicileri ile analizi sonucunda elde edilen veriler, bir UPGMA dendogramı oluşturulmasında kullanılmıştır (Figür 2). Mantel testine göre dendogram ve uzaklık matrisi arasındaki korelasyonun  $r = 0.85$  olarak hesaplanması, oluşturulan ağaç ile uzaklık matrisinin iyi örtüşmüş olduğunu göstermiştir. Çeşitler arasındaki minimum genetik benzerlik değerinin 0.45 oluşu, Türk zeytin çeşitlerinde yüksek miktarda genetik çeşitliliği göstermiştir. Bu durumu örneklemek gerekir ise, Türk zeytin çeşitleri, üç farklı ülke orijinli olan dış grup çeşitlerden daha fazla genetik çeşitlilik göstermiştir. Çalışma sonuçlarına göre Güneydoğu Anadolu ve Marmara bölgeleri orijinli çeşitler, en yüksek moleküler genetik çeşitliliği göstermiştir (Tablo 1). Karadeniz bölgesine ait çeşitler, en düşük çeşitliliği sergilerken, Akdeniz ve Ege bölgelerine ait çeşitlerde, orta seviyede polimorfizm gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak, Türk zeytin çeşitlerinin, hatırı sayılır miktarda moleküler genetik çeşitlilik barındırdığı ve Avrupa orijinli çeşitlerden, moleküler genetik bakımdan farklılık sergilediği ortaya konmuştur. Ayrıca, aynı bölgeye ait çeşitler belli oranda genetik benzerlik göstermiş ve Türkiye’nin bazı bölgelerinin genetik çeşitlilik bakımından diğerlerinden zengin olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışma neticesinde elde edilen sonuçlar, gelecekte bir zeytin germplazm koleksiyonu oluşturulup korunmasında kullanılabilir olmanın yanı sıra, zeytin çeşitlerinin geliştirilmesine yönelik ebeveyn seçimlerinde bir rehber kaynak niteliğindedir.

Isik, N., Doganlar, S., Frary, A. 2011. Genetic diversity of Turkish olive varieties assessed by simple sequence repeat and sequence-related polymorphism markers. *Crop Sci* 51:1646-1654.



Figür 1. Çalışmada kullanılan zeytin çeşitlerinin orijinlerini gösterir harita. Haritada renkler, örnek coğrafi orijinini kodlamaktadır: Karadeniz = Kırmızı, Marmara = Pembe, Ege = Yeşil, Akdeniz = Mavi, Güneydoğu Anadolu = Kahverengi



Figür 2. 66 adet Türkiye, 3 adet Avrupa orijinli zeytin çeşidinin 89 SSR aleline dayalı oluşturulmuş UPGMA dendogramı

Orijin	Ortalama PIC ± SE <sup>†</sup>
Güneydoğu Anadolu	0.28 ± 0.02a
Marmara	0.28 ± 0.02a
Ege	0.26 ± 0.02ab
Akdeniz	0.24 ± 0.02ab
Karadeniz	0.22 ± 0.02b

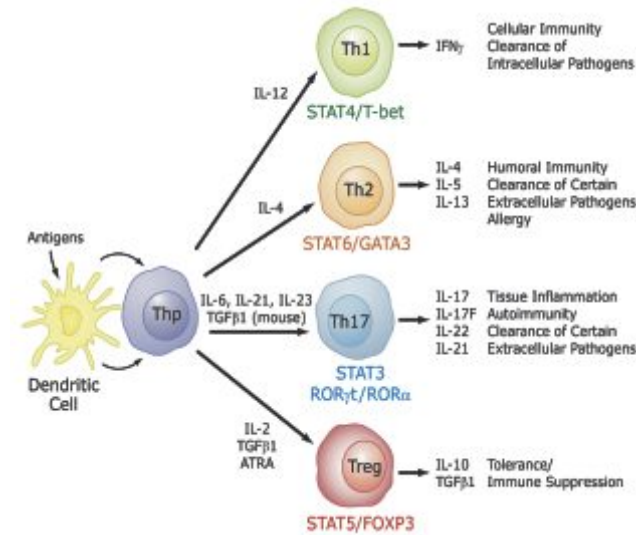
<sup>†</sup> Tabloda, değerleri takip eden farklı harfler,  $P \leq 0.05$  'de t-testine göre belirgin farklılığı temsil etmektedir.

Tablo 1. SSR markörlerinin, orijine göre ortalama polimorfizm bilgi içeriği (PIC) .

**Yrd. Doç. Dr. Ayten NALBANT**

**Çalışma Alanı: T Lenfositlerinin Farklılaşması ve İmmün Yanıtın Düzenlenmesi**

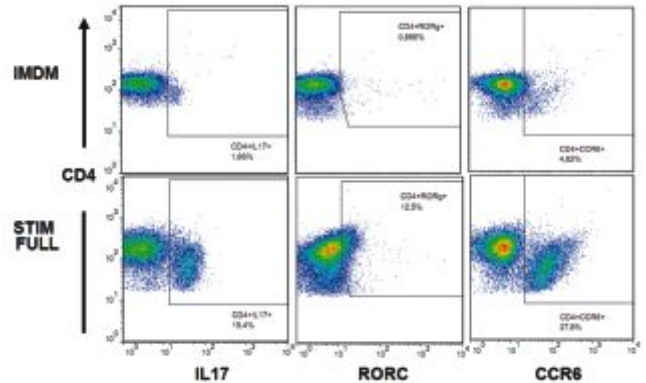
Naif CD4+ TCRαβ+ T lenfositlerinin düşük miktarda CD44, yüksek miktarda CD62L ekspresyon eden ve CD25 ekspresyonu yapmayan hücreler olarak tanımlanmaktadır. Bu hücreler antijenleriyle karşılaştıklarında çeşitli efektör hücre alt tiplerine farklılaşmaktadır. Naif CD4+T hücrelerinin uygun koşullarda T yardımcı (Th)1, Th2, Th17, Th9, düzenleyici T hücreleri (Treg), foliküler yardımcı T hücreleri (Tfh) ve son zamanlarda tanımlanan Th17 gibi çeşitli alt gruplara farklılaştıkları bilinmektedir. Efektör hücre tipleri ürettikleri özel sitokinler ve immün düzenleyici görevleri ile tiplendirilirler. Mevcut literatürde tanımlanan Th alt grupları şekil 1’de gösterilmiştir (JETTEN ve ark.; 2009). Th17 hücrelerinin konak immün yanıtına olan katkıları henüz araştırılmakta birlikte, bu hücrelerin Romatoid artrit, Sedev ve Crohn hastalığı, multiple sclerosis ve kanser gibi patolojilerde rol oynadığı ileri sürülmektedir.



Şekil 1: T hücre alt grupları (JETTEN A.M., review, 2009).

CD4+T hücrelerinden Th alt gruplarının oluşması dendritik hücreler ile naif CD4+T hücrelerinin birbirleri ile iletişime geçmesi ile başlatılır. Farklı Th alt gruplara farklılaşma süreci farklı sitokinlerin, farklı birçok sinyal yolağının ve transkripsiyon faktörlerinin aktive olmasını içerir. Ayrıca bu sitokinler ve transkripsiyon faktörleri, bir hücre alt grubunun oluşumuna yarar sağlarken bir diğerinin oluşumunu engelleyebilir. Şekil 1’de gösterildiği gibi Th1 hücreleri IFNγ ve IL-12 varlığında Stat1 ve Stat4 transkripsiyon faktörleri aracılığıyla ana transkripsiyon faktörü olan T-bet ekspresyonu sonucunda farklılaşmaktadır. Th2 hücreleri IL-4 sitokini varlığında Stat6’nın GATA3 transkripsiyon faktörünün ekspresyonu sağlaması sonucu oluşmaktadır. IL-4 ve TGF-β varlığında hücreler Th9 hücre tipine farklılaşmaktadır. Tfh hücrelerinin farklılaşmasında rol oynayan sitokin ve/veya sitokinler

henüz belirlenmemiştir. Tfh hücreleri karakteristik olarak CXCR5 ekspresyonu ve Bcl2 transkripsiyon faktörü ekspresyonu yaparlar. Treg’lerin oluşumu, TGF-β ve IL-2 sinyalizasyonu ile Stat-5 transkripsiyon faktörü üzerinden gerçekleşmektedir ve bu hücreler Foxp3 transkripsiyon faktörünü kullanmaktadır. Farede TGF-β, IL-6 ile birlikte STAT-3 üzerinden RORγt ekspresyonuna yol açmakta ve Th17 farklılaşması meydana gelmektedir (Şekil 1).



**Şekil 1: Naif CD4+T hücrelerinin Th17 fenotipine farklılaşması**

Periferal kandan izole edilen naif CD4+T hücreleri Th17 kültür koşullarında kültür konuldu ve 5. günde anti-IL23, anti-IFNγ ve anti-IL4 içeren kültür mediumu yenilendi. Th17 fenotipi markörleri olan IL17, RORC2 ve CCR6 ekspresyonu CD4+T hücrelerinde Akım sitometrisi ile ölçüldü. IMDM: negatif kontrol. STIM FULL:Th17 kültür koşulları (Yayınlanmamış data, Moleküler İmmunoloji ve Gen Regülasyon Laboratuvarı, İYTE).

Ayrıca naif CD4+T hücrelerinin farklılaşmasında sitokinlerin yanı sıra diğer bazı faktörlerinde örneğin mikroRNA’ların etkili olabileceği de düşünülmektedir. mikroRNA’lar (miRNAs) 17-23-nt uzunluğundaki RNA molekülleridir ve protein kodlayan genleri regüle ederler. Bu moleküllerin T hücrelerinin farklılaşmasındaki etkileri araştırılmaktadır. İndüklenen ya da baskılanan miRNA’ların T hücrelerinin farklılaşmasında rol oynayan anahtar transkripsiyon faktörlerini ya da diğer hedefleri regüle etmeleri olasıdır.

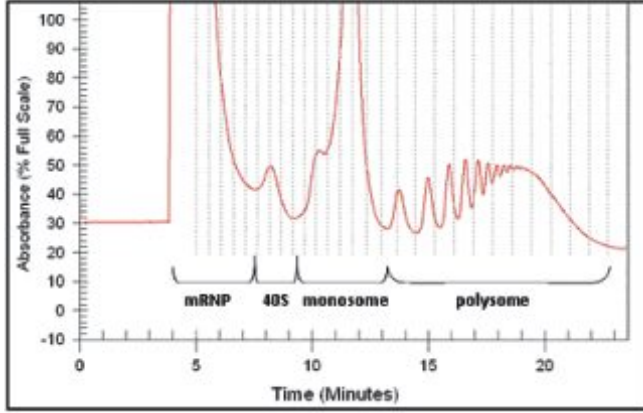
Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar gerek fare gerekse insan Th17 hücrelerinin farklılaşmasında rol oynayan faktörlerin tanımlanması üzerine yoğunlaşmaktadır. Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Öğretim Üyesi olarak grubum ile birlikte naif CD4+T hücrelerin farklılaşmasında mikroRNA’ların rollerinin tanımlanması alanındaki araştırmalarımıza Moleküler İmmunoloji ve Gen Regülasyon Laboratuvarımızda devam ediyoruz. Ayrıca insan Th17 fenotipinin oluşmasında rol oynayan RORC2 transkripsiyon faktörünün ilişkide olduğu protein komplekslerini ve/veya faktörleri anlamaya yönelik çalışmalarımızı da yürütüyoruz. Burada belirtilen bilimsel çalışmalarımız TÜBİTAK-TBAG tarafından desteklenmektedir.

**Referanslar:** JETTEN, A.M. Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism, Nucl.Recept. Signal., 7, e003, (2009).

## Yrd. Doç. Dr. Bünyamin AKGÜL

### Kodlamayan Küçük RNA'ların Gen İfadesinin Düzenlenmesindeki Roller

Proteinlerin hücrel işlevlerdeki önemli rollerinden dolayı, uzun yıllar boyunca protein kodlayan genlerin tanımlanmasına öncelik verilmiş ve genomun protein kodlamayan kısmı yapısal RNA'lar dışında şifresi çözülmemiş bir gizem olarak kenarda bırakılmıştır. Genom sekanslarının tamamlanmasına ve sekanslama tekniklerinde kaydedilen teknolojik ilerlemelere paralel olarak, kompleks organizma olarak tanımlanan memelilerde dahi protein kodlayan transkript sayısının sanıldan çok daha az olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla, protein kodlamayan ve fonksiyonları henüz bilinmeyen RNA'ların tanımlanması, ökaryotik genomda mevcut bilgilerin ve gen ifadesinin anlaşılması açısından büyük bir öneme sahiptir.

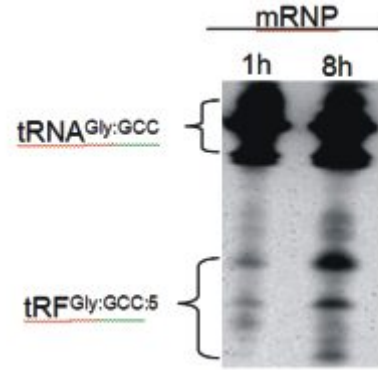


**Şekil 1. Hücrel ekstraktın polizom analiziyle moleküler ağırlığına göre ayrıştırılması.**

Proteaz ve RNAz içermeyen ortamda lize edilen ekstraktlar %5-70 sukroz içeren gradyan üzerine yayıldıktan sonra ultrasentrifügasyona tabi tutulur. 254 nm'de okuma profiline bağlı olarak fraksiyonlar toplanır. mRNP, translasyonel olarak inaktif RNA'lar; 40S, ribozomal alt ünitelerle etkileşen RNA'lar; monosome, translasyonel olarak aktif tek bir ribozomla etkileşen

Kodlamayan RNA'lar, genomik bölgelerin transkripsiyonu sonrası RNA'ya çevrilen, biyolojik olarak öneme sahip ancak proteine dönüştürülmeyen RNA molekülleridir. Özellikle çok küçük (13-30 nükleotit) kodlamayan RNA'ların (miRNA, siRNA ve piRNA) gelişim aşamasında anneden gelen RNA'ların transkripsiyon sonrası aşamada zamanında kullanılması ve kullanım sonrası yıkımında ki rolleri bilinmemektedir. Fakat, bu RNA'ların hücre içerisinde oluşturdukları kompleksler ve çalışma mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Küçük RNA'lar genellikle transkripsiyon sonrası aşamada gen ifadesini düzenlemektedirler. Canlılar tarafından erken embriyonik gelişim sırasında transkripsiyon sonrası gen regülasyonu yaygın biçimde kullanıldığından, Dr. Bünyamin Akgül ve grubu tarafından *Drosophila melanogaster* erken gelişim aşaması model olarak kullanılmaktadır. Anneden gelen

transkriptleri (0-2.5 saat gelişim evresi) daha sonraki gelişim aşamasında üretilen embriyonik transkriptlerle (2.5 ve daha sonraki saatler) karşılaştırmak suretiyle çok küçük RNA'ların gelişim sırasında ifade profilleri elde edilmektedir. Ayrıca, küçük RNA'ların hücre içerisinde proteinlerle oluşturdukları ribonükleoprotein (RNP) kompleksleri moleküler ağırlıklarına göre ayrıştırılmaktadır (Şekil 1). Ayrıştırma sonrası ilgili küçük RNA'ların gelişime bağlı hücre içi konumları (translasyon ünitesinin değişik komponentleriyle etkileşmeleri baz alınarak) belirlenmektedir. TÜBİTAK destekli tamamlanan bir proje kapsamında elde edilen veriler, her miRNA'nın hücre içerisinde aynı konumda bulunmadığını ve gelişime bağlı olarak (muhtemelen diğer fenotipik değişikliklerde de) yer değiştirebileceğini göstermiştir. Bu konsept, bir gen ifadesi düzenleyici olan miRNA'ların kendi aktivitelerinin nasıl düzenlendiğinin anlaşılması açısından çok önemlidir. İleriye dönük araştırmalarda miRNP'lerin hücre içi konumlarını düzenleyen yeni proteinlerin tanımlanması hedeflenmektedir.



**Şekil 2. *Drosophila melanogaster*'de glisin tRNA'sından üretilen tRF:Gly:GCC:5.**

1 ve 8 saatlik embriyolar polizom analizine (Şekil 1) tabi tutulduktan sonra mRNP fraksiyonlarından RNA izole edilmiş ve biyotin işaretli antisense glisin tRNA probuyla eşleştirilmiştir.

Ökaryotlarda miRNA, siRNA ve piRNA'lara ilave olarak tRNA, mRNA ve rRNA'lardan da küçük RNA üretildiği rapor edilmiştir. Dr. Akgül ve grubu tarafından yürütülen bir proje kapsamında, *Drosophila*'da normalde yapısal olarak bilinen tRNA'lardan küçük RNA (tRF, tRNA-derived small RNA) üretildiği belirlenmiştir. Oldukça yeni bir zamanda tanımlanmış bu RNA'ların biyogenezi, etkileştikleri kompleksler ve gen ifadesindeki rolleri henüz bilinmemektedir. Dr. Akgül ve grubu tarafından yürütülen çalışmalar, tRF'lerin miRNA ve siRNA'lardan farklı çalışabileceğini göstermektedir. Nitekim, tRF'lerin etkileştikleri kompleksler moleküler ağırlıklarına göre ayrıştırıldığında, ilgili komplekslerin miRNP'lerden farklı davrandığı tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde, tRF'ler spesifik tRNA'lardan köken almakta ve ifade miktarları gelişime bağlı olarak değişmektedir (Şekil 2). tRF'lerin gelişim aşamasındaki rollerinin ve etkileştikleri komplekslerin tanımlanması için TÜBİTAK destekli bir proje hali hazırda yürürlükte devam etmektedir.

### Doç. Dr. Çağlar KARAKAYA

#### Mayada Bor Dirençliliği Sağlayan Genlerin Bitki Homologlarının Fonksiyonel Analizi

Bor canlılar için gerekli olan bir mineraldir ve biyolojik sistemlere sıvı ortamdan borik asit şeklinde alınır. Bor eksikliği veya fazlalığı hem bitkiler ve hem de hayvanlarda gelişme bozukluğuna sebep verir. Bor toleransı gösteren genlerin bulunması ve mekanizmanın açıklanması bu genlerin bitkilere aktarılarak bora dayanıklı yeni çeşitlerin geliştirilmesine katkı sağlayabilecektir. Mayada (*Saccharomyces cerevisiae*) yaptığımız ön çalışmalarda, bor transferinden ve borun hücre dışına atılmasından sorumlu bazı genler bulunmuştur. Bu genler mayada aşırı ifadelendiğinde, normal tolerans seviyesinin 3 katı bor içeren besi yerinde yaşayabildikleri gözlenmiştir. Bu projede, mayada bulduğumuz genlerin bitkilere aktarılarak, bitkilerin toksik seviyede bor içeren ortamlara dayanıklılık gösterip göstermeyeceği araştırılmaktadır.



## Research Highlights

İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ  
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

# Research Highlights

## Doç. Dr. Devrim Pesen OKVUR

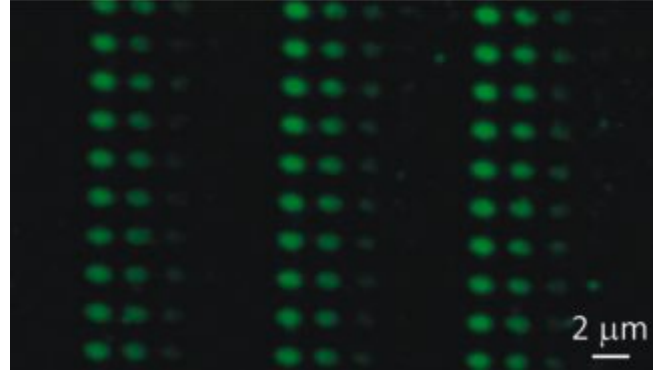
### Kanser Araştırmaları için Nanobiyoteknoloji

Kanser hastaları için en önde gelen ölüm sebebi, kanserin yayılmasıdır. Kanserli hücrelerin vücuda yayılmaları için çevrelerindeki matrikse yapışmaları, bu matriksi parçalamaları ve hareket etmeleri gerekmektedir. Hücre yapışması, doku parçalanması ve hücre hareketi hem sağlık hem de kontrolsuz olarak gerçekleştikleri hastalık durumlarında (bağışıklık, kan damarı oluşumu, kemik tamiri, damar hastalıkları ve kanser gibi), ayrıca biyoteknoloji ve doku mühendisliğinde önemlidir.

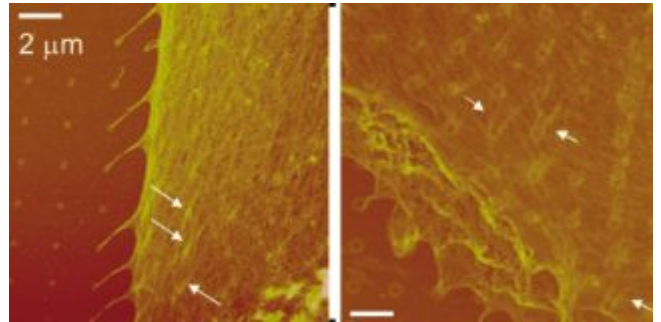
Günümüze kadarki araştırmaların büyük kısmı, kanser hücreleri üzerine yoğunlaşmış; kanser hücrelerini etkileyen hücre dışı moleküller ve çevrelerindeki normal hücreler bir nevi arka planda kalmışlardır. Ayrıca, kullanılagelen hücre kültürü düzenekleri, canlıdaki çeşitliliği ve düzeni temsil etmekte sınırlıdır. Bu yüzden, nanometre ve mikrometre boyutlarında çeşitli bileşenleri ve geometrileri sunabilen hücre kültürü sistemleri istenmektedir.

Devrim Pesen Okvur ve grubu, İYTE Ulusal Kuantum Araştırma Merkezi ile Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nün güçlü altyapılarını kullanarak disiplinlerarası çalışmalar yürütmektedir. Grup, elektron demetiyle litografi yöntemini kullanarak, nanometre ölçeğinde desenlenmiş yüzeyler üretmektedir. Bu yüzeyler, hücrelerin hücre dışı matriks proteinlerine yapışmasını ve bunları parçalamalarını incelemek için kullanılmaktadır. Master öğrencilerinin (Gizem Oyman ve Deniz Vurmaz) katkılarıyla yürüyen bu projeler TÜBİTAK ve EuroCOST tarafından desteklenmektedirler. Grup ayrıca UV litografi yöntemini kullanarak, "Kontrollü in vitro Mikroçevreler" (KivM) olarak adlandırdıkları, 3 boyutlu ve mikrometre ölçeğinde düzenekler tasarlamakta ve üretmektedir. KivM'ler kanserli hücrelerin 3 boyutlu matriks ile ve normal hücreler ile etkileşimlerinin canlıdaki ortama en yakın şekilde incelenmesini sağlamaktadırlar. Lisans öğrencilerinin (Berrin Özdil ve Tuğçe Oruç) katkılarıyla yürüyen bu proje Avrupa Birliği FP7 Marie Curie programı tarafından desteklenmektedir.

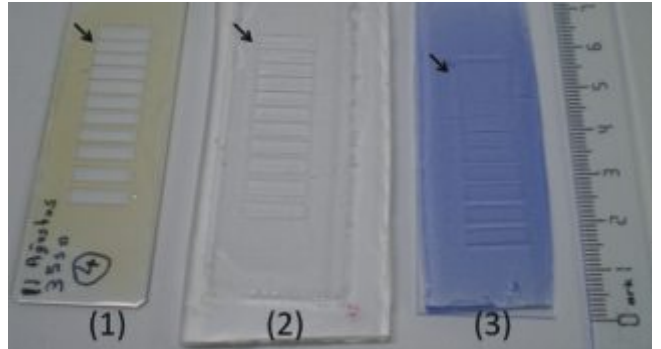
D. Pesen and D.B. Haviland. Modulation of cell adhesion complexes by surface protein patterns. Applied Materials and Interfaces 2009, 1(3):543-548.



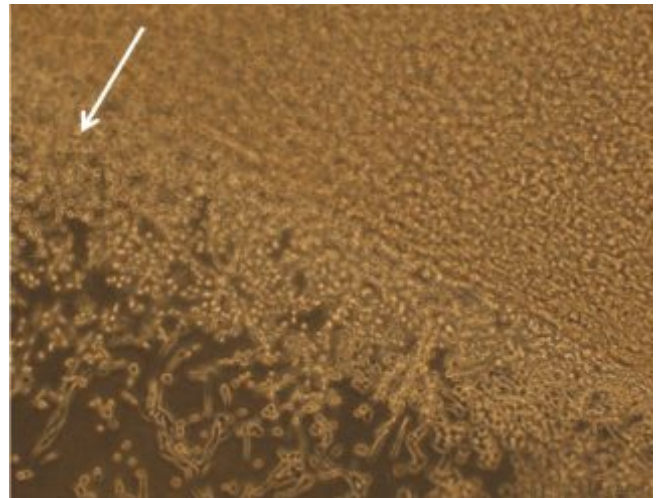
Fibronektin (hücre dışı matriks proteini) mikro ve nanonoktaları.



Nanometre ölçeğindeki protein desenleri üzerinde hücre yapışması. Oklar farklı hücre iskeleti düzenlenmelerine işaret ediyor.



KivM (Kontrollü in vitro Mikroçevreler) (1)SU-8 kalıp (2) PDMS kalıp (3) Matris kalıp.



KivM içinde göç eden meme kanseri hücreleri.

**Yrd. Doç. Dr. Ferda SOYER**

Gıda kaynaklı patojen bakteriler, uygun şartlarda üretilmeyen, işlenmeyen veya saklanmayan besinler üzerinde çoğalmakta ve bu besinleri tüketen insanlarda ölüme sebebiyet verebilen ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. İş gücü kaybının yol açtığı ekonomik zararın yanında önemsiz gözükse de, raf ömrü tükenen kontamine besinler de ekonomiye gıda sektörü üzerinden ciddi zarar vermektedir. E. coli O157:H7, Salmonella enterica Enteritidis ve Listeria monocytogenes suşları, gıda zehirlenmesinden kaynaklanan ölümler, salgınlar ve tıbbi vakalar içinde en çok paya sahip olan gıda ile bulaşan patojenik bakterilerdir. Bu bakterilerle mücadelede kullanılan antimikrobiyal ajanlar, uzun sürede etkisini göstermesi, tam istenilen etkiyi yaratmaması ve hastalarda başta alerjenik ve karsinojenik olmak üzere bazı yan etkilere yol açması; yeni, doğal ve insanlara daha az zarar veren maddelerin keşfedilmesini teşvik etmiştir.

Türkiye, diğer Akdeniz ülkeleri arasında ve Dünya'da en çok zeytinyağı üreten ve tüketen ülkeler arasında üst sıralardadır. Zeytinyağı içerisindeki, insan sağlığına faydası yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmaya çalışılan fenolik bileşiklerin, antimikrobiyal etkileri bilinmekle beraber bu özelliğinin kapsam ve mekanizması üzerine az sayıda araştırma bulunmakatadır.

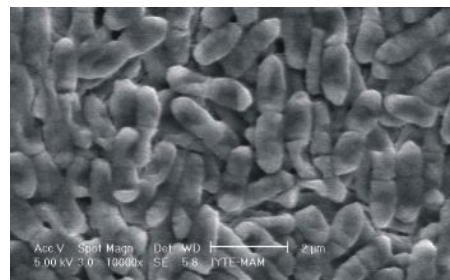
Farklı bölgelerden (Altınoluk, Burhaniye, Dalaman, Gömeç, Koçarlı, Ödemiş) ve farklı tipteki zeytin ağaçlarından (Erkence, Memecik, Nizip) elde edilen sızma zeytinyağlarının içeriğinde bulunan organik maddelerin antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinin araştırıldığı çalışmamızda benzer yağ asidi yapısına sahip olan fakat organik madde içeriği bakımından farklı olan rafine zeytinyağı, fındık ve kanola yağları ile; dünyada ölümlerle sonuçlanabilen gıda zehirlenmelerine yol açan başlıca üç patojen bakteri üzerindeki antimikrobiyal etkileri bakımından karşılaştırılmıştır. Antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra, bahsi geçen yağlar, vücutta erken yaşlanmaya ve kansere yol açabilen serbest oksijen radikallerini etkisiz hale getirebilme (antioksidan) özellikleri bakımından da karşılaştırılmıştır. Araştırmada incelenen tüm sızma zeytinyağları antimikrobiyal etki gösterirken, rafine yağlar kayda değer bir etki göstermemişlerdir. Bunun sebebi ise, yağların rafine edilirken gördüğü ısı işlemdir. Bu şekilde biyoaktivitesi önemli ölçüde düşen yağ, neredeyse tüm biyoaktif özelliklerini yitirmektedir.

Bir başka çalışmamızda ise yine fenolik asitlerce zengin olan biberiye özütünün ve insan vücut salgılarında bolca bulunan laktoferrinin aktiveleştirilmiş halinin, gıda patojeni bakteriler üzerindeki antimikrobiyal etkileri araştırılmış, etkili konsantrasyonları kırmızı et yüzeyine uygulanmıştır. Yapılan deneyler sonucunda, her iki maddenin varlığında bakterilerin et yüzeyine tutunamayarak gelişme gösteremediği bulunmuştur.

Antimikrobiyal özellikleri karakterize edilen zeytin ve biberiye türevli fenolik asitlerin yukarıda bahsi geçen gıda patojenleri üzerinde oluşturduğu fizyolojik stres, genomik ve proteomik metodlarla incelenmektedir. Ayrıca bu bakterilere ek olarak, Listeria monocytogenes'in biyofilm oluşturabilen bir suşu da, fenolik asitlerin antibiyofilm etkisinin mekanizmasını incelemek amacıyla çalışmamıza dahil edilmiştir.



Molecular Bacteriology Lab Group

Biberiye (*Rosmarinus officinalis*)

Fizyolojik stress altındaki Salmonella enterica Enteritidis'in elektron mikroskop görüntüsü

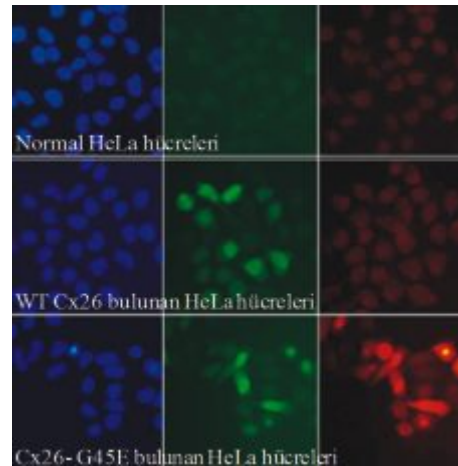
## Yrd. Doç. Dr. Gülistan Meşe ÖZÇİVİCİ

### Hücrelerarası iletişimin deride oynadığı rollerin araştırılması

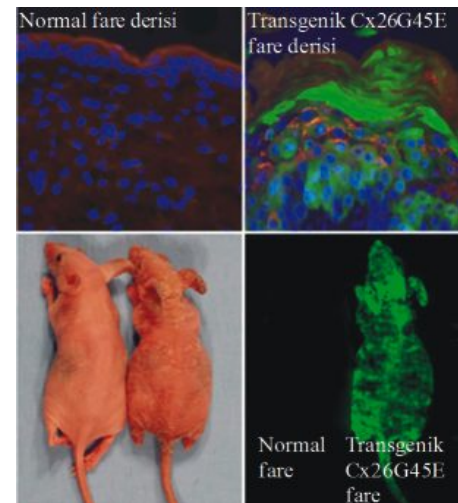
Çok hücreli canlılarda hücreler arası iletişim doku ve organların iç dengelerinin korunması için önemlidir. Farklı mekanizmalarla sağlanan bu iletişim, hücrelerin çevrelerindeki değişimleri algılamalarını ve duruma göre, ya komşu hücrelere sinyal göndererek beraber hareket etmesi ya da hücreleri çevrelerinden soyutlayarak doku bütünlüğünün korunması yönünde cevaplar vermelerini sağlar. Hücreler tarafından kullanılan iletişim yöntemlerinden biri de gap junctionlarla (oluklu bağlantılarla) yapılan hücreler arası iletişimdir. Oluklu bağlantılar yan yana bulunan iki hücre sitoplazması arasında doğrudan bağlantı kurarak, iyonların, ikincil ulakların, küçük metabolitlerin ve small interference RNA (siRNA) gibi moleküllerin geçişini düzenleyerek hücrelerin birbirleriyle elektriksel ve biyokimyasal bağlantılar kurmalarını sağlamaktadırlar. Oluklu bağlantılarla yapılan iletişim hücre büyümesi, farklılaşması, bazı dokularda metabolik koordinasyon ve hücre senkronizasyonunda önemli roller oynamaktadır.

Gap junctionlar memelilerde konneksin (Cx) adı verilen bir gen ailesi tarafından kodlanır ve bu genler vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde ifade edilirler. Konneksinler oluşturdukları hem yarım kanallarla (hemichannels) hücre dışına sinyal molekülleri salarak hem de oluklu bağlantılarla hücreler arasında molekül değişimine izin vererek dokuların normal bir şekilde yaşamlarını sürdürmelerini sağlarlar. Bu gen ailesinin insan fizyolojisi için önemi farklı konneksinlerde bulunan mutasyonların katarakt, sendromik ve sendromik olmayan kalıtsal sağırılık, deri hastalıkları, Charcot-Marie-Tooth nöropati, kalp hastalıkları ve sinir sistemi bozukluklarıyla bağlantısının bulunmasıyla oldukça pekişmiştir. Konneksinlerin hücrelerde ve dokularda oynadığı rollerin araştırılması, bu genlerden kaynaklanan hastalıkların nedenlerinin anlaşılup tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ön ayak olabilecektir. Konneksin 26 (Cx26) genindeki mutasyonlar sendromik olmayan kalıtsal sağırılığın başlıca nedenlerindedir. Bunun yanı sıra son yıllarda, bu gendeki mutasyonların farklı deri hastalıklarıyla bağlantısı gösterilmiştir. Cx26'nın derideki görevleri henüz bilinmemekte olup, Yrd. Doç. Dr. Gülistan Meşe Özçivici yönetimindeki araştırma grubu bu genin derinin iç dengesinin korunup devam ettirilmesinde oynadığı rolleri araştırmaktadır.

Aşırı miktarda hücre çoğalmasının görüldüğü deri hastalıklarına yol açan Cx26 mutasyonlarının bulunması bu genin epidermisin yapısının ve iç dengesinin korunmasında önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Epidermisin yapısının korunması en alt tabakada bulunan bölünme özelliği bulunan bazal hücrelerin (deri kök hücrelerinin) çoğalma ve farklılaşma mekanizmalarındaki dengenin sağlanmasına bağlıdır. Dr. Meşe Özçivici ve ekibi denge mekanizmalarında rol oynayan mekanizmalardan biri olan kalsiyum sinyallerinin devamlılığında Cx26 protein ve kanallarının fonksiyonlarının anlaşılması amacıyla yürüttükleri çalışmalar TÜBİTAK ve AB 7. ÇP Marie Curie Araştırma Programları tarafından desteklenmektedir. Bu çalışmalarda farklı deri hastalıklarına yol açan Cx26 mutasyonlarının derideki etkileri hem hücre hem de fare modelinde çalışılmakta ve mutasyonların kalsiyum sinyallerine etkileri araştırılmaktadır.



Şekil 1. Normal ve mutant Cx26 bulunan hücre içine dışarıdan boya alımı.<sup>1</sup>



Şekil 2. Cx26-G45E geninin fare derisinde transgenik ifade edilmesi.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mese G, Sellitto C, Li L, Wang HZ, Valiunas V, Richard G, Brink PR, White TW. The Cx26-G45E mutation displays increased hemichannel activity in a mouse model of the lethal form of keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. Mol Biol Cell. 2011 Dec;22(24):4776-86.

**Doç. Dr. Jens ALLMER**

İYTE- Hesaplamalı Biyoloji & Biyoinformatik Grubu  
DNA düzeyinde yürütülen çalışmalar:

Grubumuzun bir bölümü susam ve haşhaş genomlarının kurulumu ve genom anotasyonu üzerine çalışmaktadır. Bu çalışmalarla ilişkili olarak vektör kontaminasyonu temizlenmesi, daha gelişmiş primer tasarımları gibi ara süreçlere ait algoritmalar geliştirilmesi ve veritabanlarının kurulmasına yönelik çeşitli çalışmalarda halen sürmektedir.

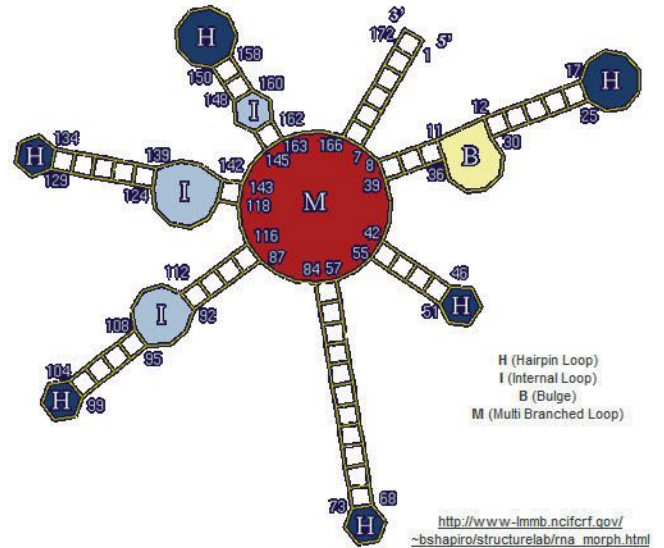
Kütle spektrometre tabanlı proteomik çalışmaları:  
Grubumuz kütle spektrometre tabanlı proteomik çalışmaları ile bu analizleri şuan da Türkiye’de yapan tek gruptur. Halen yürütülen çalışmalar arasında  
-Homolojiye dayalı veritabanı aramalarının kapsamının genişletilmesi amacı ile MS/MS spektrumlarına özgü spektral profillere yeni bir algoritmanın geliştirilmesi;  
-Metaheuristik algoritmalar kullanılarak de novo dizilim ile MS/MS spektrumlarına ait peptit dizilerinin bulunması;  
-MS/MS spektrumlarında de novo dizileme algoritmalarının daha gerçekçi sonuç vermeleri için spektrumların iyon zenginleştirme algoritmasının geliştirilmesi yer almaktadır.

Protein 2-boyutlu yapı tahmin çalışmaları:  
Proteinlerin iki boyutlu yapı tahmin algoritmalarının geliştirilmesi ve algoritmaların güvenilirliğinin objektif olarak tespit edilebilmesi için proteinlerin fonksiyon-lokalizasyon-yapı bağlantılarına göre gelişmiş referans verisetlerinin geliştirilmesi ve yapısal elementlerin dizilere doğru kombinasyonlarla atanmaları için yeni bir kümeleme algoritması algoritmasının geliştirilmesi çalışmaları halen sürdürülmektedir.

miRNA çalışmaları:  
miRNA saç tokası yapılarının ve hedef mRNA dizilerinin tahmininde deneysel olarak ortaya konmuş ayırt edici özelliklerin belirlenmesi, bu özelliklerin birleştirilerek daha etkili meta tahmin araçlarının geliştirilmesi ve potansiyel miRNA yapılarının translasyonel regülasyon ağındaki rollerinin daha detaylı bir şekilde ortaya çıkarılması hedeflenmiştir.

Proteogenomik çalışmaları:  
Grubumuz hem genomik hem proteomik çalışmalarını birleştirerek genomların protein verileri kullanılarak anlamlandırılmaları, ileri sürülmüş gen

modellerinin incelenmesi ve kütle spektrometri tabanlı proteomik verilere dayanarak yeni gen modelleri ileri sürülmesi ve bazı hastalıklarla ilişkili genlere yönelik protein/peptit markırlarının bulunması çalışmalarını proteogenomik adı altında sürdürmektedir.





## Yrd. Doç. Dr. Özden Yalçın ÖZUYSAL

Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan kanser türüdür. 2008 yılında dünyada 1 milyon 300 bin yeni vaka tespit edilmiştir. [1] Ülkemizde de tüm kanserler içinde meme kanseri yaklaşık %24'lük bir oranla kadınlarda en sık rastlanan türdür. Bu oran ikinci sırada yer alan kolon kanserinininkinden yaklaşık olarak 3 kat daha fazladır. [2]

Düzenli mamografi taramalarının erken teşhise yaptığı önemli katkılara rağmen meme kanseri halen kadınlarda kansere bağlı ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır ve sadece 2008'de dünya genelinde 450.000 kadının hayatını kaybetmesine sebep olmuştur. [1] Meme kanserinin tedavisinde izlenen en etkili yöntemlerden biri tümörün ve ya tüm meme dokusunun ameliyatla alınmasıdır. Buna ek olarak, kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavileri ve hedefe yönelik olarak geliştirilmiş olan HER2 tedavileri sayesinde erken evrede lokalize ya da bölgesel lenf tutulumu aşamasında tespit edilen kanser vakalarında 5 yıllık hayatta kalma oranları %98 ve %83 gibi yüksek değerlerde seyretmektedir. Ancak ileri evrede ve uzak metastaz yapmış olan vakalarda maalesef bu yöntemler yetersiz kalmakta ve 5 yıllık hayatta kalma oranı %23'e inmektedir. [3] Bu da şu an kullanılmakta olan tedavilere cevap vermeyen vakalar için yeni tanı ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

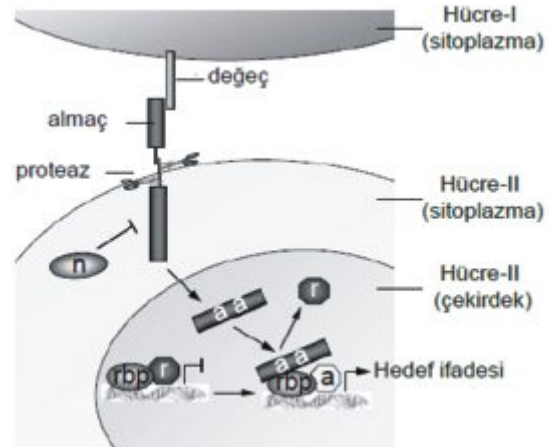
Meme kanserinin farklı histolojik ve genetik özellikler taşıyan bir çok alt türü bulunmaktadır. Bu farklılıkların kanserin başladığı hücrenin türünden, gelişiminin hangi evresinde olduğundan ve kullandığı farklı sinyal mekanizmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. [4] Hastalığın ilerleyişi ve uygulanan tedaviye verdiği cevap türlerine göre farklılık göstermektedir. Yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin yolu bu farklılıkların temelindeki moleküler mekanizmaları anlamaktan geçmektedir.

Araştırma grubumuzun amacı meme kanserine yol açan moleküler mekanizmaların anlaşılmasına ve hedefe yönelik tedaviler geliştirilebilmesi için aday olabilecek moleküller tanımlanmasına katkıda bulunmaktır. Grubumuz normal meme gelişimi sırasında meme kök hücrelerinin farklılaşmasında rol oynayan Notch yolağının [5] meme kanserindeki ve hücre farklılaşmasındaki rolünün anlaşılması konularına odaklanmıştır. Notch genlerinin, doku türüne ve hücre içine bağlı olarak farklı türlerde tümör oluşumunu hem tetikleyebildiği (onkogen rolü) hem de engelleyebildiği (tümör baskılayıcı rolü) bilinmektedir. [6] Şu an TÜBİTAK tarafından desteklenen projemiz tümör baskılayıcı olduğu öngörülen IRF6 proteininin [7] Notch'un onkogen ya da tümör baskılayıcı olarak rol oynamasında belirleyici bir rolü olup olmadığını anlamaya yöneliktir. Araştırmamızın sonucunda Notch yolağının inhibe edilmesinin meme kanserinin farklı türlerinde ne sonuca yol açacağı ve tedavi yöntemi olarak önerilip önerilemeyeceğinin anlaşılması mümkün olacaktır.

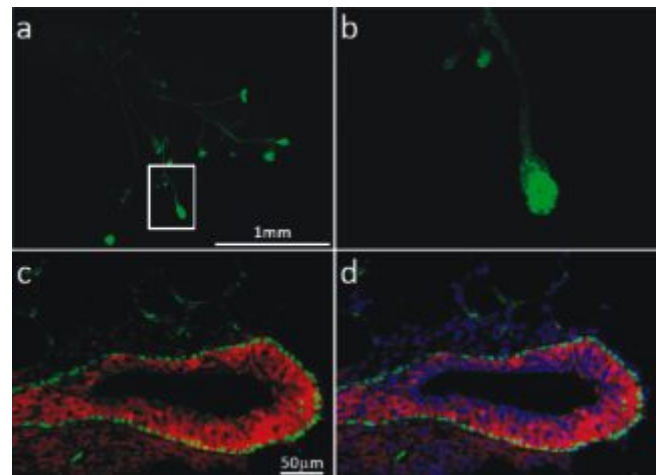
### Referanslar:

1. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. 2010 [cited 2011; Available from: <http://globocan.iarc.fr>]
2. Sultan Eser EO, Hülya Karakılınç, Okan Karaoğlanoğlu, Cankut Yakut, Saniye Ozalan, Nurşen Üçüncü, Zehra Anbarcioğlu, Aysun Ergün, Ümit Akın, Mustafa Yazıcı, Raziye Özdemir, Nejat Özgül, Murat Tuncer. Cancer Incidence in Turkey between 2004 - 2006. In: Health RoTMO, editor. Ankara; 2006.
3. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html#survival>
4. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer*, (2008), 8(10):755.
5. Yalçin-Ozuyisal O, Fiche M, Guitierrez M, Wagner KU, Raffoul W, Briskin C. Antagonistic roles of Notch and p63 in controlling mammary epithelial cell fates. *Cell Death Differ*, (2010), 17(10):1600.
6. Koch U, Radtke F. Notch and cancer: a double-edged sword. *Cell Mol Life Sci*, (2007), 64(21):2746.
7. Restivo G, Nguyen BC, Dziunycz P, Ristorcelli E, Ryan RJ, Özüysal ÖY, Di Piazza M, Radtke F, Dixon MJ, Hofbauer GF, Lefort K, Dotto GP. IRF6 is a mediator of Notch pro-differentiation and tumour suppressive function in keratinocytes. *EMBO Journal*, (2011), 30(22):4571.

### Şekiller:



Şekil 1. Notch yolağı (a: aktivator, aa: aktif almaç, n: numb (Notch inhibitörü), r: represör, rbp: RBPJK)



Şekil 2. Normal meme hücrelerinde Notch aktivitesi. (a) Transgenik Notch Raportör (TNR) faresinden alınmış meme dokusunda Notch aktivitesi olan hücreler, GFP (Yeşil Floresan Protein) de ifade ederek yeşil sinyal vermektedir. Dikdörtgen içine alınan bölgenin büyütülmüş hali (b)'de gösterilmiştir. (c) TNR meme dokusundan alınan kesitte GFP kırmızı, basal hücre belirteci p63 yeşil ile boyanmıştır. Notch aktivitesi sadece p63 negatif olan luminal hücrelerde gözlenmektedir. Aynı kesitin ek olarak hücre çekirdeklerinin mavi ile boyanmış hali (d)'de gösterilmektedir.

**Prof. Dr. Sami DOĞANLAR**

**Solanum pennellii’de tuz toleransı: antioksidan ve büyüme ilişkin tepkiler**

Toprakta yüksek tuz miktarı, tarım için büyük bir sorundur ancak, tuz toleransı, ıslahı zor olan, kompleks bir özelliktir. Domates bitkisinde tuz stresi uygulamasının sonucu olarak antioksidan içeriği ve aktivitesinde artış rapor edilmiştir. Domates ile akraba yabancı tür *Solanum pennellii*’de tuz toleransı, benzer şekilde antioksidan içerik ve aktivite değişimleri ile ilişkilidir. Bu çalışmada, *S. lycopersicum* M82, *S. pennellii* LA716 popülasyonları ve bir *S. pennellii* introgression line (IL) popülasyonu, kontrol koşulları ve tuz stresi (150 mM NaCl) altında büyüme, antioksidan aktivitesi (toplam suda çözünür antioksidan aktivitesi), temel antioksidan bileşikler (fenolik ve flavonoid içeriği) ve antioksidan enzim aktivitesi (süperoksit dismutaz, katalaz, askorbat peroksidaz ve peroksidaz) yönünden değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, antioksidan parametreleri stres koşulları ve normal koşullar altında kontrol eden kantitatif karakter lokusları (QTL) belirlemede kullanılmıştır.

Kontrol koşullarında, domateste tüm antioksidanlar (süperoksit dismutaz hariç), yabancı tür *S. pennellii*’ye oranla daha yüksek miktarda ölçülmüştür. Ancak tuz stresi altında, yabancı türde peroksidaz dışındaki tüm antioksidanların miktarlarında daha fazla artış gözlenmiştir (Tablo 1). IL- introgression line’da tuz stresine verilen tepkide çeşitlilik, QTL’in tespit edilebilmesi bakımından büyük fayda sağlamış ve sonuç olarak, kontrol ve tuz stresi koşullarında antioksidan içeriği ile ilişkili 125 adet lokus tespit edilmiştir. Toplam antioksidan aktivitesi ve fenolik içeriğine ilişkin tespit edilen QTL’lerden 11 tanesinin, aynı popülasyon kullanılarak gerçekleştirilen bağımsız bir çalışmada tespit edilmiş lokuslar ile örtüşmesi, tespit edilen lokusların teyit edilmesine olanak vermiştir. Ayrıca IL-introgression line’lar, büyüme ve antioksidan aktivitesi bakımından üstün profil sergileyen hatların belirlenebilmesi için gözlemlenmiştir (Figür 1).

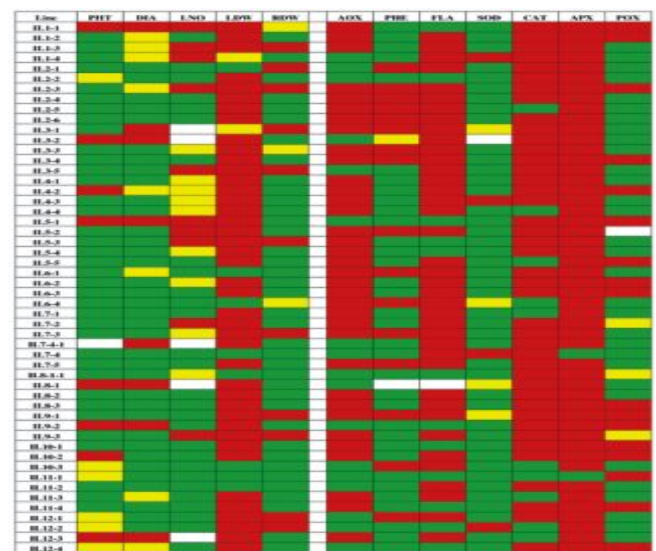
Bitkiler, tuz stresi altında karmaşık bir antioksidan tepki sergilemektedir. Bazı lokusların antioksidan içeriği üzerindeki kontrolü sürekli iken, bazıları yalnızca tuz stresi altında ya da normal koşullarda antioksidan içeriğini kontrolden sorumludur. Bu özellikleri kontrol eden QTL’in genom üzerindeki yerinin belirlenmesi ve farklı antioksidan ve büyüme tepkileri gösteren hatların tespit edilmesi, normal koşullarda ya da stress koşulları altında daha yüksek

antioksidan içeriğine sahip, tuza dayanıklı domates çeşitlerinin ıslahına fayda sağlayacaktır.

Frary, A., Göl, D., Keleş, D. Ökmen, B., Pinar, H. Şığva, H., Yemenicioğlu A., Doğanlar, S. 2010. Salt tolerance in *Solanum pennellii*: antioxidant response and related QTL. *BMC Plant Biology* 10:58.  
Frary, A., Keles, D., Pinar, S., Gol, D., Doganlar, S. 2011. Salt tolerance in *Lycopersicon pennellii* introgression lines: QTL related to physiological responses. *Biologia Plantarum*, 55:461-468.

Parametre	M82	LA716	ILs
	Tuz Etkisi	Tuz Etkisi	Tuz Etkisi
Bitki Boyu (cm)	1.4x ↓ ns	1.2x ↓ ns	29% ↑; 57% ↓
Gövde Çapı (mm)	1.5x ↓ ns	1.3x ↑ ns	17% ↑; 10% ↓
Yaprak Sayısı	1.2x ↓ ns	1.1x ↓ ns	9% ↑; 84% ↓
Yaprak Kuru Ağırlığı (g)	1.4x ↓	3.1x ↓	10% ↑; 88% ↓
Kök Kuru Ağırlığı (g)	6.7x ↓	1.1x ↑	42% ↑; 50% ↓
Toplam AOX Aktivitesi (µmol trolox/100g)	0.9x ↓*	2.2x ↑*	46% ↑; 32% ↓
Toplam PHE İçeriği(mg/kg)	0.6x ↓*	2.4x ↑*	38% ↑; 60% ↓
FLA İçeriği (mg/kg)	1.3x ↑*	2.6x ↑*	74% ↑; 22% ↓
SOD Aktivitesi (U/g)	1.1x ↑ ns	1.2x ↑*	57% ↑; 11% ↓
CAT Aktivitesi (U/g)	0.8x ↓*	5.0x ↑*	23% ↑; 71% ↓
APX Aktivitesi(U/g)	1.1x ↑ ns	1.7x ↑*	70% ↑; 18% ↓
POX Aktivitesi (U/g)	6.2x ↓*	2.0x ↑*	59% ↑; 33% ↓

Tablo1. Tuz uygulamasının M82 ve LA716 hatlarında büyüme ve antioksidan karakteristikleri üzerine etkisi. Tuz Etkisi, tuz stresi uygulanmış hatlarda gözlemlenen özellik ya da aktivitede kontrol koşullarına oranla değişikliği ifade etmektedir. İstatistiksel analiz mümkün olduğu parametreler için \* ve ns, değişimin (P<0.05) eşik değerinde sırası ile istatistiki olarak belirgin olma ve olmama durumunu ifade etmektedir. Introgression hatları için Tuz Etkisi, her bir parametre için tuz stresi altında kontrol koşullarına oranla belirgin artış ve azalma gösteren hatların yüzdesidir.

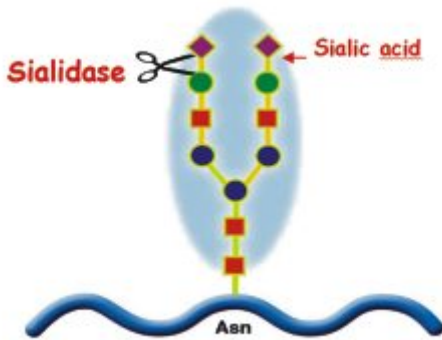


Figür 1. IL’larda tuz stresine tepkinin M82 ile karşılaştırılması. Yeşil kutucuklar IL’de M82’den daha yüksek değerde ölçülen özellikleri, kırmızı kutucuklar IL’de M82’den daha düşük değerde ölçülen özellikleri, sarı kutucuklar farklı kabul edilmeyen ölçümleri ve beyaz kutucuklar kayıp veriyi ifade etmektedir.

## Doç. Dr. Volkan SEYRANTEPE

### Sialidazların Karmaşık Hüresel ve Metabolik Olaylardaki Biyolojik Rolü

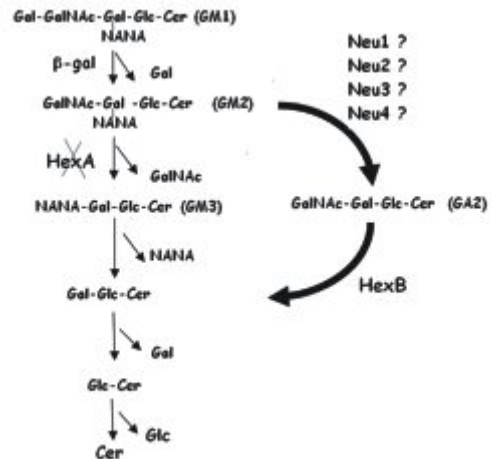
Sialidazlar glikolipid ve glikoproteinlere bağlanmış sialik asitleri uzaklaştırarak çeşitli hüresel olayları düzenleyen glikohidrolitik enzimlerdir (Şekil 1). Memeli hücrelerinde genetik olarak 4 farklı sialidaz enzimi tanımlanmıştır. Bunlar lizozomal (Neu1), sitosolik (Neu2), hücre zar sialidazı (Neu3) ve lizozomal/mitokondrial sialidaz (Neu4) olarak isimlendirilirler. Neu4 sialidaz ilk kez Dr. Seyrantepe tarafından klonlanarak biyokimyasal özellikleri çalışılmış ve in vitro şartlarda bu enzimin asidik pH'da GM2 gibi glikolipid grubundaki gangliosidlere karşı aktivitesi olduğunu gösterilmiştir (V Seyrantepe et al, J Biol Chem, 2004). Yapılan bir çalışmada lizozomal bir depo hastalığı olan Tay-Sachs hastalarına ait nöroglia hücrelerine Neu4 sialidaz genini ifade eden plasmid aktarılmış ve hücre lizozomlarda HexA eksikliğine bağlı olarak biriken GM2 gangliosidi düzeyinin azaldığı ve oluşan patolojinin düzeldiği gösterilmiştir (V Seyrantepe et al, Hum Mol Genet, 2008). In vitro şartlarda sialidaz enzimlerinin GM2 gangliosid'ini yıktığı bilinmekle birlikte, in vivo olarak sialidazların farelerin gangliosid yıkım yolağındaki rolü bilinmemektedir.



Şekil 1: Sialo-glikoprotein yapısı

Tay-Sachs hastalığı ise lizozomal depo hastalığıdır. Otozomal resesif olarak kalıtılan bu ölümcül hastalıkta  $\beta$ -hekzosaminidaz A (HexA) adlı enzim eksikliği sonucu hücrelerde GM2 gangliosidi yıkılamayarak lizozomlarda birikmektedir. Bunun sonucunda özellikle sinir hücreleri hasar görmekte ve hastalar çocukluk çağında sinir hücrelerinin dejenerasyonu sonucu ölmektedirler. Tay-Sachs hastalığının patolojisini daha iyi anlamak ve ilaç tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmek amacı ile fare modelleri uzun yıllar önce yaratılmıştır (Sango et al, 1995, Phaneuf D et al. 1996). Bu farelerde  $\beta$ -hekzosaminidaz A (HexA) kodlayan gen "knock-out"

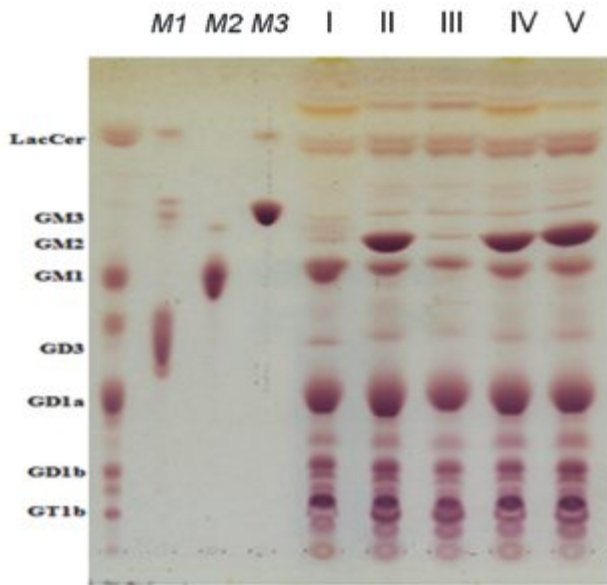
edilmiş olmasına rağmen normal bir fenotip ile karşılaşmıştır. HexA<sup>-/-</sup> fareler Tay-Sachs hastalarının tam tersine yaşamlarını normal olarak sürdürmekte ve ilk bir yıl içerisinde herhangi bir nörolojik bulgu göstermemektedir (12 aylık fare ömrü insanda 40 yaşa karşılık gelmektedir fakat Tay-Sachs hastaları çocukluk çağında ölmektedir). Tay-Sachs farelerinde normal fenotipin görülmesi sialidazların glikolipid yıkım yolağında rol aldığını düşündürmüştür. Bir hipoteze göre  $\beta$ -hekzosaminidaz A eksikliğinden dolayı birikmesi gereken ve sialik asit içeren GM2 gangliosidi bir ya da birden fazla sialidaz enzimi tarafından metabolik 'bypass' reaksiyonu ile önce GA2 adlı bir glikolipide yıkılmakta (sialik asitin hidrasyonu) ve daha sonra bir başka lizozomal enzim olan  $\beta$ -hekzosaminidaz B (HexB) tarafından laktoziseramid'e (Gal-Glc-Cer) dönüştürülmektedir (Şekil 2). GM2 gangliosid  $\beta$ -hekzosaminidaz A eksikliğine bağlı olarak az miktarda birikmekte fakat büyük bir kısmının sialidazlar ile bir başka ara moleküle (GA2) dönüştürülmesi sonucu farede Tay-Sachs hastalık fenotipi ortaya çıkmamaktadır.



Şekil 2:  $\beta$ -hekzosaminidaz A (HexA) eksikliği olan HexA<sup>-/-</sup> farelerde sialidazların rol aldığı düşünülen metabolik bypass yolağı. NANA: Sialik asit

Tay-Sachs hastalığı fare modelinde (HexA<sup>-/-</sup>) gangliosid yıkım yolağında sialidaz yada sialidazların nasıl bir rol oynadığı bilinmemektedir. Uzun süreli araştırma planımızdaki amacımız öncelikle sialidaz eksikliği olan fare modelleri (Neu1<sup>-/-</sup>, Neu2<sup>-/-</sup> ve Neu3<sup>-/-</sup>) yaratmak ve daha sonra bu farelerden çiftleştirme yolu ile yine ikili ve üçlü sialidaz enzim eksikliği olan fareler yaratarak sialidaz enzimlerinin fizyolojik rollerini daha iyi anlamaktır. Ayrıca bu fareler Tay-Sachs hastalığı fare modeli olan HexA<sup>-/-</sup> fareler ilede çiftleştirecek ve metabolik bypass daki gangliosid yıkımındaki sialidazların önemini hakkında yeni bilgiler elde etmek mümkün olabilecektir.

Yeni fareler üretmek amacı ile moleküler biyoloji ve kök hücre kültürü metodları daha önce elde edilen farelerin ayrıntılı analiz için ise hem biyokimyasal hem de immünohistokimyasal metodların ile ince tabaka kromatografi analiz metodları kullanılmakta (Şekil 3) ve fare beyin dokusunda gangliosid profilendirme çalışmaları yapmaktayız. Ayrıca LC/MS-MS kütle spektrometre analizleri kullanılarak elimizdeki fare beyin dokularında yeni protein ve yağ moleküllerinin tanımlamayı hedeflemekteyiz. Elde edilecek sonuçlar öncelikle sialidaz enzimlerinin in vivo şartlardaki biyolojik rolleri hakkında daha önce hiç bilinmeyen yeni bilgilere ulaşmamızı sağlayacaktır. Ayrıca ölümcül bir çocukluk çağı hastalığı olan Tay-sachs hastalığının patolojisinin daha iyi anlaşılmasını ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan sialidaz enzimlerinin hedeflendiği yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine öncelik edecektir.

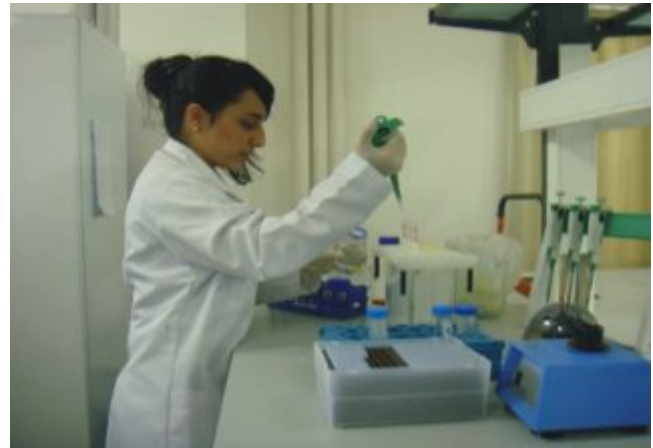


Şekil 3. İnce tabaka kromatografi ve orcinol boyaması ile Normal (I), HexA enzim eksikliği olan (Hexa-/-)(II) ve Neu4 enzim eksikliği olan (Neu4-/-)(III) farelerin, ikili (Hexa-/-Neu4-/-) (IV) ve üçlü enzim eksikliği olan (Hexa-/-Neu4-/-Neu1-/-)(V) farelerle gangliosidlerin nicelik analizi. Standart gangliosidler; M1:GD3, M2:GM1 and M3:GM3

Araştırmalarımız European Molecular Biology Organization (EMBO) tarafından sağlanan 'Yerleşim Desteği' ve Avrupa Topluluğu 7. Çerçeve Programı 'Marie Curie Kariyer Geliştirme Programı' yanı sıra TÜBİTAK SBAG 1002 Programından desteklenmektedir.

Projelerimiz kapsamında Kanada Montreal Üniversitesinden Dr A Pshezhetsky, Kanada Calgary

Üniversitesinden Dr. R Gravel, Kanada McGill Üniversitesinden Dr. E Hamel, Kanada Manitoba Üniversitesinden Dr. B Triggs-Raine, Danimarka S Odesa Üniversitesinden Dr. C Ejsing, Almanya Bonn Üniversitesinden Dr. K Sandhoff ve Fransa Toulouse Üniversitesinden Dr. T Levade ile uluslararası işbirliğini sürdürmekteyiz.



## Doç. Dr. Yusuf BARAN

### Lösemilerde İlaç Direnç Mekanizmaları ve Direncin Moleküler Yöntemler ile Geri Çevrilmesi

Son dönemlerde insan ölümlerinde kalp hastalıklarından sonra ikinci sıraya yerleşen kanserin tedavisinde kullanılan en yaygın yöntem kemoterapidir. Ancak kanserli hücre ve dokuların uygulanan antikanser ajanlara karşı tedavinin başında veya ilerleyen dönemlerinde geliştirdikleri hücrel dirençlilik mekanizmaları, kanser tedavisinde başarıyı önemli ölçüde engelleyen ciddi bir problemdir. Kanserli hücrelerde yoğun olarak gözlenen ilaç dirençliliğinin, uygulanan ilaca ve kanser türüne göre değişen farklı genetik nedenleri vardır. Dirençlilik mekanizmalarından biri bloke edildiğinde, kanser hücreleri diğer mekanizmaları etkin kılmaya çalışarak dirençli hale gelebilmekte ve böylece sürekli sağkalmaya çalışmaktadırlar. Bu nedenle, kanserde ilaç dirençliliği çalışmalarında hücrel mekanizmaları bir bütün olarak göz önüne almak ve incelemek son derece önemlidir.

Çoklu ilaç dirençliliğine yol açan muhtemel mekanizmalar, artan ilaç atımına ya da azalan ilaç alımına bağlı hücre içi ilaç birikiminde meydana gelen azalmalar, antikanser ajanın hedeflediği bölgede meydana gelen yapısal değişimler, ilacın hedeflediği molekülün hücre içi miktarındaki artışlar veya hedef molekülün tümü ile ortamdan uzaklaştırılması, apoptozu kontrol eden genlerin ekspresyon düzeylerindeki değişimler, seramid metabolizmasında meydana gelen bozukluklar, DNA hasar tamirindeki artışlar ve ilaç metabolizması ile ilgili problemler olarak bilinmektedir.

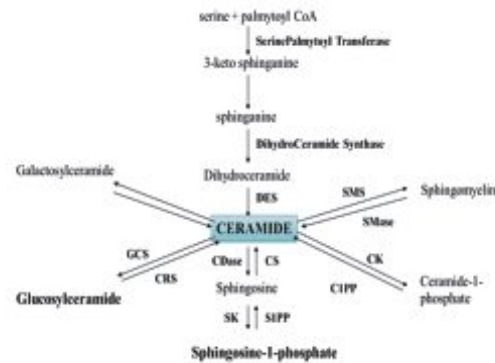
Laboratuvarımızda gerçekleştirdiğimiz çalışmalar ile lösemilerde farklı ilaçlara karşı geliştirilen direnç mekanizmalarının belirlenmesi ve direncin moleküler ve biyokimyasal yöntemlerle geri çevrilmesi sağlanmıştır. Böylece, kanser tedavisinde daha etkili ajanlar geliştirilerek sağkalıma ve yaşam kalitesinde önemli artışlar sağlanması sürecine önemli katkılar sunulmuştur. Dolayısı ile, güncel ve evrensel boyutu olan ve büyük kitleleri etkileyen bir sağlık sorununu bilimsel temelde aydınlatma amacıyla yürüttüğümüz çalışmalarımız klinik uygulamalarda kullanılabilecek translasyonel veriler sunmuştur.

### Kronik Miyeloid Lösemide Bioaktif Sfingolipidlerin Diagnostik ve Terapötik Potansiyelleri

Bioaktif sfingolipidler hücrede bölünme, büyüme, yaşlanma, metastaz, invazyon, inflamatuvar yanıt ve

apoptozda önemli roller oynayan ve seramid, glukozilseramid (GS), sfingozin-1-fosfat (S1F) ve seramid-1-fosfat (Ser1F) gibi önemli üyeleri olan bir lipid ailesidir. Sfingolipidlerin kontrol ettiği fonksiyonlar, kanserin başlaması, ilerlemesi ve antikanser tedavilere verilen yanıt ve dirençlilik ile doğrudan ilişkilidir.

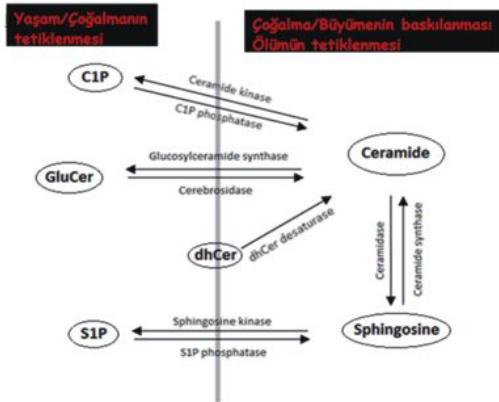
Sfingolipid metabolizmasının temel molekülü olan seramid, tümör baskılayıcı bir lipid olarak bölünmeyi durdurucu, farklılaşma, yaşlanma ve apoptozu tetikleyici fonksiyonlara sahiptir. Seramidin de novo sentezi, seramid sentaz gen ailesi (SerS1-6) tarafından gerçekleştirilmektedir (Şekil 1). Seramid, büyüme ve bölünmeyi baskılayan ve apoptozu tetikleyen bir molekül olmasına karşın, glukozilseramid sentaz (GSS), sfingozin kinaz-1 (SK-1) ve seramid kinaz-1 (SerK-1) enzimleri aracılığıyla seramidten dönüştürülen GS, S1F ve Ser1F hücrel büyüme ve bölünmeyi tetikleyen ve apoptozu baskılayan çok güçlü antiapoptotik molekülüdür.



Şekil 1. Sfingolipid metabolizması

Bioaktif sfingolipidlerin KML'de ilaç dirençliliğinde önemli rolleri olduğu ilk defa tarafımızca gerçekleştirilen in vitro çalışmalarla ortaya konmuştur. Öte yandan, bioaktif sfingolipidlerin KML hücrelerinde hedeflenmesi ile (SK-1 veya GSS enzimlerinin kimyasal veya moleküler yöntemlerle inhibisyonu veya hücrelere dışarıdan seramid analoglarının uygulanması veya hücrelerde SerS genlerinin plazmid transfeksiyonu ile aşırı ifade ettirilmesi yoluyla) uygulanan ilaçlara duyarlılığın artırıldığı yine ilk defa tarafımızca gerçekleştirilen çalışmalarla ortaya konmuş ve tıp literatürüne kazandırılmıştır. Şu ana kadarki verilerimiz, imatinib ve nilotinib dirençli hücrelerde SK-1, GSS ve BCR/ABL genlerinin duyarlı hücrelere göre çok daha yüksek düzeylerde eksprese edildiğini göstermiştir. Daha da önemlisi, SK-1'in aşırı eksprese ettirildiği hücrelerde, BCR/ABL onkogeninin ekspresyon ve protein

stabilitesinin arttığı tarafımızca gösterilmiştir. Öte yandan, SerS-1 ekspresyonunun artırıldığı KML hücrelerinde BCR/ABL'nin mRNA seviyesinin azaldığını göstermiştir. Nitekim, BCR/ABL onkogeninin bilinen tek regülasyon mekanizması tarafımızca ortaya konan bioaktif sfingolipid genleridir.



Şekil 2. Önemli hücresel olayları kontrol eden bioaktif sfingolipidler

TUBİTAK tarafından desteklenen projemiz ile bioaktif sfingolipid genlerinin KML hastalarının uygulanan ilaca verdikleri pozitif yanıt veya dirençteki etkileri araştırılarak, bu genlerin KML'nin tanı ve tedavisinde olası rolleri belirlenmektedir.

### Mezenkimal Kök Hücrelerin Terapötik Potansiyelleri

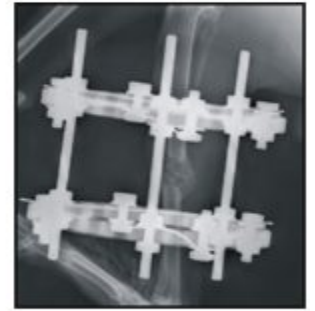
Mezenkimal kök hücreler (MKH), yüksek çoğalma kapasitesine ve birçok hücre türüne farklılaşma yeteneğine sahip özel hücrelerdir. Bu potansiyelleri dolayısı ile rejeneratif tıpta kullanılabilirler.

Farklı nedenlerle oluşan kemik hasarlarının tedavisinde kullanılan en yaygın yöntem distraksiyon osteogenezistir (kemik uzatma). Ancak, iyileşme süresinin uzun olması ve bu dönemde oluşabilen kallus çöküşü, uzama kaybı gibi durumlar tedavide başarıyı kısıtlayabilmektedir. Bu çalışmamızda, yağ dokudan elde edilen MKH'lerin Yeni Zelanda tavşanı modelinde oluşturulan kemik hasarı sonrasında yeni kemik oluşumuna/süresine olası katkıları belirlenmiştir. Histopatolojik ve immunohistokimyasal analizler, MKH'lerin kemik dokuya entegre olduğunu göstermiştir. Deney gruplarında kemik kalınlıkları ve milimetrekaredeki osteosit, osteoblast ve osteoklast değerleri kontrol grubundan (serum fizyolojik uygulanan Yeni Zelanda tavşanı grubu) anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Radyolojik değerlendirme sonuçları, MKH uygulanan grubun

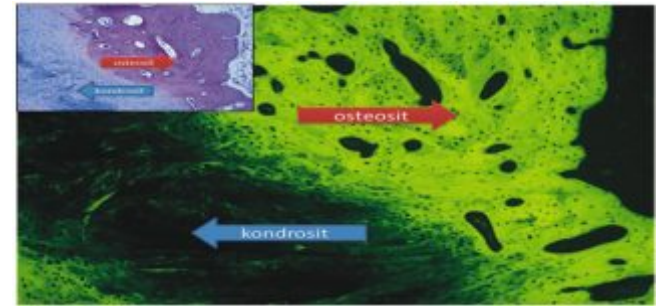
kontrol grubuna göre kallus alanı oranları ve proksimal-distal kısımlardaki köprüleşme oranlarının daha fazla olduğunu göstermiştir. Biyomekanik değerlendirmede ise, maksimum yüklenme ile güç uygulandığında MKH uygulanan grubun kontrol grubuna göre daha dayanıklı olduğunu göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, kemik hücresine farklılaştırılmış MKH'lerin kemik hasarlarının daha etkili tedavisi için iyi bir alternatif yaklaşım olacağını öngörebilir.



Kesilerek uzatılan kemik bölgesine MKH uygulaması



MKH Uygulanan Bölgede 8. Haftada Oluşan Kemik



Kesilerek uzatılan bölgede 8. Haftada meydana gelen kemikleşme.

MKH'lerin terapötik potansiyelleri ile ilgili yaptığımız diğer bir çalışma ise bronşiyal astım tedavisine yöneliktir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çocukluk çağı kronik hastalıkların görülme sıklığı incelendiğinde bronşların kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanan astımın en üst sıraya yerleştiği görülmektedir. Bronşiyal astım tedavisinde kullanılan ilaçlar olmasına karşı kesin bir tedavisi yoktur. Bu çalışmada, MKH'lerin rejeneratif ve anti-inflamatuvar özellikleri dolayısı ile astım tedavisinde olası rolleri araştırılmıştır. Bu amaçla, astımlı fare modeli oluşturulmuş ve farelere MKH uygulanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, astım modeli oluşturulan farelere uygulanan MKH'lerin farelerin akciğerlerine yerleştiğini ve oluşturulan astım modellerini iyileştirdiğini göstermiştir.

Mezenkimal kök hücrelerin rejeneratif potansiyelleri ile ilgili hayvan modellerinde gerçekleştirdiğimiz çalışmalar, MKH'lerin insan uygulamaları ile ilgili sürece önemli katkılar sunmaktadır.



**KAYNAKLAR:**

1-Baran Y, Ural AU, Gunduz U. Mechanisms of cellular resistance to imatinib in human chronic myeloid leukemia cells. *Hematology*, 2007; 12(6):497-503.

2-Baran Y, Salas A, Senkal CE, Bielawski J, Gunduz U, Obeid LM, Ogretmen B. Alterations of human longevity assurance gene 1 (LASS1)/Sphingosine Kinase-1-dependent ceramide generation and metabolism involve in the regulation of imatinib-induced apoptosis and resistance in K562 human chronic myeloid leukemia (CML) cells. *Journal of Biological Chemistry*, 2007; 282(15):10922-10934.

3-Ekiz HA, Baran Y. Therapeutic Applications of Bioactive Sphingolipids in Hematological Malignancies. *International Journal of Cancer*, 2010, 127(7):1497-506.

4-Cakir Z, Saydam G, Sahin F, Baran Y. The Roles Of Bioactive Sphingolipids In Resveratrol-Induced Apoptosis In HL60 Acute Myeloid Leukemia Cells. *Journal Of Cancer Research And Clinical Oncology*, 2011, 137:279-286.

5-Kartal M, Saydam G, Sahin, Baran Y. Resveratrol Triggers Apoptosis by Increasing Intracellular Concentrations of Ceramides in Chronic Myeloid Leukemia Cells. *Nutrition and Cancer; An International Journal*, 2011, 63(4):637-644.

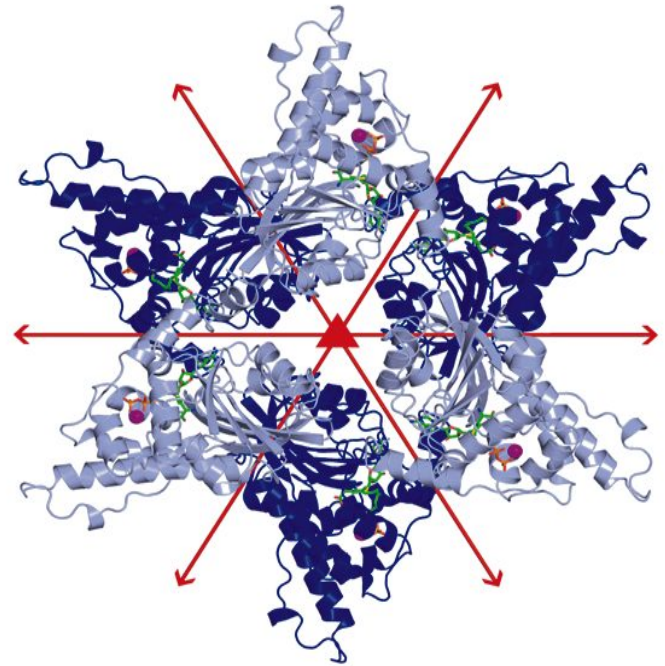
6-Ekiz HA, Baran Y. Bioactive Sphingolipids in Response to Chemotherapy: A Scope on Leukemias. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2011, 11;385-397.

7-Baran Y, Bielawski J, Ogretmen B, Gunduz U. Inhibition of Glucosylceramide Synthase by PDMP Resensitizes Multidrug-Resistant Human Chronic Myeloid Leukemia Cells to Imatinib. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2011, 137(10):1535-1544.

8-Bassoy EY and Baran Y. Bioactive Sphingolipids In Docetaxel-Induced Apoptosis In Human Prostate Cancer Cells. *Biomedicine And Pharmacotherapy*, 2012, 66(2):103-110.

**Yrd. Doç. Dr. Mustafa KÖKSAL**

Yapısal ve Kimyasal Biyoloji ve Biyokimya alanında faaliyet gösteren Köksal Laboratuvarı'nın araştırma ilgi alanlarının odağı biyolojik makro moleküllerin (özellikle enzimlerin) yapı-fonksiyon ilişkilerini ortaya koyarak onların işlevsel kapasitelerini artırmak, yeni işlevler kazandırmak, fonksiyonel biyo-nanomateriyaller dizayn etmek ve insan sağlığı için yeni tedavi araçları geliştirmektir. Köksal Laboratuvarı'ndaki araştırmalar iki uçludur: (1) temel bilim bakış açısıyla yapı-fonksiyon ilişkilerindeki prensiplerin ortaya koyulması, (2) uygulamalı bilim bakış açısıyla bu prensipleri kullanarak eldeki makro molekülün özelliklerinin değiştirilmesi. Böylece, araştırma programımız temel bilim köklerinden beslenmekte fakat uygulamalı bilim üzerinden gelişerek genişlemektedir. Araştırmalarımızın dört hedef alanı bulunmaktadır: (1) doğal ürünlerin biosentezinde ve kimyasal kirleticilerin biyolojik parçalanmasında görevli enzimler, (2) yenilenebilir alternatif enerji kaynaklarının üretiminde rol alan enzimler, (3) uygun enzimlerin endüstriyel biosentezde etkin kullanımı için fonksiyonel biyo-nanomateriyaller, (4) insan hastalıklarıyla ilişkili ilaç hedefi olabilecek makro moleküllerin yapıları ve yapıya dayalı ilaç dizaynı ve geliştirilmesi.



Terpenoid öncüllerini değiştirebilme özelliğine sahip geranildifosfat C-metiltransferaz enziminin çakışan üçlü rotasyon simetriyle oluşan altimer yapısı. Enzimin aktif bölgelerine bağlanmış kofaktör ve substrat molekülleri yeşil renkli, magnezyum iyonu ise pembe renkli model ile görünmektedir. Bu enzim üzerindeki protein mühendisliği çalışmaları Köksal Laboratuvarı'nda yürütülmektedir.

## Research Highlights

**Dr. İlhan DOĞAN**



**Research Areas:**

Biotechnology, Molecular Biology and Genetics and Plant Physiology

**Research Interests:**

Creating cost effective, environmentally friendly transgenic crops against pest damage

Investigations on the mechanisms of mineral nutrient uptake in plants under stress conditions such as salt, heavy metal and drought stresses

Gene transfers between organisms for variety of industrial applications

Studies on environmental pollution

**E-mail:** ilhandogan@iyte.edu.tr

**Office Address:** Faculty of Science, Room. A-Block-224 Phone: 750 7634

**Lab Address:** Faculty of Science, Room. C-Block-320 Phone: 750 7589



İçimizden

**Research Highlights**

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü



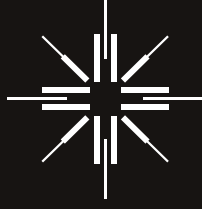


# MEZUNLARIMIZ



**Research Highlights**

Adı Soyadı	Yıl	Mezunlarımız Şimdi Neredeler?
Semir Beyaz	2009	Harvard Medical School, Immunology Program, BOSTON, MA-Araştırma Görevlisi Doktora Öğrencisi
Sarp Bamyacı	2010	Umea University, Umea, Sweden-Yüksek Lisans Öğrencisi
Geylani Can	2009	Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden-Doktora Öğrencisi
Vedat Onur Yılmaz	2011	Harvard Medical School, Translational Obesity Program, BOSTON, MA-Araştırma Görevlisi, Doktora Öğrencisi
Umut Rende	2010	Umea University, Umea, Sweden-Yüksek Lisans Öğrencisi
Özgür Öksüz	2009	Harvard Medical School, BOSTON, MA-Araştırma Görevlisi, Doktora Öğrencisi
Özlem Aybüke Işık	2010	Instituto Gulbenkian de Ciencia, Lisbon, Portugal – Doktora Öğrencisi
Yıldız Kelahmetoğlu	2011	The Rockefeller University, New York,NY-Araştırma Görevlisi, Doktora Öğrencisi
Aset Ceren Duman	2011	Tübingen Univerity, Germany-Doktora Öğrencisi
Emre Balta	2011	Ulm University, Germany – Doktora Öğrencisi
Gülce Sıla Gülcüler	2011	Heidelberg University, Heidelberg, Germany - Doktora Öğrencisi
Gökhan Çıldır	2011	Singapore University, Singapore – Doktora Öğrencisi
Ramazan Uyar	2011	Tübingen Univerity, Germany-Doktora Öğrencisi
Aylin Camgöz	2011	Dresden Univeristy of Technology, Dresden, German – Doktora Öğrencisi
Beren Ataç	2009	TU Berlin University, Berlin, Germany-Doktora Öğrencisi
Gözde Bekki	2011	University of Heidelberg, DKFZ (German Cancer Research Center), Heidelberg, Germany – Doktora Öğrencisi
Gönensin Ozan Bozdağ	2010	International Max Planck Research School for Evolutionary Biology, Kiel, Germany – Doktora Öğrencisi
Burcu Ünsal Ünal	2008	University of Massachusetts Amherst , Massachusetts, USA – Doktora Öğrencisi
Elif Kamber Kaya	2010	University of Massachusetts Medical School, Massachusetts, USA – Doktora Öğrencisi
Erdal Eroğlu	2008	Alabama State University, Alabama, USA –Doktora Öğrencisi
Ercan Selçuk Ünlü	2007	Mississippi State University, Mississippi, USA – Doktora Öğrencisi
Hande Karaosmanoğlu	2009	University of Auckland, Auckland, New Zeland - Doktora Öğrencisi
Layka Abbasi	2007	Katholieke University, Belgium, Leuven - Doktora Öğrencisi
Sıla Appak	2007	University of Heidelberg, Heidelberg, Germany - Doktora Öğrencisi
Volkan Çakır	2009	University of Leipzig, Leipzig, Germany - Doktora Öğrencisi
Zeynep Çakır	2011	University of Freiburg, Freiburg, Germany - Doktora Öğrencisi
Alaattin Kaya	2008	University of Nebraska Lincoln, Nebraska, USA, Doktora Öğrencisi
Ersin Akıncı	2007	University of Minnesota, Minnesota, USA - Doktora Öğrencisi



İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

# Research Highlights

MOLEKÜLER BİYOLOJİ vs GENETİK BÖLÜMÜ  
ÖZEL SAYISI



İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER BİYOLOJİ ve GENETİK BÖLÜMÜ

Gülbahçe Urla  
35430 İzmir-TURKEY

Tel: +90 232 750 7300  
Faks: +90 232 750 7303

<http://web.iyte.edu.tr/biology/>

**İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü**  
Gülbahçe Kampüsü Urla, İzmir 35430  
0.232 750 6000 • bilgi@iyte.edu.tr

İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

[www.iyte.edu.tr](http://www.iyte.edu.tr)

**Research Highlights**