



Makine Öğrenmesi Tabanlı Mikrodizi Tekniği ile MikroRNA Hedef Tahmini: Araştırma Çalışması

Zerrin Yıldız Çavdar^{1*}, Tolga Ensari², Leyla Türker Şener³, Ahmet Sertbaş⁴

^{1*} İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, İstanbul 34320, Türkiye, (ORCID: 0000-0003-4299-5344), zerrin.yildizcavdar@ogr.iuc.edu.tr

² Arkansas Tech University, Department of Engineering and Computing Sciences, Russellville, USA, (ORCID: 0000-0003-0896-3058), tensari@atu.edu

³ İstanbul Üniversitesi, Biyofizik Bölümü, İstanbul 34320, Türkiye, (ORCID: 0000-0002-7317-9086), leylasen@istanbul.edu.tr

⁴ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, İstanbul 34320, Türkiye, (ORCID: 0000-0001-8166-1211), asertbas@iuc.edu.tr

(6th International Symposium on Innovative Approaches in Smart Technologies (ISAS) 2022 – 8-10 December 2022)

(DOI: 10.31590/ejosat.1220962)

ATIF/REFERENCE: Yıldız Çavdar, Z., Ensari, T., Türker Şener, L., Sertbaş, A. (2022). Makine Öğrenmesi Tabanlı Mikrodizi Tekniği ile mikroRNA Hedef Tahmini: Araştırma Çalışması. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (44), 39-45.

Öz

Biyoenformatik, biyolojik bilgilerin bilgisayar teknolojileri yardımıyla incelenmesini ve değerlendirilmesini sağlayan bir araştırma alanıdır. Çok disiplinli bu alan sayesinde tıbbi veriler üzerinde yapılan çalışmalarda hızla yol alınabilmekte, gerek hastalıkların teşhis-tedavi süreçlerinde gerek önlenmesi süreçlerinde başarılı çözümler bulunabilmektedir.

Birçok farklı organizmada görülen ve hücre üzerinde olaylarda etkili olduğu ortaya çıkan mikroRNA (miRNA, miR olarak da isimlendirilir, mikro RiboNükleik Asit'in kısaltmasıdır)'ların genler üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar da biyoenformatik yöntemler yardımıyla başarılı sonuçlar vermektedir. Özellikle kanser ile yakın ilişkili olduğu düşünülen mikroRNA'ların incelenmesinde mikrodizi teknikleri sıklıkla tercih edilmektedir. Mikrodizi olarak hazırlanan veri setleri makine öğrenmesi yöntemleri ile değerlendirilerek mikroRNA hedef genlerinin belirlenmesi, mikroRNA'ya bağlı hastalık/kanserin teşhis ve tedavi süreçleri ile ilgili hızlı ve doğruluğu yüksek sonuçlar elde edilebilmektedir.

Bu araştırma çalışmasında, mikroRNA hedef gen tahmini sürecinde makine öğrenmesi tekniklerinin kullanımı incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: mikroRNA, miRNA, mikrodizi, mikroRNA Hedef Tahmini.

MicroRNA Target Prediction by Machine Learning-Based Microarray Technique: Research Study

Abstract

Bioinformatics is a research field that enables the examination and evaluation of biological information with the help of computer technologies. With the help of this multidisciplinary field, studies on medical data can progress rapidly, and successful solutions can be found both in the diagnosis-treatment processes of diseases and in the prevention processes.

Studies on the effects of microRNAs (miRNA, also called miR, an abbreviation for micro RiboNucleic Acid) that are seen in many different organisms and are effective in events on the cell, also give successful results with the help of bioinformatics methods. Microarray techniques are frequently preferred especially in the examination of microRNAs that are thought to be closely related to cancer. By evaluating the data sets prepared as microarrays with machine learning methods, fast and high-accuracy results can be obtained regarding the determination of microRNA target genes, diagnosis and treatment processes of microRNA-related disease/cancer. In this research study, the use of machine learning techniques in the microRNA target gene prediction process was examined.

Keywords: microRNA, miRNA, microarray, microRNA Target Prediction.

* Zerrin YILDIZ ÇAVDAR: zerrintt@gmail.com

1. Giriş

Biyoenformatik çok disiplinli bir araştırma alanı olup, biyolojik verilerin değerlendirilebilmesi ve sonuçların görselleştirilebilmesi için; biyoloji, biyokimya, genetik, moleküler biyoloji ve genetik, istatistik, matematik ve bilgisayar bilimleri gibi birçok alanı kapsamaktadır. Biyoenformatik çalışmalar sayesinde laboratuvar ortamında çalışılması çok zaman alacak veya mümkün olmayacak çalışmalar bilgisayar desteği ile yapılabilmektedir. Hastalıklardan korunma ve hastalıkların tedavisi sürecinde genetik yatkınlık, beslenme ve yaşam şekli gibi birçok etken etkili olmakla birlikte hastalıkların teşhisi, hastalıklardan korunma ve daha etkili tedavi yöntemlerin bulunması süreçlerinde genlerin ve mikroRNA adı verilen RNA (RiboNükleik Asit) hücrelerinin rolü büyüktür.

mikroRNA'lar önemli gen düzenleyicileridirler; farklı organizmalarda görülmektedirler ve hastalıkların teşhis-tedavisinde etkili oldukları anlaşılmaktadır (Maizere vd., 2007). mikroRNA'lar bir yada birden fazla hedef geni baskılayarak hücrenin gelişim, farklılaşma, çoğalma, ölümü gibi farklı olaylarda rol oynarlar (Karagün vd., 2014).

Yapılan bu araştırma çalışmasında protein kodlamayan RNA hücreleri olan mikroRNA'ların hedef tahmin süreçleri ile ilgili teknik ve yöntemler incelenmiştir. Çalışmanın birinci bölümünde, mikroRNA'lar ile çalışmada çok tercih edilen tekniklerden olan mikrodizi tekniği ile ilgili bilgiler verilmeye çalışılmıştır. İkinci bölümde ise mikroRNA'lar, mikroRNA veri setlerini barındıran veri tabanları, makine öğrenmesi teknolojilerini kullanan mikroRNA hedef tahmin araçları ve bu alanda yapılan çalışmalar incelenmiş ve karşılaştırmalara yer verilmiştir. Ayrıca mikroRNA hedef tahmini yapmak için makine öğrenmesi yöntemlerinin nasıl kullanılacağı incelenmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Mikrodizi

Bu bölümde mikrodizi tekniği hakkında bilgiler paylaşılmıştır.

Bazı kaynaklarda gençip, biyoçip, mikrodizin şeklinde de adlandırılan mikrodiziler, genomun (ACTG harflerinin bir dizisi şeklinde olan, bir canlıya ait tüm DNA bilgisi) bir çip üzerinde görüntülenmesini sağlayan bir teknolojidir. Bu teknoloji ile gen ifadesindeki farklılıklar tespit edilebilir. Mikrodizi teknolojisi için kullanılan çipleri hazırlayan Affymetrix (2021, Mart 27. <https://www.affymetrix.com/>), Illumina (2021, Mart 27. <https://www.illumina.com/>), Agilent (2021, Mart 27. <https://www.agilent.com/>), Exiqon (2021, Mart 27. <http://www.exiqon.com/>) gibi birçok firma bulunmaktadır. Bu mikrodizi teknolojisi ile mikroRNA hedef tahmini yapılabilmektedir.

Birçok araştırmacı, farklı perspektiflerden mikroRNA hedef tahminin doğruluğunu geliştirmek için yöntemler önermişlerdir. Bu yöntemler mikroRNA ekspresyon profillerini, gen ekspresyon profillerini, varsayılan mikroRNA-gen etkileşimlerini, mikroRNA dizisini ve mikroRNA hedeflerini tahmin etmek için gen dizisi verilerini içerir (Jiang vd., 2015). Örneğin; Kim ve arkadaşları (Kim vd., 2009) mikroRNA'lar ve kolorektal kanserdeki hedef genleri arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmak için, doğrusal bir modele dayanan mikrodizi ifade profillerini ve dizi verilerinin kullanarak etkili bir yöntem önermişlerdir. Lu ve

arkadaşları ise (Lu vd., 2011), dizi tabanlı tahmin bilgisini, RISC mevcudiyetini ve mikroRNA/gen verilerini birleştirerek, mikroRNA hedeflerini tanımlamak için miRmap ismini verdikleri, mikrodizi verilerini kullanan bir regrasyon modeli önermişlerdir.

Mikrodizi teknolojisindeki gelişmeler, araştırmacıların mikroRNA ve mRNA'ların ekspresyon seviyelerini eş zamanlı olarak ölçmesini sağlamıştır. Bu teknolojiye genel olarak kullanılan yöntemler “denetimli” ve “denetimsiz” olarak kategorize edilebilir (Sedaghat vd., 2018). Mikrodizi yöntemlerinin hemen hepsi, mikroRNA hedef tahmininin zorluklarını aşmak için makine öğrenme tekniklerini kullanmışlardır (Van der Auwera vd.,2010, Liu vd., 2010, Sales vd., 2010, Lu vd., 2011, Muniategui vd., 2012, Rabiee-Ghahfarokhi vd., 2015, Abdelhadi Ep Souki vd., 2015, SaeTrom vd., 2005, Bandyopadhyay vd., 2009, Yousef vd., 2007, Reyes-Herrera vd., 2011).

2.1.1. Mikrodizi Veri Tabanları

Mikrodizi verilerini paylaşan çeşitli veri tabanları bulunmaktadır.

Bu veri tabanlarında MIAME (Minimum Information About a Microarray Experiment) kriterlerine uygun veri setleri paylaşılmaktadır (Oztemur vd., 2014, Brazma vd., 2001)

Açık erişim sağlanabilen ve çok tercih edilen birkaç veri tabanı aşağıdaki gibidir:

- NCBI – GEO (National Center for Biotechnology Information – Gene Expression Omnibus) (2022, Mart 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)
- ArrayExpress (2022, Mart 8. <https://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>)
- DataMed (2022, Mart 8. <https://datamed.org/>)

2.2. mikroRNA

Bitki, hayvan, insan gibi farklı organizmalarda görülen mikroRNA'lar, protein kodlayan ve protein kodlamayan olarak sınıflandırabileceğimiz RNA'ların bir türüdür. Protein kodlamayan RNA grubunda olan mikroRNA'lar, 21-23 nükleotid uzunluğunda olan ve mRNA (messenger RNA, yine bir RNA türü) ile etkileşime girerek protein oluşumunu engelleyen küçük RNA'lardır. Önemli gen düzenleyicilerinden olan mikroRNA'lar, hücrenin çoğalması, değişimi, ölümü gibi süreçleri etkileyebilmektedir.

İlk keşfedilen küçük RNA, mikroRNA'dır (Marry K.V., 2005). mikroRNA'lar önemli gen düzenleyicileridirler, farklı organizmalarda görülmektedirler ve hastalıkların teşhis ve tedavisinde etkili oldukları anlaşılmaktadır (Maizere vd., 2007). MikroRNA'lar çeşitli hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde kritik rol oynar (Chen vd., 2014). mikroRNA-mRNA hedef etkileşimlerinin tanımlanması ve validasyonu, mikroRNA'ların biyolojik süreçleri yöneten mikroRNA düzenleyici ağlarının da geniş bağlamdaki rolünü ayırt etmenin temelidir (Peterson vd., 2014). MikroRNA'lar, bir pre-miRNA'dan türetilen ve transkripsiyon sonrası düzenlemeye katılan bir endojen sınıftır (Mathelier vd., 2010).

mikroRNA'lar bitki, hayvan, mikrop, sünger, metazoan ve virüsler dahil çok sayıda organizmada tespit edilmiş olsa da suya yaşayan canlılarda görülmemiştir. mikroRNA'ların oluşumu önce uzun RNA formunda olan pri-miRNA ile başlar, sonrasında pre-miRNA aşamasına geçer ve son olarak

kısa mikroRNA şeklini alır (Saydam vd., 2011, Kwak vd., 2010).

2.2.1. mikroRNA Veri Tabanları

mikroRNA'lar üzerinde çalışabilmek için kullanılacak birçok mikroRNA veri tabanı bulunmaktadır.

Tablo 1. mikroRNA Veri Tabanları

mikroRNA Veri Tabanları
NCBI-GEO (2022, Mart 8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)
TCGA (The Cancer Genome Atlas) (2022, Kasım 21. https://www.cancer.gov/)
ICGC (International Cancer Genome Consortium) (2022, Ocak 12. https://dcc.icgc.org/)
TargetScan (2022, Haziran 19. http://www.targetscan.org/)
miRWalk (2022, Haziran 19. http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de)
miRBase (2022, Haziran 19. http://www.mirbase.org/)
DisGeNet (2022, Haziran 19. http://www.disgenet.org/)
HMDD (the Human Microna Disease Database) (2022, Haziran 19. http://www.cuilab.cn/hmdd)

2.2.2. Makine Öğrenmesi Tabanlı mikroRNA Hedef Tahmin Araçları

mikroRNA hedef tahmininde kullanılacak birçok araç geliştirilmiştir. Bu hedef tahmin araçlarını işlevsel olarak gruplamak istenirse 2 gruba ayrılırlar:

1. **Klasik Hedef Tahmin Araçları:** Yapısal özellikleri kullanarak de-novo tahminler yapmayı hedefleyen araçlardır. Bu araçlar tohum eşleştirme, termodinamik kararlılık, evrimsel koruma, hedef sitelerin erişilebilirliği ve aynı 3'UTR hedef sitelerinin sayısı gibi stratejiler kullanırlar (Riolo vd., 2020). miRANDA, miTarget gibi araçlar klasik yöntemleri kullanmaktadır.

2. **Makine Öğrenimi Destekli Araçlar:** Deneysel olarak doğrulanmış mikroRNA hedeflerinin sayısı arttıkça, "eğitim" verilerinin varlığını genel olarak kabul eden, makine öğrenmesi tabanlı, ikinci nesil araçlar ortaya çıkmıştır. Bu araçlar farklı makine öğrenmesi tekniklerini kullanırlar.

Tablo 2. Makine Öğrenmesi Tabanlı mikroRNA Hedef Tahmin Araçları

Makine Öğrenmesi Tabanlı mikroRNA Hedef Tahmin Araçları
TargetSpy: mikroRNA hedef tahmini için denetimli bir makine öğrenme yaklaşımıdır (Sturm vd., 2010).
MirSVR: miRanda tarafından öngörülen mikroRNA hedeflerin etkinliğini puanlamak ve sıralamak için bir algoritma içerir (Betel vd., 2010).

MIRENA: Genom ölçeğinde ve derin dizilim verilerinden denetimsiz mikroRNA bulmak için kullanılacak bir araçtır (Mathelier vd., 2010).
HuntMi: pre-miRNA tanımlama aracıdır (Gudyś vd., 2013).
ComiR: Birleşimsel mikroRNA hedef tahmini için bir web aracıdır (Coronnello vd., 2013).
RFMirTarget: Random Forest sınıflandırıcılı insan mikroRNA hedef gen tahmin aracıdır (Mendoza vd., 2013).
miRClassify: Makine öğrenimine dayalı web sunucusu olarak hizmet veren bir araçtır (Zou vd., 2014).
MiXGENE: Bütüncül moleküler modellerin hızlı prototiplenmesini sağlayan, iş akışları oluşturmak için ortam sunan bir araçtır (Holec vd., 2014).
RLSMDA: Semi-supervised bir yöntem kullanan bir araçtır (Chen vd., 2014).
mirMark: Site-Level ve UTR(UnTranslated Region) düzeylerinde, makine öğrenme tabanlı miRNA hedef tahmin yöntemi kullanan bir araçtır (Menor vd., 2014).
imDC: mikroRNA verileriyle dengesiz(imbalanced) sınıflandırma için bir topluluk öğrenme yöntemi sunan araçtır (Wang vd., 2015).
MBSTAR: mikroRNA hedeflerinde belirli fonksiyonel bağlama sitelerini öngörmek için çoklu örnek (multiple instance) öğrenme yöntemi sunan araçtır (Bandyopadhyay vd., 2015).
ncRNAclass: Kodlamayan(Non-coding) RNA özelliği hesaplama ve mikroRNA hedef tahmini için web platformu sunan araçtır (Karathanou vd., 2015).
miRLocator: Bitki pre-miRNA dizileri içindeki olgun mikroRNA'ların makine öğrenmeye dayalı tahmin sağlayan araçtır (Cui vd., 2015).
RDDpred: RNA seq verilerinden duruma özgü bir RNA düzenleme tahmin modeli sunan araçtır (Kim vd., 2016).
OP-Triplet-ELM: Gerçek ve sözde mikroRNA öncüllerini belirleme aracıdır (Pian vd., 2016).
TarPmiR: mikroRNA hedef bölgesi tahmini için yeni bir yaklaşım sunan araçtır (Ding vd., 2016).
MiRTDL: mikroRNA hedef tahmini için derin öğrenme yaklaşımı sunan bir araçtır (Cheng vd. 2015).
Miracle: SMOTE ve random forest makine öğrenme yöntemleri ile pre-miRNA hedef tahmini yapan bir araçtır (Marques vd., 2016).
SpidermiR: mikroRNA verileri ile bütünleştirici analiz için bir R / biyoiletken paketi aracıdır (Cava vd., 2017).

DP-miRNA: Derin öğrenme modeli kullanılarak öncü mikroRNA'nın geliştirilmiş öngörüsünü sunan bir araçtır (Thomas vd., 2017).
izMİR: Pre-MiRNA tahmin algoritması içeren bir araçtır (Saçar Demirci vd., 2017).
MirNovo: Decision trees kullanan küçük RNA sıralama verilerinden ve tek hücreden mikroRNA'ların genom içermeyen tahminini sağlayan bir araçtır (Vitsios vd., 2017).
microRPM: Tahmin modeli aracıdır. Bitki microRNA'sı için hazırlanmıştır (Tseng vd., 2018).
DeepMirTar: Farklı düzeylerdeki 750 özelliği göz önünde bulundurabilen bir mikroRNA-hedef tahmin yöntemi aracıdır (Wen vd., 2018).
Avishkar: mikroRNA hedef tahmini için bir algoritma paketi sunan araçtır (Ghoshal vd., 2018).
miRTPred: Hedef tanıma özelliklerinin etkileşimini keşfetmek için hassas bir mikroRNA hedef tahmin modeli sunan araçtır (Maji vd., 2018).
miES: mikroRNA önceliklendirilmesi için yeni bir algoritma sunan araçtır (Song vd., 2019).
MRMR-mv: Multi-omics verilerini kullanarak over kanser yaşantısını öngörmek için Min-Redundancy ve Max-Relevance Multi-view özellik seçimi sağlayan bir araçtır (El-Manzalawy vd., 2018).
miRTRS: mikroRNA hedeflerini öngörmek için bir öneri algoritması içeren araçtır (Jiang vd., 2018).

2.2.3. mikroRNA Hedef Tahmininde Makine Öğrenmesi Kullanımı

mikroRNA hedef tahmini için biyolojik yöntemleri kullanan klasik metotların yanında daha hızlı çözüm sağlayan ve klasik yöntemlerle sonuçlandırılması mümkün olmayan verilerin değerlendirilmesini sağlayan makine öğrenmesi yöntemleri geliştirilmiştir. Bilgisayar biliminin biyolojik verilerin değerlendirilmesi kullanması ile mikroRNA'ların anlaşılması, değerlendirilmesi, hedef tahmininin yapılması çok daha kolay bir hal almıştır. mikroRNA hedef tahmini yapmak için geliştirilmiş birçok araç bulunmaktadır. Bir üstteki bölümde kısaca değinilen bu araçların büyük bir kısmı makine öğrenmesi tekniklerini kullanmaktadır.

Makine öğrenmesi genel olarak; sistemlere deneyim yoluyla otomatik olarak iyileştirme sağlayan bir yapay zeka uygulamasıdır; örnek veri setlerinden "öğrenir" ve elde edilen bilgileri bilinmeyen veriler üzerinde tahminler yapmak için kullanır (Bishop vd., 2006). Makine öğrenmesi ile hedef tahmininde; dizi özelliklerinden yol çıkarak "de novo" tahminler yapmaktan ziyade, kanıtlanmış biyolojik öneme sahip mikroRNA-mRNA çiftlerini referans alan yöntem kullanılır (Riolo vd., 2020).

Mikrodizi araştırmalarında elde edilen veri kümesi, ham haliyle henüz kullanılabilir durumda değildir. Bu veriler üzerinde

yine makine öğrenmesi teknolojileri ile ön hazırlık adımları uygulanmaktadır. Mikrodizi tabanlı mikroRNA hedef tahmininde makine öğrenmesinin kullanılmasında genel olarak aşağıdaki adımlar uygulanmaktadır:

Şekil 1. Adım Adım mikroRNA Hedef Tahmini



mikroRNA hedef tahmini için daha önce hazırlanmış araçlar kullanılabileceği gibi R (2022, Ağustos 10. <https://www.r-project.org/>), Python (2022, Ağustos 10. <https://www.python.org/>) gibi programlama dilleri ve uygun kütüphaneleri yardımıyla da ilerlenebilir. Hazır araçlar belli

verisetlerini (örneğin bitki mikroRNA'sı için hazırlanmış bir araç insan verisi için başarılı olmayacaktır) kabul edebilmektedir. R programlama dili mikroRNA hedef tahmini için mikrodizi verileri ile çalışmaya uygun birçok kütüphane içermektedir. Özellikle Bioconductor (2022, Ağustos 10. <https://www.bioconductor.org/>) paketi ile mikroRNA verileri üzerinde çalışmalar yapılması yaygın olarak tercih edilmektedir.

3. Sonuç

mikroRNA'lar önemli gen düzenleyicilerdir. mRNA ile etkileşime girerek protein kodlanmasına engel olurlar. Birçok kanser türünün oluşma sebebinin mikroRNA'lar olduğu düşünülmektedir. mikroRNA'ların daha iyi anlaşılması ve hedef gen tahminlerinin yapılması hastalıkların tedavisi ve önlenmesi süreçlerinde büyük öneme sahiptir. Bilgisayar teknolojisi ve makine öğrenmesi teknikleri ile mikroRNA'lar her geçen gün daha fazla anlaşılmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalara ait verilerin ve uygulamaların birçoğunun açık paylaşımında olması süreci olumlu yönde etkilemektedir.

Bu araştırma çalışmasında mikroRNA'lar ile ilgili temel bilgiler verilmeye çalışılmış, açık veri tabanları, hedef tahmin araçları gibi bilgiler genel bir perspektiften değerlendirilerek bu alanda çalışmaya yapmak isteyen araştırmacıların hizmetine sunulmuştur. Makine öğrenmesinin bu alanda kullanılması klasik yöntemler ile sonuç alınmasının mümkün olmadığı veya çok uzun zaman alabilecek çalışmaların daha hızlı ve başarılı şekilde tamamlanmasını sağlamıştır. Makine öğrenmesi yardımıyla birçok hedef tahmini yapılabilmektedir. mikroRNA'lar keşfedilmeye devam eden RNA'lardır. Makine öğrenmesi kullanılarak bu alanda birçok yeni çalışma yapılması ve yeni tespitler mümkün olabilecektir. Yapılacak yeni çalışmalar ile mikroRNA ile ilgili bilgilerin daha da netleşmesi ve olumlu sonuçlar alınması beklenmektedir.

Kaynakça

Maziere, P., & Enright, A.J. (2007). Prediction of microRNA targets. *Drug Discovery Today*. 12(11712):452-458.

Karagün, B.Ş., Antmen, B., Şaşmaz, İ., & Kılınc, Y. (2014). Mikro RNA ve Kanser. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 12(1):45-56.

(2021, Mart 27). <https://www.affymetrix.com/>

(2021, Mart 27). <https://www.illumina.com/>

(2021, Mart 27). <https://www.agilent.com/>

(2021, Mart 27). <http://www.exiqon.com/>

Jiang, H., Wang, J., Li, M., Lan, W., Wu, F.X., & Pan, Yi. (2015). miRTRS: A Recommendation Algorithm for Predicting miRNA Targets. *Journal of Latex Class Files*. 14(8):1-10.

Kim, S., Choi, M., & Cho, K.H. (2009). Identifying the Target mRNAs of microRNAs in Colorectal Cancer. *Computational Biology and Chemistry*. 33(1):94-99.

Lu, Y., Zhou, Y., Qu, W., Deng, M., & Zhang, C. (2011). A Lasso Regression Model for the Construction of microRNA-Target Regulatory Networks. *Bioinformatics*. 27(17):2406-2413.

Sedaghat, N., Fathy, M., Modarressi, M.H., & Shojaie, A. (2018). Combining Supervised and Unsupervised Learning for Improved miRNA Target Prediction. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 15(5):1594-1604.

Van der Auwera, I., Limame, R., Van Dam, P., Vermeulen, P., Dirix, L., & Van Laere, S. (2010). Integrated miRNA and

mRNA Expression Profiling of the Inflammatory Breast Cancer Subtype. *British J. Cancer*. 103(4):532-541.

Liu, H., Brannon, A.R., Reddy, A.R., Alexe, G., Seiler, M.W., Arreola, A., Oza, J.H., Yao, M., Juan, D., Liou, L.S., Ganesan, S., Levine, A.J., Rathmell, W.K., & Bhanot, G.V. (2010). Identifying mRNA Targets of microRNA Dysregulated in Cancer: with Application to Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *BMC Syst. Biology*. 4(1):51

Sales, G., Coppe, A., Bisognin, A., Biasiolo, M., Bortoluzzi, S., & Romualdi, C. (2010). MAGIA, a Web-Based Tool for miRNA and Genes Integrated Analysis. *Nucleic Acids Res*. 38(2):352-359.

Muniategui, A., Nogales-Cadenas, R., Vázquez, M., Aranguren, X. L., Agirre, X., Luttun, A., Prosper, F., Pascual-Montano, A., & Rubio, A. (2012). Quantification of miRNA-mRNA interactions. *PLoS one*. 7(2):1-10.

Rabiee-Ghahfarrokhi, B., Rafiei, F., Niknafs, A. A., & Zamani, B. (2015). Prediction of microRNA target genes using an efficient genetic algorithm-based decision tree. *FEBS open bio*. 5:877-884.

Abdelhadi Ep Souki, O., Day, L., Albrecht, A.A., & Steinhöfel, K. (2015). microRNA Target Prediction Based Upon Metastable RNA Secondary Structures. *Bioinformatics and Biomedical Engineering*. 2:456-467

SaeTrom, O. L. A., Snøve, O., & Sætrom, P. (2005). Weighted Sequence Motifs as an Improved Seeding Step in microRNA Target Prediction Algorithms. *RNA*. 11(7):995-1003.

Bandyopadhyay, S., & Mitra, R. (2009). TargetMiner: microRNA Target Prediction with Systematic Identification of Tissue-Specific Negative Examples. *Bioinformatics*. 25(20):2625-2631.

Yousef, M., Jung, S., Kossenkov, A. V., Showe, L. C., & Showe, M. K. (2007). Naïve Bayes for microRNA target predictions—machine learning for microRNA targets. *Bioinformatics*. 23(22):2987-2992.

Reyes-Herrera, P. H., Ficarra, E., Acquaviva, A., & Macii, E. (2011). miREE: miRNA recognition elements ensemble. *Bmc Bioinformatics*. 12(1):1-20.

Öztemur, Y., Aydos, A., & GÜR-DEDEOĞLU, B. (2014). Meme kanseri mikrodizin verilerinin biyoinformatik yöntemler ile bir araya getirilmesi-Meta-analiz yaklaşımları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 72(2):155-162.

Brazma, A., Hingamp, P., Quackenbush, J., Sherlock, G., Spellman, P., Stoeckert, C., ... & Vingron, M. (2001). Minimum information about a microarray experiment (MIAME)—toward standards for microarray data. *Nature genetics*. 29(4):365-371.

(2022, Mart 8). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>

(2022, Mart 8). <https://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>

(2022, Mart 8). <https://datamed.org/>

Marry, K.V. (2005). Small RNAs: Classification, Biogenesis, and Function. *Mol Celss*. 19(1):1-15.

Chen, X., & Yan, G. Y. (2014). Semi-supervised learning for potential human microRNA-disease associations inference. *Scientific reports*. 4(1):1-10.

Peterson, S. M., Thompson, J. A., Ufkin, M. L., Sathyanarayana, P., Liaw, L., & Congdon, C. B. (2014). Common features of microRNA target prediction tools. *Frontiers in genetics*. 5:23.

Mathelier, A., & Carbone, A. (2010). MIRENA: finding microRNAs with high accuracy and no learning at genome scale and from deep sequencing data. *Bioinformatics*. 26(18):2226-2234.

- Saydam, F., Değirmenci, İ., & Güneş, H. V. (2011). MikroRNA'lar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi*. 38(1).
- Kwak, P. B., Iwasaki, S., & Tomari, Y. (2010). The microRNA pathway and cancer. *Cancer science*. 101(11):2309-2315. (2022, Kasım 21). <https://www.cancer.gov/>
- (2022, Ocak 12). <https://dcc.icgc.org/>
- (2022, Haziran 19). <http://www.targetscan.org/>
- (2022, Haziran 19). <http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de>
- (2022, Haziran 19). <http://www.mirbase.org/>
- (2022, Haziran 19). <http://www.disgenet.org/>
- (2022, Haziran 19). <http://www.cuilab.cn/hmdd>
- Riolo, G., Cantara, S., Marzocchi, C., & Ricci, C. (2020). miRNA targets: from prediction tools to experimental validation. *Methods and protocols*. 4(1):1-20.
- Sturm, M., Hackenberg, M., Langenberger, D., & Frishman, D. (2010). TargetSpy: a supervised machine learning approach for microRNA target prediction. *BMC bioinformatics*. 11(1):1-17.
- Betel, D., Koppal, A., Agius, P., Sander, C., & Leslie, C. (2010). Comprehensive modeling of microRNA targets predicts functional non-conserved and non-canonical sites. *Genome Biology*. 11(8):1-14.
- Gudyś, A., Szcześniak, M. W., Sikora, M., & Makałowska, I. (2013). HuntMi: an efficient and taxon-specific approach in pre-miRNA identification. *BMC Bioinformatics*. 14(1):1-10.
- Coronnello, C., & Benos, P. V. (2013). ComiR: combinatorial microRNA target prediction tool. *Nucleic Acids Research*. 41(1):159-164.
- Mendoza, M. R., da Fonseca, G. C., Loss-Morais, G., Alves, R., Margis, R., & Bazzan, A. L. (2013). RFMirTarget: predicting human microRNA target genes with a random forest classifier. *PLoS One*. 8(7):1-18.
- Zou, Q., Mao, Y., Hu, L., Wu, Y., & Ji, Z. (2014). miRClassify: an advanced web server for miRNA family classification and annotation. *Computers in Biology and Medicine*. 45(1):157-160.
- Holec, M., Gologuzov, V., & Kléma, J. (2014). miXGENE tool for learning from heterogeneous gene expression data using prior knowledge. *IEEE 27th International Symposium on Computer-Based Medical Systems*. 247-250.
- Menor, M., Ching, T., Zhu, X., Garmire, D., & Garmire, L. X. (2014). mirMark: a site-level and UTR-level classifier for miRNA target prediction. *Genome Biology*. 15(10):1-16.
- Wang, C. Y., Hu, L., Guo, M. Z., Liu, X. Y., & Zou, Q. (2015). imDC: an ensemble learning method for imbalanced classification with miRNA data. *Genetics and Molecular Research*. 14(1):123-133.
- Bandyopadhyay, S., Ghosh, D., Mitra, R., & Zhao, Z. (2015). MBSTAR: multiple instance learning for predicting specific functional binding sites in microRNA targets. *Scientific Reports*. 5(1):1-12.
- Karathanou, K., Theofilatos, K., Klefogiannis, D., Alexakos, C., Likothanassis, S., Tsakalidis, A., & Mavroudi, S. (2015). ncRNAclass: A web platform for non-coding RNA feature calculation and microRNAs and targets prediction. *International Journal on Artificial Intelligence Tools*. 24(01):1-17.
- Cui, H., Zhai, J., & Ma, C. (2015). miRLocator: machine learning-based prediction of mature microRNAs within plant pre-miRNA sequences. *PLoS One*. 10(11):1-15.
- Kim, M. S., Hur, B., & Kim, S. (2016, January). RDDpred: a condition-specific RNA-editing prediction model from RNA-seq data. *BMC Genomics*. 17(1):85-95.
- Pian, C., Zhang, J., Chen, Y. Y., Chen, Z., Li, Q., Li, Q., & Zhang, L. Y. (2016). OP-Triplet-ELM: Identification of real and pseudo microRNA precursors using extreme learning machine with optimal features. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*. 14(01):1-14.
- Ding, J., Li, X., & Hu, H. (2016). TarPmiR: a new approach for microRNA target site prediction. *Bioinformatics*. 32(18):2768-2775.
- Cheng, S., Guo, M., Wang, C., Liu, X., Liu, Y., & Wu, X. (2015). MiRTDL: a deep learning approach for miRNA target prediction. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 13(6):1161-1169.
- Marques, Y. B., de Paiva Oliveira, A., Ribeiro Vasconcelos, A. T., & Cerqueira, F. R. (2016). Mirnacle: machine learning with SMOTE and random forest for improving selectivity in pre-miRNA ab initio prediction. *BMC Bioinformatics*. 17(18):53-63.
- Cava, C., Colaprico, A., Bertoli, G., Graudenzi, A., Silva, T. C., Olsen, C., ... & Castiglioni, I. (2017). SpidermiR: an R/bioconductor package for integrative analysis with miRNA data. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(2):1-14.
- Thomas, J., Thomas, S., & Sael, L. (2017, February). DP-miRNA: An improved prediction of precursor microRNA using deep learning model. *IEEE International Conference on Big Data and Smart Computing (BigComp)*. 96-99.
- Saçar Demirci, M. D., Baumbach, J., & Allmer, J. (2017). On the performance of pre-microRNA detection algorithms. *Nature Communications*. 8(1):1-9.
- Vitsios, D. M., Kentepozidou, E., Quintais, L., Benito-Gutiérrez, E., Van Dongen, S., Davis, M. P., & Enright, A. J. (2017). Mirnovo: genome-free prediction of microRNAs from small RNA sequencing data and single-cells using decision forests. *Nucleic Acids Research*. 45(21):1-11.
- Tseng, K. C., Chiang-Hsieh, Y. F., Pai, H., Chow, C. N., Lee, S. C., Zheng, H. Q., ... & Chang, W. C. (2018). microRPM: a microRNA prediction model based only on plant small RNA sequencing data. *Bioinformatics*. 34(7):1108-1115.
- Wen, M., Cong, P., Zhang, Z., Lu, H., & Li, T. (2018). DeepMirTar: a deep-learning approach for predicting human miRNA targets. *Bioinformatics*. 34(22):3781-3787.
- Ghoshal, A., Zhang, J., Roth, M. A., Xia, K. M., Grama, A. Y., & Chatterji, S. (2018). A distributed classifier for microRNA target prediction with validation through tcga expression data. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 15(4):1037-1051.
- Maji, R. K., Khatua, S., & Ghosh, Z. (2018). A supervised ensemble approach for sensitive microRNA target prediction. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 17(1):37-46.
- Song, F., Cui, C., Gao, L., & Cui, Q. (2019). miES: predicting the essentiality of miRNAs with machine learning and sequence features. *Bioinformatics*. 35(6):1053-1054.
- El-Manzalawy, Y., Hsieh, T. Y., Shivakumar, M., Kim, D., & Honavar, V. (2018). Min-redundancy and max-relevance multi-view feature selection for predicting ovarian cancer survival using multi-omics data. *BMC Medical Genomics*. 11(3):19-31.
- Jiang, H., Wang, J., Li, M., Lan, W., Wu, F. X., & Pan, Y. (2018). miRTRS: a recommendation algorithm for predicting miRNA targets. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 17(3):1032-1041.

Bishop, C. M., & Nasrabadi, N. M. (2006). *Pattern Recognition and Machine Learning* (Vol. 4, No. 4, p. 738). New York: Springer.

(2022, Ağustos 10). <https://www.r-project.org/>

(2022, Ağustos 10). <https://www.python.org/>

(2022, Ağustos 10). <https://www.bioconductor.org/>