



TÜBİTAK–2209-A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI

Başvuru formunun Arial 9 yazı tipinde, her bir konu başlığı altında verilen açıklamalar göz önünde bulundurularak hazırlanması ve ekler hariç toplam 20 sayfayı geçmemesi beklenir (Alt sınır bulunmamaktadır). Değerlendirme araştırma önerisinin özgün değeri, yöntemi, yönetimi ve yaygın etkisi başlıkları üzerinden yapılacaktır.

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

2024 Yılı

1. Dönem Başvurusu

2209/A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI
ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

A. GENEL BİLGİLER

Başvuru Sahibinin Adı Soyadı: Nahide Hakanoğlu
Araştırma Önerisinin Başlığı: Hücrede 3D Kromatin Organizasyonunda ZBTB ve Kohezin Etkileşimlerinin İstatistiksel Analizleri ve Zaman Serisi Modelleri ile İncelenmesi
Danışmanın Adı Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Sümeyye Bakım
Araştırmanın Yürütüleceği Kurum/Kuruluş: KTO Karatay Üniversitesi

ÖZET

Türkçe özetin araştırma önerisinin (a) özgün değeri, (b) yöntemi, (c) yönetimi ve (d) yaygın etkisi hakkında bilgileri kapsamalı beklenir. Bu bölümün en son yazılması önerilir.

DNA, hücre içinde transkripsiyon faktörleri ve çeşitli protein kompleksleriyle etkileşime girerek katlanmakta ve düzenlenmektedir. Bu katlanma düzeni, hangi genlerin ne zaman aktif olacağı, hangi proteinlerin sentezleneceği ve dolayısıyla hücrenin işlevleri üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Bu süreçte önemli bir rol oynayan Kohezin proteini, DNA'nın 3D yapısının düzenlenmesine katkı sağlayan bir protein kompleksi olarak bilinmektedir. Kohezin, DNA'nın belirli bölgelerini yakınlaştırarak kromatin yapısını organize eder ve böylece hücrel gen ekspresyonunun doğru bir şekilde kontrol edilmesine yardımcı olur. Ancak, Kohezin'in hangi düzenleyici proteinlerle etkileşim kurarak bu işlevleri yerine getirdiği tam olarak anlaşılamamıştır. Bu proje, kromatin yapısının üç boyutlu (3D) organizasyonunu etkileyen gen düzenleyici mekanizmaları inceleyerek hücrelerdeki gen ekspresyonunun kontrolü hakkında daha derin bir anlayış geliştirmeyi hedeflemektedir.

Bu araştırma önerisi, ZBTB (Zinc Finger and BTB Domain-Containing) transkripsiyon faktörleri ile Kohezin arasındaki etkileşimlerin kromatin organizasyonu üzerindeki etkilerini incelemeye odaklanmaktadır. ZBTB ailesindeki bazı transkripsiyon faktörlerinin (özellikle ZBTB21 ve ZBTB7B), Kohezin ile etkileşime girerek kromatin yapısının düzenlenmesinde ve gen ekspresyonunun kontrolünde rol oynadığı bilinmektedir. Bu kapsamda, gen ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması, proteinlerin bağlanma yoğunlukları arasındaki korelasyonların hesaplanması ve zaman serisi verileri kullanılarak temel doğrusal regresyon modellerinin uygulanması hedeflenmektedir. Bu sayede, Kohezin'in kromatin yapısındaki dinamik bağlanma özellikleri ve ZBTB21 gibi transkripsiyon faktörlerinin kromatin etkileşimleri üzerindeki düzenleyici rollerine dair yeni bilgiler sunulması amaçlanmaktadır. Çalışma, kromatin organizasyonu ve gen regülasyonunun temel mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik basit ancak etkili bir veri odaklı analiz yaklaşımı ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın genetik hastalıklar ve kanser gibi bozuklukların moleküler temellerini anlamaya katkı sağlayacağı öngörülmektedir. Bu tür bozukluklarda gen düzenleyici mekanizmalar sıklıkla bozulmakta olup, Kohezin ve ZBTB faktörlerinin rolünün anlaşılması, bu hastalıklarda yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanıyabilir. Elde edilen bulguların, genetik mühendisliği ve biyoteknoloji alanlarında yenilikçi uygulamaların geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir. Proje, veri işleme, analiz ve modelleme adımlarında araştırmacıya yetkinlik kazandırmayı amaçlamakta olup, tüm analizlerin Python programlama dili ile yapılması planlanmaktadır. Çalışma, ZBTB ve Kohezin etkileşimlerinin hücredeki 3D kromatin organizasyonu üzerindeki etkilerine dair yeni bilgiler sunarak biyoteknoloji ve moleküler biyoloji alanındaki bilgi birikimini derinleştirmeyi, genetik düzenleme süreçlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamayı amaçlamaktadır. Ayrıca, genetik hastalıklar ve kanser gibi sağlık sorunlarının moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması için biyomedikal araştırmalara katkıda bulunmayı hedeflemektedir.

Bu proje, biyoinformatik alanına, hücrel 3D kromatin organizasyonunu anlamaya yönelik yenilikçi veri analiz yaklaşımları sunarak katkıda bulunmaktadır. Python tabanlı veri işleme ve modelleme yöntemleri ile genetik düzenleme süreçlerindeki karmaşık etkileşimlerin sadeleştirilmesi ve analizlerin yeniden üretilebilir hale getirilmesi, projeyi Biyoinformatik alt dalı için uygun kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: 3D kromatin organizasyonu, transkripsiyon faktörleri, gen düzenleme, zaman serisi analizi, modelleme

1. ÖZGÜN DEĞER

1.1. Konunun Önemi, Araştırma Önerisinin Özgün Değeri ve Araştırma Sorusu/Hipotezi

2209/A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

Araştırma önerisinde ele alınan konunun kapsamı ve sınırları ile önemi literatürün eleştirel bir değerlendirmesinin yanı sıra nitel veya nicel verilerle açıklanır.

Özgün değer yazılırken araştırma önerisinin bilimsel değeri, farklılığı ve yeniliği, hangi eksikliği nasıl gidereceği veya hangi soruna nasıl bir çözüm geliştireceği ve/veya ilgili bilim veya teknoloji alan(lar)ına kavramsal, kuramsal ve/veya metodolojik olarak ne gibi özgün katkılarda bulunacağı literatüre atıf yapılarak açıklanır.

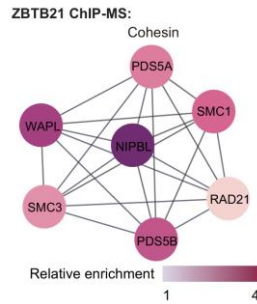
Önerilen çalışmanın araştırma sorusu ve varsa hipotezi veya ele aldığı problem(ler)i açık bir şekilde ortaya konulur.

Kromatin organizasyonu, hücre çekirdeğinde genetik bilginin düzenlenmesini sağlayan karmaşık bir süreçtir. Bu düzenleme, DNA'nın histon proteinleri etrafında sarılması, daha yüksek yapılı kromatin yapılarına dönüşmesi ve bu yapıların üç boyutlu olarak çekirdek içinde yerleşmesiyle oluşur. Kromatinin düzenli bir şekilde paketlenmesi, DNA'nın stabilitesini artırmakla birlikte, genetik bilginin doğru zamanda ve doğru miktarda ifadesini kontrol etmektedir. Bu durum, hücrelerin farklı uyarılara yanıt verebilmesini ve işlevlerini sürdürebilmesini sağlamaktadır. Kromatin organizasyonunda Kohezin ve CTCF gibi düzenleyici proteinlerin büyük rol oynadığı bilinmektedir. Kohezin kompleksi, kromatinde halkasal yapılar oluşturarak genomun belirli bölgelerini birbirine yaklaştırır ve böylece genetik etkileşimler ve gen ifadesi üzerinde düzenleyici bir etki yaratmaktadır. Rao ve arkadaşlarının (2014) çalışması, yüksek çözünürlüklü kromatin haritalama yöntemleri ile genom çapında kromatin döngülerini ve bunların genetik fonksiyonlar üzerindeki etkilerini ayrıntılı olarak göstermektedir. Bu çalışma, kromatin organizasyonunun üç boyutlu genom yapısını ve işlevini anlamada ne kadar kritik olduğunu vurgulamaktadır.

Kohezin, hücrelerde DNA'nın işlevsel düzenlenmesi ve kromozom bütünlüğünün korunmasında kilit rol oynayan bir protein kompleksidir. İlk olarak kardeş kromatitlerin ayrılmasını düzenlemek için tanımlanmış olan Kohezin, aynı zamanda kromozomlar arasındaki üç boyutlu etkileşimleri ve düzeni sağlayarak gen ekspresyonunu da etkilemektedir. Bu protein, hücre bölünmesi sırasında kardeş kromatitleri bir arada tutarak, genetik bilginin doğruluğunu korumaktadır. Kromatinde halkalar oluşturarak farklı gen bölgelerini birbirine yaklaştıran Kohezin, genomun belirli bölgelerinin işlevselliğini optimize eden düzenleyici bir mikro çevre oluşturmaktadır. Bu özellikleriyle Kohezin, gen ifadesini düzenleyen ve genomun yapısal bütünlüğünü koruyan çok yönlü bir yapıdır (Nasmyth ve Haering, 2009).

ZBTB transkripsiyon faktörleri, çeşitli biyolojik süreçlerde gen ifadesini düzenleyen bir protein ailesidir. "Zinc finger and BTB domain-containing" (ZBTB) olarak adlandırılan bu faktörler, hücre gelişimi, bağışıklık sistemi düzenlemesi ve farklılaşma gibi temel hücresel işlevlerde önemli rol oynamaktadır. ZBTB ailesindeki proteinler, gen düzenleyici bölgelerine bağlanarak belirli genlerin aktif veya baskılanmış durumda kalmasını sağlamakta, böylece hücrenin işlevselliği ve adaptif yanıtları için hayati önem taşımaktadır. Bu transkripsiyon faktörleri özellikle bağışıklık hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir ve birçok genetik hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir (Ma vd., 2014).

ZBTB transkripsiyon faktörleri ile Kohezin kompleksi arasındaki etkileşim, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynamakta ve kromatin yapısının üç boyutlu organizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Şekil-1'de de ZBTB çeşitlerinden biri olan ZBTB21'in Kohezin ile etkileşimi gösterilmektedir. Kohezin, kromatinde halkalar oluşturarak belirli gen bölgelerini birbirine yaklaştırmakta, böylece genetik etkileşimleri kolaylaştırmakta ve hücre içinde sinyallerin doğru bir şekilde iletilmesini sağlamaktadır. Bu süreçte ZBTB transkripsiyon faktörleri, belirli gen bölgelerine bağlanarak genetik düzenleyici mekanizmaları yönlendirmekte ve gen ekspresyonunun aktif veya baskılayıcı durumunu düzenlemektedir (Bonev ve Cavalli, 2016). Bu tür etkileşimler, hücre gelişimi, farklılaşması ve bağışıklık yanıtları gibi karmaşık biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde büyük önem taşımaktadır (Liu vd., 2017).



Şekil-1: ZBTB21'in Kohezin ile etkileşimi (Wang vd., 2023).

2209/A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI
ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

Kohezin ve ZBTB'nin koordineli çalışması sayesinde, genomun belirli bölgelerinin birlikte çalışması sağlanarak hücrel süreçler optimize edilmektedir. Bu düzenleyici işlevler, kromatin organizasyonunun dinamik yapısını destekleyerek, gen ekspresyonunun hücrel taleplerle uyumlu hale getirilmesini sağlamaktadır (Rowley ve Corces, 2018). Bu tür düzenlemelerin özellikle bağışıklık sistemi ve sinir sistemi gibi hızlı ve uyumlu yanıt gerektiren sistemlerde kritik olduğu literatürdeki çalışmalarda belirtilmiştir (Cai vd., 2021). Böylelikle ZBTB ve Kohezin etkileşimi, genetik hastalıkların ve kanser gibi karmaşık rahatsızlıkların moleküler düzeydeki düzenlemelerini anlamaya yönelik önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır.

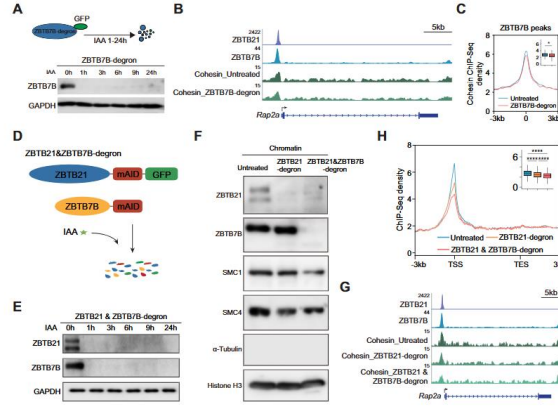
Önceki araştırmalar, Kohezin ile etkileşime giren ve genomun 3D yapısını düzenleyen birçok transkripsiyon faktörü belirlemiştir. Bu faktörler, genellikle genlerin promotör bölgelerinde (bir genin transkripsiyonunun, yani DNA'dan RNA'ya kopyalanma işleminin başlamasını kontrol eden DNA dizisidir) veya sınır bölgelerinde bulunur ve bu etkileşimler genomun 3D yapısını şekillendirmektedir. Kohezin ile etkileşen diğer transkripsiyon faktörlerinin olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Bu nedenle, Kohezin etkileşim partnerlerinin kapsamlı bir şekilde tanımlanması, 3D genom organizasyonunu düzenleyen yeni faktörlerin keşfi için önemli olacaktır (Weintraub vd., 2017).

Kaushal ve Mohana (2021), ZBTB (zinc finger and BTB domain) transkripsiyon faktörlerini, meyve sineği olarak bilinen Drosophila türündeki kromatin etkileşimlerini düzenlemede kritik rol oynayan faktörler olarak tanımlamaktadır. Wang vd., (2023) ise çalışmalarında özellikle ZBTB21'in, Kohezin kromatin bağlanmasını kolaylaştırdığını ve 3D kromatin etkileşimlerini şekillendirdiğini ifade etmiştir. Ayrıca bu çalışmada, ZBTB transkripsiyon faktörlerinin (ZBTB7A, ZBTB7B, ZBTB11, ZBTB35) Kohezinle etkileşime girdiği ve bu etkileşimin, kromatin bağlanmasını etkilediği gösterilmiştir.

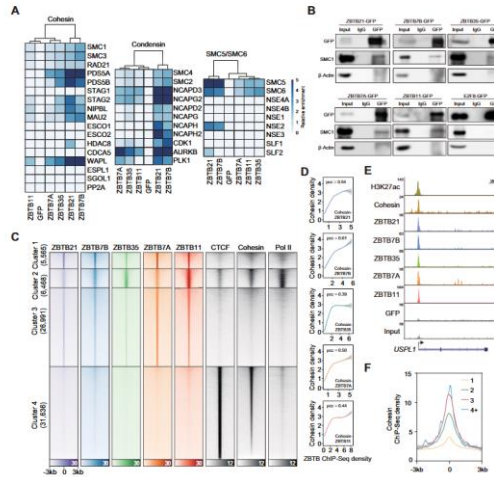
Kohezin ile etkileşen proteinlerin belirlenmesi için yapılan çalışmalar, bu proteinlerin 3D genom yapısındaki rollerini anlamada önemli bir adım atmaktadır. Bu bağlamda, Phanstiel ve arkadaşlarının (2017) bulguları, özellikle gen düzenleyici mekanizmaların hücre tipi spesifik rollerine dair çıkarımlarımız için değerli bir temel sağlamaktadır. Bu çalışmada hücre tipi spesifik DNA halkalarının düzenlenmesini açıklayan bir model sunulması, önerilen proje çalışmasında Kohezin-ZBTB etkileşimlerinin potansiyel hücre tipi spesifik etkilerini değerlendirmemizde rehberlik etmektedir. Ayrıca, bu çalışmada kullanılan deneysel yaklaşımlar ve analiz yöntemleri, bizim çalışmamızda da benzer şekilde veri odaklı bir yaklaşım geliştirmemiz için yol gösterici olmuştur. Dolayısıyla, bu çalışma, Kohezin ve ZBTB transkripsiyon faktörlerinin etkileşimlerinin kromatin organizasyonundaki rolünü anlamaya yönelik araştırmamızda önemli bir referans kaynağı oluşturmaktadır.

Kohezin ile etkileşen proteinlerin belirlenmesi için yapılan çalışmalar, bu proteinlerin 3D genom yapısındaki rollerini anlamada önemli bir adım atmaktadır. Bu araştırmaların gelecekte daha fazla hücre tipi ve deneysel veri ile genişletilmesi, Kohezin etkileşim ağı hakkında daha kapsamlı bilgiler sağlayacaktır. Sürekli olarak ifade edilen temel kromatin yapısal proteinlerin, CTCF ve YY1 gibi, 3D genom organizasyonunda genel bir rol oynadığı varsayılmaktadır. Daha az temel olarak özel olarak ifade edilen proteinlerin, ADNP ve AP-1 gibi, hücre tipi spesifik bir rol oynadığı veya kromatin etkileşimlerinin bir alt kümesini düzenlediği gösterilmiştir (Phanstiel, vd., 2017).

Wang vd. (2023) çalışmalarında, hücre içindeki proteinlerin DNA ile etkileşimini ve genlerin organizasyonunu incelemek için çeşitli biyoteknolojik ve moleküler biyoloji teknikleri kullanmıştır. Özellikle, proteinlerin DNA üzerindeki bağlanma noktalarını haritalamak, belirli proteinlerin geçici olarak ortadan kaldırılmasının etkilerini gözlemlemek ve bu değişikliklerin gen aktivitesini nasıl etkilediğini analiz etmek için detaylı ve kapsamlı biyolojik analiz yöntemlerinden faydalanmıştır. Bu tür yöntemler, hücrel süreçlerin ve genetik düzenlemenin ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasına olanak tanımaktadır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlardan bazıları şekil 2 ve şekil 3 te sunulmuştur.



Şekil-2: Çalışmalardan elde edilen bulgular. ZBTB21 ve ZBTB7B, Kohezinin kromatin bağlanmasında önemli bir rol oynar. (A) ZBTB7B'nin degradasyonu, ZBTB7B-degron-GFP mESC'lerinde IAA tedavisi sonrası Western blotting ile analiz edilmiştir. (B) ZBTB7B tükenmiş koşulda, Rap2a lokusundaki Kohezin ChIP-seq sinyalleri. (C) ZBTB7B tükenmesi ile Kohezinin değişen sinyalleri gösteren meta-gen analizi. (D) ZBTB21 ve ZBTB7B'nin çift degradasyonu şematik olarak gösterilmiştir. (E) ZBTB21 ve ZBTB7B proteinlerinin degradasyonu, ZBTB21 ve ZBTB7B çift-degron mESC'lerinde Western blotting ile incelenmiştir. (F) Kromatin fraksiyonlarında ZBTB21 ve ZBTB7B degradasyonu analizi. (G) ZBTB21 ve ZBTB7B tükenmiş koşullarda Kohezin ChIP-seq sinyalleri. (H) ZBTB21 veya ZBTB21 ve ZBTB7B degradasyonu sonrası, ZBTB21 bağlı genlerde Kohezinin değişimi. Anlamlılık, Wilcoxon testi ile belirlenmiştir (Wang vd., 2023).



Şekil-3: Çalışmalarda elde edilen bulgular. ZBTB faktörleri Kohezin ile etkileşir. (A) ZBTB protein ChIP-MS analizinde, HEK293T hücrelerinde SMC kompleksi için proteomik tespit ısı haritası ile gösterilmiştir. (B) ZBTB-GFP HEK293T hücrelerinde ZBTB-GFP ve Kohezin (SMC1) etkileşimleri, Western blotting ile incelenmiştir. (C) ZBTB, Kohezin ve CTCF'nin birleşik zirvelerindeki yerleşimi gösteren ısı haritası. (D) Aktif gen promotörlerinde ZBTB ve Kohezin arasındaki korelasyonları gösteren eğriler. (E) USPL1 lokusunda ZBTB21, ZBTB7B, ZBTB35, ZBTB7A, ZBTB11, GFP kontrolü ve girdi arasındaki birlikte lokalizasyonu gösteren ChIP-seq anlık görüntüleri. (F) ZBTB zirveleri ve Kohezin zirvelerindeki sinyalleri gösteren meta-gen analizi (Wang vd., 2023).

Bu proje önerisinde, Wang vd. (2023) çalışması ve veri setinden esinlenilerek, ZBTB ve Kohezin etkileşimlerinin hücredeki 3D kromatin organizasyonu üzerindeki etkileri istatistiksel analizler, zaman serisi modelleri ve lineer modelleme yöntemleriyle incelenecektir. Bu analizler sayesinde, ZBTB faktörlerinin Kohezin ile etkileşerek kromatinin üç boyutlu yapısında meydana getirdiği değişiklikler ve bu değişikliklerin gen ekspresyonu ile hücresel süreçlere etkisi anlaşılacaktır. Ayrıca, lineer modelleme kullanılarak, bu etkileşimlerin genom üzerindeki etkilerinin niceliksel olarak değerlendirilmesi sağlanacak ve kromatin yapısını ve gen ekspresyonunu etkileyen faktörler incelenecektir. Bu açıdan bakıldığında, Wang vd. (2023) çalışmasında kullanılan yöntemler daha gelişmiş ve karmaşıkken, bizim yaklaşımımız veri analizini daha erişilebilir kılmayı amaçlayan basit ve anlaşılabilir yöntemlere dayanmaktadır. Bu proje çalışmasında kullanılacak olan veriler, GEO veri tabanında GSE184272 kodu ile mevcuttur.

Kullanılacak istatistiksel yöntemler, proteinlerin DNA üzerindeki bağlanma noktalarını belirlemenin yanı sıra, ZBTB-Kohezin etkileşimlerinin genom üzerinde nasıl dağıldığı ve bu etkileşimlerin zamanla nasıl değiştiği

2209/A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

konusunda bilgi verecektir. Zaman serisi analizleri, proteinlerin geçici olarak ortadan kaldırılması veya aktif hale getirilmesinin kromatin yapısındaki değişimlerle ve genetik düzenlemeyle nasıl bir ilişki içinde olduğu gözlemlenebilecektir. Lineer modelleme ise, bu etkileşimlerin kromatin yapısı ve gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini nicel olarak değerlendirme imkânı sağlayacaktır.

Bu analizler sayesinde, ZBTB ve Kohezin etkileşimlerinin hücredeki genetik ağlar ve düzenleyici mekanizmalar üzerindeki rolü ortaya konacaktır. Ayrıca, bu etkileşimlerin bozulmasının genetik hastalıklar veya kanser gibi sağlık sorunlarının gelişimindeki potansiyel etkileri daha iyi anlaşılabilir.

Araştırma Önerisinin Özgün Değeri:

Bu çalışmanın özgün değeri, ZBTB ve Kohezin etkileşimlerinin hücresel 3D kromatin organizasyonu üzerindeki etkilerini anlamak için istatistiksel analizler ve zaman serisi modelleri kullanılarak kapsamlı ve erişilebilir bir veri analiz yöntemi sunulmasıdır. Literatürde, 3D kromatin organizasyonunu anlamaya yönelik genellikle karmaşık biyoinformatik ve modelleme teknikleri kullanılmaktadır. Ancak, bu çalışmada, Python dili ile uygulanan veri işleme, korelasyon analizleri ve zaman serisi modelleri gibi anlaşılır ve yeniden üretilebilir yöntemler ile ZBTB ve Kohezin etkileşimleri üzerindeki analizler sadeleştirilmiştir. Bu yaklaşım, hücresel gen düzenleme süreçlerine dair temel bilgilerin geniş bir araştırmacı kitlesi tarafından daha erişilebilir hale getirilmesini amaçlamaktadır.

Önerilen çalışma, ZBTB ve Kohezin proteininin kromatin yapısındaki etkileşimlerini doğrusal regresyon modelleri ve korelasyon analizleri aracılığıyla inceleyerek literatüre önemli bir kavramsal katkı sağlamaktadır. Bu yöntemler sayesinde ZBTB-Kohezin etkileşimlerinin kromatin üzerindeki bağlanma yoğunlukları ile gen ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişkiler ortaya konulacaktır. Alkolizm veya kanser gibi genetik hastalıkların anlaşılmasında ZBTB-Kohezin etkileşimlerinin hücreye özel işlevsel farklılıkları analiz edilerek 3D kromatin organizasyonuna dair mevcut çalışmalara yeni bir bakış açısı sunulacaktır. Bu çalışma, aynı zamanda, hücresel kromatin organizasyonuna yönelik nörolojik ya da genetik hastalıkların anlaşılmasında sadeleştirilmiş analiz yöntemleri ile katkı sağlayarak, araştırmacılara metodolojik bir örnek teşkil etmeyi hedeflemektedir.

Ayrıca, kök hücreler gibi farklı hücre modellerinde ZBTB-Kohezin etkileşimlerinin araştırılması, bu proteinlerin hücre farklılaşması ve işlevi üzerindeki potansiyel etkilerini anlamaya yönelik yeni bir metodolojik çerçeve sunarak hücresel biyoloji alanında önemli bir katkı sağlayacaktır.

Araştırma Sorusu: ZBTB21 ve ZBTB7B gibi ZBTB transkripsiyon faktörleri, Kohezin'in kromatin üzerindeki bağlanma dinamiklerini ve 3D kromatin organizasyonunu nasıl etkiler?

Hipotez: ZBTB21 ve ZBTB7B gibi ZBTB transkripsiyon faktörlerinin, Kohezin'in kromatin bağlanmasını destekleyerek 3D kromatin yapısını düzenlediği ve gen ekspresyonunu arasında anlamlı düzeyde ilişkiler bulunduğu öngörülmektedir. Bu etkileşimin, temel istatistiksel analizlerle tespit edilebilir ve kromatin organizasyonunun düzenlenmesine yönelik daha ileri çalışmalara rehberlik edebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma, sürdürülebilir kalkınma hedeflerinden "Sağlıklı ve kaliteli yaşamı her yaşta güvence altına almak" ile yakından ilişkilidir. Genetik materyalin üç boyutlu (3D) organizasyonu, hücre içinde genlerin doğru zaman ve yerlerde aktive edilmesi veya baskılanması için kritik bir mekanizma sunar. Kohezin ve ZBTB transkripsiyon faktörleri gibi proteinlerin bu organizasyonda önemli roller oynadığı bilinmektedir. Ancak, bu proteinlerin nasıl etkileşime girerek gen düzenleyici ağları oluşturduğu ve hücrelerin normal işlevlerini nasıl sürdürdükleri konusundaki bilgilerimiz sınırlıdır. Çalışmanın bulguları, genetik materyalin 3D organizasyonundaki düzensizliklerin gen ekspresyonu üzerinde oluşturabileceği etkileri anlamamıza katkı sağlayacaktır. Bu durum, genetik hastalıklar, nörolojik bozukluklar ve kanser gibi çeşitli sağlık sorunlarında gen düzenleyici mekanizmaların nasıl bozulduğunu anlamak için kritik bir bilgi sunabilir. Kohezin ve ZBTB faktörlerinin rollerinin anlaşılması, genetik hastalıklar ve kanser gibi karmaşık hastalıkların tedavisine yönelik yeni moleküler hedeflerin belirlenmesine ve bireylerin sağlıklı yaşamlarının güvence altına alınmasına katkı sağlayacak potansiyele sahiptir.

1.2. Amaç ve Hedefler

Araştırma önerisinin amacı ve hedefleri açık, ölçülebilir, gerçekçi ve araştırma süresince ulaşılabilir nitelikte olacak şekilde yazılır.

Amaç: ZBTB transkripsiyon faktörlerinin Kohezin kompleksi ile etkileşimlerinin hücredeki kromatin yapısının düzenlenmesindeki rollerini incelemektir. Bu kapsamda özellikle ZBTB21 ve ZBTB7B faktörlerinin Kohezin'in kromatine bağlanma yoğunluğu ve bağlanma bölgeleri üzerindeki etkileri araştırılacaktır.

2209/A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI
ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

Hedefler:

1. İstatistiksel analizler ve zaman serisi modelleri kullanarak, ZBTB faktörlerinin Kohezin ile etkileşimi sonucu kromatinin üç boyutlu yapısında meydana gelen değişiklikleri belirlemek.
2. Lineer modelleme yöntemiyle, ZBTB ve Kohezin etkileşimlerinin genom üzerindeki etkilerini niceliksel olarak değerlendirerek, kromatin yapısını ve gen ekspresyonunu etkileyen faktörleri belirlemek.
3. Sürdürülebilir gelişim bağlamında sağlıklı ve kaliteli yaşam için sürdürülebilir biyoteknolojik çözümler ve genetik düzenleme alanlarında potansiyel uygulamalara katkı sağlamak. Bu bağlamda, kök hücreler gibi model sistemler kullanılarak, gen düzenleme mekanizmalarının farklılaşma ve hücre yenilenme süreçlerindeki rolü anlaşılabilir. Elde edilen bulgular, kök hücrelerin tedavi ve rejeneratif tıp alanlarındaki potansiyel kullanımını destekleyecek biyoteknolojik çözümler ve genetik düzenleme stratejileri geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Bu da uzun vadede sürdürülebilir ve yenilikçi sağlık çözümlerine önemli bir zemin oluşturacaktır.
4. Bu proje, ülkemizde disiplinler arası çalışmaları teşvik ederek, öğrenciler, mühendisler ve akademisyenler için yenilikçi araştırmalara yön verecek bir odak noktası olmayı amaçlamaktadır. Araştırma bulguları, akademik çalışmalarını derinleştirmek, farklı mühendislik alanlarına uygulama alanları sağlamak ve özellikle proje yürütücüsü ve proje araştırmacısının akademik gelişimine katkı sağlayarak lisansüstü çalışmalarına temel oluşturacaktır. Bu projenin gelecekte yapılacak biyoinformatik çalışmalarına ışık tutması hedeflenmektedir.

Bu amaç ve hedefler doğrultusunda, proje ZBTB transkripsiyon faktörlerinin Kohezin ile etkileşimleri yoluyla kromatin organizasyonundaki rollerini açıklığa kavuşturmayı hedeflemekte ve böylece hücre gen düzenleme mekanizmalarına dair yeni bilgiler sunmayı amaçlamaktadır.

2. YÖNTEM

Araştırma önerisinde uygulanacak yöntem ve araştırma teknikleri (veri toplama araçları ve analiz yöntemleri dahil) ilgili literatüre atıf yapılarak açıklanır. Yöntem ve tekniklerin çalışmada öngörülen amaç ve hedeflere ulaşmaya elverişli olduğu ortaya konulur.

Yöntem bölümünün araştırmanın tasarımı, bağımlı ve bağımsız değişkenleri ve istatistiksel yöntemleri kapsamı gerekir. Araştırma önerisinde herhangi bir ön çalışma veya fizibilite yapıldıysa bunların sunulması beklenir. Araştırma önerisinde sunulan yöntemlerin iş paketleri ile ilişkilendirilmesi gerekir.

Bu çalışmada, Kohezin proteini ile ZBTB ailesinden transkripsiyon faktörlerinin kromatin organizasyonu üzerindeki etkileşimlerinin analizi amaçlanmaktadır. Analizler, gen ekspresyon düzeyleri ve kromatin organizasyonunun üç boyutlu yapısı üzerine etki eden temel dinamikleri anlamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılacak veri setleri, biyoinformatik analizler ile gen ekspresyon düzeyleri, protein bağlanma yoğunlukları ve kromatin yapısının zaman serisi verilerini kapsamaktadır. Bu bölümde veri hazırlama süreci, değişkenler, analiz teknikleri ve literatürdeki benzer yöntemlere yapılan atıflar sunulmaktadır.

Veri Seti

Bu projede kullanılacak veri seti, daha önce Wang ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında kullanılan GEO veri tabanından alınmıştır. Çalışmada ZBTB21 ve ZBTB7B gibi ZBTB transkripsiyon faktörleri ile Kohezin kompleksinin kromatin üzerindeki bağlanma noktaları ve zaman içindeki değişimleri incelenmiştir. ZBTB ve Kohezin etkileşimlerini içeren bu veri seti, 3D kromatin yapısındaki dinamikleri ve proteinlerin bağlanma yoğunluklarını ölçmek için uygun bir kaynak sağlamaktadır. Veri setinde çeşitli zaman dilimlerinde farklı kromatin bölgelerindeki Kohezin ve ZBTB proteinlerinin bağlanma yoğunlukları yer almakta ve gen ekspresyonuna etkileri gözlemlenmektedir.

Bu çalışmada kullanılan veri seti, Kohezin ve ZBTB21 gibi transkripsiyon faktörlerinin kromatin organizasyonuna etkilerini anlamak için çok yönlü biyolojik veri toplama teknikleriyle oluşturulmuştur. Veri seti şu bileşenlerden oluşmaktadır:

1. **ChIP-Seq Verileri:** Bu veriler, Kohezin ve ZBTB21'in kromatin üzerindeki bağlanma bölgelerini ve bu bağlanmaların yoğunluğunu göstermektedir. ChIP-Seq ile Kohezin ve ZBTB proteinlerinin spesifik DNA bölgelerine nasıl bağlandığı ve bu bağlanmaların hücredeki gen düzenleyici işlevlerle nasıl ilişkili olduğu belirlenmektedir.
2. **Kütle Spektrometrisi (MS) Verileri:** ZBTB ve Kohezin kompleksinde yer alan diğer proteinler tespit

edilmiştir. ChIP-MS kullanılarak elde edilen bu veri, ZBTB21 ve Kohezin ile etkileşen diğer proteinleri ve bu proteinlerin hücresel işlevlerinin anlaşılmasını sağlamaktadır.

3. **BAT-HiC Verileri:** DNA bölgeleri arasındaki üç boyutlu etkileşimleri analiz etmek için BAT-HiC tekniği kullanılmıştır. Bu yöntem, kromatinin belirli bölgelerinin hücre çekirdeğinde birbirine nasıl yaklaştığını ve böylece gen ekspresyonunu nasıl etkilediğini anlamak için gereklidir.
4. **4C-Seq Verileri:** Bu veriler, spesifik gen bölgelerinin (örneğin, ZBTB21 tarafından düzenlenen bölgeler) diğer DNA bölgeleri ile nasıl etkileşimde bulunduğunu göstermektedir. Bu, belirli bir genin hücre içinde diğer gen bölgeleriyle olan konum ilişkilerini anlamak için kullanılmaktadır.
5. **RNA-Seq Verileri:** ZBTB21 eksikliği durumunda gen ekspresyon düzeylerindeki değişiklikleri belirlemek için RNA-Seq verileri kullanılmıştır. Bu veri, hangi genlerin aktive edildiğini veya baskılandığını göstererek ZBTB21'in düzenleyici işlevini ortaya koymaktadır.

Burada ChIP-Seq ve BAT-HiC verileri bağlanma ve konum bilgilerini sağlarken, RNA-Seq verileri düzenleyici etkiyi, 4C-Seq verileri ise deneyde belirli etkileşimleri görselleştirmektedir.

Analiz Adımları ve İş Paketleri

İş Paketi 1 (İP1) – Veri Hazırlama ve Temizleme: İlk olarak, veri seti Python programlama dilinde analiz edilebilir hale getirilecektir. ZBTB ve Kohezin etkileşimlerine dair veriler, her bir gen bölgesinde bağlanma yoğunluklarını içerdiğinden, bu bilgileri organize edip analiz edilecek bir formata dönüştürülecektir. Eksik veya hatalı kayıtlar ayıklanacak ve analiz dışında tutulacaktır.

İş Paketi 2 (İP2) – Bağlanma Yoğunluğu ve Korelasyon Analizi: Kohezin ve ZBTB proteinlerinin kromatin üzerindeki bağlanma yoğunlukları ile gen ekspresyon seviyeleri arasında korelasyon analizleri yapılacaktır. Her bir gen bölgesi için ortalama bağlanma yoğunlukları ve bağlanma sürekliliği hesaplanacaktır. Kohezin'in kromatin üzerindeki bağlanma özellikleri ile ZBTB21 ve ZBTB7B'nin bağlanma yoğunlukları arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenecektir. Bu analiz, verileri ilişkilendirmek ve Kohezin-ZBTB etkileşimlerini istatistiksel olarak doğrulamak için korelasyon katsayıları kullanarak yapılacaktır.

Öncelikle, gen bölgelerindeki bağlanma yoğunlukları hazırlanır. Bu yoğunluklar, ChIP-Seq veya benzer deneylerden elde edilen okunma yoğunluklarına (peak yoğunlukları) dayalıdır. Her bir gen bölgesi için ortalama bağlanma yoğunluğu hesaplanacaktır. Örneğin, belirli bir genin bağlanma yoğunluğu y_i ise, ortalama bağlanma yoğunluğu \bar{y} şu şekilde hesaplanabilir:

$$\bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i$$

Burada N , gen bölgesi üzerinde belirlenen bağlanma noktalarının sayısını göstermektedir.

Korelasyon analizi, Kohezin'in bağlanma özellikleri ile ZBTB proteinlerinin bağlanma yoğunlukları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılır. Bu analizde Pearson korelasyon katsayısı kullanılacaktır. Pearson korelasyon katsayısı, iki değişken arasındaki doğrusal ilişkiyi gösterir ve r ile ifade edilir. Kohezin bağlanma yoğunluğu X ve ZBTB bağlanma yoğunluğu Y olarak alındığında, r şu formüle göre hesaplanır:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^N (Y_i - \bar{Y})^2}}$$

Burada:

- X_i : Kohezin bağlanma yoğunluğu değerleri
- Y_i : ZBTB proteinlerinin bağlanma yoğunluğu değerleri
- \bar{X} ve \bar{Y} : Sırasıyla X ve Y için ortalama değerleri ifade etmektedir.
-

Python'da, bu analiz *pandas* ve *scipy.stats* gibi kütüphanelerle gerçekleştirilebilmektedir. Analiz sonuçlarında elde edilen r değerleri ve p değerlerine göre sonuçlar yorumlanır:

- **r değeri** -1 ve +1 arasında olup, +1'e yakın değerler pozitif korelasyon, -1'e yakın değerler negatif korelasyon olduğunu göstermektedir
- **p -değeri** ise korelasyonun anlamlı olup olmadığını belirler. $p < 0.05$ değeri, korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

2209/A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI
ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

Bu analiz, ZBTB21 ve ZBTB7B'nin Kohezin üzerindeki düzenleyici etkisini incelemek için kullanılacak olup, korelasyon analizinin sonuçlarına göre bağlanma yoğunlukları arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına karar verilecektir.

İş Paketi 3 (İP3) – İstatistiksel Testler: Bu iş paketinde, ZBTB21 ve ZBTB7B transkripsiyon faktörlerinin Kohezin bağlanma yoğunlukları ile gen ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemek için istatistiksel testler yapılacaktır. Bu testler, transkripsiyon faktörlerinin bağlandıkları kromatin bölgelerinde gen ekspresyonu üzerinde anlamlı bir etkisinin olup olmadığını belirlememize olanak tanır. Bu süreçte, t-testi ve ANOVA gibi istatistiksel analiz yöntemleri kullanılacaktır.

Analizde kullanılan veriler, her bir kromatin bölgesi için şu değişkenleri içerecektir:

- **Bağımsız Değişkenler:** Kohezin ve ZBTB proteinlerinin bağlanma yoğunlukları.
- **Bağımlı Değişken:** Gen ekspresyon seviyeleri.
-

Bu değişkenlere dayalı olarak hipotezler şu şekilde formüle edilir:

- **Null hipotez (H0):** ZBTB ve Kohezin bağlanma yoğunluklarının gen ekspresyonu üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.
- **Alternatif hipotez (H1):** ZBTB ve Kohezin bağlanma yoğunluklarının gen ekspresyonu üzerinde anlamlı bir etkisi vardır.

t-Testi, iki grup arasında ortalama bir fark olup olmadığını test etmek için kullanılır. Bu analizde, ZBTB veya Kohezin bağlanma yoğunluğunun yüksek ve düşük olduğu durumlar karşılaştırılarak gen ekspresyon seviyelerinde anlamlı bir fark olup olmadığı değerlendirilir.

Örneğin:

- **Yüksek bağlanma yoğunluğu:** ZBTB ve Kohezin bağlanma yoğunluğu belirli bir eşik değerin üzerinde olan kromatin bölgeleri.
- **Düşük bağlanma yoğunluğu:** ZBTB ve Kohezin bağlanma yoğunluğu belirli bir eşik değerin altında olan kromatin bölgeleri.

1. t-testi

Bu iki gruptaki gen ekspresyon düzeylerini karşılaştırmak için iki örneklemlili t-testi yapılabilir. t-değeri ve p-değeri hesaplanarak, iki grup arasında anlamlı bir fark olup olmadığı belirlenir.

t-testi formülü şu şekildedir:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

Burada:

- \bar{X}_1 ve \bar{X}_2 : Yüksek ve düşük bağlanma yoğunluğu gruplarının ortalama gen ekspresyon değerlerini,
- s_1 ve s_2 : İki grubun varyanslarını,
- n_1 ve n_2 : İki grubun örneklem büyüklüklerini ifade etmektedir.

2. Anova Testi

ANOVA, birden fazla grubun ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek için kullanılır. Bu analiz, farklı bağlanma yoğunluklarına sahip gruplar arasında gen ekspresyon seviyelerinin farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için uygundur.

Örneğin:

- **Grup 1:** Çok düşük bağlanma yoğunluğu (eşik değerin altında).
- **Grup 2:** Orta düzeyde bağlanma yoğunluğu.
- **Grup 3:** Çok yüksek bağlanma yoğunluğu (eşik değerin üzerinde).

ANOVA testi, gruplar arasındaki farkı test etmek için F-değerini hesaplar:

2209/A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI
ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

$$F = \frac{\text{Gruplar arası Varyans}}{\text{Gruplar içi Varyans}}$$

Elde edilen F-değeri ve p-değeri, gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığını gösterir. Eğer $p < 0.05$ ise, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu kabul edilir ve gen ekspresyonu üzerinde bağlanma yoğunluğunun etkili olduğu sonucuna varılır.

Python'da bu analizleri yapmak için *scipy.stats* ve *statsmodels* kütüphaneleri kullanılabilir.

Bu analizlerde elde edilen p-değerleri şu şekilde yorumlanabilir:

- **t-Testi Sonuçları:** Eğer t-testi p-değeri $p < 0.05$ ise, ZBTB veya Kohezin bağlanma yoğunluğunun yüksek ve düşük olduğu gruplar arasında gen ekspresyon seviyelerinde anlamlı bir fark vardır.
- **ANOVA Sonuçları:** ANOVA testi sonucunda $p < 0.05$ ise, bağlanma yoğunluğu gruplarına göre gen ekspresyon seviyelerinde anlamlı bir farklılık olduğu kabul edilir.

Bu analizler, ZBTB ve Kohezin'in bağlandıkları bölgelerde gen ekspresyonunu düzenleme kapasitelerini anlamamıza yardımcı olur ve gen düzenleyici işlevleri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır.

İş Paketi 4 (İP4) – Zaman Serisi Analizi ve Doğrusal Regresyon Modeli: Kohezin ve ZBTB proteinlerinin kromatin üzerindeki bağlanma yoğunluklarının zamansal değişimlerini değerlendirmek için zaman serisi analizleri gerçekleştirilecektir. Kohezin'in belirli gen bölgelerindeki bağlanma yoğunlukları ile ZBTB transkripsiyon faktörlerinin bağlanma zamanlaması arasındaki dinamikleri incelemek amacıyla basit doğrusal regresyon modelleri kullanılacaktır. Bu modeller ile zaman içindeki bağlanma değişimlerinin, hücrel gen ekspresyonuna etkisi değerlendirilecektir.

Bu analizde kullanılan veri yapısı zaman serisine dayalı olup, her bir zaman noktasında ölçülen bağlanma yoğunluklarını içerir:

- **Bağımsız Değişken (X):** Zamana göre ölçülen Kohezin ve ZBTB proteinlerinin kromatin üzerindeki bağlanma yoğunluklarıdır.
- **Bağımlı Değişken (Y):** Aynı zaman diliminde ölçülen gen ekspresyon seviyeleridir.

Zaman serisi analizlerinde, verinin her bir zaman noktasında tutarlı bir sıralamaya sahip olması gerekir. Bu nedenle, ölçümler düzenli aralıklarla yapılmış ve zamana bağlı olarak sıralanmış olmalıdır.

Zaman serisi analizi ile Kohezin ve ZBTB proteinlerinin bağlanma yoğunluklarının zamana göre nasıl değiştiği incelenecektir. Zaman serisi verilerinde genel eğilim ve rastgele değişimler gibi özellikler analiz edilerek, belirli bir düzen olup olmadığı belirlenecektir.

Örneğin, zaman serisi verilerinde Kohezin bağlanma yoğunluğunun günün belirli saatlerinde artış gösterdiğini veya haftalık olarak farklılık gösterdiğini saptamak mümkündür. Bu tür değişimlerin incelenmesi, gen ekspresyonundaki dalgalanmaların anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Zaman içinde Kohezin ve ZBTB bağlanma yoğunluklarının nasıl değiştiğini görselleştiren grafikler elde edilerek, gözlenen artış ve azalışlar değerlendirilerek bağlanma yoğunlukları yorumlanacaktır.

Zaman serisi analizinden elde edilen bilgileri kullanarak, belirli bağlanma yoğunlukları ve gen ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişkiyi doğrusal regresyon modeli ile inceleyebiliriz. Bu model, bağımsız değişken olarak Kohezin veya ZBTB bağlanma yoğunluğunu, bağımlı değişken olarak ise gen ekspresyon seviyesini almaktadır.

Bir doğrusal regresyon modeli, genellikle aşağıdaki formülle ifade edilmektedir:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon.$$

Burada;

Y: Bağımlı değişkeni,

X: Bağımsız değişkeni,

2209/A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI
ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

β_0 : Regresyon denkleminin kesişim noktasını,

β_1 : Regresyon katsayısı, yani X değişkeninin Y üzerindeki etkisini,

ε : Hata terimi olup gözlemler arasındaki sapmaları temsil etmektedir.

Analiz sonucunda elde edilen β_1 katsayısı, Kohezin bağlanma yoğunluğunun gen ekspresyonu üzerindeki etkisini nümerik olarak sunacaktır.

Doğrusal regresyon sonuçlarında elde edilen β_1 ve p –değerleri şu şekilde yorumlanabilir:

- **β_1 Katsayısı:** Pozitif bir değer, Kohezin bağlanma yoğunluğunun arttıkça gen ekspresyon seviyesinin de arttığını gösterir. Negatif bir değer ise bağlanma yoğunluğu arttıkça gen ekspresyon seviyesinin azaldığını ifade eder.
- **p –Değeri:** $p < 0.05$ ise sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır, yani Kohezin bağlanma yoğunluğunun gen ekspresyonu üzerinde belirgin bir etkisi olduğu kabul edilir.

Bu analiz, Kohezin ve ZBTB proteinlerinin kromatin üzerindeki bağlanma yoğunluklarının zaman içinde değişimlerinin gen ekspresyonunu nasıl etkilediğine dair önemli ipuçları sağlayacak ve bu değişimlerin hücresel süreçlerle ilişkisini anlamamıza yardımcı olacaktır.

İş Paketi 5 (İP5) – Sonuçların Değerlendirilmesi: Tüm analizlerden elde edilen sonuçlar, Kohezin ve ZBTB proteinlerinin kromatin üzerindeki etkileşimlerinin gen ekspresyonu üzerindeki düzenleyici etkilerini anlamamıza yardımcı olacaktır. Bağlanma yoğunlukları, korelasyon katsayıları ve regresyon modelleme sonuçları literatürdeki bulgularla karşılaştırılarak, Kohezin-ZBTB etkileşimlerinin biyolojik işlevleri üzerindeki etkileri tartışılacaktır.

Bu yöntemler ve analizler, Kohezin ve ZBTB transkripsiyon faktörlerinin kromatin üzerindeki bağlanma dinamiklerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini incelemek için pratik ve erişilebilir bir yaklaşım sunmaktadır. Bu yaklaşım, literatürde kromatin organizasyonuna yönelik yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olup, genetik düzenleme süreçlerini anlamak için kullanılan istatistiksel modelleme ve zaman serisi analizlerine dayanmaktadır. Kromatin yapısı ve protein etkileşimlerinin gen ekspresyonuna etkilerini inceleyen çalışmalarda kullanılan analiz yöntemleri hakkında daha fazla bilgi için (Rao ve ark., (2014); Bonev ve Cavalli, (2016); Weintraub, (2017); Rowley ve Corces, (2018); Cai ve ark., (20219) kaynaklarına başvurulabilir.

3 PROJE YÖNETİMİ

3.1 İş- Zaman Çizelgesi

Araştırma önerisinde yer alacak başlıca iş paketleri ve hedefleri, her bir iş paketinin hangi sürede gerçekleştirileceği, başarı ölçütü ve araştırmanın başarısına katkısı “İş-Zaman Çizelgesi” doldurularak verilir. Literatür taraması, gelişme ve sonuç raporu hazırlama aşamaları, araştırma sonuçlarının paylaşımı, makale yazımı ve malzeme alımı ayrı birer iş paketi olarak gösterilmemelidir.

Başarı ölçütü olarak her bir iş paketinin hangi kriterleri sağladığında başarılı sayılacağı açıklanır. Başarı ölçütü, ölçülebilir ve izlenebilir nitelikte olacak şekilde nicel veya nitel ölçütlerle (ifade, sayı, yüzde, vb.) belirtilir.

İŞ-ZAMAN ÇİZELGESİ (*)

İP No	İş Paketlerinin Adı ve Hedefleri	Kim(ler) Tarafından Gerçekleştirileceği	Zaman Aralığı (1-12 Ay)	Başarı Ölçütü ve Projenin Başarısına Katkısı
1	Veri Hazırlama ve Temizleme	Yürütücü ve Araştırmacı	1 ay	Başarı Ölçütü: Veri setlerinin eksiksiz ve analiz edilebilir formatta hazırlanması. Katkısı: Projenin sonraki aşamalarında güvenilir ve temiz veri kullanılarak, analiz sonuçlarının doğruluğunu ve geçerliliğini sağlar.
2	Bağlanma Yoğunluğu ve Korelasyon Analizi	Danışman, Yürütücü ve Araştırmacı	3 ay	Başarı Ölçütü: Kohezin ve ZBTB bağlanma yoğunlukları ile gen ekspresyonu arasındaki korelasyonun belirlenmesi ve anlamlı ilişkilerin ortaya çıkarılması. Katkısı: Projenin hipotezini destekleyen ilk bulguların elde edilmesi, analiz sürecinin yönünü belirler ve projenin bilimsel katkısını artırır.
3	İstatistiksel Testler	Danışman, Yürütücü ve Araştırmacı	3 ay	Başarı Ölçütü: Bağlanma yoğunluklarının gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini anlamak için t-testi ve ANOVA sonuçlarının elde edilmesi ve anlamlı farkların tespiti. Katkısı: ZBTB ve Kohezin proteinlerinin gen düzenleyici rollerini doğrulayan istatistiksel kanıtlar sunar, hipotezin sağlam bir şekilde test edilmesini sağlar.
4	Zaman Serisi Analizi ve Doğrusal Regresyon Modeli	Danışman, Yürütücü ve Araştırmacı	3 ay	Başarı Ölçütü: Zaman serisi analizi ve regresyon modelleri ile bağlanma yoğunluklarının zamansal değişimleri ve gen ekspresyonuna etkilerinin ortaya konulması. Katkısı: Projenin ana hedefi olan proteinlerin zamansal bağlanma dinamiklerinin anlaşılması sağlanır, gen düzenleme süreçlerine dair yeni bulgular elde edilir.

2209/A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

5	Sonuçların Değerlendirilmesi	Danışman, Yürütücü ve Araştırmacı	2 ay	Başarı Ölçütü: Tüm analizlerin sonuçlarının kapsamlı bir rapor halinde sunulması ve elde edilen verilerin değerlendirilmesi. Katkısı: Projenin genel bulgularının net bir şekilde özetlenmesi, bilimsel katkıların vurgulanması ve gelecekteki araştırmalara yol göstermesi sağlanır.
---	-------------------------------------	-----------------------------------	------	--

(*) Çizelgedeki satırlar ve sütunlar gerektiği kadar genişletilebilir ve çoğaltılabilir.

2209/A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI
ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

3.2 Risk Yönetimi

Araştırmanın başarısını olumsuz yönde etkileyebilecek riskler ve bu risklerle karşılaşıldığında araştırmanın başarıyla yürütülmesini sağlamak için alınacak tedbirler (B Planı) ilgili iş paketleri belirtilerek ana hatlarıyla aşağıdaki Risk Yönetimi Tablosu'nda ifade edilir. B planlarının uygulanması araştırmanın temel hedeflerinden sapmaya yol açmamalıdır.

RİSK YÖNETİMİ TABLOSU*

İP No	En Önemli Riskler	Risk Yönetimi (B Planı)
1	Veri Temizleme ve Hazırlık Aşamasında Eksik veya Hatalı Veri Bulunması	Eksik veya sıfır değerli veriler varsa, bu veriler analiz dışında tutulacaktır. Verinin temizlenmesi sürecinde her kanal ve deneme için kapsamlı kontrol yapılacaktır. Gerekirse literatürde kullanılan veri tamamlama yöntemleri uygulanarak eksiklikler giderilecektir.
2	Doğrusal Regresyon Modelinde Yeterli Tahmin Performansının Sağlanamaması	Bağımsız değişkenler doğrusal olmayan ilişkiler sergiliyorsa veya bağımlı değişken sınıflandırma gerektiriyorsa, doğrusal regresyon dışında lojistik regresyon gibi sınıflandırma modelleri de alternatif bir yöntem olarak değerlendirilecektir. Ayrıca etkin bir model bulmak amacıyla yapay zeka algoritmalarından da yararlanılabilir.

(*) Tablodaki satırlar gerektiği kadar genişletilebilir ve çoğaltılabilir.

3.3. Araştırma Olanakları

Bu bölümde projenin yürütüleceği kurum ve kuruluşlarda var olan ve projede kullanılacak olan altyapı/ekipman (laboratuvar, araç, makine-teçhizat, vb.) olanakları belirtilir.

ARAŞTIRMA OLANAKLARI TABLOSU (*)

Kuruluştaki Bulunan Altyapı/Ekipman Türü, Modeli (Laboratuvar, Araç, Makine-Teçhizat, vb.)	Projede Kullanım Amacı

(*) Tablodaki satırlar gerektiği kadar genişletilebilir ve çoğaltılabilir.

4. YAYGIN ETKİ

Önerilen çalışma başarıyla gerçekleştirildiği takdirde araştırmadan elde edilmesi öngörülen ve beklenen yaygın etkilerin neler olabileceği, diğer bir ifadeyle yapılan araştırmadan ne gibi çıktı, sonuç ve etkilerin elde edileceği aşağıdaki tabloda verilir.

ARAŞTIRMA ÖNERİSİNDEN BEKLENEN YAYGIN ETKİ TABLOSU

Yaygın Etki Türleri	Önerilen Araştırmadan Beklenen Çıktı, Sonuç ve Etkiler
Bilimsel/Akademik (Makale, Bildiri, Kitap Bölümü, Kitap)	Önerilen araştırmadan faydalanılarak yapılacak çalışmalar ile uluslararası konferans sunumları ve indeksli dergilerde makale yayınlanması planlanmaktadır.

2209/A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI
ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

Ekonomik/Ticari/Sosyal (Ürün, Prototip, Patent, Faydalı Model, Üretim İzni, Çeşit Tescilli, Spin-off/Start-up Şirket, Görsel/İşitsel Arşiv, Envanter/Veri Tabanı/Belgeleme Üretimi, Telif Konu Olan Eser, Medyada Yer Alma, Fuar, Proje Pazarı, Çalıştay, Eğitim vb. Bilimsel Etkinlik, Proje Sonuçlarını Kullanacak Kurum/Kuruluş, vb. diğer yaygın etkiler)	Bu araştırmanın sonuçları, biyoteknoloji ve genetik mühendisliği alanlarında uygulanabilir niteliktedir. Kromatin organizasyonu ve gen düzenlenmesine dair elde edilecek verilerin, biyomedikal ve sağlık teknolojilerinde verimliliği artırarak maliyetleri düşürmesi, ülke ekonomisine katkıda bulunması ve uluslararası projelere zemin hazırlaması hedeflenmektedir. Bu sayede genetik düzenleme ve hücrel süreçlerin iyileştirilmesi gibi alanlarda ekonomik, ticari ve sosyal faydalar sağlanabilecektir.
Araştırmacı Yetiştirilmesi ve Yeni Proje(ler) Oluşturma (Yüksek Lisans/Doktora Tezi, Ulusal/Uluslararası Yeni Proje)	Bu projede kromatin organizasyonuna yönelik geliştirilen modellerin, biyoteknoloji ve genetik mühendisliği başta olmak üzere farklı mühendislik alanlarına katkı sunması ve disiplinler arası projelere kapı açması hedeflenmektedir. Bu çalışmalarla, ülkemizin genetik araştırmalarda kendi teknolojisini üretebilmesine yönelik bir temel oluşturulması amaçlanmaktadır. Ayrıca proje yürütücüsü ve proje araştırmacısının akademik gelişimlerine katkı sağlayarak lisansüstü çalışmalarına temel oluşturacaktır.

5. BÜTÇE TALEP ÇİZELGESİ

Bütçe Türü	Talep Edilen Bütçe Miktarı (TL)	Talep Gerekçesi
Sarf Malzeme		
Makina/Teçhizat (Demirbaş)		
Hizmet Alımı		
Ulaşım	9000	Bu proje çalışmasından elde edilen sonuçların aşağıda belirtilen kongrelerde sunulması planlanmaktadır. Bu kongrelere ulaşımın sağlanması için bütçe gerekmektedir. 1. 18-19 Şubat 2025, tarihleri arasında Seul'de gerçekleştirilecek olan <i>International Conference on Mathematical Biology and Ecology</i> (https://www.iarfconference.com/conf/index.php?id=2738327) 2. 15-20 Haziran 2025, tarihleri arasında Bulgaristan'da gerçekleştirilecek olan <i>Mathematical Methods and Models in Biosciences (Biomath)</i> (https://biomath.bg/2025/) 3. 20-24 Temmuz 2025, tarihleri arasında UK'de gerçekleştirilecek olan <i>The annual international conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB)</i> (https://www.iscb.org/ismbecb2025/home)
TOPLAM	9000	

NOT: Bütçe talebiniz olması halinde hem bu tablonun hem de TÜBİTAK Yönetim Bilgi Sistemi (TYBS) başvuru ekranında karşınıza gelecek olan bütçe alanlarının doldurulması gerekmektedir. Yukarıdaki tabloda girilen bütçe kalemlerindeki rakamlar ile, TYBS başvuru ekranındaki rakamlar arasında farklılık olması halinde TYBS ekranındaki veriler dikkate alınır ve başvuru sonrasında değiştirilemez.

6. BELİRTMEK İSTEDİĞİNİZ DİĞER KONULAR

2209/A ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİ ARAŞTIRMA PROJELERİ DESTEĞİ PROGRAMI ARAŞTIRMA ÖNERİSİ FORMU

Sadece araştırma önerisinin değerlendirilmesine katkı sağlayabilecek bilgi/veri (grafik, tablo, vb.) eklenebilir.

7. EKLER

EK-1: KAYNAKLAR

- Bonev, B., & Cavalli, G. (2016). Organization and function of the 3D genome. *Nature Reviews Genetics*, 17(11), 661-678.
- Cai, Y., Zhang, Y., Loh, Y. E., Tng, J. Q., Lim, M. C., Cao, Z., & Ruan, Y. (2021). H3K27me3-rich genomic regions can function as silencers to repress gene expression via chromatin interactions. *Nature Communications*, 12(1), 1-14.
- Cai, Y., Zhang, Y., Loh, Y. E., Tng, J. Q., Lim, M. C., Cao, Z., ... & Ruan, Y. (2021). Chromatin Accessibility Dynamics Regulated by the Cohesin Complex and ZBTB Transcription Factors. *Nature Genetics*, 53(1), 1-12.
- Kaushal, A., Mohana, G., Dorier, J., Ozdemir, I., Omer, A., Cousin, P., Semenova, A., Taschner, M., Dergai, O., & Marzetta, F. (2021). CTCF loss has limited effects on global genome architecture in *Drosophila* despite critical regulatory functions. *Nature Communications*, 12, 1011.
- Liu, N., Lee, C. H., Swigut, T., & Wysocka, J. (2017). Enhancer connectivity and chromatin dynamics. *Cell*, 171(7), 1564-1578.e16.
- Ma, Q., Wang, L., Liu, C., & Zhang, L. (2014). ZBTB transcription factors: key regulators of immune cells and inflammation. *Cellular & Molecular Immunology*, 11(4), 394-400.
- Nasmyth, K., & Haering, C. H. (2009). Cohesin: its roles and mechanisms. *Annual Review of Genetics*, 43, 525-558.
- Nunez, P., & Srinivasan, R. (2006). *Electric fields of the brain: The neurophysics of EEG* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Phanstiel, D. H., Van Bortle, K., Spacek, D., Hess, G. T., Shamim, M. S., Machol, I., Love, M. I., Aiden, E. L., Bassik, M. C., & Snyder, M. P. (2017). Static and dynamic DNA loops form AP-1-bound activation hubs during macrophage development. *Molecular Cell*, 67, 1037-1048.
- Rao, S. S., Huntley, M. H., Durand, N. C., Stamenova, E. K., Bochkov, I. D., Robinson, J. T., ... & Aiden, E. L. (2014). A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping. *Cell*, 159(7), 1665-1680.
- Rowley, M. J., & Corces, V. G. (2018). Organizational principles of 3D genome architecture. *Nature Reviews Genetics*, 19(12), 789-800.
- Sanei, S. (2007). *Adaptive processing of brain signals*. John Wiley & Sons.
- Weintraub, A. S., Li, C. H., Zamudio, A. V., Sigova, A. A., Hannett, N. M., Day, D. S., ... & Young, R. A. (2017). YY1 is a structural regulator of enhancer-promoter loops. *Cell*, 171(7), 1573-1588.