

**Gen İfadesi ve RNAi Verilerini Kullanarak Sinyal İletim
Ağlarının Tahmini**

Program Kodu: 1002

Proje No: 113E323

Proje Yürütücüsü:
Doç. Dr. Tolga Can

Bursiyer:

Öykü Eren-Özsoy

ARALIK 2014
ANKARA

ÖNSÖZ

Bu projede doktora öğrencisi Öykü Eren-Özsoy tarafından sinyal ağlarının RNA engelleme (kısaca RNAi) (İng. RNA interference) ve mikrodizi (İng. microarray) verileri kullanılarak oluşturulması için yeni yöntemler geliştirmiştir. Bu TÜBİTAK hızlı desteği sayesinde Öykü Eren-Özsoy doktorasının son 7 ayında desteklenmeye devam etmiş ve tam zamanlı olarak bu araştırma üzerinde çalışarak kısa bir sürede doktora derecesini alması mümkün olmuştur.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	i
İçindekiler	ii
Şekiller	iii
Özet	1
Abstract	2
Giriş	3
Literatür Özeti	3
Gereç ve Yöntem	4
Bulgular	8
Tartışma ve Sonuç	9
Kaynakça	10
Ekler Listesi	11

ŞEKİLLER

Şekil 1 Yöntemimiz tarafından oluşturulan ağ ve eş-ifade ağı arasındaki ortak bağlantılar ... 9

ÖZET

Bu projede doktora öğrencisi Öykü Eren-Özsoy tarafından sinyal ağlarının RNA engelleme (kısaca RNAi) (İng. RNA interference) ve mikrodizi (İng. microarray) verileri kullanılarak oluşturulması için yeni yöntemler geliştirmiştir. Daha önce SysPatho isimli 260429 no'lu AB 7. Çerçeve projesi kapsamında yalnızca RNA engelleme verileri kullanarak geliştirdiğimiz yöntem iyileştirilerek mikrodizi verilerinin de entegre edilmesi sağlanmıştır. Ayrıca eski yöntemle yapılan diğer bir geliştirme ise çoklu alıcı ve hedef gen/protein barındıran sinyal iletim ağlarının oluşturulması olmuştur.

Projedeki başarı ile sonuçlanmış ve RNA engelleme ve zaman serisi mikrodizi verilerini birlikte kullanarak çoklu alıcı/hedef gen içeren sinyal iletim ağlarını oluşturan bir yöntem geliştirilmiştir. Bu çalışma sonunda bir makale hazırlanmış ve Öykü Eren-Özsoy Haziran 2014'te doktora çalışmasını başarı ile savunarak doktora derecesini almıştır. Bu nedenle projenin son 5 ayı için Öykü Eren-Özsoy'a bursiyer ödemesi yapılmamıştır. Fakat çalışmalarımız devam etmekte ve ODTÜ Enformatik Enstitüsü araştırmacılarından Nurcan Tunçbağ ve Güngör Budak ile birlikte farklı bir veri seti üzerinde yöntemimizi uyguladığımız yeni bir makale hazırlanmaktadır.

Bu TÜBİTAK hızlı desteği sayesinde Öykü Eren-Özsoy doktorasının son 7 ayında desteklenmeye devam etmiş ve tam zamanlı olarak bu araştırma üzerinde çalışarak kısa bir sürede doktora derecesini alması mümkün olmuştur.

Ayrıca Öykü Eren-Özsoy, bu proje kapsamında yaptığı doktora tez çalışması ile ODTÜ Prof. Dr. Mustafa N. Parlar Eğitim ve Araştırma Vakfı ODTÜ YILIN TEZİ ÖDÜLÜ'nü almıştır.

ABSTRACT

In this project, Öykü Eren-Özsoy developed novel method for construction of signaling pathways from RNA interference (RNAi) and gene expression data. She improved a previous developed method as part of our SysPatho project (EU 7th framework project no: 260429) which was capable of using RNAi data only. In this project she was able to integrate microarray data to the existing methodology. In addition, she also improved the method by allowing multiple source and target genes in the signaling pathway.

The project work completed successfully and a method was developed to construct signaling pathways using RNAi and microarray data which can also model pathways with multiple source and target genes. We prepared a manuscript at the end of this study and Öykü Eren-Özsoy defended her PhD thesis successfully and earned her doctorate in June 2014. Therefore, she was not supported after getting her degree in the last 5 months of the project. However, we continue to work on this method and in a collaborative study, we are currently preparing a manuscript with researchers from METU Informatics Institute, Nurcan Tunçbağ and Güngör Budak, applying our method on a different dataset.

With the help of this TÜBİTAK program, Öykü Eren-Özsoy was supported in the last 7 months of her PhD studies and was able to work full-time on her PhD thesis and finish her studies towards her degree.

Finally, Öykü Eren-Özsoy, was also awarded the ODTÜ Prof. Dr. Mustafa N. Parlar Eğitim ve Araştırma Vakfı ODTÜ THESIS OF THE YEAR award due to her work partially supported by the program

1. GİRİŞ

Sinyal iletim ağları; hücrelerin hücre dışı sinyallere tepkisinin ana mekanizmasını gösterirler. Hücre gelişimi, doku tamiri, bağışıklık vb. hücresel olayların temelinde yer alırlar. Sinyal iletimindeki eksiklikler hastalıklara yol açmaktadır. Bu hastalıkların gelişiminin anlaşılmasını, önlenmesini, tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, hatta suni doku üretimi için sinyal iletim ağlarının, gen düzenleme ağlarının ve protein-protein etkileşim ağlarının elde edilen veriler ışığında oluşturulması, sistem biyolojisinde çok önemli bir problemdir.

Daha önce RNA engelleme verileri kullanarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda (Eren-Özsoy ve Can, 2013) tekli alıcı ve hedef gen/protein ağlarının bulunduğu sistemlerin yeniden yapılandırılması sağlanmıştı. Bu projede, çoklu alıcı ve hedef gen/protein bulunduran sistemleri çözmek için gen ifade verileri kullanılarak, tam sayılı doğrusal programlama teknikleri ile yeni bir model geliştirilmiştir. Gen ifade verileri, mikrodiziler yardımı ile perturbasyon ve zaman serisi deneylerinden elde edilebilir. Zaman serisi verileri, belli zaman aralıklarında sinyal ağında meydana gelen değişiklikleri gözlemlenebilmesine olanak tanıdığı için, zaman serisi verileri kullanılarak, belli zaman aralıklarındaki gen ifadesi ölçümleri hesaplanarak, bu hesaplamalar sonucunda sinyal ağında yer alan genler/proteinlerin davranışları tahmin edilebilir ve böylece gen/protein etkileşimleri ile ilgili bilgi sağlanabilir. Bu projede bu bilgileri etkili olarak kullanan bir model geliştirilmiştir.

Geliştirilen yöntemin doğrulaması için halihazırda varolan ve herkes tarafından erişilebilir konumda olan biyolojik veri setleri yanında ürettiğimiz suni veriler de kullanılmıştır. Ayrıca Enformatik Enstitüsünde Y. Doç. Dr. Yeşim Aydın-Son'un katkılarıyla başka bir gerçek veri setinde de sonuçlar elde edilmiş ve irdelenmiştir. Bu sonuçlar hazırladığımız makaleye (Ek 1) entegre edilmiştir.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Sinyal ağlarının oluşturulabilmesi için geliştirilmiş pek çok model bulunmaktadır. Bu modellerin bazıları sistemin dinamiğini tespit edebilmek için diferansiyel denklemleri kullanırlar (Chen vd., 1999; Voit, 2000). Bu denklemler sistemdeki genler arasındaki ilişkiyi miktar olarak ifade ederler. Bu modeller belirli bir zaman sonrasındaki sistem davranışını tahmin etmeye çalışırlar, ancak bir genin hangi geni etkilediğini göstermeleri çok zordur. Bir başka zorluk ise bu tip fiziki modellerin pek çok model parametresi barındırdığından çok sayıda deney yapılmasının gerekmesidir.

Diğer taraftan tümleşik (İng. combinatorial) modeller sistemin ilgilenilen özelliğini (örnek; gen ifadesi seviyeleri) veya ilişkilerin doğasını (örnek; nedensellik) tanımlarlar (Kaderali ve Radde, 2008). Ağ, genleri temsil eden düğümlerden ve bunların arasındaki ilişkiyi temsil eden kenarlardan oluşan bir çizge olarak ifade edilir. Doğaları gereği bu modeller çoğunlukla nitelikselidir.

Geliştirilen modeller statik-dinamik veya deterministik-stokastik şeklinde de ayrılabilirler. Geliştirilen model, ağın topolojisini bulmaya yönelik ise statik bir modeldir, çünkü zaman bileşeni yoktur. Dinamik modellerde ise sistemin zamana bağlı değişimi ifade edilir ve genellikle diferansiyel denklemler kullanılır. Dolayısıyla statik modeller niteliksel iken dinamik modeller nicelikselidir. Statik modellerin dinamik modellere olan üstünlüğü, genler arasındaki tümleşik etkileşimleri basitleştirmemesidir. Deterministik modellerde gen ifadesi durumları formüllerle ifade edilir veya özel bir sınıfa ait olduğu varsayılır. Kenarlar genler arasındaki ilişkileri ifade ederler. Stokastik modellerde ise gen ifadesi seviyeleri olasılık dağılımını takiben rastgele değişkenlerle ifade edilir. Bu modelde kenarlar olasılıksal bağımlılığı gösterir. Eğer kenar yoksa düğümler birbirinden bağımsız olabilir ve bu durumu yorumlamak zordur.

Düzenleme hedefli çizge teorik modellerde zaman serisi kullanılmaktadır (Aluru, 2006). Bir genin bir başka geni düzenlediği varsayılır ve düzenleyici genden düzenlenen gene doğru bir yönlü kenar ile ifade edilir. Gen ifadesi seviyelerinin zamanla değişimi pozitif ve negatif olarak bağdaştırılır.

Nedenselliğin incelendiği çizge teorik modellerde ise pertürbasyon deneyleri kullanılır. Bir gen engellenir ve diğer genlerin nasıl etkilendiği incelenir. Genler arasındaki nedensellik ilişkilerinin incelenmesi için uygun modellerdir (Aluru, 2006). Ancak yapılması gereken deney sayısının çok fazla olması (gen sayısına eşit sayıda deney yapılmalı) gerektiği için pratikte çok zordur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sinyal iletim ve gen regulasyon ağlarının oluşturulması için, ilk olarak sadece zaman serisi mikrodizin verilerini kullanan bir model oluşturduk. Daha sonra bu modeli geliştirerek engelleme verilerini de ek very olarak kullanabilir hale getirdik. Kullanılan veriler gürültülü veriler olduğu için very entegrasyonunda karşımıza çıkabilecek çatışmaları çözmek için iki farklı yöntem önerdik.

3.1 Yalnız Mikrodizin Kullanan Model

G(V,E) şeklinde bir yönlü çizge verilmiş olsun. Burada V çizgedeki düğümleri ve E de kenarları gösteren kümelerdir. Bu çizge üzerinde bir de bir çok kaynak düğüm, s_i , ve hedef düğümler, t_j , verilmiş olsun. Bu çizge literatürden alınmış bir gen regulasyon ağı olabilir. Bu çizgeye ek olarak düğümlerin gösterdiği genlerin farklı zaman noktalarındaki gen ifadelerini gösteren bir zaman serisi mikrodizin verimiz olduğunu varsayalım. Burada hedef bu mikrodizin verisi ile tutarlı olacak şekilde verilen ağda en az sayıda değişiklik yapmaktır. Bu problem bir doğrusal optimizasyon problemi olarak modellenebilir.

Daha önce geliştirdiğimiz model (Eren-Özsoy ve Can, 2013) sadece RNAi verilerini kullandığı için ve birden fazla kaynak ve hedef gen içeren ağları modellemediği için bu çalışmada yeni bir yöntem geliştirdik. Yöntemimiz iki ana safhadan meydana gelmektedir: 1) ön işleme safhası ve 2) ILP (tam sayı doğrusal programlama) çözüm safhası. Mikrodizin verileri genellikle binlerce gen içerdiğinde sinyalleme ağları ile ilgili anlamlı ve kullanılabilir bir veri elde etmek için bu verinin bir alt kümesini kullanmak gerekmektedir.

3.1.1 Ön İşleme Safhası

Ön işleme safhasında, gen ifadesi verileri işlenerek hangi genin hangi zaman noktasında aktif olduğu belirlenir. Ağdaki genlerin durumları aktif ya da inaktif olarak gen ifadeleri üzerinde bir eşik değeri kullanılarak belirlenir. Aktif olan genlerin durumlarını 1, inaktif olanların durumlarını 0 ile gösteriyoruz. Farklı zaman noktaları için örnek bir aktiflik matrisi aşağıda verilmiştir.

	Zaman 1	Zaman 2	Zaman 3	.
Gen 1	1	0	0	
Gen 2	1	0	0	
Gen 3	0	1	0	

3.1.2 Çözüm Aşaması

Çözüm aşamasında ILP formulasyonu için bir hedef fonksiyon tanımlanır ve ilgili lineer kısıtlar ağ ve mikrodizin verileri kullanılarak oluşturulur. Hedef fonksiyon belirlemek için x_{ij} değişkeninin girdi olan referans ağda i ve j düğümleri arasında

kenar olup olmadığını gösteren iki değerli (0 ya da 1) değişken olduğunu varsayalım. Benzer şekilde w_{ij} değişkeninin de mikrodizin verisi ile tutarlı olacak oluşturulan ağda iki düğüm arasında kenar olup olmadığını gösteren bir değişken olduğunu varsayalım. Ek olarak mikrodizin verisinde genlerin belli bir zamanda aktif olup olmadıklarını gösteren bir gen durumu değişkenimiz olduğunu varsayalım. Buradaki hedefimiz verilen ağda en az sayıda değişiklik yaparak mikrodizin verilerini sağlar hale getirmektir. Bu nedenle hedef fonksiyon bütün düğüm ikilileri arasında hesaplanan $|x_{ij} - w_{ij}|$ değerlerinin toplamı olarak belirlenir. ILP formülasyonu için ikinci aşama kısıtların belirlenmesidir. Genlerin aktiflik durumunu gösteren durum değişkenleri kısıtların belirlenmesinde kullanılır. Bir durum değişkeni 1 olduktan sonra sonraki zaman adımlarında da 1 olarak kabul edilir.

Kısıtların oluşturulması için sistem kinematiği de gözönüne alınır. Gen regülasyon hızı değişken olduğu için bir genin daha önceki zaman noktalarından herhangi birinde aktive edilmiş bir gen tarafından aktive edilebileceği kabul edilir. Bir gen aktive olduktan sonra da bu zaman noktasından sonra başka genleri de aktive edebilir hale gelir.

Kısıtlar şu varsayımlar üzerine kurulmuştur. Bütün reseptör genler ilk zaman noktasında aktive olmuştur ve bütün hedef genler son zaman noktasında aktive olur. Her bir reseptör ve hedef gen sinyal ağına bir etkileşim ile bağlıdır ve her bir zaman noktasında genler sadece daha önceki zaman noktalarında aktive edilmiş genler tarafından aktive edilebilirler. Reseptör genlerden kaynak genlere direkt bir bağlantı yoktur ve genler kendilerini aktive edemezler.

Yukarıdaki varsayımlar nedeniyle ağda geriye dönük bağlantılar bulunmamaktadır. Yani bir gen daha önceki bir zaman noktasında aktive olmuş bir geni aktive edemez. Fakat referans ağda bu şekilde bağlantılar olabilir. Bu varsayımlar ışığında aşağıdaki matematiksel kısıtlar elde edilir:

1) Her bir reseptör genden ikinci zaman noktasında aktive olan en az bir gene bir bağlantı olmak zorundadır.

2) Her bir hedef gene son zaman noktasından önce aktive olmuş en az bir genden bir bağlantı olmak zorundadır.

3) Sinyal ağında aradaki bir gene en az bir tane daha önceki bir zaman noktasında aktive olmuş başka bir genden bağlantı olmak zorundadır. Ayrıca aradaki genlerden daha sonraki bir zaman noktasında aktive olan en az bir gene bir bağlantı olmak zorundadır.

Bu kısıtlar sadece zaman serisi veri göz önüne alınarak oluşturulur. Eğer engelleme deneyi sonucu elimizde ek veriler var ise ek kısıtlar da oluşturulabilir. Bir sonraki bölümde modeli doğruluğunun artırılması için engelleme verilerinin de bu modele nasıl entegre edildiği anlatılmaktadır.

3.2 Zaman Serisi Verilerinin ve Engelleme Verilerinin Entegrasyonu

Zaman serisi verilerine ek olarak engelleme deneyleri sonucu ek verilerimiz olduğunu varsayalım. Engelleme deneylerinde, ağdaki her bir gen ya da bir kısmı sıra ile hücrede etkisizleştirilerek (yani engellenerek) bu engellenenin diğer genler üzerindeki sonuçları gözlemlenir. Bu tür bir engelleme potansiyel olarak diğer genlerin ifadelerini değiştirir. Eğer gen ifadesinde kayda değer bir azalma olursa bu genin baskılandığını varsayarız. Bu varsayımı yapabilmek için zaman serisi verisinde olduğu gibi önce engelleme verisini bir önifleme tabii tutarız. Aktivasyon ve baskılama için bir eşik gen ifadesi değer belirledikten sonra genlerin aktif mi baskın mu olduğunu gösteren 0 ve 1 değerlerini genlere atarız. Örnek bir engelleme veri matrisi aşığıda gösterilmektedir. Bu örnekte, 2 no'lu gen engellendiğinde, 3 no'lu gen baskılanmış ve 4 no'lu gende bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

	Gen 1	Gen 2	Gen 3	Gen 4
Gen 1	E	1	1	0
Gen 2	1	E	0	1
Gen 3	1	1	E	1
Gen 4	1	1	1	E

Engelleme verisi bize ek kısıtlar ve hatta bazı bağlantıların varlığı ve yokluğu konusunda bilgiler verir. Bu ek kısıtlar aşığıda belirtilmiştir:

- 1) Bir i hedef geninin, bir j geninin engellemesi sonucu son zaman noktasından hemen önceki zaman noktasında gen ifade değer değişmişse, i geninden j genine direkt bir bağlantı olmalıdır.
- 2) i geninin engellenmesinin j genini baskıladığını varsayalım. Bunun anlamı bu ya da daha önceki bir zaman noktasında aktive olmuş genlerden j genine hiçbir bağlantı olmamasıdır. Bu nedenle bu bağlantıların durum değişkenleri 0 olmalıdır.

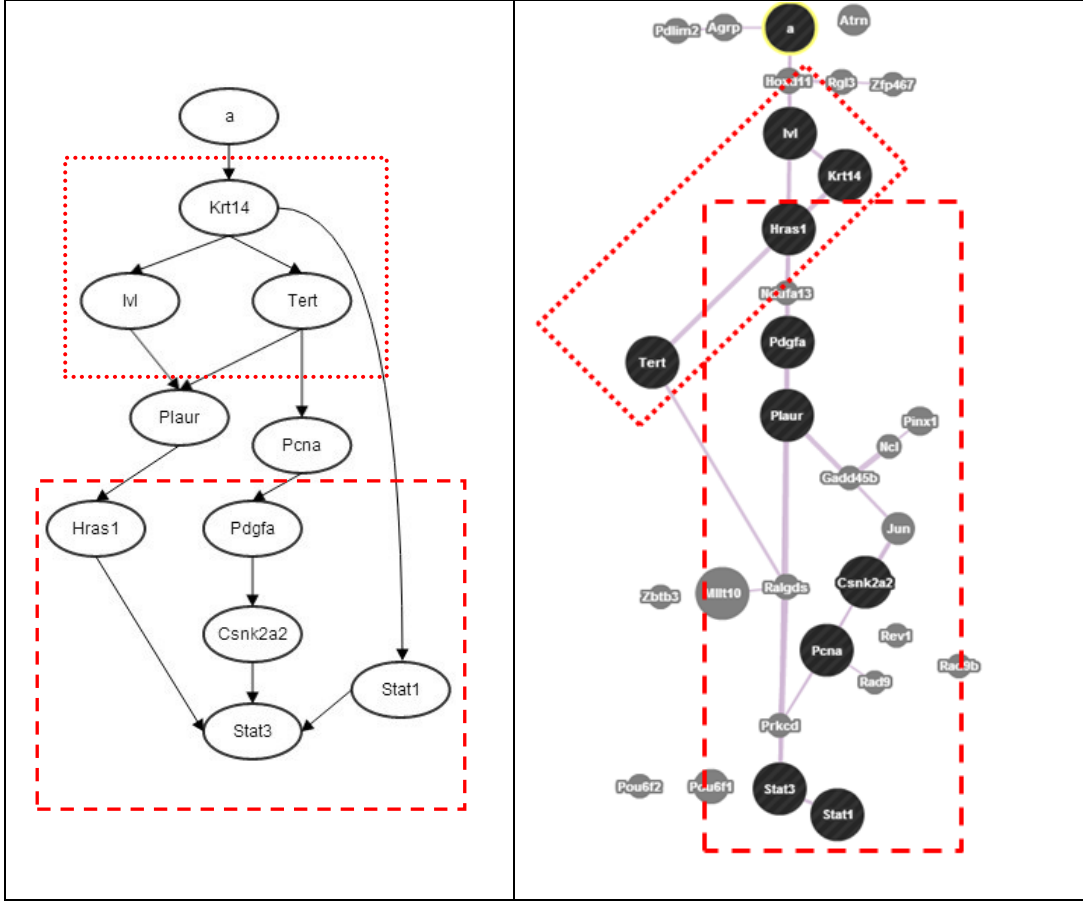
3) i geninin engellenmesinin j geninin üzerinde bir etkisi olmadığını varsayalım (yani j geni hala aktif olsun). j geni bu durumda sadece o zaman adımında ya da daha önceki zaman adımlarında aktif olmuş başka genler tarafından aktive edilmiştir. O nedenle bu şekilde daha önceden aktif olmuş bir genden j genine bir bağlantı olmalıdır.

Bu modelde sinyalleme ağındaki ara genler ya o anki ya da daha önceki bir zaman noktasında aktive olmuş genler tarafından etkilenebilirler.

ILP formulasyonunun tamamı Ek-1'deki makalemizde verilmektedir. Bu formulasyon ek kısıtları da gözönüne alındığında binlerce gen içeren ağlar bile bir masaüstü bilgisayarda saniyeler içerisinde oluşturulabilmektedir.

4. BULGULAR

Yöntemimizi 10 ve 20 genden oluşan iki sentetik ağ üzerinde ve gerçek bir veri olarak da fare agouti sinyalleme ağında CPLEX v12.3 (64 bit) kullanarak test ettik. Sentetik ağlar üzerindeki sonuçlar Ek-1'de sunulan makalemizde detaylı olarak anlatılmıştır. Özetle yöntemimizin gürültülü verilerle bir doğru sonuçlar üretebildiği gösterilmiştir. Bu raporda fare agouti ağı üzerindeki bulgular verilmektedir. Yöntemimiz fare agouti ağında birçok bilinen etkilşemi ve alt ağları tespit etmeyi başarmıştır. Üstelik herhangi bir referans ağ kullanmadan ve sadece zaman-serisi gen ifadesi verisi kullanarak bu ağı doğruya yakın bir şekilde oluşturmayı başarmıştır. Şekil 1'de yöntemimiz tarafından oluşturulan ağ ve GeneMANIA aracıyla oluşturulan eş-ifade ağı gösterilmektedir.



Şekil 1. Yöntemimiz tarafından oluşturulan ağ ve eş-ifade ağı arasındaki ortak bağlantılar

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu proje kapsamında yapılan çalışmada, gen regülasyon ve sinyal ağlarının oluşturulması için iki tane Tamsayı Doğrusal Programlama (İng. Integer Linear Programming – ILP) tabanlı model geliştirilmiştir. Modellerden ilki sadece zaman serisi gen ifadesi verileri kullanarak ağ oluştururken diğeri de zaman serisi ve gen engelleme verilerini birlikte göz önüne alarak ağ oluşturan bir yöntemdir. Ek engelleme verileri az gürültülü olduğunda elde edilen ağlar da biyolojik olarak daha doğru ağlar olmaktadır. Üstelik bu tür engelleme verisinin gen ifadesi verisi ile birleştirilmesi genler arası etki ilişkilerinin daha etkin olarak öğrenilmesini sağlamaktadır. Bu çalışmada ek olarak yöntemimizin gerçek bir verikümesinde de çalıştığını göstermiş olduk. Fare agoiti sinyalleme ağına yaptığımız deney sonucunda ortak birçok etkileşim ve alt ağ tespit ettiğimizi gösterdik. Ayrıca danışmanımız Y. Doç. Dr. Yeşim Aydın-Son da bu ağdaki etkileşimlerin biyolojik olarak doğru olabilecek etkileşimleri yansıttığını doğruladı. Yöntemimizin diğer büyük avantajı da çok büyük ağları kısa zamanda oluşturabilmesidir.

6. KAYNAKÇA

Aluru S., (ed)., 2006, "Handbook of Computational Molecular Biology", Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, FL.

Chen T., He H.L., Church G.M., 1999, "Modeling gene expression with differential equations," Pac Symp Biocomput, 29–40.

Eren-Özsoy Ö., Can T., 2013, "A divide and conquer approach for construction of large-scale signaling networks from PPI and RNAi data using linear programming," IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, 10(4):869-883.

Kaderali L., Radde N., 2008, "Inferring Gene Regulatory Networks from Expression Data," Computational Intelligence in Bio-informatics, A. Kelemen, A. Abraham, Y. Chen, eds., Studies in Computational Intelligence 94: Springer-Verlag, Heidelberg.

Voit E.O., 2000, "Computational analysis of biochemical systems," Cambridge University Press.

7. EKLER LİSTESİ

Ek-1 Dergi Makalesi. Öykü Eren-Özsoy, Yeşim Aydın Son, Tolga Can, "Reconstruction of Signaling and Regulatory Networks using Time-Series and Perturbation Experiments," değerlendirme aşamasında.

Ek-2 Doktora Tezi. Öykü Eren-Özsoy, "Integer Linear Programming Based Solutions for Construction of Biological Networks," ODTÜ, Ankara, Haziran 2014.

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Doç. Dr. TOLGA CAN
Proje No:	113E323
Proje Başlığı:	Gen İfadesi Ve Rnai Verilerini Kullanarak Sinyal İletim Ağlarının Tahmini
Proje Türü:	Hızlı Destek
Proje Süresi:	12
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	ORTA DOĞU TEKNİK Ü. MÜHENDİSLİK F. BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/12/2013 - 01/12/2014
Onaylanan Bütçe:	10800.0
Harcanan Bütçe:	6300.0
Öz:	<p>Bu projede doktora öğrencisi Öykü Eren-Özsoy tarafından sinyal ağlarının RNA engelleme (kısaca RNAi) (İng. RNA interference) ve mikrodizi (İng. microarray) verileri kullanılarak oluşturulması için yeni yöntemler geliştirmiştir. Daha önce SysPatho isimli 260429 no?lu AB 7. Çerçeve projesi kapsamında yalnızca RNA engelleme verileri kullanarak geliştirdiğimiz yöntem iyileştirilerek mikrodizi verilerinin de entegre edilmesi sağlanmıştır. Ayrıca eski yöntemle yapılan diğer bir geliştirme ise çoklu alıcı ve hedef gen/protein barındıran sinyal iletim ağlarının oluşturulması olmuştur.</p> <p>Projedeki başarı ile sonuçlanmış ve RNA engelleme ve zaman serisi mikrodizi verilerini birlikte kullanarak çoklu alıcı/hedef gen içeren sinyal iletim ağlarını oluşturan bir yöntem geliştirilmiştir. Bu çalışma sonunda bir makale hazırlanmış ve Öykü Eren-Özsoy Haziran 2014'te doktora çalışmasını başarı ile savunarak doktora derecesini almıştır. Bu nedenle projenin son 5 ayı için Öykü Eren-Özsoy'a bursiyer ödemesi yapılmamıştır. Fakat çalışmalarımız devam etmekte ve ODTÜ Enformatik Enstitüsü araştırmacılarından Nurcan Tunçbağ ve Güngör Budak ile birlikte farklı bir veri seti üzerinde yöntemimizi uyguladığımız yeni bir makale hazırlanmaktadır.</p> <p>Bu TÜBİTAK hızlı desteği sayesinde Öykü Eren-Özsoy doktorasının son 7 ayından desteklenmeye devam etmiş ve tam zamanlı olarak bu araştırma üzerinde çalışarak kısa bir sürede doktora derecesini alması mümkün olmuştur.</p> <p>Ayrıca Öykü Eren-Özsoy, bu proje kapsamında yaptığı doktora tez çalışması ile ODTÜ Prof. Dr. Mustafa N. Parlar Eğitim ve Araştırma Vakfı ODTÜ YILIN TEZİ ÖDÜLÜ'nü almıştır.</p>
Anahtar Kelimeler:	Mikrodizi, RNA engelleme, Sinyal İletim Ağları, Tam Sayılı Doğrusal Programlama
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır