



Sivas Biyokimya Günleri
2-5 Kasım 2016

UNTARGETED METABOLOMİK ANALİZİ



SİVAS
CUMHURİYET
ÜNİVERSİTESİ

Yrd. Doç. Dr. H Okan DOĞAN

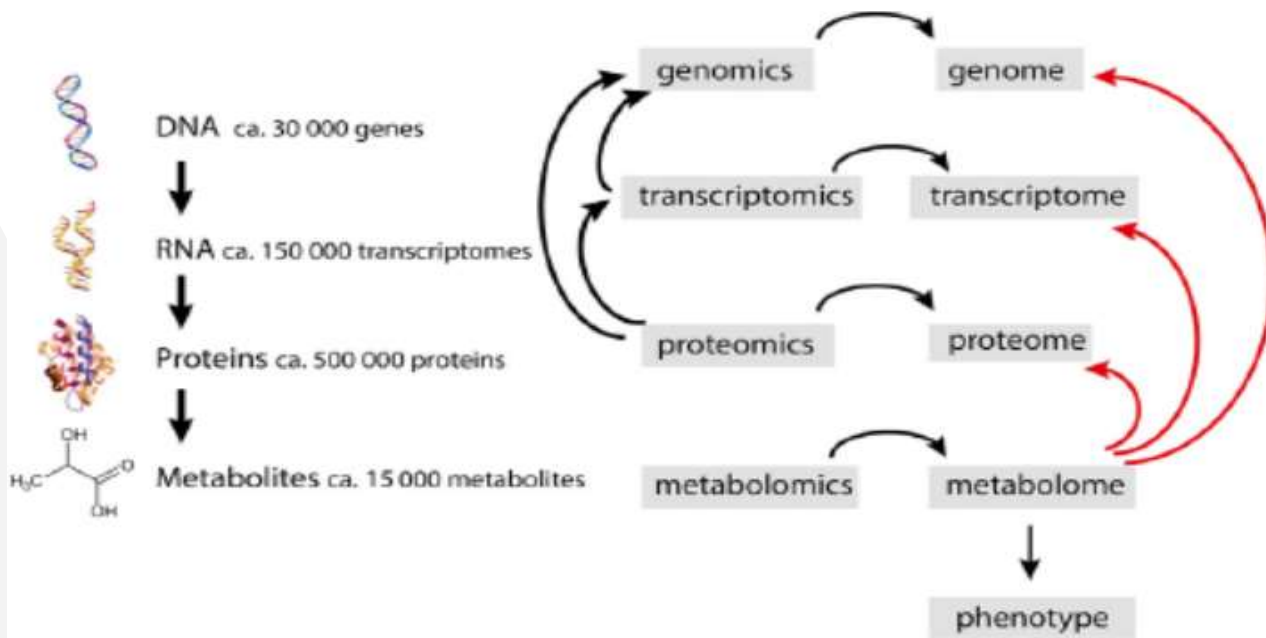
SİSTEOMİK-METABOLOMİK

- Canlılığın en önemli göstergelerinden biri dinamik bir dengeye sahip olmasıdır.
- Organizmalarda farmakoterapi, beslenme, çevresel ve genetik faktörlere bağlı zamanla çeşitli değişiklikler görülür.
- Bu değişiklikler hastalıkların ortaya çıkmasına veya biyolojik sistemdeki (hücre, doku ve organ) dengesinin bozulmasına neden olmaktadır.

SİSTEOMİK-METABOLOMİK

- Oldukça karmaşık bir yapıya sahip olan biyolojik sistemin incelemesinde sistemler biyolojisi (sisteomik) denilen yeni bir yaklaşım ortaya çıkmıştır.
- Sisteomik biyolojik sistemin çeşitli basamaklarındaki yapısal ve işleyişe bağlı değişkenler ile biyolojik sistemler arasındaki ilişkiyi inceler.
- Sisteomik terimi; genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik terimlerinin tamamını kapsamaktadır.

OMİKLERİN GELİŞİM SIRASI



METABOLOM

- Metabolom; moleküler fenotipin kimyasal karşılığı olarak tanımlanmakta ve fenotip ile genotip arasındaki bağı kurulmasına yardımcı olmaktadır.
- Metabolomlar; protein, hücre duvarı, RNA ve DNA gibi yapıların yapısında yer alır veya metabolizmanın düzenlenmesinde görevlidirler.
- Bu nedenle son yıllarda biyokimya, farmakoloji ve toksikolojik çalışmalarda metabolomik analizlerine sıklıkla başvurulmaktadır.

METABOLOMİK ANALİZİ

- İlk örneğini antik yunan döneminde gördüğümüz metabolomik çalışmalarının modern anlamda yaygınlaşması son 20 yılda gerçekleşmiştir.
- Metabonomik ve metabolomik gibi farklı isimlendirmeler kullanılmıştır. Ancak bu iki terim birbirinin yerine kullanılabilmektedir.

Metabonomik; canlı bir organizmada genetik faktörlere veya patofizyolojik uyarılara bağlı ortaya çıkan çok faktörlü metabolik cevabın kantitatif olarak ölçülmesi olarak tanımlamıştır.

Metabolomik terimini biyolojik sistem içerisindeki tüm metabolitlerin kapsamlı ve kantitatif analizi olarak tanımlamıştır.

METABOLOMİK TANIM

Metabolomik; biyolojik sistemlerde yer alan 1kDa-1.5kDa'dan daha küçük moleküllerin tanımlanması ve kantitasyonu olarak tanımlanmaktadır.

- Genomik ve proteomikten farklı olarak insan metabolom kompozisyonu tam olarak anlaşılabilmiş değildir.
- İnsan metabolomları için kullanılan sınırlı sayıda veri bankası bulunmaktadır

Human Metabolome Database-HMDB(<http://hmdb.ca>)

METLIN (<http://metlin.scripps.edu>)

KEGG(<http://www.genome.jp/kegg>).

Welcome to HMDB Version 3.6

The Human Metabolome Database (HMDB) is a freely available electronic database containing detailed information about small molecule metabolites found in the human body. It is intended to be used for applications in metabolomics, clinical chemistry, biomarker discovery and general education. The database is designed to contain or link three kinds of data: 1) chemical data, 2) clinical data, and 3) molecular biology/biochemistry data. The database contains 42,003 metabolite entries including both water-soluble and lipid soluble metabolites as well as metabolites that would be regarded as either abundant ($> 1 \mu\text{M}$) or relatively rare ($< 1 \text{ nM}$). Additionally, 5,701 protein sequences are linked to these metabolite entries. Each MetaboCard entry contains more than 110 data fields with 2/3 of the information being devoted to chemical/clinical data and the other 1/3 devoted to enzymatic or biochemical data. Many data fields are hyperlinked to other databases (KEGG, PubChem, MetaCyc, ChEBI, PDB, UniProt, and GenBank) and a variety of structure and pathway viewing applets. The HMDB database supports extensive text, sequence, chemical structure and relational query searches. Four additional databases, DrugBank, T3DB, SMPDB and FooDB are also part of the HMDB suite of databases. DrugBank contains equivalent information on ~1600 drug and drug metabolites, T3DB contains information on ~3600 common toxins and environmental pollutants, SMPDB contains pathway diagrams for ~700 human metabolic and disease pathways, while FooDB contains equivalent information on ~28,000 food components and food additives.

Tweets by @WishartLab

[More about the HMDB](#)

Citing the Human Metabolome Database:

1. Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al., *HMDB: the Human Metabolome Database*. Nucleic Acids Res. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6. 17202168
2. Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al., *HMDB: a knowledgebase for the human metabolome*. Nucleic Acids Res. 2009 37(Database issue):D603-610. 18953024
3. Wishart DS, Jewison T, Guo AC, Wilson M, Knox C, et al., *HMDB 3.0 — The Human Metabolome Database in 2013*. Nucleic Acids Res. 2013. Jan 1;41(D1):D801-7. 23161693

METABOLOMİKTE FARKLI YAKLAŞIMLAR

METABOLİK PARMAK İZİ ÇIKARILMASI (UNTARGETED)

UNTARGETED

METABOLİK PROFİL ÇIKARILMASI (TARGETED)

TARGETED

- Benzer fizikokimyasal özelliğe sahip veya benzer biyokimyasal yolağa ait ve önceden belirlenen metabolitlerin tanımlanması ve düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.
- Targeted analizde önceden oluşturulmuş bir hipotez mevcuttur.

METABOLİK AYAK İZİNİN ÇIKARILMASI

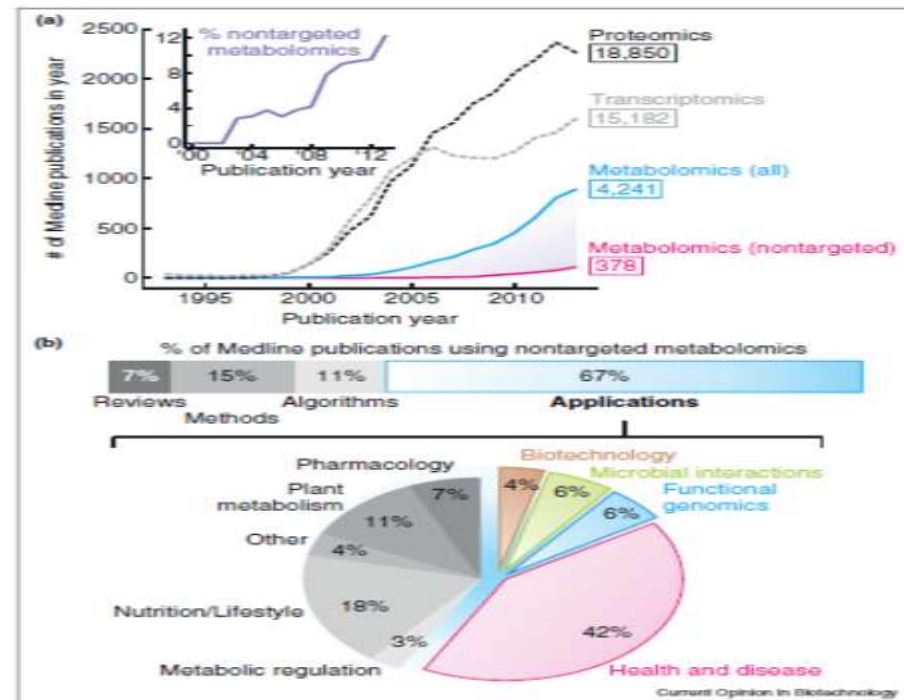
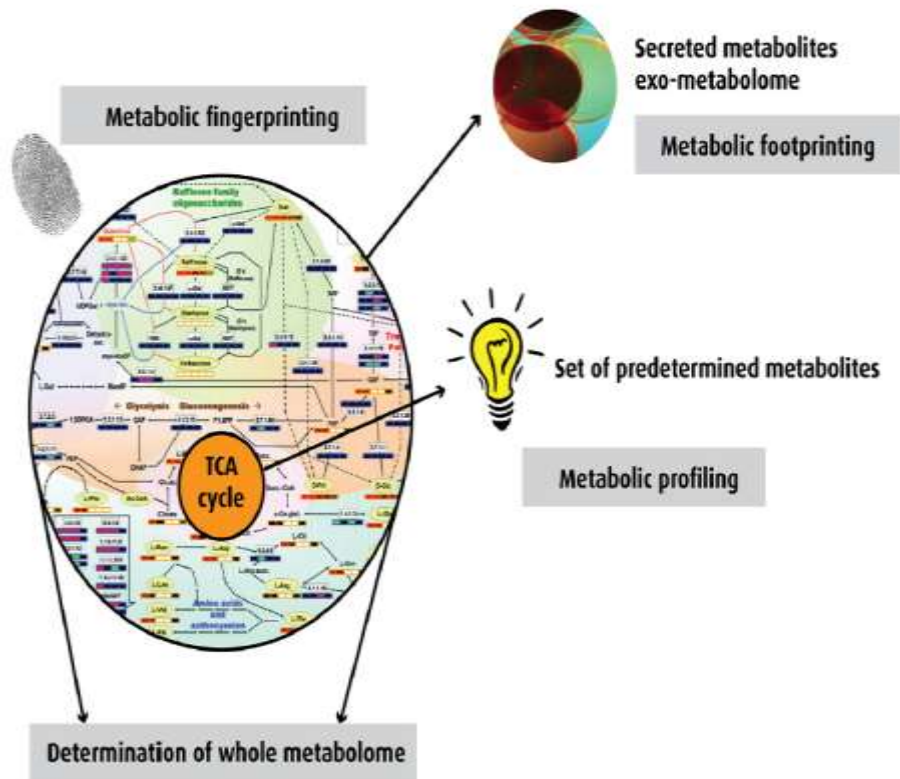
Metabolit ayak izinin çıkarılması ise daha çok mikrobiyolojik ve biyoteknolojik çalışmalarda karşımıza çıkmaktadır. Bu analizde hücre içi metabolitlerden çok sekrete edilen metabolitler ile ilgilenilmektedir.

SEMİTARGETED

Daha önce tanımlanmış olan çok sayıda (~ 100) metabolitin düzeyinin tanımlanması veya varlığının gösterilmesi

UNTARGETED METABOLOMİK ÇALIŞMASI

- Belli bir biyolojik sistemdeki mümkün olan en fazla metabolitin tespit edilmesi amaçlanmaktadır.
- Tespit edilmesi muhtemel metabolitler hakkında önceden herhangi bir bilgi yoktur.
- Bu nedenle untargeted metabolomik analizinde mümkün olan en fazla metabolit tanımlanmaya çalışılır.
- Untargeted metabolomik analizleri sıklıkla iki grubun karşılaştırılması için kullanılmaktadır (hasta-sağlıklı, aynı hastalığın farklı dereceleri gibi).



UNTARGETED METABOLOMİK ANALİZLERİ HANGİ AMAÇLA KULLANILIR

- **Biyobelirteç tespitinde**
- **Metabolik yolak analizlerinde**
- Enzim substrat ilişkisinin değerlendirilmesi
- İlaç aktivite çalışmalarında

UNTARGATED METABOLOMİK ANALİZLERİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

- Metabolomların fizikokimyasal yapısındaki farklılık ve biyolojik sistemlerin kompleks yapısı nedeniyle tek bir analitik yöntemle tüm metabolitlerin tespit edilmesi mümkün değildir.
- Bu nedenle untargeted metabolomik analizinde farklı analitik teknikler kullanılmaktadır.
- Bunlar;

1. *Kütle spektrometri ile eşleşmiş farklı seperasyon teknikleri (gaz kromatografi, sıvı kromatografi ve kapiller elektroforez)* → **EN YAYGIN**
2. *Nükleer manyetik rezonans (NMR)*



NÜKLEER MANYETİK REZONANS (NMR)

- NMR teknolojisinde molekülün çekirdeğindeki manyetik rezonans tespit edilmektedir ve hidrojen atomu içeren tüm bileşiklerin tespit edilebilmesine olanak sağlamaktadır.
- NMR teknolojisi metabolomik çalışmaları için en ileri teknoloji olarak görülmektedir.
- Örnekler için ön hazırlama aşaması içermemektedir.
- NMR teknolojisi çok pahalı olması sebebiyle yaygın olarak kullanılamamaktadır.

GC-MS

- Metabolomik çalışmalarda en sık kullanılan tekniklerden biridir.
- GC' nin kromatografik ayırım kapasitesi yüksektir ancak sadece uçucu metabolitlerin ayırımını sağlar ve dolayısıyla uçucu olmayan çoğu biyomolekül için türevlendirme gerekebilmektedir.
- GC ile kromatografik ayırımlarda tekrarlanabilirlik yüksektir.
- GC-MS uygulamaları için halihazırda alıkonma zamanı indekslerini de içeren birçok veribankası bulunmaktadır.
- GC-MS ile molekül ağırlığı 18-350 Da arasındaki metabolitler seperasyona uğratılabilir.

LC-MS

- Ultra performans sıvı kromatografisi cihazları (UPLC) ile kromatografik ayırım geliştirilmiştir.
- GC ile kıyaslandığında en büyük avantajı daha fazla sayıda metabolitin ayırımına izin vermesidir.
- LC-MS için C18 ve HILIC kolonların kullanıldığı protokoller kullanılabilmektedir.
- LC-MS uçucu olmayan, termal olarak unstabil, geniş polarite aralığına sahip metabolomların tespit edilebilmesi için tercih edilmektedir.

YÖNTEMLERİN AVANTAJ VE DEZAVANTAJLARI

YÖNTEM	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Kütle spektrometre	• Yüksek sensitivite • Geniş tespit aralığı • Veri bankalarına kolay ulaşım ve kolay metabolit tanımlama • Farklı seperasyon teknikleri ile birleştirilebilme	• Yüksek hacimli örnek gereksinimi • Düşük tekrarlanabilirlik • Sıcaklık ve cihaz ekipmanları ile temas fazla olduğundan metabolitlerin tahrip olma olasılığı daha fazla
Nükleer manyetik rezonans	• Hızlı • Metabolitlerin tahrip olma olasılığı daha az • Örnek manipilasyonu daha az • Sistem parçaları ile temas az • Kontaminasyon riski az • Doku analizlerinde daha uygun	• Düşük sensitivite • Kantitasyon daha zor
Kapiller elektroforez	• Düşük hacimli örneklerle çalışılabilir • Daha az kit veya kimyasal kullanımı	• Stabil olmayan elektroozmotik akım akım nedeniyle migrasyon zamanlarında ciddi değişim görülebilir.

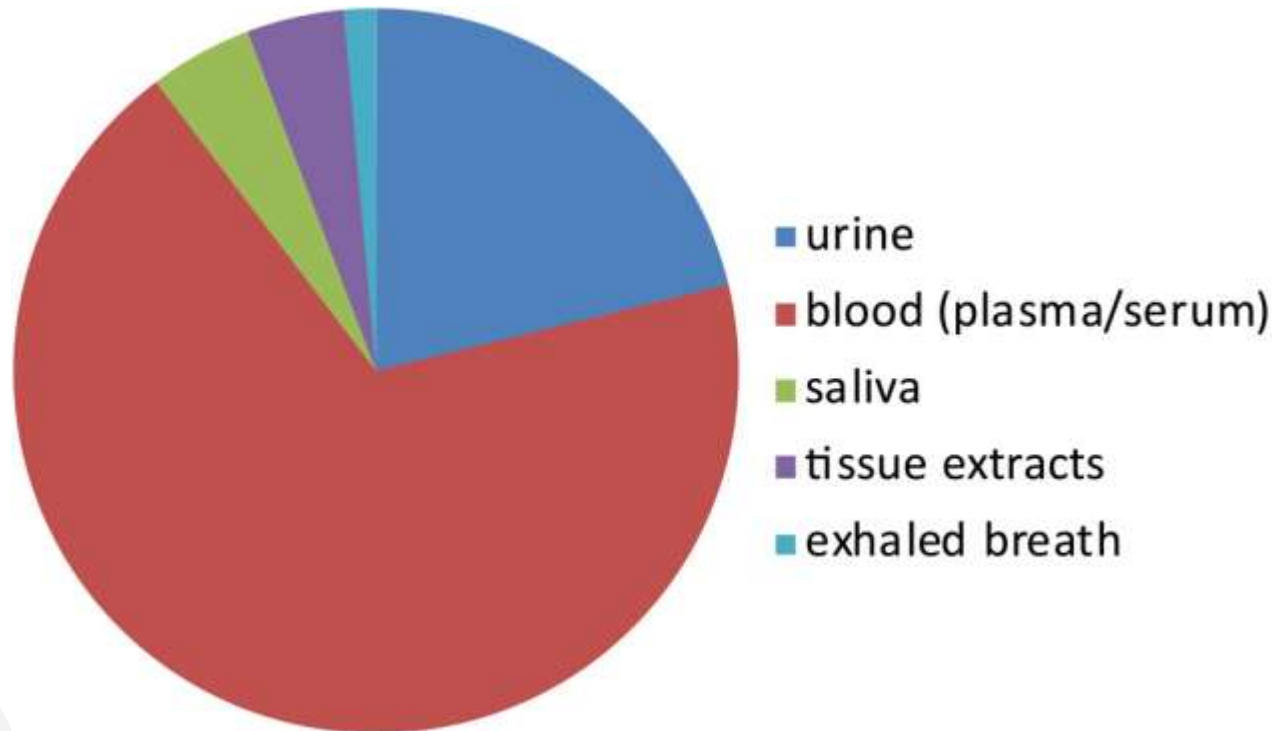
KULLANILACAK YÖNTEMİN BELİRLENMESİ

- **Untargeted metabolomik analizlerinde örneklerin farklı analitik yöntemlerle çalışılması tavsiye edilmektedir. Ancak bu cihazların yüksek maliyeti nedeniyle tek bir laboratuvarın tüm cihazlara sahip olması pek mümkün değildir.**
- Metabolomik analizlerinde kullanılacak yöntemin belirlenmesinde o yöntem için hazırlanmış metabolom veri bankasının olması gerekir.
- Örneğin HUSERMET serum metabolom veri bankasıdır ve GC-MS, LC-MS ve NMR için verilere sahiptir.
- Çalışılacak örnek tipide kullanılacak yöntemi etkileyebilir.

ÖRNEK SEÇİMİ

- Metabolomik analizlerinde; Serum, plazma, idrar, BOS, lenf sıvısı, safra, gaita, tükürük, hücre ve doku gibi farklı örnek tipleri kullanılabilir.
- Örnekte ortaya çıkacak bir problem etik problemlerde dahil olmak üzere telafisi çok zor sorunların ortaya çıkmasına neden olabilir.

METABOLOMİK ANALİZLERİNDE KULLANILAN ÖRNEKLERİN DAĞILIMI (SCIENCE DIRECT VE PUBMED VERİ TABANLARINA GÖRE)



SERUM VE PLAZMA

- Serum ve plazma birçok fizyolojik ve patofizyolojik durum hakkında bilgi verebilir.
- Venöz ve arteriel kan örnekleri metabolom içeriği yönünden farklılık göstermektedir.

Plazma ve serum metabolom içeriği yönünden farklılık gösterebilir. Bu fark özellikle karbonhidratlar ve aminoasitler.

- Serum hazırlanış şekli bakımından plazmaya göre daha kolay elde edilebilen bir örnektir.
- Çok merkezli çalışmalarda ve analizin yapılacağı yerden uzak bölgelerde örnek toplama aşaması içeriyorsa serum tercih edilmelidir.

ANTİKOAGULANLAR

- Plazma elde edilirken kullanılan antikoagulanlar untargeted metabolomik analizini etkileyebilir.
- Birçok çalışmada antikoagulan olarak EDTA kullanılsa da lityum heparinli tüp kullanımı tavsiye edilmektedir.

İDRAR

- Kolay alınabilmesi ve invazif işlem gerektirmemesi nedeniyle tercih edilen bir örnek türüdür.
- Daha çok spot idrar kullanılmaktadır.
- Analiz öncesi idrar örneğindeki kreatinin ve idrar osmolalite değerleri belirlenmelidir.
- 24 saatlik idrar örneğin toplanması ve saklanması zor
- Spot idrar kullanımındaki en önemli problem kişiler arasında metabolom düzeyleri yönünden ciddi konsantrasyon farklılığı olmasıdır.

TÜKÜRÜK

- Tükürük yapısında birçok sitokin, hormon, enzim, antikor, lipid ve nükleik asit barındırmaktadır.
- En önemli avantajı girişimsel bir işlem gerektirmeden daha az maliyetle hızlı ve kolay bir şekilde toplanabilmesidir.
- Özellikle sık örnek toplanması gereken durumlarda, yaşlı ve bebeklerde tercih edilebilir.
- Ağız, meme ve pankreas kanserleri, diyabetes mellitus ve nörodejeneratif hastalıklar

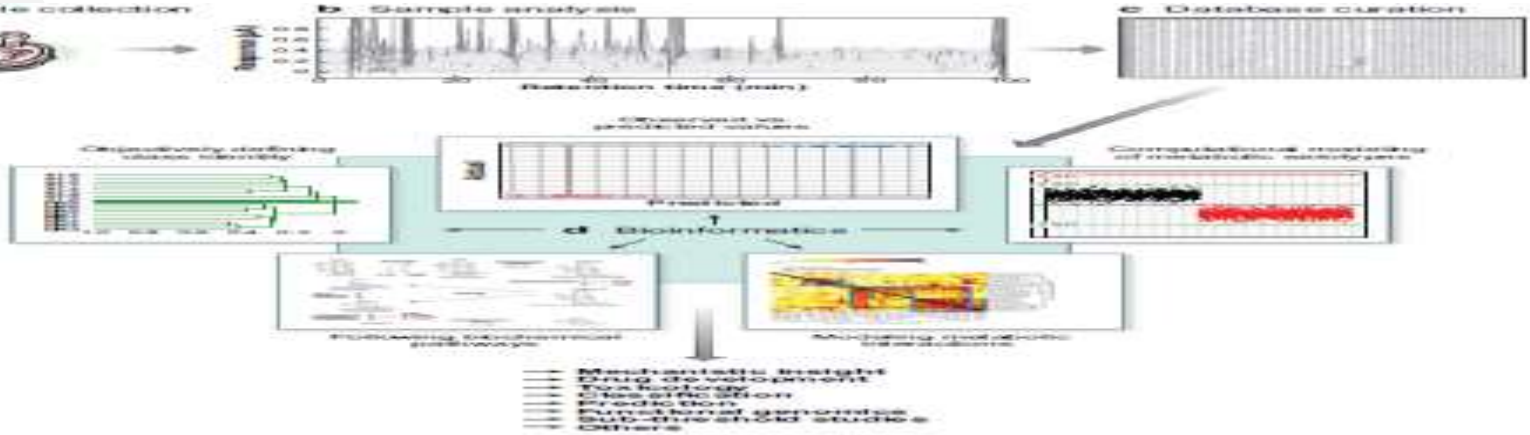
ÖRNEK TOPLANMASI VE SAKLANMASI

- Bu aşamalarda yapılacak bir hata biyoinformatik analizlerde hataya ve sonuçların yanlış yorumlanmasına neden olabilir.
- Örnekler toplanırken mutlaka sirkadiyen ritim gibi preanalitik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.
- Untargeted metabolomik çalışmalarında iki grup karşılaştırıldığı için gruplara ait kan örneklerinin aynı zaman diliminde alınması önemlidir.

ÖRNEK TOPLANMASI VE SAKLANMASI

- Örneklerin saklanması aşaması metabolomların kimyasal ve enzimatik yıkımlarının engellenmesi için önemlidir.
- Örneğin toplanması ile analizi arasında uzun süre bulunması durumunda ısı, ışık, nem, çözme dondurma siklusu nedeniyle metabolomlar yıkılabilir veya farklı bir metaboloma dönüşebilir.
- ATP, glukoz 6 fosfat gibi (< 1 sn) ve ketakolmainler (1-2 dk)
- Örnekler hemen çalışılmayacaksa hızlı bir şekilde dondurulmalıdır.

UNTARGATED METABOLOMİK ÇALIŞMA ŞEMASI



Metabolomik çalışmalar; metabolitlerin ayrımını sağlayan metabolit ayırım teknikleri (Gaz kromatografisi, sıvı kromatografisi ve kapiler elektroforez), metabolitlerin analizini sağlayan dedeksiyon teknikleri (Kütle spektroskopisi ve Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi), metabolitlerin teşhisini ve tanımlanmasını sağlayan yazılım-veribankası kullanımı ve istatistiksel değerlendirmeden oluşmaktadır

UNTARGETED METABOLOMİK ÇALIŞMA ŞEMASI



- Örneğin hazırlanması
- İnternal standart-kalite kontrol örneklerin hazırlanması
- Görün hazırlanması
- Kromatografi kontrol solusyonun hazırlanması
- Deriverizasyon (GC-MS)
- Liyofilizasyon ve yeniden çözme (LC-MS)
- Analiz (30 dk)
- Verilerin işlenmesi (piklerin identifikasyonu)
- Biyoinformatik analiz

ÖRNEK PROTOKOL

PROTOCOL

Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry

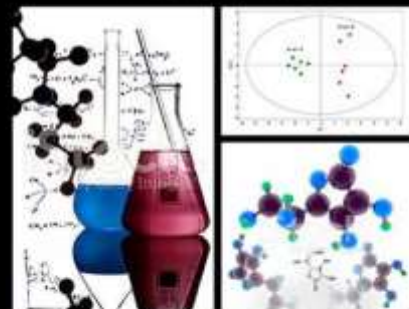
Warwick B Dunn¹⁻³, David Broadhurst^{2,4}, Paul Begley², Eva Zelena², Sue Francis-McIntyre², Nadine Anderson², Marie Brown², Joshau D Knowles⁵, Antony Halsall², John N Haselden⁶, Andrew W Nicholls⁶, Ian D Wilson⁷, Douglas B Kell², Royston Goodacre^{1,2} & The Human Serum Metabolome (HUSERMET) Consortium

¹Manchester Centre for Integrative Systems Biology, Manchester Interdisciplinary Biocentre, University of Manchester, Manchester, UK. ²School of Chemistry, Manchester Interdisciplinary Biocentre, University of Manchester, Manchester, UK. ³Centre for Advanced Discoveries and Experimental Therapeutics, Manchester Biomedical Research Centre and School of Biomedicine, Manchester, UK. ⁴Department of Medicine, Katz Group Centre for Pharmacy & Health, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada. ⁵School of Computer Science, The University of Manchester, Manchester, UK. ⁶Department of Investigative Preclinical Toxicology, GlaxoSmithKline, Hertfordshire, UK. ⁷Department of Clinical Pharmacology, Drug Metabolism and Pharmacokinetics, AstraZeneca, Cheshire, UK. Correspondence should be addressed to W.B.D. (warwick.dunn@manchester.ac.uk).

Published online 30 June 2011; doi:10.1038/nprot.2011.335

Mass Spectrometry-Based Metabolomics

A Practical Guide



Edited by
Sastia Prama Putri and Eiichiro Fukusaki



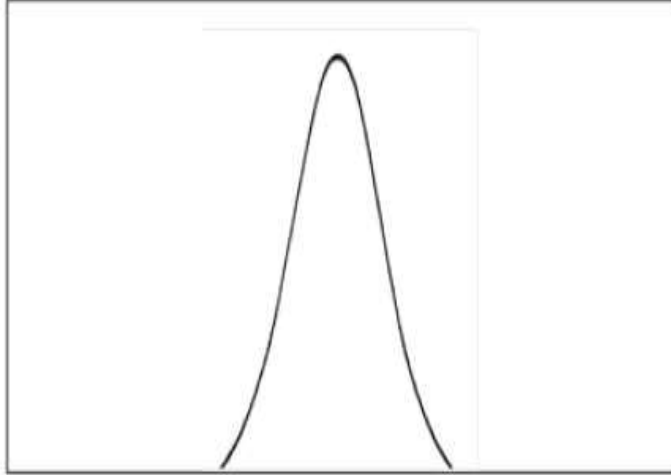
HPLC kolonu

a)



b)

intensity



c)

m/z



UNTARGETED METABOLOMİK ÇALIŞMALARDA VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

- Metabolit profillemeye çalışmaları için elde edilen verinin bilgisayar destekli bir ön işleminden geçirilmesi gerekir.
- Çalışma sürecinde harcanacak zaman kaybını, yapılabilecek olası hataları ve varoldukları halde gözden kaçabilecek metabolitlerin tespit edilememesi sorunlarını en aza indirmesini sağlar.
- Bu amaçla çeşitli ticari veya ticari olmayan yazılımlar bulunmaktadır.

UNTARGETED METABOLOMİK ÇALIŞMALARININ VERİBANKASI KULLANILMADAN YAPILMASI MÜMKÜN DEĞİLDİR

- Yüzlerce metabolitin kütle değerlerinin tek tek taranması
- Tandem-kütle spektrometreisi parçalanma ürünlerinin irdelenmesi profillemeye çalışmalarında zaman kaybına neden olacaktır.
- Ayrıca tespit ve teşhis edilen her bir metabolitle ilgili klinik bilgiye, yayınlara, kimyasal ve fiziksel özelliklere ve hatta bu metaboliti katıldığı metabolik yollarla ilgili bilgilere tek bir kaynaktan ulaşılması mümkün olmadığından

VERİ TABANLARININ GRUPLANDIRILMASI

- Karşılaştırmalı metabolomik veribankaları
- Metabolik yolak veribankaları
- Kimyasal özellikler ve spesifik kimyasallara ait veribankaları
- İlaç ve metabolitleri veribankaları
- Spektral veribankaları

UNTARGETED METABOLOMİK ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN BAZI VERİTABANLARI

Veritabanları	İçerdiği
HMDB (Human Metabolome Database)	Kimyasal bilgi, klinik bilgi ve moleküler biyoloji/biyokimyasal bilgi sağlar. 6500 kadar metabolit ve bu metabolitlerle ilişkili 1500 kadar protein (ve DNA) diziünü içerir. Büyük metabolit için yer aldığı metabolik yollar ile ilgili olarak KEGG, PubChem, MetaCyc, ChEBI, PDB, Swiss-Prot ve GenBank gibi veritabanlarıyla ilişkilendirme sağlar. Kimyasal yapıları gösterilmesinin yanı sıra yaklaşık 790 bileşik için ¹ H ve ¹³ C NMR verisi içerir, 800 bileşik için MS/MS verisi içerir ve 260 bileşik için GC-MS ve alkolonma zamanı bilgisi içerir bir alt yapısı bulunmaktadır. 3100 farklı metabolit içinse sanal NMR spektrumu öngerebilmektedir ⁴¹ .
Metlin	Kimyasal isim, formül ve kütle değeri bilgilerini kullanarak tarama yapmaya olanak tanıyan 15000' den fazla metabolit bilgisini içinde barındıran bir veritabanıdır. LC-MS ve MS/MS bilgisi yanında kütle analizi girilerek biyolojik kaynağı ve hastalık sınıfları göre metabolitleri bulabilmekte ve listeler halinde ayrabilmektedir. XCMS yazılımıyla birlikte çalışabilme özelliği sunar ⁴² .
MMCD (Madison Metabolomics Consortium Database)	10000 kadar metabolite içerir 500 kadar metabolite ait spektral verisi içinde barındıran kapsamlı bir veritabanıdır. Kimyasal ve fiziksel özelliklerin, formüllerin ve isimlerin yanı sıra metabolitler için teorik NMR kimyasal kayma değerleri de sunulabilmektedir.
Setpax	Özellikle GC-MS çalışmaları için geliştirilen ve BinBase isimli veritabanı ile ortak çalışan ve ilişkilendirme sağlayan bir veritabanıdır ⁴³ .
Fiehn GC-MS Database	Adından anlaşılacağı üzere GC-MS ile metabolit analizinde yaklaşık 713 kadar metabolit için MS spektrumu ve alkolonma zamanı verileri içerir.
BMRB NMR (Birmingham Metabolite Library Nuclear Magnetic Resonance database)	Yaklaşık 210 yaygın metabolit için NMR spektrumları içerir. En önemli özelliği farklı pH' lar da (6.0, 7.0, 7.4) kaydedilmiş NMR spektrumlarını ve 2 boyutlu NMR spektrumlarını da içermesidir.
Gold Metabolome Database	Detaylı GC-MS verileri içerir ve bu veriler kütle spektrumları, alkolonma zamanı indeksleri ve metabolitlerle ilgili kütüphanelerden oluşur. NIST/ANDIS yazılımı ile birlikte çalışabilmektedir. Bu yazılım sayesinde elde ettiğimiz alkolonma zamanı ve kütle spektrumu ile veritabanı arasında eşleşme yapabilmekteyiz. Farklı GC-MS koşulları için kayıtlı kütüphaneleri taramaya ve indirmeye açılır ⁴⁴ .
PubChem ChEBI ChemSpider	Sadece metabolitler için olmamakla birlikte metabolitleri de kapsayan ve küçük kütlü moleküllere ait yapıları, fiziksel ve kimyasal özellikleri kapsayan, ilgili yayınları ve bazen klinik bilgileri de içeren veritabanıdır ⁴⁵⁻⁴⁷ .
DrugBank PharmGKB STITCH SuperTarget	Oran ve halihazırda kullanılan veya üzerinde çalışılan molekülleri de içeren geniş arşivlere sahip veritabanıdır. İlaçların farmakolojik özellikleri, ilaç etkileşimleri, katıldığı metabolik yollar ve ilaç molekülleri ile fiziksel ve kimyasal özellikleri de içinde bulunduğu pek çok verisi içinde barındırır. Protein/peptid dizi biyoteknolojik ilaç molekülleri hakkında da bilgi edinilebilmektedir ⁴⁸⁻⁵⁰ .

Yazılım Adı	Kullanım Amacı
BioSpider	Biyomoleküllerin raporlanmasında kullanılan bir yardımcıdır. Metabolitlerin kimyasal isimlerini, yaygın isimlerini, fiziksel ve kimyasal özelliklerini ve CAS** numarasını raporlamada yardımcı olur ⁵¹ . http://www.biospider.ca/
Colmar	Kompleks metabolit karışımlarındaki metabolitlerin NMR ile teşhisine yardımcı olan bir web tabanlı yazımdır. NMR spektrumlarını içeren bir veritabanı arayüzüyle çalışır ve piklere ait kimyasal kayma değerleri ile ilgili listeler içermektedir. http://spinportal.magnet.fsu.edu/
FID (Fragment Identifier)	MS/MS analizlerinden elde edilen bilginin yorumlanmasında grafik atarımı kullanarak çalışabilen kolay kullanımlı bir yardımcı yazımdır. Fragmentlerin yapıları ve parçalanma mekanizmaları ile ilgili bilgi verebilmektedir. http://www.cs.helsinki.fi/group/syrfys/software/fragid/
HORA (Human Range Validator)	İnsan kanından tespit edilen metabolitlerin profillemesinde bir yardımcı yazımdır. Plazmadaki ve kandaki "normal" metabolit düzeyleri sistemdeki bir veritabanısında saklıdır ve bu veritabanısı ile analiz sonucu elde edilen bilgilerin karşılaştırılmasına olanak tanıyarak metabolomik çalışmaların valide edilmesine yardımcı olur. http://www.patefmostolab.org/
MeltDB	Farklı gruplar için metabolomik verilerin karşılaştırılmasına olanak tanıyan web tabanlı çalışan bir yardımcı programdır. Çalışmacılara kendi veri gruplarını kaydetme ve diğer veri gruplarıyla karşılaştırma olanağı sunar ⁵² . https://meltdb.cebioec.unibielefeld.de/cgi-bin/login.cgi
MetaboAnalyst	Metabolomik verilerin analizi, birbiri ile karşılaştırılması, istatistiksel olarak değerlendirilmesi ve farklılıkların bulunmasına olanak tanıyan web tabanlı bir uygulamadır. Metabolitler için NMR spektrumlarıyla ilişkili pik listesi, MS pikleri listesi ve metabolit değişim bilgileri verifek detaylı raporlama hazırlanmasına yardımcı olur. http://www.metaboanalyst.ca/MetaboAnalyst/Faces/Home.jsp
MetaboMiner	Kompleks vücut sıvılarından metabolitlerin analizinde 2 boyutlu NMR verilerinin yanı sıra otomatik olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan 500' e yakın metabolitin NMR verileri ile elde ettiğimiz verileri birbiriyle karşılaştırılmasına ve bu sayede metabolitlerin tanımlanmasına yardımcı olur ⁵³ . http://wishart.biology.ualberta.ca/metabominer/
OpenMS	MS verilerinin anlaşılmasına yardımcı olmayı hedefleyen ve kolay kullanım özellikleriyle dikkat çeken bir yazımdır ⁵⁴ . http://open-ms.sourceforge.net/
SetupX	BinBase isimli veritabanısı ile GC-MS verilerinin eşleştirilmesi ve metabolitlerin bu sayede tespiti amacıyla web tabanlı çalışan bir uygulamadır ⁵⁵ . http://mehlab.ucdavis.edu/projects/binbase_setupx
XCMS	LC-MS verilerinin analiz ederek alkolonma zamanı farklılıklarını düzeten, pikleri tanımlayan ve veritabanısıyla eşleştirebilen açık kaynak kodlu bir yazımdır ⁴¹ . http://metlin.scripps.edu/xcms/

NELER YAPILMALI

- Hem biyoinformatik hem de veri bankalarının kullanımı konusunda yetişmiş eleman sıkıntısı mevcut.
- Çalışma gruplarının oluşturulması için iletişim kurulacak bir platforma ihtiyaç var.
- TBD bünyesinde bu konuda sempozyum ve toplantılar düzenlenerek çalışma grupları (preanalitik evre, örneklerin hazırlanması, örneklerin analizi, veri bankalarının kullanımı ve biyoinformatik analiz) oluşturulması fayda sağlayabilir.

Medeniyet yolunda başarı, yenileşmeye bağlıdır.

A black and white image of the signature of Mustafa Kemal Atatürk, written in a cursive script.

TEŞEKKÜR EDERİM