



XXXVII. Türk



**Mikrobiyoloji**

Kongresi

16 - 20 Kasım 2016

Titanic Otel  
Belek - Antalya



# ANAEROPLARDA SON DURUM

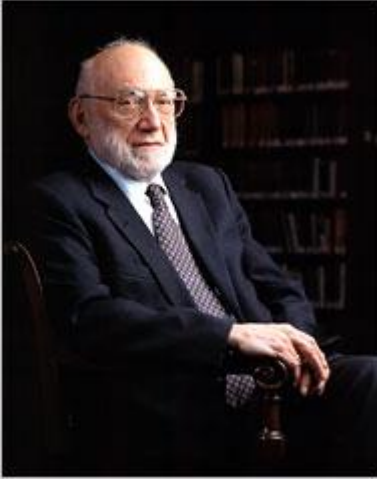
18 Kasım 2016 Cuma Salon C 11:00-12:30

## Anaeroplara Metagenomik Yaklaşım

**Prof Dr Güven Külekçi**

[gkulekci@İstanbul.edu.tr](mailto:gkulekci@istanbul.edu.tr)

**İ Ü Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Mikrobiyolojisi**



## Joshua Lederberg

(1925-2008)

Nobel Ödülü 1958

Bakteri genetiği,  
yapay zeka,

Mars'ta yaşam formları  
eksobiyoloji

Rockefeller Üniversitesi

5.başkanı

Yeni sözcükler

"basit, kulağa hoş gelen,  
sade, hatırlatıcı, çekici"

# TheScientist

EXPLORING LIFE, INSPIRING INNOVATION

Lederberg J, McCray A. **2001**. *Scientist* 15:8-10.

**'Ome sweet' omics – a genealogical treasury of words.**



= **Bir şeyin bütünü**

## "microbiome"

Vücudumuzu tam olarak  
paylaştığımız ancak sağlık ve hastalık  
belirleyicileri olarak göz ardı ettiğimiz  
kommensal, simbiyotik ve patojen  
mikroorganizmalar ekolojik topluluğu



# Human Microbiome Project İnsan Mikrobiyom Projesi



**Mikrobiyom terimi,  
sağlık ve hastalığın  
tam olarak  
anlaşılabilmesi**

bizimle yaşayan  
mikroorganizmalar ve  
insan vücudunun  
bir **“süperorganizma”**  
**kompleks interaktif  
sistem**

olarak ele alınması  
görüşünden doğmuştur.



[NIH Roadmap for Medical Research](#)

[International Human Microbiome Consortium](#)

[Canadian Institutes of Health Research](#)

[Canadian Microbiome Initiative](#)

**Metagenomik yaklaşımla çalışılıyor.  
2007 yılında başladı.**



**Jo Handelsman**

Dept Plant Pathology, Univ Wisconsin-Madison

# Metagenomik terimi

toprak mikrobiyotasının doğal yapısı  
toplam genetik kompozisyonu  
tanımlamak için

**Toprak, antibiyotik ve direnç genlerinin kaynağı**

Metagenomik ve kültüre dayalı  
öncü çalışma  
yeni antibiyotiklerin keşfi ve  
antibiyotik direncine yeni anlayış

Handelsman J, Rondon MR, Brady SF, Clardy J, Goodman R M.  
Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes:  
A new frontier for natural products. *Chem Biol* **1998**; 5(10): R245-9.



moleküler, hücresel ve gelişimsel biyoloji profesörü



John Holdren swears in Jo Handelsman, July 2, 2014

In July 2014, **President Obama** appointed Prof. Handelsman as **Associate Director for Science** in the White House **Office of Science and Technology Policy (OSTP)**.

During her time at the White House, her lab at Yale will continue to function. She plans to return to her lab in January 2017.



# Metagenomik inceleme

“kültür yapmaya gerek olmadan doğrudan doğal bölgelerinden alınarak **bir bütün olarak** mikrop topluluklarının **genomları= metagenom incelemesi**”

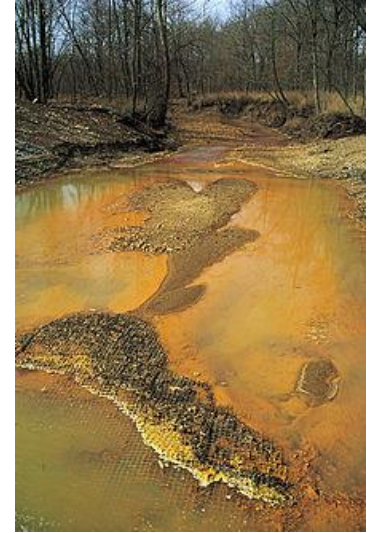
**Chen Kevin, Pachter Lior.**

Bioinformatics for whole-genome shotgun sequencing of microbial communities.  
PLoS Comput Biol **2005**;1 (2):e24



Dept. Electrical Engineering  
and Computer Science  
**Univ California Berkeley**

computational biologist



Ann. Rev. Microbiol. 1986. 40:337-65  
Copyright © 1986 by Annual Reviews Inc. All rights reserved



# MICROBIAL ECOLOGY AND EVOLUTION: A RIBOSOMAL RNA APPROACH

*Gary J. Olsen, David J. Lane, Stephen J. Giovannoni, and  
Norman R. Pace*

Department of Biology and Institute for Molecular and Cellular Biology, University of  
Indiana, Bloomington, Indiana 47405

*David A. Stahl*

Department of Veterinary Pathobiology, University of Illinois, Urbana, Illinois 61801

Olsen GJ, Lane DJ, Giovannoni SJ,  
**Pace NR**, Stahl DA (**1986**) :

Microbial ecology and evolution: A  
ribosomal RNA approach.

Annu Rev Microbiol 40: 337–365 .

## CONTENTS

INTRODUCTION.....	338
MOLECULAR PHYLOGENY AND MICROBES.....	338
<i>Ribosomal RNAs as Indicators of Phylogeny</i> .....	338
<i>Analysis of Population Contents by Ribosomal RNA Sequences</i> .....	341
INFERRING RELATIONSHIPS FROM MOLECULAR SEQUENCES.....	342
<i>Methods of Phylogenetic Tree Inference</i> .....	342
<i>Distance Matrix Method of Phylogenetic Tree Inference</i> .....	344
<i>Alternatives to Phylogenetic Trees</i> .....	348
RIBOSOMAL RNA SEQUENCE DATA BASE.....	348
<i>Currently Available Data Collections</i> .....	348
<i>Rapid Determination of Additional 16S rRNA Sequences</i> .....	349
NATURAL POPULATION ANALYSIS.....	351
<i>Populations Inspected</i> .....	351
<i>5S rRNA Analysis</i> .....	353
<i>Population Analysis by 16S Ribosomal RNA Genes</i> .....	357
IN SITU HYBRIDIZATION FOR COUNTING AND IDENTIFYING ORGANISMS.....	359
SUMMARY AND FUTURE PROSPECTS.....	361



Çevresel örneklerden doğrudan rRNA gen çalışmaları, kültür çalışmasının bir örnekteki bakteri ve arke türlerinin < %1 saptadığını gösterdi.

JOURNAL OF BACTERIOLOGY, Sept. 1998, p. 4765–4774  
0021-9193/98/\$04.00+0  
Copyright © 1998, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 180, No. 18

1998

## MINIREVIEW

### Impact of Culture-Independent Studies on the Emerging Phylogenetic View of Bacterial Diversity

PHILIP HUGENHOLTZ, BRETT M. GOEBEL,† AND NORMAN R. PACE\*

*Departments of Plant and Microbial Biology and Molecular and Cell Biology,  
University of California, Berkeley, Berkeley, California 94720-3102*

#### INTRODUCTION

Our perspective on microbial diversity has improved enormously over the past few decades. In large part this has been due to molecular phylogenetic studies that objectively relate organisms. Phylogenetic trees based on gene sequences are maps with which to articulate the elusive concept of biodiversity. Thus, comparative analyses of small-subunit rRNA (16S or 18S rRNA) and other gene sequences show that life falls into three primary domains, *Bacteria*, *Eucarya*, and *Archaea* (51, 52). Based on rRNA trees, the main extent of Earth's biodiversity is microbial. Our knowledge of the extent and character of microbial diversity has been limited, however, by reliance on the study of cultivated microorganisms. It is estimated that >99% of microorganisms observable in nature typically are not cultivated by using standard techniques (1).

Recombinant DNA and molecular phylogenetic methods have recently provided means for identifying the types of organisms that occur in microbial communities without the need for cultivation (see references 1, 20, and 35 for reviews). Re-

sions"; we use the latter term. For the purposes of this review we define a bacterial division purely on phylogenetic grounds as a lineage consisting of two or more 16S rRNA sequences that are reproducibly monophyletic and unaffiliated with all other division-level relatedness groups that constitute the bacterial domain. We judge reproducibility by the use of multiple tree-building algorithms, bootstrap analysis, and varying the composition and size of data sets used for phylogenetic analyses. The typical interdivisional rRNA sequence difference is 20 to 25%. For comparison, the 16S rRNAs of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, both representatives of the  $\gamma$  group of *Proteobacteria*, differ overall by about 15%; the 16S rRNAs of *E. coli* and *Bacillus subtilis* ("low-G+C gram-positive bacterial" division) differ by about 23%.

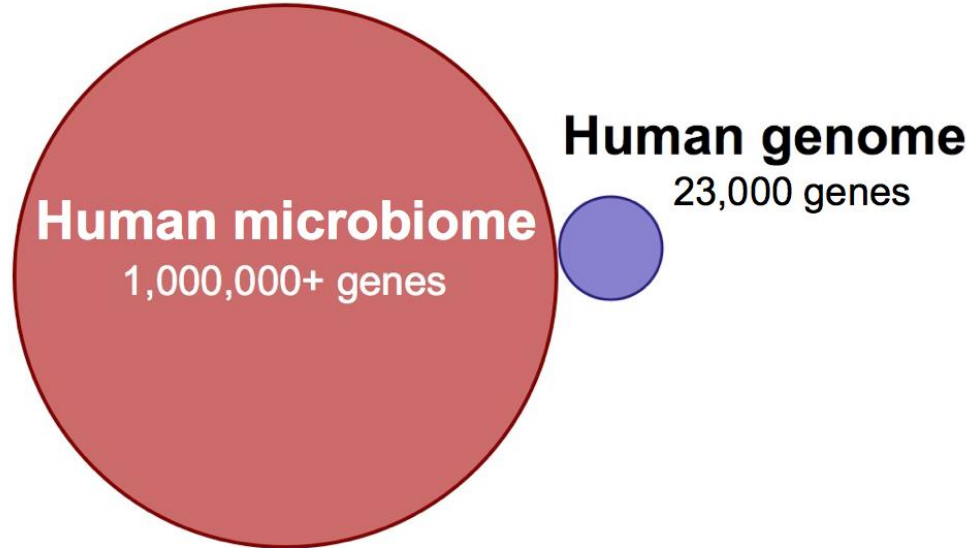
At the current stage in the phylogenetic classification of *Bacteria*, divisions are not consistently named or taxonomically ranked. rRNA-defined divisions are identified by classes (e.g., *Proteobacteria* [41] and *Actinobacteria* [42]), orders (e.g., *Thermotogales* and *Aquificales*), families (e.g., *Chlorobiaceae*), ge-





**İnsan Genom Projesi 2001 sonrası**  
**Post-genom çađı**  
**genom-proteom bilgileri**  
**MİKROBİYOMİK**

metagenomik, metabolomik, proteomik ve transkriptomik



**Mikroorganizmalar, insan genomunu yaklaşık 100 kat çoğaltır !**



Contents lists available at ScienceDirect

# Medical Hypotheses

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/mehy](http://www.elsevier.com/locate/mehy)



## Editorial

### The human superorganism – Of microbes and men

“İnsan, gerçek değerini self=kendinden özgürleştiği derecede bulabilir”

#### ARTICLE INFO

Article history:  
Received 11 August 2009  
Accepted 14 August 2009

#### SUMMARY

Albert Einstein once said that “*The true value of a human being can be found in the degree to which he has attained liberation from the self*”. For years our traditional view of ‘self’ was restricted to our own bodies; composed of eukaryote cells encoded by our genome. However, in the era of omics technologies and systems biology, this view now extends beyond the traditional limitations of our own core being to include

NATURE|Vol 441|18 May 2006

ESSAY

## Time for a change

Prokaryote: gene-sequence comparisons show the tree of life consists of bacteria, eukarya and archaea. The use of the term ‘prokaryote’ fails to recognize that an idea about life’s origins has been proved wrong.

Norman R. Pace

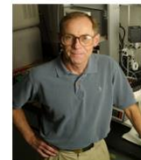


BACTERIA  
Special Seminar  
Dr. Norman R. Pace  
Distinguished Professor  
Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology  
University of Colorado, Boulder

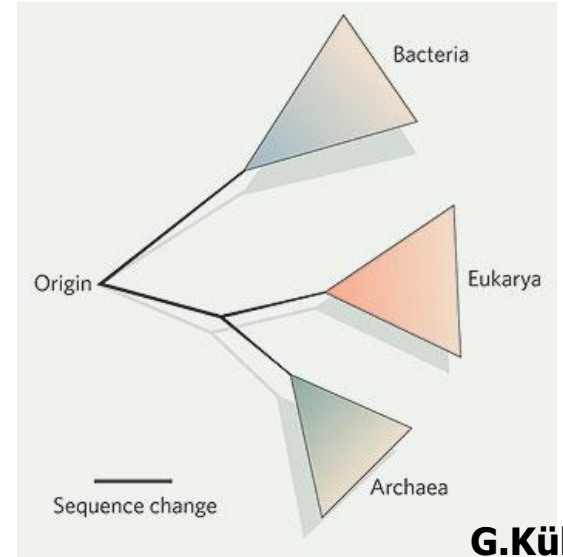
### Metagenomics and the Tree of Life

Tuesday, October 6<sup>th</sup>, 2015  
1.30 pm  
Genome and Biomedical Science Facility (GBSF) 1005

Host: Jonathan Eisen ([jaeisen@ucdavis.edu](mailto:jaeisen@ucdavis.edu))  
Pace Lab Web site: <http://pacelab.colorado.edu>



## Homo anaerobacteriens



# 16S rRNA

Moleküler kronometre

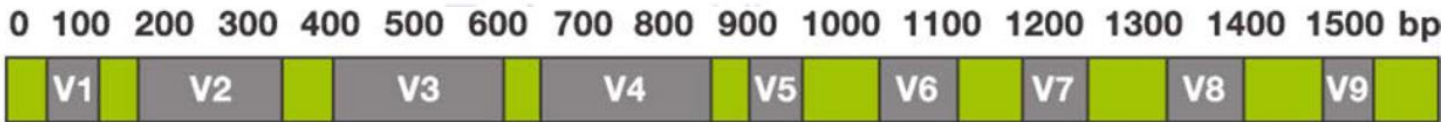
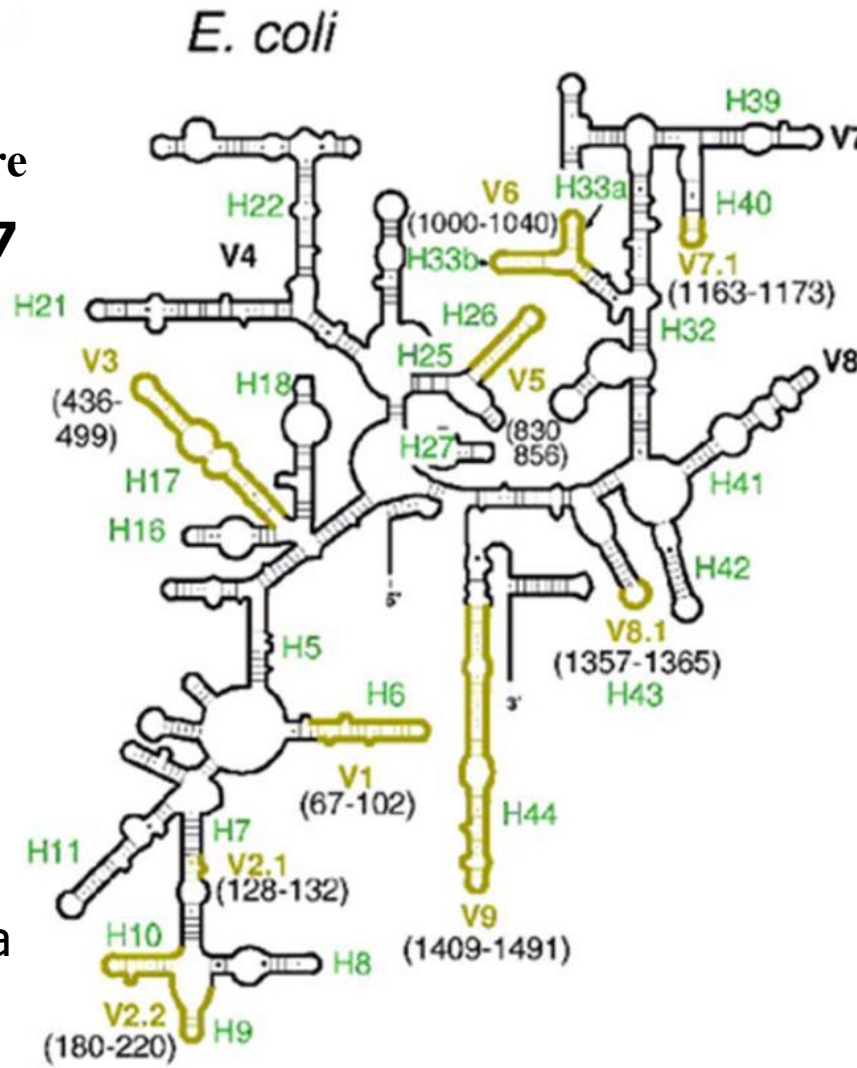
Carl Woese, 1977

Prokaryotik yaşamın  
içinde her yerde

**Çok değişken  
bölgeler V1-V9**

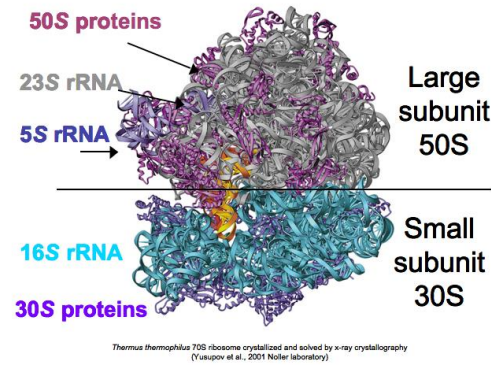
Değişkenlik,  
benzer türlerin ayırt  
edilmesine olanak verir

Cins ve tür  
düzeyinde tanımlama



**CONSERVED REGIONS:** unspecific applications

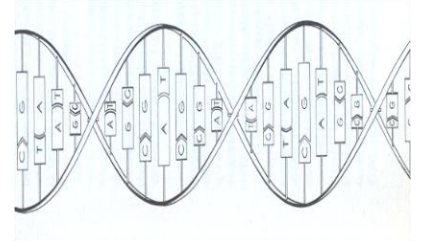
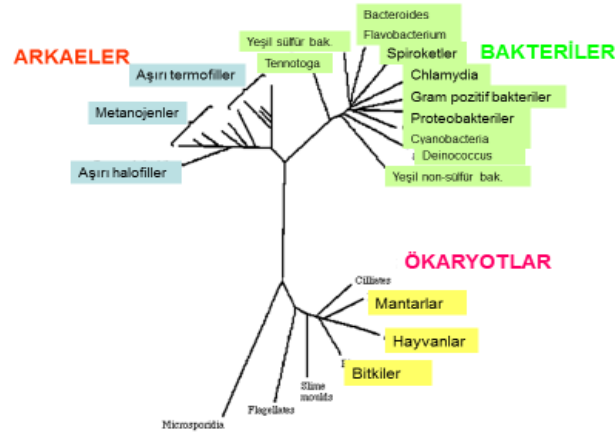
**VARIABLE REGIONS:** group or species-specific applications



Sabit,  
değişebilir ve  
çok değişebilir  
bölgeler



## Yaşamın evrensel soy ağacı



## Operasyonel Taksonomik Unite (OTU)

16S rRNA sekanslarında  
<%1 / <%3 / <%5 farklılık tanımı  
Ayırt edilen en küçük filogenetik birim

## Filotip

16S rRNA sekanslamada  
**%97** sekans benzerliğinde toplananlar

## Tür

>%70 DNA-DNA homolojisine sahip  
16S rRNA sekans özellikleri **%2-3** farklı

## TAKSONOMİ

**Fenotipik** : Morfolojik ve biyokimyasal benzerliklere göre

**Genotipik** : Genetik benzerliklere göre

**Evrimsel / Filogenetik** :

16S rRNA nükleotid sekansına göre

**Polifazik** : Feno+Geno+Filo



# Metagenomik yaklaşım

- Bir laboratuvarıda üretilen tek bir bakteri suşu genomunun incelenmesi yerine **doğal çevrelerinden alınarak bir bütün olarak mikrop topluluklarının genomlarının incelenmesidir.**
- Böylece ekosistemlerin **karmaşık mikrobiyotaların kompozisyonları, evrimsel ve fonksiyonel / metabolik özellikleri yönünden sorgulanmasıdır.**

# Aranıyor : Ölü ya da Canlı !

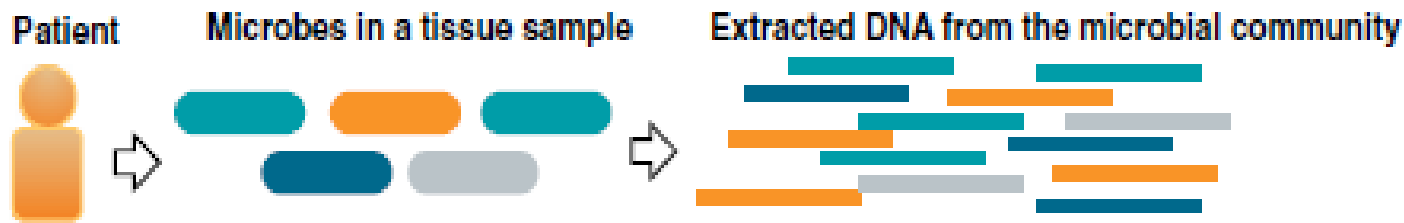
İnsan Ağız Mikrobiyom Projesi  
Yardıminızı Bekliyor !!!

**ORADA KİM VAR ?**  
**Topluluk profili**  
**Filogenetik çalışma**



**NE YAPIYORLAR ?**  
**Fonksiyonel**  
**metagenomik**

**Amaç : Daha iyi bir veritabanı oluşturmak**



**Functional Metagenomics (which organisms and functions?)**

**Community Profiling (which organisms?)**



Sequence total DNA from the community

Amplify 16S gene regions by PCR and sequence



Compare to known genomes

Bin by operational taxonomic unit (OTU)



Compare to known proteins

Compare to known 16S Databases

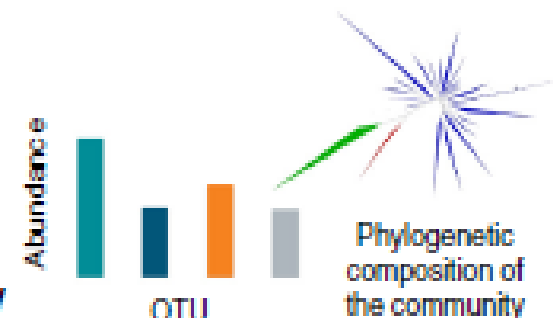
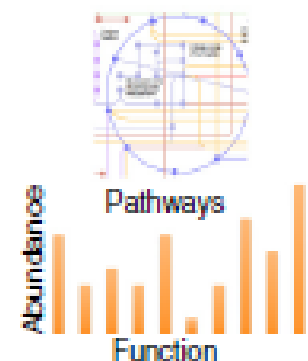
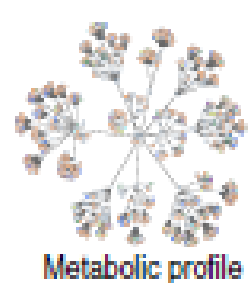


Functional Profile

Community Profile

Genes, pathways and frequency

Phylogenetic diversity, organisms and frequency



# Topluluk profili için

- 16S rRNA çok değişken bölgelerinden **PCR ile** amplifiye edilerek sekanslanır.
- DNA örneklerinin **yüksek kalite ve yeterli miktarda olması gerekir.**
- Oldukça benzer sekanslar, operasyonel takson üniteleri =**OTU** olarak gruplanır.
- Yüksek kaliteli sekans eldesi için filtrelenir ve **insan DNA kontaminasyonu kaldırılır.**
- Filtrelenen sekanslar birleştirilir, çakışan sekanslardan **kontigler** oluşturulur.
- Bilinen 16S veri tabanlarında karşılaştırılarak **çeşitlilik ve bolluk saptanabilir.**
- Yakın ilişkili olanlar, salt belirleyici gen sekanslarına göre ayırt edilemez. **Tüm mikroorganizmalar,** bilinen 16S rRNA genler veri tabanlarında yoktur.
- Belirleyici genlerin çok değişken bölgelerinde yeni değişiklikler, **yeni türleri gösteriyor olabilir.**
- **Profil,** klinik faktörler / hasta bilgileri ile bağlantı gösterebilir.
- 16S rRNA gen sekansları, örnekte **filogenetik çeşitlilik analizi** için saklanabilir.



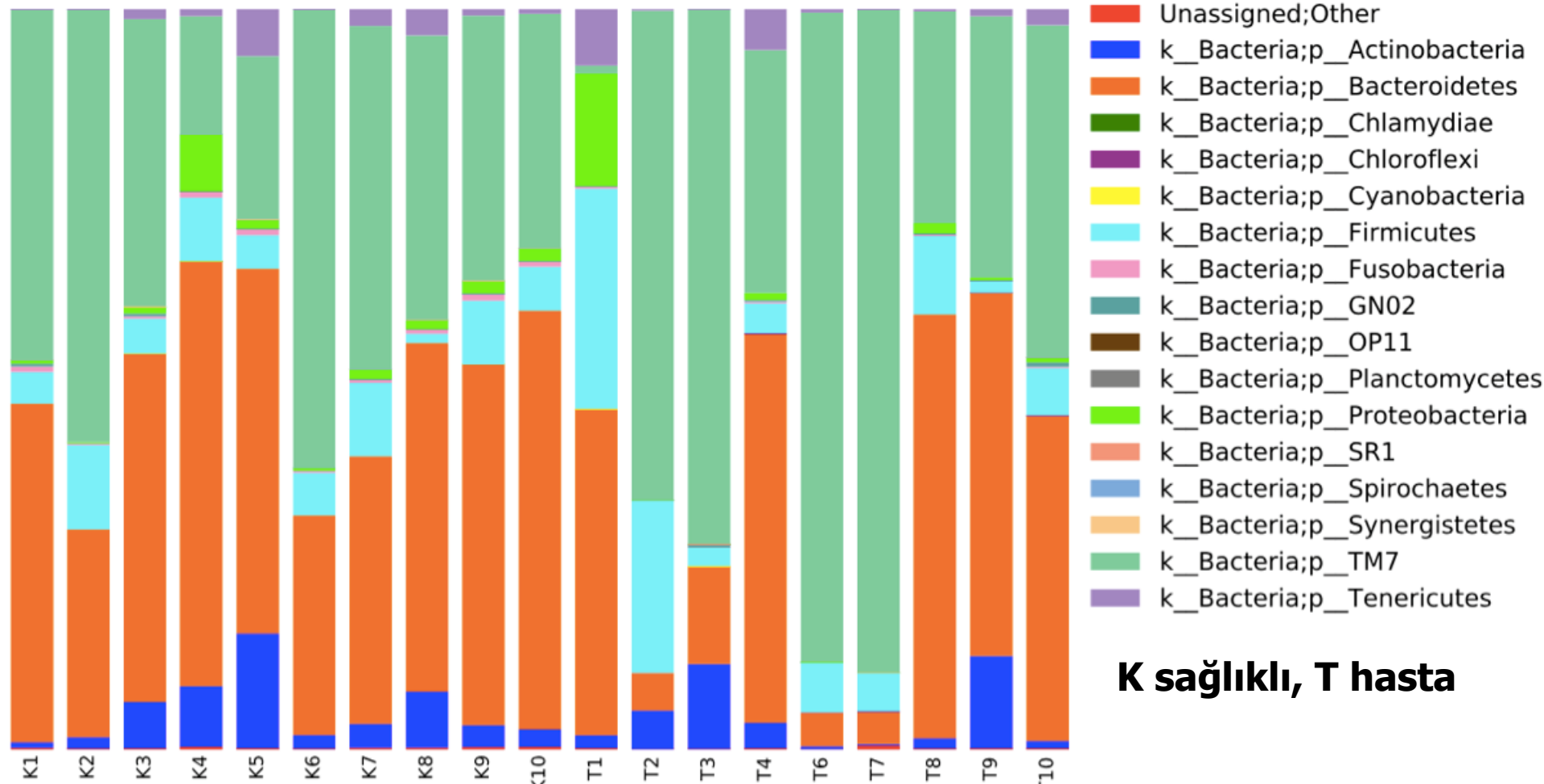


# Topcuoğlu N, Külekçi G. Tükürük mikrobiyota karşılaştırması

Bakteriyel metagenomik -Illumina Miseq sisteminde 2x300bp okuma

Bakteri DNA'larına ait 16S V5-V6 gen bölgesi sekansları ve taksonomik birimleri

## OTU tablosu- filum



**OTU tablosu**-örneklerin içerdikleri taksonomik birimler, cins düzeyine dek görselleştirildi.

Okuma sayısı 90.000= **1,7 milyon** DNA fragmanı sekans bilgisi

Sekanslar **16 filuma** ait **937** farklı operasyonel taksonomik ünite =OTU karşılığı

Göreceli miktarı **>%1** olan **6 filuma** ait **80 OTU** belirlendi.

Alfa çeşitlilik, hasta grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük çeşitlilikte ( $p < 0.001$ )

k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Bacteroidaceae;g_Bacteroides	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Porphyrionadaceae;g_Paludibacter	0.3%	0.1%	0.0%	1.1%	0.1%	1.1%	0.1%	0.1%	0.8%	0.1%	0.1%	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Porphyrionadaceae;g_Porphyrionas	6.7%	11.1%	6.5%	2.6%	11.3%	2.4%	5.3%	5.4%	2.2%	7.4%	8.1%	2.2%	1.0%	3.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Porphyrionadaceae;g_Tannerella	0.7%	1.6%	1.7%	0.7%	0.3%	1.6%	0.4%	0.8%	1.0%	0.6%	0.5%	1.2%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Prevotellaceae;g_Prevotella	16.3%	15.5%	10.8%	26.7%	31.0%	18.6%	17.8%	19.4%	20.0%	28.0%	28.8%	13.1%	2.6%	7.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_Rikenellaceae;g_Blvii28	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_[Barnesiellaceae];g_	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Bacteroidia;o_Bacteroidales;f_[Paraprevotellaceae];g_[Prevotella]	3.3%	0.6%	1.3%	1.8%	1.1%	10.2%	2.0%	4.7%	13.2%	2.6%	7.5%	0.3%	0.4%	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Flavobacteriia;o_Flavobacteriales;f_Flavobacteriaceae;Other	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Flavobacteriia;o_Flavobacteriales;f_Flavobacteriaceae;g_Capnocytophaga	7.9%	15.0%	7.1%	11.1%	7.4%	12.0%	3.1%	3.7%	8.3%	6.1%	7.0%	25.5%	0.8%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Flavobacteriia;o_Flavobacteriales;f_Flavobacteriaceae;g_Flavobacterium	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Flavobacteriia;o_Flavobacteriales;f_[Weeksellaceae];g_	2.6%	1.9%	0.6%	2.7%	6.1%	0.8%	1.0%	1.9%	1.6%	3.6%	4.3%	0.6%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Flavobacteriia;o_Flavobacteriales;f_[Weeksellaceae];g_Chryseobacterium	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Bacteroidetes;c_Flavobacteriia;o_Flavobacteriales;f_[Weeksellaceae];g_Cloacibacterium	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Chlamydiae;c_Chlamydia;o_Chlamydiales;f_Rhbdochlamydiaceae;g_Candidatus Rhabdochlamydia	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Chloroflexi;c_Anaerolineae;o_Anaerolineales;f_Anaerolinaceae;g_SHD-231	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Cyanobacteria;c_4C0d-2;o_MLE1-12;f_ ;g_	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Cyanobacteria;c_Chloroplast;o_Streptophyta;f_ ;g_	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;Other;Other;Other	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Bacillales;f_Bacillaceae;g_Geobacillus	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Bacillales;f_Planococcaceae;g_	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Bacillales;f_Staphylococcaceae;g_Staphylococcus	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Gemellales;Other;Other	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Gemellales;f_Gemellaceae;Other	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Gemellales;f_Gemellaceae;g_	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.2%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Gemellales;f_Gemellaceae;g_Gemella	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;Other;Other	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Aerococcaceae;Other	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Carnobacteriaceae;Other	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Carnobacteriaceae;g_Granulicatella	0.2%	0.1%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	0.1%	1.6%	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;p_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Lactobacillaceae;g_Lactobacillus	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
k_Bacteria;o_Firmicutes;c_Bacilli;o_Lactobacillales;f_Streptococcaceae;Other	0.1%	0.0%	0.0%	0.1%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.4%

# Fonksiyonel metagenomik için

- **Total DNA sekanslanır** ve bilinen genom veri tabanlarında tüm mikroorganizmalar için aranabilir.
- İnsan DNA kontaminasyonu, sekanslama sonrası bilişimsel yöntemle kaldırılmalıdır.
- İnsan konak DNA kontaminasyonundan kaçınma önemlidir: Özellikle yara örneklerinde  $\sim \% 90$  işlem daha maliyetli olabilir.
- Sekanslar genler, yollar ve fonksiyonel analizi için bilinen proteinlerle karşılaştırılır.
- Veri tabanlarında tüm mikrop genomları olmadığından her çeşit mikroorganizma için arama yapmak zordur.
- Yeni türler ve fonksiyonlar belirlenebilir.
- Bakterilerin adları yanında antibiyotik dirençleri ve virulans faktörleri saptanabilir.
- Topluluk, fonksiyon ve klinik faktörler / hasta bilgileri ile bağlantı gösterebilir.

16S rRNA Bacterial Taxonomic Profile		gram -	gram +
<b>A Patient:</b>	YYYY, XXXX	KLEB (64%)	COJK (31%)
<b>DOB:</b>	12/27/1922		
<b>Sex:</b>	M		
<b>MRN:</b>	58201592		
<b>Age:</b>	92		
<b>Ordered by:</b>	Lipsky, Benjamin		
<b>Collected:</b>	1/21/2014		
<b>Received:</b>	1/21/2014		
<b>Specimen:</b>	38556		
<b>Lab Acc:</b>	61728		
<b>Specimen Description</b>	L foot tissue; surgical specimen		
<b>Special Request</b>	identify all isolates		
<b>F Antibiotic Class</b>	<b>Specific Agents*</b>		
Aminoglycosides	amikacin		
	gentamicin		
	tobramycin		
Carbapenems	ertapenem		
	imipenem		
	meropenem		
Glycopeptides	vancomycin		
	teicoplanin		
Lincosamides	clindamycin		
	lincomycin		
Cephalosporins Moderate Spectrum	cephalexin		
	cefazolin		
	cefactor		
	cefuroxime		
	cefotaxim		
Cephalosporins Broad Spectrum	cefotaxim		
	ceftriaxone		
	cefepime		
	cefazolin		
	cefazidime		
Tetracyclines	doxycycline		
	minocycline		
Other Antibacterials	aztreonam		
	daptomycin		
	linezolid		
	nitrofurantoin		
	sodium fusidate		
	fosfomicin		
	trimethoprim + sulfamethoxazole		
	azithromycin		
	clarithromycin		
	erythromycin		
roxitromycin			
Nitroimidazoles	metronidazole		
	tinidazole		
Quinolones	diproflaxacin		
	levofloxacin		
Rifamycins	rifampin		
Penicillins Narrow Spectrum	benzylpenicillin		
	procaine penicillin		
	phenoxymethyl-penicillin		
	ticloxacillin		
Penicillins Moderate to Broad Spectrum	dicloxacillin		
	amoxicillin		
	ampicillin		
	amoxicillin + clavulanic acid		
	piperacillin + tazobactam		
	ticarcillin + clavulanic acid		

\* not a complete list of all agents by class

Legend

Sensitive	
Resistant	
No Data	

**E Bacterial Taxonomic Profile:** total reads with identified taxa = 17,160

%	Category	Code	Species and Taxonomic Lineage
64	Anaerobic gram - rods	KLEB	<i>Klebsiella oxytoca</i> - Bacteria; Proteobacteria; Gammaproteobacteria; Enterobacteriales; Enterobacteriaceae; <i>Klebsiella</i>
31	Aerobic gram + rods	COJK	<i>Corynebacterium jeikeium</i> - Bacteria; Actinobacteria; Actinobacteria; Actinobacteriales; Actinomycetales; Corynebacteriales; Corynebacteriaceae; <i>Corynebacterium</i>

Functional Metagenomic Profile		gram -	gram +
<b>A Patient:</b>	YYYY, XXXX	KLEB (64%)	COJK (31%)
<b>DOB:</b>	12/27/1922		
<b>Sex:</b>	M		
<b>MRN:</b>	58201592		
<b>Age:</b>	94		
<b>Ordered by:</b>	Lipsky, Benjamin		
<b>Collected:</b>	1/21/2016		
<b>Received:</b>	1/21/2016		
<b>Specimen:</b>	38556		
<b>Lab Acc:</b>	61728		
<b>Specimen Description</b>	L foot tissue; surgical specimen		
<b>Special Request</b>	identify all isolates		
<b>F Antibiotic Class</b>	<b>Specific Agents*</b>		
Aminoglycosides	amikacin		
	gentamicin		
	tobramycin		
Carbapenems	ertapenem		
	imipenem		
	meropenem		
Glycopeptides	vancomycin		
	teicoplanin		
Lincosamides	clindamycin		
	lincomycin		
Cephalosporins Moderate Spectrum	cephalexin		
	cefazolin		
	cefactor		
	cefuroxime		
	cefotaxim		
Cephalosporins Broad Spectrum	cefotaxim		
	ceftriaxone		
	cefepime		
	cefazolin		
	cefazidime		
Tetracyclines	doxycycline		
	minocycline		
Other Antibacterials	aztreonam		
	daptomycin		
	linezolid		
	nitrofurantoin		
	sodium fusidate		
	fosfomicin		
	trimethoprim + sulfamethoxazole		
	azithromycin		
	clarithromycin		
	erythromycin		
roxitromycin			
Nitroimidazoles	metronidazole		
	tinidazole		
Quinolones	diproflaxacin		
	levofloxacin		
Rifamycins	rifampin		
Penicillins Narrow Spectrum	benzylpenicillin		
	procaine penicillin		
	phenoxymethyl-penicillin		
	ticloxacillin		
Penicillins Moderate to Broad Spectrum	dicloxacillin		
	amoxicillin		
	ampicillin		
	amoxicillin + clavulanic acid		
	piperacillin + tazobactam		
	ticarcillin + clavulanic acid		

\* not a complete list of all agents by class

Legend

Sensitive	
Resistant	
No Data	

**E Bacterial Taxonomic Profile:** total reads with identified taxa = 356,711

%	Category	Code	Species and Taxonomic Lineage
64	Anaerobic gram - rods	KLEB	<i>Klebsiella oxytoca</i> - Bacteria; Proteobacteria; Gammaproteobacteria; Enterobacteriales; Enterobacteriaceae; <i>Klebsiella</i>
31	Aerobic gram + rods	COJK	<i>Corynebacterium jeikeium</i> - Bacteria; Actinobacteria; Actinobacteria; Actinobacteriales; Actinomycetales; Corynebacteriales; Corynebacteriaceae; <i>Corynebacterium</i>

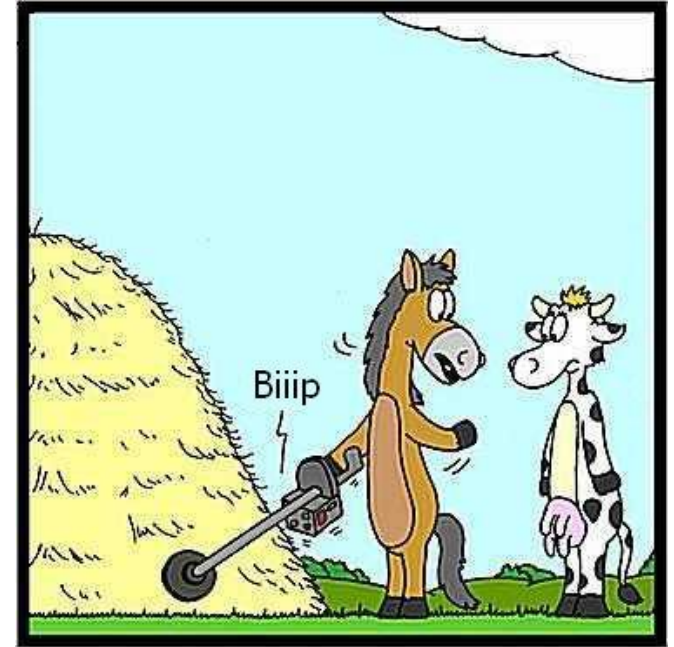


# Kayıt, İstatistik Analiz

- Annotation =  
açıklama, dip notları  
özel genler / metabolik yolların  
sağlık / hastalıkla ilişkisine  
açıklık getirecektir.
- Örnek toplanan kişi sayısı,  
işlemdeki değişiklik,  
toplama bölgesi,  
değişikliklerin tümü ve  
yeterli sekans yorumu  
yer almalıdır.
- Güçlü istatistik analiz esastır.
- Gittikçe artan büyük veri kümeleri  
daha çok depolama kapasitesi ve  
daha hızlı transfer gerektirdiğinden  
gerekli hesaplama analiz miktarı da  
artacaktır.
- Bu konudaki tıkanıklık yeni  
sekansların uygun tanımlanmamış  
ya da yeni genlerin veritabanında  
olmamasıdır.
- Yeni algoritmalar geliştirilmektedir.

# Klinik metagenomikte patojen tanımlama

## "Samanlıkta iğne arama"



Demedim mi "samanlıkta iğneyi bulurum" diye

Rose G, Wooldridge DJ, Anscombe C, Mee ET, Misra RV, Garbia S.  
Challenges of the unknown: clinical application of microbial metagenomics.  
Int J Genomics **2015**; 2015: 292950.

# Deney sonrası hipotez yöntemi

Geleneksel olarak **hipotez üzerinden araştırma** yerine

omik deneyleri ile

genom, proteom ve metabolom verilerinin

- kısa sürede bol , hatta aşırı miktarda -

“sistem düzeyinde” eldesiyle

**deney sonrası hipotez yöntemi** ile

sağlık, hastalık, risk, tanı ve tedavi kavramları

önemli değişikliğe uğramış ve uğramaktadır.

# Computational thinking nedir?

## Bilişimsel / Bilgisayarlı / Hesaplamacı düşünme



- Problemleri, bilgisayar veya diğer araçlarla çözmeye yönelik olarak formüle etme,
- Verileri mantıksal olarak organize ve analiz etme,
- Verileri model ve simülasyonlar gibi somut biçimlerde sunma,
- **Algoritmik düşünme ile otomatik çözümler geliştirme,**
- Muhtemel çözümleri tanımlarken, analiz ederken ve uygularken kaynakları ve çözüm yollarını en etkili ve verimli bir şekilde seçmeyi amaçlama,
- Problem çözüm sürecini çeşitli problemlere genelleme ve transfer etme, uyarılama.

### Hesaplamalı biyoloji

Canlılığın matematiksel modelleme, bilgisayar simülasyonları ve veri analiz teknikleri ile bilgisayar ortamında yaratılmasıdır.

İnterdisipliner- biyoloji, organik kimya ve bilgisayar mühendisliği içerir.





# Yeni algoritmalar = Diagnostik metagenomik

**Eren AM**, Borisy GG, Husec SM, Mark JL, Welcha M. (2014) :

Oligotyping analysis of the human oral microbiome.

[www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1409644111](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1409644111)



The image shows a screenshot of a National Geographic article. The top left features the National Geographic logo and the date "JUNE 25, 2014". The main image is a microscopic view of various oral microbes. To the right of the image, there is a large pink circular graphic containing text. Below the image, there is a text block with the title "The Microbes in Our Mouths" and a short paragraph. The text in the pink circle and the bold text to its right are in Turkish.

NATIONAL GEOGRAPHIC

Connect:   Search  Sign In Join

JUNE 25, 2014

**The Microbes in Our Mouths**  
Researchers have invented a new way to measure the diversity of microbes. *By Carl Zimmer*

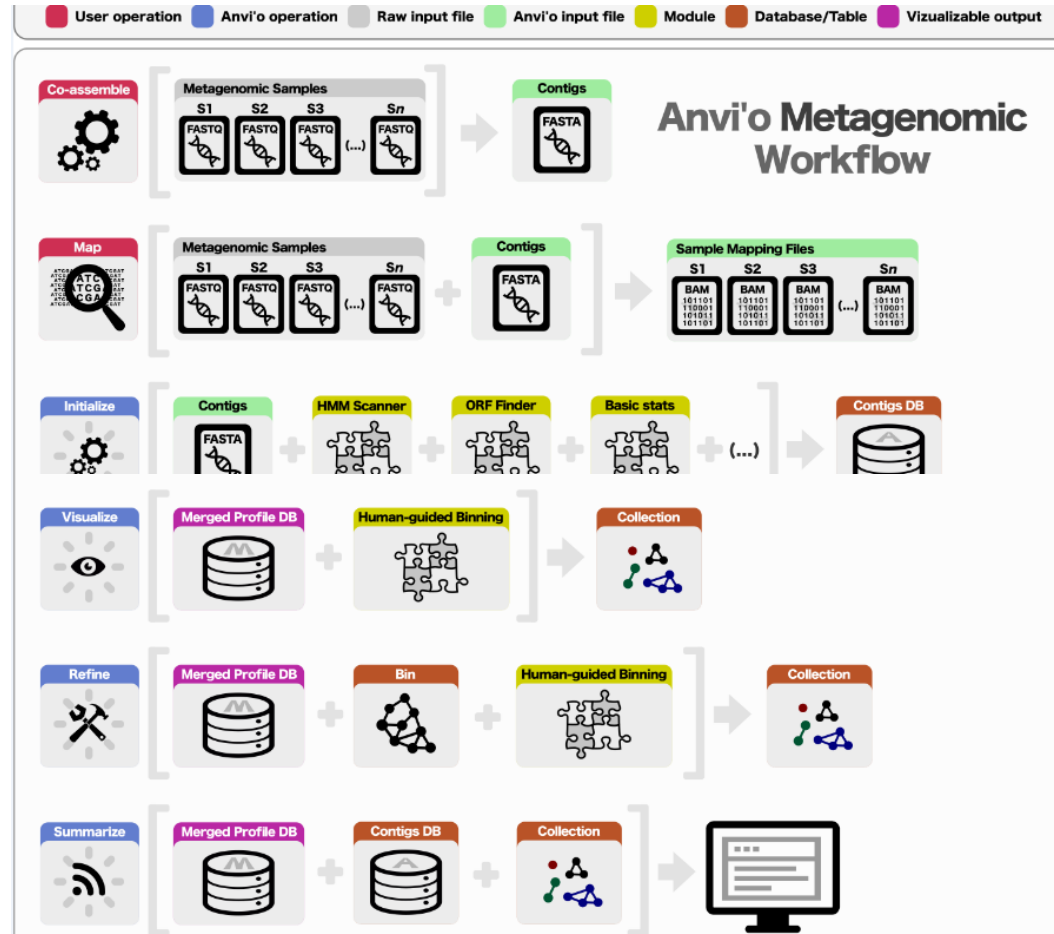
Bu analiz, tek bir rRNA nükleotid kadar küçük fark gösteren organizmaları habitatlar ya da bireyler arasında önemli ölçüde farklı dağılımlarla açıkladı !

**ÖNEMİ**  
Yeniden analiz için **informatik teoriye** dayanan bir **computational yaklaşım** kullandık !

**Eren AM** et al. (2015): Minimum entropy decomposition. ISME Journal 9:968.

<https://bilimkazani.org/2014/07/03/bolum-16-mikroplara-fisildayan-adam/>

<http://merenlab.org/data/>



Eren AM et al (2015) : Peer J 3:e 1319

Oligotyping aksine, **MED**= Minimum entropy decomposition, yüksek verimli sekanslama okumaları arasındaki hafif nükleotid varyasyonu kullanıcı denetimi olmadan tanımlar.



NIH Public Access  
Author Manuscript

*Environ Microbiol Rep.* Author manuscript; available in PMC 2015 December 01.

Published in final edited form as:

*Environ Microbiol Rep.* 2014 December ; 6(6): 696–704. doi:10.1111/1758-2229.12189.

***Blautia* and *Prevotella* sequences distinguish human and animal fecal pollution in Brazil surface waters**

Amber M. Koskey<sup>1</sup>, Jenny C. Fisher<sup>1</sup>, A. Murat Eren<sup>2</sup>, Rafael Ponce Terashima<sup>3</sup>, Mitermayer G. Reis<sup>4</sup>, Ronald E. Blanton<sup>3</sup>, and Sandra L. McLellan<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>University of Wisconsin - Milwaukee, School of Freshwater Sciences, 600 E. Greenfield Ave, Milwaukee, WI 53204, USA

<sup>2</sup>The Josephine Bay Paul Center, Marine Biological Laboratory, 7 MBL Street, Woods Hole, MA, 02543, USA

<sup>3</sup>Center for Global Health and Diseases, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

Blautia- anaerobik gram+, hareketsiz kok

**Birlikte evrim**

The ISME Journal (2015) 9, 90–100  
2015 International Society for Microbial Ecology

**ORIGINAL ARTICLE**

**A single genus in the gut microbiome reflects host preference and specificity**

A Murat Eren<sup>1</sup>, Mitchell L Sogin<sup>1</sup>, Hilary G Morrison<sup>1</sup>, Joseph H Vineis<sup>1</sup>, Jenny C Fisher<sup>2</sup>, Ryan J Newton<sup>2</sup> and Sandra L McLellan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Josephine Bay Paul Center, Marine Biological Laboratory, Woods Hole, MA, USA and <sup>2</sup>School of Freshwater Sciences, University of Wisconsin-Milwaukee, Milwaukee, WI, USA

Delineating differences in gut microbiomes of human and animal hosts contributes towards understanding human health and enables new strategies for detecting reservoirs of waterborne human pathogens. We focused upon *Blautia*, a single microbial genus that is important for nutrient



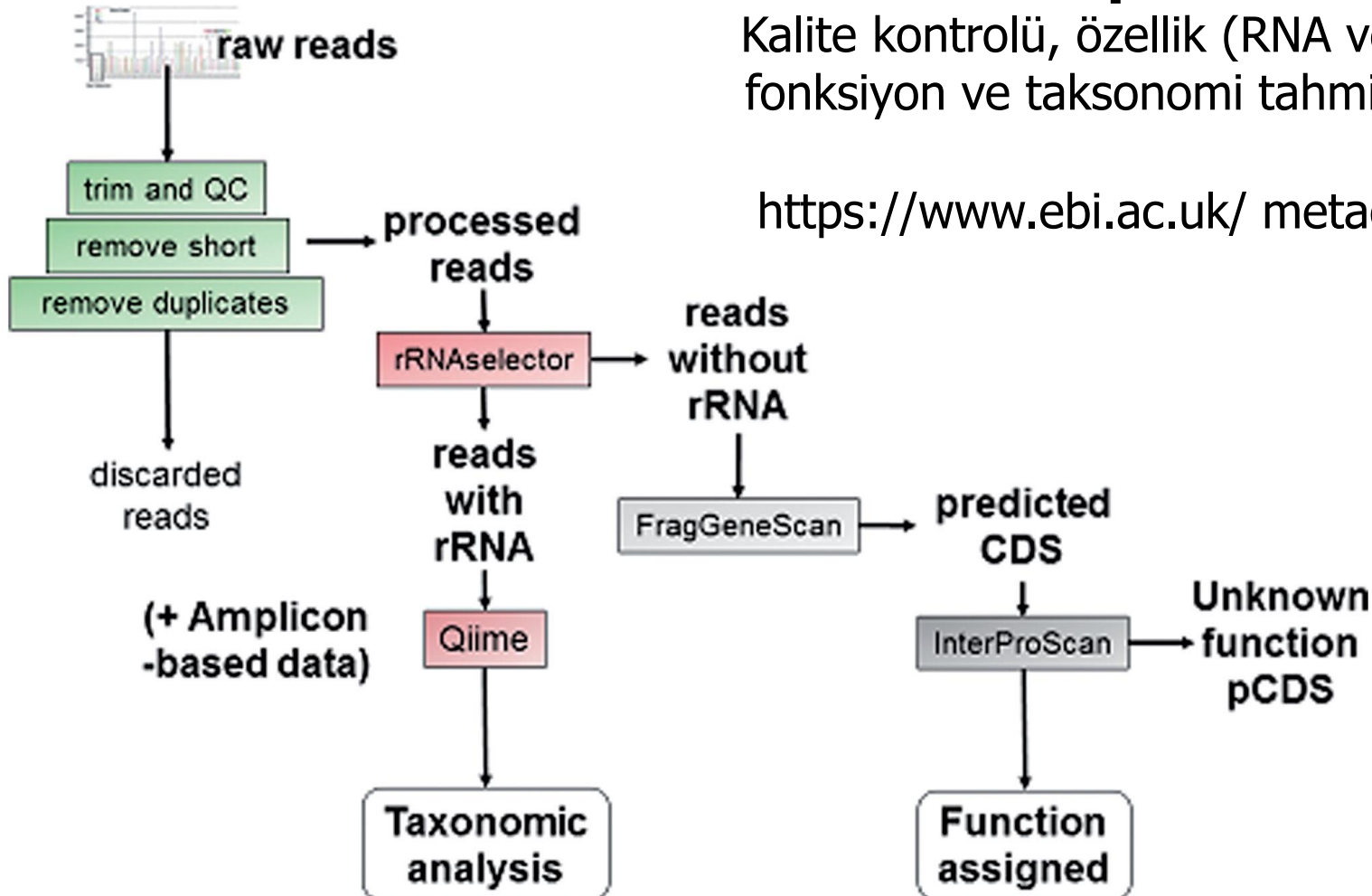
# EBI Metagenomik

(European Bioinformatics Institute)

## Analiz Pipeline=Hattı

Kalite kontrolü, özellik (RNA ve protein),  
fonksiyon ve taksonomi tahmin adımları

<https://www.ebi.ac.uk/metagenomics/>





# Pipeline (boru hattı) Nedir?

**verilerin iletildiđi hatlar**



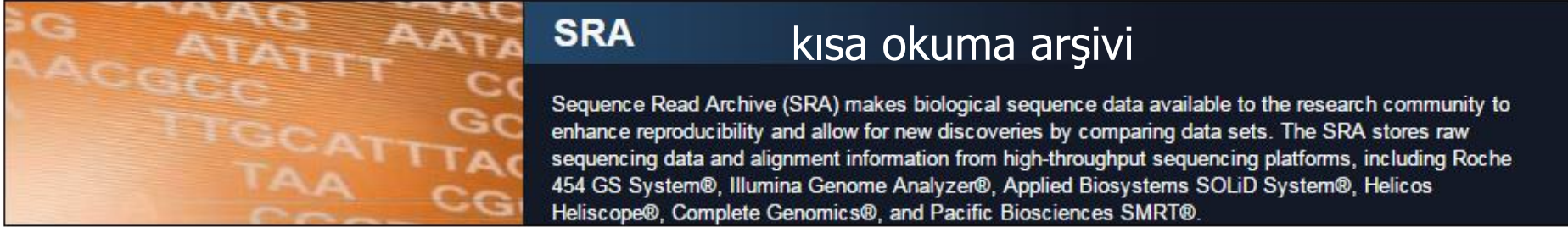
ardışık düzen / akış

**işlenen verilerin  
bir işlem biriminden diğesine doğrudan ve dizisel biçimde  
aktarıldığı ve her aşamada paralel olarak verilerin işlendiği  
aygıt / çalışma biçimidir.**



# En fazla kullanılan veri tabanı

**NCBI** -The National Center for Biotechnology Information



**SRA** kısa okuma arşivi

Sequence Read Archive (SRA) makes biological sequence data available to the research community to enhance reproducibility and allow for new discoveries by comparing data sets. The SRA stores raw sequencing data and alignment information from high-throughput sequencing platforms, including Roche 454 GS System®, Illumina Genome Analyzer®, Applied Biosystems SOLiD System®, Helicos Heliscope®, Complete Genomics®, and Pacific Biosciences SMRT®.

**2014 sonunda tam genom sekanslaması  
> 1 petabyte(PB) =1 katriyon**



**Yeni nesil sekanslama  
Orta ve küçük çaplı araştırma alanlarına  
-Klinik Laboratuvara kaydı -**



halk sağlığı mikrobiyolojisi için büyük umut

Eyre DW, Golubchik T, Gordon NC, et al. A pilot study of **rapid benchtop sequencing** of *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* for outbreak detection and surveillance.

BMJ Open

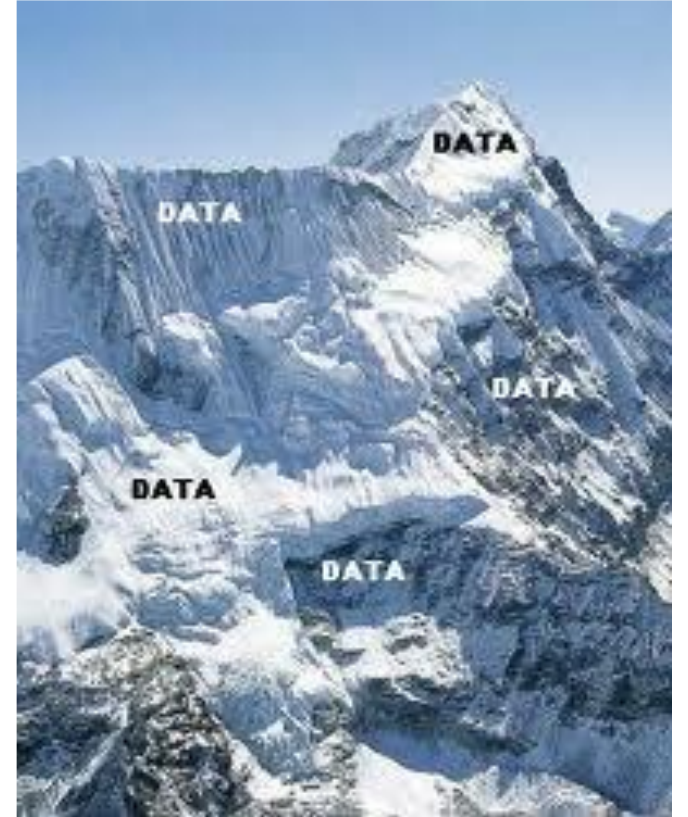
2012;2(3): e001124.

G.Külekçi

# Metagenomik

hızlı ve yüksek çıktılı yeni nesil teknolojilerinin yaşama geçirilmesiyle **devrim niteliğinde kültürden bağımsız** bir tanı yaklaşımıdır.

Yeni nesil sekanslamada milyon / milyarlarca DNA sekansı paralel olarak sekanslanır böylece önemli miktarda işlem hacmi oluşur !



# Günümüzde en popüler sekanslama cihazları

Illumina , Roche ve Life teknolojilerine ait üç tip sekanslama platformu

## **Illumina Hiseq**

fiyat avantajı ile çok sayıda örnek sekanslamasına uygun

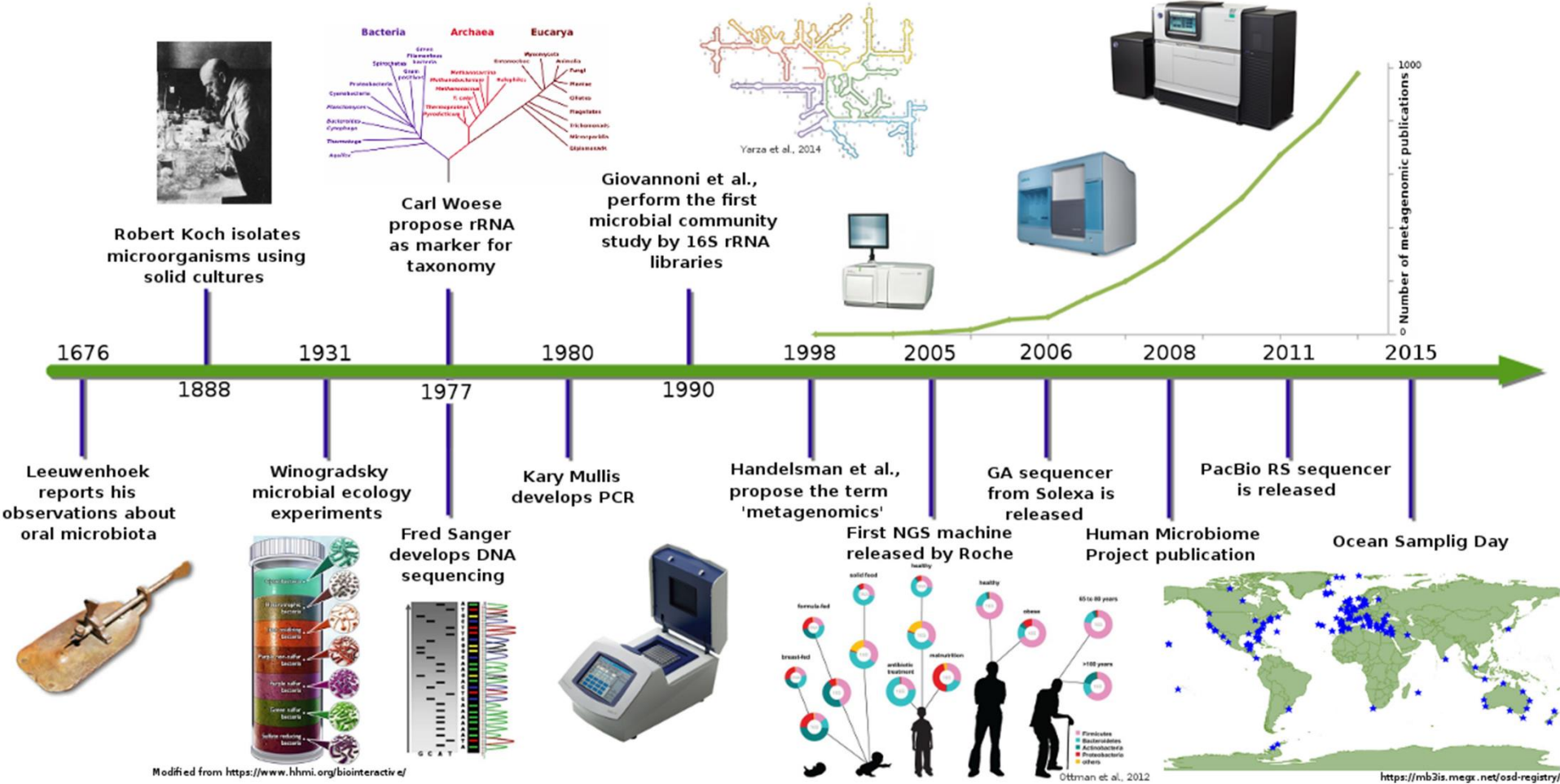
## **Roche 454**

en uzun okuma montajı ile karmaşık genomlu türleri sekanslamaya uygun  
maliyeti en yüksek

## **Ion Proton**

sekanslama sonucu en kısa sürede ancak bilgi çıktısı Hiseq'den daha az  
az sayıdaki klinik örnekler için uygundur

# Hangi platform kullanılırsa kullanılsın sekanslama maliyeti son on yıl içinde inanılmaz bir hızda düşmüştür !



## Metagenomik tarihi

*Escobar-Zepeda A et al. 2015 Front Genet 6:348*



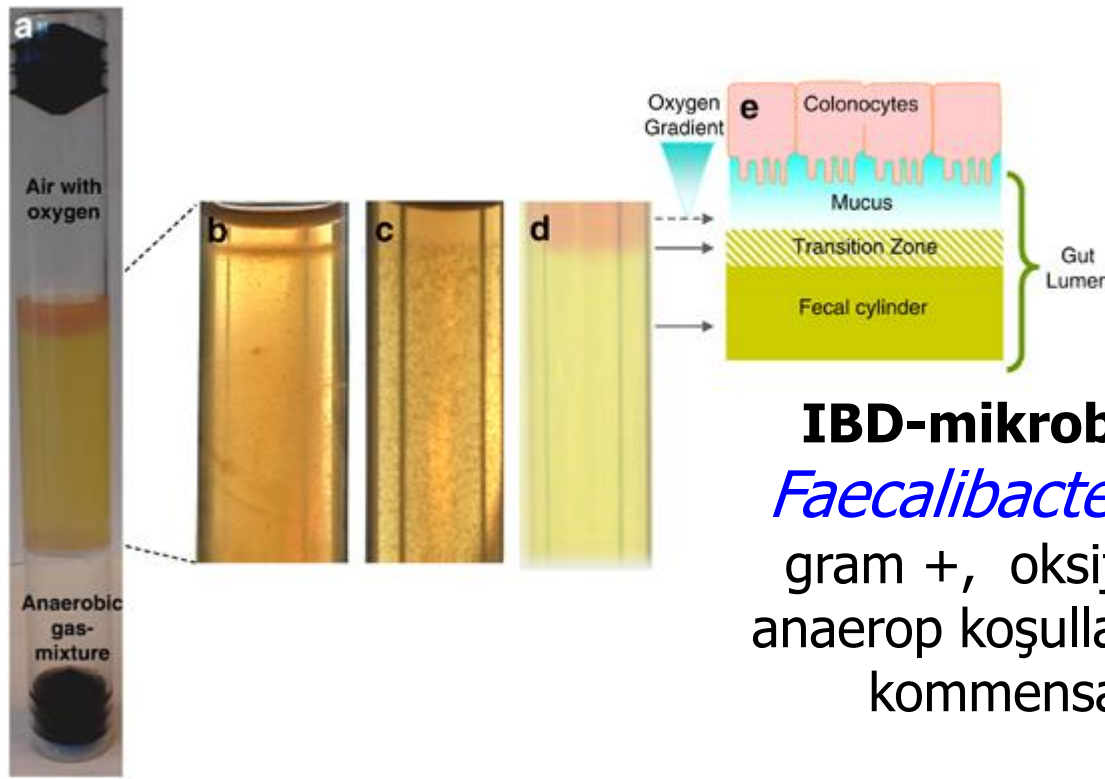
A multi-omic future for microbiome studies  
Nature Microbiol 1(5):16049 April **2016**

**Metatranskriptomik** –genlerin RNA'ya eksprese edilmesi

**Metaproteomik** –protein çevrilmesi

**Metabolomik** –metabolitlerin özel koşullar altında varlığı ve inip çıkması

Farklı omik yaklaşım sonuçları birleştirilerek  
 karmaşık mikrop toplulukların  
 yeteneği  
 ve  
 sistemde oluşan fonksiyonel olaylar  
 daha iyi anlaşılabilir !



**IBD-mikrobiyom ilişkisi:**  
*Faecalibacterium prausnitzii*  
gram +, oksijene aşırı duyarlı,  
anaerop koşullarda bile kültürü zor  
kommensal bakteri-

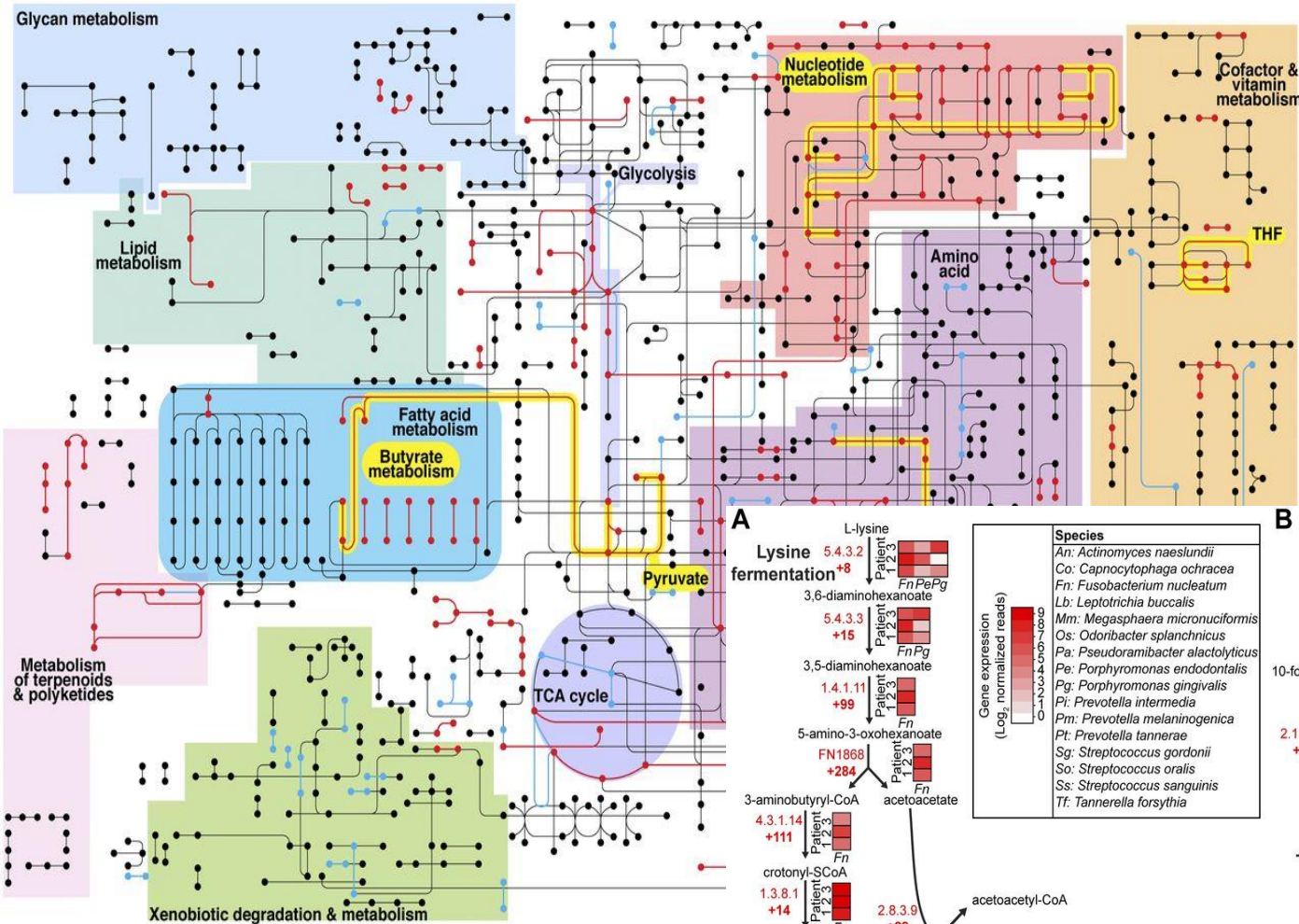
intestinal sağlık sensörü  
**anti inflamatuvar bakteri**  
varlığı mikrobiyotanın **>%5**

Diyet liflerinin fermentasyonu ile  
bütirat ve diğer kısa zincirli yağ  
asitleri sentezler.

**Azalırsa**  
**Chron hastalığı, obesite, astma**  
**Majör depresif sendromla ilişkili !**

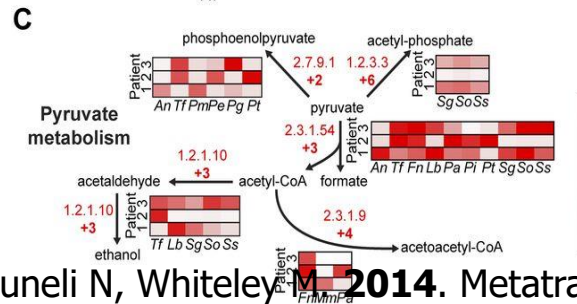
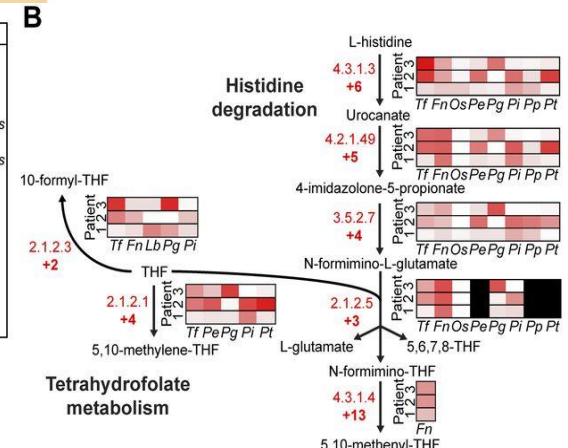
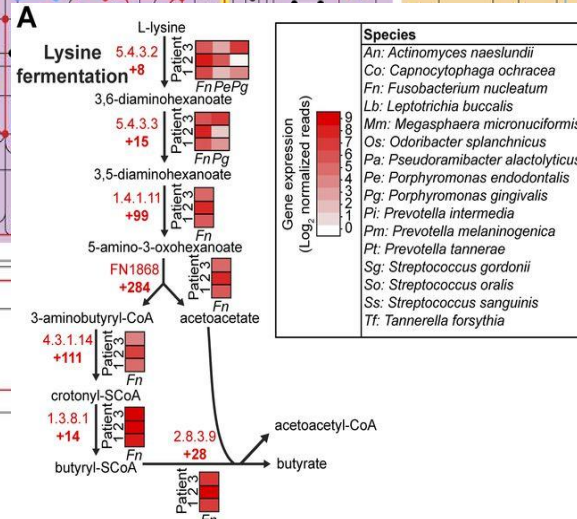
Khan MT, et al. The gut anaerobe *Faecalibacterium prausnitzii* uses an extracellular electron shuttle to grow at oxic-anoxic interphases. [ISME J.](#) **2012** Aug;6(8):1578-85.





# Hastalıkla ilgili topluluğun genetik kapasitesi yerine metabolik gen ekspresyonu araştırılması

Metabolism of terpenoids & polyketides

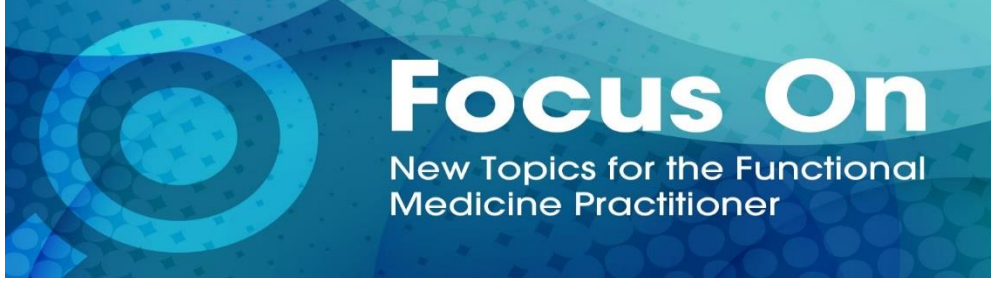


**D Virulence**

Patient	Species	ORF	Virulence gene product
Patient 1 2 3	<i>T. forsythia</i>	BFO_1352	Collagenase
		BFO_1417	<i>prtH</i> , protease
		BFO_2000	<i>bspA</i> , bacterial group 2 Ig-like protein
Patient 1 2 3	<i>P. gingivalis</i>	PG_0026	Gingipain
		PG_0506	Gingipain, arginine-specific cysteine proteinase
		PG_1542	Collagenase
		PG_2024	<i>hagE</i> , hemagglutinin protein HagE
Patient 1 2 3	<i>P. tannerae</i>	plan_c_1_1221	<i>prtC</i> , Collagenase
		PIN17_0033	<i>inpA</i> , interpan A peptidase C10 family protein

Jorth P, Turner KH, Gumus P, Nizam N, Buduneli N, Whiteley M. 2014. Metatranscriptomics of the human oral microbiome during health and disease. *mBio* 5 (2): e01012-14.

## Dynamic Phenotypes and Personalized Omics



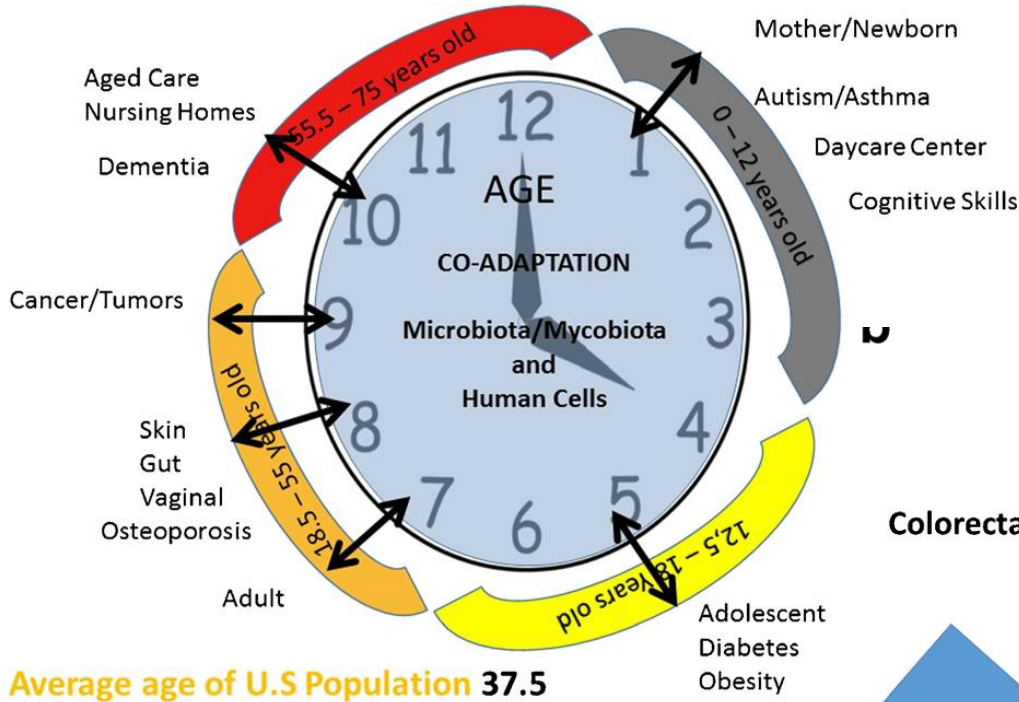
**Kişisel Tıp**  
**Kişisel Diş hekimliği**

### **SYSTEMS APPROACH TO HEALTH**

**Metagenomik incelemenin farklı omik yaklaşımlarla birlikteliği**  
**multi-omik teknoloji,**  
salt mikrobiyomu oluşturanlar değil-  
biyolojik etkileşimler üzerinden  
topluluk olarak nasıl yaşadıkları ve ortamı nasıl etkiledikleri  
ve bu olayların **zamanla** nasıl değiştiğini  
“**moleküler ekosistem biyolojisi**” olarak ele alır.

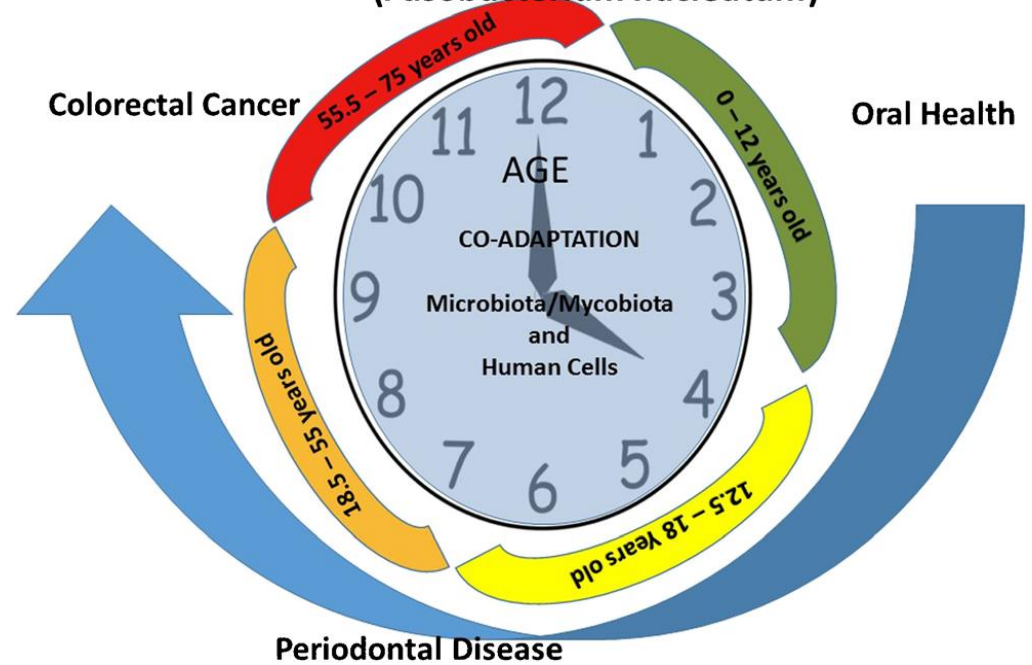
Kişisel tıp ve diş hekimliği yolunun açılması ve ilerlemesine katkısı var !

## Microbial Clock: Diseases



## Çifte vatandaşlık

## Microbial Clock: Migratory Microbe (*Fusobacterium nucleatum*)



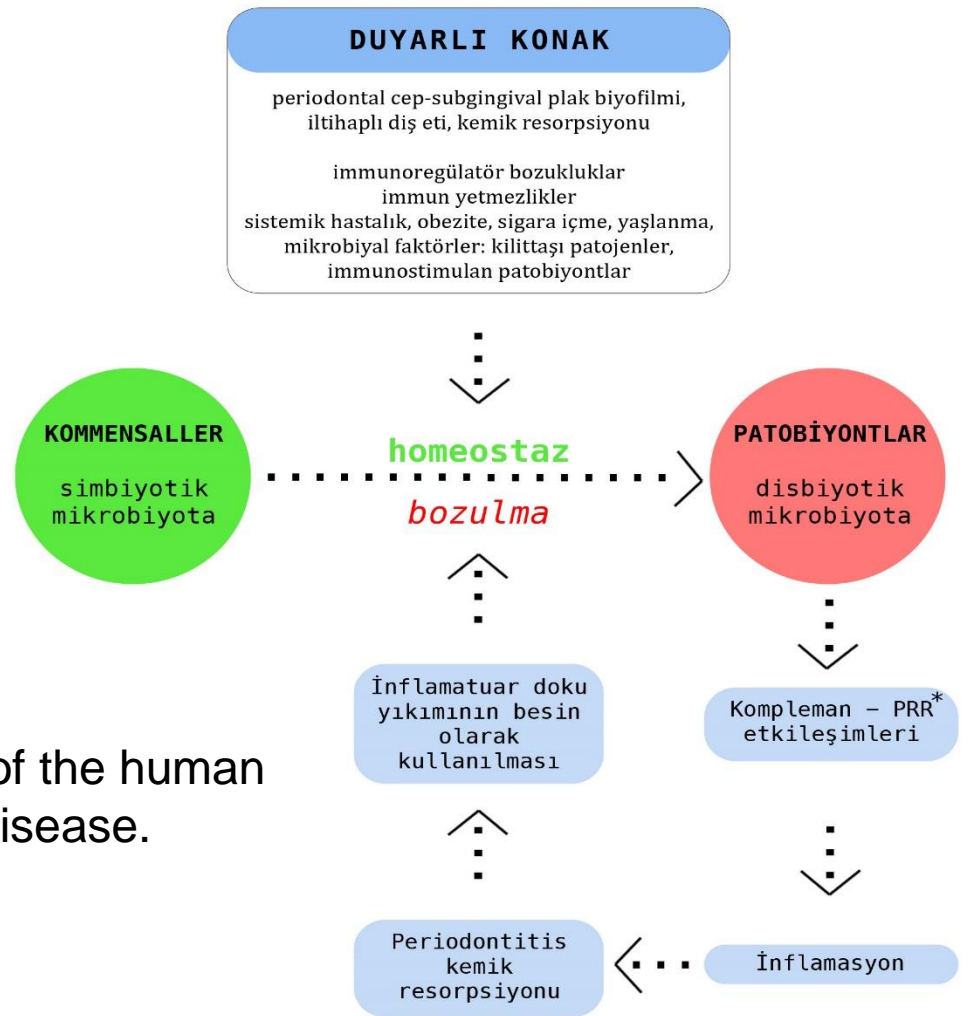
Simpson KT, Thomas J G. Curr Oral Health Rep (2016) 3:45–55  
 Oral Microbiome: Contributions to Local and Systemic Infections



***Fusobacterium nucleatum***

***Porphyromonas gingivalis***

Jorth P et al . Metatranscriptomics of the human oral microbiome during health and disease. mBio **2014**; 5(2):e01012-14.



\*PRR: Kalıp Tanıma Reseptörü (Pattern Recognition Receptor)

Hajishengallis G et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. Cell Host Microbe **2011**; 10:497-506

# Kültüromik = Kültür+MALDI-TOF MS

## Kültüromik + Metagenomik

**Kültür edilebilen / edilemeyen anaeroplara taksonomik pozisyonu, tanımlanması, tiplendirilmesi, virulans ve direnç genleri için yardımcı olacak !**

Glutasyon ve askorbik asit gibi antioksidanlar içeren yeni kültür besiyerlerinde zorunlu anaerop *Ruminococcus gnavus* ve *F. necrophorum* **aerop** üretilebilmiş

*Bacteroides thetaiotaomicron* 'un metronidazole duyarlılığı, **aerop** olarak değerlendirilebilmiştir.

- Lagier JC et al. Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. Clin Microbiol Infect **2012**;18:1185–93
- Lagier JC et al. The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota. Clin Microbiol Rev **2015**; 28:237–64.
- Fournier PE, Lagier JC. Et al. From culturomics to taxonomogenomics: A need to change the taxonomy of prokaryotes in clinical microbiology. Anaerobe **2015**; 73-8.

# Kültüromik + Metagenomik

- Virulans incelemesi
- Kültür edilemeyen filotipler
- Biyofilm toplulukları
- Mikrobiyomun güvenli bir biçimde taklit edilebilmesi ve manipüle edilebilmesi için

*in vivo* yapılanlar *in vitro* ve *in silico*  
olarak da yapabilmeleri !



TM7x,-**kırmızı**- çok küçük (200-300nm) **kok** aminoasit biyosentez yeteneği yok !  
*Actinomyces odontolyticus* XH001 – beyaz – filamentöz-

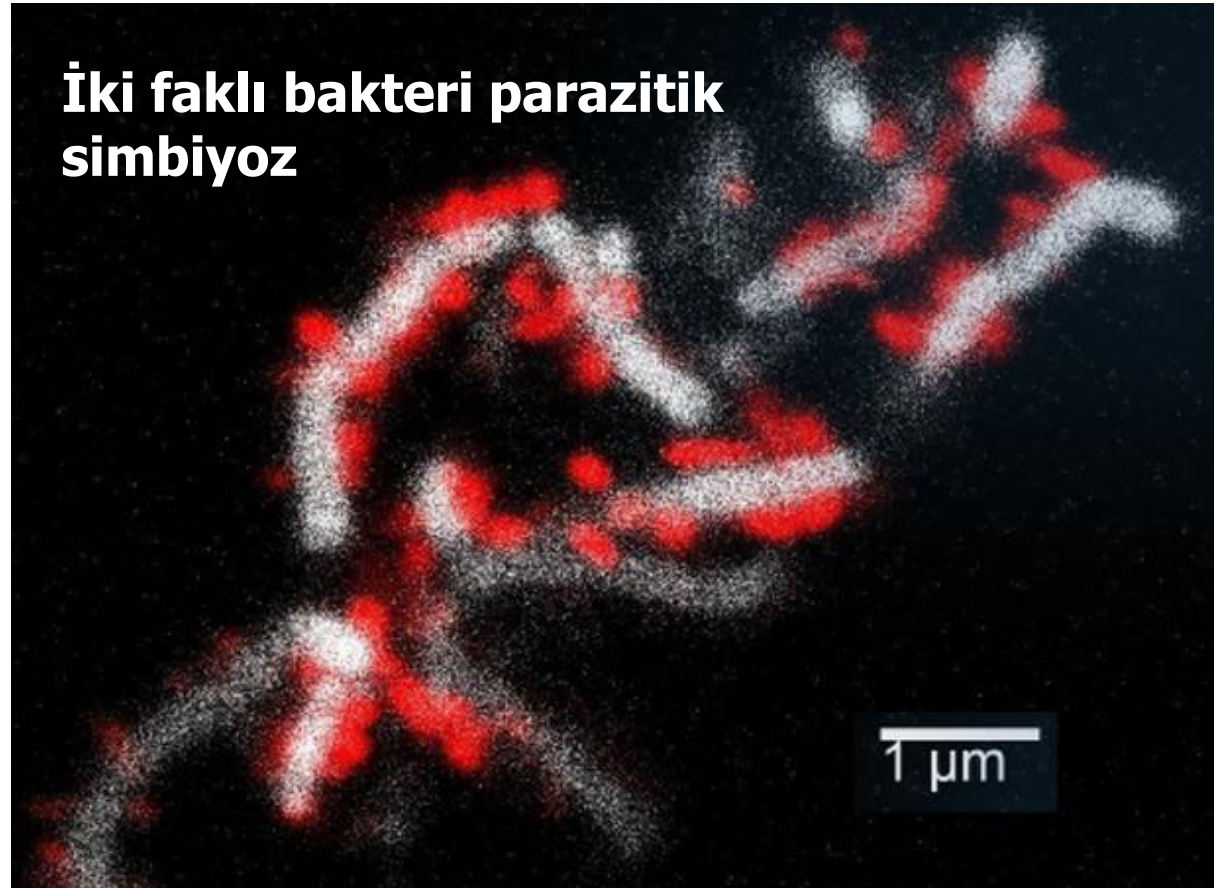
Epibiont= yüzeyinde yaşıyor / Parazitik faz= öldürüyor  
XH001'in makrofajlarda TNF- $\alpha$  yapımını indükler- immun süpresyon

**kronik inflamasyon-  
sindirim sistem  
vaginal hastalık  
periodontitis**



"microbial  
dark  
matter"

**Jeff McLean**  
periodontolog  
Univ Washington

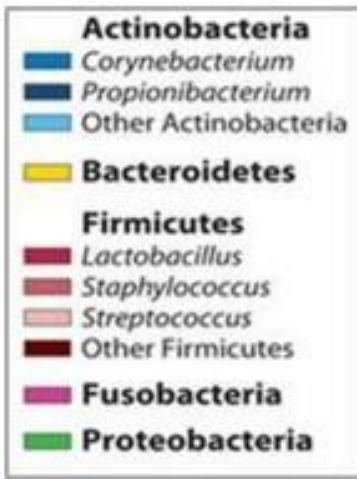


PNAS | January 6, **2015**

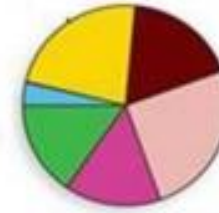
İnsan

Mikro  
Biyomları

DISBIYOZ



Oral Microbiome



Caries  
Periodontal Diseases  
Gingivitis

Mouth: tonsils

Gut Microbiome



Gut: stool

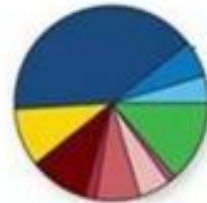
Placenta Microbiome



Placenta: term birth

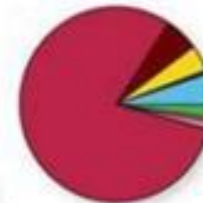
Pre-term Birth  
Chorioamnionitis  
Villitis  
TORCH Infections

Skin Microbiome



Skin: antecubital fossa

Vagina Microbiome



Vagina

Vaginosis  
Sexually Transmitted  
Diseases  
Yeast Infection

Obesity  
Metabolic Syndrome  
Diabetes  
*C. difficile* Infection  
Colorectal Cancer  
Inflammatory Bowel  
Diseases  
Psychiatric Disorders

Allergies  
Acne  
Psoriasis  
Atopic Dermatitis  
Ectodermal Dysplasia  
Skin Cancer

Sağlıklı mikrobiyomlarda filum/sınıf ve cins oranları –hastalık ve patolojik durum ilişkisi

CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION

VOLUME 18, SUPPLEMENT 4, JULY 2012

Microbiome: Deciphering the last human  
body organ

GUEST EDITORS

Andrés Moya, Rafael Cantón and Didier Raoult

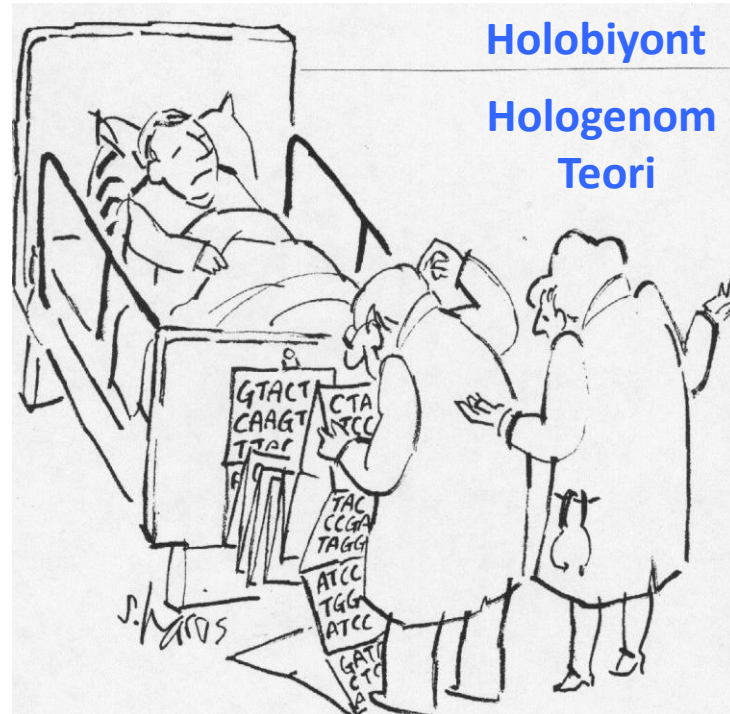
Publication of this supplement was funded by Fundación Lilly.

ESCMID

WILEY-  
BLACKWELL

Yeni bir uzmanlık dalı  
neden olmasın ?

# MİKROBİYOMOLOJİ -mikrobiyomolog-



Hasta başı test/ Mik Lab-Klinik uyum

G.Külekçi



# Klinik mikrobiyoloji, metagenomikle çok önemli bir yol ayrımındadır !



Pasteur tarafından geliştirilen klinik mikrobiyoloji standart kültür yöntemlerinden ,  
çağımızın hızlı ve kapsamlı **CSI = Olay Yeri İnceleme tekniklerine** geçiş kaçınılmazdır !



**Klinik Mik Lab-Klinik uyum / Bilgi gerçek zamanda öğrenilecek**

# Klinik mikrobiyoloji, metagenomikle çok önemli bir yol ayrımındadır !

*"Gentlemen: It is the microbes who will have the last word" -Louis Pasteur*

**"Son sözü söyleyecek olan anaeroplardır"**



*"Her şey bir vakti bekler"-Gülten Akın*



**TEŞEKKÜRLER**  
**Prof Dr Güven Külekçi**  
**gkulekci@istanbul.edu.tr**