

GİRİŞ

Apoptoz, kaspazları aktive ederek hasarlı veya fazla hücrelerin ortadan kaldırılması için genetik olarak programlanmış bir süreçtir (1). Apoptoz süreci (programlanmış hücre ölümü) çoğunlukla farklı morfolojik özellikler ve enerjiye bağlı biyokimyasal mekanizmalar tarafından belirlenir (2). Apoptozun deregülasyonu genellikle kanserden nörodejenerasyona kadar değişen hastalıklarla ilişkilidir (3).

AMAÇ

Çalışmanın amacı, apoptozla ilişkili yollarda yer alan apoptotik genlerin tespit edilerek gen ontoloji (GO) analiziyle biyolojik süreçlerin ve moleküler fonksiyonlarının ortaya konulmasını ve hastalıklarla ilişkisinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

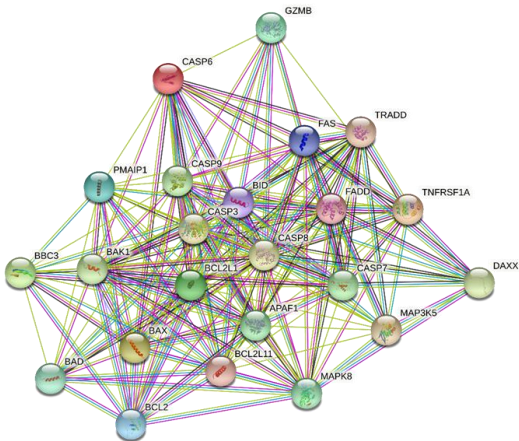
Çalışmada öncelikle KEGG yolağı (4) üzerinden apoptozla ilişkili yollarda yer alan apoptotik genler belirlendi.

Bu apoptotik genlerin TNF sinyalleşmesinde, ekstrinsik (reseptör aracılı), intrinsik (mitokondri aracılı) ve Granzyme B yollarında yer aldığı tespit edildi.

BULGULAR

TNF sinyalizasyon [TNFR1,DAXX,TRADD,FADD], ekstrinsik (reseptör aracılı) [FAS,FADD], intrinsik (mitokondri aracılı) [ASK1,BID,BAX,BAK,BIM,BCL2,BCL-XL,JNK,NOXA,APAF1,BAD] ve Granzyme B [GZMB,CASP6,CASP3,CASP7,CASP8,CASP9] sinyal yollarında bulunan apoptotik genler, STRING veritabanı (5) üzerinden gen ontoloji analizi için çalışmaya dahil edildi.

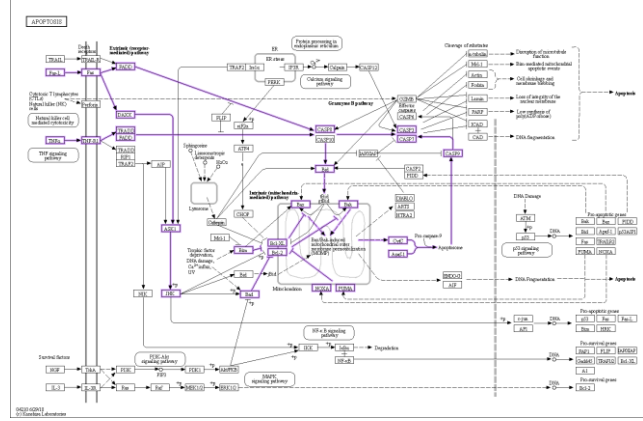
Buna göre STRING aracılığıyla 23 gen arasındaki olası etkileşimler belirlenerek ağ zenginleştirilmesi yapıldı (ort. Yerel kümelenme katsayısı:0.859, PPI zenginleştirme p değeri: < 1.0e-16) (Şekil 1).



Şekil 1: Apoptotik yollarda eksprese edilen 23 farklı gen arasındaki etkileşimlerin tespiti (String v11.5)

Konak apoptotik sürecin virüs tarafından modülasyonu (GO:0039526), konak apoptotik sürecin virüs tarafından baskılanması (GO:0019050), apoptotik sürecin virüs tarafından pozitif düzenlenmesi (GO:0060139), B hücre negatif seçimi (GO:0002352), apoptotik sinyal yolağında yer alan mitokondriyal membrana protein yerleştirilmesini içeren (GO:0001844) biyolojik süreçte yer alan apoptotik genlerin bir alt grubunda Gene Ontoloji zenginleştirme analizi ile önemli bir zenginleşme tespit edildi.

Moleküler fonksiyon için kullanılan analizde, apoptozun yürütme fazında yer alan sistein tipi endopeptidaz aktivitesi (GO:0097200), ölüm efektör domain bağlama (GO:0035877), BH3 domain bağlama (GO:0051434), apoptotik süreçte yer alan sistein tipi endopeptidaz aktivitesi (GO:0097153), apoptotik sinyal yolağında yer alan sistein tipi endopeptidaz aktivitesinde (GO:0097199) bir gen alt setinin zenginleştirilmesi belirlendi. Ayrıca KEGG yolağına göre karşılaştırıldığında (Şekil 2) bu apoptotik genlerden mikrosatellit instabilitesi (MSI) yolağında bulunan BCL2,NOXA,BIM,BAD,PUMA,BAX genlerinin, kolorektal kanserle (hsa05210) ilişkisi olduğu tespit edildi.



Şekil 2: KEGG apoptoz yolağı

TARTIŞMA

Apoptozun altında yatan mekanizmanın ve ekstrinsik ile intrinsik apoptotik yollardaki apoptoz modülatörlerin düzenliliğinin araştırılması, kanser hücrelerinde apoptozu indüklemek için yeni stratejiler geliştirilmesini mümkün kılabilir.

SONUÇ

Apoptotik yollarda yer alan genlerin apoptotik süreç, hücresel yanıt ve mitokondriyal membran geçirgenliğinin düzenlenmesi gibi biyolojik süreçlerdeki genetik mekanizmaların belirlenerek bu genlerin hastalıklarla olan ilişkilerinin ortaya konulmasıyla apoptotik yollardaki işlevsel zenginleştirmeler sayesinde hastalıkların moleküler patogenezinin aydınlatılmasına imkan sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1.KEGG Pathway Database: Available online: <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html> (accessed on 19-02-2022).
- 2.Elmore, S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. Toxicol Pathol.2007;35,495–516. DOI: <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2117903/pdf/nihms33547.pdf> (accessed on 19-02-2022).
- 3.Malladi,S.;Challa-Malladi, M.;Bratton, S.B. Cellular and Molecular Toxicology. Comprehensive Toxicology, 2nd ed.; McQueen,C.A., Eds.; Elsevier Science: Auburn University, Auburn, AL, USA, 2010; Volume 2, pp. 543-578.
- 4.KEGG Pathway Database: Available online:https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?pathway:map04210 (accessed on 19-02-2022)
- 5.STRING:functional protein association networks: Available online: <https://string-db.org/>(accessed on 19-02-2022)

İLETİŞİM BİLGİLERİ

Gözde Öztan: e-mail:gozdeoztan@istanbul.edu.tr