

# CG920 Genomika

## Lekce 10

### Systemová biologie

Jan Hejátko

**Funkční genomika a proteomika rostlin,**  
Mendlovo centrum genomiky a proteomiky rostlin,  
Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno  
[hejatko@sci.muni.cz](mailto:hejatko@sci.muni.cz), [www.ceitec.muni.cz](http://www.ceitec.muni.cz)



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Literatura

- Literární zdroje ke kapitole 12:

- Wilt, F.H., and Hake, S. (2004). [Principles of Developmental Biology](#). (New York ; London: W. W. Norton)
- Eden, E., Navon, R., Steinfeld, I., Lipson, D., and Yakhini, Z. (2009). GOrilla: a tool for discovery and visualization of enriched GO terms in ranked gene lists. *BMC Bioinformatics* 10, 48.
- The Arabidopsis Genome Initiative. (2000). Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 408, 796-815.
- Benitez, M. and Hejatko, J. Dynamics of cell-fate determination and patterning in the vascular bundles of *Arabidopsis thaliana* (submitted)
- de Luis Balaguer MA, Fisher AP, Clark NM, Fernandez-Espinosa MG, Moller BK, Weijers D, Lohmann JU, Williams C, Lorenzo O, Sozzani R. 2017. Predicting gene regulatory networks by combining spatial and temporal gene expression data in *Arabidopsis* root stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(36): E7632-E7640.

# Osnova

- Definice **systemové biologie**
- **Nástroje**
  - Analýza **genové ontologie**
  - **Bayesovské sítě**
  - Modelování **molekulárních/genových regulačních sítí**
  - Odvození **genových regulačních sítí z velkých -omických dat**

# Definice

**Systemová biologie** je vědecký směr v biologii využívající přístupy dalších věd, především biochemie, chemie, informatiky a matematiky. Zabývá se **studiem biologických funkcí a mechanismů** vyskytujících se v biologických systémech jako důsledek **komplexních interakcí**.

Základní myšlenkou je **komplexní pohled**, opak redukcionismu (který je převládajícím paradigmatem například v molekulární biologii), tedy předpoklad, že **system je víc než pouhý součet jeho částí**.

Systemová biologie často **pracuje s modely**, které jsou vytvářeny **matematickými a infromatickými přístupy** na **základě biologických dat**, jejichž vlastnosti jsou posléze porovnávány s vlastnostmi živých systémů (**Wikipedia**).



# Definice

Systemová biologie se zabývá studiem biologických systémů, jejichž chování nelze redukovat na lineární součet funkcí jejich částí. Systemová biologie nemusí nutně zahrnovat velké množství komponent nebo rozsáhlých datových souborů, jako je tomu v genomice nebo konektomice, ale často vyžaduje metody kvantitativního modelování původně vyvinuté fyziky (Nature).

# Definice

Názorně vysvětluje na videu Dr. Nathan Price,  
zástupce ředitele Ústavu pro systémovou biologii na  
[https://www.youtube.com/watch?v=OrXRI\\_8UFHU](https://www.youtube.com/watch?v=OrXRI_8UFHU).



# Osnova

- Definice **systemové biologie**
- **Nástroje**
  - Analýza **genové ontologie**

# Výsledky –omických studií vs. biologicky relevantní závěry

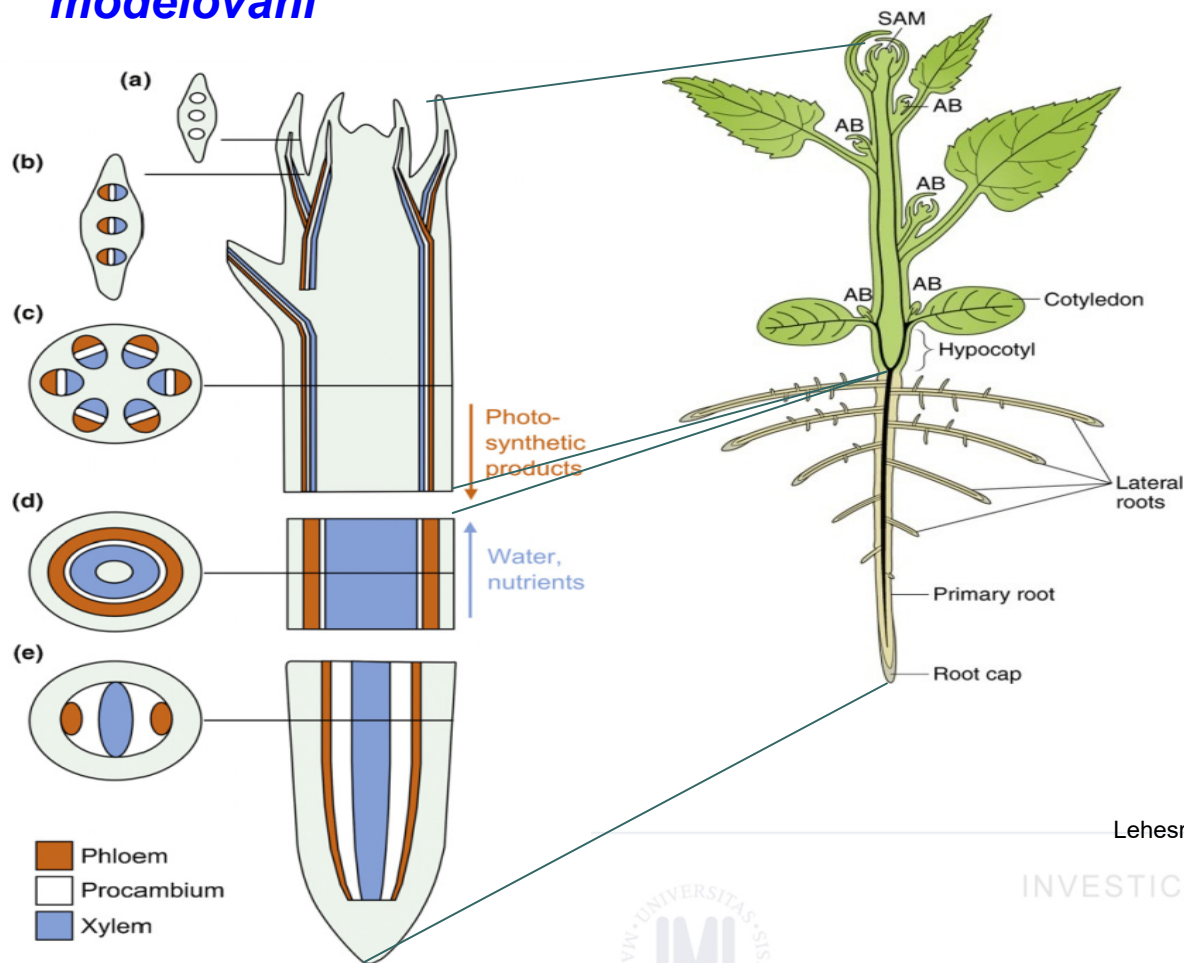
- Výsledky –omických studií reprezentují **enormní množství dat**, např. geny s rozdílnou expresí. Ale jak z nich získat **biologicky relevantní závěry**?

Ddii et al., unpublished

gene	locus	sample_1	sample_2	status	value_1	value_2	log2(fold_change)	test_stat	p_value	q_value	significant
AT1G07795	1:2414285-2414967	WT	MT	OK	0	1,1804	1.79769e+308	1.79769e+308	6.88885e-05	0,00039180	1 yes
HRS1	1:4556891-4558708	WT	MT	OK	0	0,696583	1.79769e+308	1.79769e+308	6.61994e-06	4.67708e-05	yes
ATMLO14	1:9227472-9232296	WT	MT	OK	0	0,514609	1.79769e+308	1.79769e+308	9.74219e-05	0,00053505	5 yes
NRT1.6	1:9400663-9403789	WT	MT	OK	0	0,877865	1.79769e+308	1.79769e+308	3.2692e-08	3.50131e-07	yes
AT1G27570	1:9575425-9582376	WT	MT	OK	0	2,0829	1.79769e+308	1.79769e+308	9.76039e-06	6.647e-05	yes
AT1G60095	1:22159735-22162419	WT	MT	OK	0	0,688588	1.79769e+308	1.79769e+308	9.95901e-08	9.84992e-07	yes
AT1G03020	1:698206-698515	WT	MT	OK	0	1,78859	1.79769e+308	1.79769e+308	0,00913915	0,0277958	yes
AT1G13609	1:4662720-4663471	WT	MT	OK	0	3,55814	1.79769e+308	1.79769e+308	0,00021683	0,00108079	yes
AT1G21550	1:7553100-7553876	WT	MT	OK	0	0,562868	1.79769e+308	1.79769e+308	0,00115582	0,00471497	yes
AT1G22120	1:7806308-7809632	WT	MT	OK	0	0,617354	1.79769e+308	1.79769e+308	2.48392e-06	1.91089e-05	yes
AT1G31370	1:11238297-11239363	WT	MT	OK	0	1,46254	1.79769e+308	1.79769e+308	4.83523e-05	0,00028514	3 yes
APUM10	1:13253397-13255570	WT	MT	OK	0	0,581031	1.79769e+308	1.79769e+308	7.87855e-06	5.46603e-05	yes
AT1G48700	1:18010728-18012871	WT	MT	OK	0	0,556525	1.79769e+308	1.79769e+308	6.53917e-05	0,00037473	6 yes
AT1G59077	1:21746209-21833195	WT	MT	OK	0	138,886	1.79769e+308	1.79769e+308	0,00122789	0,00496816	yes
AT1G60050	1:22121549-22123702	WT	MT	OK	0	0,370087	1.79769e+308	1.79769e+308	0,00117953	0,0048001	yes
AT4G15242	4:8705786-8706997	WT	MT	OK	0,00930712	17,9056	10,9098	-4,40523	1.05673e-05	7.13983e-05	yes
AT5G33251	5:12499071-12500433	WT	MT	OK	0,0498375	52,2837	10,0349	-9,8119	0	0	yes
AT4G12520	4:7421055-7421738	WT	MT	OK	0,0195111	15,8516	9,66612	-3,90043	9.60217e-05	0,000528904	yes
AT1G60020	1:22100651-22105276	WT	MT	OK	0,0118377	7,18823	9,24611	-7,50382	6.19504e-14	1.4988e-12	yes
AT5G15360	5:4987235-4989182	WT	MT	OK	0,0988273	56,4834	9,1587	-10,4392	0	0	yes

# Vývoj rostlinných vodivých pletiv

- **Vodivé pletivo** jako vývojový model pro **GO analýzu** a **MRN modelování**



Lehesranta et al., *Trends in Plant Sci* (2010)

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

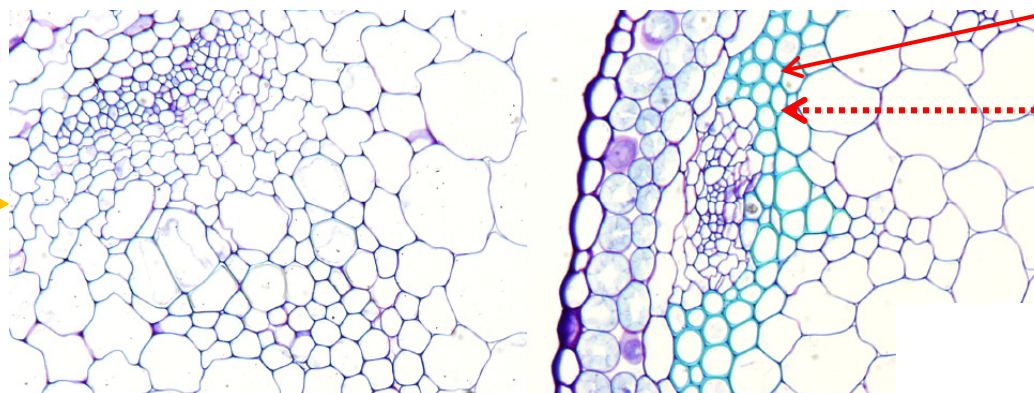
Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Hormonální regulace vývoje rostlinných vodivých pletiv

- Rostlinné hormony regulují ukládání ligninu v buněčných stěnách a transport vody xylémem

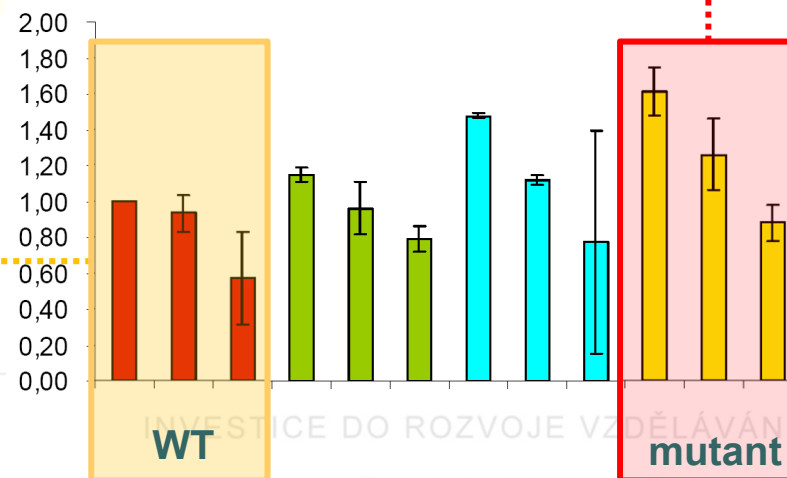
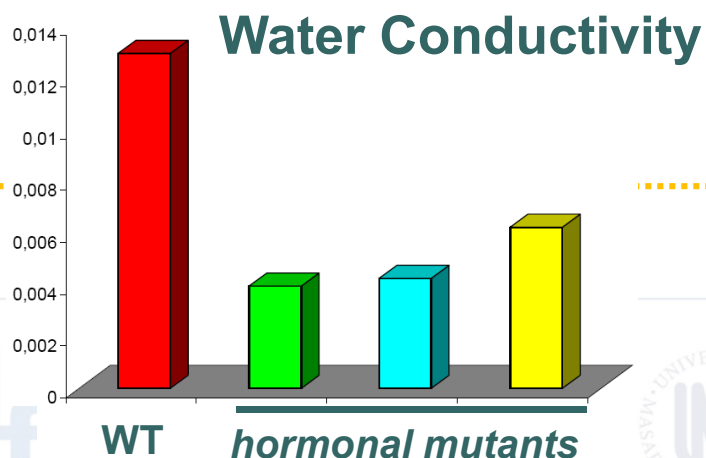
WT

hormonal mutant



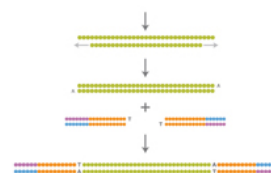
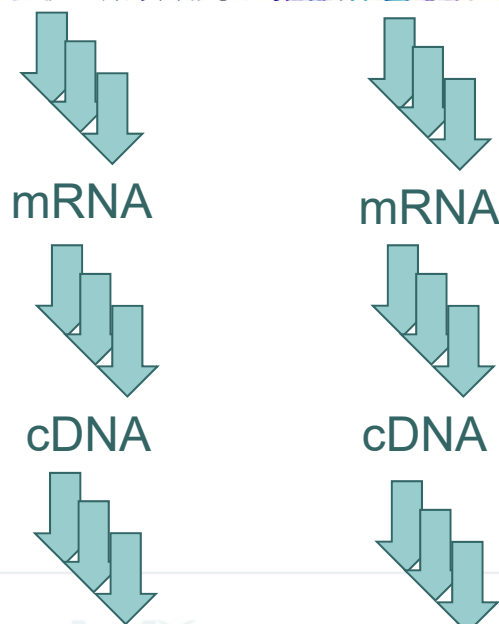
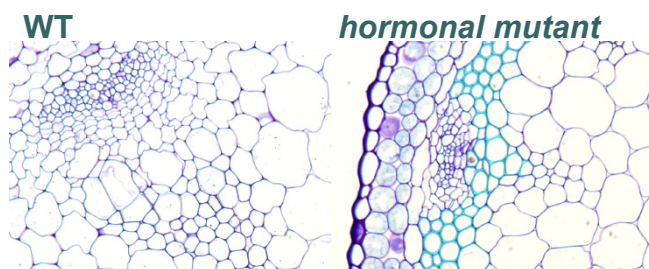
lignified cell walls

Acid-insoluble lignins



# Hormonální regulace vývoje rostlinných vodivých pletiv

- **Transkripční profilování pomocí sekvenování RNA**



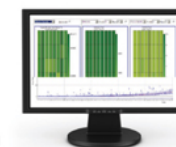
Library Preparation  
~2 h [15 min hands-on (Nextera)]  
< 6 h [< 3 h hands-on (TruSeq)]



Cluster Generation  
~5 h (<10 min hands-on)



Sequencing by Synthesis  
~1.5 to 11 days



CASAVA  
2 days (30 min hands-on)

Sekvenování společností Illumina a určení počtu transkriptů

# Výsledky –omických studií vs. biologicky relevantní závěry

- Transkripční profilování identifikovalo víc než **9K odlišně regulovaných genů...**

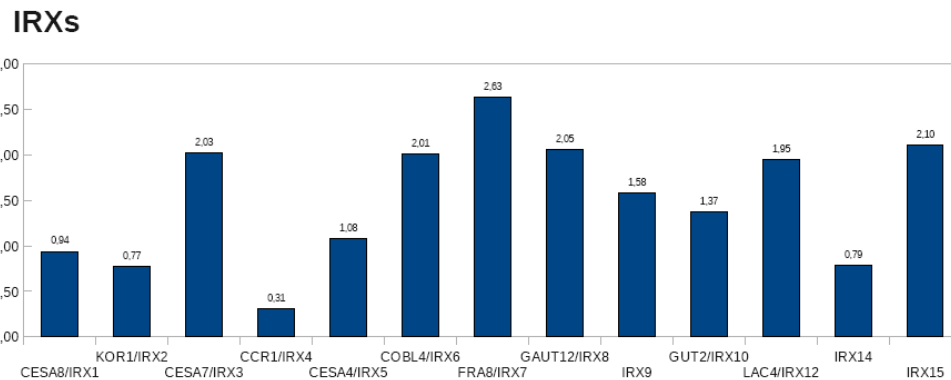
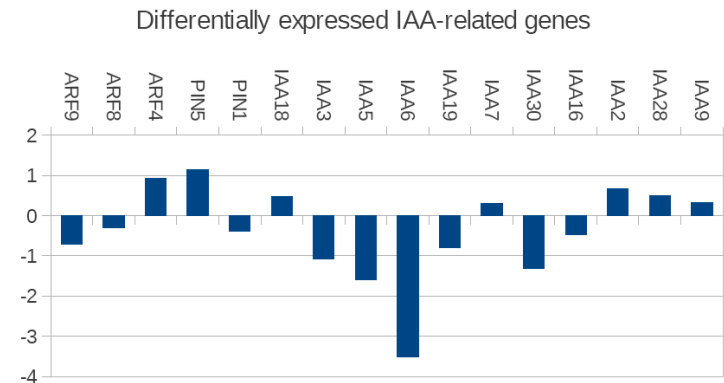
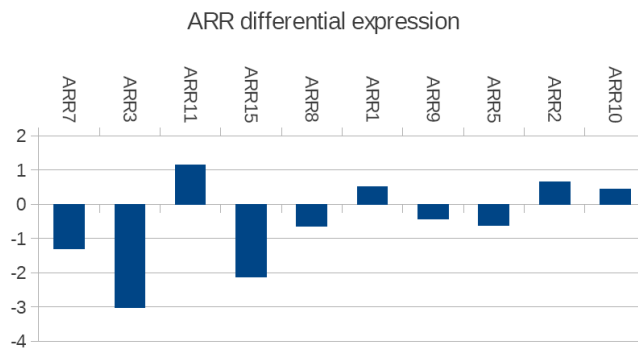
Ddii et al., unpublished

gene	locus	sample_1	sample_2	status	value_1	value_2	log2(fold_change)	test_stat	p_value	q_value	significant
AT1G07795	1:2414285-2414967	WT	MT	OK	0	1,1804	1.79769e+308	1.79769e+308	6.88885e-05	0,00039180	1 yes
HRS1	1:4556891-4558708	WT	MT	OK	0	0,696583	1.79769e+308	1.79769e+308	6.61994e-06	4.67708e-05	yes
ATMLO14	1:9227472-9232296	WT	MT	OK	0	0,514609	1.79769e+308	1.79769e+308	9.74219e-05	0,00053505	5 yes
NRT1.6	1:9400663-9403789	WT	MT	OK	0	0,877865	1.79769e+308	1.79769e+308	3.2692e-08	3.50131e-07	yes
AT1G27570	1:9575425-9582376	WT	MT	OK	0	2,0829	1.79769e+308	1.79769e+308	9.76039e-06	6.647e-05	yes
AT1G60095	1:22159735-22162419	WT	MT	OK	0	0,688588	1.79769e+308	1.79769e+308	9.95901e-08	9.84992e-07	yes
AT1G03020	1:698206-698515	WT	MT	OK	0	1,78859	1.79769e+308	1.79769e+308	0,00913915	0,0277958	yes
AT1G13609	1:4662720-4663471	WT	MT	OK	0	3,55814	1.79769e+308	1.79769e+308	0,00021683	0,00108079	yes
AT1G21550	1:7553100-7553876	WT	MT	OK	0	0,562868	1.79769e+308	1.79769e+308	0,00115582	0,00471497	yes
AT1G22120	1:7806308-7809632	WT	MT	OK	0	0,617354	1.79769e+308	1.79769e+308	2.48392e-06	1.91089e-05	yes
AT1G31370	1:11238297-11239363	WT	MT	OK	0	1,46254	1.79769e+308	1.79769e+308	4.83523e-05	0,00028514	3 yes
APUM10	1:13253397-13255570	WT	MT	OK	0	0,581031	1.79769e+308	1.79769e+308	7.87855e-06	5.46603e-05	yes
AT1G48700	1:18010728-18012871	WT	MT	OK	0	0,556525	1.79769e+308	1.79769e+308	6.53917e-05	0,00037473	6 yes
AT1G59077	1:21746209-21833195	WT	MT	OK	0	138,886	1.79769e+308	1.79769e+308	0,00122789	0,00496816	yes
AT1G60050	1:22121549-22123702	WT	MT	OK	0	0,370087	1.79769e+308	1.79769e+308	0,00117953	0,0048001	yes
AT4G15242	4:8705786-8706997	WT	MT	OK	0,00930712	17,9056	10,9098	-4,40523	1.05673e-05	7.13983e-05	yes
AT5G33251	5:12499071-12500433	WT	MT	OK	0,0498375	52,2837	10,0349	-9,8119	0	0	yes
AT4G12520	4:7421055-7421738	WT	MT	OK	0,0195111	15,8516	9,66612	-3,90043	9.60217e-05	0,000528904	yes
AT1G60020	1:22100651-22105276	WT	MT	OK	0,0118377	7,18823	9,24611	-7,50382	6.19504e-14	1.4988e-12	yes
AT5G15360	5:4987235-4989182	WT	MT	OK	0,0988273	56,4834	9,1587	-10,4392	0	0	yes

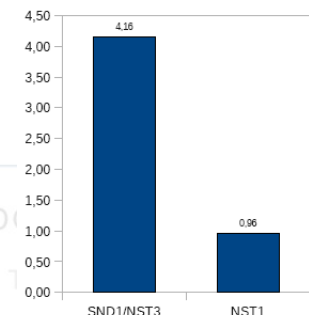


# Analýza genové ontologie

- Jedním z možných přístupů je studium **genové ontologie**, tj. **klasifikace genů** podle kontrolovaných **biologických procesů**



## XYLEM MARKERS



# Analýza genové ontologie

- Nástroje umožňující **statisticky vyhodnotit obohacení seznamu diferenciálně regulovaných genů o geny asociované se specifickými procesy**

The screenshot shows the GO RILLA web application interface. The browser address bar displays "cbl-gorilla.cs.technion.ac.il". The page title is "GORILLA" and the subtitle is "Gene Ontology enRichment anaLysis and visuLiZAtion tool". Below the title is a logo featuring a gorilla and a hierarchical tree structure. The main content area contains the following text:

GORilla is a tool for identifying and visualizing enriched GO terms in ranked lists of genes. It can be run in one of two modes:

1. Searching for enriched GO terms that appear densely at the top of a ranked list of genes or
2. Searching for enriched GO terms in a target list of genes compared to a background list of genes.

For further details see [References](#).

Navigation links: [Running example](#), [Usage instructions](#), [GORilla News\(Updated December 3rd 2012\)](#), [References](#)

**Step 1: Choose organism**  
Arabidopsis thaliana

**Step 2: Choose running mode**  
 Single ranked list of genes  Two unranked lists of genes (target and background lists)

**Step 3: Paste a ranked list of gene/protein names**  
Names should be separated by an <ENTER>. The preferred format is gene symbol. Other supported formats are: gene and protein RefSeq, Uniprot, Unigene and Ensembl. Use [WebGestalt](#) for conversion from other identifier formats.

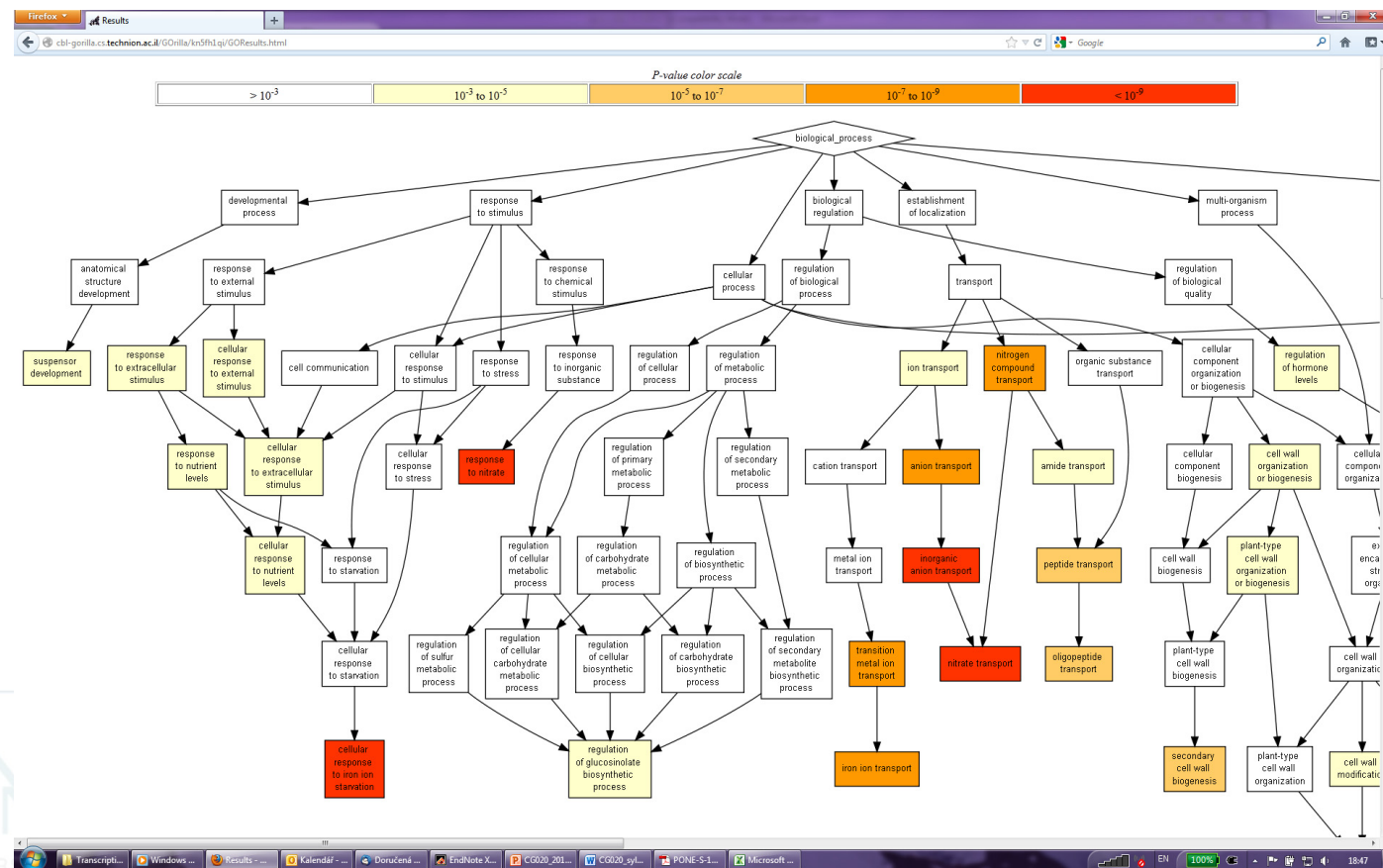
Or upload a file: D:\Results\2012\Mariane Procházka

**Step 4: Choose an ontology**  
 Process  Function  Component  All



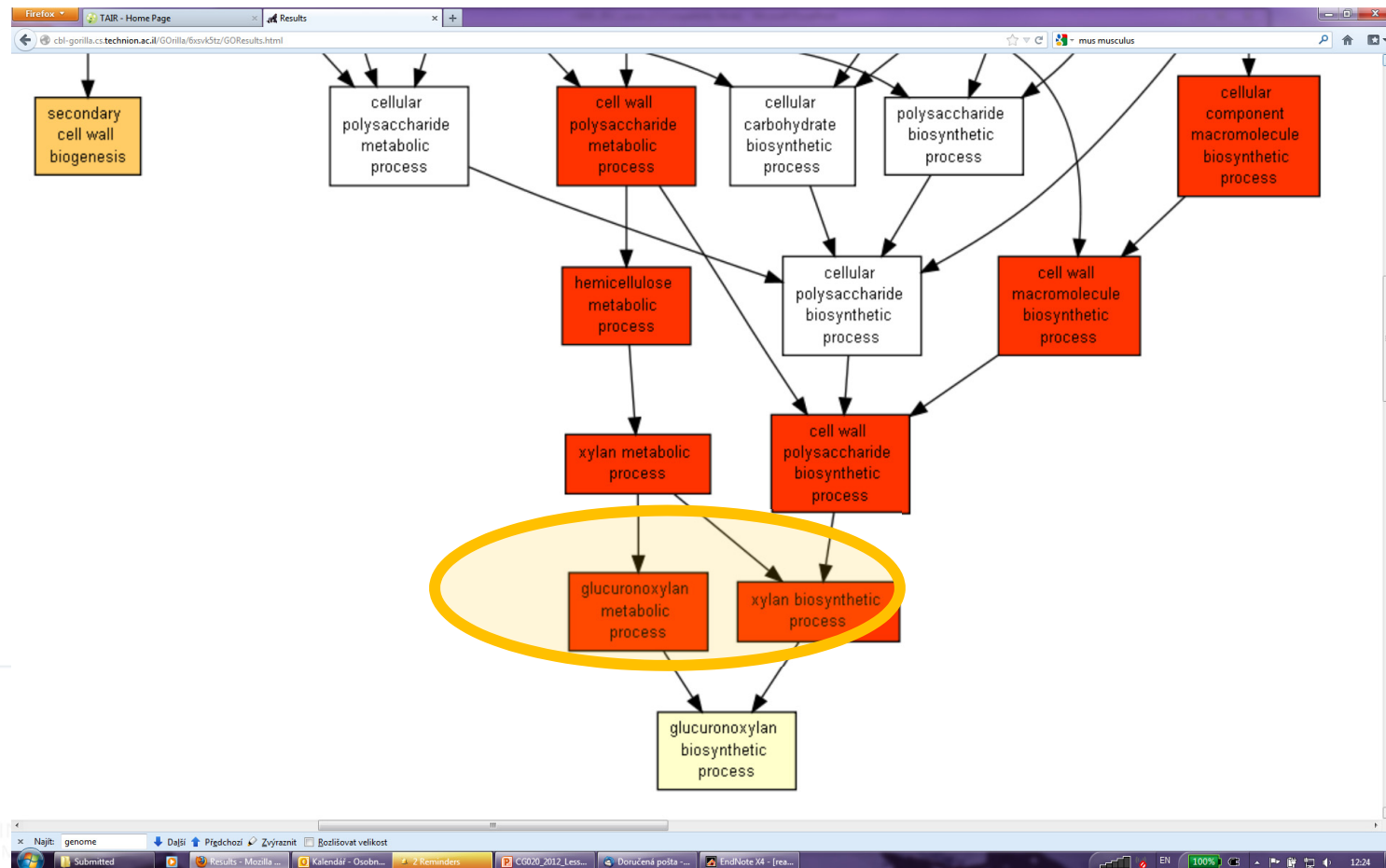
# Analýza genové ontologie

- Nástroje umožňující **statisticky vyhodnotit** obohacení seznamu diferenciálně regulovaných genů o geny **asociované se specifickými procesy**



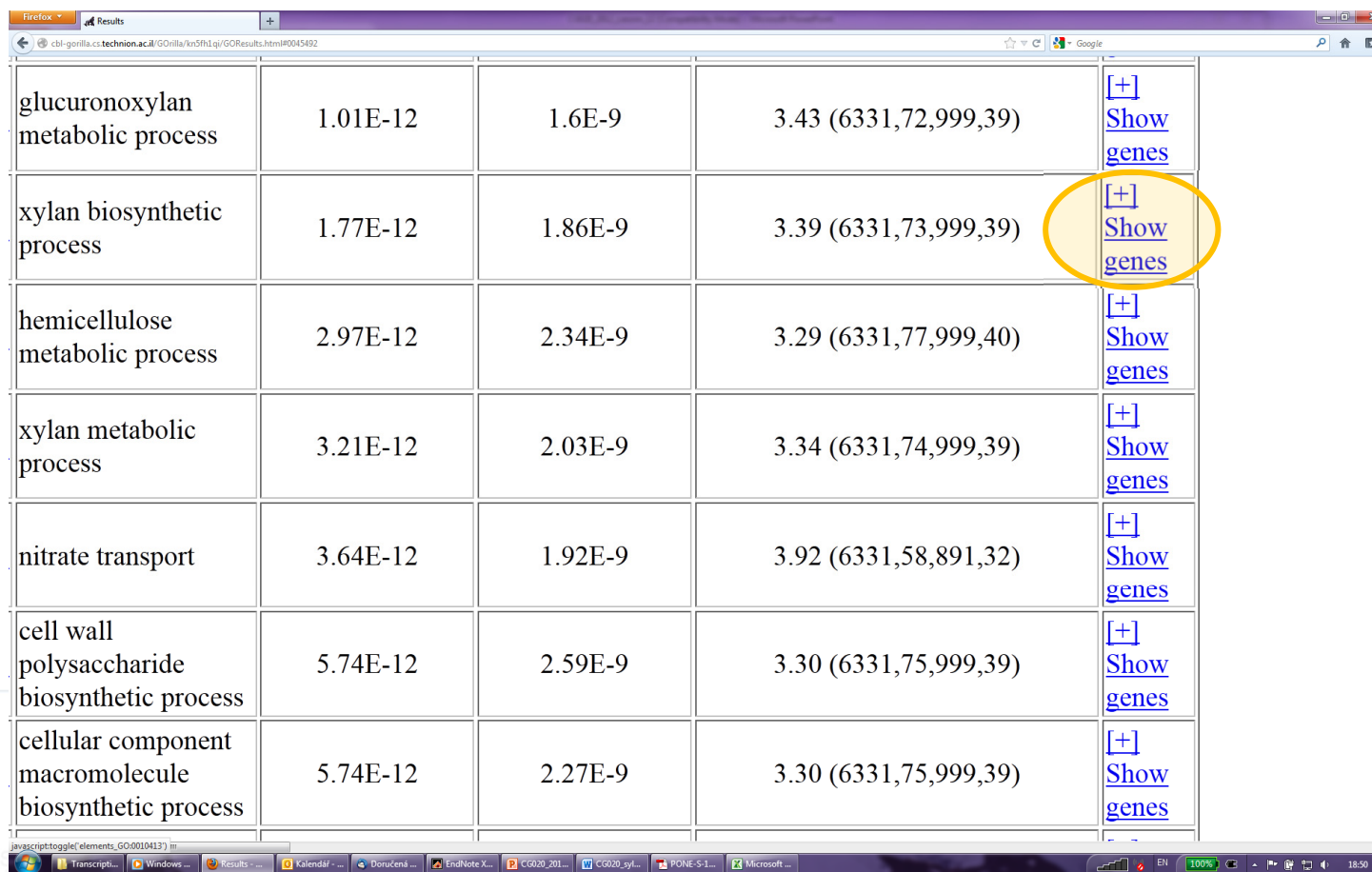
# Analýza genové ontologie

- Nástroje umožňující **statisticky vyhodnotit obohacení** seznamu diferenciálně regulovaných genů o geny **asociované se specifickými procesy**



# Analýza genové ontologie

- Nástroje umožňující **statisticky vyhodnotit obohacení** seznamu diferenciálně regulovaných genů o geny **asociované se specifickými procesy**



glucuronoxylan metabolic process	1.01E-12	1.6E-9	3.43 (6331,72,999,39)	[+] <a href="#">Show genes</a>
xylan biosynthetic process	1.77E-12	1.86E-9	3.39 (6331,73,999,39)	[+] <a href="#">Show genes</a>
hemicellulose metabolic process	2.97E-12	2.34E-9	3.29 (6331,77,999,40)	[+] <a href="#">Show genes</a>
xylan metabolic process	3.21E-12	2.03E-9	3.34 (6331,74,999,39)	[+] <a href="#">Show genes</a>
nitrate transport	3.64E-12	1.92E-9	3.92 (6331,58,891,32)	[+] <a href="#">Show genes</a>
cell wall polysaccharide biosynthetic process	5.74E-12	2.59E-9	3.30 (6331,75,999,39)	[+] <a href="#">Show genes</a>
cellular component macromolecule biosynthetic process	5.74E-12	2.27E-9	3.30 (6331,75,999,39)	[+] <a href="#">Show genes</a>

# Analýza genové ontologie

- Nástroje umožňující **statisticky vyhodnotit obohacení** seznamu diferenciálně regulovaných genů o geny **asociované se specifickými procesy**

Description	P-value	FDR q-value	Enrichment (N, B, n, b)	Genes
response to nitrate	4.76E-13	1.5E-9	4.13 (6331,55,891,32)	<a href="#">[+] Show genes</a>
glucuronoxylan metabolic process	1.01E-12	1.6E-9	3.43 (6331,72,999,39)	<a href="#">[+] Show genes</a>
				<a href="#">[-] Hide genes</a>
xylan biosynthetic process	1.77E-12	1.86E-9	3.39 (6331,73,999,39)	GUT2 - putative glycosyltransferase PGSIP3 - plant glycogenin-like starch initiation protein 3 FRA8 - exostosin-like protein GAUT12 - alpha-1,4-galacturonosyltransferase AT4G22460 - bifunctional inhibitor/lipid-transfer protein/seed storage 2s albumin-like protein AT5G42180 - peroxidase 64 AT3G10910 - ring-h2 finger protein at172 LAC17 - laccase 17 KNAT7 - homeobox protein knotted-1-like 7 NAC012 - nac domain-containing protein 12 IRX9 - nucleotide-diphospho-sugar transferases-like protein AT1G70500 - pectin lyase-like protein CESA4 - cellulose synthase a catalytic subunit 4 [udp-forming] AT1G08340 - rho gtpase activating protein with pak-box:p21-rho-binding domain CTL2 - chitinase-like protein 2 IRX6 - cobra-like protein 4 MYB63 - myb domain protein 63 PGSIP1 - plant glycogenin-like starch initiation protein 1 AT5G46340 - putative o-acetyltransferase AT3G21710 - hypothetical protein AT2G03200 - aspartyl protease-like protein AT1G09440 - protein kinase family protein AT5G40020 - pathogenesis-related thaumatin-like protein AT3G23090 - targeting protein for xklp2-like protein AT5G67210 - hypothetical protein AT3G56230 - btb/poz domain-containing protein AT2G31930 - hypothetical protein JP630 - putative polygalacturonase non-catalytic subunit jp630 MAP70-5 - microtubule-associated proteins 70-5 AT3G50220 - hypothetical protein AGL44 - protein agamous-like 44 IRX12 - laccase-4 NAC073 - nac domain containing protein 73 IRX3 - cellulose synthase a catalytic subunit 7 [udp-forming] AT4G27435 - hypothetical protein MYB46 - transcription factor myb46 AT1G72220 - ring-h2 finger protein at154 FRD3 - mate efflux family protein AT1G33800 - hypothetical protein
Lowicellulose metabolic process	2.07E-12	2.24E-9	2.30 (6331,77,999,40)	<a href="#">[+] Show genes</a>

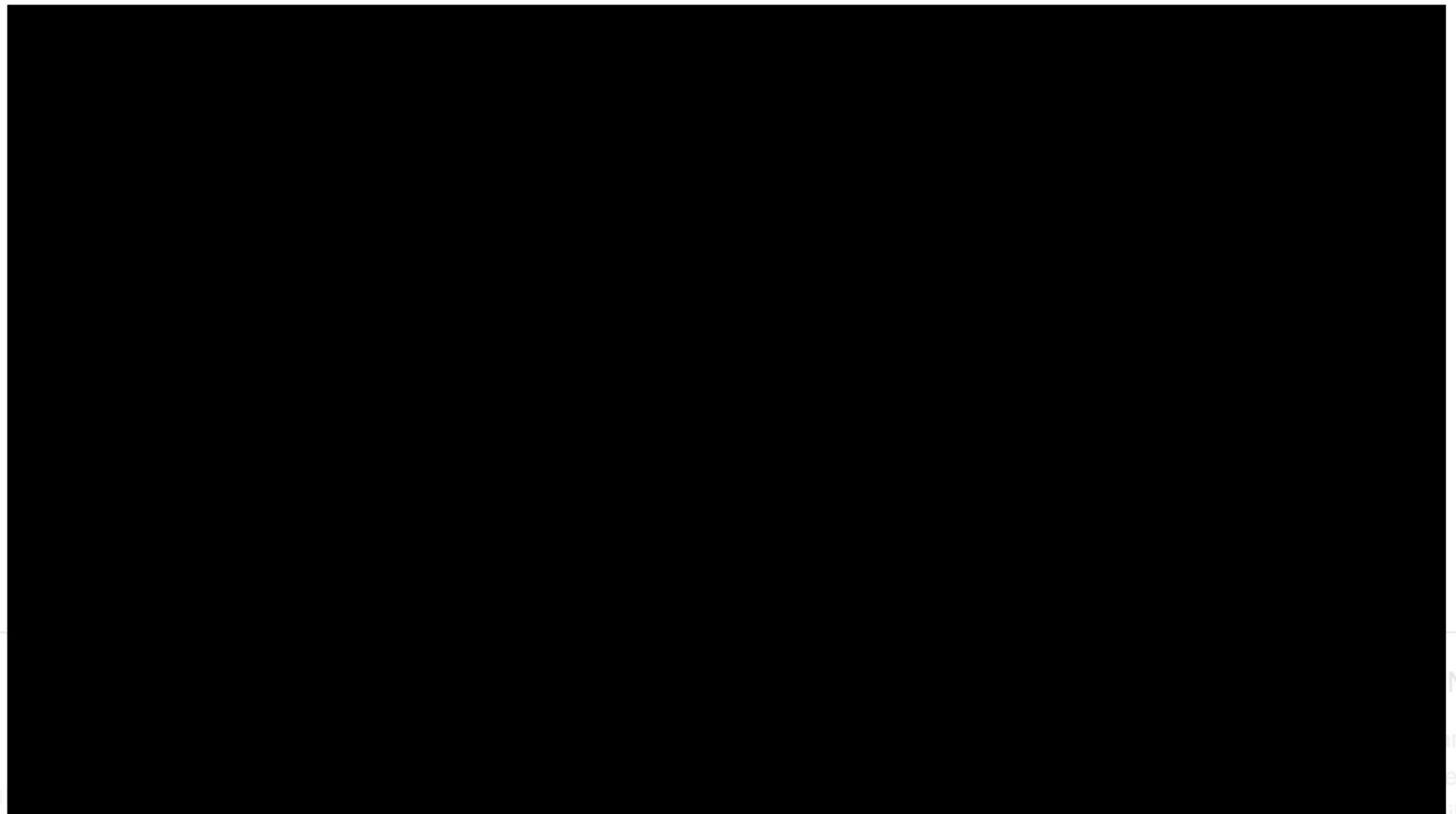
# Osnova

- Definice systémové biologie
- Nástroje
  - Analýza genové ontologie
  - Bayesovské sítě



# Bayesovské sítě

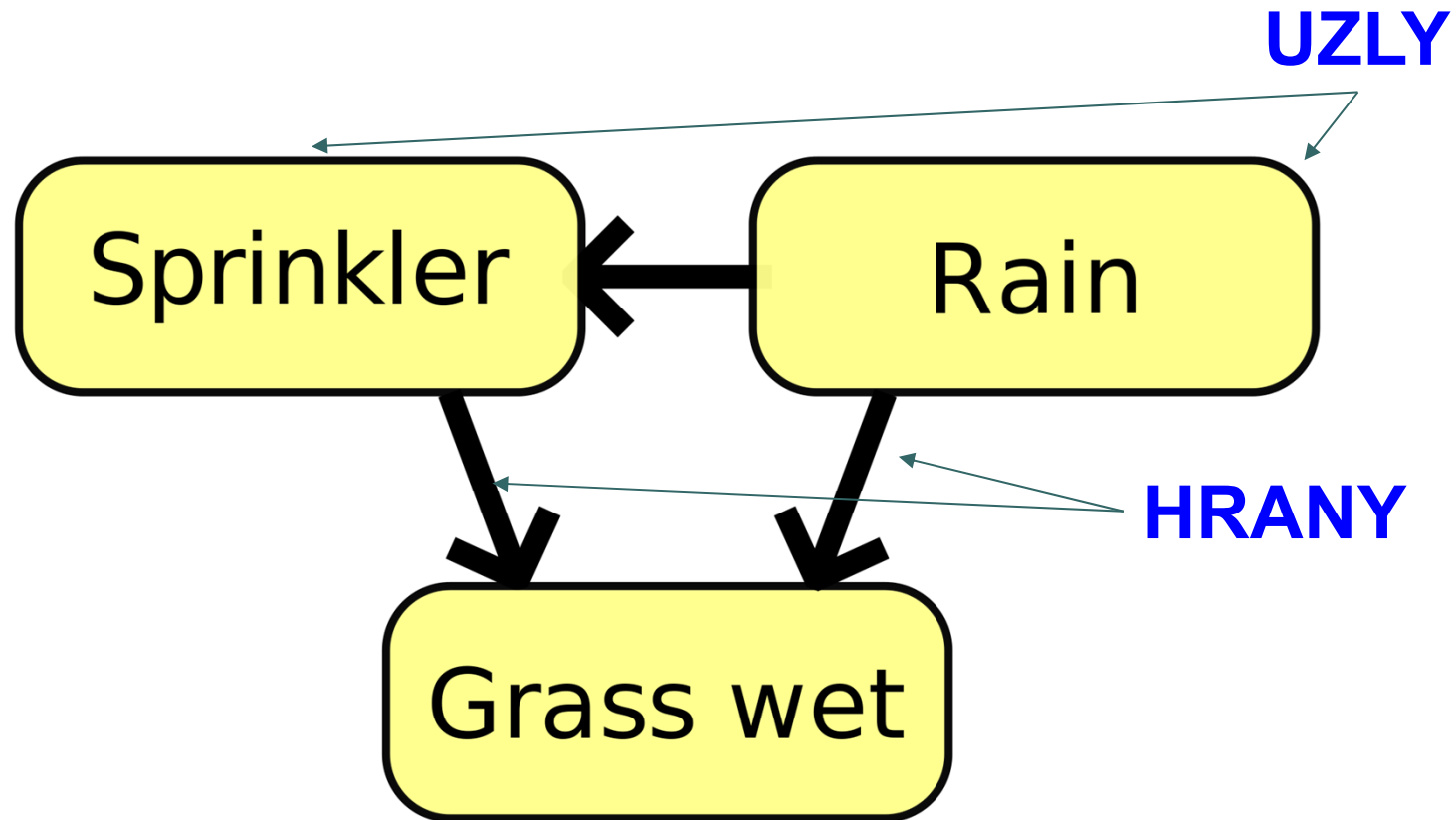
- Co je Bayesovská síť?
  - **Pravděpodobnostní grafický model**, který se používá k **vytváření modelů z dat a/nebo názorů odborníků**



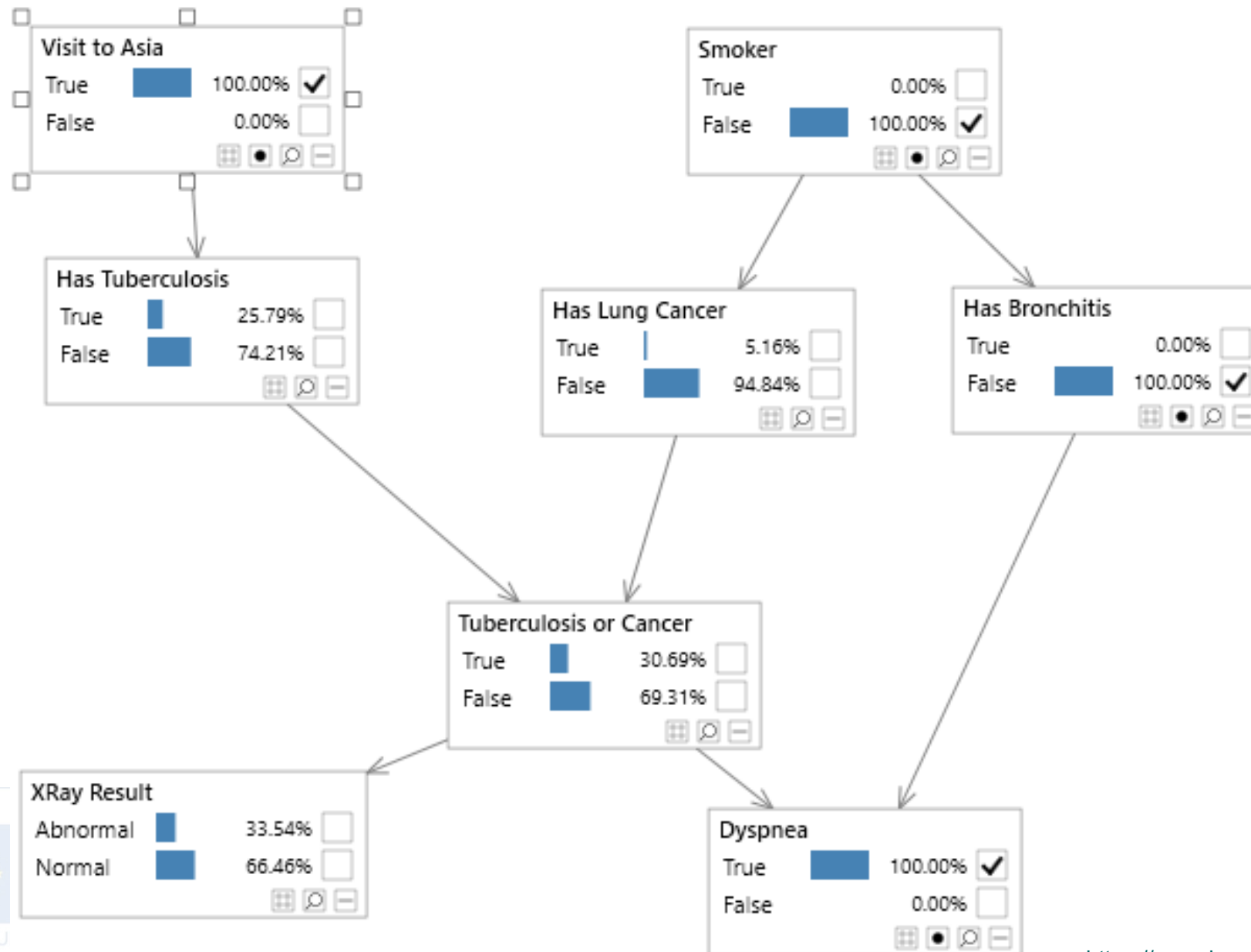
# Bayesovské sítě

- Co je **Bayesovská síť**?
  - **Pravděpodobnostní grafický model**, který se používá k **vytváření modelů z dat a/nebo názoru odborníka**
  - může být využit v široké škále úkolů včetně **predikcí, detekcí anomálií, diagnostiky, automatického objasňování, zdůvodňování, predikce vývoje v čase a rozhodování za nejistoty**
- **UZLY**
  - každý uzel představuje **proměnnou**, jako je výška, věk nebo pohlaví. Proměnná může být diskrétní, jako například Pohlaví = {samičí, samčí}, nebo spojitá, jako např. věk
- **HRANY**
  - spojnice popisující **závislosti mezi uzly**

# Bayesovské sítě



# Asijská Bayesovská síť

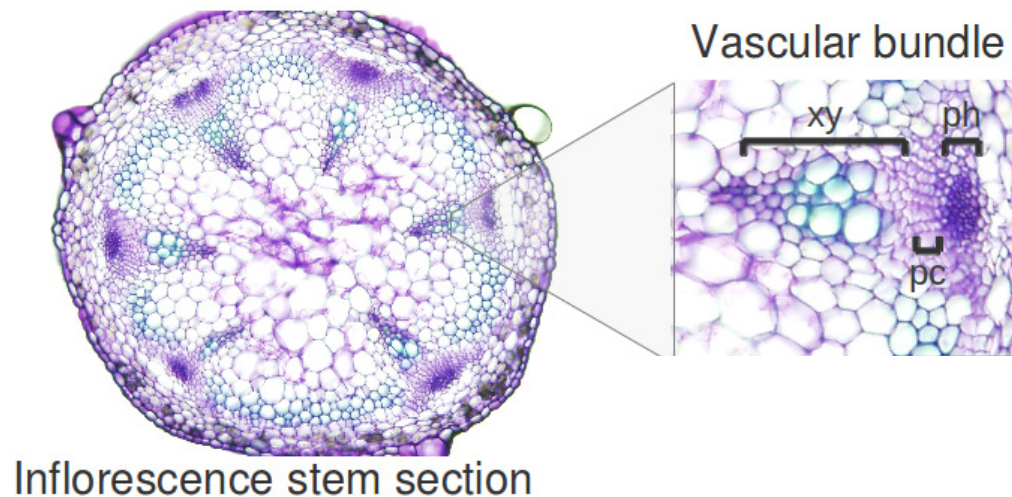


# Osnova

- Definice **systemové biologie**
- **Nástroje**
  - Analýza **genové ontologie**
  - **Bayesovské sítě**
  - **Modelování molekulárních/genových regulačních sítí**

# Modelování molekulárních regulačních sítí

- **Vodivé pletivo** jako vývojový model pro **Molecular Regulatory Network (MRN) modelování**



Benitez and Hejatko, *PLoS One*, 2013

# Modelování molekulárních regulačních sítí

- **Vyhledávání publikovaných dat a vytvoření malé databáze**

Interaction	Evidence	References
A-ARRs –  CK signaling	Double and higher order type-AARR mutants show increased sensitivity to CK.	[27]
	Spatial patterns of A-type ARR gene expression and CK response are consistent with partially redundant function of these genes in CK signaling.	[27]
	A-type ARR decreases B-type ARR6-LUC.	[13]
	Note: In certain contexts, however, some A-ARRs appear to have effects antagonistic to other A-ARRs.	[27]
AHP6 –  AHP	ahp6 partially recovers the mutant phenotype of the CK receptor WOL.	[9]
	Using an in vitro phosphotransfer system, it was shown that, unlike the AHPs, native AHP6 was unable to accept a phosphoryl group. Nevertheless, AHP6 is able to inhibit phosphotransfer from other AHPs to ARR.	[9]

# Modelování molekulárních regulačních sítí

- Formulování *logických pravidel* definujících *dynamiku modelu*

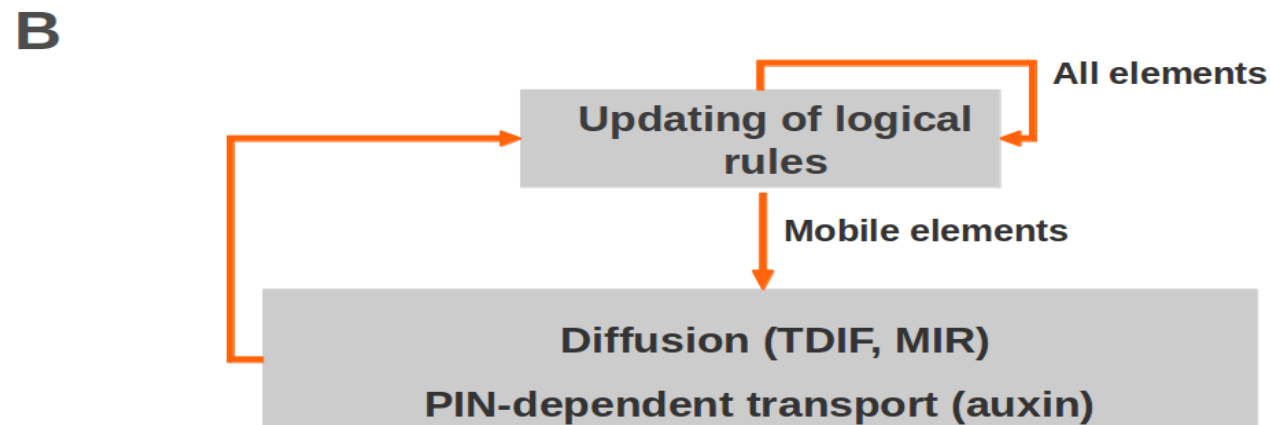
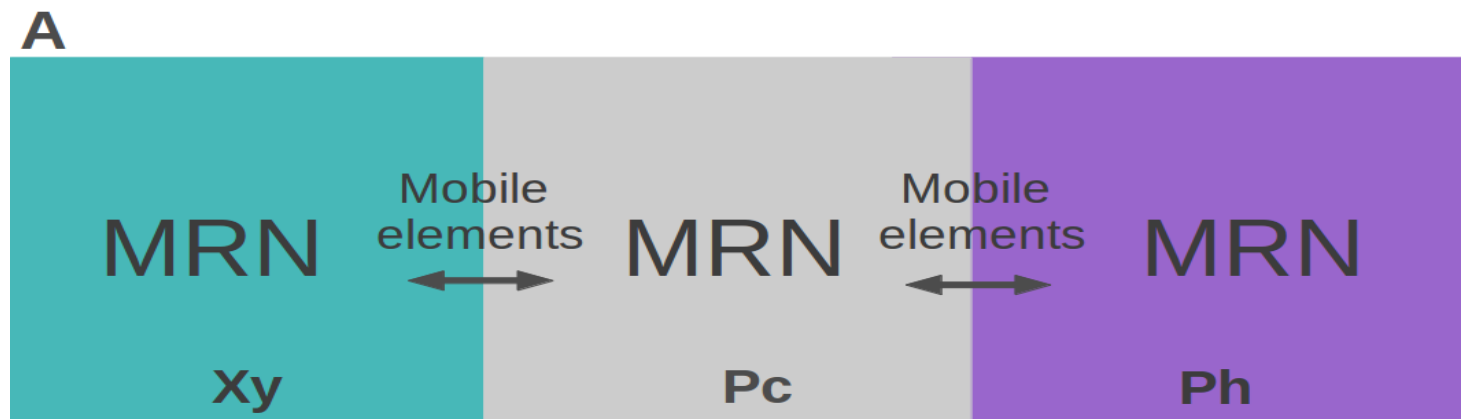
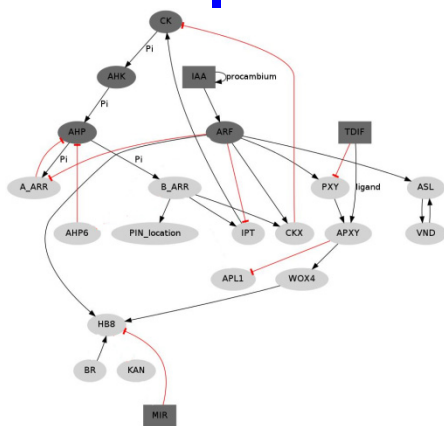
Network node	Dynamical rule
CK	2 If ipt=1 and ckx=0 1 If ipt=1 and ckx=1 0 else
CKX	1 If barr>0 or arf=2 0 else
AHKs	ahk=ck
AHPs	2 If ahk=2 and ahp6=0 and aarr=0 1 If ahk=2 and (ahp6+aarr<2) 1 If ahk=1 and ahp6<1 0 else
B-Type ARRs	1 If ahp>0 0 else
A-Type ARRs	1 If arf<2 and ahp>0 0 else

Benitez and Hejatkó, *PLoS One*, 2013



# Modelování molekulárních regulačních sítí

- Specifikace *mobilních prvků* a jejich chování v modelu





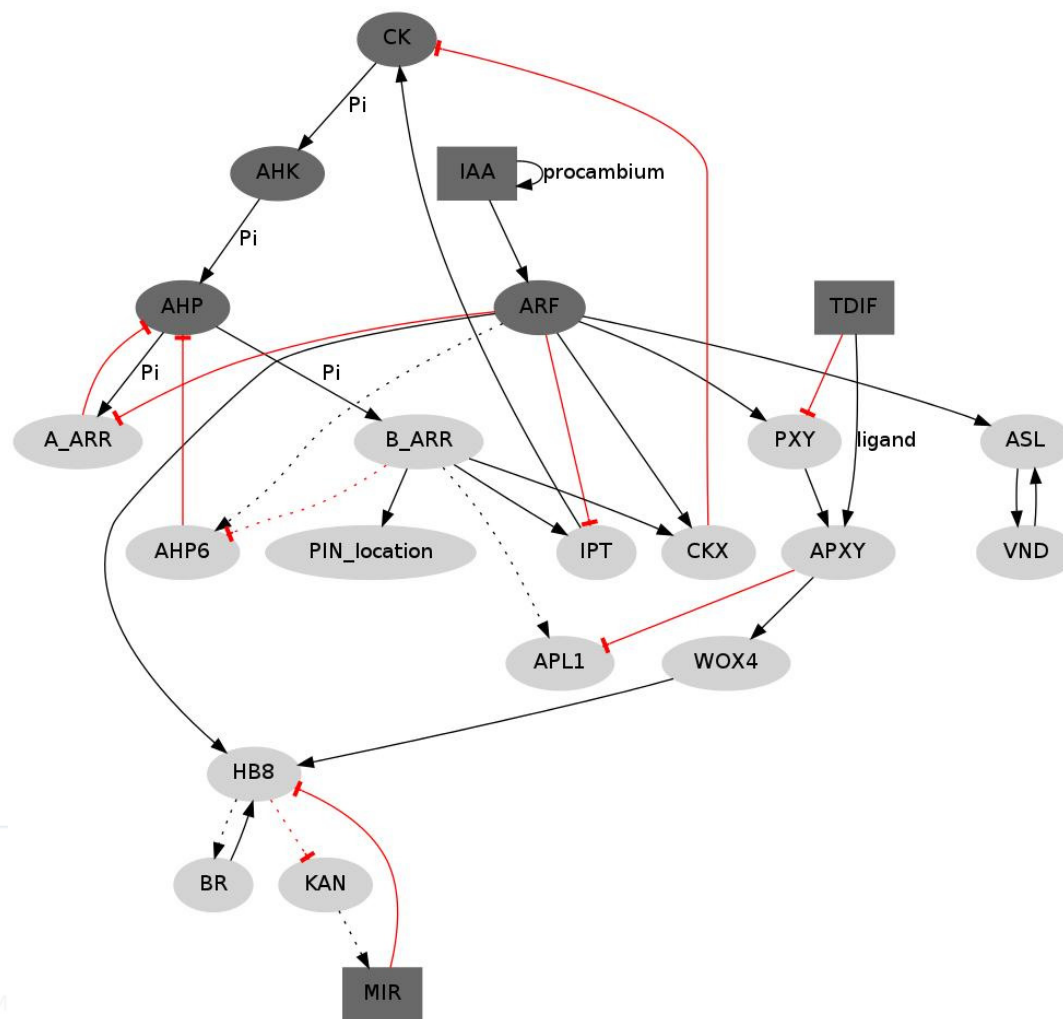
# Modelování molekulárních regulačních sítí

- Specifikace chybějících interakcí ze *známých predikcí*

Interaction	Evidence	References
CK → PIN7 radial localization	<p>Predicted interaction (could be direct or indirect)</p> <p>Informed by the following data:</p> <p>During the specification of root vascular cells in <i>Arabidopsis thaliana</i>, CK regulates the radial localization of PIN7.</p> <p>Expression of PIN7:GFP and PIN7::GUS is upregulated by CK with no significant influence of ethylene.</p> <p>In the root, CK signaling is required for the CK regulation of PIN1, PIN3, and PIN7. Their expression is altered in <i>wol</i>, <i>cre1</i>, <i>ahk3</i> and <i>ahp6</i> mutants.</p>	<p>[18]</p> <p>[18,20]</p> <p>[19]</p>
CK→ APL	<p>Predicted interaction (could be direct or indirect)</p> <p>Consistent with the fact that APL overexpression prevents or delays xylem cell differentiation, as does CKs.</p> <p>Partially supported by microarray data and phloem-specific expression patterns of CK response factors.</p>	<p>[21]</p> <p>(TAIR, ExpressionSet:1005823559, [22])</p>

# Modelování molekulárních regulačních sítí

- Příprava *další verze* modelu a její *testování*



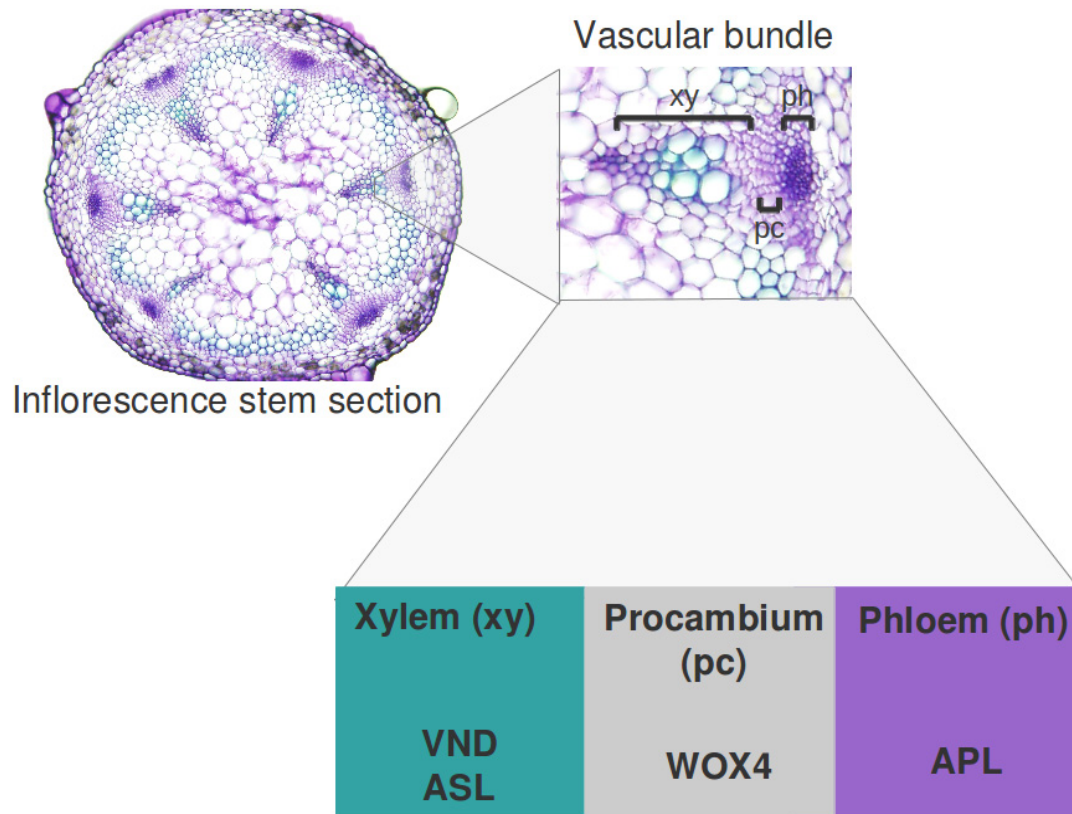
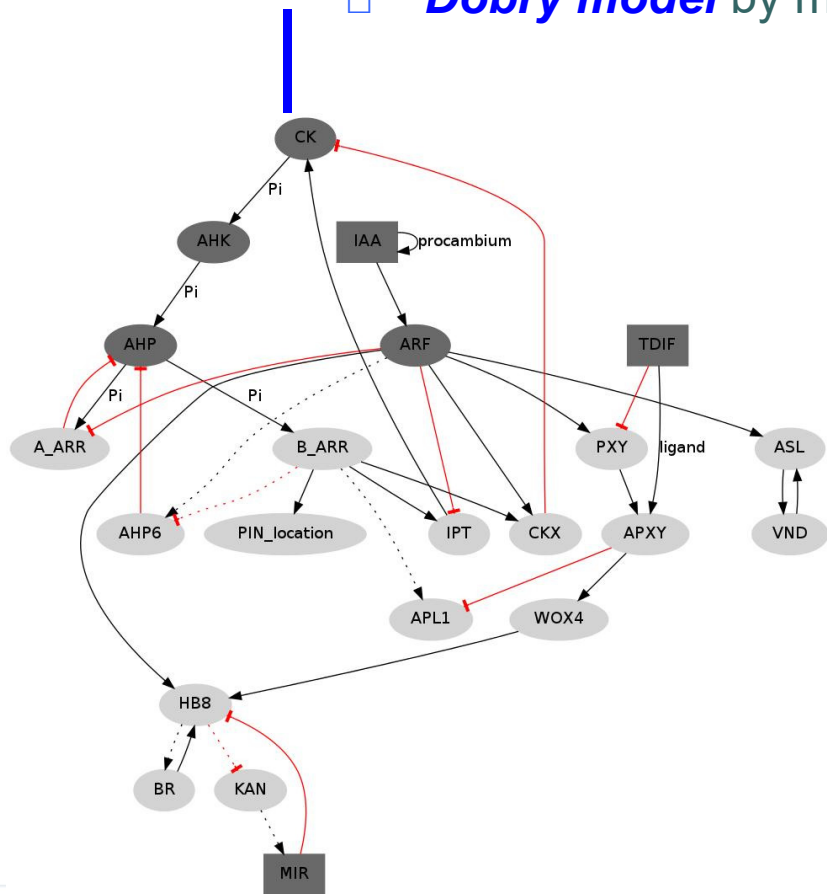
Benitez and Hejatko, *PLoS One*, 2013

“ICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Modelování molekulárních regulačních sítí

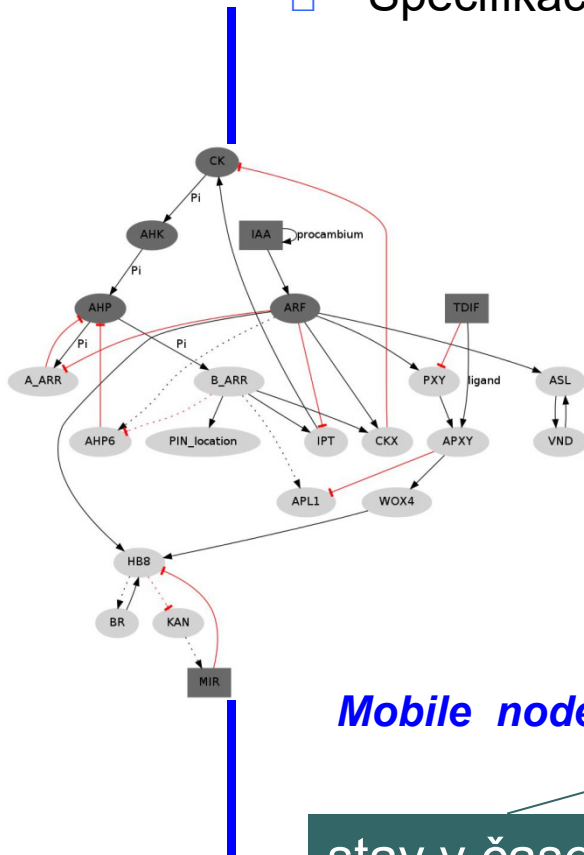
- *Dobry model* by měl být schopen *napodobit realitu*



Benitez and Hejatko, *PLoS One*, 2013

# Modelování molekulárních regulačních sítí

- Specifikace **rovnice** popisujících **vzájemné vztahy** v modelu



funkce popisující logická pravidla

stav v čase  $t$

**Static nodes:**  $g_n(t+1) = F_n(g_{n1}(t), g_{n2}(t), \dots, g_{nk}(t))$

stav v čase  $t+1$

množství TDIF nebo MIR165 v buňce  $i$

**Mobile nodes:**  $g_{(t+1)T[i]} = H(g_{(t)[i]} + D(g_{(t)[i+1]} + g_{(t)[i-1]} - N(g_{(t)[i]})) - b)$

stav v čase  $t+1$

konstanta popisující dobu degradace

podíl mobilních elementů



# Modelování molekulárních regulačních sítí

- *Dobry model* by měl být schopen *simulovat realitu*

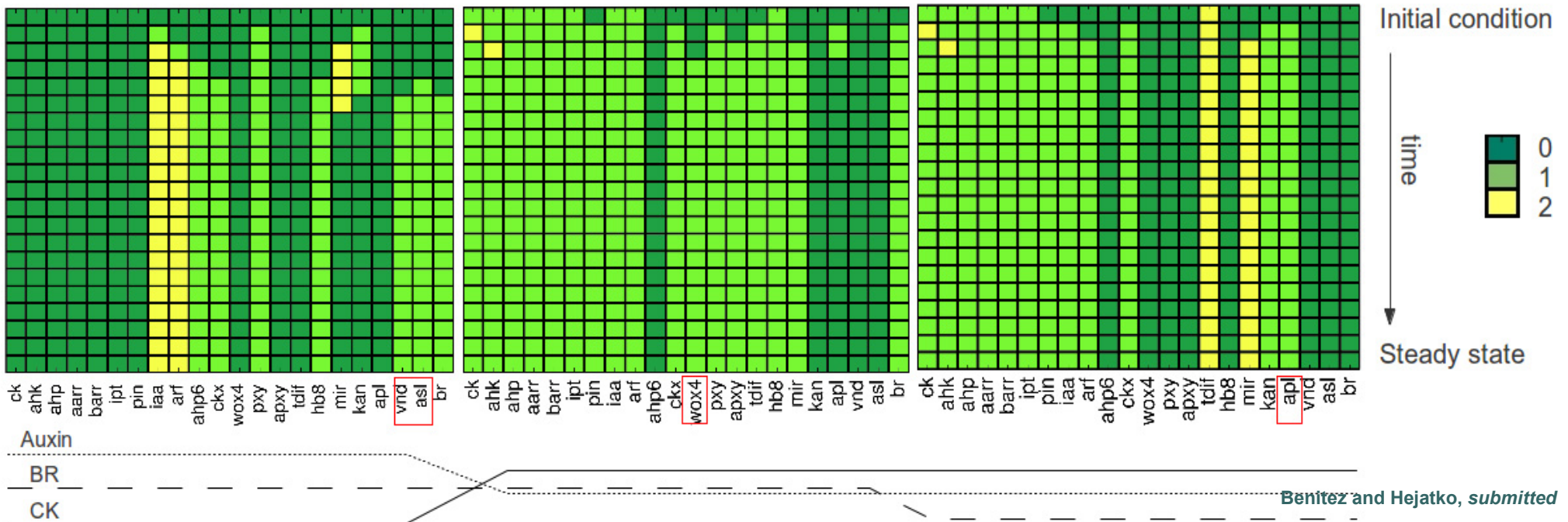
*Statické uzly:*  $g_n(t+1) = F_n(g_{n1}(t), g_{n2}(t), \dots, g_{nk}(t))$

*Mobilní uzly:*  $g_{(t+1)T [i]} = H(g_{(t) [i]} + D (g_{(t) [i+1]} + g_{(t) [i-1]} - N(g_{(t) [i]})) - b$

Xylem

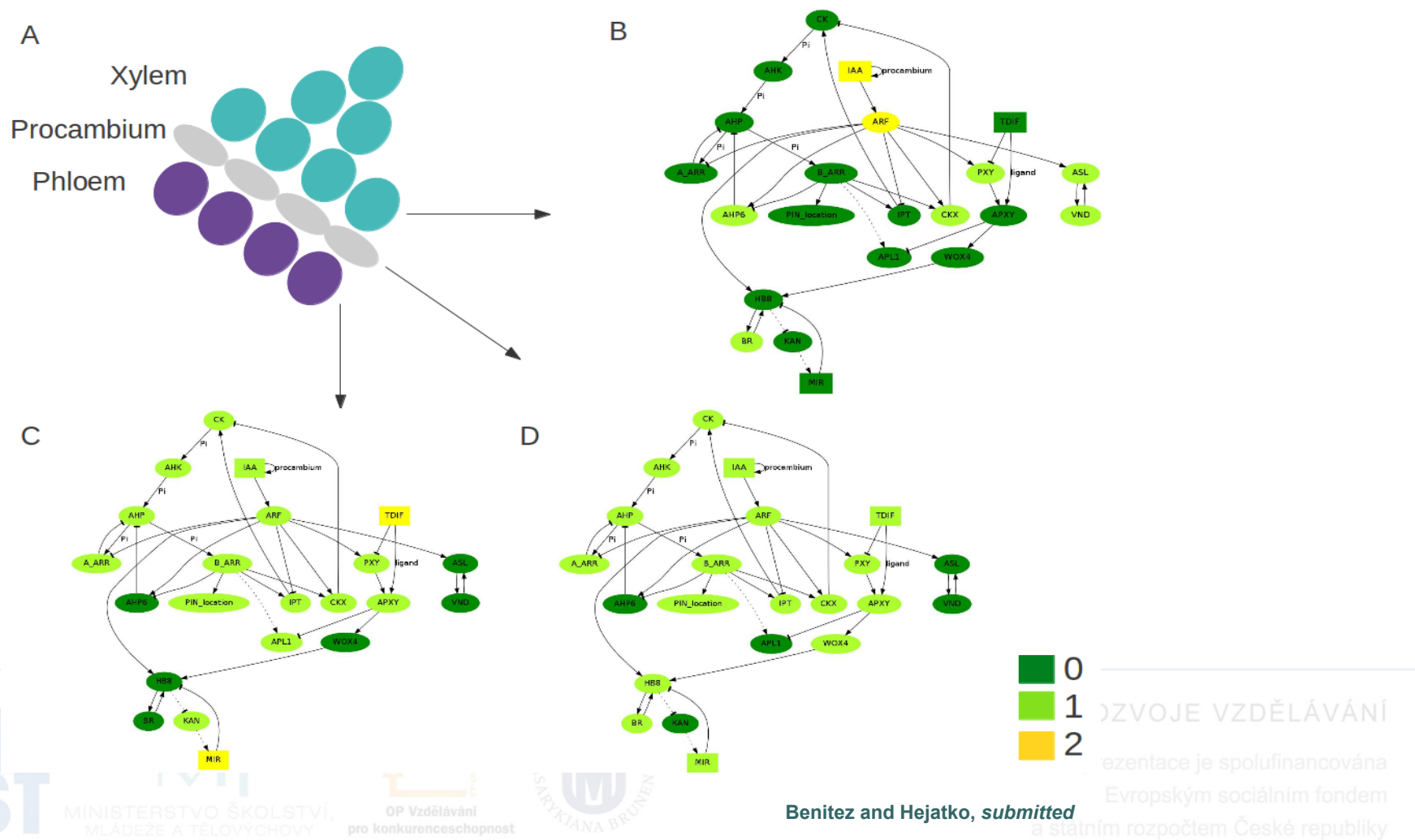
Procambium

Phloem



# Modelování molekulárních regulačních sítí

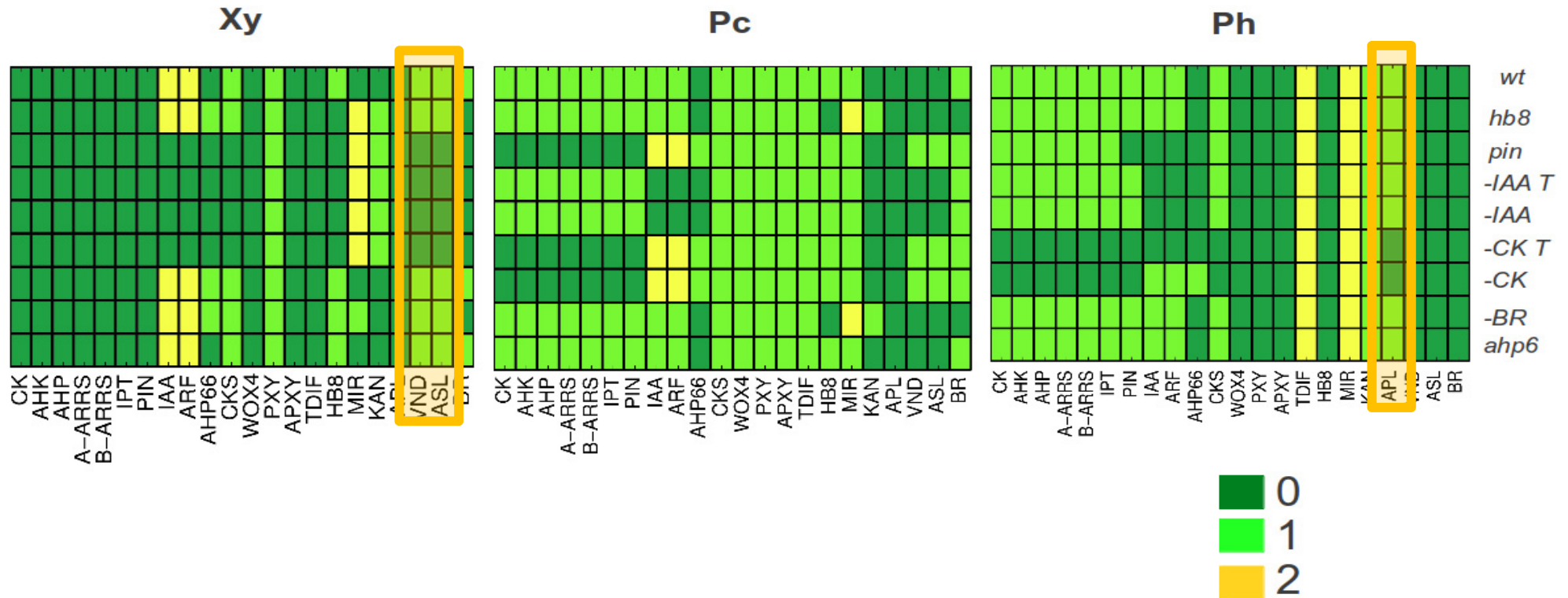
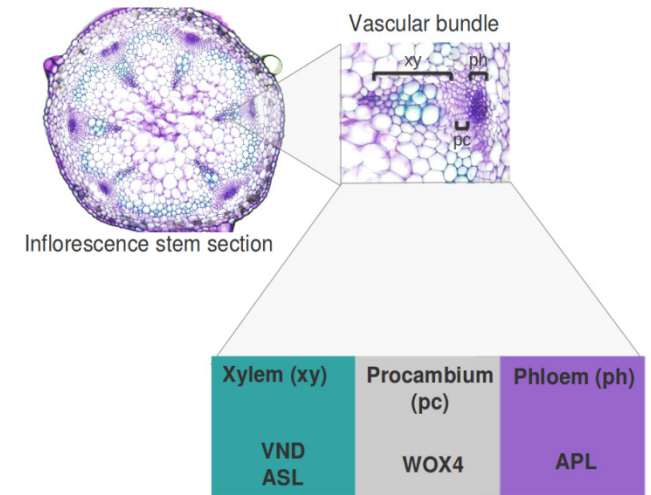
- **Dobrý model** by měl být schopen *simulovat realitu*





# Modelování molekulárních regulačních sítí

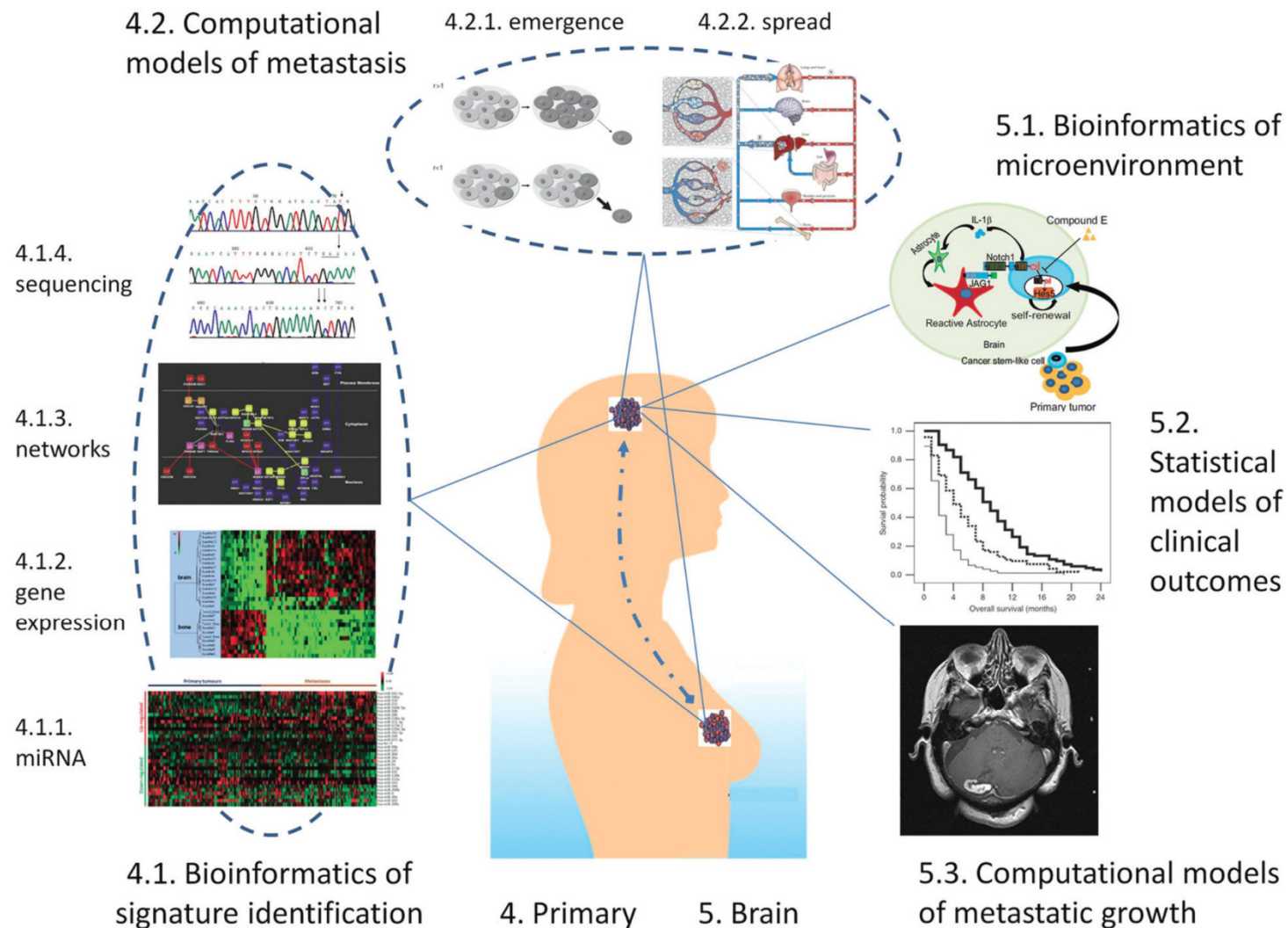
□ Simulace *mutantů*



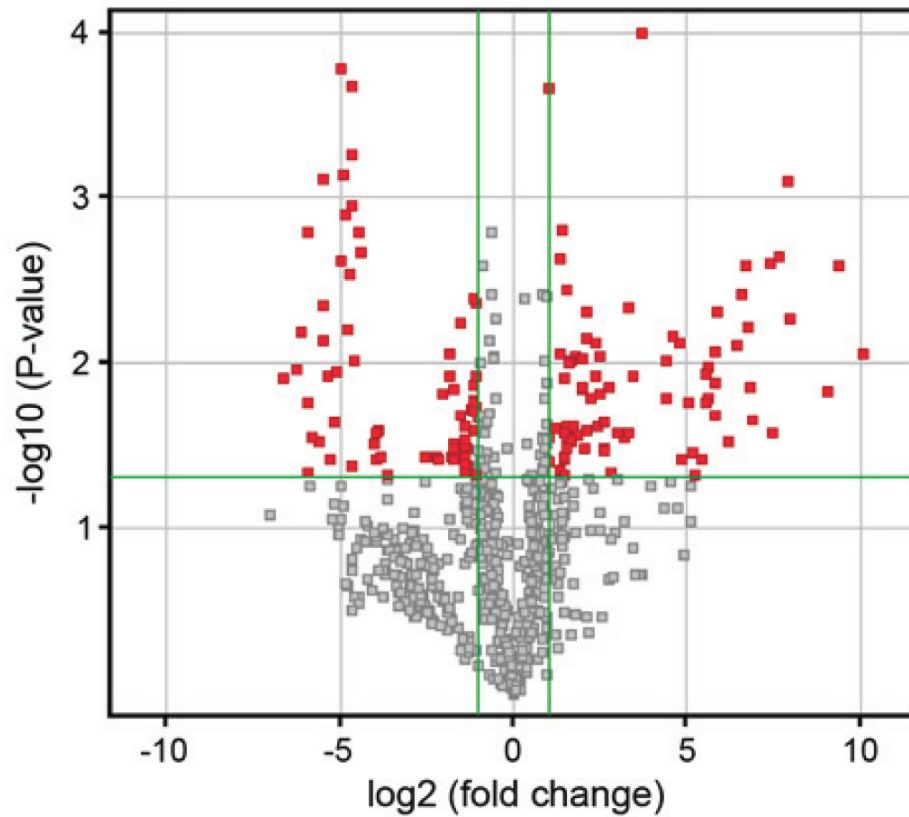
# Osnova

- Definice systémové biologie
- Nástroje
  - Analýza genové ontologie
  - Bayesovské sítě
  - Modelování molekulárních/genových regulačních sítí
- Odvození genových regulačních sítí z velkých -omických dat

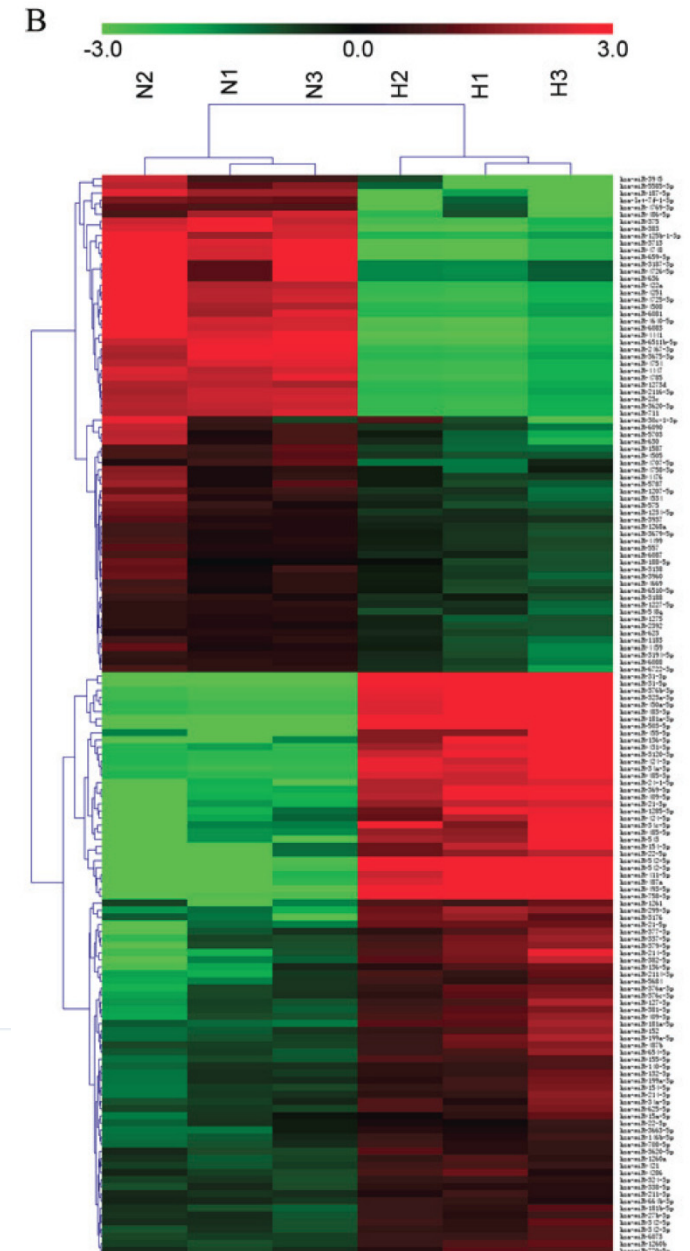
# Systemová biologie ve výzkumu rakoviny



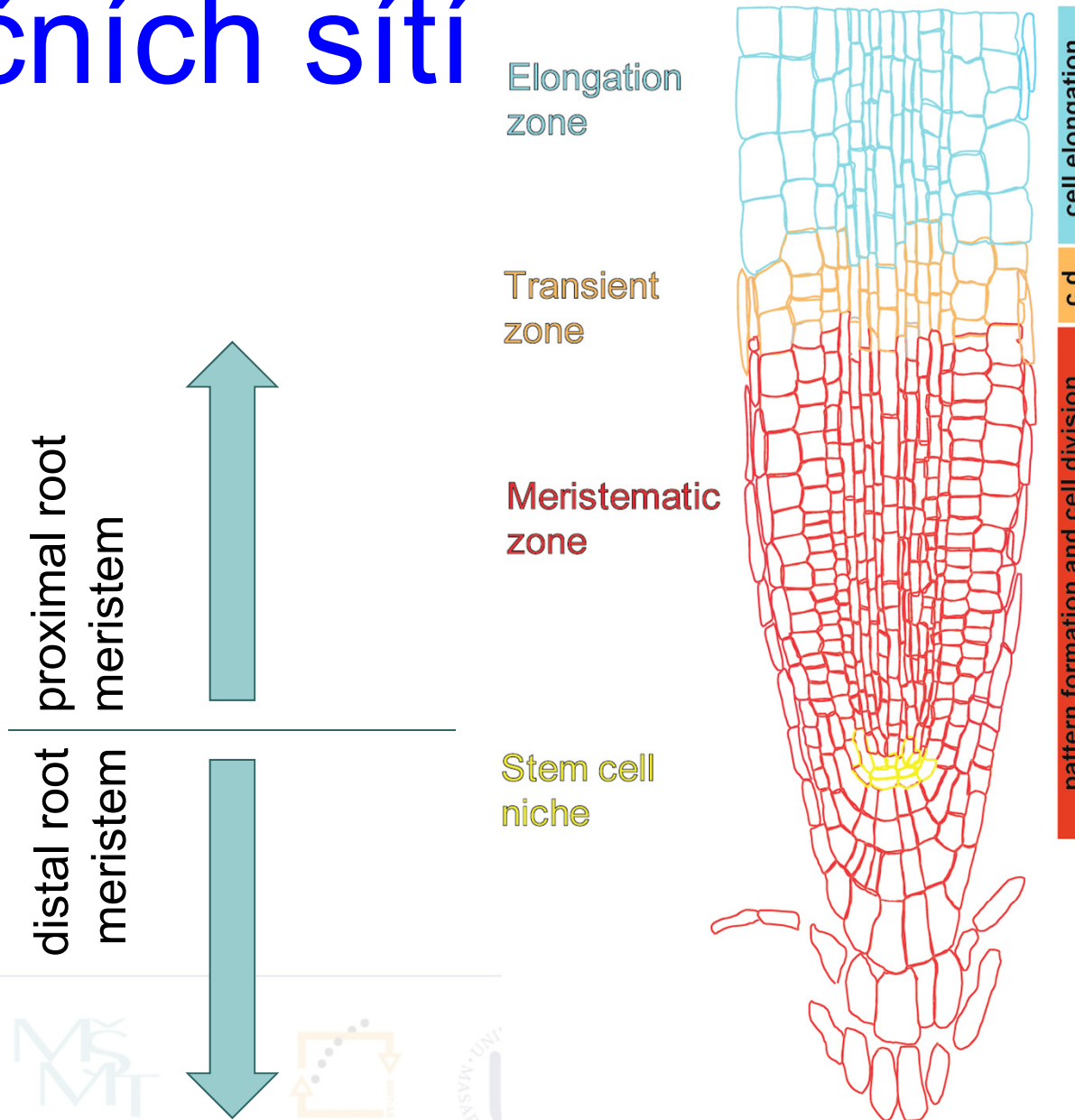
# miRNA/mRNA profilování



Guo et al., *Mol Med Reports*, 2017

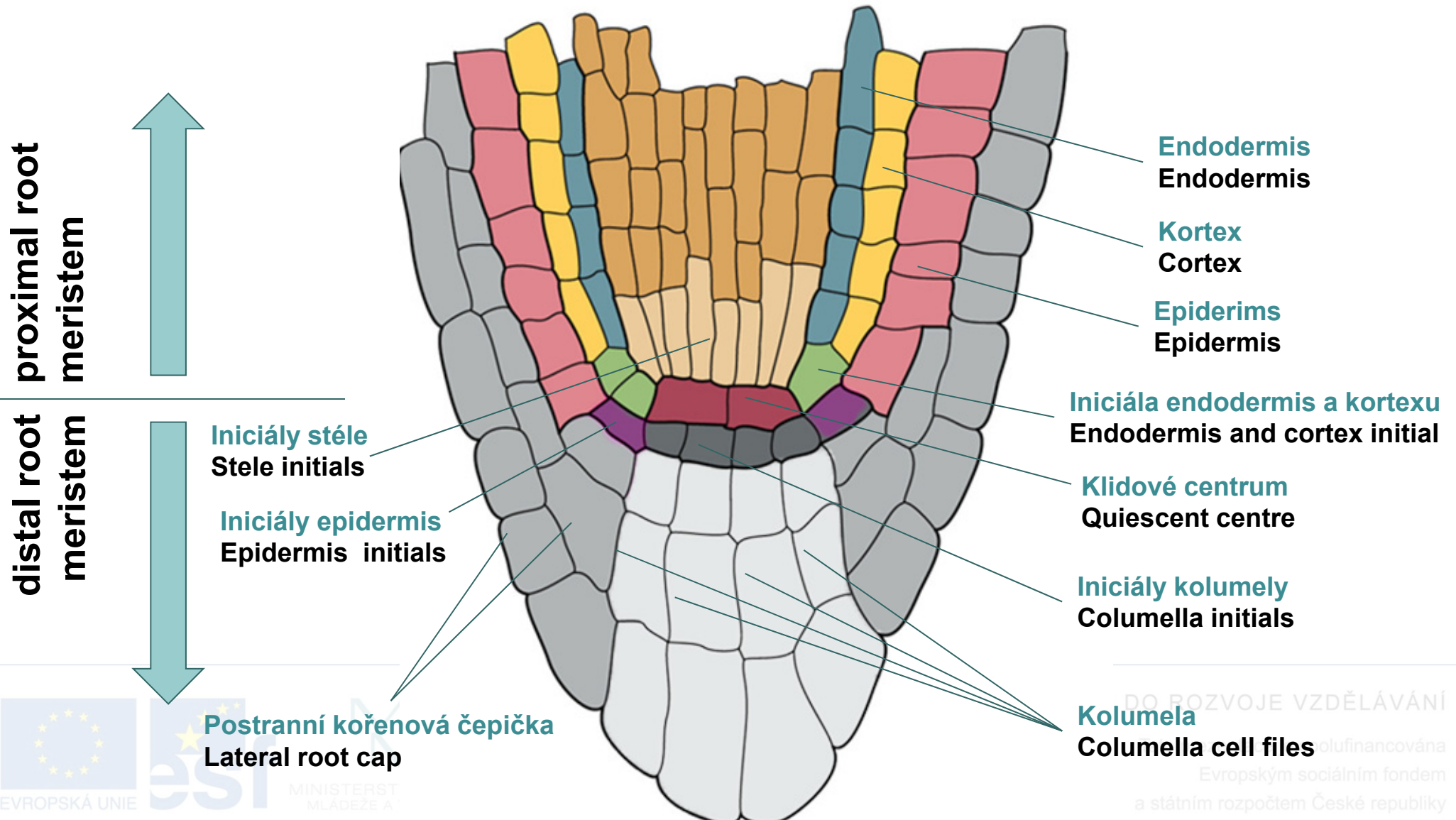


# Odvození genových regulačních sítí





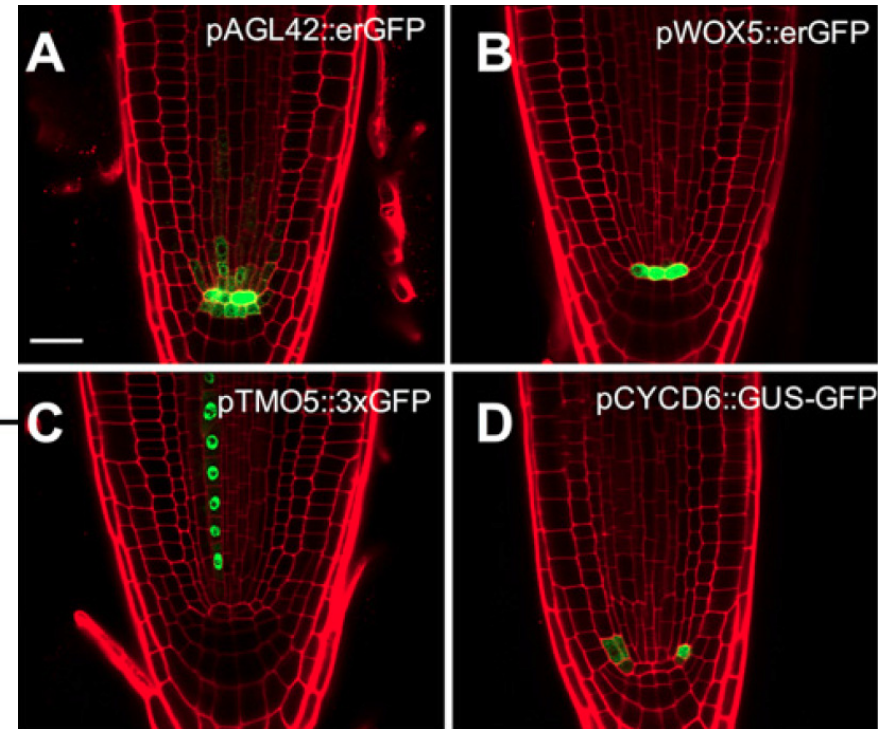
# Genové regulační sítě



# Genové regulační sítě - GENIST

- Odvození GR sítí přes **GENIST**

- **GE**ne regulatory **NE**twork Inference from **S**patio**T**emporal data algorithm
- Kombinace **prostorové** vývojové exprese **specifity** **genové**



de Luis Balaguer et al., *PNAS*, 2017

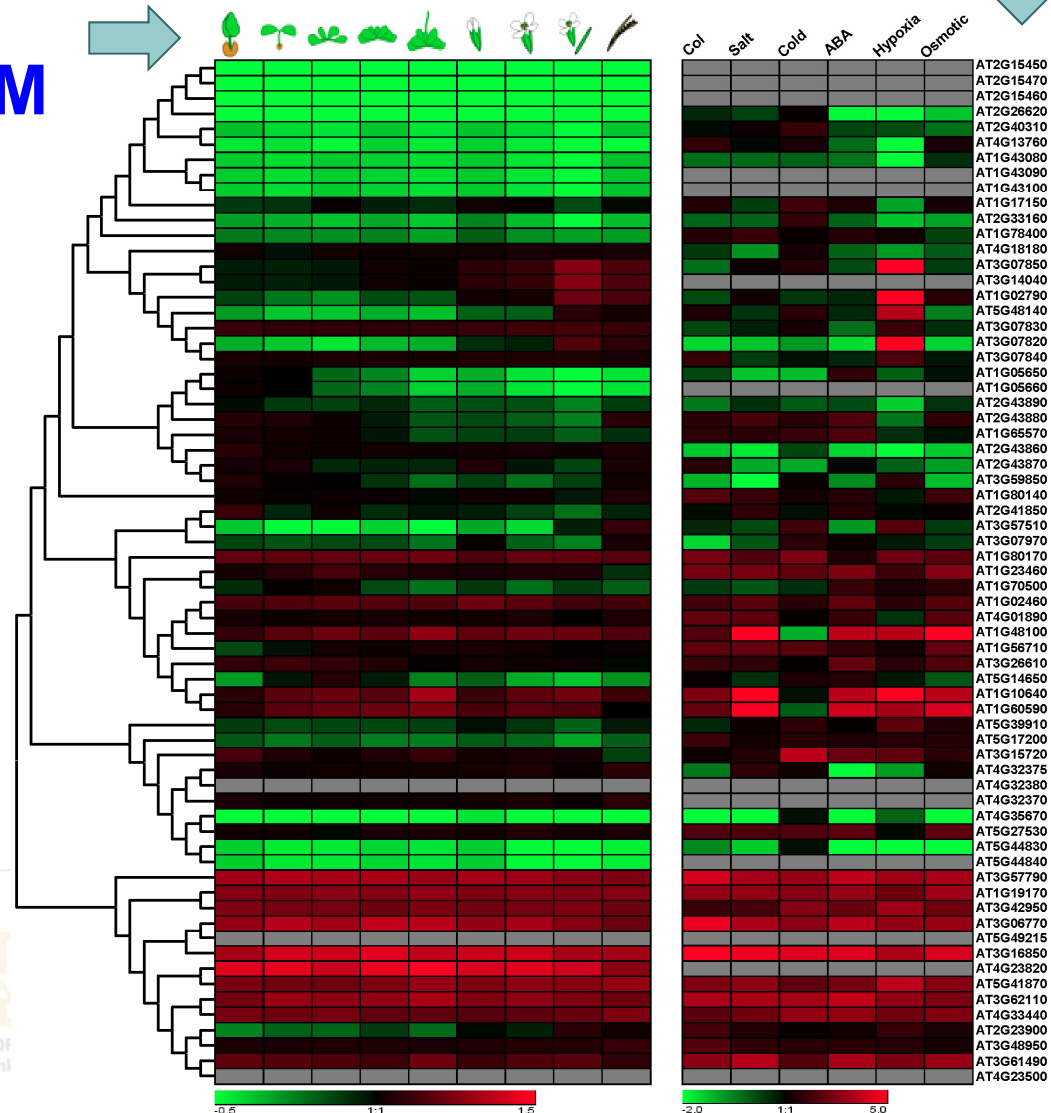


Birnbaum et al., *Science*, 2003

# Kombinace velkých omických datových sad

PLETIVO/  
VÝVOJOVÉ STADIUM

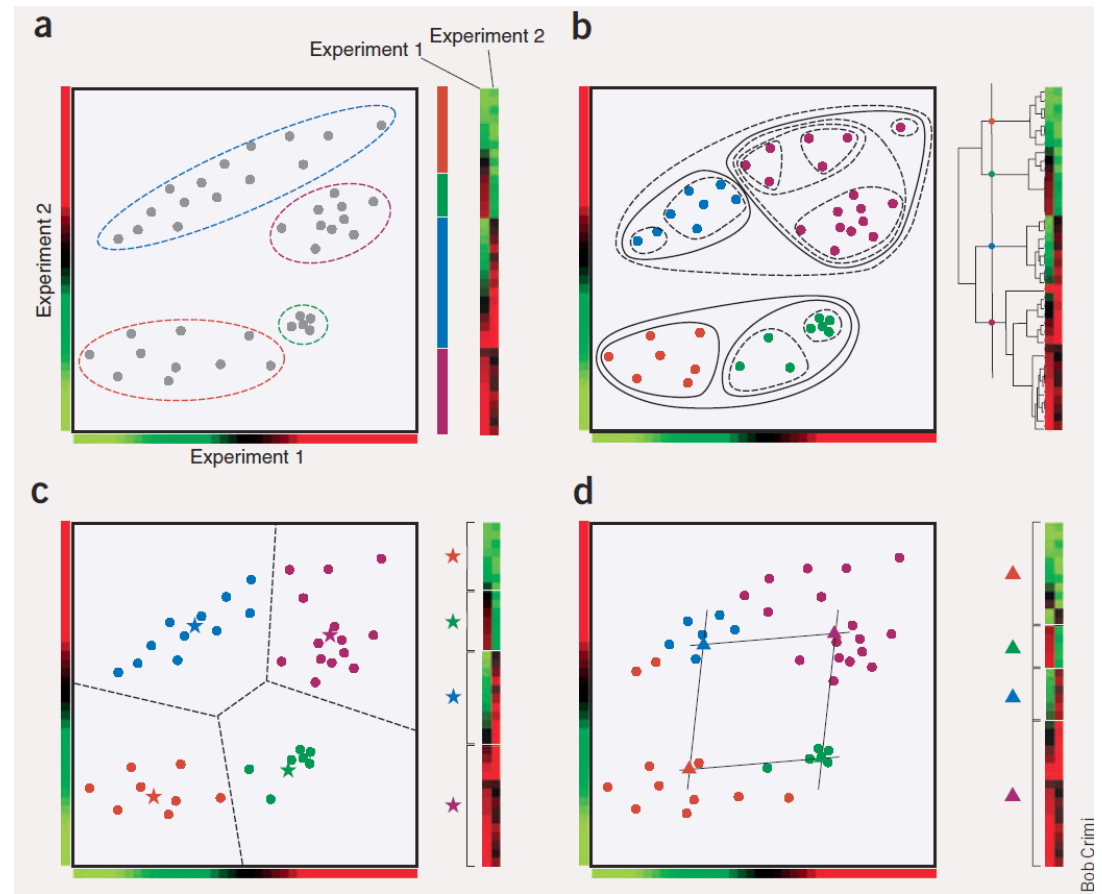
GENY





# Genové regulační sítě - GENIST

- Odvození GR sítí přes **GENIST**
  - **shlukování (klastrování) genů**
    - Expresní podobnost za různých podmínek/genetické pozadí, časové body, ...
  - **Identifikace spojení uvnitř klastru**
    - **Selekce** potenciálních **regulátorů** a **ko-regulátorů**
      - Na základě **časové korelace** ve změně exprese a/nebo manuální **specifikace uživatelem**

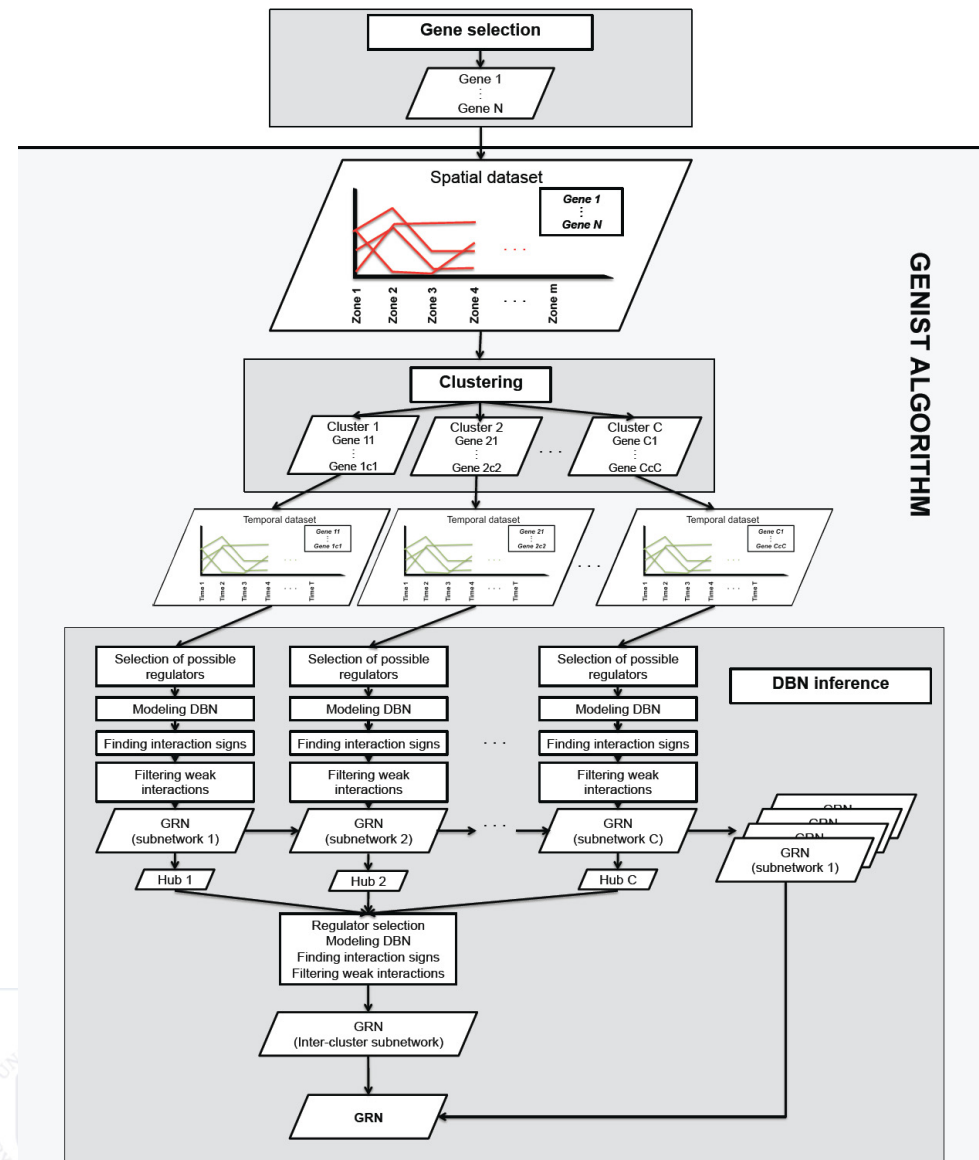


Haeseleer, *Computational Biology*, 2005

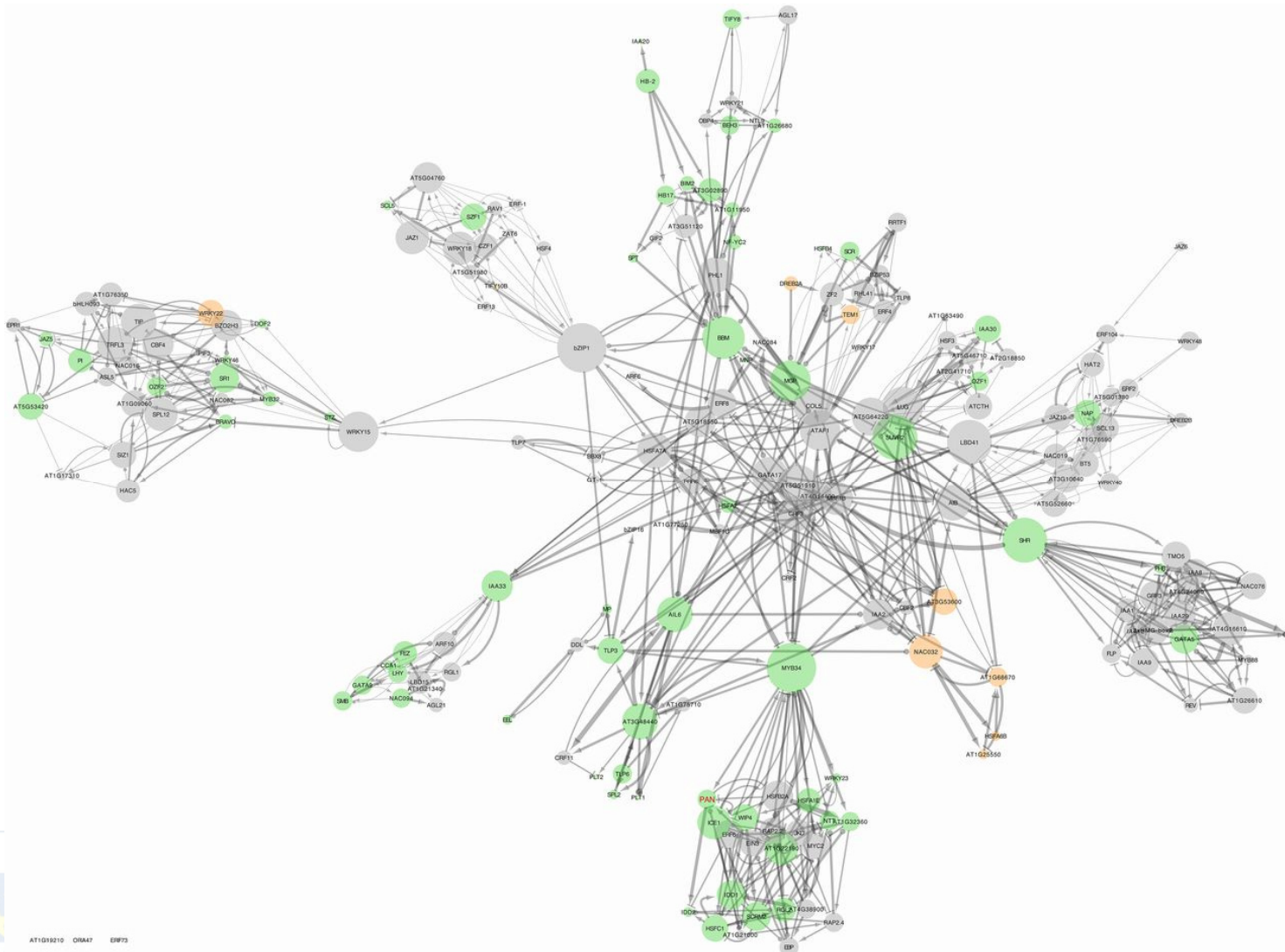
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Genové regulační sítě - GENIST

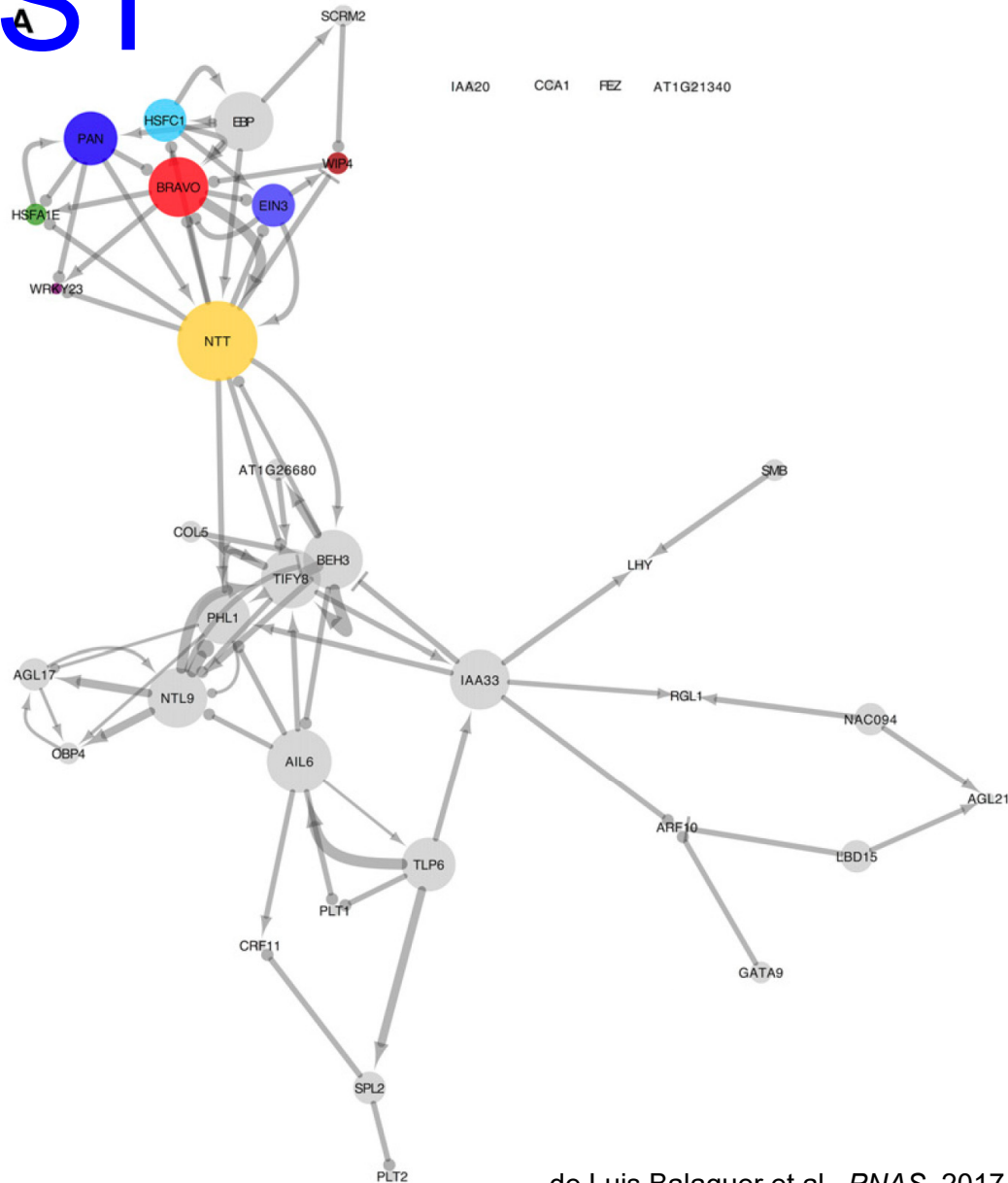
- Odvození GR sítí přes **GENIST**
  - **shlukování (klastrování) genů**
    - Expresní podobnost za různých podmínek/genetické pozadí, časové body, ...
  - **Identifikace spojení uvnitř klastru**
    - **Selekce** potenciálních **regulátorů** a **ko-regulátorů**
      - Na základě **časové korelace** ve změně exprese a/nebo manuální specifikace uživatelem
  - **Modelování dynamické Bayesovské sítě**



# Genové regulační sítě - GENIST

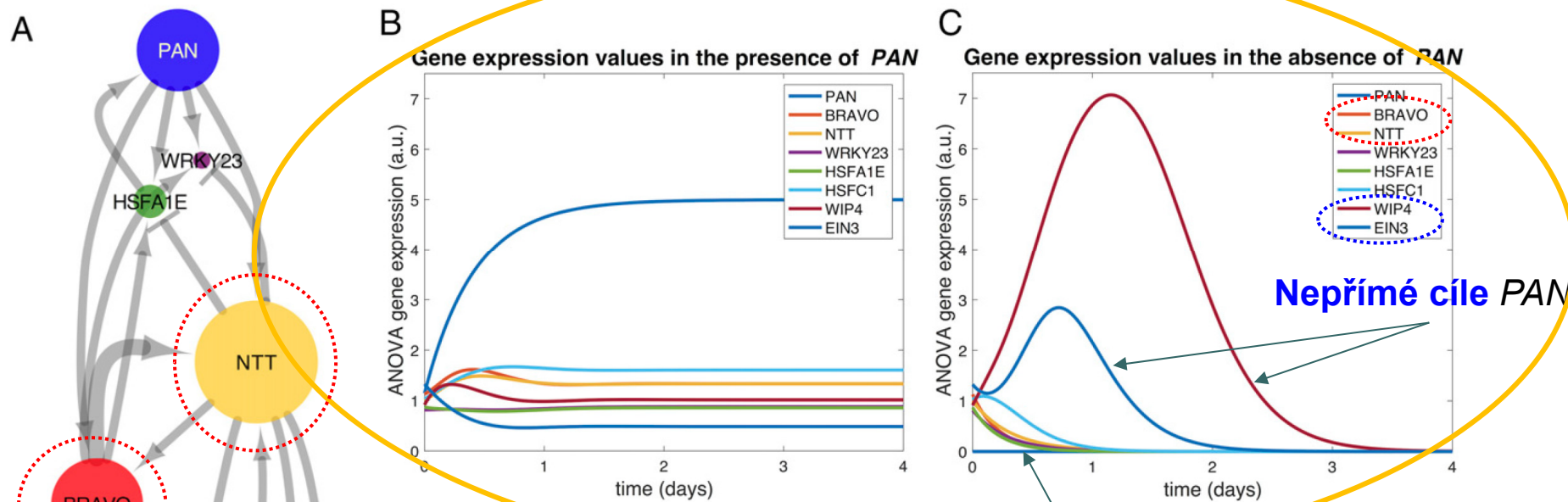


# Genové regulační sítě - GENIST



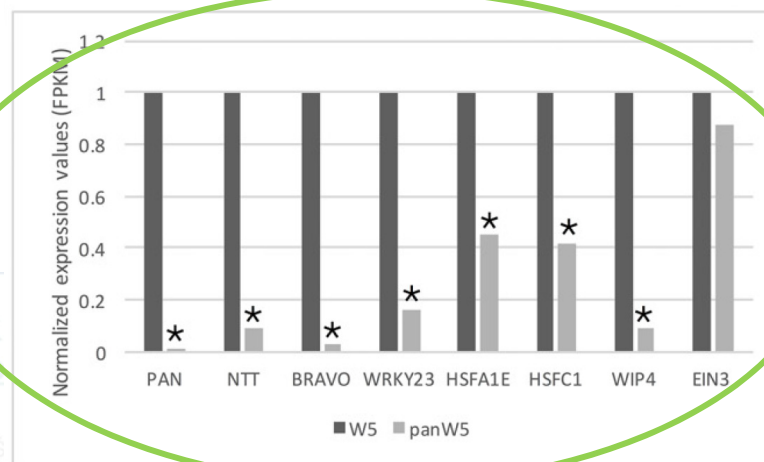
# Genové regulační sítě - GENIST

PŘEDPOVĚĎ MODELU



Zpětnovazební regulace

EXPERIMENTÁLNÍ OVĚŘENÍ



VESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky



# Souhrn

- Definice **systemové biologie**
- **Nástroje**
  - Analýza **genové ontologie**
  - **Bayesovské sítě**
  - Modelování **molekulárních/genových regulačních sítí**
  - Odvození **genových regulačních sítí z velkých -omických dat**

# Diskuse



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky