



Mikrobiyota Biyomühendisliği

Dr. Öğr. Üyesi. Özlem Doğan

Koç Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Koç Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları
Araştırma Merkezi (KUISCID)

Sunum akışı

- ✓ Mikrobiyota nedir?
 - ✓ Mikrobiyota nasıl oluşur?
 - ✓ Mikrobiyota biyomühendisliğinde amaçlarımız
 - ✓ Biyomühendislik yöntemleri
 - ✓ Uygulamalardan örnekler
 - ✓ Gelecek perspektifler
-

Mikrobiyota (Süperorganizma) nedir?

- **Mikrobiyota,**
 - ✓ Tüm hayvan ve bitkilerin iç ve dış yüzeylerinde yaşayan bütün mikroorganizmaların oluşturduğu komunedir.
 - ✓ Mikrobiyota, [bakteriler](#), [protistler](#), [mantarlar](#) ve [virüsleri](#) içerir.
 - ✓ Mikrobiyotanın, konak canlıının immünolojik, hormonal ve metabolik dengesi açısından çok önemli olduğu bulunmuştur.

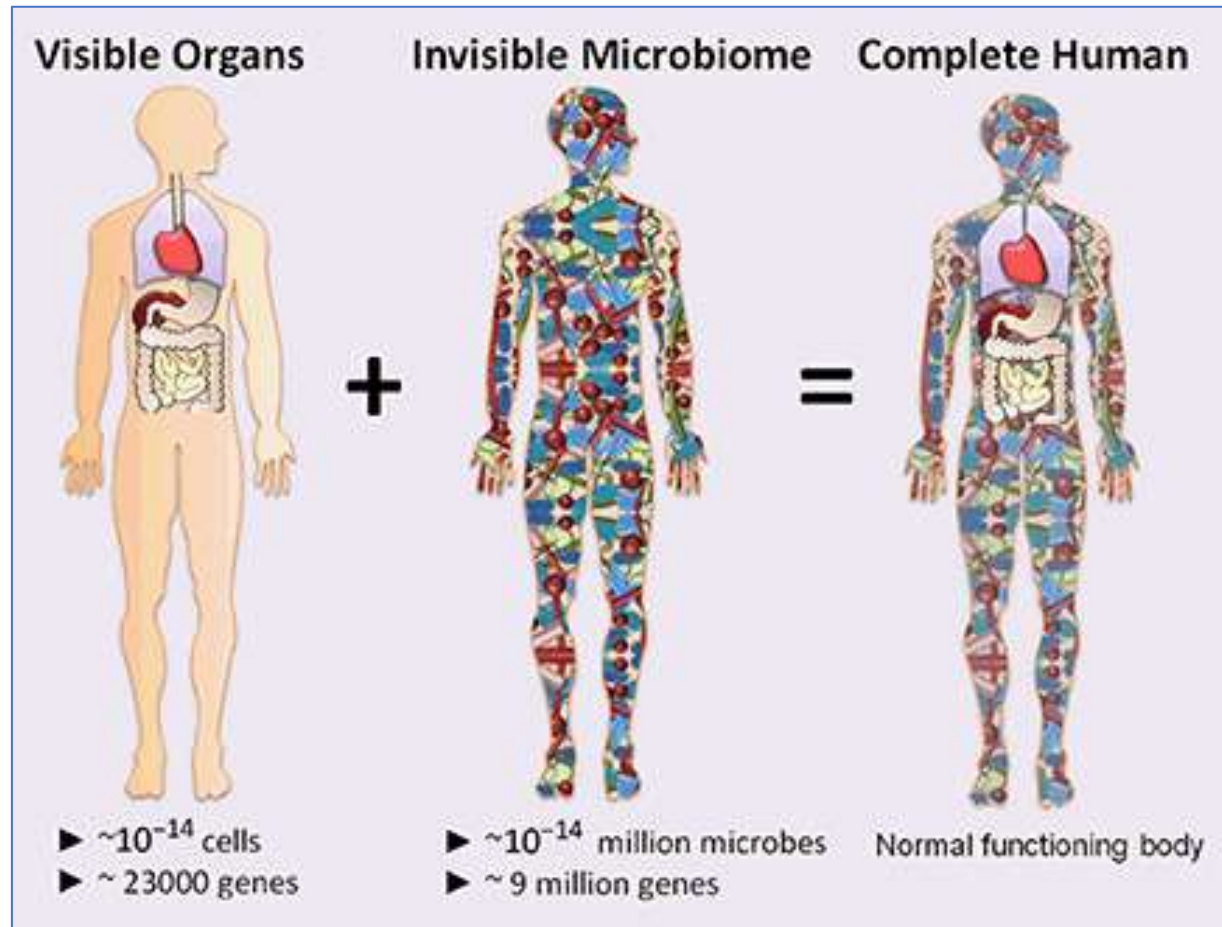


Mikrobiyom nedir?

- Ekolojik bir boşlukta yaşayan mikroorganizmaların genlerinin ve metabolik ürünlerinin toplamını ya da mikroorganizmaların kendilerini tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır.
- Mikrobiyom ve konak, evrim sürecinde epigenetik ve genetik özellikler bakımından birbirleriyle etkileşim içinde bir birim olarak ortaya çıkmış, bazen ikisi birden topluca holobiont olarak da adlandırılmıştır.



Holobiyont= Insan



Mikrobiyom-
Mikrobiyota
farkı nedir?

Microbiome

Microbiota

Bacteria

Archaea

Fungi

Protists

Algae

+ “Theatre of activity”

Microbial structural elements

Proteins/
peptides

Lipids

Poly-
sacharides

Nucleic acids
structural DNA/RNA

mobile genetic elements
incl. viruses/phages relic DNA

Internal/external structural elements

Environmental
conditions

Microbial metabolites

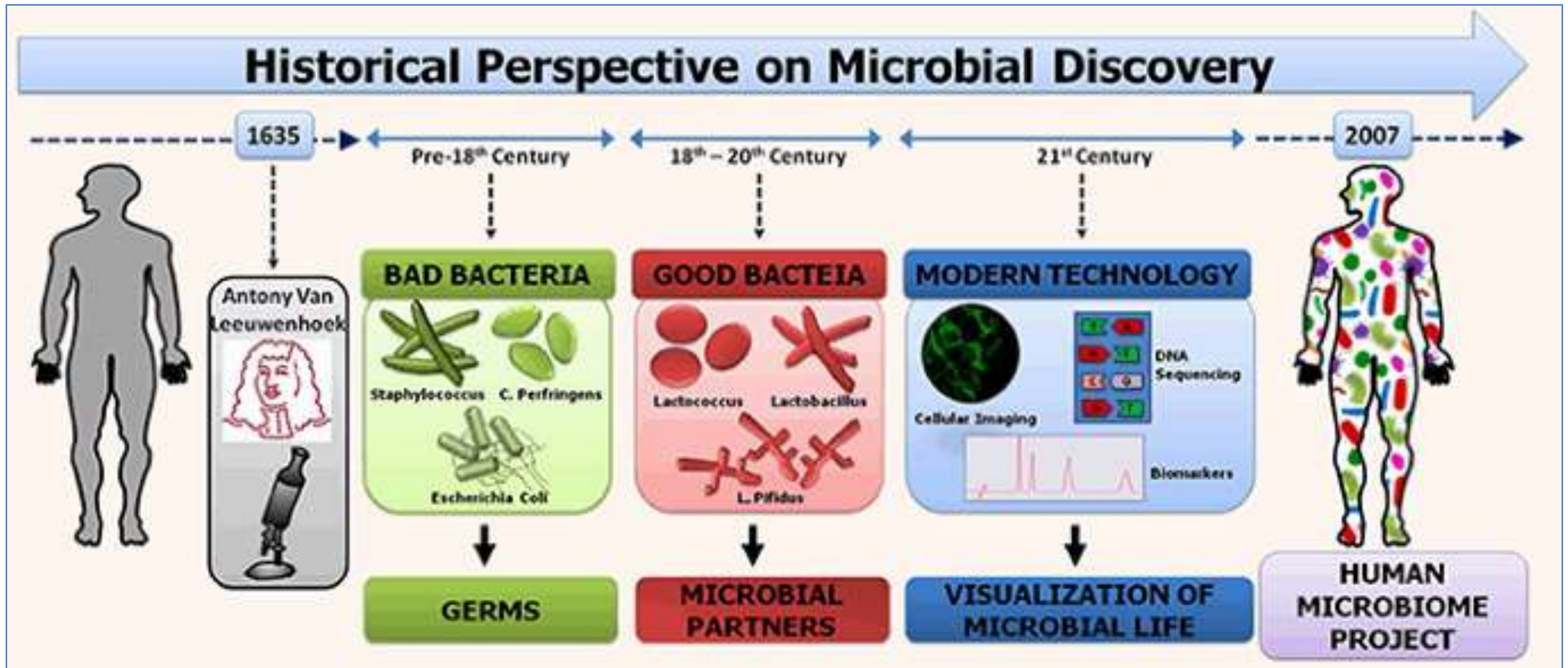
Signalling
molecules

Toxins

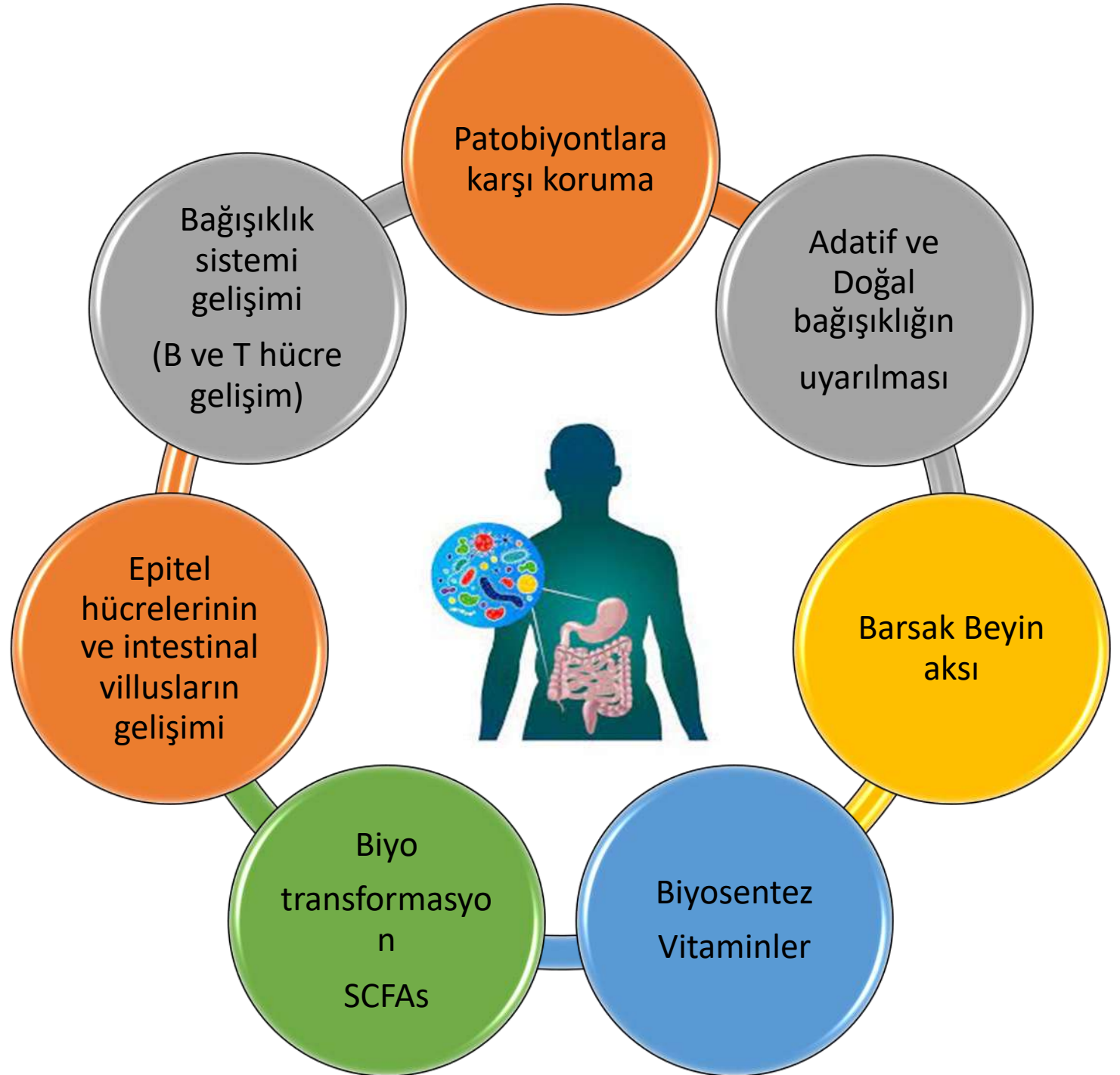
(An)organic
molecules

Biome: a reasonably well defined habitat which has distinct bio-physio-chemical properties

Tarihçe

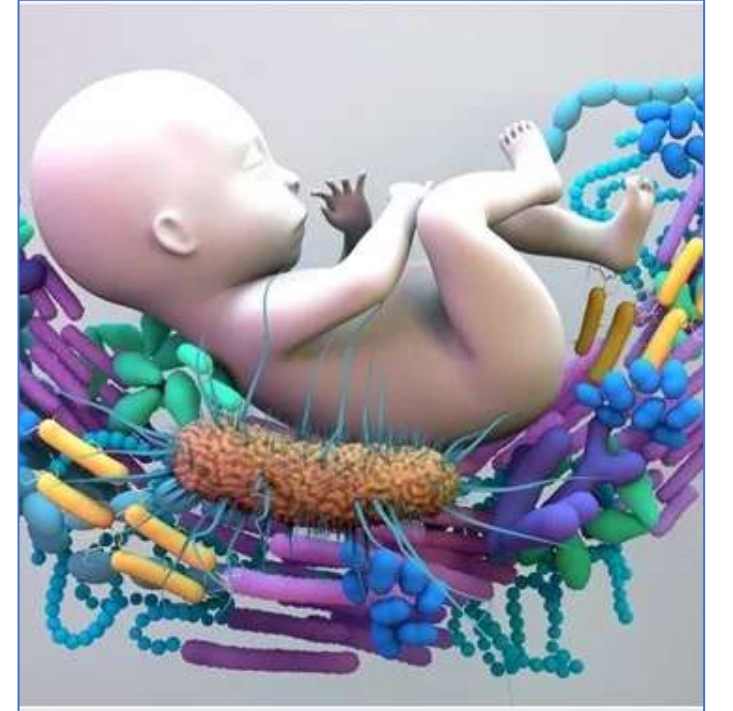


Mikrobiyotanın görevleri nelerdir?



Mikrobiyota nasıl oluşur?

- Bağırsak mikrobiyotası doğumla birlikte oluşmaya başlar.
- Doğum yönteminin mikrobiyota kompozisyonu üzerinde büyük etkisi saptanmıştır.
- Bebeklerde 3 yaşından itibaren mikrobiyota yapısı kesinleşmeye başlar
- Hayat boyu birçok faktör mikrobiyotayı etkiler.
- Ancak, her insan için çekirdek bir mikrobiyota vardır.

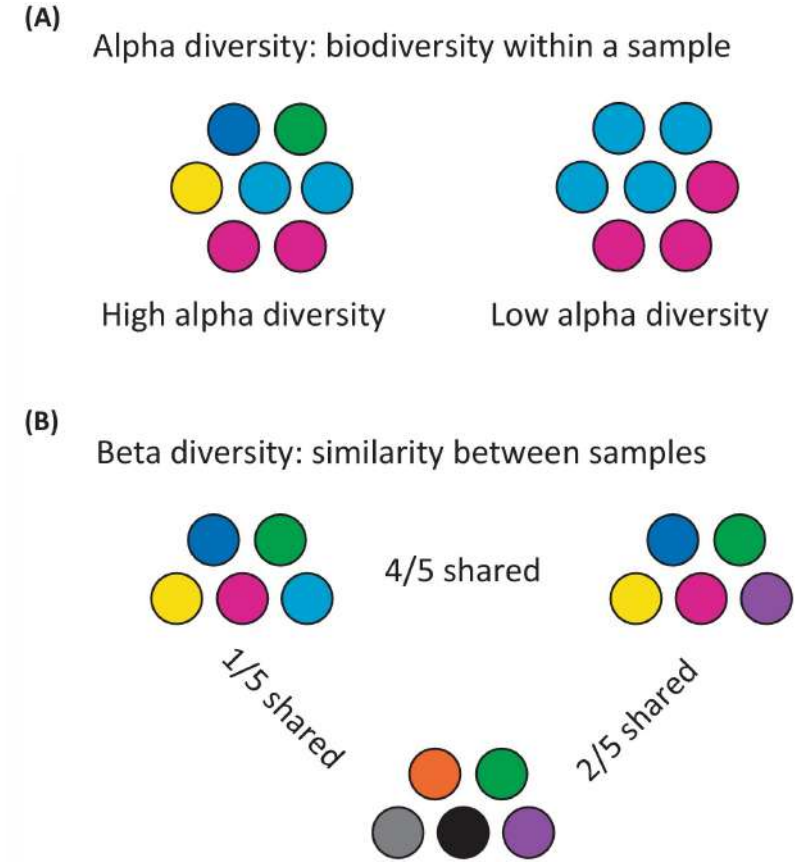


Mikrobiyota kompozisyonunu etkileyen faktörler nelerdir?



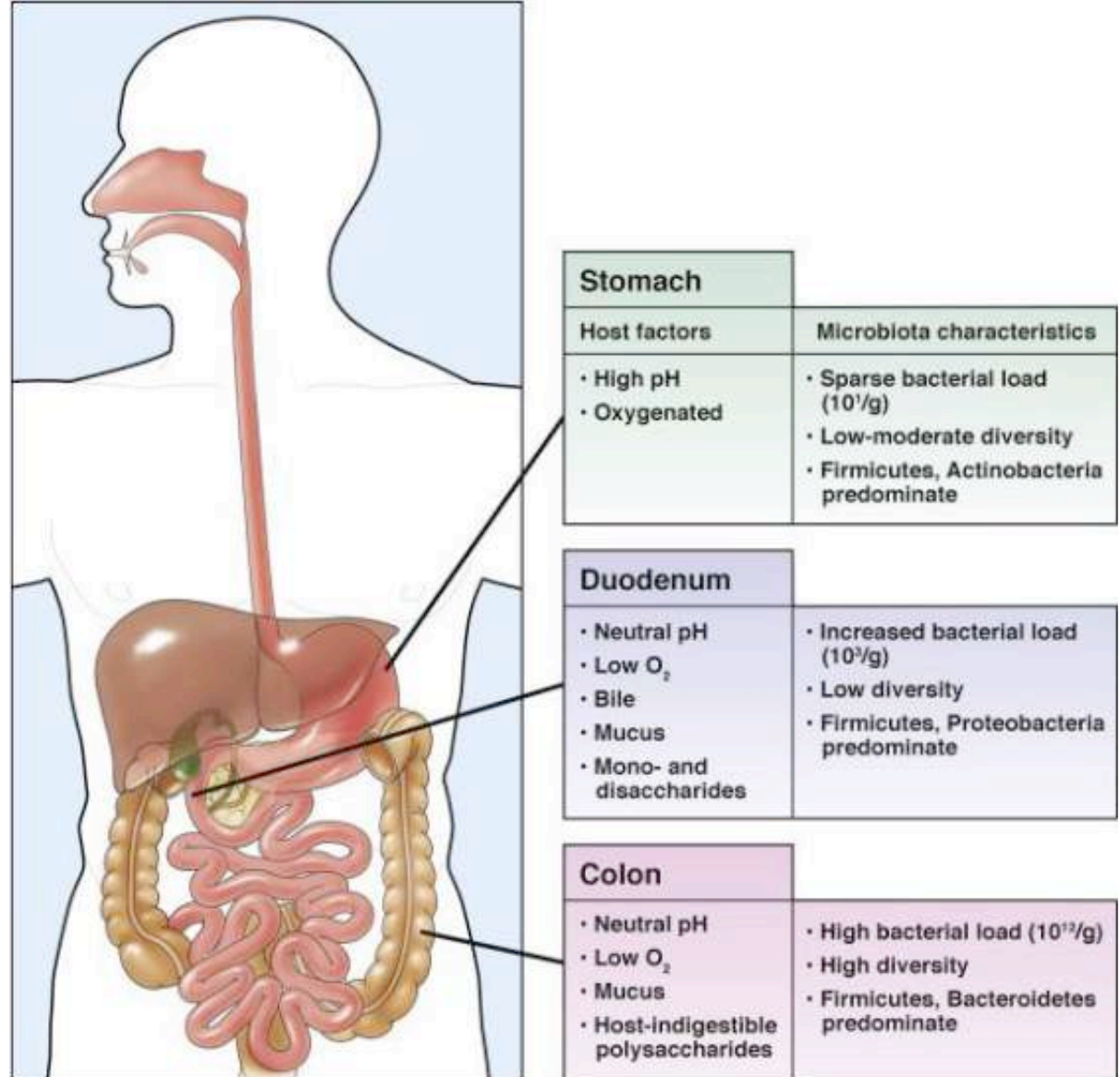
Sağlıklı mikrobiyota olur mu?

- Alfa ve beta çeşitlilik çok önemli
- Çeşitliliğin artması sağlıklı
- Sağlıklı bakterilerin artması ve yoğun olması gerekiyor
- Tek tip bakteri yoğunluğu disbiyoz



Bağırsak mikrobiyotası

- Proksimalden distale,
 - Bakteri çeşitliliği
 - Bakteri sayısı artar



Bağırsak mikrobiyotası

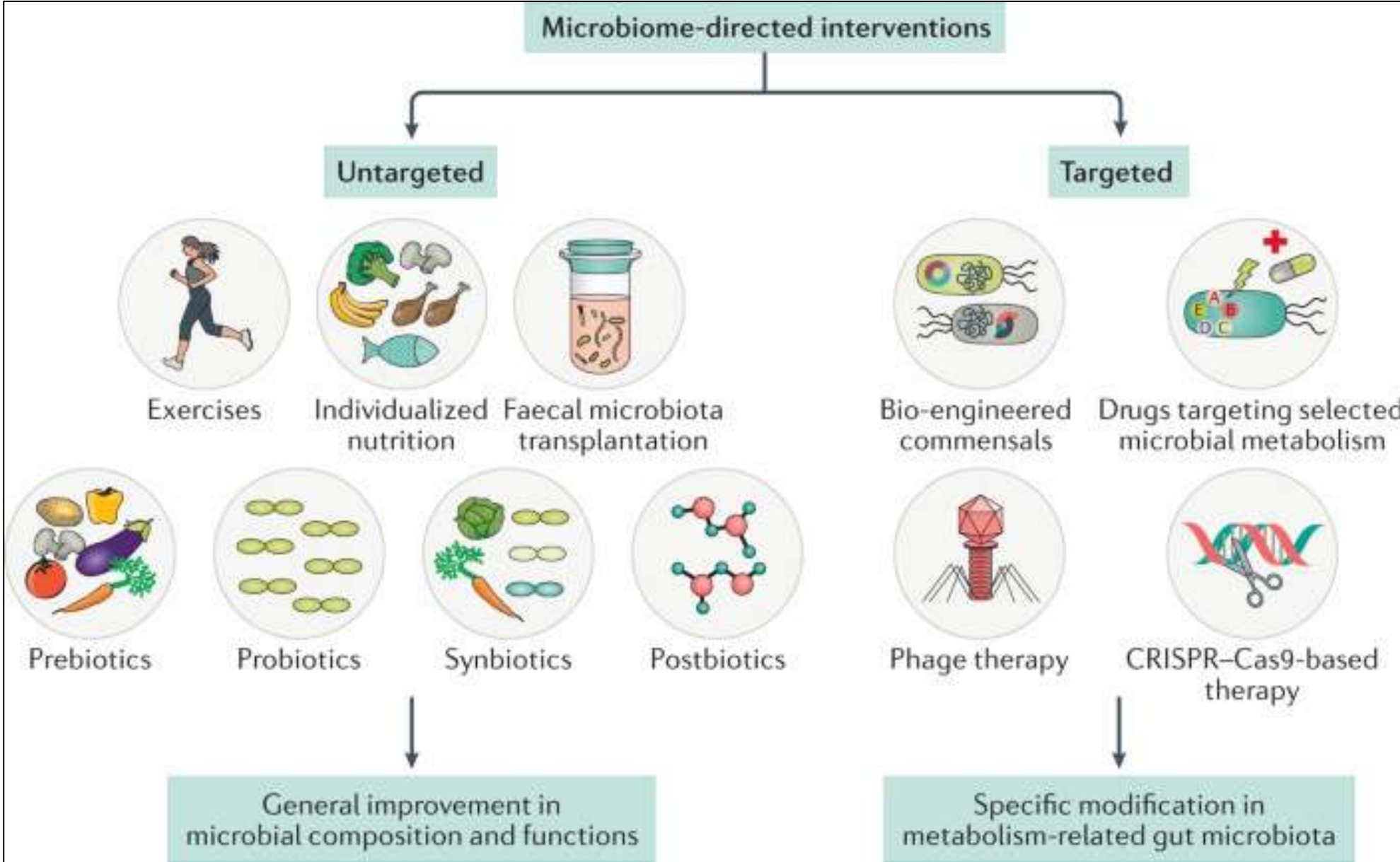
- 10^{13-14} mikroorganizma (tüm vücutta bulunan hücre sayısının 10 katı)
- 150 kat fazla gen
- En önemli görevleri,
 - Vitamin ve minarellerin sindirimi
 - Zararlı bakterilere karşı koruma
 - Bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi
 - Sindirelemeyen polisakaritlerin parçalanması
 - Beyin-bağırsak eksenini





Mikrobiyota Biyomühendisliği

- Amaç,
 - Mikrobiyomdaki değişiklikleri incelemek, standardize etmek ve çeşitli terapötik girişimlerde bulunmak
- Klasik yöntemler (Hedeflenmemiş)
- Yeni jenerasyon yöntemler (Hedeflenmiş)



Mikrobiyota (Teröpatik Müdahaleler) Klasik (Hedeflenmemiş) yöntemler

Kullanım alanları

- Yaşam biçimi değişiklikleri (diyet, egzersiz, uyku vs)
- Antibiyotikler
- Prebiyotikler
- Probiyotikler
- Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)



Mikrobiyota (Teröpatik Müdehaleler) Klasik (Hedeflenmemiş) yöntemler

Sorunlarımız,

- Standardize değil
- Birçok preperat bulunuyor
- İçerik üründen ürüne değişebiliyor
- Tedavi sonrası izlem zor



Mikrobiyota (Teröpatik Müdehaleler) Klasik (Hedeflenmemiş) yöntemler

Important Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms

 Share  Tweet  LinkedIn  Email  Print

[Safety & Availability \(Biologics\)](#)

[Biologic Product Security](#)

[Blood Safety & Availability](#)

[CBER-Regulated Products:](#)

June 13, 2019

The Food and Drug Administration (FDA) is informing health care providers and patients of the potential risk of serious or life-threatening infections with the use of fecal microbiota for transplantation (FMT). The agency is now aware of bacterial infections caused by multi-drug resistant organisms (MDROs) that have occurred due to transmission of a MDRO from use of investigational FMT.

Content current as of:
12/04/2020

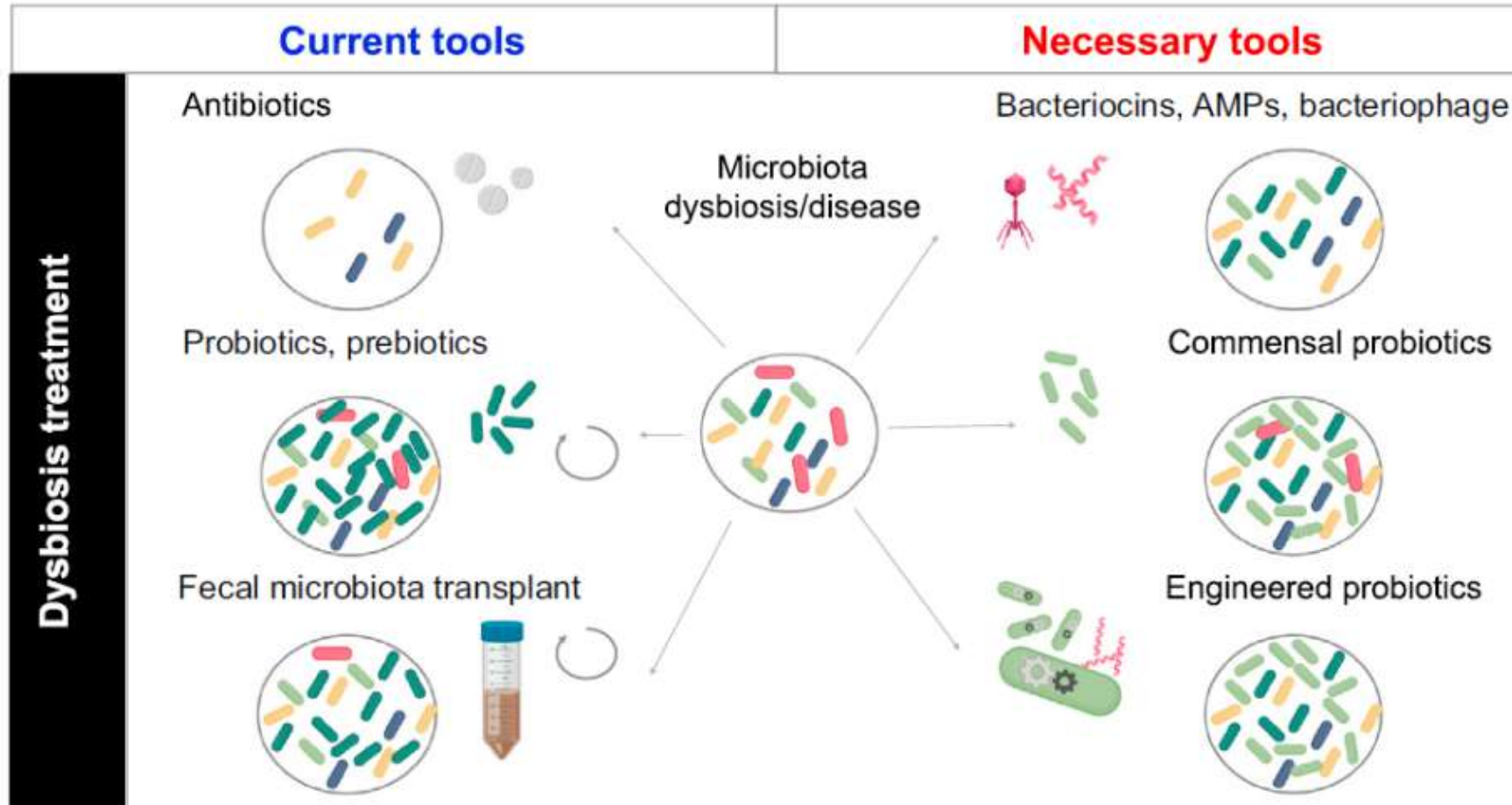
Klasik Yöntemler

Hedeflenmemiş yönelik



Yeni Jenerasyon Yöntemler

Hedefe yönelik



Mikrobiyota
Biyomühendisliği



Ekolojik
Restorasyon

1. Bir topluluktaki belirli bir türün sayısını azaltmak

- Antibiyotikler
- Bakteriyosinler (Quorum sensing-QS inhibitörleri)
- Bakteriyofajlar

Mikrobiyota
Biyomühendisliği



Ekolojik
Restorasyon

2. Yeni bir türün topluluđa eklenmesi/ topluluktaki bir türe yeni bir fonksiyon eklenmesi

- Sentetik promoterlar
- İndüklenebilir sensörler
- Ribozom bağlanma alanlarının uyarılması
- CRISPR/Cas sistemleri
- Mobil genetik elemanlar (transpozon, plazmid)

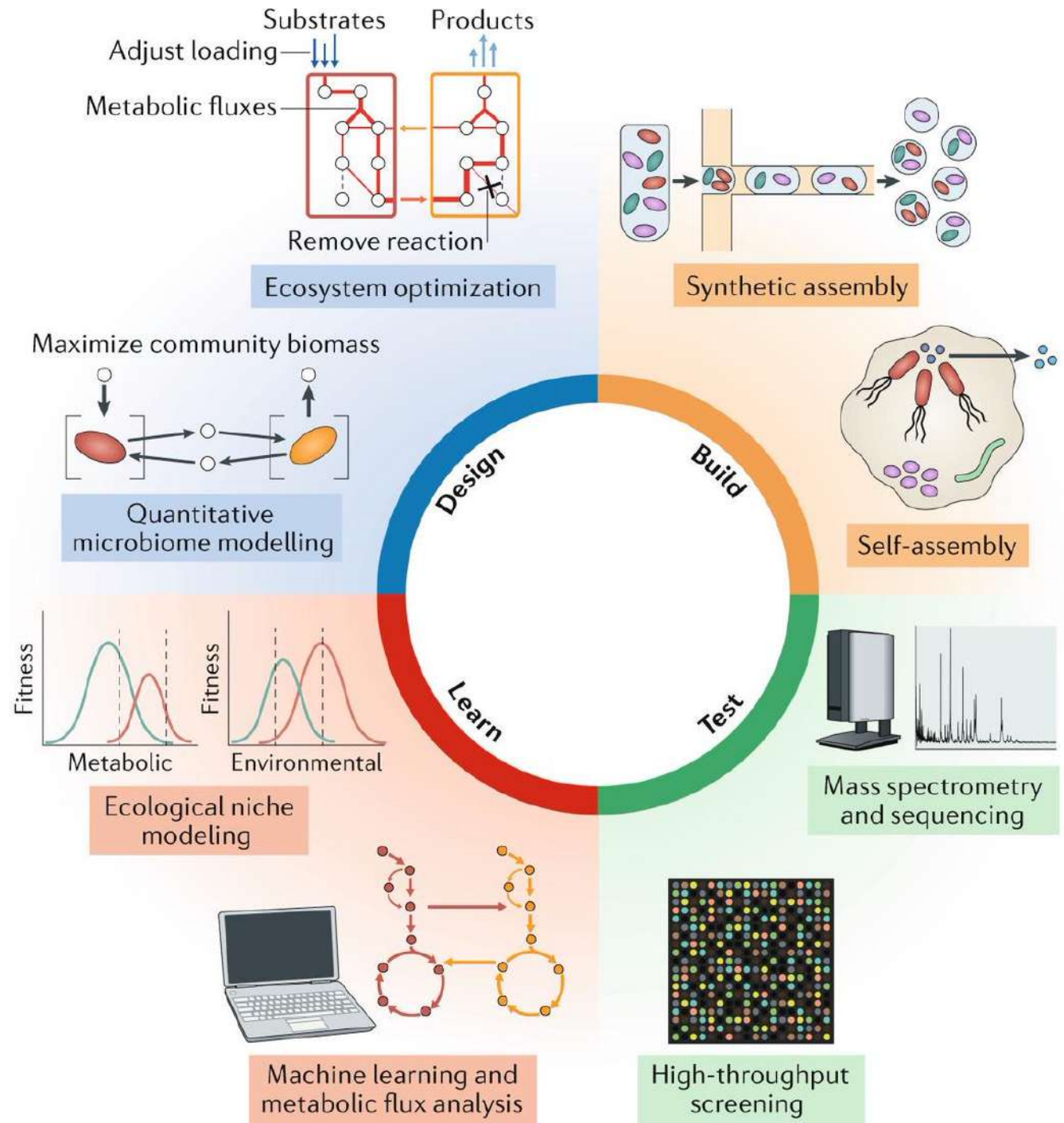


Ekosistem mühendisliği

- Ekosistem mühendisliği
 - Ekin verimliliğini arttırmak için toprak mikrobiyomuna yapılan girişimler
 - Kontamine yeraltı sularının temizlenmesi
 - Atık sulardan enerji elde edilmesi için reaktör mikrobiyomu oluşturmak
- Mikrobiyota mühendisliği
 - Terapötik
 - Diagnostik
 - Deneysel modeller geliřtirmek

Ekosistem mühendisliği yol haritası

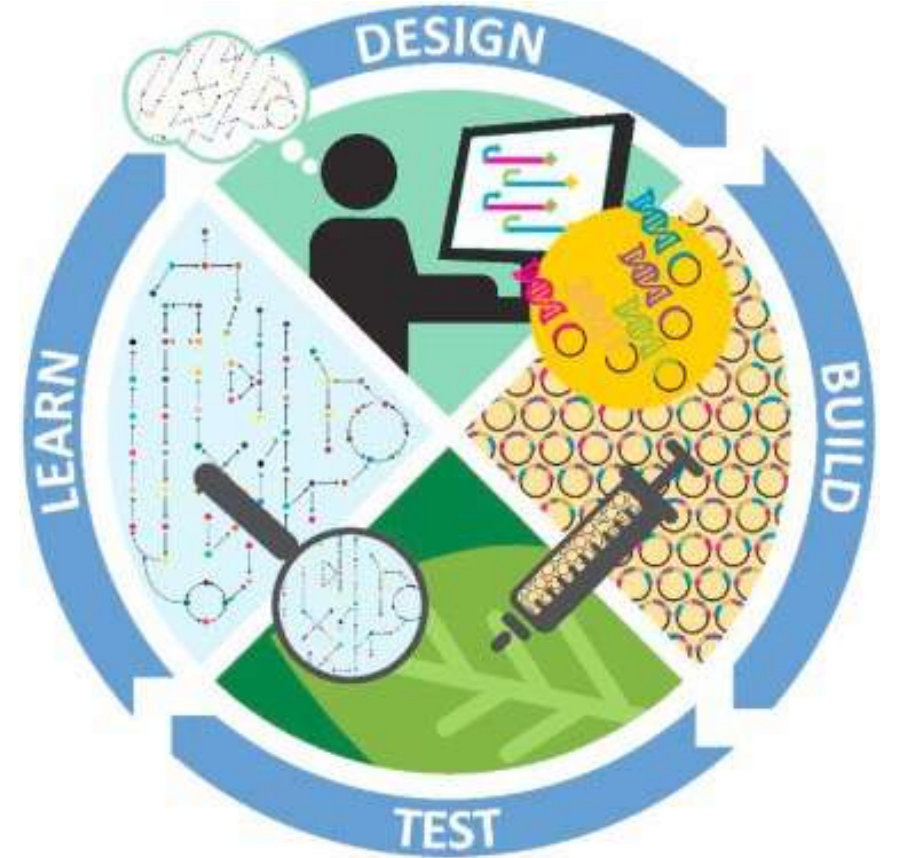
DBTL



Mikrobiyota Biyomühendisliği

Tasarım aşaması

- Matematik modellemeler çok önemli
 - Mikrobiyomdaki elemanların fonksiyonlarını ortaya çıkarır
 - (fermenter, nitrifier, fototrof vs..)
- Kinetik parametreleri anlamamızı sağlar
 - (maximum büyüme hızı, substrat kullanım hızı, afinite vs..)



Ekosistemi yeniden yapılandırırken önemli parametreler

Canlılık

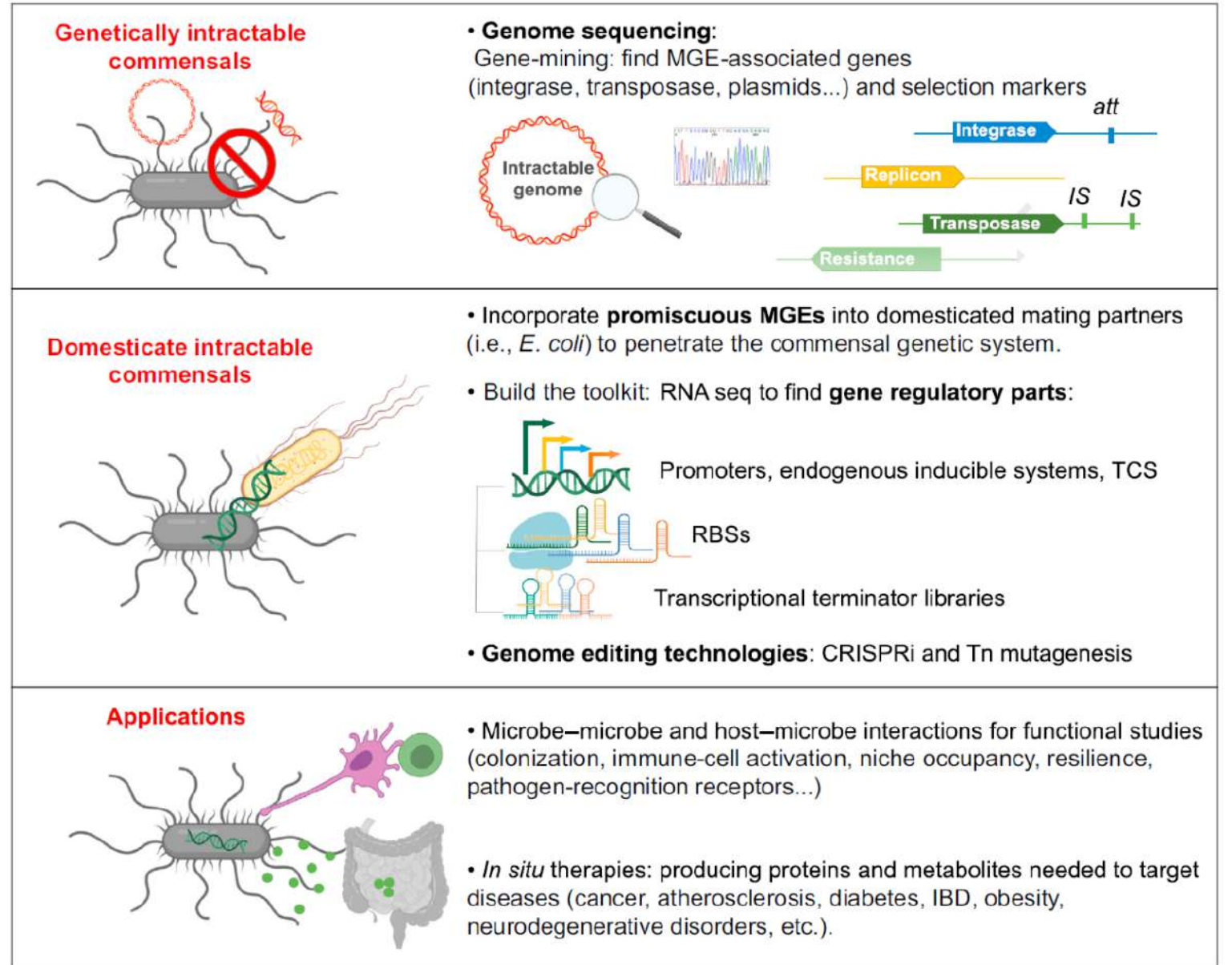
Kolonizasyon
(geçici mi
kalıcı mı?)

Lokalizasyon

Genetik
esneklik

Ekosistemi yeniden yapılandırırken önemli parametreler

- Genetik esnekliği bulmak
- Çeşitli genom yapılandırma yöntemleri ile kommensal mikroorganizmayı değiştirmek
- Uygulama
- Analiz ve çıkarım, yeniden planlama



INFECTIOUS DISEASE

Probiotic strains detect and suppress cholera in mice

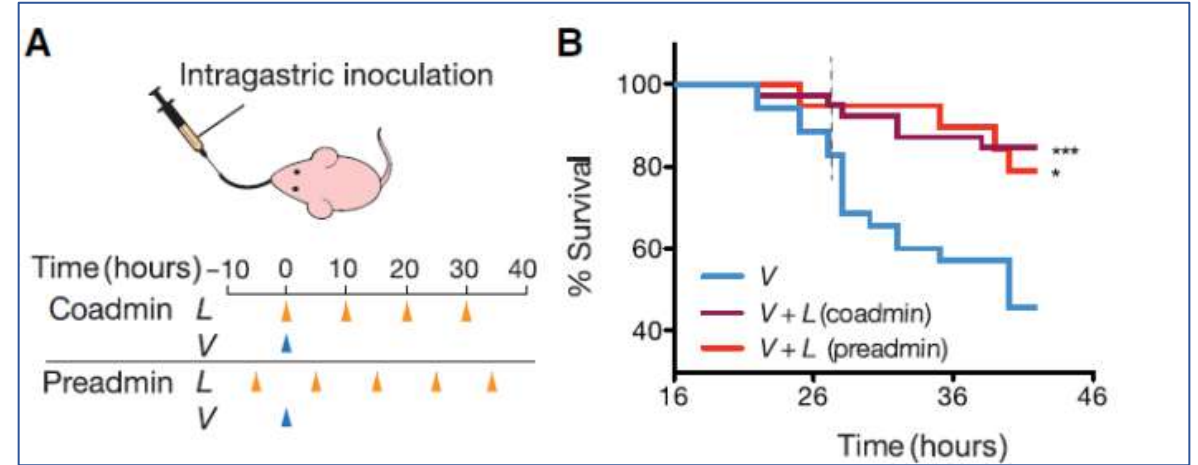
Ning Mao^{1,2,3,4*}, Andres Cubillos-Ruiz^{1,2,3*}, D. Ewen Cameron^{1*†}, James J. Collins^{1,2,3‡}• *Lactococcus lactis*

- Süt ürünleri ilişkili laktik asit bakterisi
- Basit karbonhidratları-> laktik asit
- *V.cholerae*-> asidik ortamda üremesi

• *L.lactis*

- Plasmid komplemente laktat dehidrogenaz (ldh)- (Δ ldh pLDH) ile upregülasyon
- Modifikasyon sonucu pH ↓

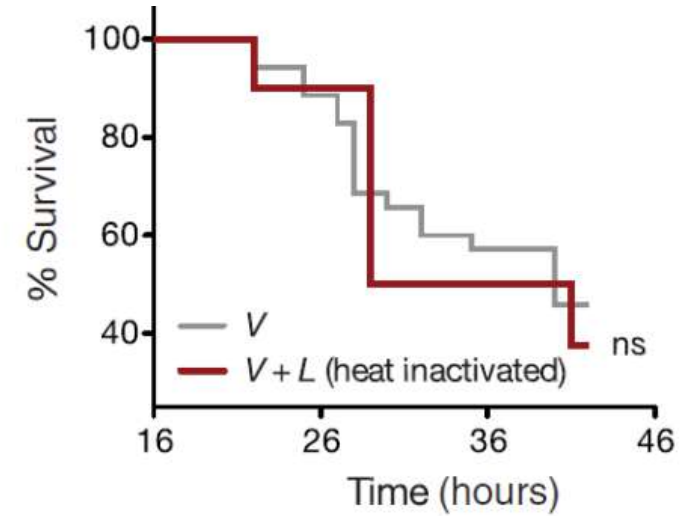
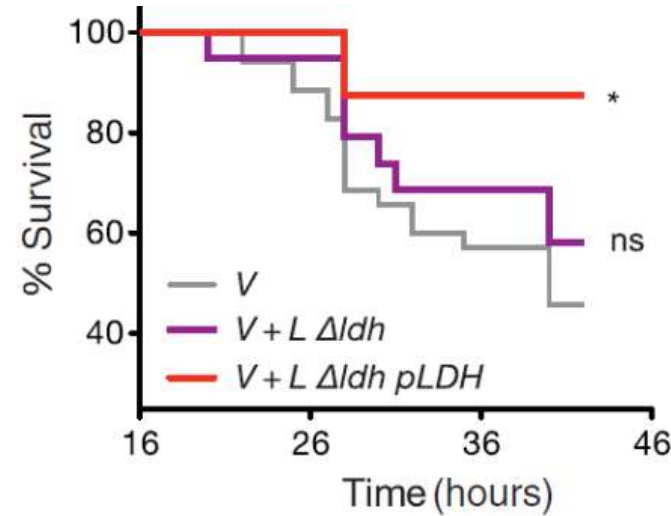
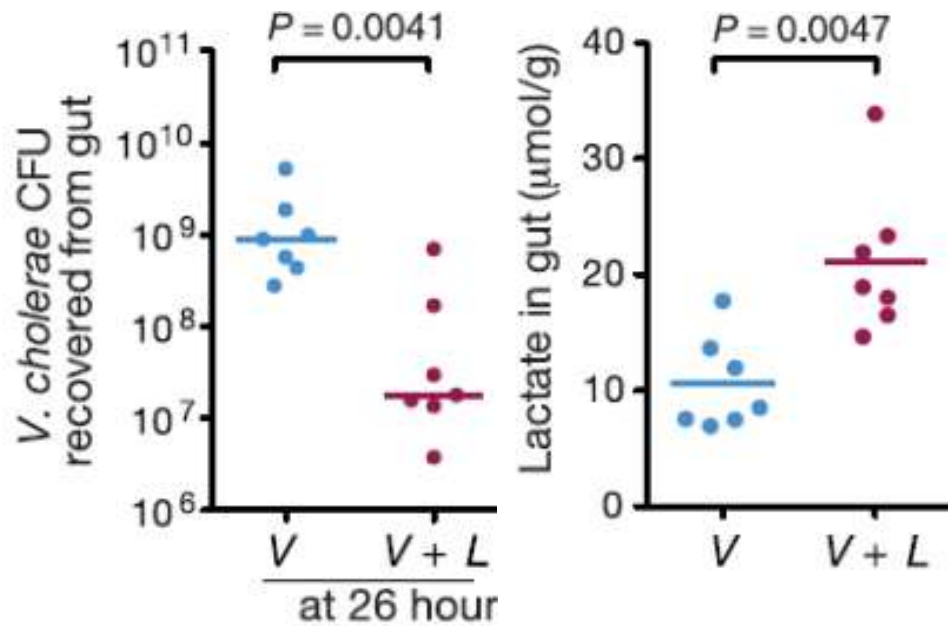
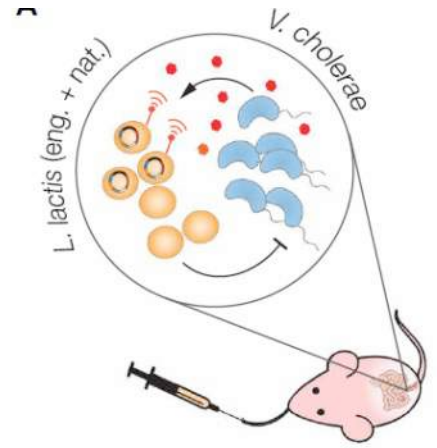
L.lactis+ *V.cholerae*: sağkalım %84.6
V.cholerae: %45.7



10^9 *L.lactis*
 10^7 *V.cholerae*
 Birlikte ve 5 saat aralıklı

INFECTIOUS DISEASE

Probiotic strains detect and suppress cholera in mice

Ning Mao^{1,2,3,4*}, Andres Cubillos-Ruiz^{1,2,3*}, D. Ewen Cameron^{1*†}, James J. Collins^{1,2,3‡}

$\Delta\text{ldh pLDH}$ - L.lactis kullanıldığında sağkalımdaki fark istatistiksel olarak anlamlı (* $P = 0.0349$)

Engineered Commensal Bacteria Reprogram Intestinal Cells Into Glucose-Responsive Insulin-Secreting Cells for the Treatment of Diabetes

Diabetes 2015;64:1794–1803 | DOI: 10.2337/db14-0635

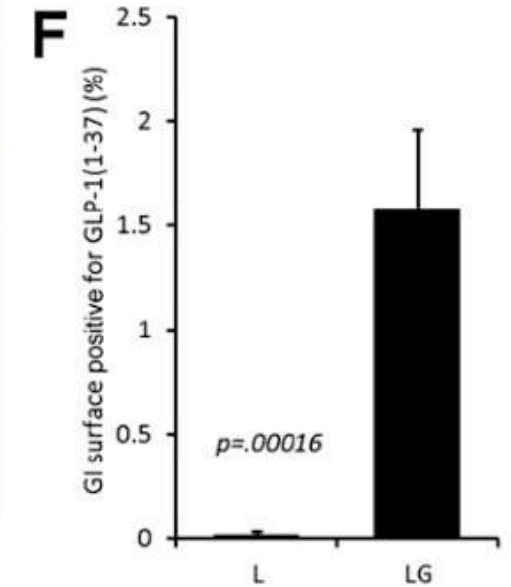
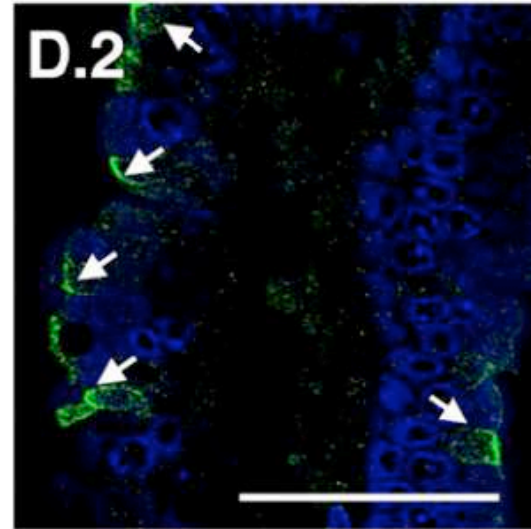
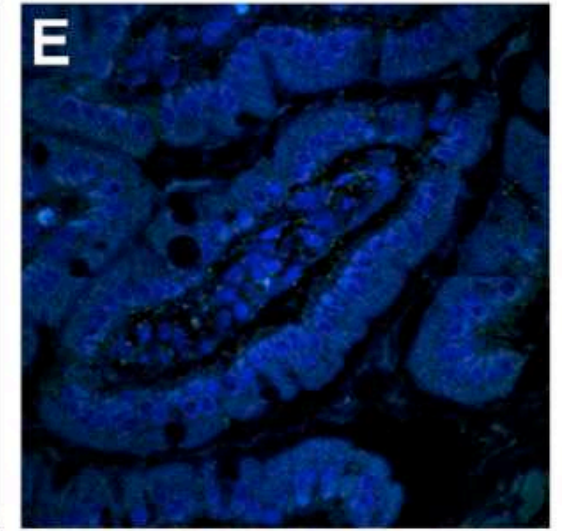
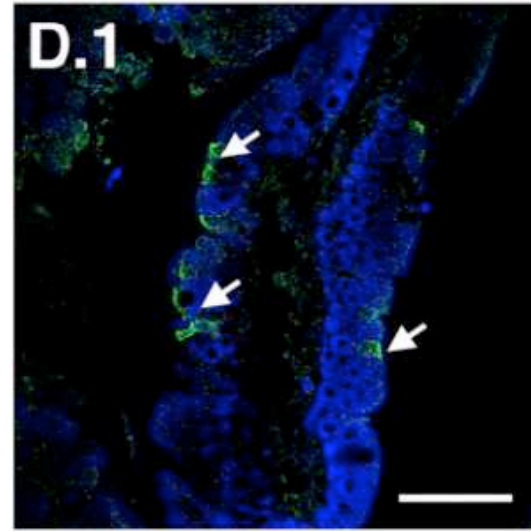
Lactobacillus gasseri ATCC 33323 (L)



Lactobacillus gasseri ATCC 33323 + GLP-1 (1-37) (LG)



90 gün, oral uygulama



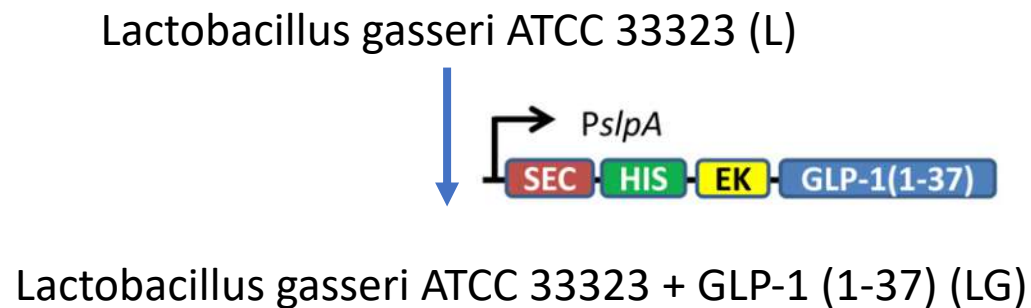
D1-D2: LG

E: L

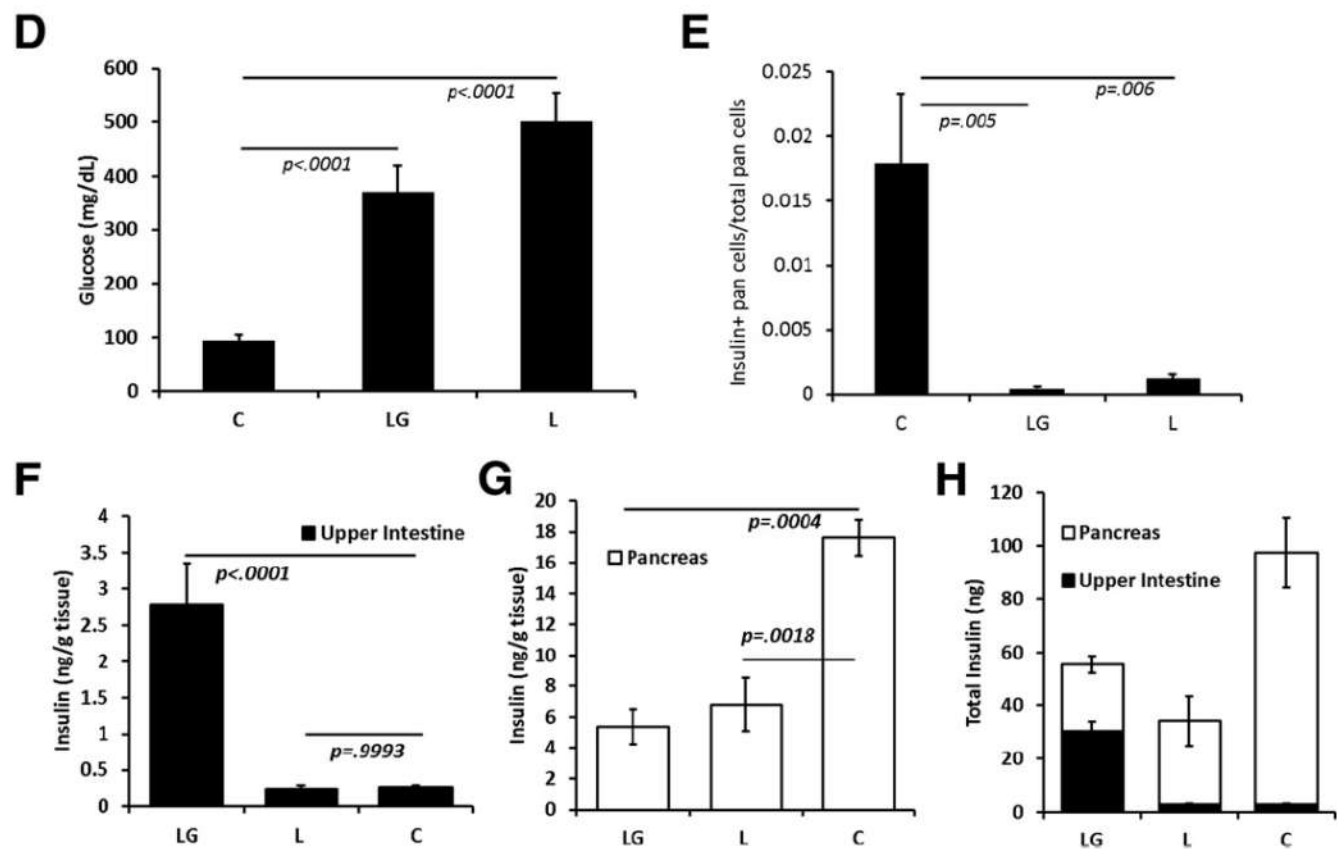
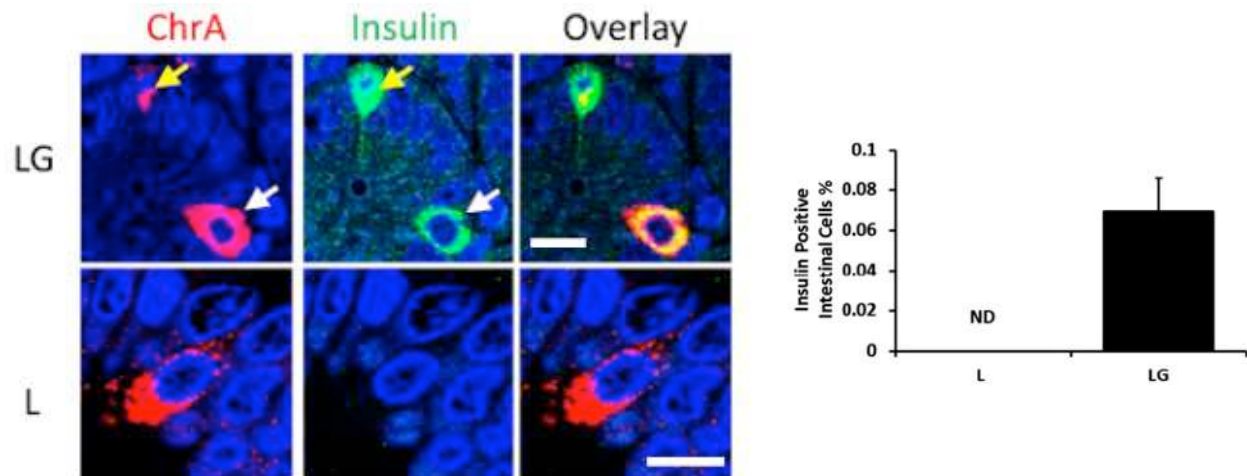
Yeşil flöresans: İntestinal epitelden GLP-1 salınımı

Engineered Commensal Bacteria Reprogram Intestinal Cells Into Glucose-Responsive Insulin-Secreting Cells for the Treatment of Diabetes

Diabetes 2015;64:1794–1803 | DOI: 10.2337/db14-0635



90 gün, oral uygulama



Mikrobiyota Biyomühendisliği

Tüm bu yöntemler
tek bir tür üzerine
odaklanmış

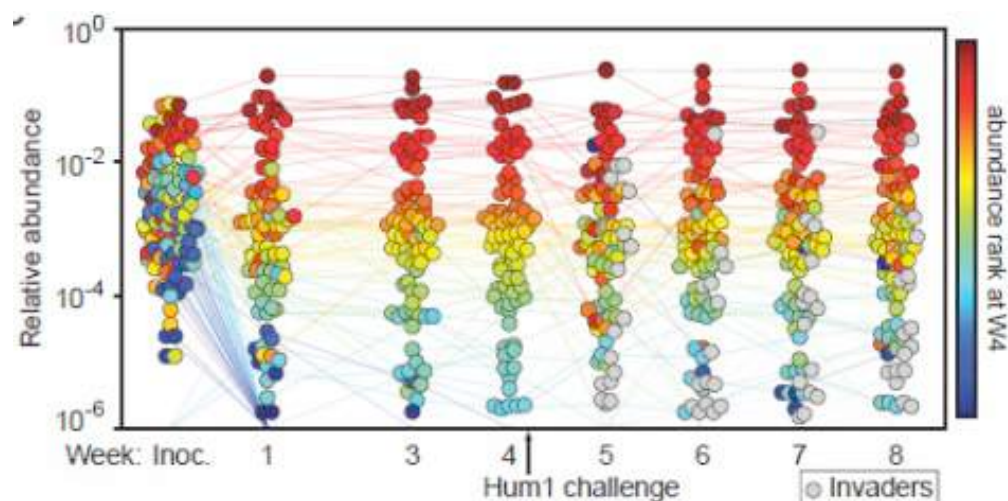
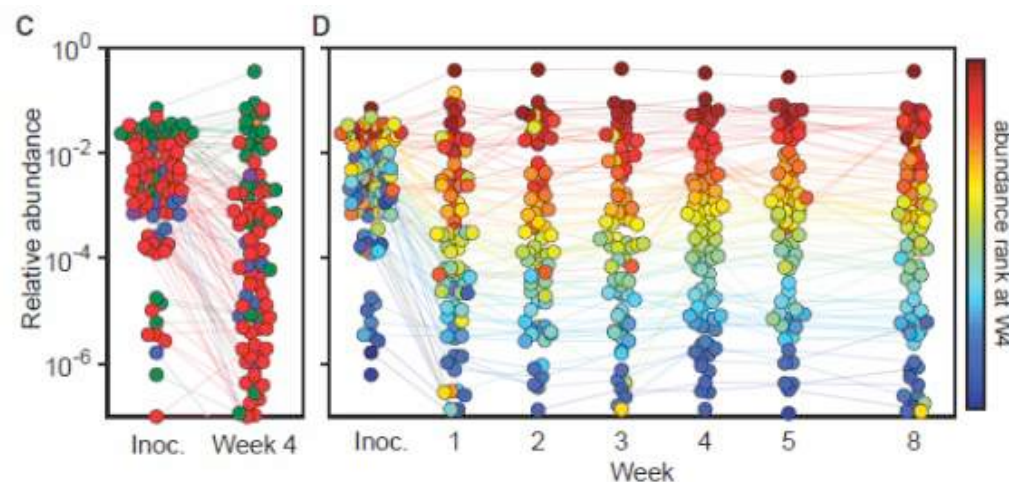
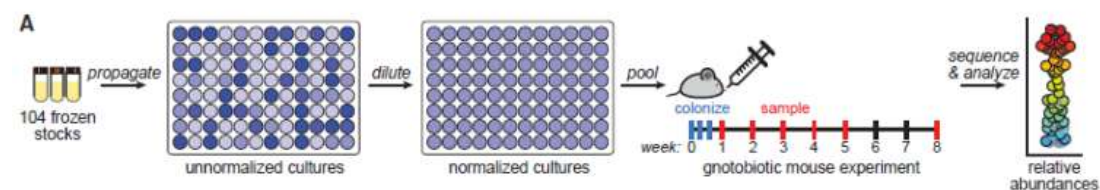
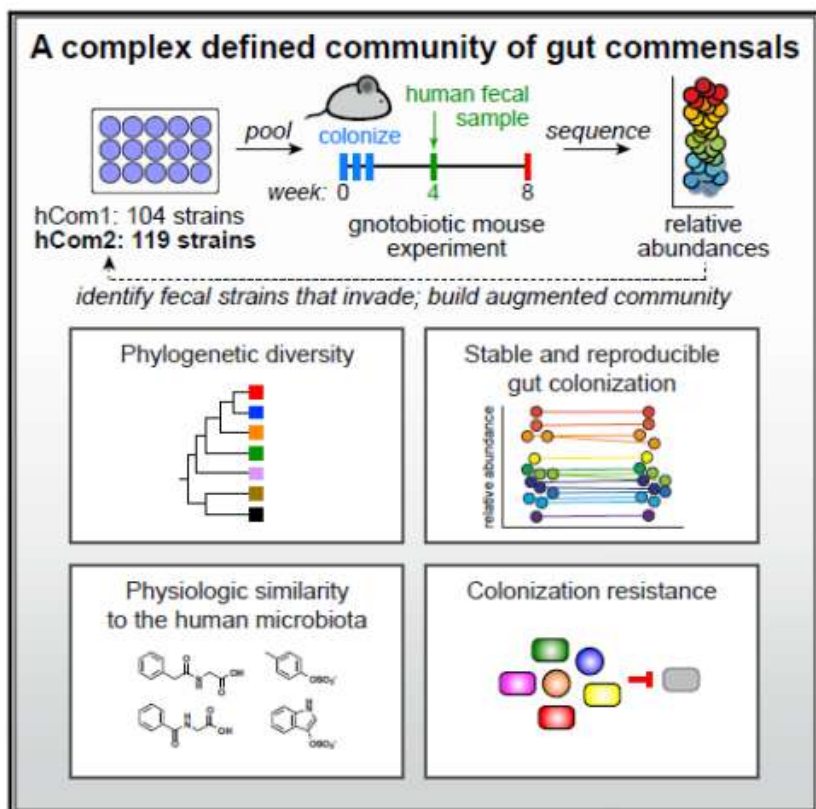
Stabiliteyi
arttırmak için, tüm
ekosistemi kontrol
edebilmek için

Sentetik
konsorsiyum

Resource

Design, construction, and *in vivo* augmentation of a complex gut microbiome

Alice G. Cheng,^{1,8,*} Po-Yi Ho,^{2,8} Andrés Aranda-Díaz,^{2,8} Sunit Jain,³ Feiqiao B. Yu,^{3,4} Xiandong Meng,^{3,4} Min Wang,^{2,5} Mikhail Iakviak,^{2,4,5} Kazuki Nagashima,^{2,4,5} Aishan Zhao,^{2,4,5} Pallavi Murugkar,⁴ Advait Patil,^{2,4,5} Katayoon Atabakhsh,^{2,4,5} Allison Weakley,^{3,4} Jia Yan,³ Ariel R. Brumbaugh,^{2,4,5,9} Steven Higginbottom,^{2,4,5} Alejandra Dimas,^{2,4,5} Anthony L. Shiver,² Adam Deutschbauer,^{6,7} Norma Neff,³ Justin L. Sonnenburg,^{3,5} Kerwyn Casey Huang,^{2,3,4,5,*} and Michael A. Fischbach^{2,3,4,5,10,*}



Özetle,

- Mikrobiyota mühendisliği,
 - Mevcut bir ekosisteme yeni bir fonksiyon eklemek için,
 - Tarama ve tanı
 - Tedavi
 - Çalışmakta olan bir fonksiyonu durdurarak yeni bir kominite oluşturmak için,
 - Antibiyotik direnç genleri
 - Virülans genleri
 - Mikrobiyota çalışmalarında,
 - Konak-patojen ilişkisini aydınlatmak için,
 - Yepyeni bir konsorsiyum meydana getirebilmek için kullanılacaktır.



KUISCID

KOÇ UNIVERSITY - İŞBANK
CENTER FOR INFECTIOUS DISEASES



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Teşekkürler...



MİBİTÇG

KLİMİK DERNEĞİ İNSAN MİKROBİYOM
VE BİYOTERAPİ ÇALIŞMA GRUBU