



T.C.

AMASYA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARIYLA İLİŞKİLİ
miRNA'LARIN *İN SİLİKO* YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİZGİN BAL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TUBA YILDIRIM

**AMASYA
ARALIK 2021**

T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARIYLA İLİŞKİLİ
miRNA'LARIN *İN SİLİKO* YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ

Mizgin BAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tuba YILDIRIM

AMASYA
ARALIK 2021

MİZGİN BAL tarafından hazırlanan “**OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARIYLA İLİŞKİLİ miRNA’LARIN İN SİLİKO YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Amasya Üniversitesi **Moleküler Tıp** Anabilim Dalında **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Tuba YILDIRIM

Biyoloji Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Başkan: Doç. Dr. Sevgi MARAKLI

Genel Biyoloji Anabilim Dalı, Yıldız Teknik Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN

Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 24/12/2021

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Recep KÜRKÇÜ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Şükriye BAL' a...

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Mizgin BAL

24.12.2021

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda benden sevgi, destek ve ilgisini esirgemeyen, bu tez konusunun belirlenmesinde, yürütülmesinde beni destekleyen, bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Tuba YILDIRIM'a,

Tez çalışması süreci boyunca tüm kolaylıkları sağlayarak bana büyük desteği olan, bilgilerini ve tecrübelerini benimle cömertçe paylaşan kıymetli hocam Doç. Dr. Sevgi MARAKLI'ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca, desteğini esirgemeyen Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam, sayın Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN'a,

Yüksek lisans eğitimimde, değerli katkılarını esirgemeyen Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam, sayın Doç. Dr. Arif AYAR'a,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen başta ANNEM olmak üzere sevgili AİLEM'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Otoimmün Tiroid Hastalığı Fizyopatolojisi	3
2.2. Otoimmün Tiroid Hastalıkları	4
2.2.1. Haşimoto tiroiditi.....	4
2.2.2. Graves hastalığı	6
2.3. MikroRNA.....	7
2.4. miRNA Sentezi ve Gen Anlatımındaki İşlevi	7
2.5. miRNA'ların Genomda Tanımlanması	8
2.6. Otoimmün Tiroid Hastalıklarında miRNA'lar	9
2.7. AITD ile İlişkili Genler	13
2.7.1. <i>TNFSF4</i> geni	13
2.7.2. <i>BACH2</i> geni.....	14
2.7.3. <i>DIO2</i> geni	14
2.7.4. <i>SLC25A16</i> geni.....	15
2.7.5. <i>JAKMIP2</i> geni	16
2.7.6. <i>TG</i> geni	16
2.7.7. <i>ZFAT-AS1</i> geni	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Olgun miRNA Dizilerinin Elde Edilmesi.....	20
3.2. Olgun miRNA ile Gen Dizilerinin Karşılaştırılması	20
3.3. Protein Kodlayan miRNA Dizilerinin Elenmesi	21
3.4. Aday miRNA Dizilerinin İkincil Yapılarının Oluşturulması	21
3.5. miRNA Hedef Genlerinin Belirlenmesi	22

3.6. miRNA Hedef Genlerinin GO ve KEGG Analizleri	22
4. BULGULAR	24
4.1. Olgun miRNA Dizilerinin Elde Edilmesi.....	24
4.2. Aday miRNA Dizilerinin İkincil Yapılarının Oluşturulması	24
4.2.1. TNSF4 genine özgü pre-miRNA'lar	24
4.2.2. BACH2 genine özgü pre-miRNA'lar	25
4.2.3. DIO2 genine özgü pre-miRNA'lar.....	25
4.2.4. SLC25A16 genine özgü pre-miRNA'lar.....	26
4.2.5. TG genine özgü pre-miRNA'lar	26
4.2.6. JAKMIP2 genine özgü pre-miRNA'lar	27
4.2.7. ZFAT-AS1 genine özgü pre-miRNA'lar	27
4.3. miRNA Hedef Genlerinin Belirlenmesi	40
4.3.1. TNSF4 hedef genlerinin GO ve KEGG analizleri	40
4.3.2. BACH2 hedef genlerinin GO ve KEGG analizleri	47
4.3.3. DIO2 hedef genlerinin GO ve KEGG analizleri	58
4.3.4. SLC25A16 hedef genlerinin GO ve KEGG analizleri	63
4.3.5. JAKMIP2 hedef genlerinin GO ve KEGG analizleri	78
4.3.6. TG hedef genlerinin GO ve KEGG analizleri	85
4.3.7. ZFAT-AS1 hedef genlerinin GO ve KEGG analizleri	91
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	148
6. KAYNAKLAR.....	164
ÖZGEÇMİŞ	164

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. İnsanda yeni tanımlanan pre-miRNA'ların özellikleri	38
Tablo 4.2. hsa-miR376 dizilerinin hedef genleri.	40
Tablo 4.3. hsa-miR6780 dizisinin hedef genleri.	47
Tablo 4.4. hsa-miR5010 dizisinin hedef genleri.	58
Tablo 4.5. hsa-miR320 dizisinin hedef genleri.	63
Tablo 4.6. hsa-miR4458 dizisinin hedef genleri.	78
Tablo 4.7. hsa-miR576 dizisinin hedef genleri.	85
Tablo 4.8. hsa-miR576 dizisinin hedef genleri.	91
Tablo 4.9. hsa-miR320 dizisinin hedef genleri.	92
Tablo 4.10. hsa-miR1321 dizisinin hedef genleri.	93
Tablo 4.11. hsa-miR2114 dizisinin hedef genleri.	95
Tablo 4.12. hsa-miR4640 dizisinin hedef genleri.	95
Tablo 4.13. hsa-miR6508 dizisinin hedef genleri.	96
Tablo 4.14. hsa-miR4458 dizisinin hedef genleri.	96
Tablo 4.15. hsa-miR4458 dizisinin hedef genleri.	98
Tablo 4.16. hsa-miR5011 dizisinin hedef genleri.	100
Tablo 4.17. hsa-miR581 dizisinin hedef genleri.	100
Tablo 4.18. hsa-miR4522 dizisinin hedef genleri.	103
Tablo 4.19. hsa-miR4522 dizisinin hedef genleri.	103
Tablo 4.20. hsa-miR361 dizisinin hedef genleri.	104
Tablo 4.21. hsa-miR511 dizisinin hedef genleri.	105
Tablo 4.22. hsa-miR122 dizisinin hedef genleri.	109
Tablo 4.23. hsa-miR147 dizisinin hedef genleri.	110
Tablo 4.24. hsa-miR337 dizisinin hedef genleri.	111
Tablo 4.25. hsa-miR7113 dizisinin hedef genleri.	112
Tablo 4.26. hsa-miR6886 dizisinin hedef genleri.	114
Tablo 4.27. hsa-miR6779 dizisinin hedef genleri.	115
Tablo 4.28. hsa-miR6779 dizisinin hedef genleri.	119
Tablo 4.29. hsa-miR6732 dizisinin hedef genleri.	120
Tablo 4.30. hsa-miR548 dizisinin hedef genleri.	120
Tablo 4.31. hsa-miR760 dizisinin hedef genleri.	122

Tablo 4.32. hsa-miR505 dizisinin hedef genleri.....	123
Tablo 4.33. hsa-miR3156 dizisinin hedef genleri.....	125
Tablo 4.34. hsa-miR4661 dizisinin hedef genleri.....	127



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Bağışıklık intoleransı ve otoimmün tiroid hastalıklarla ilişkisi [15].....	4
Şekil 2.2. HT'nin patogenezi [28]	5
Şekil 2.3. GD'in patogenezi [29].....	7
Şekil 2.4. miRNA biyogenezi ve gen anlatımındaki işlevi [40].....	8
Şekil 2.5. AITD gelişiminde bazı miRNA'ların rolü [36]	12
Şekil 2.6. Mitokondriyal taşıyıcıların metabolik rolleri [93]	15
Şekil 2.7. ZFAT-AS1'in AITD'de ana işlevi [4]	19
Şekil 4.1. hsa-miR376 dizisinin ikincil yapısı.....	25
Şekil 4.2. hsa-miR6780 dizisinin ikincil yapısı.....	25
Şekil 4.3. hsa-miR5010 dizisinin ikincil yapısı.....	26
Şekil 4.4. hsa-miR320 dizisinin ikincil yapısı.....	26
Şekil 4.5. hsa-miR576 dizisinin ikincil yapısı.....	27
Şekil 4.6. hsa-miR4458 dizisinin ikincil yapısı.....	27
Şekil 4.7. hsa-miR576 dizisinin ikincil yapısı.....	28
Şekil 4.8. hsa-miR320 dizisinin ikincil yapısı.....	28
Şekil 4.9. hsa-miR1321 dizisinin ikincil yapısı.....	28
Şekil 4.10. hsa-miR2114 dizisinin ikincil yapısı.....	29
Şekil 4.11. hsa-miR4640 dizisinin ikincil yapısı.....	29
Şekil 4.12. hsa-miR6508 dizisinin ikincil yapısı.....	29
Şekil 4.13. hsa-miR4458 dizisinin ikincil yapısı.....	30
Şekil 4.14. hsa-miR4458 dizisinin ikincil yapısı.....	30
Şekil 4.15. hsa-miR5011 dizisinin ikincil yapısı.....	30
Şekil 4.16. hsa-miR581 dizisinin ikincil yapısı.....	31
Şekil 4.17. hsa-miR4522 dizisinin ikincil yapısı.....	31
Şekil 4.18. hsa-miR4522 dizisinin ikincil yapısı.....	31
Şekil 4.19. hsa-miR361 dizisinin ikincil yapısı.....	32
Şekil 4.20. hsa-miR511 dizisinin ikincil yapısı.....	32
Şekil 4.21. hsa-miR122 dizisinin ikincil yapısı.....	32
Şekil 4.22. hsa-miR147 dizisinin ikincil yapısı.....	33
Şekil 4.23. hsa-miR337 dizisinin ikincil yapısı.....	33
Şekil 4.24. hsa-miR7113 dizisinin ikincil yapısı.....	33

Şekil 4.25. hsa-miR6886 dizisinin ikincil yapısı.....	34
Şekil 4.26. hsa-miR6779 dizisinin ikincil yapısı.....	34
Şekil 4.27. hsa-miR6779 dizisinin ikincil yapısı.....	34
Şekil 4.28. hsa-miR6732 dizisinin ikincil yapısı.....	35
Şekil 4.29. hsa-miR548 dizisinin ikincil yapısı.....	35
Şekil 4.30. hsa-miR760 dizisinin ikincil yapısı.....	35
Şekil 4.31. hsa-miR505 dizisinin ikincil yapısı.....	36
Şekil 4.32. hsa-miR3156 dizisinin ikincil yapısı.....	36
Şekil 4.33. hsa-miR4661 dizisinin ikincil yapısı.....	36
Şekil 4.34. hsa-miR376 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri.	44
Şekil 4.35. hsa-miR376 dizisinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları.....	45
Şekil 4.36. hsa-miR376 dizisinin hedef genlerinin etkilediği hücrel bileşenler.	45
Şekil 4.37. Pentoz fosfat yolu.....	46
Şekil 4.38. Mannozi tipi O-glikan biyosentezi.....	46
Şekil 4.39. Diğer O-glikan türleri biyosentezi	47
Şekil 4.40. hsa-miR6780 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri.	52
Şekil 4.41. hsa-miR6780 dizisinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları.....	53
Şekil 4.42. hsa-miR6780 dizisinin hedef genlerinin etkilediği hücrel bileşenler.	53
Şekil 4.43. Diyabetik kardiyomiyopati.....	54
Şekil 4.44. Fc gama R aracılı fagositoz.....	55
Şekil 4.45. Viral karsinogenez	55
Şekil 4.46. İnsülin direnci	56
Şekil 4.47. Glukagon sinyal yolağı	57
Şekil 4.48. Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması	57
Şekil 4.49. Hepatit C	58
Şekil 4.50. hsa-miR5010 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri.	60
Şekil 4.51. hsa-miR5010 dizisinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları.....	60
Şekil 4.52. hsa-miR5010 dizisinin hedef genlerinin etkilediği hücrel bileşenler.	61
Şekil 4.53. Genel transkripsiyon yolağı	61
Şekil 4.54. RNA polimeraz II promotör kaçışı	62
Şekil 4.55. RNA polimeraz II transkripsiyon başlatma.....	62
Şekil 4.56. 7 alfa-hidroksikolesterol aracılı safra asitlerinin ve safra tuzlarının sentezi.....	62
Şekil 4.57. TP53, DNA onarım genlerinin transkripsiyonunu Düzenleme.....	63

Şekil 4.58. hsa-miR320 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri.	71
Şekil 4.59. hsa-miR320 dizisinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları.	72
Şekil 4.60. hsa-miR320 dizisinin hedef genlerinin etkilediği hücresel bileşenler.	72
Şekil 4.61. TGF-beta sinyal yolağı.....	73
Şekil 4.62. PI3K-Akt sinyal yolağı	73
Şekil 4.63. P53 sinyal yolağı	74
Şekil 4.64. Gliserofosfolipid metabolizması	74
Şekil 4.65. Oksidatif fosforilasyon.....	75
Şekil 4.66. Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)	75
Şekil 4.67. NF-kappa B sinyal yolağı	76
Şekil 4.68. Epitel hücrelerine bakteri istilası.....	76
Şekil 4.69. T hücre reseptörü sinyal yolağı	77
Şekil 4.70. B hücre reseptörü sinyal yolağı.....	77
Şekil 4.71. hsa-miR4458 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri.	80
Şekil 4.72. hsa-miR4458 dizisinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları.....	81
Şekil 4.73. hsa-miR4458 dizisinin hedef genlerinin etkilediği hücresel bileşenler.	81
Şekil 4.74. ADORA2B aracılı anti-inflamatuar sitokin üretimi.....	82
Şekil 4.75. CD163 aracılı anti-inflamatuar yanıt	82
Şekil 4.76. FCGR3A aracılı IL10 sentezi	83
Şekil 4.77. Lenfoid ve lenfoid olmayan hücre arasındaki bağışıklık düzenleyici etkileşimler	83
Şekil 4.78. Interlökin-4 ve interlökin-13 sinyalizasyonu	83
Şekil 4.79. Fokal adezyon	84
Şekil 4.80. Kemokin sinyal yolağı	84
Şekil 4.81. Yersinya enfeksiyonu.....	85
Şekil 4.82. hsa-miR576 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri.	89
Şekil 4.83. hsa-miR576 dizisinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları.....	89
Şekil 4.84. hsa-miR576 dizisinin hedef genlerinin etkilediği hücresel bileşenler.	89
Şekil 4.85. CDC42 GTPaz döngüsü.....	90
Şekil 4.86. RAC1 GTPaz döngüsü.....	90
Şekil 4.87. PTEN stabilitesi ve aktivitesinin düzenlenmesi.....	90
Şekil 4.88. RHOA GTPaz döngüsü.....	91
Şekil 4.89. ZFAT-AS1 miRNA dizilerinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri.	129

Şekil 4.90. ZFAT-AS1 miRNA dizilerinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları.....	129
Şekil 4.91. ZFAT-AS1 miRNA dizilerinin hedef genlerinin etkilediği hücresel bileşenler.	130
Şekil 4.92. Nötrofil hücre dışı kapan oluşumu.....	131
Şekil 4.93. Bağırsak bağışıklık ağında IgA üretimi	131
Şekil 4.94. Tirozin metabolizması.....	132
Şekil 4.95. Tiroid hormonu sentezi	132
Şekil 4.96. Selenobileşik metabolizması.....	133
Şekil 4.97. Sitokrom P450 aracılı ksenobiyotiklerin metabolizması	134
Şekil 4.98. İlaç metabolizması-diğer enzimler	135
Şekil 4.99. MAPK sinyal yolağı.....	135
Şekil 4.100. Kalsiyum sinyal yolağı.....	136
Şekil 4.101. PI3K-AKT sinyal yolağı	136
Şekil 4.102. AMPK sinyal yolağı.....	137
Şekil 4.103. TGF-beta sinyal yolağı.....	138
Şekil 4.104. Antijen işleme ve antijen sunma	139
Şekil 4.105. Toll-benzeri reseptör yolağı	139
Şekil 4.106. IL-17 sinyal yolağı	140
Şekil 4.107. Th1 ve Th2 hücre farklılaşması	140
Şekil 4.108. Th17 hücre farklılaşması.....	141
Şekil 4.109. T hücre reseptör sinyal yolağı	141
Şekil 4.110. B hücre reseptör sinyal yolağı.....	142
Şekil 4.111. Fc epsilon RI sinyal yolağı.....	142
Şekil 4.112. Uzun süreli depresyon.....	143
Şekil 4.113. Tiroid hormonu sentez yolağı	143
Şekil 4.114. Toksoplazma	144
Şekil 4.115. Tiroid kanseri	144
Şekil 4.116. Otoimmün tiroid hastalığı	145
Şekil 4.117. Koronavirüs hastalığı	146
Şekil 4.118. Sistemik hastalıklarda nörodejenerasyon yolakları.....	147

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
<	Küçük
>	Büyük
%	Yüzde
Kısaltmalar	Açıklama
aRNA	Antisens RNA
aTASR	Antisense sonlanma ilişkili küçük RNA'lar
Bç	Baz çifti
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ENCODE	DNA Elementlerinin Ansiklopedisi
TFC	Tiroid Foliküler Hücresi
GO	Gen Ontolojisi
KEGG	Kyoto Gen ve Genom Ansiklopedisi
mRNA	Haberci RNA
miRNA	mikro RNA
ncRNA	Non-coding RNA
nt	Nükleotit
PASR	Promotör ilişkili Kısa RNA
PROMPT	Promotör Üst Bölgesindeki Transkript
RE-RNA	Retrotransposon-Türevli RNA
RdRP	RNA Aracılı RNA Polimeraz
RISC	RNA Aracılı Susturma Kompleksi
Rrna	Ribozomal RNA
RT	Ters Transkripsiyon
AITD	Otoimmün Tiroid Hastalığı

ÖZET

OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARIYLA İLİŞKİLİ miRNA'LARIN *İN SİLİKO* YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ

Mizgin BAL

Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Yüksek Lisans, Aralık/2021
Danışman: Prof. Dr. Tuba YILDIRIM

Otoimmün Tiroid Hastalıkları (Autoimmune Thyroid Diseases-AITD), bağışıklık sisteminin tiroid bezine saldırdığı organa özgü en yaygın otoimmün bozukluklardır. Hem genetik (%80) hem de çevresel faktörler (%20), AITD'lerin başlamasına ve gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Otoimmün hastalıklar, yaygın AITD'lerden olan Graves hastalığı (Graves' disease GD) ve Hashimoto tiroidi (HT) ile ilgili genlerin düzenlenmesinde farklı şekilde anlatım yapan birçok mikroRNA (miRNA) belirlenmiştir. miRNA'lar, gen anlatımını post-transkripsiyonel seviyede düzenleyen kısa kodlama yapmayan RNA dizileridir.

Bu tez çalışmasında, otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili genlerde yeni miRNA dizilerinin *in siliko* yöntemler kullanılarak tanımlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla, miRBase veri tabanında bulunan insana ait olgun miRNA dizilerinin elde edilmesinden sonra bu dizilerle AITD ile ilişkili olduğu bilinen yedi gen (*TNFSF4*, *BACH2*, *DIO2*, *SLC25A16*, *JAKMIP2*, *TG*, *ZFAT-AS1*) arasında BLAST analizleri yapıldı. Elde edilen veriler, RNAfold Web Server programında kullanılarak pre-miRNA dizilerinin ikincil yapıları belirlendi. Pre-miRNA'ların hedef genleri ve hedef genlerin rol oynadığı metabolik yollar sırasıyla RNAHybrid ve BLAST2GO programlarıyla tanımlandı.

Yukarıda belirtilen genler ile ilişkili toplamda otuz üç yeni miRNA dizisi ilk defa tanımlandı. Bu miRNA'lar; *TNFSF4* için hsa-miR376, *DIO2* için hsa-miR5010, *TG* için hsa-miR576, *SLC25A16* için hsa-miR320, *BACH2* için hsa-miR6780, *JAKMIP2* için hsa-miR4458, *ZFAT-AS1* için hsa-miR576, hsa-miR320, hsa-miR1321, hsa-miR2114, miR4640, hsa-miR6508, hsa-miR4458, hsa-miR4458, hsa-miR5011, hsa-miR581, hsa-miR4522, hsa-miR4522, hsa-miR361, hsa-miR511, hsa-miR122, hsa-miR147, hsa-miR337, hsa-miR7113, hsa-miR6886, hsa-miR6779, hsa-miR6779, hsa-miR6732, hsa-miR548, hsa-miR760, hsa-miR505, hsa-miR3156 ve hsa-miR4661 olarak sıralanmaktadır. Hedef genlerin; strese cevap, bağışıklık sistemi sürecinin pozitif düzenlenmesi ve inflamatuvar yanıt oluşumu gibi farklı süreçlerde rol oynadığı belirlendi. Ayrıca, KEGG sonuçları da bu genlerin; otoimmün tiroid hastalığı, tiroid hormon sinyali, tiroid hormon sentezi, tirozin metabolizması ve tiroit kanseri gibi kırk birden fazla farklı metabolik yolda yer aldığını gösterdi. Bu tez, AITD ile ilişkili olduğu bilinen yedi gen kullanılarak yeni miRNA ailelerinin ve onların hedeflerinin *in siliko* analiz ile belirlendiği ilk detaylı çalışmadır. Bu tezde elde edilen verilerin; hedefe yönelik moleküler temelli ilaç geliştirilmesine, bu hastalıkların tanınmasında yeni biyobelirteçlerin keşfine, yeni tedavi protokollerinin oluşturulmasına ve gen tedavi çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: AITD; *In Siliko* Analizler; miRNA, Gen Anlatımının Düzenlemesi, Epigenetik

ABSTRACT

DETERMINATION of miRNAs RELATED to AUTOIMMUNE THYROID DISEASES by *IN SILICO* METHODS

Mizgin BAL

Amasya University, Institute of Health Sciences
Department of Molecular Medicine, MSc, December/2021
Supervisor: Prof. Tuba YILDIRIM

Autoimmune Thyroid Diseases (AITDs) are the most common organ-specific autoimmune disorders, in which immune system attacks thyroid gland. Both genetic (80%) and environmental factors (20%) contribute to the onset and development of AITDs. It has been determined many microRNAs (miRNAs) expressed differently in the regulation of genes related to autoimmune diseases, Graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT) which are the most common AITDs. miRNAs are small non-coding RNAs, regulating gene expression at post-transcriptional level.

It is aimed to identify novel miRNA sequences associated with autoimmune thyroid diseases by *in silico* methods. For this purpose, after obtaining the human reference miRNA sequences from miRBase database, BLAST analyses were performed between seven genes (*TNFSF4*, *BACH2*, *DIO2*, *SLC25A16*, *JAKMIP2*, *TG*, *ZFAT-AS1*) known to be associated with AITD and reference miRNAs. The secondary structures of the pre-miRNA sequences were determined by using the obtained data via RNAfold Web Server program. Target genes of pre-miRNAs and metabolic pathways of these target genes were identified by using RNAHybrid and BLAST2GO programs, respectively.

A total of thirty-three novel miRNA sequences associated with the above-mentioned genes were identified for the first time. These miRNAs are hsa-miR376 for *TNFSF4*, hsa-miR6780 for *BACH2*, hsa-miR5010 for *DIO2*, hsa-miR320 for *SLC25A16*, hsa-miR4458 for *JAKMIP2*, hsa-miR576 for *TG*, related to *ZFAT-AS1* including hsa-miR576, hsa-miR320, hsa-miR1321, hsa-miR2114, hsa-miR4640, hsa-miR6508, hsa-miR4458, hsa-miR4458, hsa-miR5011, hsa-miR581, hsa-miR4522, hsa-miR4522, hsa-miR361, hsa-miR511, hsa-miR122, hsa-miR147, hsa-miR337, hsa-miR7113, hsa-miR6886, hsa-miR6779, hsa-miR6779, hsa-miR6732, hsa-miR548, hsa-miR760, hsa-miR505, hsa-miR3156 ve hsa-miR4661. It was determined that target genes play roles in different pathways such as stress response, positive regulation of immune system process and production of inflammatory response. Moreover, KEGG results also indicated that these genes play important roles in forty-one different metabolic pathways such as autoimmune thyroid disease, thyroid hormone signalling, thyroid hormone synthesis, tyrosine metabolism, and thyroid cancer. This thesis is the first detailed study in which novel miRNA families and their targets were identified by using seven genes known to be associated with AITD via *in silico* analysis.

Key Words: AITD; *In Silico* Analyses; miRNA, Gene Expression Regulation, Epigenetics

1. GİRİŞ

Otoimmün tiroid hastalıkları (Autoimmune Thyroid Diseases – AITD), antijen bileşenleri (TPO, Tg, TSH-R) intoleransı nedeniyle glandüler doku infiltrasyonunun tahrip olmasına neden olan dokuya özgü hastalıklardır. Hashimoto tiroiditi (Hashimoto thyroiditis -HT) ve toksik guatr (Graves Disease - GD), en yaygın görülen AITD’lerdir. GD; tiroid uyarıcı hormon reseptörüne karşı oto-antikorların varlığı ve tiroid hormonlarının çok fazla üretildiği hipertiroidizm, HT ise; tiroisitlerin iltihabı ve apoptozu ile sonuçlanan hipotiroidizm ile karakterize edilir. GD ve HT, tiroid dokusuna T hücrelerin infiltrasyonu ve anti-tiroid otoantikorlarının üretimi gibi ortak özelliklere sahiptir ancak GD’de lenfosit infiltrasyonu hafif iken, HT’de daha şiddetlidir. Bu hastalıklar, ilerledikçe kadınlarda ve erkeklerde yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilmektedir. Çok sayıda çalışma; AITD’e, genetik (tiroid otoantikorları, düzenleyici T hücreleri ve immün sinaptik genler vs.) ve çevresel (iyot, selenyum, 25-OH-VitaminD, östrojen, stres vs.) faktörlerin neden olduğunu göstermiştir. Ancak AITD’nin spesifik mekanizması tam olarak bilinmemektedir [1].

MicroRNA’lar (miRNA), canlıların genomlarında yüksek oranda korunmuş olan ve 23-25 nükleotid uzunluğunda kodlama yapmayan RNA dizileridir. Bu diziler, hedef mRNA’yı doğrudan inhibe ederek veya bu mRNA’nın transkripsiyonunu inhibe ederek gen anlatımını düzenler. Bununla birlikte miRNA’ların, genlerin promotör dizilerine bağlanarak gen anlatımını arttırdığı da bilinmektedir [2]. miRNA’lar; gen anlatımının (%60-90) önemli düzenleyicileridir, hücre çoğalması ve farklılaşması, bağışıklık yanıtının oluşması ve inflamasyon gibi bir dizi önemli fizyolojik olayda da yer almaktadır [3]. Son yıllarda, AITD’nin oluşumunda, gelişiminde ve patolojisinde miRNA’ların rolüne daha fazla ilgi gösterilmektedir [4, 5].

AITD yolağındaki miRNA-mRNA ilişkisini etkileyebilecek polimorfizmleri sistematik olarak haritalandırmak, AITD’nin miRNA aracılı moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlayabilir. miRNA’ların anormal şekilde anlatımı, otoimmün tiroiditin şiddeti ve hastalığın ilerlemesi ile yakından ilişkilidir [6]. miRNA dizilerinin hastalıkların gelişimi ve ilerlemesindeki rolleri incelendiğinde; hastalıkların teşhisi, prognozu ve tedavisi için biyobelirteçler olarak kullanılma potansiyellerinin çok yüksek olduğu anlaşılmaktadır [7].

Bu tez çalışmasının amacı; *in siliko* yöntemler kullanılarak otoimmün tiroid

hastalıkları ile ilişkili yeni miRNA dizileri ve bu dizilerin hedef genlerinin belirlenmesidir. Bu amaçla, miRBase (<http://mirbase.org>) veri tabanında bulunan insana ait olgun miRNA (referans miRNA) dizileri elde edildi. Elde edilen olgun miRNA dizileri, NCBI (National Center for Biotechnology Information – Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi) veri tabanında bulunan BLASTN (Basic Local Alignment Search Tool Nucleotide - Temel Lokal Hizalama Arama Nükleotit) programı kullanılarak, AITD ile ilişkili olduğu bilinen yedi gen (*TNFSF4*, *BACH2*, *DIO2*, *SLC25A16*, *JAKMIP2*, *TG*, *ZFAT-AS1*) arasında BLAST analizleri yapıldı. Uygun olan pre-miRNA (precursor miRNA - öncül miRNA) dizilerinin ikincil yapıları RNAfold Web Server programı kullanılarak belirlendi. İkincil yapısı belirlenen pre-miRNA dizilerinin hedef genleri, RNA Hybrid programı ile tanımlandı. Hedef genlerin rol oynadığı süreçler ve metabolik yollar, GO (Gene Ontology – Gen Ontolojisi) ve KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes - Kyoto Gen ve Genom Ansiklopedisi) programları ile analiz edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otoimmün Tiroid Hastalığı Fizyopatolojisi

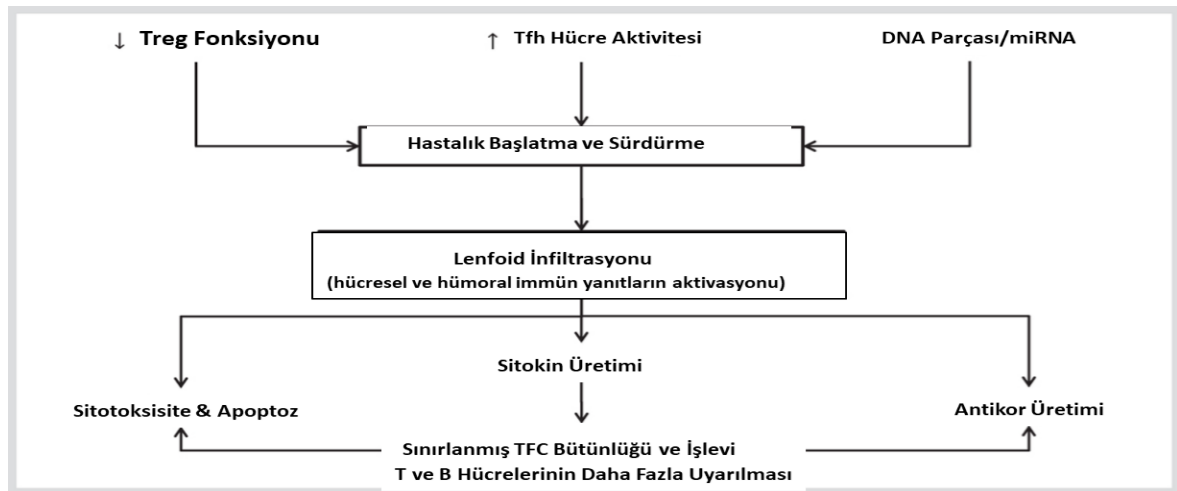
Bağıışıklık sistemi, yabancı antijenleri/mikroorganizmaları tespit edip, onları organizmanın kendi hücrelerinden ayırt edebilmektedir. Ancak, otoimmün hastalıklarda bağışıklık sistemi, organizmanın kendi hücrelerini yabancı enfeksiyon ajanları olarak tanır ve onlara karşı immün yanıt oluşturur [8].

Otoimmün Tiroid Hastalıkları (AITD), bağışıklık sisteminin tiroid bezine saldırdığı en yaygın görülen organa özgü otoimmün bozukluklardır. Genetik ve çevresel etkiler sonucu oluşan AITD'nin patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. En yaygın görülen AITD'lerden biri olan Hashimoto tiroiditi (HT)'nin patolojisi için mevcut görüş; Th1 (T yardımcı tip) hücrelerinin sitotoksik T hücrelerini aktive etmesi sonucu tiroid foliküler epitel hücrelerini yıkıma uğratarak tiroidite neden olması ve apoptoz yoluyla da tiroid bezlerinin zarar görmesi yönündedir. AITD'nin en yaygın görülen bir diğer hastalığı olan Graves hastalığı (GD), tiroid otoantijenine karşı bağışıklık toleransının azalması sonucu patojenik otoreaktif Th2 ve B lenfositlerinin aktivitesi sonucu, anti-TSH reseptör antikorlarının üretilmesiyle guatr ve hipertroidizm ile sonuçlanan bir hastalıktır [9]. AITD'i klasik Th1 veya Th2'ye bağımlı olarak sınıflandırma girişimlerine karşın, hem HT'de hem de GD'de karışık Th1/Th2 immün yanıtı vardır. GD'ye özgü antikor TsAb, IgG1 kökenlidir ve Th1 hücreleri tarafından aktive edilir. Th1 hücreleri ayrıca IL-10 sekresyonu aracılığıyla tiroid uyarıcı antikor (TsAb) üretmek için B hücrelerini uyarabilmektedir [10, 11]. Th1/Th2 dengesinin Th1 baskın duruma geçişi HT patogeneze katkıda bulunur. Sonuç olarak, T lenfositlerin bağışıklık yanıtını düzenlemedeki rolünün genellikle karmaşık olduğu ve bu hücrelerin bağışıklık sisteminin farklı bileşenler ile etkileşimde olduğunu göstermektedir [12]. Son yıllarda artan kanıtlar, Th1 ve Th2'nin yanı sıra AITD'nin gelişiminde yeni keşfedilen Th17 ve düzenleyici T (regulatory T - Treg) hücrelerinin de rol oynadığını göstermektedir. Th17 hücrelerinin ana işlevi, proinflatuar etkileri olan IL-17'yi sentezlemek ve salgılamaktır. T hücrelerinin bir alt kümesi olan Treg hücreleri otoantijenleri tanır ve otoreaktif T hücrelerinin bağışıklık tepkisini baskılar. Treg hücreleri; olgun B hücrelerinin ve efektör T hücrelerinin aktivasyonunu sınırlamak için gereklidir. CD4 T lenfositler; çeşitli hücre alt tiplerine (Th1, Th2, Th17 vs.) farklılaşarak tiroid bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol alır [13, 14].

iki yıllık iyot profilaksisi sonrası Doğu Karadeniz Bölgesi'nde iyot eksikliği giderilmiş ancak otoimmün tiroidit ve tiroid disfonksiyonu prevalansında artış görülmüştür [20]. Genetik açıdan HT incelendiğinde, monozigot ikizlerde %55 ve dizigot ikizlerde ise %0 uyum oranı gözlenmiştir [21]. Tek yumurta ikizleri için uyum oranının %100'den az olması, bu hastalığın etiolojisinde genetik dışı çevresel faktörlerin de (sigara içimi, psikolojik stres, iyot alımı, intrauterin büyüme, bakteriyel ile viral enfeksiyonlar ve interferon gibi ilaçlar vs.) etkili olduğunu göstermektedir [22]. HT kadınlarda 5 kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca ailesinde otoimmün tiroid öyküsü bulunan bireylerin, HT riski ve tiroid antikor pozitifliği oranı normal topluma göre çok daha yüksektir [23].

miRNA'ların otoimmün hastalıklarda farklı şekilde anlatım yaptığı ve otoimmün hastalık gelişimini etkilediği gösterilmektedir [24]. HT hastalarının serumunda ve periferik kan mononükleer hücrelerinde, miRNA'ların düzensiz anlatımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır [25,26]. HT ile ilişkili spesifik miRNA'ların anlatım profili, şimdilik belirsiz olmakla birlikte hastalık ve hedef organa özgü miRNA'ların keşfedilmesi, HT'nin patolojisini araştırmada çok önemlidir [27].

HT'nin patojenik mekanizmasında; Treg hücre işlevinin zayıflaması, foliküler yardımcı T hücrelerinin (Tfh) artan aktivitesi, değişmiş miRNA profili ve hücre ölümünü takiben salınan DNA fragmentleri (frag) ile otoimmün süreç başlatılır. Daha sonra tiroid dokusuna T ve B hücrelerin infiltrasyonu; hücre sitotoksitesi, apoptoz ve antikor üretimi ile süreç devam eder. Tiroid dokusuna sızan inflamatuvar hücreler (T ve B hücreleri) tarafından çok sayıda sitokin sentezlenir, bu durum inflamatuvar sürece ve tiroid doku yıkımına katkıda bulunur (Şekil 2.2) [28].



Şekil 2.2. HT'nin patogenezi [28]

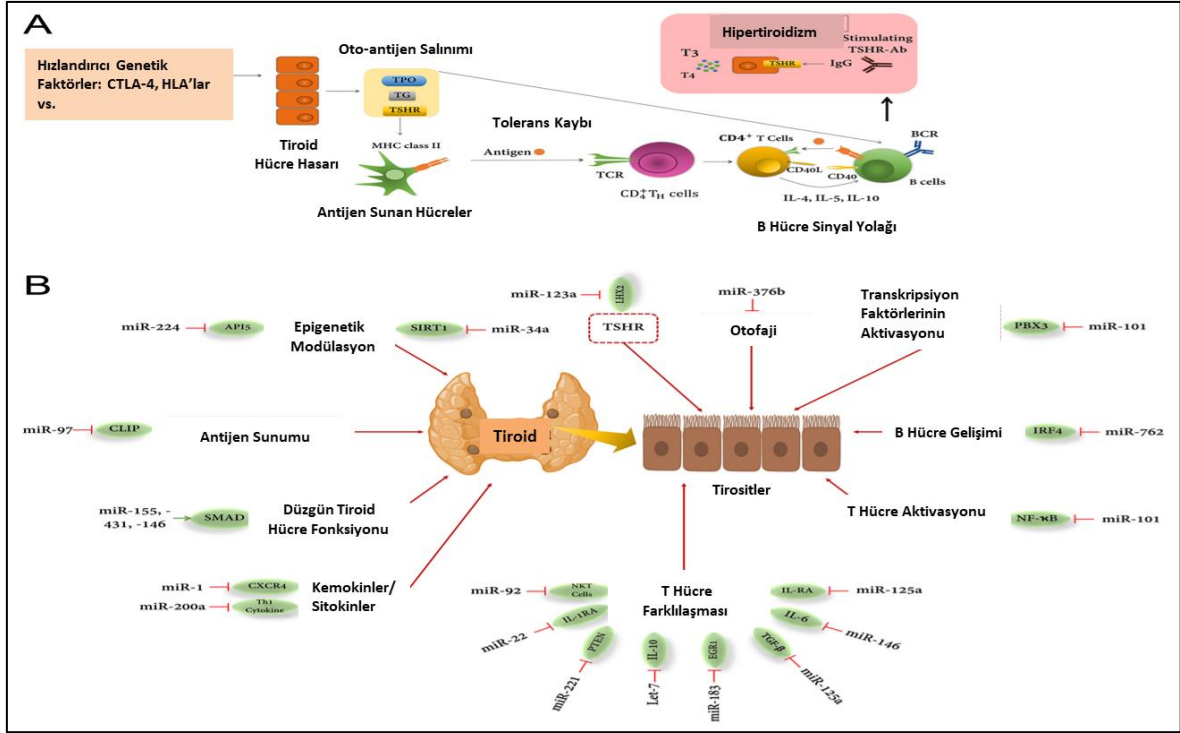
2.2.2. Graves Hastalığı

AITD, tüm tiroid hastalıklarının %90'ını oluşturur [29]. Graves hastalığı, organa özgü otoimmün hastalıktır ve gelişmiş ülkelerde nüfusun %2-5'ini etkiler. Tedaviye dirençli GD'li hastalar hariç bazı hastalar tıbbi tedavi ile remisyona girer ancak kesin tedavi için GD'nin etiyolojisi ve patogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir [30]. Ailesinde GD'i olan kişilerde bu hastalığın görülme riski genel popülasyondan 15 kat daha fazladır [31]. Son yirmi yılda, son teknoloji gen dizileme tekniklerini kullanan vaka kontrol çalışmaları, GD'ye duyarlı gen bölgelerini saptamaktadır. Tüm olası ilişkili genlerin, varyantların ve polimorfizmlerin GD genetiğinin %75-80'inden sorumlu olabileceği varsayılmaktadır [29].

Danimarka'da yapılan ikiz çalışmalarında genetik bileşenin uyum oranları GD için monozigotik ikizlerde %30-40 arasında, dizigotik ikizlerde ise %0-7 arasında değiştiği görülmüştür [21]. GD'ye duyarlı gen lokuslarını belirlemeye yönelik yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışması (Genome-Wide Association Studies - GWAS) taramalarında; bağlantı analizi, karmaşık gen polimorfizmlerini ve GD genlerinin kesin konumunu belirlemez. Bu durum, GD'de tüm genetik ilişkileri kapsamlı bir şekilde analiz etmenin mümkün olmadığı anlamına gelir. Bununla birlikte, ilgili genler tanımlandığında ve işlevleri bilindiğinde, bağlantı analizine dayalı aday gen birliği, GD'de spesifik genlerin rolünü belirleyebilir. Haplotip değerlendirmesi ile birleştirildiğinde, bağlantı analizi, hastalıkla ilgili duyarlılık genlerini tanımlamaya başlamak için umut verici bir yaklaşım sağlar [32-34].

Yapılan çok sayıda çalışma, miRNA'lar ve uzun kodlama yapmayan RNA'ların (long non-coding RNAs - lncRNAs) AITD'de bozulmuş anlatıma/fonksiyona sahip olduğunu göstermektedir.

miRNA'lar bağışıklık sistemi fonksiyonlarında, otoimmünitede ve otoimmün hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar. GD'li kişilerin periferik kan mononükleer hücrelerinde farklı şekilde anlatım yapan ve çeşitli kemokin ile sitokin sinyal yollarında yer alabilen bazı miRNA'ları tanımlayan çalışmalar yapılmıştır (Şekil 2.3) [35, 36].



Şekil 2.3. GD'in patogenezi [29]

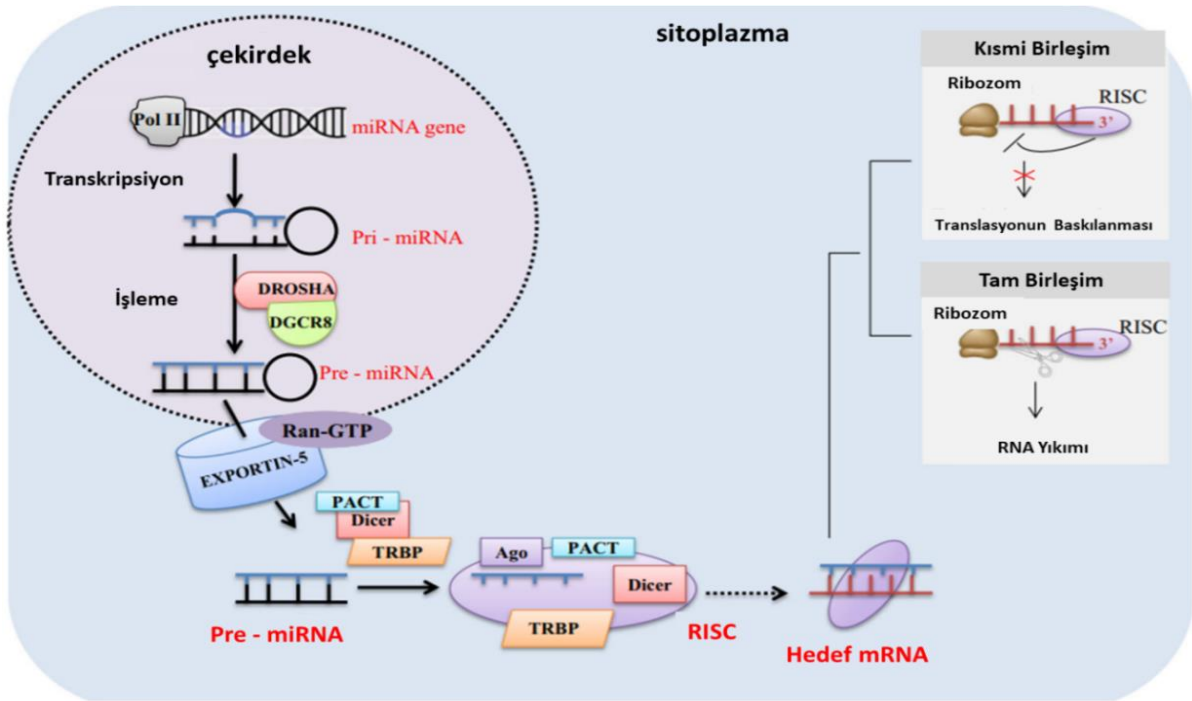
2.3. MikroRNA

miRNA'lar, gen anlatımının transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde yer alan, ~22 nükleotit uzunluğunda, kodlama yapmayan küçük endojen RNA moleküllerinin bir sınıfıdır. miRNA'lar, mRNA'ların 3'-UTR bölgelerine bağlanarak gen anlatımını post transkripsiyonel seviyede düzenler (Şekil 2.4). miRNA'lar, hücresel süreçlerin kilit düzenleyicileri olarak da rol oynamaktadır [37]. Yapılan çalışmalar, miRNA'ların otoimmün hastalıkların gelişiminde kritik roller oynadığını göstermektedir [24, 35, 36, 38].

2.4. miRNA Sentezi ve Gen Anlatımındaki İşlevi

miRNA'lar; bitki, hayvan ve insan olmak üzere farklı canlılarda yaygın olarak çalışılan düzenleyici kodlama yapmayan RNA'lardır (noncoding RNA - ncRNA). Gen içinde (intragenik) ve genler arasında (intergenik) bulunabilen miRNA genleri, RNA polimeraz II/III ile transkripsiyona uğradıktan sonra, birincil transkript (pri-miRNA) oluşur. Pri-miRNA; Drosha ve DGCR8 (Pasha proteini olarak da bilinir) protein-işlemci kompleksi ile kesildikten sonra pre-miRNA dizisi elde edilir. Bu pre-miRNA; Exportin-5 ve Ran-GTP kompleksi ile çekirdekten sitoplazmaya taşınır. Burada Dicer (RNaz III) ile kesilir ve ~22 nt uzunluğunda dsRNA(double stranded RNA- çift zincirli RNA) oluşur.

Denatürasyona uğrayan dsRNA'nın bir zincirinden olgun miRNA meydana gelir. Oluşan olgun miRNA, RISC'in (RNA Induced Silencing Complex - RNA kaynaklı susturma kompleksi) yapısına katılır. RISC'nin bir parçası olarak olgun miRNA, hedef mRNA ile kısmi baz eşleşmesi yaparak, mRNA'nın bozulmasına ve/veya translasyonunun inhibe olmasına neden olur. Bu durum, miRNA hedefli mRNA'lar tarafından kodlanan proteinlerin azalmasına neden olur (Şekil 2.4) [39, 40].



Şekil 2.4. miRNA biyogenezi ve gen anlatımındaki işlevi [40]

2.5. miRNA'ların Genomda Tanımlanması

Yeni Nesil Dizileme (Next-Generation Sequencing – NGS) ve biyoinformatik araçlarla başta model organizmalar olmak üzere bitki, hayvan ve insanlarda yeni miRNA dizileri tanımlanmasına devam edilmektedir [41-43]. Tanımlanan yeni miRNA dizileri kullanılarak hastalıkla ilgili genlerin belirlenmesi, biyomarkırların tanımlanması, gen ontoloji (GO) analizleri, gen anlatımı gibi genom ve transkriptom alanında bilgiler elde edilmektedir [44, 45]. Biyoinformatik analizler, miRNA'ların insan proteomunun üçte birinin anlatımını kontrol edebildiğini göstermektedir. MiRBase veri tabanında protein kodlayan genlerin yaklaşık üçte birini düzenleyen, 3.000' e yakın insana ait miRNA tanımlanmıştır [46].

Tanımlama ile ilgili yapılan analizler *in siliko* (bilgisayar temelli teknikler veya biyoinformatik yaklaşımlar) ve deneysel yöntemler olmak üzere ikiye ayrılır. Bu tez çalışmasında *in siliko* analizler kullanılarak yeni miRNA'lar tanımlanmıştır. Canlılar arasında miRNA dizilerinin korunmuş olması biyoinformatik analizler ile bu dizilerin farklı canlılarda tanımlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca, bu miRNA'ların hedef mRNA'ları, bu mRNA'ların etkili olduğu metabolik yollar da homolojiden yararlanılarak bulunabilir. Böylece canlılar arasındaki gen ontolojisi ve evrimsel ilişki de belirlenmiş olur [18, 47].

Bu amaçla gerçekleştirilen *in siliko* analizlerde ortak yöntem aşağıdaki gibi özetlenebilir.

- i. Olgun miRNA dizileri (referans diziler), ilgili veri tabanından alınır.
- ii. Olgun miRNA dizileri ile çalışılacak canlıya ait EST dizileri, NCBI veri tabanında bulunan BLAST programı kullanılarak karşılaştırılır.
- iii. Karşılaştırma sonrasında 0-7 arasında yanlış eşleşme gösteren diziler daha sonra BLASTX programı ile analiz edilir ve protein kodlayan diziler silinir.
- iv. Aday miRNA'ların ikincil yapıları (pre-miRNA) Mfold veri tabanı kullanılarak belirlenir. Bu programın yanı sıra pre-miRNA dizilerinin belirlendiği farklı programlar da bulunmaktadır.
- v. miRNA'lardan sonra bu miRNA'ların hedef genleri belirlenir. Hedef genlerin belirlenmesinde, NCBI veri tabanında BLASTn ve RNAhybrid [49] gibi programlar kullanılır.
- vi. Son olarak da genlerin hangi metabolik yollarda rol oynadığı belirlenir.

2.6. Otoimmün Tiroid Hastalıklarında miRNA'lar

miRNA düzenlenmesinin işlevsel bozukluğu, birçok hastalığın patogenezinde katkıda bulunur. Son çalışmalar, miRNA'ların otoimmün hastalıklarda önemli bir rol oynadığını göstermektedir [24, 35, 36]. miRNA, T hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve sitokin üretiminin önemli bir düzenleyicisidir [50]. miRNA'lar, tüm mRNA'ların yaklaşık %60'ını düzenleyerek kanser, metabolik ve inflamatuvar hastalıklar gibi birçok hastalıkta rol oynamaktadır. Bazı miRNA'lar bağışıklık fonksiyonunu düzenlemede ve bağışıklık homeostazını korumada önemlidir. Bağışıklık sisteminde görev alan miRNA'ların anormal anlatımları, potansiyel olarak otoimmün hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır. Son çalışmalar, bazı miRNA'ların, bağışıklık hücrelerinin farklılaşmasında ve aktivasyonunda bununla birlikte immün yanıtı modüle ederek AITD'nin gelişiminde de rol

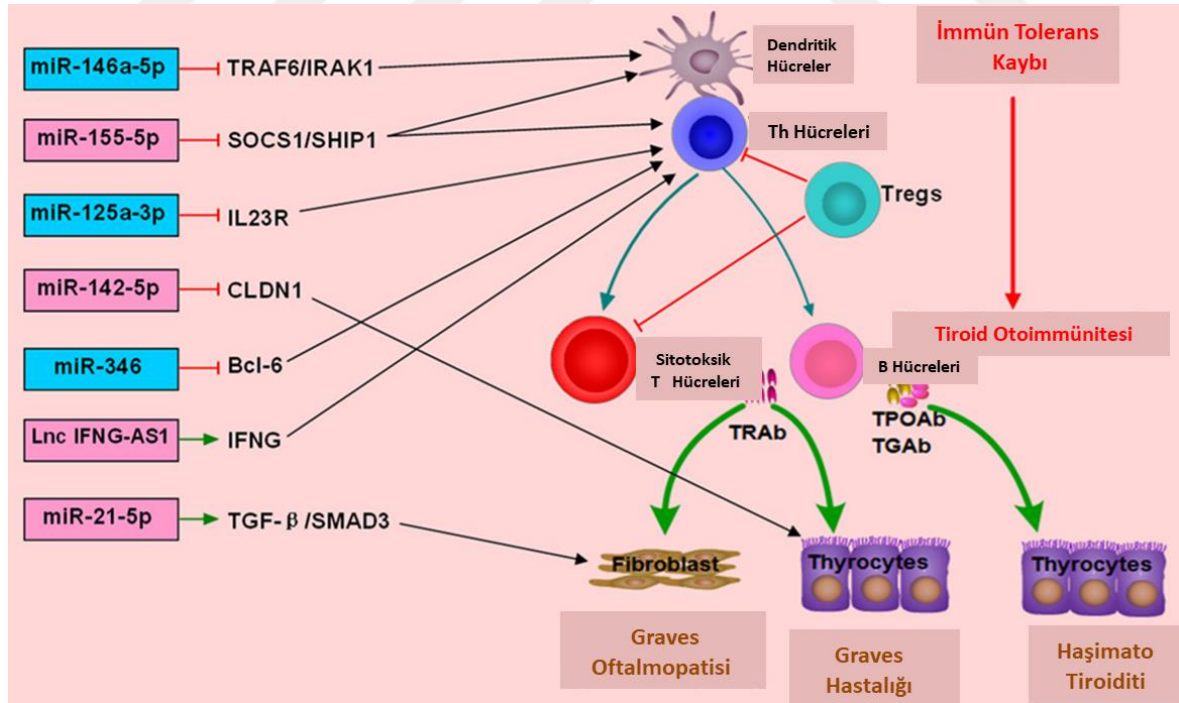
oynadığını göstermiştir [15]. Ayrıca en yaygın otoimmün tiroid hastalıkları olan GD ve HT'de farklı şekilde anlatım yapan birçok miRNA bulunmuştur. Tiroid dokusu, serum veya plazma ve periferik kan mononükleer hücrelerinde farklı şekilde anlatımı yapılan birkaç miRNA bulunmuştur [28].

Çalışmalar, normal bireylerin ve GD hastalarının periferik kan monositlerinde miRNA anlatım profili karşılaştırıldığında, GD'li kişilerin tiroid dokusunda anlatımı artan 14 ve anlatımı azalan 2 miRNA'nın bulunduğu belirlenmiştir. Bunlar arasında en belirgin anlatım yapan miRNA'ların miR-154, miR-376b ve miR-431 olduğu gösterilmiştir. Periferik kan mononükleer hücrelerinde farklı şekilde anlatım yapan miRNA'ların, GD'nin patogenezi ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir [35]. Yapılan başka bir çalışmada ise Treg'lerdeki mRNA/miRNA'nın anlatım profillerinin GD gelişiminde önemli roller oynayabileceği gösterilmiştir [51]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada GD hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum miR-210'un anlamlı derecede yüksek olduğu, miR155 ve miR-146a'nın daha düşük olduğu bildirilmiştir [52]. GD'a yönelik yapılan bir çalışmada, yüksek miR-346 anlatımının tanıyla ve de remisyonda, GD hastalarında bir yıl içinde artan nüks oranı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [53]. Diğer bir çalışmada, inatçı GD hastaları hariç, remisyona giren GD hastalarında miR-23b-5p ve miR-92a-3p'nin yüksek seviyede, ancak let-7g-3p ve miR339-5p'nin önemli ölçüde daha düşük seviyede olduğu bulunmuştur. Bu durum bazı miRNA'ların, inatçı GD ve tedavi yanıtı için biyobelirteç olabileceğini göstermektedir [30]. Bir çalışmada; GD'de, miR-497 ve miR-320b anlatımlarının; GO'da (Graves Oftalmopatisi) miR-27a-3p anlatımının arttığı bununla birlikte miR-22-3p anlatımının ise GD ve GO'da azaldığı bildirilmiştir [54]. Yakın zamanda yapılmış başka bir çalışmada, miR-144-3p ve miR-762' nin anormal seviyelerinin GD ile ilişkili olduğu ve GD'nin teşhisi için bu miRNA'ların biyolojik belirteçler olabileceği belirtilmiştir [55]. GD'li hastalarda AITD gelişimi ve daha kötü bir klinik tabloya yatkınlık oluşturabilecek beş tane miRNA'nın (miR-Let7d-5p, miR-21-5p, miR-96-5p, miR-142-3p ve miR-301-3p) otoantikor titrelerinden bağımsız, bir risk faktörü olabilecekleri vurgulanmıştır [6]. Serumda miRNA bakılan bir çalışmada; miR-22, miR-375 ve miR-451'in kontrol grubuna kıyasla hem HT hem de GD hastalarında artmış oldukları tespit edilmiş ve ayrıca miR-16 seviyesinin ise sadece GD'li hastalarda artmış olduğu bulunmuştur [56]. miR-146a, immün ve inflamatuvar yanıtta önemli olan TLR4/NF- κ B yolağı (Toll Like Receptor 4 - TLR4) tarafından indüklenebilmektedir [57]. miR-146a'nın, bir negatif geri bildirim inhibitörü olarak NF- κ B sinyal yolundaki TRAF6'yı

hedeflediği gösterilmiştir [58]. Yapılan bir çalışmada; GD'li hastaların tiroid dokusunda miR-146a seviyesi önemli düzeyde düşük bulunmuştur ve MiR-146a'nın AITD patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, ince iğne aspirasyonu kullanılarak elde edilen HT'li dokuda, kontrollere kıyasla miR200a'da bir artış ile birlikte miR-155'in azaldığı bulunmuştur [36]. Bir çalışmada; HT'li kişilerin plazmasında tanınal bir belirteç olarak işlev görebilecek altı düzensiz şekilde anlatım yapan miRNA (miR-205, miR-20a-3p, miR-375, miR-296, miR-451, miR-500a) tanımlamıştır [59]. Birçok çalışma AITD hastalarında farklı şekilde anlatım yapan miRNA'lar bulmuş olsa da, az sayıda çalışma miRNA'ların hedef genlerinin düzenleyici mekanizmalarını araştırmıştır. miRNA'lar, mRNA'ların 3'-çevrilmemiş bölgeleriyle (3'-UTR'ler) etkileşime girerek, mRNA translasyonunu bloke eder veya mRNA'nın yıkımına yol açar, bu da bu mRNA'ların çeşitli hedef genlerinin anlatımının inhibe edilmesine neden olur. miR-141'in anlatımının azalması, T-hücre otoimmünitesinde ve IL-2 regülasyonu yoluyla HT ile yakın ilişkili olması, bu miRNA'nın transforme edici büyüme faktörü- β (Transforming Growth Faktör Beta - TGF- β) yolunda yer almasından kaynaklanmaktadır [60]. Ayrıca, TGF β metabolik yolağına katılanların hepsinin, miR-141'in doğrudan hedefleri olduğu tespit edilmiştir [61]. GD hastalarında Treg'in disfonksiyonuna, Sirtuin (SIRT)'i hedefleyen miR23a-3p tarafından düzenlenen FOXP3'ün anormal asetilasyonu aracılık etmektedir [62]. Dolaşımdaki let-7b, GD'li hastalarda hastalık şiddeti ile güçlü bir korelasyona sahiptir ve transkripsiyon faktörü PLZF'ı (Promiyelositik lösemi çinko parmağı) hedefleyerek TSH reseptör antikörlerinin (TRAb) üretimine neden olabilmektedir [63]. Yapılan bir çalışmada; miR-346'nın kemokin reseptörü tip 5 (Chemokine Receptor Type 5 - CXCR5)+CD4 T hücrelerinde Bcl-6'yı tetikleyerek GD patogenezinde rol oynadığını bildirmiştir [64]. miR-125a-3p'nin, IL-23R'nin 3' çevrilmemiş bölgesini doğrudan hedefleyerek IL-23R anlatımını inhibe ettiği bulunmuştur [25]. Claudin-1'i (CLDN1) hedef alan miR-142-5p'nin HT patogenezinde daha önceden tanımlanmamış bir mekanizmayla etki ettiği gösterilmiştir [27]. miR-326, iyodürün tetiklediği tiroidite, E26 onkogen homolog 1 (Ets-1) proteinini hedefleyerek hastalık oluşumuna katkıda bulunmaktadır [65]. Yakın tarihte yapılan bir çalışmada, miR-125a'nın bir tiroidit modelinde PI3K/Akt/mTOR sinyal yolu aracılığıyla otofajiyi inhibe ettiği gösterilmiştir [66]. Çeşitli miRNA'lar tarafından düzenlenen PI3K yolu, CD4 T hücrelerinin efektör T hücrelerine veya Treg hücrelerine farklılaşması için merkezi bir düğüm noktasıdır [67]. CD4 T hücrelerinde dicer (RNaz III enzimi) aktivitesi, rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mammalian target of the rapamycin

protein complex - mTOR) aktivitesini ve TCR uyarısına olan duyarlılığını artırır [68]. miR-4443'ün aşırı anlatımı, TRAF4'ü (TNF reseptörü ile ilişkili faktör 4) hedefleyerek CD4 T hücrelerinin disfonksiyonunu tetikler, sitokin ve kemokin seviyelerini artırır, CD4 T hücrelerinin proliferasyonu artarak, NF- κ B yolunu aktive etmektedir [69].

Yapılan bu araştırmalar AITD'de miRNA hedefli tedaviler için teorik bir temel sağlamaktadır. Tüm bu çalışmalar, farklı şekilde anlatım yapan miRNA'ların tespitinin AITD'nin erken teşhisi, önlenmesi ve prognozu için önemli olduğunu göstermektedir. Ancak, klinikte miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılmasının önünde birçok engel vardır, örneğin her araştırmacı örnek boyutu küçük, farklı moleküler biyolojik teknikler kullandığından farklı çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılması zorlaşmaktadır. Mevcut çalışmalar arasında büyük bir heterojenlik vardır, miRNA'ların klinik düzeyde kullanılması için tek tip standartlara sahip; büyük ölçekli, çok merkezli ve yüksek kalitede çalışmalara ihtiyaç vardır. AITD'nin moleküler mekanizmasındaki miRNA / mRNA'nın düzenleyici ağı hala net bir şekilde açıklanamamıştır. Gelecekte, AITD ile ilgili daha fazla miRNA keşfetmek ve AITD'deki rollerini ayrıntılı olarak tartışmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [4].



Şekil 2.5. AITD gelişiminde bazı miRNA'ların rolü [36]

2.7. AITD ile İlişkili Genler

AITD'ler, çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşim nedeniyle ortaya çıkar. AITD duyarlılık genlerinin tanımlanması hastalığın etiyolojisine yönelik genetik katkıyı anlamada önemlidir [70]. GWAS, aday gen çalışmaları ve tüm genom bağlantı çalışmaları, AITD'nin çeşitli duyarlılık genlerini ortaya çıkarmıştır [71]. Romatoid Artrid için yapılan GWAS analizinde, AITD ile ilgili olarak Fc reseptörü benzeri 3 (*FCRL3*) aday lokusu keşfedilmiştir [72]. Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili 4 (*CTLA4*) antijeninin GWAS analizinde, protein tirozin fosfataz reseptör olmayan 22 (*PTPN22*)'nin primer hipotiroidizm ile olan ilişkisi ortaya çıkarılmıştır [73].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise; *CD40LG*, *IFNG*, *CTLA4*, *FAS*, *STAT1*, *STAT3* ve *STAT4* genlerinin AITD patogeneğinde kritik bir rol oynayabileceği ortaya konulmuştur [74]. GWAS analizlerinde yeni genlerin tanımlanmasının yanı sıra bu genlerin düzenlenmesinde görevli yeni miRNA dizileri de belirlenebilmektedir [75,76,77]. Bu tez çalışmasında, AITD ile ilişkili olan *TNFSF4*, *BACH2*, *DIO2*, *SLC25A16*, *JAKMIP2*, *TG* ve *ZFAT-AS1* genleri kullanılarak insan genomunda yeni miRNA dizileri saptandı.

2.7.1. *TNFSF4* Geni

TNFSF4 (TNF Superfamily Member 4- Tümör Nekroz Faktörü Süper Aile Üyesi 4) (CD134L, CD252, GP34, OX-40L, OX40L, TNLG2B, TXGP1 olarak isimlendirilir), antijen sunan hücreler (APC'ler)'de anlatım yapan ve T hücrelerini uyaran bir sitokin olan OX40L'yi kodlar. OX40L, OX40 molekülünün ligandıdır. OX40 efektör ve hafıza T hücrelerinin gelişmesini destekler, ancak aynı zamanda; Treg hücrelerin farklılaşmasını, aktivitesini ve sitokin üretiminin düzenlenmesi işlevini baskılayabilmektedir.

TNFSF4 gen varyasyonlarının AITD'lerle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, *TNFSF4*'teki SNP'lerin HT ile ilişkili olduğu, ancak GD ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir [78]. GD'li hastalarda otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonunda OX40L (*TNFSF4*) rolünün incelendiği diğer bir çalışmada ise; bu genin GD patogeneğine katkı sağladığı bulunmuştur [79]. Farklı yaşlarda GD'si olan insanların serumlarında OX40L varlığını değerlendirmek için yapılan incelemede, 60 yaş üstü hastaların en yüksek serum OX40L konsantrasyonuna sahip oldukları tespit edilmiştir. OX40L'nin GD'li hastaların serumlarında saptanabilmesi, potansiyel tanısal önemini ortaya koymaktadır [80, 81].

2.7.2. *BACH2* Geni

BACH2 (BTBD25, IMD60 olarak da bilinir), T lenfositlerde ve ağırlıklı olarak B lenfositlerinde anlatım yapan transkripsiyon faktörüdür. Hedef genlerin transkripsiyonel baskılanması yoluyla immün yanıt kontrolünde rol oynar. T ile B hücre farklılaşması ve işlevini düzenlemekle birlikte, çeşitli otoimmün hastalıklar için ortak bir yatkınlık geni olduğu bildirilmiştir [82]. *BACH2*'deki SNP'ler; astım, Crohn hastalığı, çölyak hastalığı, vitiligo, multipl skleroz ve tip 1 diyabet dahil olmak üzere çok sayıda otoimmün ve alerjik hastalık ile ilişkilidir. Bu durum, çeşitli immün aracılı hastalıklara duyarlılığın altında yatan ortak bir mekanizmaya işaret ettiğinden bunu araştırmak için yapılan çalışmada *BACH2*'nin hem hücresel hem de moleküler düzeyde, bağışıklık toleransını sağlamada işlev gördüğü ve böylece bağışıklık homeostazının korunmasında kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir [83].

Yapılan GWAS çalışmalarında, *BACH2* geni SNP'lerinin Çin toplumunda GD ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir [83]. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, GD ve HT'nin her biri için kesin duyarlılık lokusları tam olarak tanımlanmamasına karşın *BACH2* lokusunun artan AITD riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir [84]. *BACH2* varyantları, hipertiroidizm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [85]. Başka bir ilişki ise *BACH2* lokusunun, HT ve GD dahil AITD riskinin artması olarak rapor edilmiştir [84].

2.7.3. *DIO2* Geni

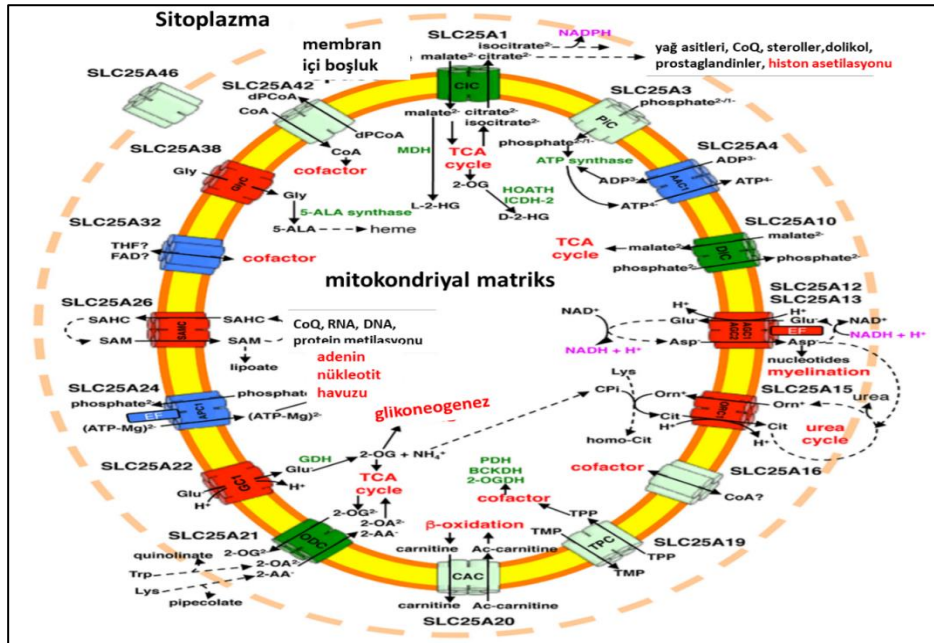
DIO2, *5DII*, *D2*, *DIOII*, *SELENOY*, *SelY* ve *TXDI2* olarak da bilinir ve insanda tiroid bezinde anlatım yapar. T3 (triiodothyronine- triiyodotironin), aktif tiroid hormonudur ve inaktif tiroid hormonu T4'ün (tetra-iodothyronine- tetra-iyodotironin), deiyodinasyonu ile elde edilir. *DIO2*, T4'ün T3'e dönüşümünde rol alan bir selenoenzimdir. Tiroid hormonları bağışıklık tepkisini modüle edebildiğinden AITD'de *DIO2* polimorfizminin patofizyolojik bir rolü olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada, *DIO2*'de görülen SNP'lerin coğrafi ve etnik farklılıklardan kaynaklı olarak tiroid otoimmünitesi ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Ancak HT ile ilişkisini, bu hastalığın klinik seyri ve ikame tedavisi için araştırmak gerektiği vurgulanmıştır [86, 87]. GD'de görülen yüksek T3 seviyesinin ana kaynağının, *DIO2* tarafından intratiroidal T4'ün T3'e dönüşümü sonucu olduğu tahmin edilmektedir [88, 89]. Ayrıca artmış *DIO2* aktivitesinin, GD'de propiltiourasil (PTU) tedavisi alan hastalarda nispeten yüksek serum T3 düzeylerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir [90]. Dev guatrli Hashimoto tiroiditi (huge goitrous Hashimoto's thyroiditis-HG-HT) olan

hastalarda, serum serbest triiyodotironin (fT₃) /serbest tiroksin (fT₄) oranının nispeten yüksek bulunmasının nedeni araştırıldığında, *DIO2*'nin bu hastaların tiroid dokularında artmış olduğu dikkat çekmiştir [91].

2.7.4. SLC25A16 Gen

Çözünen taşıyıcıların en büyüğü olan SLC25 taşıyıcı ailesi, insan da 53 gen ürününden oluşur. Aynı zamanda mitokondriyal taşıyıcı aile (Mitochondrial Carrier Family -MCF) olarak da bilinir. İnsan *SLC25* genleri, hemen hemen tüm kromozomlarda eşit bir şekilde bulunur, ancak 1-18 ekzon içeren ve 1184-65,456 bp'ni kapsayan bu genlerin organizasyonları ve boyutları büyük farklılıklar gösterir. Bazı MC'ler tüm dokularda bulunmayabilir, bunların izoformları dokuya özgüdür ve sınırlı dağılımları, onların özel fonksiyonlardaki önemini yansıtır. Ayrıca ailenin birkaç üyesinin bazı virüs ve bakterilerde bulunması; bu genlerin yalnızca peroksizom, kloroplastlar ve mitokondri ile sınırlı olmadığını göstermektedir.

MC'ler oksidatif fosforilasyon, sitrik asit döngüsü, yağ asidi oksidasyonu, amino asit yıkımı, glukoneogenez, lipogenez, indirgeyici eşdeğerlerin transferi, mtDNA, mtRNA, mitokondriyal proteinlerin sentezi ve yıkımı, üre sentezi, hem biyosentezi, keton üretimi ve kullanımı, Ca²⁺ hücre sinyali, nekrotik ve apoptotik hücre ölümü gibi birçok önemli metabolik yolda yer alır (Şekil 2.6) [92].



Şekil 2.6. Mitokondriyal taşıyıcıların metabolik rolleri [93]

SLC25A16 – çözünen taşıyıcı ailesi 25 üye 16 (D10S105E, GDA, GDC, HGT.1, ML7, hML7) olarak da bilinir. Bu gen, ard arda tekrarlanan üç mitokondriyal taşıyıcı protein alanı içeren bir proteini kodlar. Bu protein, mitokondri iç zarında bulunur ve sitozol ile mitokondriyal matris boşluğu arasında moleküllerin hızlı taşınmasını ve değişimini kolaylaştırır. *SLC25A16*; GD otoantijeni/proteini olarak bilinmektedir [93]. Mitokondri matriksinde koenzim A birikimi için gerekli olan bu taşıyıcı proteini inceleyen bir çalışmada, bu proteinin doğrudan GD ile ilgili majör herhangi bir otoantijeni temsil etmediği sonucuna varmıştır [94]. Yapılan başka bir çalışmada, *SLC25A16*'da bir homozigot missens mutasyonunun, Pakistanlı bir ailede otozomal resesif izole tırnak displazisi ile ilgili olduğuna dikkat çekilmiştir [95].

2.7.5. *JAKMIP2* Geni

JAKMIP2 (Janus Kinase and Microtubule Interacting Protein 2- Janus Kinaz ve Mikrotübül Etkileşimli Protein 2); *JAMIP2* veya *NECC1* olarak da bilinir. Bu geninin kodladığı protein; golgi matrisinin bir bileşeni olarak tanımlanmış ve omurgalıların merkezi sinir sistemi, hipofiz, adrenal bez ve testis gibi nöroendokrin dokularında bulunduğu belirtilmiştir [96, 97]. *JAKMIP2*'nin işleviyle ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Bir çalışmada, kurbağalarda hipofizde hormon salgılanması (melanotropin) ile *JAKMIP2* anlatımı arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir [98]. Çin Han popülasyonunda *JAKMIP2*'nin tiroid hormon regülasyonu ve GD etiyolojisindeki potansiyel rolüne ilişkin yapılan bir çalışma da ise bu gen polimorfizmlerinin GD riski için moleküler bir belirteç olabileceği ancak *JAKMIP2* geninin GD'in klinik parametreleri ile ilişkili olup olmadığının netleştirilmesi ve spesifik mekanizmayı bulmak adına *JAKMIP2*-GD üzerine daha fazla araştırma yapılması gerektiği belirtilmiştir [99].

2.7.6. *TG* Gen

Tiroglobulin (TG); (AITD3, TGN olarak da bilinir), tiroid dokusunun protein bileşenidir. Bir glikoprotein olan TG'nin üç ana görevi vardır: tiroid hormonu öncüsüdür, iyodin (iyod) ve inaktif tiroid hormonlarının depolanmasını sağlar ve AITD'de ana otoantijenlerden biridir [100]. TG, AITD patogenezinde önemli bir role sahiptir. TG polimorfizmleri ile AITD ilişkisi arasında DNA düzeyinde moleküler kanıtların bulunduğu birçok çalışma mevcuttur [48]. TG geni, AITD için bir duyarlılık geni olup, bu gendeki SNP'ler, hayvanlarda ve insanlarda AITD ile ilişkilidir [101,102]. TG hem GD hem de HT

için önemli bir duyarlılık genidir. GD'li kişilerde *TG* gen SNP'leri incelendiğinde, kadın GD hastalarında *TG* genindeki SNP görülme sıklığının, erkek GD hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. *TG* genindeki polimorfizmlerin AITD patogenezi ile ilişkisini inceleyen bir çalışma da ise *TG* genindeki SNP'ler; HD, GD ve inatçı GD'nin gelişimi ile birlikte *TG* mRNA anlatımı, serum *TG* ve serum TgAb seviyeleri ile ilişkilendirmiştir [103]. HT'de yüksek titre IgG ve anti-Tg otoantikorları (TgAb) hastaların %80'inden fazlasında bulunmaktadır [104, 105]. Tunuslu hastalarda AITD'nin genetik duyarlılığına *TG*'nin katkısının değerlendirildiği çalışmada, *TG* ile AITD arasında bir bağlantı bulunamamıştır [106]. *TG* geninde mutasyon ile ilişkili erken başlangıçlı otoimmün tiroid hastalığı olan bir ailenin incelendiği diğer bir çalışmada, bu mutasyonu HT ile ilişkilendirmiştir [107]. Japon hastalarda da *TG* ile AITD ilişkisini incelemeye yönelik ilk defa yapılan bir analizde benzer şekilde *TG* polimorfizminin HT ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [108]. *TG* polimorfizminin otoimmün hipotiroidizm duyarlılığı ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada da kontrollere kıyasla otoimmün hipotiroidi hastalarında *TG* SNP sıklığı daha yüksek bulunmuştur [109].

2.7.7. *ZFAT-AS1* Geni

ZFAT-AS1 (*NCRNA00070*, *SAS-ZFAT*, *ZFAT-AS*, *ZFATAS* olarak da bilinir), küçük bir antisens RNA'yı kodlar, bu RNA; çinko parmak ve AT kanca alanını içeren anlamlı DNA ipliğinin düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca bu antisens RNA, B hücre fonksiyonunda da rol oynayabilmektedir. Bu genin promotöründe görülen SNP (Single Nucleotide Polymorphism - Tek Nükleotid Polimorfizmi), artan AITD riski ile ilişkilidir [110]. *ZFAT-AS1*'in, B hücreleri ve monositlerde güçlü bir şekilde anlatım yaptığı ve *ZFAT* genini susturduğuna ilişkin çalışmalar olmakla birlikte *ZFAT-AS1*'in işlevi henüz kesin olarak belirlenememiştir [111]. Bir çalışmada *ZFAT*'ta görülen SNP'nin HT'ye (%54,7) duyarlılıkta GD'den (%51) daha fazla rol oynayabileceğine dikkat çekilmiştir [110]. *ZFAT*; B ve T lenfosit hücrelerinde antiapoptotik bir molekül olarak kritik bir transkripsiyonel düzenleyici gendir. *ZFAT* geninde görülen SNP'ler, AITD'lere duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir [112, 113]. Bir çalışmada, *ZFAT* polimorfizminin, HT'ye duyarlılıktan ziyade HT şiddeti ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir [111].

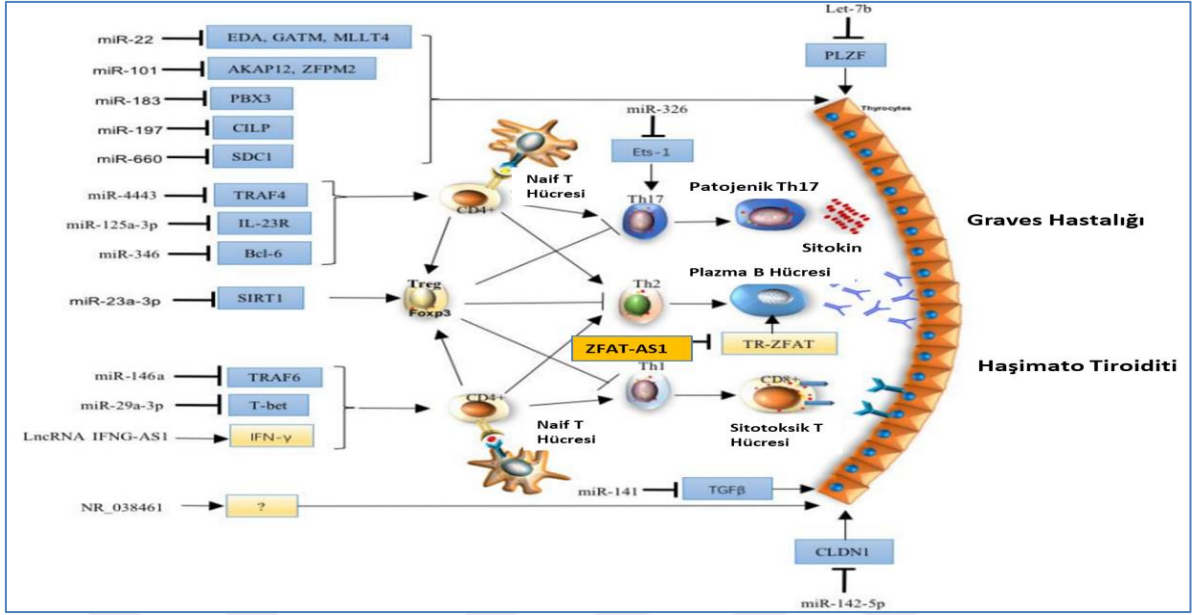
ZFAT ve *ZFAT-AS1*'in her ikisi de insan plasentasında incelendiğinde, bu iki genin babadan geldiği gösterilmiştir. *ZFAT-AS1*'in plasmanta dışında yalnızca periferik kan dolaşımındaki B lenfosit hücrelerinde yüksek seviyede anlatım yaptığı görülmüştür [110].

Mevcut genomik dizi verileri incelendiğinde, *ZFAT-AS1*'in diğer memeli türlerinde bulunmayıp insana özgü olduğuna dikkat çekilmiştir. *ZFAT* ve *ZFAT-AS1* SNP'lerini araştırmak için tiroid tümörü olan dört hastanın genotip analizinde, üç hastada hem lenfosit hem de tümör genomik DNA'larında uyumlu olarak heterozigotluk bulunmuştur [114]. Başka bir çalışmada; *ZFAT-AS1*'in aşırı anlatımının, apoptozu tetikleyerek glioma hücre proliferasyonunu, göçünü ve istilasını baskıladığı da rapor edilmiştir [115].

miRNA'lar, hedef genlerin promotör bölgeleri (3' UTR'ler) veya transkript kodlama bölgelerine kısmi ve trans bir etkileşim yaparak gen anlatımını düzenler. miRNA'ların genom çapında biyogenezi ve fonksiyonunun araştırıldığı bir çalışmada, bazı antisens miRNA'lar keşfedilmiştir. Bu cis-antisens ekzonik miRNA'ların, bitkilerde keşfedilmiş olan doğal antisens miRNA'lardan (natural antisense - nat-miRNA'lar) farkı; bu miRNA'ların kompakt bir hairpin (saç tokası) ile öncü miRNA'lardan (pre-miRNA) türetilmesi buna karşılık nat-miRNA'ların ise büyük intronlara sahip öncü miRNA'lardan üretilmesidir [116].

Bazı miRNA'lar, protein kodlayan (anlamli iplikten-sens iplik) üretilirken, diğerleri kodlama yapmayan (anlamli olmayan iplikten-antisens iplik) köken alır. Her iki DNA ipliğinden üretilen miRNA dizileri de bulunmaktadır. Bu intragenik miRNA'ların alt kümesi olan cis-antisens miRNA'lar nadiren incelenmiştir [117, 118]. Biyoinformatik analizler, miRNA lokuslarının büyük bir bölümünün kendilerini susturacak olan antisens miRNA'ları üretmeye yetkin olduğunu göstermektedir [119]. Birçok miRNA lokusu, hem sens hem de antisens zincirinde, hairpin yapısına sahiptir. Hem omurgasızlarda hem de omurgalılarda, antisens zincirden endojen olarak farklı kökenlere sahip olgun miRNA'lar oluşabildiği gösterilmiştir [120].

Genlerin ekzonlarına antisens olarak kopyalanan miRNA'ları tanımlamak için yapılan genom çapında bir analiz sonucunda, insan genomunda 33 antisens gende, 52 tane cis-antisens miRNA tespit edilmiş ve bu miRNA'ların hemen hepsinin, hedef genlerinin anlatım seviyelerini etkili bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, cis-antisens miRNA'ların, antisens genlere post-transkripsiyon düzeyde etki ettikleri de vurgulanmıştır [121]. Bu tez çalışmasında da AITD ile ilgili bir antisens RNA olan *ZFAT-AS1*'den köken alan miRNA dizileri ilk defa tanımlanmıştır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. ZFAT-AS1'in AITD'de ana işlevi [4]

Tez çalışmasında, yeni miRNA dizilerinin tanımlanmasına yönelik gen seçiminde aşağıdaki faktörler önemli rol oynamaktadır.

1. *TNFSF4* geninin AITD ile ilişkisi olmasına karşın bu konuda çok az çalışmanın olması,

2. *BACH2*'nin bağışıklık sistemindeki rolüne yönelik çok sayıda bilimsel yayının olması ve bu genle ilgili en son yapılan çalışmalarda AITD ile ilişkili olduğuna vurgu yapılması,

3. *TG* ve *DIO2* genlerinin seçiminde; *TG*'nin tiroid doku bileşeni olmasının yanı sıra bu iki genin de tiroid fonksiyonunda çok önemli görevlerinin olması ve bu genlerde görülen SNP'lerin AITD ile ilişkili olduğuna dair çalışmaların olması,

4. *SLC25A16* ile AITD ilişkisine yönelik çok az sayıda çalışma olması,

5. *JAKMIP2* ile ilgili çok yakın tarihte yapılan çalışmalarda bu genin AITD ile ilişkili olduğuna dikkat çekilmesi,

6. *ZFAT-AS1*'in ise bir antisens RNA olması ve bu RNA ile AITD arasındaki ilişkinin belirtilmesine karşın, *ZFAT-AS1*-AITD'e yönelik çalışmaların olmamasından dolayı, bu genlerin AITD ile ilişkisini desteklemek amacıyla ilgili yeni miRNA dizileri ilk defa tanımlandı. Bununla birlikte, yeni miRNA dizilerinin hedef genleri belirlendi ve bu genlerinin hangi metabolik yollarda rol oynadığı GO analizleri ile belirlendi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, *in siliko* yöntemler kullanılarak AITD ile ilişkili yeni miRNA dizileri tanımlandı. Bu amaçla miRBase (<http://mirbase.org>) veri tabanında bulunan insana ait olgun miRNA dizileri elde edildi. miRNA dizileri ile AITD ile ilişkili olduğu bilinen yedi gen (*ZFAT-AS1*, *TNFSF4*, *DIO2*, *TG*, *SLC25A16*, *BACH2*, *JAKMIP2*) NCBI veri tabanında bulunan BLASTN programı kullanılarak karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonrası uygun olan pre-miRNA (öncül-miRNA) dizilerinin ikincil yapıları RNAfold Web Server programı kullanılarak belirlendi. Bu miRNA dizilerinin hedef genleri ise RNA Hybrid programı ile tanımlandı. Hedef genlerin, hangi süreç ve/veya yolaklarda görev aldığı BLAST2GO programında bulunan GO ve KEGG analizleri kullanılarak belirlendi.

3.1. Olgun miRNA Dizilerinin Elde Edilmesi

Çalışmada kullanılacak olgun miRNA dizileri, miRBase veri tabanından elde edildi [46]. Bu veri tabanında, öncül ve olgun miRNA dizileri ile ilgili detaylı bilgiler bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında, insan olgun miRNA dizileri kullanıldı. Olgun diziler, öncül dizilere kıyasla daha korunmuş olduğu için olgun miRNA diziler ile analizler gerçekleştirildi [122].

3.2. Olgun miRNA ile Gen Dizilerinin Karşılaştırılması

NCBI veri tabanında bulunan BLASTN programı kullanılarak, elde edilen olgun miRNA dizileri ile yedi farklı gen aşağıdaki parametreler kullanılarak karşılaştırıldı.

<i>Program Seçeneği (Program Selection)</i>	: <i>Somewhat similiar sequences</i>
<i>Beklenen Eşik Değeri (Expected threshold)</i>	: 1000
<i>Hizalanan dizi sayısı (Number of Aligned Sequences)</i>	: 1000
<i>Kelime Büyüklüğü (Word Size)</i>	: 7

Diğer parametreler ise programda belirtildiği şekilde değiştirilmeden kullanıldı [122].

Yapılan analizlerde genler ve olgun miRNA dizileri arasında literatüre uygun olacak şekilde en fazla 7 yanlış eşleşme olup olmadığı incelendi. Bu parametreye uygun olan aday miRNA'lar bir sonraki aşamada kullanılmak üzere kaydedildi [123].

3.3. Protein Kodlayan miRNA Dizilerinin Elenmesi

Eleme süreci; protein kodlayan miRNA dizilerinin elenmesi aşamasıdır. Protein kodlayan dizilerin elenmesi için NCBI’da bulunan BLASTX programı kullanıldı [124]. Analiz sonucunda protein veri tabanında bulunan protein dizileri ile benzerlik göstermeyen diziler bir sonraki aşamada kullanılmak üzere kaydedildi.

3.4. Aday miRNA Dizilerinin İkincil Yapılarının Oluşturulması

Bir önceki aşamada belirtilen parametreler uygulandıktan sonra elde edilen aday miRNA dizilerinin ikincil yapıları, ViennaRNA Package (Versiyon 2.4.17) içinde bulunan RNAfold Web Server (<http://rna.tbi.univie.ac.at/cgi-bin/RNAWebSuite/RNAfold.cgi>) programı kullanılarak belirlendi. Bu program kullanılırken aşağıda yer alan kriterler göz önüne alındı [125].

- i. Olgun miRNA dizisi, ‘stem-loop’ hairpin yapısında uygun bir pozisyonda bulunabilmelidir.
- ii. Olgun miRNA dizisi, hairpin yapısının sadece bir kolunda bulunmalıdır.
- iii. Olgun miRNA ile miRNA* dizilerinde herhangi bir loop veya kırık olmamalıdır.
- iv. MFEI (Minimum Folding Energy Index – Minimum Katlanma Enerji İndeksi) değerin >0.85 ve MFE (Minimum Free Energy- Minimum Serbest Enerji) değeri $\leq -18 \text{ kcal mol}^{-1}$ olmalıdır.
- v. Olgun miRNA ile miRNA* dizileri arasında Watson-Crick ya da G/U baz çiftinden en az 12 tane olmalıdır [125, 126].

Elde edilen verilerin; gen dizisi, referans dizi, gen pozisyonu, MFE değeri, miRNA nt sayısı, AMFE (Adjusted Minimal Folding Free Energy), %GC (Guanin-Sitozin) ve MFEI değerleri tanımlandı. AMFE ve MFEI değerlerinin hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanıldı [127].

$$\text{AMFE} = ((\text{MFE}/(\text{potansiyel pre-miRNA uzunluğu})) * 100.$$

$$\text{MFEI} = (\text{AMFE}/(\text{GC}\%))$$

$$\text{miRNA}^* = \text{Olgun miRNA dizisinin tamamlayıcı dizisi}$$

3.5. miRNA Hedef Genlerinin Belirlenmesi

İnsanda AITD ile ilişkili yeni tanımlanan miRNA dizilerinin potansiyel hedefleri; BLASTN ve RNA Hybrid olmak üzere iki farklı program kullanılarak belirlendi [124,49]. Kullanılan ilk program BLASTN’da aşağıdaki parametreler ayarlandı ve genler, bu parametreler kullanılarak tanımlandı.

<i>Veri tabanı (Database)</i>	: <i>Nucleotide Collection (nr/nt)</i>
<i>Organizma (Organisms)</i>	: <i>Homo sapiens (taxid:9606)</i>
<i>Program Seçeneği (Program Selection)</i>	: <i>Highly similiar sequences (megablast)</i>

Veriler analiz edildiğinde; ‘query coverage’ oranı ≥ 60 olan diziler belirlendi ve bu diziler ikinci program olan RNA Hyrbid algoritması kullanılarak değerlendirildi. Bu programda elde edilen hedef genler ise aşağıdaki kriterler kullanılarak doğrulandı.

- i. Hedef pre-miRNA ile potansiyel mRNA arasında 4 nt’ten fazla yanlış eşleşme olmamalı.
- ii. Pre-miRNA’ nın 5’ ucundan itibaren 1. ve 9. pozisyonlar arasında 1 nt’ den fazla yanlış eşleşme olmamalı.
- iii. Yanlış eşleşme, pre-miRNA’ nın 5’ ucundan itibaren 10. ve 11. pozisyonlarda olmamalı.
- iv. Pre-miRNA’nın karşısındaki potansiyel mRNA’da boşluk olmamalı.
- v. Hedef pre-miRNA ile potansiyel mRNA arasındaki herhangi bir bölgede yan yana 2 nt’ten fazla yanlış eşleşme olmamalıdır.
- vi. miRNA’ nın 5’ ucundan itibaren 2-7 ve/veya 8-13 nt bölgesi için MFE değeri ≤ -20 kcal mol⁻¹ olmalı. Bu kriterler, yanlış pozitif sonuçların elenmesini sağladı. Analizlerde, işlevi bilinen hedef genler kullanıldı [49].

3.6. miRNA Hedef Genlerinin GO ve KEGG Analizleri

TNFSF4, *BACH2*, *DIO2*, *SLC25A16*, *JAKMIP2*, *TG* ve *ZFAT-AS1* genlerine ait pre-miRNA dizilerinin potansiyel hedef genlerinin hangi metabolik süreçlerde rol oynadığı BLAST2GO programı kullanılarak belirlendi. Bu programda GO analizleri ile KEGG analizleri aynı anda yapılabilmektedir. Hedef genlerin; biyolojik süreç, hücresel bileşen ve moleküler fonksiyon olarak sınıflandırılması, GO analizleri ile yapıldı. Bununla birlikte

KEGG analizleri ile de E-değeri ≤ 0 küçük olan ve uygun enzim komisyon (Enzyme Commission – EC) numaralarına sahip olan diziler, metabolik yolak veri tabanında haritalandırıldı [128,129].



4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında, *in siliko* yöntemler kullanılarak insanda AITD ile ilişkili yeni miRNA dizileri ve hedef genleri belirlendi. Olgun miRNA dizileri ile *TNFSF4*, *BACH2*, *DIO2*, *SLC25A16*, *JAKMIP2*, *TG* ve *ZFAT-AS1* gen dizilerinin karşılaştırılmasında NCBI-BLASTN, elde edilen dizilerin eleme sürecinde NCBI-BLASTX, pre-miRNA'ların ikincil yapılarının belirlenmesinde "RNAfold Web Server", hedef genlerinin belirlenmesinde BLASTN ve "RNA Hybrid", hedef genlerin rol oynadığı süreç ve metabolik yolların belirlenmesinde ise BLAST2GO programları kullanıldı.

4.1. Olgun miRNA Dizilerinin Elde Edilmesi

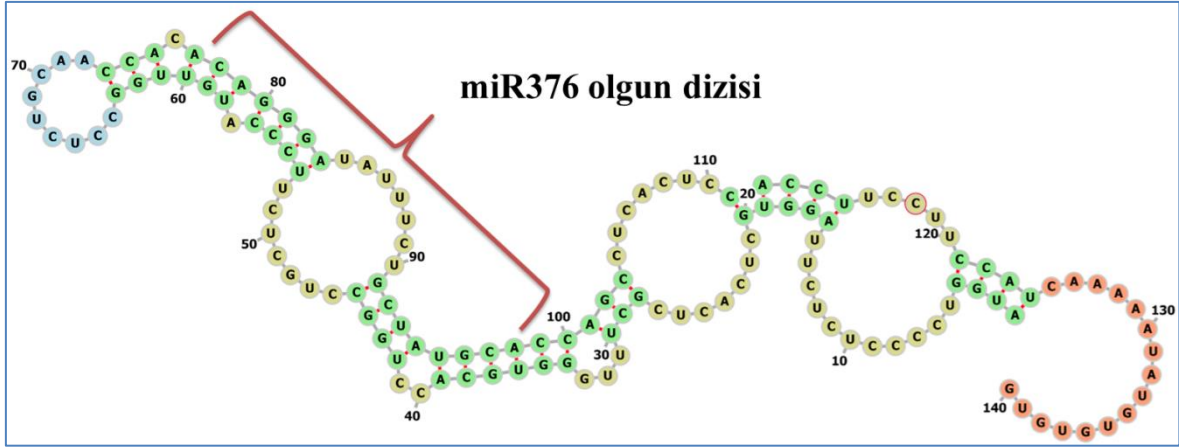
miRBASE veri tabanından, insan türüne ait 254784 adet olgun miRNA dizisi elde edildi. Veri tabanında aynı dizilerin farklı isimler ile (miRNA5010 ve miRNA5010a gibi) yer alması, yapılacak analizlerin doğruluğunu etkileyeceğinden bu tekrarlı diziler elendi. Bu eliminasyon işlemlerinden sonra 2621 olgun miRNA dizisi elde edildi ve bu diziler kullanılarak sonraki analizler gerçekleştirildi.

4.2. Aday miRNA Dizilerinin İkincil Yapılarının Oluşturulması

İnsana ait olgun miRNA dizileri kullanılarak yapılan BLASTN programı, olgun dizi ile ≤ 7 yanlış eşleşme yapan AITD ile ilişkili yedi genin (*TNFSF4*, *BACH2*, *DIO2*, *SLC25A16*, *JAKMIP2*, *TG* ve *ZFAT-AS1*) dizileri belirlendi. Daha sonra bu diziler arasında BLASTX programı kullanılarak protein kodlayanlar belirlendi ve bu diziler silinerek protein kodlamayan diziler ile bir sonraki aşamaya geçildi.

4.2.1 *TNFSF4* Genine Özgü Pre-miRNA'lar

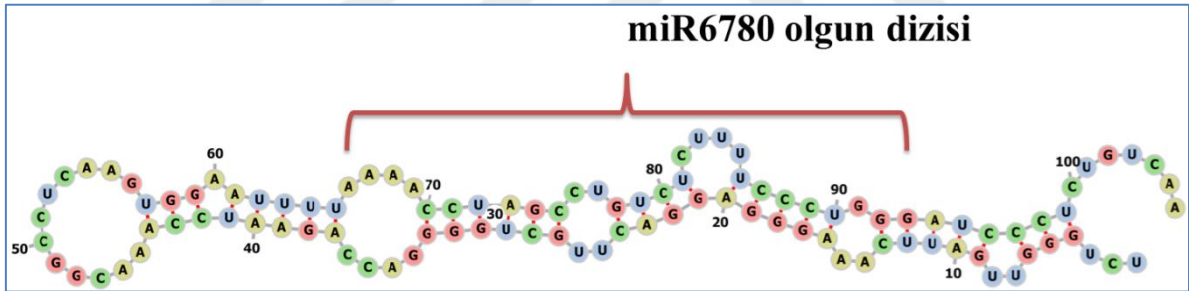
Eleme süreci sonucunda belirlenen aday miRNA dizilerinin ikincil hairpin sap-ilmek (stem-loop) yapılarının belirlenmesi için gerçekleştirilen "RNAfold Web Server" programı analizleri sonucu hsa-miR376 dizisi belirlendi (Şekil 4.1). miRNA dizileri isimlendirilirken ilgili tür adının ilk kelimesinin ilk harfi ile ikinci adının iki harfi alındı.



Şekil 4.1. hsa-miR376 dizisinin ikincil yapısı

4.2.2. *BACH2* Genine Özgü Pre-miRNA'lar

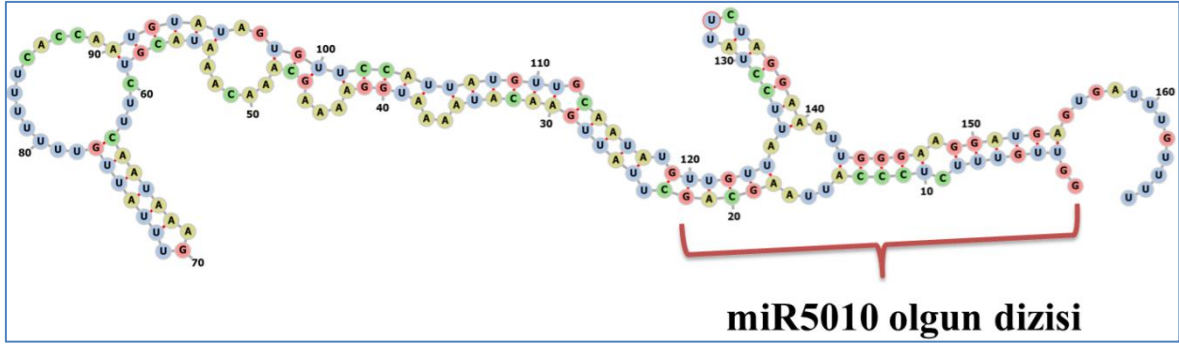
“RNAfold Web Server” programı analizleri sonucunda hsa-miR6780 dizisinin ikincil yapısı Şekil 4.2 de gösterildiği gibi belirlendi. miRNA dizileri isimlendirilirken ilgili tür adının ilk kelimesinin ilk harfi ile ikinci adının iki harfi alındı.



Şekil 4.2. hsa-miR6780 dizisinin ikincil yapısı

4.2.3. *DIO2* Genine Özgü Pre-miRNA'lar

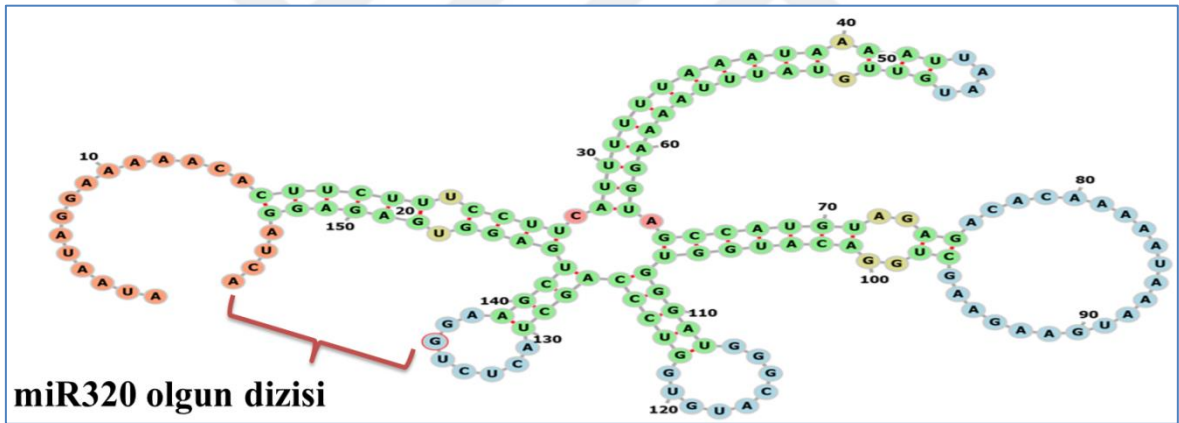
Eleme süreci sonucunda belirlenen aday miRNA dizilerinin ikincil hairpin sap-ilmek (stem-loop) yapılarının belirlenmesi için gerçekleştirilen “RNAfold Web Server” programı analizleri sonucu hsa-miR5010 dizisi belirlendi (Şekil 4.3). miRNA dizileri isimlendirilirken ilgili tür adının ilk kelimesinin ilk harfi ile ikinci adının iki harfi alındı.



Şekil 4.3. hsa-miR5010 dizisinin ikincil yapısı

4.2.4. *SLC25A16* Genine Özgü Pre-miRNA'lar

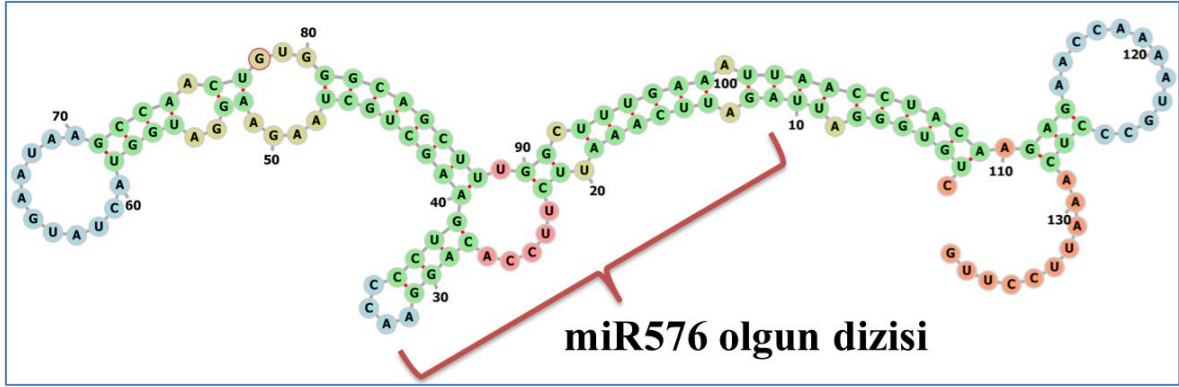
“RNAfold Web Server” programı analizleri sonucunda hsa-miR320 dizisinin ikincil yapısı Şekil 4.4 de gösterildiği gibi belirlendi. miRNA dizileri isimlendirilirken ilgili tür adının ilk kelimesinin ilk harfi ile ikinci adının iki harfi alındı.



Şekil 4.4. hsa-miR320 dizisinin ikincil yapısı

4.2.5. *TG* Genine Özgü Pre-miRNA'lar

Eleme süreci sonucunda belirlenen aday miRNA dizilerinin ikincil hairpin sap-ilmek (stem-loop) yapılarının belirlenmesi için gerçekleştirilen “RNAfold Web Server” programı analizleri sonucu hsa-miR576 dizisi belirlendi (Şekil 4.5). miRNA dizileri isimlendirilirken ilgili tür adının ilk kelimesinin ilk harfi ile ikinci adının iki harfi alındı.



Şekil 4.5. hsa-miR576 dizisinin ikincil yapısı

4.2.6. *JAKMIP2* Genine Özgü Pre-miRNA'lar

“RNAfold Web Server” programı analizleri sonucunda hsa-miR4458 dizisinin ikincil yapısı Şekil 4.6’de gösterildiği gibi belirlendi. miRNA dizileri isimlendirilirken ilgili tür adının ilk kelimesinin ilk harfi ile ikinci adının iki harfi alındı.

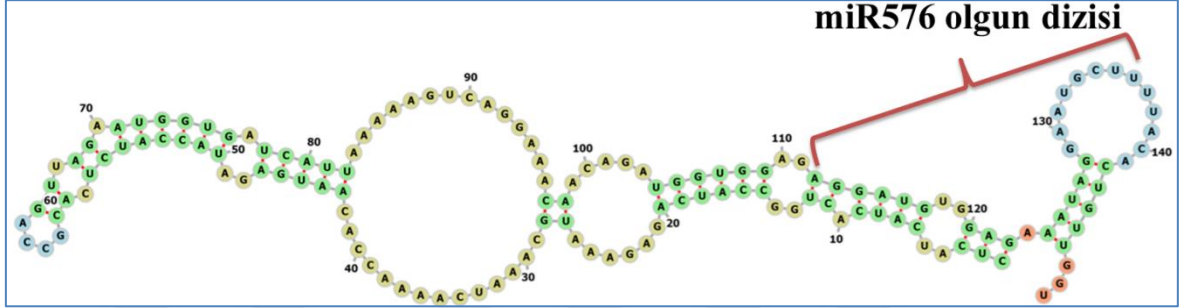


Şekil 4.6. hsa-miR4458 dizisinin ikincil yapısı

4.2.7. *ZFAT-AS1* Genine Özgü Pre-miRNA'lar

Eleme süreci sonucunda belirlenen aday miRNA dizilerinin ikincil hairpin sap-ilmek (stem-loop) yapılarının belirlenmesi için gerçekleştirilen “RNAfold Web Server” programı analizleri sonucu hsa-miR576, hsa-miR320, hsa-miR1321, hsa-miR2114, miR4640, hsa-hsa-miR6508, hsa-miR4458, hsa-miR4458, hsa-miR5011, hsa-miR581, hsa-miR4522, hsa-miR4522, hsa-miR361, hsa-miR511, hsa-miR122, hsa-miR147, hsa-miR337, hsa-miR7113, hsa-miR6886, hsa-miR6779, hsa-miR6779, hsa-miR6732, hsa-miR548, hsa-miR760, hsa-miR505, hsa-miR3156 ve hsa-miR4661 olmak üzere 27 miRNA dizisi ilk defa belirlendi. miRNA dizileri isimlendirilirken ilgili tür adının ilk kelimesinin ilk harfi ile ikinci adının iki harfi alındı.

Belirlenen yeni miRNA dizileri ikincil yapıları sırasıyla Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12, Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17, Şekil 4.18, Şekil 4.19, Şekil 4.20, Şekil 4.21, Şekil 4.22, Şekil 4.23, Şekil 4.24, Şekil 4.25, Şekil 4.26, Şekil 4.27, Şekil 4.28, Şekil 4.29, Şekil 4.30, Şekil 4.31, Şekil 4.32, Şekil 4.33 de gösterilmektedir.



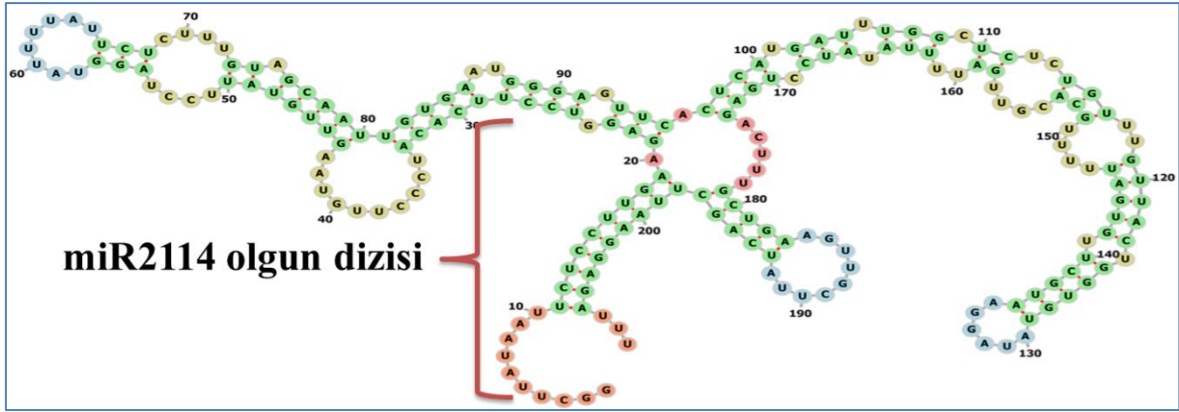
Şekil 4.7. hsa-miR576 dizisinin ikincil yapısı



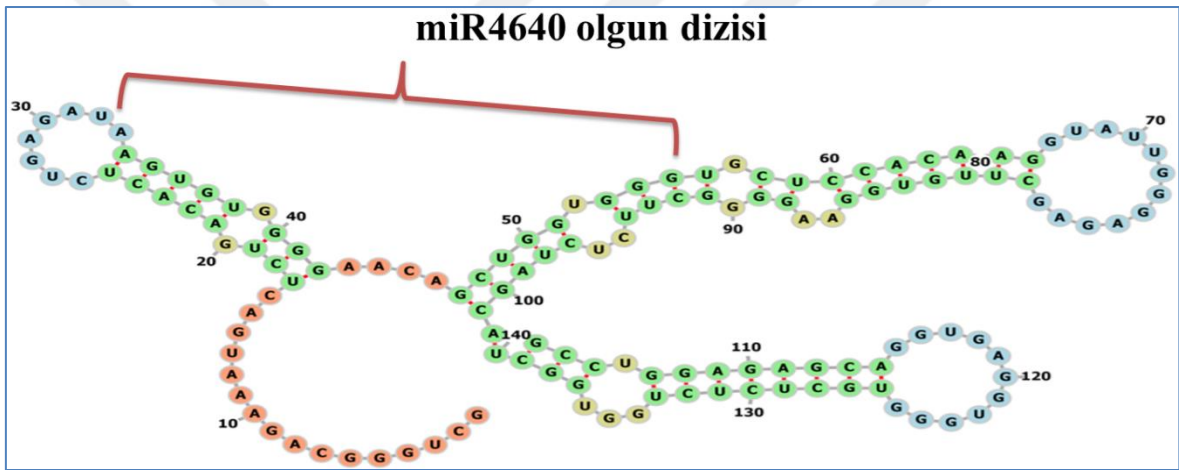
Şekil 4.8. hsa-miR320 dizisinin ikincil yapısı



Şekil 4.9. hsa-miR1321 dizisinin ikincil yapısı



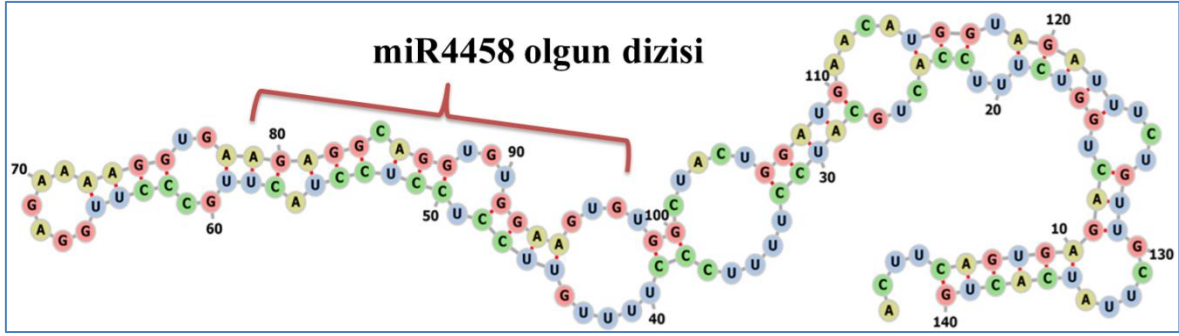
Şekil 4.10. hsa-miR2114 dizisinin ikincil yapısı



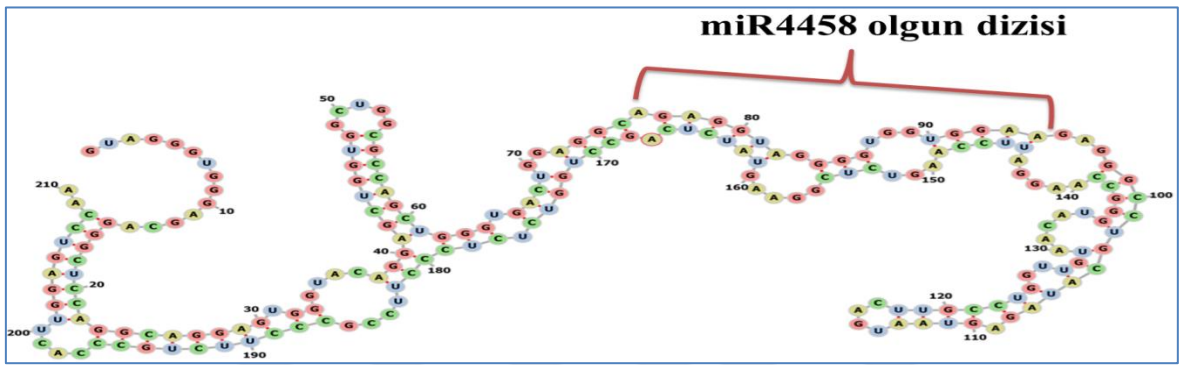
Şekil 4.11. hsa-miR4640 dizisinin ikincil yapısı



Şekil 4.12. hsa-miR6508 dizisinin ikincil yapısı



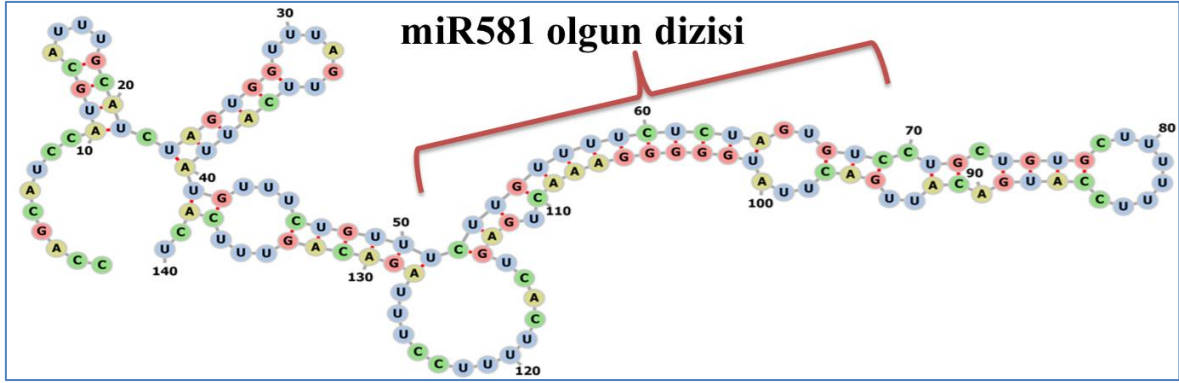
Şekil 4.13. hsa-miR4458 dizisinin ikincil yapısı



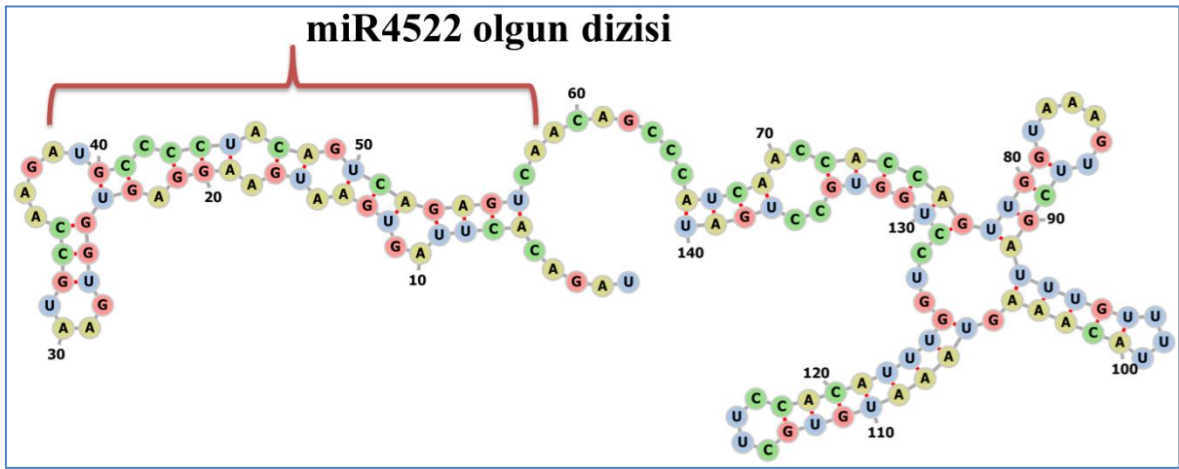
Şekil 4.14. hsa-miR4458 dizisinin ikincil yapısı



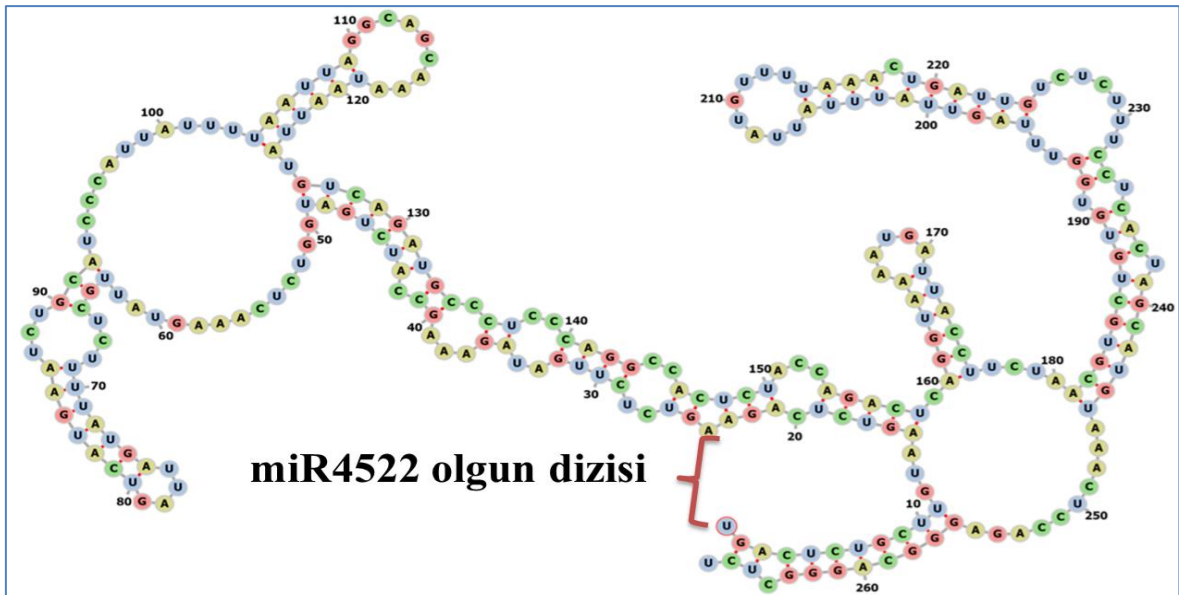
Şekil 4.15. hsa-miR5011 dizisinin ikincil yapısı



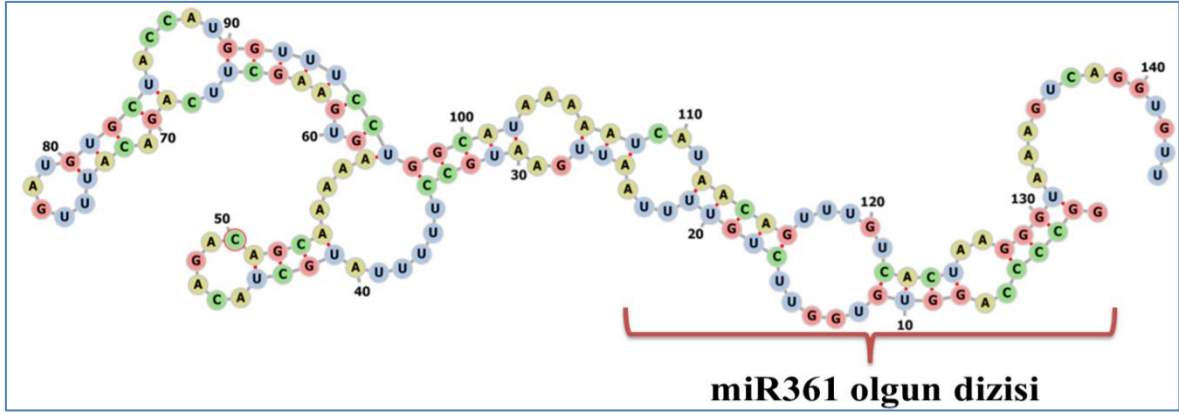
Şekil 4.16. hsa-miR581 dizisinin ikincil yapısı



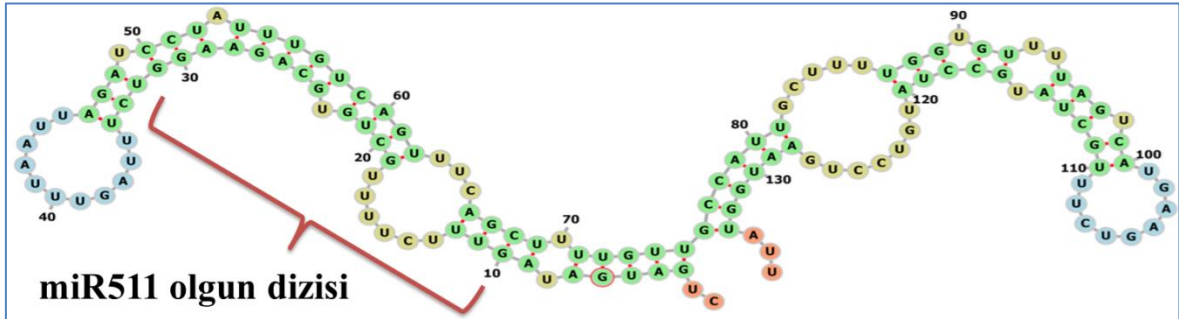
Şekil 4.17. hsa-miR4522 dizisinin ikincil yapısı



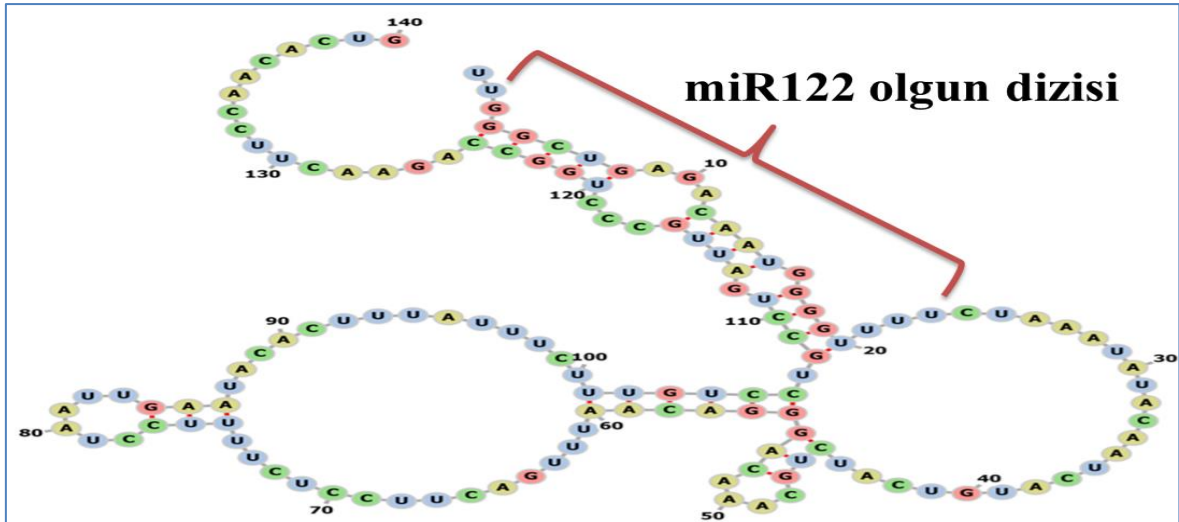
Şekil 4.18. hsa-miR4522 dizisinin ikincil yapısı



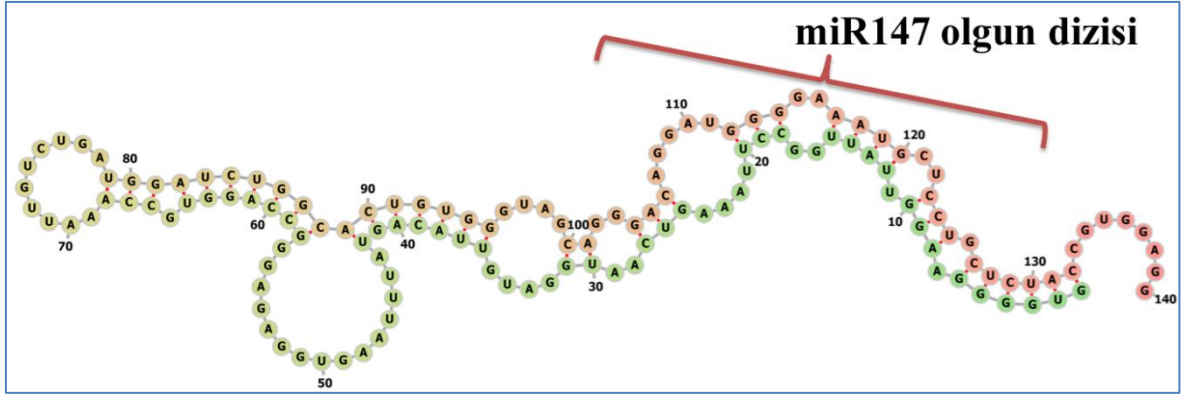
Şekil 4.19. hsa-miR361 dizisinin ikincil yapısı



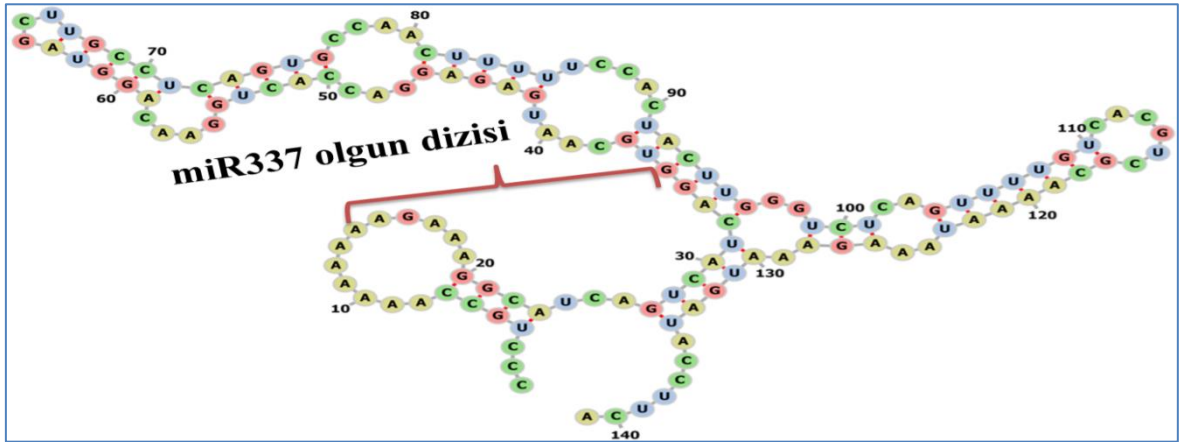
Şekil 4.20. hsa-miR511 dizisinin ikincil yapısı



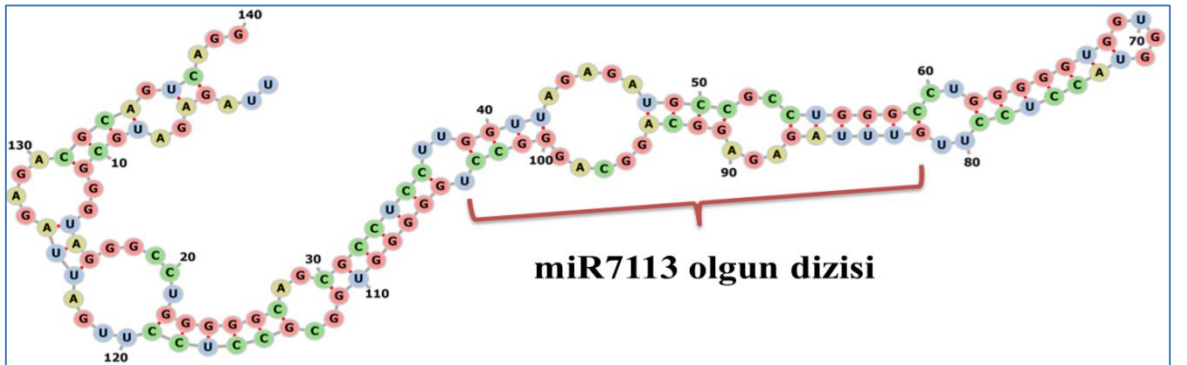
Şekil 4.21. hsa-miR122 dizisinin ikincil yapısı



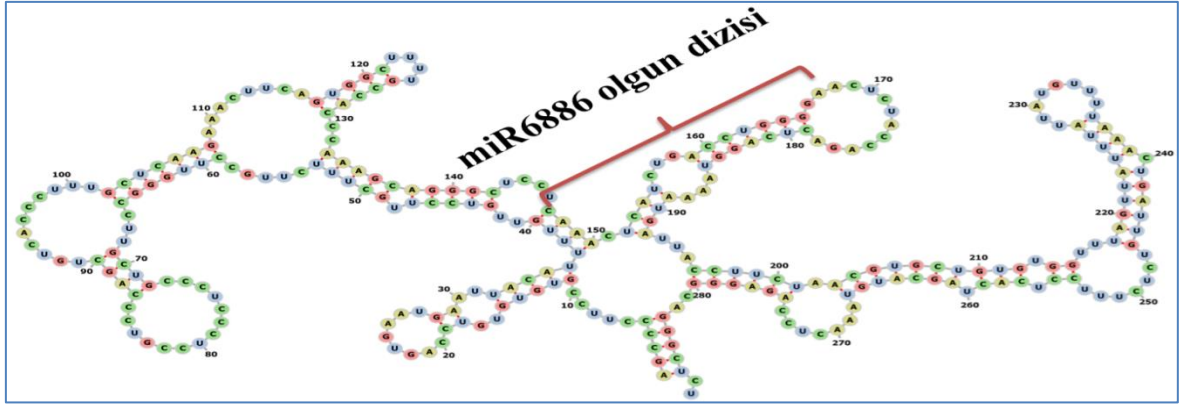
Şekil 4.22. hsa-miR147 dizisinin ikincil yapısı



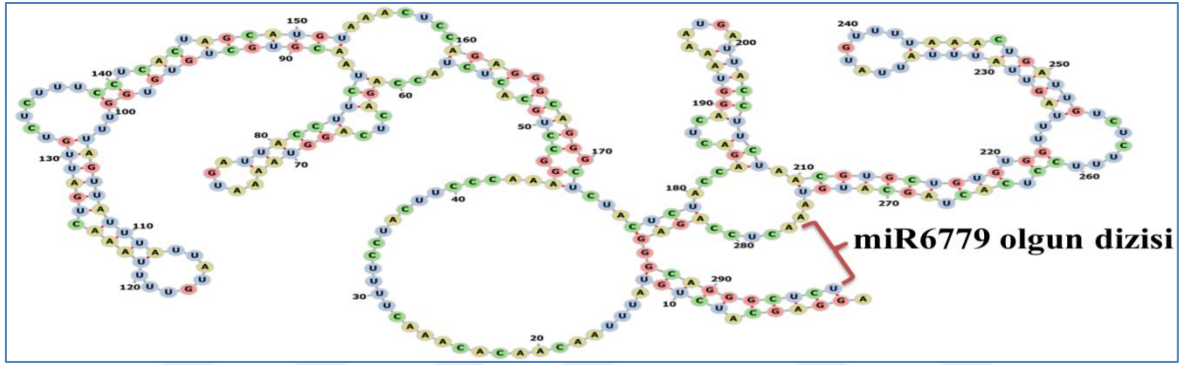
Şekil 4.23. hsa-miR337 dizisinin ikincil yapısı



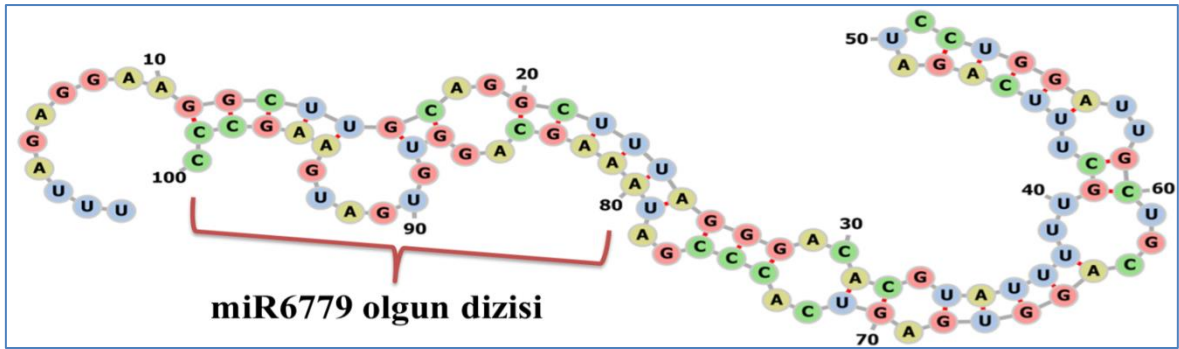
Şekil 4.24. hsa-miR7113 dizisinin ikincil yapısı



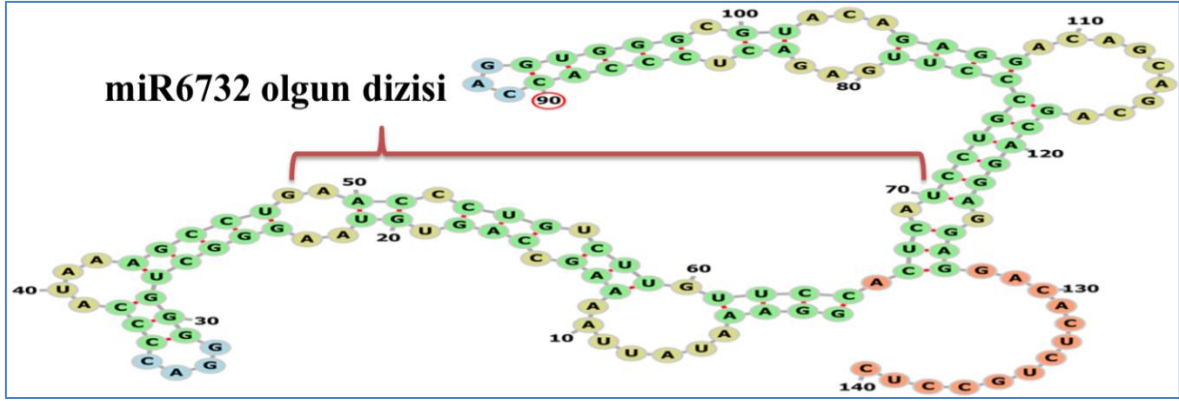
Şekil 4.25. hsa-miR6886 dizisinin ikincil yapısı



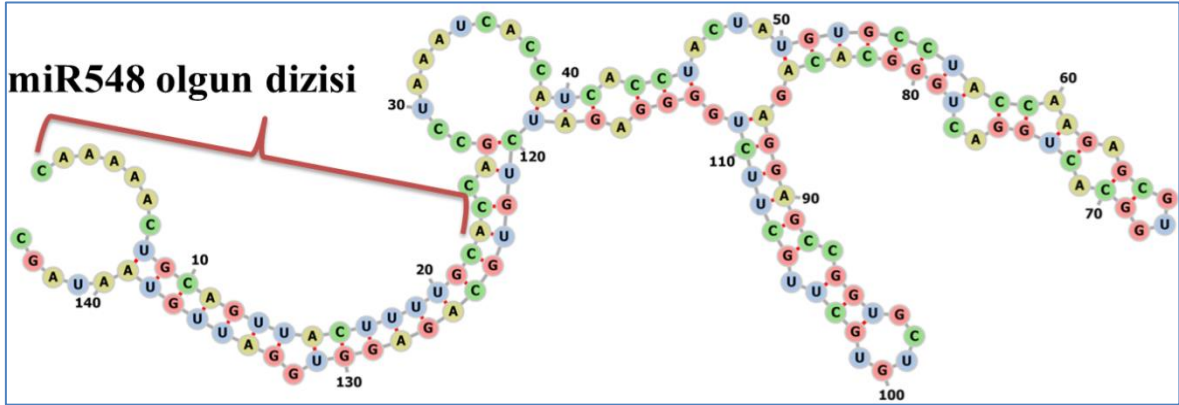
Şekil 4.26. hsa-miR6779 dizisinin ikincil yapısı



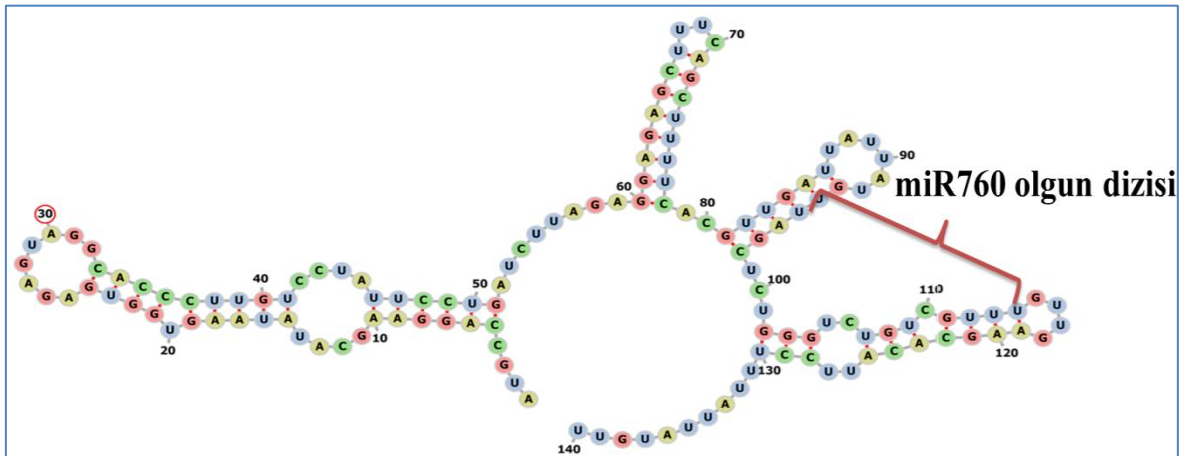
Şekil 4.27. hsa-miR6779 dizisinin ikincil yapısı



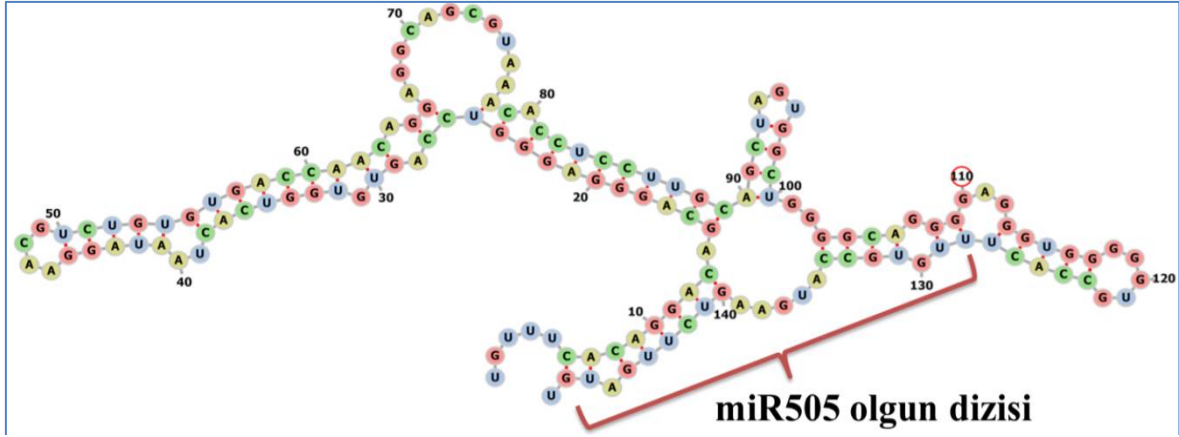
Şekil 4.28. hsa-miR6732 dizisinin ikincil yapısı



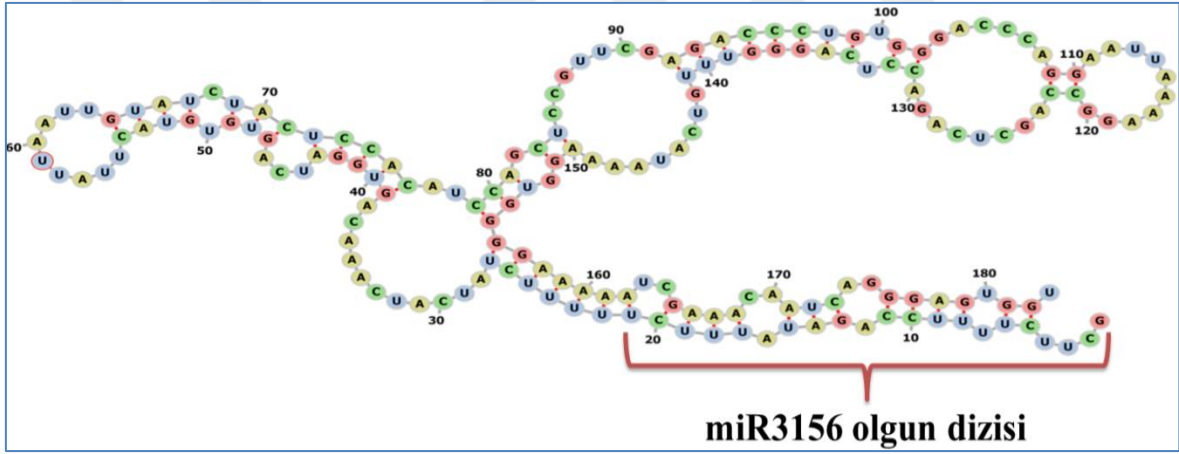
Şekil 4.29. hsa-miR548 dizisinin ikincil yapısı



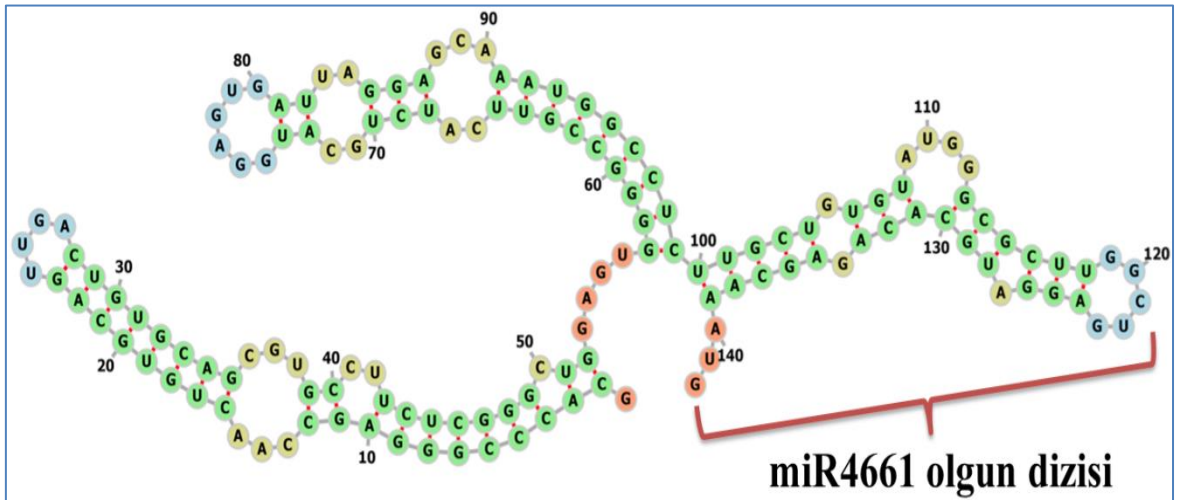
Şekil 4.30. hsa-miR760 dizisinin ikincil yapısı



Şekil 4.31. hsa-miR505 dizisinin ikincil yapısı



Şekil 4.32. hsa-miR3156 dizisinin ikincil yapısı



Şekil 4.33. hsa-miR4661 dizisinin ikincil yapısı

RNAfold Web Server programında yer alan kriterlerle değerlendirilen pre-miRNA'ların ikincil yapıları belirlenirken, olgun miRNA-miRNA* dizileri arasında en az 12 baz eşleşmesi olanlar analiz edildi. Pre-miRNA uzunluklarının 91 ile 210 nt arasında değiştiği ve bu pre-miRNA dizilerinin ortalama 147 nt olduğu belirlendi. İkincil yapılar oluşturulurken MFE değerinin ≤ -18 kcal mol⁻¹ olması gerektiği ile ilgili kural da göz önüne alındı. Elde edilen pre-miRNA dizilerinde MFE değerlerinin -21,30 ile -82,70 arasında değiştiği ve ortalama değerin -40,98 kcal mol⁻¹ olduğu görüldü. Diğer önemli bir parametre olan MFEI değerlerinin ise 0,39 ile 1,20 arasında 0,59 ortalama ile değiştiği belirlendi. AMFE değerinin, 15,21 ile 69,67 arasında değiştiği ve ortalama değerinin 28,21 olduğu görüldü. Dizilerin % G + C oranları incelendiğinde bu oranın %30,72 ile %64,29 aralığında ve ortalamasının da %46,90 olduğu görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. İnsanda yeni tanımlanan pre-miRNA'ların özellikleri

Genler	Yeni Tanımlanan miRNA'lar	Genin Aksesyon Numarası	miRNA Dizileri	MFE (≤ -18 kcal/mol)	Pre- miRNA Dizisinin nt sayısı	AMFE	Pre-miRNA GC sayısı	%GC	MFEI
<i>TNFSF4</i>	hsa-miR376	NM_003326.5	CAGGGATATTCTGCTATGCA	30,80	140	22,00	74	52,86	0,42
<i>BACH2</i>	hsa-miR6780	NM_001170794.2	TAGCCTGTCTCTTTTCCCTGG	31,10	106	29,34	52	49,06	0,60
<i>DIO2</i>	hsa-miR5010	AB039888.1	GGTTGTTCTCCCATTAAGCAG	34,20	166	20,60	51	30,72	0,67
<i>SLC25A16</i>	hsa-miR320	NM_001324312.2	GGAAGCTGAGGTGAGAGGATCA	34,80	157	22,17	58	36,94	0,60
<i>TG</i>	hsa-miR576	NM_003235.5	GATTCAAATTCCTCCACAGGAA	33,20	138	24,06	59	42,75	0,56
<i>JAKMIP2</i>	hsa-miR4458	NM_001270941.2	GGTTTATAGGGGTGGAAGAA	29,10	140	20,79	51	36,43	0,57
<i>ZFAT-AS1</i>	hsa-miR576	NG_016356.2	AGGATGTGGAGAAATAGGAATG	29,00	149	19,46	61	40,94	0,48
	hsa-miR320		GGGAGCTGGGTGGAGAGGGG	55,80	150	37,20	93	62,00	0,60
	hsa-miR1321		GAGGGAGGAGAATGTGTA	63,40	91	69,67	53	58,24	1,20
	hsa-miR2114		TATAATTCTCCTTGAAGAGGTC	41,50	209	19,86	78	37,32	0,53
	hsa-miR4640		AAGTGTGGGGAACAGCTGGTGGG	46,20	140	33,00	80	57,14	0,58
	hsa-miR6508		GCTGGAAATGCAGGAATTACC	39,40	140	28,14	74	52,86	0,53
	hsa-miR4458		AGAGGCAGGTGTGGAAGTG	39,10	140	27,93	66	47,14	0,59
	hsa-miR4458		AGAGGTAGGGGTGGTGGA	82,70	210	39,38	126	60,00	0,66
	hsa-miR5011		CTTTGATACAGGCATGCATTG	28,00	154	18,18	54	35,06	0,52
	hsa-miR581		TCTTGTTTTCTCTAGTGTCT	22,90	140	16,36	55	39,29	0,42
	hsa-miR4522		ATGCCCTACAGTCAGAGTCA	25,90	140	18,50	62	44,29	0,42
	hsa-miR4522		TGACTCTGCTTGTAAGTCTCA	56,80	137	41,46	53	38,69	1,07
	hsa-miR361		GGCCCCAGGTGTGTTCTGTTTT	30,50	144	21,18	58	40,28	0,53
	hsa-miR511		GTTCCTTTTGCTGTGCAGAAG	21,80	136	16,03	49	36,03	0,44

(devam) Tablo 4.1. İnsanda yeni tanımlanan pre-miRNA'ların özellikleri

Genler	Yeni Tanımlanan miRNA'lar	Genin Aksesyon Numarası	miRNA Dizileri	MFE (≤ 18 kcal/mol)	Pre- miRNA Dizisinin nt sayısı	AMFE	Pre- miRNA GC sayısı	%GC	MFEI
ZFAT-AS1	hsa-miR122	NG_016356.2	TGGGCTGAGACAATGGGGTTTT	21,30	140	15,21	54	38,57	0,39
	hsa-miR147		GGATGGGGAAATGCTCCTGCT	38,00	140	27,14	72	51,43	0,53
	hsa-miR337		AAAGAAAGGCATCAGTCATCAG	27,90	141	19,79	63	44,68	0,44
	hsa-miR7113		GTTTAGAGAGGCAGGCAGGGCCT	60,10	140	42,93	90	64,29	0,67
	hsa-miR6886		CAAATCATCTGACCTGGGA	71,00	167	42,51	89	53,29	0,80
	hsa-miR6779		ACTCCAGAGGGCAGGGCTCT	68,70	174	39,48	70	40,23	0,98
	hsa-miR6779		AAAGCAGGTGTGATGAAGCCC	24,00	100	24,00	49	49,00	0,49
	hsa-miR6732		GAACCCTGTCTTGTCCACTCAT	44,00	140	31,43	79	56,43	0,56
	hsa-miR548		CAAAAAGTGCAGTTACTTTTGC	43,20	144	30,00	75	52,08	0,58
	hsa-miR760		TAGCTCTGGGTCTGTCGTTT	36,50	140	26,07	58	41,43	0,63
	hsa-miR505		TTGTGCCATGAAGTCTTGATGT	52,20	173	30,17	98	56,65	0,53
	hsa-miR3156		GCTTCTTTCCAGATATTTCT	38,70	183	21,15	79	43,17	0,49
	hsa-miR4661		CTGAGGATGCACAGAGCAAATG	50,80	142	35,77	83	58,45	0,61

*Olgun miRNA dizisi ile yapılan karşılaştırma sonucunda yeni tanımlanan miRNA dizisindeki yanlış eşleşmeler kırmızı renk ile gösterilmiştir.

4.3. miRNA Hedef Genlerinin Belirlenmesi

İnsanda otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili pre-miRNA dizilerinin tanımlanması ve ikincil yapıların oluşturulmasından sonra hedef genlerin belirlenmesi aşamasında BLASTN ve RNA Hybrid programları kullanıldı. Bu amaçla, tanımlanan miR376, miR6780, miR5010, miR320, miR576, miR4458'in ve aynı gene ait 27 tane miRNA'nın (miR576, miR320, miR1321, miR2114, miR4640, miR6508, miR4458, miR4458, miR5011, miR581, miR4522, miR4522, miR361, miR511, miR122, miR147, miR337, miR7113, miR6886, miR6779, miR6779, miR6732, miR548, miR760, miR505, miR3156, miR4661) hedef genleri bulundu.

4.3.1. *TNSF4* hedef genlerinin GO ve KEGG analizleri

TNSF4 genine ait tanımlanan hsa-miR376 dizisinin hedeflerinin belirlenmesi için yapılan analizlerde bu dizinin, 19 hedef geninin olduğu belirlendi. Bu pre-miRNA dizisinin birden fazla mRNA hedefinin olması farklı metabolik yollarda rol oynayan farklı genlerin düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. hsa-miR376 dizilerinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR376	Homo sapiens KIAA0470 mRNA for KIAA0470 protein	AB007939.1	target 5' C GUACA G GAGG A 3' UGUA AG AGAAAU GUCCUG ACGU UC UCUUUA UAGGGAC miRNA 3' A G 5'
	Homo sapiens mRNA for KARP-1-binding protein 2 (KAB2), complete cds	AB022658.1	target 5' C GUACA G GAGG A 3' UGUA AG AGAAAU GUCCUG ACGU UC UCUUUA UAGGGAC miRNA 3' A G 5'
	Homo sapiens cDNA FLJ60844 complete cds, highly similar to Homo sapiens centrosomal protein 170 kDa (CEP170), transcript variant alpha, mRNA	AK299552.1	target 5' C GUACA G GAGG A 3' UGUA AG AGAAAU GUCCUG ACGU UC UCUUUA UAGGGAC miRNA 3' A G 5'
	Homo sapiens gene for seven transmembrane helix receptor, isolate:CBRC7TM_16	AB065453.1	target 5' A GUGGUG G C 3' GCA AG AGGAAUAUCCUG CGU UC UCUUUAUAGGGAC miRNA 3' A A G 5'

hsa-miR376	Homo sapiens chromosome 8 ankyrin (ANK1) gene, complete cds	AH005094.3	target 5' C GGUGU A U 3' UGCA UGG AGGAAUGUCCUG ACGU AUC UCUUUUAUAGGGAC miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens chromosome 2 ectodysplasin-A receptor protein (EDAR) gene, complete cds	AH008077.2	target 5' A C CUAC C A 3' GCA GGCAGG AG AUCCUG CGU UCGUCU UU UAGGGAC miRNA 3' A A A 5'
	Homo sapiens PIGN gene, contains long deletion from intron 1 to intron 14	LC027928.1	target 5' C UAUU CUUUUCUUCUUC G 3' UGC GUAGC AGAAUAUCCUG ACG UAUCG UCUUUUAUAGGGAC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens microtubule affinity regulating kinase 2 pseudogene 14 (MARK2P14) on chromosome 3	NG_029270.1	target 5' A G GGAGACCC G 3' GCA UAGU AGAAUAUCCUG CGU AUCG UCUUUUAUAGGGAC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens clathrin heavy chain (CLTC), transcript variant 1, mRNA	NM_004859.4	target 5' U UU U A A 3' UGC AUGGC GAGA UGUUCCU ACG UAUCG CUUU AUAGGGA miRNA 3' U C 5'
	Homo sapiens NLR family pyrin domain containing 2 (NLRP2), transcript variant 1, mRNA	NM_017852.5	target 5' G G UCAGUCAA C 3' GU AUGGC AGAAUAUCCUG CG UAUCG UCUUUUAUAGGGAC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens clathrin heavy chain (CLTC), transcript variant 2, mRNA	NM_001288653.2	target 5' U UU U A A 3' UGC AUGGC GAGA UGUUCCU ACG UAUCG CUUU AUAGGGA miRNA 3' U C 5'
	Homo sapiens NLR family pyrin domain containing 2 (NLRP2), transcript variant 5, mRNA	NM_001348003.2	target 5' G G UCAGUCAA C 3' GU AUGGC AGAAUAUCCUG CG UAUCG UCUUUUAUAGGGAC miRNA 3' A 5'

hsa-miR376	Homo sapiens germ cell-less 2, spermatogenesis associated (GMCL2), mRNA	NM_001358008.2	target 5' G C C CCCCCUCCUC GGC A 3' UCCCCUG G CAUGGC AGAGA UG C GUAUCG UCUUU AU AGGGAC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens family with sequence similarity 186 member B (FAM186B), transcript variant 2, non-coding RNA	NR_027450.2	target 5' A GC GAA GG C 3' GCA GGCAGAA GUG CCCUG CGU UCGUCUU UAU GGGAC miRNA 3' A A A 5'
	Homo sapiens NLR family pyrin domain containing 2 (NLRP2), transcript variant 6, non-coding RNA	NR_145325.2	target 5' G G UCAGUUCAA C 3' GU AUGGC AGAAAUAUCCUG CG UAUCG UCUUUAUAGGGAC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens transmembrane O-mannosyltransferase targeting cadherins 3 (TMTC3), transcript variant 6, non-coding RNA	NR_159381.1	target 5' A G A AACAAAAAG A 3' UG AUGGCAGAAA UAUC CCUG AC UAUCGUCUUU AUAG GGAC miRNA 3' G 5'
	PREDICTED: Homo sapiens IDNK gluconokinase (IDNK), transcript variant X6, mRNA	XM_006717111.4	target 5' G GAG U U C 3' GCA UGG CAGGGAUGUC CCU CGU AUC GUCUUUAUAG GGA miRNA 3' A C 5'
	PREDICTED: Homo sapiens mucin-1-like (LOC105374301), transcript variant X3, mRNA	XM_017007605.2	target 5' G CCUCAACU CAGUCCCA G 3' UGCAUGGC GGAAUUAU CCCUG ACGUAUCG CUUUUAUA GGGAC miRNA 3' U 5'
	PREDICTED: Homo sapiens mucin-5AC-like (LOC727978), misc_RNA	XR_002959671.1	target 5' C GGG UGUUCCAGUUU UUCC G 3' UGCG AGCAGA GAUG UCCCCUG ACGU UCGUCU UUAU AGGGAC miRNA 3' A 5'

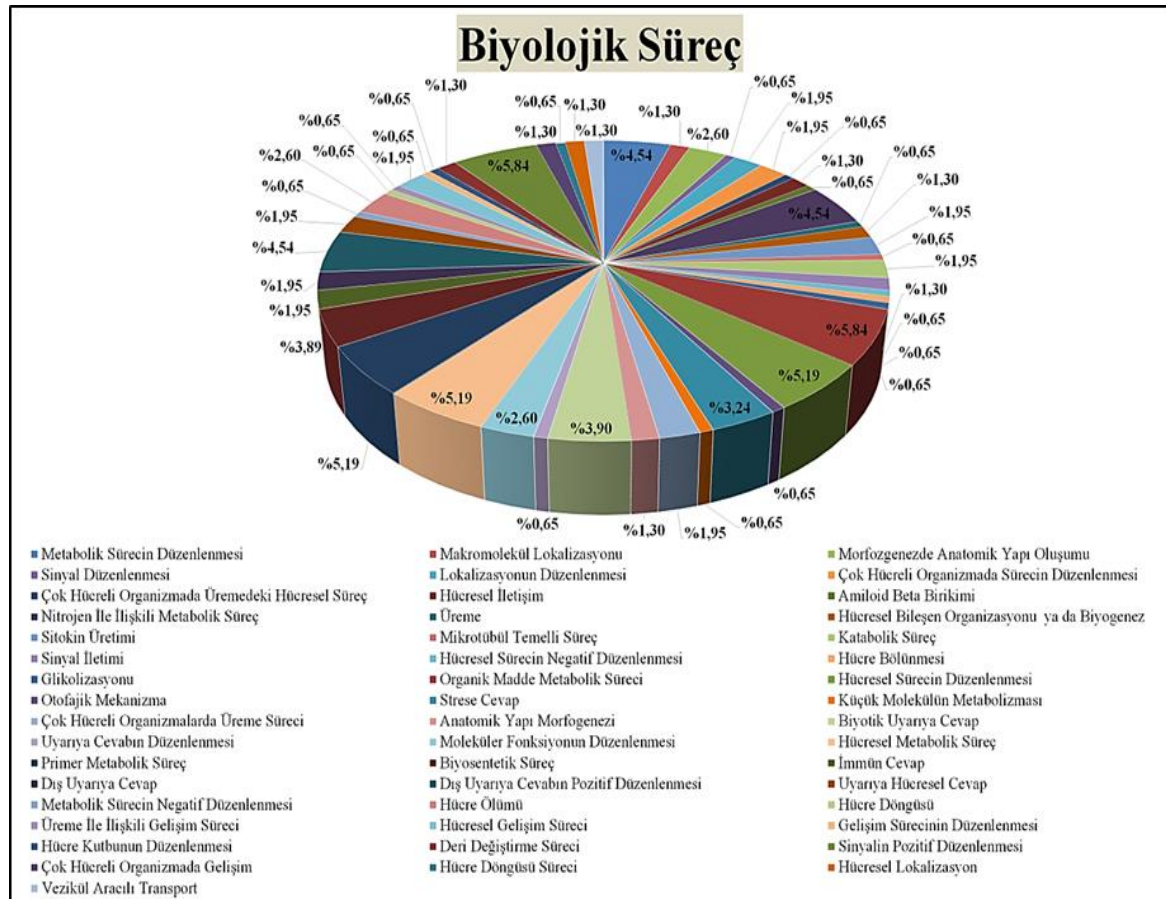
BLAST2GO programında gerçekleştirilen GO analizleri ile hedef genlerin anotasyonu yapıldı ve KEGG analizleri ile de bu hedef genlerin rol oynadıkları metabolik yollar belirlendi.

Hedef genlerin GO analizlerinde miRNA hedef genlerinin; biyolojik süreç, hücresel bileşen ve moleküler fonksiyon olmak üzere 3 kategoriye ayrıldığı belirlendi (E değeri ≤ 0). miR376 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri içerisinde; metabolik sürecin düzenlenmesi (%4,54), makromolekül lokalizasyonu (%1,30), morfogenezde anatomik yapı oluşumu (%2,60), sinyal düzenlenmesi (%0,65), lokalizasyonun düzenlenmesi (%1,95), çok hücreli organizmada sürecin düzenlenmesi (%1,95), çok hücreli organizmada üremedeki hücresel süreç (%0,65), hücresel iletişim (%1,30), amiloid beta birikimi (%0,65), nitrojen ile ilişkili metabolik süreç (%4,54), üreme (%0,65), hücresel bileşen organizasyonu ya da biyogenez (%1,30), sitokin üretimi (%1,95), mikrotübül temelli süreç (%0,65), katabolik süreç (%1,95), sinyal iletimi (%1,30), hücresel sürecin negatif düzenlenmesi (%0,65), hücre bölünmesi (%0,65), glikolizasyon (%0,65), organik madde metabolik süreci (%5,84), hücresel sürecin düzenlenmesi (%5,19), otofajik mekanizma (%0,65), strese cevap (%3,24), küçük molekülün metabolizması (%0,65), çok hücreli organizmalarda üreme süreci (%1,95), anatomik yapı morfogenezi (%1,30), biyotik uyarıya cevap (%3,90), uyarıya cevabın düzenlenmesi (%0,65), moleküler fonksiyonun düzenlenmesi (%2,60), hücresel metabolik süreç (%5,19), primer metabolik süreç (%5,19), biyosentetik süreç (%3,89), immün cevap (%1,95), dış uyarıya cevap (%1,95), dış uyarıya cevabın pozitif düzenlenmesi (%4,54), uyarıya hücresel cevap (%1,95), metabolik sürecin negatif düzenlenmesi (%0,65), hücre ölümü (%2,60), hücre döngüsü (%0,65), üreme ile ilişkili gelişim süreci (%0,65), hücre gelişim süreci (%1,95), gelişim sürecinin düzenlenmesi (%0,65), hücre kutbunun düzenlenmesi (%0,65), deri değiştirme süreci (%1,30), sinyalin pozitif düzenlenmesi (%5,84), çok hücreli organizmada gelişim (%1,30), hücre döngüsü süreci (%0,65), hücresel lokalizasyon (%1,30) ve vezikül aracılı transport (%1,30) yer aldığı görüldü (Şekil 4.34).

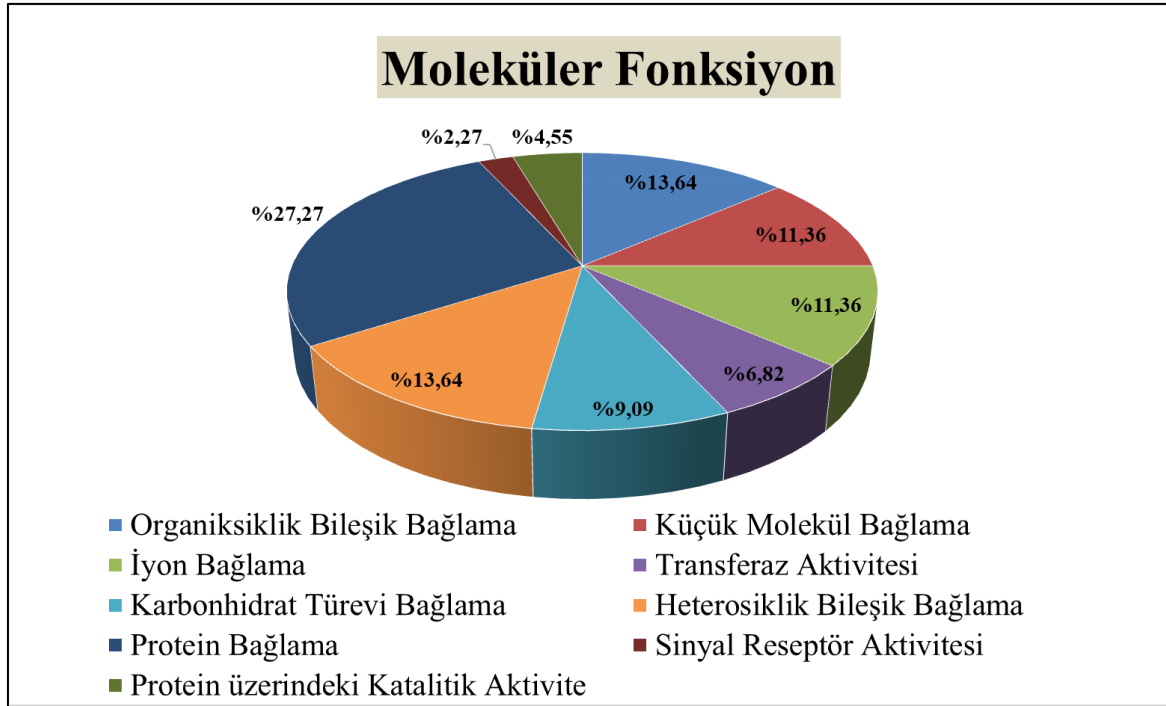
Bu genlerin moleküler fonksiyonlarının 9 farklı sınıfa ayrıldığı gözlemlendi. Bunlar; organiklik bileşik bağlama (%13,64), küçük molekül bağlama (%11,36), iyon bağlama (%11,36), transferaz aktivitesi (%6,82), karbonhidrat türevi bağlama (%9,09), heterosiklik bileşik bağlama (%13,64), protein bağlama (%27,27), sinyal reseptör aktivitesi (%2,27), protein üzerindeki katalitik aktivite (%4,55) olmak üzere (Şekil 4.35) de gösterilmektedir.

Hedef genlerin hücresel bileşenler ile ilgili fonksiyonları incelendiğinde ise bu genlerin çekirdek yüzeyi (%1,95), zar (%5,95), çekirdek matriksi (%1,19), hücre içi anatomik yapı (%13,10), sitozol (%8,34), organel (%13,10), supramoleküler kompleks (%4,76), kromozomal bölge (%3,57), hücre bağlantısı (%1,19), hücre yüzeyi (%4,76),

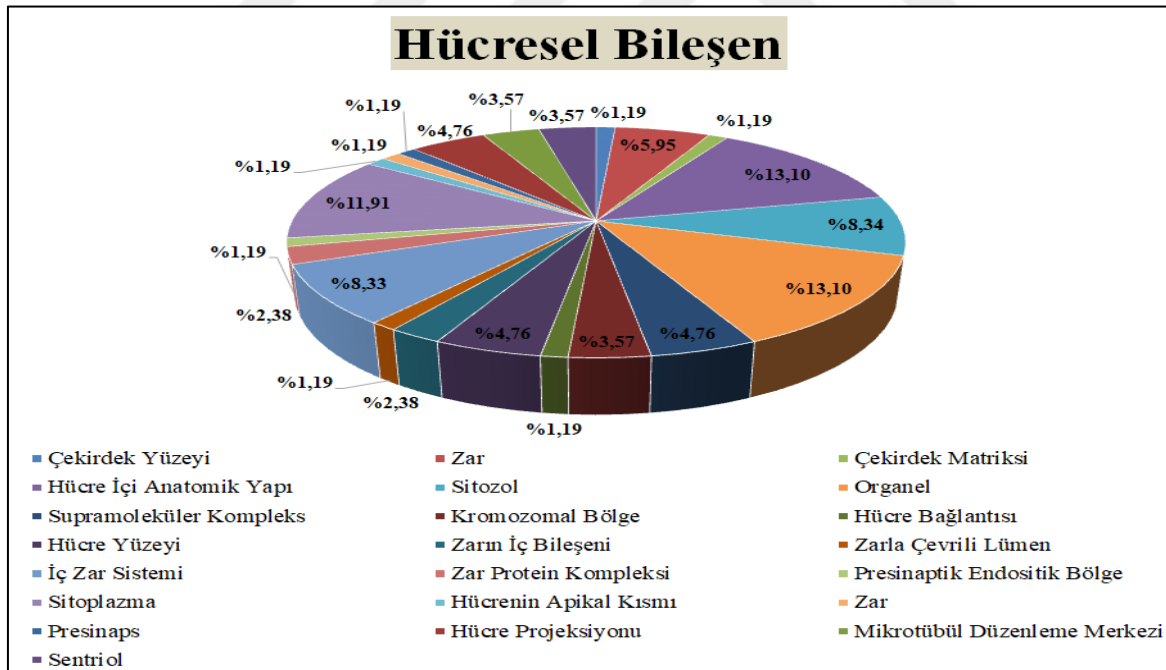
zarın iç bileşeni (%2,38), zarla çevrili lümen (%1,19), iç zar sistemi (%8,33), zar protein kompleksi (%2,38), presinaptik endositik bölge (%1,19), sitoplazma (%11,91), hücrenin apikal kısmı (%1,19), zar (%1,19), presinaps (%1,19), hücre projeksiyonu (%4,76), mikrotübül düzenleme merkezi (%3,57) ve sentriol (%3,57) ile ilgili yapılarda rol oynadıkları belirlendi (Şekil 4.36).



Şekil 4.34. hsa-miR376 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri



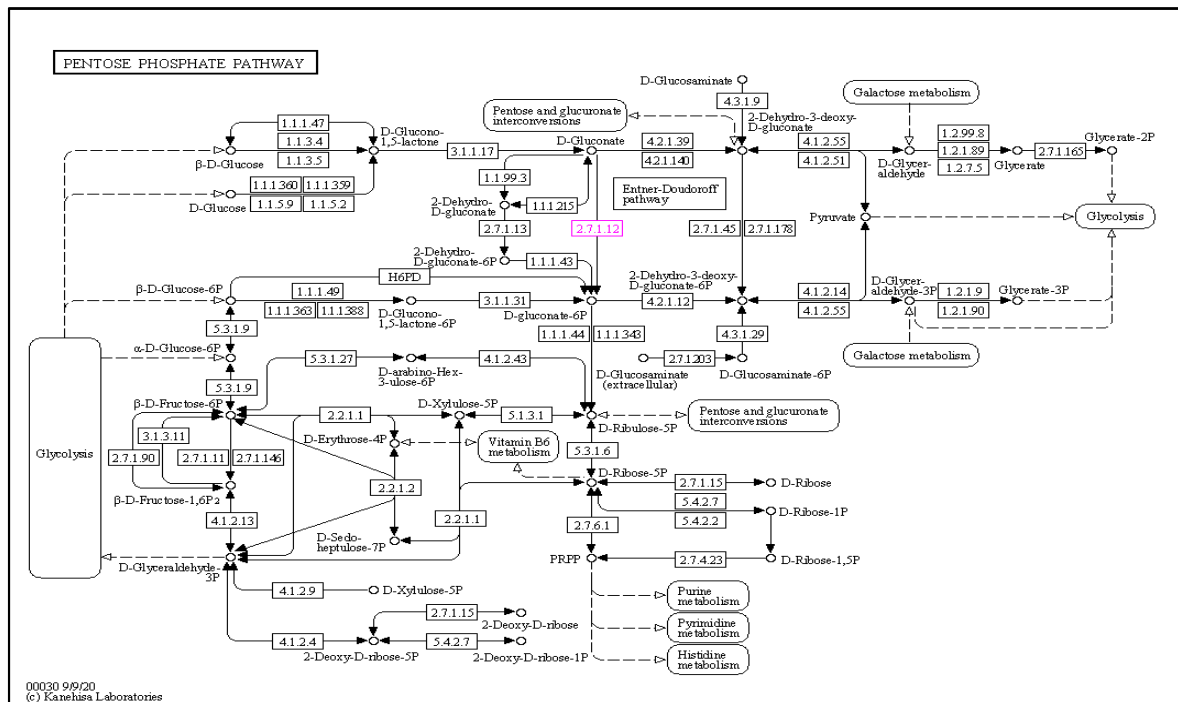
Şekil 4.35. hsa-miR376 dizisinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları



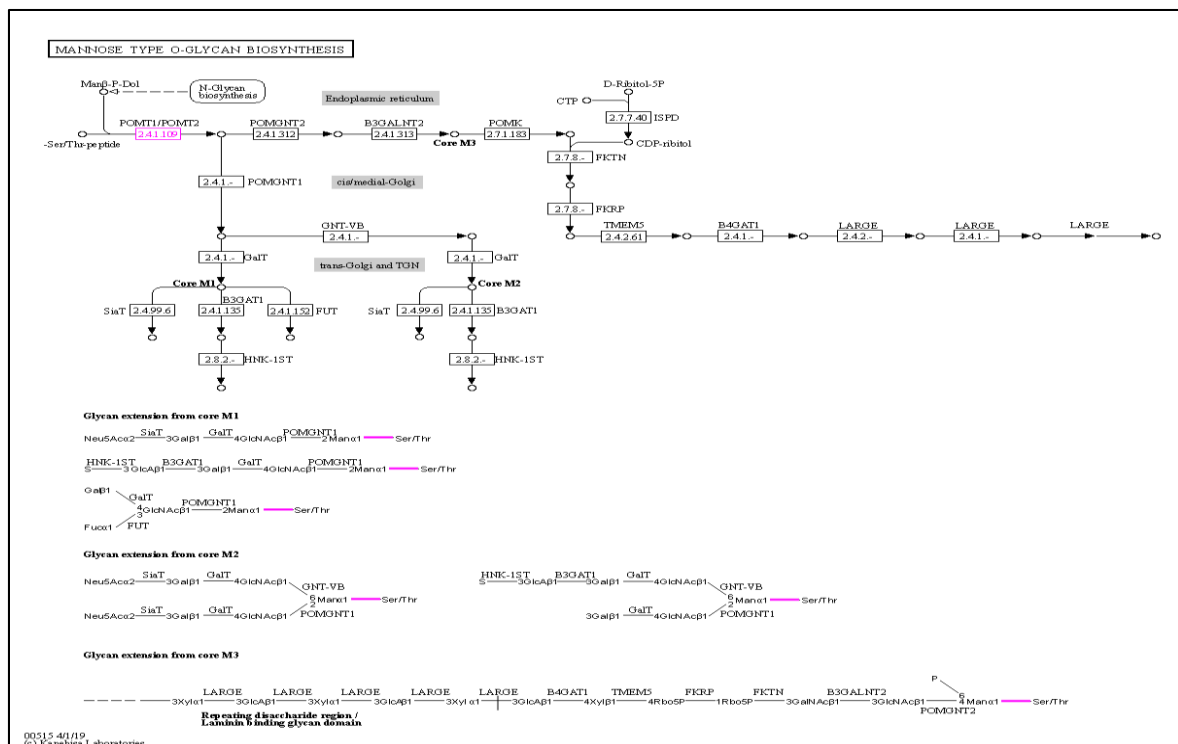
Şekil 4.36. hsa-miR376 dizisinin hedef genlerinin etkilediği hücresel bileşenler

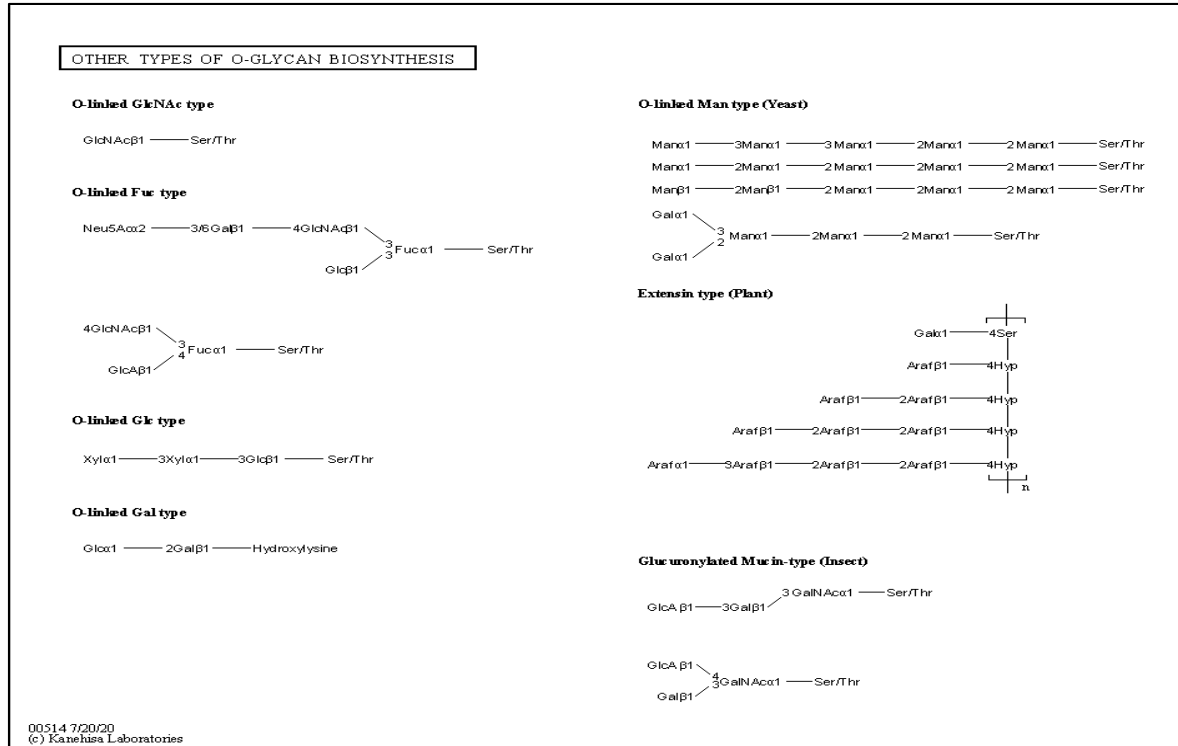
Biyolojik yolları belirlemek için genler, KEGG veri tabanında BLASTX programı kullanılarak karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlar EC (Enzyme Commission - Enzim Komisyonu) numaraları belirlendi. *TNSF4* geninde tanımlanan miR376 dizisinin hedef genlerinin rol oynadığı metabolik yollar: pentoz fosfat yolu (Şekil 4.37), mannoz tipi O-

glikan biyosentezi (Şekil 4.38) ve diğer O-glikan türleri biyosentezi (Şekil 4.39) olarak belirlendi.



Şekil 4.37. Pentoz fosfat yolu





Şekil 4.39. Diğer O-glikan türleri biyosentezi

4.3.2. BACH2 hedef genlerinin GO ve KEGG analizleri

BACH2 genine ait tanımlanan hsa-miR6780'nın hedeflerinin belirlenmesi için yapılan analizlerde, 25 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.3. hsa-miR6780 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR6780	Homo sapiens myosin X (MYO10) mRNA, partial cds	AF132021.1	target 5' C AU AGAUUUCAA C 3' CCAG GAGA AGAGACAGGCUA GGUC CUUU UCUCUGUCCGAU miRNA 3' C 5'
	Homo sapiens C-reactive protein, pentraxin-related (CRP) gene, complete cds	AF449713.1	target 5' C U A U C 3' CC GG GGAGAGAG ACAGGCUG GG CC CUUUUCUC UGUCCGAU miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens chromosome 2 integrin alpha 6 (ITGA6) gene, complete cds	AH008066.2	target 5' U UCUGG AG U G 3' CCAGGGA GAGGA GACAG GCUG GGUCCCU UUUCU CUGUC CGAU miRNA 3' 5'

hsa-miR6780	Human DNA sequence from clone RP4-579A20 on chromosome 1p32.1-32.3, complete sequence	AL139145.9	target 5' U CAUCACAUGUC C 3' CCGGGGGGAAGA GGCAGGUU miRNA 3' GGUCCCUUUUCU CUGUCCGA U 5'
	Human L1Heg repetitive element from the intergenic region of the epsilon and G-gamma globin genes	M14292.1	target 5' C CCCA CCC G U 3' CUAGGGGA GAGAG ACA GGCU miRNA 3' GUUCCCUU UUCUC UGU CCGA U 5'
	Homo sapiens CLN3 lysosomal/endosomal transmembrane protein, battenin (CLN3), RefSeqGene (LRG_689) on chromosome 16	NG_008654.2	target 5' G UGU G U 3' CAGGGAG GGGGA AGGCUG miRNA 3' GUUCCCUU UCUCU UCCGAU G 5'
	Homo sapiens sex hormone binding globulin (SHBG), RefSeqGene on chromosome 17	NG_011981.2	target 5' U A A 3' UAGGGAGAAGGGA GGGUUG miRNA 3' GUUCCCUUUUCUCU UCCGAU G 5'
	Homo sapiens kallikrein related peptidase 4 (KLK4), RefSeqGene on chromosome 19	NG_012154.2	target 5' U GCCCC A G 3' CCGGGGA AGAGGGA GGGCUG miRNA 3' GUUCCCUU UUUCUCU UCCGAU G 5'
	Homo sapiens seryl-tRNA synthetase 2, mitochondrial (SARS2), RefSeqGene on chromosome 19; nuclear gene for mitochondrial product	NG_031865.1	target 5' G GAGACUUCUCU U 3' CCAGGGGAAGGAGACA GGCU miRNA 3' GUUCCCUUUUCUCUGU CCGA U 5'
	Homo sapiens cell division cycle 45 (CDC45), RefSeqGene on chromosome 22	NG_052958.1	target 5' C UCAGUUAC CCCA U 3' CCAGGGAGG GGGGAC GGGCUG miRNA 3' GUUCCCUUU UCUCUG UCCGAU 5'
	Homo sapiens transmembrane protein 92 (TMEM92), RefSeqGene on chromosome 17	NG_054733.1	target 5' U U C U G 3' CC GGGAA AGAGACGGG CUA miRNA 3' GG CCCUU UCUCUGUCC GAU U 5'
	Homo sapiens peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARA), transcript variant 5, mRNA	NM_005036.6	target 5' A AACA G 3' UCAG GAAAGAGACAGGCUG miRNA 3' GGUC UUUUCUCUGUCCGAU CC 5'
	Homo sapiens potassium channel modulatory factor 1 (KCMF1), mRNA	NM_020122.5	target 5' G U AG G 3' CAGG GGAAGGGA AGGCUG miRNA 3' GUCC UUUUCUCU UCCGAU G 5'

hsa-miR6780	Homo sapiens O-sialoglycoprotein endopeptidase like 1 (OSGEPL1), transcript variant 1, mRNA; nuclear gene for mitochondrial product	NM_022353.3	target 5' G A U G 3' UAGGGAAAGGAGAC AG GCUA GUCCCUUUUCUCUG UC CGAU miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARA), transcript variant 3, mRNA	NM_001001928.4	target 5' A AACA G 3' UCAG GAAAGAGACAGGCUG GGUC UUUUCUCUGUCCGAU miRNA 3' CC 5'
	Homo sapiens gelsolin (GSN), transcript variant 11, mRNA	NM_001353053.1	target 5' A C A C 3' CA GGAGGAGAGG AGGCUG GU CCUUUUCUCU UCCGAU miRNA 3' G C G 5'
	Homo sapiens NUT family member 2E (NUTM2E), mRNA	NM_001355263.2	target 5' G GGGAGGA G 3' CCAGGGAAAAGAGAU AGGCUG GGUCCCUUUUCUCUG UCCGAU miRNA 3' 5'
	Homo sapiens peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARA), transcript variant 8, mRNA	NM_001362872.2	target 5' A AACA G 3' UCAG GAAAGAGACAGGCUG GGUC UUUUCUCUGUCCGAU miRNA 3' CC 5'
	Homo sapiens O-sialoglycoprotein endopeptidase like 1 (OSGEPL1), transcript variant 7, mRNA; nuclear gene for mitochondrial product	NM_001376080.1	target 5' G A U G 3' UAGGGAAAGGAGAC AG GCUA GUCCCUUUUCUCUG UC CGAU miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARA), transcript variant 16, mRNA	NM_001393947.1	target 5' A AACA G 3' UCAG GAAAGAGACAGGCUG GGUC UUUUCUCUGUCCGAU miRNA 3' CC 5'
	PREDICTED: Homo sapiens myosin X (MYO10), transcript variant X1, mRNA	XM_006714475.3	target 5' C AU AGAUUUCAA C 3' CCAG GAGA AGAGACAGGCUA GGUC CUUU UCUCUGUCCGAU miRNA 3' C 5'
	PREDICTED: Homo sapiens adhesion G protein-coupled receptor G5 (ADGRG5), transcript variant X2, mRNA	XM_011522950.2	target 5' C U AC C 3' CCAGGGAG GGGGAC AGGCU GGUCCCUU UCUCUG UCCGA miRNA 3' U U 5'
	PREDICTED: Homo sapiens NUT family member 2A (NUTM2A), transcript variant X1, mRNA	XM_011540122.2	target 5' G GGGAGGA G 3' CCAGGGAAAAGAGAU AGGCUG GGUCCCUUUUCUCUG UCCGAU miRNA 3' 5'

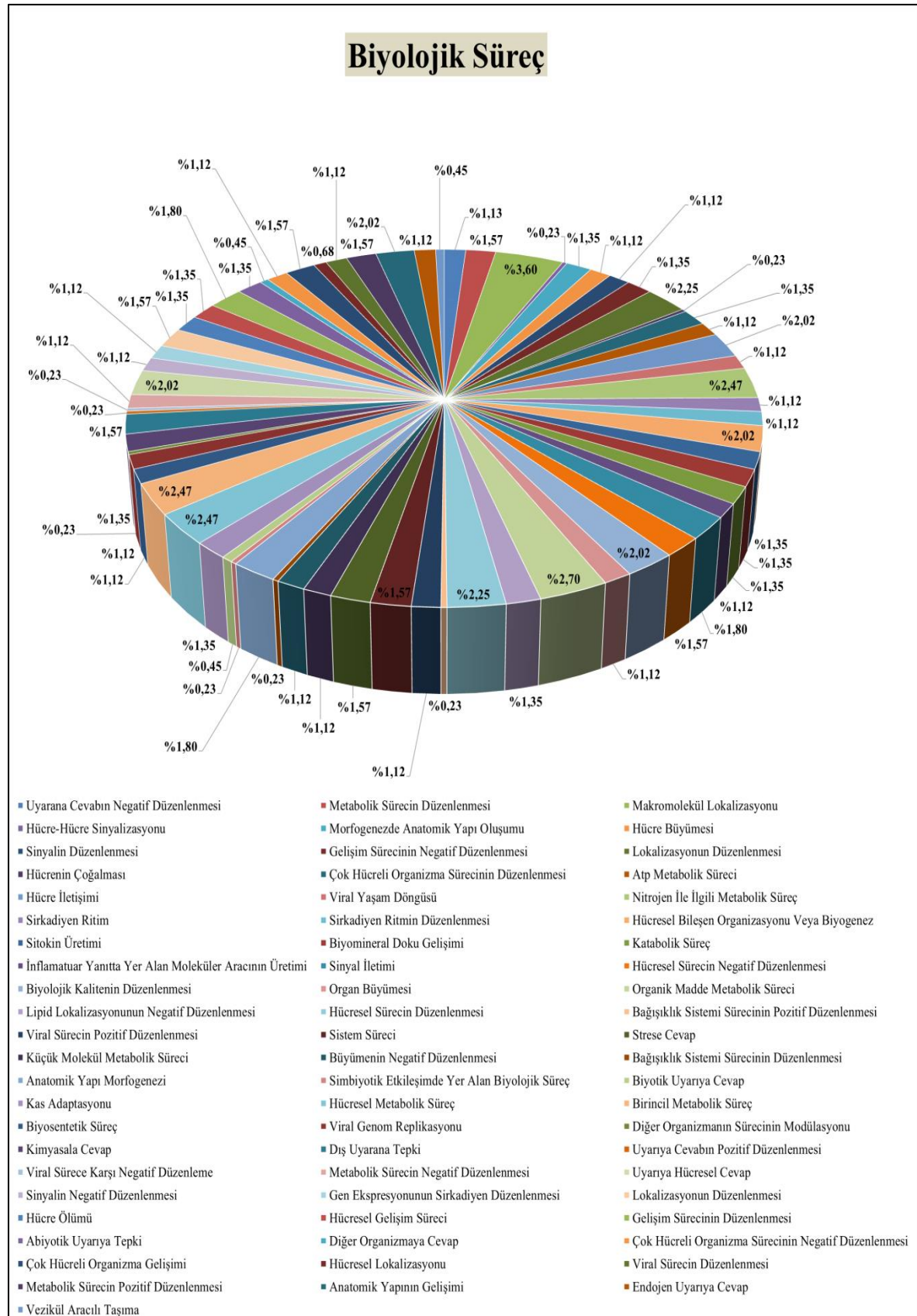
hsa-miR6780	PREDICTED: Homo sapiens synaptoporin (SYNPR), transcript variant X2, mRNA	XM_017005732.2	target 5' A AAGAUCAAUAGA AAA G 3' CAGGGAAAAGAGA UAGG UA GUCCUUUCUCU GUCC AU miRNA 3' G G 5'
	PREDICTED: Homo sapiens peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARA), transcript variant X16, misc_RNA	XR_001755253.1	target 5' A AACA G 3' UCAG GAAAGAGACAGGCUG GGUC UUUUCUCUGUCCGAU miRNA 3' CC 5'

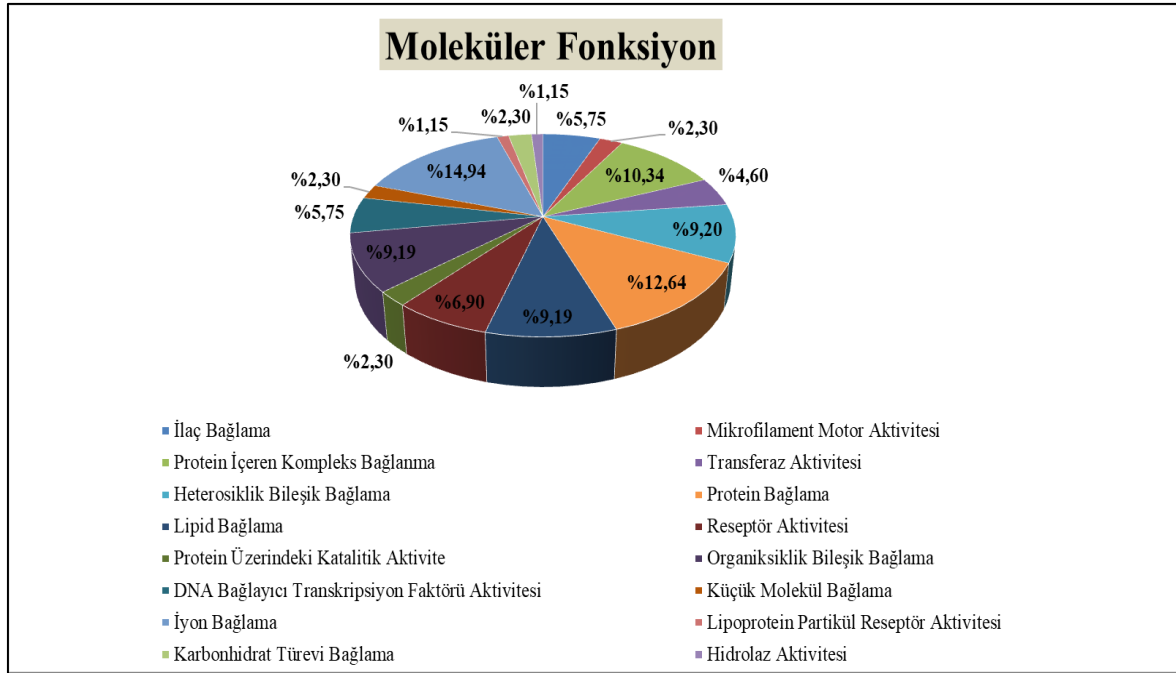
miR6780 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri içerisinde; uyarana cevabın negatif düzenlenmesi (%1,13), metabolik sürecin düzenlenmesi (%1,57), makromolekül lokalizasyonu (%3,60), hücre-hücre sinyalizasyonu (%0,23), morfogenezde anatomik yapı oluşumu (%1,35), hücre büyümesi (%1,12), sinyal düzenlenmesi (%1,12), gelişim sürecinin negatif düzenlenmesi (%1,35), lokalizasyonun düzenlenmesi (%2,25), hücrenin çoğalması (%0,23), çok hücreli organizmada sürecin düzenlenmesi (%1,35), ATP metabolik süreci (%1,12), hücre iletişimi (%2,02), viral yaşam döngüsü (%1,12), nitrojen ile ilişkili metabolik süreç (%2,47), sirkadiyen ritim (%1,12), sirkadiyen ritmin düzenlenmesi (%1,12), hücresel bileşen organizasyonu ya da biyogenez (%2,02), sitokin üretimi (%1,35), biyomineral doku gelişimi (%1,35), katabolik süreç (%1,35), inflamatuvar yanıtta yer alan moleküler aracının üretimi (%1,12), sinyal iletimi (%1,80), hücresel sürecin negatif düzenlenmesi (%1,57), biyolojik kalitenin düzenlenmesi (%2,02), organ büyümesi (%1,12), organik madde metabolik süreci (%2,70), lipid lokalizasyonunun negatif düzenlenmesi (%1,35), hücresel sürecin düzenlenmesi (%2,25), bağışıklık sistemi sürecinin pozitif düzenlenmesi (%0,23), viral sürecin pozitif düzenlenmesi (%1,12), sistem süreci (%1,57), strese cevap (%1,57), küçük molekül metabolik süreci (%1,12), büyümenin negatif düzenlenmesi (%1,12), bağışıklık sistemi sürecinin düzenlenmesi (%0,23), anatomik yapı morfogenezi (%1,80), biyotik uyarıya cevap (%0,45), kas adaptasyonu (%1,35), hücresel metabolik süreç (%2,47), primer metabolik süreç (%2,47), biyosentetik süreç (%1,12), viral genom replikasyonu (%1,12), diğer organizmanın sürecinin modülasyonu (%0,23), kimyasala cevap (%1,35), dış uyarıya cevap (%1,57), uyarıya cevabın pozitif düzenlenmesi (%0,23), viral sürece karşı negatif düzenleme (%0,23), metabolik sürecin negatif düzenlenmesi (%1,12), uyarıya hücresel cevap (%2,02), sinyalin negatif düzenlenmesi (%1,12), gen anlatımının sirkadiyen düzenlenmesi (%1,12), lokalizasyonun düzenlenmesi (%1,57), hücre ölümü (%1,35), hücresel gelişim süreci (%1,35), gelişim sürecinin düzenlenmesi (%1,80), abiyotik uyarıya tepki (%1,35), diğer

organizmaya cevap (%0,45), çok hücreli organizma sürecinin negatif düzenlenmesi (%1,12), çok hücreli organizmada gelişim (%1,57), hücrel lokalizasyon (%0,65) viral sürecin düzenlenmesi (%1,12), metabolik sürecin pozitif düzenlenmesi (%1,57), anatomik yapının gelişimi (%2,02), endojen uyarıya cevap (%1,12) ve vezikül aracılı taşıma (%0,45) yer aldığı görüldü (Şekil 4.40).

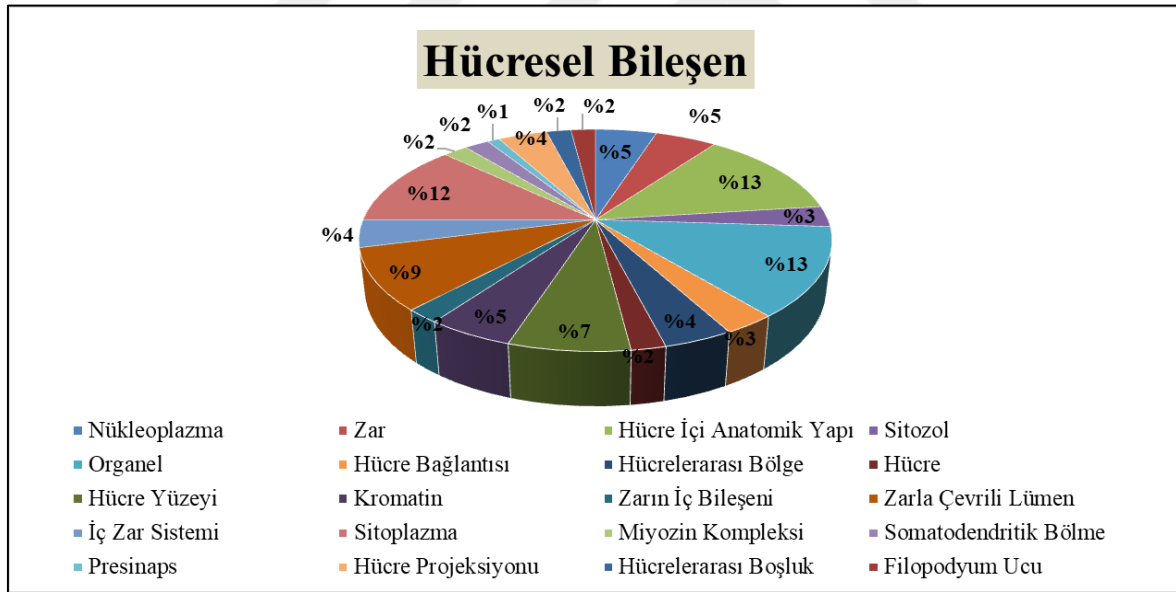
Bu genlerin moleküler fonksiyonları; ilaç bağlama (%5,75), mikrofilament motor aktivitesi (%2,30), protein içeren kompleks bağlanma (%10,34), transferaz aktivitesi (%4,60), heterosiklik bileşik bağlama (%9,20), protein bağlama (%12,64), lipid bağlama (%9,19), reseptör aktivitesi (%6,90), protein üzerindeki katalitik aktivite (%2,30), organiklik bileşik bağlama (%9,19), DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörü aktivitesi (%5,75), küçük molekül bağlama (%2,30), iyon bağlama (%14,94), lipoprotein partikül reseptör aktivitesi (%1,15), karbonhidrat türevi bağlama (%2,30) ve hidrolaz aktivitesi (%1,15) olmak üzere 16 farklı sınıfa ayrıldığı gözlemlendi (Şekil 4.41).

Hedef genlerin hücrel bileşenler ile ilgili fonksiyonları incelendiğinde ise bu genlerin nükleoplazma (%5), zar (%5), hücre içi anatomik yapı (%13), sitozol (%3), organel (%13), hücre bağlantısı (%3), hücrelerarası bölge (%4), hücre (%2), hücre yüzeyi (%7), kromatin (%5), zarın iç bileşeni (%2), zarla çevrili lümen (%9), iç zar sistemi (%4), sitoplazma (%12), miyozin kompleksi (%2), somatodendritik bölme (%2), presinaps (%1), hücre projeksiyonu (%4), hücrelerarası boşluk (%2) ve filopodia ucu (%2) ile ilgili yapılarda rol oynadıkları belirlendi (Şekil 4.42).



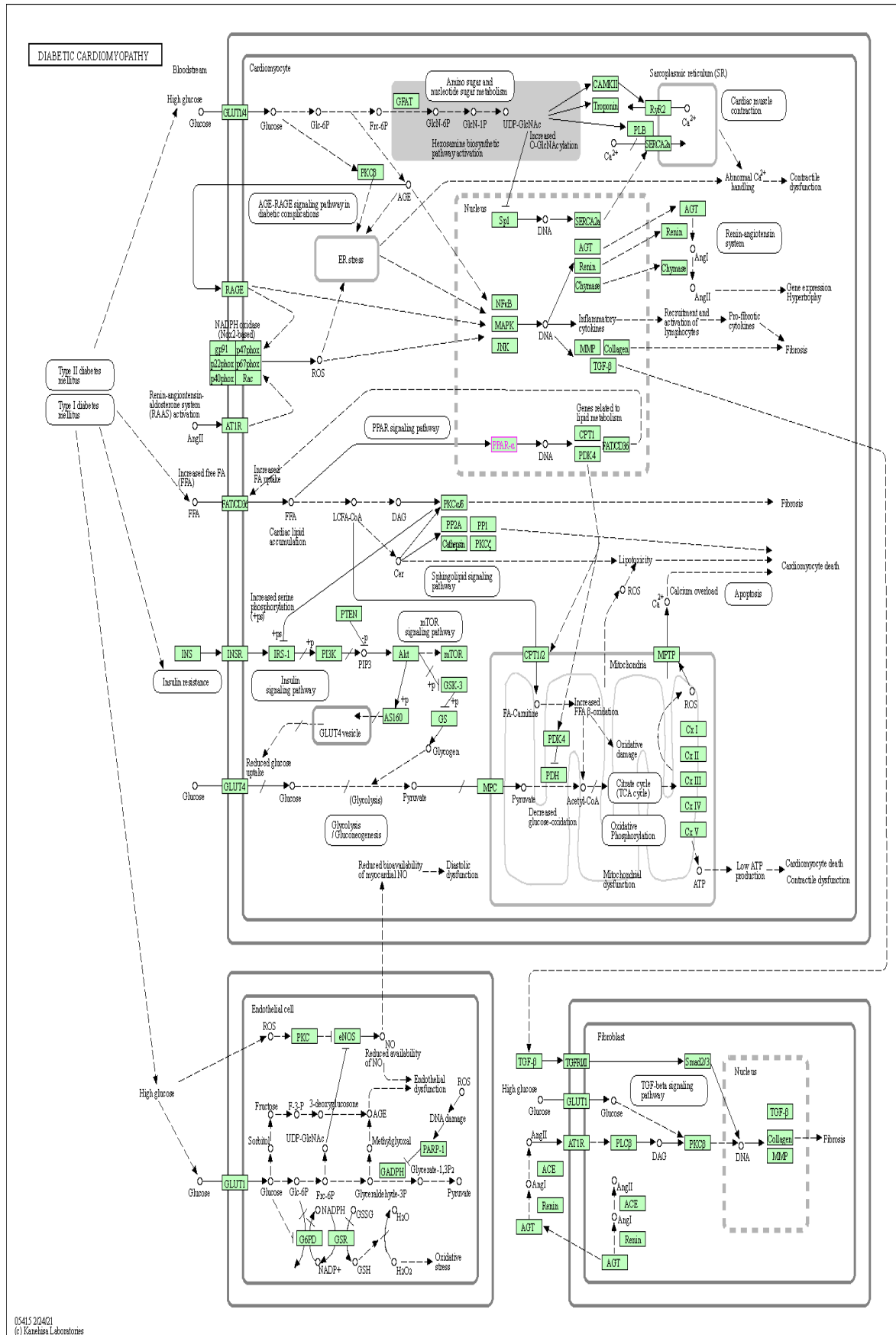


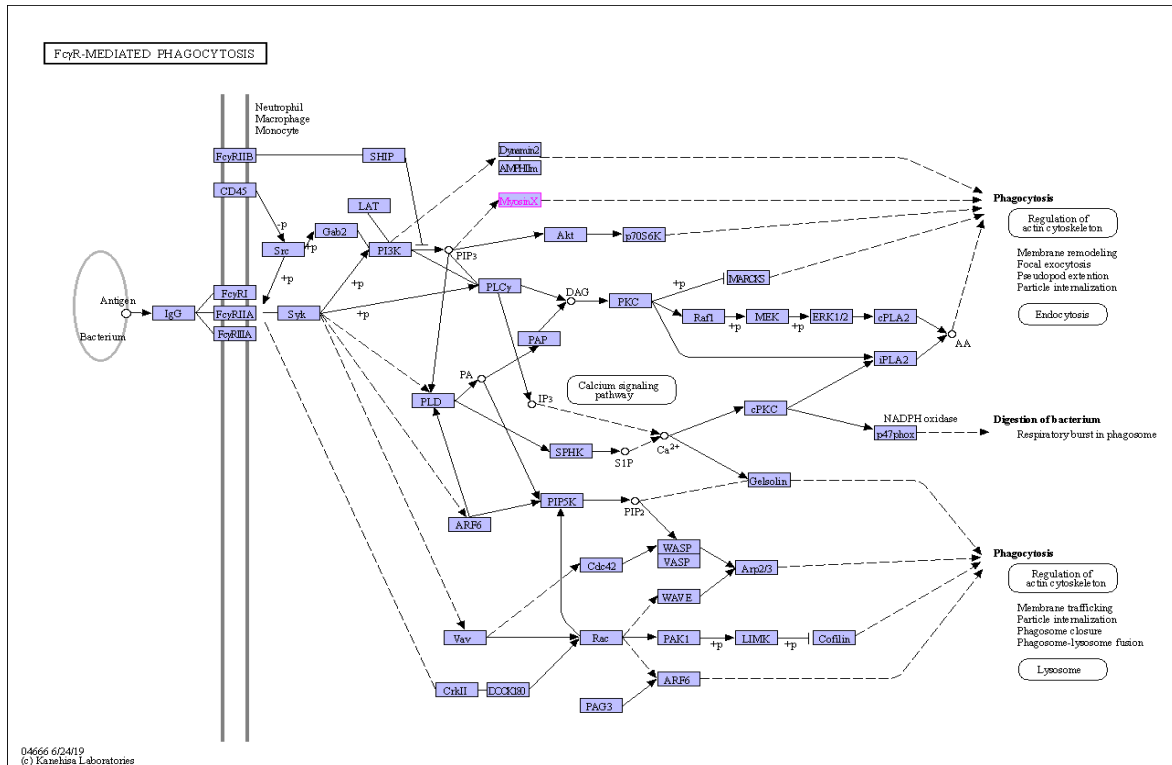
Şekil 4.41. hsa-miR6780 dizisinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları



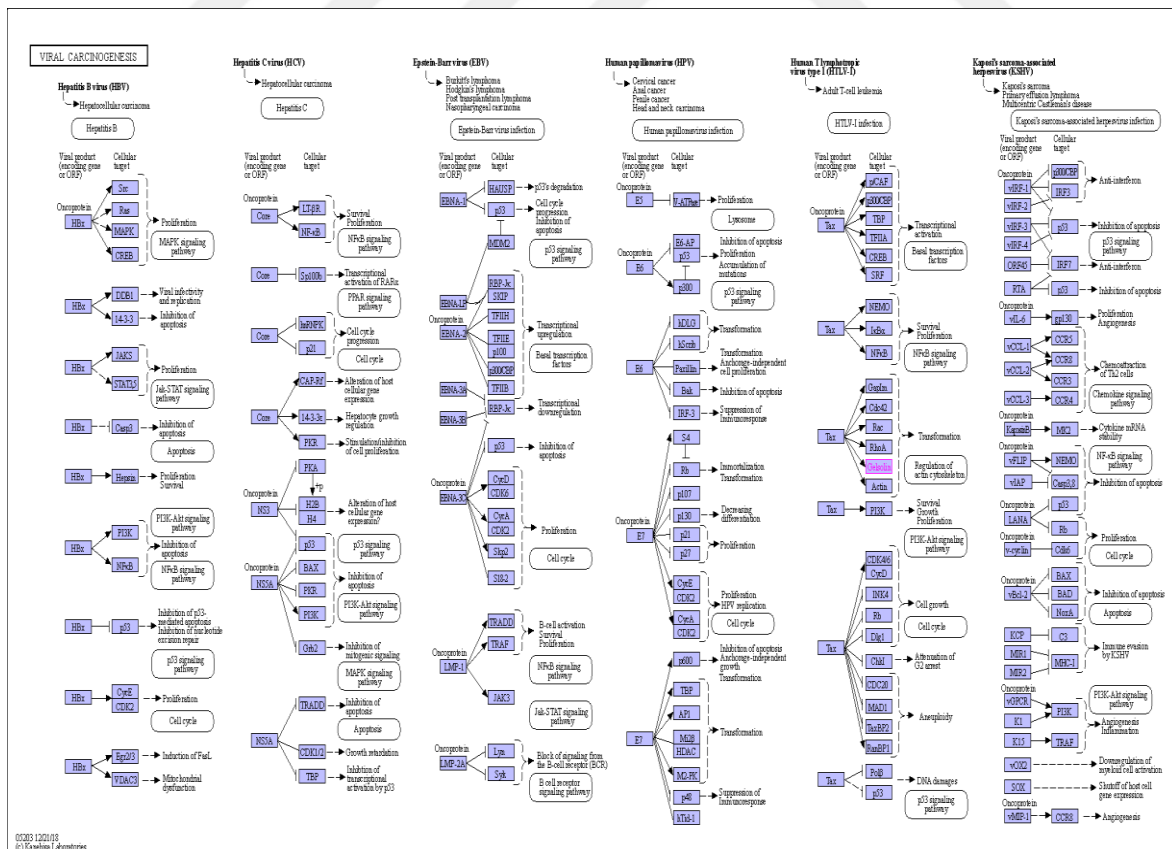
Şekil 4.42. hsa-miR6780 dizisinin hedef genlerinin etkilediği hücresel bileşenler

KEGG analizlerinden elde edilen sonuçlarda miR6780 dizisinin hedef genlerinin; diyabetik kardiyomiyopati (Şekil 4.43), Fc gama R aracılı fagositoz (Şekil 4.44), viral karsinogenez (Şekil 4.45), insülin direnci (Şekil 4.46), glukagon sinyal yolağı (Şekil 4.47), alkolden bağımsız karaciğer yağlanması (Şekil 4.48) ve hepatit C (Şekil 4.49) olmak üzere 7 farklı yolda rol oynadığı görüldü.

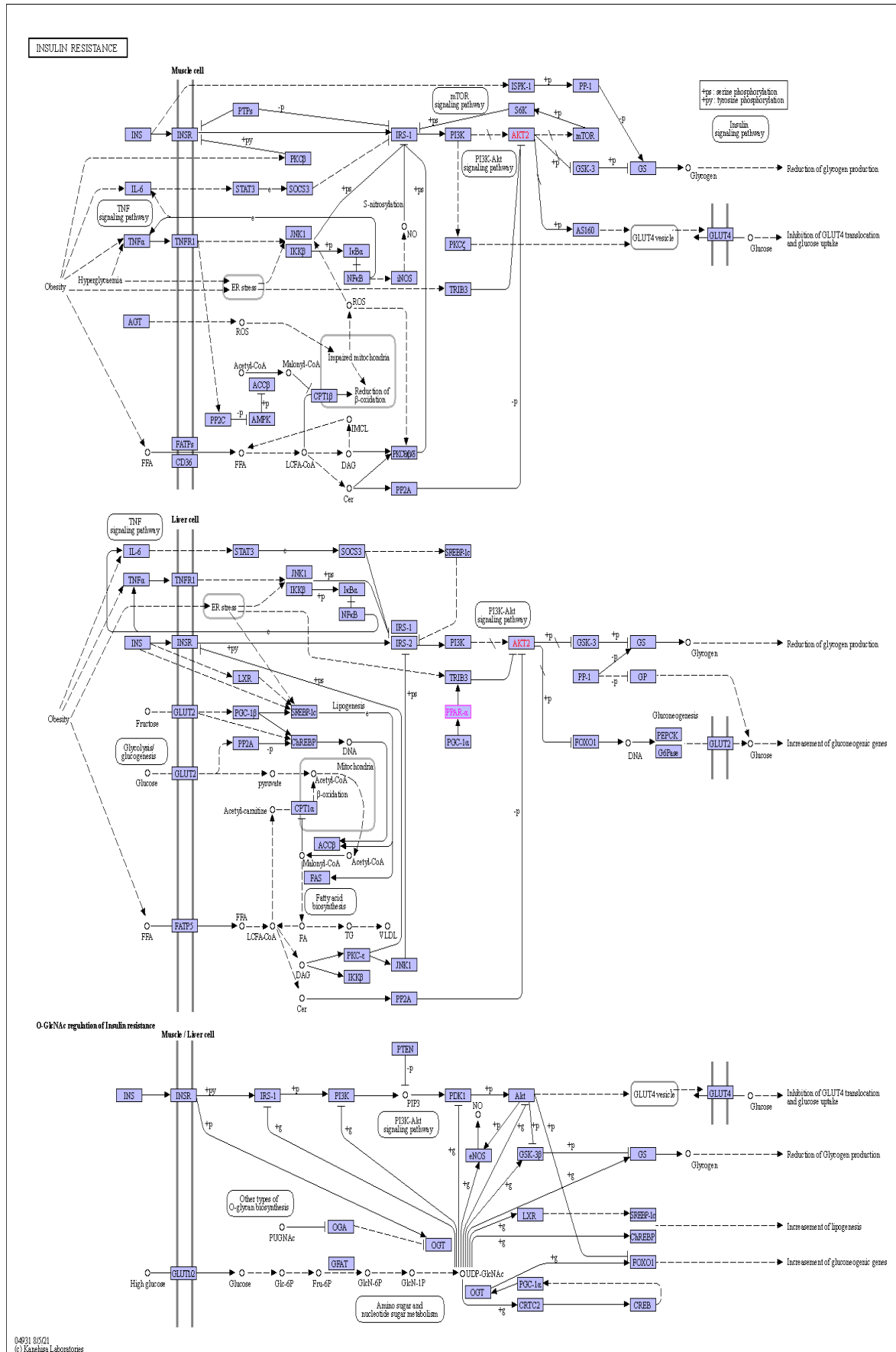




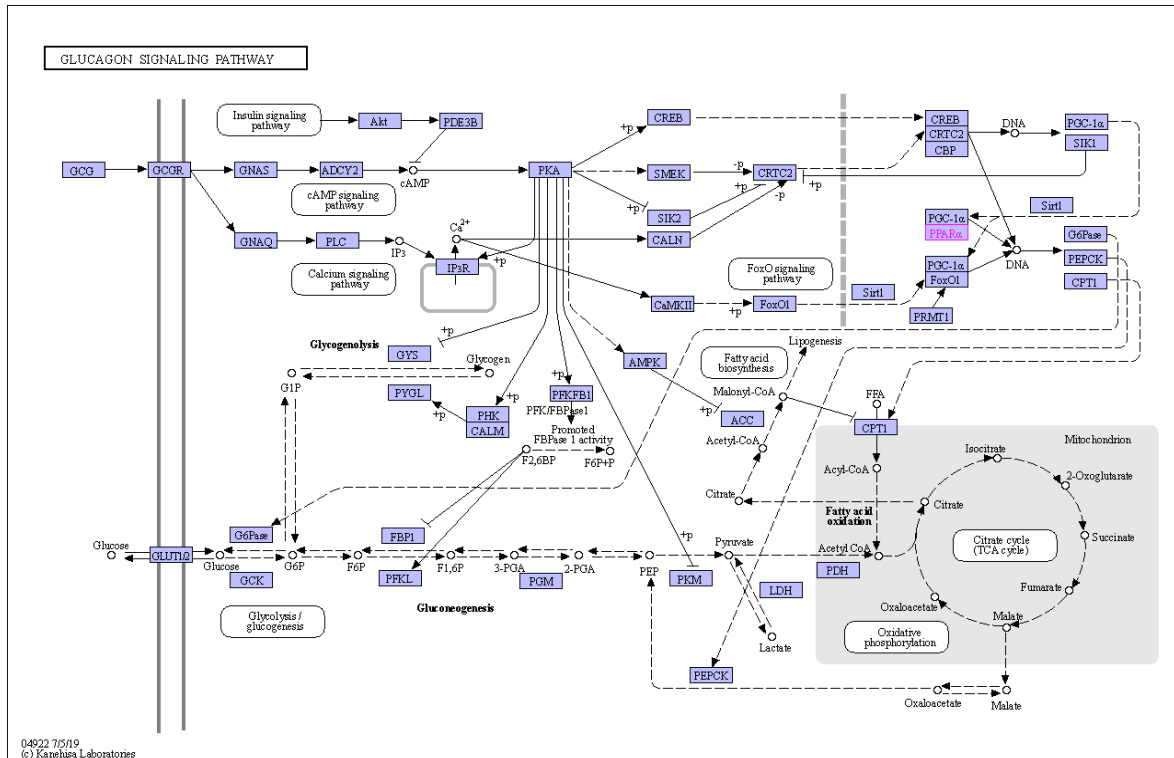
Şekil 4.44. Fc gama R aracılı fagositoz



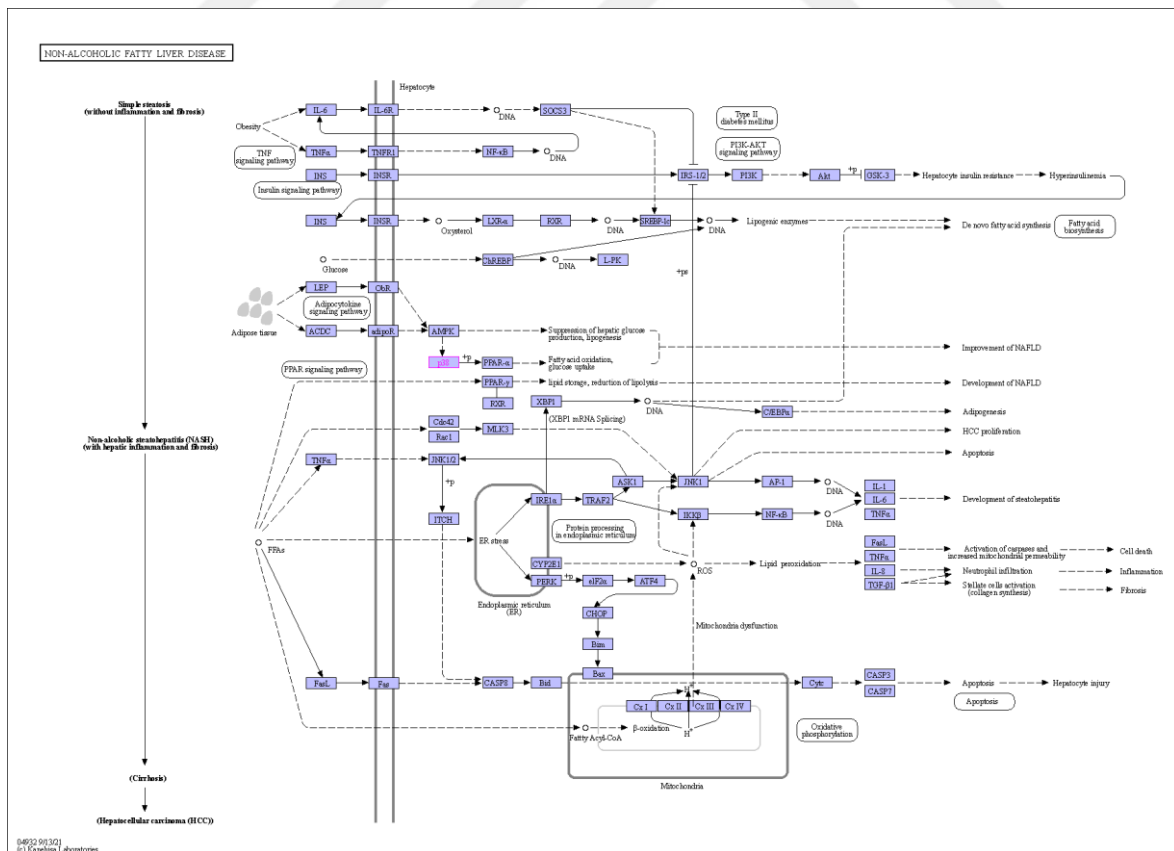
Şekil 4.45. Viral kansinojenez



Şekil 4.46. İnsülin direnci



Şekil 4.47. Glukagon sinyal yolağı



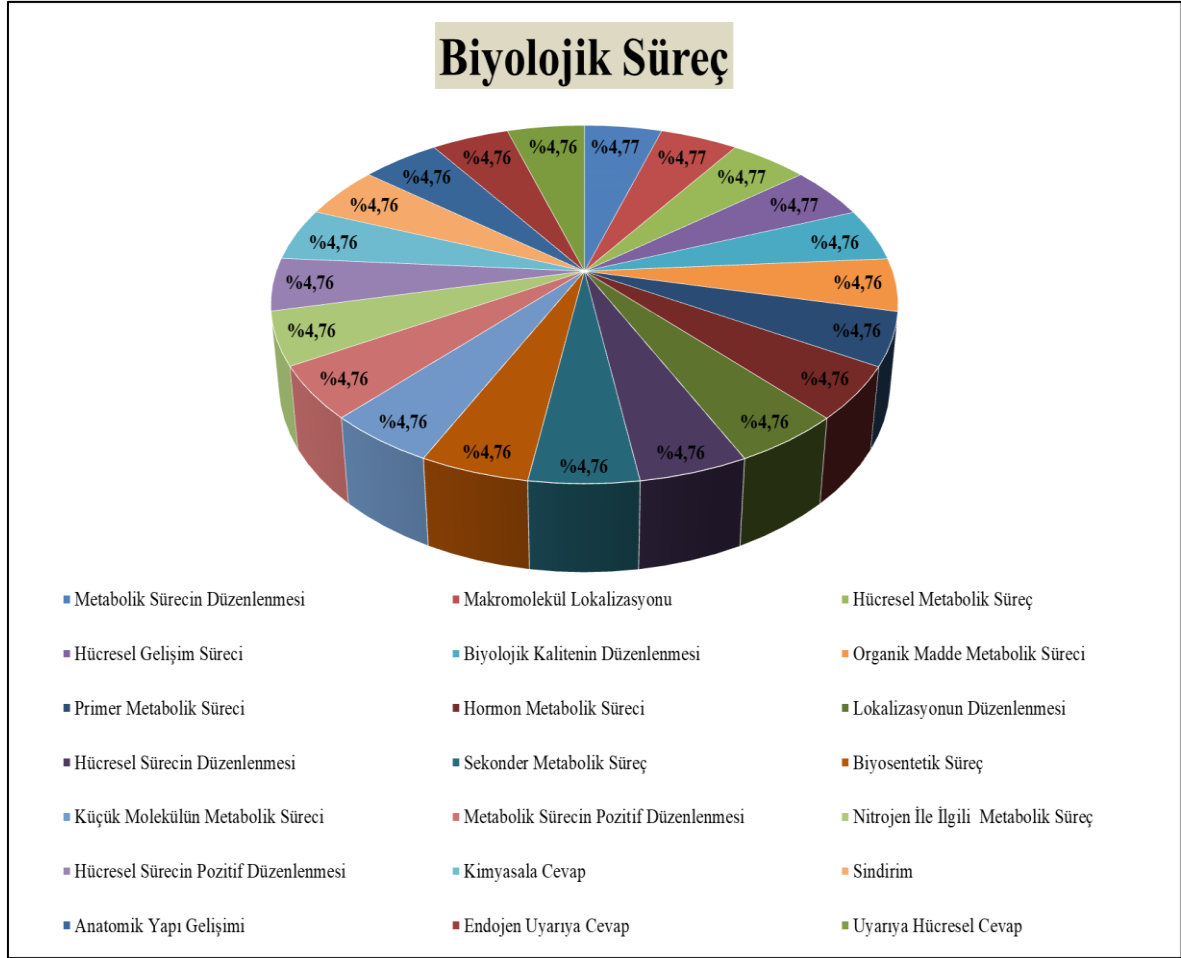
Şekil 4.48. Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması

hsa-miR5010	Homo sapiens ERCC2 (ERCC2) and kinesin light chain (KLC2) genes, complete cds, complete sequence	L47234.2	target 5' C C CU C G 3' CUGCUU AUG GGGGA ACAGCC GACGAA UAC CCUCU UGUUGG miRNA 3' U U 5'
	Homo sapiens DD4 gene for dihydrodiol dehydrogenase 4, complete cds	AB032163.2	target 5' U CCUCC AGUAAAAUUUAU A 3' CUGC AAUGGGAGAAACA GCC GACG UUACCCUCUUUGU UGG miRNA 3' AA 5'

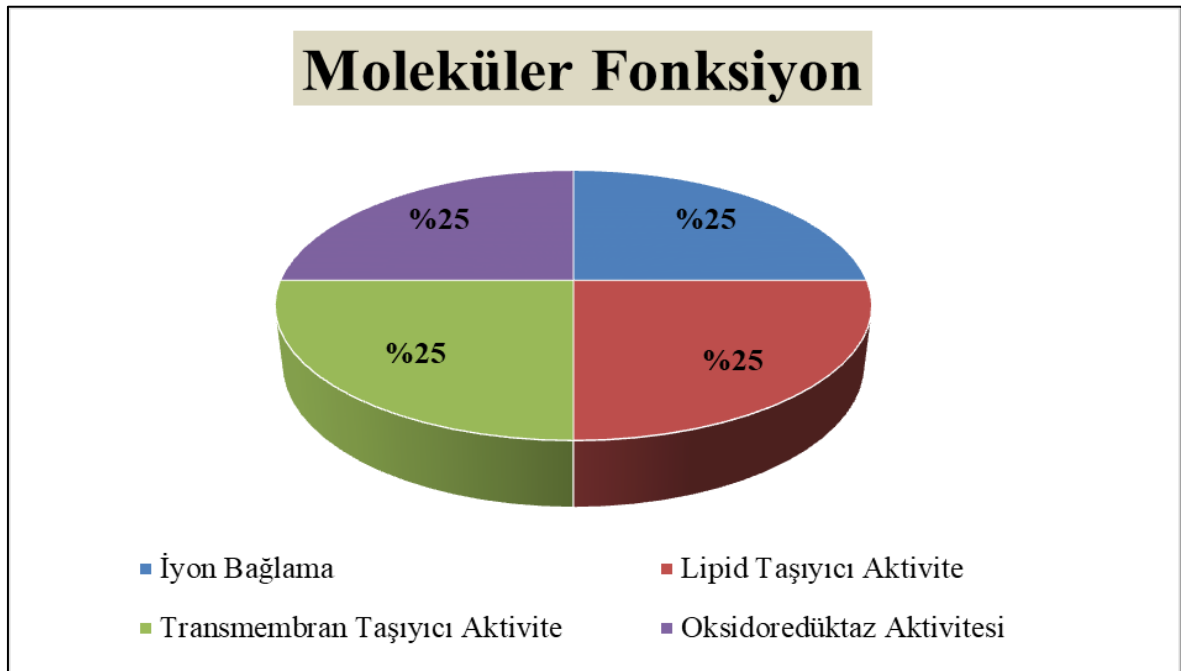
miR5010 dizisinin hedef genlerinin; metabolik sürecin düzenlenmesi (%4,77), makromolekül lokalizasyonu (%4,77), hücrel metabolik süreçler (%4,77), hücrel gelişim süreci (%4,77), biyolojik kalitenin düzenlenmesi (%4,76), organik madde metabolik süreci (%4,76), primer metabolik süreç (%4,76), hormon metabolik süreci (%4,76), lokalizasyonun düzenlenmesi (%4,76), hücrel sürecin düzenlenmesi (%4,76), sekonder metabolik süreç (%4,76), biyosentetik süreç (%4,76), küçük molekülün metabolik süreci (%4,76), metabolik sürecin pozitif düzenlenmesi (%4,76), nitrojen ile ilgili metabolik süreç (%4,76), hücrel sürecin pozitif düzenlenmesi (%4,76), kimyasala cevap (%4,76), sindirim (%4,76), anatomik yapı gelişimi (%4,76), endojen uyarıya cevap (%4,76), uyarıya hücrel cevap (%4,76), olmak üzere 21 farklı biyolojik süreçte yer aldığı belirlendi (Şekil 4.50).

Bu genlerin moleküler fonksiyonları; iyon bağlama (%25), lipid taşıyıcı aktivite (%25), transmembran taşıyıcı aktivite (%25) ve oksidoredüktaz aktivitesi (%25)'dir (Şekil 4.51).

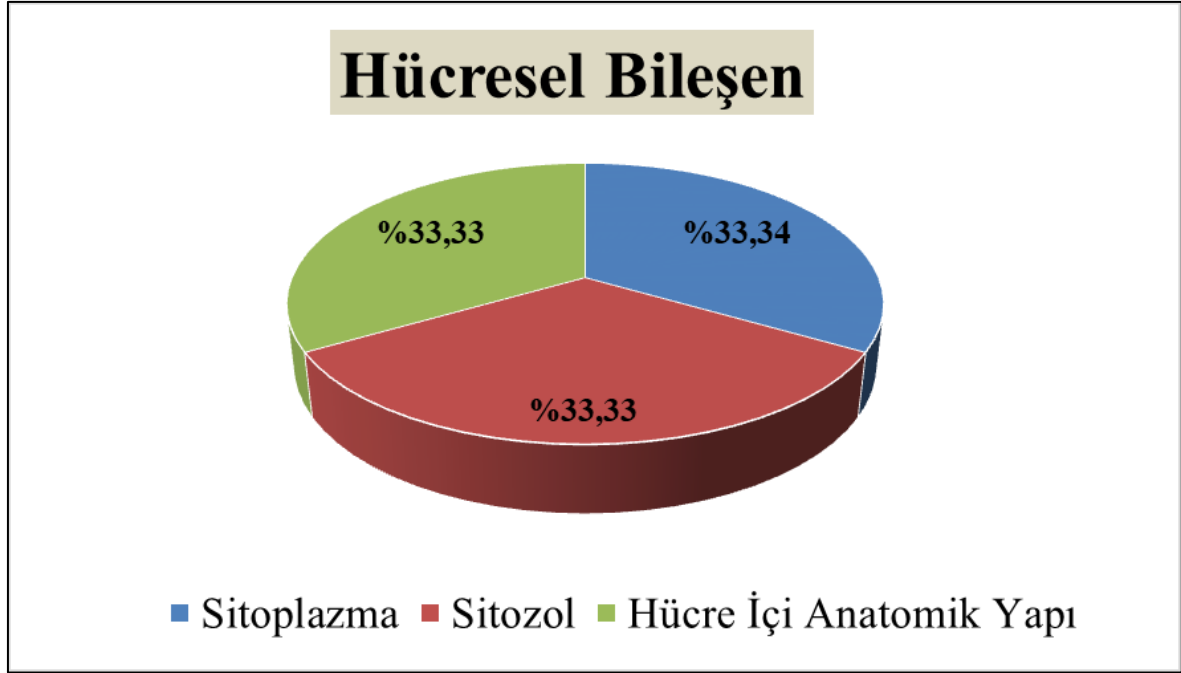
Hedef genlerinin etkilediği hücrel bileşenler; sitoplazma (%33,34), sitozol (%33,34) ve hücre içi anatomik yapı (%33,34)'da rol oynadıkları belirlendi (Şekil 4.52).



Şekil 4.50. hsa-miR5010 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri

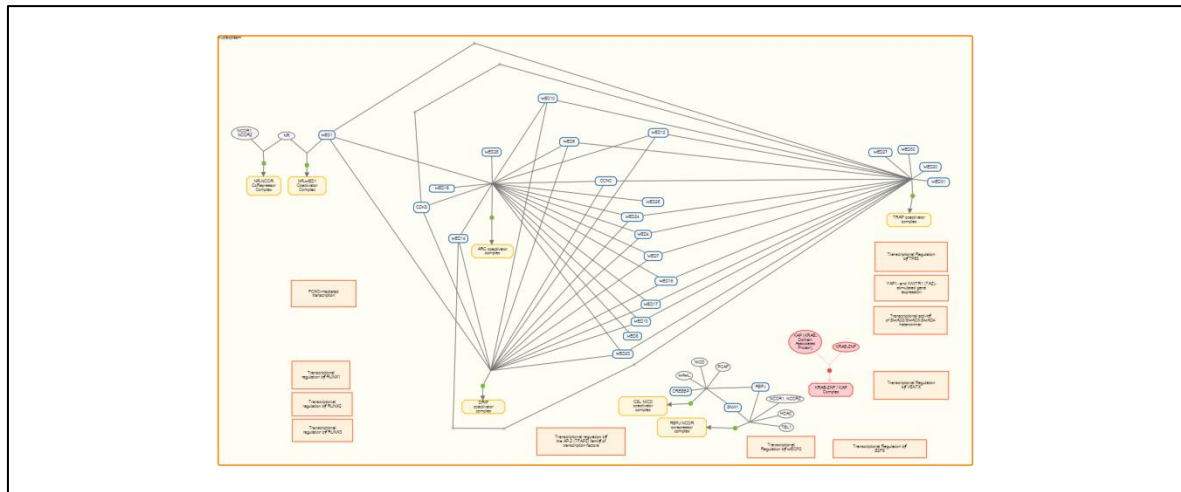


Şekil 4.51. hsa-miR5010 dizisinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları

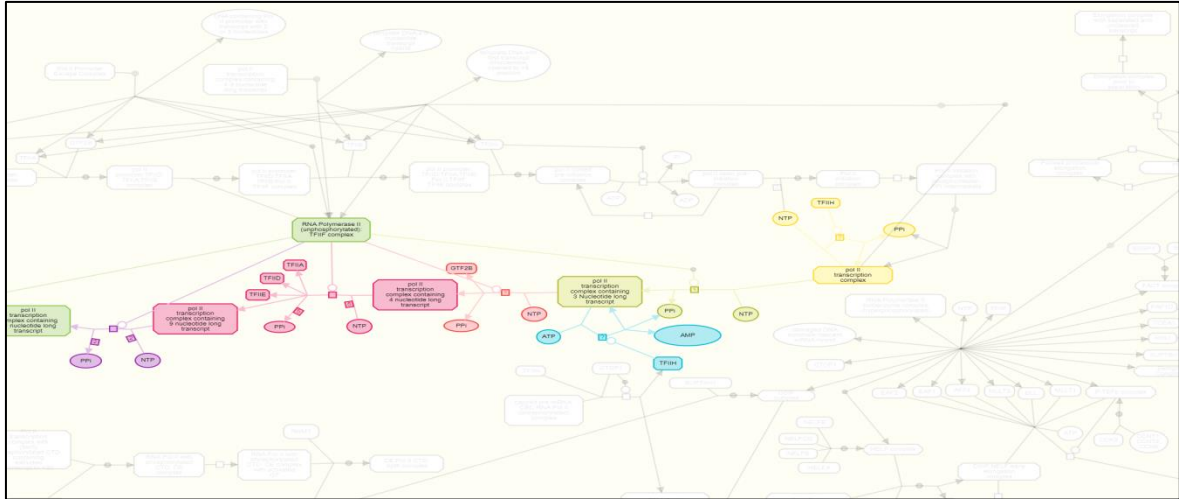


Şekil 4.52. hsa-miR5010 dizisinin hedef genlerinin etkilediği hücresel bileşenler

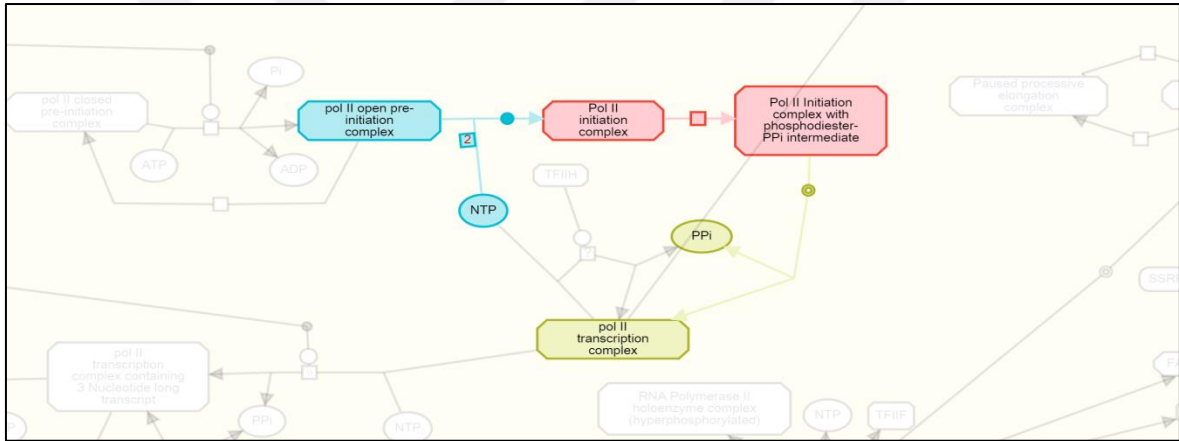
miR5010 dizisinin hedef genlerinin KEGG analizi sonuçları incelendiğinde bu genlerin genel transkripsiyon yolağı (Şekil 4.53), RNA polimeraz II promotör kaçıışı (Şekil 4.54), RNA polimeraz II transkripsiyon başlatma (Şekil 4.55), 7 alfa-hidroksikolesterol aracılı safra asitlerinin ve safra tuzlarının sentezi (Şekil 4.56) ve TP53, DNA onarım genlerinin transkripsiyonunu düzenleme (Şekil 4.57) olmak üzere 5 farklı yolda rol oynadığı görüldü.



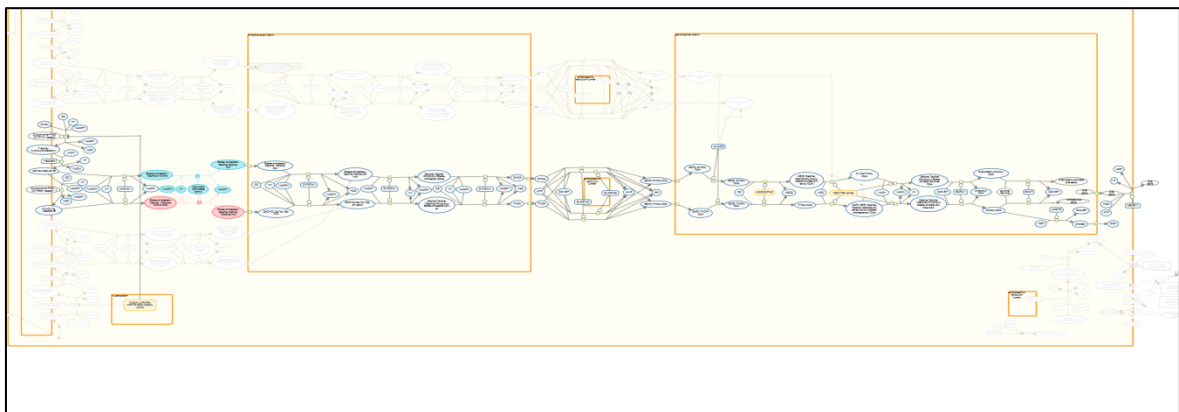
Şekil 4.53. Genel transkripsiyon yolağı



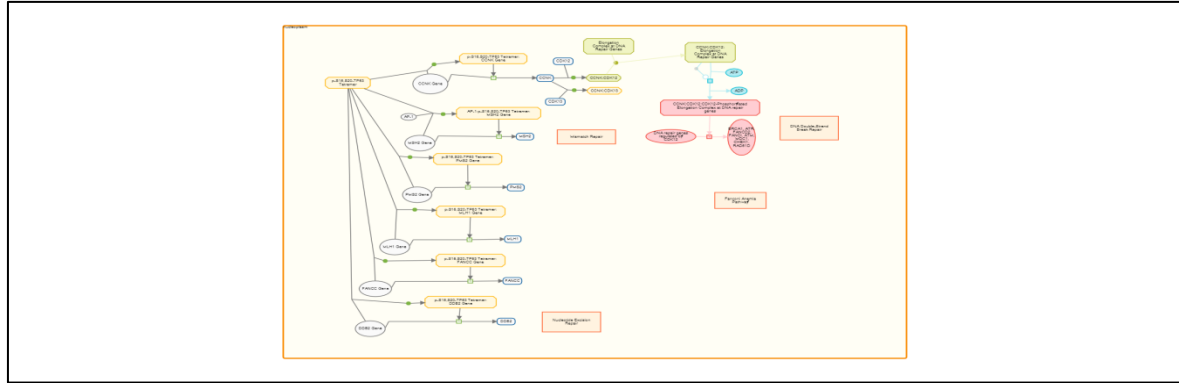
Şekil 4.54. RNA polimeraz II promotör kaçışı



Şekil 4.55. RNA polimeraz II transkripsiyon başlatma



Şekil 4.56. 7 alfa-hidroksikolesterol aracılı safra asitlerinin ve safra tuzlarının sentezi



Şekil 4.57. TP53, DNA onarım genlerinin transkripsiyonunu düzenleme

4.3.4. SLC25A16 hedef genlerinin GO ve KEGG analizleri

SLC25A16 genine ait tanımlanan hsa-miR320'nin hedeflerinin belirlenmesi için yapılan analizlerde, 72 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.5. hsa-miR320 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR320	Homo sapiens PPFIA binding protein 1 (PPFIBP1), transcript variant 2, mRNA	NM_177444.3	target 5' G C 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens solute carrier family 25 member 16 (SLC25A16), transcript variant 6, mRNA	NM_001324317.2	target 5' G C C C 3' UGAUUCUC UGCCUCAGU UCC ACUAGGAG GUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens pyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit 2 (PDP2), transcript variant 7, mRNA; nuclear gene for mitochondrial product	NM_001329933.2	target 5' G C C 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 5 (SMARCA5), mRNA	NM_003601.4	target 5' G C C 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens uridine monophosphate synthetase (UMPS), transcript variant 1, mRNA	NM_000373.4	target 5' G C A 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'

hsa-miR320	Homo sapiens leucine zipper and CTNNBIP1 domain containing (LZIC), transcript variant 1, mRNA	NM_032368.5	target 5' A C C 3' GAUUCUC UGCCUCAGCUUCC CUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens sirtuin 5 (SIRT5), transcript variant 22, non-coding RNA	NR_164852.1	target 5' G G 3' UGAUCCUCUGCCUCAGCUUCC ACUAGGAGAGUGGAGUCGAAGG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens cyclin dependent kinase inhibitor 2B (CDKN2B), RefSeqGene on chromosome 9	NG_023297.1	target 5' C C C U 3' GAUUCUC UGCCUCAGC UCC CUAGGAG GUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A A 5'
	Homo sapiens CXXC finger protein 1 pseudogene 1 (CXXC1P1), RefSeqGene on chromosome X	NG_028296.1	target 5' G C U 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens septin 12 (SEPTIN12), RefSeqGene on chromosome 16	NG_030315.1	target 5' G C C U 3' UGAUCCUC CACCUCGGC UCC ACUAGGAG GUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens enolase 1 (ENO1), RefSeqGene (LRG_1165) on chromosome 1	NG_029470.1	target 5' C C C C 3' GAUUCUC UACCUCAGC UCC CUAGGAG GUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A A 5'
	Homo sapiens neutrophil cytosolic factor 1 (NCF1), RefSeqGene (LRG_87) on chromosome 7	NG_009078.2	target 5' C C C C 3' GAUCCUC CACCUCAGC UCC CUAGGAG GUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A A 5'
	Homo sapiens kinesin family member 1C (KIF1C), RefSeqGene on chromosome 17	NG_034137.1	target 5' G C U 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	Human DNA sequence from clone RP11-90D9 on chromosome 10, complete sequence	AL360225.18	target 5' G C U 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens coiled-coil domain containing 174 (CCDC174), RefSeqGene on chromosome 3	NG_046773.1	target 5' C A C C C 3' UGAUCC C CGCCUCAGC UCC ACUAGG G GUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A A 5'
	Homo sapiens enoyl-CoA delta isomerase 1 (ECI1), RefSeqGene on chromosome 16; nuclear gene for mitochondrial product	NG_047046.1	target 5' G A C C 3' UGAUCC C UGCCUCAGCUUCC ACUAGG G GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens C-type lectin domain containing 7A (CLEC7A), transcript variant X1, mRNA	XM_017019822.1	target 5' G C U 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'

hsa-miR320	Homo sapiens spalt like transcription factor 2 (SALL2), RefSeqGene on chromosome 14	NG_051069.1	target 5' G C C A 3' UGAUCCUC CGCCUCAGC UCC miRNA 3' A A 5' ACUAGGAG GUGGAGUCG AGG
	Homo sapiens carbonyl reductase 3 (CBR3), RefSeqGene on chromosome 21	NG_052818.1	target 5' G U 3' UGAUCCUCUACCUCAGCUUCC miRNA 3' 5' ACUAGGAGAGUGGAGUCGAAGG
	Homo sapiens VISTA enhancer hs2126 (LOC110121261) on chromosome 1	NG_053876.1	target 5' G C C 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC miRNA 3' 5' ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG
	Homo sapiens lipoprotein lipase (lpl) gene, complete cds	KY448281.1	target 5' G C C C 3' UGAUCCUC UGCCUCAGC UCC miRNA 3' 5' ACUAGGAG GUGGAGUCG AGG
	PREDICTED: Homo sapiens succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A (SDHA), transcript variant X1, mRNA	XM_017009685.2	target 5' G C U 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC miRNA 3' 5' ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG
	Homo sapiens splicing regulatory glutamic acid and lysine rich protein 1 (SREK1), transcript variant 5, mRNA	NM_001323527.2	target 5' A C U 3' UGAUCCUCUACCUCAGC UCU miRNA 3' 5' ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG
	Homo sapiens ankyrin repeat domain 46 (ANKRD46), transcript variant 2, mRNA	NM_198401.4	target 5' G G C 3' UGAUCCUCUACCUCAGC UCC miRNA 3' 5' ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG
	Homo sapiens protein phosphatase 1 regulatory subunit 12B (PPP1R12B), transcript variant 8, mRNA	NM_001331029.2	target 5' G C G 3' GAUCCUCUACCUCAGCU CC miRNA 3' A A 5' CUAGGAGAGUGGAGUCGA GG
	Homo sapiens BCL10 immune signaling adaptor (BCL10), transcript variant 2, mRNA	NM_001320715.2	target 5' G C C 3' UGAUCCUCUACCUCAGC UCU miRNA 3' 5' ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG
	Homo sapiens adaptor related protein complex 3 subunit sigma 2 (AP3S2), transcript variant 3, non-coding RNA	NR_037582.2	target 5' G C U 3' UGAUCCUCUACCUCAGC UCC miRNA 3' 5' ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG
	Homo sapiens ARPIN-AP3S2 readthrough (ARPIN-AP3S2), mRNA	NM_001199058.2	target 5' G C U 3' UGAUCCUCUACCUCAGC UCC miRNA 3' 5' ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG
	Homo sapiens hexose-6-phosphate dehydrogenase/glucose 1-dehydrogenase (H6PD), transcript variant 1, mRNA	NM_001282587.2	target 5' C C C C 3' GAUCCUC CAUCUCAGC UCC miRNA 3' A A A 5' CUAGGAG GUGGAGUCG AGG
	Homo sapiens pterin-4 alpha-carbinolamine dehydratase 2 (PCBD2), mRNA	NM_032151.5	target 5' G C U 3' UGAUCCUCUACCUCAGC UCC miRNA 3' 5' ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG

hsa-miR320	Homo sapiens glutamate rich WD repeat containing 1 (GRWD1), RefSeqGene on chromosome 19	NG_046925.1	target 5' G G C C 3' UGAUUCUCUCA CUCAGU UCC miRNA 3' ACUAGGAGAGU GAGUCG AGG A 5'
	Homo sapiens Th2 cytokine locus control region (TH2-LCR) on chromosome 5	NG_042308.1	target 5' U C C 3' UGAUCCUCUCACCUCAGC UCC miRNA 3' ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG A 5'
	Homo sapiens DNC gene for deoxynucleotide carrier, exons 1-9	AJ301616.1	target 5' G C C 3' UGAUCCUC UGCCUUGGCUUCC miRNA 3' ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG A 5'
	Homo sapiens argininosuccinate lyase pseudogene 1 (ASLP1) on chromosome 22	NG_002637.6	target 5' A C U 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUUC miRNA 3' ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG A 5'
	Homo sapiens matrix metalloproteinase 12 (macrophage elastase) (MMP12) gene, complete cds	AY856072.1	target 5' G C U 3' UGAUCCUCUCACCUCAGC UCC miRNA 3' ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG A 5'
	Homo sapiens BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 1 (BNIP1) gene, complete cds	AY246554.1	target 5' C C 3' GAUCCUCUCACCUCAGCUUCC miRNA 3' CUAGGAGAGUGGAGUCGAAGG A 5'
	Homo sapiens interleukin 1, beta (IL1B) gene, complete cds	AY137079.1	target 5' G C C U 3' UGAUCCUC CGCCUCGGC UCC miRNA 3' ACUAGGAG GUGGAGUCG AGG A A 5'
	Homo sapiens carboxylesterase 3 (brain) (CES3) gene, complete cds	EU595874.1	target 5' G C C 3' UGAUCCUCUCACCUCAGC UCC miRNA 3' ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG A 5'
	Homo sapiens chymotrypsin C (CTRC), RefSeqGene on chromosome 1	NG_009253.1	target 5' G C U 3' GAUCCUCUCACCUCAGC UCC miRNA 3' CUAGGAGAGUGGAGUCG AGG A A 5'
	Homo sapiens purine nucleoside phosphorylase (PNP), RefSeqGene (LRG_91) on chromosome 14	NG_009631.1	target 5' G C A 3' UGAUCCUCUCACCUCAGC UCC miRNA 3' ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG A 5'
	Homo sapiens zinc finger BED-type containing 1 pseudogene 1 (ZBED1P1) on chromosome 4	NG_008326.2	target 5' G C G 3' GAUCCUC UGCCUUAGCUUCU miRNA 3' CUAGGAG GUGGAGUCGAAGG A A 5'
	Homo sapiens growth arrest specific 2 like 3 (GAS2L3), transcript variant 3, mRNA	NM_001303131.2	target 5' G C U 3' UGAUCCUCUCACCUCAGC UCC miRNA 3' ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG A 5'
	Homo sapiens mitochondrial ribosomal protein S2 (MRPS2), RefSeqGene on chromosome 9; nuclear gene for mitochondrial product	NG_042313.1	target 5' G C C 3' UGAUCCUCUCACCUCAGC UCC miRNA 3' ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG A 5'

hsa-miR320	PREDICTED: Homo sapiens CD163 molecule like 1 (CD163L1), transcript variant X1, misc_RNA	XR_931282.2	target 5' G C U 3' UGAUCCUCUCACCUCAGC UCC ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG miRNA 3' A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens alkaline ceramidase 2 (ACER2), transcript variant X6, misc_RNA	XR_242507.3	target 5' G C C 3' UGAUCCUCUCACCUCAGC UCC ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens TMEM231 pseudogene 1 (TMEM231P1) on chromosome 16	NG_026383.2	target 5' G C U 3' UGAUCCUCUCACCUCAGC UCC ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG miRNA 3' A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens calcium binding protein 4 (CABP4), transcript variant X5, mRNA	XM_024448616.1	target 5' G C C U 3' UGAUCCUC UACCUUGGC UCC ACUAGGAG GUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens ATP binding cassette subfamily C member 11 (ABCC11), transcript variant X8, mRNA	XM_017023801.2	target 5' G G C C 3' UGAUCC CUUGCCUUGGC UCC ACUAGG GAGUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens BCL10 immune signaling adaptor (BCL10), RefSeqGene (LRG_1210) on chromosome 1	NG_012216.2	target 5' G C C 3' UGAUCCUCUCACCUCAGC UCU ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens schlafen family member 13 (SLFN13), mRNA	NM_144682.6	target 5' G C C 3' UGAUCCUCUUGCCUAGC UCC ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens UTP20 small subunit processome component (UTP20), mRNA	NM_014503.3	target 5' G C C 3' UGAUCCUCUCACCUCAGC UCC ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens integrin subunit alpha 11 (ITGA11), mRNA	NM_001004439.2	target 5' G C C U 3' UGAUCCUC CACCUCAGC UCU ACUAGGAG GUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens KIAA1230 mRNA for KIAA1230 protein	AB033056.2	target 5' G C 3' UGAUCCUCUCACCUCAGCUUCC ACUAGGAGAGUGGAGUCGAAGG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens EMS1 gene for cortactin, partial cds	AB036705.1	target 5' C U 3' GAUCCUCUCACCUCAGCUUCC CUAGGAGAGUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens kallikrein-like protein 5 gene, alternative splice products, complete cds	AF135025.2	target 5' G C C C 3' UGAUCCUC CACCUCAGC UCC ACUAGGAG GUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens trypsin-like serine protease (TLSP) gene, complete cds	AF164623.1	target 5' G AAGC C 3' UGAUCCUU CAUCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens mesenchymal stem cell protein DSCD28 mRNA, complete cds	AF242772.1	target 5' G U 3' UGAUCCUCUCACCUCAGCUUCC ACUAGGAGAGUGGAGUCGAAGG miRNA 3' 5'

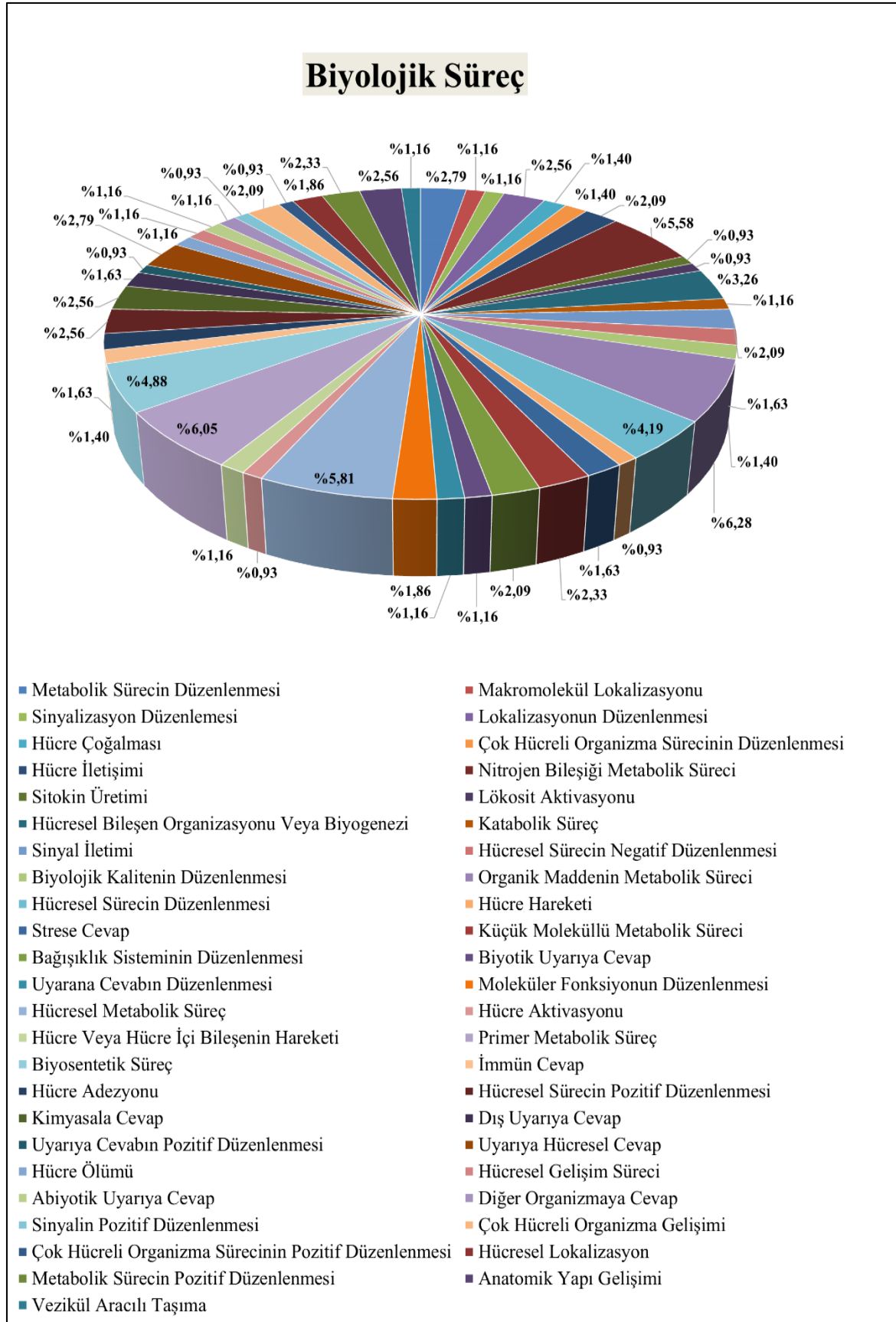
hsa-miR320	Homo sapiens plasminogen activator, urokinase receptor (PLAUR) gene, complete cds	AY194849.1	target 5' G C C 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens steroid-5-alpha-reductase, alpha polypeptide 1 (3-oxo-5 alpha-steroid delta 4-dehydrogenase alpha 1) (SRD5A1) gene, complete cds	AY341029.1	target 5' A C C C 3' UGAUCCUC CACCUCAGU UCC ACUAGGAG GUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 5 (ST8SIA5), transcript variant 2, mRNA	NM_013305.6	target 5' G C C 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens actin binding Rho activating protein (ABRA), mRNA	NM_139166.5	target 5' G C C 3' UGAUCCUCUACCUCAGC UCC ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens ankyrin repeat domain 46 (ANKRD46), transcript variant 2, mRNA	NM_198401.4	target 5' G G C 3' UGAUCCUCUACCUCAGC UCC ACUAGGAGAGUGGAGUCG AGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens leucine zipper and CTNNBIP1 domain containing (LZIC), transcript variant 3, mRNA	NM_001316974.2	target 5' A C C 3' GAUUCUC UGCCUCAGCUUCC CUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens C-type lectin domain containing 7A (CLEC7A), transcript variant 9, non-coding RNA	NR_125336.2	target 5' G C U 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens golgi membrane protein 2 (GOLM2), transcript variant 3, non-coding RNA	NR_157849.2	target 5' G A C C C 3' UGAUCC C CGCCUCGGC UCC ACUAGG G GUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens long intergenic non-protein coding RNA 2594 (LINC02594), transcript variant X2, ncRNA	XR_934771.2	target 5' G C U 3' UGA CCUCUACCUCAGCUUCC ACU GGAGAGUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens choline phosphotransferase 1 (CHPT1), transcript variant X2, misc_RNA	XR_001748817.1	target 5' G C C C 3' UGAUCCUC CACCUCAGC UCC ACUAGGAG GUGGAGUCG AAGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens cortactin (CTTN), RefSeqGene on chromosome 11	NG_029881.1	target 5' C U 3' GAUCCUCUACCUCAGCUUCC CUAGGAGAGUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens matrix remodeling associated 5 Y-linked (pseudogene) (MXRA5Y) on chromosome Y	NG_002806.3	target 5' G C C 3' UGAUCCUC CACCUCAGCUUCC ACUAGGAG GUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'

hsa-miR320	Homo sapiens glial cells missing transcription factor 2 (GCM2), RefSeqGene on chromosome 6	NG_008970.1	target 5' C GAUUCUCUUGCCUCAGCUUCC C 3' CUAGGAGAGUGGAGUCGAAGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens chymotrypsin C (CTRC), RefSeqGene on chromosome 1	NG_009253.1	target 5' G GAUCCUCUCACCCUCAGC UCC C U 3' CUAGGAGAGUGGAGUCG AGG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens plasminogen activator, tissue type (PLAT), RefSeqGene (LRG_570) on chromosome 8	NG_023264.1	target 5' G UGAUUCUCUUGCCUCAGCUUCC C 3' ACUAGGAGAGUGGAGUCGAAGG miRNA 3' 5'

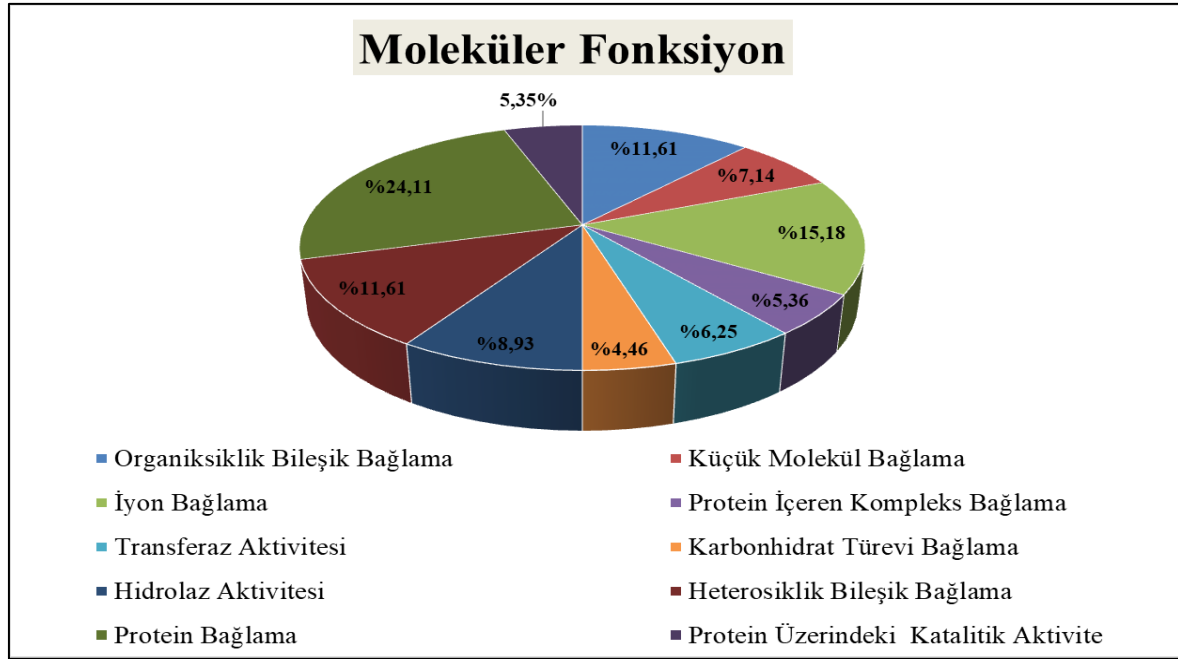
miR320 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri içerisinde; metabolik sürecin düzenlenmesi (%2,79), makromolekül lokalizasyonu (%1,16), sinyalizasyon düzenlemesi (%1,16), lokalizasyonun düzenlenmesi (%2,56), hücre çoğalması (%1,40), çok hücreli organizmada sürecin düzenlenmesi (%1,40), hücre iletişimi (%2,09), nitrojen ile ilişkili metabolik süreç (%5,58), sitokin üretimi (%0,93), lökosit aktivasyonu (%0,93), hücresel bileşen organizasyonu ya da biyogenez (%3,26), katabolik süreç (%1,16), sinyal iletimi (%2,09), hücresel sürecin negatif düzenlenmesi (%1,63), biyolojik kalitenin düzenlenmesi (%1,40), organik madde metabolik süreci (%6,28), hücresel sürecin düzenlenmesi (%4,19), hücre hareketi (%0,93), strese cevap (%1,63), küçük molekülün metabolizması (%2,33), bağışıklık sisteminin düzenlenmesi (%2,09), biyotik uyarıya cevap (%1,16), uyarıya cevabın düzenlenmesi (%1,16), moleküler fonksiyonun düzenlenmesi (%1,86), hücresel metabolik süreç (%5,81), hücre aktivasyonu (%0,93), hücre veya hücre içi bileşenin hareketi (%1,16), primer metabolik süreç (%6,05), biyosentetik süreç (%4,88), immün cevap (%1,40), hücre adezyonu (%1,63), hücresel sürecin pozitif düzenlenmesi (%2,56), kimyasala cevap (%2,56), dış uyarıya cevap (%1,63), uyarıya cevabın pozitif düzenlenmesi (%0,93), uyarıya hücresel cevap (%2,79), hücre ölümü (%1,16), hücresel gelişim süreci (%1,16), abiyotik uyarıya cevap (%1,16), diğer organizmaya cevap (%1,16), sinyalin pozitif düzenlenmesi (%0,93), çok hücreli organizma gelişimi (%2,09), çok hücreli organizma sürecinin pozitif düzenlenmesi (%0,93), hücresel lokalizasyon (%1,86) metabolik sürecin pozitif düzenlenmesi (%2,33), anatomik yapı gelişimi (%2,56) ve vezikül aracılı taşıma (%1,16) yer aldığı görüldü (Şekil 4.58).

Bu genlerin moleküler fonksiyonları; organiksiklik bileşik bağlama (%11,61), küçük molekül bağlama (%7,14), iyon bağlama (%15,18), protein içeren kompleks bağlama (%5,36), transferaz aktivitesi (%6,25), karbonhidrat türevi bağlama (%4,46), heterosiklik bileşik bağlama (%11,61), protein bağlama (%24,11) ve protein üzerindeki katalitik aktivite (%5,35) olmak üzere 9 farklı sınıfa ayrıldığı görüldü (Şekil 4.59).

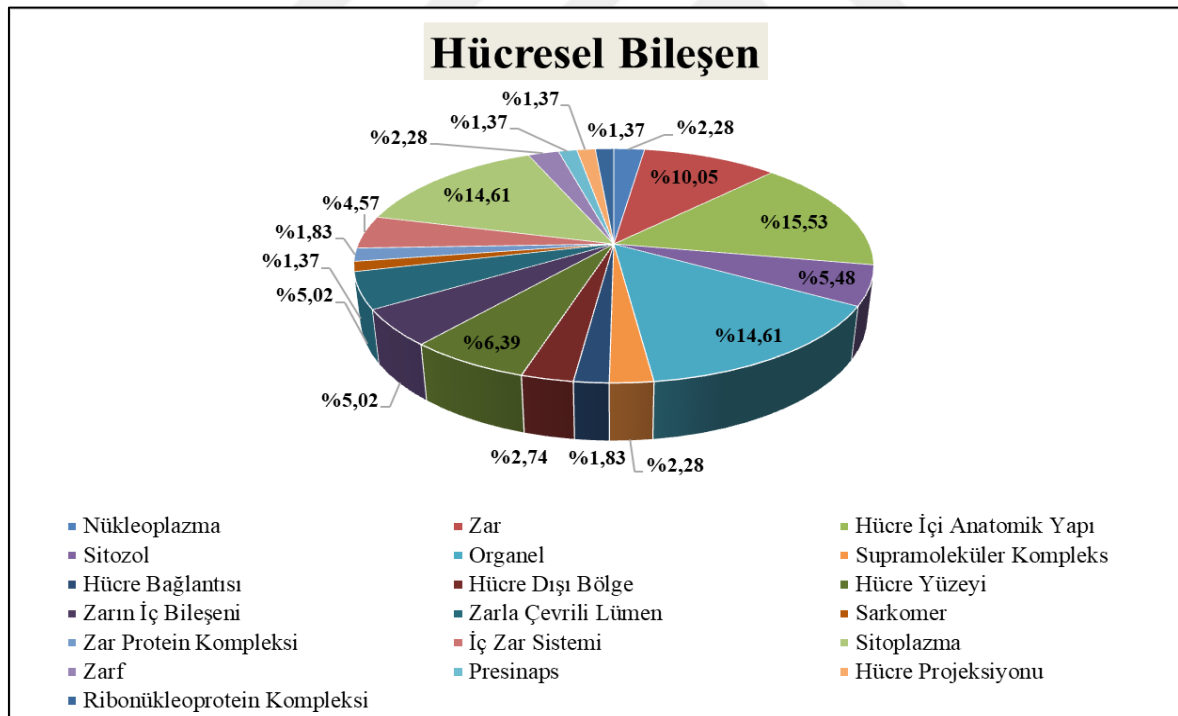
Hedef genlerin hücresel bileşenler ile ilgili fonksiyonları incelendiğinde ise bu genlerin nükleoplazma (%2,28), zar (%10,05), hücre içi anatomik yapı (%15,53), sitozol (%5,48), organel (%14,61), supramoleküler kompleks (%2,28), hücre bağlantısı (%1,83), hücre dışı bölge (%2,74), hücre yüzeyi (%6,39), zarın iç bileşeni (%5,02), zarla çevrili lümen (%5,02), sarkomer (%1,37), zar protein kompleksi (%1,83), iç zar sistemi (%4,57), sitoplazma (%14,61), zarf (%2,28), presinaps (%1,37), hücre projeksiyonu (%1,37) ve ribonükleoprotein kompleksi (%1,37) ile ilgili yapılarda rol oynadıkları belirlendi (Şekil 4.60).



Şekil 4.58. hsa-miR320 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri

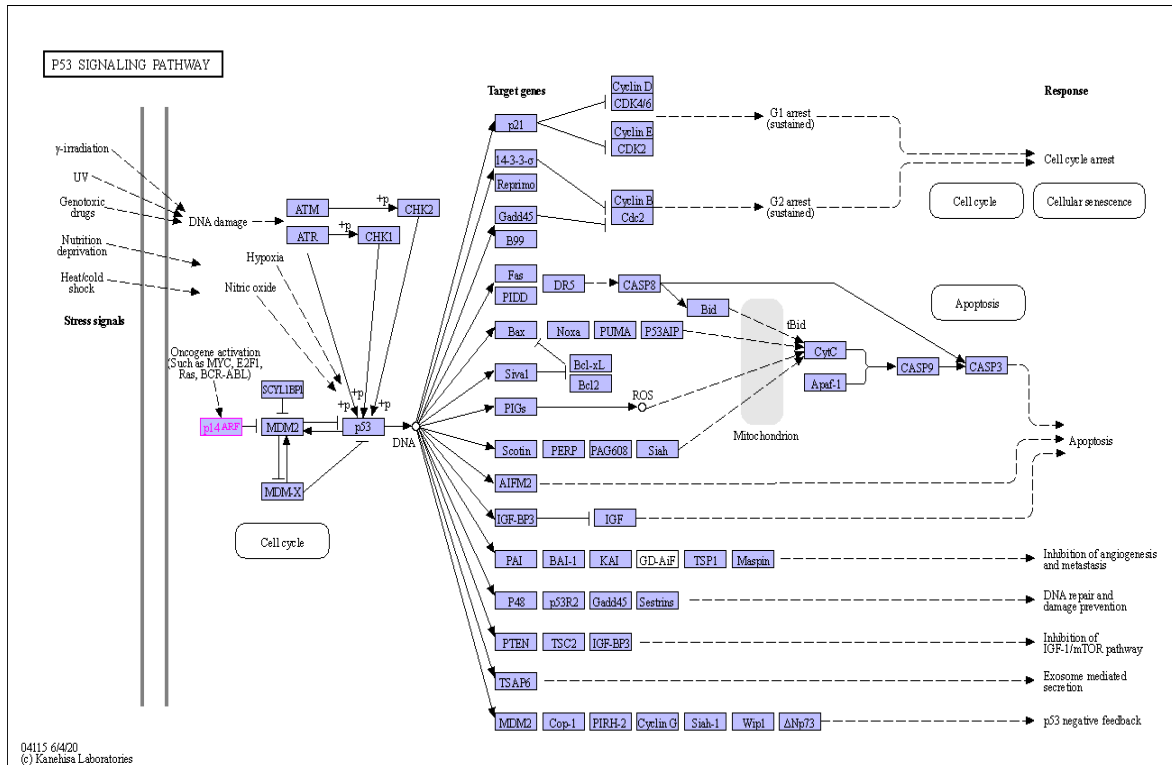


Şekil 4.59. hsa-miR320 dizisinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları

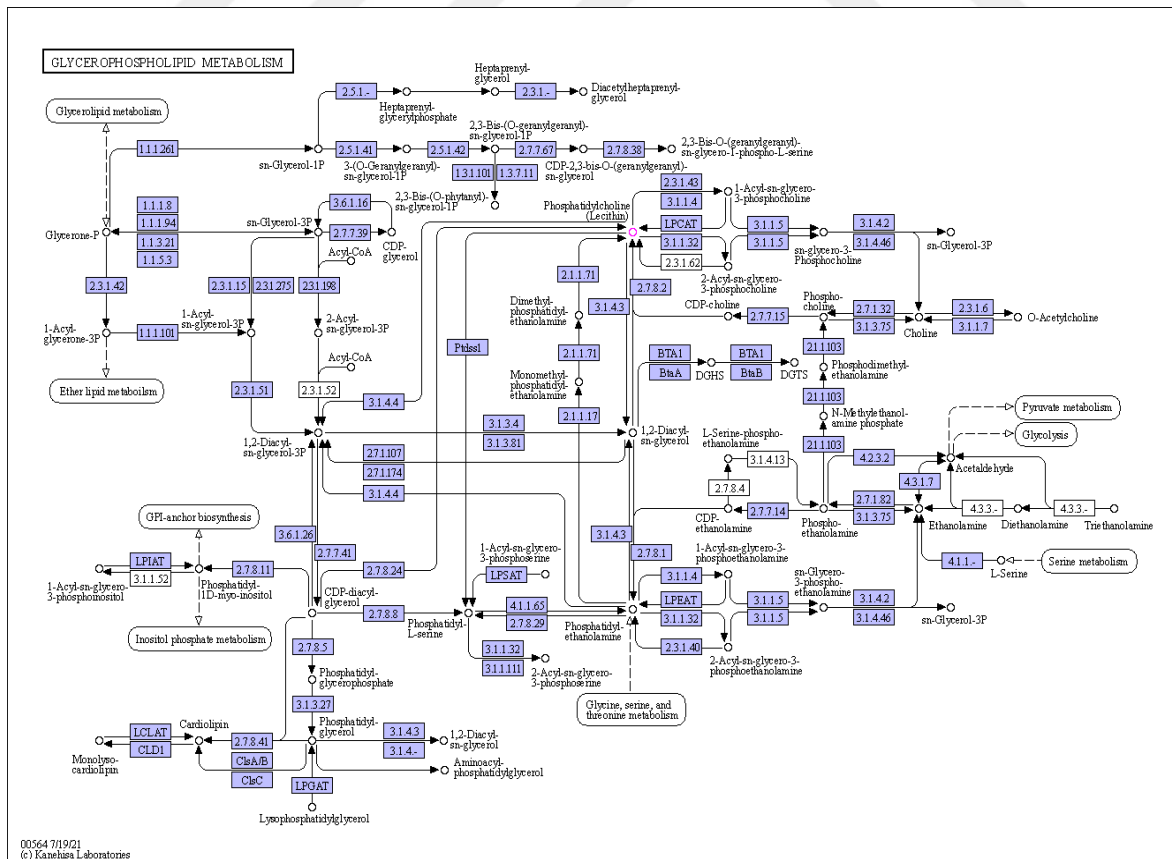


Şekil 4.60. hsa-miR320 dizisinin hedef genlerinin etkilediği hücresel bileşenler

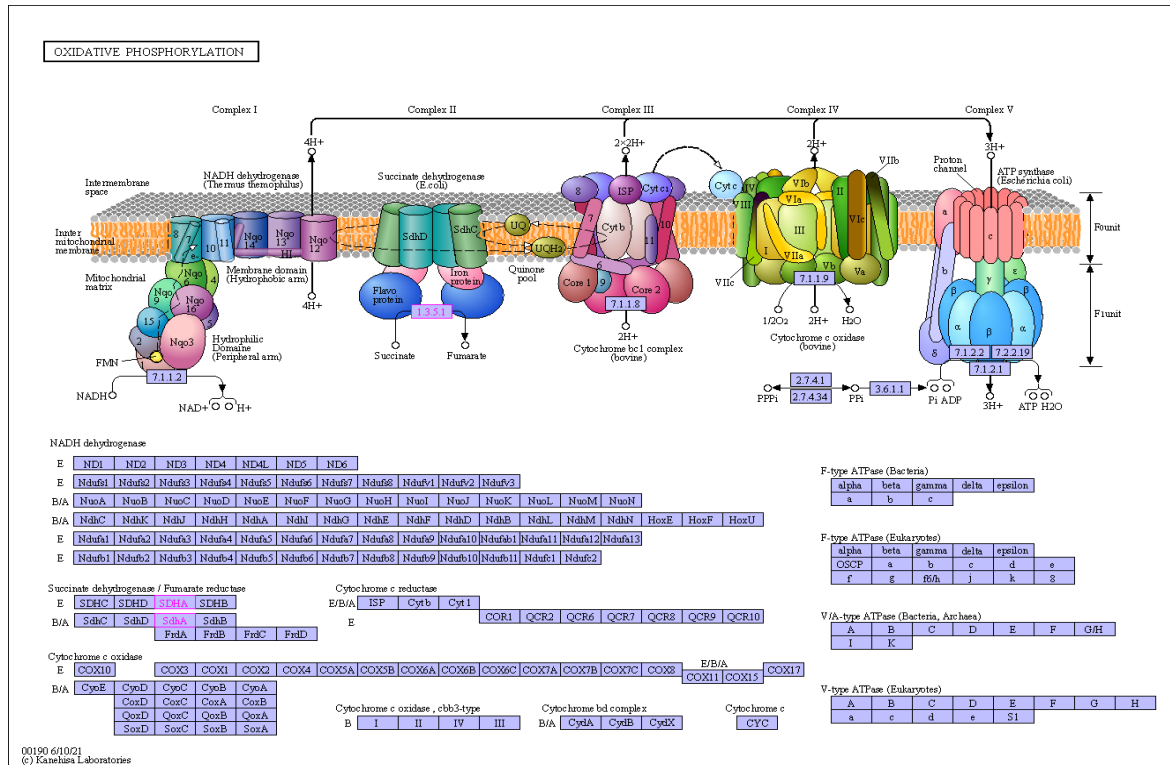
GO analizlerinden sonra gerçekleştirilen KEGG analizleri ile *SLC25A16* geninde tanımlanan miR320 dizisinin hedef genlerin rol oynadığı metabolik yollar belirlendi. Bu yollar; TGF-beta sinyal yolağı (Şekil 4.61), PI3K-Akt sinyal yolağı (Şekil 4.62), P53



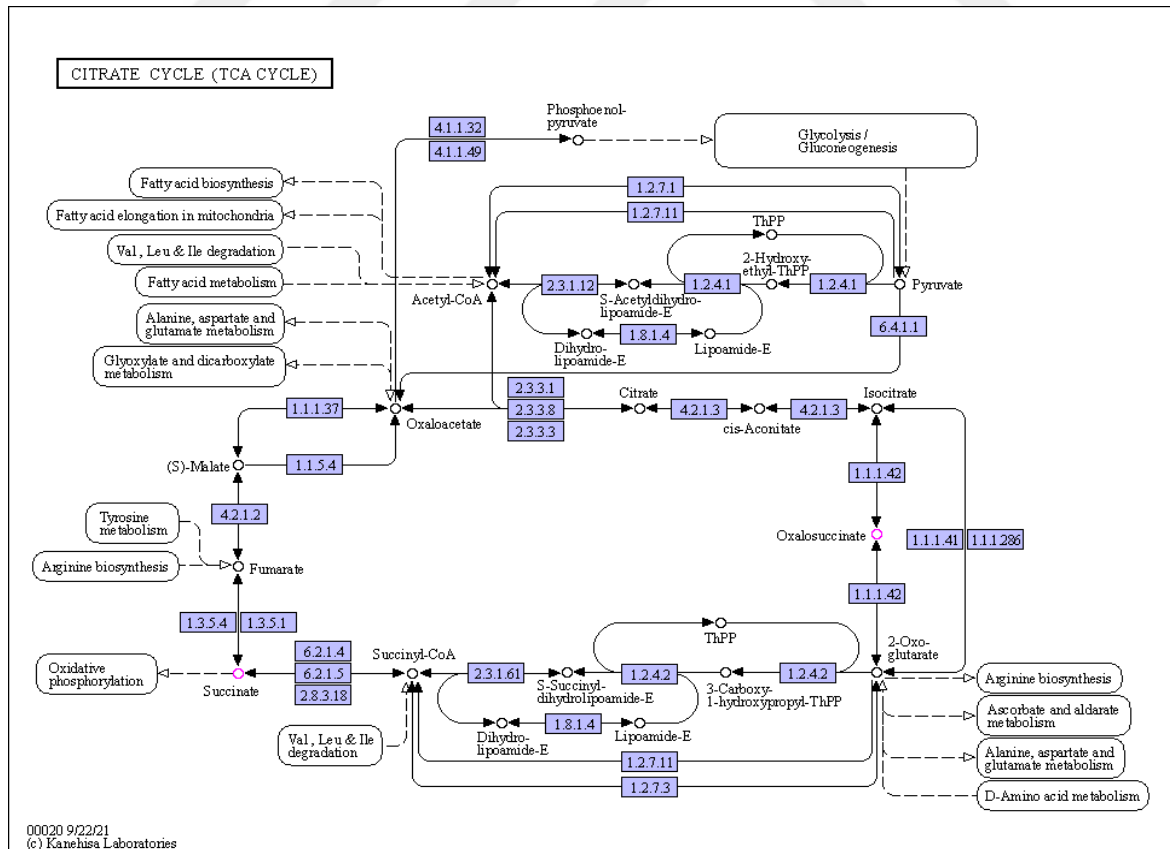
Şekil 4.63. P53 sinyal yolağı



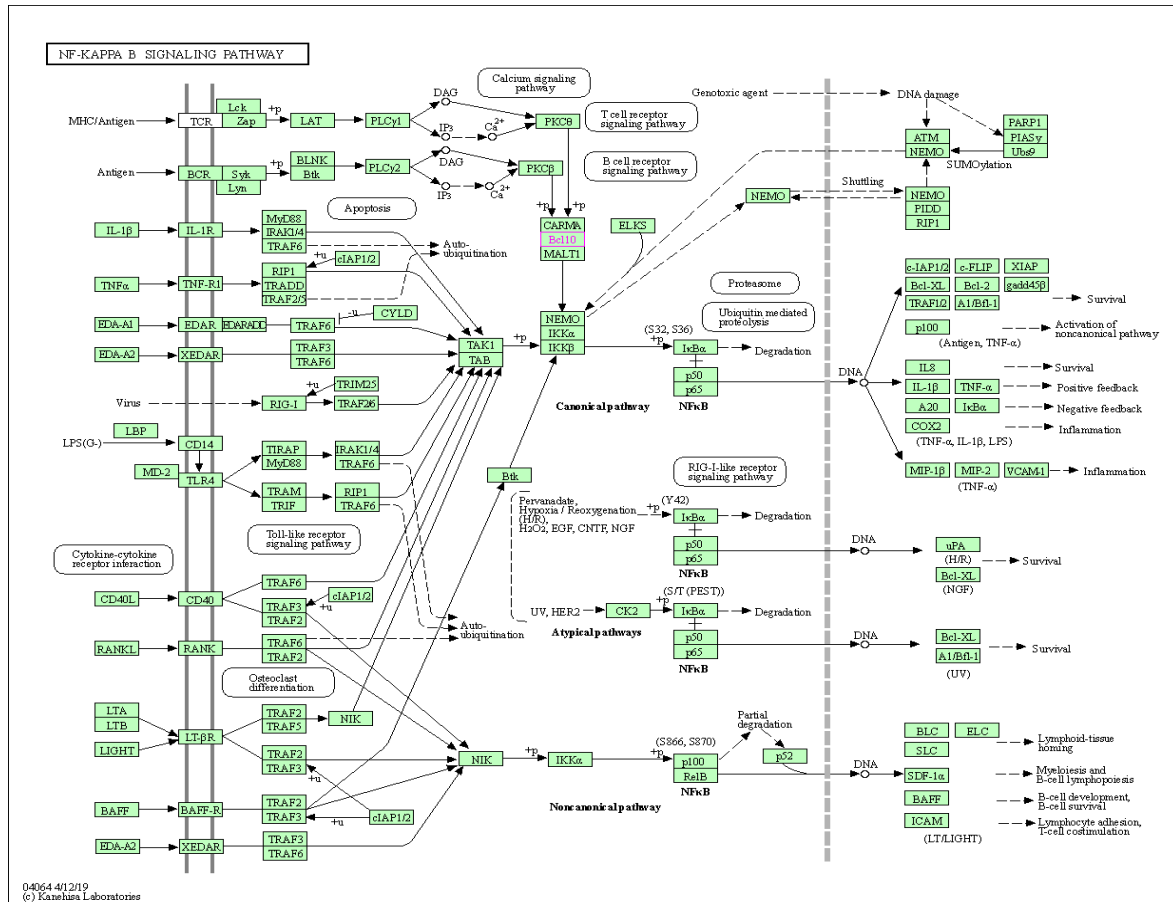
Şekil 4.64. Gliserofosfolipid metabolizması



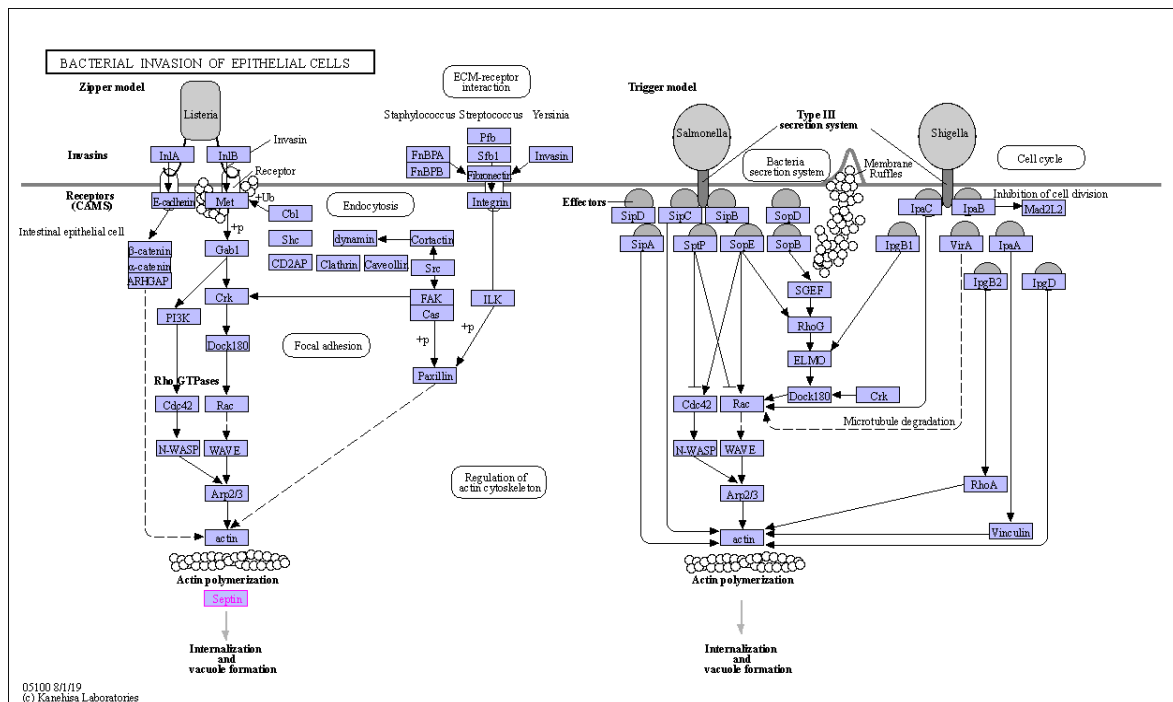
Şekil 4.65. Oksidatif fosforilasyon



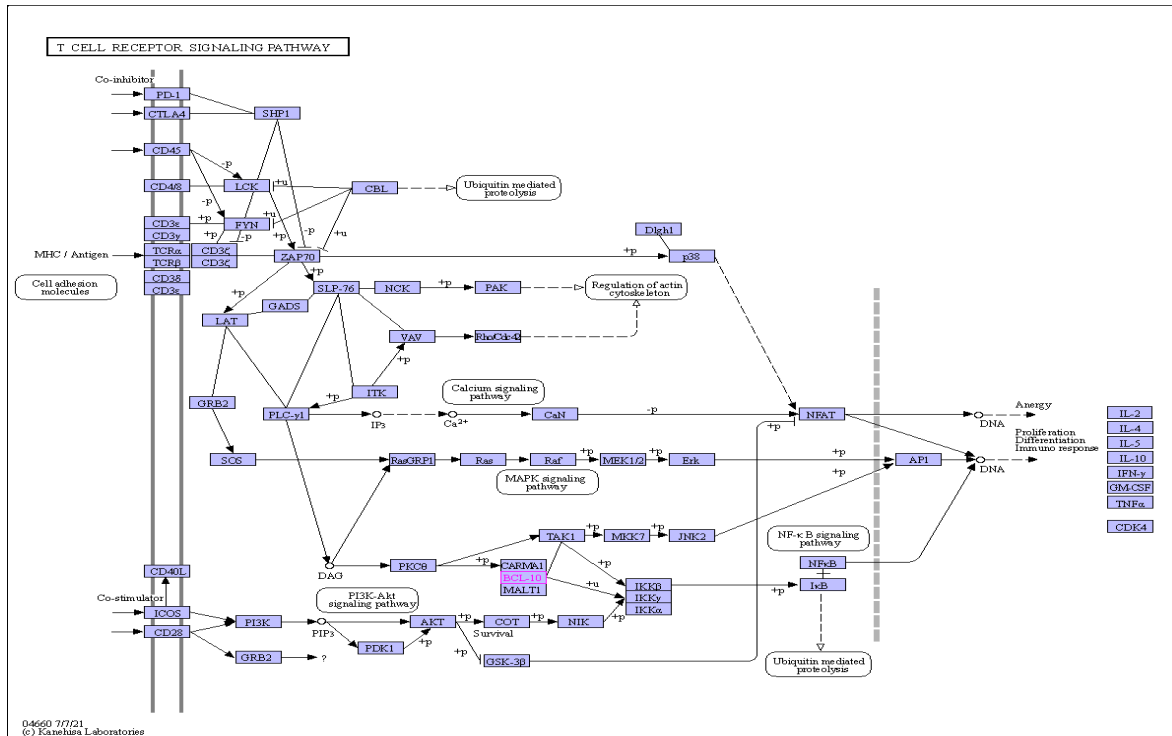
Şekil 4.66. Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)



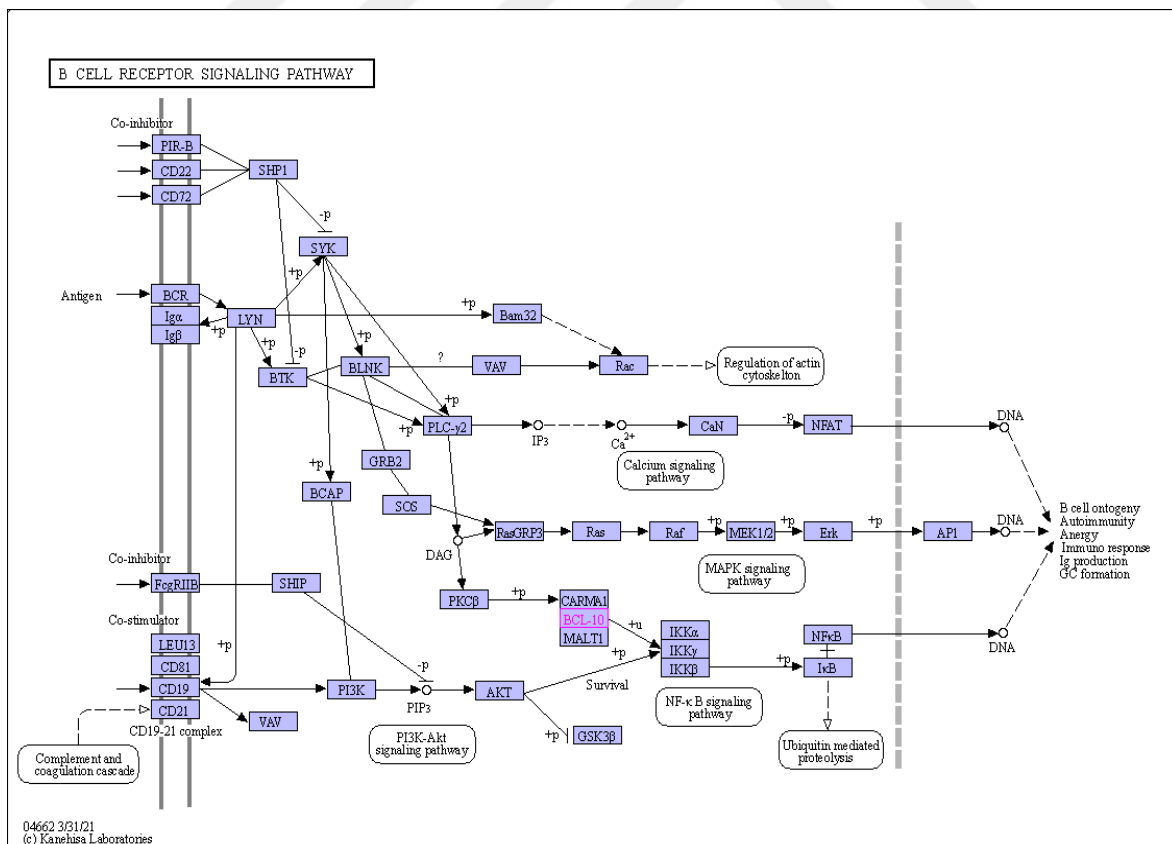
Şekil 4.67. NF-kappa B sinyal yolağı



Şekil 4.68. Epitel hücrelerine bakteri istilası



Şekil 4.69. T hücre reseptörü sinyal yolağı



Şekil 4.70. B hücre reseptörü sinyal yolağı

4.3.5. JAKMIP2 hedef genlerinin GO ve KEGG analizleri

JAKMIP2 genine ait tanımlanan hsa-miR4458'in hedeflerinin belirlenmesi için yapılan analizlerde, 2 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.6. hsa-miR4458 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR4458	Homo sapiens PREX2 gene for PREX2	LS482412.1	target 5' G C GC A 3' UUUCUGUGGAAGAAUUU AA UC AAGGACACCUUCUAAA UU AG miRNA 3' C 5'
	Homo sapiens phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate dependent Rac exchange factor 2 (PREX2), transcript variant 1, mRNA	NM_024870.4	target 5' G C GC A 3' UUUCUGUGGAAGAAUUU AA UC AAGGACACCUUCUAAA UU AG miRNA 3' C 5'

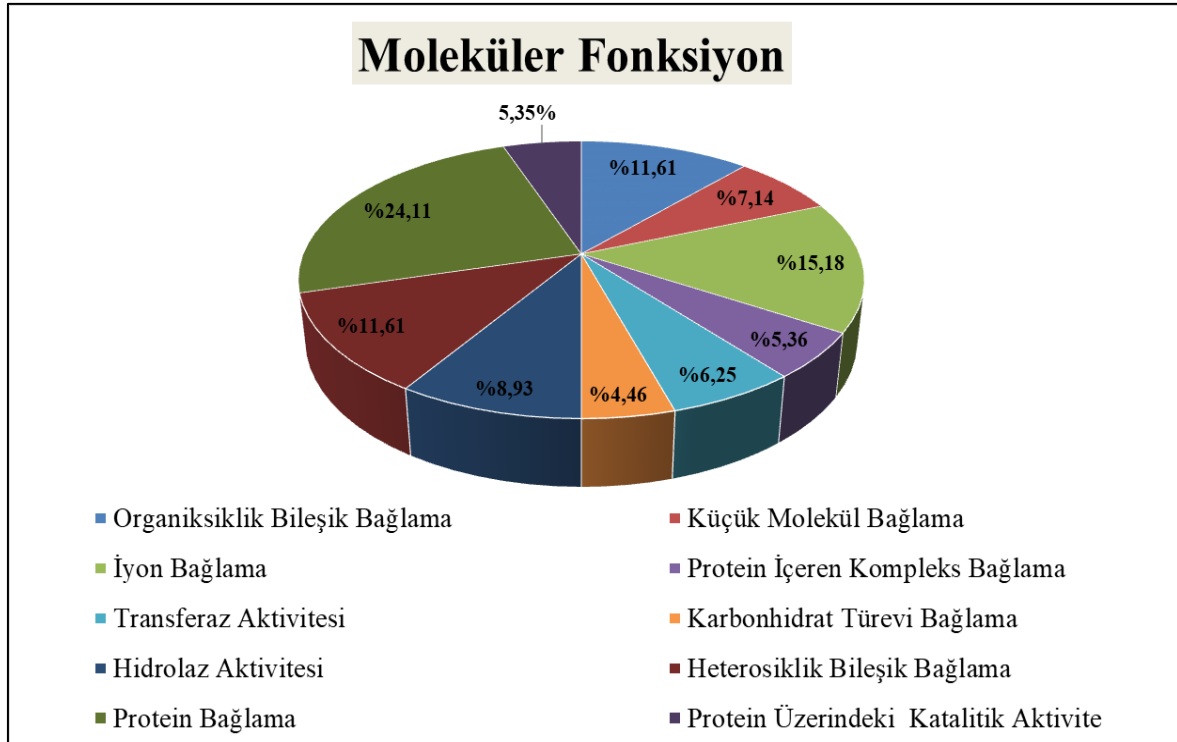
miR4458 dizisinin hedef genlerinin: uyarıya cevabın negatif düzenlenmesi (%0,60), metabolik sürecin düzenlenmesi (%2,41), makromolekül lokalizasyonu (%1,51), hücre-hücre sinyali (%0,60), hücre büyümesi (%0,91), sinyalin düzenlenmesi (%2,41), gelişim sürecinin negatif düzenlenmesi (%0,91), lokalizasyonun düzenlenmesi (%2,11), hücre çoğalması (%0,60), çok hücreli organizma sürecinin düzenlenmesi (%0,91), hücre iletişimi (%3,31), nitrojen ile ilgili metabolik süreç (%3,01), eşeyli üreme (%0,60), hücrel bileşen organizasyonu veya biyogenez (%3,01), mikrotübül temelli süreç (%1,51), katabolik süreç (%2,11), sinyal iletimi (%2,71), hücrel sürecin negatif düzenlenmesi (%2,71), biyolojik kalitenin düzenlenmesi (%3,31), hücre bölünmesi (%0,60), organik madde metabolik süreci (%3,62), hücrel sürecin düzenlenmesi (%5,42), hücre hareketi (%1,81), otofajik mekanizmayı kullanan süreç (%0,60), sistem süreci (%0,91), strese cevap (%1,51), küçük molekül metabolik süreci (%0,60), metilasyon (%0,60), anatomik yapı morfogenezi (%1,21), uyarıya cevabın düzenlenmesi (%2,11), üreme süreci (%0,60), moleküler fonksiyonun düzenlenmesi (%0,60), hücrel metabolik süreç (%3,62), hücre veya hücre içi bileşenin hareketi (%1,81), primer metabolik süreç (%3,31), büyümenin düzenlenmesi (%0,90), biyosentetik süreç (%1,81), hücre adezyonu (%0,90), hücrenin lokalizasyonu (%1,81), hücrel sürecin pozitif düzenlenmesi (%2,41), kimyasala cevap (%1,81), dış uyarıya cevap (%0,90), kemikleşme (%0,60), uyarıya cevabın pozitif düzenlenmesi (%0,60), uyarıya hücrel cevap (%3,31), metabolik sürecin negatif düzenlenmesi (%1,21),

sinyalin negatif düzenlenmesi (%0,60), lokalizasyonun düzenlenmesi (%1,81), fertilizasyon (%0,60), hücre döngüsü (%0,60), hücresel gelişim süreci (%2,71), gelişim sürecinin düzenlenmesi (%1,21), abiyotik uyarıya cevap (%0,60), çok hücreli organizma sürecinin negatif düzenlenmesi (%0,90), sinyalin pozitif düzenlenmesi (%0,90), çok hücreli organizma gelişimi (%2,11), hücre döngüsü süreci (%0,60), çok hücreli organizma sürecinin pozitif düzenlenmesi (%0,60), hücresel lokalizasyon (%0,90), metabolik sürecin pozitif düzenlenmesi (%1,81), anatomik yapı gelişimi (%2,41), hareketin düzenlenmesi (%0,60) ve endojen uyarıya cevap (%0,60) (Şekil 4.71) olmak üzere farklı biyolojik süreçlerle ilişkili olduğu belirlendi.

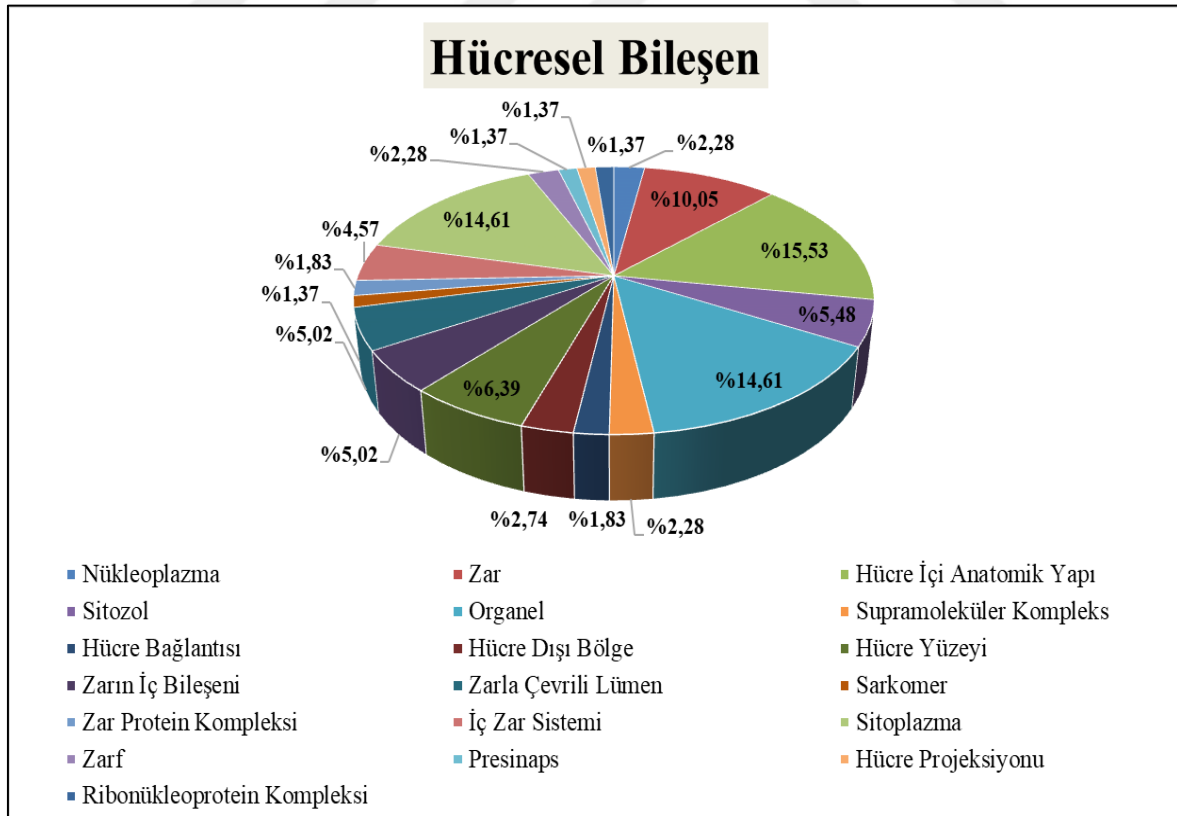
Bu genlerin moleküler fonksiyonlarının; organiklik bileşik bağlama (%13,51), küçük molekül bağlama (%6,76), iyon bağlama (%13,51), transferaz aktivitesi (%5,41), transmembran taşıyıcı aktivite (%2,70), karbonhidrat türevi bağlama (%5,41), hidrolaz aktivitesi (%4,06), heterosiklik bileşik bağlama (%13,51), protein bağlama (%27,03), lipid bağlama (%4,04) ve protein üzerindeki katalitik aktivite (%4,05) olmak üzere 11 farklı sınıfa ayrıldığı gözlemlendi (Şekil 4.72).

Hedef genlerin hücresel bileşenler ile ilgili fonksiyonları incelendiğinde ise bu genlerin: nükleoplazma (%4,43), zar (%11,39), hücre içi anatomik yapı (%12,66), sitozol (%3,80), organel (%13,29), supramoleküler kompleks (%2,53), hücre bağlantısı (%3,16), hücre yüzeyi (%12,03), zarın iç bileşeni (%6,96), zarla çevrili lümen (%5,06), iç zar sistemi (%4,43), zar protein kompleksi (%1,27), sitoplazma (%11,39), hücre projeksiyonu (%2,53), mikrotübül düzenleme merkezi (%1,27) sitoplazmanın perinükleer bölgesi (%1,90) ve zarın dış bileşeni (%1,90) ile ilgili yapılarda rol oynadıkları belirlendi (Şekil 4.73).

Şekil 4.71. hsa-miR4458 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri

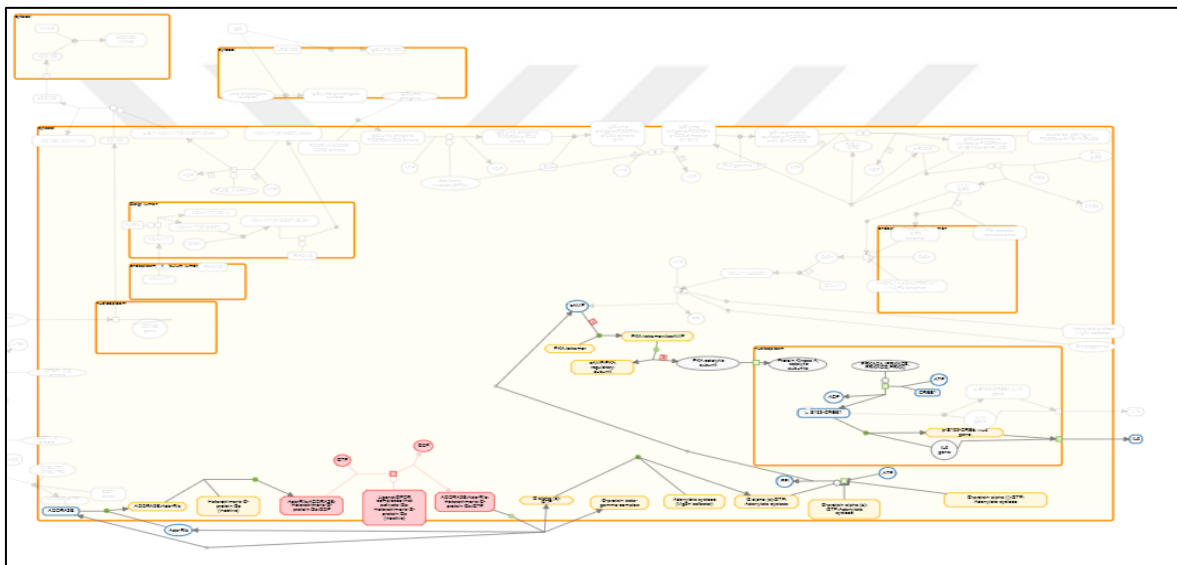


Şekil 4.72. hsa-miR4458 dizisinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları

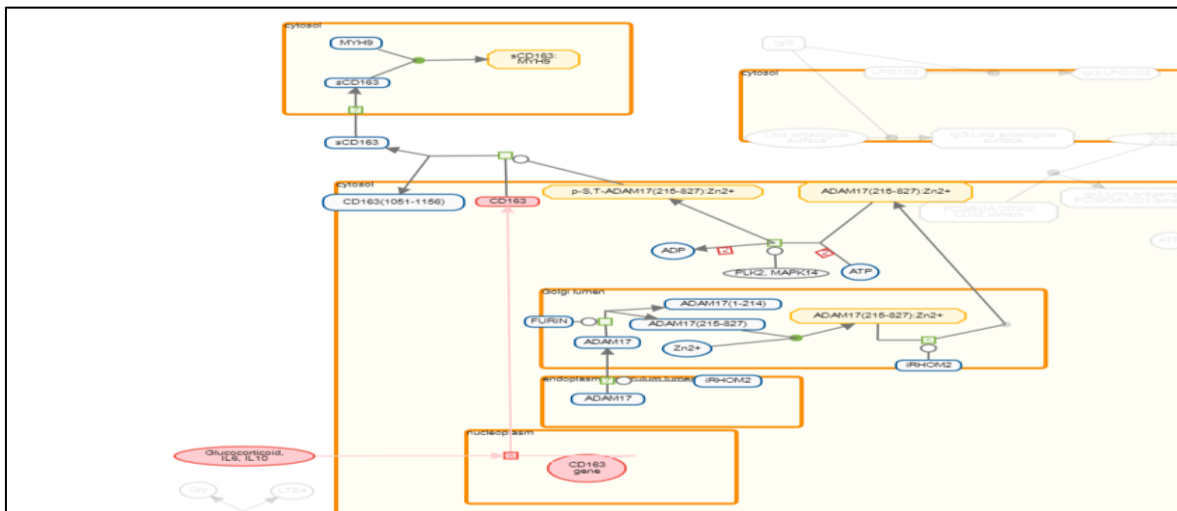


Şekil 4.73. hsa-miR4458 dizisinin hedef genlerinin etkilediği hücresel bileşenler

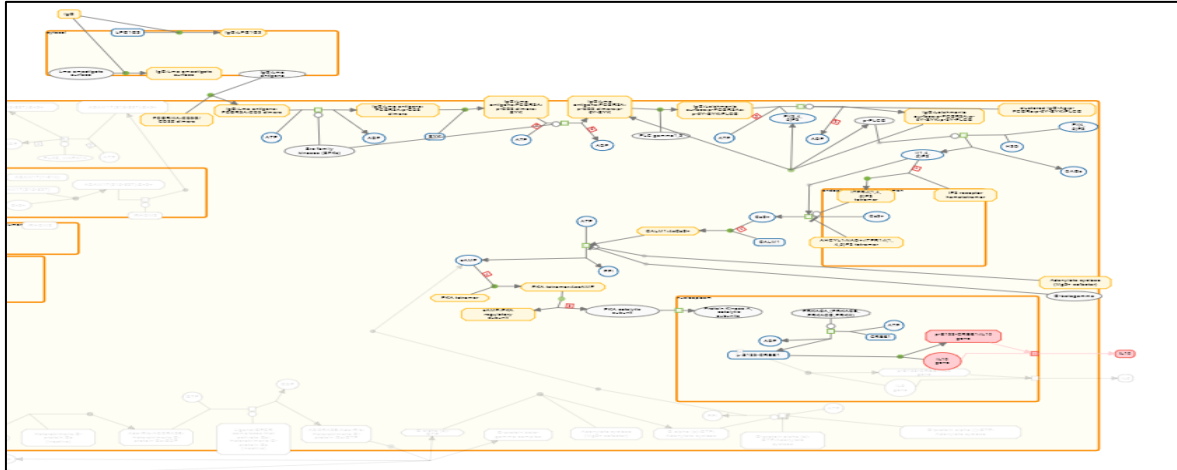
GO analizlerinden sonra gerçekleştirilen KEGG analizleri ile *JAKMIP2* geninde tanımlanan miR4458 dizisinin hedef genlerin rol oynadığı metabolik yollar belirlendi. Bu yollar: ADORA2B aracılı anti-inflamatuar sitokin üretimi (Şekil 4.74), CD163 aracılı anti-inflamatuar yanıt (Şekil 4.75), FCGR3A aracılı IL10 sentezi (Şekil 4.76), lenfoid ve lenfoid olmayan hücre arasındaki bağışıklık düzenleyici etkileşimler (Şekil 4.77), Interlökin-4 (IL14) ve interlökin-13(IL13) sinyalizasyonu (Şekil 4.78), fokal adezyon (Şekil 4.79), kemokin sinyal yolağı (Şekil 4.80) ve yersinya enfeksiyonu (Şekil 4.81) de gösterilmektedir.



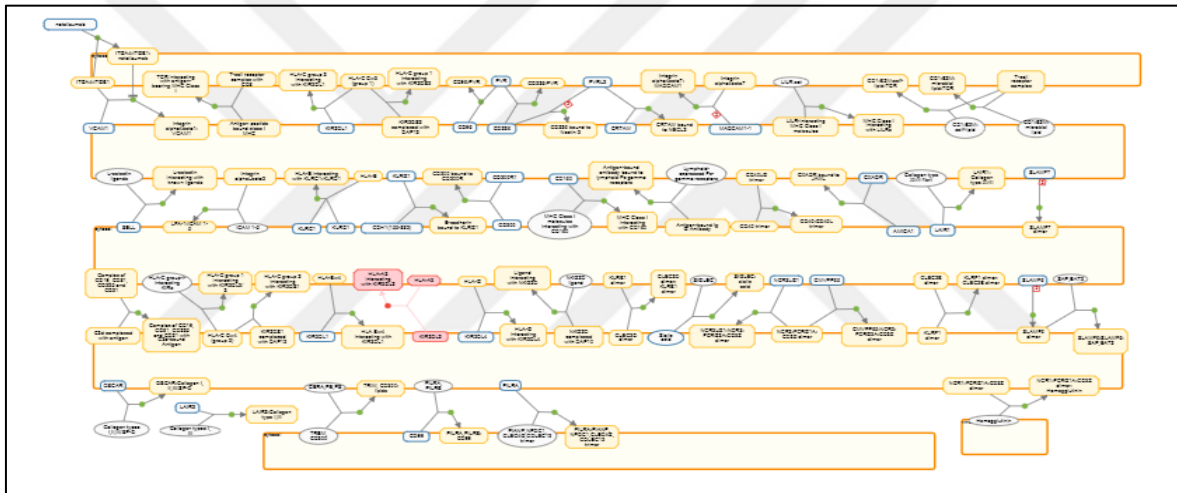
Şekil 4.74. ADORA2B aracılı anti-inflamatuvar sitokin üretimi



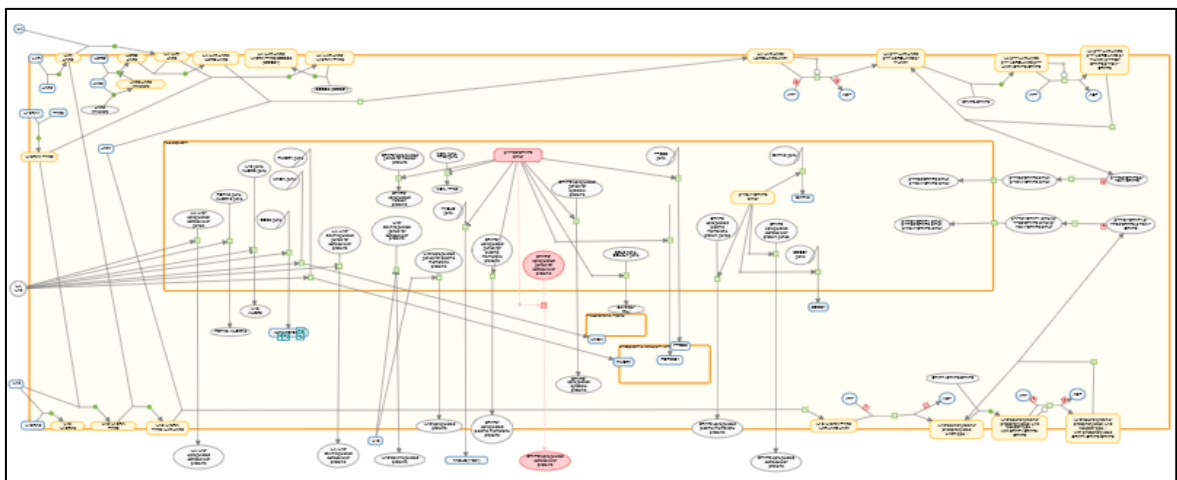
Şekil 4.75. CD163 aracılı anti-inflamatuvar yanıt



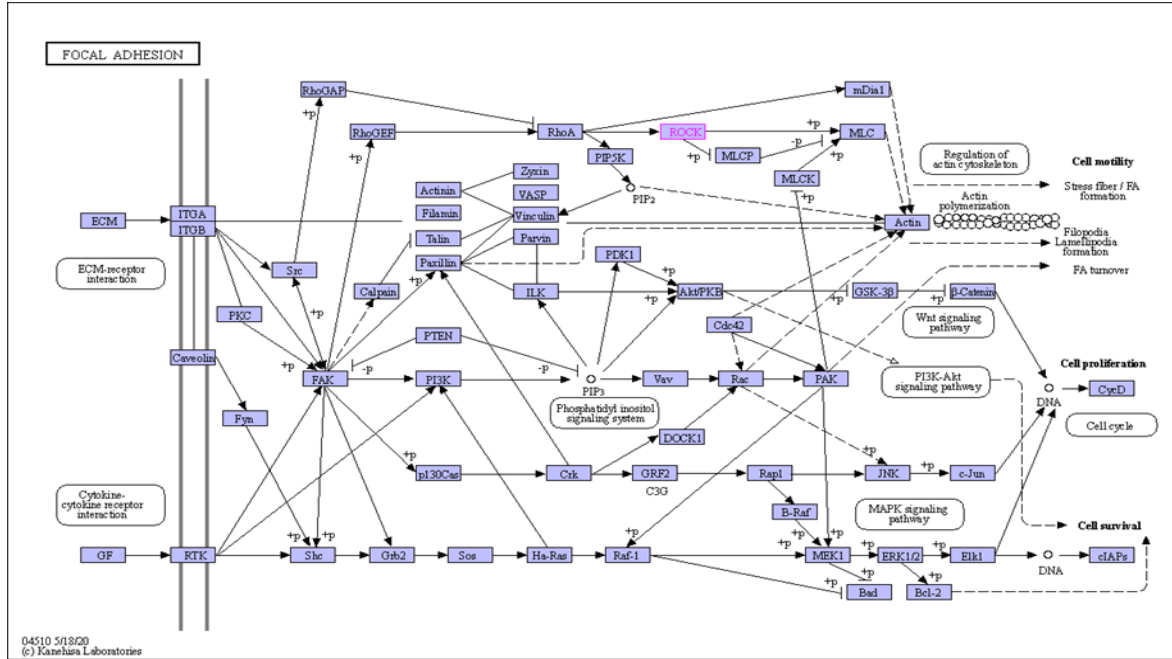
Şekil 4.76. FCGR3A aracılı IL10 sentezi



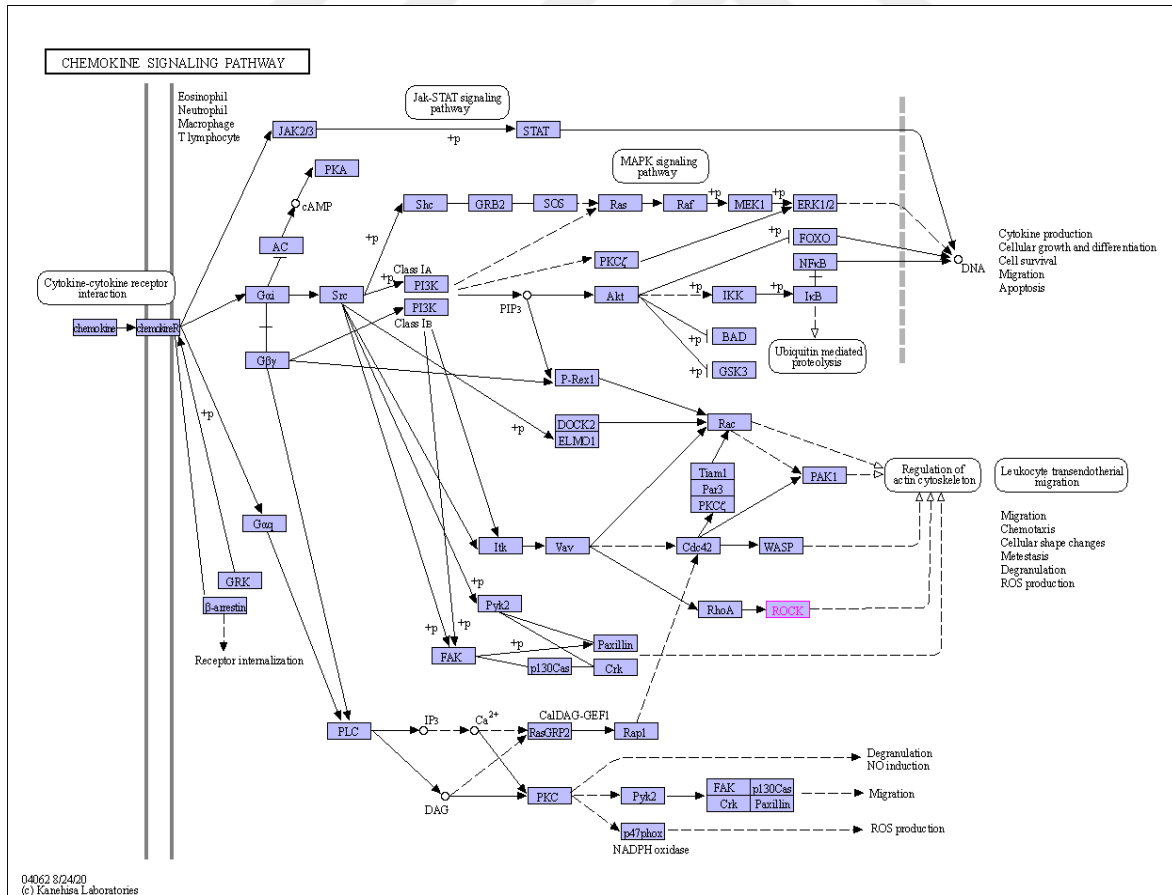
Şekil 4.77. Lenfoid ve lenfoid olmayan hücre arasındaki bağışıklık düzenleyici etkileşimler



Şekil 4.78. Interlökin-4 ve interlökin-13 sinyalizasyonu



Şekil 4.79. Fokal adezyon



Şekil 4.80. Kemokin sinyal yolağı

hsa-miR576	Homo sapiens MIR3976 host gene (MIR3976HG), transcript variant 7, long non-coding RNA	NR_172500.1	target 5' U UUCUUCCACCCUGGG CCU U 3' AAGAAGGUGGGGAUUU UGG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens nuclear cap binding protein subunit 1 (NCBP1), transcript variant 2	NM_001351504.2	target 5' U UUCUUCCACCCUGAGAU G 3' AAGAAGGUGGGGAUUUUG miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens clone GU324-b KIR antigen (KIR3DL3) gene, KIR3DL3*001 variant allele, exons 2 through 5, 7 through 9	AY987941.1	target 5' C UCUUCCACCCCUA CAU AAAC A 3' AGAAGGUGGGGAU UUUG miRNA 3' A G 5'
	Homo sapiens archaealysin family metalloproteinase 1 (AMZ1), transcript variant 6	NM_001384741.1	target 5' G UUUUCUA CCCUGGAGCC A C 3' AGAAGGU GGGAUUUUGG miRNA 3' A G 5'
	Homo sapiens SET binding protein 1 (SETBP1), transcript variant 3	NM_001379141.1	target 5' C UCUUCCACCCCU CAUCUCAAUGAGA A 3' AGAAGGUGGGGA GGAGC miRNA 3' A UUUG G 5'
	Homo sapiens coiled-coil domain containing 169 (CCDC169), transcript variant 2	NM_001144982.3	target 5' A UUCUUCCACCCU A UAUGGAAUGUUUU A 3' AAGAAGGUGGGG UGAA ACC miRNA 3' AUUU UGG 5'
	Homo sapiens centromere protein J (CENPJ), transcript variant 2, non-coding RNA	NR_047594.2	target 5' G UCUUCCACCCCU UCA AAGCU G 3' AGAAGGUGGGGAU UUUG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens tripartite motif containing 46 (TRIM46), transcript variant 5	NR_046327.2	target 5' C UCUUCCACCCUGGGGC A 3' AGAAGGUGGGGAUUUUG miRNA 3' A G 5'
	Homo sapiens transmembrane protein 192 (TMEM192), mRNA	NM_001100389.2	target 5' C UCUUCCACCCCU UAAU A 3' AGAAGGUGGGGAU GGC miRNA 3' A U UG 5'
	Homo sapiens autophagy related 2B (ATG2B), mRNA	NM_018036.7	target 5' C UCUUCCACCCCU UG GGCACC C 3' AGAAGGUGGGGA UUUG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 1 (MDGA1), mRNA	NM_153487.4	target 5' A UUCUCC CCCUAGA GUA A 3' AAGAAGG GGGAUUU UGG miRNA 3' UG 5'
	Homo sapiens delta like non-canonical Notch ligand 2 (DLK2), transcript variant 1, mRNA	NM_023932.4	target 5' C UCUUCCACCCCU C AGACU G 3' AGAAGGUGGGGA UUUG miRNA 3' A U 5'

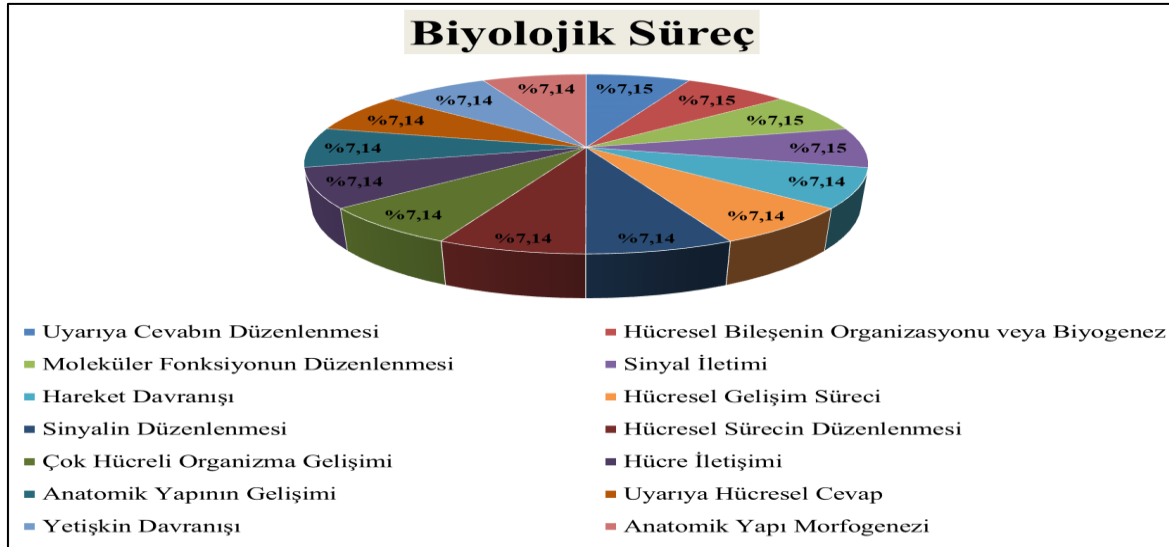
hsa-miR576	Homo sapiens mediator complex subunit 28 (MED28), mRNA	NM_025205.5	target 5' C UCAUAAUAC U 3' UCUUCCACCCUG AGCC AGAAGGUGGGGAU UUGG miRNA 3' A U 5'
	Homo sapiens eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1 pseudogene 30 (EEF1A1P30) on chromosome X	NG_023023.2	target 5' G GAAAA A A 3' UCUU CCACCCCUAAA ACC AGAA GGUGGGGAUUU UGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens Rho associated coiled-coil containing protein kinase 2 (ROCK2), transcript variant 2, mRNA	NM_001321643.2	target 5' C CCAAAAGGAG C 3' UCUUCGCCCC AAGACC AGAAGGUGGGG UUUUGG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens ankyrin repeat domain 18B (ANKRD18B), transcript variant 1, mRNA	NM_001353432.2	target 5' C GGA C A 3' UCU CACCCC AGGACC AGA GUGGGG UUUUGG miRNA 3' A AG A 5'
	Homo sapiens neanderthalensis isolate Goyet Q56-1 mitochondrion, complete genome	MG025540.1	target 5' C ACCAAAGA C 3' UCUUC ACCCCUAAAACC AGAAG UGGGGAUUUUGG miRNA 3' A G 5'
	Homo sapiens arginine vasopressin receptor 2 (AVPR2), RefSeqGene (LRG_716) on chromosome X	NG_008687.1	target 5' G UACAAAUCCUUC C 3' UCUUCCACCCCU AGGGCC AGAAGGUGGGGA UUUUGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens interleukin 10 (IL10) gene, complete cds	GQ405199.1	target 5' G GGGAG A 3' UUCUCCACCCU UGAAGC AAGAAGGUGGGG AUUUUG miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens peroxisomal biogenesis factor 11 beta (PEX11B), transcript variant 2, mRNA	NM_001184795.1	target 5' C U UGUCU U 3' UCUUC CCCUUA ACC AGAAG GGGGAU UGG miRNA 3' A U UU 5'
	Homo sapiens insulin induced gene 2 (INSIG2), transcript variant 6, mRNA	NM_001321333.2	target 5' C G UCU A 3' U UUUUACCU UUAAGGCC A AAGGUGGG GAUUUUGG miRNA 3' A G 5'
	PREDICTED: Homo sapiens tRNA aspartic acid methyltransferase 1 (TRDMT1), transcript variant X6, mRNA	XM_011519344.2	target 5' C AAUCAAG C A 3' UUUUC GCCCCUGA ACC AGAAGG UGGGGAUU UGG miRNA 3' A U 5'
	PREDICTED: Homo sapiens Kazal type serine peptidase inhibitor domain 1 (KAZALD1), transcript variant X5, misc_RNA	XR_001747217.1	target 5' C G CU A 3' UUCUCCA CCCUG GGGCC AAGAAGGU GGGAU UUUGG miRNA 3' G 5'

hsa-miR576	PREDICTED: Homo sapiens MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 1 (MDGA1), transcript variant X2, mRNA	XM_01701073 4.1	target 5' A UG GUA A 3' UUCUUC CCCUAGA GCC AAGAAGG GGGAUUU UGG miRNA 3' UG 5'
	Homo sapiens synaptotagmin 6 (SYT6), transcript variant 1, mRNA	NM_00125377 2.2	target 5' G CACCA A 3' UCUUC ACCCCUAAAACC AGAAGG UGGGGAUUUUGG miRNA 3' A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens ASH1 like histone lysine methyltransferase (ASH1L), transcript variant X10, mRNA	XM_01150977 0.3	target 5' C AAAG AGACUUGG A 3' UC CCACCCUAAA GCC AG GGUGGGGAUUU UGG miRNA 3' A AA 5'
	PREDICTED: Homo sapiens Kazal type serine peptidase inhibitor domain 1 (KAZALD1), transcript variant X3, misc_RNA	XR_246107.3	target 5' C G CU A 3' UUCUUGCA CCCUG GGGCC AAGAAGGU GGGAU UUUGG miRNA 3' G 5'

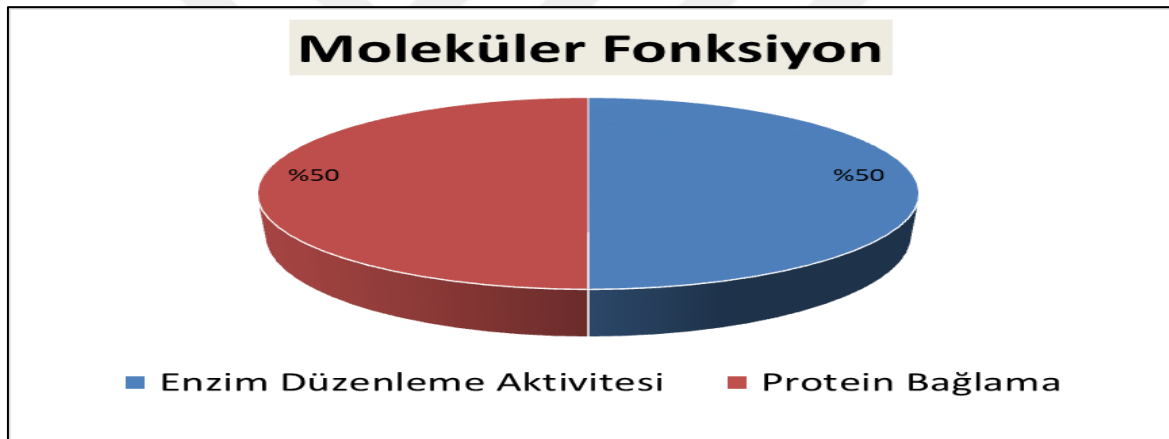
miR576 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri: uyarıya cevabın düzenlenmesi (%7,15), hücresel bileşenin organizasyonu veya biyogenez (%7,15), moleküler fonksiyonun düzenlenmesi (%7,15), sinyal iletimi (%7,15), hareket davranışı (%7,14), hücresel gelişim süreci (%7,14), sinyalin düzenlenmesi (%7,14), hücresel sürecin düzenlenmesi (%7,14), çok hücreli organizma gelişimi (%7,14), hücre iletişimi (%7,14), anatomik yapının gelişimi (%7,14), uyarıya hücresel cevap (%7,14), yetişkin davranışı (%7,14) ve anatomik yapı morfogenez (%7,14) olmak üzere (Şekil 4.82) de gösterilmektedir.

Bu genlerin moleküler fonksiyonları; enzim düzenleme aktivitesi (%50) ve protein bağlama (%50), olmak üzere 2 farklı sınıfa ayrıldığı gözlemlendi (Şekil 4.83).

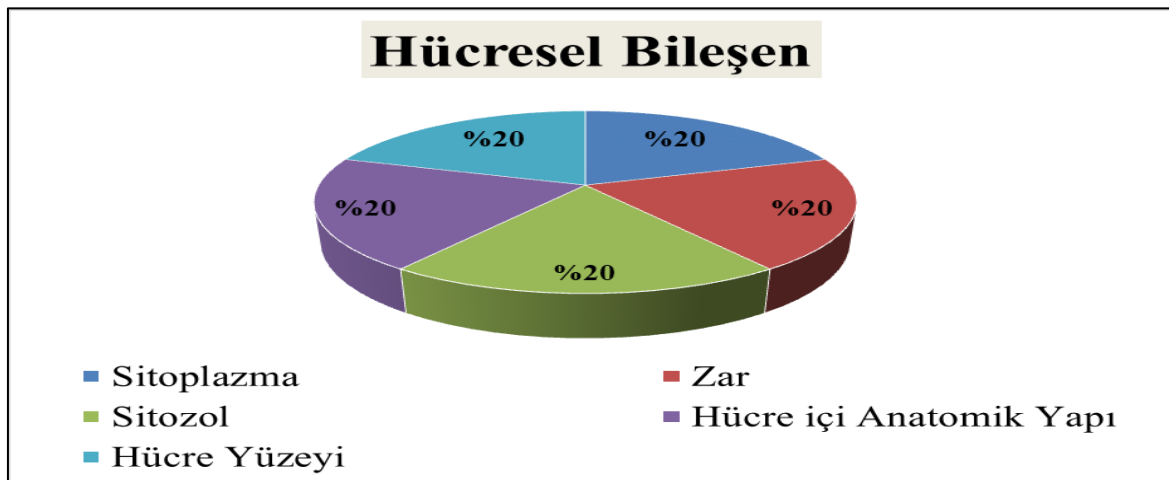
Hedef genlerin hücresel bileşenler ile ilgili fonksiyonları incelendiğinde ise bu genlerin sitoplazma (%20), zar (%20), hücre içi anatomik yapı (%20) ve hücre yüzeyi (%20) ile ilgili yapılarda rol oynadıkları belirlendi (Şekil 4.84).



Şekil 4.82. hsa-miR576 dizisinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri

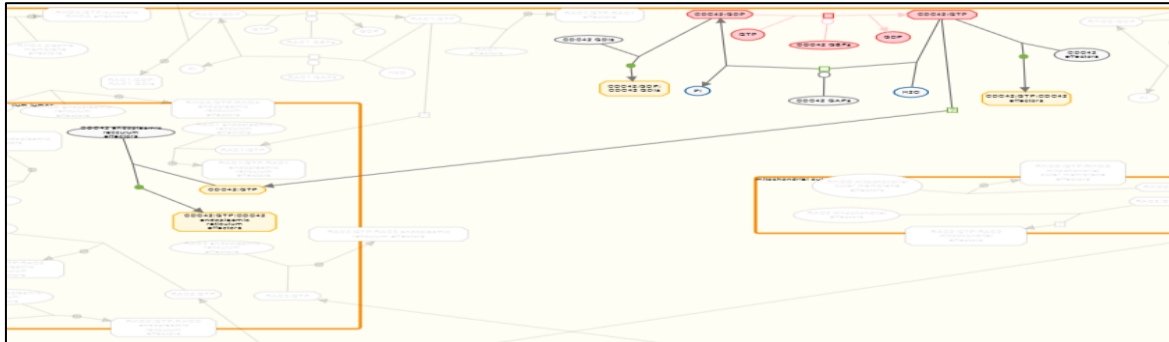


Şekil 4.83. hsa-miR576 dizisinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları

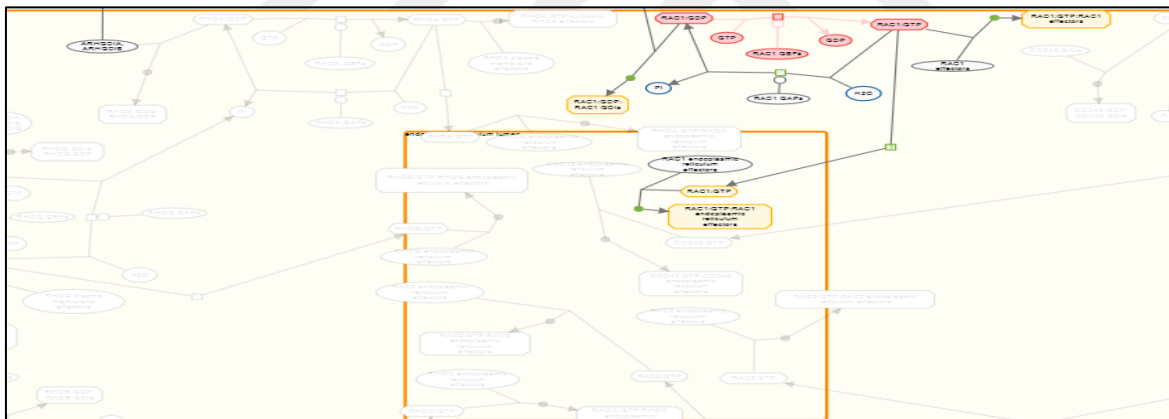


Şekil 4.84. hsa-miR576 dizisinin hedef genlerinin etkilediği hücresel bileşenler

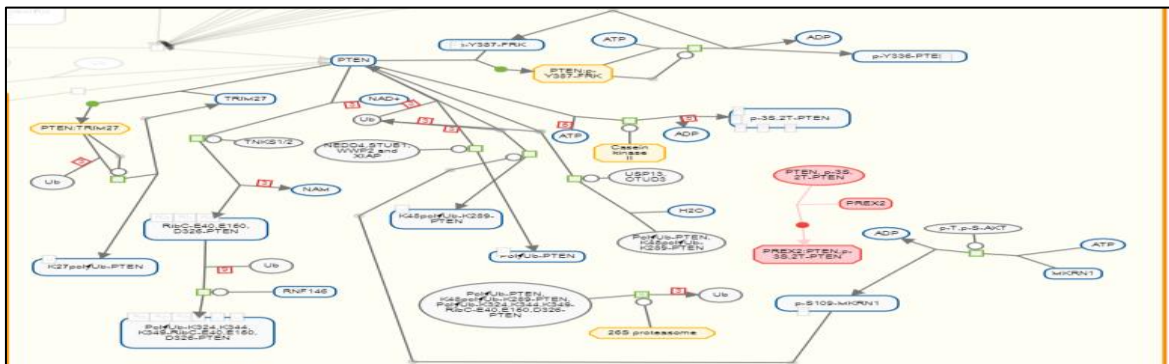
GO analizlerinden sonra gerçekleştirilen KEGG analizleri ile TG geninde tanımlanan miR576 dizisinin hedef genlerin rol oynadığı metabolik yollar belirlendi. Bu yollar; CDC42 GTPaz döngüsü (Şekil 4.85), RAC1 GTPaz döngüsü (Şekil 4.86), PTEN stabilitesi ve aktivitesinin düzenlenmesi (Şekil 4.87) ve RHOA GTPaz döngüsü (Şekil 4.88) de gösterilmektedir.



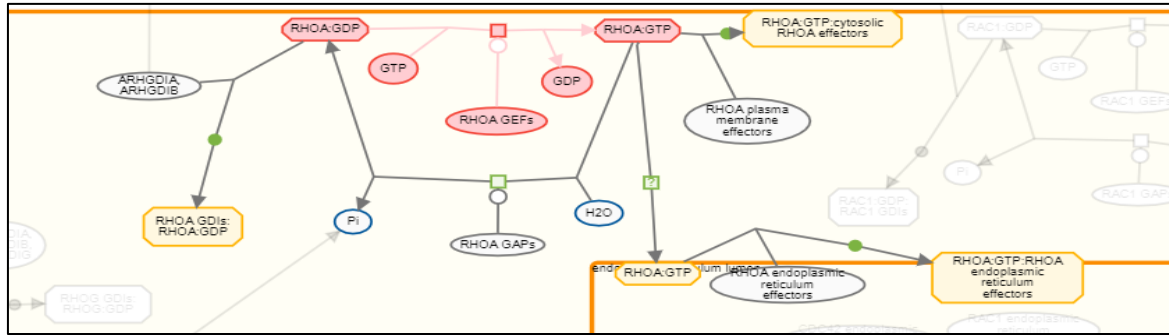
Şekil 4.85. CDC42 GTPaz döngüsü



Şekil 4.86. RAC1 GTPaz döngüsü



Şekil 4.87. PTEN stabilitesi ve aktivitesinin düzenlenmesi



Şekil 4.88. RHOA GTPaz döngüsü

4.3.7. ZFAT-AS1 hedef genlerinin GO ve KEGG analizleri

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR576, hsa-miR320, hsa-miR1321, hsa-miR2114, miR4640, hsa-hsa-miR6508, hsa-miR4458, hsa-miR4458, hsa-miR5011, hsa-miR581, hsa-miR4522, hsa-miR4522, hsa-miR361, hsa-miR511, hsa-miR122, hsa-miR147, hsa-miR337, hsa-miR7113, hsa-miR6886, hsa-miR6779, hsa-miR6779, hsa-miR6732, hsa-miR548, hsa-miR760, hsa-miR505, hsa-miR3156 ve hsa-miR4661 miRNA'larının, toplamda 340 hedef geninin olduğu belirlendi.

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR576'nın 6 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.8. hsa-miR576 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR576	Homo sapiens fyn related Src family tyrosine kinase (FRK), mRNA	NM_002031.3	target 5' U C 3' GUUCCUAUUUCUCCACAUCU UAAGGAUAAAGAGGUGUAGGA miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens diphosphoinositol pentakisphosphate kinase 2 (PPIP5K2), transcript variant 10, mRNA	NM_001345876.2	target 5' U C 3' GUUCCUAUUUCUCCACAUCU UAAGGAUAAAGAGGUGUAGGA miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens calcium sensing receptor (CASR), transcript variant 1, mRNA	NM_001178065.2	target 5' U C 3' GUUCCUAUUUCUCCACAUCU UAAGGAUAAAGAGGUGUAGGA miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens tubulin beta 8 class VIII pseudogene 6 (TUBB8P6) on chromosome 1	NG_002335.4	target 5' U C 3' GUUCCUAUUUCUCCACAUCU UAAGGAUAAAGAGGUGUAGGA miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens cupin superfamily member 1, pseudogene (CUPIN1P) on chromosome 18	NG_067176.1	target 5' U C 3' GUUCCUAUUUCUCCACAUCU UAAGGAUAAAGAGGUGUAGGA miRNA 3' G 5'

hsa-miR576	Homo sapiens adrenoceptor beta 2 (ADRB2), RefSeqGene on chromosome 5	NG_016421.2	target 5' U GUUCCUAUUUCUCCACAUCU UAAGGAUAAAGAGGUGUAGGA miRNA 3' G 5'
-------------------	---	-------------	---

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-mi320'nin 17 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.9. hsa-miR320 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR320	Homo sapiens carboxypeptidase A4 (CPA4), transcript variant 1, mRNA	NM_016352.4	target 5' G G U 3' CCCCUCUCCA CCAGCUCCC GGGGAGAGGU GGUCGAGGG miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens BRD3 opposite strand (BRD3OS), transcript variant 1, mRNA	NM_001355256.2	target 5' U A A 3' CUC CUCUCCACCCAGCUCCC GGG GAGAGGUGGGUCGAGGG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens TPT1 gene for translationally controlled tumor protein (TCTP), exons 1-6	AJ400717.1	target 5' U AAG A 3' CCUCU CUCCACCCAGCUCCC GGGGA GAGGUGGGUCGAGGG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens 3- phosphoinositide dependent protein kinase 2, pseudogene (PDPK2P) on chromosome 16	NG_005595.4	target 5' U G C A G 3' CCCC UCUCU CCCAGC CCC GGGG AGAGG GGGUCG GGG miRNA 3' U A 5'
	Homo sapiens 8- oxoguanine DNA glycosylase (OGG1), RefSeqGene on chromosome 3	NG_012106.1	target 5' C AG A A 3' UCCCUC CCAUCCAGC CCC GGGGAG GGUGGGUCG GGG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens ribonuclease H2 subunit A (RNASEH2A), RefSeqGene (LRG_278) on chromosome 19	NG_012662.1	target 5' U CGGCGGGCUGCAAA G 3' UCCU UCUCACCCAGCUCC GGGG AGAGGUGGGUCGAGG G 5'
	Homo sapiens ANKRD11 pseudogene 1 (ANKRD11P1) on chromosome 2	NG_021508.2	target 5' C GACCAGGC C 3' CUCCU CUCCACCCAGCUCCC GGGGA GAGGUGGGUCGAGGG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens zinc finger protein 219 (ZNF219), RefSeqGene on chromosome 14	NG_053108.1	target 5' U C U 3' UCCCUCUCC UCUGGCUCCC GGGGAGAGG GGGUCGAGGG miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens superoxide dismutase 3 (SOD3), mRNA	NMh_003102.4	target 5' G AGGU U 3' CCCUCUCCACCCAG CUCCC GGGAGAGGUGGGUC GAGGG miRNA 3' G 5'

hsa-miR320	Homo sapiens sialophorin (SPN), transcript variant 2, mRNA	NM_003123.6	target 5' C GCUCCCAUGUU A U 3' CCCCUC UCCACCCGGC CCC GGGGAG AGGUGGGUCG GGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein (PICALM), transcript variant 1, mRNA	NM_007166.4	target 5' U UACC A 3' UCCUCU CUGCCCGGCCUCC GGGAGA GGUGGGUCGAGG miRNA 3' G G 5'
	Homo sapiens Rap associating with DIL domain (RADIL), mRNA	NM_018059.5	target 5' A GCCGAGC G G 3' CCCC UCUCACCCAGCU UC GGGG AGAGGUGGGUCGA GG miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens sialophorin (SPN), transcript variant 1, mRNA	NM_001030288.4	target 5' C GCUCCCAUGUU A U 3' CCCCUC UCCACCCGGC CCC GGGGAG AGGUGGGUCG GGG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens kinocilin (KNCN), transcript variant 2, mRNA	NM_001097611.1	target 5' C G G 3' CUCCUCUCCACCCAGCU CU GGGGAGAGGUGGGUCGA GG miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens forkhead box N1 (FOXP1), transcript variant 1, mRNA	NM_001369369.1	target 5' A A A 3' CUC CUCCACCCAGCUCC GGG GAGGUGGGUCGAGG miRNA 3' G A G 5'
	Human gene for sialophorin (CD43)	X52075.1	target 5' C GCUCCCAUGUU A U 3' CCCCUC UCCACCCGGC CCC GGGGAG AGGUGGGUCG GGG miRNA 3' A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens MEF2 activating motif and SAP domain containing transcriptional regulator (MAMSTR), transcript variant X8, mRNA	XM_024451461.1	target 5' C G C 3' CCCCUCUCCGUCCAG UCCC GGGGAGAGGUGGGUC AGGG miRNA 3' G 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR1321'in 10 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.10. hsa-miR1321 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR1321	PREDICTED: Homo sapiens zinc finger and AT-hook domain containing (ZFAT), transcript variant X2, Mrna	XM_017013716.1	target 5' G G GAAGC U 3' G GCA UCUCUCCUCC U UGU AGAGGAGGGAG miRNA 3' A G A 5'
	Homo sapiens platelet endothelial cell adhesion molecule-1	AH002931.2	target 5' A G A 3' GCA CAUUCUCCUCCUCC UGU GUAAGAGGAGGGAG miRNA 3' A 5'

hsa-miR1321	(PECAM-1) gene, complete cds		
	Homo sapiens chromosome 16 hemoglobin zeta (HBZ) gene, complete cds; HBZP and HBAP1 pseudogenes, complete sequence; and hemoglobin alpha 2 (HBA2) and hemoglobin alpha 1 (HBA1) genes, complete cds	AH005275.2	target 5' C C A 3' ACG CAUUCUCCUCCUC UGU GUAAGAGGAGGGAG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens microtubule associated protein 1 light chain 3 beta (MAP1LC3B), RefSeqGene on chromosome 16	NG_029030.1	target 5' C C G A 3' ACG CAUUCUCCU CCUC UGU GUAAGAGGA GGAG miRNA 3' A G 5'
	Homo sapiens ETS transcription factor ELK4 (ELK4), RefSeqGene on chromosome 1	NG_029563.1	target 5' C C A 3' ACG CAUUCUCCUCCUC UGU GUAAGAGGAGGGAG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens zinc finger FYVE-type containing 27 (ZFYVE27), transcript variant 2, mRNA	NM_144588.7	target 5' A UCCAG UU G 3' GCAC UUUCC UCCCU UGUG AGAGG AGGGA miRNA 3' A UA G 5'
	Homo sapiens UBX domain protein 2A (UBXN2A), mRNA	NM_181713.4	target 5' A GAU AUGUAGGGG A 3' ACAUAU UCUC UCUCUC UGUGUA AGAGG AGGGAG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens SMAD family member 2 (SMAD2), transcript variant 3, mRNA	NM_001135937.3	target 5' C C A 3' ACA CAUUCUCCUCCUC UGU GUAAGAGGAGGGAG miRNA 3' A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens cAMP responsive element binding protein 5 (CREB5), transcript variant X2, mRNA	XM_017012807.1	target 5' G UC A 3' UAC CAUUCUCCUCCUC AUG GUAAGAGGAGGGAG miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens tumor necrosis factor (ligand) family, member 10 (TNFSF10) gene, complete cds	EF064708.1	target 5' C C G A 3' ACA CAUUCUCCU CCUC UGU GUAAGAGGA GGAG miRNA 3' A G 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR2114'ın 4 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.11. hsa-miR2114 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR2114	Homo sapiens cytochrome P450 family 3 subfamily A member 51, pseudogene (CYP3A51P) on chromosome 7	NG_000856.2	target 5' U AGCA U 3' GAUCUUUU AAGGAGAAUUAU CUGGAGAA UUCUCUUAUA miRNA 3' G U 5'
	Homo sapiens isolate TEM TRIM15 gene, complete cds	KY500689.2	target 5' U GAC AG G 3' ACCUU CAAGGAGAG UGUG UGGAG GUUCUCUU AUUAU miRNA 3' C AA A 5'
	Homo sapiens gene for interleukin-2 (5' flanking region)	X67285.1	target 5' A C A 3' GACCUCUUAAGGAGAA UAUA CUGGAGAAGUUCUCUU AUUAU miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens neuroepithelial cell transforming 1 pseudogene (LOC100967223) on chromosome 7	NG_032860.2	target 5' G C A 3' GACCUCUUAAGGAGAA UAUA CUGGAGAAGUUCUCUU AUUAU miRNA 3' A 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR4640'ın 3 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.12. hsa-miR4640 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR4640	Homo sapiens ogdh gene for 2-oxoglutarate dehydrogenase, complete cds	D32064.2	target 5' U UG AU G CCCUCCUACUCUG G 3' CCC C GGCUGU CCCAU GCUU GGG G UCGACA GGGGUG UGAA miRNA 3' UG A 5'
	Homo sapiens cardiotrophin like cytokine factor 1 (CLCF1), RefSeqGene on chromosome 11	NG_013377.1	target 5' G C GUGUGGGCCGGGCC C 3' CUGCCAGCUG UUUCCC GCGCU GGUGGUCGAC AAGGGG UGUGA miRNA 3' G A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens storkhead box 2 (STOX2), transcript variant X8, mRNA	XM_024454156.1	target 5' U UUU GCA U 3' CCCAUC GCUG CCCCAUUAU GGGUGG CGAC GGGUGUGAA miRNA 3' U AA 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR6508'in 6 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.13. hsa-miR6508 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR6508	Homo sapiens sterile alpha motif domain containing 9 like (SAMD9L), transcript variant 1, mRNA	NM_152703.5	target 5' A A A A 3' GG AA UCCUGCAUUUCCAG CC UU AGGACGUAAGGUC miRNA 3' A A G 5'
	Homo sapiens NCK adaptor protein 1 (NCK1), transcript variant 3, mRNA	NM_001291999.2	target 5' A C GAAUAUGGCAC AAAUUAUC U 3' GGU AUUCUUGCA UU UCCAGC CCA UAAGGACGU AA AGGUCC miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens gene for seven transmembrane helix receptor, complete cds, isolate:CBRC7TM_231	AB065668.1	target 5' G GCCCAGGAA A 3' GGUGG CCUGCAUUUCCAGC CCAUU GGACGUAAAGGUCG miRNA 3' AA 5'
	Homo sapiens aquaporin 8 (AQP8), mRNA	NM_001169.3	target 5' A GG U C 3' GG AGUUCUGCAUUUCC GC CC UUAAGGACGUAAAGG CG miRNA 3' A U 5'
	Homo sapiens BTG anti-proliferation factor 1 (BTG1), RefSeqGene (LRG_1424) on chromosome 12	NG_065368.1	target 5' C CUCAUG A A 3' GGUGG CCUGCA UCCAGC CCAUU GGACGU AAGGUCG miRNA 3' AA A 5'
	Homo sapiens kinesin family member 1B (KIF1B), transcript variant 3, mRNA	NM_001365951.3	target 5' U CACAUG A U 3' GGUGG CCUGUA UCCAGC CCAUU GGACGU AAGGUCG miRNA 3' AA A 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR4458'in 17 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.14. hsa-miR4458 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR4458	Homo sapiens adenosine A1 receptor variant mRNA, complete cds	EF057066.1	target 5' C A 3' UACUCCACACCUGCCUC GUGAAGGUGUGGACGGAG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens ceramide kinase (CERK), mRNA	NM_022766.6	target 5' G C A 3' GC UCCACACCUGCCUC UG AGGUGUGGACGGAG miRNA 3' G A A 5'
	Homo sapiens cholinergic receptor nicotinic alpha 4 subunit (CHRNA4), transcript	NR_046317.2	target 5' A GC G 3' CAUU CCACACCUGCCUCU GUGA GGUGUGGACGGAGA miRNA 3' A 5'

hsa-miR4458	variant 3, non-coding RNA		
	Homo sapiens leukocyte immunoglobulin like receptor A6 (LILRA6), transcript variant 2, non-coding RNA	NR_104098.2	target 5' C CC A 3' CGC UCCACACCUGCCUC GUG AGGUGUGGACGGAG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens actin filament associated protein 1 like 2 (AFAP1L2), transcript variant 1, mRNA	NM_001001936.3	target 5' A G G 3' GCU UCACACCUGCCUCU UGA GGUGUGGACGGAGA miRNA 3' G A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens eukaryotic translation elongation factor 1 delta (EEF1D), transcript variant X6, mRNA	XM_011516905.2	target 5' G C G G 3' GCU CUA ACCUGCCUCU UGA GGU UGGACGGAGA miRNA 3' G A G 5'
	Homo sapiens ceramide kinase, mRNA (cDNA clone IMAGE:6140739), complete cds	BC108712.1	target 5' G C A 3' GC UCCACACCUGCCUC UG AGGUGUGGACGGAG miRNA 3' G A A 5'
	Homo sapiens mRNA for cholinergic receptor, nicotinic, alpha polypeptide 4 precursor variant protein	AB209359.1	target 5' A GC G 3' CAUU CCACACCUGCCUCU GUGA GGUGUGGACGGAGA miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily A (with TM domain), member 6, mRNA (cDNA clone IMAGE:5751768)	BC041708.1	target 5' C CC A 3' CGC UCCACACCUGCCUC GUG AGGUGUGGACGGAG miRNA 3' A A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens ephrin A5 (EFNA5), transcript variant X4, mRNA	XM_017009205.1	target 5' C CC A 3' CAC UCCACACCUGCCUC GUG AGGUGUGGACGGAG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens Ly6/neurotoxin 1 (LYNX1), transcript variant 2, mRNA	NM_177476.4	target 5' A U C 3' GCUUC CACACCUGCCUC UGAAG GUGUGGACGGAG miRNA 3' G A 5'
	Homo sapiens SAM pointed domain containing ETS transcription factor (SPDEF), transcript variant 2, mRNA	NM_001252294.2	target 5' G GC CCA G 3' GCU UCC ACACCUGCCUCU UGA AGG UGUGGACGGAGA miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens lysine acetyltransferase 14 (KAT14), transcript variant 2, non-coding RNA	NR_028402.3	target 5' G CUGCCCCUGGU C 3' AUUUCU ACACCUGCCUCU UGAAGG UGUGGACGGAGA miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens microtubule associated scaffold protein 2 (MTUS2), transcript variant 1, mRNA	NM_001033602.4	target 5' A C A 3' GC UCUGCACCUGCCUC UG AGGUGUGGACGGAG miRNA 3' G A A 5'

hsa-miR4458	Homo sapiens zinc finger homeobox 2, mRNA (cDNA clone MGC:183516 IMAGE:9056976), complete cds	BC150606.1	target 5' U CA C 3' GC CCACACCUGCCUC UG GGUGUGGACGGAG miRNA 3' G AA A 5'
	Homo sapiens clone WT0 zinc finger homeobox protein 2 (ZFHX2) mRNA, complete cds	KY781180.1	target 5' U CA C 3' GC CCACACCUGCCUC UG GGUGUGGACGGAG miRNA 3' G AA A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens actin filament associated protein 1 like 2 (AFAP1L2), transcript variant X6, mRNA	XM_005270237.5	target 5' A G G 3' GCU UCACACCUGCCUCU UGA GGUGUGGACGGAGA miRNA 3' G A 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR4458'in 18 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.15. hsa-miR4458 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR4458	Homo sapiens ubiquitin specific peptidase 19 (USP19), RefSeqGene on chromosome 3	NG_054716.1	target 5' A C G C 3' UCCA CCACCUC GCCUCU AGGU GGUGGGG UGGAGA miRNA 3' A A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 1 (MDGA1), transcript variant X2, mRNA	XM_017010734.1	target 5' C UU C 3' UCC CCACCCCUACCUCU AGG GGUGGGGAUGGAGA miRNA 3' A U 5'
	Homo sapiens inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain family member 6 (ITIH6), mRNA	NM_198510.3	target 5' C GG C 3' UUCU GCCACCCCUACCUCU AAGG UGGUGGGGAUGGAGA miRNA 3' 5'
	Human alpha-fetoprotein (AFP) gene, enhancer region	J02693.1	target 5' U UUUUACAUUUU GAACACUAUACCCUC U 3' UCCACCACC CCUG CCUCU AAGGUGGUGG GGAU GGAGA miRNA 3' 5'
	PREDICTED: Homo sapiens nerve growth factor (NGF), transcript variant X1, mRNA	XM_011541518.2	target 5' C UGG C U A 3' UCC GCC C CCCUACCUC AGG UGG G GGGUAGGAG miRNA 3' A U A 5'
	Homo sapiens VISTA enhancer hs1041 (LOC110120972) on chromosome 9	NG_053593.1	target 5' C G A 3' UCCAUAUCCCUAC UUU AGGUGUGGGGAUG AGA miRNA 3' A G 5'
	Homo sapiens diacylglycerol O-acyltransferase 2 (DGAT2), transcript variant 1, mRNA	NM_032564.5	target 5' C A 3' UUCUGCCACCCCUACCUC AAGGUGGUGGGGAUGGAG miRNA 3' A 5'

hsa-miR4458	Homo sapiens fatty acid desaturase 6 (FADS6), mRNA	NM_178128.6	target 5' A CUGUUGGC C 3' UCC CCACCCCUACCUC AGG GGUGGGGAUGGAG miRNA 3' A U A 5'
	Homo sapiens protein tyrosine kinase 7 (inactive) (PTK7), transcript variant PTK7-2, mRNA	NM_152880.4	target 5' U CU U A 3' UUCG GCCACCUCU CCUCU AAGG UGGUGGGGA GGAGA miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens leucine zipper tumor suppressor 1 (LZTS1), transcript variant 2, mRNA	NM_001362884.2	target 5' A UG G C 3' UCCACC CCUU GCCUC AGGUGG GGA UGGAG miRNA 3' A UG A 5'
	Homo sapiens cytohesin 4 (CYTH4), transcript variant 2, mRNA	NM_001318024.2	target 5' C ACCCCU U G 3' UCUGCCA CCCUG CCUC AGGUGGU GGGGAU GGAG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens sterile alpha motif domain containing 4B (SAMD4B), transcript variant 24, mRNA	NM_001384589.1	target 5' G CAUC C 3' UCC CCACCCUACCUC AGG GGUGGGGAUGGAG miRNA 3' A U A 5'
	Homo sapiens glycosyl-phosphatidyl-inositol-MAM (GPIM) mRNA, complete cds	AF478693.1	target 5' C UU C 3' UCC CCACCCCUACCUCU AGG GGUGGGGAUGGAGA miRNA 3' A U 5'
	Homo sapiens dihydropyrimidinase like 5 (DPYSL5), transcript variant 1, mRNA	NM_020134.4	target 5' C UC C 3' UUCG UCACUCCUGCCUC AAGG GGUGGGGAUGGAG miRNA 3' U A 5'
	Homo sapiens neuroligin 3 (NLGN3), transcript variant 1, mRNA	NM_181303.2	target 5' G A AAAGUGCC C 3' UCCACCACC CC GCCUC AGGUGGUGG GG UGGAG miRNA 3' A A A 5'
	Homo sapiens kinesin family member 23 (KIF23), transcript variant 6, mRNA	NM_001367804.2	target 5' C G U 3' UCCAUCACCU UGCCUCU AGGUGGUGGG AUGGAGA miRNA 3' A G 5'
	PREDICTED: Homo sapiens N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D (NAPEPLD), transcript variant X3, mRNA	XM_005250218.3	target 5' U CGU GG A 3' UUCACU CU CCUGCCUC AAGGUGG GG GGAUGGAG miRNA 3' U A 5'
	Homo sapiens phosphoinositide interacting regulator of transient receptor potential channels (PIRT), mRNA	NM_001101387.2	target 5' U UUC A 3' UUCU CUACCCUACCUCU AAGG GGUGGGGAUGGAGA miRNA 3' U 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR5011'in 3 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.16. hsa-miR5011 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR5011	Human hepatocyte growth factor-like protein gene, complete cds	U37055.1	target 5' G U U 3' CA UGCAUGCCUGUAUCAAAG GU ACGUACGGACAUAGUUUC miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens leukocyte cell derived chemotaxin 2 (LECT2), mRNA	NM_002302.3	target 5' A U A 3' CA UGCAUGCCUGUAUCAA GU ACGUACGGACAUAGUUU miRNA 3' U C 5'
	Homo sapiens cytochrome c, somatic (CYCS), RefSeqGene (LRG_876) on chromosome 7	NG_023438.1	target 5' A U A 3' CA UGUAUGCCUGUAUCAA GU ACGUACGGACAUAGUUU miRNA 3' U C 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR581'in 25 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.17. hsa-miR581 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR581	Homo sapiens Rho guanine nucleotide exchange factor 33 (ARHGEF33), transcript variant 1, mRNA	NM_0011454 51.5	target 5' U ACUU A 3' GGGA CUAGAGAAAACAAGA UCCU GAUCUCUUUUGUUCU miRNA 3' GU 5'
	PREDICTED: Homo sapiens pericentriolar material 1 (PCM1), transcript variant X1, mRNA	XM_0115445 28.2	target 5' G AA UUCAGCUUC A 3' AGGAC ACUAGGGAA ACAAGA UCCUG UGAUCUCUU UGUUCU miRNA 3' U 5'
	PREDICTED: Homo sapiens neuropeptide Y receptor Y5 (NPY5R), transcript variant X1, mRNA	XM_0115320 15.2	target 5' C A G UUAAGAAAGUCUAA C 3' AG GACA UGGAG AAAACAAG UC CUGU AUCUC UUUUGUUC miRNA 3' G U 5'
	Homo sapiens cyclin G2 (CCNG2) gene, complete cds	AF549495.1	target 5' A GA CC G 3' AGGA GCUAGGGAGG GCGAGA UCCU UGAUCUCUUU UGUUCU miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens beta-1,4-N-acetyl-galactosaminyltransferase 1 (B4GALNT1), RefSeqGene on chromosome 12	NG_033849. 1	target 5' G G G G 3' AGGA GC GGAGGAGGCGGGA UCCU UG UCUCUUUUGUUCU miRNA 3' G A 5'
	Homo sapiens BRCA1 associated protein 1 (BAP1), RefSeqGene (LRG_529) on chromosome 3	NG_031859. 1	target 5' C GCAG A 3' GGACA AGAGAAGACGGGG CCUGU UCUCUUUUGUUCU miRNA 3' U GA 5'

hsa-miR581	Homo sapiens tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3 (TNFAIP3) gene, complete cds	AY248754.1	target 5' C UC CA A 3' GGAC CUGGGGA GGACGGGG CCUG GAUCUCU UUUGUUCU miRNA 3' U U 5'
	Homo sapiens chromogranin B (CHGB), RefSeqGene on chromosome 20	NG_042285.1	target 5' C A A 3' AGGACACUA AGAAAACAGGG UCCUGUGAU UCUUUUGUUCU miRNA 3' C 5'
	Homo sapiens zinc finger protein 655 pseudogene (LOC100131257), non-coding RNA	NR_034022.1	target 5' A C CC C 3' AGGACAU AGGGAG AACAAAGA UCCUGUG UCUCUU UUGUUCU miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens elastase 1, pancreatic, isoform 2 (ELA1) gene, complete cds	AY740424.1	target 5' A G CGCUUGGGCCU G 3' AGGA ACUGGAGAAAAU GGA UCCU UGAUCUCUUUUG UUCU miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens acyl-CoA synthetase short chain family member 3 (ACSS3), transcript variant 3, mRNA; nuclear gene for mitochondrial product	NM_001330243.2	target 5' U UG G CUG A 3' GG GC GGAGG AGGCAAGG CC UG UCUCU UUUGUUCU miRNA 3' U UG A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens cadherin 26 (CDH26), transcript variant X1, mRNA	XM_011528969.3	target 5' G AUUUCUGAAUGGU G U 3' AGGACACUG GAGAAAA GAGG UCCUGUGAU CUCUUUU UUCU miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens MTG8-like protein MTGR1a mRNA, complete cds	AF069747.1	target 5' U AAU G C 3' GGA G UAGAGAAAACAAGG CCU U AUCUCUUUUGUUCU miRNA 3' U G G 5'
	Homo sapiens sterol O-acyltransferase 1 (SOAT1), transcript variant 4, non-coding RNA	NR_045530.2	target 5' A U C UUUCUUUG G 3' AGGACACU G AGGAGAC AAGA UCCUGUGA C UCUUUUG UUCU miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens Cbl proto-oncogene B (CBLB), transcript variant 16, mRNA	NM_001321808.2	target 5' C CG UU A 3' AGGAC UGGAGAAGAC GGA UCCUG AUCUCUUUUG UCU miRNA 3' UG U 5'
	PREDICTED: Homo sapiens M-phase phosphoprotein 8 (MPHOSPH8), transcript variant X4, misc_RNA	XR_001749585.2	target 5' G A 3' AGGACACUAGAGAGAACAGGA UCCUGUGAUCUCUUUUGUUCU miRNA 3' 5'
	Homo sapiens membrane spanning 4-domains A14 (MS4A14), transcript variant 3, mRNA	NM_001261827.2	target 5' U AACUCAGG CAAAGAUUAUAAAGC A 3' GGAU GCUGGAGAAA ACGAGA CCUG UGAUCUCUUU UGUUCU miRNA 3' U 5'

hsa-miR581	Homo sapiens small integral membrane protein 10 like 2B (SMIM10L2B), mRNA	NM_0013482 55.2	target 5' A UG G C 3' GGGGC ACUGGGGA GAGCAGGG UCCUG UGAUCUCU UUUGUUCU miRNA 3' 5'
	Homo sapiens Vam6/Vps39-like protein mRNA, complete cds	AF280814.1	target 5' A U AUCC A 3' AG GACACUAGAGAA AAUAAGA UC CUGUGAUCUCUU UUGUUCU miRNA 3' 5'
	Homo sapiens chromogranin B (CHGB), mRNA	NM_001819. 3	target 5' C A A 3' AGGACACUA AGAAAACAGGG UCCUGUGAU UCUUUUGUUCU miRNA 3' C 5'
	Human mRNA for secretogranin I (chromogranin B)	Y00064.1	target 5' C A A 3' AGGACACUA AGAAAACAGGG UCCUGUGAU UCUUUUGUUCU miRNA 3' C 5'
	Homo sapiens RAB11 family interacting protein 1 pseudogene 1 (RAB11FIP1P1) on chromosome X	NG_007008. 2	target 5' G U C 3' GGGACAUUAGAGAAAACA GG UCCUGUGAUCUCUUUUGU CU miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens mRNA for zinc finger protein 552 variant, clone: COL07238	AK225219.1	target 5' U UUC CU G 3' GGAUAUUGGAGAG ACA AGA CCUGUGAUCUCUU UGU UCU miRNA 3' U U 5'
	H.sapiens mRNA for haptoglobin related protein	X89214.1	target 5' U UC U 3' AGGAUACUA AGAGAACAAGA UCCUGUGAU UCUUUUGUUCU miRNA 3' C 5'
	PREDICTED: Homo sapiens sphingolipid transporter 3 (putative) (SPNS3), transcript variant X7, mRNA	XM_0170243 45.2	target 5' G G GA C 3' AGGA G GGAGGAGGCAAG UCCU U UCUCUUUUGUUC miRNA 3' G GA U 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR4522'in 3 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.18. hsa-miR4522 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR4522	Homo sapiens MAGE family member D4B (MAGED4B), RefSeqGene on chromosome X	NG_029896.1	target 5' A CAGGAGG CGG G G 3' GACUCUG GCUG AGGGG GU CUGAGAC UGAC UCCCC UA miRNA 3' A A G 5'
	Homo sapiens glucagon like peptide 1 receptor (GLP1R), transcript variant 1, mRNA	NM_002062.5	target 5' U GA AAUA GGCAG U 3' UGACU GAC UG GGGGGCGU ACUGA CUG AC UCCCCGUA miRNA 3' GA A 5'
	Homo sapiens cAMP-dependent protein kinase inhibitor alpha (PKIA), transcript variant 1, mRNA	NM_006823.4	target 5' A GCUG AG C G 3' GGCU CUGGC GUGGGG GCG CUGA GACUG CAUCCC CGU miRNA 3' A A A 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR4522'in 11 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.19. hsa-miR4522 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR4522	Homo sapiens La binding protein 1 mRNA, complete cds	AF312367.1	target 5' G AACUCGGCAA U 3' GAGACUUACAAGCA GGUC CUCUGAAUGUUCGU UCAG miRNA 3' A C U 5'
	Homo sapiens RUFY1 (RUFY1) mRNA, complete cds	AF361055.2	target 5' G AACUCGGCAA U 3' GAGACUUACAAGCA GGUC CUCUGAAUGUUCGU UCAG miRNA 3' A C U 5'
	Homo sapiens Rab-like protein 2B gene, complete cds	KT757686.1	target 5' G AA AAA C 3' GGGA CUUACAAGCAGA GUCA CUCU GAAUGUUCGUCU CAGU miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens killer cell lectin like receptor K1 (KLRK1), RefSeqGene on chromosome 12	NG_027762.1	target 5' G CGAG UCACUUGAG U 3' GAGGC GCAGGCAGA GUCA CUCUG UGUUCGUCU CAGU miRNA 3' A AA 5'

hsa-miR4522	Homo sapiens glutathione peroxidase 5 (GPX5), RefSeqGene on chromosome 6	NG_047054.1	target 5' A A U 3' GGGGC UUACAAGCAGAGUU CUCUG AAUGUUCGUCUCAG miRNA 3' A U 5'
	Homo sapiens ribosomal protein S6 kinase A5 (RPS6KA5), transcript variant 1, mRNA	NM_004755.4	target 5' G GAG UCACGAG G 3' GAGGCU GCGGGCGGA GUCA CUCUGA UGUUCGUCU CAGU miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens hephaestin (HEPH), transcript variant 2, mRNA	NM_014799.4	target 5' G UCCU A U 3' GGGGCU UAUAGG UGGAGUCA CUCUGA AUGUUC GUCUCAGU miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens WD and tetratricopeptide repeats 1 (WDTC1), transcript variant 2, mRNA	NM_015023.5	target 5' U CUU C C U 3' UGA GACUUACAAGCAG GG CG ACU CUGAAUGUUCGUC UC GU miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens G kinase anchoring protein 1 (GKAP1), transcript variant 1, mRNA	NM_025211.4	target 5' A U AAGUA G 3' G GA UUACAAGCAGAGUUA C CU AAUGUUCGUCUCAGU miRNA 3' A U G 5'
	Homo sapiens zinc finger protein 519 (ZNF519), transcript variant 2, non-coding RNA	NR_033354.2	target 5' G CAAG UCACCUGAG G 3' GAGGC GCAGGCAGA GUCA CUCUG UGUUCGUCU CAGU miRNA 3' A AA 5'
	PREDICTED: Homo sapiens homeobox B3 (HOXB3), transcript variant X4, mRNA	XM_011524720.3	target 5' G AGG UU G 3' GAGGCU GCAGGCAGG GUUA CUCUGA UGUUCGUCU CAGU miRNA 3' A A 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR4522'in 7 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.20. hsa-miR361 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR361	Homo sapiens TR-ZFAT mRNA, complete cds	AB167741.1	target 5' A UUCAAGC AUUCUACCACU G 3' GAGACAGAA CCAC GCCUGGGGUU UUUUGUCUU GGUG UGGACCCCGG miRNA 3' 5'

hsa-miR361	Homo sapiens selenophosphate synthetase 1 pseudogene 7 (SEPHS1P7) on chromosome 2	NG_021519.2	target 5' C U UC A 3' AAAAUG GAA CCACACCUGGGGCC UUUUGU CUU GGUGUGGACCCCGG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens AZFb P1.2 recombination region (LOC106144557) on chromosome Y	NG_042793.1	target 5' A GG A UU A 3' GAGACAG UUACACC UG GGCC UUUUGUC GGUGUGG AC CCGG miRNA 3' UU C 5'
	Homo sapiens anoctamin 9 (ANO9), RefSeqGene on chromosome 11	NG_052610.1	target 5' C GCUGCCGCUGCC A 3' GGGGCGGGGCCGCACCU GGGGCU UUUUGUCUUGGUGUGGA CCCC GG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens kinesin family member 6 (KIF6), transcript variant 1, mRNA	NM_145027.6	target 5' G AAA AACAUGGGAU A 3' AAGACAGAA CACAC CUGGGGCC UUUUGUCUU GUGUG GACCCCGG miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain family member 6 (ITIH6), mRNA	NM_198510.3	target 5' C ACAU U 3' GAAACA GCCACACCUGGGGCC UUUUGU UGGUGUGGACCCCGG miRNA 3' CU 5'
	Homo sapiens ADP ribosylation factor like GTPase 10 (ARL10), transcript variant 1, mRNA	NM_001317948.2	target 5' G CACCGCU AG AUCCCC U 3' GAAGC GGA GCCAC ACCUGGGGCU UUUUG UCU UGGUG UGGACCCCGG miRNA 3' 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR511'in 38 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.21. hsa-miR511 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR511	Homo sapiens glutamyl aminopeptidase (aminopeptidase A) pseudogene (LOC646797) on chromosome 11	NG_005950.4	target 5' G U 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'

hsa-miR511	Homo sapiens fatty acyl-CoA reductase 2 pseudogene (LOC100420006) on chromosome 2	NG_023728.2	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens retinoic acid early transcript 1E (RAET1E), RefSeqGene on chromosome 6	NG_029833.1	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens serpin family A member 3 (SERPINA3), RefSeqGene on chromosome 14	NG_012879.1	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens trophinin (TRO), RefSeqGene on chromosome X	NG_012806.1	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens RERG like (RERGL), RefSeqGene on chromosome 12	NG_052618.1	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens nuclear transport factor 2 like export factor 2 (NXT2), RefSeqGene on chromosome X	NG_029691.1	target 5' G CUUCUGCACAGUAAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens MAGE family member D4B (MAGED4B), RefSeqGene on chromosome X	NG_029896.1	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens Charcot-Leyden crystal galectin (CLC), RefSeqGene on chromosome 19	NG_046978.1	target 5' G CUUCUGCACAGCAGAAGAAAC A 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	PREDICTED: Homo sapiens ciliogenesis and planar polarity effector 1 (CPLANE1), transcript variant X10, mRNA	XM_011514089.2	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens glutathione S-transferase alpha 12, pseudogene (GSTA12P) on chromosome 6	NG_022299.1	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens interleukin 2 (IL2), RefSeqGene on chromosome 4	NG_016779.1	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens karyopherin subunit alpha 5 (KPNA5), transcript variant 4, mRNA	NM_001366306.2	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'

hsa-miR511	Homo sapiens H2B.W histone 1 (H2BW1), RefSeqGene on chromosome X	NG_016406.2	target 5' G U 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens bone sialoprotein (BNSP) gene, complete cds	AH006462.2	target 5' G U 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens ATP binding cassette subfamily C member 9 (ABCC9), transcript variant 5, mRNA	NM_001377274.	target 5' G U 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens SUMO1 pseudogene 5 (SUMO1P5) on chromosome 5	NG_021192.2	target 5' A GGAG UG G UC U 3' CUUU GC A GCAGGAGAA GC GAAG CG U CGUUUUCUU UG miRNA 3' A UG 5'
	Homo sapiens neuroepithelial cell transforming 1 pseudogene (LOC100967223) on chromosome 7	NG_032860.2	target 5' G U 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens outer dense fiber of sperm tails 2 like (ODF2L), transcript variant 2, mRNA	NM_001007022.3	target 5' G U 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens retinoblastoma 1 (RB1) gene, partial cds; and retrotransposon L1, complete sequence	KU308246.1	target 5' G U 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens sulfotransferase family 1B member 1 (SULT1B1), mRNA	NM_014465.4	target 5' A UCUUCAGUAACU G 3' UUUUGUGCAGCAA GGGAAA AAGACGUGUCGUU UUCUUU miRNA 3' G G 5'
	Homo sapiens UDP-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) gene, variant promoter region, 5' UTR, and partial cds	AY282535.1	target 5' G U 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens oxysterol binding protein like 9 pseudogene 4 (OSBPL9P4) on chromosome 12	NG_023269.2	target 5' G U 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens mab-21 like 3 (MAB21L3), mRNA	NM_152367.3	target 5' G U 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens parathyroid hormone (PTH) gene, 5' flanking region and partial sequence	AF346654.1	target 5' G U 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'

hsa-miR511	Homo sapiens glucose-fructose oxidoreductase domain containing 2 pseudogene (LOC100421868) on chromosome 4	NG_025166.2	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C19 pseudogene 8 (DNAJC19P8) on chromosome 1	NG_032017.2	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens olfactory receptor family 1 subfamily A member 1 (OR1A1), transcript variant 2, mRNA	NM_001386104.1	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens mortality factor 4 like 1 pseudogene 5 (MORF4L1P5) on chromosome X	NG_022605.2	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens cancer associated nucleoprotein mRNA, complete cds	AY457926.1	target 5' U CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens FAM111 trypsin like peptidase B (FAM111B), transcript variant 3, mRNA	NM_001142704.2	target 5' U CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens glycine cleavage system protein H (aminomethyl carrier) pseudogene (LOC442293) on chromosome 7	NG_027828.2	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens reverse transcriptase-like protein mRNA, complete cds	AY878356.1	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens tectonic family member 1 (TCTN1), transcript variant 8, mRNA	NM_001319682.3	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens cell proliferation-inducing protein 58 (PIG58) mRNA, complete cds	AY947342.1	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'
	Homo sapiens DNA, HIV-1 integration site, isolate:011102Pt.2184	AB256299.1	target 5' G CUUCUGCACAGCAAAGAAAC U 3' miRNA 3' GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG 5'

hsa-miR511	Homo sapiens Sharpr-MPRA regulatory region 6437 (LOC120961772) on chromosome 2	NG_073989.1	target 5' G A 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens NBP member 21, pseudogene (NBP21P) on chromosome 3	NG_005549.3	target 5' G U 3' CUUCUGCACAGCAAAAGAAAC GAAGACGUGUCGUUUUCUUUG miRNA 3' 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR122'nin 7 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.22. hsa-miR122 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR122	Homo sapiens mab-21 like 3 (MAB21L3), mRNA	NM_152367.3	target 5' G A 3' AAAACCCCAUUGUCUCAGCCCA UUUUGGGGUAACAGAGUCGGGU miRNA 3' 5'
	Homo sapiens thymidylate synthetase (TYMS), RefSeqGene (LRG_783) on chromosome 18; nuclear gene for mitochondrial product	NG_028255.1	target 5' G CCG A U C 3' GGAGCUCCA UG UCUC GGCCCA UUUUGGGGU AC AGAG UCGGGU miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens SSX family member 1 (SSX1), RefSeqGene on chromosome X	NG_012528.2	target 5' G A 3' AAAACCCCAUUGUCUCAGCCCA UUUUGGGGUAACAGAGUCGGGU miRNA 3' 5'
	Homo sapiens RNA binding motif protein Y-linked family 2 member G, pseudogene (RBM2GP) on chromosome Y	NG_003081.3	target 5' G A 3' AAAACCCCAUUGUCUCAGCCCA UUUUGGGGUAACAGAGUCGGGU miRNA 3' 5'
	Homo sapiens cytochrome P450 family 11 subfamily B member 1 (CYP11B1), RefSeqGene on chromosome 8; nuclear gene for mitochondrial product	NG_007954.1	target 5' A CCAUCU CUCC U 3' AGGGCCCCAU UG UCUCAGCCC UUUUGGGGUA AC AGAGUCGGG miRNA 3' U 5'

hsa-miR122	Homo sapiens olfactory receptor family 6 subfamily C member 68 (OR6C68), RefSeqGene on chromosome 12	NG_034004.1	target 5' G A 3' AAAACCCCAUUGUCUCAGCCCA UUUUGGGGUAACAGAGUCGGGU miRNA 3' 5'
	Homo sapiens glucose-fructose oxidoreductase domain containing 2 pseudogene (LOC100421868) on chromosome 4	NG_025166.2	target 5' G A 3' AAAACCCCAUUGUCUCAGCCCA UUUUGGGGUAACAGAGUCGGGU miRNA 3' 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR147'nin 14 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.23. hsa-miR147 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR147	Homo sapiens UDP glycosyltransferase family 3 member A1 (UGT3A1), transcript variant X5	XR_001741997.1	target 5' A GGUUUCUUUGU GUGUG U 3' AGCGGGG GUGUUUCCCCA CC UCGUCCU CGUAAAGGGGU GG miRNA 3' 5' A
	Homo sapiens methyltransferase 5 domain containing 1	BC066900.1	target 5' U U C G 3' GCAGGAGCAUUUCC CC UCU CGUCCUCGUAAAGG GG AGG miRNA 3' U U 5'
	Homo sapiens serine hydroxymethyltransferase 1 (soluble) pseudogene 1 (SHMT1P1)	NG_002289.5	target 5' C CUGGUGGCAGCU GGUGCCC G 3' AGCAGG GCGGU UCCCCAUUU UCGUCC UCGUA AGGGGUAGG miRNA 3' 5' A
	Homo sapiens ADP ribosylation factor interacting protein 1 (ARFIP1), transcript variant 4	NM_001287431.2	target 5' A UCAAGGU GCA G 3' AGCAGGAGCAUU UCCCCA CC UCGUCCUCGUAA AGGGGU GG miRNA 3' 5' A
	H.sapiens cytokeratin 17 pseudogene promoter region	Z31596.1	target 5' C U CAC CCACC U 3' AGU GG AGC AUUUCCCCAUCC UCG CC UCG UAAAGGGGUAGG miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens hypothetical protein LOC148413	BC005108.1	target 5' U CA C 3' GUGGGAGCAUUUCCCC AUCC CGUCCUCGUAAAGGGG UAGG miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens fatty acyl-CoA reductase 2 pseudogene 3 (FAR2P3) on chromosome 2	NG_052639.1	target 5' C AAGAU U U U 3' GC GGGGGUAAUUCC CC UCC CG UCCUCGUAAAGG GG AGG miRNA 3' U U 5'

hsa-miR147	Homo sapiens carbohydrate (keratan sulfate Gal-6) sulfotransferase 1 (CHST1) gene	AY339617.1	target 5' U G AA U C 3' GG AG GAG CAUUUCCCCAUCC UC UC CUC GUAAAGGGGUAGG miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1 pseudogene 31 (EEF1A1P31) on chromosome X	NG_026783.2	target 5' A UCU U G 3' AGCA GGCAUUUCCCC UCU UCGU UCGUAAAGGGG AGG miRNA 3' CC U 5'
	PREDICTED: Homo sapiens glutamate receptor interacting protein 2 (GRIP2), transcript variant X5	XM_011534145.3	target 5' U CAUC UGA C 3' GCGGG AGCAUUUC CCCAUCC CGUCC UCGUAAAG GGGUAGG miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens lysine rich nucleolar protein 1 (KNOP1), transcript variant 1	NM_001348527.2	target 5' A CACUUCA G GGCUCUGAACCCUG G 3' GGCAGG GGCA UUUCCCU AUCC UCGUCC UCGU AAAGGGG UAGG miRNA 3' 5'
	PREDICTED: Homo sapiens katanin catalytic subunit A1 like 2 (KATNAL2), transcript variant X10	XM_005258361.3	target 5' A UG ACUGCCUGAGC A U 3' GGCAGG AGCAUU UCC CC UCC UCGUCC UCGUAA AGG GG AGG miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens WD repeat domain, phosphoinositide interacting 2 (WIP12), transcript variant 5	NM_001033520.1	target 5' C U CG G G 3' AGCA GGA GCAU UCCUC UCC UCGU CCU CGUA AAGGGG AGG miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens ITPK1 antisense RNA 1 (ITPK1-AS1), long non-coding RNA	NR_002808.2	target 5' A ACUCAC CGCUGUCU A 3' AGCA GAGCAUUUCCCCA UCC UCGU CUCGUAAAGGGGU AGG miRNA 3' C 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR337'nin 5 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.24. hsa-miR337 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR337	Homo sapiens mRNA for zinc-finger DNA-binding protein, complete cds	D45132.1	target 5' U C AUAUCAGCUCU U 3' UGGU AC UGAUGCCUUUCUUU ACUA UG ACUACGGAAAGAAA miRNA 3' G C 5'
	Homo sapiens lysine-specific demethylase 5A (KDM5A) gene, partial cds	MN052873.1	target 5' U GAUUC AUA U 3' UGA UGGC GAUGCCUUUCUUU ACU ACUG CUACGGAAAGAAA miRNA 3' G A 5'

hsa-miR337	Homo sapiens PR/SET domain 2 (PRDM2), transcript variant 2, mRNA	NM_015866.6	target 5' U C AUAUCAGCUCU U 3' UGGU AC UGAUGCCUUUCUUU ACUA UG ACUACGGAAGAAA miRNA 3' G C 5'
	Homo sapiens SAM and SH3 domain containing 1 (SASH1), transcript variant 5, mRNA	NM_001346508.2	target 5' G U G 3' CUGAUGACU AUGCCUUUCUU GACUACUGA UACGGAAGAAA miRNA 3' C A 5'
	Homo sapiens potassium voltage-gated channel subfamily A member 2 (KCNA2), RefSeqGene on chromosome 1	NG_027997.2	target 5' G AAG A 3' CUGAUGACUGAUGC UUUUUU GACUACUGACUACG AAGAAA miRNA 3' GA 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR7113'ün 17 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.25. hsa-miR7113 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR7113	Homo sapiens chloride channel CLIC-like 1, mRNA (cDNA clone MGC:11343 IMAGE:3953674), complete cds	BC002939.2	target 5' C AA GGC A A 3' GGCC GCCUGUCUCU C AGAC CCGG CGGACGGAGA G UUUG miRNA 3' U GA A 5'
	Homo sapiens translin associated factor X interacting protein 1 (TSNAXIP1), transcript variant 5, mRNA	NM_001288993.3	target 5' G AGUA A A AG G 3' AGG CCUGC CU CCUC UGAGC UCC GGACG GA GGAG AUUUG miRNA 3' G C AG 5'
	Homo sapiens mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 1 pseudogene 1 (MAPK8IP1P1) on chromosome 17	NG_022469.2	target 5' C CAGCCUCC CAA U 3' GGCCC UGCCUGCCUCUC GGAC CCGGG ACGGACGGAGAG UUUG miRNA 3' U A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens C-Jun-amino-terminal kinase-interacting protein 1-like (LOC101929775), misc_RNA	XR_001756219.1	target 5' C CAGCCUCC CAA U 3' GGCCC UGCCUGCCUCUC GGAC CCGGG ACGGACGGAGAG UUUG miRNA 3' U A 5'
	Homo sapiens solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 11, mRNA (cDNA clone IMAGE:40000756), complete cds	BC100807.2	target 5' U G GAGUGG CAAGGGG A 3' GGCCUG U GCC CUCUGGGC CCGGGAC G CGG GAGAUUUG miRNA 3' U G A A 5'
	Homo sapiens intracellular hyaluronan-binding protein mRNA, complete cds	AF241831.1	target 5' U G GCCG G A 3' GGGUCCUG CC GCUUC CUGAG UCCGGGAC GG CGGAG GAUUU miRNA 3' A A G 5'

hsa-miR7113	Homo sapiens ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 6 (ST3GAL6), transcript variant 6, mRNA	NM_001271 148.2	target 5' U UGAUUA ACAACCAA G 3' GGCU CUG CCUGCCUCUCUAAA CCGG GAC GGACGGAGAGAUUU miRNA 3' U G 5'
	PREDICTED: Homo sapiens glutamate receptor interacting protein 2 (GRIP2), transcript variant X5, mRNA	XM_011534 145.3	target 5' G C AUGCA UGG A 3' AG GCCCUGCCUGCCU UUU GAAC UC CGGGACGGACGGA AGA UUUG miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens histone deacetylase 10 (HDAC10), RefSeqGene on chromosome 22	NG_029758 .1	target 5' C GCCUCUGAGC G C 3' AGGCCUUG CCUGCCU CUCUGGGC UCCGGGAC GGACGGA GAGAUUUG miRNA 3' 5'
	Human lactate dehydrogenase-A (LDH-A) gene, promoter region	U13679.1	target 5' U GA AGAGGUC C U 3' GGGCU CUGCCUGCCU CUCU GGAU UCCGG GACGGACGGA GAGA UUUG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens basic helix-loop-helix family member a9 (BHLHA9), RefSeqGene on chromosome 17	NG_042055 .1	target 5' C C CAGCC C C 3' AG CCCUGCU GCCUCUCU AGC UC GGGACGG CGGAGAGA UUG miRNA 3' C A U 5'
	Homo sapiens aldehyde dehydrogenase 1 family, member L1, mRNA (cDNA clone IMAGE:5267557), with apparent retained intron	BC045645.1	target 5' U U GGCAGGGAG GCCAGGAC U 3' GGUC CUGCCU GCC CUCUGGGC CCGG GACGGA CGG GAGAUUUG miRNA 3' U 5' A
	Homo sapiens polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 16 (GALNT16), transcript variant 1, mRNA	NM_001168 368.2	target 5' U AGG AAAG CCCAGAGGA U 3' GGGCCC GC GCCUCUC UGGAC UCCGGG CG CGGAGAG AUUUG miRNA 3' A GA 5'
	Homo sapiens apolipoprotein C-IV (APOC4) gene, complete cds	AY422953.1	target 5' C CUGUGC CGU U 3' AGGCCCUGCCUGCC CUCUG GC UCCGGGACGGACGG GAGAU UG miRNA 3' A U 5'
	PREDICTED: Homo sapiens transcription activation suppressor family member 2 (TASOR2), transcript variant X1, mRNA	XM_011519 515.3	target 5' G A UGGUGAACAGACAA A C 3' GGG CUU UGCCUGCCUCU UAAAC UCC GGG ACGGACGGAGA AUUUG miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens beta-1,4-galactosyltransferase 7 (B4GALT7), RefSeqGene on chromosome 5	NG_015977 .1	target 5' G GGACA U G A C 3' AGGCCC GCCUGC CU CUC GAGC UCCGGG CGGACG GA GAG UUUG miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens insulin-like growth factor 2, antisense (IGF2AS) gene, complete cds	AY375532.1	target 5' U GCGGUUC C U 3' GGCCUG CCUGCUUCU CUGGGC CCGGGAC GGACGGAGA GAUUUG miRNA 3' U 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR6886'nın 14 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.26. hsa-miR6886 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR6886	Homo sapiens p53R2 mRNA for ribonucleotide reductase, complete cds	AB036063.1	target 5' A GU G 3' UUCU GGUCAGAGAGUUUG AGGG CCAGUCUACUCAAAC miRNA 3' GU 5'
	Homo sapiens concentrative nucleoside transporter (CNT1) gene, complete cds	AH008469.2	target 5' G G UG GG G 3' CCCCAGGU GG GUGAGU UG GGGGUCCA UC UACUCA AC miRNA 3' A G A 5'
	Homo sapiens UDP-glucuronosyltransferase 1A4 (UGT1A4) gene, variant promoter region and 5' UTR	AY724459.1	target 5' U AGAGGCAGCACA U 3' UCCCC GGGUCAGAGAGUUU AGGGG UCCAGUCUACUCAA miRNA 3' C 5'
	Homo sapiens ribonucleotide reductase M2 B (TP53 inducible), mRNA (cDNA clone MGC:102856 IMAGE:6143754), complete cds	BC108261.1	target 5' A GU G 3' UUCU GGUCAGAGAGUUUG AGGG CCAGUCUACUCAAAC miRNA 3' GU 5'
	Homo sapiens clone HEL-T-6 epididymis secretory sperm binding protein mRNA, complete cds	GQ900894.1	target 5' G AGACC A 3' UUCCAGG UCAGAGAGUUUG GGGGUCC AGUCUACUCAAAC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens eukaryotic translation termination factor 1 pseudogene 2 (ETF1P2) on chromosome 7	NG_001198.6	target 5' U A U GCAAAAUGUUA G 3' UUC CCAG G UCAGAGAGUUUG AGG GGUC C AGUCUACUCAAAC miRNA 3' 5'
	Homo sapiens structural maintenance of chromosomes 1A (SMC1A), transcript variant 1, mRNA	NM_006306.4	target 5' G AGACC A 3' UUCCAGG UCAGAGAGUUUG GGGGUCC AGUCUACUCAAAC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens synaptoporin (SYNPR), transcript variant 2, mRNA	NM_144642.5	target 5' A AUU UGCAC C A 3' CCC CAGGU CAGGUGA GUUUG GGG GUCCA GUCUACU CAAAC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens teneurin transmembrane protein 2 (TENM2), transcript variant 1, mRNA	NM_001122679.2	target 5' A A AG C 3' UCC CCGGG UCAGAGAGUUU AGG GGUC AGUCUACUCAA miRNA 3' C 5'

hsa-miR6886	Homo sapiens potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 13 (KCNJ13), transcript variant 3, mRNA	NM_001172417.1	target 5' G UUUAA C 3' UUCCA GUCAGAUAGUUU GGGGU CAGUCUACUCAA miRNA 3' A C C 5'
	Homo sapiens RAD9 checkpoint clamp component B (RAD9B), transcript variant 5, mRNA	NM_001286534.2	target 5' U G C A 3' UU UUGG UCAGAUAGUUUG AG GGUC AGUCUACUCAAAC miRNA 3' G C 5'
	Homo sapiens Rho guanine nucleotide exchange factor 7 (ARHGEF7), transcript variant 7, mRNA	NM_001320852.1	target 5' G GC UAUCG G 3' UCCAGG CAG GAGUUUG GGGGUCC GUC CUCAAAC miRNA 3' A A UA 5'
	Homo sapiens poly(ADP-ribose) polymerase family member 8 (PARP8), transcript variant 4, mRNA	NM_001331028.2	target 5' C U G CAAU C 3' UUCC GGU CAGA UGAGUUUG GGGG CCA GUCU ACUCAAAC miRNA 3' A U 5'
	PREDICTED: Homo sapiens mediator complex subunit 12L (MED12L), transcript variant X11, mRNA	XM_011512399.3	target 5' G G UAU U 3' CU CAG UCAGAUAGUUUG GG GUC AGUCUACUCAAAC miRNA 3' A G C 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR6779'un 36 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.27. hsa-miR6779 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR6779	Homo sapiens tetrapeptide repeat homeobox 1 pseudogene 1 (TPRX1P1) on chromosome 10	NG_004836.3	target 5' A G GCAAAGUCCUACAGA CCAGUGGGCC G 3' GGGGCCU UGCCU UC UGGAGU UCUCGGG ACGGG AG ACCUCA miRNA 3' 5'
	Homo sapiens lipolysis stimulated lipoprotein receptor (LSR), transcript variant 5, mRNA	NM_001260490.2	target 5' C ACCCCGAUCCGGGA GA G 3' GGGGCCUGCCUC U GGAGU UCUCGGGACGGGAG A CCUCA miRNA 3' 5'
	Homo sapiens interferon regulatory factor 3b (IRF3) mRNA, complete cds, alternatively spliced	HM357933.1	target 5' U AGCCCCUGC C 3' GAGCCCUGCCUC GGAG CUCGGGACGGGAG CCUC miRNA 3' U A A 5'

hsa-miR6779	Homo sapiens cyclin-dependent kinase 3, mRNA (cDNA clone IMAGE:40115546), with apparent retained intron	BC128406.1	target 5' A A G AA C 3' AGAG UU UGCCC UCUGGAG UCUC GG ACGGG AGACCUC miRNA 3' G A 5'
	Homo sapiens tRNA methyltransferase subunit 11-2 pseudogene 4 (TRMT112P4) on chromosome 9	NG_027523.1	target 5' A UCU A U 3' GG GC UCUGCCCUCUGGAGU UC CG GGACGGGAGACCUCA miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens BCL2-antagonist/killer 1 isoform 1 (BAK1) mRNA, partial cds	KU177934.1	target 5' G GCCU CUUCU G 3' AGA GCCCUGCCCUCUG GAG UCU CGGGACGGGAGAC CUC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens diacylglycerol kinase, delta 130kDa, mRNA (cDNA clone IMAGE:2963367), partial cds	BC006561.2	target 5' G CG UCA G 3' GGAGCCC GU CCUCUGGGG UCUCGGG CG GGAGACCUC miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens potassium calcium-activated channel subfamily N member 1 (KCNN1), transcript variant 7, non-coding RNA	NR_170374.1	target 5' U AGUGG C C 3' GAGC CUG CCCUCUGGGG CUCG GAC GGGAGACCUC miRNA 3' U G A 5'
	Homo sapiens actinin alpha 3 (ACTN3), transcript variant 2, mRNA	NM_001258371.3	target 5' C AGCUG G 3' AGGGCU GCUCUCUGGAG UCUCGG CGGGAGACCUC miRNA 3' GA A 5'
	Homo sapiens trophinin associated protein (TROAP), transcript variant 1, mRNA	NM_005480.4	target 5' C AGGGUAGAG G 3' AGGGCCCUGCCCU CUGGGG UCUCGGGACGGGA GACCUC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens phospholipase A2 group IVB (PLA2G4B), mRNA	NM_001114633.2	target 5' G U UCA G 3' AG GCCCUGCCCUCUGG AGU UC CGGGACGGGAGACC UCA miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:poly peptide N-acetylgalactosaminyltransferase 20 mRNA, complete cds	GU220060.1	target 5' U CC GCUGC G 3' GGAGCCC GCCU CUGGGG UCUCGGG CGGG GACCUC miRNA 3' A A A 5'

hsa-miR6779	Homo sapiens very long-chain acyl-CoA synthetase homolog 2 mRNA, complete cds	AF064255.2	target 5' G A UCAUCUAUACCUC A 3' AG AGCCUGCCUCU GGGG UC UCGGGACGGGAGA CCUC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens HHIP like 1 (HHIPL1), transcript variant 2, mRNA	NM_032425.5	target 5' C AACCCC CU G 3' AGAGCCUGCCCU UUGG GU UCUCGGGACGGGA GACC CA miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens cyclin Y (CCNY), transcript variant 2, mRNA	NM_181698.4	target 5' A C G C 3' AG AGCC GCCCUCUGGAGU UC UCGGG CGGGAGACCUCA miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens DIS3 like 3'-5' exoribonuclease 2 (DIS3L2), transcript variant 5, non-coding RNA	NR_046477.2	target 5' U UAC CUCUGCCCAGGAAA G 3' GGGCCC UGCCCUC UGGGG CUCGGG ACGGGAG ACCUC miRNA 3' U A 5'
	Homo sapiens polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase like 6 (GALNTL6), mRNA	NM_001034845.3	target 5' U CC GCUGC G 3' GGAGCCC GCCU CUGGGG UCUCGGG CGGG GACCUC miRNA 3' A A A 5'
	Homo sapiens Cdk5 and Abl enzyme substrate 1 (CABLES1), transcript variant 4, mRNA	NM_001256438.1	target 5' G G UCCACUAGC A 3' AGAG CCCUGCCUCUG GAG UCUC GGGACGGGAGAC CUC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens acid-labile subunit gene, complete cds	AF192554.1	target 5' C ACGUG GCGCACAG A 3' GAGCCC GCCU CUGGAG CUCGGG CGGG GACCUC miRNA 3' U A A A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens spectrin beta, erythrocytic (SPTB), transcript variant X1, mRNA	XM_024449699.1	target 5' G GAGGA GGCUCAGGAG A 3' AGAGCCUCG CCU CUGGAG UCUCGGGAC GGA GACCUC miRNA 3' G A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens pseudopodium enriched atypical kinase 1 (PEAK1), transcript variant X17, mRNA	XM_005254674.2	target 5' C U AGGAAUGGCCA G 3' AGGGCUCUGC CCU UGGAGU UCUCGGGACG GGA ACCUCA miRNA 3' G 5'
	Homo sapiens insulin like growth factor binding protein acid labile subunit (IGFALS), RefSeqGene on chromosome 16	NG_011778.1	target 5' C ACGUG GCGCACAG A 3' GAGCCC GCCU CUGGAG CUCGGG CGGG GACCUC miRNA 3' U A A A 5'

hsa-miR6779	Homo sapiens splA/ryanodine receptor domain and SOCS box containing 2 (SPSB2), RefSeqGene on chromosome 12	NG_013308.1	target 5' U GUCGCCCAGG G 3' GGAGUCUUGCUCU CUGGAGU miRNA 3' UCUCGGGACGGGA GACCUCA 5'
	Homo sapiens cytosolic phospholipase A2 beta (cPLA2 beta) precursor RNA, complete sequence	AF065216.1	target 5' G U UCA G 3' AG GCCCUGCCCUCUGG AGU miRNA 3' UC CGGGACGGGAGACC UCA 5'
	Homo sapiens mRNA for phospholipase A2, group IVB variant protein	AB209150.1	target 5' G U UCA G 3' AG GCCCUGCCCUCUGG AGU miRNA 3' UC CGGGACGGGAGACC UCA 5'
	Homo sapiens proteasome inhibitor subunit 1 (PSMF1), transcript variant 3, mRNA	NM_00132340 7.2	target 5' C CCCUCUCCUUCAGAA A A 3' AGAGCCCUGCCCUCU GGA GU miRNA 3' UCUCGGGACGGGAGA CCU CA 5'
	H.sapiens DRD2 gene, intron 2	X85812.1	target 5' C A GGACA A 3' AGGGCCCUGC CU CUGGGG miRNA 3' UCUCGGGACG GG GACCUC A 5'
	Homo sapiens diacylglycerol kinase delta (DGKD), transcript variant 3, mRNA	NM_00137725 9.1	target 5' G CG UCA G 3' GGAGCCC GU CCUCUGGGG miRNA 3' UCUCGGG CG GGAGACCUC A 5'
	PREDICTED: Homo sapiens G protein-coupled receptor 37 like 1 (GPR37L1), transcript variant X1, mRNA	XM_01151015 8.2	target 5' U GUUGCCCAGG A 3' GGAGUCUUGCUCU CUGGAGU miRNA 3' UCUCGGGACGGGA GACCUCA 5'
	Homo sapiens aldolase, fructose- bisphosphate A (ALDOA), RefSeqGene (LRG_1180) on chromosome 16	NG_008010.1	target 5' C C A 3' AGGG CCCUGCCCUCUGGGG miRNA 3' UCUC GGGACGGGAGACCUC A 5'
	Homo sapiens troponin T1, slow skeletal type (TNNT1), RefSeqGene (LRG_679) on chromosome 19	NG_011829.2	target 5' C C GCCCUCUCCGGG C 3' GGGCCCCU GCCC UCUGGAG miRNA 3' CUCGGGA CGGG AGACCUC A 5'
	Homo sapiens placental growth factor (PGF) gene, complete cds	JX512453.1	target 5' C AUGG CUUUUG G 3' AGGGCU CUGCCC UUGGAGU miRNA 3' UCUCGG GACGGG GACCUCA 5'

hsa-miR6779	Homo sapiens tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3 (TNFAIP3) gene, complete cds	AY248754.1	target 5' C U U C 3' GAG CCCUGCCCUCUGG AG CUC GGGACGGGAGACC UC miRNA 3' U A 5'
	Homo sapiens prolyl 3-hydroxylase 3 (P3H3), RefSeqGene on chromosome 12	NG_033740.1	target 5' C GG G C 3' AGAGCC GCCCUC GGGGU UCUCGG CGGGAG CCUCA miRNA 3' GA A 5'
	Homo sapiens syntaxin binding protein 2 (STXBP2), RefSeqGene (LRG_165) on chromosome 19	NG_016709.1	target 5' G CCCU G 3' AGAGCCCUGCCCUCUG GGG UCUCGGGACGGGAGAC CUC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens sodium-dependent multivitamin transporter (SMVT) gene, partial cds	AF116241.1	target 5' U C UUCC U 3' AG AGCCU UGCCUCUGGAGU UC UCGGG ACGGGAGACCUCA miRNA 3' 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR6779'un 6 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.28. hsa-miR6779 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR6779	Homo sapiens chromosome 6 butyrophilin (BT3.3) gene, complete cds	AH005866.2	target 5' U CAGUUGGUACAGAU A C 3' GGCU UCAUCACA CUGCUIU CCGA AGUAGUGU GACGAAA miRNA 3' C G 5'
	Homo sapiens WD repeat domain 54, mRNA (cDNA clone IMAGE:5245566), with apparent retained intron	BC032428.1	target 5' G AUUUGGCUCGCGG G 3' GGGCUUCAUCACACUU GCUU CCCCAAGUAGUGUGGA CGAA miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens RON variant 21 (RON) mRNA, partial cds, alternatively spliced	HQ908652.1	target 5' A GACGCC GGAU GG G 3' GGCU UCG UCGCACC GCUUU CCGA AGU AGUGUGG CGAAA miRNA 3' C A 5'
	Homo sapiens fidgetin like 1 (FIGNL1), RefSeqGene on chromosome 7	NG_051949.1	target 5' A A G 3' GGGCUUCA CAUAUCUGUUU CCCCAAGU GUGUGGACGAA miRNA 3' A A 5'
	Homo sapiens nebulin related anchoring protein (NRAP), transcript variant 1, mRNA	NM_006175.5	target 5' G A CCAGCCAUG A 3' GG GCUUU AUCACACCUGCUU CC CGAAG UAGUGUGGACGAA miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens macrophage stimulating 1 receptor (MST1R), transcript variant 3, mRNA	NM_001318913.2	target 5' A GACGCC GGAU GG G 3' GGCU UCG UCGCACC GCUUU CCGA AGU AGUGUGG CGAAA miRNA 3' C A 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR6732'un 1 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.29. hsa-miR6732 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR6732	Homo sapiens melanoma antigen mRNA, complete cds	AF172850.1	target 5' C CC UCCCCAUU C 3' UGA UGG GACAAGACAGGGUUC ACU ACC UUGUUCUGUCCCAAG miRNA 3' U C 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR548'in 25 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.30. hsa-miR548 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR548	Homo sapiens single-strand-selective monofunctional uracil-DNA glycosylase 1 pseudogene 1 (SMUG1P1) on chromosome 18	NG_022491.1	target 5' A U CC G 3' GC GAA AACUGCAGUUUUUG CG UUU UUGACGUCAAAAAAC miRNA 3' U CA 5'
	Homo sapiens integrin, alpha V (vitronectin receptor, alpha polypeptide, antigen CD51), mRNA (cDNA clone MGC:168054 IMAGE:9020431), complete cds	BC136442.1	target 5' G AAACUCAGAAACU A 3' GUGAAGG UAACUGCAGUUUUU CGUUUUC AUUGACGUCAAAAA miRNA 3' C 5'
	PREDICTED: Homo sapiens katanin catalytic subunit A1 like 1 (KATNAL1), transcript variant X3, mRNA	XM_024449424.1	target 5' U C 3' GCAAAAAGUAAUUGUGUUUUU CGUUUUCAUUGACGUCAAAAA miRNA 3' C 5'
	Homo sapiens MECT1/MAML2 fusion protein (MECT1/MAML2 fusion) mRNA, complete cds	AY040324.1	target 5' A A GAUGAAC A G 3' GCAGA AGUAAACUGCAGU UUUUG CGUUU UCAUUGACGUCA AAAAC miRNA 3' 5'
	Homo sapiens tetratricopeptide repeat domain 12 (TTC12), transcript variant 8, non-coding RNA	NR_165393.1	target 5' U C C 3' GCAAAA UAAUUGCAGUUUUUG CGUUUU AUUGACGUCAAAAAAC miRNA 3' C 5'
	Homo sapiens WAMTP1-MAML2 fusion protein mRNA, complete cds	AY186997.1	target 5' A A GAUGAAC A G 3' GCAGA AGUAAACUGCAGU UUUUG CGUUU UCAUUGACGUCA AAAAC miRNA 3' 5'

hsa-miR548	Homo sapiens zinc finger protein 184 (ZNF184), transcript variant 6, non-coding RNA	NR_14468 7.2	target 5' U C C 3' GCAAAAGUAAUUGC GUUUUUG miRNA 3' CGUUUUCAUUGACG CAAAAAC U 5'
	Homo sapiens mRNA for major histocompatibility complex, class II, DM beta precursor variant protein	AB209577 .1	target 5' U C 3' GCAAAAGUAAUUGCAGUUUUUG miRNA 3' CGUUUUCAUUGACGUCAAAAAC 5'
	Homo sapiens leptin (LEP), RefSeqGene on chromosome 7	NG_00745 0.1	target 5' A A 3' CAAAAGUAAUUGUGUUUUU miRNA 3' C GUUUUCAUUGACGUCAAAAA C 5'
	Homo sapiens transcription factor A, mitochondrial (TFAM), RefSeqGene on chromosome 10; nuclear gene for mitochondrial product	NG_05300 6.1	target 5' U C C 3' GCAAAAGUAAUUGUGGU UUUG miRNA 3' CGUUUUCAUUGACGUC A AAC 5'
	Homo sapiens CD164 gene, complete cds, alternatively spliced	AF299340 .1	target 5' U C C 3' GCAAAAGUAAUUGCAGUU UUG miRNA 3' CGUUUUCAUUGACGUC A AAC 5'
	Homo sapiens arginase 1 (ARG1), RefSeqGene on chromosome 6	NG_00708 6.2	target 5' U A 3' GCAAAAGUAAUUGCAGUUUUU miRNA 3' CGUUUUCAUUGACGUCAAAAA C 5'
	Homo sapiens glutamyl aminopeptidase (aminopeptidase A) pseudogene (LOC646797) on chromosome 11	NG_00595 0.4	target 5' U A 3' GCAAAAGUAAUUGCGUUUUUG miRNA 3' CGUUUUCAUUGACGUCAAAAAC 5'
	Homo sapiens glucose-6-phosphatase catalytic subunit 2 (G6PC2), RefSeqGene on chromosome 2	NG_01168 2.1	target 5' U C 3' GCAAAAGUAAUUGCGUUUUUG miRNA 3' CGUUUUCAUUGACGUCAAAAAC 5'
	Homo sapiens gap junction protein beta 3 (GJB3), RefSeqGene on chromosome 1	NG_00830 9.1	target 5' U A 3' GCAAAAGUAAUUGCGUUUUU miRNA 3' CGUUUUCAUUGACGUCAAAAA C 5'
	Homo sapiens ubiquilin 2 (UBQLN2), RefSeqGene (LRG_665) on chromosome X	NG_01624 9.1	target 5' U C 3' GCAAAAGUAAUUGCGUUUUUG miRNA 3' CGUUUUCAUUGACGUCAAAAAC 5'
	PREDICTED: Homo sapiens katanin catalytic subunit A1 like 1 (KATNAL1), transcript variant X7, mRNA	XM_01702 0793.2	target 5' U C 3' GCAAAAGUAAUUGUGUUUUU miRNA 3' CGUUUUCAUUGACGUCAAAAA C 5'
	Homo sapiens mastermind like transcriptional coactivator 2 (MAML2), mRNA	NM_03242 7.4	target 5' A A GAUGAACA G 3' GCAGA AGUACUGCAGU UUUUG miRNA 3' CGUUU UCAUUGACGUCA AAAAC 5'
	H.sapiens HLA-DMB gene	X76776.1	target 5' U C 3' GCAAAAGUAAUUGCAGUUUUUG miRNA 3' CGUUUUCAUUGACGUCAAAAAC 5'

hsa-miR548	PREDICTED: Homo sapiens inflammation and lipid regulator with UBA-like and NBR1-like domains (ILRUN), transcript variant X1, misc_RNA	XR_92630 0.3	target 5' U U U C 3' GUAAG UAACUGCA UUUUUG CGUUUUC AUUGACGU AAAAAC miRNA 3' C 5'
	Homo sapiens cell division cycle 27 (CDC27), transcript variant 8, mRNA	NM_00135 3050.2	target 5' U U C 3' GCA AAGUAAUUGUGUUUUUG CGU UUCAUUGACGUCAAAAC miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens ankyrin repeat and EF-hand domain containing 1 (ANKEF1), transcript variant 3, mRNA	NM_00130 3472.2	target 5' U C 3' GCAAAAGUAAUUGUGUUUUUG CGUUUUCAUUGACGUCAAAAC miRNA 3' 5'
	Homo sapiens leucine rich repeat containing 55 (LRRC55), mRNA	NM_00100 5210.4	target 5' U C 3' GCAAAAGUAAUUGCGUUUUUG CGUUUUCAUUGACGUCAAAAC miRNA 3' 5'
	Homo sapiens CD164 molecule, sialomucin, mRNA (cDNA clone IMAGE:4838910)	BC040317 .1	target 5' U C C 3' GCAAAAGUAAUUGCAGUU UUG CGUUUUCAUUGACGUCAA AAC miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein gene, complete cds	AF283835 .1	target 5' U C 3' GCAAAAGUAAUUGCGUUUUUG CGUUUUCAUUGACGUCAAAAC miRNA 3' 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR760'ın 11 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.31. hsa-miR760 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR760	Homo sapiens UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 8 (B3GNT8), transcript variant 1, mRNA	NM_00138 5648.2	target 5' U GAGC C 3' GGCGG CAGACCCAGAGCU UUGCU GUCUGGGUCUCGA miRNA 3' U U 5'
	PREDICTED: Homo sapiens antizyme inhibitor 2 (AZIN2), transcript variant X12, mRNA	XM_01700 0174.1	target 5' C U UU A U 3' AACG CAG GCCUA GAGCUG UUGC GUC UGGGU CUCGAU miRNA 3' U U 5'
	Homo sapiens ubiquitin-associated protein (NAG20) mRNA, complete cds	AF222043 .2	target 5' G G C U C 3' GGA GG CAGACUCAG GCUG UUU CU GUCUGGGUC CGAU miRNA 3' G U 5'
	Homo sapiens glycoside hydrolase family 78 alpha-L-rhamnosidase C mRNA, complete cds	MH674096 .1	target 5' U UGCUAUGACCGCU CC C 3' GGACGG CAGACCCAGA GCU UUUGCU GUCUGGGUCU CGA miRNA 3' U 5'

hsa-miR760	Homo sapiens ferritin light chain (FTL), RefSeqGene on chromosome 19	NG_00815 2.1	target 5' C U GU G G 3' AGGC GG GGCCCGGA GCUG UUUG CU CUGGGUCU CGAU miRNA 3' GU 5'
	Homo sapiens desmoglein 3 (DSG3), mRNA	NM_00194 4.3	target 5' C G UG G C 3' AG GACAG UCA GAGCUG UU CUGUC GGU CUCGAU miRNA 3' U G UG 5'
	Homo sapiens HLA-B gene for MHC class I antigen, allele HLA-B*07:02:01:NEW	LR899195 .1	target 5' C U C 3' AGCGACAG GCCCAGGGCU UUUCUGUC UGGGUCUCGA miRNA 3' U U 5'
	Homo sapiens acyl-CoA binding domain containing 5 (ACBD5), transcript variant 10, mRNA	NM_00135 2570.1	target 5' U UC U 3' GGGCGACAGACCCAGA CUG UUUGCUGUCUGGGUCU GAU miRNA 3' C 5'
	Homo sapiens kinesin family member 22 (KIF22), RefSeqGene on chromosome 16	NG_03205 5.1	target 5' C CCA U 3' AAAC GCAGACCCAGAGCU UUUG UGUCUGGGUCUCGA miRNA 3' C U 5'
	Homo sapiens acetyl-CoA acyltransferase 1 (ACAA1), RefSeqGene on chromosome 3	NG_02322 5.1	target 5' U UG UCAGGGACA G 3' GAGCG GGACCC GGAGCUG UUUGC UCUGGG UCUCGAU miRNA 3' 3' UG 5'
	Homo sapiens steroidogenic acute regulatory protein (STAR), RefSeqGene on chromosome 8; nuclear gene for mitochondrial product	NG_01182 7.1	target 5' C G C 3' AAUGA CAGACCCAGAGCU UUGCU GUCUGGGUCUCGA miRNA 3' U U 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR505'in 8 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.32. hsa-miR505 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-505	Homo sapiens serine/threonine-protein kinase RIO3 (RIOK3) gene, complete cds	EF445025.1	target 5' C UA GUG GCCG U 3' ACAUU AAGACU UCA GGCGCAG UGUAG UUCUGA AGU CCGUGUU miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens SRCAP mRNA for helicase SRCAP, partial cds, clone: HP07840-RBd38B02	AB621816.1	target 5' A CGCUGUCUCUAUGAU A 3' GCGUCA GACUUCAUGGCACAG UGUAGUU CUGAAGUACCGUGUU miRNA 3' 5'

hsa-505	Homo sapiens cell adhesion associated, oncogene regulated (CDON), transcript variant 3, mRNA	NM_001378964.1	target 5' U CAUCUU GA C A 3' GCAUC GGGCU UCAUG CACAG UGUAG UCUGA AGUAC GUGUU miRNA 3' U C 5'
	Human CHL1-related helicase (CHLR1) mRNA, complete cds	U33833.1	target 5' C CAGG G C 3' CAUC AAGACUUCAUGGCA AG GUAG UUCUGAAGUACCGU UU miRNA 3' U G 5'
	PREDICTED: Homo sapiens cell adhesion associated, oncogene regulated (CDON), transcript variant X1, mRNA	XM_011542862.3	target 5' U CAUCUU GA C A 3' GCAUC GGGCU UCAUG CACAG UGUAG UCUGA AGUAC GUGUU miRNA 3' U C 5'
	PREDICTED: Homo sapiens DEAD/H-box helicase 11 (DDX11), transcript variant X33, misc_RNA	XR_002957297.1	target 5' C CAGG G C 3' CAUC AAGACUUCAUGGCA AG GUAG UUCUGAAGUACCGU UU miRNA 3' U G 5'
	Homo sapiens Snf2-related CREBBP activator protein, mRNA (cDNA clone MGC:166919 IMAGE:8860121), complete cds	BC159099.1	target 5' A CGCUGUCUCUAUGAU A 3' GCGUCA GACUUCAUGGCACAG UGUAGUU CUGAAGUACCGUGUU miRNA 3' 5'
	Homo sapiens DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 11 (CHL1-like helicase homolog, S. cerevisiae), mRNA (cDNA clone IMAGE:3451006), containing frame-shift errors	BC011264.1	target 5' C CAGG G C 3' CAUC AAGACUUCAUGGCA AG GUAG UUCUGAAGUACCGU UU miRNA 3' U G 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR3156'nın 27 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.33. hsa-miR3156 dizisinin hedef genleri

miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR3156	PREDICTED: Homo sapiens ERBB receptor feedback inhibitor 1 (ERRFI1), transcript variant X1, mRNA	XM_006710697.3	target 5' C C UGGAGG C 3' GGAGU UCUGGGA GAGAGGC CUUUA AGACCUU UUCUUCG miRNA 3' U U 5'
	Homo sapiens mRNA for Niemann-Pick disease, type C1 variant protein	AB209048.1	target 5' U CUCC G C U 3' GGGA UGU UGGGAAGGA GC UCUU AUA ACCUUUUUCU CG miRNA 3' U G U 5'
	Homo sapiens tubulin tyrosine ligase like 5 (TTLL5), mRNA	NM_015072.5	target 5' G UUGC AG A 3' GGGGAU CUGGGA GAGAAGU UCUUUA GACCUU UUCUUCG miRNA 3' UA 5'
	Homo sapiens ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 5, mRNA (cDNA clone IMAGE:40148179), complete cds	BC142670.1	target 5' U GA ACC A 3' AGAAGUGU GGGAGAGA AGC UCUUUAUA CCUUUUCU UCG miRNA 3' GA 5'
	Homo sapiens stromal interaction molecule 1 (STIM1), transcript variant 1, mRNA	NM_001277961.3	target 5' G GUCC U 3' AGAAG AUCUGGAAAAGAAGC UCUUU UAGACCUUUUCUUCG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens collagen type XXI alpha 1 chain (COL21A1), transcript variant 1, mRNA	NM_030820.4	target 5' U AUAU A 3' GGAAA UCUGGAAAAGAAG UCUUU AGACCUUUUCUUC miRNA 3' AU G 5'
	Homo sapiens poly (ADP-ribose) polymerase family, member 8, mRNA (cDNA clone MGC:87748 IMAGE:5226828), complete cds	BC075801.1	target 5' G AUGACACAAGCACC AUC A 3' AGAA AUAUCUGGAA AAGAAGC UCUU UAUAGACCUU UUCUUCG miRNA 5' 3'
	Homo sapiens lysine demethylase 1A (KDM1A), transcript variant 3, mRNA	NM_001363654.2	target 5' G UGU A G 3' AGA UAUCUGGGAAG AGGC UCU AUAGACCUUUU UUCG miRNA 3' UU C 5'
	H.sapiens erm gene, exon 13	X96375.1	target 5' U UAU CCC U 3' GAG UAUCUGGAGAA AAGC CUU AUAGACCUUUU UUCG miRNA 3' U U C 5'
	Homo sapiens cell division cycle associated 7 (CDCA7), transcript variant 2, mRNA	NM_145810.3	target 5' A C AUUAU U U 3' AGAG UAUCUGGAG GAG AAGC UCUU AUAGACCUU UUC UUCG miRNA 3' U 5'

hsa-miR3156	Homo sapiens interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2, mRNA (cDNA clone IMAGE:3838493), partial cds	BC00598 7.1	target 5' G GC C 3' AGAAG UCUGGAAAAGAAGC UCUUU AGACCUUUUCUUCG miRNA 3' AU 5'
	Homo sapiens reversion inducing cysteine rich protein with kazal motifs (RECK), transcript variant 4, mRNA	NM_0013 16347.2	target 5' C A G 3' AGAGG AUCUGGAAAAGAAG UCUUU UAGACCUUUUCUUC miRNA 3' A G 5'
	Homo sapiens telomerase reverse transcriptase (TERT) gene, partial cds	AF12194 8.1	target 5' U G UUUGC A 3' GAAGUGU UGGGGA AGAAGC CUUUUAU ACCUUU UCUUCG miRNA 3' U G 5'
	PREDICTED: Homo sapiens neurotrophic receptor tyrosine kinase 3 (NTRK3), transcript variant X3, misc_RNA	XR_0017 51292.2	target 5' U A CGACUGUAAGCCAGG A 3' GAAGUGUCUG GA AGGGGAGC CUUUUAUAGAC CU UUUCUUCG miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens cyclin dependent kinase 2 (CDK2), RefSeqGene on chromosome 12	NG_0340 14.1	target 5' G AUCCAG A 3' AGAGGUG CUGGAAAGGAGG UCUUUAU GACCUUUUCUUC miRNA 3' A G 5'
	Homo sapiens kelch like family member 9 (KLHL9), RefSeqGene on chromosome 9	NG_0512 40.1	target 5' C UG C ACUAGGCUUUUCCG G 3' G GUAU CUGGG GAAGGAGC C UUAU GACCU UUUCUUCG miRNA 3' U UU 5'
	Homo sapiens glutathione peroxidase 4 (GPX4), RefSeqGene on chromosome 19	NG_0506 21.1	target 5' A GGGC GU CCA A 3' AGAAA AUCUGGA AAAGA AGC UCUUU UAGACCU UUUCU UCG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens phospholipase A2, group IIA (platelets, synovial fluid) (PLA2G2A) gene, complete cds	AY46211 4.1	target 5' C C GA A 3' AGAAA AU GGAAGAGGAGC UCUUU UA CCUUUUCUUCG miRNA 3' A GA 5'
	Homo sapiens mRNA for myosin heavy chain (MYO18B gene)	AJ31093 1.2	target 5' U CCCUGG G 3' GGAGA AUCUGGAAAAGAAG UCUUU UAGACCUUUUCUUC miRNA 3' A G 5'
	Homo sapiens gene for cystatin A, complete cds	AB00777 4.3	target 5' U GG A AUU U G 3' AGAA GUGUCUG GGA AAG GAGC UCUU UAUAGAC CUU UUC UUCG miRNA 3' 5'
	Homo sapiens BICRA like chromatin remodeling complex associated protein (BICRAL), transcript variant 2, mRNA	NM_0153 49.3	target 5' A GGCC ACUGAACAGACAU C A 3' AGA AAUAUC UGG AGAAGAGGC UCU UUAUAG ACC UUUCUUCG miRNA 5' 3'
	PREDICTED: Homo sapiens ankyrin repeat domain 36 (ANKRD36), transcript variant X39, mRNA	XM_0170 04046.1	target 5' G A CAGUGUCUUCUC A 3' AGAAA AUCUGGGA AGAAGC UCUUU UAGACCUU UCUUCG miRNA 3' A U 5'
	PREDICTED: Homo sapiens glutamate-cysteine ligase modifier	XM_0170 01057.2	target 5' G UA A U A 3' AGA AAUAUCUGGAAAA G GGC UCU UUAUAGACCUUUU C UCG miRNA 3' U 5'

hsa-miR3156	subunit (GCLM), transcript variant X2, mRNA		
	Homo sapiens diphthamide biosynthesis 1 (DPH1), RefSeqGene on chromosome 17	NG_0519 46.1	target 5' C A AUU U 3' AGAGA GUCUG GAGAAGGAGC UCUUU UAGAC CUUUUCUUCG miRNA 3' A 5'
	Homo sapiens thymidine kinase 1 (TK1), RefSeqGene on chromosome 17	NG_0519 62.1	target 5' U C CCU U 3' GGAAAU UCUGGAAAA GAAGC UCUUUA AGACCUUUU CUUCG miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens neurotrophic receptor tyrosine kinase 3 (NTRK3), transcript variant 7, mRNA	NM_0013 75810.1	target 5' U A CGACUGUAAGCCAGG A 3' GAAGUGUCUG GA AGGGGAGC CUUUUAUAGAC CU UUUCUUCG miRNA 3' U 5'
	Homo sapiens ovca1-like gene, partial sequence; and ovca2 gene, complete cds	AF33532 1.1	target 5' C A AUU U 3' AGAGA GUCUG GAGAAGGAGC UCUUU UAGAC CUUUUCUUCG miRNA 3' A 5'

ZFAT-AS1 genine ait tanımlanan hsa-miR4661'in 1 hedef geninin olduğu belirlendi.

Tablo 4.34. hsa-miR4661 dizisinin hedef genleri

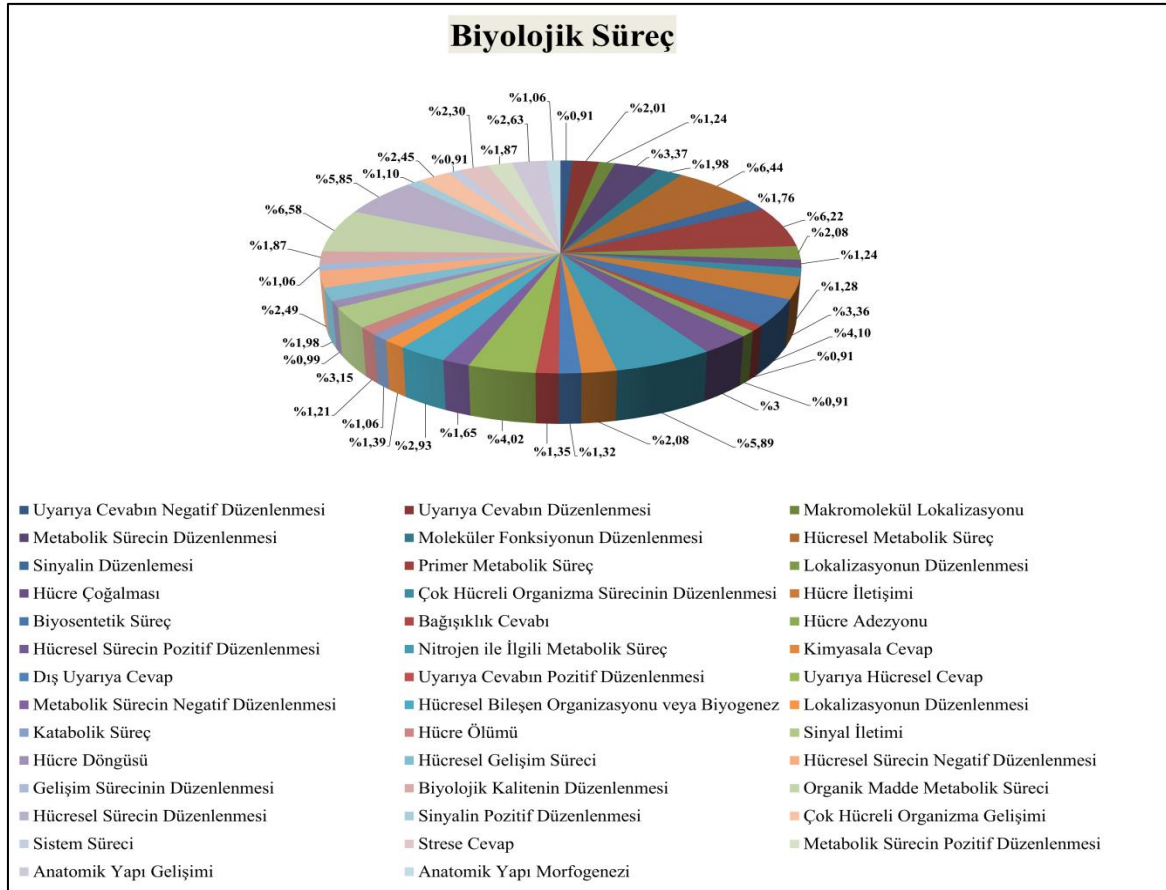
miRNA	İşlevi	Aksesyon numarası	RNA-hybrid sonucu
hsa-miR4661	Homo sapiens coiled-coil serine rich protein 1 (CCSER1), transcript variant X8	XM_011531943 .2	target 5' U A U 3' UAAUUGCUC GUGCAUUCUCAG GUAAACGAG CACGUAGGAGUC miRNA 3' A 5'

ZFAT-AS1 genine ait dizilerin hedef genlerinin biyolojik süreçleri içerisinde; uyarıya cevabın negatif düzenlenmesi (%0,91), uyarıya cevabın düzenlenmesi (%2,01), makromolekül lokalizasyonu (%1,24), metabolik sürecin düzenlenmesi (%3,37), moleküler fonksiyonun düzenlenmesi (%1,98), hücre metabolik süreç (%6,44), sinyalin düzenlenmesi (%1,76), primer metabolik süreç (%6,22), lokalizasyonun düzenlenmesi (%2,08), hücre çoğalması (%1,24), çok hücreli organizma sürecinin düzenlenmesi (%1,28), hücre iletişimi (%3,36), biyosentetik süreç (%4,10), bağışıklık cevabı (%0,91), hücre adezyonu (%0,91), hücre metabolik sürecin pozitif düzenlenmesi (%3), nitrojen ile ilgili metabolik süreç (%5,89), kimyasala cevap (%2,08), dış uyarıya cevap (%1,32), uyarıya cevabın pozitif düzenlenmesi (%1,35), uyarıya hücre metabolik cevap (%4,02), metabolik sürecin negatif düzenlenmesi (%1,65), hücre metabolik bileşen organizasyonu veya biyogenez (%2,93),

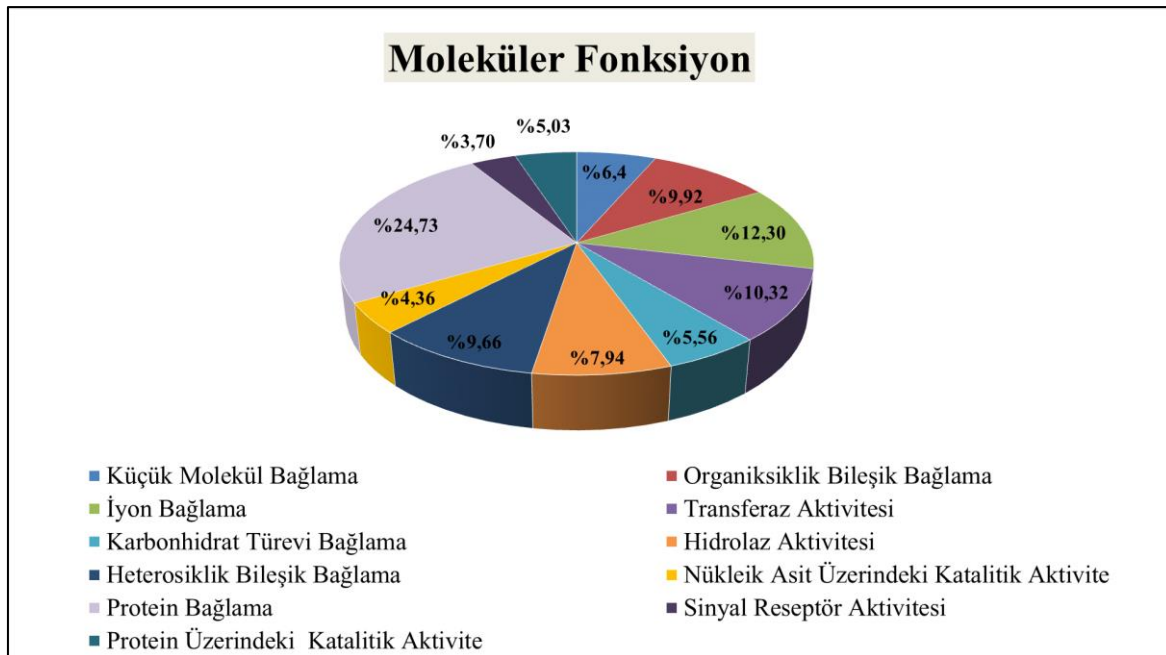
lokalizasyonun düzenlenmesi (%1,39), katabolik süreç (%1,06), hücre ölümü (%1,21), sinyal iletimi (%3,15), hücre döngüsü (%0,99), hücresel gelişim süreci (%1,98), hücresel sürecin negatif düzenlenmesi (%2,49), gelişim sürecinin düzenlenmesi (%1,06), biyolojik kalitenin düzenlenmesi (%1,87), organik madde metabolik süreci (%6,58), hücresel sürecin düzenlenmesi (%5,85), sinyalin pozitif düzenlenmesi (%1,10), çok hücreli organizma gelişimi (%2,45), sistem süreci (%0,91), strese cevap (%2,30), metabolik sürecin pozitif düzenlenmesi (%1,87), anatomik yapı gelişimi (%2,63) ve anatomik yapı morfogenezi (%1,06) yer aldığı görüldü (Şekil 4.89).

Bu genlerin moleküler fonksiyonlarının; küçük molekül bağlama (%6,48), organiksiklik bileşik bağlama (%9,92), iyon bağlama (%12,30), transferaz aktivitesi (%10,32), karbonhidrat türevi bağlama (%5,56), hidrolaz aktivitesi (%7,94), heterosiklik bileşik bağlama (%9,66), nükleik asit üzerindeki katalitik aktivite (%4,36), protein bağlama (%24,73), sinyal reseptör aktivitesi (%3,70) ve protein üzerindeki katalitik aktivite (%5,03) olmak üzere 11 farklı sınıfa ayrıldığı gözlemlendi (Şekil 4.90).

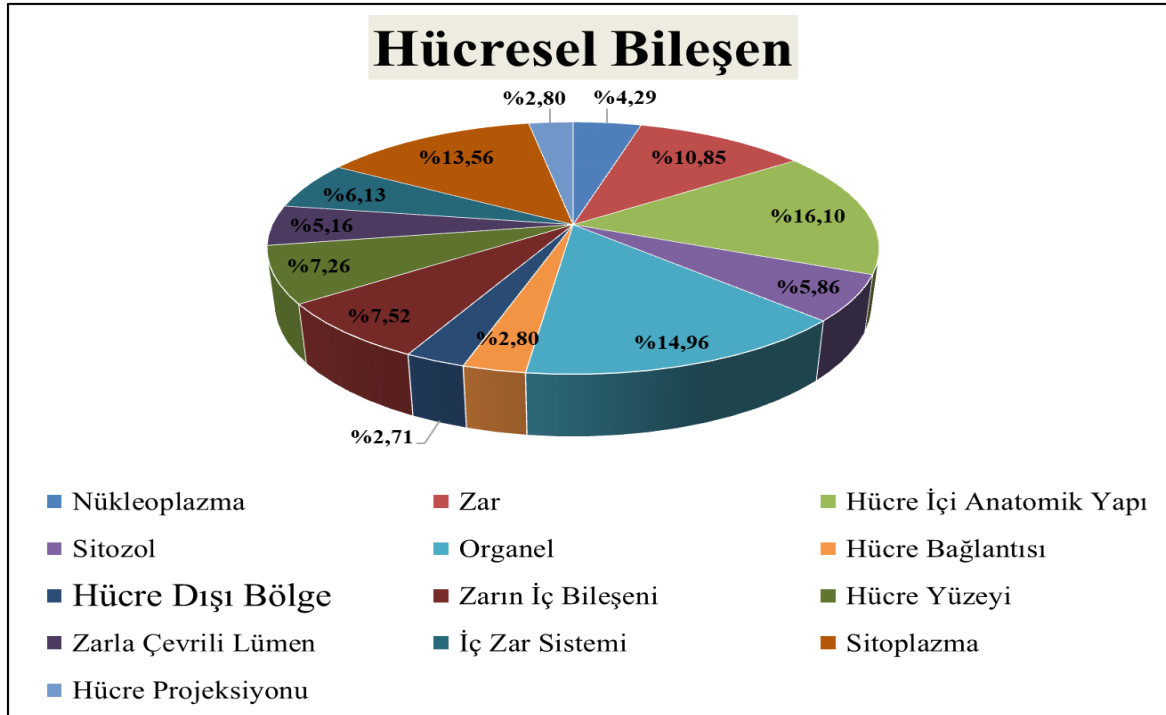
Hedef genlerin hücresel bileşenler ile ilgili fonksiyonları incelendiğinde ise bu genlerin nükleoplazma (%4,29), zar (%10,85), hücre içi anatomik yapı (%16,10), sitozol (%5,86), organel (%14,96), hücre bağlantısı (%2,80), hücre dışı bölge (%2,71), zarın iç bileşeni (%7,52), hücre yüzeyi (%7,26), zarla çevrili lümen (%5,16), iç zar sistemi (%6,13), sitoplazma (%13,56) ve hücre projeksiyonu (%2,80) ile ilgili yapılarda rol oynadıkları belirlendi (Şekil 4.91).



Şekil 4.89. ZFAT-AS1 miRNA dizilerinin hedef genlerinin biyolojik süreçleri

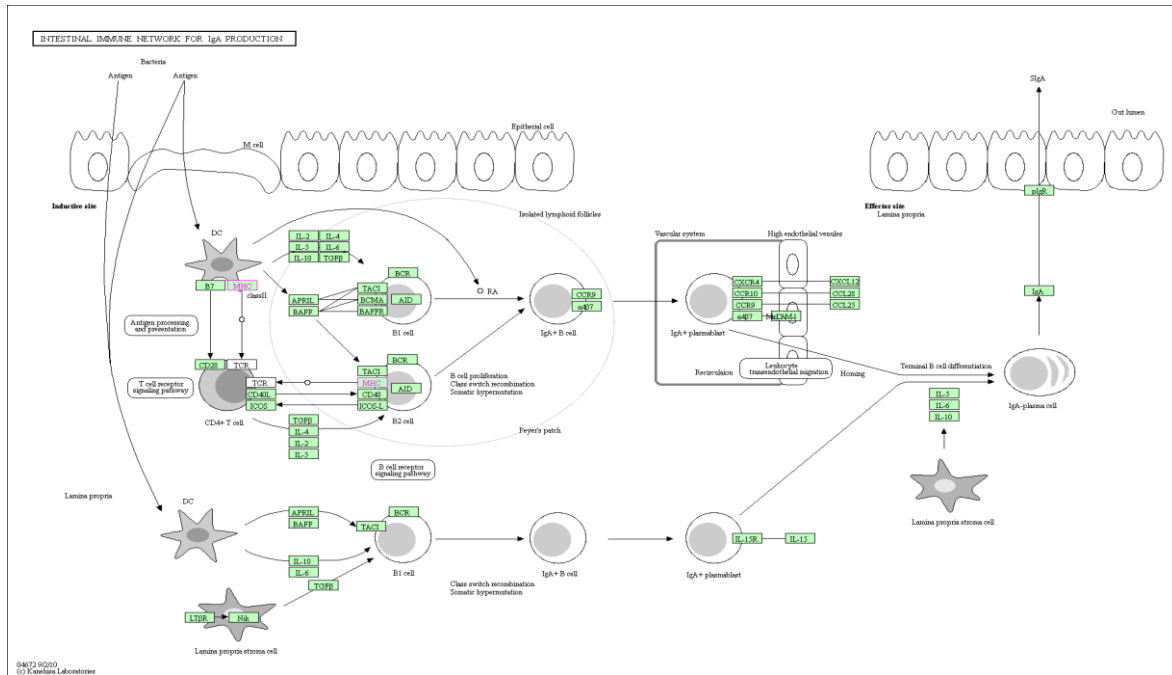


Şekil 4.90. ZFAT-AS1 miRNA dizilerinin hedef genlerinin moleküler fonksiyonları

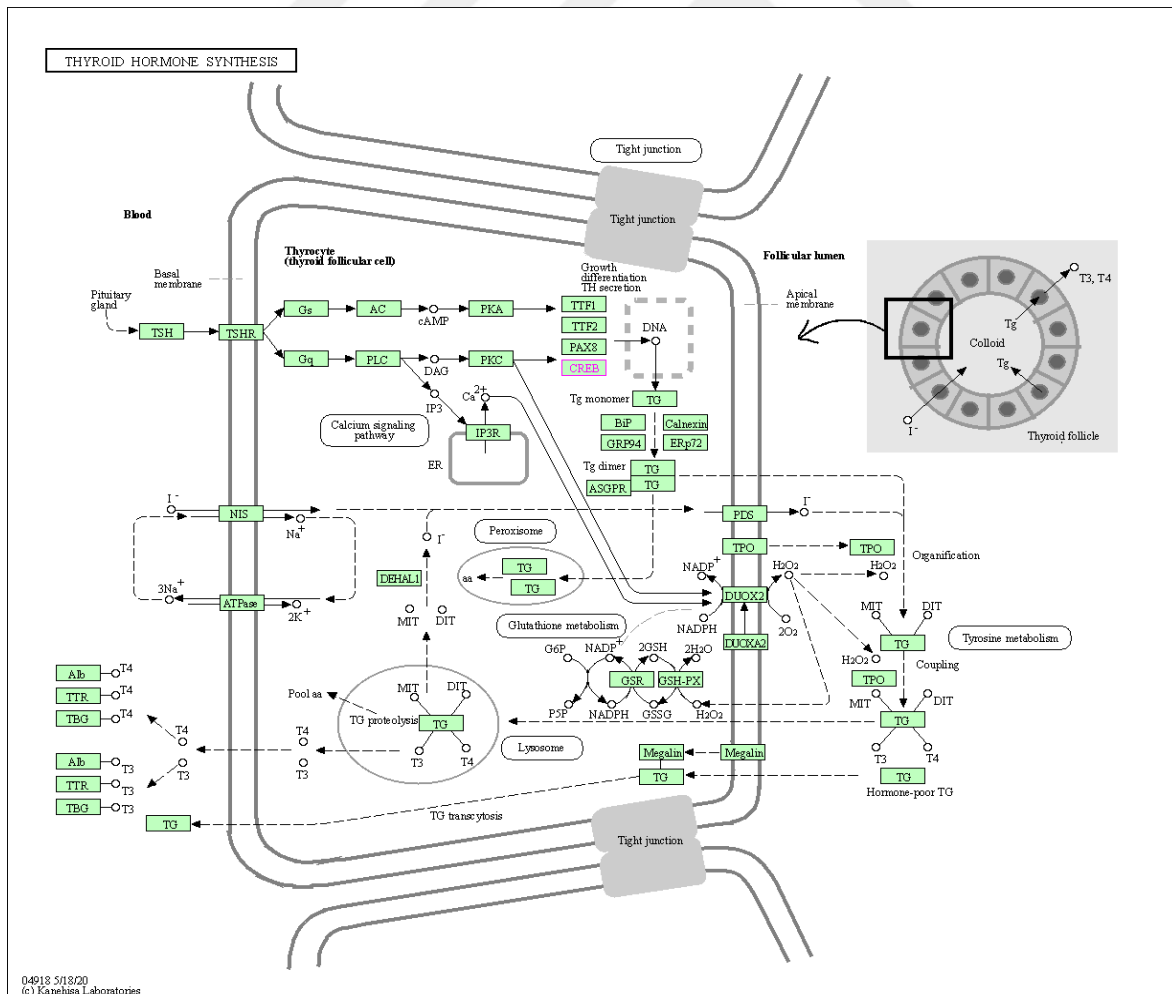


Şekil 4.91. ZFAT-AS1 miRNA dizilerinin hedef genlerinin etkilediği hücresel bileşenler

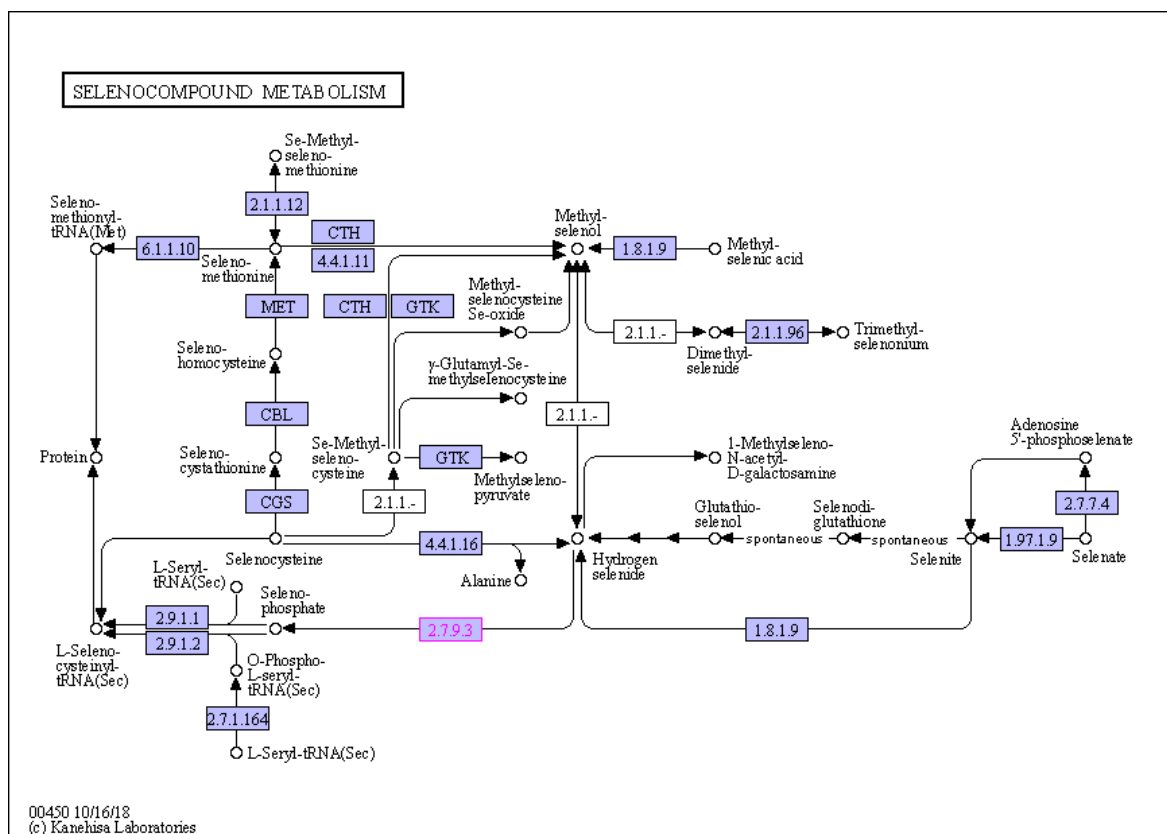
GO analizlerinden sonra gerçekleştirilen KEGG analizleri ile ZFAT-AS1 miRNA dizilerinin hedef genlerin rol oynadığı metabolik yollar belirlendi. Bu yollar; tirozin metabolizması (Şekil 4.92), nötrofil hücre dışı kapan oluşumu (Şekil 4.93), bağırsak bağışıklık ağında IgA üretimi (Şekil 4.94), tiroid hormonu sentezi (Şekil 4.95), selenobileşik metabolizması (Şekil 4.96), sitokrom P450 aracılı ksenobiyotiklerin metabolizması (Şekil 4.97), ilaç metabolizması-diğer enzimler (Şekil 4.98), MAPK sinyal yolağı (Şekil 4.99), kalsiyum sinyal yolağı (Şekil 4.100), PI3K-AKT sinyal yolağı (Şekil 4.101), AMPK sinyal yolağı (Şekil 4.102), TGF-beta sinyal yolağı (Şekil 4.103), antijen işleme ve antijen sunma (Şekil 4.104), Toll-benzeri reseptör yolağı (Şekil 4.105), IL-17 sinyal yolağı (Şekil 4.106), Th1 ve Th2 hücre farklılaşması (Şekil 4.107), Th17 hücre farklılaşması (Şekil 4.108), T hücre reseptör sinyal yolağı (Şekil 4.109), B hücre reseptör sinyal yolağı (Şekil 4.110), Fc epsilon RI sinyal yolağı (Şekil 4.111), uzun süreli depresyon (Şekil 4.112), tiroid hormonu sentez yolağı (Şekil 4.113), toksoplazma (Şekil 4.114), tiroid kanseri (Şekil 4.115), oimmün tiroid hastalığı (Şekil 4.116), koronavirüs hastalığı (Şekil 4.117) ve sistemik hastalıklarda nörodejenerasyon yolları (Şekil 4.118) de gösterilmektedir.



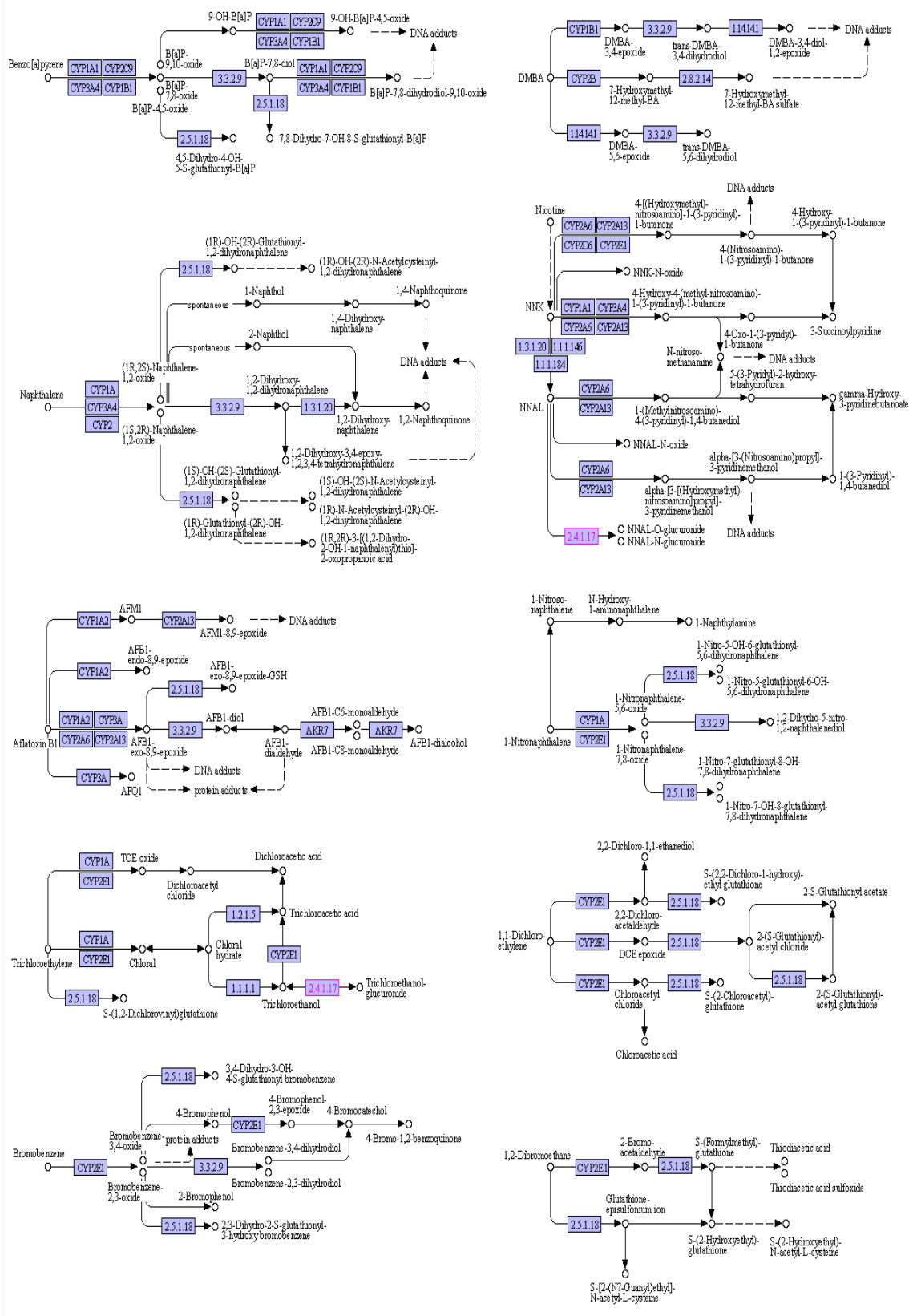
Şekil 4.94. Bağırsak bağışıklık ağında IgA üretimi



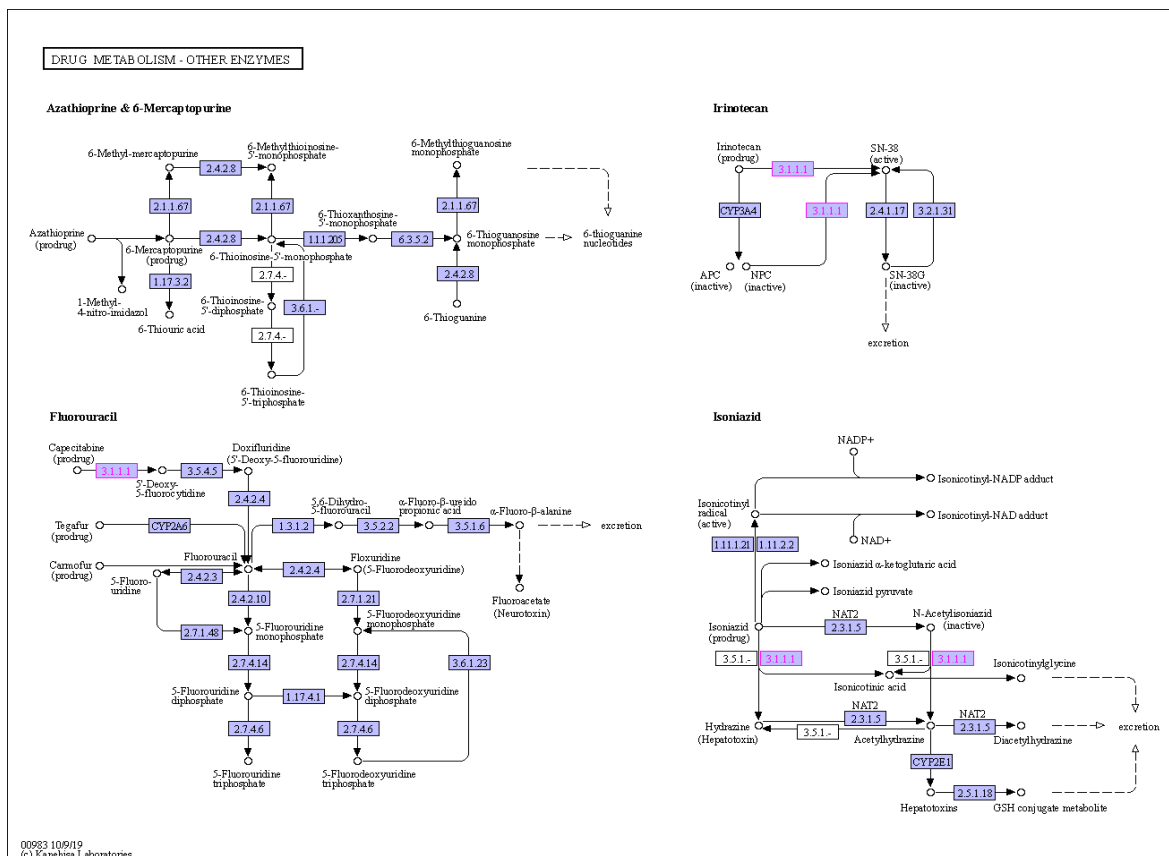
Şekil 4.95. Tiroid hormonu sentezi



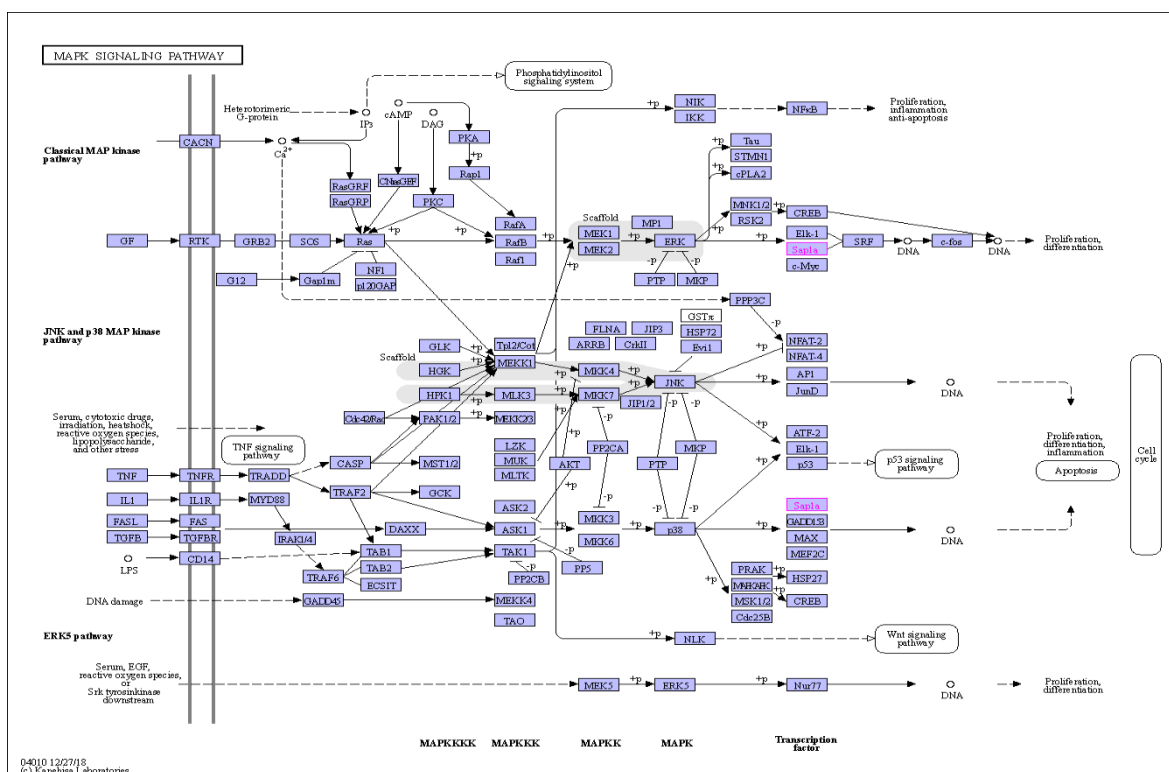
Şekil 4.96. Selenobileşik metabolizması



Şekil 4.97. Sitokrom P450 aracılı ksenobiyotiklerin metabolizması



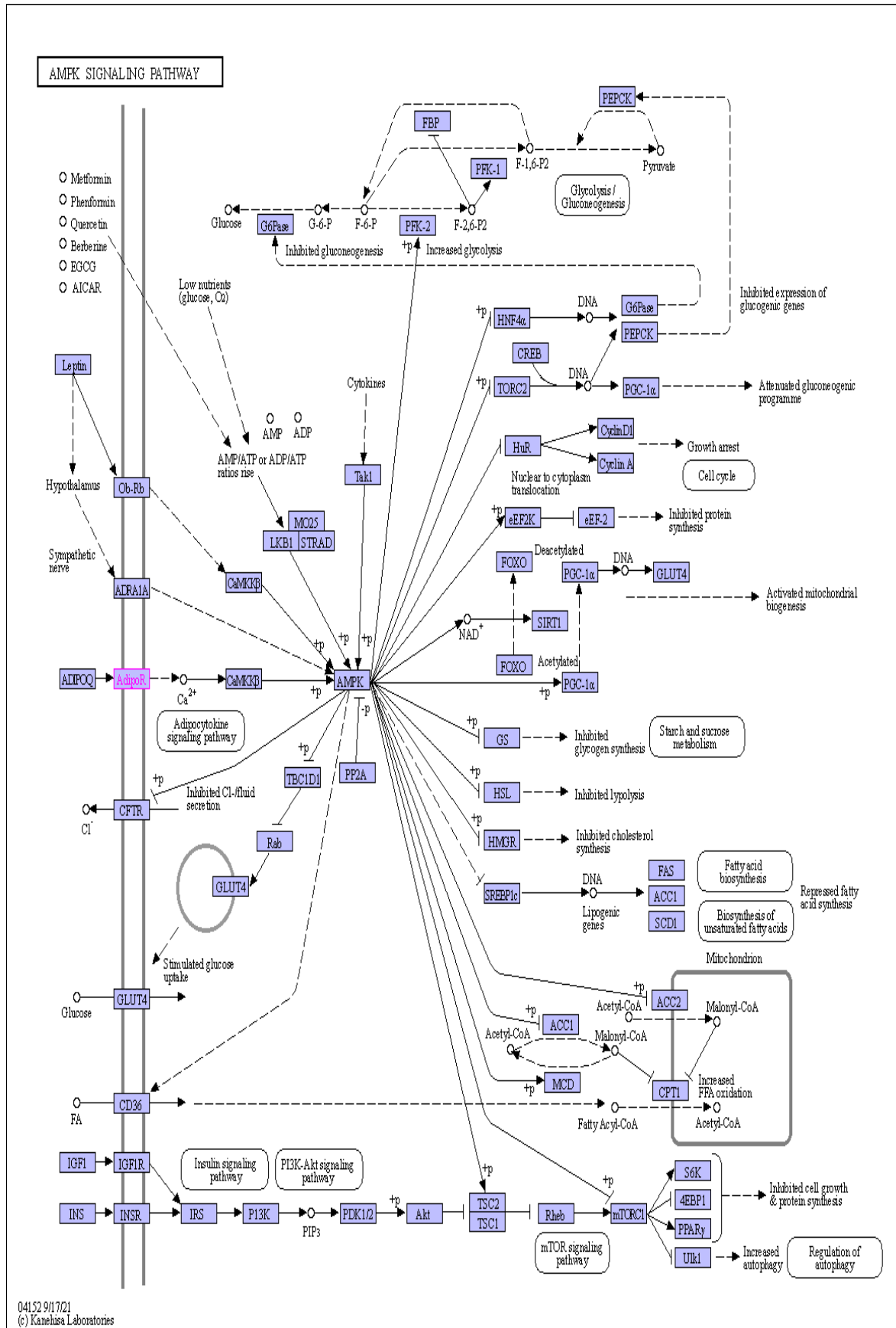
Şekil 4.98. İlaç metabolizması-diğer enzimler



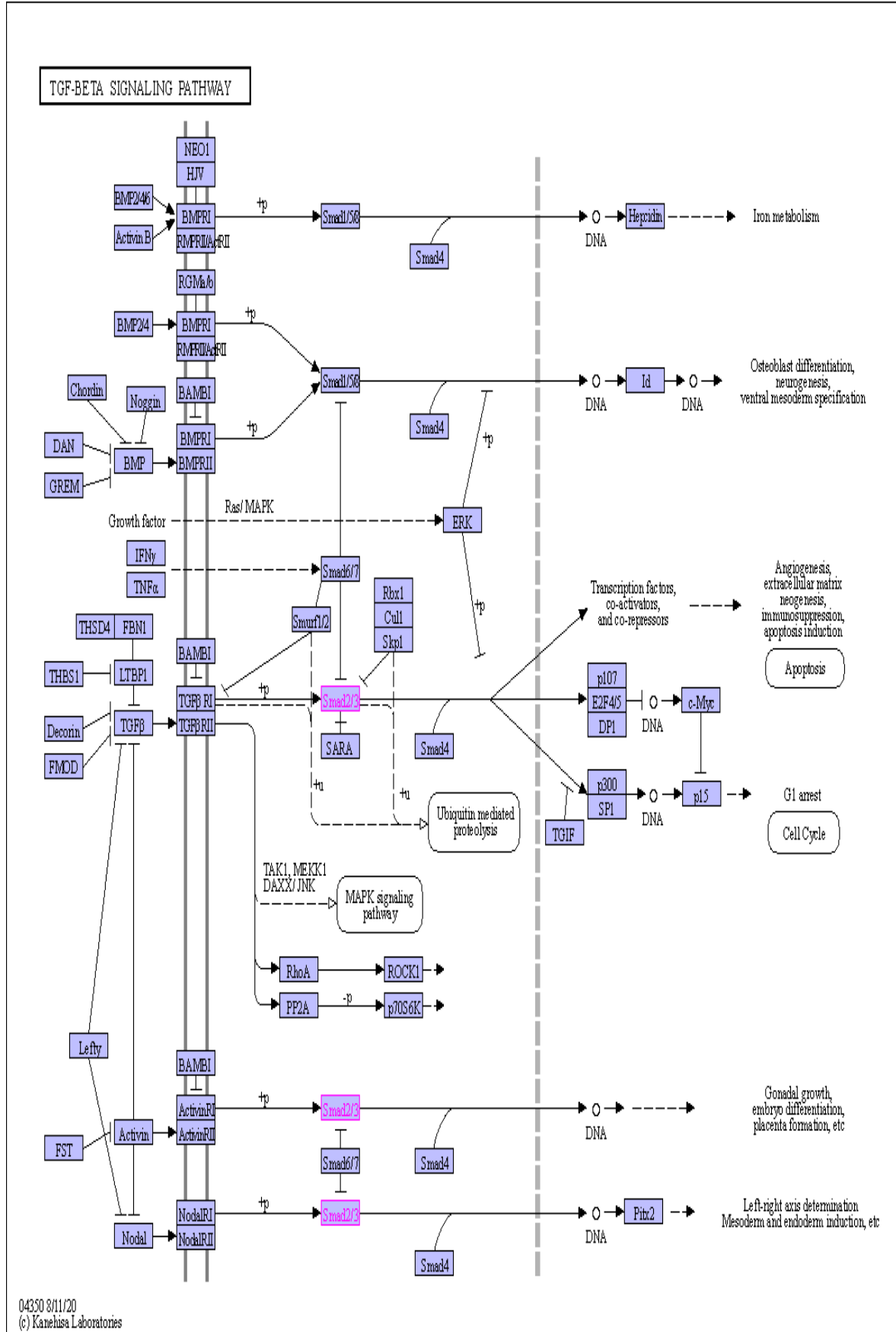
Şekil 4.99. MAPK sinyal yolağı

[illegible]

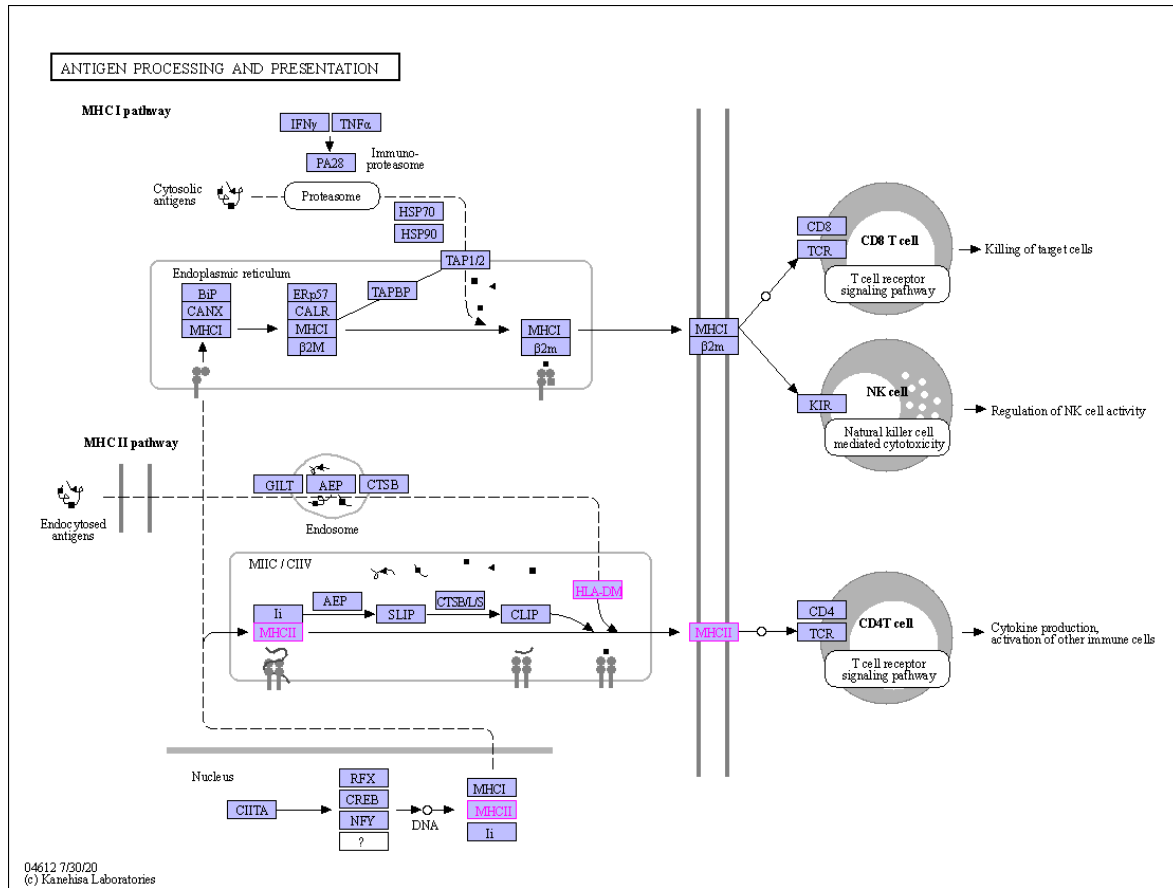
Şekil 4.101. PI3K-AKT sinyal yolağı



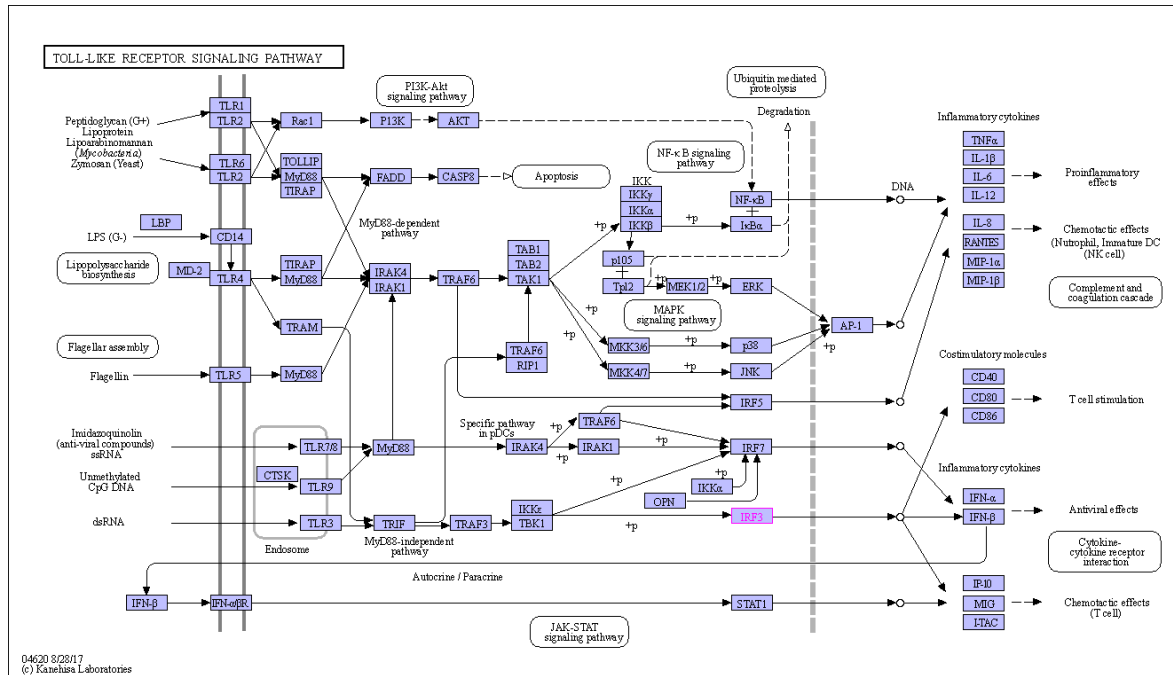
Şekil 4.102. AMPK sinyal yolağı



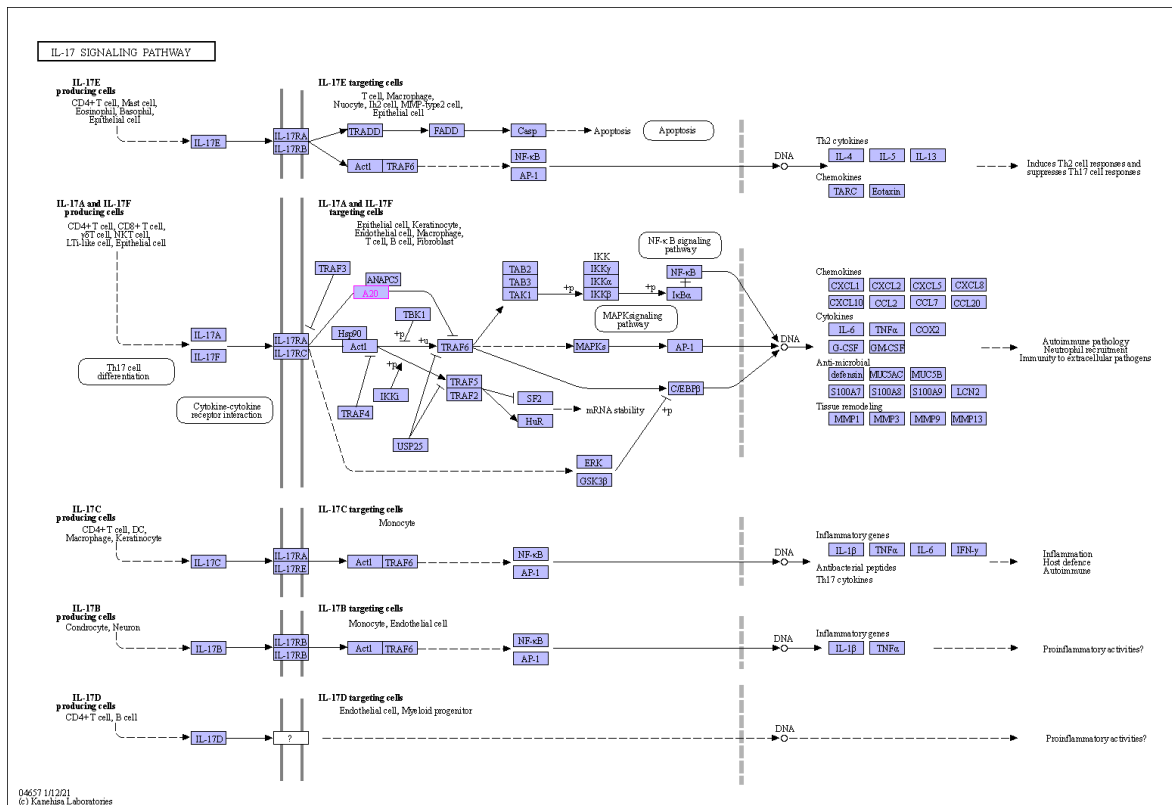
Şekil 4.103. TGF-beta sinyal yolağı



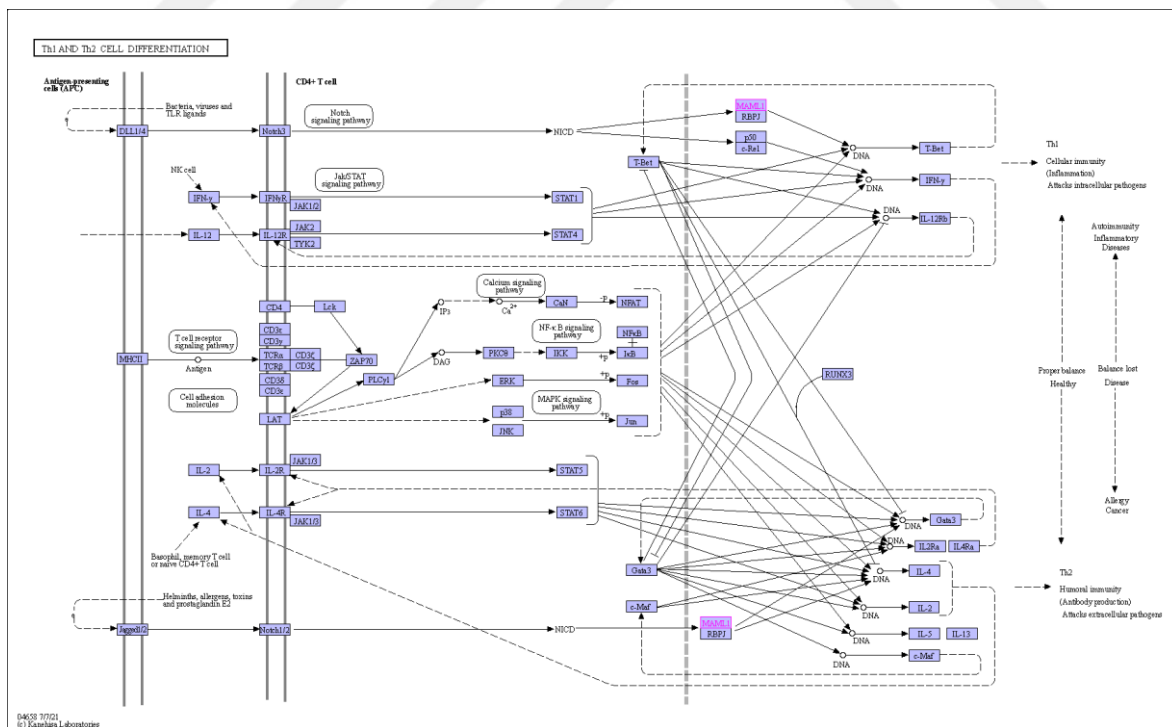
Şekil 4.104. Antijen işleme ve antijen sunma



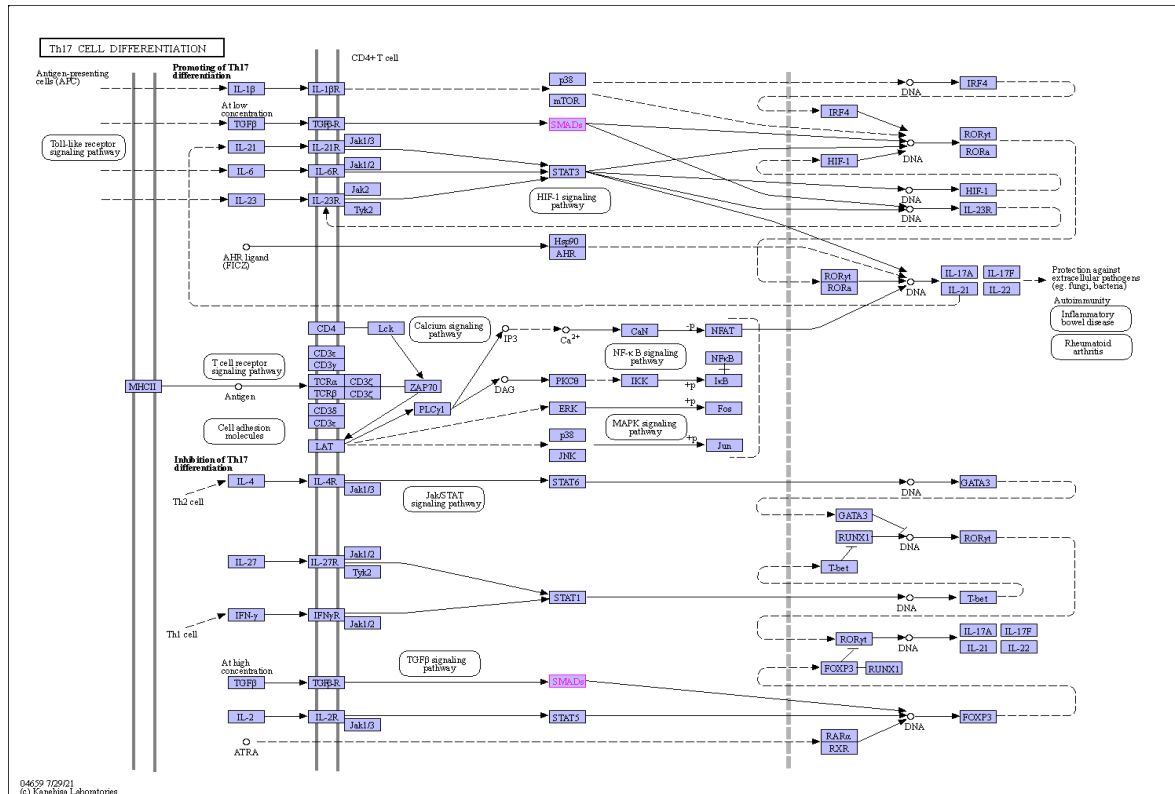
Şekil 4.105. Toll-benzeri reseptör yolağı



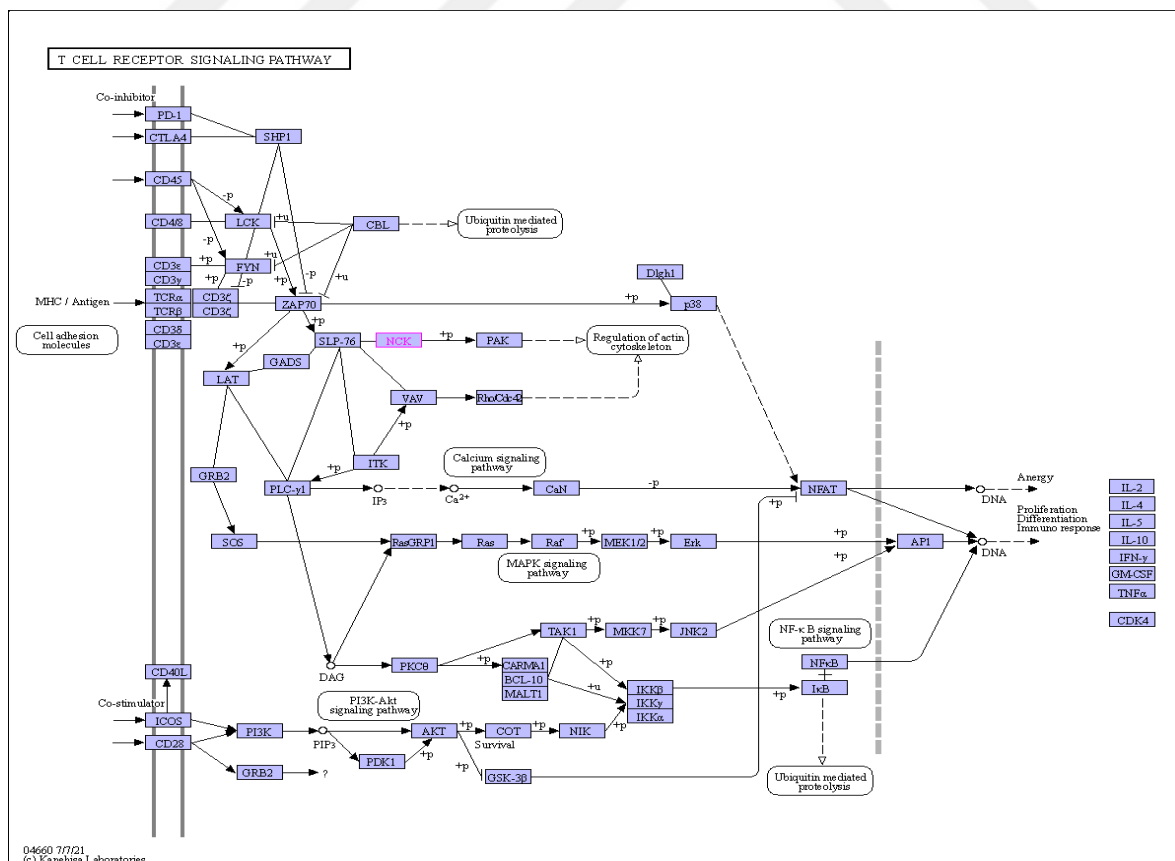
Şekil 4.106. IL-17 sinyal yolağı



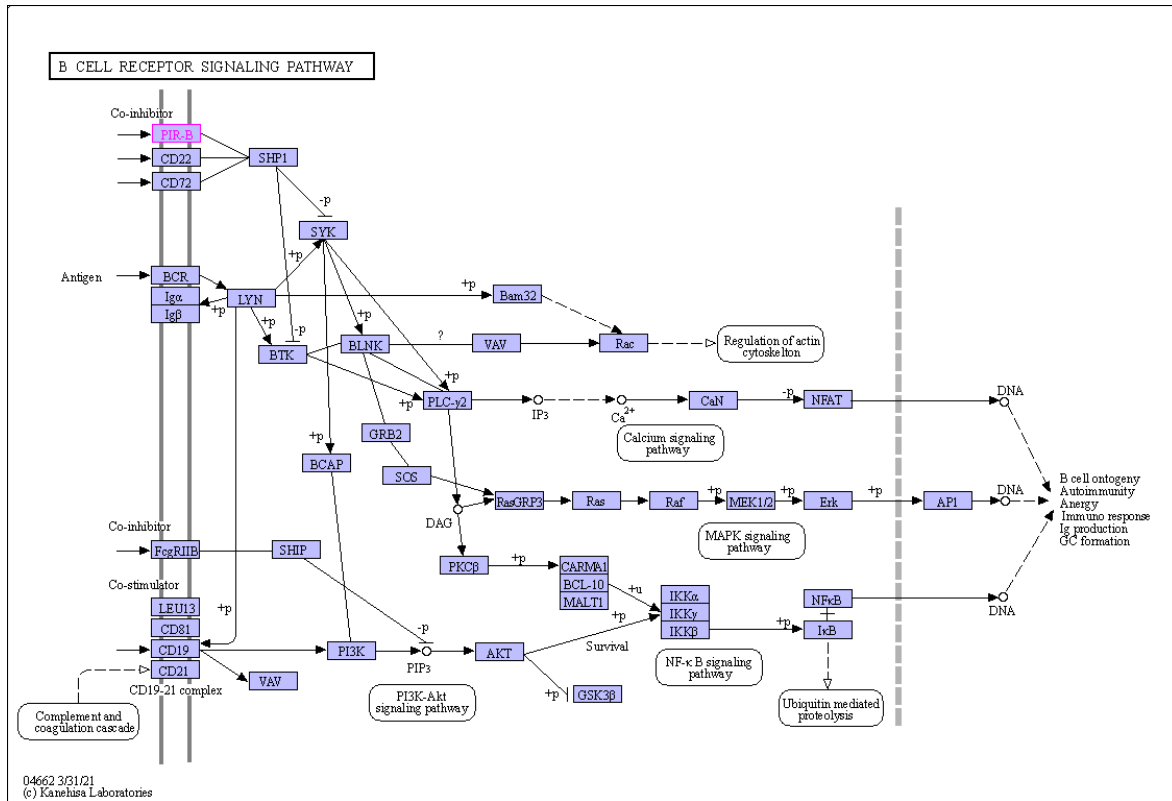
Şekil 4.107. Th1 ve Th2 hücre farklılaşması



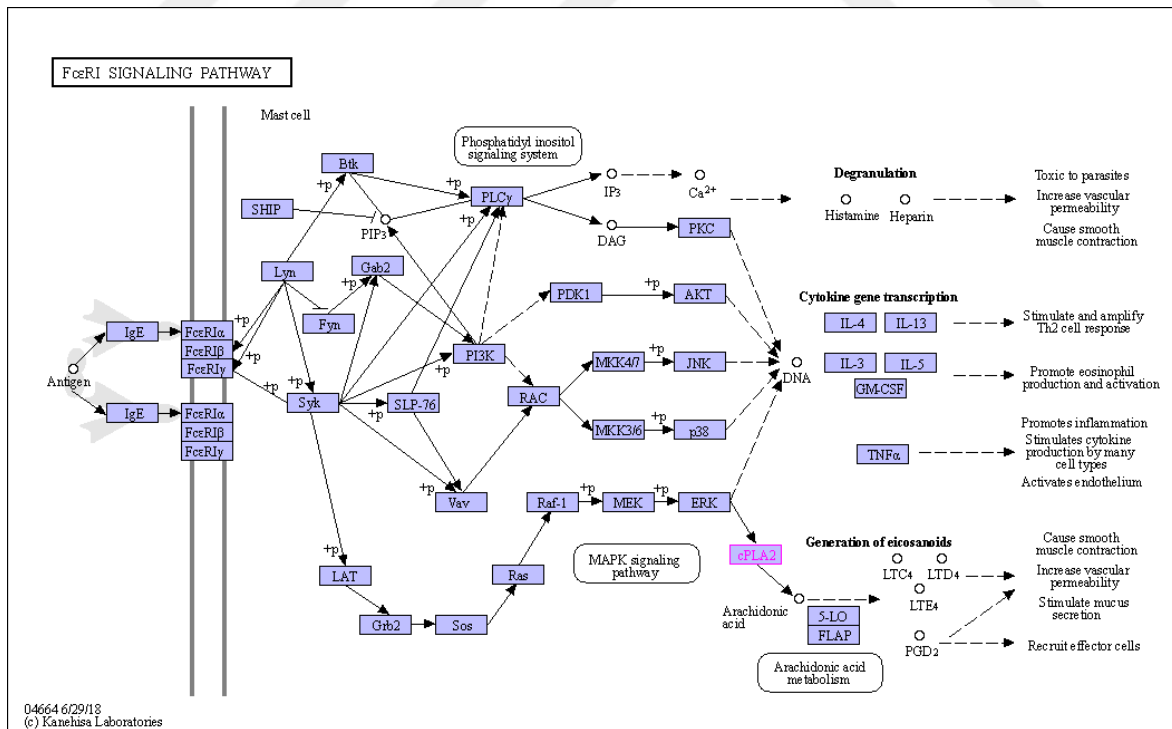
Şekil 4.108. Th17 hücre farklılaşması



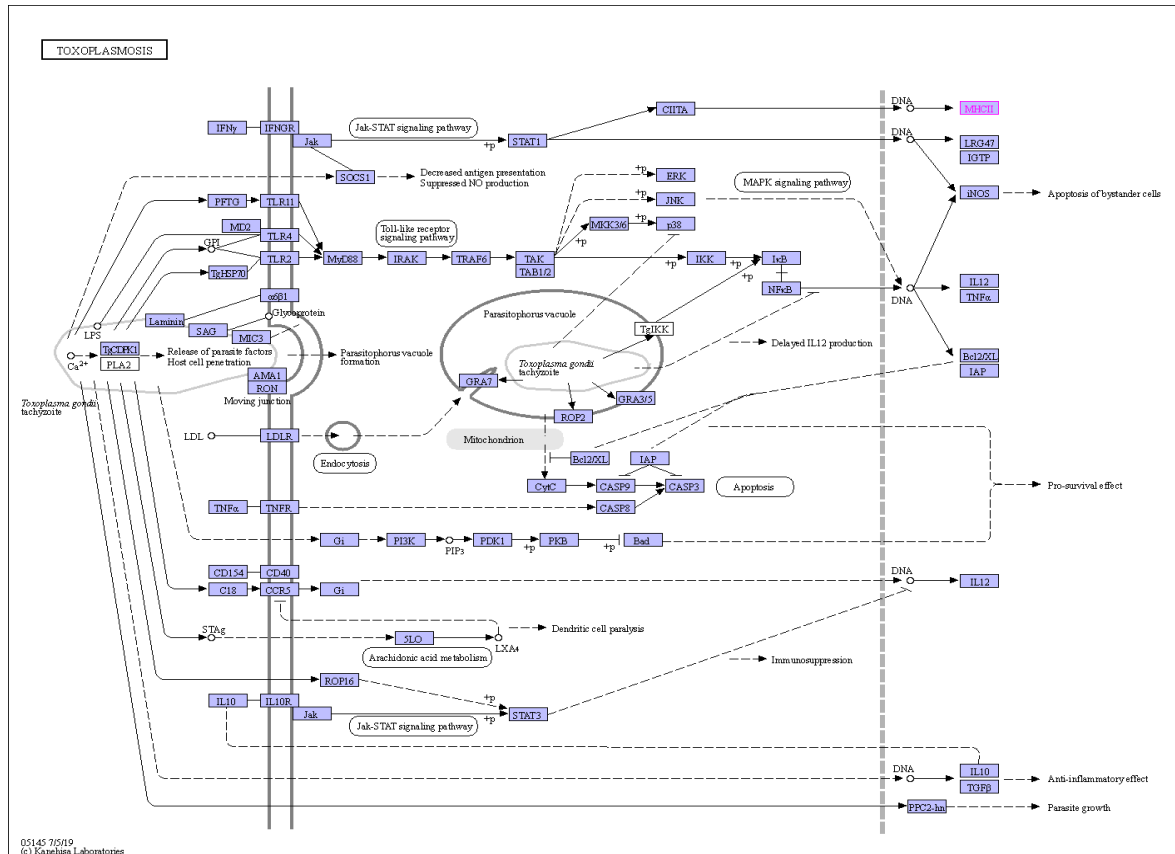
Şekil 4.109. T hücre reseptör sinyal yolağı



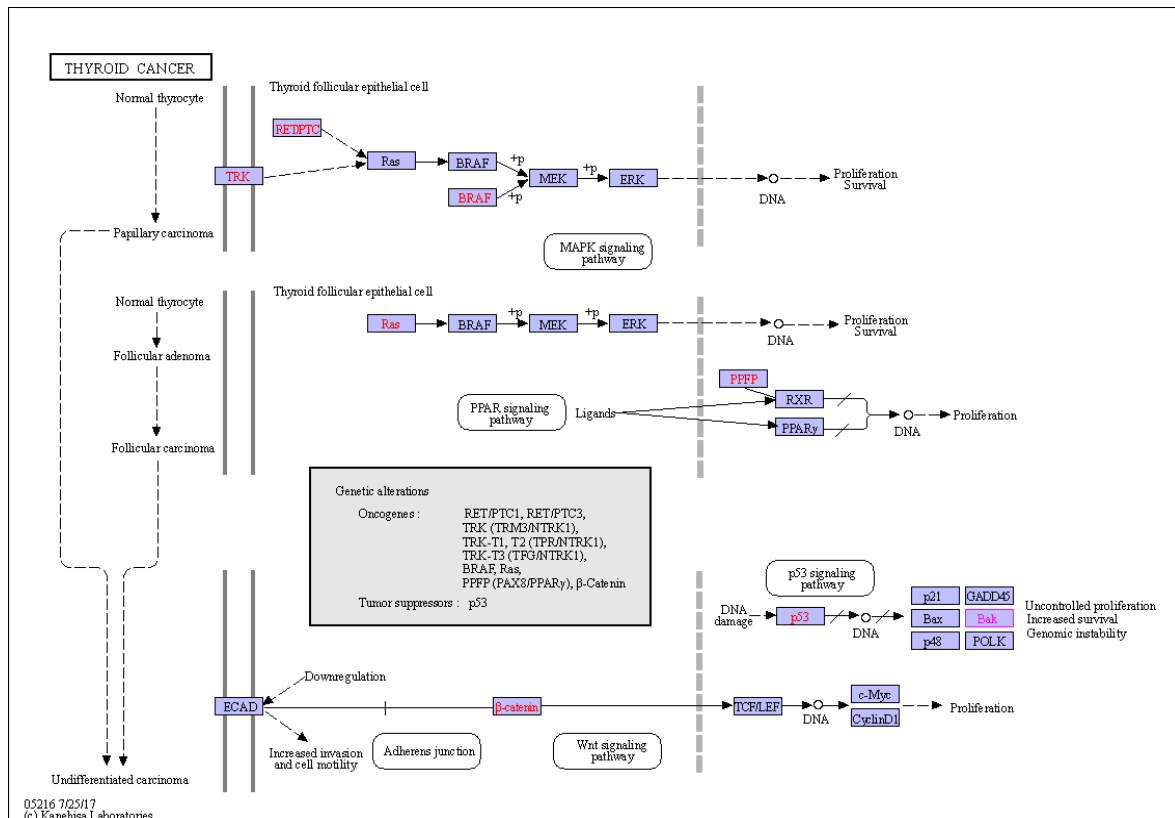
Şekil 4.110. B hücre reseptör sinyal yolu



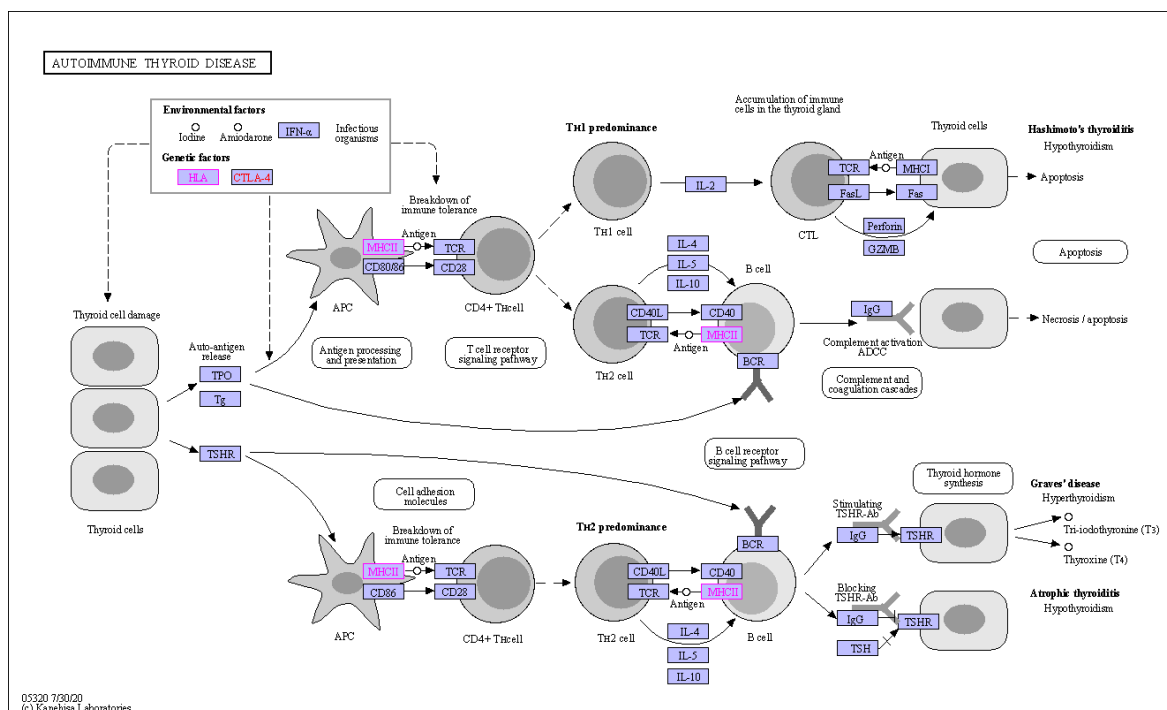
Şekil 4.111. Fc epsilon RI sinyal yolu



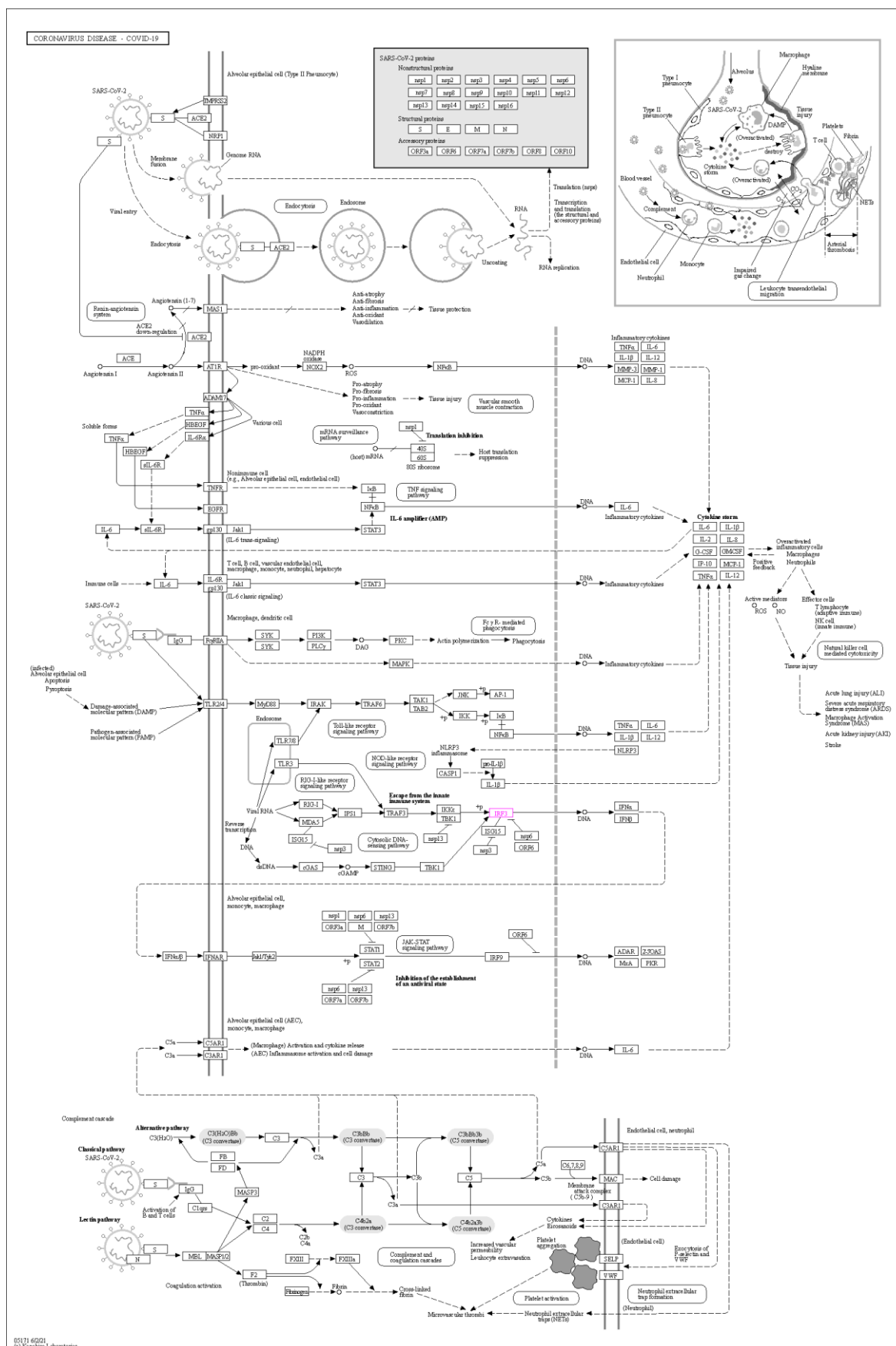
Şekil 4.114. Toksoplazma



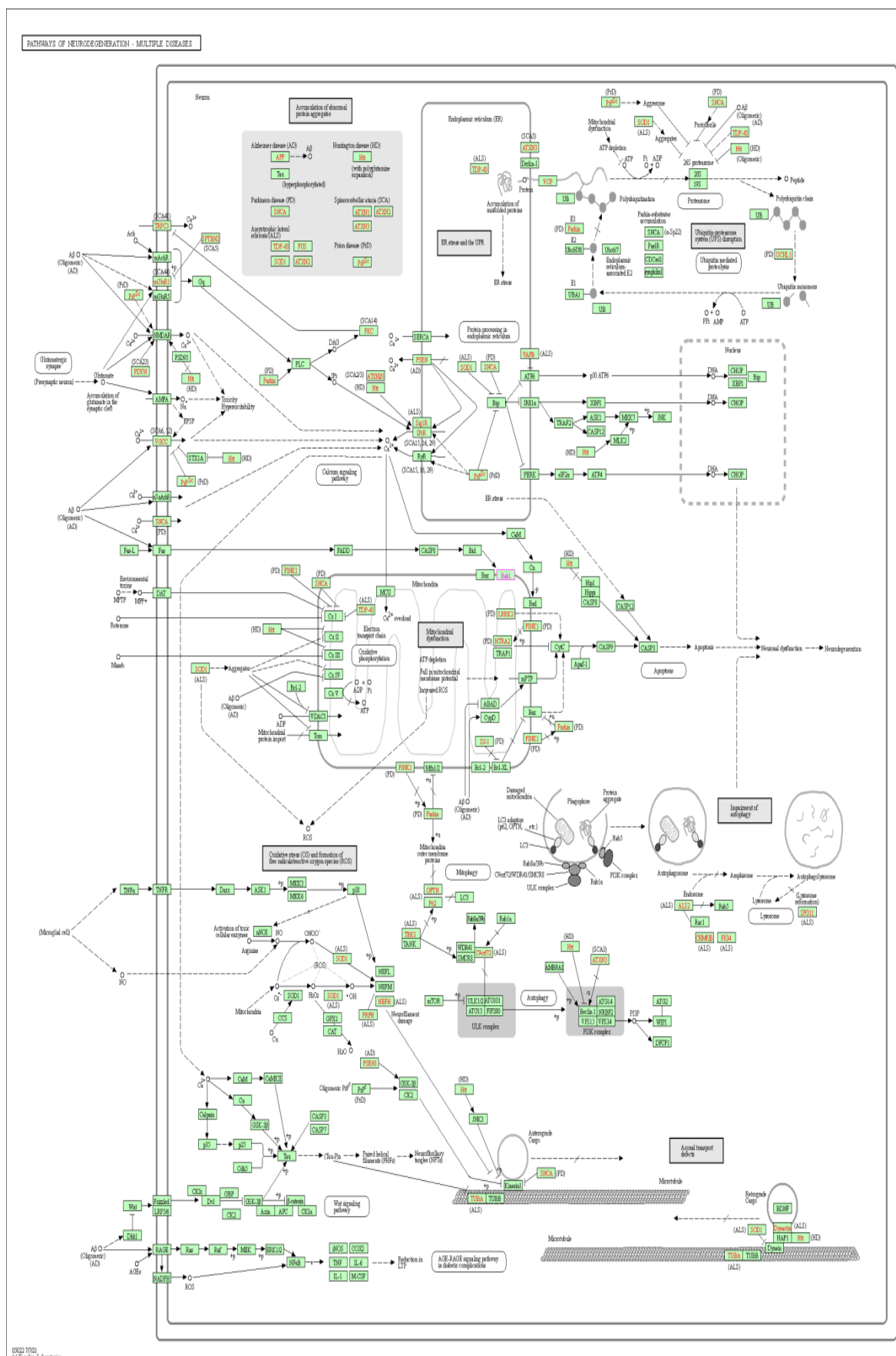
Şekil 4.115. Tiroid kanseri



Şekil 4.116. Otoimmün tiroid hastalığı



Şekil 4.117. Koronavirüs hastalığı



Şekil 4.118. Sistemik hastalıklarda nörodejenerasyon yolları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında, *in siliko* yöntemler kullanılarak AITD ile ilişkili 7 gende; *TNFSF4* (hsa-miR376), *BACH2* (hsa-6780), *DIO2* (hsa-miR5010), *SLC25A16* (hsa-miR320), *TG* (hsa-miR576), *JAKMIP2* (hsa-miR4458) ve *ZFAT-AS1* (hsa-miR576, hsa-miR320, hsa-miR1321, hsa-miR2114, miR4640, hsa-hsa-miR6508, hsa-miR4458, hsa-miR4458, hsa-miR5011, hsa-miR581, hsa-miR4522, hsa-miR4522, hsa-miR361, hsa-miR511, hsa-miR122, hsa-miR147, hsa-miR337, hsa-miR7113, hsa-miR6886, hsa-miR6779, hsa-miR6779, hsa-miR6732, hsa-miR548, hsa-miR760, hsa-miR505, hsa-miR3156, hsa-miR4661) 33 yeni miRNA dizisi ilk defa tanımlandı. miRBase veri tabanında bulunan insana ait olgun miRNA dizileri ile AITD ile ilişkili olan yedi genin (*TNFSF4*, *BACH2*, *DIO2*, *SLC25A16*, *TG*, *JAKMIP2* ve *ZFAT-AS1*) dizileri arasında BLAST analizleri yapıldı. Analiz sonucunda uygun olan pre-miRNA dizilerinin ikincil yapıları “RNAfold Web Server” programı ile belirlendi.

miRNA dizilerinin gen anlatımının düzenlenmesindeki etkisi transkripsiyonun yanı sıra translasyon aşamasında da olmaktadır. Bilinen birçok miRNA, hedef gen ve mRNA dizilerinin tamamlayıcılık özelliği kullanılarak tanımlandığından, miRNA ve hedef gen arasında çok iyi düzeyde bir eşleşmenin olması önemlidir. Ancak bitkilere kıyasla hayvan ve insanda miRNA’nın hedef diziyle tam bir eşleşme yapması gerekli değildir bu yüzden miRNA hedeflerinin yüzde yüz doğrulukla tanımlanması zordur [130]. miRNA hedef tahmininde; dizi tamamlayıcılığı, bağlanma enerjisi ve dizi korunumunun esas alınması, kolay, hızlı ve esnek olması gibi olumlu yönleri olduğundan RNAhybrid programı tercih edildi [49]. miRNA ve hedef genler arasındaki tamamlayıcılığın belirlenmesi için bu diziler arasında önce BLAST sonrada “RNA Hybrid” analizleri ile pre-miRNA dizilerinin hedef genleri tanımlandı. Hedef genlerin rol oynadığı biyolojik süreç, hücresel bileşen ve moleküler fonksiyonlar GO analizleri ile tanımlandı. Hedef genlerin hangi metabolik yollarda rol oynadığı KEGG analizleri ile belirlendi.

AITD, esas olarak HT ve GD hastalıklarını içeren dokuya özgü otoimmün hastalıklardır. Yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz etkileyen AITD'nin görülme sıklığı giderek artmaktadır [18]. Mevcut çalışmalar, insan lökosit antijeni (HLA) geni ve HLA dışındaki duyarlılık genlerinin ve bazı çevresel faktörlerin (iyot, selenyum, 25(OH) D vitamini, östrojen, testosteron, stres vb.) AITD oluşumunu tetikleyebildiğini göstermiştir

[131]. AITD, en sık görülen otoimmün hastalıklardan biri olmasına karşın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır [132-134].

Yüksek verimli RNA dizileme (RNA-Seq) teknolojisinin ve biyoinformatik yöntemlerin ortaya çıkışı, çeşitli organizmalarda anlatım yapan binlerce ncRNA dizisinin tanımlanmasını sağlamıştır. ncRNA'ların, gen transkripsiyonunun ve protein translasyonunun önemli düzenleyicileri olarak hem normal fizyolojik işleyişi hem de kanser, ateroskleroz ve tip 2 diyabet gibi önemli kronik hastalıkları etkiledikleri bulunmuştur [135-138].

Yapılan çalışmalar ile artan kanıtlar, miRNA'ların anormal anlatımının AITD'nin etyopatogenezi ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu durum miRNA'lara olan ilgiyi artırmakla birlikte, hastalığa özgü miRNA anlatımını ele alan çalışmalar, yeni tanı ve prognostik biyobelirteçler olarak onların kullanılma potansiyellerini vurgulamaktadır. Çalışmalar, miRNA'ların serum, plazma, idrar, tükürük gibi vücut sıvılarında ve eksozomlar içinde tespit edilebileceğini bulmuştur. Bu durum, miRNA'ların invaziv olmayan bir belirteç olarak tanı ve tedavi için araştırılma ve kullanılma olanağını artırır. AITD'li bireyler için; doğru tedaviyi seçme, tedavi yanıtını doğru bir şekilde tahmin etme ve kişiselleştirilmiş tedaviyi sunma gibi etkili sağlık hizmeti sağlamada önemli zorluklar vardır. miRNA'lar şüphesiz bu zorlukların giderilmesine ve AITD mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Ancak miRNA'ların AITD'nin başlangıcına ve gelişimine olan etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [139].

Bu tez çalışmasında, *TNFSF4* geniyle ilgili miR-376c'den hsa-miR376 dizisi tanımlanmıştır. miR376c ile ilgili başta kanser çalışmaları olmak üzere bir çok çalışma yapılmıştır.

Genetik geçişli bir hastalık olan Marfan sendromunda (MFS) torasik aort anevrizmaları, aort duvarındaki TGF- β artışı ile ilişkilidir. Çalışmalar, miR376c'nin Smad4'ü baskılayarak TGF- β sinyalini azalttığını göstermiştir. MFS'li hastalarda yapılan miRNA analizinde, hastaların aortunda miR376c'nin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Bu durum, miRNA gibi gen anlatımının post-transkripsiyonel düzenleyicilerinde oluşan değişikliklerin, sinyal proteinlerinin ifadesinin değişmesine yol açabildiğini göstermektedir [140].

Beyinde miRNA'lar nöronal dendritlerde anlatım yapar ve nöronal gelişim, öğrenme ve hafıza dahil olmak üzere bir dizi süreci düzenler, dolayısıyla buradaki miRNA'ların disfonksiyonu nörolojik hastalıklarda rol oynamaktadır [141, 142]. miR376c'nin beyindeki ana baskılayıcı nörotransmitter olan GABA (gama-aminobütrik asit) anlatımını translasyon

seviyesinde baskıladığı deneysel olarak gösterilmiştir. GABA eksikliği huzursuzluk, endişe, panik atak, uykusuzluk, baş ağrısı, bağımlılık, depresyon, epilepsi, Parkinson ile ilişkilendirilmiştir [143]. Dolaşımda miRNA'ların incelendiği bir çalışmada; primer progresif multipl sklerozda (PPMS) biyobelirteç olarak, miR-376c'nin aşırı anlatım yaptığı tespit edilmiştir [144]. Endotel hücrelerinin salgıları içinde bulunan miR-376c'nin aşırı anlatımının sonucu olarak küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücrelerin malign fenotiplerini inhibe ettiği de gösterilmiştir [145]. Başka bir çalışmada, çeşitli kanser tedavilerinde yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajan olan sisplatinin, miR-376c'nin anlatımını artırarak ve TGFA anlatımını azaltarak, osteosarkom hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca tek başına sisplatin (10 mg/L) tedavisi ile karşılaştırıldığında, sisplatin ve miR-376c kombine tedavisinin, malign hücrelerin çoğalmasını önemli ölçüde daha çok engellediği tespit edilmiştir [146]. Yakın tarihte yapılan bir çalışmada; preeklampsi tanısı konan kadınlardan alınan plazma eksozomlarında miR-376c ile birlikte birkaç miRNA'nın hamile kadınların ilk trimester döneminde yüksek seviyede anlatım yaptığı gözlenmiştir. Bu durum miRNA'lara preeklampsi riskinin potansiyel erken belirteçleri olarak tanıda kullanılma seçeneği sağlar [147]. Yapılan çalışmada; miR-376c'nin ektopik anlatımının laringeal skuamöz hücreli karsinom (LSCC) hücre proliferasyonunu, döngüsünü ile istilasını baskıladığı görülmüştür ve ayrıca miR-376c anlatım seviyesinin LSCC numunelerinde kanserli olmayan dokulara göre daha düşük olduğu bulunmuştur [148]. Düşük dereceli ve yüksek dereceli prostat kanserli erkeklerin prostat biyopsisinde plazmada dolaşan mikroRNA'ları inceleyen bir çalışmada, miR-376c ile birlikte birkaç miRNA'nın yüksek dereceli prostat kanserli dokularda daha fazla anlatım yaptığı belirlenmiştir. Bu durum miRNA'ların, agresif prostat kanseri için tanısal biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir [149]. Merkezi sinir sisteminin otoimmün inflamatuvar bir hastalığı olan Multipl Skleroz'un (MS), sürekli nüks yapan ve en yaygın görülen bir seyri olan RRMS (Relapsing-remitting multiple skleroz) da yapılan miRNA analiz çalışması sonucu, miR-376c'nin bu hastalıktan muzdarip erkeklerde kadınlara göre daha yüksek seviyede anlatım yaptığı, ayrıca sağlıklı kadınlara göre sağlıklı erkeklerde bu miRNA'nın daha düşük düzeyde bulunduğu belirlenmiştir [150].

miRNA'lar ve maligniteler arasındaki ilişkiler derinlemesine araştırılmış ve miRNA'ların çeşitli kanser patojenezlerinde onkogenler veya tümör baskılayıcı genler olarak potansiyel roller üstlenebileceği öne sürülmüştür [151]. Çalışmalar, miRNA'ların plazmada, formalinle sabitlenmiş parafine gömülü dokularda, taze ve donmuş

dokularda son derece stabil olduğunu göstermiştir. Bu nedenle miRNA'ların, büyük ölçüde bozulmadan kaldıklarından kanser teşhisi ve prognoz tahmini için yeni biyobelirteçler olarak hizmet etme potansiyeline sahip olduğu vurgulamaktadır [152, 153]. Pankreas kanserinde prognoz tahmini amaçlı yapılan miRNA analizinde, çalışmalarla tümör supresör olduğu görülen miR-376c ile birlikte birkaç miRNA'nın pankreatik adenokarsinomali (PAAD) hastaların genel sağkalımı ile doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir. miRNA'ların PAAD'li hastalarda sağkalımı öngörmek için bağımsız faktörler olarak PAAD'nin prognozunu tahmin etmede etkili biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir [154]. Kolanjiokarsinoma, sıklığı ve mortalite oranı dünyada artmakta olan, safra yolu epitel hücrelerinden orijin alan malign bir tümördür. Hastaların çoğu ileri evrede teşhis edildiğinden, beş yıllık sağkalım oranları yaklaşık %20'dir. Tedavi için verilen kemoterapilerin etkisi sınırlı olduğundan kolanjiokarsinoma karşı yeni biyobelirteçlerin ve terapötik stratejilerin geliştirilmesine acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Bir çalışmada; MLH1, p14, p16, ölümle ilişkili protein kinaz (DAPK), miR-370 ve miR-376c dahil olmak üzere tümör baskılayıcı genlerin ve miRNA'ların anormal DNA metilasyonu, kolanjiokarsinoma tanı ve tedavisi için güçlü biyobelirteç olabildiği ve tedavi için umut vaat ettiği gösterilmiştir [155]. Mide kanserinin, dünya çapında en yaygın beşinci malignite olduğu bildirilmiştir. miR-376c anlatımının mide karsinom dokusunda ve hastaların plazmasında arttığı çalışmalarla belirlenmiş ve ayrıca mide kanseri hastalarında miR-376c'nin idrar seviyesinde de önemli ölçüde artış bildirilmiştir. miR-376c'nin, karsinom hücrelerinin çoğalmasını, göçünü artırarak bu hücrelerin onkojenitesini arttırdığı başka bir çalışmada gösterilmiş olup plazma ve idrardaki miR-376c seviyesinin, erken evre tümörler dahil olmak üzere mide karsinomu için bir biyobelirteç olarak önemine dikkat çekilmiştir [156].

Tez çalışmasında; *BACH2* geniyle ilgili miR-6780b'den hsa-miR6780 dizisi tanımlanmıştır.

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome causing Coronavirus), miRNA'yı kodlayabilen sitoplazma RNA virüslerinden biridir. SARS-CoV-2 virüs kaynaklı miRNA'lar, konakçı hücrelerde anlatım yaparak enfeksiyonun yaşam döngüsüne dahil olup hücrel enfeksiyonlara neden olabilmektedir. SARS-CoV-2, konakçı/insan hücresine girdikten sonra genomik RNA'sını serbest bırakır ve daha sonra RNA sentezi için gerekli proteinlere dönüştürülür. Eş zamanlı olarak; bazı RNA'lar, belirli konakçı mRNA'ları için miRNA'lar oluşturarak, hedef genlerin anlatımını ve bunlarla ilişkili yolları bozup viral patogeneze yol açar. Biyoinformatik araçlar kullanılarak SARS-CoV-2 N-bölgesinin

miRNA'sını tespit etmek için bir oligonükleotit DNA probu (viral miRNA hedef dizisine tamamlayıcı nitelikte) ile oluşturulan elektrokimyasal biyosensör çalışmasında; hedef viral miRNA ile hsa-miR6780b'nin diğer insan miRNA'larına göre daha yüksek bir dizi benzerliği gösterdiği bulunmuştur [157].

SARS-CoV-2 virüs miRNA'sının akciğer, beyin, böbrek ve karaciğerdeki spesifik genlerde inflamatuvar yanıt ve hücrel organizasyonda potansiyel olarak etkileşime girebileceği gösterilmiştir. Ayrıca; virüs miRNA tespisi, pandemi yayılımı ve hastalık izlemede önemli bir zorluk haline gelen asemptomatik enfeksiyonları da tespit etmek için biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ek olarak; biyosensörlerde nükleik asitlerin kullanılması, antikorlara ve enzimlere göre stabilitesi ve daha uzun raf ömrü nedeniyle kimyasal ve termal dayanıklılık için avantaj sağlarken, maliyetleri önemli ölçüde azaltabilmektedir [158, 159].

Yumurtalık kanserinin kötü prognozu esas olarak metastazdan kaynaklanmaktadır. Kanser metastazının altında yatan spesifik mekanizmanın incelendiği bir çalışmada; asit taşıyan eksozomların (ADE'ler), yumurtalık kanseri hücrelerinin epitelyal-mezenkimal geçişini (EMT) destekleyerek kanser metastazını kolaylaştırdığı ve miR6780b'nin ADE'lerde kilit bir rol aldığını göstermiştir. miR6780b anlatımının baskılanması sonucu yumurtalık kanseri hücrelerinin EMT'si durdurulmuştur. Ayrıca; eksozomal miR6780b'nin anlatımı, yumurtalık kanseri hastalarında tümör metastazı ile ilişkilidir [160]. Genel olarak, ileri bir aşamada teşhis edilen ve mortalitesi yüksek olan yumurtalık kanserinde; inflamasyon ve stromal aktivasyon, kanserin başlangıcına ve malign ilerlemeye önemli ölçüde katkıda bulunur. Normalde tümör baskılayıcı bir gen olan Dicer'in yumurtalık tümör stromasında paradoksal olarak aşırı anlatım yaptığı belirlenmiştir. Dicer aşırı anlatımı, NFκB (Nuclear Factor kappa B) sinyalinin pozitif düzenlenmesine neden olup inflamasyonu artırmaktadır. miR6780b'nin, NFκB yolu üzerindeki Dicer etkisinin ve ardından gelen inflamatuvar yanıtın aracısı olduğu bulunmuştur. Dicer-miR6780b-NFκB ekseninin bilimsel olarak belirlenmiş olması, yumurtalık kanseri metastazına karşı koymak için yeni potansiyel terapötik hedef olarak önemini göstermektedir [161].

BACH2 geniyle ilgili tanımladığımız hsa-miR6780 dizisinin hedef genlerinin de diyabet ile ilişkili metabolik yollarda, karaciğer yağlanması, bağışıklık sisteminde, viral enfeksiyon ve viral karsinogeneizde rol oynadığı görüldü.

Tez çalışmasında, *DIO2* geniyle ilgili miR-5010-3p'den hsa-miR5010 dizisi tanımlanmıştır.

Yüksek dereceli glioma hastalarında radyoterapinin neden olduğu nörotoksisitenin epidemiyolojini anlamaya yönelik yapılan bir çalışmada; hsa-miR-5010-3p ve birkaç miRNA bu hastalığın kandaki yeni biyobelirteçleri olarak tanımlanmıştır [162]. Biyobelirteçlerin sağlayacağı avantajlar arasında, hastalığın erken ve hatta klinik öncesi teşhisi ve doğru tedavisini sağlama gibi son derece hayati özellikler yer almaktadır. miRNA'ların kan ve serumda bulunabilmeleri, insan patolojik hastalıkları için invaziv olmayan biyobelirteçler olarak kullanılma potansiyellerini göstermektedir. miRNA'ların anlatım değişikliklerinin nörolojik hastalıklar için değerli biyobelirteçler olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır. Parkinson Hastalığı (PD), Alzheimer hastalığı (AD)'ndan sonra en yaygın görülen nörodejeneratif bir bozukluktur [163]. Son araştırmalar, miRNA 5010-3p (miR-5010) ve miRNA 331-5p'nin (miR-331) PD tespiti için önemli biyobelirteçler olduğunu göstermiştir [164]. Kolon kanseri dünya çapında en yaygın görülen kanserlerden biridir ve, gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanser çeşitleri arasında ikinci sıradadır. Bir çalışmada; miRNA 5010-3p, evre II kolon kanserinde tümör nüksünü öngörmek için yeni bir prognostik belirteç olarak tanımlanan dört miRNA'dan biri olarak gösterilmiştir [165]. miRNA'ların *in vitro* teşhisi için immünoassay test geliştirme çalışmasında; AD ile ilişkilendirilen ve %82 tanısal doğrulukla AD'yi teşhis edebilen 12 miRNA'dan biri olan miRNA 5010-3p (Alzheimer hastalarında artmaktadır) kullanılmıştır [166]. Tümör kaynaklı eksozomlar, alıcı hücrelere yatay olarak aktarılabilen ve işlevleri korunmuş biyomoleküller (RNA, DNA ve proteinler dahil) içerir. Eksozomlar tarafından taşınan miRNA'lar, çift katmanlı bir zar yapısı ile korunduklarından, bu onları tümör tanısı için avantajlı kılar [167]. Nodüler guatr (NG) ile papiller tiroid karsinomu (PTC) plazma eksozomlarının miRNA anlatım profilini araştırmak için yapılan bir çalışmada; miR-5010-3p anlatımının ileri evreli PTC hastalarının eksozomlarında, erken evredekilere kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur [168]. Çalışmalar, serum ve plazma miRNA'larının kanser teşhisi için umut verici biyobelirteçler olma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Dolaşımda tümörden salınan eksozomal miRNA'lar, kanser gelişimi ve ilerlemesinde kilit rol oynar. Tiroid kanseri hastalarında sıvı biyopsi ile alınıp incelenen eksozomal miRNA'ların tanısal ve prognostik performansını incelemeye yönelik yapılan bir çalışmada; tiroid kanserini nodüler guatrdan ayırt etmek için miR-5010-3p'ün biyobelirteç olarak kullanılabileceğine dikkat çekilmiştir [169].

Tez çalışmasında, *SLC25A16* geniyle ilgili miR-320b'den hsa-miR320 dizisi tanımlanmıştır.

Yaş ortalaması 96.4 yıl olan bireylerle yaş ortalaması 45.9 yıl olan bireylerin serum miRNA profillerini karşılaştıran bir çalışmada, dolaşımdaki miR-320b uzun ömürlü bireylerde daha fazla anlatım yaptığı bildirilmiştir [170]. Kanseri hücrelerinden salınan eksozomal miRNA'lar, tümör mikroçevresindeki hücre-hücre iletişiminin önemli araçlarıdır. Özofagus skuamöz hücreli karsinom (ESCC) hastalarının serum eksozomal miRNA'larının incelendiği bir çalışmada; eksozomal ve hücre içi miR-320b'nin yüksek seviyede anlatım yaptığı ve peritümöral lenfanjiyogenez ve lenf nodu (LN) metastazını artırdığı/teşvik ettiği bulunmuştur [171]. Vücut sıvılarında dolaşan miRNA'lar, birçok kanserin teşhisi için potansiyel invaziv olmayan biyobelirteçlerdir. Pankreas duktal adenokarsinomunun (PDAC) erken evre tanısı, spesifik olmayan semptomlar nedeniyle zordur. Kronik pankreatitten (CP), PDAC'ı ayırt etme yetenekleri açısından miRNA'ların incelendiği bir çalışmada; PDAC'lı hastaların serum örneklerinde miR-320b seviyeleri CP'li hastalara ve sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. miR-320b ile birlikte birkaç miRNA'nın PDAC'nin erken tanısı için invaziv olmayan biyobelirteç görevi görebileceği vurgulanmıştır [172]. Hücre dışı veziküller tarafından zenginleştirilmiş insan terinde nükleik asitlerin karakterizasyonu çalışmasında; terde tespit edilen 89 miRNA arasında miR-320b en az seviyede bulunan miRNA olarak bulunmuştur [173]. Yapılan başka bir çalışmada; primer kolorektal kanser (pCRC) ve metastatik lezyonlu dokularda tümöre özgü miRNA'lar arasında miR-320b, metastatik tümör dokusunda en yüksek anlatıma sahip miRNA olarak gösterilmiştir [174]. miR-320b'nin, karaciğer metastazı olan kolorektal kanser hastalarında, metastaz olmayan hastalara göre daha yüksek seviyede anlatım yaptığı ve homolog miRNA-320a ile rekabet ederek kolorektal kanser proliferasyonunu ve istilasını desteklediği gösterilmiştir [175]. Diyabetik retinopatili kişilerin oküler sıvı ve plazmalarında miRNA'ların incelendiği diğer bir çalışmada ise miR320b'nin ve birkaç miRNA'nın anlatımının değiştiği ve bu miRNA'ların teşhis veya terapötik amaç için umut vaat ettikleri bildirilmiştir [176].

miR-320b, vücudun çevresel kirletici maruziyetine karşı biyolojik tepkisine dahil olduğu bildirilen miRNA'lardan biridir. Çin'de yapılan bir çalışmada; miR-320b'nin kok fırını çalışanlarında PAH (polisiklik aromatik hidrokarbonlar) seviyeleri ile yüksek bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiş ve artan kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir [177]. Spesifik çevresel toksik maddeler kısa ömürlü olabilir veya serumda tespit edilmeleri zor olabilir, ancak uzun vadeli sağlık sorunlarına neden olabilecekleri göz önüne alındığında, geçmiş maruziyetleri kolayca tespit edilebilmek için miRNA'lar bir bilgi kaynağı olarak geriye dönük tanımlanma biyobelirteci olarak kullanılabilir potansiyele

sahiptir. Tezde tanımladığımız hsa-miR320 dizisinin hedef genlerinin; kimyasala cevap, dış uyarıya hücresel cevap, hücre adezyonu, abiyotik uyarıya cevap, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, immün cevap gibi kırk yedi farklı biyolojik süreçte rol aldığı yapılan GO analizleri ile belirlendi.

Tez çalışmasında, *JAKMIP2* geniyle ilgili miR-4458'den hsa-miR4458 dizisi tanımlanmıştır. Bu dizinin hedef genlerinin, ADORA2B aracılı anti-inflamatuar sitokin üretiminde, CD163 aracılı anti-inflamatuar yanıtta, FCGR3A aracılı IL-10 sentezinde, lenfoid ve lenfoid olmayan hücre arasındaki bağışıklık düzenleyici etkileşimlerde, IL-4 ve IL-13 sinyalizasyonunda, fokal adezyonda ve kemokin sinyal yolağında olmak üzere bağışıklık sisteminin temel fonksiyonlarında rol alabileceği GO ve KEGG analizleri sonucu belirlendi.

Çocuklarda ve adölesanlarda/ergenlerde en sık görülen primer kemik malignitesi olan osteosarkom (OS)' da yapılan bir çalışmada; miR-4458 anlatımının OS hücrelerinde azaldığı tespit edilmiştir. miR-4458'in artan anlatımı ile OS malign hücre büyümesinin ve göçünün baskılandığı gösterilmiştir [178]. IKBKE (nükleer faktör kappa B kinaz alt birimi epsilon inhibitörü) meme tümörünün bir onkogeni olarak tanımlanır. Hepatosellüler karsinomda (HCC) IKBKE'nin yüksek seviyede, miR-4458'in de düşük düzeyde anlatım yaptığı keşfedilmiştir. miR-4458'in anlatım düzeyinin artırıldığı bir çalışmada; miR-4458'in, IKBKE'nin 3'UTR bölgesini hedefleyerek, HCC hücrelerinin büyümesini ve IKBKE'yi inhibe ettiği gösterilmiştir. miR-4458, HCC prognozu için potansiyel bir biyobelirteç olmanın yanında ileriye dönük bir terapötik yaklaşım geliştirme potansiyeline sahiptir [179]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada; miR-4458'in TGFBR1'i (transforming growth factor- β receptors-1) hedefleyip, TGF- β sinyal yolunu baskılayarak hepatosellüler karsinom hücrelerinin epitelyal-mezenkimal geçişini inhibe ettiği bulunmuştur [180]. CPSF4 (cleavage and polyadenylation specificity factor subunit 4) insan akciğer tümörünün potansiyel bir onkogeni olarak bildirilmiştir. miR-4458 dizisinin, CPSF4'ü hedefleyerek meme kanseri hücre büyümesini, göçünü ve istilasını inhibe ettiği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [181]. Yapılan bir başka çalışmada; üçlü negatif meme kanserinde miR-4458'in onkogen olan SOCS1'i (suppressor of cytokine signaling 1) hedefleyerek kanserli hücre çoğalmasını inhibe ettiği ve apoptozu artırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada; ayrıca, ileri evre hastalarda miR-4458'in anlatım seviyesinin, erken evre hastalarına göre çok daha düşük olduğu bulunmuştur [182]. Melanosit malignitesi olan melanom, artan insidansı ile en ölümcül cilt kanseridir. miRNA-4458'in melanom

hücrelerinde aşağı regüle edildiği tespit edilip, bu miRNA'nın melanomda malign hücre çoğalmasını ve göçünü engellediğini ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir [183].

Tez çalışmasında; *TG* geniyle ilgili miR-576-3p'den hsa-miR576 dizisi tanımlanmıştır. Bu dizinin hedef genlerinin hücre anatomik yapısının gelişimi, uyarıya hücresel cevap, çok hücreli organizma gelişimi, hücresel gelişim süreci, sinyal iletimi, sinyal düzenlenmesi ve moleküler fonksiyonun düzenlenmesi gibi on dört farklı biyojik süreçte yer aldığı belirlenmiştir.

Tüberküloz (TB), 2014'ten bu yana dünya çapında önde gelen ölümcül bulaşıcı hastalık olmuştur ve dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri gizli TB enfeksiyonuna sahiptir. Yapılan çalışmada; TB hastalarında miR-576-3p'nin anlatımının arttığı belirlenmiş ve TB hastalarını sağlıklı insanlardan ayırt etmede bu miRNA'nın belirgin bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır [184]. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) allojenik kök hücre transplantasyonu için sağlıklı donörlerden alınıp, hematopoietik progenitör hücrelere (HPC) mobilizasyonu için en yaygın olarak kullanılan sitokindir. G-CSF'in HPC'nin gen ve miRNA anlatım profillerini değiştirip değiştirmediğini anlamak için yapılan bir çalışmada; G-CSF uygulamasından 1 yıl sonra HPC'de miR-576-3p ve beş farklı miRNA'nın aşırı anlatım yaptığı ve bu miRNA'ların hedef genlerinin anlatımının azaldığı tespit edilmiştir [185]. Metastatik akciğer kanseri, akciğer adenokarsinomu hastalarında yaygındır. miR-576-3p'nin ileri evre akciğer adenokarsinomunda önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir. Akciğer adenokarsinom hücrelerinde miR-576-3p'nin SGK1 (serum/glucocorticoid regulated kinase 1) hedefleyerek, aşırı anlatım yapması ile, mezenkimal belirteç anlatımı azalmış ve metastaz inhibisyonu gerçekleşmiştir. Malign olmayan akciğer epitel hücrelerinde miR-576-3p'nin inhibisyonu sonucu, mezenkimal belirteçlerin yanı sıra hücre migrasyon ve invazyonu artmıştır [186]. Tip-2 DM'li (diabetes mellitus) hastaların monositlerinde iltihaplanma ile ilgili miRNA'ların ve mRNA'ların anlatımını incelemek için yapılan bir çalışmada ise; miR-576-3p'nin diyabetik olmayan kontrollere kıyasla Tip-2 DM hastalarının monositlerinde önemli ölçüde daha yüksek düzeyde anlatım yaptığı gösterilmiştir [187]. miR-576-3p, genel olarak; anjiyogenez, hücre döngüsü ve bağışıklık yanıtı süreçlerinde yer almaktadır [188].

Tez çalışmasında, *ZFAT-AS1* ile ilgili hsa-miR576, hsa-miR320, hsa-miR1321, hsa-miR2114, miR4640, hsa-miR6508, hsa-miR4458, hsa-miR4458, hsa-miR5011, hsa-miR581, hsa-miR4522, hsa-miR4522, hsa-miR361, hsa-miR511, hsa-miR122, hsa-miR147, hsa-miR337, hsa-miR7113, hsa-miR6886, hsa-miR6779, hsa-miR6779, hsa-miR6732, hsa-miR548, hsa-miR760, hsa-miR505, hsa-miR3156 ve hsa-miR4661 miRNA

dizileri tanımlandı ve bu dizilerin hedef genleri incelendiğinde farklı görevlerde toplamda 340 hedef geni bulunduğu belirlendi.

ZFAT, AITD duyarlılık lokusuna sahip bir gendir ve bağışıklıkla ilgili dokularda anlatım yapar. *ZFAT-AS1* ise *ZFAT*'ın küçük antisens transkripti olan, protein kodlamayan bir RNA'dır. Bu antisens transkript, plasentada ve periferik kan lenfositlerinin sadece CD19⁺ B hücrelerinde anlatım yapar. *ZFAT-AS1* gibi antisens RNA transkriptleri, gen düzenlemesinde yer almaktadır [189].

ZFAT geni intron bölgesinde bulunan tek nükleotid polimorfizminin (Single Nucleotide Polymorphism - SNP) T alleli olan Ex9b-SNP10, AITD'nin oluşum riskinin artışı ile ilişkilidir. Bu SNP, *ZFAT-AS1*'in promotör bölgesinde bulunur. Ex9b-SNP10 ile *ZFAT-AS1* arasındaki ilişki incelendiğinde; *ZFAT-AS1* anlatımının, istatistiksel olarak SNP ile ters orantılı olduğu görülmüştür. Fonksiyonel bir SNP tarafından düzenlenen endojen antisens transkript olan *ZFAT-AS1*, sens zinciri üzerindeki *ZFAT* genini susturarak anlatımını etkilemektedir [110,111].

Ex9b-SNP10'un GD ve HT ile ilişkisi analiz edilmiştir. HT'de bu SNP'nin görülme sıklığı (%54,7) iken GD'de (%51) olarak bulunmuştur. Bu durum, bu SNP'nin GD'a kıyasla HT riski ile daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu düşündürmektedir [110, 189].

ZFAT-AS1 geniyle ilgili miR-320c'den hsa-miR320 dizisi tanımlanmıştır.

miR-320c'nin vejetaryen beslenen bireylerde artan anlatımı kıkırdak dokusunun yaşlanmasını ve aynı zamanda kanonik Wnt yolunu hedefleyerek osteoartrit gelişimini engellediği bildirilmiştir [190]. Kıkırdak ve osteoartritte yaşa bağlı değişikliklerin incelendiği bir çalışmada; miR320c anlatımının yaşlılarda azalan bir anlatım profili gösterdiği belirlenmiştir [191].

Diyabetik böbrek hastalığı (DKD), diyabetes mellitusun komplikasyonlarından biridir ve son dönemlerde, gelişmiş ülkelerde böbrek hastalığının başlıca nedenidir. miR-320c'nin üriner albümin-kreatinin oranı ile pozitif, eGFR ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. miR-320c'nin artmış anlatımı DKD'nin ilerlemesi ile birlikte görülmektedir [192]. Trompospondin 1'in (TSP1) miR320c'nin hedefi olduğu ve TSP1-aracılı TGF-beta aktivitesinin baskılanmasıyla farelerde diyabetik nefropatinin iyileştiği gösterilmiştir [193].

Tümör hücrelerinde yüksek glikoliz etkinliği, tümör büyümesini teşvik edebilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; miR320c'nin hepatoselüler karsinom gibi kanserlerde glikolizi ve tümör ilerlemesini düzenleme potansiyeline sahip olabileceği vurgulanmıştır [194].

Kolorektal kanser (Colorectal Cancer - CRC), özellikle ileri evrelerinde teşhis edilen kişilerde, yüksek ölüm oranı ile dünya çapında en yaygın görülen kanserlerden biridir. Çalışmalar, eksozomal miR320c anlatımının CRC hastalarının plazmasında önemli ölçüde arttığı ve özellikle erken evre CRC'de aşırı anlatım yaptığını göstermiştir. Ayrıca, eksozomal kodlamayan RNA'ların tek başına CEA ve CA19-9'dan daha yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu kan bazlı belirteçlerin bir kombinasyonu, %90'a ulaşan duyarlılık ve özgüllükte sonuç verebilmektedir [195].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-1321'den hsa-miR1321 dizisi tanımlanmıştır.

Yumurtalık kanseri (Ovarian Cancer - OC), kadın üreme sisteminin önemli bir malign tümörüdür ve yüksek ölüm oranına sahiptir. Bir çalışmada, dünya çapında yumurtalık kanseri teşhisi konan kadınlar, tanıdan beş yıl sonra sağkalım oranının %53 olduğu gösterilmiştir [196]. Yapılan bir çalışmada; bir lncRNA olan NEAT1'in (Nuclear Enriched Abundant Transcript 1) miR-1321'in anlatımını baskılayıp, TJP3 (Tight Junction Protein 3)'ün anlatım düzeyini artırarak OC hücre istilasını ve metastazını artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, NEAT1/miR-1321/TJP3 eksen, OC'de yeni bir prognostik biyobelirteç ve terapötik hedef olarak kullanılabilir [197]. Bir çalışma; miR-1321'in farelerde akut akciğer hasarının şiddetini azaltabildiğini bildirmiştir [198]. Bir başka çalışmada; miRNA mikrodizi analizi kullanılarak miR-1321'in, pediatrik gliomada anormal şekilde anlatım yaptığı gösterilmiştir [199].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-2114-5p'den hsa-miR2114 dizisi tanımlanmıştır.

Hepatosellüler karsinomalı (Hepatocellular Carcinoma - HCC) hastalarda genel sağkalımı tahmin etmek için miRNA tabanlı prognostik nomogram oluşturma çalışmasında; miR-2114-5p'in HCC'ye karşı koruyucu bir rol oynadığı, HCC'de düşük risk grubundaki hastalarda daha yüksek anlatım seviyesi gösterdiği, HCC'li hastalarda 3 ve 5 yıllık sağkalımı öngördüğü ortaya çıkarıldı. Aynı çalışmada GO analizleri, miR-2114-5p'nin hücre zarı mikro alanı, zar bölgesi ve hücre-hücre bağlantılarında yer aldığını göstermiştir [200].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-4640-5p'den hsa-miR4640 dizisi tanımlanmıştır.

Dopaminerjik sistemin bozulması kanser dahil birçok hastalığa yol açar. Dopamin ve reseptörleri; çoğalma, hücre ölümü, istila ve göçün düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Endometrial kanserde dopamine bağlı genlerin ve proteinlerin anlatımlarının düzenlenmesinde miRNA'ların rolünün incelendiği bir çalışmada; miR-4640-5p aktivitesi kaynaklı olarak, DRD2 (Dopamine Receptor D2 - DRD2) ve DRD3 (Dopamin Reseptör D3 – DRD3)'ün aşırı anlatım yaptığı, DRD5 (Dopamin Reseptör D5 - DRD5)'in ise anlatımının azaldığı görülmüştür [201].

Akciğer kanseri, yaşamı tehdit eden ciddi bir hastalıktır ve kansere bağlı ölümlerin %27'sinden sorumludur [202]. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) tüm akciğer kanseri vakalarının %85'ini oluşturur. eIF5A (Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 5A), NSCLC dokularında yüksek oranda anlatım yapar ve kanserin kötü prognozu ile pozitif ilişkilidir. miR-4640-5p'in eIF5A mRNA'nın 3' UTR bölgesine doğrudan bağlanıp, onun anlatımını inhibe edebildiği yapılan bir çalışmayla gösterilmiştir [203].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-6508-5p'den hsa-miR6508 dizisi tanımlanmıştır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 5 miRNA (miR-6508-5p, let-7g-3p, miR-210-5p, miR-4306 ve miR-7161-39) kombinasyonunun HPV (insan papilloma virüsü) enfeksiyonu negatif, baş-boyun kanseri olan hastalarda hastalık nüksü ve sağkalımı için güçlü ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [204].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-5011-5p'den hsa-miR5011 dizisi tanımlanmıştır.

Deptor, mTORC1 ve mTORC2 komplekslerine ait bir proteindir ve hücre büyümesi, apoptoz, otofaji ve ER stres yanıtı gibi biyolojik süreçlerle ilgili çeşitli sinyal yollarında yer alan mTOR'un doğal bir inhibitörüdür. Deptor'un transkripsiyon sonrası ifadesini miR-5011-3p'nin düzenleme potansiyeli olduğu ve bu miRNA ile ilgili deneysel çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır [205].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-581'den hsa-miR581 dizisi tanımlanmıştır.

CRC, dünya çapında yüksek insidans ve morbiditeye sahip yaygın bir kanser türüdür. CRC ölümlerinin başlıca nedenlerinden biri metastazdır. Metastazlı hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %10'dur [206, 207]. SMAD7'nin kolon adenokarsinom hücrelerinde büyümeyi indükleyebildiği, apoptozu inhibe edebildiği ve bir tümör promotörü olarak hareket ettiği bilinmektedir [208]. Biyoinformatik yöntemler kullanılarak, CRC metastazındaki miRNA'ların ve genlerin anlatımını sistematik olarak analiz eden bir çalışmada; miR-581'in SMAD7'nin 3'-UTR'sine bağlanıp anlatımını artırarak, metastaz oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. miR-581/SMAD7'nin CRC metastazında rol

alabileceği göz önüne alındığında, CRC hastaları için bu miRNA potansiyel bir terapötik hedef olarak görülebilir [209].

Hepatit B virüsü yüzey antijeni (HBsAg), HCC için önemli bir risk faktörüdür ve hepatokarsinogenez sırasında bu antijeni kodlayan genin anlatımı azalır. miR-581'in HBsAg anlatımını indüklediği, HCC hücrelerinde gelişme ve hücre proliferasyonu ile ilgili genleri teşvik ederek hücre proliferasyonunu desteklediği gösterilmiştir. miR-581'in HCC tedavisi için terapötik bir hedef veya tanısal ve prognostik moleküler belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırılması gerektiği vurgulanmıştır [210].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-4522'den hsa-miR4522 dizisi tanımlanmıştır.

Uygun tedavi kararı vermede prognostik değerlendirme hayati önem taşır. Hastalarda miRNA'lar aracılığıyla hastalık nüksünün değerlendirilmesi geleneksel yöntemlere kıyasla daha üstündür. Hastaları düşük ve yüksek risk grubu olarak önemli ölçüde ayırabilmekte ve klinisyene, yüksek riskli hastalarda prognozu iyileştirmek için agresif tedaviyi belirlemesine olanak sağlar. Meme kanserinde nüks ile ilgili miRNA'ların tanımlanması amaçlı yapılan bir çalışmada; yüksek nüks riski ile ilişkili miRNA'lar tanımlanmıştır ve hsa-miR-4522'in meme CA' da koruyucu özellikte olduğu belirlenmiştir [211].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-361-3p'den hsa-miR361 dizisi tanımlanmıştır.

HCC, mir-361-3p'nin ve birkaç miRNA'nın rolünün araştırıldığı bir çalışmada; kontrol grubuna kıyasla hastalarda mir361-3p'nin anlatımının azaldığı, mir-361-3p'nin HCC'nin patogeneze önemli ölçüde katkıda bulunabileceği ve tedavi için invaziv olmayan bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir [212]. Başka bir çalışma ise; mir-361-5p'nin aşırı anlatımının akciğer kanseri proliferasyonunu ve invazyonunu baskıladığını göstermiştir [213]. Diğer bir çalışmada; küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde mir361-3p'nin artan anlatımının kanser hücresinin çoğalmasını, göçünü ve istilasını engellediği gösterilmiştir [214].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-511-5p'den hsa-miR511 dizisi tanımlanmıştır.

Mide kanserinde miR-511-5p'nin PAK2'yi hedefleyerek hücre göçünü, invazyonunu ve epitelyal-mezenkimal geçişi baskıladığı gösterilmiştir [215]. Tümörle ilişkili makrofajlar (Tumor-Associated Macrophages - TAM) tümörün ilerlemesini sağlar. TAM'lerde intronik bir miRNA olan miR-511-3p'nin, aktivitesinin artırılması (örn: makrofaj hedefli miRNA taşıyıcıları yoluyla), yeniden programlamayla onları bir protümörden antitümöral fenotipe dönüştürebilmektedir. Bu, kanser tedavisi için terapötik bir strateji seçeneği olabilir [216]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada; miR-511-5p'nin

kolorektal kanserde anti-onkogen olarak işlev gördüğü ve prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır [217].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-122-5p'den hsa-miR122 dizisi tanımlanmıştır.

miR-122'nin tümör farklılaşması, tümör metastazı ve prognozu gibi klinik endikasyonlarla ilgili olduğu bilinmektedir. miRNA bazlı ilk terapötik ilaç olan miravirsen, miR-122'nin bir inhibitörü olarak, klinik deneyde faz II aşamasında olumlu sonuçlar vermiştir [218]. Karaciğer, glukoz homeostazında temel bir rol oynar. miR-122, karaciğerdeki toplam miRNA popülasyonunun %70'ini oluşturan, karaciğere özgü bir miRNA olarak tanımlanabilir. Yapılan bir çalışmayla; miR-122'nin tip 2 diyabetli farelerde glikoz homeostazını iyileştirmede etkili bir rol oynadığı gösterilmiştir [219]. Çalışmalar, miR-122'nin lipid metabolizması, hepatoselüler karsinom ve glukoneogenez dahil olmak üzere çoklu patofizyolojik süreçlerle sıkı bir şekilde bağlantılı olduğunu göstermiştir [220, 221].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-147b-3p'den hsa-miR147 dizisi tanımlanmıştır.

İlaç toleransı, tümör nüksünü ve ilaca tamamen dirençli bir durumun oluşmasını engellemek amaçlı bir tedavi stratejisidir. Çalışmada; kanser hücrelerinin, miR-147b'nin anlatımını artırarak, TCA döngüsünü bozup, psödohipoksi durumu oluşturup EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor - EGFR) inhibisyonunu önlemek için bir strateji benimsediği bulunmuştur. miR-147b bağlantılı TCA/hipoksi yollarını hedeflemek, antikanser ilaç direncini önlemek için yeni teröpatik bir hedef olabilir [222]. miRNA-147b-3p'nin anlatımının baskılanmasıyla, romatoid artirid de sinovyal inflamasyonun hafiflediği gösterilmiştir. İnsan artritik bozuklukları için miRNA-147b-3p yeni bir terapötik hedef olarak kullanılabileceğine dikkat çekilmiştir [223].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-337-3p'den hsa-miR337 dizisi tanımlanmıştır.

Endometriyal kanserde miRNA ifadesinde ırksal farklılıklar olup olmadığını belirlemek için yapılan analizde; normal endometrium dokusunda miR-337-3p anlatımında ırksal farklılık bulunmamıştır. Ancak; bu miRNA'nın anlatımının endometriyal kanserde, siyah ırka kıyasla beyazlarda daha sık azaldığı görülmüştür [224]. Yapılan bir çalışmada; miR-337-3p'nin, JAK2'yi hedefleyerek HCC hücrelerinin proliferasyonunu ve istilasını baskıladığı gösterilmiştir [225]. Rahim ağzı kanseri (Cervical cancer - CC) dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen kanserlerden biridir. Bir çalışmada; Circ_0000388'nin miR-337-3p'yi baskılayarak, CC hücrelerinin proliferasyonunu ve metastazını önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur [226].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-6886-5p'den hsa-miR6886 dizisi tanımlanmıştır.

Benzer diziye sahip miRNA'lar benzer gen gruplarını hedefler ve dolayısıyla aynı metabolik yollaklarda görev alır. miRNA'ların hedef genleri ve hedef yollarını araştırmak için yapılan bir çalışmada; bu durum genel olarak doğrulansada, miR-6886-5p ve miR-3529-5p'nin farklı dizilere sahip olup, beklendiği gibi farklı gen setlerini hedefledikleri ancak her ikisinin de MAPK sinyalleşmeyle ilgili reaksiyon dizisini hedeflediği bulunmuştur [227].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-6732-3p'den hsa-miR6732 dizisi tanımlanmıştır.

Nazofaringeal karsinomun (Nasopharyngeal Carcinoma - NPC) radyosensitivitesini tahmin etmede, serum miRNA'ların invaziv olmayan biyobelirteç olarak tanımlanmasıyla ilgili çalışmada; serumda hsa-miR-6732-3p ve birkaç miRNA'nın potansiyel biyobelirteçler olarak hizmet edebileceği vurgulanmıştır [228].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-548am-3p'den hsa-miR548 dizisi tanımlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, hsa -miR-548am-3p'nin ilgili hedef genleri düzenleyerek hipertansiyon oluşumunu etkileyebileceği ve hipertansiyona genetik yatkınlıkla ilişkili olabileceği gösterilmiştir [229].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-760'tan hsa-miR760 dizisi tanımlanmıştır.

Romatid artritli (Rheumatoid arthritis - RA) hastalarda yapılan bir çalışmada, mir-760'in anlatım seviyesi serumda yüksek olduğu bulunmuş ve bu miRNA'nın RA'da erken tanı amaçlı kullanılabileceği vurgulanmıştır [230].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-505-5p'den hsa-miR505 dizisi tanımlanmıştır.

miR-505-5p, RASSF8 (Ras Association Domain Family Member 8 - RASSF8) anlatımını baskılayarak osteosarkom hücrelerinin proliferasyonu inhibe edip bu hücrelerin apoptozunu desteklediği yapılan bir çalışmayla gösterilmiştir [231]. Ayrıca, miRNA-505-5p'in rahim ağzı kanserinde sikline bağımlı kinaz 5'i hedefleyerek tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü tespit edilmiştir [232]. Akciğer adenokarsinomunda miR-505-5p'nin bir onkogen olarak işlev gördüğü, kanser hücresi proliferasyonunu teşvik ettiği ve tümör proteini P53 tarafından düzenlenen apoptozu indükleyen protein 1'i (TP53AIP1) baskılayarak kanser hücresi apoptozunu inhibe ettiği belirlenmiştir [233]. Tümör oluşumundaki rolleri ve vücut sıvılarındaki stabiliteleri nedeniyle miRNA'lar kanser tedavisinde umut verici bir teşhis aracı olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Sağlıklı bireylere kıyasla meme kanseri olan hastaların serumlarında miR-505-5p'in önemli ölçüde aşırı anlatım yaptığı, tedavi edilen bir grup hastada, tedavi sonrası serumda miR-505-5p'in anlatım seviyesinin azaldığı bulunmuştur [234].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-3156-3p'den hsa-miR3156 dizisi tanımlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada; miR-3156-3p anlatımının HPV pozitif rahim ağzı kanserinde azaldığı ve bu miRNA'nın tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü tespit edilmiştir [235].

ZFAT-AS1 geni ile ilgili miR-4661-5p'den hsa-miR4661 dizisi tanımlanmıştır.

Metionil-tRNA sentetaz 2 (Mars2), kanserlerin kötü prognozunu gösteren bir biyobelirteçtir. miR-4661-5p'nin anlatımının azalması, lizin demetilaz 5D (KDM5D)'in artışına yol açarak bu durumun, Mars2'nin anlatımında bir düşüşe yol açtığı ve böylece mide kanseri hücrelerinin habis davranışlarını azalttığı bulunmuştur [236]. Yapılan bir çalışmada; miR-4661-5p'in HCC'de onkojenik bir role sahip olduğu ve IL-10 seviyesini yükselterek antitümör bağışıklığını baskıladığı bulunmuştur. miR-4661-5p'in erken evre HCC için güçlü bir tanısal biyobelirteç ve HCC'li hastalarda prognostik bir gösterge olarak da kullanılabileceği vurgulanmıştır [237].

Vücuttaki her hücrenin tiroid hormonu için reseptörleri vardır. Tiroid hormonu doğrudan beyin, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, kemik metabolizması, kırmızı kan hücresi metabolizması, safra kesesi ve karaciğer fonksiyonu, steroid hormon üretimi, glikoz metabolizması, lipit ve kolesterol metabolizması, protein metabolizması ve vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynar. *ZFAT-AS1* ile ilgili tanımladığımız miRNA'ların ortak biyolojik hedefleri; belirtilen temel sistemlerin yanı sıra, diyabet (Tip1-Tip2), karaciğer yağlanması, hücre proliferasyonu ve kanser ile ilgili genleri de içermektedir. miRNA'lar, birçok protein kodlayan genin anlatımını düzenleme yetenekleri nedeniyle bağışıklık, hücre farklılaşması ve gelişimi, apoptoz, hücre çoğalması ve metabolizma dahil olmak üzere neredeyse tüm hücresel süreçlerde önemli işlevlere sahiptir [238].

Sonuç olarak bu tez çalışmasında; otoimmün tiroid hastalıklarıyla ilişkili yedi gende, yirmi yedisi aynı gende (*ZFAT-AS1*) ve diğerleri farklı genlerde toplamda otuz üç yeni miRNA dizisi tanımlanmıştır. Yeni tanımlanan miRNA'ların özellikle *ZFAT-AS1* geninde tanımlanan hedef genlerinin KEGG analizinde; bu miRNA'ların, otoimmün tiroid hastalığı ile yakından ilişkili yolaklarda (örneğin, tiroid kanseri yolu, otoimmün tiroid hastalığı, selenobileşik metabolizması, Th1 ve Th2 hücre farklılaşması, tiroid hormonu sentezi, tirozin metabolizması, p53 sinyal yolağı vb.) önemli bir rol oynayabileceğini, GO analizi ise tanımlanan bu miRNA'ların önemli biyolojik olayları düzenleyebileceğini göstermektedir. Elde edilen bilgilerin, otoimmün tiroid hastalığının teşhis ve tedavisinde miRNA'ların biyomarkır ve/veya biyosensör olarak kullanılabilmelerine katkı sağlaması beklenmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Caturegli, P., Kimura, H., Rocchi, R. ve Rose, N. R. (2007). Autoimmune thyroid diseases. *Current opinion in rheumatology*, 19(1), 44-48.
2. Vasudevan, S., Tong, Y. ve Steitz, J. A. (2007). Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science*, 318(5858), 1931-1934.
3. Wang, L.-L. ve Chen, X.-P. (2018). Study of MiRNA in autoimmune thyroid diseases. *Journal of Hainan Medical University*, 24(21), 78-82.
4. Yin, L., Zeng, C., Yao, J. ve Shen, J. (2020). Emerging roles for noncoding RNAs in autoimmune thyroid disease. *Endocrinology*, 161(8), bqaa053.
5. Taheri, M., Eghtedarian, R., Dinger, M. E. ve Ghafouri-Fard, S. (2020). Dysregulation of non-coding RNAs in autoimmune thyroid disease. *Experimental and molecular pathology*, 104527.
6. Martínez-Hernández, R., Sampedro-Núñez, M., Serrano-Somavilla, A., Ramos-Leví, A. M., de la Fuente, H., Triviño, J. C. ve Marazuela, M. (2018). A MicroRNA signature for evaluation of risk and severity of autoimmune thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(3), 1139-1150.
7. Cui, Y. (2014). In silico mapping of polymorphic miRNA–mRNA interactions in autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*, 47(5), 327-333.
8. Rayner, F. ve D Isaacs, J. (2018). Therapeutic tolerance in autoimmune disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(3), 558-562
9. Ben-Skowronek, I., Szewczyk, L., Kulik-Rechberger, B. ve Korobowicz, E. (2013). The differences in T and B cell subsets in thyroid of children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *World Journal of Pediatrics*, 9(3), 245-250.
10. Michalek, K., Morshed, S. A., Latif, R. ve Davies, T. F. (2009). TSH receptor autoantibodies. *Autoimmunity reviews*, 9(2), 113-116.
11. Rapoport, B. ve McLachlan, S. M. (2014). Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a Th1-type cytokine disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(11), 4060-4061.
12. Colin, I. M., Poncin, S., Levêque, P., Gallez, B. ve Gérard, A.-C. (2014). Differential Regulation of the Production of Reactive Oxygen Species in Th1 Cytokine–Treated Thyroid Cells. *Thyroid*, 24(3), 441-452.
13. Plitas, G. ve Rudensky, A. Y. (2016). Regulatory T cells: differentiation and function. *Cancer immunology research*, 4(9), 721-725.

14. Soltanzadeh-Yamchi, M., Shahbazi, M., Aslani, S. ve Mohammadnia-Afrouzi, M. (2018). MicroRNA signature of regulatory T cells in health and autoimmunity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 100, 316-323.
15. Wang, B., Shao, X., Song, R., Xu, D. ve Zhang, J.-a. (2017). The emerging role of epigenetics in autoimmune thyroid diseases. *Frontiers in Immunology*, 8, 396.
16. Fallahi, P., Ferrari, S. M., Ruffilli, I., Elia, G., Biricotti, M., Vita, R. ve Antonelli, A. (2016). The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmunity reviews*, 15(12), 1125-1128.
17. Parle, J. V., Maisonneuve, P., Sheppard, M. C., Boyle, P. ve Franklyn, J. A. (2001). Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *The Lancet*, 358(9285), 861-865.
18. Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A. ve Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity reviews*, 14(2), 174-180.
19. Sun, X., Shan, Z. ve Teng, W. (2014). Effects of increased iodine intake on thyroid disorders. *Endocrinology and metabolism*, 29(3), 240-247.
20. Bastemir, M., Emral, R., Erdogan, G. ve Gullu, S. (2006). High prevalence of thyroid dysfunction and autoimmune thyroiditis in adolescents after elimination of iodine deficiency in the Eastern Black Sea Region of Turkey. *Thyroid*, 16(12), 1265-1271.
21. Brix, T. H., Kyvik, K. O. ve Hegedüs, L. (2000). A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(2), 536-539.
22. Prummel, M. F., Strieder, T. ve Wiersinga, W. M. (2004). The environment and autoimmune thyroid diseases. *European Journal of Endocrinology*, 150(5), 605-618.
23. Marković, S., Kostić, G., Igrutinović, Z. ve Vuletić, B. (2008). Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, 136(5-6), 262-266.
24. Iborra, M., Bernuzzi, F., Invernizzi, P. ve Danese, S. (2012). MicroRNAs in autoimmunity and inflammatory bowel disease: crucial regulators in immune response. *Autoimmunity reviews*, 11(5), 305-314.
25. Peng, H., Liu, Y., Tian, J., Ma, J., Tang, X., Yang, J. ve Lu, L. (2015). Decreased expression of microRNA-125a-3p upregulates interleukin-23 receptor in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Immunologic research*, 62(2), 129-136.
26. Bernecker, C., Halim, F., Lenz, L., Haase, M., Nguyen, T., Ehlers, M. ve Schott, M. (2014). microRNA expressions in CD4⁺ and CD8⁺ T-cell subsets in autoimmune thyroid diseases. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 122(02), 107-112.

27. Zhu, J., Zhang, Y., Zhang, W., Zhang, W., Fan, L., Wang, L., ve Wang, Y. (2016). MicroRNA-142-5p contributes to Hashimoto's thyroiditis by targeting CLDN1. *Journal of translational medicine*, 14(1), 1-13.
28. Ajjan, R. A. ve Weetman, A. P. (2015). The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Hormone and Metabolic Research*, 47(10), 702-710.
29. Razmara, E., Salehi, M., Aslani, S., Bitaraf, A., Yousefi, H., Colón, J. R. ve Mahmoudi, M. (2021). Graves' disease: introducing new genetic and epigenetic contributors. *Journal of Molecular Endocrinology*, 66(2), R33-R55.
30. Hiratsuka, I., Yamada, H., Munetsuna, E., Hashimoto, S. ve Itoh, M. (2016). Circulating MicroRNAs in Graves' disease in relation to clinical activity. *Thyroid*, 26(10), 1431-1440.
31. Vyse, T. J. ve Todd, J. A. (1996). Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell*, 85(3), 311-318.
32. Jin, Y., Teng, W., Ben, S., Xiong, X., Zhang, J., Xu, S. ve Huang, W. (2003). Genome-wide scan of Graves' disease: evidence for linkage on chromosome 5q31 in Chinese Han pedigrees. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(4), 1798-1803.
33. Sakai, K., Shirasawa, S., Ishikawa, N., Ito, K., Tamai, H., Kuma, K. ve Yamamoto, K. (2001). Identification of susceptibility loci for autoimmune thyroid disease to 5q31-q33 and Hashimoto's thyroiditis to 8q23-q24 by multipoint affected sib-pair linkage analysis in Japanese. *Human molecular genetics*, 10(13), 1379-1386.
34. Templeton, A. R. (2005). Haplotype trees and modern human origins. *American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists*, 128(S41), 33-59.
35. Liu, R., Ma, X., Xu, L., Wang, D., Jiang, X., Zhu, W. ve Wang, S. (2012). Differential microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from Graves' disease patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(6), E968-E972.
36. Bernecker, C., Lenz, L., Ostapczuk, M. S., Schinner, S., Willenberg, H., Ehlers, M. ve Schott, M. (2012). MicroRNAs miR-146a1, miR-155_2, and miR-200a1 are regulated in autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*, 22(12), 1294-1295.
37. Liu, Y., Ding, X., Xiong, S., Wang, X., Tang, X., Wang, L. ve Peng, H. (2020). Circulating microRNA Expression Profiling Identifies miR-125a-5p Promoting T Helper 1 Cells Response in the Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis. *Frontiers in Immunology*, 11, 1195.
38. Zhang, L., Wu, H., Zhao, M. ve Lu, Q. (2020). Identifying the differentially expressed microRNAs in autoimmunity: a systemic review and meta-analysis. *Autoimmunity*, 53(3), 122-136.

39. Djuranovic, S., Nahvi, A. ve Green, R. (2012). miRNA-mediated gene silencing by translational repression followed by mRNA deadenylation and decay. *Science*, 336(6078), 237-240.
40. Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281-297.
41. Alon, S., Mor, E., Vigneault, F., Church, G. M., Locatelli, F., Galeano, F. ve Eisenberg, E. (2012). Systematic identification of edited microRNAs in the human brain. *Genome research*, 22(8), 1533-1540.
42. Sánchez-Ribas, I., Diaz-Gimeno, P., Quiñonero, A., Ojeda, M., Larreategui, Z., Ballesteros, A. ve Domínguez, F. (2019). NGS analysis of human embryo culture media reveals miRNAs of extra embryonic origin. *Reproductive Sciences*, 26(2), 214-222.
43. Fehlmann, T., Backes, C., Kahraman, M., Haas, J., Ludwig, N., Posch, A. E. ve Meder, B. (2017). Web-based NGS data analysis using miRMaster: a large-scale meta-analysis of human miRNAs. *Nucleic acids research*, 45(15), 8731-8744.
44. Li, L., Cheng, Y., Lin, L., Liu, Z., Du, S., Ma, L. ve Yan, J. (2020). Global analysis of miRNA signature differentially expressed in insulin-resistant human hepatocellular carcinoma cell line. *International journal of medical sciences*, 17(5), 664.
45. Su, T., Gu, C., Draga, D., Zhou, C., Lhamo, T., Zheng, Z. ve Qiu, Q. (2021). Integrative analysis of miRNA–mRNA network in high altitude retinopathy by bioinformatics analysis. *Bioscience reports*, 41(1), BSR20200776.
46. Griffiths-Jones, S., Saini, H. K., Van Dongen, S. ve Enright, A. J. (2007). miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic acids research*, 36(suppl_1), D154-D158.
47. Patel, H., Mansuri, M. S., Singh, M., Begum, R., Shastri, M. ve Misra, A. (2016). Association of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) and thyroglobulin (TG) genetic variants with autoimmune hypothyroidism. *PLoS One*, 11(3), e0149441.
48. Wang, L. Q., Wang, T. Y., Sun, Q. L. ve Qie, Y. Q. (2015). Correlation between thyroglobulin gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease. *Molecular medicine reports*, 12(3), 4469-4475.
49. Krüger, J. ve Rehmsmeier, M. (2006). RNAhybrid: microRNA target prediction easy, fast and flexible. *Nucleic acids research*, 34(suppl_2), W451-W454.
50. O'Connell, R. M., Rao, D. S. ve Baltimore, D. (2012). microRNA regulation of inflammatory responses. *Annual review of immunology*, 30, 295-312.
51. Wang, Z., Fan, X., Zhang, R., Lin, Z., Lu, T., Bai, X. ve Zhang, Q. (2014). Integrative analysis of mRNA and miRNA array data reveals the suppression of retinoic acid pathway in regulatory T cells of Graves' disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(12), E2620-E2627.

52. Zheng, L., Zhuang, C., Wang, X., ve Ming, L. (2018). Serum miR-146a, miR-155, ve miR-210 as potential markers of Graves' disease. *Journal of clinical laboratory analysis*, 32(2), e22266.
53. Li, J., Cai, Y., Sun, X., Yao, D. ve Xia, J. (2017). MiR-346 and TRAb as predicative factors for relapse in Graves' disease within one year. *Hormone and Metabolic Research*, 49(03), 180-184.
54. Zhang, L., Masetti, G., Colucci, G., Salvi, M., Covelli, D., Eckstein, A. ve Ludgate, M. (2018). Combining micro-RNA and protein sequencing to detect robust biomarkers for Graves' disease and orbitopathy. *Scientific reports*, 8(1), 1-14.
55. Yao, Q., Wang, X., He, W., Song, Z., Wang, B., Zhang, J. ve Qin, Q. (2019). Circulating microRNA-144-3p and miR-762 are novel biomarkers of Graves' disease. *Endocrine*, 65(1), 102-109.
56. Yamada, H., Itoh, M., Hiratsuka, I. ve Hashimoto, S. (2014). Circulating micro RNA s in autoimmune thyroid diseases. *Clinical endocrinology*, 81(2), 276-281.
57. Huffaker, T. B., Hu, R., Runtsch, M. C., Bake, E., Chen, X., Zhao, J. ve O'Connell, R. M. (2012). Epistasis between microRNAs 155 and 146a during T cell-mediated antitumor immunity. *Cell reports*, 2(6), 1697-1709.
58. Rusca, N. ve Monticelli, S. (2011). MiR-146a in immunity and disease. *Molecular biology international*, 2011.
59. Zhao, L., Zhou, X., Shan, X., Qi, L.-w., Wang, T., Zhu, J. ve Zhang, H. (2018). Differential expression levels of plasma microRNA in Hashimoto's disease. *Gene*, 642, 152-158.
60. Dorris, E. R., Smyth, P., O'Leary, J. J. ve Sheils, O. (2012). MIR141 expression differentiates Hashimoto thyroiditis from PTC and benign thyrocytes in Irish archival thyroid tissues. *Frontiers in endocrinology*, 3, 102.
61. Braun, J., Hoang-Vu, C., Dralle, H. ve Hüttelmaier, S. (2010). Downregulation of microRNAs directs the EMT and invasive potential of anaplastic thyroid carcinomas. *Oncogene*, 29(29), 4237-4244.
62. Zhang, D., Qiu, X., Li, J., Zheng, S., Li, L. ve Zhao, H. (2019). MiR-23a-3p-regulated abnormal acetylation of FOXP3 induces regulatory T cell function defect in Graves' disease. *Biological chemistry*, 400(5), 639-650.
63. Chen, X., Huang, F., Qi, Y., Zhou, M., Yin, Q., Peng, Y. ve Wang, S. (2018). Serum and thyroid tissue level of let-7b and their correlation with TRAb in Graves' disease. *Journal of translational medicine*, 16(1), 1-11.
64. Chen, J., Tian, J., Tang, X., Rui, K., Ma, J., Mao, C. ve Wang, S. (2015). MiR-346 regulates CD4⁺ CXCR5⁺ T cells in the pathogenesis of Graves' disease. *Endocrine*, 49(3), 752-760.

65. Zhao, N., Zou, H., Qin, J., Fan, C., Liu, Y., Wang, S. ve Li, Y. (2018). MicroRNA-326 contributes to autoimmune thyroiditis by targeting the Ets-1 protein. *Endocrine*, 59(1), 120-129.
66. Chen, D., Huang, X., Lu, S., Deng, H., Gan, H., Huang, R. ve Zhang, B. (2019). miRNA-125a modulates autophagy of thyroiditis through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Experimental and therapeutic medicine*, 17(4), 2465-2472.
67. Marcais, A., Blevins, R., Graumann, J., Feytout, A., Dharmalingam, G., Carroll, T. ve Walzer, T. (2014). microRNA-mediated regulation of mTOR complex components facilitates discrimination between activation and anergy in CD4 T cells. *Journal of Experimental Medicine*, 211(11), 2281-2295.
68. Podshivalova, K. ve Salomon, D. R. (2013). MicroRNA regulation of T-lymphocyte immunity: modulation of molecular networks responsible for T-cell activation, differentiation, and development. *Critical Reviews™ in Immunology*, 33(5).
69. Qi, Y., Zhou, Y., Chen, X., Ye, L., Zhang, Q., Huang, F. ve Wang, W. (2017). MicroRNA-4443 causes CD4⁺ T cells dysfunction by targeting TNFR-associated factor 4 in Graves' disease. *Frontiers in Immunology*, 8, 1440.
70. Jacobson, E. M. ve Tomer, Y. (2007). The genetic basis of thyroid autoimmunity. *Thyroid*, 17(10), 949-961.
71. Tomer, Y. (2010). Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid*, 20(7), 715-725.
72. Kochi, Y., Yamada, R., Suzuki, A., Harley, J. B., Shirasawa, S., Sawada, T. ve Sekine, A. (2005). A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nature genetics*, 37(5), 478-485.
73. Eriksson, N., Tung, J. Y., Kiefer, A. K., Hinds, D. A., Francke, U., Mountain, J. L. ve Do, C. B. (2012). Novel associations for hypothyroidism include known autoimmune risk loci. *PLoS One*, 7(4), e34442.
74. Yi, R., Yang, L., Zeng, S. ve Su, Y. (2019). Different expression profile of mRNA and long noncoding RNA in autoimmune thyroid diseases patients. *Journal of cellular biochemistry*, 120(12), 19442-19456.
75. Chen, S.-Y., Su, M.-H., Kremling, K. A., Lepak, N. K., Romay, M. C., Sun, Q. ve Ku, H.-M. (2020). Identification of miRNA-eQTLs in maize mature leaf by GWAS. *BMC genomics*, 21(1), 1-13.
76. Sakaue, S., Hirata, J., Maeda, Y., Kawakami, E., Nii, T., Kishikawa, T. ve Akiyama, M. (2018). Integration of genetics and miRNA–target gene network identified disease biology implicated in tissue specificity. *Nucleic acids research*, 46(22), 11898-11909.
77. Okada, Y., Muramatsu, T., Suita, N., Kanai, M., Kawakami, E., Iotchkova, V. ve Tanaka, T. (2016). Significant impact of miRNA–target gene networks on genetics of human complex traits. *Scientific reports*, 6(1), 1-9.

78. Song, R. H., Wang, Q., Yao, Q. M., Shao, X. Q., Li, L., Wang, W. ve Zhang, J. A. (2016). TNFSF4 gene variations are related to early-onset autoimmune thyroid diseases and hypothyroidism of Hashimoto's thyroiditis. *International journal of molecular sciences*, 17(8), 1369.
79. Song, R. H., Wang, Q., Yao, Q. M., Shao, X. Q., Li, L., Wang, W. ve Zhang, J. (2018). TNFSF4 Gene Variations Are Related to Early-Onset. *Current Knowledge in Thyroid Cancer—From Bench to Bedside*, 17, 199.
80. Wang, Q., Shi, B.-M., Xie, F., Fu, Z.-y., Chen, Y.-J., An, J.-N. ve Zhang, X.-G. (2016). Enhancement of CD4⁺ T cell response and survival via coexpressed OX40/OX40L in Graves' disease. *Molecular and cellular endocrinology*, 430, 115-124.
81. Wang, Q., Chen, Y., Xie, F., Ge, Y., Chen, L., Wu, H. ve Zhang, X. (2006). Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble OX40L (CD252) in human sera of different ages or with Graves' disease. *Cytokine*, 36(1-2), 23-28.
82. Yang, L., Chen, S., Zhao, Q., Sun, Y. ve Nie, H. (2019). The critical role of Bach2 in shaping the balance between CD4⁺ T cell subsets in immune-mediated diseases. *Mediators of inflammation*, 2019.
83. Liu, W., Wang, H.-N., Gu, Z.-H., Yang, S.-Y., Ye, X.-P., Pan, C.-M. ve Yu, S.-S. (2014). Identification of BACH2 as a susceptibility gene for Graves' disease in the Chinese Han population based on a three-stage genome-wide association study. *Human genetics*, 133(5), 661-671.
84. Roychoudhuri, R., Hirahara, K., Mousavi, K., Clever, D., Bonelli, M., Klebanoff, C. ve Wang, E. (2013). BACH2 represses effector programmes to stabilize Treg-mediated immune homeostasis-a new target in tumor immunotherapy? *Journal for immunotherapy of cancer*, 1(1), 1-1.
85. Cooper, J. D., Simmonds, M. J., Walker, N. M., Burren, O., Brand, O. J., Guo, H. ve Consortium, W. T. C. C. (2012). Seven newly identified loci for autoimmune thyroid disease. *Human molecular genetics*, 21(23), 5202-5208.
86. Medici, M., Porcu, E., Pistis, G., Teumer, A., Brown, S. J., Jensen, R. A. ve Vermeulen, S. H. (2014). Identification of novel genetic Loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease. *PLoS genetics*, 10(2), e1004123.
87. Gereben, B., Kollár, A., Harney, J. W. ve Larsen, P. R. (2002). The mRNA structure has potent regulatory effects on type 2 iodothyronine deiodinase expression. *Molecular endocrinology*, 16(7), 1667-1679.
88. Guerra, A., Sapio, M., Carrano, M., Di Stasi, V., Volpe, A., Murino, A. ve Vitale, M. (2013). Prevalence of Dio2 T92A polymorphism and its association with thyroid autoimmunity. *Journal of endocrinological investigation*, 36(5), 303-306.
89. Laurberg, P., Vestergaard, H., Nielsen, S., Christensen, S. E., Seefeldt, T., Helleberg, K. ve Pedersen, K. M. (2007). Sources of circulating 3, 5, 3'-triiodothyronine in

- hyperthyroidism estimated after blocking of type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6), 2149-2156.
90. Weetman, A., Shepherdley, C., Mansell, P., Ubhi, C. ve Visser, T. (2003). Thyroid over-expression of type 1 and type 2 deiodinase may account for the syndrome of low thyroxine and increasing triiodothyronine during propylthiouracil treatment. *European Journal of Endocrinology*, 149(5), 443-447.
 91. Harada, A., Nomura, E., Nishimura, K., Ito, M., Yoshida, H., Miyauchi, A. ve Toyoda, N. (2019). Type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases in the thyroid gland of patients with huge goitrous Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine*, 64(3), 584-590.
 92. Palmieri, F. (2013). The mitochondrial transporter family SLC25: identification, properties and physiopathology. *Molecular aspects of medicine*, 34(2-3), 465-484.
 93. Palmieri, F., Scarcia, P. ve Monné, M. (2020). Diseases caused by mutations in mitochondrial carrier genes SLC25: a review. *Biomolecules*, 10(4), 655.
 94. Prohl, C., Pelzer, W., Diekert, K., Kmita, H., Bedekovics, T., Kispal, G. ve Lill, R. (2001). The yeast mitochondrial carrier Leu5p and its human homologue Graves' disease protein are required for accumulation of coenzyme A in the matrix. *Molecular and Cellular Biology*, 21(4), 1089-1097.
 95. Khan, S., Ansar, M., Khan, A. K., Shah, K., Muhammad, N., Shahzad, S. ve Leal, S. (2018). A homozygous missense mutation in SLC25A16 is associated with autosomal recessive isolated fingernail dysplasia in a Pakistani family. *The British journal of dermatology*, 178(2), 556.
 96. Zou, T., Ouyang, L., Chen, L., Dong, W., Qiao, H., Liu, Y., ve Qi, Y. (2008). The role of microtubule-associated protein 1S in SOCS3 regulation of IL-6 signaling. *FEBS letters*, 582(29), 4015-4022.
 97. Costa, V., Conte, I., Ziviello, C., Casamassimi, A., Alfano, G., Banfi, S. ve Ciccodicola, A. (2007). Identification and expression analysis of novel Jakmip1 transcripts. *Gene*, 402(1-2), 1-8.
 98. Cruz-Garcia, D., Vazquez-Martinez, R., Peinado, J., Anouar, Y., Tonon, M., Vaudry, H. ve Malagon, M. (2007). Identification and characterization of two novel (neuro) endocrine long coiled-coil proteins. *FEBS letters*, 581(17), 3149-3156.
 99. Li, J., Teng, W., Yu, Y., Hou, X. ve Shan, Z. (2019). Linkage Analysis of the Chromosome 5q31-33 Region Identifies JAKMIP2 as a Risk Factor for Graves' Disease in the Chinese Han Population. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 1439.
 100. Rivolta, C. M. ve Targovnik, H. M. (2006). Molecular advances in thyroglobulin disorders. *Clinica Chimica Acta*, 374(1-2), 8-24.

101. Kong, Y., Brown, N., Morris, G. ve Flynn, J. (2015). The essential role of circulating thyroglobulin in maintaining dominance of natural regulatory T cell function to prevent autoimmune thyroiditis. *Hormone and Metabolic Research*, 47(10), 711-720.
102. Ban, Y., Greenberg, D. A., Concepcion, E., Skrabanek, L., Villanueva, R. ve Tomer, Y. (2003). Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(25), 15119-15124.
103. Collins, J., Heward, J., Howson, J., Foxall, H., Carr-Smith, J., Franklyn, J. ve Gough, S. (2004). Common allelic variants of exons 10, 12, and 33 of the thyroglobulin gene are not associated with autoimmune thyroid disease in the United Kingdom. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(12), 6336-6339.
104. Mizuma, T., Watanabe, M., Inoue, N., Arakawa, Y., Tomari, S., Hidaka, Y. ve Iwatani, Y. (2017). Association of the polymorphisms in the gene encoding thyroglobulin with the development and prognosis of autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*, 50(6), 386-392.
105. Gentile, F., Conte, M. ve Formisano, S. (2004). Thyroglobulin as an autoantigen: what can we learn about immunopathogenicity from the correlation of antigenic properties with protein structure? *Immunology*, 112(1), 13-25.
106. Belguith-Maalej, S., Kacem, H. H., Rebai, A., Mnif, M., Abid, M. ve Ayadi, H. (2008). Thyroglobulin polymorphisms in Tunisian patients with autoimmune thyroid diseases (AITD). *Immunobiology*, 213(7), 577-583.
107. Tomer, Y., Greenberg, D. A., Concepcion, E., Ban, Y. ve Davies, T. F. (2002). Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(1), 404-404.
108. Ban, Y., Tozaki, T., Taniyama, M., Tomita, M. ve Ban, Y. (2004). Association of a thyroglobulin gene polymorphism with Hashimoto's thyroiditis in the Japanese population. *Clinical endocrinology*, 61(2), 263-268.
109. Lo, M. S., Towne, M., VanNoy, G. E., Brownstein, C. A., Lane, A. A., Chatila, T. A. ve Agrawal, P. B. (2018). Monogenic Hashimoto thyroiditis associated with a variant in the thyroglobulin (TG) gene. *Journal of autoimmunity*, 86, 116-119.
110. Shirasawa, S., Harada, H., Furugaki, K., Akamizu, T., Ishikawa, N., Ito, K. ve Kubota, S. (2004). SNPs in the promoter of a B cell-specific antisense transcript, SAS-ZFAT, determine susceptibility to autoimmune thyroid disease. *Human molecular genetics*, 13(19), 2221-2231.
111. Inoue, N., Watanabe, M., Yamada, H., Takemura, K., Hayashi, F., Yamakawa, N. ve Iwatani, Y. (2012). Associations between autoimmune thyroid disease prognosis and functional polymorphisms of susceptibility genes, CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3, and ZFAT, previously revealed in genome-wide association studies. *Journal of clinical immunology*, 32(6), 1243-1252.

112. Doi, K., Fujimoto, T., Koyanagi, M., Tsunoda, T., Tanaka, Y., Yoshida, Y. ve Shirasawa, S. (2011). ZFAT is a critical molecule for cell survival in mouse embryonic fibroblasts. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 16(1), 89-100.
113. Fujimoto, T., Doi, K., Koyanagi, M., Tsunoda, T., Takashima, Y., Yoshida, Y. ve Shirasawa, S. (2009). ZFAT is an antiapoptotic molecule and critical for cell survival in MOLT-4 cells. *FEBS letters*, 583(3), 568-572.
114. Barbaux, S., Gascoin-Lachambre, G., Buffat, C., Monnier, P., Mondon, F., Tonanny, M.-B. ve Barlier, A. (2012). A genome-wide approach reveals novel imprinted genes expressed in the human placenta. *Epigenetics*, 7(9), 1079-1090.
115. Zhang, F., Ruan, X., Ma, J., Liu, X., Zheng, J., Liu, Y. ve Wang, D. (2020). DGCR8/ZFAT-AS1 promotes CDX2 transcription in a PRC2 complex-dependent manner to facilitate the malignant biological behavior of glioma cells. *Molecular Therapy*, 28(2), 613-630.
116. Lu, C., Jeong, D.-H., Kulkarni, K., Pillay, M., Nobuta, K., German, R. ve Ware, D. (2008). Genome-wide analysis for discovery of rice microRNAs reveals natural antisense microRNAs (nat-miRNAs). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(12), 4951-4956.
117. Hansen, T. B., Bramsen, J. B. ve Kjems, J. (2010). Re-inspection of small RNA sequence datasets reveals several novel human miRNA genes. *PLoS One*, 5(6), e10961.
118. Seitz, H., Youngson, N., Lin, S.-P., Dalbert, S., Paulsen, M., Bachellerie, J.-P. ve Cavaillé, J. (2003). Imprinted microRNA genes transcribed antisense to a reciprocally imprinted retrotransposon-like gene. *Nature genetics*, 34(3), 261-262.
119. Chen, K. ve Rajewsky, N. (2007). The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Nature Reviews Genetics*, 8(2), 93-103.
120. Tyler, D. M., Okamura, K., Chung, W.-J., Hagen, J. W., Berezikov, E., Hannon, G. J. ve Lai, E. C. (2008). Functionally distinct regulatory RNAs generated by bidirectional transcription and processing of microRNA loci. *Genes & development*, 22(1), 26-36.
121. Wang, J., Li, Z., Liu, B., Chen, G., Shao, N., Ying, X. ve Wang, Y. (2016). Systematic study of cis-antisense miRNAs in animal species reveals miR-3661 to target PPP2CA in human cells. *Rna*, 22(1), 87-95.
122. Lee, C.-T., Risom, T. ve Strauss, W. M. (2007). Evolutionary conservation of microRNA regulatory circuits: an examination of microRNA gene complexity and conserved microRNA-target interactions through metazoan phylogeny. *DNA and cell biology*, 26(4), 209-218.
123. Zhang, B., Pan, X., Cox, S., Cobb, G. ve Anderson, T. (2006). Evidence that miRNAs are different from other RNAs. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 63(2), 246-254.

124. Altschul, S. F., Madden, T. L., Schäffer, A. A., Zhang, J., Zhang, Z., Miller, W. ve Lipman, D. J. (1997). Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic acids research*, 25(17), 3389-3402.
125. Zuker, M., ve Stiegler, P. (1981). Optimal computer folding of large RNA sequences using thermodynamics and auxiliary information. *Nucleic acids research*, 9(1), 133-148.
126. Marakli, S. (2018). Identification and functional analyses of new sesame miRNAs (*Sesamum indicum* L.) and their targets. *Molecular biology reports*, 45(6), 2145-2155.
127. Ambros, V., Bartel, B., Bartel, D. P., Burge, C. B., Carrington, J. C., Chen, X. ve Marshall, M. (2003). A uniform system for microRNA annotation. *Rna*, 9(3), 277-279.
128. Conesa, A., Götz, S., García-Gómez, J. M., Terol, J., Talón, M. ve Robles, M. (2005). Blast2GO: a universal tool for annotation, visualization and analysis in functional genomics research. *Bioinformatics*, 21(18), 3674-3676.
129. Du, J., Yuan, Z., Ma, Z., Song, J., Xie, X. ve Chen, Y. (2014). KEGG-PATH: Kyoto encyclopedia of genes and genomes-based pathway analysis using a path analysis model. *Molecular bioSystems*, 10(9), 2441-2447.
130. Felsenstein, J. (1985). Confidence limits on phylogenies: an approach using the bootstrap. *evolution*, 39(4), 783-791.
131. Ameres, S. L. ve Zamore, P. D. (2013). Diversifying microRNA sequence and function. *Nature reviews Molecular cell biology*, 14(8), 475-488.
132. Sasazuki, T., Inoko, H., Morishima, S. ve Morishima, Y. (2016). Gene map of the HLA region, Graves' disease and Hashimoto thyroiditis, and hematopoietic stem cell transplantation. *Advances in immunology*, 129, 175-249.
133. Hu, S. ve Rayman, M. P. (2017). Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 27(5), 597-610.
134. Guarneri, F. ve Benvenga, S. (2007). Environmental factors and genetic background that interact to cause autoimmune thyroid disease. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 14(5), 398-409.
135. Ke, W., Sun, T., Zhang, Y., He, L., Wu, Q., Liu, J. ve Zha, B. (2017). 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient. *Endocrine journal*, 64(6), 581-587.
136. Gupta, R. A., Shah, N., Wang, K. C., Kim, J., Horlings, H. M., Wong, D. J. ve Rinn, J. L. (2010). Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, 464(7291), 1071-1076.

137. Wu, G., Cai, J., Han, Y., Chen, J., Huang, Z.-P., Chen, C. ve Liu, Y. (2014). LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation*, 130(17), 1452-1465.
138. Morán, I., Akerman, I., Van De Bunt, M., Xie, R., Benazra, M., Nammo, T. ve Rodríguez-Seguí, S. (2012). Human β cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes. *Cell metabolism*, 16(4), 435-448.
139. Yin, L., Zeng, C., Yao, J., ve Shen, J. (2020). Emerging roles for noncoding RNAs in autoimmune thyroid disease. *Endocrinology*, 161(8)
140. Robertson, E. N., Portelli, S. S., Lu, Y., Sherrah, A. G., Emmani, M., Maleki, S. ve Bannon, P. (2016). miR376c is Down Regulated in Thoracic Aortic Aneurysms in Marfan Syndrome. *Circulation*, 134(suppl_1), A20593-A20593.
141. Rajgor, D. (2018). Macro roles for microRNAs in neurodegenerative diseases. *Non-coding RNA research*, 3(3), 154-159.
142. Thomas, K. T., Gross, C. ve Bassell, G. J. (2018). MicroRNAs sculpt neuronal communication in a tight balance that is lost in neurological disease. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 455.
143. Rajgor, D., Purkey, A. M., Sanderson, J. L., Welle, T. M., Garcia, J. D., Dell'Acqua, M. L. ve Smith, K. R. (2020). Local miRNA-dependent translational control of GABAAR synthesis during inhibitory long-term potentiation. *Cell reports*, 31(12), 107785.
144. Vistbakka, J., Elovaara, I., Lehtimäki, T. ve Hagman, S. (2017). Circulating microRNAs as biomarkers in progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(3), 403-412.
145. Zhou, J., Xiao, D., Qiu, T., Li, J. ve Liu, Z. (2020). Loading microRNA-376c in extracellular vesicles inhibits properties of non-small cell lung cancer cells by targeting YTHDF1. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 19, 1533033820977525.
146. Wang, Y., Wu, Y., Cai, A., Ma, C., Cai, S., Wang, H. ve Hu, Y. (2021). Cisplatin inhibits the proliferation of Saos-2 osteosarcoma cells via the miR-376c/TGFA pathway. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 21(2), 163.
147. Devor, E., Santillan, D., Scroggins, S., Warriar, A. ve Santillan, M. (2020). Trimester-specific plasma exosome microRNA expression profiles in preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(18), 3116-3124.
148. Yang, Q., Sun, J., Ma, Y., Zhao, C. ve Song, J. (2019). LncRNA DLX6-AS1 promotes laryngeal squamous cell carcinoma growth and invasion through regulating miR-376c. *American journal of translational research*, 11(11), 7009.

149. McDonald, A. C., Vira, M., Walter, V., Shen, J., Raman, J. D., Sanda, M. G. ve Taioli, E. (2019). Circulating microRNAs in plasma among men with low-grade and high-grade prostate cancer at prostate biopsy. *The Prostate*, 79(9), 961-968.
150. Baulina, N., Osmak, G., Kiselev, I., Popova, E., Boyko, A., Kulakova, O. ve Favorova, O. (2019). MiRNAs from DLK1-DIO3 imprinted locus at 14q32 are associated with multiple sclerosis: gender-specific expression and regulation of receptor tyrosine kinases signaling. *Cells*, 8(2), 133.
151. Xiao, J., Peng, F., Yu, C., Wang, M., Li, X., Li, Z. ve Sun, C. (2014). microRNA-137 modulates pancreatic cancer cells tumor growth, invasion and sensitivity to chemotherapy. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7(11), 7442.
152. Lin, M.-S., Chen, W.-C., Huang, J.-X., Gao, H.-J. ve Sheng, H.-H. (2014). Aberrant expression of microRNAs in serum may identify individuals with pancreatic cancer. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(12), 5226
153. Kai, Y., Qiang, C., Xinxin, P., Miaomiao, Z. ve Kuailu, L. (2016). RETRACTED ARTICLE: Decreased miR-154 expression and its clinical significance in human colorectal cancer. *World journal of surgical oncology*, 13(1), 1-5.
154. Liang, L., Wei, D. M., Li, J. J., Luo, D. Z., Chen, G., Dang, Y. W. ve Cai, X. Y. (2018). Prognostic microRNAs and their potential molecular mechanism in pancreatic cancer: A study based on The Cancer Genome Atlas and bioinformatics investigation. *Molecular medicine reports*, 17(1), 939-951.
155. Nakaoka, T., Saito, Y. ve Saito, H. (2017). Aberrant DNA methylation as a biomarker and a therapeutic target of cholangiocarcinoma. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1111.
156. Hung, P.-S., Chen, C.-Y., Chen, W.-T., Kuo, C.-Y., Fang, W.-L., Huang, K.-H. ve Lo, S.-S. (2017). miR-376c promotes carcinogenesis and serves as a plasma marker for gastric carcinoma. *PLoS One*, 12(5), e0177346.
157. Halim, F. S., Parmin, N. A., Hashim, U., Gopinath, S. C., Dahalan, F. A., Zakaria, I. I. ve Jaapar, N. F. (2021). MicroRNA of N-region from SARS-CoV-2: Potential sensing components for biosensor development. *Biotechnology and applied biochemistry*.
158. Sarma, A., Phukan, H., Halder, N. ve Madanan, M. G. (2020). An in-silico approach to study the possible interactions of miRNA between human and SARS-CoV2. *Computational biology and chemistry*, 88, 107352.
159. Fu, Z., Wang, J., Wang, Z., Sun, Y., Wu, J., Zhang, Y. ve Zhang, C.-Y. (2021). A virus-derived microRNA-like small RNA serves as a serum biomarker to prioritize the COVID-19 patients at high risk of developing severe disease. *Cell Discovery*, 7(1), 1-4.

160. Cai, J., Gong, L., Li, G., Guo, J., Yi, X. ve Wang, Z. (2021). Exosomes in ovarian cancer ascites promote epithelial–mesenchymal transition of ovarian cancer cells by delivery of miR-6780b-5p. *Cell death & disease*, 12(2), 1-17.
161. Yang, Z., Jin, P., Xu, S., Zhang, T., Yang, X., Li, X. ve Ma, D. (2018). Dicer reprograms stromal fibroblasts to a pro-inflammatory and tumor-promoting phenotype in ovarian cancer. *Cancer letters*, 415, 20-29.
162. Durand, T., Jacob, S., Lebouil, L., Douzane, H., Lestaevel, P., Rahimian, A. ve Brochet, B. (2015). EpiBrainRad: an epidemiologic study of the neurotoxicity induced by radiotherapy in high grade glioma patients. *BMC neurology*, 15(1), 1-9.
163. Leidinger, P., Backes, C., Deutscher, S., Schmitt, K., Mueller, S. C., Frese, K. ve Stähler, C. (2013). A blood based 12-miRNA signature of Alzheimer disease patients. *Genome biology*, 14(7), 1-16.
164. Chen, M., Li, H., Shi, Z., Peng, W., Qin, Y., Luo, R. ve Chang, J. (2020). High fluorescence quenching probe-based reverse fluorescence enhancement LFTS coupling with IS-primer amplification reaction for the rapid and sensitive Parkinson Disease-associated MicroRNA detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 165, 112278.
165. Jacob, H., Stanisavljevic, L., Storli, K. E., Hestetun, K. E., Dahl, O. ve Myklebust, M. P. (2018). A four-microRNA classifier as a novel prognostic marker for tumor recurrence in stage II colon cancer. *Scientific reports*, 8(1), 1-9.
166. Kappel, A., Backes, C., Huang, Y., Zafari, S., Leidinger, P., Meder, B. ve Staehler, C. F. (2015). MicroRNA in vitro diagnostics using immunoassay analyzers. *Clinical chemistry*, 61(4), 600-607.
167. Colombo, M., Raposo, G. ve Théry, C. (2014). Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annual review of cell and developmental biology*, 30, 255-289.
168. Pan, Q., Zhao, J., Li, M., Liu, X., Xu, Y., Li, W. ve Su, Z. (2020). Exosomal miRNAs are potential diagnostic biomarkers between malignant and benign thyroid nodules based on next-generation sequencing. *Carcinogenesis*, 41(1), 18-24.
169. Toraih, E. A., Elshazli, R. M., Trinh, L. N., Hussein, M. H., Attia, A. A., Ruiz, E. M. ve Kandil, E. (2021). Diagnostic and prognostic performance of liquid biopsy-derived exosomal micromas in thyroid cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancers*, 13(17), 4295.
170. ElSharawy, A., Keller, A., Flachsbart, F., Wendschlag, A., Jacobs, G., Kefer, N. ve Meese, E. (2012). Genome-wide miRNA signatures of human longevity. *Aging cell*, 11(4), 607-616.
171. Liu, T., Li, P., Li, J., Qi, Q., Sun, Z., Shi, S. ve Du, L. (2021). Exosomal and intracellular miR-320b promotes lymphatic metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Molecular Therapy-Oncolytics*, 23, 163-180.

172. Khan, I. A., Rashid, S., Singh, N., Rashid, S., Singh, V., Gunjan, D. ve Chauhan, S. S. (2021). Panel of serum miRNAs as potential non-invasive biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Scientific reports*, 11(1), 1-10.
173. Bart, G., Fischer, D., Samoylenko, A., Zhyvolozhnyi, A., Stehantsev, P., Miinalainen, I. ve Kosamo, S. (2021). Characterization of nucleic acids from extracellular vesicle-enriched human sweat. *BMC genomics*, 22(1), 1-29.
174. Neerincx, M., Sie, D., Van De Wiel, M., Van Grieken, N., Burggraaf, J.-D., Dekker, H. ve Meijer, G. (2015). MiR expression profiles of paired primary colorectal cancer and metastases by next-generation sequencing. *Oncogenesis*, 4(10), e170-e170.
175. Zhou, J., Zhang, M., Huang, Y., Feng, L., Chen, H., Hu, Y., ve Zheng, S. (2015). MicroRNA-320b promotes colorectal cancer proliferation and invasion by competing with its homologous microRNA-320a. *Cancer letters*, 356(2), 669-675.
176. Smit-McBride, Z., Nguyen, A. T., Yu, A. K., Modjtahedi, S. P., Hunter, A. A., Rashid, S. ve Morse, L. S. (2020). Unique molecular signatures of microRNAs in ocular fluids and plasma in diabetic retinopathy. *PLoS One*, 15(7), e0235541.
177. Huang, S., Deng, Q., Feng, J., Zhang, X., Dai, X., Li, L. ve Cheng, J. (2016). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons–Associated MicroRNAs and Heart Rate Variability in Coke Oven Workers. *Journal of occupational and environmental medicine*, 58(1), e24-e31.
178. Fang, Y. ve Long, F. (2020). Circular RNA circ_0000337 contributes to osteosarcoma via the miR-4458/BACH1 pathway. *Cancer Biomarkers*, 28(4), 411-419.
179. Tang, D., Sun, B., Yu, H., Yang, Z. ve Zhu, L. (2015). Tumor-suppressing effect of miR-4458 on human hepatocellular carcinoma. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 35(5), 1797-1807.
180. Zhang, Y., Shi, K., Liu, H., Chen, W., Luo, Y., Wei, X. ve Wu, Z. (2020). miR-4458 inhibits the epithelial–mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by suppressing the TGF- β signaling pathway via targeting TGFBR1. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 52(5), 554-562.
181. Wu, J., Miao, J., Ding, Y., Zhang, Y., Huang, X., Zhou, X. ve Tang, R. (2019). MiR-4458 inhibits breast cancer cell growth, migration, and invasiveness by targeting CPSF4. *Biochemistry and Cell Biology*, 97(6), 722-730.
182. Liu, X., Wang, J. ve Zhang, G. (2019). miR-4458 regulates cell proliferation and apoptosis through targeting SOCS1 in triple-negative breast cancer. *Journal of cellular biochemistry*, 120(8), 12943-12948.
183. Zhou, H., Rao, Y., Sun, Q., Liu, Y., Zhou, X., Chen, Y. ve Chen, J. (2020). MiR-4458/human antigen R (HuR) modulates PBX3 mRNA stability in melanoma tumorigenesis. *Archives of dermatological research*, 312(9).

184. Lyu, L., Zhang, X., Li, C., Yang, T., Wang, J., Pan, L. ve Yue, L. (2019). Small RNA profiles of serum exosomes derived from individuals with latent and active tuberculosis. *Frontiers in microbiology*, 10, 1174.
185. Báez, A., Martín-Antonio, B., Piruat, J. I., Prats, C., Álvarez-Laderas, I., Barbado, M. V. ve Pérez-Simón, J. A. (2014). Granulocyte colony-stimulating factor produces long-term Annotatianges in gene and microRNA expression profiles in CD34+ cells from healthy donors. *haematologica*, 99(2), 243.
186. Greenawalt, E. J., Edmonds, M. D., Jain, N., Adams, C. M., Mitra, R. ve Eischen, C. M. (2019). Targeting of SGK1 by miR-576-3p inhibits lung adenocarcinoma migration and invasion. *Molecular Cancer Research*, 17(1), 289-298.
187. Baldeón R, L., Weigelt, K., de Wit, H., Ozcan, B., Van Oudenaren, A., Sempertegui, F. ve Drexhage, H. A. (2015). Type 2 diabetes monocyte microRNA and mRNA expression: dyslipidemia associates with increased differentiation-related genes but not inflammatory activation. *PLoS One*, 10(6), e0129421.
188. Qiao, Y., Ma, N., Wang, X., Hui, Y., Li, F., Xiang, Y. ve Lv, G. (2011). MiR-483-5p controls angiogenesis in vitro and targets serum response factor. *FEBS letters*, 585(19), 3095-3100.
189. Tufarelli, C., Stanley, J. A. S., Garrick, D., Sharpe, J. A., Ayyub, H., Wood, W. G., & Higgs, D. R. (2003). Transcription of antisense RNA leading to gene silencing and methylation as a novel cause of human genetic disease. *Nature genetics*, 34(2), 157-165.
190. Liu, T., Gatto, N. M., Chen, Z., Qiu, H., Lee, G., Duerksen-Hughes, P. ve Wang, C. (2020). Vegetarian diets, circulating miRNA expression and healthspan in subjects living in the Blue Zone. *Precision clinical medicine*, 3(4), 245-259.
191. Li, Y., Wei, X., Zhou, J. ve Wei, L. (2013). The age-related changes in cartilage and osteoarthritis. *BioMed research international*, 2013.
192. Thomas, M. C., Cooper, M. E. ve Zimmet, P. (2016). Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 12(2), 73-81.
193. Lu, A., Miao, M., Schoeb, T. R., Agarwal, A. ve Murphy-Ullrich, J. E. (2011). Blockade of TSP1-dependent TGF- β activity reduces renal injury and proteinuria in a murine model of diabetic nephropathy. *The American journal of pathology*, 178(6), 2573-2586.
194. Xia, X., Zhang, H., Xia, P., Zhu, Y., Liu, J., Xu, K. ve Yuan, Y. (2021). Identification of Glycolysis-Related lncRNAs and the Novel lncRNA WAC-AS1 Promotes Glycolysis and Tumor Progression in Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in oncology*, 3415.

195. Baassiri, A., Nassar, F., Mukherji, D., Shamseddine, A., Nasr, R. ve Temraz, S. (2020). Exosomal non coding RNA in liquid biopsies as a promising biomarker for colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1398.
196. Siegel Rebecca, L. ve Miller Kimberly, D. (2019). Jemal Ahmedin. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(1), 7-34.
197. Luo, M., Zhang, L., Yang, H., Luo, K. ve Qing, C. (2020). Long non-coding RNA NEAT1 promotes ovarian cancer cell invasion and migration by interacting with miR-1321 and regulating tight junction protein 3 expression. *Molecular medicine reports*, 22(4), 3429-3439.
198. Liu, S., Tang, J., Huang, L., Xu, Q., Ling, X. ve Liu, J. (2015). Cordyceps militaris alleviates severity of murine acute lung injury through mirnas-mediated cxcr2 inhibition. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 36(5), 2003-2011.
199. Liu, F., Xiong, Y., Zhao, Y., Tao, L., Zhang, Z., Zhang, H. ve He, L. (2013). Identification of aberrant microRNA expression pattern in pediatric gliomas by microarray. *Diagnostic pathology*, 8(1), 1-10.
200. Zheng, Z., Wen, Y., Nie, K., Tang, S., Chen, X., Lan, S. ve Liu, P. (2020). Construction of a 13-microRNA-based signature and prognostic nomogram for predicting overall survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research*, 50(10), 1151-1163.
201. Czerwiński, M., Bednarska-Czerwińska, A., Zmarzły, N., Boroń, D., Oplawski, M. ve Grabarek, B. O. (2021). miRNAs in the Expression Regulation of Dopamine-Related Genes and Proteins in Endometrial Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 10(21), 4939.
202. Travis, W. (2014). The 2015 WHO classification of lung tumors. *Der Pathologe*, 35(2), 188-188.
203. Liu, X., Niu, N., Li, P., Zhai, L., Xiao, K., Chen, W. ve Zhuang, X. (2021). LncRNA OGFRP1 acts as an oncogene in NSCLC via miR-4640-5p/eIF5A axis. *Cancer Cell International*, 21(1), 1-9.
204. Hess, J., Unger, K., Maihoefer, C., Schüttrumpf, L., Wintergerst, L., Heider, T. ve Samaga, D. (2019). A five-microRNA signature predicts survival and disease control of patients with head and neck cancer negative for HPV infection. *Clinical Cancer Research*, 25(5), 1505-1516.
205. Morales-Martinez, M., Lichtenstein, A.ve Vega, M. I. (2021). Function of Deptor and its roles in hematological malignancies. *Aging (Albany NY)*, 13(1), 1528.
206. Chen, E., Li, Q., Wang, H., Yang, F., Min, L. ve Yang, J. (2018). MiR-92a promotes tumorigenesis of colorectal cancer, a transcriptomic and functional based study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 1370-1377.

207. Markowitz, S. D. ve Bertagnolli, M. M. (2009). Molecular Basis of Colorectal Cancer Molecular Origins of Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 361(25), 2449.
208. Halder, S. K., Beauchamp, R. D. ve Datta, P. K. (2005). Smad7 induces tumorigenicity by blocking TGF- β -induced growth inhibition and apoptosis. *Experimental cell research*, 307(1), 231-246.
209. Zhao, X., Liu, S., Yan, B., Yang, J. ve Chen, E. (2020). MiR-581/SMAD7 axis contributes to colorectal cancer metastasis: a bioinformatic and experimental validation-based study. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6499.
210. Wang, Y.-Q., Ren, Y.-F., Song, Y.-J., Xue, Y.-F., Zhang, X.-J., Cao, S.-T. ve Li, G. (2014). MicroRNA-581 promotes hepatitis B virus surface antigen expression by targeting Dicer and EDEM1. *Carcinogenesis*, 35(9), 2127-2133.
211. Lai, J., Chen, B., Zhang, G., Wang, Y., Mok, H., Wen, L. ve Liao, N. (2019). Identification of a novel microRNA recurrence-related signature and risk stratification system in breast cancer. *Aging (Albany NY)*, 11(18), 7525.
212. Yalcinkaya, B., TANOĞLU, E. G., Taştekin, D. ve Pence, S. (2021). Role of mir-33a, mir-203b, mir361-3p, and mir-424 in hepatocellular carcinoma. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(2), 638-643.
213. Hou, X., Sun, X., Yu, Y., Zhao, H., Yang, Z., Wang, X. ve Cao, X. (2017). miR-361-5p suppresses lung cancer cell lines progression by targeting FOXM1. *Neoplasma*, 64(4), 526-534.
214. Chen, W., Wang, J., Liu, S., Wang, S., Cheng, Y., Zhou, W. ve Zhang, C. (2016). MicroRNA-361-3p suppresses tumor cell proliferation and metastasis by directly targeting SH2B1 in NSCLC. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 35(1), 1-16.
215. Yong, W., Zhang, K., Deng, Y., Tang, W. ve Tao, R. (2021). miR-511-5p Suppresses Cell Migration, Invasion and Epithelial–Mesenchymal Transition Through Targeting PAK2 in Gastric Cancer. *Biochemical Genetics*, 1-15.
216. Squadrito, M. L., Pucci, F., Magri, L., Moi, D., Gilfillan, G. D., Ranghetti, A. ve Naldini, L. (2012). miR-511-3p modulates genetic programs of tumor-associated macrophages. *Cell reports*, 1(2), 141-154.
217. Wang, C., Fan, H., ve Zhang, Y. (2019). MiR-511-5p functions as a tumor suppressor and a predictive of prognosis in colorectal cancer by directly targeting GPR116. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(14), 6119-6130.
218. Oberemok, V. V., Laikova, K. V., Repetskaya, A. I., Kenyo, I. M., Gorlov, M. V., Kasich, I. N. ve Zaitsev, A. S. (2018). A half-century history of applications of antisense oligonucleotides in medicine, agriculture and forestry: We should continue the journey. *Molecules*, 23(6), 1302.

219. Wei, S., Zhang, M., Yu, Y., Xue, H., Lan, X., Liu, S. ve Chen, L. (2016). HNF-4 α regulated miR-122 contributes to development of gluconeogenesis and lipid metabolism disorders in Type 2 diabetic mice and in palmitate-treated HepG2 cells. *European journal of pharmacology*, 791, 254-263.
220. Hsu, S.-h., Wang, B., Kota, J., Yu, J., Costinean, S., Kutay, H. ve Chivukula, R. R. (2012). Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *The Journal of clinical investigation*, 122(8), 2871-2883.
221. He, J., Zhao, K., Zheng, L., Xu, Z., Gong, W., Chen, S. ve Zeng, Y. (2015). Upregulation of microRNA-122 by farnesoid X receptor suppresses the growth of hepatocellular carcinoma cells. *Molecular cancer*, 14(1), 1-11.
222. Zhang, W. C., Wells, J. M., Chow, K.-H., Huang, H., Yuan, M., Saxena, T. ve Costa, D. B. (2019). miR-147b-mediated TCA cycle dysfunction and pseudohypoxia initiate drug tolerance to EGFR inhibitors in lung adenocarcinoma. *Nature metabolism*, 1(4), 460-474.
223. Jiang, C., Wu, X., Li, X., Li, M., Zhang, W., Tao, P. ve Guo, Y. (2021). Loss of microRNA-147 function alleviates synovial inflammation through ZNF148 in rheumatoid and experimental arthritis. *European Journal of Immunology*.
224. Maxwell, G. L., Shoji, Y., Darcy, K., Litzi, T., Berchuck, A., Hamilton, C. A. ve Risinger, J. I. (2015). MicroRNAs in endometrial cancers from black and white patients. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212(2), 191. e191-191. e110.
225. Zuo, X.-L., Chen, Z.-Q., Wang, J.-F., Wang, J.-G., Liang, L.-H., ve Cai, J. (2018). miR-337-3p suppresses the proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells through targeting JAK2. *American journal of cancer research*, 8(4), 662.
226. Meng, Q.-h., Li, Y., Kong, C., Gao, X.-m. ve Jiang, X.-j. (2021). Circ_0000388 exerts oncogenic function in cervical cancer cells by regulating miR-337-3p/TCF12 axis. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, 36(1), 58-69.
227. Kehl, T., Backes, C., Kern, F., Fehlmann, T., Ludwig, N., Meese, E. ve Keller, A. (2017). About miRNAs, miRNA seeds, target genes and target pathways. *Oncotarget*, 8(63), 107167.
228. Li, K., Zhu, X., Li, L., Ning, R., Liang, Z., Zeng, F. ve Qu, S. (2020). Identification of non-invasive biomarkers for predicting the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma from serum microRNAs. *Scientific reports*, 10(1), 1-9.
229. Li, Z., Chyr, J., Jia, Z., Wang, L., Hu, X., Wu, X. ve Song, C. (2020). Identification of Hub Genes Associated with Hypertension and Their Interaction with miRNA Based on Weighted Gene Coexpression Network Analysis (WGCNA) Analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 26, e923514-923511.

230. Abdelaleem, O. O., Fouad, N. A., Shaker, O. G., Ahmed, T. I., Abdelghaffar, N. K., Eid, H. M. ve Mahmoud, R. H. (2021). Serum miR-224, miR-760, miR-483-5p, miR-378 and miR-375 as potential novel biomarkers in rheumatoid arthritis. *International Journal of Clinical Practice*, 75(11), e14651.
231. Wang, T., Zhang, H., Wang, H., Chang, C., Huang, F. ve Zhang, L. (2021). MiR-505-5p inhibits proliferation and promotes apoptosis of osteosarcoma cells via regulating RASSF8 expression. *Journal of BU ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 26(2), 599-605.
232. Kapora, E., Feng, S., Liu, W., Sakhautdinova, I., Gao, B. ve Tan, W. (2019). MicroRNA-505-5p functions as a tumor suppressor by targeting cyclin-dependent kinase 5 in cervical cancer. *Bioscience reports*, 39(7), BSR20191221.
233. Fang, H., Liu, Y., He, Y., Jiang, Y., Wei, Y., Liu, H. ve An, G. (2019). Extracellular vesicle-delivered miR-505-5p, as a diagnostic biomarker of early lung adenocarcinoma, inhibits cell apoptosis by targeting TP53AIP1. *International journal of oncology*, 54(5), 1821-1832.
234. Matamala, N., Vargas, M. T., Gonzalez-Campora, R., Minambres, R., Arias, J. I., Menendez, P. ve Calvete-Candenas, J. (2015). Tumor microRNA expression profiling identifies circulating microRNAs for early breast cancer detection. *Clinical chemistry*, 61(8), 1098-1106.
235. Xia, Y.-F., Pei, G.-H., Wang, N., Che, Y.-C., Yu, F.-S., Yin, F.-F. ve Wang, Y.-K. (2017). miR-3156-3p is downregulated in HPV-positive cervical cancer and performs as a tumor-suppressive miRNA. *Virology journal*, 14(1), 1-13.
236. Gu, J. ve Chu, K. (2021). Increased Mars2 expression upon microRNA-4661-5p-mediated KDM5D downregulation is correlated with malignant degree of gastric cancer cells. *Cell Biology International*, 45(10), 2118-2128.
237. Cho, H. J., Baek, G. O., Seo, C. W., Ahn, H. R., Sung, S., Son, J. A. ve Nam, S. W. (2020). Exosomal microRNA-4661-5p-based serum panel as a potential diagnostic biomarker for early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer medicine*, 9(15), 5459-5472.
238. Filipowicz, W., Bhattacharyya, S. N. ve Sonenberg, N. (2008). Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nature Reviews Genetics*, 9(2), 102-114.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı: Mizgin BAL

Doğum yeri:

Doğum Tarihi:

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi: Yakın Doğu Üniversitesi

Yüksek Lisans Öğrenimi: Amasya Üniversitesi

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce / Seviye-C1

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

b) Bildiriler (-Uluslararası –Ulusal):

Bal, M. ve Yıldırım, T. (2021). Otoimmün tiroid hastalıklarında *ZFAT-AS1* ile ilgili yeni miRNA'ların tanımlanması. *10. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi*, 4-7 Ekim 2021, Türkiye.

Eğitim Amaçlı Katıldığı Program;

1. Laboratuvardan kliniğe genetik, nutri-genetik sempozyumu, otoimmün hastalıklara bütüncül yaklaşım eğitim programı vb. 100'ü aşkın mesleki eğitim ve sertifikasyon programı.

İLETİŞİM

E-posta Adresi: