

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY

CELL-TO-CELL PROTEIN INTERACTIONS IN
DEVELOPMENT AND DISEASE OF THE NERVOUS SYSTEM

KUBRA YURDUSEVEN
A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF MASTER OF
SCIENCE
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY

GEBZE

2020

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL INSTITUTE OF
BIOTECHNOLOGY

CELL-TO-CELL PROTEIN INTERACTIONS
IN DEVELOPMENT AND DISEASE OF THE
NERVOUS SYSTEM

KUBRA YURDUSEVEN
A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY

THESIS SUPERVISOR
PROF. DR. ISIL KURNAZ
THESIS CO-ADVISOR
ASSOC. PROF. BILAL ERSEN KERMAN

GEBZE

2020

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
BİYOTEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

SİNİR SİSTEMİNİN GELİŞİMİ VE
HASTALIĞINDA HÜCRE-HÜCRE PROTEİN
ETKİLEŞİMLERİ

KÜBRA YURDUSEVEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMANI
PROF. DR. IŞIL KURNAZ
EŞ-DANIŞMANI
DOÇ. DR. BİLAL ERSEN KERMAN

GEBZE

2020



YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Biyoteknoloji Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 23/07/2020 tarih ve 2020/12 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 17/08/2020 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Kübra YURDUSEVEN'in tez çalışması Biyoteknoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) :

ÜYE

(TEZ EŞ-DANIŞMANI) :

ÜYE :

ÜYE :

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
.../.../.... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

SUMMARY

Neurons are cells that transfer information via an electrical signal to other nerve cells, muscles. Glial cells provide the optimal environment for the axonal signal transmission. Oligodendrocytes envelop the myelin sheath to isolate the axon membrane from the environment to enable the electrical signal to transmit more efficiently. They form the first line of defence in the microglia central nervous system (CNS) and replicate themselves when signs of pathological or tissue damage occur.

Macrophages are a type of white blood cell that phagocytic and have an important role in innate immunity. They help initiate the adaptive immunity mechanisms by providing antigens to the T cell. The T cell activates the innate immune cells via release soluble mediators. Immune cell traffic at CNS, controlled by the Blood-Brain Barrier (BBB), deteriorates in inflammatory conditions such as Multiple Sclerosis (MS) disease, and circulating immune cells easily pass through the BBB. As a result of this uncontrolled traffic, edema, inflammation, and demyelination occur.

Interactions between cells, which are important in both development and disease pathogenesis, are largely based on protein-protein interaction. This thesis focused on mapping protein-protein interaction pathways between neuron, oligodendrocyte, T cell, microglia, macrophage. With this map, it was aimed to determine the possible roles of the genes in which the Pea3 transcription factor regulates the expression. Another aim was to detect possible roles of the genes whose expression change in MS between cell-to-cell interactions. The intercellular interaction maps created could be used for many other diseases and developmental processes.

Key Words: Interactome, Protein-Protein Interactions (PPIs), Pea3 Transcription Factor, Multiple Sclerosis, Bioinformatics

ÖZET

Sinir sistemi canlıların iç ve dış çevreyi algılamasına olanak tanır. Nöronlar, elektriksel bir yoldan diğer sinir hücrelerine, kaslara bilgi aktaran hücrelerdir. Gliyal hücreler, nöronların sinyal iletimi süreci için en uygun ortamı sağlarlar. Oligodendrositler, nöronların akson zarını ortamdaki izole ederek elektrik sinyalinin daha verimli bir şekilde iletilmesini sağlamak için miyelin kılıf ile sararlar. Mikroglia merkezi sinir sisteminde (MSS) ilk savunma hattını oluştururlar ve patolojik veya doku hasarı belirtileri oluştuğunda kendilerini çoğaltırlar.

Bağışıklık sistemi vücudu enfeksiyonlara karşı korur. Makrofajlar, doğuştan gelen bağışıklıkta önemli bir role sahiptir ve T hücrelerine antijen sunarak edinilmiş bağışıklık mekanizmalarının başlatılmasına yardımcı olurlar. T hücresi çözünür araçlar salgılayarak, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini aktive eder. Sağlıklı bir bireyde, kan-beyin bariyeri tarafından kontrol edilen MSS bağışıklık hücresi trafiği, Multiple Skleroz (MS) hastalığı gibi enflamatuar koşullarında bozulmaya uğrar ve dolaşımdaki lenfositler ve monositler / makrofajlar kolayca kan beyin bariyerinden geçer. Bunun sonucunda beyinin çeşitli yerlerinden ödem, iltihaplanma ve miyelinizasyon bozuklukları oluşur.

Hem gelişimde hemde hastalık patogenesinde önemli olan hücreler arası etkileşimler büyük oranda protein-protein etkileşimi temellidir ve bu etkileşim yollarının belirlenmesi nöral devre oluşumu gibi gelişimsel evrelerin aydınlatılmasını sağlayacağı gibi hastalık oluşumlarında da hedef yolları işaret edecektir. Bu tezde ana hedef nöron, oligodendrosit, T hücresi, mikroglia, makrofaj hücreleri arasındaki protein-protein etkileşim yollarının haritalandırılmasıdır. Oluşturulan bu harita ile gelişimde önemli bir rolü olan Pea3 transkripsiyon faktörünün ifadesini düzenlediği genlerin, hücreler arasındaki muhtemel rollerinin belirlenmesi ve ayrıca MS'de ifadesi değişen genlerin hücreler arasında önemli olabilecek etkileşimlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Oluşturulan hücreler arası etkileşim haritaları diğer bir çok hastalık ve gelişim süreci için kullanılabilecektir.

Anahtar kelimeler: Interaktom, Protein-Protein Etkileşimleri, Pea3 Transkripsiyon Faktörü, Multiple Skleroz, Biyoinformatik