# Hesaplamalı Biyoloji ve Biyoinformatiğe Giriş



Teorik: Barış Özüdoğru

Pratik: İşın Altınkaya

# Biyoinformatik nedir?

Biyoinformatik, biyolojik araştırmayı hızlandırmak ve geliştirmek için bilgisayar veritabanları ve algoritmalar geliştirme bilimidir.

# Hesaplamalı Biyoloji Nedir?

Geniş Anlamda, bilgisayar bilimleri, istatistik ve matematiğin biyolojik bilimlerdeki her türlü probleme uygulanmasıdır.

Hesaplamalı biyoloji, biyoloji içinde genomik / genetik, biyofizik, hücre biyolojisi, biyokimya ve evrim de dahil olmak üzere çok çeşitli alanları kapsar.

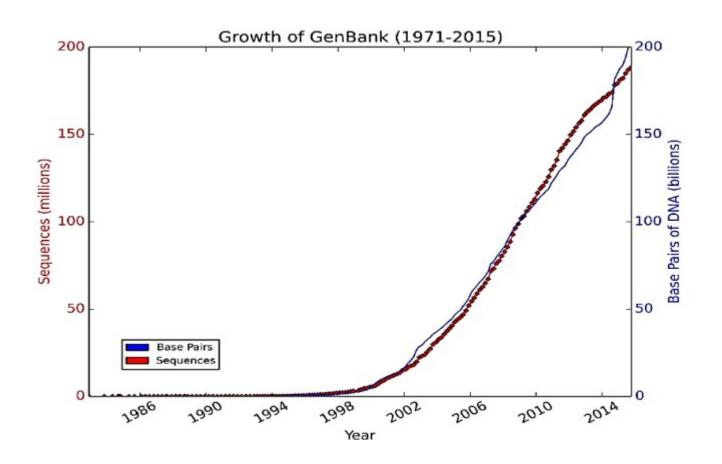
# Hesaplamalı Biyololog ne çeşit problemlerle uğraşır?

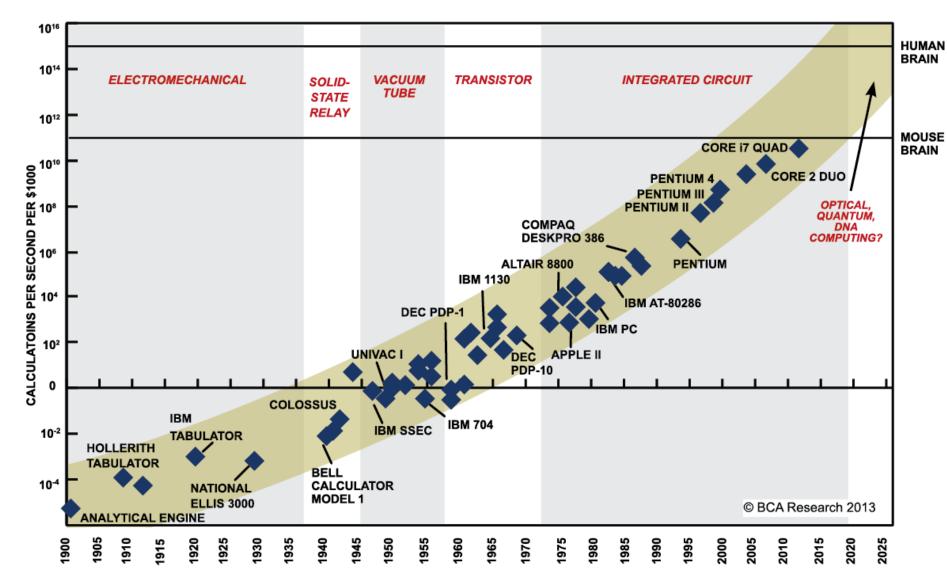
- ➤ Biyolojik sekansların (DNA, RNA, protein) analizi,
- ≥3D protein yapıları,
- ➤ Moleküler biyolojik networkler (metabolik yolaklar, protein-protein etkileşimi)

Klinik ya da ekolojik veriler

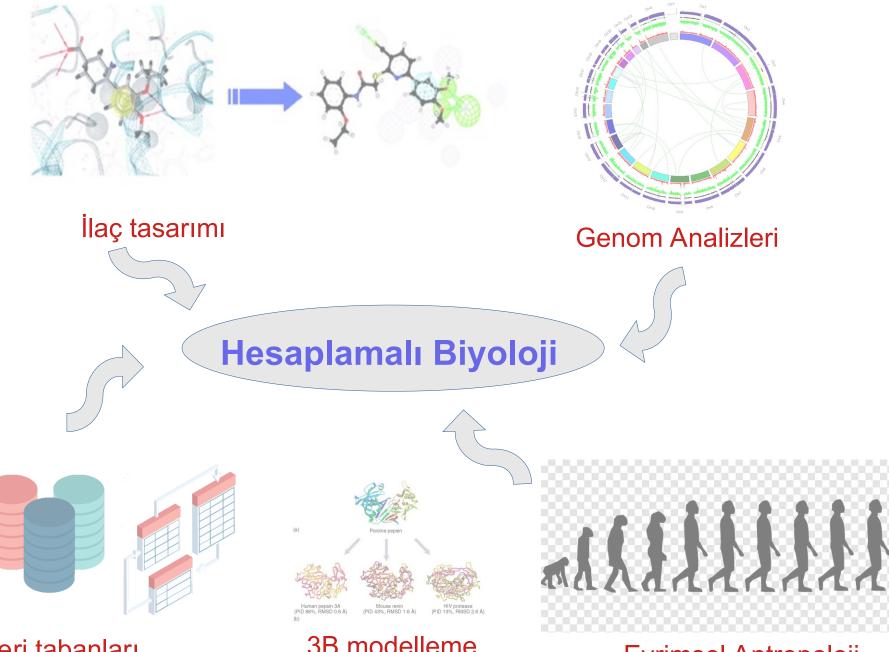
# Hesaplamalı Biyoloji *vs.*Biyoinformatik

### Hesaplamalı Biyoloji'ye Giriş





SOURCE: RAY KURZWEIL, "THE SINGULARITY IS NEAR: WHEN HUMANS TRANSCEND BIOLOGY", P.67, THE VIKING PRESS, 2006. DATAPOINTS BETWEEN 2000 AND 2012 REPRESENT BCA ESTIMATES.



Veri tabanları

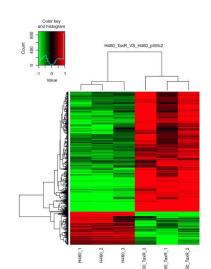
3B modelleme

Evrimsel Antropoloji

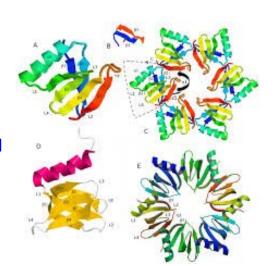
# Biyolojik Veri Tipleri

Diziler: DNA, RNA, protein

#### Biyolojik moleküllerin sekonder ya da tersiyer yapıları

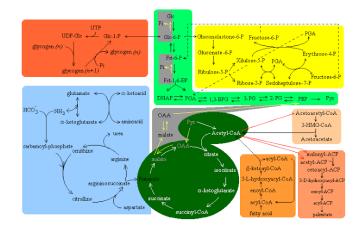


Gen ifadesi profilleri

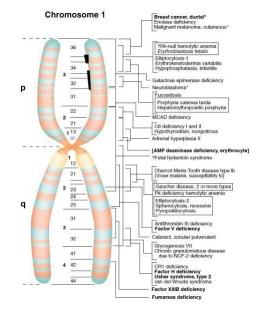


# Biyolojik Veri Tipleri

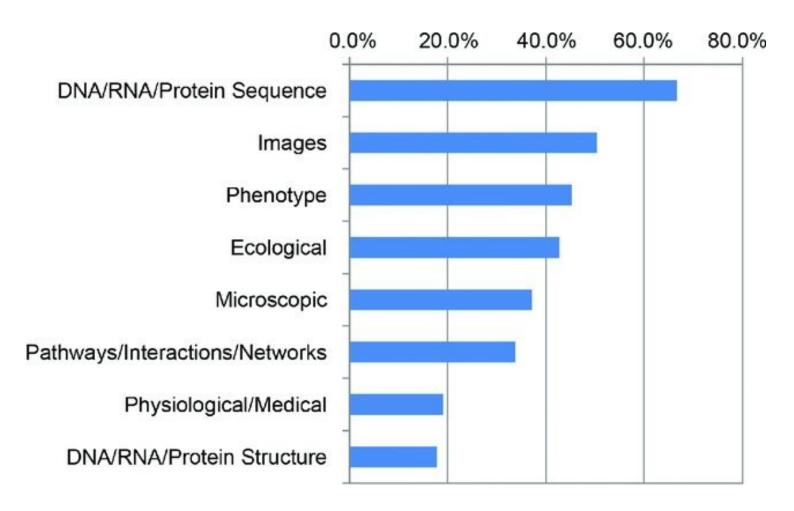
#### Biyokimyasal yolaklar



Kromozom haritaları

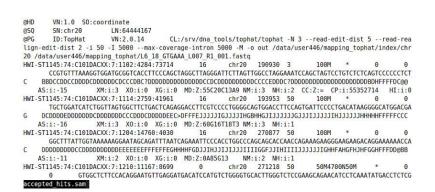


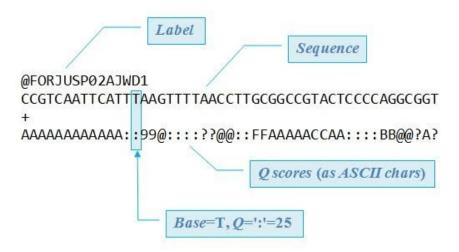
# Biyolojik Veri Tipleri



# Dosya Formatları

>GXP\_210035 loc=GXL\_175098|sym=FAM149A|taxid=9606|spec=Homo sapiens|chr=4|ctg=NC\_000004|str=(+)|start=187065495|end=187066181|len=687|comm=Promoter Region





#### Referans Genom (FASTA)

## Okumalar (reads) (FASTQ)



@HWUSI-EAS100R:6:73:941:1973#0/1

##

GATTTGGGGTTCAAAGCAGTATCGATCAAATAGTAAATCCATTTGTTCAA

+

!"\*((((\*\*\*+))%%%++)(%%%%).1\*\*\*-+\*"))\*\*55CCF>>>>CCCCCC65



BAM ve BAI

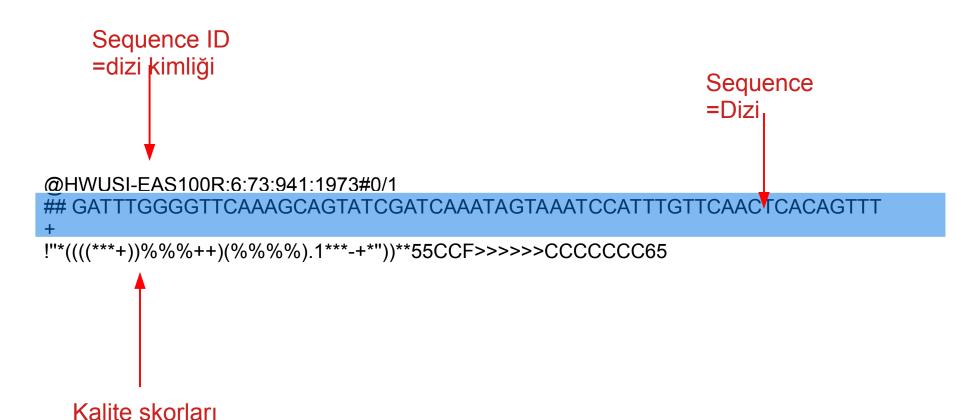
#### SAM

readID43GYAX15:7:1:1202:19894/1 256
contig43 613960 1 65M \* 0 0
CCAGCGCGAACGAAATCCGCATGCGTCT
GGTCGTTGCACGGAACGGCGGCGGTGTG
ATGCACGGC EDDEEDEE=EE?DE??
DDDBADEBEFFFDBEFFEBCBC=?
BEEEE@=:?::?7?:8-6?7?@??# AS:i:0 XS:i:0
XN:i:0 XM:i:0 XO:i:0 XG:i:0 NM:i:0
MD:Z:65 YT:Z:UU

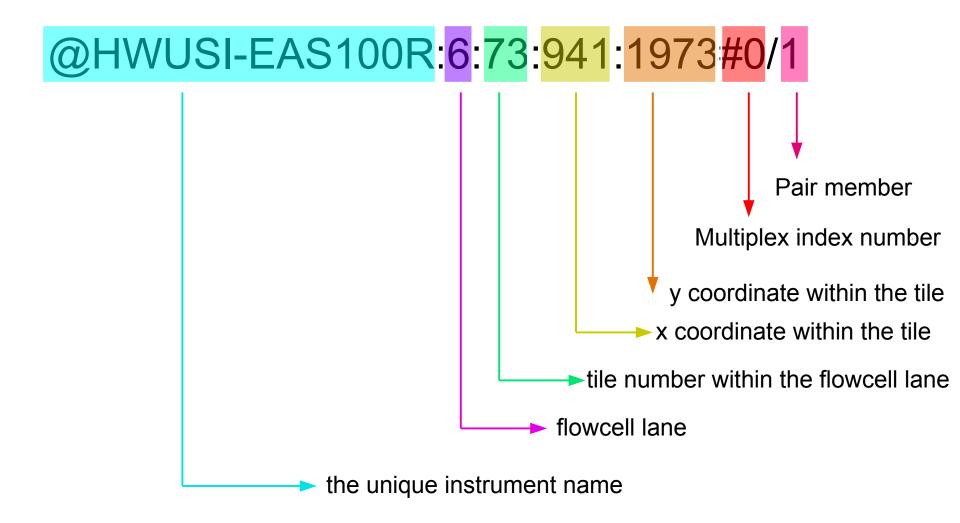


>N ibe beydag 4504 04 TACCTTAGTATGGCCTTTGATTGTGGCAACGTGC AATGGCGTGTTCCCTTTATTATTCTC AACACTCAAAACAGCAGGATCAGGTTTCACCAA CTCAAGAACGATCCCTTCGTTTTGACC TTTGACAGCCATGTGAAGAGCTGTTTGTCCCTTC ATATCGGTTCTAAACCCGATGCTTGA ATCGTTACCAATCAAAGACTTNNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNGCTGCAGAATGAAG >N ibe eldiva 3941 04 TACCTTAGTACGGCCTTTGATTGTGGCAATGTGC AATGGCGTGTTCCCTTTATTATTCTC AACACTCAAAACAGCAGGATCAGGTTTCACCAA CTCAAGAACGATCCCTTCGTTTTGACC TTTGACAGCCATGTGAAGCGCTGTTTGTCCCTTC TTGTCGGTTCTAAACCCGATGCTTGC ATCGTTACCAATCAAAGACTTNNNN

### **FASTQ**



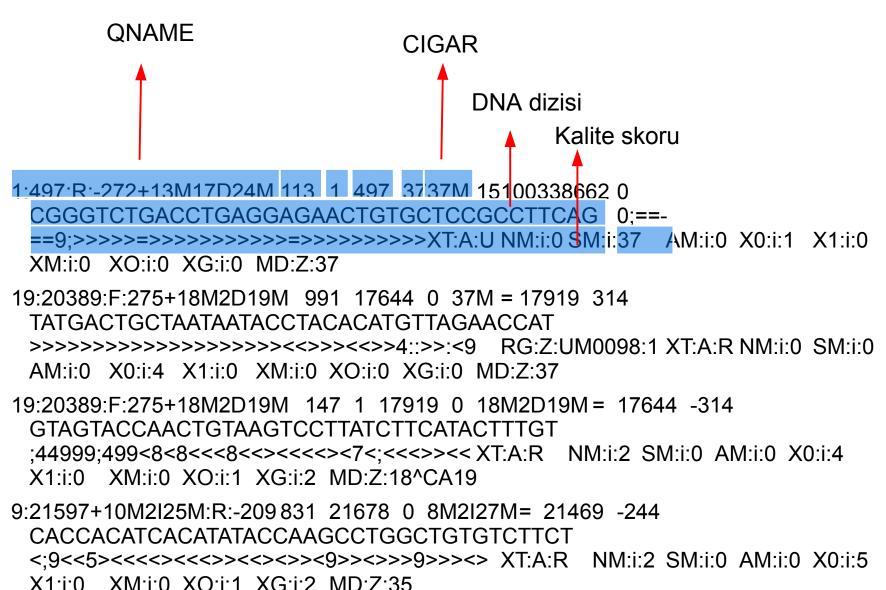
## Sequence ID: Headers



### Kalite Skorları

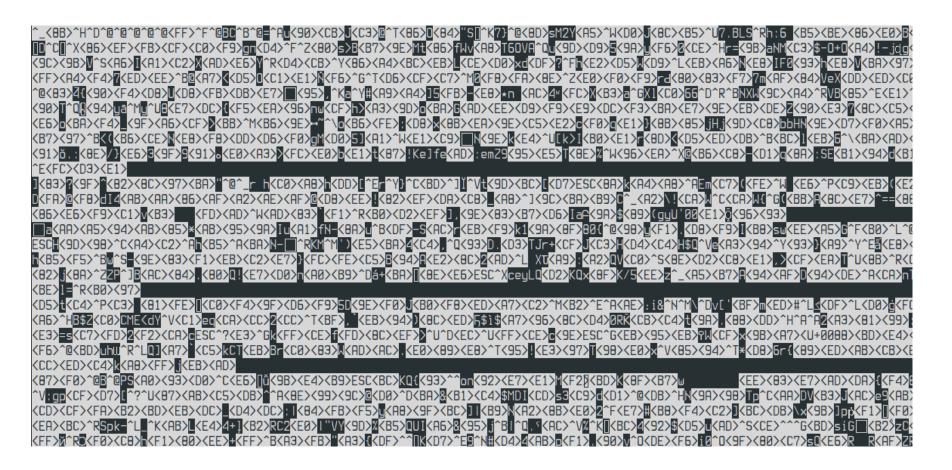
```
!"#$%&'()*+,-./0123456789:;<=>?@ABCDEFGHIJKLMNOPQRSTUVWXYZ[\]^ `abcdefghijklmnopqrstuvwxyz{|}~
33
                 59
                                               104
                                                              126
      S - Sanger
           Phred+33, raw reads typically (0, 40)
          Solexa+64, raw reads typically (-5, 40)
X - Solexa
I - Illumina 1.3+ Phred+64, raw reads typically (0, 40)
J - Illumina 1.5+ Phred+64, raw reads typically (3, 40)
  with 0=unused, 1=unused, 2=Read Segment Quality Control Indicator (bold)
  (Note: See discussion above).
L - Illumina 1.8+ Phred+33, raw reads typically (0, 41)
```

### SAM





SAM formatının ikili (binary) formata dönüştürülerek sıkıştırılmış versiyonudur.



### **FASTA**

#### >SEQUENCE 1

TCGATACC-TGTCCAAAACAGAACGACCCGAGAACGATTGATCACTCTTGGCGGGCC-GGTTTCTTAGCCGATTCTGTGCCCGCTGATTCCGTTGTTTTGCTTATGGTTCCCGTCAGGTTCATTTTGAACATGATTGGACTATGCGCTTAGCTTTCGGAAATTCACAAAACCCCGGCACGAAAAGTGTCAAGGAACATGCAACTAAACAGCCTGCTTCCGCTGCCCCGGAGACGGTGAGTGTGCGGATGCTGCGCGATCTAAAGTCTAAAACGACTCTCGGCAACGGATATCTCGGCTCCCCATCGATGAAGAACGTAGCGAAATGCGATACTTGGTGTGAATTGCAGAATCCCGTGAACCATCGAGTCTTTGAACGCAAGTTGCGCCCTAAGCCTTTTGGCCGAGGGCACGTCTGCCTGGGTGTCACAAATCGTCGTCCCCAATCCTCTATGGATACAGGACGGAAACTGGTCTCCCCGTGTGTTACCGTACGCGGTTGGCCAAAATCCGAGCTAAGGACGCCTGGAGTGTCTCGACATGCGTGGTGAATTCAAGCCTCTTGATATTGTTGAACGCTCCTGTTCGAAGCTTTAGATGACCCAAAGATATCAACGCGACCCCA

#### >SEQUENCE\_2

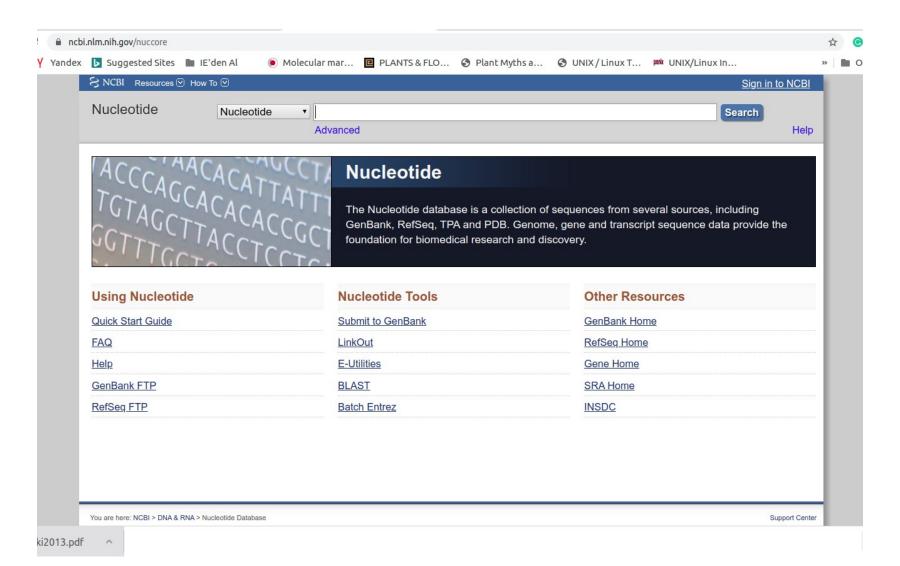
TCGATACCTGTCCAAAACAGAACGACCCGAGAACGATTGATCATCACTCTCGGCGGGCCGGTTTCTTAGCCGATTCTGTGCCCGCYGATTCCGTGGTTTTTGCGAGTGGTTCTATGAGATTTTAATCCTGATTGGGCTATGAGCTTAGCTTTCGGAAATTCACAAAACCCCGGCACGAAAAGTGCAACTGCAACTAACAGCCTGCTTCCGCCGCCCCCGGAAACGGTGAGTGTGCGGATGCTGCTGCGATGCTGCGATCTAAAGTCTAAAACGACTCTCGGCAACGGATATCTCGGCTCTCGCATCGATGAAGAACGTAGCGAAATGCGATACTTGGTGTGAATTGCAGAATCCCGTGAACCATCGAGTCTTTGAACGCAAGTTGCG-CCCTAAGCCTTCTGGCCGAGGGCACGTCTGCCTGGGTGTCACAAATCGTCGTCCCCAATCCTCTAAGGATAGAGGACGGAAACTGGTCTCCCGTGTGTTACCGTACGTCGCCAAAATCCGAGCTAAGGATGCCTGGAGCGTCTTTACATGCGGTGGTGAATTCAAGCCTCTTGATATTGTTGAACGCTCCTGTCCGAAGCTTAAGATGACCCCAAAGACCTCAACGCGACCCCAGGTCAGGCGGATCACCCGCTGAGTT

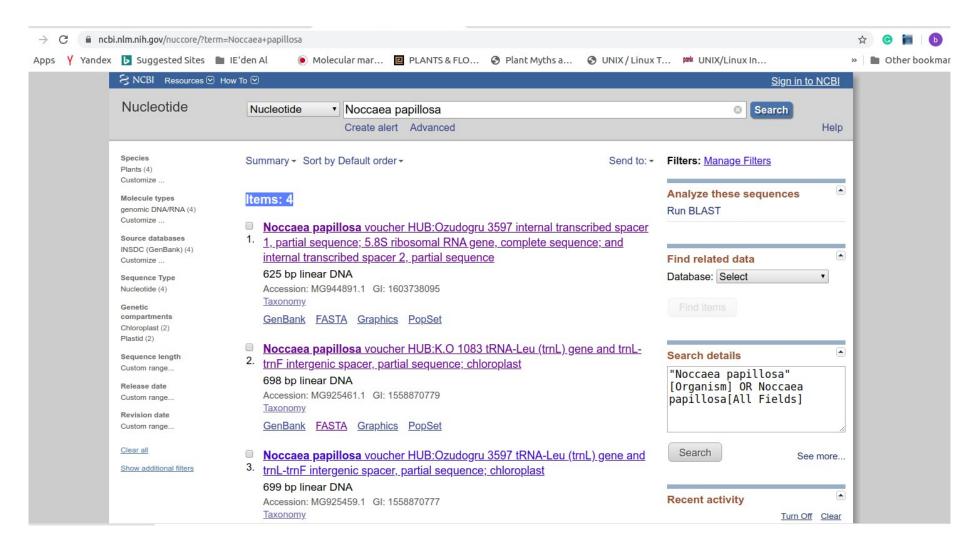
### Veri Tabanları

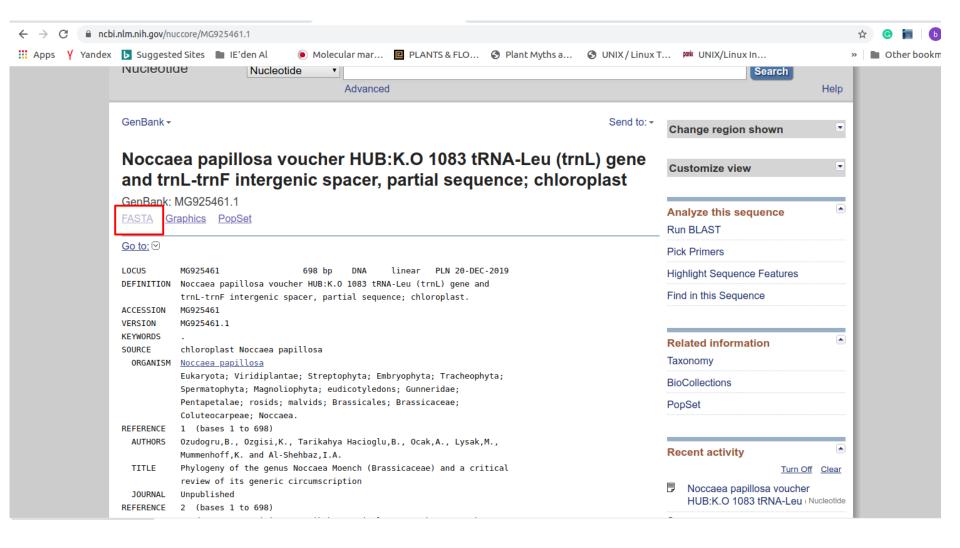
| Veri Tabanı         | Örnek  |
|---------------------|--|
| Bibliyografik VT    | MEDLINE, Pubmed  |
| Genom VT            | Genome Information Broker (GIB), Entrez genome of NCBI |
| Sekans VT           | DDBJ, EMBL, SWISS prot                                 |
| Yapı (Structure) VT | Nucleotide Database (NDB), Protein Database (PDB)      |
| Metabolik VT        | Kyoto Encyclopedia of genes and genomes (KEGG)         |
| Enzim VT            | ExPasy, REBASE   |
| Hastalık VT         | OMIM   |
| Kimyasal VT         | PubChem  |
| Microarray VT       | Human Gene Expression Index (HUGE)                     |

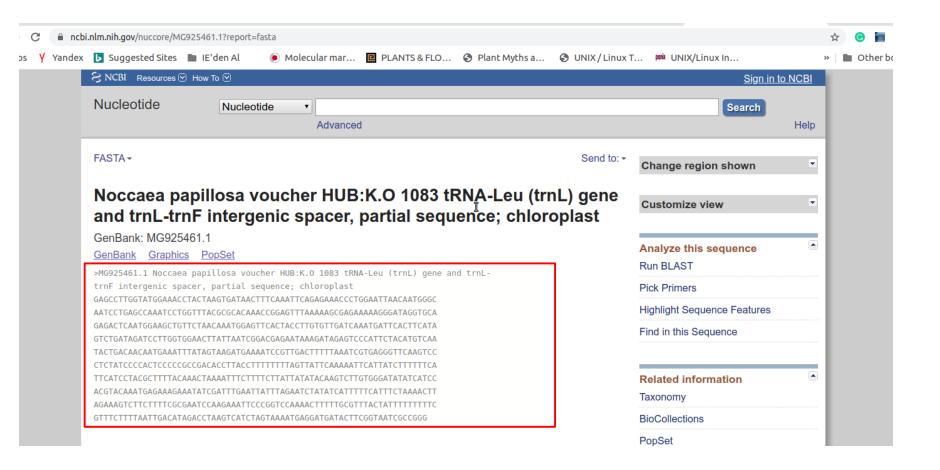
### Molecular Biology Databases

- Nükleik asit dizileri
- GenBank (1982, www.ncbi.nlm.nih.gov), EMBL (1982, www.ebi.ac.uk),
- **DDBJ** (1984, www.ddbj.nig.ac.jp)
- Amino asit dizileri:
- PIR (1968, www-nbrf.georgetown.edu), PRF (1979, www.prf.op.jp), SWISS-PROT (1986, www.expasy.ch)
- 3D Moleküler yapılar :
- PDB (1971, www.rcsb.org), CSD (1965, www.ccdc.cam.ac.uk) Lack standardization of data contents









# Hesaplamalı Biyolojide kullanılan programlama dilleri

Hangi programlama dilini öğrenmeliyim?

### Web uygulamaları



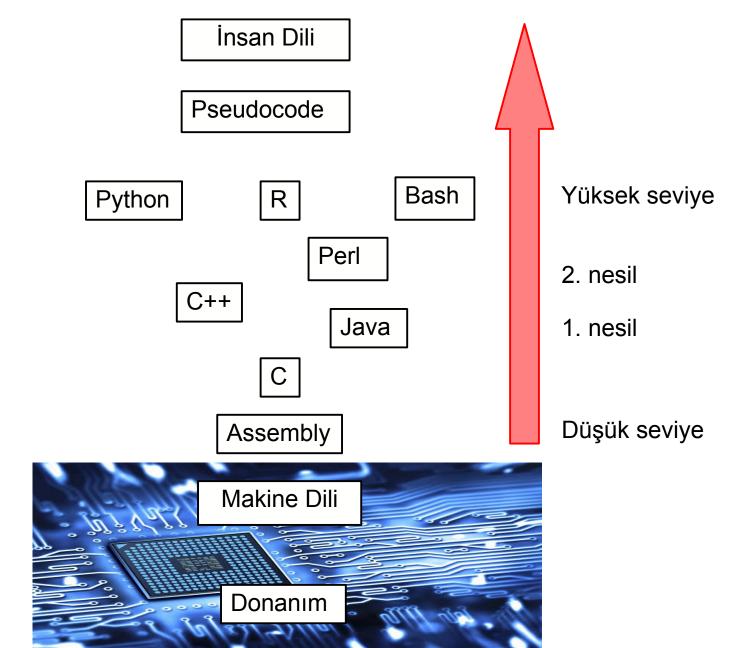
### Graphical User Interface (GUI)



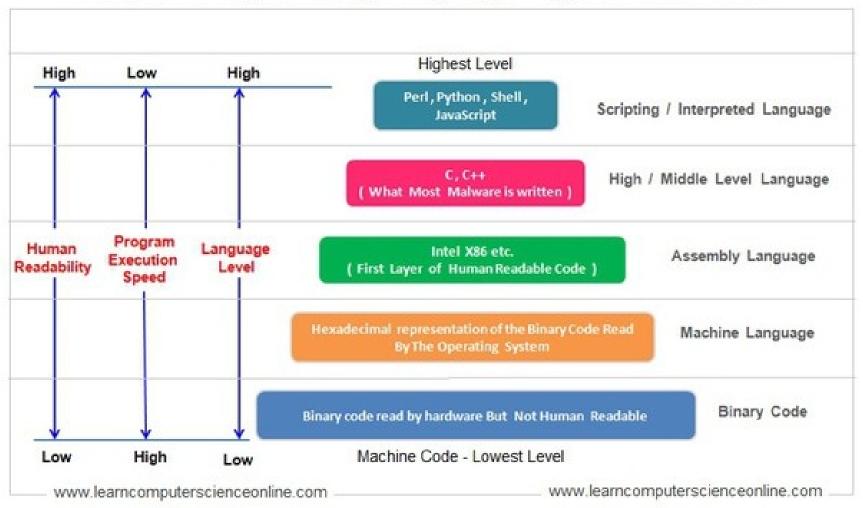
## Oyun geliştirme



# Programlama dilleri



#### Computer Programming Language - Types And Levels



## Assembly

```
global _start
section text
start:
    mov rax, 1
    mov rdi, 1
    mov rsi, msg
    mov rdx, msglen
    syscall
    mov rax, 60
    mov rdi, 0
    syscall
section .rodata
    msg: db "Hello, world!", 10
    msglen: equ $ - msg
```

#### **Everything Starts from a**



### C

```
#include <stdio.h>
int main()
{
    printf("Hello, world!");
    return 0;
}
```



### C++

```
#include <iostream>
int main()
{
    std::cout << "Hello, world!" << std::endl;
    return 0;
}</pre>
```



### Java

```
public class HelloWorld {
    public static void main(String[] args) {
        System.out.println("Hello, world");
    }
}
```



# Python, R, Bash

print("Hello, world!")



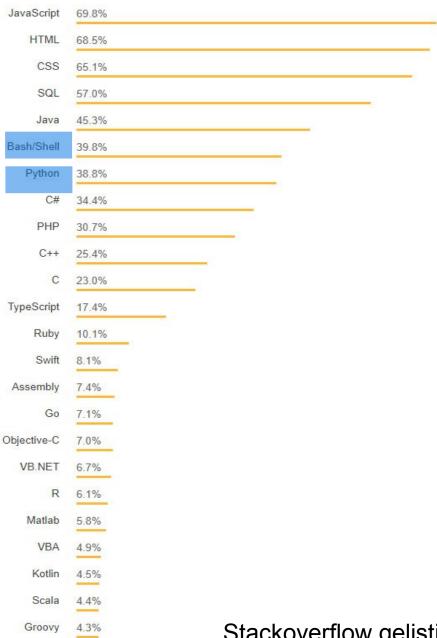
print("Hello, world!")



echo "Hello, world!"







Perl

4.2%

Stackoverflow geliştirici anketi (2019) sonuçları

| Jan 2020 | Jan 2019 | Change | Programming Language | Ratings | Change |
|----------|----------|--------|----------------------|---------|--------|
| 1        | 1        |        | Java                 | 16.896% | -0.01% |
| 2        | 2        |        | С                    | 15.773% | +2.44% |
| 3        | 3        |        | Python               | 9.704%  | +1.41% |
| 4        | 4        |        | C++                  | 5.574%  | -2.58% |
| 5        | 7        | ^      | C#                   | 5.349%  | +2.07% |
| 6        | 5        | •      | Visual Basic .NET    | 5.287%  | -1.17% |
| 7        | 6        | •      | JavaScript           | 2.451%  | -0.85% |
| 8        | 8        |        | PHP                  | 2.405%  | -0.28% |
| 9        | 15       | *      | Swift                | 1.795%  | +0.61% |
| 10       | 9        | •      | SQL                  | 1.504%  | -0.77% |
| 11       | 18       | *      | Ruby                 | 1.063%  | -0.03% |
| 12       | 17       | *      | Delphi/Object Pascal | 0.997%  | -0.10% |
| 13       | 10       | •      | Objective-C          | 0.929%  | -0.85% |
| 14       | 16       | ^      | Go                   | 0.900%  | -0.22% |
| 15       | 14       | •      | Assembly language    | 0.877%  | -0.32% |
| 16       | 20       | *      | Visual Basic         | 0.831%  | -0.20% |
| 17       | 25       | *      | D                    | 0.825%  | +0.25% |
| 18       | 12       | *      | R                    | 0.808%  | -0.52% |
| 19       | 13       | *      | Perl                 | 0.746%  | -0.48% |
| 20       | 11       | *      | MATLAB               | 0.737%  | -0.76% |

TIOBE Programlama Topluluğu indeksine göre en yaygın kullanılan programlama dilleri

# Bazı programlama dilleri ve kullanım alanları



#### Kullanım alanları:

- ➤Web geliştirmeleri
- Video oyun geliştirme
- ➤Yazılım geliştirme
- ➤Veritabanı erişimi

#### Popüler uygulamalar

➤Instangram



➤YouTube



**≻**Spotify



**≻**Reddit



# Bazı programlama dilleri ve kullanım alanları



#### Kullanım alanları:

- Android & IOS uygulama geliştirmeleri
- Video oyun geliştirme
- Yazılım geliştirme

#### Popüler uygulamalar

≻G-Mail



➤ Minecraft



>Android



## Bazı programlama dilleri ve kullanım alanları



#### Kullanım alanları:

- ➤Yazılım geliştirmeleri
- ➤Video oyun geliştirme
- ▶İşletim sistemi yazılımı
- ➢Arama motoru geliştirme

#### Popüler uygulamalar

**≻**Google



▶Photoshop

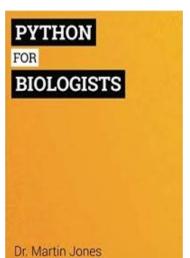


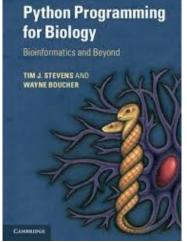
► Mozilla Firefox

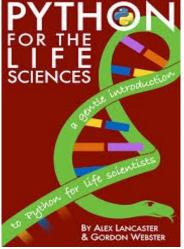


**≻**Yahoo

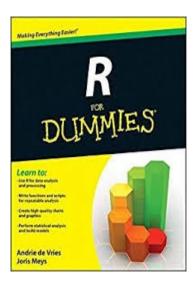












Temel okuma önerileri

#### Neden Python?

- Python, öğrenmesi kolay, tamamen özgür ve ücretsiz bir programlama dilidir.
- Nesne yönelimli bir dil olup okunabilirliği yüksektir.
- Birçok programlama diline göre daha az kod ile işlemler yapılabilir.
- Python, bütün işletim sistemleri ile uyum içerisinde çalışmaktadır.
- Programlama yapısı içerisinde birçok kütüphaneyi barındırmaktadır.
- Pythton ile masaüstünde çalışan uygulamalar geliştirilebileceği gibi, web üzerinde çalışan uygulamalar geliştirmek hatta Rasperry-Pi gibi donanımları da programlamak mümkündür.

#### Python programlama diline giriş

#### Mac ve Linux için:

/usr/local/bin/python3 ya da

```
File Edit View Search Terminal Help

spawn ssh-add /home/baris/.ssh/id_rsa_iso
Enter passphrase for /home/baris/.ssh/id_rsa_iso:
Identity added: /home/baris/.ssh/id_rsa_iso (/home/baris/.ssh/id_rsa_iso)

baris@baris-G550JK:~$ python3

Python 3.6.9 (default, Nov 7 2019, 10:44:02)

[GCC 8.3.0] on linux

Type "help", "copyright", "credits" or "license" for more information.

>>>
```

### Terminoloji

String (karakter dizileri): Sabit veya değişken olabilen bir veya daha fazla karakterden (harfler, sayılar, simgeler) oluşan bir dizidir.

```
>>> s1 = "string",
>>> s2="123",
>>> s3 ="hesaplamalı biyoloji"
>>>print(s1, s2, s3)
string 123 hesaplamalı biyoloji
```

Değişken: Değerleri depolamak için ayrılmış bellek konumlarıdır.

şimdi de değişken bir karakter dizisi olsun

```
>>> var =30
>>> print(var)
30

>>> var = "şimdi de değişken bir karakter dizisi olsun"
>>> print(var)
```

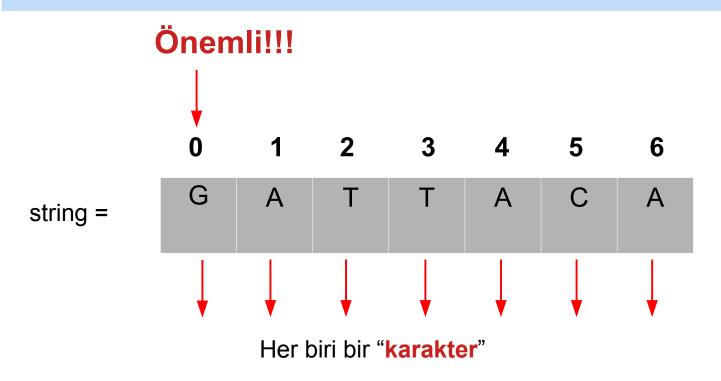
#### Terminoloji

Fonksiyon: Girdi alan, belirli hesaplamalar yapan ve çıktı üreten bir ifade kümesidir.

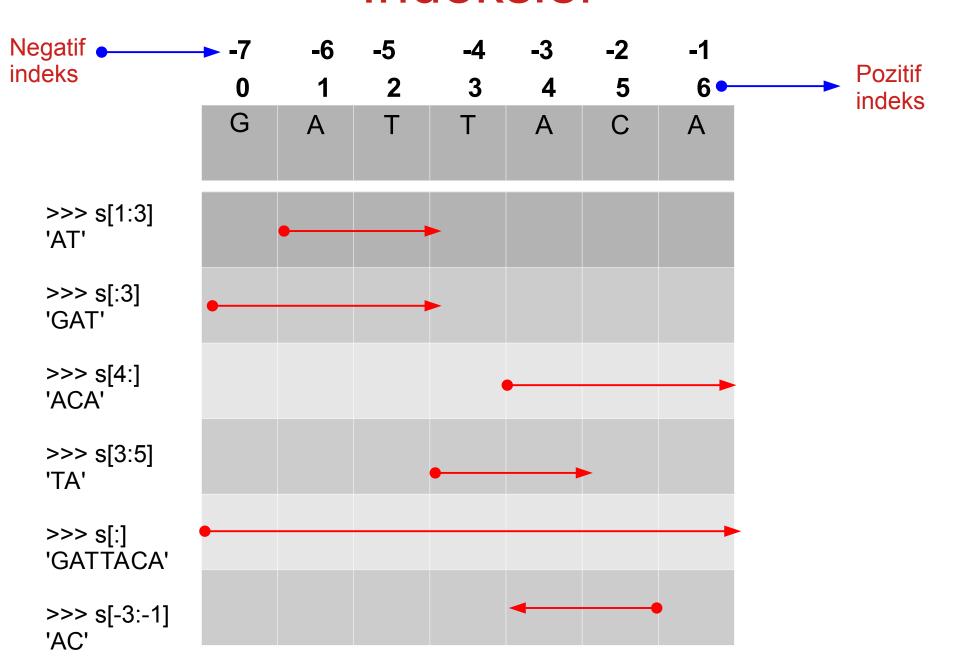
```
>>> def ekrana_yaz(str):
    print(str)
    return
ekrana_yaz(Merhaba")
```

## String

>>> s = "GATTACA"



#### İndeksler



### Neden stringler önemlidir?

- → DNA dizileri string'tir.
  catgaaggaa ccacagccca gagcaccaag
- → Veri tabanı kayıtları string'lerden oluşur.

LOCUS JX915225 889 bp DNA linear PLN 12-DEC-2012 DEFINITION Campanula alliariifolia isolate NC3383 petB-petD intergenic spacer, partial sequence; and petD protein (petD) gene, exon and partial cds; chloroplast.

ACCESSION JX915225 VERSION JX915225.1

.....

→ HTML büyük bir string'tir.

### String'leri oluşturma

"bu bir string"

"bu başka bir string"

"stringler çift tırnak işaretleri arasında bulunur"

'ya da tek tırnak işaretleri arasında bulunabilir'

'bunların arasında bir fark yoktur'

'Okay, there\'s a small one.'

# String'in bir kısmını ayıklama (çıkarma =extracting)

```
>>>protein = "vlspadktnv"
# 3'ten 5' e kadar olan pozisyonları yazdıralım
>>>print(protein[3:5])
pa

# pozisyonlar 0 dan itibaren başlar ve başlangıçta kapsayıcı bitişte hariç
```

>>>print(protein[0:6]) vlspad

bırakıcıdır.

# kısa bir DNA dizisini my\_dna değişkeni içerisinde saklayalım

# şimdi DNA dizisini yazdıralım

Değişken ismi tamamen keyfidir. İstediğiniz herhangi bir ismi verebilirsiniz.

```
>>>jon_snow= "ATGCGTA"
>>>print(jon_snow)
ATGCGTA
```

## ! Değişken isimleri BÜYÜK - küçük harfe duyarlıdır.

```
Yani;
my_dna,
MY_DNA,
My_DNA,
My_Dna farklı değişkenlerdir.
```

## Stringleri birleştirme

```
>>>my_dna = "AATT" + "GGCC"
>>>print(my_dna)
AATTGGCC
```

Bu örnekte iki string birleştirilmiştir, ancak stringleri işaret eden değişkenler de birleştirilebilir.

```
>>>upstream = "AAA"
>>>my_dna = upstream + "ATGC"
>>>print(my_dna)
AAAATGC
```

## Birkaç örnek

```
>>> len("GATTACA")
>>> "GAT" + "TACA"
'GATTACA'
>>> "A" * 10
'AAAAAAAAA'
>>> "G" in "GATTACA"
True
>>> "GAT" in "GATTACA"
True
>>> "AGT" in "GATTACA"
False
>>> "GATTACA".find("ATT")
>>> "GATTACA".count("T")
```

## Büyük-küçük harf değiştirme

lower() ve upper() fonksiyonları

```
>>>my_dna = "ATGC"
>>>print(my_dna.lower())
atcg
```

Ya da

```
>>>my_dna = "atgc"
>>>print(my_dna.upper())
ATGC
```

#### Yenisiyle değiştirme replace fonksiyonu

```
>>>protein = "vlspadktnv"

# şimdi valin'i (v) tirozinle (y) değiştirelim

>>>print(protein.replace("v", "y"))
ylspadktny

# burada birden fazla karakteri de değiştirebilirz.
```

>>>print(protein.replace("vls", "ymt"))
ymtpadktnv

### substring'leri sayma ve bulma

```
>>>protein = "vlspadktnv"
# burada istediğimiz bir amino asidi saydırabiliriz
>>> valine count=protein.count('v')
>>>print(valine_count)
2
>>>lsp count = protein.count('lsp')
>>>print(lsp count)
>>>tryptophan_count = protein.count('w')
>>>print(tryptophan count)
```

## Dosyadan metinleri okuma open ve read fonksiyonları

Metin dosyaları nelerdir?

- DNA ya da protein dizilerine ait FASTA dosyaları
- komut tabanlı program çıktıları (e.g. BLAST)
- DNA okumaları içeren FASTQ dosyaları
- HTML dosyaları
- Python kodları vs.

```
>>>my_file = open("dna.txt")
>>>file_contents=my_file.read()
>>>print(file_contents)
```

## Dosyadan metinleri okuma open ve read fonksiyonları

```
1 >>>my_file_name = "dna.txt"
2 >>>my_file = open(my_file_name)
3 >>>my_file_contents = my_file.read()
ACTGTACGTGCACTGATC
```

- # 1. satırda dna.txt stringi my\_file\_name değişkeni içerisinde saklanıyor.
- # 2. satırda my\_file\_name değişkenini open fonksiyonu için bir argüman olarak kullanıyor ve sonucu my\_file değişkeni içerisinde saklıyoruz.
- # 3.satırda my\_file değişkenindeki read metodunu çağırıyoruz ve elde edilen stringi my\_file\_contents değişkeninde saklıyoruz.