

# Tip 2 Diyabet'te Etkilenen Yolak Alt Ağlarını Bulmak İçin Yukarıdan Aşağıya İşleyen Bir Yaklaşım

## A Top-Down Approach for Finding Affected Pathway Subnetworks in Type 2 Diabetes

Miray UNLU YAZICI  
Yaşam ve Doğa Bilimleri Fakültesi  
Biyomühendislik  
Abdullah Gül Üniversitesi  
Kayseri, Türkiye  
miray.unlu@agu.edu.tr

Burcu BAKIR-GUNGOR  
Mühendislik Fakültesi  
Bilgisayar Mühendisliği  
Abdullah Gül Üniversitesi  
Kayseri, Türkiye  
burcu.gungor@agu.edu.tr

**Özetçe**— Diyabet (Diabetes Mellitus, DM), insülin üreten pankreas beta hücrelerindeki fonksiyon bozukluğu, insülin direnci veya insülinin işlevselliğinin bozulması ile meydana gelen bir tür metabolik bozukluktur. Diyabet vakalarının %90'ını oluşturan Tip 2 Diyabet (T2D) ise, çok faktörlü karmaşık bir hastalıktır. Son yıllarda, genom boyu ilişkilendirme (genome-wide association, GWA) analizleri ile, T2D riski ile ilişkili genetik varyantlar başarıyla tespit edilmiştir. Ancak, geleneksel GWA çalışmaları buzdüğünün görünen kısmındaki tek nükleotid polimorfizmlerine (SNPs) odaklanırken, bu çalışmalarda tespit edilememiş varyasyonların ortaya çıkarılması için, GWA çalışmaları sonrasında yeni analiz yöntemlerine ihtiyaç vardır. Önceki çalışmamızda, insan protein-protein etkileşim ağını, bilinen biyolojik yolları ve potansiyel SNP'leri beraber analiz ederek, hastalıkla ilişkili markör yolları belirleyen bir GWA çalışması sonrası analiz metodolojisi geliştirmiştik. Bu çalışmada, geliştirdiğimiz bu yöntemin üzerine farklı in-siliko yaklaşımları ekleyerek, T2D'de etkilenen protein alt ağlarına ilaveten, yolak alt ağlarını bulmayı ve sonuç olarak T2D ile ilişkili moleküler mekanizmaların aydınlatılmasını hedefledik. Geliştirdiğimiz bu yöntemle, 12.931 hasta ve 57.196 sağlıklı bireyi içeren T2D GWA çalışması meta analiz verisini analiz ettik. Burada sunduğumuz yaklaşım hem etkilenen yolağın önem derecesini hem de yolağın komşu yollarla topolojik ilişkisini temel alır. Yöntemimizin fonksiyonel zenginleştirme aşamasında, hipergeometrik test ile önemli yollar elde edilmiş ve gen-yolak matrisi oluşturulmuştur. Daha sonra yolak-yolak benzerlik ilişkisi Jakard indeksi kullanılarak hesaplanmıştır. Bu benzerlik matrisinden elde edilen skorlar kullanılarak yolak-yolak ağı oluşturulmuş ve alt ağ arama algoritmaları ile hastalıkla ilişkili yolak modülleri elde edilmiştir. Sonuç olarak, T2D oluşumunda potansiyel rolü olabilecek gen, yolak alt ağları belirlenmiş, etkilenen yolların ilişkili olduğu kategoriler ve sınıflar tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler** — tek nükleotid polimorfizmi (SNP); genom boyu ilişkilendirme analizi (GWAS); yolak alt ağı; tip 2 diyabet.

**Abstract**—Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder caused by dysfunction of insulin-producing pancreatic beta cells,

insulin resistance, or impairment of insulin functionality. Type 2 Diabetes Mellitus (T2D) is a complex multifactorial disease that accounts for 90% of diabetes cases. In recent years, genome-wide association studies (GWAS) have successfully identified genetic variants associated with T2D risk. However, while conventional GWAS analyses focus on 'the tip of the iceberg' single nucleotide polymorphisms (SNPs), new analysis methods are needed to uncover hidden variations in these studies. In our previous study, we developed a post-GWAS analysis methodology to find disease-associated marker pathways by integrating human protein-protein interaction network, known biological pathways and potential SNPs. In this study, via adding different in-silico approaches to our methodology, we aim to identify affected pathway subnetworks and affected pathway clusters in addition to the affected protein subnetworks in T2D, and consequently to enlighten molecular mechanisms of T2D. Using this proposed method, we analyzed T2D GWAS meta-analysis data including 12,931 cases and 57,196 controls. The approach we presented here is based on both the significance value of affected pathway and its topological relationship with other neighbor pathways. In the functional enrichment stage of our method, important pathways were obtained using hypergeometric test and gene-pathway matrix was formed. Then pathway-pathway similarity values were calculated using Jaccard index. Using the scores obtained in the similarity matrix, pathway-pathway network was constructed, and disease-related pathway modules were obtained using subnetwork search algorithms. As a result, genes, pathways and pathway subnetworks that might have a potential role in T2D development were identified, and the categories and classes that are related with these affected pathways were determined.

**Keywords** — single nucleotide polymorphism (SNP); genome-wide association study (GWAS); pathway subnetwork; type 2 diabetes.

### I. GİRİŞ

Diyabet (Diabetes Mellitus, DM) pankreasta insülin üreten beta hücrelerinde ve glukagon salgılayan alfa hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci ile ilişkili metabolik bir

bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2017 yılında yayınladığı verilere göre, 400 milyondan fazla yetişkin Diyabet hastalığı ile mücadele etmektedir. Bu sayının 2040 yılına kadar 1,5 kat artarak 600 milyona ulaşması beklenmektedir [1]. Bu tür kompleks hastalıkların oluşumunda çevresel ve genetik risk faktörlerinin arasındaki karmaşık etkileşimler önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, hastalıkla ilgili genetik yakınlıkların ve etiyolojik faktörlerin daha derinden incelenmesi gerekmektedir. Yüksek ifade miktarlı teknolojiler, hastalıkla ilgili yeni hedef genlerin, etkilenen yolların keşfedilmesini ve bu sayede terapötik yaklaşımların geliştirilmesini sağlayabilir. Milyonlarca SNP' i veri tabanında bulunduran GWA çalışmaları, karmaşık hastalıkların genetik temelini oluşturan sebepleri ortaya çıkarma amaçlı olup, popüler stratejiler arasında yer almaktadır. Son yıllarda GWA çalışmaları ile önemli kazanımlar elde edilmiştir ancak istenen potansiyele ulaşmak için yeni analitik yaklaşımların bu çalışmalara entegre edilmesi gerekmektedir [2]. Tekli moleküller yaklaşım yerine ağ ve yolak temelli analizlerin, patolojik bozulmaları daha iyi tespit ettiği ve bu sebeple hastalığa yakınlığı daha iyi açıkladığı düşünülmektedir [3]. Önceki çalışmamızda, insan protein-protein etkileşim (PPI) ağını, bilinen biyolojik yolları ve potansiyel SNP'leri birlikte analiz ederek, hastalıkla ilişkili markör yolları belirleyen bir GWAS sonrası analiz metodolojisi geliştirmiştik [4]. Bu çalışmada, geliştirdiğimiz bu yöntemin üzerine farklı in-siliko yaklaşımları ekleyerek, T2D'de etkilenen protein alt ağlarına ilaveten, yolak alt ağlarını bulmayı ve sonuç olarak T2D ile ilişkili moleküler mekanizmaların aydınlatılmasını hedefledik.

## II. VERİ KÜMESİ VE KULLANILAN MATERYALLER

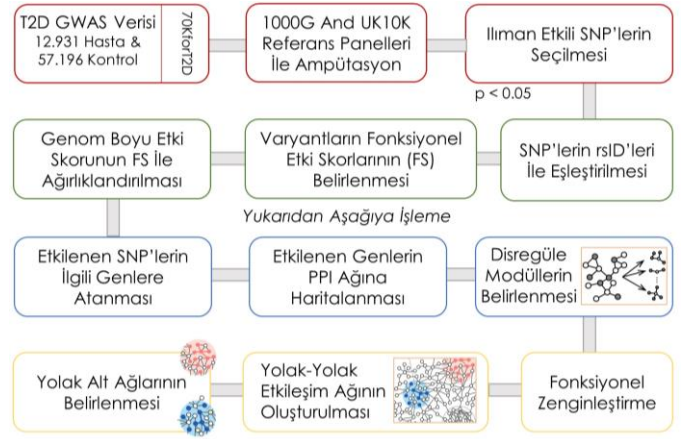
Bonäs-Guarch ve ark., EGA ve dbGaP veritabanlarından, Avrupa kökenli 12.931 hasta ve 57.196 kontrolün T2D GWAS verisini toplamışlardır [5]. 70KforT2D adını verdikleri bu meta analiz verisinde, her bir veri kümesi kalite kontrolünden geçirilmiştir ve her bir kohort 1000G and UK10K referans panellerine ampute edilmiştir. IMPUTE2 bilgi skoru  $\geq 0.7$ , MAF  $\geq 0.001$  ve Hardy-Weinberg denge (HWE) kontrolleri  $p > 1 \times 10^{-6}$  şartlarını sağlayan varyantlar seçilerek bunlar üzerinde meta analiz yapılmıştır. 70KforT2D veri kümesi elde edilirken izlenen kalite kontrol prosedürünün detaylarına, ve gerçekleştirilen ilişkilendirme analizi hakkında ayrıntılı bilgiye [5] çalışmasından ulaşılabilir. Bu çalışmada sunulan yöntemin test edilmesinde, 70KforT2D GWAS meta analiz verisi kullanılmıştır. Fonksiyonel zenginleştirme için, insana ait KEGG biyolojik yolları kullanılmıştır [6].

## III. YÖNTEMLER

Önerilen çözüm yöntemi Şekil 1'deki akış şeması ile özetlenmiştir ve yöntemin detayları bu bölümde sunulmuştur.

### A. Verilerin Ön İşlenmesi

70KforT2D veri kümesinde yer alan varyasyonların kromozom, pozisyon, allel bilgisi ve p değerini de içeren ilişkilendirme özet bilgileri, projenin web sitesinden indirilmiştir. Varyantların kolektif etkiye katkısını değerlendirebilmek için tüm varyantlar  $p < 0.05$ 'e göre filtrelenmiştir [7]. T2D veri kümesine ait genomik koordinatlar hg19 referans genomu ile karşılaştırılmış, hedef SNP'lerle ilişkili rsID'ler ilgili varyanta atanmıştır [8]. Daha sonra,



Şekil 1. T2D moleküler mekanizmalarını aydınlatmak için geliştirdiğimiz yolak ve ağ odaklı yaklaşımımızın akış şeması

varyantın fonksiyonel etkisini belirleyebilmek için denetimli bir makine öğrenme algoritması olan rastgele orman algoritması kullanılmıştır [9]. Böylece, varyant etkisi skorlama aracı, VEST [9] kullanılarak varyasyonların fonksiyonel etkileri (FS) çalışmaya dahil edilmiştir. SNP'lerin önem dereceleri ( $p_{GWAS}$ ),  $p_w = p_{GWAS}/10^{FS}$  denklemi ile ağırlıklandırılmıştır. Fonksiyonel etkiye göre önem dereceleri yeniden hesaplanan SNP'lerin genlere atanması için, Lamparter et al. tarafından önerilen yöntem [10] kullanılmıştır. Bu araç, toplam ve maksimum ki-kare (chi-square) istatistik bilgisini kullanarak ve bağlantı dengesizliğinde (linkage disequilibrium) düzeltme yaparak, hedef SNP'leri genlere atama sürecinde hızlı ve etkili bir yol sunar [10].

### B. Alt Ağ Arama Algoritması ile Disregüle Modüllerin Belirlenmesi (Yukarıdan Aşağıya İşleme)

Proteinler arasındaki etkileşimin doğru anlaşılması, hastalıkla ilişkili mekanizmaların tanımlanmasında önemli bir katkı sağlamaktadır.  $G = (V, E)$  çizgesinde, proteinler düğüm (V), aralarındaki etkileşim de kenar (E) olarak düşünüldüğünde, büyük bir protein-protein etkileşim (PPI) ağı oluşturulur. Proteinlerin grup halinde çalışma fikrinden yola çıkılarak, bu büyük ağda ortak çalışan protein kümelerinin tespit edilmesi amacıyla aktif alt ağ arama algoritmaları kullanılır [11]. Böylece, etki derecesi yüksek proteinlerin etkileşimde oldukları proteinler incelenerek, hastalık fenotipi ile ilişkili potansiyel modüller (protein kümeleri) belirlenebilir. Öncelikle her gene ait p değeri z skoruna dönüştürülür. Her bir alt ağa ait skor [11]'deki gibi hesaplanır ve aç gözlü (greedy) yaklaşım ile aktif alt ağ araması yapılır.

### C. Fonksiyonel Zenginleştirme

Tekli etkenlerin, çok faktörlü karmaşık hastalıkların açıklanmasında yetersiz kalması, fonksiyonel zenginleştirme analizlerinin önemini ortaya çıkarmıştır. Bu analiz yönteminde kontrol ve hasta grupları arasındaki moleküler değişikliklerin gen düzeyindeki ifadesi, etkilenen yolların belirlenmesi için kullanılmıştır. İlgili gen grubunun çoğunluğunu bulduran yollar, hastalık için potansiyel yollar olarak belirlenir. Bu çalışmanın fonksiyonel zenginleştirme adımlarında bir Cytoscape eklentisi olan ClueGO aracı [6] kullanılarak

etkilenen yolaklar belirlenmiştir. Hipergeometrik test verilere uygulanmış, Bonferroni yöntemiyle düzeltme yapılmıştır.

#### D. Yolak-Yolak Etkileşim Ağının (YYEA) Oluşturulması

Yolak-yolak etkileşim ağı (YYEA) oluşturmak için KEGG referans yolları ve bu yolların içerdiği genler kullanılmıştır. Oluşturulan gen-yolak ilişki matrisi 531\*327 boyutundadır. Herhangi iki yolağın (X, Y) içerdiği gen kümeleri  $G_X$  ve  $G_Y$  ile ifade edildiğinde, ortak gen sayısına dayalı olarak hesaplanan Jakard indeksi ( $J_{X,Y}$ ), denklem (1) kullanılarak hesaplanır [12].

$$Jakard\ indeks = \frac{|G_X \cap G_Y|}{|G_X| + |G_Y| - |G_X \cap G_Y|} \quad (1)$$

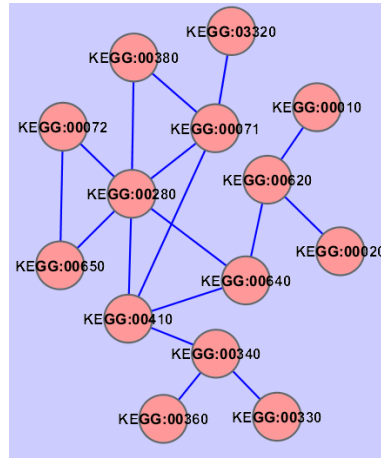
Jakard indeks skoru yolak-yolak benzerliğini ifade etmek üzere kullanıldığında, skoru belirli bir eşik değerinin üzerinde olan yolak çiftleri seçilerek YYEA oluşturulabilir. Bu  $G = (V, E)$  etkileşim ağı çizgesinde düğümler (V) yolları ifade ederken, kenar (E), yollar aralarındaki etkileşimi ifade eder. Bu ağ, T2D ile ilişkili yolak alt ağlarının bulunması için sonraki aşamalarda kullanılmıştır.

#### E. Yolak Alt Ağlarının Belirlenmesi

Protein alt ağlarına benzer şekilde yolak alt ağlarının belirlenmesi için alt ağ arama algoritması kullanılmıştır [11]. Öncelikle, fonksiyonel zenginleştirme ile elde edilen yolların p-değerleri normalize edilmiştir. Daha sonra alt ağ arama algoritması kullanılarak hem etkilenen yolağın önem derecesi hem de komşu yollarla topolojik ilişkisi göz önünde bulundurularak, etkilenen yolak alt ağları belirlenmiştir. Önemli bulunan yolak alt ağları KEGG veri tabanında bulunan KEGG kategorilerine göre sınıflandırılmıştır. T2D ile ilgili bulunan KEGG yolları, T2D ile ilişkisi bilinen altın standart yollar (Gold standart, GS) [13] ve KEGG veri tabanındaki diğer bağlantılı yollarla karşılaştırılarak bulguların geçerliliği değerlendirilmiştir. Etkilenmiş bulunan genler ise literatürde bilinen T2D genleri [14] ile karşılaştırılmıştır.

#### IV. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde, yöntemde belirtilen algoritmalar kullanılarak elde edilen bulgular açıklanmış ve bu bulguların T2D ile ilişkileri tartışılmıştır. Yöntemin test edilmesi için kullanılan 70KforT2D meta-analiz datası, 14,683,492 SNP içermektedir. Bu SNP'ler  $p < 0.05$  eşik değerine göre filtre edildiğinde kalan 762,111 SNP, genomik koordinatlarına göre hg19 referans genomu ile karşılaştırılmıştır ve bu varyantlara karşılık gelen 335,212 rsID belirlenmiştir. Daha sonra her rsID için fonksiyonel etki skoru belirlenmiş ve bu skor kullanılarak, SNP'lerin önem dereceleri ağırlıklandırılmıştır. Bu SNP'ler ile ilişkili 15,806 gen belirlenmiştir. Bu genler ve önem dereceleri PPI ağına haritalanarak, aç gözlü (greedy) yaklaşım ile T2D'den etkilenen 983 protein alt ağı (disregüle modül) elde edilmiştir. Fonksiyonel zenginleştirme algoritması ile her bir disregüle modül için etkilenen yollar ve p değerleri çıktı olarak verilmiştir. Bu yollara ait önem dereceleri alt ağ algoritmasında kullanılmak üzere normalize edilmiştir. Yolak-yolak ilişki matrisi, Jakard indeks skoru ile oluşturulurken, bazı yolak çiftlerinin birbiriyile önemli oranda ilişkili olduğu



Şekil 2. T2D'de etkilenmiş bulunan en yüksek skorlu yolak alt ağı

alt ağı 14 yolak içerir ve bu yolların detayları Tablo 1'de gösterilmiştir. Alt ağda yer alan bu yollar ve aralarındaki etkileşim ise Şekil 2'de görsel olarak sunulmuştur. Yolak alt ağı içerisinde en fazla bağlantı sayısına sahip (komşu sayısı en yüksek olan) olan yolak Valin, lösin ve izolösin olarak belirlenirken, en az bağlantı sayısı Glikoliz/ Glikoneojenez, Sitrik asit döngüsü, Arjinin ve prolin, Fenilalanin metabolizması ve PPAR sinyal yolağına aittir.

TABLO I. YUKARIDAN AŞAĞIYA İŞLEME YÖNTEMİ İLE T2D İLE İLİŞKİLİ OLARAK BELİRLENEN YOLAK ALT AĞINDA YER ALAN YOLAKLAR, KEGG KATEGORİLERİ VE KEGG SINIFLARI

KEGG ID	Yolak Adı	KEGG Kategorisi	KEGG Sınıfı
00640	Propanoat metabolizması	Karbonhidrat metabolizması	Metabolizma
00620	Piruvat metabolizması		
00010	Glikoliz / Glikoneojenez		
00650	Bütanoat metabolizma		
00020	Sitrik asit döngüsü (Krebs döngüsü)		
00330	Arjinin ve prolin metabolizması	Amino asit (aa) metabolizması	
00340	Histidin metabolizması		
00380	Triptofan metabolizması		
00360	Fenilalanin metabolizması		
00280	Valin, lösin ve izolösin yıkımı	Diğer aa metabolizması	
00410	beta-Alanin metabolizması		
00071	Yağ asiti yıkımı	Lipid metabolizması	
00072	Keton cisimlerinin sentezi ve yıkımı		
03320	PPAR sinyal yolağı	Endokrin sistemi	

OS: Organizma Sistemleri

Tablo 1'de T2D'de etkilenmiş bulunan yollardan karbonhidrat metabolizmasına ait olan yollar (00640, 00620, 00010, 00650, 00020), KEGG sınıfında Metabolizma içerisinde yer almaktadır. Diğer yolların kategori ve sınıfları da Tablo 1'de belirtilmiştir. 14 yollardan oluşan bu yolak alt ağı, 5 farklı KEGG kategorisinde yer almaktadır. Bu çalışmada elde edilen yolak alt ağındaki yollardan Glikolizis/Glukoneojenez, Valin, lösin ve izolösin yıkım ve PPAR sinyal yolları,

görülmüştür. Jakard indeks eşik değeri 0.15 seçildiğinde ortaya çıkan YYEA, 254 yolak ve 1667 yolak-yolak etkileşimi içerir. Daha sonra hastalıktan etkilenen yollar ve önem dereceleri YYEA üzerine haritalanarak, alt ağ arama algoritmaları çalıştırılmış ve etkilenen yolak alt ağları elde edilmiştir. T2D için etkilenmiş bulunan yolak

T2D’de etkilenen altın standart (GS) yolak listesinde de yer alır. Etkilenen yollar, KEGG veri tabanındaki ‘bağlantılı yolak’ verisi ile karşılaştırıldığında, yolak alt ağı içerisinde yer alan, ancak GS listesinde yer almayan 00640, 00620, 00650, 00380, 00360, 00020, ve 00072 KEGG ID’li yolların aslında Glikolisis ve Glukoneojenez yolağı ile; 00640, 00020 KEGG ID’li yolların ise Valin, leucin and isoleucin degradasyonu yolağı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İkinci en yüksek skorlu yolak ağındaki yollardan Type II diyabet ve insülin sinyal yolları, sırasıyla Diyabet ve İnsülin/Glukoz düzeyi kategorilerinde yer alan GS yolları ile eşleşirken; üçüncü yolak alt ağında inflamasyon kategorisine ait GS yollarından Jak-STAT sinyal yolağı bulunmuştur. Toplamda 17 GS yolağından 6 sı bu yolak alt ağlarındaki yollarla ve 12 GS kategorisinden 6 tanesi bu yolak kategorileri ile eşleşmiştir.

TABLO II. T2D’DE ETKİLENMİŞ BULUNAN YOLAK ALT AĞINDAKİ YOLAKLARIN İÇERDİĞİ GENLERİN, LİTERATÜRDE T2D İLE İLİŞKİSİ BİLİNEN GENLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Veri Kaynağı	T2D’de Etkilenmiş Bulunan Yolak Alt Ağındaki Yolların İçerdiği Genler	Diğer Genler
KEGG	CDKN2A, CDKN2B, KCNQ1, PPAR, TCF7L2, ENPP1, HNF1B, MTNR1B, NOTCH2, WFS1	ADAMTS9, CAPN10, CDKAL1, FTO, HHEX, IGF2BP2, JAZF1, KCNJ11, SLC30A8
DisGeNET	INS, INSR, PDX1	MAFA, TGM2, FTO, ARNTL2, UCP2, UCP1

T2D’de etkilenmiş bulunan yolak alt ağında yer alan yolların içerdiği genlerin, literatürde T2D ile ilişkisi bilinen genlerle karşılaştırılması Tablo II’de gösterilmiştir. T2D’de etkilenmiş bulunan yolak alt ağında yer alan yolların içerdiği 10 gen KEGG T2D genleri ile eşleşirken, bu yöntem ile belirlenemeyen genler Tablo II’de ‘Diğer Genler’ olarak gösterilmiştir. İnsan hastalıkları ile ilgili büyük bir gen ve varyant verisine sahip DisGeNET platformundan alınan T2D ilişkili genlerden, INS, INSR, PDX1 genleri çalışmamızda bulunmuş, belirlenemeyen genler ise ‘Diğer Genler’ başlığı altında sunulmuştur. Yapılan araştırmalar, PPAR geninin 12. pozisyonunda prolin aminoasitinin arginine dönüşmesi ile diyabet riskini %20 oranında artırdığını ve Wolfram proteinini kodlayan WFS1 genindeki mutasyonun beta hücrelerinin fonksiyonunu etkilediğini, farklı popülasyonlarda göstermiştir [15], [16]. Bağlantı çalışmaları (Linkage studies) ile Avrupa, Afrika ve Asya toplumlarında T2D ile ilişkili olduğu doğrulanan risk geni TCF7L2, Wnt sinyal yolağında pankreatik adacıklarında insülin sentezinde görev alan bir transkripsiyon faktörüdür. Beta hücrelerinin regüle edilmesinde ve çoğalmasında görev alan CDKN2A/B ve KCNQ1 genleri de T2D için risk genleri olarak belirlenmiştir [15], [16].

## V. SONUÇ

Bu çalışmada, Tip 2 Diyabetin moleküler mekanizmasının aydınlatılması için GWAS kataloğundan elde edilen meta analiz verisi kullanılarak hastalıkla ilişkili genlerin, yolların ve yolak alt ağlarının bulunması amaçlanmıştır. Yolların önem derecesi ve yollar arası topolojik bağlantıyı kullanarak

yolak alt ağlarının belirlenmesi için geliştirdiğimiz bu yöntemde, Jakard indeks metriği kullanılarak yolak-yolak ağı tanımlanmıştır. Yöntemimiz, yolak alt ağında yer alan potansiyel T2D yollarını bularak, altın standart yollar ve KEGG bağlantılı yollar ile karşılaştırma yapabilmekte, aynı zamanda KEGG kategori ve sınıf düzeyine ait bilgileri çıktı olarak vermektedir. Geliştirdiğimiz yukarıdan aşağıya işlem yapan bu yöntem, grup halinde çalışan yolların belirlenmesinde ve buzdüğünün görünmeyen yüzündeki SNP’lerle ilişkili hastalık etkenlerinin tespitinde faydalı bir yaklaşım olacaktır. Aynı yöntem, diğer kompleks hastalık verileri üzerinde çalıştırılarak, her bir hastalık için etkilenen yolak alt ağları kolaylıkla belirlenebilir. Gelecekteki çalışmalarda, yolak alt ağlarının bulunmasına katkı sağlayabilecek yeni metriklerin tanımlanması ve yöntemle entegre edilmesi planlanmaktadır. Sonuç olarak burada sunulan yöntem ile, farklı türde hastalıkların oluşum mekanizmalarının aydınlatılması hedeflenmiştir.

## KAYNAKLAR

- [1] International Diabetes Federation, “IDF Diabetes Atlas-8th Edition,” 2017. [Online]. Available: <https://diabetesatlas.org/>.
- [2] B. Bakir-Gungor and O. U. Sezerman, “A New Methodology to Associate SNPs with Human Diseases According to Their Pathway Related Context,” *PLoS One*, vol. 6, no. 10, p. e26277, Oct. 2011.
- [3] E. E. Schadt and J. L. M. Björkegren, “NEW: Network-Enabled Wisdom in Biology, Medicine, and Health Care,” *Sci. Transl. Med.*, vol. 4, no. 115, pp. 115rv1-115rv1, Jan. 2012.
- [4] B. Bakir-Gungor and O. U. Sezerman, “The Identification of Pathway Markers in Intracranial Aneurysm Using Genome-Wide Association Data from Two Different Populations,” *PLoS One*, vol. 8, no. 3, p. e57022, Mar. 2013.
- [5] S. Bonàs-Guarch *et al.*, “Re-analysis of public genetic data reveals a rare X-chromosomal variant associated with type 2 diabetes,” *Nat. Commun.*, vol. 9, no. 1, p. 321, 2018.
- [6] G. Bindea *et al.*, “ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks,” *Bioinformatics*, vol. 25, no. 8, pp. 1091-1093, Apr. 2009.
- [7] S. E. Baranzini *et al.*, “Pathway and network-based analysis of genome-wide association studies in multiple sclerosis,” *Hum. Mol. Genet.*, 2009.
- [8] H. Yang and K. Wang, “Genomic variant annotation and prioritization with ANNOVAR and wANNOVAR,” *Nat. Protoc.*, vol. 10, pp. 1556-1566, Sep. 2015.
- [9] C. Douville *et al.*, “Assessing the Pathogenicity of Insertion and Deletion Variants with the Variant Effect Scoring Tool (VEST-Indel),” *Hum. Mutat.*, vol. 37, no. 1, pp. 28-35, Jan. 2016.
- [10] D. Lamarter, D. Marbach, R. Rueedi, Z. Kutalik, and S. Bergmann, “Fast and Rigorous Computation of Gene and Pathway Scores from SNP-Based Summary Statistics,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 12, no. 1, p. e1004714, Jan. 2016.
- [11] T. Ideker, O. Ozier, B. Schwikowski, and F. Siegel, Andrew, “Discovering regulatory and signalling circuits in molecular interaction networks,” *Bioinformatics*, vol. 18, pp. 233-240, 2002.
- [12] H. Diao, X. Li, and S. Hu, “The identification of dysfunctional crosstalk of pathways in Parkinson disease,” *Gene*, vol. 515, no. 1, pp. 159-162, Feb. 2013.
- [13] A. Mahajan *et al.*, “Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes,” *Nat. Genet.*, vol. 50, no. 4, pp. 559-571, Apr. 2018.
- [14] M. Kanehisa, “KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 28, no. 1, pp. 27-30, Jan. 2000.
- [15] O. Ali, “Genetics of type 2 diabetes,” *World J. Diabetes*, vol. 4, no. 4, p. 114, Aug. 2013.
- [16] R. Prasad and L. Groop, “Genetics of Type 2 Diabetes—Pitfalls and Possibilities,” *Genes (Basel)*, vol. 6, no. 1, pp. 87-123, Mar. 2015.