**Omik Verilerin Bütünleşik Analiziyle İlaç Varlığındaki Aktif Düzenleyici Mekanizmaların Belirlenmesi**

Hilal Taymaz-Nikerel

Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul Bilgi Üniversitesi, 34060 Eyüpsultan, İstanbul, Türkiye

e-posta: hilal.nikerel@bilgi.edu.tr

İlaçların etki mekanizmalarının ortaya çıkarılması yeni hedefler saptanması ve yeni ilaç geliştirilmesi için önemlidir. Kemoterapi ilacı olarak kullanılan imatinibin tirozin kinaz enzimini inhibe ettiği ve doksorubisinin DNA ile interkalasyon yoluyla etkileşime girdiği önerilerine karşın, her iki ilacın etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Hücrelerin ilaca multi-omik yanıtının belirlenmesi ile ilacın yol açtığı değişiklikler ortaya çıkarılabilmektedir. Bu çalışmada, doksorubisin ve imatinibin uzun süreli etkileri, ökaryotik bir model organizma olan *Saccharomyces cerevisiae* maya hücrelerinde genom çapında transkriptom ve metabolik akı yanıtları ile araştırılmıştır. Kontrol ve ilaç varlığı arasındaki kat değişiminin karşılaştırmalı analizi ile düzenleme türleri – transkripsiyonel, metabolik veya post-transkripsiyonel – belirlenmiştir. İki farklı ilacın varlığında farklı şekilde ifade edilen ortak genler tanımlanmış; hücrelerin tepkisi ile ilişkili metabolik ağda indüklenen ve bastırılan yolaklar ayrıca sınıflandırılmıştır. Daha sonra, farklı şekilde ifade edilen bu ortak genler tarafından katalize edilen reaksiyonlardaki akılar, imatinib ve doksorubisinin ayrık özelliklerini belirlemek amacıyla karşılaştırılmıştır. Transkripsiyona karşı akı düzeyindeki zıt tepkilerin tespiti ile, kanser tedavisinde yeni hedefler öneren olası düzenleyici mekanizmalar gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** gen düzenlemesi; ilaç yanıtı; maya; sistem biyolojisi

 **Determination of Active Regulatory Mechanisms upon Drug Exposure Through Integrated Analysis of Omics Data**

Hilal Taymaz-Nikerel

Revealing mechanisms of action of drugs is important to identify new drug targets and to develop new drugs. Despite the suggestions that imatinib, used as a chemotherapy drug, inhibits the tyrosine kinase enzyme and doxorubicin interacts with DNA by intercalation, the exact mechanisms for both drugs are not exactly known. Assessment of the cellular multi-omic response to a drug, changes resulting from exposure to that drug can be found out. In this study, the long-term effects of doxorubicin and imatinib were investigated by genome-wide transcriptome and genome-wide flux responses in *Saccharomyces cerevisiae*, a eukaryotic model organism. Quantification of the fold change between control and drug exposure and comparative analysis of the signs of these changes, the types of regulation - transcriptional, metabolic, or post-transcriptional - were classified. Common differentially expressed genes in the presence of two different drugs were identified; the pathways induced and suppressed in the metabolic network were further categorized. The fluxes in reactions catalyzed by these differentially co-expressed genes were then compared to elucidate the unique properties of imatinib and doxorubicin. Potential regulatory mechanisms were demonstrated by the adverse response of a particular gene at flux to transcription, suggesting new drug targets in cancer therapy.

**Keywords:** drug response; gene regulation; systems biology; yeast