

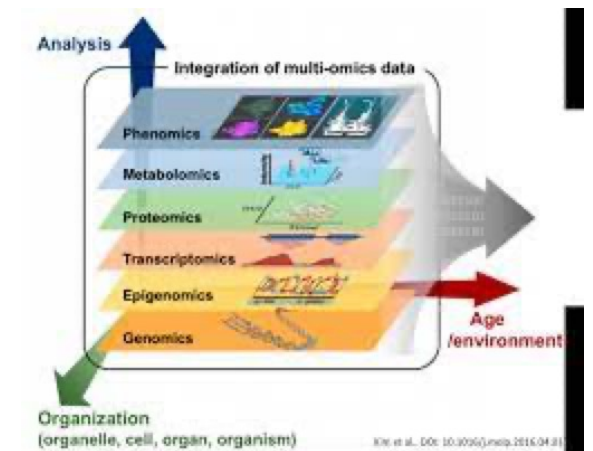
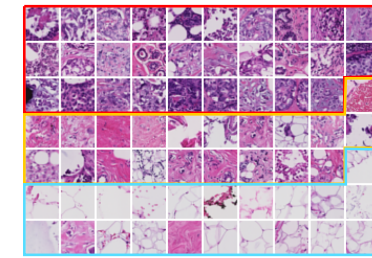
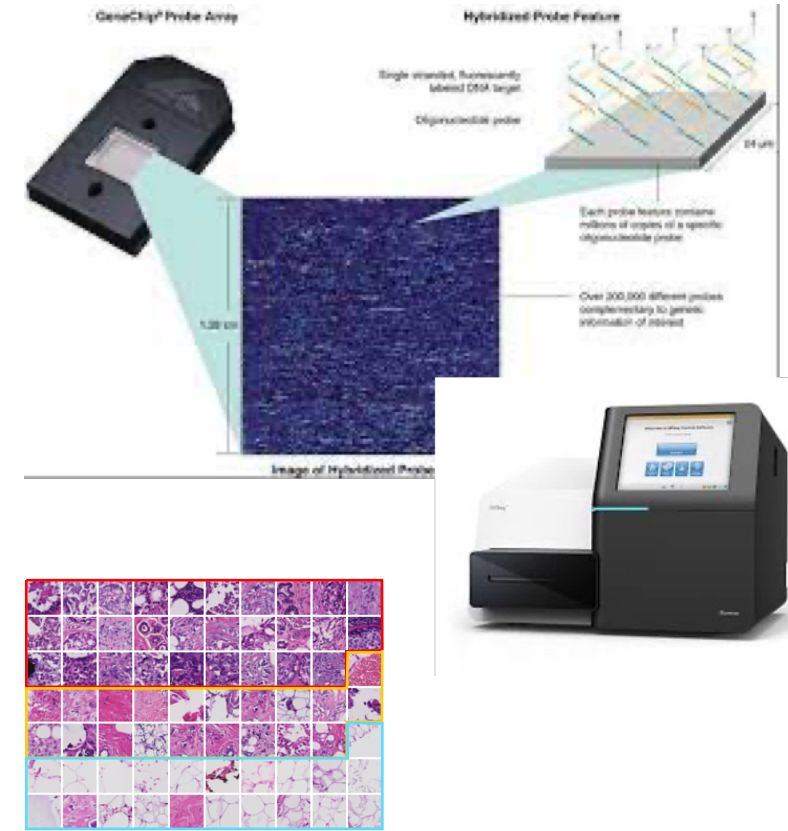
Integrativní bioinformatika a biostatistika

Eva Budinská

budinska@recetox.muni.cz

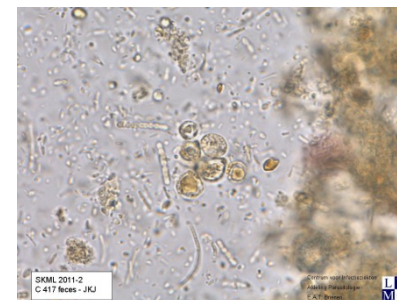
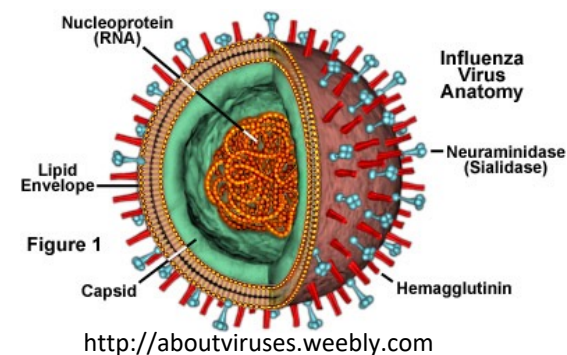
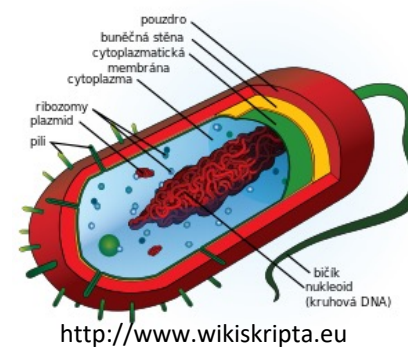
Co děláme

- Vývoj metod a aplikovaný výzkum:
 - v metagenomice
 - v multiomice
 - v obrazové analýze histopatologických preparátů
- Objevování multimodálních biomarkerů s aplikacemi v translačním výzkumu rakoviny

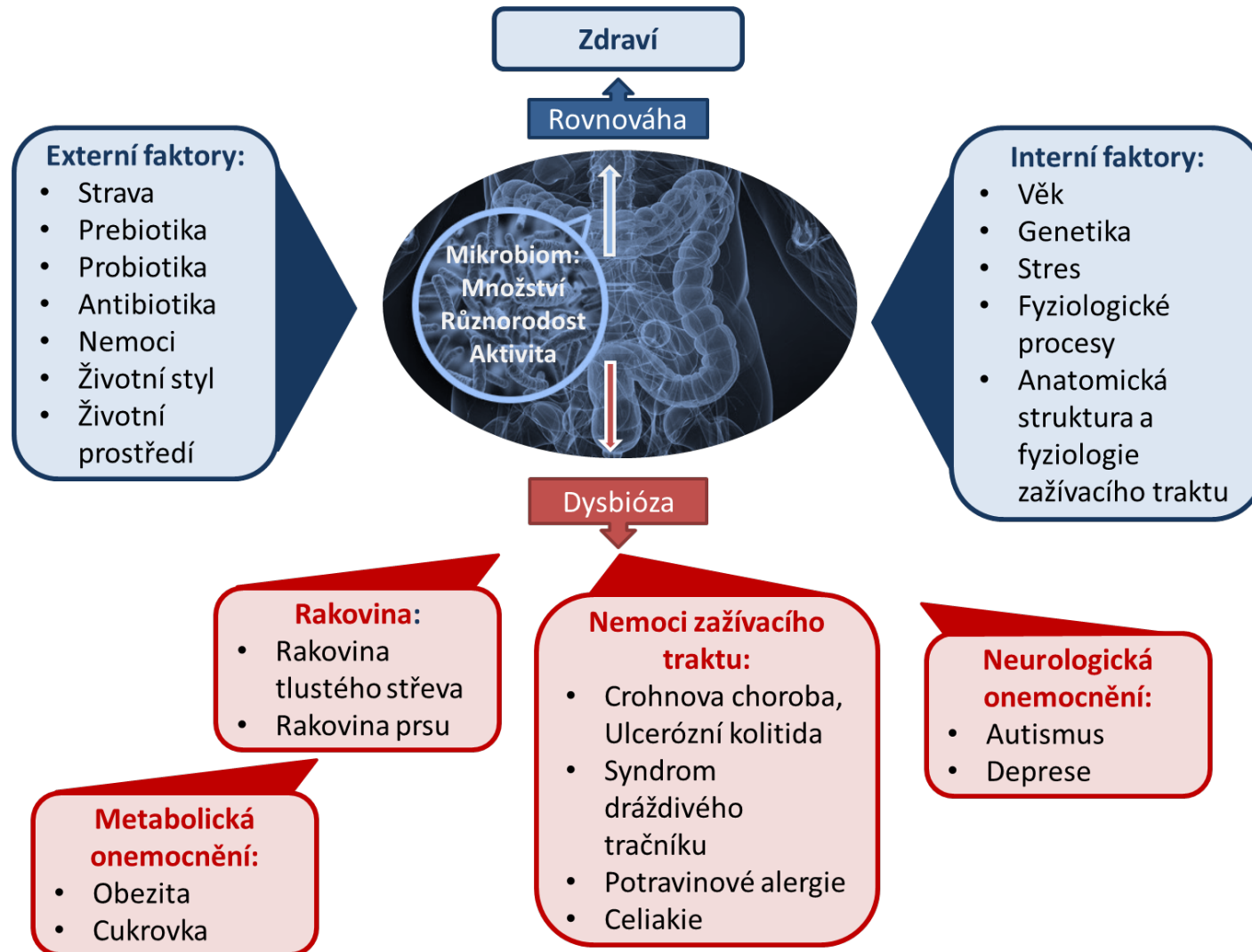


Metagenomika

- Studium genomu všech mikroorganismů ve vzorku (půda, voda, kůže, stolice,)
- Mikroorganismus – jednobuněčný organismus pozorovatelný pouze pod mikroskopem
 - **Bakterie**
 - **Viry**
 - Plísně
 - Kvasinky
 - Řasy a prvoci



Mikrobiom v nemoci i ve zdraví

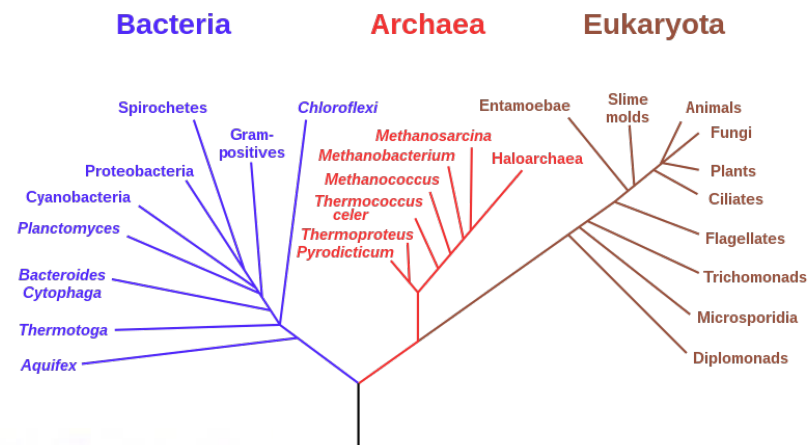


Jak se zkoumá metagenom?

Markerová metagenomika (cílené sekvencování)

Izolují, extrahují a sekvenují se amplikony odpovídající celým (nebo částem) genů tzv. fylogenetických markerů (16S rRNA, rpoB...)

Markerové geny se používají jako „druhově specifické taxonomické čárové kódy“ – rychlý odhad **taxonomického složení**.

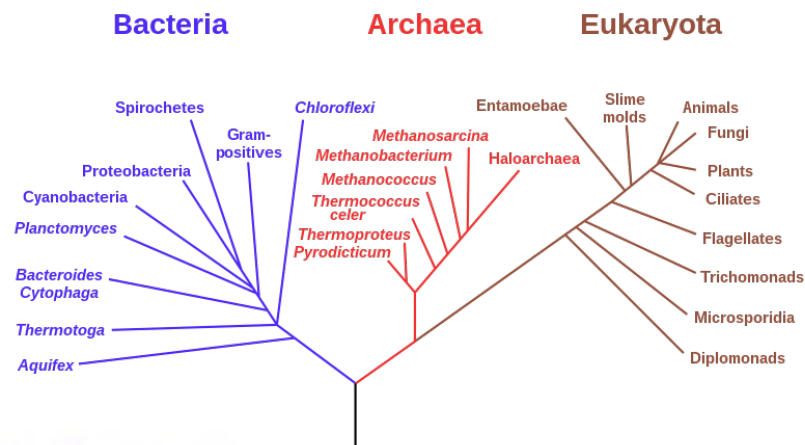


Jak se zkoumá metagenom?

Markerová metagenomika
(cílené sekvencování)

Izolují, extrahují a sekvenují se amplikony odpovídající celým (nebo částem) genů tzv. fylogenetických markerů (16S rRNA, rpoB...)

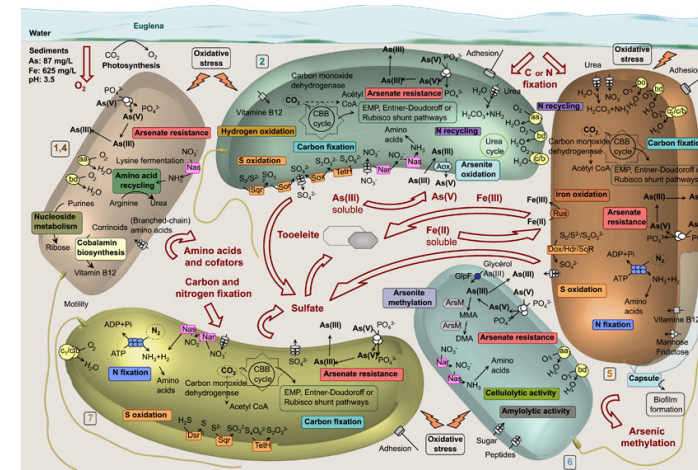
Markerové geny se používají jako „druhově specifické taxonomické čárové kódy“ – rychlý odhad **taxonomického složení**.



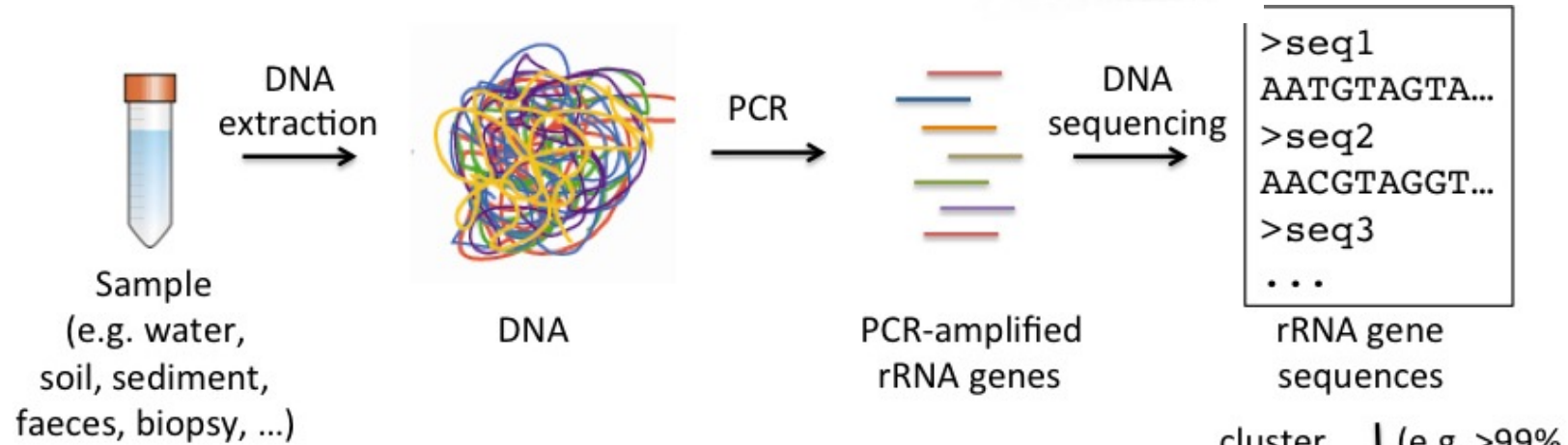
Shotgun metagenomika
(celogenomové sekvencování)

Genomické fragmenty z mikrobiomu jsou extrahovány a sekvenovány.

Poskytuje pohled na **taxonomické složení** a **funkci** mikrobiomu.



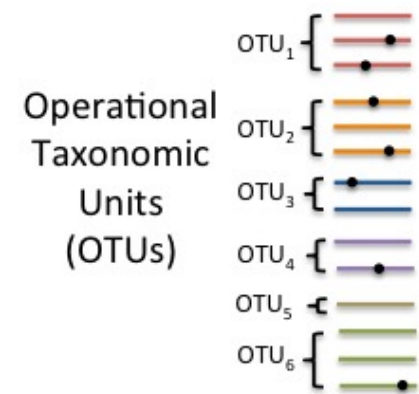
Markerová metagenomika (cílené sekvencování)



```
>seq1
AATGTAGTA...
>seq2
AACGTAGGT...
>seq3
...

```

cluster sequences ↓ (e.g. >99% Identity)



BLAST-search rRNA sequence database
←
with millions of taxonomically classified rRNA sequences (e.g. RDP, Silva)

Taxonomické složení

OTU	Species	Sample1	Sample2	Sample3
1	E.coli	17	0	335
2	S.aurus	231	11800	45
3	unknown	30	0	0
...

Counts of OTUs per sample

PrimerScope – online nástroj pro výběr regionu cíleného sekvencování

- Naše výzkumy ukazují, že v případě, že chceme zjistit taxonomické složení vzorku, celometagenomové sekvencování může být příliš drahé a někdy i nepřesné v porovnání s cíleným sekvencováním
- Je ale nutné vybrat správnou oblast pro cílené sekvencování – tedy vybrat správné primery

Inference Primer Browser Computation Use our API

Inference settings

Taxons you want to study*

× Campylobacter jejuni × Lactobacillus acetotolerans × Escherichia coli

Run inference

Taxonomy Tree

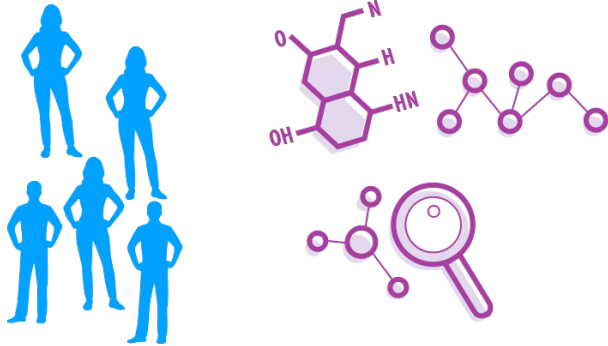
```
graph LR; Bacteria --- Firmicutes; Bacteria --- Proteobacteria; Firmicutes --- Bacilli; Bacilli --- Lactobacillales; Lactobacillales --- Lactobacillaceae; Lactobacillaceae --- Lactobacillus; Lactobacillus --- Lactobacillus_acetotolerans[Lactobacillus acetotolerans]; Proteobacteria --- Epsilonproteobacteria; Epsilonproteobacteria --- Campylobacteriales; Campylobacteriales --- Campylobacteraceae; Campylobacteraceae --- Campylobacter; Campylobacter --- Campylobacter_jejuni[Campylobacter jejuni]; Proteobacteria --- Gammaproteobacteria; Gammaproteobacteria --- Enterobacteriales; Enterobacteriales --- Enterobacteriaceae; Enterobacteriaceae --- Escherichia; Escherichia --- Escherichia_coli[Escherichia coli];
```

Results Summary

Mikro-Metabo dekonvoluce

Metoda k odhadování mikrobiálního složení na základě požadovaného metabolického profilu

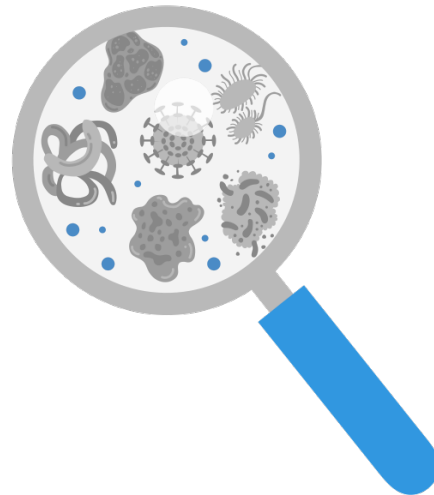
Healthy population Healthy metabolic profile



Patient Metabolic profile of a patient



Estimate desired metagenome



Co to dělá:

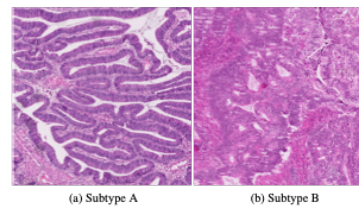
Nástroj vezme (odhadovaný) metabolický profil, knihovnu mikrobiálních profilů a odhadne mikrobiální složení, které by vedlo k tomuto metabolickému profilu

Využití:

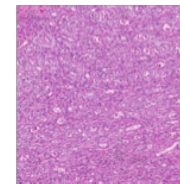
- Najdi všechny mikrobiální kompozice schopné poskytnout stejný metabolický profil (fenotyp)
- Jak cíleně upravit mikrobiální složení prostředí (např. střevního mikrobiomu) k získání požadovaného metabolického profilu?

Multimodální bioinformatika

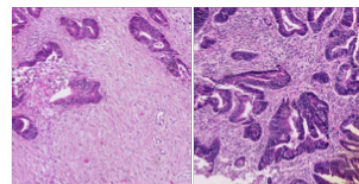
- Výpočetní patologie: hledání znaků s klinickým a biologickým významem
- Deep-learning pro analýzu obrazu v histopatologii
- Výpočetní analýza imunitní odpovědi a interakce nádor-hostitel; integrace více proměnných
- Nádorové mikroprostředí: *omika a zobrazování
- Multimodální prognostické skóre: genová exprese a histopatologické obrázky předpovídají přežití u karcinomů prsu a tlustého střeva
- Automatizované rozpoznávání molekulárních podtypů (KRK) z morfologických znaků



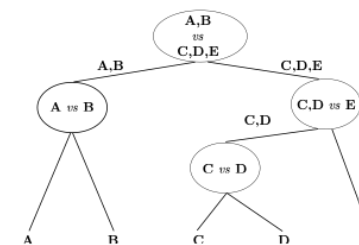
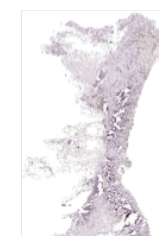
(a) Subtype A (b) Subtype B



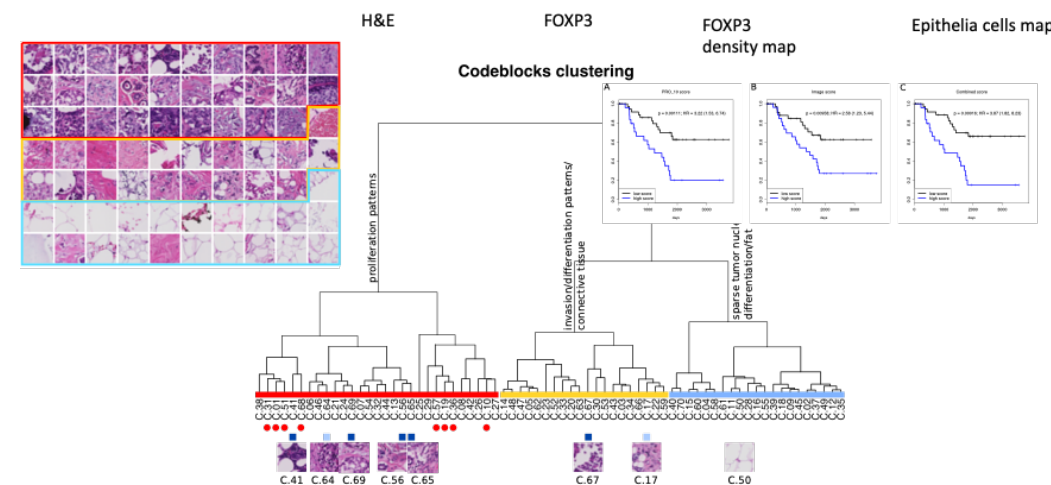
(c) Subtype C



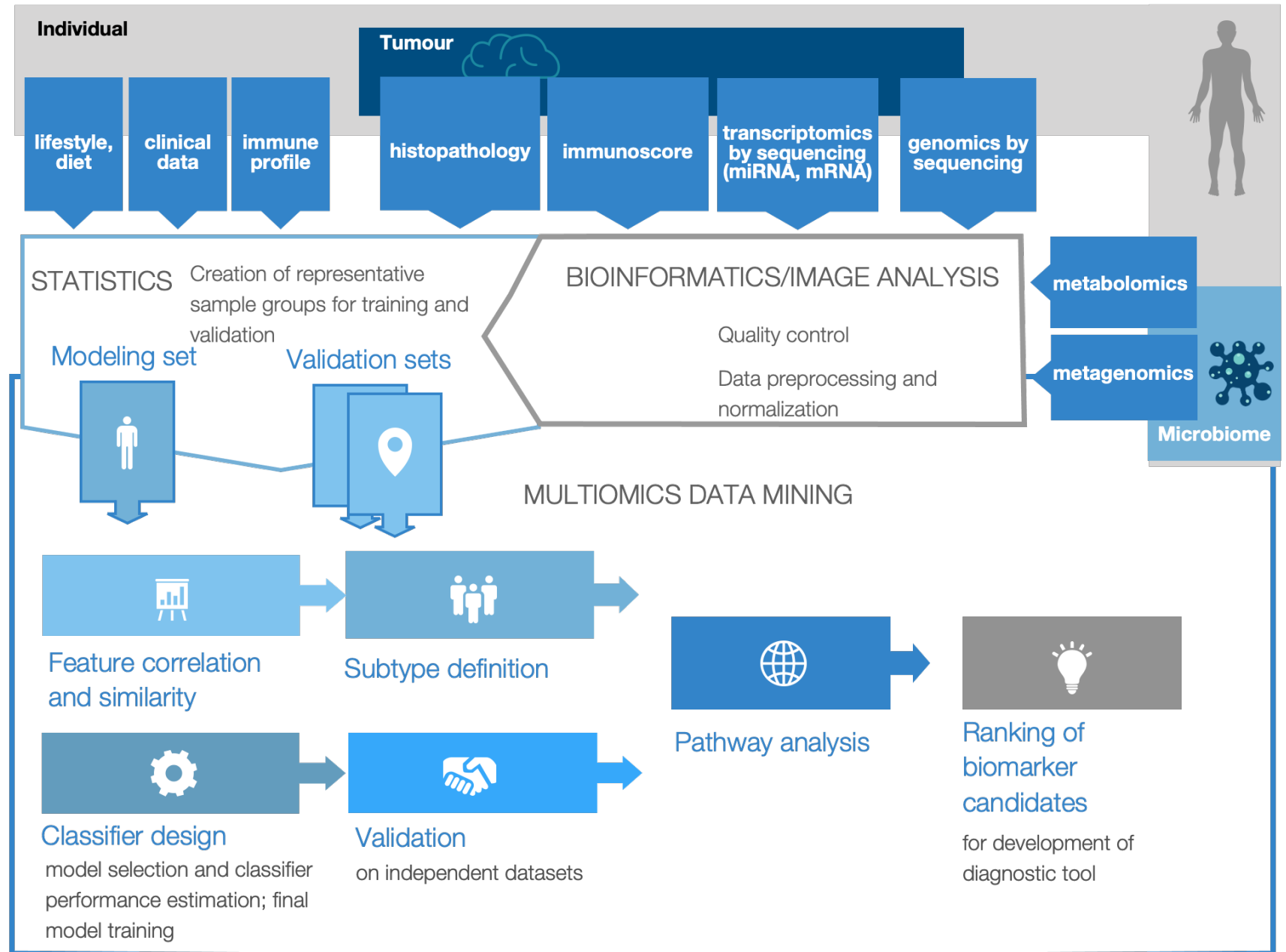
(d) Subtype D (e) Subtype E



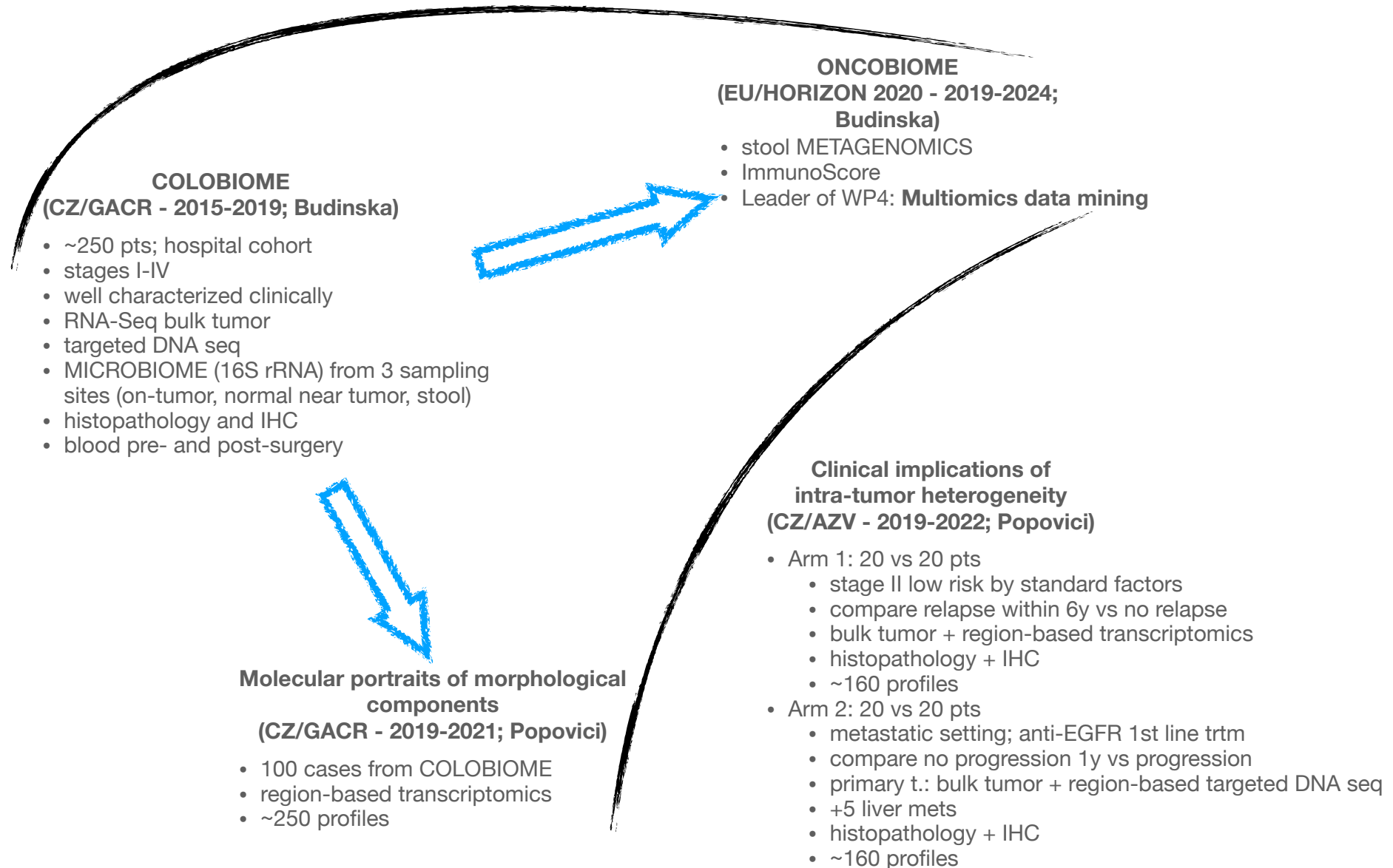
		Predicted						
		A	B	C	D	E	Precision	Recall
A	21						0.95	1.00
B	1	119		13	7		0.91	0.85
C		2	29	6			0.91	0.78
D		8	1	71	1		0.75	0.88
E		2	2	5	12		0.60	0.57



Multiomika



Projekty v kolorektálním karcinomu



Příklady bakalářských a diplomových prací 2022

- Vliv matky dítěte v prvním roce života na vývoj složení střevního mikrobiomu
- Dolování asociačních pravidel v nádorovém mikrobiomu
- Asociace složení mikrobiomu s molekulárními procesy nádoru kolorekta
- Optimization of bioinformatic pipeline for analysis of ITS regions using Illumina technique to determine composition and diversity of molds and yeasts in stool
- Identifikace bakterií asociovaných s hladinou imunitních buněk z periferní krve



Náš tým