KONGRE BİLDİRİ KİTABI

Yaşam ve Doğa Bilimleri Fakültesi,
Abdullah Gül Üniversitesi,
Kayseri / Türkiye

Değerli Meslektaşlarımız ve Sevgili Öğrencilerimiz,

Abdullah Gül Üniversitesi, Yaşam ve Doğa Bilimleri Fakültesi'nin ev sahipliğinde 21-22 Şubat 2020 tarihlerinde, Kayseri'de **V. Yaşam Bilimleri Kongresi**'ni düzenleyeceğimiz bilgisini sizlerle paylaşmaktan mutluluk duymaktayız.

V. Yaşam Bilimleri Kongresi'nde, yaşam bilimleri alanında çalışan temel, klinik ve mühendislik bilim alanlarından uzman ve öğrencilerimizi bir araya getirerek interaktif bir ortam yaratmayı hedefliyoruz. Kongremizde temel olarak kanser biyolojisi, proteomiks, biyoinformatik, doku mühendisliği, kök hücre, nanobiyoteknoloji, sinirbilim, immünoloji ve biyomedikal enstrümantasyon gibi önemli konuları ele alacağız. Yaşam Bilimleri Kongresi'nin Moleküler Biyoloji ve Genetik, Biyoloji, Biyomühendislik, Tıp, Eczacılık, Diş Hekimliği, Kimya Mühendisliği, Malzeme Bilimi ve Mühendisliği, Nanoteknoloji ve diğer temel bilim alanlarında uzmanlık yapan bilim insanlarının araştırmalarına ve öğrencilerimizin vizyonlarına önemli katkılar sunacağına inanıyoruz.

Tüm meslektaşlarımızı ve öğrencilerimizi, yaşam bilimlerinin temel konularını en güncel hali ile tartışmak ve Kayseri'nin mistik ve büyüleyici atmosferini yaşamak üzere V. Yaşam Bilimleri Kongresi'ne katılmaya davet ediyoruz.

Saygılarımızla.

Düzenleme kurulu adına,

Prof. Dr. Alaattin ŞEN
Yaşam ve Doğa Bilimleri Fakültesi Dekanı

5. YAŞAM BİLİMLERİ KOMİTELERİ

Düzenleme Kurulu Onursal Başkanı

Prof. Dr. İhsan Sabuncuoğlu

AGÜ Rektörü

Düzenleme Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Alaattin Şen

AGÜ Yaşam ve Doğa Bilimleri Fakültesi Dekanı

Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Sevil Dinçer İşoğlu

Dr. Aysun Adan

Dr. Emel Başak Gencer Akçok

Dr. İsmail Akçok

Dr. Müşerref Duygu Saçar Demirci

Dr. Şerife Ayaz Güner

Dr. Oktay İ. Kaplan

Bilimsel Kurul

Prof. Dr. Alaattin Şen

Prof. Dr. Sevil Dinçer İşoğlu

Prof. Dr. Nesrin Özören

Dr. Öğr. Üyesi Esra Erdal

Dr. Öğr. Üyesi Tolga Sütlü

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Eken

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Cumhur Tekin

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Aydın

Doç. Dr. Mehmet Somel

Doç. Dr. Gizem Dinler Doğanay

Doç. Dr. Betül Karademir

Dr. Öğr. Üyesi İrem Uluışık Yılmaz

Dr. Öğr. Üyesi Alper İşoğlu

Dr. Öğr. Üyesi Emel Başak Gencer Akçok

Dr. Öğr. Üyesi Aysun Adan

Dr. Öğr. Üyesi Oktay İsmail Kaplan

Dr. Öğr. Üyesi Sebiha Çevik Kaplan

Dr. Öğr. Üyesi Altan Ercan

Dr. Öğr. Üyesi İsmail Akçok

Dr. Öğr. Üyesi Müşerref Duygu Saçar Demirci

Dr. Öğr. Üyesi Y. Zenmei OHKUBO

Dr. Öğr. Üyesi Şerife Ayaz Güner

Dr. Öğr. Üyesi Aysun Cebeci Aydın

Dr. Öğr. Üyesi Erkin Aydın

Dr. Öğr. Üyesi Burcu Bakır Güngör

SPONSORLARIMIZ

https://www.zeiss.com.tr/

https://doralab.com.tr

http://nanoteklab.com.tr/

21 Şubat Cuma 2020	
08.00-09.00	Kayıt
09.00-09.30	Karşılama Konuşması
09.30-10.30	Açılış Konuşmaları
Prof. Dr. İhsan Sabuncuoğlu Abdullah Gül Üniversitesi Rektörü	
10.30-11.30	**Prof. Dr. Devrim Gözüaçık** Otofaji araştırmalarına adanmış bir yaşam: Temel bilimden tıbbi buluşlara
13.30-12.00	Çay-Kahve arası
Organoid Oturum Başkanı : Prof. Dr. Alaattin Şen	
12.00-12.30	**Dr. Esra Erdal** Yaşam Bilimlerinde Organoid Teknolojileri ve Uygulamaları
12.30-13.00	**Dr. Burak Derkuş** 3D Hücre Kültüründeki Gelişmeler
13.00-13.30	**Doç. Dr. Hüseyin Avcı** Mikroakışkan çip icerisinde organoid platformlarinin oluşturulması, ilaç tarama ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları
13.30-15.00	Öğle yemeği arası

İmmünoloji Oturum Başkanı : Dr. Emel Başak Gencer Akçok	
15.00- 15.30	**Dr. Altan Ercan** IgG glycosylation in K/BxN mouse model of rheumatoid arthritis
15.30- 16.00	**Dr. Ahmet Eken** Innate Lymphoid Cells in Health and Disease
16.00- 16.30	**Dr. Tolga Sütlü** Kanser İmmünoterapisinde Doğal Öldürücü Hücreler
22 Şubat Cumartesi 2020	
Oturum Başkanı : Dr. Aysun Adan	
09.00- 10.00	Seçilmiş Sözlü Bildiriler
10.00- 11.00	Poster oturumu (Çay kahve ikramı da olacaktır.)
Nanobiyoteknoloji Oturum Başkanı: Prof. Dr. Sevil Dinçer İşoğlu	
11.00- 11.30	**Prof. Dr. Emir Baki Denkbaş** Kanser teşhis ve tedavilerinde yeni nesil çözümler
11.30- 12.00	**Hüseyin Cumhur Tekin** Mikroakışkan cihazlarda biyobelirteçlerin hassas algılanması için manyetik nanoparçacıkların kullanımı
12.00- 12.30	**Dr. Ömer Aydın** Ses, nanotıp ve ötesi

12.30- 14.00	**Öğle yemeği arası**
Omics Oturum Başkanı: Dr. Şerife Ayaz Güner	
14.00- 14.30	**Dr. Mehmet Somel** Antik genom analizleri ışığında insan tarihi
14.30- 15.00	**Dr. Gizem Dinler Doğanay** Kanser sinyal yolaklarında sık uğrak noktalarındaki protein-protein etkileşim haritalarının oluşturulması ve bu uğrak noktalarını hedef alan etkileşim yüzeylerinin belirlenmesi
15.00- 15.30	**Dr. Serap Erkek** Mesane kanserini regüle eden transkripsiyonel ağlar
15.30- 16.00	**Dr. Müşerref Duygu Saçar Demirci** MiRNomics: miRNA biyolojisi ve bilişimsel analizi
16.00- 16.30	En İyi Bilimsel Çalışma Ödül Töreni

KEYNOTE KONUŞMACILAR

Otofaji araştırmalarına adanmış bir yaşam: Temel bilimden tıbbi buluşlara

Prof. Dr. Devrim Gözüaçık

Sabancı Üniversitesi

Hücredeki protein kalite kontrol sistemleri, proteinlerin katlanmasını ve trafiğini kontrol ederken, yanlış katlanmış ve/veya katlanamamış proteinlerin de bozulmasını düzenler. Ubikitin proteazom sistemi ise kısa ömürlü, çözünür, yanlış katlanmış veya mutant proteinlerin hücre içinde bozulmasını sağlar. Ancak, uzun ömürlü ve çözünmez proteinler ile sağlıksız organellerin temizliği "otofaji" denilen evrimsel olarak korunmuş bir sistem ile gerçekleştirilir. Otofajinin açlık durumunda arttığı yaygın olarak bilinmektedir. Laboratuvarımızdaki çalışmalarda mikroRNA'ların (miRNA) otofaji ile olan bağlantısını açığa çıkaracak çalışmalar yapılmaktadır. MIR376A'nın ifadesinin artırılması sonucunda açlık bağlantılı otofajinin önlendiği gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, MIR376A'nın temel otofaji proteinlerinden olan ATG4C and BECN1 (Beclin 1) proteinlerinin ifadelerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, çalışmalarımız bir diğer miRNA olan MIR181A'nın da otofajiyi düzenleyen önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. MIR181A'nın temel otofaji kompleksi olan ATG12–ATG5-ATG16L1'nin aktivitesini engelleyerek, LC3 lipidasyonunu azalttığı ve otofagozom zarının genişlemesinin önlediğini kanıtlanmıştır. Ayrıca laboratuvarımızda otofaji genlerinin ifade seviyelerini düzenleyen miRNA temelli yeni bir yolak keşfedilmiştir. Yapılan çalışmalarda otofajinin artığı durumlarda TFEB ve MITF'nin hücre çekirdeğine giderek otofaji genlerinin ifadelerini artırdığı gösterilmiştir. MIR211'in de bu yolağı ve MITF'in çekirdeğe göçünü ileri besleme yoluyla aktive ettiği gösterilmiştir. Keşfedilen miRNA-otofaji yolaklarının yanında, laboratuvarımızda ATG5 ile bağlanarak otofajiyi düzenleyen bir protein olan RACK1'nın karakterizasyonu da yapılmıştır. Çalışmalarımız otofajinin indüklendiği durumlarda RACK1 ve ATG5'in bağlanmasının artığını ve RACK1'nın otofajiyi düzenleyen önemli bir faktör olduğunu göstermiştir.

DAVETLİ KONUŞMACILAR

3D Hücre Kültüründeki Gelişmeler

Burak Derkuş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Biyomalzeme ve hücre kültürü teknolojilerindeki ilerlemelerle günümüzde, dokuların daha gerçekçi şekilde taklit edilebilmeleri için çalışmalar 2D yerine 3D hücre kültürü üzerine yoğunlaşmaktadır. 3D hücre kültürü yalnızca doku mühendisliği amacıyla kullanılmayıp ilaç tarama, hastalık modelleme, gen manipülasyonu gibi amaçlarla da kullanılabilmektedir. Son yıllarda rejeneratif tıp alanının biyoloji kısmında yaşanan iki gelişme, deselülerizasyon (hücrelerinden arındırma) ve organoid teknolojilerinin geliştirilmesidir. Deselülerizasyon stratejisi, doku/organların hücrelerinden arındırılması, işlenerek yeniden şekillendirilmesi ve sağlıklı hücrelerle yeniden canlandırılması aşamalarından meydana gelir. Daha önce yaptığımız çalışmalarda sığır kostal kıkırdak ve miyokardiyum dokuları hücrelerinden arındırılıp insan kök hücreleri ile yeniden canlandırılarak doku mühendisliği amacıyla kullanılmıştır. Deselülerizasyon stratejisinin yanı sıra grubumuz tarafından çeşitli biyo-uyumlu, smart materyaller geliştirilmiş ve sentetik biyoloji yaklaşımları ile (sentetik peptit nano-yapılar) biyo-aktiflendirilerek 3D hücre kültürü ortamının yaratılması, kemik hücre dışı matriksinin en iyi şekilde taklit edilmesi, damarlanmış kemik doku oluşumu ve kemik doku rejenerasyonu amacıyla kullanılmıştır.

3D hücre kültürü teknolojisinin geldiği son nokta olan organoidler, günümüze değin laboratuvarda üretilebilen en büyük, gerçeğe yakın ve fonksiyonel 3D doku parçalarıdır. Organoid teknolojisi ile ön beyin, kortikal bölge, ventral, dorsal gibi farklı anatomik bölgelere ait beyin organoidleri üretilebilmiştir. Özellikle beyin organoidlerinin üretilmesinde Matrigel elzem bir materyaldir. Öte yandan, fare tümör dokusundan ve talebe yönelik olarak üretilen Matrigel, organoidlerin insan kliniğine aktarılması sürecindeki en büyük engeldir ve Matrigel'e alternatif materyallerin geliştirilmesi önem arz etmektedir. Güncel olarak organoid teknolojisinde kullanılmak üzere Matrigel'e alternatif olarak 3D, nanofibröz, biyoaktif ve doğal nişi en iyi şekilde takli edebilecek doğal/sentetik materyallerin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşılmıştır.

Romatoid Artrit modeli olan K/BxN Faresinde İmmunoglobülin G Glikozilasyonu

Altan Ercan

Abdullah Gül Üniversitesi

İmmünoglobulin G (IgG) molekülü iki ağır ve iki hafif zincirden oluşmaktadır. İgG fonksiyonel olarak iki parçaya ayrılmaktadır; Fab ve Fc. Fab parçası antijene bağlanırken Fc parçası Fc gama reseptörlerine, komplemente ve yenidoğan Fc reseptörlerine bağlanarak bağışıklık sistemini aktive eder ve İgG'nin kandaki yarılanma ömrünü 21 güne çıkarır. İgG Fc parçasında evrimsel olarak korunmuş iki antenli kompleks N-glikan vardır. Bu N-glikan, sentetik enzimlerin değişik aktivitelerinden dolayı en az 36 değişik yapıya sahiptir ve İgG'nin Fc gama reseptörlerine bağlanmasında ve komplement aktivasyonunda etkilidir. İnsan kan örnekleri ile yapılan çalışmalar açıkça göstermiştir ki bu 36 değişik N-glikan yapılarının oranları yaşa, cinsiyete ve romatoid artrit (RA) gibi inflamatuar hastalıklara bağlı olarak farklılaşmaktadır. Proinflamatuar agalaktosillenmiş (G0F) yapısı yaşlanmayla artmaktadır, erkeklerde daha fazladır ve RA'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmaktadır. Burada sunulan çalışmanın amacı; insan çalışmalarından elde edilen sonuçların, RA hayvan modellerinden biri olan K/BxN faresinde tekrarlanıp tekrarlanmadığını incelemektir. K/BxN fare modeli ile yapılan çalışmalarda, proinflamatuar G0F glikan yapısı insan kohortlarında olduğu gibi; erkek farelerde dişi farelerden daha fazladır, hasta K/BxN faresinde kontrol BxN faresinden daha fazladır ve yaşlanmayla artmaktadır. Sonuç olarak IgG N-glikozilasyonu, insanlarda görülen GOF fenotipi K/BxN faresinde de görülmektedir ve bu alanda yapılacak çalışmalar için iyi bir model oluşturmaktadır.

Hastalık ve Sağlıkta İnnate Lenfoid Hücreler

Ahmet Eken

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

İmmün sistemin doğal (innate) bağışıklık kolu lenfoid ve miyeloid hücre popülasyonlarını içermektedir. Doğal öldürücü (NK) hücrelerinin de dahil edildiği innate lenfoid hücreleri ailesi, geçen 10 yıl içinde keşfedilen yardımcı-T-hücre benzeri innate lenfoid hücre (ILC) alttipleri ILC1, ILC2 and ILC3'ler ile genişlemiştir. Grup 3 innate lenfoid hücrelerin (ILC3), Th17 hücrelerinin innate karşılığı olarak çalışabildiği gösterilmiştir. ILC3 poülasyonu ürettiği IL-22 sitokini ile epitel hücrelerinin hem homeostazını düzenlemekte hem de bu hücreler tarafından anti-mikrobiyal peptitlerin üretimini uyararak mukozal yüzeylerin bariyer fonsiyonunu ve mikrobiyal komünitenin bağırsaklarda yaşayışını düzenlemektedir. Ayrıca, mürin modellerinde ILC3 hücrelerinin bakteriyel ve fungal infeksiyonlara karşı savaşta rol aldıkları bizim ve başka araştırmacıların yayınlarında gösterilmiştir. Dedicator of Cytokinesis 8 (DOCK8) eksiklikleri otozomal resesif hiper IgE sendromuna (HIES) yol açar. Mürin modelde ve DOCK8 eksikliği olan hastalarda bu genin ILC hücrelerinin yaşam ve fonksiyonlarını düzenlediğini gösterdik. Bu konuşmada kısaca ILC hücrleri'nin işlevleri DOCK8 proteinin ILC hücrelerine etkilerini incelediğimiz çalışmaların sonuçları sunulmuştur.

Mikroakışkan Cihazlarda Biyobelirteçlerin Hassas Algılanması İçin Manyetik Nanoparçaçık Kullanımı

H. Cumhur Tekin

İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü

Protein tabanlı biyobelirteçlerin hassas bir şekilde algılanması hastalık teşhis ve takibinde büyük bir önem arz etmektedir. Mikroakışkan cihazlar, biyobelirteçlerin çok az bir numune içinde otomatik bir şekilde algılanmasını sağlamaktadır. Bu cihazlar aynı zamanda biyobelirteçlerin tam teşekküllü klinik laboratuvar ortamına ihtiyaç duymadan hasta başında algılanması için de kullanılmaktadır. Mikroakışkan cihazlar içinde manyetik nanoparçacıklar kullanılarak, biyobelirteçlerin hassas bir şekilde algılanması sağlanabilmektedir. Bu konuşmada, mikroakışkan cihazlar üzerinde manyetik nanoparçacıkların hem yakalama yüzeyi hem de etiket olarak biyobelirteç algılanmasında kullanımları anlatılacaktır. Bu kapsamda, mikrokapiler kanal içinde tek hücre seviyesinde özkütle ölçümünü sağlayan manyetik levitasyon teknolojisi kullanılarak mikroparçacıkların üstündeki proteinlerin ilk defa manyetik nanoparçacık etiketler ile pg/mL seviyesinin altında algılanması konusu sunulacaktır. Bunun yanı sıra, manyetik levitasyon yöntemi için portatif ve uygun maliyetli görüntülemeye imkan sağlayan merceksiz holografik mikroskopi tekniğinin hasta başında proteinlerin algılanmasında neden ve nasıl uygun bir çözüm sunduğu konusu anlatılacaktır. Böylelikle bu yenilikçi mikroakışkan sistemlerin teletıp sistemlerine entegrasyonunun hastalıkların uzaktan kontrol ve takibindeki önemi hususuna dikkat çekilecektir.

Antik genom analizleri ışığında insan tarihi

Mehmet Somel

Orta Doğu Teknik Üniversitesi

Antik genom verisiyle günümüzde çok farklı bilimsel alanlarda sorular cevaplamak mümkün hale gelmiştir. Örneğin antik DNA, türler arasındaki evrimsel ilişkilere, hatta nesli tükenmiş türlerle günümüzde yaşayan soylar arasındaki ilişkilere ışık tutabilmektedir. Bir türe ait popülasyonların demografik tarihleri, geçmiş göçler ve karışmalar da antik DNA ile etkili biçimde araştırılmaktadır. Antik DNA ile doğal seçilim de incelenebilir: Bu tip çalışmalarda örneğin pozitif seçilime tabi olan varyantların ne zaman ortaya çıkıp ne kadar hızlı yayıldıkları antik DNA sayesinde doğrudan takip edilebilir. Antik genom analizi, patojenlerin tarihi veya gömüler arasında akrabalık belirlenmesi ve sosyal yapının analizi gibi alanlarda da kullanılmaktadır. Bu konuşmada antik DNA'nın bu farklı uygulama alanlarından insan evrimsel tarihi odaklı örnekler verilecek, yeni nesil DNA dizilemeyle üretilen antik DNA verisinin nasıl işlendiği tanıtılacak, bu tip genom verisinin analizinde yaygın bir yöntem olan D-testi anlatılarak, bu test ile modern insana Neandertallardan gen akışının nasıl belirlendiği işlenecektir. Konuşmada son olarak Neolitik Dönem Anadolusunda (MÖ 11.000-6.000) nüfus hareketlerini anlamak için grubumuzun antik DNA verisi ile yürüttüğü çalışmalar tanıtılacak, antik genomların arkeolojik soruları yanıtlamak için nasıl değerlendirildiğine örnekler verilecektir.

Mesane kanserini regüle eden transkripsiyonel ağlar

Serap Erkek

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi

Giriş: Mesane kanseri, dünya çapında her yıl 400.000'den fazla kişide görülen en yaygın kanserlerden biridir ve her yıl 150.000'den fazla ölüme neden olmaktadır. Histopatolojik olarak kas invazif mesane kanseri (MIBC) ve kas invazif olmayan mesane kanseri (NMIBC) olarak sınıflandırılır. Son on yılda hem NMIBC hem de MIBC'nin mutasyonel profilini karakterize eden birkaç çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, kromatinin düzenlenmesinde görevli genlerin mutasyon oranının mesane kanserinde özellikle yüksek olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Mesane kanseri hastalarının % 80'i, en az bir epigenetik faktör için mutasyona uğrmamış olup, bu durum bu kanserde epigenetik mekanizmaların deregülasyonuna işaret etmekte ve mesane kanserini bir kromatin hastalığı yapmaktadır. Biz laboratuvarımızda mesane tümörü oluşumunda rol oynayan epigenetik mekanizmaların tanımlanması ile ilgileniyoruz.

Amaç: Bu çalışmada, NMIBC ve MIBC'ya özgü aktif kromatin bölgelerini ve transkripsiyon regülasyon ağlarını tanımlamayı amaçlamaktayız.

Yöntemler: Aktif gen regülasyon bölgelerini tanımlamak amacıyla kullanılan yöntem H3K27ac (Histon H3 üzerindeki Lizin 27'nin asetilasyonu) kromatin immünopresipitasyon dizilemedir (ChIP-seq). H3K27ac aktif kromatin bölgelerini belirlemek için kullanılan bir histon işaretidir.

Sonuçlar: Ön bulgularımız, hücrelerin invazif özellikleriyle bağlantılı olduğu bilinen CDH1, VIM, PLAT (TPA) ve RASA3 genlerinin promoter bölgelerinde MIBC ve NMIBC'de farklılık gösteren H3K27ac sinyalinin varlığına işaret etmektedir. Bulduğumuz aktif kromatin bölgelerinin hedef genlerle ilişkilendirilmesi sonrasında multi-omik verileri analiz edebilen bir algoritma kullanarak, MIBC spesifik aktif kromatin bölgelerinin regüle ettiği genlerin hücre döngüsü ve büyümesi gibi sinyal yollarında görev aldığını belirledik.

Tartışma: Projemizin sonraki aşamasında, NMIBC ve MIBC'yi karakterize eden transkripsiyon faktörlerini ve etkileşimli kromatin faktörlerini tanımlayacağız. Elde edilen

sonuçların mesane kanserine özgü yeni tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Teşekkür: Bu proje TÜBİTAK proje no: 118Z166 ile fonlanmaktadır.

MiRNomics: miRNA biyolojisi ve bilişimsel analizi

Müşerref Duygu Saçar Demirci

Abdullah Gül Üniversitesi, Biyoenformatik, Kayseri, 38080, Türkiye

Kodlayıcı olmayan RNA sınıfının küçük boyutlu üyelerinden biri olan mikro-RNA (miRNA), tek sarmallı ve yaklaşık 22 nükleotit uzunluğundadır. Gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde rol alan miRNAlar genellikle hedefledikleri mRNAlara bağlanarak translasyonun engellenmesi yoluyla çalışırlar. Virüslerden kompleks ökaryotlara kadar uzanan bir çerçevede çeşitli organizmalar, farklı hücre içi işlemleri düzenlemek için miRNAları kullanmaktadırlar. Yapılan tahminlere göre, miRNAlar memelilerdeki tüm protein kodlayan genlerin yaklaşık %30'unun aktivitelerini kontrol edebilmektedir. Ayrıca, çeşitli kanser türleri gibi birçok hastalığın tanı ve tedavisinde miRNAların etkisi araştırılmaktadır. MiRNAların deneysel tespiti zahmetli adımlar içerdiğinden ve maliyetli olma eğiliminde olduğundan, bilişimsel miRNA tahmini miRNA araştırmalarının temel bir unsuru haline gelmiştir.

Genel olarak biyoenformatik temelli miRNA tespiti için iki ana strateji vardır. Birincisi, bilinen bir miRNAnın diğer organizmalarda bulunan olası homologlarını tespit etmeye dayanan homoloji tabanlı yöntemlerdir. Bu yaklaşım yaygın olarak korunmuş miRNAlar için iyi çalışmasına rağmen, türe özgü miRNAları ayırt edebilme açısından sınırlıdır. Bu nedenle yeni miRNAların tahmini için *ab initio* yöntemlerin kullanılması tek seçenektir.

Yüzlerce farklı organizmada on binlerce miRNA deneysel olarak tespit edilmiştir. İnsan genomundan yapılan tahminlere göre yaklaşık 60 milyon olası miRNA saç tokası yapısında dizi bulunmaktadır. Bu konuşmada, farklı organizmaların verilerinden elde edilen miRNA datasının analiz edilmesi ve güvenilir sonuçlar üretilebilmesi için önerilen omics yaklaşımları anlatılacaktır.

SEÇİLMİŞ SÖZLÜ BİLDİRİLER

Altın Nanopartiküller Kullanılarak Eş Zamanlı Gen ve İlaç Taşınması

Cansu Ümran Tunç[1] ve Ömer Aydın[*1,2]

1Erciyes Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği, 38039, Kayseri, Türkiye

2 Erciyes Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (ERNAM), 38029, Kayseri, Türkiye

*** omeraydin@erciyes.edu.tr**

I-Giriş

Nanoteknoloji tabanlı çok sayıda malzeme ve yöntem tıp alanında kullanılmak üzere geliştirilmektedir. Hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılmak üzere en fazla araştırılan nanomalzemelerden biri altın nanopartiküllerdir (AuNP). Yüzey modifikasyonlarının kolaylığı ve eşsiz fiziksel ve kimyasal özellikleri sayesinde çok çeşitli uygulama alanlarına sahiptir. Nanoteknoloji alanında yaygın olarak çalışılan konulardan bir tanesi de tedavi edici ajanların kanser hücrelerine taşınmasını sağlayan sistemler geliştirmektir. siRNA molekülleri kanser genlerinin baskılanması yoluyla tedavi gerçekleştirilmesi için güçlü terapötiklerdir. Kanser tek sebebe bağlı olmayan kompleks bir hastalıktır ve birden fazla yolağı hedefleyen eş zamanlı tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı anda kanser genlerinin baskılanması ve kemoterapi uygulanması kanser tedavisinde etkili bir strateji olarak görülmektedir.

II-Amaç

Bu çalışmada kanser hücrelerinin apoptozdan kaçışına ve kemoterapinin etkinliğinin azalmasına sebep olan BCL-2 genine özgü siRNA'lar ile yüzeyi modifiye edilmiş AuNP yapılarına aynı zamanda doksorubisin kemoterapi ilacının yüklenmesi ile insan meme kanseri hücrelerine eş zamanlı gen ve ilaç taşınmasının sağlanması hedeflenmektedir. Bu yolla kanser hücrelerinin kemoterapiye verdikleri yanıtın artırılması amaçlanmaktadır.

III-Yöntemler

13 nm AuNP'ler Turkevich metodu ile sentezlenerek yüzeyleri Au:SH bağı sayesinde thiol modifiye siRNA'larla kaplanarak siRNA-AuNP yapıları hazırlanmıştır. Bu nanoyapıların üzerine doksorubisinin çift zincirli nükleik asit moleküllerine interkale olma özelliğinden faydalanılarak non-kovalent olarak doksorubisin ilacı yüklenmiştir. Yapının hücre içi alımı flüoresans spektroskopisi ile kanser hücre canlılığı üzerine etkileri ise WST-1 testi ile belirlenmiştir.

IV-Sonuçlar

Nükleik asit ve doksorubisin yüklü AuNP'lerin serbest ilaca kıyasla hücre içine daha fazla alındığı gösterilmiştir. Hazırlanan sistemin kanser hücrelerinin çoğalmasını baskıladığı ve kanser hücre canlılığını azalttığı tespit edilmiştir

V-Tartışma

AuNP'ler eş zamanlı olarak siRNA ve doksorubisin ilacının taşınmasında başarılı şekilde kullanılmıştır. Birden fazla tedavi ajanının kombine şekilde kanser hücrelerine taşınması ile tedavi veriminin artırılması sağlanmıştır.

VI-Teşekkür

Bu proje Erciyes Üniversitesi Doktora Sonrası Araştırma Projeleri (DOSAP) tarafından desteklenmektedir (Proje kodu: MAP-2020-9692).

GSK-3β ve Akt Gen Anlatımı ve Uzun Dönemli Güçlenme/Uzun Dönemli Baskılanma ile İlişkisi

Esra Tufan[1], Ezgi Aslan Gülpınar[1], Burak Tan[1], Cem Süer[1]

[1] Erciyes Üniveritesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji AnaBilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Amaç: Sinaptik plastisite formları, öğrenme ve belleğin altında yatan hücresel süreçlerin anlaşılması için yaygın olarak çalışılmaktadır. Uzun dönemli güçlenme (UDG) ve baskılanma (UDB) en sık kullanılan iki plastisite formudur. Bu formların oluşması, kinaz / fosfatazların aktivitesindeki değişmeler ile ilişkilidir; ancak kalıcı hale gelmeleri yeni protein sentezinin oluşmasını gerektirir. Bu çalışmada GSK-3β ve Akt1 genlerinin UDG ve UDB oluşturulmuş hipokampüslerdeki ekspresyon düzeyleri ölçülmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Deneyde Wistar albino cinsi 12 adet 180-200 gr ağırlığında erkek sıçan kullanıldı. Stereotaksik cihaza anestezi altında yerleştirilen sıçanların dentat girus alan potansiyelleri kaydedildi. On beş dakikalık bir bazal kaydın ardından, UDG yüksek frekanslı uyaran (YFU) protokolü ile UDB düşük frekanslı uyarım protokolü ile indüklendi. İndüksiyondan 1 saat sonra bu hipokampüsler ve UDG / UDB indüklenmemiş hipokampüs dokuları çıkartıldı. Örneklerde Akt ve GSK-3β mRNA ekspresyon seviyeleri belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro - Wilk testi ile değerlendirildi. Elde edilen veriler tek örneklem T testi kullanılarak analiz edildi. P değerleri $< 0,05$ olarak istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Akt1 gen ekspresyon seviyesi, UDG indüklenmiş hipokampüslerde, indüklenmeyenlere göre anlamlı seviyede ($p<0,05$) arttı. GSK-3β gen ekspresyon seviyesinde ise bir katlık artış bulundu ama bu artış anlamlı değildi. UDB indüklenmiş hipokampüslerde Akt1 gen ekspresyonu 1,7 kat; GSK-3β gen ekspresyonu 1,5 kat arttı ($p > 0.05$)

Sonuç: Bu bulgular, UDG ve UDB oluşumuna eşlik eden gen anlatımının bu iki plastisite formunda farklı bir kalıp sergileyebileceğini göstermektedir. Akt1 gen ekspresyonundaki, artış PI3K/Akt yolağının UDB değil ama UDG' ye katkısı olabileceğine işaret etmektedir. Ekspresyon değişikliklerinin zaman bağımlı etkilerinin anlamlı olmayan artışlardan sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Antibiyotik Dirençli ve Duyarlı Staphylococcus aureus Suşlarının Yüzeyde Zenginleştirilmiş Raman Spektroskopisi ve Temel Bileşen Analizi ile Hızlı Tespiti

Fatma Uysal Çiloğlu[1], Mahmut Tokmakçı[1], Mehmet Kahraman[2], İbrahim Halil Kılıç[3], Ömer Aydın[*1,4]

[1]Erciyes Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, 38039 Talas/Kayseri, TÜRKİYE

[2]Gaziantep Üniversitesi, Kimya Bölümü, 27310 Şehitkamil/Gaziantep, TÜRKİYE

[3]Gaziantep Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, 27310 Şehitkamil/Gaziantep, TÜRKİYE

[4]Erciyes Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (ERNAM), 38039 Talas/Kayseri, TÜRKİYE

*** omeraydin@erciyes.edu.tr**

I. Giriş

Antibiyotiklerin yaygın kullanımı, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına ve bu ilaç grubunun etkinliğinin kaybolmasına yol açmaktadır. Özellikle birden fazla ilaca dirençli gram pozitif bakterilerin artışı büyük tehdit oluşturmaktadır. Bu bakteri grubu içerisinde bulunan metisilin dirençli Staphylococcus aureus (Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, MRSA) septisemi, zatürre, septik şok gibi hastalıklardan sorumlu bir bakteri türüdür. Penisilin sınıfından bir antibiyotik olan metisiline dirençli bu bakteri türü kırk yıl önce kontrol edilebilir bir sıkıntı iken gelişen antibiyotik direncinden dolayı kırk yıl içerisinde ciddi bir halk sağlığı sorununa dönüşmüştür.

II. Amaç

Bakterilerde oluşan antibiyotik direnç gelişimini engellemenin en önemli yolu yanlış antibiyotik kullanımını önlemektir. Bunu gerçekleştirmek için bakterilerin hızlı bir şekilde tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Mevcutta kullanılan kültür temelli yaklaşım hızlı tanı için uygun değildir ve yeni yöntemlere ihtiyaç vardır. Yüzeyde zenginleştirilmiş Raman spektroskopisi (YZRS) incelenen numuneye ait 'moleküler parmak izi' içeren spektroskopik bir yöntemdir ve hızlı sonuç verir. Bu çalışmada MRSA ve metisilin duyarlı Staphylococcus aureus (Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus, MSSA)'un YZRS ve temel bileşen analizi kullanılarak hızlı ve yüksek doğruluklu bir şekilde ayırt edilmesi amaçlanmıştır

III. Yöntem

YZRS'deki zenginleşme etkisini sağlayan 50-60 nm boyundaki Ag nanoparçacıklar (AgNPs) sitrat indirgeme yoluyla sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. MRSA ve MSSA ile muamele edilen AgNPs 785 nm dalga boylu lazer ile 1 sn etkileştirilerek saçılan ışınlar ile spektrumlar oluşturulmuştur. MRSA ve MSSA'ya ait 10'ar spektrum toplanarak temel bileşen analizi uygulanmıştır.

IV. Sonuçlar

İlk üç temel bileşen kullanılarak aynı bakterinin antibiyotik dirençli ve duyarlı iki suşunun birbirinden yüksek başarı ile ayrılabildiği gösterilmiştir. Sonuç olarak YZRS ve temel bileşen analizi birlikte S. auresus suşlarının hızlı teşhisini %100'e yakın başarı oranı ile yapabilmektedir.

V. Tartışma

Yapılan çalışmada bakterilerdeki antimikrobiyal direncin YZRS ve çok değişkenli analiz teknikleri ile belirlenebilmesi için literatürdeki çalışmalara göre tekrarlanabilirliği daha yüksek spektrumlar elde edilmiştir. Bakterilerin suş düzeyinde ayrılabilmesi için YZRS'nin yüksek tekrarlanabilirlik göstermesi klinik uygulamalar açısından umut vaat edicidir.

Cc2d1a Otistik Fare Modeli Serebellum Dokusunda Otofajik Belirteçlerin Rolü

Halime DANA[1,2], Elif Funda ŞENER[1,2] , Reyhan TAHTASAKAL[1,2], Ecmel MEHMETBEYOĞLU[1,2], Zeynep YILMAZ[1,2], Esra TUFAN2, Nesrin Delibaşı Kökçü[1,2], Serpil TAHERİ[1,2], Zuhal HAMURCU[1,2], Kezban KORKMAZ BAYRAM[2], Arslan BAYRAM3, Yusuf ÖZKUL[2,4]

[1] Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

[2] Erciyes Üniversitesi Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri

[3] Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

[4] Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri

GİRİŞ: Otizm, otizm spektrum bozukluklarının (OSB) bir alt grubudur, yaşamın ilk üç yılında ortaya çıkan semptomlarla birlikte oldukça heterojendir. Otizmin patofizyolojik ve genetik mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Serebellumdaki bozuklukların otuz yıldan fazla bir süredir otizmde rol oynadığı bilinmektedir. Serebellum; dil ve iletişim, sosyal etkileşimler, basmakalıp davranış, motor aktivite ve motor koordinasyon ve daha yüksek bilişsel işlevler de dahil olmak üzere otizmde bozulan süreçlerin çoğu ile ilişkilendirilmiştir. Otofaji; majör sitozolik bileşenlerin lizozomda parçalanmasını kapsayan, mayalardan memelilere kadar pek çok canlıda iyi derecede korunmuş bir hücre ölüm mekanizmasıdır.

AMAÇ: Son yıllarda, otofaji ve nöropsikiyatrik hastalıklar arasında bir bağlantı olup olmadığı araştırılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda iki farklıCc2d1a knock-out fare modelinde (hem normal hem de heterozigot genotipli) OSB benzeri davranışların ve otofajik belirteçlerin transjenerasyonel kalıtımını araştırdık.

YÖNTEM: Çalışmamızda; Cc2d1a knock-out ve Cc2d1a geni için normal genotipe sahip Balb-C ırkı fareler kullanılarak iki nesil boyunca takip edildi ve genotipleri belirlendi. Her gruptan 5 erkek ve 5 dişi fare iki aylık olunca açık alan davranış deneyleri yapıldı ve sonrasında servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanarak serebellum dokuları alındı. Real time PCR analizi ile otofajinin ana belirteçleri olan Beclin ve LC3 genlerinin ekspresyon düzeyleri belirlendi. Tüm laboratuar çalışmaları Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi'nde (GENKÖK) yapıldı.

SONUÇ: Her nesildeki ve her iki gruptaki dişi ve erkek fare serebellum dokularında LC3 ekspresyon seviyeleri kontrollere ve birbirlerine göre anlamlı azalışlar göstermiştir. Beclin ekspresyon seviyeleri ise kontrollere ve birbirlerine göre dişilerde anlamlı şekilde artarken erkeklerde anlamlı azalmalar gözlenmiştir.

TARTIŞMA: Literatürde bu fare modelinde araştırmalar bulunmamaktadır. Bulgularımız CC2D1A'nın otofajide yeni bir biyolojik yolak olarak görev yaptığına dair kanıtlar sunmaktadır. Cc2d1a fare modelinde nöronal otofajinin normalden farklı düzenlendiğini ve cinsiyet farklılığı gösterdiğini, farklı beyin dokularındaki etkinin daha geniş çapta araştırılmasını önerebiliriz.

TEŞEKKÜR: Bu çalışma TÜBİTAK 117S423 nolu proje tarafından desteklenmektedir.

Nanoyapılandırılmış-Organojel Lipit Taşıyıcı Sistemler; Gamma-orizanol & Beta-sitosterol Jelatör Karışımının Beta-karotenin Biyoyararlanımı Üzerine Etkisi

Kübra Şişlioğlu[1], David Julian McClements[2], İhsan Karabulut[3]

[1] Fırat Üniversitesi, Elazığ, Türkiye

[2] University of Massachusetts, Amherst, USA

[3] İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye

Lipit yapılı taşıyıcı sistemler genel olarak yağda çözünen aktif bileşiklerin biyo-yararlanım oranlarını artırmak amacıyla geliştirilmiş sistemlerdir. Bu sistemler sindirilebilir yağlarla oluşturulmalarından dolayı, ince bağırsak fazında oluşan aktif bileşiklerin taşınmasını sağlayan emilebilir misel miktarını artırarak biyo-yararlanım oranlarını iyileştirirler. Bilinen lipit taşıyıcı sistemler; lipozomlar, nanoemülsiyonlar, katı lipit nanopartiküller (KLN) ve nano-yapılandırılmış lipit taşıyıcı sistemler (NLTS) olup, NLTS'ler, geliştirilmiş en güncel sistemlerdir. NLTS'ler katı ve sıvı yağların karışımının emülsüfiye edilmesiyle oluşturulurlar. Katı lipit oranı NLTS'lerde kısmen azaltılmış olsa da doymuş yağ asitlerini içermesi kardiyovasküler hastalıklar açısından olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Bu amaçla doymuş yağlar yerine yağların organojelasyonla yapılandırılmasını sağlayan gama-orizanol & beta-sitosterol jelatör karışımı kullanılarak organojel nanopartiküllerin oluşturulması önerilmiştir. Gama-orizanol ve beta-sitosterol molekülleri kendiliğinden birleşimle üç boyutlu fibril ağlar oluşturarak sıvı yağın bu ağlar içersinde immobilizasyonunu sağlar, böylece yağlara yarı katı bir fiziksel özellik kazandırırlar.

Bu çalışmada organojel NLTS örnekleri; gama-orizanol & beta-sitosterol (4:3) ve beta-karotenin pirinç kepeği yağında sıcaklıkla (90ºC) karışması sağlanarak hazırlanan yağ fazının, aynı sıcaklığa getirilen Quillaja saponin içeren su fazı ile emülsüfiye edilmesiyle hazırlanmıştır. Emülsiyon oluşumu için her iki faz kabaca homojenize edildikten sonra mikrosıvılaştırıcıdan geçirilmiş, nano boyutta su içinde yağ emülsiyonları elde edilmiştir. %15 ve %30 oranlarında jelatör karışımı içeren ve kontrol olarak sadece pirinç kepeği yağı ile hazırlanan emülsiyonların simule edilmiş in vitro sindirim sistemi koşullarında partikül boyutu, partikül yükü ve mikroyapısal özelliklerindeki değişimler incelenmiştir. Sonuç olarak %15 jelatör karışımı içeren organojel NLTS örneğinin ağız fazından ince bağırsak fazına değişime uğramadan ulaşabildiği ancak %30 jelatör karışımı içeren örneğin stabilitesini koruyamadığı gözlemlenmiştir. En yüksek biyoyararlanım oranı %15 jelatör karışımı içeren örnek için ölçülmiş, in vitro sindirim koşullarında partikül stabilitesinin yüksek biyoyararlanım oranı üzerinde önemli düzeyde etkisinin olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışma Tübitak 2214-A Doktora Sırası Araştırma Bursu kapsamında desteklenmiştir.

A549 Akciğer Kanseri Hücre Hattında Yeni 4-Hidroksibenzoik asit Hidrazit-Hidrazon Türevlerinin Anti-kanser Aktivitesi

Pınar Atalay[1], Muhammed İhsan Han[2], Nalan İmamoğlu[1], Ş. Güniz Küçükgüzel[3]

[1] Eczacılık Temel Bilimleri ABD, Eczacılık Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye

[2] Farmasötik Kimya ABD, Eczacılık Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye

[3] Farmasötik Kimya ABD, Eczacılık Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Giriş: Kanser, dünyada ölüm nedeni olarak kalp damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almakta olup, insan sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Dünya genelinde, en sık görülen kanser türü olan akciğer kanserinin tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçların etkilerinin sınırlı olması ve fazla sayıda yan etkilerinin bulunması gibi nedenlerden dolayı, yan etkilerini azaltmaya yönelik, anti-tümör etkinlikleri yüksek olan yeni ve daha güçlü anti-kanser ajanlarının geliştirilmesinin gerekliliği bilinmektedir.

Amaç: Kanseri durdurucu veya önleyici bir molekül bulunmamaktadır. Mevcut kemoterapötiklerin ciddi yan etkileri vardır. Bilim dünyasında sağlık alanındaki ilerlemelerle beraber antikanser aktiviteye sahip yüksek etkili, az yan etkili yeni moleküllerin geliştirilmesi büyük önem kazanmaktadır. Bu çalışmada insan akciğer kanseri (A549) hücrelerinde yeni 4-hidroksibenzoik asit hidrazit-hidrazon türevlerinin anti-kanser etkileri ilk kez araştırılmıştır. Böylece kanser tedavisine kazandırılacak bir kemoterapötik geliştirmek bu çalışmanın en büyük amacını oluşturmaktadır.

Yöntem: Başlangıç molekülü olarak seçilen etil-4-hidroksi benzoat'ın etanolik ortamda hidrazin-hidrat varlığında ısıtılmasıyla 4-hidroksibenzoik asit hidraziti (1) elde edilmiştir. Elde edilen hidrazit bileşiği üzerinden etanolik ortamda çeşitli aromatik aldehitlerle yeni hidrazit-hidrazon türevleri olarak 9 adet molekül (2a-j) sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen moleküller FT-IR ve 1H-NMR spektroskopik yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Sentezlenen moleküllerin, 24 saatlik inkübasyon sonucunda A549 hücrelerinin canlılığı üzerine etkileri MTT (metil tiyazol tetrazolyum) yöntemi ile doza bağlı olarak analiz edilmiş ve incelenen moleküllerin IC50 değerleri tespit edilmiştir.

Sonuç: A549 hücrelerinin gittikçe artan konsantrasyonlardaki yeni 4-hidroksibenzoik asit hidrazit-hidrazon türevleri ile 24 saatlik inkübasyonu sonucunda, 2a, 2b, 2c, 2d, 2f, 2g, 2h moleküllerine ait IC50 değerlerinin 100 µM'dan yüksek olduğu, ancak sentezlenen moleküller arasından 2e ve 2j moleküllerinin sırasıyla 72.48 µM ve 51.13 µM'lık IC50 değerleri ile 100 µM'ın altında olduğu tespit edilmiştir.

Tartışma: Bu çalışmada sentezlenen ve yapı-aydınlatma çalışmaları gerçekleştirilen moleküllerin antikanser aktiviteleri tespit edilmiştir. 2e ve 2j moleküllerinin IC50 değerleri anti-kanser aktivite açısından anlamlı bulunmuştur. Bu veriler, çalışmanın devamında yapılması planlanan moleküler mekanizma araştırmaları ve in vivo çalışmalar açısından öncü niteliğindedir.

Manyetik Rezonans Görüntülemesi için Geliştirilen Çift-modlu T1 ve T2 Kontrast Ajanı: Kübik Demir Oksit Nanoparçacıklar

Zeliha Soran-Erdem[1,2,*], Akbar Alipour[2], Mustafa Utkur[2], Vijay Kumar Sharma[2,5],Oktay Algin[3], Emine Ulku Saritas[1,4], Hilmi Volkan Demir[2,5]

1 Mühendislik Bilimleri Bölümü, Abdullah Gül Üniversitesi, Kocasinan, 38080, Kayseri, Türkiye

2 Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Bölümü, Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi (UMRAM), Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM), Fizik Bölümü, Bilkent Üniversitesi, Çankaya, Ankara, 06800, Türkiye

3 Radyoloji Bölümü, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 06800, Türkiye

4 Nörobilim Programı, Sabuncu Beyin Araştırma Merkezi, Bilkent Üniversitesi, Çankaya, Ankara, 06800, Türkiye

5 LUMINOUS! Yarıiletken Aydınlatma ve Ekran Mükemmellik Merkezi, Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Fakültesi, Matematiksel ve Fiziksel Bilimleri, Nanyang Teknoloji Üniversitesi, Singapur, 639798, Singapur

*** İletişim: zeliha.soranerdem@agu.edu.tr**

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), gerçek zamanlı medikal görüntülemeye izin veren ve çeşitli hastalıkların teşhisinde kullanılan önemli bir görüntüleme sistemidir [1]. Kontrast maddeleri, ilgili bölgedeki doku ile arka plan arasındaki kontrast farkını artıran malzemeler olup; MRG sistemlerinin hassasiyeti ve elde edilen görüntü kalitesi, kullanılan kontrast maddelerinin özellikleri ile yakından ilişkilidir. Bu amaçla, MRG için gadolinyum-bazlı pozitif kontrast ajanları (T1-ağırlıklı) veya süperparamanyetik demir oksit nanoparçacık (DO-NP)-bazlı negatif kontrast ajanları (T2-ağırlıklı) kullanılmaktadır. T1-ağırlıklı görüntüleme sonucu elde edilen görüntülerde ilgili bölge beyaz görünürken; T2-ağırlıklı görüntülemede ilgili bölge siyah görünmektedir. Koyu kontrast nedeniyle ilgili bölge artifakt siyahlıklarla karıştırılabilmekte ve bu da yanlış tanılara neden olabilmektedir [2]. Bu nedenle, hem T1- hem de T2-ağırlıklı (çift-modlu) görüntülemeye olanak veren kontrast maddelerinin tasarımı, daha doğru tanı için oldukça önemlidir. Bu çalışmamızda, küp ve küre olmak üzere farklı şekillerde ve 7, 11 ve 14 nm olmak üzere farklı boyutlarda DO-NP'ler sentezlenmiştir. Bu parçacıkların Geçirimli Elektron Mikroskobu ile yürütülen yapısal analizleri, DO-NP'lerin boyutlarının homojen dağılıma sahip olduğunu göstermiştir. 3T MR cihazı ile relaksivite değerleri ölçülerek ve fantom analizleri yapılarak yürütülen manyetik analizler sonucunda ölçülen 6 farklı gruptaki DO-NP'lerden 11 nm boyutta ve kübik şekildeki DO-NP'lerin (cDO-NP) en iyi manyetik özelliklere sahip olduğu ve aynı zamanda çift-görüntülemeye uygun olduğu görülmüştür. Sitotoksisite testleri, silika ile kaplanarak suya geçirilen 11 nm cDO-NP'ler ve L929 fare hücre hattı ile 24 saat sürdürülmüş, yapılan Alamar Blue testi sonucu 100 μg Fe mL−1 konsantrasyonda bile toksisite gözlenmemiştir. Son olarak, yine silika kaplı cDO-NP'lerin in vivo görüntülemesi çalışılmış; bu amaçla, anestezi altındaki Sprague Dawley sıçanlarına 1 mg/kg silika kaplı cDO-NP'lar enjekte edilmiş ve konsantrasyondaki farklılıkların tespit edilebilmesi için enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrasında belirli aralıklarla görüntülemeler yapılmıştır. Enjeksiyondan 70 dakika sonra alınan in vivo T1- ve

T2-ağırlıklı görüntülerde, cDO-NP'lerin kontrastının sırasıyla %64 ve %48 iyileştirildiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışma ile cDO-NP'lerin çift-modlu MRG görüntüleme ajanı olarak umut vadettiği gösterilmiştir.

Referanslar:

[1] H. Bin Na et al., Adv. Mater., 2009, 21, 2133–2148.

[2] Z. Zhao et al., Nat. Commun., 2013, 4, 2266.

[3] A. Alipour, Z. Soran-Erdem et al., Mag. Res. Imaging, 2018, 49, 16–24.

SEÇİLMİŞ POSTERLER

Sinamik Asit-Piridin Asetik Asit Hibrit Bileşiğinin Histon Deasetilaz 6 Enzim İnhibitörü Olarak Moleküler Modelleme Çalışmaları

İsmail AKÇOK[1]

[1] *Biyomühendislik Bölümü, Yaşam ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Abdullah Gül Universitesi, Kayseri, Türkiye*

Giriş: Doğal bileşikler çok uzun zamandan beri birçok hastalığın tedavisi için ve yeni ilaçların keşfi için zengin bir kaynak oluşturmuşlardır. 1940 yılından 2014 yılının sonuna kadar geçen sürede FDA tarafından onaylanmış olan 175 küçük moleküllü antikanser ilaçların yüzde 49'unun doğal bileşikler ya da doğal bileşiklerden yola çıkılarak üretilmiş türevleri oluşturmaktadır (Newman ve Cragg, 2016). Bu doğal bileşiklerden bir tanesi de sinamik asittir. Sinamik asit ve türevleri zeytin, çeşitli meyveler, kahve çekirdeği ve sebzeler gibi bir çok doğal kaynaktan elde edilebilen, antienfulamatuar, antioksidan, antifungal, antibakteriyel, ve antikanser gibi çeşitli biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir (Cai vd., 2019; Guzman, 2014; T. C. Lima vd., 2018). En çok bilinen doğal sinamik asitlerden bazıları kumarik asit , kafeik ait, sinapik asit olarak sayılabilir. Literatürde çok fazla sayıda doğal kaynaklardan izole edilmiş ve ya laboratuvarda sentezlenmiş sinamik asit türevlerinin antikanser aktivitelerinin incelendiğini bilinmektedir.

Amaç: Piridin karboksilik asitler yapılarında piridin halkası ve karboksil grubu içerirler. Bu gruba ait en çok bilinen bileşikşer pikolinik asit, nikotinik asit (niasin, vitamin B3) ve izonikotinik asittir. Bu doğal bileşiklerin de antikanser aktivite gösterdikleri literatürde mevcuttur.Piridin asetik asitler ise yapısal olarak piridin karboksilik asitlere çok benzemekte olup yapılarında piridin halkası ve asetik asit grubu içermektedir. Piridin asetik asit ve türevlerine ait biyolojik aktivite çalışmalarına pek rastlanılmamaktadır.

Bir tip 2b enzimi olan HDAC6, çinkoya bağımlı on bir HDAC arasında yapısal ve işlevsel olarak benzersizdir. İki bağımsız fonksiyonel katalitik domain ve ubikuitine proteinlerin bağlanmasından sorumlu bir C-terminal çinko parmak motifine sahip tek HDAC enzimidir. ikinci katalitik bölgenin HDAC6'nIn ana fonksiyonel alanı olduğu gösterilmiştir. Enzim başlangıçta tubulin deasetilaz olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, korttakin, peroksiredoksinler ve Hsp90 gibi düzenleyici işlemlerde yer alan diğer histon dışı proteinlerin işlevini modüle eder. HDAC6 otoimmün bozukluklar, enflamasyon, nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda rol oynar. Özellikle, ilk seçici HDAC6 inhibitörü olan ricolinostat (ACY-1215, Şekil 2), son zamanlarda multipl miyelom ve lenfoid malignitelerinin tedavisi için faz II klinik çalışmalara girmiştir. Sonuç olarak yeni, güçlü ve seçici HDAC6 inhibitörlerinin keşfi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmamızda yapısında sinamik asit ve piridin asetik asit gibi iki doğal biyolojik aktif bileşiği bir arada bulunduran hibrit bir bileşiği dizayn edildi ve potansiyel HDAC6 enzim inhibisyon etkisi docking (kenetlenme) çalışmaları ile belirlendi.

Yöntem: Docking hesaplamaları, DockingServer (Bikadi, Hazai, 2009) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. MMFF94 kuvvet alanı (Halgren, 1998) hibrit bileşiğin (IA-1) DockingServer kullanılarak enerji minimizasyonu için kullanıldı. Ligand atomlarına gasteiger kısmi yükleri eklendi. Polar olmayan hidrojen atomları birleştirildi ve dönebilen bağlar tanımlandı. Kenetlenme hesaplamaları 2wd3 - LYASE protein modeli üzerinde gerçekleştirildi. AutoDock araçları yardımıyla esansiyel hidrojen atomları, Kollman birleşik

atom tipi yükler ve solvasyon parametreleri eklendi (Morris, Goodsell ve ark., 1998). Autogrid programı kullanılarak 20 × 20 × 20 Å ızgara noktalarının ve 0.375 Å aralığının afinite (ızgara) haritaları oluşturulmuştur (Morris, Goodsell ve ark., 1998). Van der Waals ve elektrostatik terimlerin hesaplanmasında sırasıyla AutoDock parametre seti ve mesafeye bağlı dielektrik fonksiyonlar kullanılmıştır. Yerleştirme simülasyonları Lamarckian genetik algoritması (LGA) ve Solis & Wets yerel arama yöntemi kullanılarak yapıldı (Solis and Wets, 1981). Ligand moleküllerinin başlangıç pozisyonu, oryantasyonu ve torsiyonları rasgele ayarlandı. Her kenetlenme deneyi, maksimum 250000 enerji değerlendirmesinden sonra sona erecek şekilde ayarlanmış 10 farklı çalışmadan türetilmiştir. Popülasyon büyüklüğü 150'ye ayarlandı. Arama sırasında 0.2 Å öteleme adımı ve 5 kuaterniyon ve burulma adımları uygulandı.

Sonuç ve Tartışma: Bu çalışmada HDAC6 enzimi ile yeni bir ligand tasarımım olan sinamik asit-piridin asetik asit hibrit bileşiğinin kenetlenme (docking) çalışmaları yapılmıştır. DockingServer kullanılarak gerçekleştirilen hesaplamalarda HDAC6 enzimi ile sinamik asit-piridin asetik asit hibrit bileşiğinin bağlanma enerjisi –4.95 kcal/mol olarak, toplam enerji ise –8.00 kcal/mol olarak bulunmuştur. Hedef enzim ve bileşik arasındaki hidrojen bağı etkileşimi sadece iki aminoasitte görülmektedir (ARG47 ve TYR76). TYR81'de polar etkileşim görülürken, TRP35, TYR48, TRP74, MET53, ILE69'da ise hidrofobik etkileşimler incelenmiştir.

Elimizdeki bu veriler ışığında ve referans molekülün yapısı da göz önünde bulundurulduğunda, oluşturmak istediğimiz lider molekülde birtakım değişiklikler yapılması durumunda daha aktif bir molekül elde edilmesi mümkün olabilecektir. Örneğin, iki aktif molekülümüzü birbirine bağlayan bağlaçtaki karbon sayısı artırılabilir, sinamik asit yapısındaki stiril grubu ile fenil grubunun değiştirilmesi ile hidrofobik etkileşimler artırılabilir. Piridin grubunun bağlı olduğu karbon atomuna bir başka aromatik grubun eklenmesi de mevcut hidrofobik etkileşimleri artırabilecektir.

Bu ve benzeri değişiklikleri yaparak bir kütüphane oluşturmak ve *in-vitro* çalışmalar ile destekleyerek bir yapı-aktivite ilişkisi oluşturulması açısından bu çalışma öncü çalışma niteliğinde olacaktır.

Ultrason-aktif Altın Nanokonların Geliştirilmesi

Bilgi Kip [1], Ömer Aydın* [1, 2]
[1]Erciyes Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Kayseri, 38039, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (ERNAM), Kayseri, 38039, Türkiye
* omeraydin@erciyes.edu.tr

I-Giriş

Nanoteknoloji ve nanomalzemelerin gelişmesi kanserde yeni tedavilerin ortaya çıkmasına olanak sağlamaktadır. Nanoteknoloji temelli tedavi stratejileri kanser araştırmalarında oldukça fazla yer bulmaktadır. Akustik enerjiyi ısıya dönüştürebilme özelliğine sahip yeni ve etkili ultrason-aktif nanoparçacıklar, kanser tedavisi için kullanılabilme potansiyeline sahiptir. Tıpta akustik enerji üretiminde kullanılan terapötik ultrason (TUS) tedavisi, invaziv değildir ve doku içerisindeki penetrasyonu fazladır. Bu özellikleri ile fototermal terapi, radyofrekans terapi, manyetik alan terapi gibi diğer harici tetikleyicilere kıyasla daha avantajlıdır. Ultrason tedavisi, akustik enerjiyi ısıya daha verimli dönüştürebilmek ve akustik enerjinin biyolojik etkilerini kontrol edebilmek için kanser dokusunda ultrason-aktif nanoparçacıklara ihtiyaç duymaktadır. Hedef bölgede sıcaklığın artması hücrelerin ablasyonuna ardından da hücre ölümlerine yol açmaktadır. Kanser dokuda ihtiyaç duyulan sıcaklığa dayalı toksisiteyi oluşturabilen TUS cihazı ile kanser dokusunun akustik enerjiyle ablasyonunda kullanılabilecek ultrason-aktif altın nanokonların (AuNC) hazırlanması önemlidir.

II-Amaç

Bu çalışmada akustik enerjiyi ısıya dönüştürme verimliliğini artıran ve akustik enerjinin biyolojik etkilerini kontrol etmeyi sağlayan yeni ve etkili AuNC geliştirilmesi amaçlanmıştır.

III-Yöntemler

Külah formunda, geniş yüzey alanına sahip, küçük boyutlu (50-150 nm) AuNC'lar yağ içinde su emülsiyon (oil-in-water emulsion) protokolüne göre hazırlanmıştır. İki fazlı hazırlanan karışımın 90 dakika sonikatörde bekletilmesiyle homojen hal alması sağlanmıştır ve reaksiyon sonucunda elde edilen AuNC'ların karakterizasyonu TEM, SEM-EDX ve zeta-sizer kullanılarak yapılmıştır. Sentezlenen AuNC'ların akustik özelliği TUS kullanılarak test edilmiştir. Sıcaklık değişimini kontrol edebilmek için tavuk eti kullanılmıştır. Sıcaklık değişimi termal kamera ve dijital termometre ile takip edilmiştir.

IV-Sonuçlar

TUS cihazı sürekli dalga modundayken (duty cycle %100, 1 MHz, 2 W/cm^2) kontrol grubunda sıcaklık değişimi üç dakika içinde ilk sıcaklığının % 77.70'i kadar artış gösterirken saf suda bekletilen AuNC'lar içeren deney grubunda üç dakika içinde ilk sıcaklığının % 242.85'i kadar sıcaklık artışı gözlenmiştir. TUS cihazı darbeli sinyal modundayken (duty cycle %10, 1 MHz, 2 W/cm^2) kontrol grubunda sıcaklık değişimi beş dakika içinde ilk sıcaklığının % 12.43'ü kadar artış gösterirken saf suda bekletilen AuNC'lar içeren deney grubunda beş dakika içinde ilk sıcaklığının % 53.13'ü kadar artış gözlenmiştir.

V-Tartışma

Hazırlanan AuNC'ların ultrason etkisi ile etkin bir şekilde sıcaklığı artırdığı gösterilmiştir. Sentezlenen nanoyapılar kullanılarak kanser tedavisinde yenilikçi ve ileri teknoloji tedavi stratejileri geliştirilmesi mümkündür.

siRNA Taşıyan Ultrason-Aktif Akıllı Nanoparçacıkların Geliştirilmesi

Ümmü Gülsüm YILMAZ[1], Dilek KANARYA[1], Ezgi KARACA[2], Erhan DEMİREL[2], Cansu Ümran TUNC[3], Waleed MUSTAFA[2], Yasemin YUKSEL DURMAZ[2], Ömer AYDIN*[1,3]

[1]*Erciyes Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (ERNAM), Kayseri, 38039, Türkiye*
[2]*İstanbul Medipol Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği, 34810, Türkiye*
[3]*Erciyes Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği, Kayseri, 38039, Türkiye*
**omeraydin@erciyes.edu.tr*

i-Giriş

Gen-tabanlı tedaviler, kanser başta olmak üzere çeşitli hastalıkların gen ekspresyonunu manipüle ederek tedavilerine olanak sağlamaktadır. siRNA, kansere bağlı genlerin düzenlenmesi için güçlü bir araçtır. siRNA'ların terapötik etkinliğini gösterebilmesi için nükleaz stabilitesi, endozomdan/lizozomdan kaçış, ilgili dokuda birikim, hücre membranından geçmesi gibi biyolojik bariyerleri aşarak hücre sitoplazmasına ulaşması gerekmektedir. Bu bariyerlerin aşılması amacı ile çok çeşitli taşıma sistemleri tasarlanmaktır. Bahsedilen bu bariyerleri aşmak ve etkin gen gönderimi sağlayabilmek için terapötik ultrasona dayalı taşıyıcıların tasarlanması ile siRNA moleküllerinin hücre içerisine etkin bir şekilde hipotezini kurmaktayız.

ii-Amaç

Bu çalışmada ultrason-aktif, pH'ye duyarlı, biyouyumlu, gen taşıyabilme yeteneğine sahip nanoparçacık geliştirmek; ultrasonun gen trasnfeksiyonunu arttırdığını göstermek, *in vitro* şartlarda test etmek amaçlanmaktadır.

iii-Yöntemler

ATRP reaksiyonuyla alkin fonksiyonlu pH'ye-duyarlı başlatıcı üzerinde hidrofobik HMA, pH`ye-duyarlı DMAEMA ve katyonik TMAEMA monomerleriyle gazdan arındırılmış inert ortamda (P(HMA-*ko*-DMAEMA-*ko*-TMAEMA) sentezlenmiştir. Ardından alkin-azit *"click"* reaksiyonuyla FDA-onaylı ana taşıyıcımız β-siklodekstrin'in (β-CD) primer yüzüne siRNA'yla kompleksleşecek katyonik kopolimer aşılanmıştır. Hazırlanan sistemin ultrason aktifliği ikincil yüzdeki hidrofobik iç kavitesine, hidrofobik-ultrason-aktif perflorohekzan molekülünün "konuk-konak" etkileşimiyle yerleştirilmesi ile sağlanmaktadır. Taşıyıcı, ^{1}H-NMR, DLS, SEM, jel-elektroforez, GPC, FTIR ve TGA yöntemleri ile karakterize edilmiştir.

iv-Sonuçlar

siRNA taşıyabilme özelliğindeki, 26,5 kDA olan kopolimer başarıyla sentezlenmiştir. Bu kopolimerler β-CD'nin üzerine 7 tane olacak şekilde aşılanmıştır. Taşıyıcı sistem ile siRNA'nın N/P (Amin/Fosfat) oranına dayalı kompleksleşme verimi agaroz jel elektroforezi kullanılarak incelenmiş, etkin kompleksleşme oranının 2/1 olduğu gösterilmiştir. Boş nanoparçacık yaklaşık 300 nm iken siRNA ile kompleksleşmiş nanoparçacıklar 150 nm civarında elde edilmiştir.

v-Tartışma

Geliştirilen akıllı nanoparçacık; β-CD bazlı, PFH içeren ve genetik malzeme taşıyan ilk nanoparçacık özelliğindedir. İlk kez biyolojik bariyerleri aşabilmek için üçlü mekanizma; hidrofobik etki, proton-sünger-etki ve ultrason beraber kullanılmıştır.

vi-Teşekkür

Bu çalışma TÜBİTAK 2515, Cost Aksiyonu CA17103 kapsamında (**No:118Z952**) desteklenmektedir.

Cryptosporidium parvum Ookistlerinin Yüzeyde Zenginleştirilmiş Raman Saçılması (SERS) ile İncelenmesi

Afra Hacer ARSLAN[1], Fatma UYSAL ÇİLOĞLU[2], Ümmügülsüm Yılmaz[2], Emrah Şimşek[3], Ömer AYDIN*[1]

[1] Erciyes Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Kayseri, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi, Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (ERNAM), Kayseri, Türkiye
[3]Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Kayseri, Türkiye
[4]Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye
omeraydin@erciyes.edu.tr

Giriş

Dünya çapında her yıl yaklaşık olarak 3,4 milyon insan su kaynaklı hastalıklardan hayatını kaybetmektedir (www.who.int). *Cryptosporidium* türleriden biri olan *C. parvum* da bu hastalıklara neden olan önemli etmenlerden bir tanesidir[1]. *C. parvum* ookist türü insan ve hayvan sağlığı açısından tehlike arz eden, hayvanlardan insanlara kolaylıkla geçebilen zorunlu hücre içi protozoonlardır. Bu parazitlerin enfekte olduğu insanlarda başta ishal vakaları görülmekle birlikte kusma, ateş ve karın ağrısı gibi belirtiler oldukça yaygın görülmektedir.[2] Erken tanı, cryptosporidiosis'in geniş alanlara yayılmasının önlenmesinde büyük öneme sahiptir.

Amaç

C. parvum ookistlerinin özellikle su kaynaklarından DNA izolasyonuna gerek kalmadan basit karıştırma yöntemli etiketsiz yüzeyde zenginleştirilmiş Raman saçılması (SERS) tekniği kullanarak tespiti ve karakterizasyonu amaçlanmıştır.

Yöntem

50-70 nm arası gümüş kolloidal NP'lar Lee and Msisel metoduyla sentezlendi ve filtrelendi. Sentezlenen gümüş NP'ların karakterizasyonu DLS, UV-Abs, SEM ile yapıldı. *C. parvum* ookistler ile *E. coli* bakterileri 4X kolloidal gümüş nanoparçacıklarla sırasıyla 5µl (1000000/mL) *C. parvum*/5 µl NPs ve ayrı ayrı 5µl *E. coli- S. aureus*/100µl NPs oranları olacak şekilde karıştırıldı. Daha iyi bir sonuç alınması için C. parvum örnekleri 5 kat seyreltildi. Örneklerin Raman spektrumu 532 nm dalgaboyu lazer kullanılarak toplandı. Diğer bir ishal etkeni olan *E. coli ve S. aureus* bakterilerinden de kontrol grubu olarak SERS spektrumları alındı. *C. parvum* ve bakterilerin spektrumları arasındaki farklılıklar gösterildi.

Sonuç

675 cm^{-1}**,** 732 cm^{-1}, 804 cm^{-1},1331 cm^{-1}, 1352 cm^{-1} ve 1448 cm^{-1} Raman peaklerinde farklılıklar ortaya konulmuştur. Peakler sırasıyla guanin, adenin, sitosin, CH_2 deformasyonu, triptofan ve lipid yapılara aittir. Elde edilen bu peak farklılıklarına bakılarak, yürüttüğümüz çalışma ile etiketsiz SERS tekniği kullanılarak sudan C. *parvum*un tespiti başarı ile gerçekleştirilmiştir.

Tartışma

Criptosporidiosis'in erken tanısı ile hastalık etkenlerinin yayılmasının önüne geçilebilineceği ve bununla birlikte oluşturulacak tedavi planıyla criptosporidiosis sebep olduğu tahribatların önlenebileceği düşünülmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 9775 no'lu proje kapsamında desteklenmektedir.

Kaynaklar

1. Painter, J.E., et al., *Cryptosporidiosis surveillance—United States, 2011–2012*. Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries, 2015. **64**(3): p. 1-14.
2. Bouzid, M., et al., *Cryptosporidium pathogenicity and virulence.* Clinical microbiology reviews, 2013. **26**(1): p. 115-134.

CRISPR Plazmitinin *"Akıllı"* Nanoparçacıklar ile Taşınımı

Dilek KANARYA[1], Ümmü Gülsüm YILMAZ[1], Ezgi KARACA[2], Erhan DEMİREL[2], Cansu Ümran TUNC[3], Yasemin YÜKSEL DURMAZ[2], Özgür Tataroğlu[4], Ayca Zeynep İlter[4], Ömer AYDIN*[1,3]

[1]*Erciyes Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (ERNAM), Kayseri, 38039, Türkiye*
[2]*İstanbul Medipol Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği, İstanbul, 34810, Türkiye*
[3]*Erciyes Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği, Kayseri, 38039, Türkiye*
[4]*İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloj A.B.D., 34010, İstanbul, Türkiye*
** omeraydin@erciyes.edu.tr*

I. Giriş

Kanser, hücrelerde mutasyonların birikmesi neticesinde kontrolsüz üreme karakterindedir. Kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurmak ve diğer sağlıklı dokulara metastazına engel olabilmek için yenilikçi gen tedavi stratejileri oldukça önemlidir. Gen tedavi yöntemleriyle, kanser metabolizmasına gen seviyesinde müdahale edilerek hastalığın tedavisini gerçekleştirmek için çalışmalar yürütülmektedir. Buna en iyi verilebilecek örnek CRISPR/Cas9 teknolojisinin etkili ve kolay gen aktarımı sağlaması ile biyomedikal araştırmalarda ve terapötik uygulamalarda kullanılmasıdır. Gen ekleyici kompleksin hücre içine taşınması genel olarak viral tabanlı taşıyıcılarla gerçekleştirilmektedir. Fakat immün yanıta sebep olmaları gibi yan etkileri nedeniyle alternatif yöntemlere ihtiyaç vardır ve Nanotıp sahip olduğu avantajlardan dolayı CRISPR/Cas9 taşınımı için önemli adaylardan biridir.

II. Amaç

Bu çalışmanın amacı; geliştirdiğimiz nanoformulasyonla plazmitlerin hücre çekirdeğine girip, ilgili genin susturma işlemlerini etkin olarak gerçekleştirmesidir. pH'ye duyarlı, biyouyumlu, gen taşıyabilme yeteneğine sahip nanoparçacık geliştirmek ve hazırlanan yapıyı *in vitro* şartlarda test etmek hedeflenmektedir.

III. Yöntemler

ATRP reaksiyonuyla alkin fonksiyonlu pH'ye-duyarlı başlatıcı üzerinde hidrofobik HMA, pH`ye-duyarlı DMAEMA ve katyonik TMAEMA monomerleriyle gazdan arındırılmış inert ortamda (P(HMA-*ko*-DMAEMA-*ko*-TMAEMA) sentezlenmiştir. Ardından alkin-azit "click" reaksiyonuyla FDA-onaylı taşıyıcımız β-siklodekstrin'in (β-CD) primer yüzeyinin yarısı katyonik polimer diğer yarısı ise polietilen-glikol(PEG) ile aşılanmıştır. Ardından plazmit ile kompleksleşmesi gerçekleştirilmiştir. Taşıyıcı, ^{1}H-NMR, DLS, SEM, jel-elektroforez, GPC, FTIR ve TGA yöntemleriyle karakterize edilir.

IV. Sonuçlar

Taşıyıcı ile plazmitin N/P(Amin/Fosfat) oranınca kompleksleşme verimi incelenmiştir. Sonuç olarak küçük molekül ağırlıklı yapımızda 4/1 oranı, büyük molekül ağırlıklıda ise 1/1 oranında verimli kompleksleşme gözlemlenmiştir. Yalın nanoparçacıklar ile plazmitle kompleksleşmelerinden sonra alınan DLS ölçümleri sonucunda boyutlarında küçülmenin olduğu gözlemlenmiştir.

V. Tartışma

Geliştirilen akıllı nanoparçacık; β-CD bazlı ve genetik malzeme taşıyan ilk nanoparçacık özelliğindedir. İlk kez biyolojik bariyerleri aşabilmek için üçlü mekanizma; hidrofobik etki, proton-sünger-etki ve gen taşıma beraber kullanılmaktadır.

“Kekik uçucu yağının” biyofilm oluşturan *P. mirabilis*’e karşı antimikrobiyal ve antibiyofilm etkisi

[1]Ö. Kemal Beksaç, [2]Gülcan Şahal, [3]Hanife G. Dönmez

[1]Genel Cerrahi Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
[2]Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Biyoloji Bölümü, Hacettepe Üniversitesi, Ankara
[3]Genel Biyoloji Anabilim Dalı, Biyoloji Bölümü, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Giriş:
Normal koşullar altında insan vücudunda doğal flora elemanı olarak yer alan *P. mirabilis* suşları; idrar yolu enfeksiyonları, nozokomiyal enfeksiyonlar, yara yeri enfeksiyonları ve apseler gibi bir çok hastalıktan sorumlu tutulmaktadır. İlave olarak, biyofilm oluşturma özelliğine sahip oldukları da bilinen *P. mirabilis* türüne ait mikroorganizmalar, tekrarlayan bir çok kronik enfeksiyonun en önemli etmenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda, biyofilm ilişkili, tekrarlayan enfeksiyonların tedavisinde yüksek dozda kullanılan birçok antimikrobiyal ilacın, antimikrobiyal dirençliliğe ve toksik yan etkilere yol açması; doğal yollardan elde edilen ve antibiyofilm etkisi de mevcut olan yeni maddelerin araştırılması ve keşfedilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Amaç:
Bu çalışmada, apse klinik materyalinden izole edilmiş olan *P. mirabilis* suşunun çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılığının tespit edilmesi ve biyofilm oluşumunun saptanması amaçlanmış olmakla birlikte; kekik uçucu yağının söz konusu mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal ve antibiyofilm etkilerinin de araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntemler:
Çalışmamız kapsamında apse klinik materyalinden izole edilen ve tam otomatik bakteri tanımlama cihazı (VITEK) ile teşhis edilen *P. mirabilis* suşunun; seftriakson, seftazidim, sefotaksim, kloramfenikol, ampisilin, sefepim, trimetoprim/sülfametoksazol, gentamisin, sefoksitin, siprofloksasin ve amoksisilin/klavulanik asit antibiyotiklerine karşı duyarlılığı, “Kirby Bauer Disk Difüzyon” yöntemi ile saptandı. Çalışmamızda kullanılan kekik uçucu yağının antimikrobiyal etkisi (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) ise; “Sıvı Dilüsyon Yöntemi” ile tespit edildi. *P. mirabilis* suşunun biyofilm oluşumu ile kekik uçucu yağının MİK-Altı (Sub-MİK) konsantrasyonlarının *P. mirabilis* suşunun biyofilm oluşumuna karşı olan etkileri “Kristal Viyole Tutunma” yöntemiyle belirlendi.

Sonuçlar:
Çalışmamız sonuçlarına göre, çalışmamızda test edilen *P. mirabilis* suşunun kloramfenikol, ampisilin ve trimetoprim/sülfametoksazol antibiyotiklerine karşı dirençli olduğu ve aynı zamanda biyofilm oluşturma özelliğinde olduğu tespit edildi. İlave olarak, kekik uçucu yağının, çalışmamızda kullanılan *P. mirabilis* suşuna karşı antimikrobiyal etkide bulunduğu; MİK-Altı konsantrasyonlarının ise *P. mirabilis* suşuna karşı antibiyofilm etkiye sahip olduğu tespit edildi.

Tartışma:
Çalışmamız sonuçları incelendiği taktirde, biyofilm oluşturan *P. mirabilis* türü kaynaklı apselerin önlenmesinde ve tedavisinde kekik uçucu yağı içerikli uygulamaların da kullanılabileceği görülmektedir.

KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE HİPOKSİNİN ROLÜ

Reyhan Tahtasakal[1,2], Halime Dana[1,2], Elif Funda Şener[1,2], Aydın Tunçay[3], Işın Güneş[4], Ömer Naci Emiroğulları[3]

[1] Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri
[2] Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri
[3] Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kayseri
[4] Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kayseri

GİRİŞ: Koroner kalp hastalıkları bütün dünyada mortalitenin en başta gelen sebeplerinden biridir. Miyokard dokusunu koruma yöntemleri kalp cerrahisinin öncelikli konularındandır. Kardiyopleji, kalp cerrahisi sırasında kalp fonksiyonlarının iyileşmesi için gerekli olan kalp durmasını indükleyerek miyokardiyal koruma sağlar. Koroner bypass ameliyatı sırasında kalp hücrelerini korumak için Custadiol Kardiyoplejisi (CK) ve Kan Kardiyoplejisi (KK) solüsyonları kullanılmaktadır. Bu solüsyonlar kalp cerrahisi sırasında miyokardiyal koruma sağlar. Bununla birlikte, hangi tür kardiyoplejinin daha iyi koruma sağladığına ilişkin klinik çalışmalar kesin değildir. Kalp cerrahi esnasında kalp durdurulduğunda hücreler hipoksiye uğrar. Hipoksi birçok kalp ve akciğer patolojileri sonucu ortaya çıkan klinik bir bulgudur. Hipoksinin en büyük belirteci HIF-1α'dır.

AMAÇ: Miyokard iskemisinden dolayı koroner arter hastalıkları kalp dokusunun kalıcı kaybına neden olur. Sunulan çalışmada koroner bypass ameliyatı sırasında kalp hücrelerini korumak için kullanılan CK ve KK solüsyonlarının hipoksiye etkisinin hipoksinin ana belirteci olan *HIF-1α*'nın gen düzeyinde araştırılarak kalp hücrelerini koruma düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı.

YÖNTEM: Koroner bypass ameliyatı olan hastalar iki gruba ayrıldı. Bir gruba CK, diğer gruba KK solüsyonları uygulandı. Her bir gruba 15 hasta dahil edildi. Tüm hastalardan ameliyat sırasında kalp durdurulmadan hemen önce ve kalp çalıştırıldıktan sonra olmak üzere iki miyokard dokusu alınarak RNA izolasyonları yapıldı. *HIF-1α* geninin ekspresyonu kantitatif Real Time PCR (QRT-PCR) ile değerlendirildi.

SONUÇ: Ameliyat esnasında CK ve KK solüsyonu kullanılan her 2 grupta da HIF-1α'nın ifade edilme düzeyi ameliyat öncesine göre ameliyat sonrasında azalmıştır. Fakat bu azalma her iki grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kullanılan solüsyonların birbirlerine göre farklılıkları olmadığı da tespit edildi.

TARTIŞMA: Bu çalışmada koroner bypass cerrahisi sırasında hipoksinin ana belirteci olarak kabul edilen HIF-1α'nın miyokard üzerindeki etkileri araştırılmış, ayrıca ameliyat sırasında miyokardın korunması için kullanılan 2 farklı kardiyoplejik solüsyonun dokuyu ne kadar korudukları sorusuna açıklık getirilmeye çalışılmıştır. HIF-1α 'in daha geniş hasta grubunda ve protein düzeyinde çalışılması önerilmektedir.

TEŞEKKÜR: Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi (TCD-2016-6339) tarafından desteklenmiştir.

GLANZMANN TROMBASTENİLİ HASTALARDA LÖKOSİTLERDEKİ β2 İNTEGRİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN AKIM SİTOMETRİ İLE ÖLÇÜLMESİ

Berkay SARAYMEN[1,2], Sabahattin MUHTAROĞLU[1], Mustafa Yavuz KÖKER[3], Nazan SARPER[4], Emine ZENGİN[4], Canan ALBAYRAK[5], Davut ALBAYRAK[6], Bülent ZÜLFİKAR[7], Başak KOÇ[7], Esma BENTLİ[8], Semih YILMAZ[9], Aysun ÇETİN[1], Bülent ESER[10], Mustafa ÇETİN[8, 10]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi ERNAM – Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kayseri, Türkiye
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[5]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
[6]Samsun Medical Park Hastanesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
[7]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[8]Erciyes Üniversitesi GENKÖK – Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri, Türkiye
[9]Erciyes Üniversitesi Seyrani Ziraat Fakültesi Enzim ve Mikrobiyel Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[10]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

I-Giriş: Glanzmann Trombasteni (GT), otozomal resesif bir kanama bozukluğudur. Bozukluğun karakterize özelliği, trombositlerin fibrinojenlere bağlanmada başarısız olması ve ADP, trombin, epinefrin veya kollajen gibi bir dizi fizyolojik agonistin varlığında agregat oluşturamamasıdır.

İntegrinler α ve β alt birimlerinden oluşan heterodimerik tip I transmembran proteinlerdir. β zincirlerine göre başlıca üç gruba ayrılırlar. Bunlardan β2 alt grubunu içerenler LFA-1 (CD18/CD11a), Mac-1 (CD18/CD11b) ve P150, 90 (CD18/CD11c)'dir. Genetik olarak β2 integrin alt grubunun sentezlenememesine lökosit adezyon defekti (LAD) denir. Bir hipoteze göre bu sendromda, lenfositler ya da endotelyal hücrelerde hücre adezyon moleküllerinin değişen ekspresyonuyla hücresel trafikte farklılıklar görülebilmektedir. Son yıllarda sık enfeksiyon geçiren ve GT olan olgulardakine benzer kanama eğilimi gösteren LAD tip 3 hastaları da GT'nin bir alt grubu olarak değerlendirilmektedir.

II-Amaç: GT hasta grubunda, lökositlerdeki CD18/CD11a, CD18/CD11b ve CD18/CD11c ekspresyon düzeyleri ölçülerek elde edilen verilerin, kontrol grubu ve hasta yakınlarından elde edilen verilerle karşılaştırılması ve aralarındaki ekspresyon farklarının ölçülmesi amaçlandı.

III-Yöntemler: Antikoagülan olarak EDTA'nın kullanıldığı periferik kan örneklerinden elde edilen süspansiyon hâlindeki hücreler BD FACSCanto II akım sitometre (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) cihazı ile analiz edildi. Analiz, cihazın BD FACSDiva Software v6.1.3 programında 50000 hücre sayılarak yapıldı.

IV-Sonuçlar: Çalışmamızda, 32 hasta (23 aile), 48 aile bireyi ve 22 sağlıklı kontrol kan örneğinde, lökositlerdeki CD18/CD11a, CD18/CD11b ve CD18/CDD11c ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

V-Tartışma: GT olan olgulardakine benzer kanama eğilimi gösteren ve GT'nin bir alt grubu olarak da nitelendirilen LAD tip 3 vakalarında, β2 integrin ekspresyon düzeylerinin normal ya

da normale yakın olduğu veriler göz önünde bulundurulduğunda; lökosit yüzeylerinde ölçülen CD18/CD11a, CD18/CD11b ve CD18/CD11c ekspresyon düzeylerinin hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarında istatistiksel yönden farklı bulunmaması; β2 integrin fonksiyonel analizleri ile birlikte değerlendirme yapmanın, daha detaylı yorumlara erişebilme imkânı verebileceğini düşündürebilir.

VI-Teşekkür: Çalışmamıza, TDK-2013-4601 no'lu proje olarak destek veren Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederiz.