

**mikrobiyotayı anlamak:**  
***biyobelirteç* olarak mikrobiyom**

*doruk engin md, phd*



Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü

# Son 15 yılda;

obezite, diyabet, metabolik sendrom,...

otoimmün hastalıklar, çölyak, IBD, SLE,...

karaciğer hastalıkları

kanser

nörodejeneratif hastalıklar

otizm

*Son 40 yılda yapılan ~12,900 yayınınin  
%80'i 2013 - 2017 arasında!!!*

Review

The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy

 Julianne Dantas  Susan V. Lynch 

DOI: 10.1004/em.20190416 | Published October 15, 2019 

**biyobelirteç**

*normal biyolojik* sürecin  
*patolojik* sürecin  
*tedaviye* yanıtın

işaret olarak

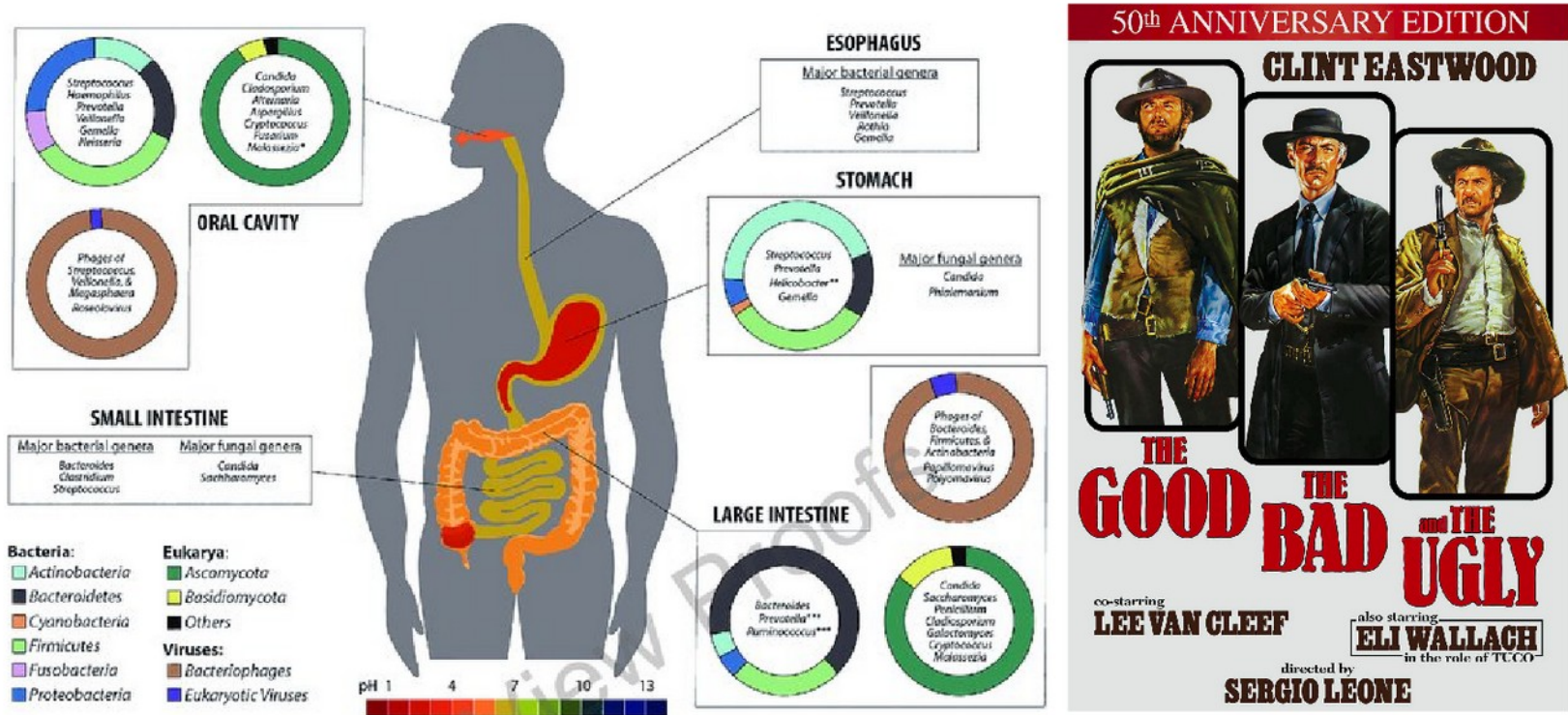
*değerlendirilebilen*

*objektif* olarak ölçülebilen

***karakteristik***

*National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group 1988*

# Hangi mikroplar ile arkadaşlık etmeliyiz?



## Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract

November 2017 · Microbes and Environments 32(4)

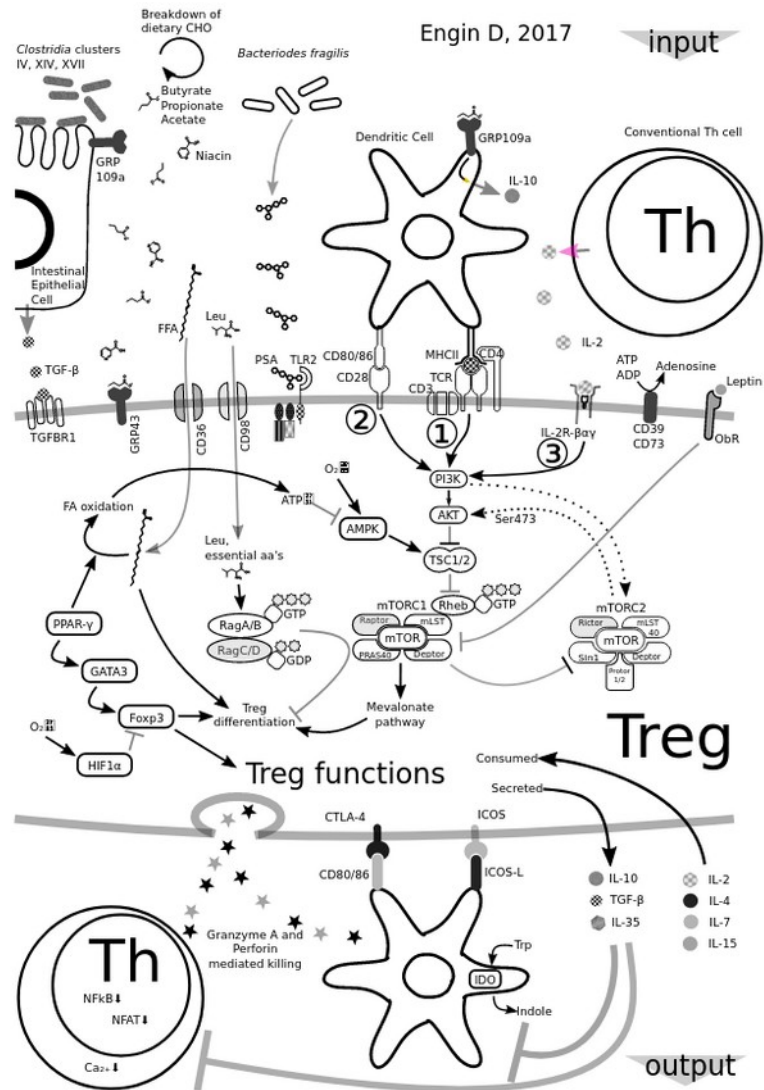
DOI: 10.1264/jsme2.ME17017

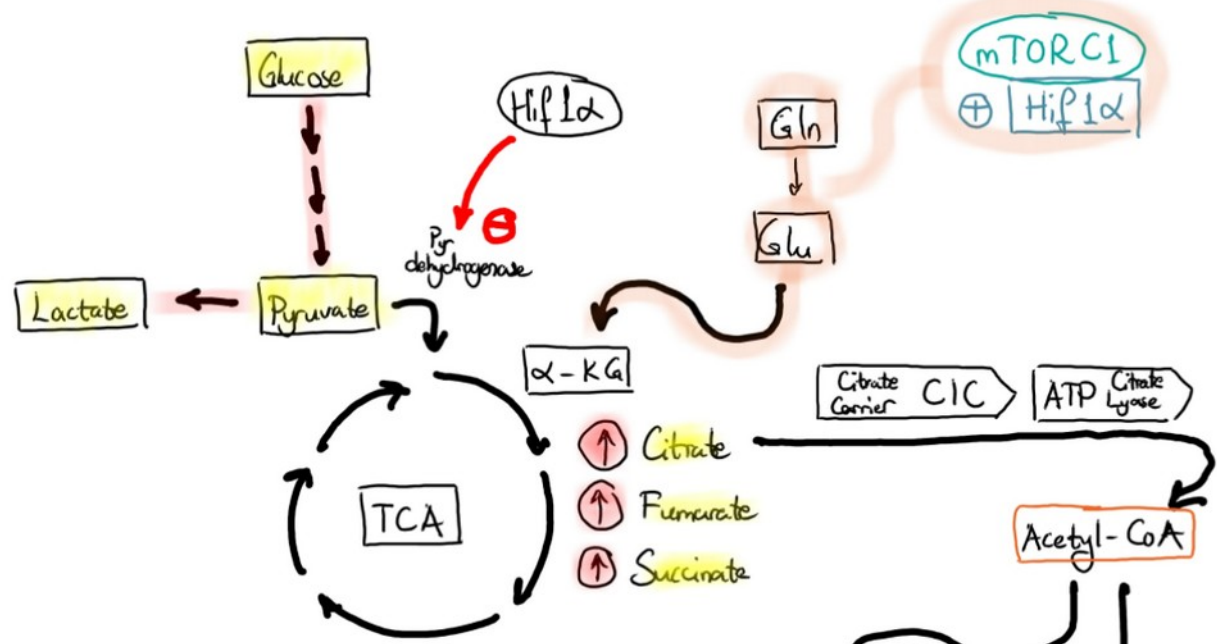
License · CC BY 4.0

Ethan Hillman · Hang Lu · Tianming Yao · Cindy H. Nakatsu

*disbiyoz*

**biyobelirteç**



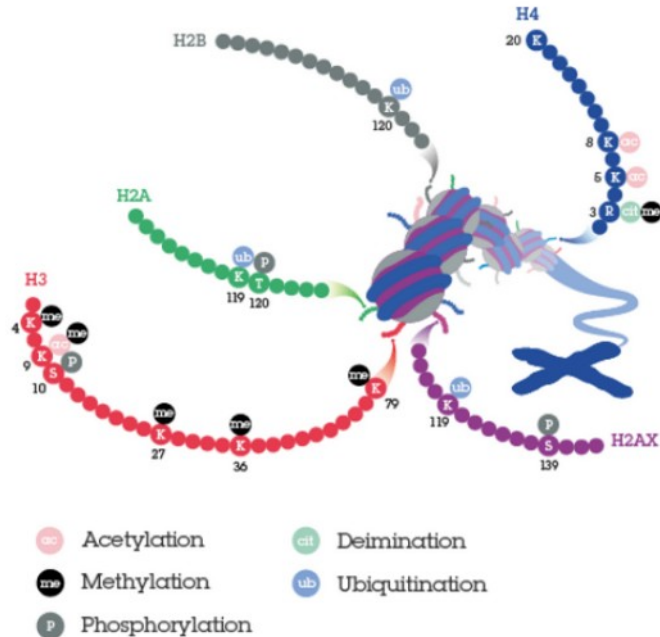


β-glucan mediated trained immunity  
 Hif1α induction  
 Ⓣ C incorporation of glycolysis into TCA



Histone Acetylation  
 Lipid / Sterol Synthesis  
 Ⓣ Transcription  
 \* Hexokinase \* PFK \* LDH  
 Ⓣ GLYCOLYSIS

# immün metabolik polarizasyon...



Epigenetik modifikasyonlar

H3K27ac  
H3K4me3

ChIP + sekanslama ile:

- CMP enzimlerini kodlayan genler
  - Sitokin genleri
- promotorları +++

...geri dönüşümsüz!



***sadece bağışıklık sistemine sahip olmak  
bile çok pahalı bir süreç...***

YETERSİZ  
YANIT

UYGUN  
YANIT

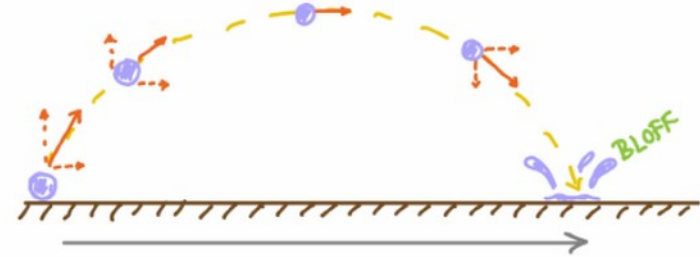
PARALİZ

OTOİMMÜNİTE

***Uygunsuz yanıt maliyetleri daha da yükseltir...***

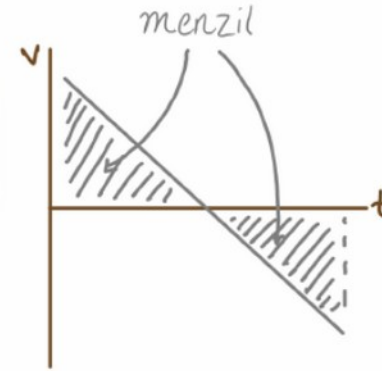
elimizde sihirli bir denklem yok!

Derelerin sırtında yükselerek:



disbiyoz

biyobelirteç



Sistemi dilediğiniz kadar karmaşıklaştırabilirsiniz!

Ör: Rüzgar ve hava sürtünmesi...  
Yine de modelleyebilirsiniz

...ne yapar?

oysa ki, hücreler bazen öyle,  
bazen böyle...

- - **stokastisite** - -

Tam da Schrödinger'in şüphelendiği gibi:

[düzenin ürettiği]<sub>n</sub> düzen

n=?



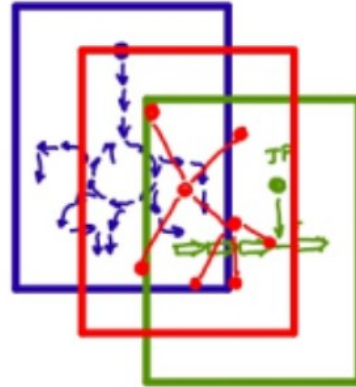
Metabolik  
Yolaklar



Protein-Protein  
Etkileşimleri



Gen  
Regülasyonu



Parçaları birleştirip büyük  
resmi oluşturduğumuzda...

...ama NASIL?

# Sistem olarak düşünme

Görelî olarak basit bileşenlerin karmaşık bir ağı ile ilişkilendiğı

Kontrol merkezi olmayan

Bileşenlerinin ayrı ayrı fonksiyon ve davranışlarından çok, bu bileşenlerin bir araya geldiklerinde ortaya koydukları “emergent” davranışı olan

Süreçlerin regülasyonunda yer alan geri besleme mekanizmalarının çoğunlukla doğrusal matematiksel modellere uymaması (Mitchell 2006)

İlk bakışta sürece katkısı olmayan, ancak değışen koşullara adaptasyon yeteneğı ve gürbüzlük sağlayan ek bileşenlerin varlığı (Kitano 2002)

Temel bileşenlerin biraraya gelerek oluşturdukları modüllerin birbiri ile iletişim halinde bulunması (Weng, Bhalla, and Iyengar 1999).

Açık sistemler olmaları nedeni ile termodinamik dengenin söz konusu olmaması (Regenmortel 2004)



▼ Projects

- ... 18,024
- Human Microbiome Project (HMP) 13,572

▼ Body Site

- feces 5,904
- buccal mucosa 4,292
- vagina 3,990
- rectum 2,813
- blood cell 2,615

[43 More...](#)

▼ Studies

- MOMS-PI 11,001
- HHS 9,727
- T2D 4,648
- IBDMDB 2,375
- 16S-VM-BV 998

[13 More...](#)

▼ Gender

- female 21,744
- male 9,129
- unknown 723

FILES

133,318



SAMPLES

31,596



FILE SIZE

42.73 TB

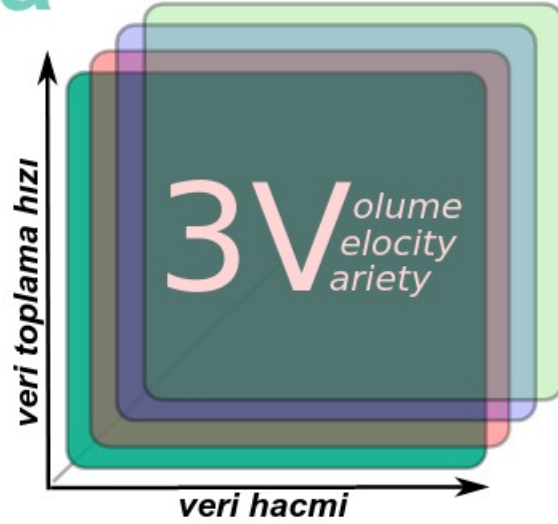


**bio**

çoğunlukla sekans verisi:  
ham okumalar,  
redüksiyonu yapılmış tablolar...

big  
data

redüksiyonu yapılmış tablolar...



veri  
çeşitliliği

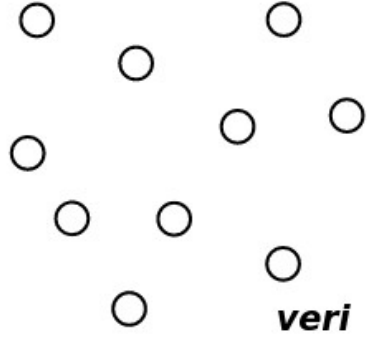
*bilgiyi*  
**saymaya**  
**nereden**  
başlarsınız?

biyoloji ve tıbbın  
*matematik* hali

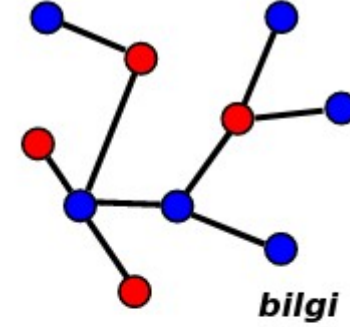
$2 + 2 = ?$  sorunsalı...

# biyoloji ve tıbbın *matematik* hali

$2 + 2 = ?$  sorunsalı...

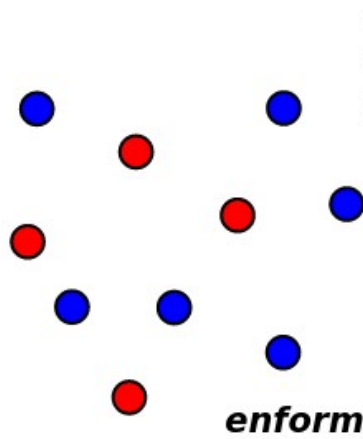


ham veriler,  
yığınlar halinde...



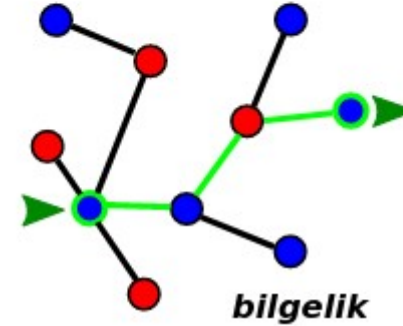
NASIL?

Enformasyonun örüntüsü...



verimize  
bazı etiketler  
yapıştırabiliyorsak:

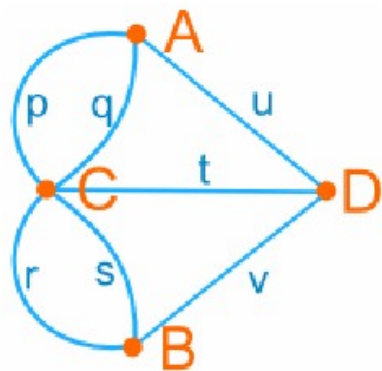
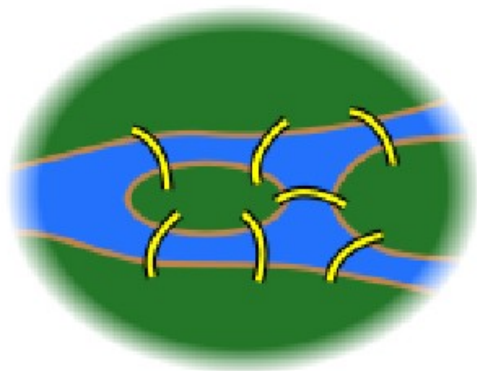
ne?  
nerede?  
ne zaman?



NEDEN?

topoloji

# ***Graf teorisi***



$$G = (V, E)$$

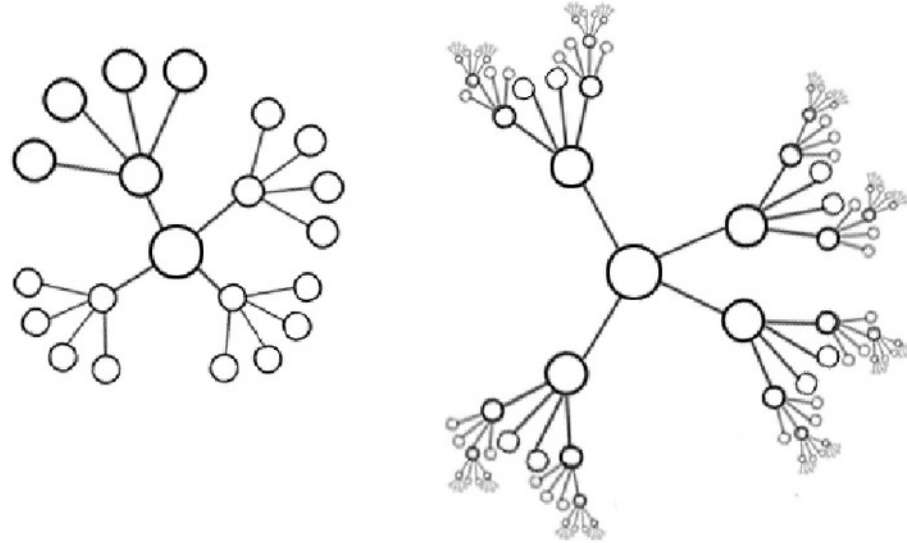
$$V = \{A, B, C, D\}$$

$$E = \{p, q, r, s, t, u, v\}$$

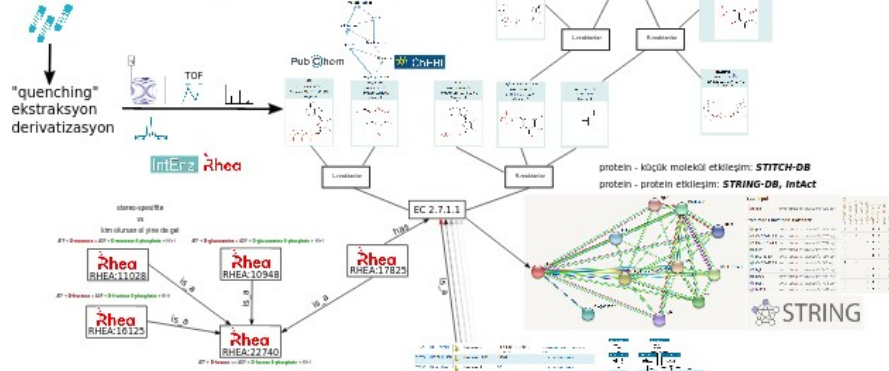


Graf teorisi biyolojik problemlerin  
çözümünde nasıl kullanılabilir?

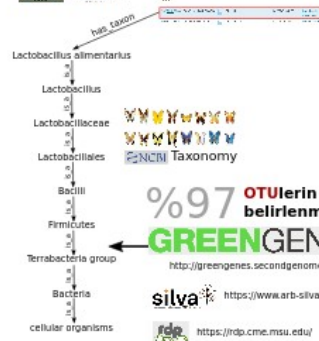
Biyolojik sistemler ölçeksiz  
grafler olarak ifade edilebilir.



# metabolom



## Ortolog genler (proteinler)

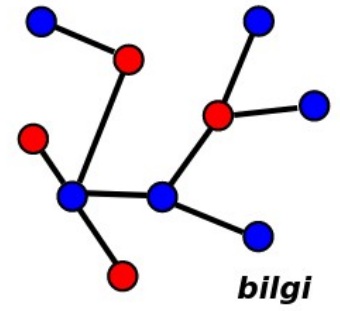


**%97 OTUlerin belirlenmesi**  
**GREENGENES**  
<http://greengenes.secongenome.com/>

**silva** <https://www.arb-silva.de/>

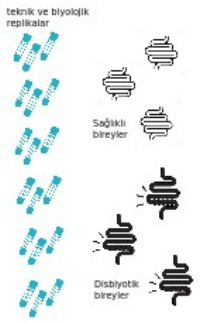
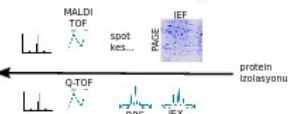
**rdc** <https://rdp.cme.msu.edu/>

**unite** <https://unite.ut.ee/>

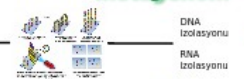


"Nasıl?" sorusunun yanıtı:  
**BİLGİ GRAFI**  
"knowledge graph"

## meta-proteom



## metagenom



## metatranskriptom



## yönlendirilmiş sekanslama

"marker" genler

$G = (V, E)$   
V = {A, B, C, D}  
E = {p, q, r, s, t, u, v}

17 teorik biyolojik problemlerin simülde nasıl kullanılabilir?