

MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARINDA OMİKLER VE UYGULAMAYA YANSIMALARI

Mert Ahmet KUŞKUCU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İSTANBUL
kuskucum@gmail.com

ÖZET

Teknolojideki ilerlemeler tekil hipotezlerin çözümlenmesi şeklindeki araştırma konularını kompleks biyolojik sistemlerin anlaşılabilmesi için farklı değişkenlerin bir arada incelenmesi biçimine değiştirmektedir. Bu yaklaşımdan yeni bir kavram olan omikler kavramı doğmuştur. Omik çalışmaları için sistematik, yüksek hacimli verilerin eldesi ve işlenmesi gereklidir. Mikroarrayler, yeni nesil dizileme, kütle spektrofotometre gibi yeni teknolojiler bu yüksek hacimli verilerin toplanmasını olanaklı kılmıştır. Omik çalışmaları ilgilendikleri konulara göre ana başlıklara toplanabilmektedir. Genomun yapısı ve işlevini ortaya çıkarmaya yönelik çalışmalar genomik, mRNA'lara yönelik çalışmalar transkriptomik, proteinleri inceleyen çalışmalar proteomik ve metabolizma ürünleri metabolomik başlığı altında incelenirken moleküllerin hücreler arasındaki iletişimi nasıl sağladıkları, sinyalizasyon basamakları interaktomik, anlık değişimler ise fluksomik çalışmalarında incelenmektedir. Bu yazıda sözü geçen omik teknolojilerinin ve bu sayede elde edilen verilerin mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları üzerine etkileri irdelenmiştir.

Anahtar sözcükler: infeksiyon hastalıkları, masif paralel dizileme, omikler, sistemler biyolojisi, yeni teknolojiler

SUMMARY

Omics in Microbiology and Infection Diseases and Their Applications in Daily Practice

Advances in technology transform the topics of researches from resolution of individual hypotheses to examination of different variables in a combination for understanding complex biological systems. This approach resulted with the emergence of the new concept omics. Studies of omics require a systematic, high-throughput data collection and analysis. The new high throughput technologies, such as microarrays, next generation sequencing and mass spectrophotometer, made the collection of extensive data sets possible. Omics have different titles. Genomics cover the researches on genomes which interest the understanding of structure, function and interactions of genomes. Gene expression studies and mRNA's covered by transcriptomics, proteins are topics of proteomics. The final products of metabolism are investigated under the title of metabolomics. Interaction topics like how molecules provide the communication between cell to cell and signaling pathways are covered by interactomics. Dynamic changes and variables covered by fluxomics. This article reviews omics and their effects on microbiology and infectious diseases.

Keywords: infection diseases, massive parallel sequencing, new technologies, omics, systems biology

Günümüzde sağlıklı bireylere ait veri birikiminin artması homeostasisin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır. Bu durum oluşan/oluşabilecek değişimlerin öngörülmesini kolaylaştırmakta, bu da hastalıkların tanı, tedavi ve önlenmesinde yeni yaklaşımların doğmasına neden olmaktadır. Gelişen teknoloji sayesinde araştırmalarda, bir biyolojik sistemde yer alan tek bir noktayı inceleme yaklaşımı, sistemin bütününi inceleme şekline dönmüştür. Sonuç olarak bilimsel çalışmalarda toplu, sistematik incelemelerin yapıldığı omik kavramını doğurmuştur.

Fenotipik özelliklerinin temel belirleyicisi, genetik yapıdır, yani genomdur. Buna karşın genom fenotip üzerine tek başına belirleyici değildir. Genetik bilginin fenotipe aktarılması RNA sentezi (transkripsiyon) ve sonrasında proteinlerin sentezi (translasyon) basamakları ile gerçekleşmekte, bu sırada oluşan metabolik işlevler metabolitleri oluşturmaktadır. Yine basamaklar arasında düzenleyici moleküllerin süreçlere etkileri olmakta, translasyon ve transkripsiyon sonrası değişimler gerçekleşmektedir. Bu olayların hepsi birbirine bağlı büyük bir ağ oluşturmaktadır. Bu

ağda meydana gelecek bir değişim ağa dahil her bir bileşeni etkileyebilmektedir. Söz edilen temel yaşamsal olayları bütünlük olarak inceleme yaklaşımında olan omikler genomların incelendiği genomik, transkripsiyonun incelendiği transkriptomik, proteinlerin incelendiği proteomik, metabolizma ürünlerinin incelendiği metabolomik gibi temel alanlara ayrılmaktadır. Bunlar genel bakış açısından olaylara yaklaşıp da daha özelleşen alanlar örneğin sadece metabolizma ürünü lipidleri ya da şekerleri inceleyen lipidomik veya glikomik gibi daha özelleşmiş alanlar bulunduğu gibi tüm ağda oluşan etkileri bütünlük değerlendiren interaktomik ve ya anlık değişimleri inceleyen fluksomik gibi disiplinler de mevcuttur.

İnfeksiyon hastalıklarında iki organizma, konak ve etken, söz konusu olduğundan omik incelemeleri infeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji için ayrı ayrı her iki organizmaya yönelik olabileceği gibi her ikisi aynı omik altında (infektomik gibi) incelenebilmektedir^(12,21,31).

Genomik çalışmaları, 1970'lerin başında DNA dizi analizinin geliştirilmesi ile büyük bir ivme kazanmıştır. Elde edilen veriler ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ya da diğer moleküler testler için gerekli oligomerlerin/primerlerin tasarımı kolaylaşmıştır. PCR rutin mikrobiyolojik tanıda vazgeçilmez bir unsur olmuştur. Teknolojideki gelişmeler sayesinde kalitatif testler yerini hızla kantitatif testlere bırakmış, hastalık takibinde yeni algoritmalar geliştirilmeye başlanmıştır. DNA dizi verileri ve ters genetik çalışmalar, saptanan mutasyonların proteinlerdeki yansımalarını belirlemeyi olanaklı kılmış, Hepatit B virusu (HBV), insan immün yetmezlik virusu (HIV), sitomegalovirus (CMV) gibi ajanlarda antiviral direnç DNA dizi analizine dayalı testler ile tespit ve takip edilebilir hale gelmiştir. Genotipler arası virülans ve klinik seyir farkları anlaşılabilir (HCV virusunda olduğu gibi) genotipe özgü tedavi yaklaşımları geliştirilmeye başlanmıştır. PCR testlerinin yaygın olarak kullanımı ve görece olarak alınan hızlı sonuçlar farklı klinik durumlarda olası etkenlerin daha geniş yelpazede araştırılabilmesini sağlamış, yeni etkenler tanımlanmış, nedeni bilinmeyen klinik durumların altında yatan etkenlerin ve patojenezin anlaşılmasını olanaklı hale gelmiştir^(12,31).

Etken yelpazesinin genişlemesi aynı anda birden fazla etkenin klinik örneklerde araştırılması ihtiyacını doğurmuştur. Bu nedenle 1990'larda moleküler testlerin tek tek uygulanması yerini çoklu uygulama panellerinin geliştirilmesine bırakmıştır⁽¹²⁾. Bu gün örneğin solunum yolu infeksiyonlarında etkene yönelik tanıda 12-19 farklı virüsü tek seansta 10-100 genom/test duyarlılık ile saptayabilen çoklu testler pek çok laboratuvarında kullanıma girmişlerdir^(1,16). Bu test formatlarından en çarpıcı olanlardan biri "FlimArray" olarak adlandırılan teknolojidir. Küçük poşetçiklerin içine konulan reaktifler sayesinde nükleik asit izolasyonu, revers transkripsiyon, nested PCR işlemi ve erime eğrisi analizi tek platformda teknisyene ihtiyaç duymadan yaklaşık bir saat gibi kısa bir sürede gerçekleştirilebilmektedir. Ayrıca tek seansta 100'ün üzerinde farklı hedefi saptayabilme kapasitesi bu test formatı ile pek çok farklı panelin geliştirilebilmesi potansiyelini yaratmaktadır⁽²³⁾.

Günümüzde genom verileri, PCR yöntemi ve diğer çoğaltma yöntemlerinin, geliştirilen yüksek kapasiteli mikroarray tabanlı testlerle kombine biçimde kullanılması olası bütün etkenlerin (pan-mikrobiyal) saptanmasını olanaklı kılmaktadır. Bu şekilde 2012 yılında yüksek oranda mortaliteye neden olabilen solunum yolu infeksiyonundan sorumlu yeni bir koronavirus tanımlanmıştır⁽⁴⁾.

Konvensiyonel DNA dizi analiz sistemleri genomik çalışmaları için veri sağlarken 1980'lerin sonunda yeni nesil dizi analiz sistemleri geliştirilmeye başlanmış yaklaşık 20 yıl süren çalışmalar sonucunda ilk yeni nesil dizileme sistemi 2005'te kullanıma girmiştir. Bu sayede konvensiyonel dizileme ile tek seansta yaklaşık 1000 bazlık dizileme kapasitesi 400-600 megabaz düzeyine sonrasında 20 gigabaz düzeyine çıkmıştır. Sentez sırasında okuma prensibi ile çalışan yeni nesil dizilemelerde sistemlerinde defalarca yapılan okumalar sayesinde derinlemesine dizi analiz yöntemi "ultra-deep sequence analysis" geliştirilerek küçük varyant diziler saptanabilir hale gelmiştir⁽²⁷⁾. Bu sayede örneklerde çok az miktarda bulunabilecek dizilerin ortaya çıkarılabilmesi ve dolayısı ile yeni patojenlerin tanımlanabilmesi olanaklı hale gelmiştir⁽²⁹⁾. Şu

an referans laboratuvarların uygulayabildiği yeni nesil dizileme yöntemlerine dayalı, mikrobiyal tüm genom dizi analizinin rutin tanı laboratuvarında yakın gelecekte azalan maliyetler ve bilgi birikiminin oluşması ile kullanıma girebileceği öngörülmektedir. Bu sayede daha hızlı ve moleküler yönetime dayalı identifikasyon işlemlerinin gerçekleştirilmesi ile patojenlerin yayılımlarının belirlenmesi, antimikrobiyal direnç gelişimi ve yayılımı hakkında bilgi kazını sağlama ve gerekli önlemlerin alınmasına yönelik global stratejilerin geliştirilmesi beklenmektedir^(5,17). Yine özellikle transkriptom çalışmalarında ve pan-mikrobik ya da mikrobiyom çalışmalarında okuma sayılarının karşılaştırılması ile kantitatif sonuçlar elde edilerek etkileşimlerin, ağ yapılarının ve patogenezin daha iyi anlaşılması yeni nesil dizileme yöntemleri ile olanaklı hale gelmiştir⁽¹²⁾. İlaç direncine neden olabilecek minör varyantların tespiti bu yöntemlerle daha hassas yapılabilmeye başlanmıştır. Örneğin HIV-1 infekte naif hastalar üzerine yapılan bir çalışmada beş kıtadan farklı örnekler toplanarak derinlemesine dizi analizi gerçekleştirilen örneklerin % 30.5'inde direnç ile ilişkili mutasyonlar saptanırken, bunların hemen hemen yarısında (% 15.6) dirençli popülasyon oranının % 20'nin altında kaldığı gözlenmiştir ki, bu konvansiyonel dizileme yöntemleri ile gözden kaçırılacak bir popülasyonu ifade etmektedir⁽¹⁸⁾.

Epidemiyolojik alanda, omik teknolojileri ile elde edilen veriler ile infeksiyon kaynağı takibi, bulaş zinciri hızlı biçimde aydınlatılabilmeye başlamıştır. Örneğin geçtiğimiz yıllarda Haiti'de meydana gelen kolera salgını etkeni kökenin Güney Amerika'da izole edilen kökenlerden daha çok 2002'de ve 2008'de Bangladeş'te salgına neden olan kökenle ile benzeştiği gösterilmiştir⁽⁸⁾. 2009'da ortaya çıkan H1N1 salgını kökeni gen segmentleri kaynağı hızla tanımlanmıştır⁽¹³⁾. 2011'de Almanya'da Mayıs-Haziran aylarında meydana gelen hemolitik üremik sendrom ile seyreden bir salgın bildirilmiştir. Bu salgından sorumlu Shiga toksin üreten *Escherichia coli* kökenine ait tam gen dizilemesi ve analizi, salgın başlangıcından itibaren yaklaşık 20 gün içinde yeni nesil dizileme yöntemi ile tamamlanmıştır. Kökenin 2001 salgınına neden

olan köken ile ilişkisi belirlenmiş ve salgından sorumlu kökenin EAEC ile EHEC hibridi olan, O104:H4 atadan köken alan bir suş olduğu üç hafta gibi kısa bir sürede gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

Omik çalışmaları içerisinde en güncel olanlardan biri flora üyeleri ve yaşamımız üzerine olan etkileridir. Mikroorganizmaların birbirleri ve konak ile etkileşimi genomik, proteomik, metabolomik çalışmaları ile araştırılmaktadır. Özel olarak belli bir ekosistemde yer alan tüm genomları bütünlük olarak inceleyen çalışmalar metagenomik başlığı altında toplanmaktadır. Erişkinlerde barsak florası 200 sık rastlanan türden oluşan bakteri ve değişken flora elemanlarının eklenmesi ile birlikte 1000'in üzerinde üyeye sahip bir yapı sergileyebilen kompleks bir sistemdir. Floramız esasen birbirinden farklı pek çok hücreden oluşmuş bir organ gibi işlev görmektedir. Floranın, immün sistemin gelişimi, inflamasyon ve patojenlere karşı savunmada rol oynamasının yanı sıra besinlerden enerji elde edilmesini de etkileyebilmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan ve 16S rRNA dizilerinin karşılaştırılmasına dayalı metagenomik çalışmalar *Firmicutes*, *Bacteroides* ve *Actinobacteria* ailesine üye bakterilerin barsak florasının baskın kısmını (yaklaşık % 95 kadarını) oluşturduğunu göstermiştir⁽¹⁹⁾. Floradaki bu çeşitlilik gen çeşitliliğini de beraberinde getirmektedir. Flora üyelerine ait genlerin oluşturduğu havuz mikrobiyom olarak adlandırılmaktadır. Mikrobiyomum insan genomu ile karşılaştırdığında en az 150 kat daha fazla gen kodladığı tahmin edilmektedir. Konak yaşı, genotipi ve beslenme şekli ile etkileşim halinde olan mikrobiyota konak fizyolojisi ve metabolizması üzerinde tamamlayıcı etkilerde bulunabilmektedir. Son dönemde yapılan omik çalışmalarında, değişik mikrobiyomların başta obezite ve tip 2 diyabet olmak üzere pek çok farklı metabolik bozukluklar ve irritabl barsak sendromu ya da Crohn gibi otoimmün bazı hastalıklar ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Ayrıca mikrobiyomun endokrin ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ile inflamatuvar yanıtı artırma şeklinde pek çok etkisinin olduğu bildirilmektedir^(19,24,28).

Proteomik kavramı proteinlerin toplu biçimde incelenmesini kapsar ve temel olarak kütle spektrosuna (MS) dayanan yöntemler

incelemelerde kullanılır. Proteomik araştırmalar genel protein profillemesi, proteinlerin modifikasyon biçimlerinin (forsforilasyon gibi), protein protein ve protein genom etkileşimlerinin incelenmesi biçiminde gerçekleştirilmektedir⁽¹²⁾. Bu yöntemler ile *Plasmodium falciparum*'un yaşam döngüsü daha detaylı incelenerek yaşam döngüsü evrelerinden birine etki edebilecek ilaç ya da aşı geliştirilebilme potansiyeli bulunan 200'e yakın protein tanımlanmıştır⁽¹¹⁾. Proteom analizi sayesinde infekte hücrelerde fosfoprotein sinyal yolağındaki değişimlerin incelenmesi ile Rift Vadisi ateşi virusuna karşı kullanılacak yeni antiviral ajanlar ile olası nitrojen araçlarının mikobakteri infeksiyonlarında potansiyel etkilerinin anlaşılması mümkün olmuş ve yeni antimikobakteriyel ilaç geliştirme çalışmaları başlamıştır^(22,25). HIV virusu infeksiyonlarında konak replikasyon mekanizmalarının etkilenmesi ve EBV gibi infeksiyonların nasıl kanserogeneze yol açabildikleri proteomik çalışmalar sonucunda daha iyi anlaşılabilmiştir⁽¹²⁾. Proteomik uygulamalarının mikrobiyoloji alanında giderek kullanımı artan uygulamalarından biri kültürden ve fenotipik testlerden bağımsız olarak MS ile gerçekleştirilen patojen identifikasyonudur⁽⁷⁾. Bu yöntemle oluşturulmuş kütüphaneler sayesinde bakteri identifikasyonu kültürden alınan örnekle dakika gibi kısa bir sürede çok düşük maliyetlere yapılabilir. Geliştirilen ve modifiye edilen MS teknolojileri ile kan kültürlerinde patojen tanımları direk olarak ve daha hızlı yapılabilir. Yine özellikle idrar yolu infeksiyonlarında etken direk idrarın analizi ile tanımlanabilmekte, örneklerde bakteriyel toksinlerin varlığı araştırılabilir. Bu da kritik klinik tablolarda etkenin daha hızlı ve doğru tanımlanarak tedavi başlangıç sürelerinin kısalmasını sağlamaktadır^(6,9,10). Bu yöntem aynı zamanda genomik ile de birleştirilerek daha kullanışlı hale getirilmiştir ve uygulama alanı bakteri identifikasyonu ile sınırlı kalmayıp virusları dahi içine alabilecek şekilde genişlemektedir⁽⁹⁾. Bakteriyel tanının direkt örnekten yapılması ile daha da yaygınlaşması beklenen bu teknolojiye hedeflerden ve güncel çalışma konularından biri de antimikrobiyal ajanlara karşı direncin eş zamanlı saptanabilmesidir⁽¹⁵⁾.

Görece olarak yeni oluşmaya başlayan metabolomik kavramı metabolizma ürünü olan aminoasitleri, lipitleri nükleotidleri ve şekerler gibi moleküllerin incelenmesini kapsamaktadır. Metabolomik kavramı tüm bunların toplu biçimde incelenmesini içerebilmekte ya da lipidomik glikomik gibi alt dallara ayrılabilir⁽¹²⁾. Metabolomik incelemeler ile idrar yolu infeksiyonuna neden olan *E.coli*'ler ile dışkıda yer alan *E.coli*'lerin karşılaştırılması sonucu üriner sistem infeksiyonu etkeni olan *E.coli*'lerin yersiniabaktin ve salmokekin üretiminin daha fazla olduğu bu iki molekülün demir tutulmasında önemli rol oynayarak bakteri üremesini ve sağ kalımını desteklediği gösterilmiştir. Bu iki metaboliti hedef alan antibiyotiklerin tasarlanması tekrarlayan üriner sistem infeksiyonları için yeni bir tedavi olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁴⁾. Metabolomik içinde lipidomik çalışmaları özellikle hücre zarı ve sinyal süreçlerini içeren moleküller üzerine bilgiler sağladığından patojen-konak arası etkileşimlerin incelenmesine ve bağışık yanıt düzenlemesi gibi konularda bilgiler elde edilmektedir. Bu sayede *Candida albicans* için daha etkin tedavilerin geliştirilmesi ya da HIV, CMV ve HCV infeksiyonlarında hücre içi süreçlerin daha iyi anlaşılabilmesi mümkün olacaktır⁽¹²⁾. Metabolomik çalışmaların bir diğer amacı da infeksiyon sırasında hem konakta değişen metabolizma ürünlerinin hem de etken metabolizma ürünlerinin incelenerek hızlı tanda kullanılacak biyomarkırların bulunmasına yönelik olanlardır^(2,26).

Yakın gelecekte omikler ile oluşan bilgi birikimi sayesinde, hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce oluşan uyarı sinyallerinin gözlenerek proaktif biçimde erken önlemlerin alınması, hastalığın ya da sekel bırakabilecek etkilerinin önüne geçilmesinin olanaklı olabileceği düşünülmektedir. İnfeksiyon hastalıklarında konağa ait olarak genetik yapı ve infeksiyona duyarlılık, yatkınlık yada direnç paternlerinin belirlenmesi, bağışıklık sisteminin değerlendirilmesi, etkenlere ait olarak kültüre bağlı olmayan tanı sistemlerinin geliştirilmesi, virülans faktörlerinin ya da antimikrobiyal direnç paternlerinin daha iyi anlaşılması ile yeni tedavi yaklaşımları ve antimikrobiyal ajanlar geliştirilebileceği öngörülebilir⁽³⁾. Artan birikim interaktomik

çalışmaları için veri sağlamaktadır. Bu sayede örneğin HIV-1 ile infekte kişilerde klinik olarak yavaş seyirli bireyler üstüne yapılan kapsamlı bir çalışmada nükleer taşıma ve RNA işlemede kilit role sahip KPNA2 ve ATP5G3 genlerinin belirleyici olabileceği, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması için geliştirilebilecek yeni tedavi yöntemleri için kilit hedefler olabileceği bildirilmiştir⁽³⁰⁾.

Elde edilen veriler infeksiyon hastalıklarında tedaviye ya da korumaya yönelik öngörülerinin daha güvenilir ve gerçekçi olmasını sağlamaktadır. Bu teknolojiler ile aşı çalışmalarında da gelişmeler olmaktadır. Eskiden uygulanan tam saflaştırılmamış antijenler yerine etkin epitoplar belirlenerek ters genetik bilimi ile daha az yan etkisi olan daha etkin aşılar üretilmeye çalışılmaktadır. Bu sayede infeksiyonlara karşı daha etkin korunma önlemlerinin alınması planlanmaktadır⁽³⁾.

KAYNAKLAR

1. Anderson TP, Werno AM, Barratt K, Mahagamasekera P, Jennings LC, Murdoch DR. Comparison of four multiplex PCR assays for the detection of viral pathogens in respiratory specimens, *J Virol Methods* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2013.04.005>
2. Atzei A, Atzori L, Moretti C et al. Metabolomics in paediatric respiratory diseases and bronchiolitis, *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(Suppl 2):59-62. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2011.607012> PMID:21966897
3. Bengoechea JA. Infeciton systems biology: from ractive to proactive (P4) medicine, *Int Microbiol* 2012;15(2):55-60. PMID:22847266
4. Bermingham A, Chand MA, Brown CS et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012, *Euro Surveill* 2012;17(40):20290. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20290> PMID:23078800
5. Berteli C ve Greub G. Rapid bacterial genome sequencing: methods and applications in clinical microbiology, *Clin Microbiol Infect* 2013. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12217>
6. Boyer AE, Candela MG, Lins RC et al. Quantitative Mass Spectrometry for Bacterial Protein Toxins-A Sensitive, Specific, High-Throughput Tool for Detection and Diagnosis, *Molecules* 2011;16(3):2391-413. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules16032391>
7. Carbonnelle E, Mesquita C, Bile E et al. MALDI-TOF mass spectrometry tools for bacterial identification in clinical microbiology laboratory, *Clin Biochem* 2011;44(1):104-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.06.017> PMID:20620134
8. Chin CS, Sorenson J, Harris JB et al. The origin of the Haitian cholera outbreak strain, *N Engl J Med* 2011;364(1):33-42. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1012928>
9. Emonet S, Shah HN, Cherkaoui A, Schrenzel J. Application and use of various mass spectrometry methods in clinical microbiology, *Clin Microbiol Infect* 2010;16(11):1604-13. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03368.x> PMID:20969670
10. Ferreira L, Sanchez-Juanes F, Gonzalez-Avila M et al. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, *J Clin Microbiol* 2010;48(6):2110-5. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02215-09> PMID:20392910 PMCid:2884468
11. Florens L, Washburn MP, Raine JD et al. A proteomic view of the Plasmodium falciparum life cycle, *Nature* 2002;419(6906):520-6. <http://dx.doi.org/10.1038/nature01107> PMID:12368866
12. Fontana JM, Alexander E, Salvatore M. Translational research in infectious disease: current paradigms and challenges ahead, *Transl Res* 2012;159(6):430-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2011.12.009> PMID:22633095
13. Garten RJ, Davis CT, Russell CA et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans, *Science* 2009;325(5937):197-201. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1176225>
14. Henderson JP, Crowley JR, Pinkner JS et al. Quantitative metabolomics reveals an epigenetic blueprint for iron acquisition in uropathogenic Escherichia coli, *PLoS Pathog* 2009;5(2):e1000305. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1000305>
15. Hooff GP, van Kampen JJ, Meesters RJ, van Belkum A, Goessens WH, Luider TM. Characterization of β -Lactamase Enzyme Activity

- in Bacterial Lysates using MALDI-Mass Spectrometry, *J Proteome Res* 2012;11(1):79-84.
<http://dx.doi.org/10.1021/pr200858r>
 PMid:22013912
16. Kim SR, Ki CS, Lee NY. Rapid detection and identification of 12 respiratory viruses using a dual priming oligonucleotide system-based multiplex PCR assay, *J Virol Methods* 2009;156(1-2):111-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2008.11.007>
 PMid:19063921
 17. Köser CU, Ellington MJ, Cartwright EJ et al. Routine Use of Microbial Whole Genome Sequencing in Diagnostic and Public Health Microbiology, *PLOS Pathogenes* 2012;8(8):e1002824.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002824>
 PMid:22876174 PMCid:3410874
 18. Lataillade M, Chiarella J, Yang R et al. Prevalence and Clinical Significance of HIV Drug Resistance Mutations by Ultra-Deep Sequencing in Antiretroviral-Nar'ive Subjects in the CASTLE Study, *PLoS One* 2012;5(6):e10952.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010952>
 19. Maurice CF, Turnbaugh PJ. The Human Microbiome: Exploring and Manipulating our Microbial Selves. "Marco D (ed). Metagenomics: Current Innovations and Future Trends" kitabında, s. 179-210, Caister Academic Pres, Norfolk (2011).
 20. Mellmann A, Harmsen D, Cummings CA ve ark. Prospective Genomic Characterization of the German Enterohemorrhagic Escherichia coli O104:H4 Outbreak by Rapid Next Generation Sequencing Technology, *PLoS One* 2011;6(7):e22751.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022751>
 21. Nandikolla SK, Shaik M, Varali S, Seelam R. Emerging Trends in Various Fields with Systems Biology Approach, *J Comput Sci Syst Biol* 2011; 4(2):S13.
<http://dx.doi.org/10.4172/jcsb.S13-004>.
 22. Popova TG, Turell MJ, Espina V et al. Reverse-phase phosphoproteome analysis of signaling pathways induced by Rift valley fever virus in human small airway epithelial cells, *PLoS One* 2010;5(11):e13805.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0013805>
 23. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL et al. FilmArray, an Automated Nested Multiplex PCR System for Multi-Pathogen Detection: Development and Application to Respiratory Tract Infection, *PLoS One* 2011;6(10):e26047.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0026047>
 24. Qin J, Li Y, Cai Z et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes, *Nature* 2012;4:490(7418):55-60.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature11450>
 25. Rhee KY, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Nathan CF. S-nitroso proteome of Mycobacterium tuberculosis: Enzymes of intermediary metabolism and antioxidant defense, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(2):467-72.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0406133102>
 PMid:15626759 PMCid:544291
 26. Slupsky CM, Rankin KN, Fu H et al. Pneumococcal Pneumonia: Potential for Diagnosis through a Urinary Metabolic Profile, *J Proteome Res* 2009; 8(12):5550-8.
<http://dx.doi.org/10.1021/pr9006427>
 PMid:19817432
 27. Thudi M, Li Y, Jackson SA, May GD, Varshney RK. Current state-of-art of sequencing technologies for . plant genomics research, *Brief Funct Genomics* 2012;11(1):3-11.
<http://dx.doi.org/10.1093/bfgp/elr045>
 PMid:22345601
 28. Turnbaugh PJ, Alain S. Human health and disease in a microbial world, *Front Microbiol* 2011;2:190.
<http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2011.00190>
 PMid:21954396 PMCid:3174398
 29. Wua Q, Luoa Y, Lua R et al. Virus discovery by deep sequencing and assembly of virus-derived small silencing RNAs, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(4):1606-11.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0911353107>
 PMid:20080648 PMCid:2824396
 30. Yang J, Yang Z, Lv H et al. Bridging HIV-1 Cellular Latency and Clinical Long-Term Non-Progressor: An Interactomic View, *PLoS One* 2013;8(2):e55791.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0055791>
 31. Zhang W, Li F, Nie L. Integrating multiple 'omics' analysis for microbial biology: application and methodologies, *Microbiology* 2010;156(Pt2):287-301.
<http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.034793-0>
 PMid:19910409

Eş Zamanlı Oturum: Panel 9 sunularından

DOST BAKTERİLER

Yöneten: **Raşit Vural YAĞCI**

- Probiyotikler ve prebiyotikler niçin önemli ?
Raşit Vural YAĞCI