

# Multidisipliner yeni bir bilim dalı: biyoinformatik ve tıpta uygulamaları

Mümin Polat\*, Aynur Gül Karahan\*\*

\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi / SDÜ Sağlık Hizmetleri MYO, Isparta

\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Isparta

## Özet

Biyolojik sistemler ve olaylar hakkında toplanan bilgilerin sağlıklı biçimde değerlendirilmesi; biyoloji yanında biyokimya, kimya ve tıp ile bilişim bilimleri, matematik ve istatistiğin entegrasyonunun sonucu doğan yeni ve interdisipliner bir bilim dalı olan biyoinformatik sayesinde mümkündür. Biyoinformatik, biyolojik problemlerin çözümünde bilişim teknolojilerinin kullanılması esasına dayanmaktadır ve biyolojik olayların moleküler düzeyde açıklanmasına yardımcı olmaktadır. Biyoinformatik, biyolojik bilgilerin yaratılması ve saklanması için veritabanlarının oluşturulmasıdır. Biyoinformatik medikal bilimlerde çok önemli bir rol oynamaktadır. Medikal bilimlerde son yıllardaki uygulamalar gen ekspresyon analizleri üzerine yoğunlaşmıştır. Genellikle farklı hastalıklardan etkilenen hücrelerin ekspresyonları derlenerek, sağlıklı hücrelerinki ile kıyaslanmakta ve aradaki farklılıklardan hastalık teşhisi ve hedef ilaç dizaynında yararlanılmaktadır. Bu sayede ekspresyona uğrayan proteine bağlanabilen bileşiklerin dizaynı ve daha da önemlisi ekspresyon seviyesinde değişime neden olan transkripsiyon regülatörlerinin belirlenmesi mümkündür. Bu bağlamda mikro-array deneyleri gerçekleştirerek, farmakolojik uygulamalarda cevabın değerlendirilmesi ve test edilecek ilaçların toksitesinin tahmininde ön bilgi edinilmesi söz konusudur. Bu derlemede oldukça yeni bir bilim dalı olan biyoinformatiğin tıpta ve farmakolojide kullanımı açıklanmaya çalışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Biyoinformatik, İlaç Dizaynı, Genomik.

## Abstract

### A new multi-disciplinary scientific branch: Bioinformatics and its applications in medicine

A healthy evaluation of the information gathered on biological systems and incidents is possible due to bioinformatics, a new and interdisciplinary scientific branch growing out of the integration of medicine, biochemistry, chemistry, informatics, math and statistics as well as biology. Bioinformatics is based on making use of informatics technologies in order to solve biological problems and helps biological events to be explained at a molecular level. Bioinformatics is theation of databases in order to create and store biological information. Bioinformatics play an important role in medical sciences. Recent applications in medical sciences have focused on gene expression analyses. In general, expressions of cells that are affected from different diseases are compiled and compared to those of healthy cells and differences between them are used to diagnose the disease and design the target medicine. Through this, it could be possible to design the components that can be attached the protein subject to expression, and what is more, transcription regulators causing change in expression level can be determined. In this context, what the points at issue are that micro-array experiments are carried out, and response is assessed in pharmacological practices, thus obtaining pre-information on toxicity of the medicines to be tested. In this compilation, we have tried to explain the use of bioinformatics, a very recent scientific branch, in medicine and pharmacology.

**Key words:** Bioinformatics, Medicine designing, Genomic.

## 1. Giriş

Biyolojik bilimlerin baş döndürücü hızdaki gelişimi sonucunda araştırma ve uygulamalar ile büyük miktarda veri birikimi oluşmuştur. Tüm dünyada, farklı ülkelerde pek çok laboratuarda yapılan çalışmalar sonucu çok büyük sayıda genomik bilgi elde edilmiştir. Bilimin bu hızlı ilerleyişi insanlar üzerine önemli bir bilgi yükü getirmiştir. Elde edilen

**Yazışma Adresi:** Okt. Mümin Polat  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi  
Çünür- Isparta  
Telefon : 0 246 211 27 23 / 211 27 31 – 0 533 612 90 85  
E-mail : mpolat@med.sdu.edu.tr - polatmumin@yahoo.com

Müracaat tarihi: 15.08.2007  
Kabul tarihi: 05.11.2008

bilgilerin bir araya getirilip kullanılabilir hale getirilmesi oldukça önemli ve zor bir iştir. Bilgilerin hızlı, güvenilir ve kolay erişilebilir bir ortamda saklanması ihtiyacı bu nedenle ortaya çıkmıştır.

Biyoinformatik, biyolojik bilgilerin yaratılması ve saklanması için veritabanlarının oluşturulmasıdır. Günümüzde bilginin depolanması için kullanılan ve etkili erişime olanak sağlayan en geçerli yol veri tabanı programlarıdır. Veri tabanı, toplanan bilgileri işleyebilen, istenen sonuçları kolaylıkla hazırlayabilen bir bilgisayar programıdır (1).

Biyolojik sistemler ve olaylar hakkında toplanan bilgilerin sağlıklı biçimde değerlendirilmesi; biyoloji yanında biyokimya, kimya ve tıp ile bilişim bilimleri, matematik ve istatistiğin entegrasyonunun sonucu doğan yeni ve interdisipliner bir bilim dalı olan biyoinformatik sayesinde mümkündür. Biyoinformatik, biyolojik problemlerin çözümünde bilişim teknolojilerinin kullanılması esasına dayanmaktadır (2). Genomik sekansları destekleyen biyolojik veritabanlarının oluşturulması ve işletilmesi ile biyolojik problemlerin çözümü daha kolay olacaktır (3). “Omics” eki Yunanca’dan gelmekte olup “tümü” veya “hepsi” anlamına gelmektedir. Genomik, bir türün genomunda bulunan tüm genlerin belirlenmesi, dizi analizinin yapılabildiği haritasının hazırlanması işlemidir. Genetik, tek bir genin etkilerini, genomik ise genomdaki bütün genlerin işlev ve etkileşimlerini inceler (4,5). Genomik; bir organizmadaki tüm DNA genlerinin haritalanması, sıralanması ve analizini içeren yeni bir disiplindir. Normal ve/veya hasta kişilerin gen fonksiyonlarının tam olarak nasıl işlev gördüğünün anlaşılması, hastalıkların algılanmasında, teşhis ve tedavisinde ilerlemelere yol açabilir. Genomda DNA dizisini değiştirmeyen, gen ekspresyonunu (fenotip) etkileyen ve kalıtılan bilgi olduğu artık bilinmektedir. Diğer bir deyişle sonraki nesillere aktarılabilen genin nükleotid dizisinde değişiklik olmaksızın saklanan bilgi vardır. Bu değişikliğe epigenetik denilmektedir. Gen ekspresyonunun epigenetik regülasyonu için değişik mekanizmalar vardır. Bunlar arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve genomik “imprinting” sayılabilir. Bu epigenetik kontroldeki bozukluklar kanser ve kromozomal instabilite sendromları ile birlikte (6,7)

Biyoinformatik, yaşam ve bilgisayar bilimleri arasında bir köprü kurmakla birlikte, verilerin son derece etkin bir şekilde toplaması ve adımları hızlandırması nedeniyle son derece önemlidir (8). Biyoinformatiğin doğuşunda 2 ana sebep vardır;

· Biyolojik bilginin 20. yüzyılın ikinci yarısında büyük bir artış göstermesi ve bu bilgiyi kendi içinde organize edebilmek için güçlü araçlara ihtiyaç duymasındır.

· Bugün biyolojik sistemler hakkında sorulan sorular oldukça karmaşık olabilmekte ve bu sorulara verilen cevaplar insan beyninin kapasiteleri içerisinde sınırlandığı takdirde bulunamayacağı ortadadır (9). Biyolojik bilgiler oldukça karmaşıktır. Transkripsiyon regülasyonu, hücrel aktivite, gelişimsel organizasyon veya hücrel iletişim gibi karmaşık biyolojik sistemlerdeki sinyallerin ve yolların karşılıklı etkileşimi insan beyninin kantitatif olarak prensipte anlayamayacağı kadar karmaşık ve hassastır. Daha fazla biyolojik fenomenin açıklanabilmesi ile biyolojik bilgiler ve bilgiye ulaşmadaki genel kavramlar değişecektir. Bu bilgileri organize etmek ve hedef konu ile ilgili bilgiyi anlaşılabilir bir şekilde sunabilmek için daha fazla bilgisayar araçlarına ihtiyaç duyulacaktır. Böyle karmaşık bilgilerin bütünleştirilmesi için modeller ve kavramlar geliştirmek ve anlaşılabilirliği için görselleştirilmesini sağlamak biyoinformatiğin en önemli uğraşı alanıdır (1,10).

## 2. Kaynak bilgisi

Biyoinformatik uygulamalı bir bilimdir. Modern moleküler biyoloji, tıbbi biyoloji ve genetik bilgi arşivlerinden yararlanılarak geliştirilmiş bilgisayar programları kullanılarak sonuçlar çıkarılmakta ve bu sayede önemli tahminler yapılmaktadır. “The National Center of Biotechnology Information” (NCBI), biyoinformatiği; “yaşam bilimleri (Biyoloji, Tıp, Biyokimya), bilişim teori ve teknolojileri ile matematik ve istatistiğe dayalı interdisipliner bir bilim dalıdır” şeklinde tanımlamıştır. Biyoinformatiğin ortaya çıkması ile protein dizilim çalışmalarından elde edilen veriler için bir veri bankası oluşturulmuş ve tüm dünyada protein dizilimi üzerine çalışan bilim adamlarının elde ettikleri verileri bu veri bankasına aktarabilmelerine olanak sağlanmıştır (11). Veri bankasının oluşturulmasından sonra verilerde olağanüstü bir artış görülmüştür. Mevcut veriler 1986’da 3939 iken, 1999’da 80.000’e çıkmış ve 2004 yılında kayıtlara göre yaklaşık 160.000 veriye ulaşmıştır. Her geçen gün artış göstermekte olup günümüzde yaklaşık 300.000 dolayındadır (12). Protein dizilim çalışmaları sonucu elde edilen verilerin veri bankalarına kaydı ile ortaya çıkan veri patlaması biyoinformatiğin gelişimine de önemli katkı yapmıştır. Biyoinformatik bu verileri hızlı bir şekilde

değerlendirecek yeni algoritmalara dayalı yazılımların oluşturulmasını sağlamaktadır. Biyoinformatik, elde edilmiş olan veriler üzerinden işlem yaptığından laboratuvar çalışmalarına kıyasla önemli bir maliyete neden olmamaktadır. Bununla birlikte az maliyetli olmasının yanında önemli getirisi olabilecektir. Nitekim biyoinformatik tabanlı algoritmaların geliştirilmesi ile bazı özel hastalıklara karşı teorik ilaç keşiflerinin yapılabileceği öngörülmüştür (13,14). Dünyada biyoinformatik tabanlı programlarla ilaç geliştirilmesine yönelik ilaç sanayi bağlantılı birçok şirket kurulmuş olup sayıları da gün geçtikçe artmaktadır. Bu şirketlerin çoğunluğu ABD, İsviçre ve İngiltere’de bulunmakla birlikte yazılım alanında büyük atılım gerçekleştirmiş olan Hindistan’da da pek çok biyoinformatik şirketi kurulmuştur (12). Son yirmi yılda temel biyolojik araştırmaların klinik tıp uygulamaları ve klinik tıp bilgi sistemleri üzerindeki etkisi daha da belirleyici olmuş ve bugün yeni kuşak epidemiyolojik, tanı, teşhis ve tedavi amaçlı modüllerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Biyoinformatik çalışmalar temel bilimsel araştırmalara yönelik görünmekle beraber önümüzdeki on yıl içinde klinik bilişim için vazgeçilmez olacaktır (15,16).

## 2.1. Biyoinformatik

### 2.1.1. Biyoinformatiğin Tarihçesi

Biyoinformatiğin başlangıcını kesin olarak belirlemek güçtür. Ancak 1951 yılında Pauling ve Corey’in proteinlerin sekonder yapılarının doğru tahmini için geliştirdikleri yaklaşım biyoinformatik için başlangıç kabul edilebilir. Pauling; kuantum mekaniği, mineroloji, kristalografi, yapısal kimya, anestezi, immunoloji, tıp ve evrim ile yakından ilgilenen geniş görüşlü bir bilim adamıdır. Pauling; biyoinformatikçilerde olması gereken özellikler taşıması sebebiyle, biyoinformatikçi bilim adamı tipine iyi bir örnek teşkil etmektedir.

Çağdaş anlamda biyoinformatik bilimi, bilgisayarın yoğun desteğine gereksinim duyduğundan, bilgisayarla moleküler grafiklerin çizimine ait ilk makalenin 1966 yılında Scientific American dergisinde yayımlanmasını biyoinformatik için başlangıç saymak daha gerçekçidir. Biyoinformatik terimi 1980’li yılların ortalarından sonra kullanılmaya başlanmıştır. Moleküler biyoinformatik, computational biology, biocomputing terimleri de biyoinformatik ile aynı anlamda kullanılmaktadır (17). Temel moleküler ve genetik süreçlerin anlaşılmasında ve karmaşık verilerin analizi ve yorumlanması için yeni yöntemler geliştirilmesinde en etkin kurum olan

“National Center for Biotechnology Information (NCBI) 1988’de kurulmuştur.

İnsan Genom Projesi (HGP) 13 yıllık uluslar arası bir çabayı kapsamakta olup Ekim 1990’da 30–35 bin insan geninin belirlenmesi ve biyolojik çalışmalarda kullanılacak şekilde hizmete sunulmasını temel amaç edinmiştir. İnsan Genom Projesi çalışmaları biyoinformatiğin gelişiminde çok önemli bir itici güç olmuştur (18).

### 2.1.2. Biyoinformatiğin Önemi

Genom sekanslama projeleri, ilaç endüstrisi tarafından yakından izlenmektedir. Bu yaşamsal genetik bilgi medikal tanı ve tedavi amaçlı uygulamalar için gereklidir ve diğer endüstriyel uygulamalarda da kullanılabilir.

Biyoinformatiğin en önemli görevi; insan dâhil tüm biyolojik türlerin genomlarına, protein sekanslarına ve proteinlerin üç boyutlu yapılarına, metabolik yol veri tabanlarına, cell line (hücre hattı) ve hibridoma bilgilerine ve biyo-çeşitliliğe bağlı bilgilerine ait niceleyici verilerin toplanmasıdır. Son yıllarda genom sekans projelerinde yaygın uygulamaları sayesinde biyoinformatik büyük önem kazanmıştır. İnsan genomu projesinin başarı ile tamamlanmasında biyoinformatiğin çok büyük rolü olmuştur. Ayrıca biyoteknolojiye dayalı üretim ve süreç geliştirmede de biyoinformatik çok önemlidir. İlaç dizaynı, geliştirilmesi pahalı ve zaman alıcı süreçtir. Biyoinformatik bu süreçlerin hem maliyetini hem de gerçekleşme süresini çok kısaltmaktadır. Büyük ilaç biyoteknolojisi şirketlerinin hemen tamamında çok geniş biyoinformatik araştırma-geliştirme grupları kurulmuştur. Son bilgiler biyoteknolojinin en hızlı büyüyen üretim teknolojisi olduğunu göstermektedir. Biyoinformatiğin önemi uygulamalardaki başarıları ile ölçülebilecektir. Biyoinformatik, ilaç dizaynı yanında medikal tanı ve tedavi alanında da şimdiden önemli başarılar elde etmiştir (19).

Proteinlerin yapısını belirlemede kullanılan deneysel yöntemlerin çok pahalı olması ve deneylerinin uzun sürmesi sebebiyle istatistiksel ve bilişimsel yöntemlerin kullanılması zorunluluk haline gelmiştir. Protein veri bankasındaki bilgileri kullanarak, protein-protein ara yüzeylerinin veri setini oluşturmak ve daha sonra bu veri setini kullanarak ara yüzeylerin istatistiksel olarak incelenmesi de araştırma konuları içindedir. Bu veriler proteinlerin birbirleriyle etkileşim mekanizmalarının tayininde çok önemli bir rol alacaktır.

Biyoinformatik metotlar artık biyolojik araştırmaların

vazgeçilmez unsuru haline gelmişlerdir. Biyoinformatik aslında dizi analizleri için geliştirilmiştir. Fakat günümüzde; yapısal biyoloji, genomik ve gen ekspresyon çalışmaları gibi geniş bir konu aralığında hizmet vermektedir. Tüm biyoinformatik çalışmalarını prensip olarak destekleyen iki yaklaşım vardır. Birincisi biyolojik olarak anlamlı benzerliklere göre verilerin kıyaslanması ve gruplanması, ikincisi ise bir veri türünün analiz edilerek, diğer bir veri türünün anlaşılması ve değerlendirilmesidir. Bu yaklaşımlar biyoinformatiğin temel amaçları ile uyum içindedir (20).

### 2.1.3. Biyoinformatiğin Amaçları

Biyoinformatiğin ana amacı genomu verilen bir organizma ile ilgili tüm fonksiyonların anlaşılması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Biyoinformatiğin amaçları üç ana başlık altında toplanabilir. Bunlar; veri organizasyonu, sistemlerin geliştirilmesi ve sistemlerin uygulanmasıdır.

Veri organizasyonu: Biyolojik veriler araştırmacıların kolayca ulaşabileceği ve yeni sonuçların kolayca aktarılabilmesi için bir şekilde organize edilmelidir. Bunun için, her bilim adamı tarafından sorunsuz kullanılacak basit veri bankaları kurulmalıdır (Örneğin; üç boyutlu makromoleküller yapı için Protein Data Bank (PDB)).

Sistemlerin geliştirilmesi: Sistemler, biriktirilen verilerin analizini yapmalı ve bu analizleri basitleştirmelidir. Sistemlerin geliştirilmesi değişik alanlardan uzmanların işbirliğini gerekli kılmaktadır. Veri analizi için araç ve kaynak gelişimi sağlanmalıdır. Örneğin, dizisi analizlenmiş bir proteinin daha önce karakterize edilmiş diziler ile kıyaslanması durumunda ilgili tüm veri tabanlarını kullanmak gerekir. Bu tür veri tabanının geliştirilmesi kapsamlı bir hesaplama ve bilgisayar teorisi, biyoloji ve biyokimya bilgisini gerektirmektedir.

Sistemlerin uygulanması: Geliştirilen sistemler ile biyolojik bakış açısıyla toplanılan veriler analiz edilmeli ve yorumlanmalıdır. Bugün protein yapıları ve nükleik asit dizilerinin saklandığı yüzden fazla bilgi bankası vardır. Bilgisayar destekli dizi analizleri ile bu değişimlerin sınıflandırılması sayesinde akraba türlerinin belirlenmesi ve filogenetik ağaç denemelerinin ortaya çıkarılması mümkün olmaktadır (21). Metabolik ve regülatör yolların bilgisayar destekli tayini son zamanlarda büyük önem kazanmıştır. Bir metabolik yol, ilgili metabolik süreçlere katılan proteinleri ve molekülleri de listeleyen kısa bir özetir.

Bir regülatör yol ise bir hücre tipine ait bilgi akışını temsil eder. Değişik organizmalardaki metabolik ve regülatör yolların benzerliğinin araştırılması için dizi analizi ve benzerlik araştırma yöntemleri kullanılarak bilgi bankaları oluşturulmuştur (14). Genler, DNA düzeyinde proteinleri kodlayıcı özelliklerini belirler. Her gen, hücrede belirli bir tip proteinin ekspresyonunu sağlar. Aynı hücre tipindeki sağlıklı ve hasta hücreler bu sayede belirlenebilir. Bu çalışmalardan elde edilen çok geniş kapsamlı bilgiler tanı ve tedavide biyokimya laboratuvar bulguları yanında önemli bir rol oynamakta olup gelecekte bu rolün önemi daha da artacaktır.

Biyoinformatiğe destek veren moleküler biyoloji yöntemlerinin karmaşık matematik problemlerinin çözümüne uygulanması biyo-hesaplama sayesinde mümkün olacaktır ki, bu alan gelişmeye çok açıktır.

### 2.1.4. Biyoinformatiğin Uygulama Alanları

Biyoinformatiğin temel uygulama alanlarından en önemlileri şunlardır;

#### 2.1.4.1. Homoloji Araştırmaları

Farklı biyomoleküller arasındaki benzerliklerin araştırılması biyoinformatiğin temel uygulamalarından biridir. Ulaşılabilen sistematik organizasyon verilerinin yanı sıra protein homologluklarının belirlenmesinin pratik bazı uygulamaları vardır. Homoloji özellikle birbirleriyle bağlantılı proteinler arasında bilgi transferi açısından önemlidir. Örneğin, çok iyi karakterize edilmemiş bir proteinin, yapısı, fonksiyonu, iyi bilinen diziler, ile homolog bölgelerinin araştırılması sayesinde, protein hakkında daha fazla bilgi edinilmekte ve yorum yapılabilmektedir. Homolog proteinlerin deneye dayalı olarak aydınlatılmış yapılarından genellikle, yeni proteinler için teorik modellerin oluşturulmasında yararlanır. Benzer teknikler üç boyutlu yapının tahmini amacı ile de kullanılmalıdır. Aynı yaklaşımdan genomik çalışmalarda da yararlanılmaktadır. Dizisi yeni analiz edilen genomlarda homolog bölgelerin bulunması kodlama bölgelerinin belirlenmesinde ve fonksiyonel verilerin belirli genlere transferinin gerçekleştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kompleks genomun anlaşılması probleminin kolaylaştırılması öncelikle basit organizmalarda analizlenmesi ve ardından bu genom çalışmasının prensiplerinin daha karmaşık organizmalara uygulanması mümkündür (23).

Benzer düşüncenin tersi de uygulanabilir. Potansiyel ilaç hedefleri insanda esansiyel mikrobiyal proteinlerin

homologluklarının belirlenmesi ile çok çabuk keşfedilebilir. Küçük ölçekte benzer proteinler arasındaki yapısal farklar, birbirine bağlanırken diğeri bağlanmayan spesifik dizaynına olanak sağlar. Bu dizayn yeni ilaç oluşumlarını sağlayabilecektir.

### 2.1.4.3. Genel Uygulamalar

Veri tabanları; genomlar, yapılar ve ekspresyon veri grupları ile ilgili tüm bilgileri etkin olarak depolamaktadır. Ancak tüm bu bilgilerin kullanıcıların anlayabileceği formda düzenlenmesi önemlidir. Genelleme yapmak, ilginç konu alanlarının belirlenmesinde yardımcı olabileceği gibi, ileri aşamada detaylı analizler için de yararlıdır. Bu nedenle büyük ölçek uygulamalarının bir hedefi evrimsel, biyokimyasal ve biyofiziksel bazı sorulara yanıt bulunmasıdır. Örneğin, spesifik protein katlanmaları bazı filogenetik gruplar ile bağlantılı mıdır? Tek organizma içinde farklı katlama sıklığı nedir? Benzer organizmalar geleneksel evrim ağacındaki paralellik ile uyumlu mudur? (3)

İlk çalışmalar, organizmalar arasında katlama derecelerinde büyük bir farklılık olduğunu ve organizmalar arası katlanma paylaşımının geleneksel filogenetik sınıflamayı izlediğini göstermiştir. Protein fonksiyon verileri incelendiğinde, belirli protein katlanmalarının spesifik biyokimyasal fonksiyonlara bağlı olduğu gösterilmiştir, bu bulgular aynı zamanda farklı organizmalarda metabolik yolların çeşitliliğini ifade etmektedir.

Genomik informasyonun en heyecan verici yeni kaynaklarından biri de ekspresyon verileridir. Ekspresyon informasyonunun, proteinlerin yapısal ve fonksiyonel sınıflandırılması ile birleştirilmesi, bir proteinin bir genomla görülme sıklığının yükselen ekspresyon seviyelerinin göstergesi olup olmayacağı hakkında bilgi verebilmektedir. Ayrıca genomik veriler proteinlerin hücre içi lokalizasyonu ve birlikte bir organizmadaki protein-protein etkileşimlerinin haritalarının derlenmesine de başlanmıştır.

### 2.1.4.4. Sık Kullanılan Veri Tabanları ve Programları

Milyonlarca nükleotidin depolanması ve organizasyonu için veritabanlarının oluşturulması, araştırmacıların bu bilgilere ulaşabilmesi ve yeni veriler girebilmeleri için ilk aşamadır. Biyoinformatikte nükleotid dizi bilgilerinin organizasyonu ve depolanması görevini üstlenmiş

3 ana kuruluş vardır.

- GenBank ( Gen Bankası; ABD-Maryland)
- EMBL ( Avrupa Moleküler Biyoloji laboratuvarı;

İngiltere-Hinxton)

- DDBJ ( DNA Japonya Veritabanı; Japonya-Mishima)

Bu 3 kuruluş araştırmacıların faydalanmasına açıktır ve nükleotid dizi bilgilerinin toplanması ve dağıtılmasında işbirliği içinde çalışmaktadır. Protein dizi verileri ile ilgili başlıca hizmet sağlayanlar ise;

- GenBank
- EMBL
- PIR İnternational (Protein Identification Resource)
- Swiss-Prot'tur

Dizi bilgileri, veritabanlarında iki formda bulunur. Bunlardan birincisi; diziyi veritabanına ilk işleyenler, kaynak gösterimleri, biyolojik atıflar ve dizinin kendisiyle; intronlar, eksonlar, başlangıç ve bitiş kodonları v.b. bilgiyi içeren bir tablodan oluşan tam bilgidir. İkincisi ise; hızlı benzerlik araştırmaları için kullanılan ve sadece diziyi içeren **FASTA** formatıdır. Her bir diziyi belirleyen ve dizi veritabanına ilk kez girildiğinde verilen Accession (ulaşma) numaraları özgün kimliklerdir. Dizi bilgileri patent ofisleri gibi çeşitli kaynaklardan veritabanına ulaşır (2). National Center for Biotechnology Information (NCBI); Bu veri tabanı, ABD'nin en büyük tıp kitaplığı olan NLM'nin (National Library of Medicine) bir kolu olarak 1988'de Maryland'da kuruldu. Halen web'e dayalı en önemli biyolojik veritabanıdır. Birçok genom dizilerini ve PubMed olarak bilinen biyomedikal ve biyoteknoloji ilişkili araştırma makalelerini kapsar. Bunun yanı sıra *EMolecular Biology of the Cell*, *Genetics* ve *Biochemistry* gibi kitapların tüm içeriğini sunmaktadır. NCBI 'ın sunduğu hizmetlerden birisi; **ENTREZ** servsidir. ENTREZ servisinin en önemli özelliği veritabanları arasında çapraz gezinme olanağı sunmasıdır. NCBI'nin bir başka alt hizmeti olan **OMIM**, genler ve genetik hastalıklarla ilgili ayrıntılı biyoteknolojik ve tıbbi bilgilerin bulunduğu servistir. Bu servis altında pek çok gende bugüne kadar tanımlanmış mutasyonlar ve ilgili klinik ilişkiler özetlenir. Biyoinformatikte önemli yer tutan **BLAST** dizi eşleştirme programı ile eldeki DNA dizisi, ayrıntılı analiz edilebilir (24,25).

**BLAST** (Basic Local Alingment Search Tool), aranan dizi sırasını (nükleotid veya aminoasit) veri tabanında bulunan mikroorganizmalara ait baz dizileri ile karşılaştırılarak aynı veya en yakın olan dizi sırasının ait olduğu mikroorganizmayı, % benzerlikle veren bir bilgisayar programıdır. **BLAST**, moleküler biyoloji ile ilgili bilgileri bir kaynaktan toplamayı ve genom

verilerinin bilgisayar ortamında analiz edilmesi için bilgisayar programlar geliştirmeyi amaçlayarak, 1988 yılında kurulan National Center for Biotechnological Information adlı kuruluş tarafından geliştirilmiş bir veri tabanıdır. Dizi analizi yapılarak aranan bölgenin baz dizisi belirlendikten sonra, bu dizi () adlı internet sayfasında bulunan program kullanılarak veri tabanı ile karşılaştırılır. Tarama sonucu, aranan dizi sırasının hangi mikroorganizmaya ait olabileceğini, benzerlik yüzdesi ile verir. BLASTN bir nükleotid dizisi ile komplementer diziyi ele alarak nükleotid dizisi veritabanlarıyla karşılaştırır. Hız amacıyla tasarlanmıştır. Yüksek duyarlılık aranan durumlar için uygun değildir. BLASTN ve BALSTX; EST verilerinin analizi, ekson yakalama yöntemi ve genomik dizi örneklemelerinin incelenmesinde kullanılır. Bir dizi için BLAST araştırması yaptıktan sonra, ilgili gen ile ilgili literatür bilgileri MEDLINE’den elde edilebilir. Daha sonra ilgili grafik programlarının yüklenmesi sonrasında protein yapısıyla ilgili veritabanları kullanılarak, proteinin iki veya üç boyutlu yapısı izlenebilir. Protein dizilerindeki işlevsel motifleri araştırmak amacıyla kullanılan bazı veritabanları ise PROSITE ve BLOCKS’tur.

Biyoinformatiğin google’ı olarak adlandırılan “<http://bioinformatik.de>” biyoinformatik ve genomik bilimlere üzerine hazırlanmış en kapsamlı arama motorudur. Dünya çapında kabul görmekte ve tamamen gönüllü bir hizmet olarak oluşturulan arama motoru özelliği taşımaktadır.

Online Genome Veri Tabanı (GOLD); Genetik haritalaması yapılmış veya halen haritalama çalışmaları süren genetik veri bankalarıdır. GOLD, web üzerindeki açık kaynaklı veri tabanlarını ve yayınladıkları bilgileri bulabileceğiniz bir sitedir. GOLD genetik haritalaması bitmiş veya devam eden dört grup organizmanın (2504 ade şu anki rakam) genetik veri kodlarını bulunduruyor. linkine tıklayarak ulaşılabilir, bilgisayarınıza indirebilir ve çeşitli güncellemeler yapılabilir.

Önemli biyoinformatik veri tabanlarından biri de Ensemble’dır (). Özellikle ökaryot genomları üzerine çalışmaktadır. Ensembl; (EBI) ve (WTSI) gibi önemli enstitülerle ortak projelere imza atarak biyoinformatiğin gelişimine önemli katkılar sağlamaktadırlar.

Tablo: Sık kullanılan veri tabanları

Sınıf	Veritabanları
Nükleik Asit Dizilişleri	DNA EMBL GenBank
Protein Dizilişleri	Protein PDBSTR Swiss-Prot PIR PRF
3 Boyutlu Yapılar	PDB
Diziliş Motifleri	EPD TRANSFAC PROSITE
Enzimler ve Bileşikler	LIGAND
Protein etkileşimleri	BRITE
Biokimyasal Yollar	PATHWAY
Gen Katalogları	GENES
Genetik Hastalıklar	OMIM
Protein Mutasyonları	PMD
Amino acid indices	AAindex
Protein/peptid Literatürü	LITDB
Biyotıp Literatürü	Medline

## 2.2. Tıp ve Biyoinformatik

Biyoinformatik medikal bilimlerde çok önemli bir rol oynamaktadır. Biyoinformatiğin önemli bir fonksiyonu, biyolojik olayların moleküler düzeyde açıklanmasına yardımcı olmasıdır. Patojen enzimleri veya mutasyona uğratılmış doğal enzimler, homoloji sayesinde modellenilebilir ve bu modeller moleküler biyolojik olarak belirlenen etkilerin açıklanmasında kullanılabilir.

Medikal bilimlerde son yıllardaki uygulamalar gen ekspresyon analizleri üzerine yoğunlaşmıştır. Genellikle farklı hastalıklardan etkilenen hücrelerin ekspresyonları derlenerek, sağlıklı hücrelerinki ile kıyaslanmakta ve aradaki farklılıklardan hastalık teşhisi ve hedef ilaç dizaynında yararlanılmaktadır. Bu sayede ekspresyona uğrayan proteine bağlanabilen bileşiklerin dizaynı ve daha da önemlisi, ekspresyon seviyesinde değişime neden olan transkripsiyon regülâtörlerinin belirlenmesi mümkündür. Bu bağlamda mikro-array deneyleri gerçekleştirilerek, farmakolojik uygulamalarda cevabın değerlendirilmesi ve test edilecek ilaçların toksisitesinin tahmininde ön bilgi edinilmesi söz konusudur (3).

Biyoinformatikteki gelişmelerin ve deneysel genomik kombinasyonu, kişilerin gelecekteki sağlık durumları hakkında tahminde bulunmaya olanak

verebilecektir. Böylece koruyucu hekimlik önem kazanacak, gereksiz masraflar ve tedavilerden kaçınılabilecektir. İlaça dayalı tedaviler, hasta ve hastalığa karşı özelleştirilebilecek ve etkin tıbbi tedavi sayesinde en az yan etki ile sağlanacaktır. Moleküler etkileşimlerin ortaya çıkarılması ve aydınlatılmasında da biyoinformatikten yararlanılabilir. Düzeltilmiş mutasyon analizleri (CMA) zincir çiftlerindeki ko-varisasyonları bulmaya yarayan bir tekniktir. Bazı biyoinformatikçiler bir zamanlar CMA'in protein katlanma probleminin çözümünde kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Ko-varisasyonun fonksiyonel bağımlılıklar ve intermoleküler temaslar için çok iyi bir indikatör olduğu kanıtlanmıştır. Sağlık bilimlerinde prosesin bir veya birkaç adımını bilmek yerine prosesin tamamı hakkında genel bilgi edinmek önemlidir. Bugün gelişmiş ülkelerde sağlık için yapılan harcamanın % 80'i tedaviye yöneliktir. Biyoinformatik sayesinde hastalıkların önlenmesinde önemli gelişmeler sağlanacaktır. Örneğin insan genom projesindeki büyük başarı, bireysel genetik taramaların çok düşük bir maliyet ile gerçekleştirilmesine olanak sağlamıştır. İnsan genom haritası değişik hastalıklara eşlik eden gen/genler veya markırların tayinini kolaylaştırmıştır. Tüm insanlar çok benzer genetik karakteristiklere sahiplerdir, bireysel farklılıklar çok sınırlı kalmaktadır. Ama bu gerçeğe rağmen bireysel farklılıkların bilinmesi önem taşır.

Bazı ilaçlar, populasyonun % 95'i için güvenli iken genetik farklılıklardan dolayı % 5 için istenmeyen yan etkiler gösterebilmektedir. Bu durumda biyoinformatikten nasıl yararlanabiliriz? Biyoinformatik teknikler ve araçlar kullanarak ilaç firmaları genetik varyasyona dayalı bu tür aykırı reaksiyonların aydınlatılmasını sağlayabilirler. Bu tür farmakogenomik araştırmaları en başta sağlık sigortası şirketlerinin desteklemesi gerekmektedir. Biyoinformatik analizler üç tip veri setinde toplanabilir: Genom sekanslama, makromoleküler yapı ve fonksiyonel genomik deneyleri (örneğin; ekspresyon verileri, yeast two-hybrid taramaları). Analizler, diğer değişik verilerin hazırlanmasında da kullanılır örneğin; taksonomi, metabolik yolların ilişkisi, bilimsel yayınlar, hasta istatistikleri.

### 2.2.1. İlaç Dizaynı

Biyoinformatiğin ilk medikal uygulamalarından biri de rasyonel ilaç dizaynıdır. Nükleotid dizilerinden translasyon yazılımı kullanılarak mümkün olan aminoasit dizileri belirlenebilir. Daha sonra model

organizmalarda dizilim arama teknikleri yardımı ile homolog bölgeler belirlenir ve dizi benzerliklerinden yararlanılarak deneysel olarak karakterize edilmiş olan yapılar üzerinden insan proteinleri modellendirilebilir. Algoritma ile model yapıya bağlanabilen, gerçek protein üzerinde biyolojik aktivitenin test edilebildiği molekülle ilaçlar tasarlanabilmektedir (13).

Farmakogenetik; bireylerin ilaca en iyi cevabını belirleyen genetik faktörleri inceleyen bilim dalıdır. Farmakogenomik ise yeni ilaçların geliştirilmesi ve uygulamaya koyulmasında önem taşıyan, içinde tıp, biyoinformatik, hücre biyolojisi, moleküler biyoloji, genomik, epidemiyoloji ve farmakoloji bilimlerini barındıran bir kavramdır (24,25). Farmakogenetik terimi 1950'li yılların sonunda terminolojiye girmiş ancak ilk farmakogenetik moleküler bozukluk olan sitokrom p450 CYP2D6 genindeki varyasyonun tanımlanması 1970'lerin sonlarında mümkün olmuştur (26).

Metabolik enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler enzim aktivitesini değiştirir ve sonucunda bireyler standart tedavi dozlarına farklı yanıt verirler. Çoğu kanser tedavisinde hastalarda doz ayarlaması deneme-yanılma yaklaşımı ile yapılmaktadır. İlaç etkinliğini belirleyecek olan, hastalara ve tümöre ait genetik elemanlara farklı bakış açıları, bireysel dozaj farklılıklarının belirlenmesine ve yan etkilerin azaltılmasına yardımcı olacaktır. Hastalarda çok sayıda genin çabuk ve ucuz bir şekilde taranabilmesini mümkün kılan birçok moleküler teknik geliştirilmiştir. Onkolojide kullanılabilecek başlıca farmakogenetik testler; kemoterapötiklerin (5-fluorourasil, irinotekan, tiopurin vb.) toksisitesinin belirlenmesinde kullanılan testler (TPMT, MTHFR, DPD, UGT1A1 vb. polimorfik varyantların araştırılması) ve spesifik moleküler terapötiklere yanıtı belirleyen (imatini tedavisinde- ABL, rituksimab tedavisinde-FCGR3A ve gefitinib tedavisinde- EGFR gen mutasyonlarının araştırılması vb.) testlerdir. İlaç tedavisine başlamadan önce yapılacak farmakogenetik testler sonucunda, kanser kemoterapisinde karşılaşılan toksisite benzeri ölümcül yan etkileri ortadan kaldırması ve hastaya özgü tedavi protokollerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır. Ayrıca ileri moleküler teknikler kullanarak gen ekspresyon profillerinin belirlenmesi ile hastada o anda hangi genlerin aktive olduğunu saptanabilir ve tedaviden yararlanabilecek ya da yan etki geliştirebilecek bireyler önceden belirlenebilir (14,23). Bunu bir ilaç örneği ile açıklamak gerekirse;

Rituksimab (Rituksan) ilacı, Anti CD20 immünglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikorudur ve antikanser etkisini, antikora dayalı hücre aracılı sitotoksiste (ADHS), kompleman sistemine dayalı sitotoksiste (KDS) ve doğrudan tümör hücrelerinde apoptozu engelleyerek gösterir (14,24). Rituksimab'ın anti antikanser etkisinde esas kullandığı yol ADHS'dir ve IgGFc bölgesindeki lökosit reseptörlerine (Fc $\gamma$ Rs) bağlanması gerekir. Fc $\gamma$ Rs 3 gruba ayrılır; Fc $\gamma$ RsI(CD64), Fc $\gamma$ RsII(CD32) ve Fc $\gamma$ RsIII(CD16). FCGR3A geni tarafından kodlanan Fc $\gamma$ RsIIIa genindeki mutasyonlar, B-hücreli non-Hodgkin lenfomaların (NHL) tedavisinde kullanılan rituksimaba klinik yanıt etkiler (27). Bu gendeki homozigot mutasyon taşıyıcıları rituksimab tedavisine en iyi yanıt veren gruptur. FCGR3A-158V-homozigot hastalarda, CD20 eksprese eden B-hücrelerine karşı artmış sitotoksiste gözlenmektedir. FCGR3A genotipleme, rituksimaba klinik yanıt vermeyen (%30-50) hastaları belirlememize yardımcı olur (14).

### 2.3. Biyoinformatiğin Geleceği

İnsanlık sürekli bir teknolojik evrime tanıklık etmektedir. Zincir analizi projeleri ve özellikle insan genom projesi genomik bilgiye geçişte büyük aşama sağlanmasına neden olmuştur. Biyoinformatik yollardan kazanılan bu bilgiler, değişik genetik ve diğer hastalıkların anlaşılmasına, yeni ilaçların bulunmasına yardımcı olmaktadır.

Biyoinformatik gelecekte, bilim ve teknolojinin gelişiminde çok büyük bir rol oynayacaktır. Biyoinformatik, biyoteknolojik üretim için çok önemlidir. Özellikle ilaç ve biyoteknoloji şirketleri büyük biyoinformatik araştırma-geliştirme bölümleri kurulmuştur. Daha şimdiden biyoinformatik yazılımı ve farmasötik endüstrisinde birçok biyoinformatik firması faaliyet göstermektedir. Biyoinformatik gün geçtikçe daha geniş ve yeni uygulama alanı bulacak ve günlük hayatta herkes tarafından anlamı az çok bilinen bir bilim dalı olacaktır.

Herhangi bir bilimsel disiplinin ve özellikle çok genç bilim dalının geleceği hakkında fikir yürütmek zordur. Ancak biyoinformatik bu yaklaşımın dışında tutulacak kadar yıldızı parlayan ve düşünebilen herkes tarafından yaşam bilimlerinde bir numara olacağı kabul edilen bir bilim dalıdır. Vizyon sahibi üniversiteler, biyoinformatik öğrenimine hiç değilse lisansüstü düzeyde başlamışlardır. Biyoloji, biyokimya, tıp, matematik, istatistik ve bilgisayar bilimleri arasında bir köprü olan biyoinformatik alanında eğitimli personel bulmak son derece zordur. Türkiye'de de bu sıkıntı akademik çevrede şimdiden yoğun biçimde

hissedilmekte olup, gelecekte endüstride de hissedilecektir.

### 3. Tartışma ve sonuç

İnsan Genomu Projesi, başlığında çok ötede bitki, hayvan, mikroorganizma gibi diğer canlıların da yaşam şifresini çözmeyi hedefleyen kapsamıyla, elde edilen sonuçların tetiklediği, yeni açılımlarla, yarattığı beklentiler ve soru işaretleriyle insanları hem heyecanlandıran, hem de bazı endişelere sürükleyen bir niteliğe sahiptir. Bunun nedenlerinin başında, genetik araştırmalarının hızının toplumun izlemekte ve anlamakta zorlanacağı bir düzeye erişmiş olması geliyor. Bu nedenle informatik tüm dikkatleri üzerine çekmiştir.

Günümüzde baş döndürücü bir hızla ilerleyen genetik-moleküler biyoloji araştırmalarının sonuçlarının, yakın gelecekte sadece tıp, biyoloji, biyoteknoloji gibi alanlarda değil, tarih, sosyoloji, antropoloji gibi alanlarda da bazı bilgilerimizi yenileriyle değiştirmemize yol açacağı düşünülmektedir. Çağdaş ve çağın ötesine uzanan genetik bilimi ve gen teknolojisi, biyoinformatik, astrofizik gibi diğer bilimlerle birlikte geleceğin anahtarlarından biri olarak kabul edilmektedir. Genetik araştırmalarının giderek artan hızına karşın elde edilen sonuçlar, yeni sorulara temel oluşturmakta ve birbiri ardına yeni projeler başlatılmaktadır. Örneğin, insan genlerinin beklenenden daha az sayıda olması, araştırmacıları, bir genin birden fazla proteini kodlayıp kodlamadığı sorusunu yönelterek, proteomik çalışmalarının daha fazla önem kazanmasına yol açmıştır. Moleküler biyoloji ve genetik araştırmalarda da, artık yaklaşımlarda değişimler söz konusudur. Bilim geliştikçe hali hazır bilgilerin eksiklikleri ortaya konmaktadır. Önce insan genomunun ortaya çıkarılması ile birçok problemi çözeceği öngörülürken, genomun ortaya konmasının sadece bir başlangıç olduğu çok geçmeden anlaşılmıştır.

İnsan Genom Projesi'nin ilk taslağının tamamlanması ile DNA moleküllerinin nükleotidlerinin (A,T,G,C) sırasının tayini tamamen bitmiştir. Bundan sonraki aşama genlerdeki bilgiler kullanılarak sentezlenecek proteinler ve vücudumuzdaki proteinlerin işlevlerini nasıl yaptıklarını anlamaya çalışmak olacaktır. Bu bilgiler proteinlerin hücre içinde birbirleriyle, DNA ile diğer küçük molekül veya ilaçlarla etkileşimlerini analiz ve kontrol etmemize yardımcı olacaktır. Proteinlerin bu marifetlerini anlamak için proteinlerin aminoasit dizileri, üç boyutlu yapıları ile işlevleri arasındaki bağıntıları bulmak, günümüzde yapılan



araştırmaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Günümüzde farklı organizmalara ait yüz binlerce proteinin üç boyutlu yapısı bilinmektedir. Bu yapılar protein veri bankalarında toplanmaktadır. Bu bilgiler birçok biyolojik olayın daha iyi anlaşılmasını sağlayacak; dolayısı ile genetik hastalıkların belirlenmesine, teşhisine ve tedavisine faydalı olacaktır. Bütün bu bilgilerin süratli bir şekilde ortaya çıkması, istatistiksel kurumlar ve bilgisayar yöntemleri ile düzenlenebilecek milyarlarca nükleotid ve aminoasit dizisi ve bu dizilerden anlamlı bilgi üretilmesi gereksinimini ortaya çıkarmıştır. Bu dizilerden anlamlı bilgi çıkarabilmek için, her bir aminoasit dizisinin hangi moleküler yapıya sahip olduğu, ayrıca her bir moleküler yapının hangi dinamik özelliklere sahip olduğu, dolayısıyla fonksiyonun ne olduğunun araştırılması gerekmektedir. Bütün bu çalışmaları gerçekleştirebilmek için araştırmacılar; biyoloji ve mühendislik bilimlerinin her geçen gün gelişen bilgilerini ve kurallarını da bilmek durumundadırlar. Bu ihtiyacı karşılamak için başta Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere olmak üzere dünyanın çeşitli ülkelerinde Biyoinformatik bölümleri ve enstitüleri kurulmuştur. Bu merkez ve enstitülerde yapılan araştırmaların bir kısmı organizmalardaki tüm işlevleri tek başlarına veya diğer proteinlerle etkileşiminde bulunarak yerine getirmekten sorumlu olan proteinlerin yapısının belirlenmesine yöneliktir. Proteinlerin işlevleriyle üç boyutlu yapıları arasında doğrudan bir bağlantı vardır; dolayısıyla bir organizmadaki tüm proteinlerin üç boyutlu yapısı belirlendiğinde, o organizmanın biyolojik ve kimyasal aktivitelerin açıklanmasında önemli bir aşama kaydedilmiş olur.

Bilgisayar bilimlerinde, son zamanlarda gelişmeye başlayan alanlarından biri olan veri madenciliğinin biyoinformatikte kullanılması gün geçtikçe artmaktadır. Biyolojik veriler hem içerik olarak çok farklılık göstermekte (gen, protein dizileri, evrimsel ilişkiler, üç boyutlu yapılar v.b), hem de farklı ortamlarda ve formatlarda saklanmaktadır. Ayrıca çoğu bilgiler literatürlerde verilmiş olmasına rağmen bilişimsel yöntemlerde kullanılabilir halde değildir. Son yıllarda bu verileri belli standartlarda, ulaşımı ve sorgulaması kolay, aralarındaki ilintiler doğru şekilde kurulmuş ve bir bütünlük içinde araştırmacılara sunulması konusunda çalışmalar hız kazanmıştır (28,29).

DNA mikroçip teknolojisi binlerce genin, aynı zamanda deneylerinin yapılmasını sağlar. Bu deneylerden elde edilen veriler, gen ekspresyonu, gen

fonksiyonlarının kontrolü ve hücrede gelişen olayların anlaşılması için çok önemli veri oluşturur. Bu deneylerde elde edilen verilerin biyoinformatik araçlar ile incelenmesiyle birçok hastalığa sebep olan genlerin teşhis edilmesine olanak sağlamaya başlanmıştır (29-31).

Bu doğrultuda, Biyoinformatik'te veri madenciliği, yapay zekâ, internete dayalı bilgi alışverişi ve programlama gibi bilgi teknolojileri ile istatistiksel, matematiksel modelleme ve analiz yöntemlerinin kullanımı artmaktadır (32-34). Bütün bu gelişmelerin doğal bir sonucu olarak disiplinler arası ortak çalışmalar önem kazanmaktadır.

#### 4. Kaynaklar

1. Bayat A. Science, medicine and the future: Bioinformatics. *BMJ*, 2002; 324 p: 1018-1022.
2. Luscombe NM, Greenbaum D, Gerstein M. What is bioinformatics? An introduction and overview. *Yearbook of Medical Informatics* 2001; s:83-85.
3. Telefoncu A. Biyoinformatik I. Biyoinformatik Lisansüstü Yaz Okulu. 2003; s: 3-20, İzmir.
4. Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J*, 2005; 19: 1602-1616.
5. Russell RB. Genomics and proteomics: all in the same boat, *Genome Biology* 2002; 3(10): 4034.
6. Burton H, Stewart A. Nutrigenomics: Report of a workshop hosted by The Nuffield Trust and organized by the Public Health Genetics Unit London: The Nuffield Trust 2005; 1-26.
7. Kauwell GPA. Emerging concepts in nutrigenomics: a preview of what is to come. *Nutr Clin Pract* 2005; 20. 75-87.
8. Feagan L, Rohrer J, Garret A, Amthauer H, Komp E, Johnson D, Hock A, ve ark. Bioinformatics process management: informationflow via a computational journal. *Source Code for Biology and Medicine*. 2007; 2:9 p: 2-3.
9. Buttle AJ. Challenges in bioinformatics, *trende Biotechnol.* 2001;19, p:159-160.
10. Jain E. A practical Introduction to Bioinformatics, *Trends Biotechnol.* 2002; 20, p:226.
11. Gastgeiger E, Gattiker A, Hoogland C, Ivanyi I, Apel RD, Bairoch A. ExPASy: The proteomics server for in-depth protein knowledge and analysis. *Nucleic Acids Res.* 2003; 31:3784-3788.
12. Kumar S. Bioinformatics. <http://www.geocities.com/bioinformaticsweb/>, 2005.
13. Gatto ML, The changing face of Bioinformatics, *Drug Discov. Today* 2003; 8, p: 375-376.
14. Doerry E, Douglas SA, Kirkpatrick AE and Westerfield M. Participatory Design for Widely-Distributed

- Scientific Communities. Proceedings of the 3rd Conference on Human Factors and the Web 1997.
15. Cebeci Z. Tarım ve Bilişim: Nereden Nereye? Tarımda Bilişim Teknolojileri 4. Sempozyumu Bildiri Kitabı, 2001; s:21-22, Kahramanmaraş.
  16. Çömlekçioğlu U ve Bayraktaroglu E. Biyoloji ve Bilişim Teknolojileri, K.S.Ü. Fen ve Mühendislik Dergisi, 2001; Cilt: 4, Sayı: 1, Kahramanmaraş.
  17. Gentleman RC, Carey VJ, Bates DM, Bolstad B, Dettling M, Dudoit S. ve ark. Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics *Genome Biology* 2004; 5:R80 Volume 5, Issue 10.
  18. Collins FS, Morgan M And Patrinos A. The Human Genome Project: Lessons from Large-Scale Biology, *Science* 2003; 300,286-290.
  19. Hogue CWV. Bioinformatics for Beginners. *Trends Biochem. Sci.* 2002; 27, 542-543.
  20. Brooksbank C, Camon E, Midori AH, Magrane M, Martin MJ, Mulder N, O'Donovan C, Parkinson H, Tuli MA, Apweiler R, Birney E, Brazma A, Henrick K, Lopez R, Stoesser G, Stoehr P. and Cameron G, *Nucleic Acids Research*, 2003; Vol. 31, No. 1, p:43-50.
  21. Critchlow T, Musick R, and Slezak T. Experiences applying meta-data bioinformatics, *Information Sciences*, 2001; 139,13-17.
  22. Harms J, Schulenzen F, Zarivach R. Protein Structure: experimental and theoretical aspects. *FEBS Letters*, 2002; 525, p:176-178.
  23. Keskin Ö, Gürsoy A, Türkay M. K.Ü.'de Biyoinformatik ve Bilişimsel Biyoloji, 2003; , s: 21-22.
  24. Sayitoğlu M. "Kanser Tedavisine Farmakogenetik Yaklaşım" *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, 2007; 27: 434-441.
  25. Hopkins MM, Ibarreta D, Gaisser S, Enzing CM, Ryan J, Matin PA ve ark. Putting pharmacogenetics into practice. *Nat Biotechnol* 2006;24:403-10.
  26. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286:487-91.
  27. Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P ve ark. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor Fc gammaRIIIa gene. *Blood* 2002; 99:754-8.
  28. Çırakoğlu B. Genetik Çağı. *Bilim ve Teknik Dergisi, Yeni Ufuklara Eki*, 2002; s:1-5.
  29. Tolun A. Genetik Çağı. *Bilim ve Teknik Dergisi, Yeni Ufuklara Eki*, 2002; s:16-19.
  30. Zülâl A. Genom Sonrası Tıp, *Bilim ve Teknik Dergisi, Yeni Ufuklara Eki*, 2001; s:13.
  31. Tatusovaa TA, Maddena TL. BLAST 2 Sequences, a new tool for comparing protein and nucleotide sequences, *Pages* 247-250.
  32. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R ve ark. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83:435-45.
  33. National Center for Biotechnology Information News, 2008; Volume 16 Issue 1 p: 2-4.
  34. Ekin PL. Primer on Medikal. Genomics; *Bioinformatics. Mayo Clin Proc.* 2003; 78:57-64.