

CG020 Genomika

Přednáška 11

Systemová biologie

Jan Hejátko

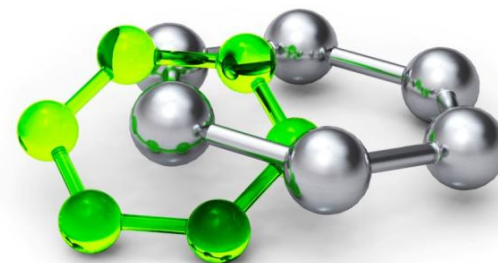
Funkční genomika a proteomika rostlin,
Středoevropský technologický institut (CEITEC)

a

Národní centrum pro výzkum biomolekul,
Přírodovědecká fakulta,

Masarykova univerzita, Brno
hejatk@sci.muni.cz, www.ceitec.eu

M U N I
S C I



Literatura

- Literární zdroje ke kapitole 11:
 - 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**
 - **Genová ontologie**
 - **Bayesovské sítě**
 - **Modelování molekulárních/genových regulačních sítí**
 - **Odvození genových regulačních sítí z velkých omických datových sad**

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** vzniklých následkem **komplexních interakcí** v biologických systémech.

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

Systemová biologie často **pracuje s modely**, které jsou vytvářeny **matematickými a informatickými 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** vypůjčené z fyziky (Nature).

Definice

Názorně vysvětluje video Dr. Nathana Price, zástupce ředitele Ústavu pro systémovou biologii na https://www.youtube.com/watch?v=OrXRI_8UFHU.



Osnova

- Definition of Systems Biology
- Tools
 - Gene Ontology analysis

Výsledky –omických studií vs. biologicky relevantní závěry

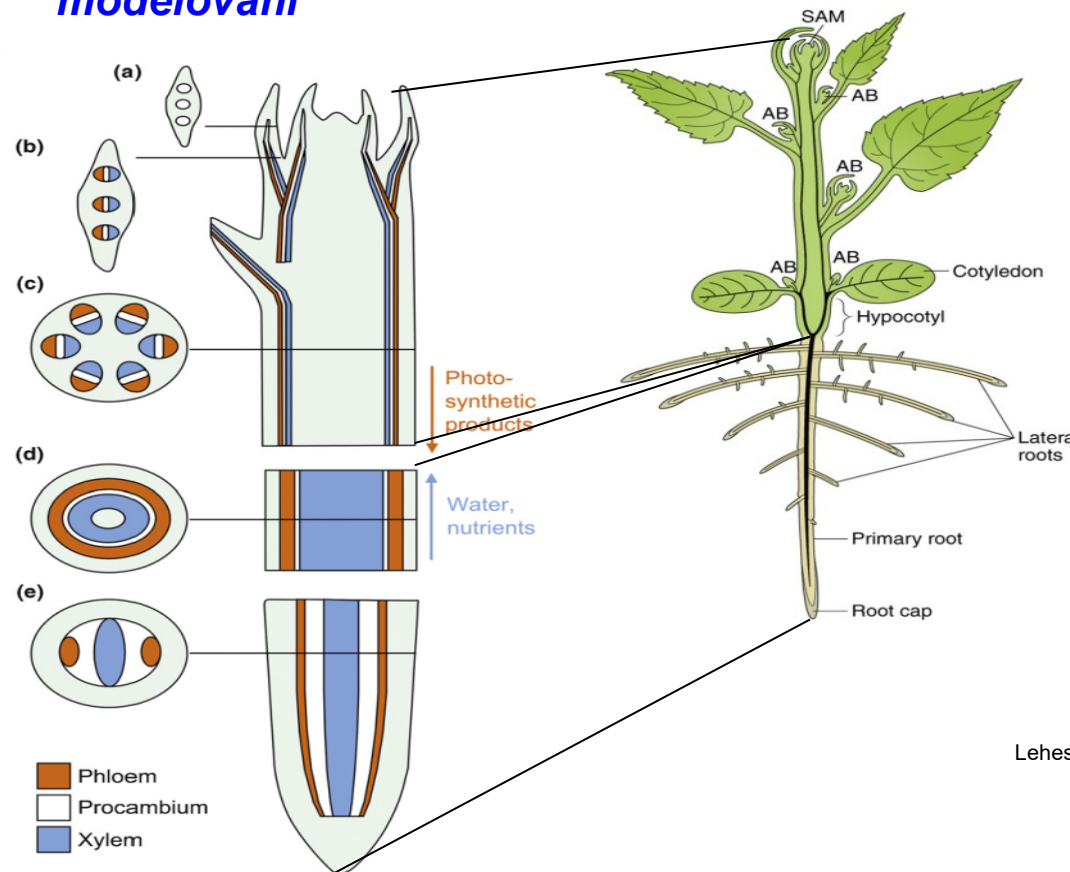
- Výsledky –omických studií reprezentují **enormní množství dat**, např. geny s rozdílnou expresí. Ale jak z nich získat **biologicky relevantní závěry**?

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	6.8885e-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	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	0 yes

Vývoj rostlinných vodivých pletiv

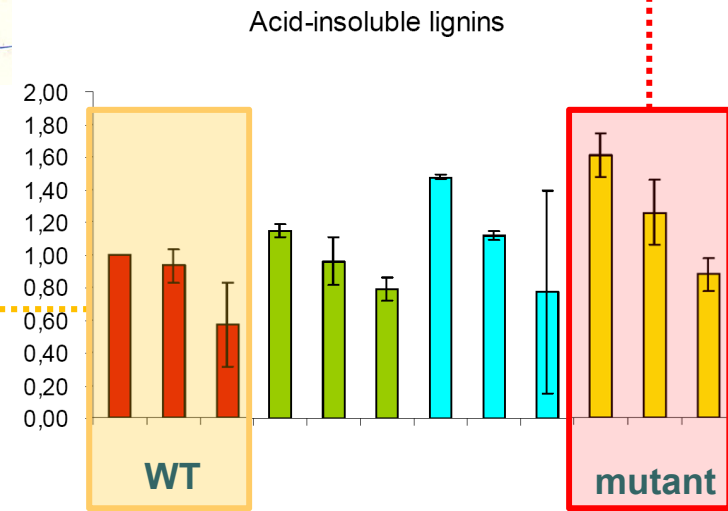
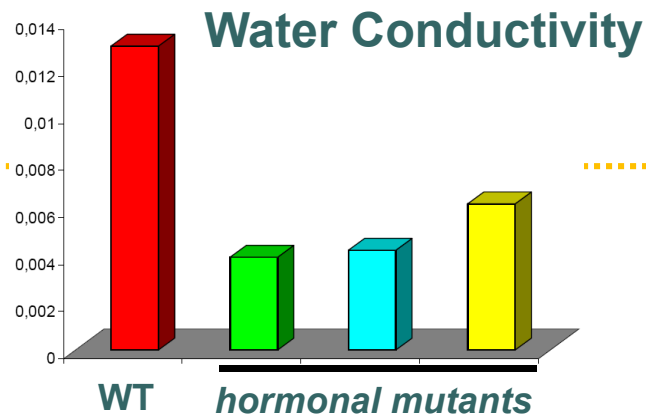
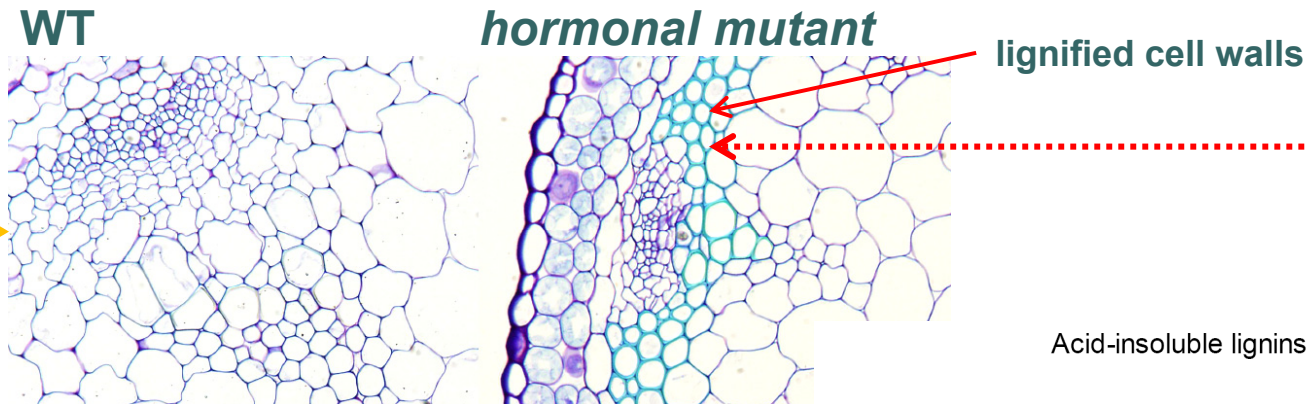
- **Vodivé pletivo** jako vývojový model pro **GO analýzu** a **MRN modelování**



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

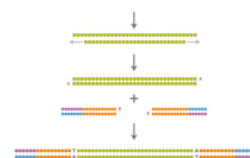
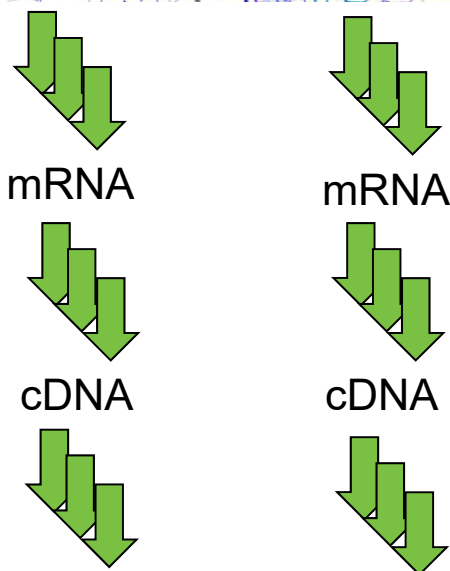
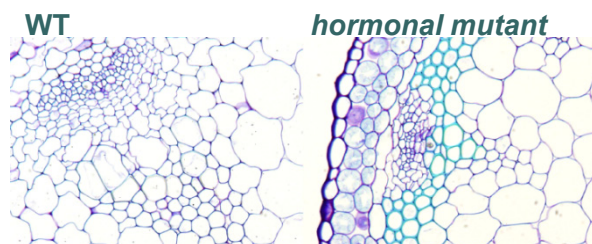
Hormonální regulace vývoje rostlinných vodivých pletiv

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



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

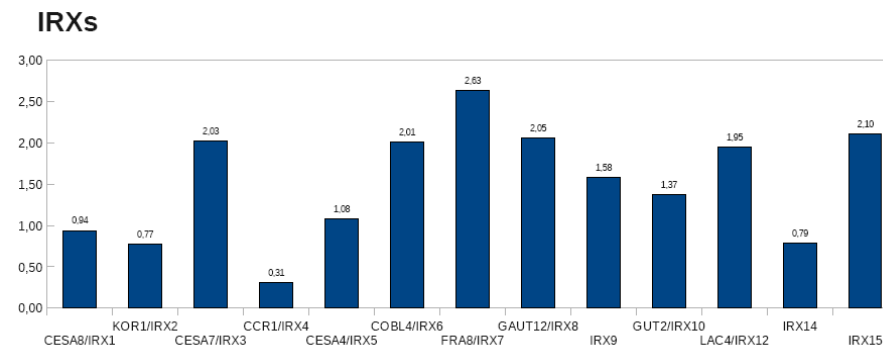
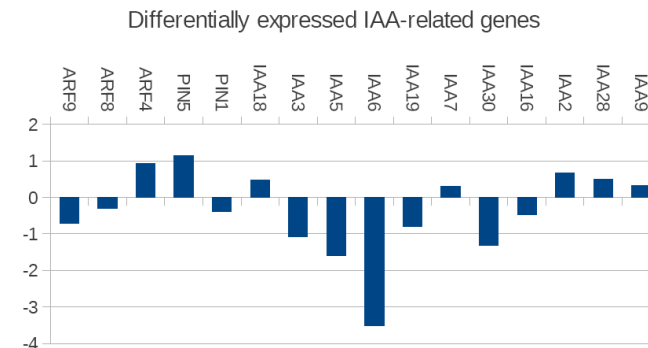
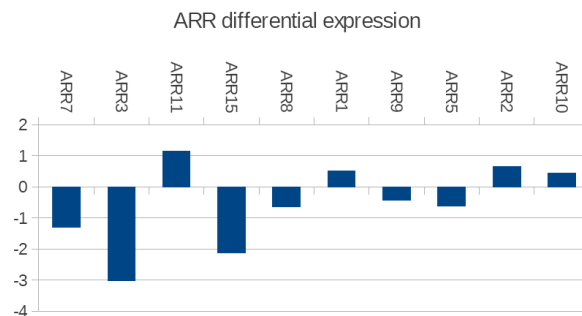
- Transkripční profilování identifikovalo víc než **9K odlišně regulovaných genů...**

Ddii et al., unpublished

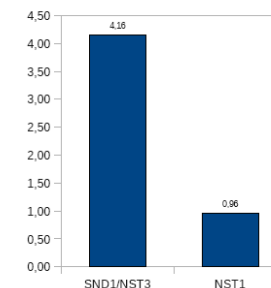
gene	locus	sample_1	sample_2	status	value_1	value_2	log2(fold_change)	test_stat	p_value	q_value	significant
AT1G07795	1:2414285-2414967	WT	MT	OK	0	1,1804	1.79769e+308	1.79769e+308	6.8885e-05	0,00039180	1 yes
HRS1	1:4556891-4558708	WT	MT	OK	0	0,696583	1.79769e+308	1.79769e+308	6.61994e-06	4.67708e-05	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

Genová ontologie

- Jedním z možných přístupů je studium **genové ontologie**, tj. dříve prokázané **spojitosti** mezi geny a **biologickými procesy**



XYLEM MARKERS



Genová ontologie

- Několik nástrojů umožňuje **statisticky vyhodnotit obohacení o geny spojené se specifickými procesy**

Eden et al., *BMC Bioinformatics* (2009)

GORILLA
Gene Ontology enRICHment anaLysis and visualiZation tool

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](#).

[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\Marians... [Procházet...](#)

Step 4: Choose an ontology
 Process Function Component All

[Search Enriched GO terms](#)

[Reset form](#)

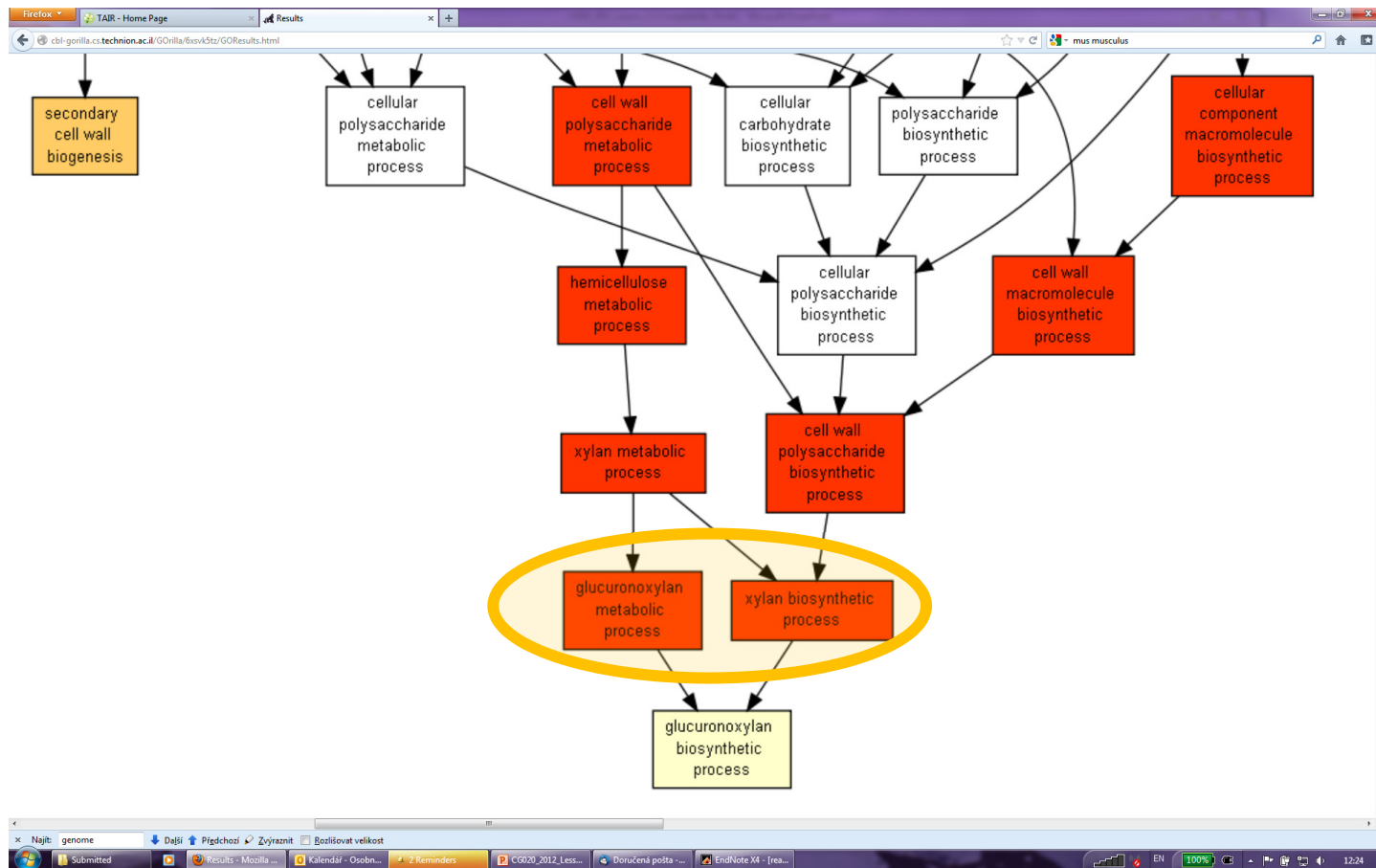
Genová ontologie

- Několik nástrojů umožňuje **statisticky vyhodnotit obohacení o geny spojené se specifickými procesy**

The screenshot shows a web browser window with a URL bar containing 'cbl-gorilla.ct.technion.ac.il/GOrilla/vvty283/GOResults.html'. The main content area displays a large, intricate network diagram of gene ontology terms, with nodes represented by colored boxes (yellow, orange, red) and connected by dashed lines. Below the diagram is a table with multiple columns, including 'GO ID', 'GO Name', and 'P-Value', listing various biological processes and their associated statistical significance. The browser's taskbar at the bottom shows several open applications, including 'Transcrip...', 'Windows...', 'Results...', 'Kalendář...', 'Doručená...', 'EndNote X...', 'C020_201...', 'C020_syl...', 'Adobe Ac...', and 'Microsoft...'. The system tray on the right shows the date '18.3.9' and the time '18:39'.

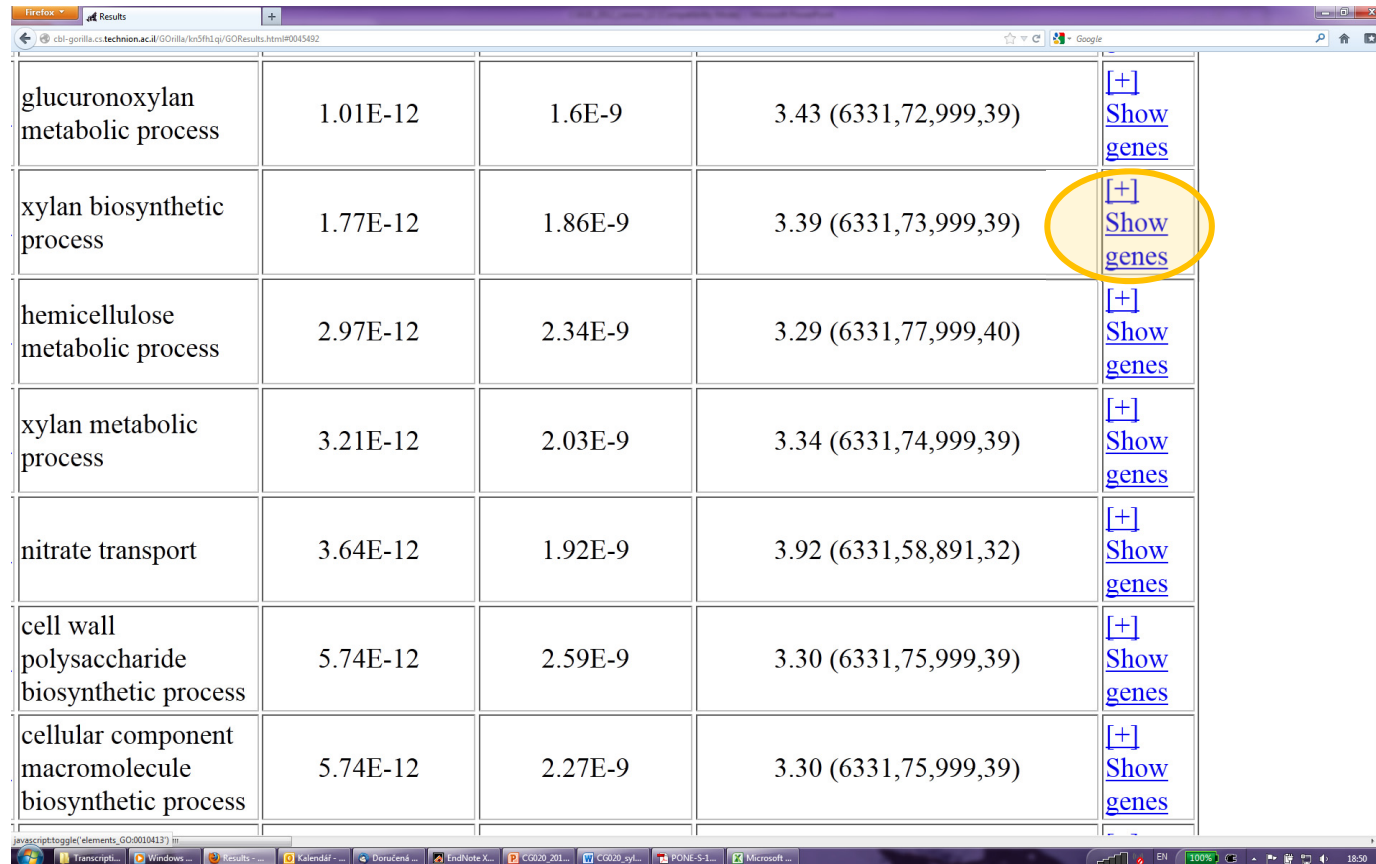
Genová ontologie

- Několik nástrojů umožňuje **statisticky vyhodnotit obohacení** o geny **spojené se specifickými procesy**



Genová ontologie

- Několik nástrojů umožňuje **statisticky vyhodnotit obohacení o geny spojené se specifickými procesy**



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

Genová ontologie

- Několik nástrojů umožňuje **statisticky vyhodnotit obohacení o geny spojené 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)	[+] Show genes
glucuronoxylan metabolic process	1.01E-12	1.6E-9	3.43 (6331,72,999,39)	[+] Show genes
xylan biosynthetic process	1.77E-12	1.86E-9	3.39 (6331,73,999,39)	[-] Hide genes 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 atf72 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 atf54 FRD3 - mate efflux family protein AT1G33800 - hypothetical protein
hemicellulose metabolic process	2.07E-12	2.24E-9	2.20 (6331,77,000,40)	[+] Show genes

Osnova

- Definice Systémové biologie
- Nástroje
 - Genová ontologie
 - Bayesovské sítě

Bayesovské sítě

Co je Bayesovská síť?

- **Pravděpodobný grafický model**, který se používá k **vytváření modelů z dat a/nebo názoru odborníka**



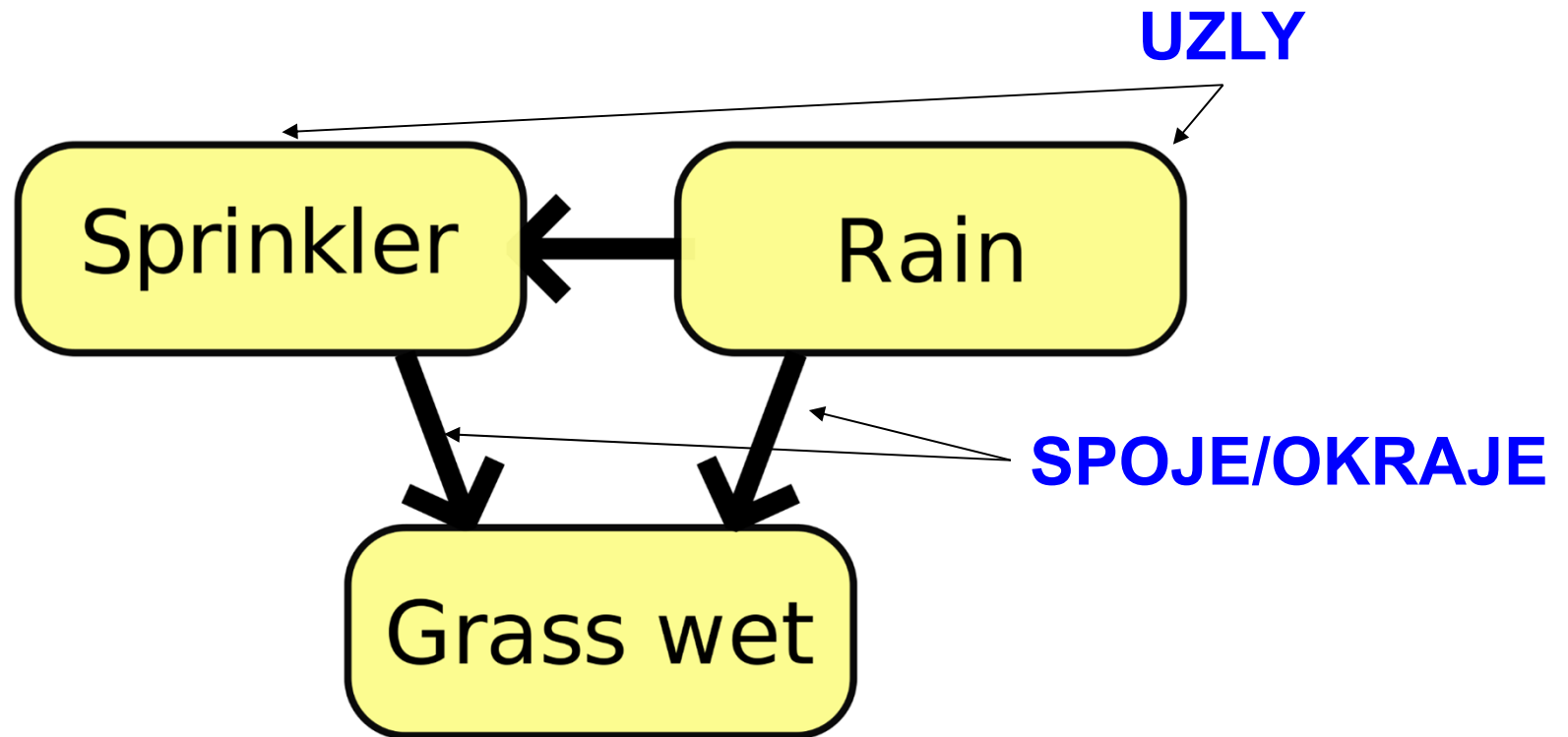
Bayesovské sítě

<https://www.youtube.com/watch?v=4fcqyzVJwHM>

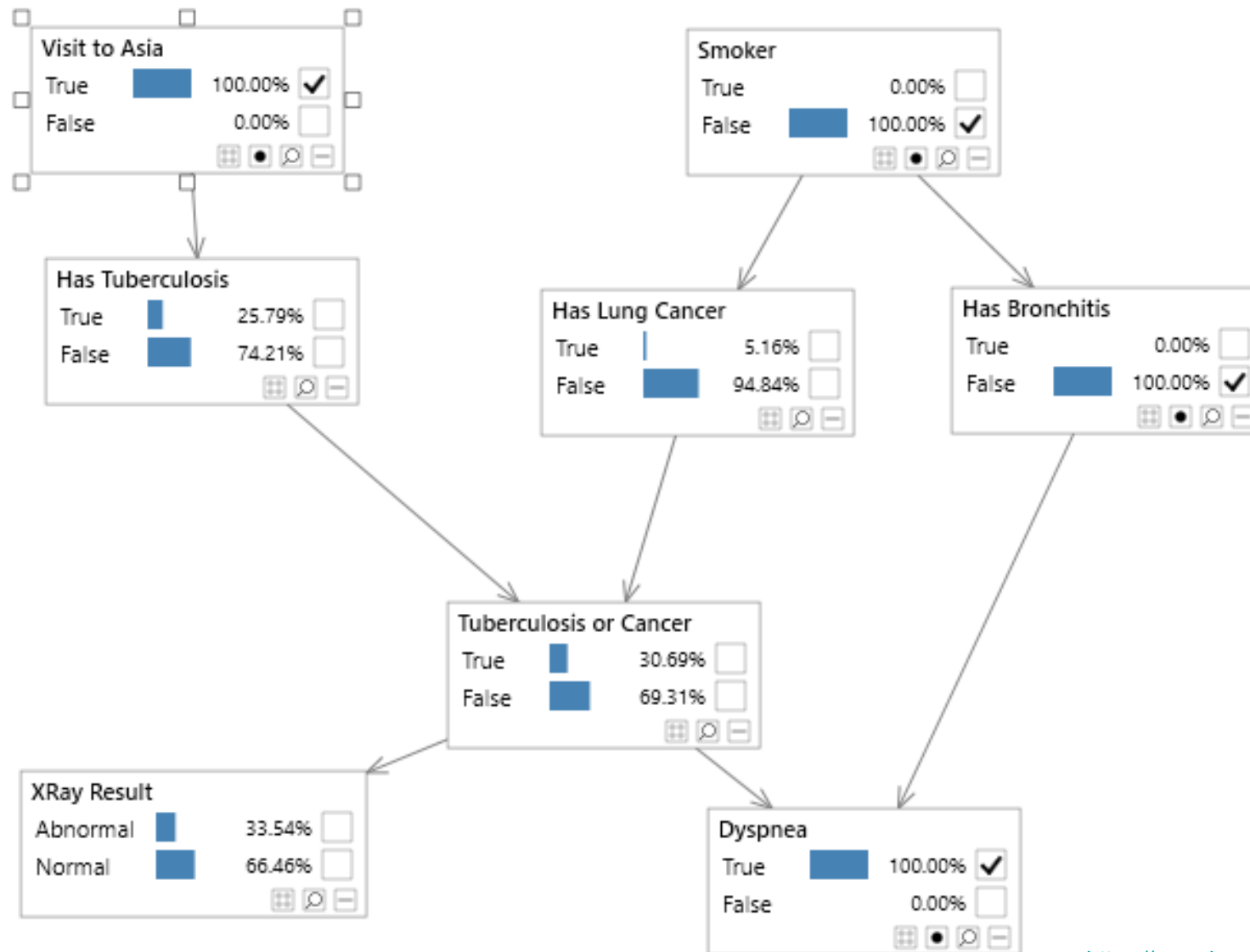
Bayesovské sítě

- Co je **Bayesovská síť**?
 - **Pravděpodobný grafický model, který se používá k vytváření modelů z dat a/nebo názoru odborníka**
 - může být využit v široké škále úkolů včetně **predikce, detekce anomálie, diagnostiky, automatického pohledu na věc, uvažování, predikce časové řady 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
- **SPOJE**
 - přidány **mezi uzly**, aby ukazovaly, že **jeden uzel má** přímý **vliv** na **druhý**

Bayesovské sítě



Asijská Bayesovská síť

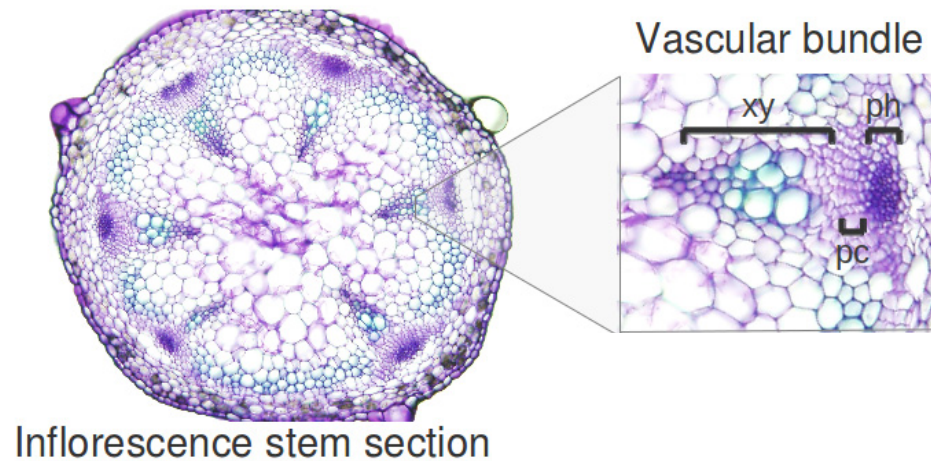


Osnova

- Definice Systémové biologie
- Nástroje
 - Genová ontologie
 - Bayesovské sítě
 - Modelování molekulárních/genových regulačních sítí

Modelování molekulárních regulačních sítí

- **Vodivé pletivo** jako vývojový model pro **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-A ARR 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 ARR6.	[9]

Benitez and Hejatko, *PLoS One*, 2011

Modelování molekulárních regulačních sítí

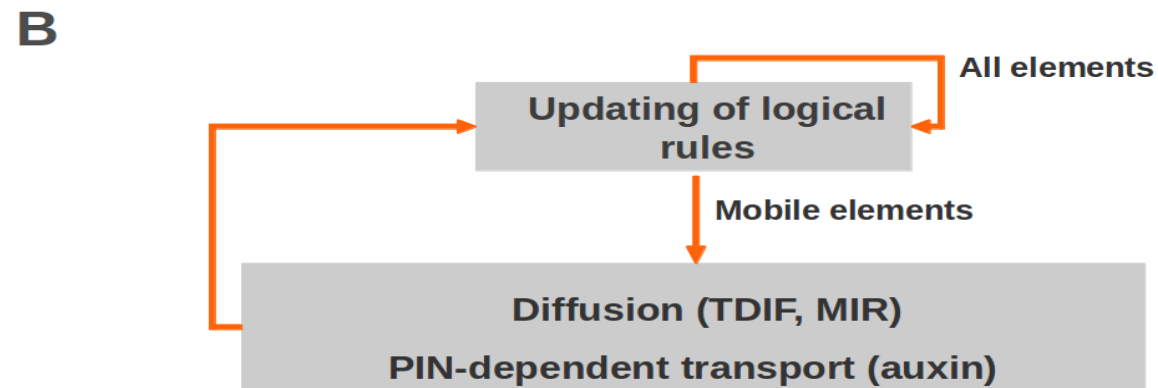
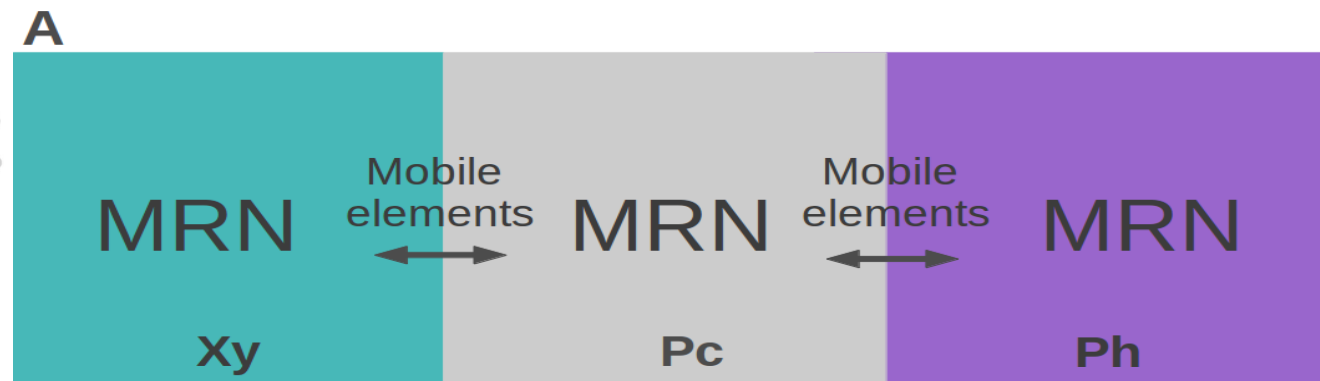
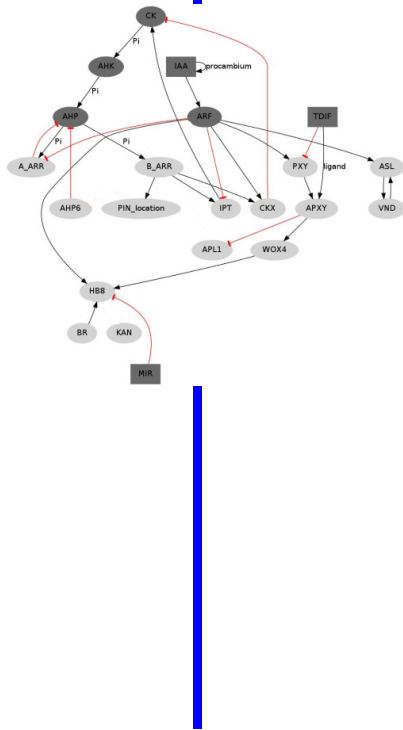
- Formulace *logických pravidel* definujících *dynamiku modelu*

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 Hejatko, *PLoS One*, 2013

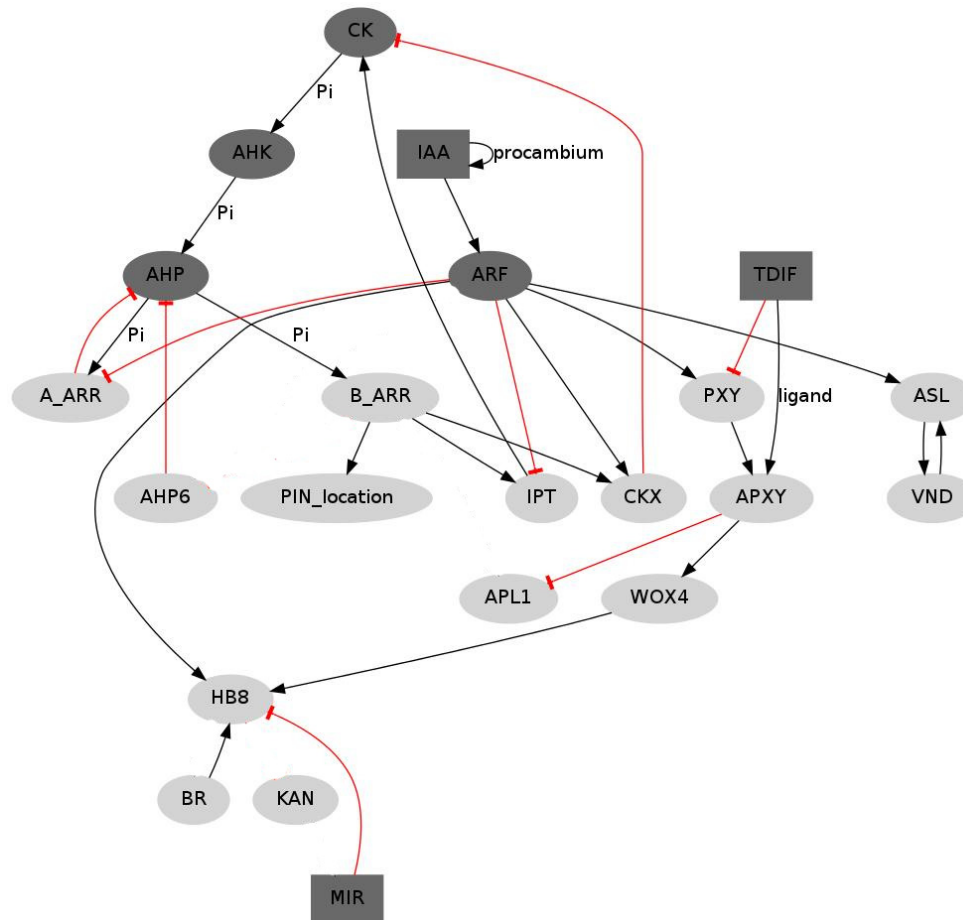
Modelování molekulárních regulačních sítí

- Specifikace *mobilních prvků* a jejich chování v modelu



Modelování molekulárních regulačních sítí

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



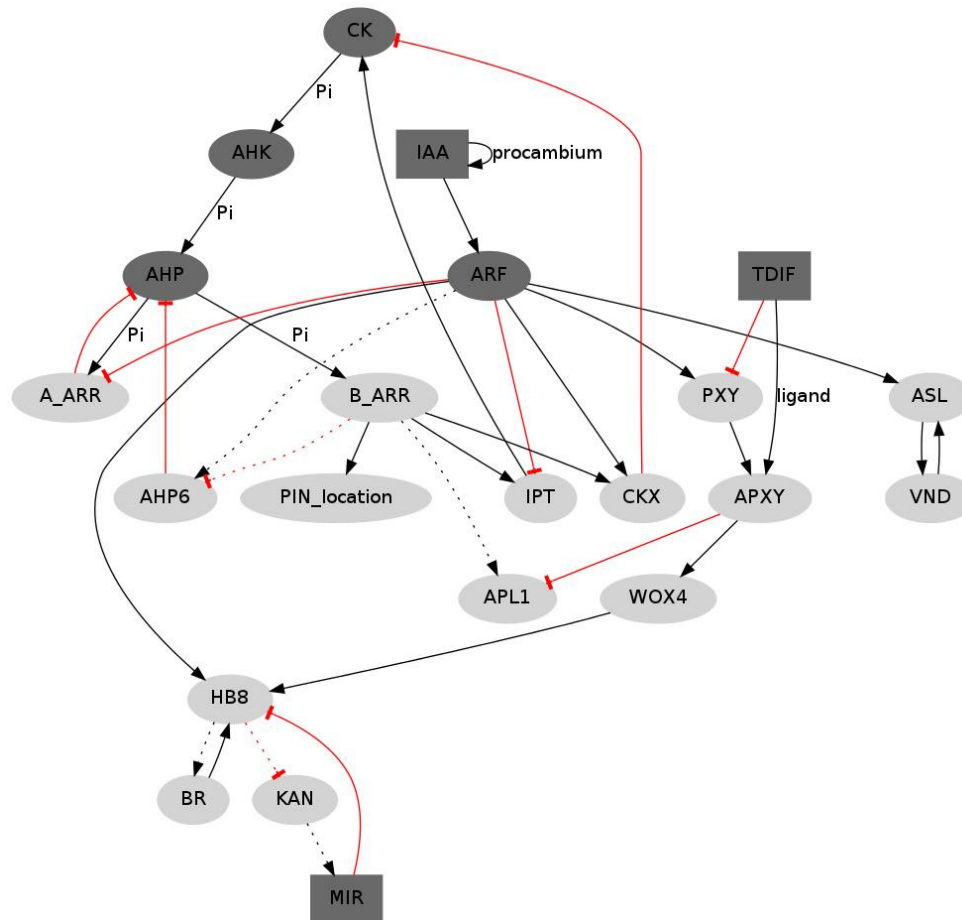
Modelování molekulárních regulačních sítí

□ 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

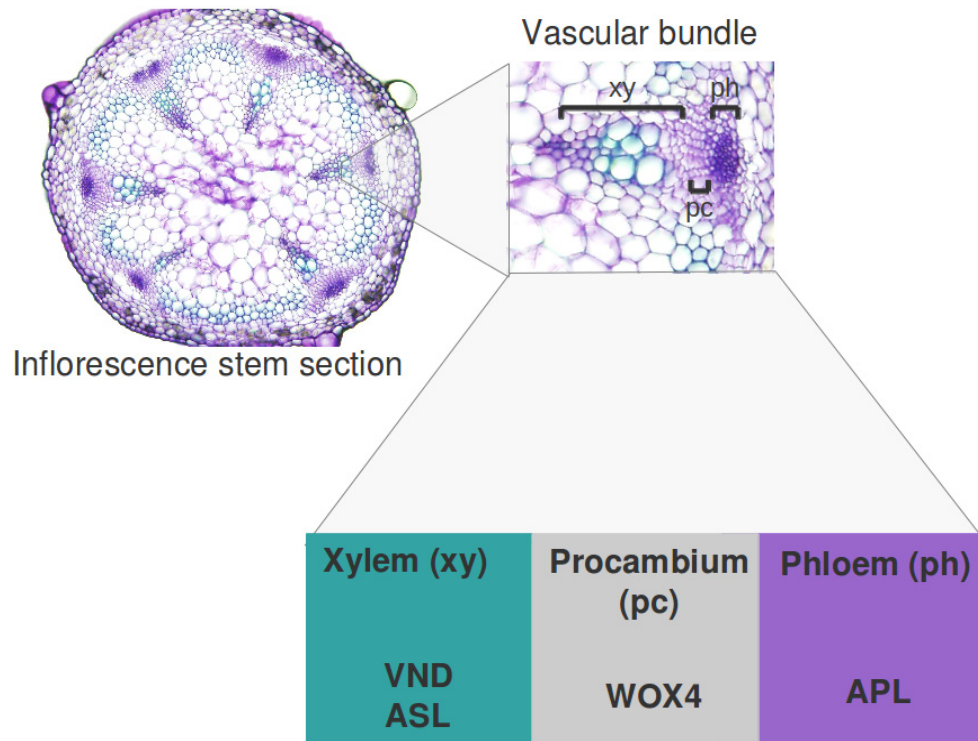
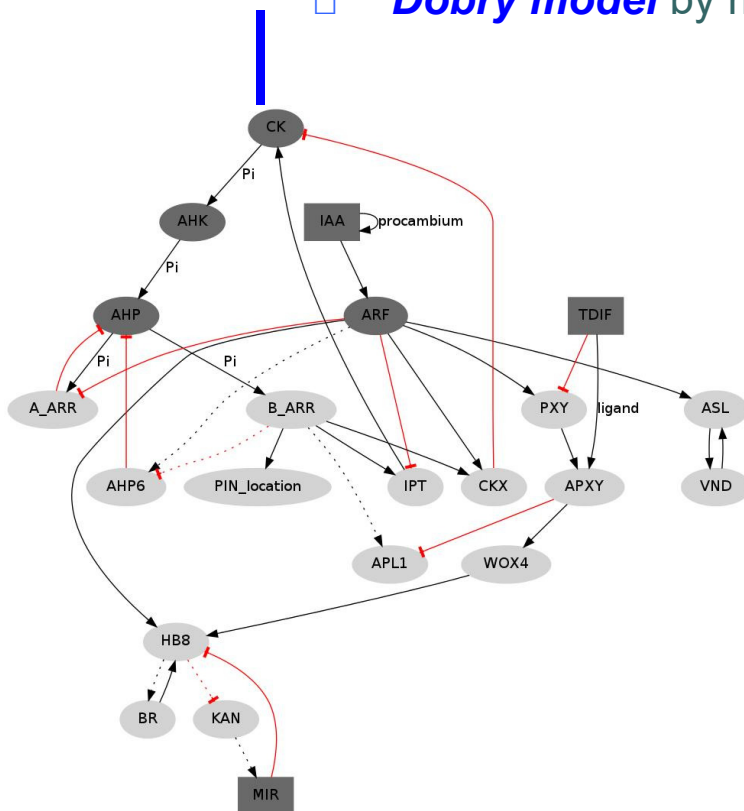
- Příprava *další verze* modelu a její *testování*



Benitez and Hejatko, *PLoS One*, 2013

Modelování molekulárních regulačních sítí

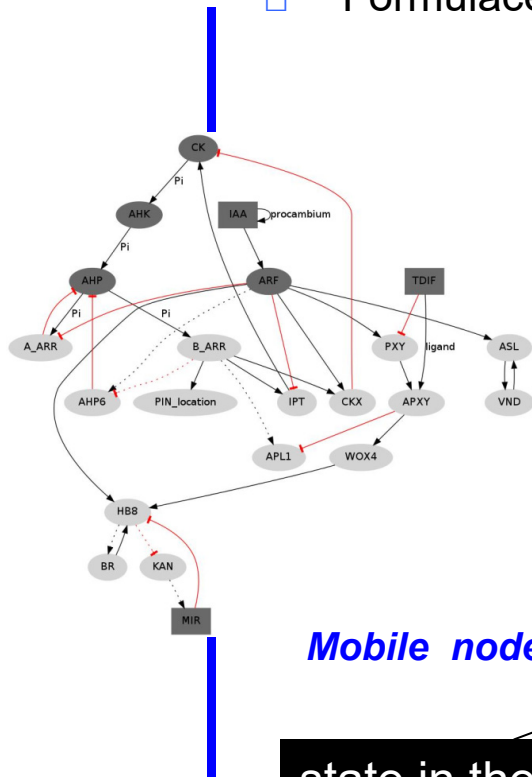
- *Dobrá model* by měl být schopen *simulovat realitu*



Benitez and Hejatko, *PLoS One*, 2013

Modelování molekulárních regulačních sítí

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



logical rule function

state in the time t

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

state in the time $t+1$

Amount of TDIF or MIR165 in cell i

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

state in the time $t+1$

constant corresponding to a degradation term

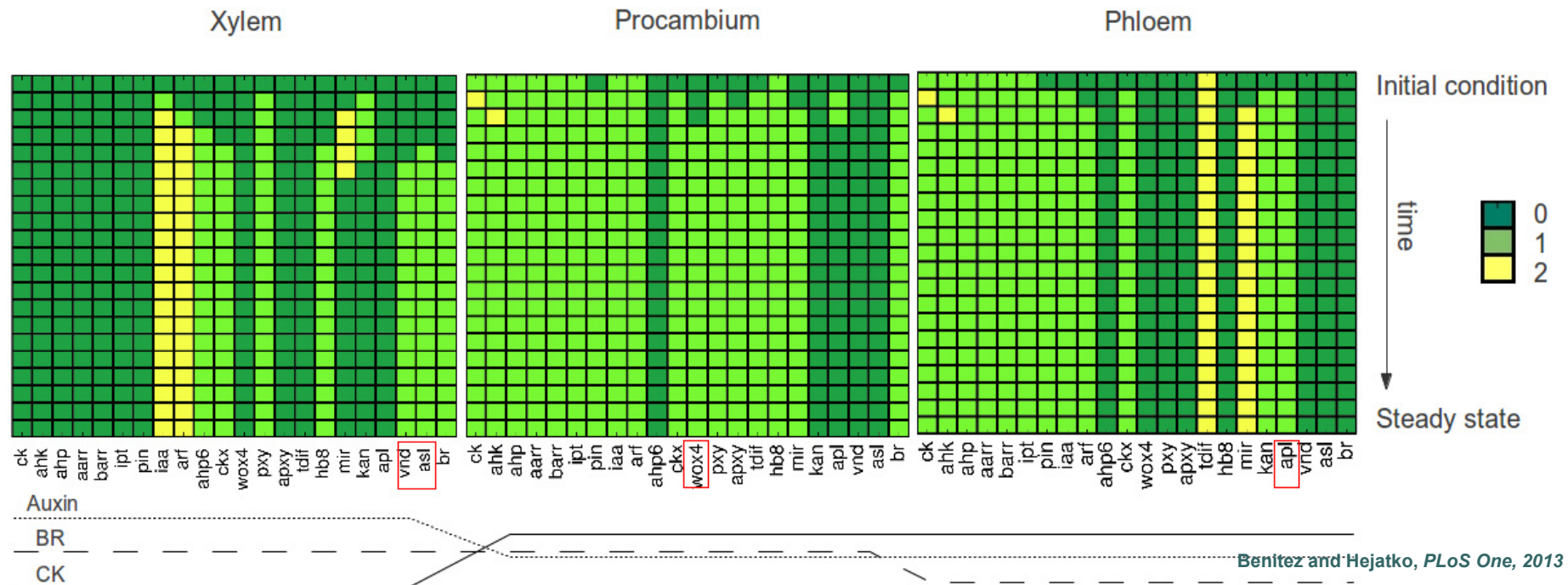
proportion of movable element

Modelování molekulárních regulačních sítí

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

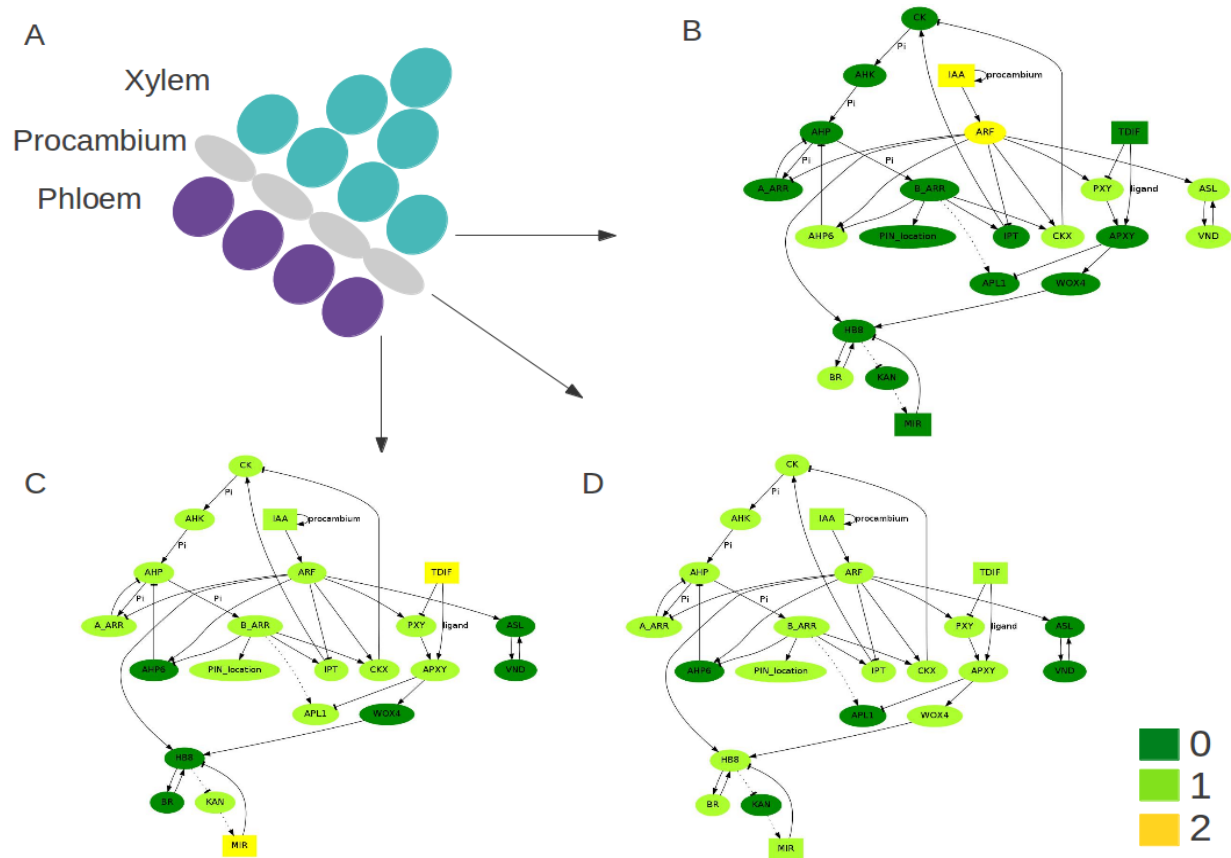
Static nodes: $g_n(t+1) = F_n(g_{n1}(t), g_{n2}(t), \dots, g_{nk}(t))$

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

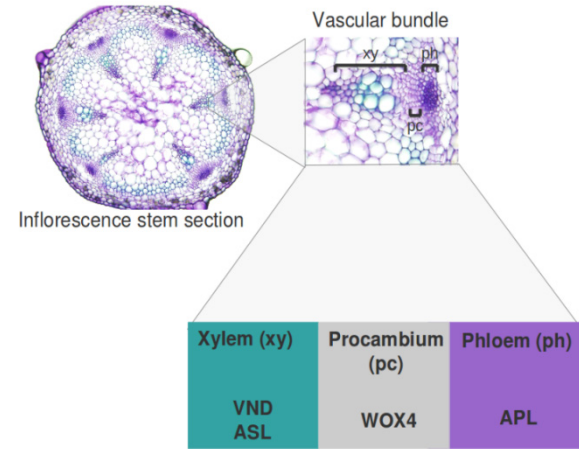


Modelování molekulárních regulačních sítí

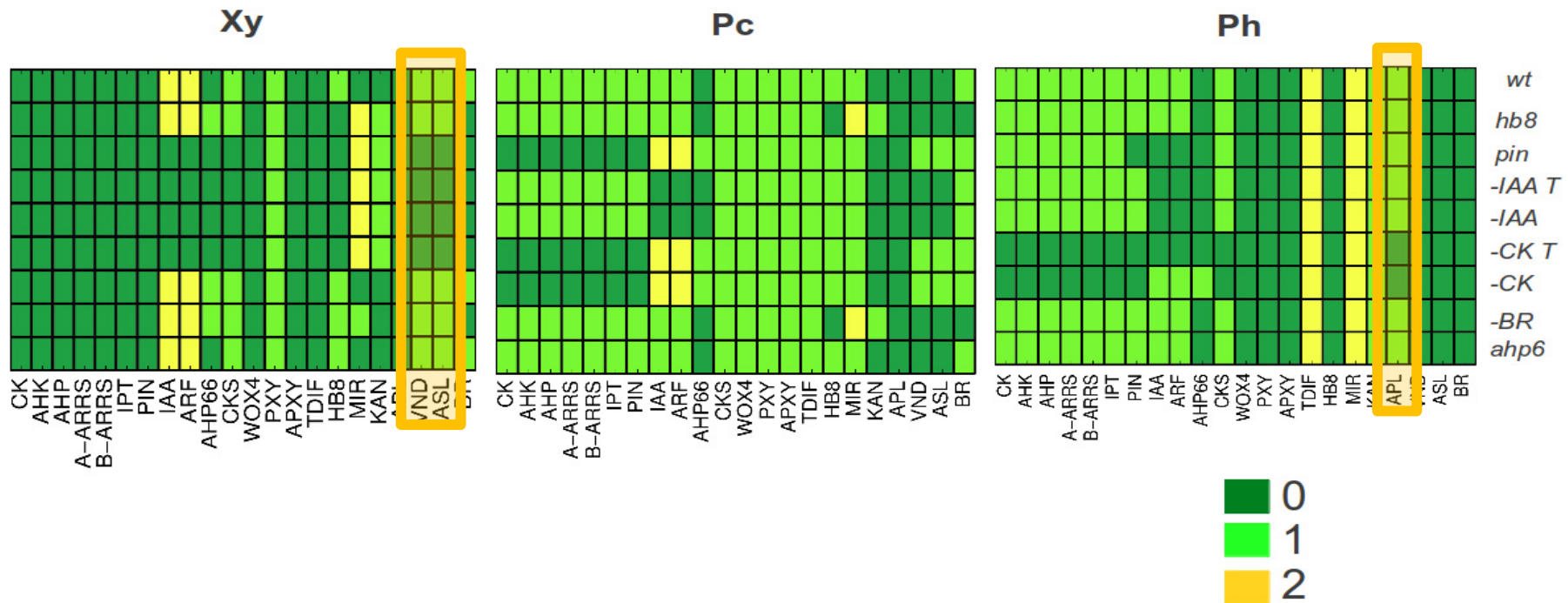
- **Dobrý model** by měl být schopen **simulovat realitu**



Modelování molekulárních regulačních sítí



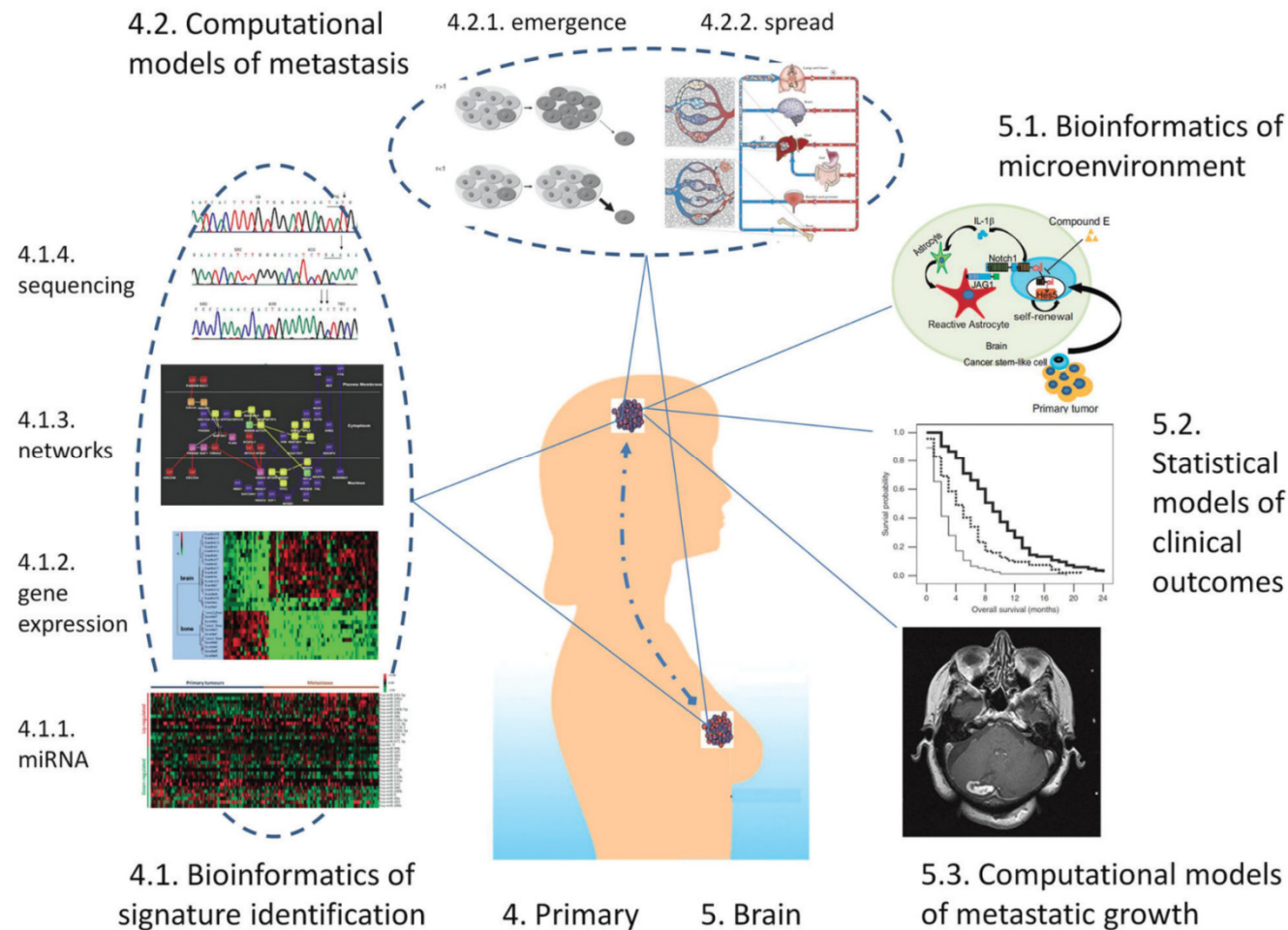
□ Simulace *mutantů*



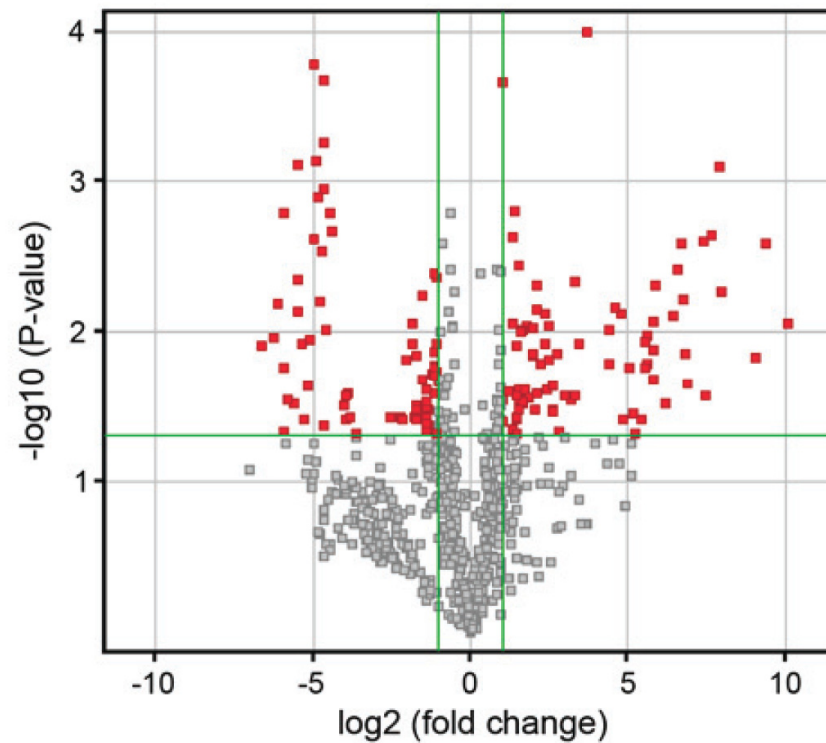
Osnova

- Definice Systémové biologie
- Nástroje
 - Genová ontologie
 - Bayesovské sítě
 - Modelování molekulárních/genových regulačních sítí
 - Odvození genových regulačních sítí z velkých omických datových sad

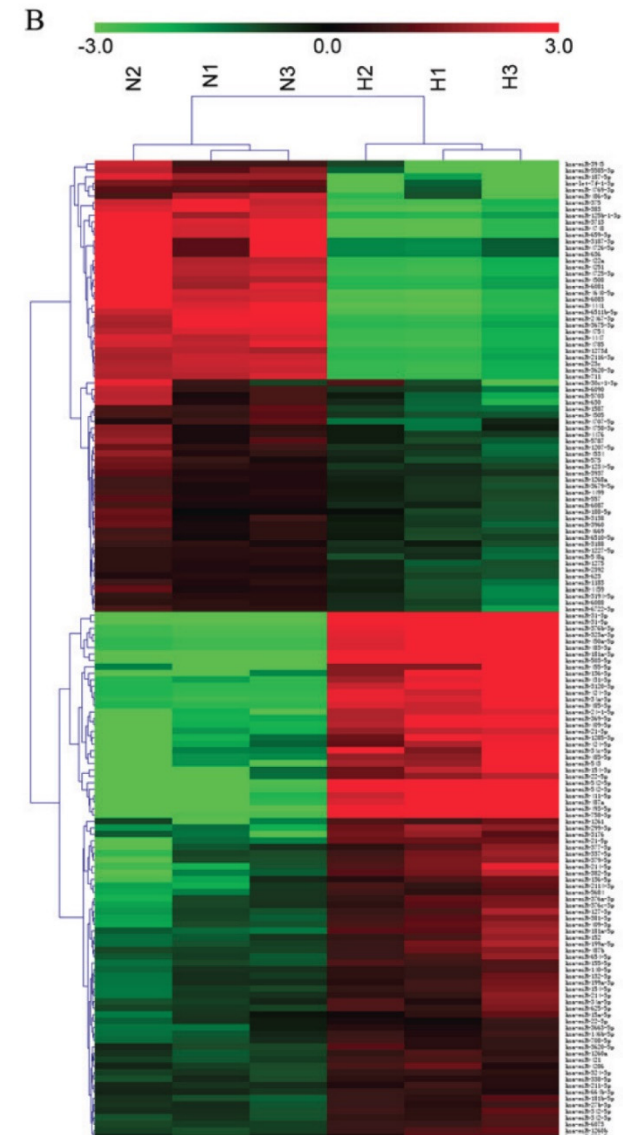
Systemová biologie ve výzkumu rakoviny



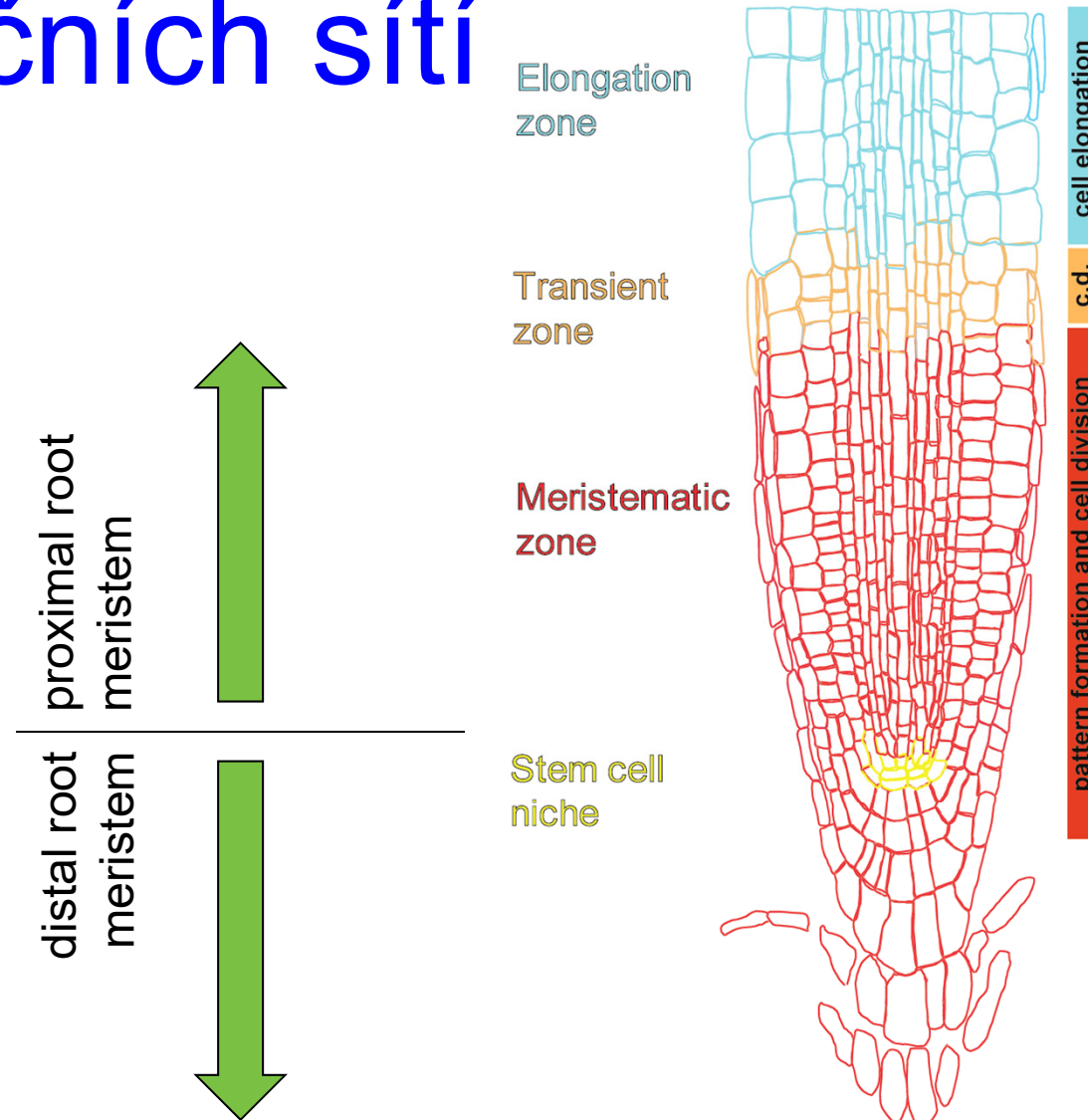
miRNA/mRNA profilování



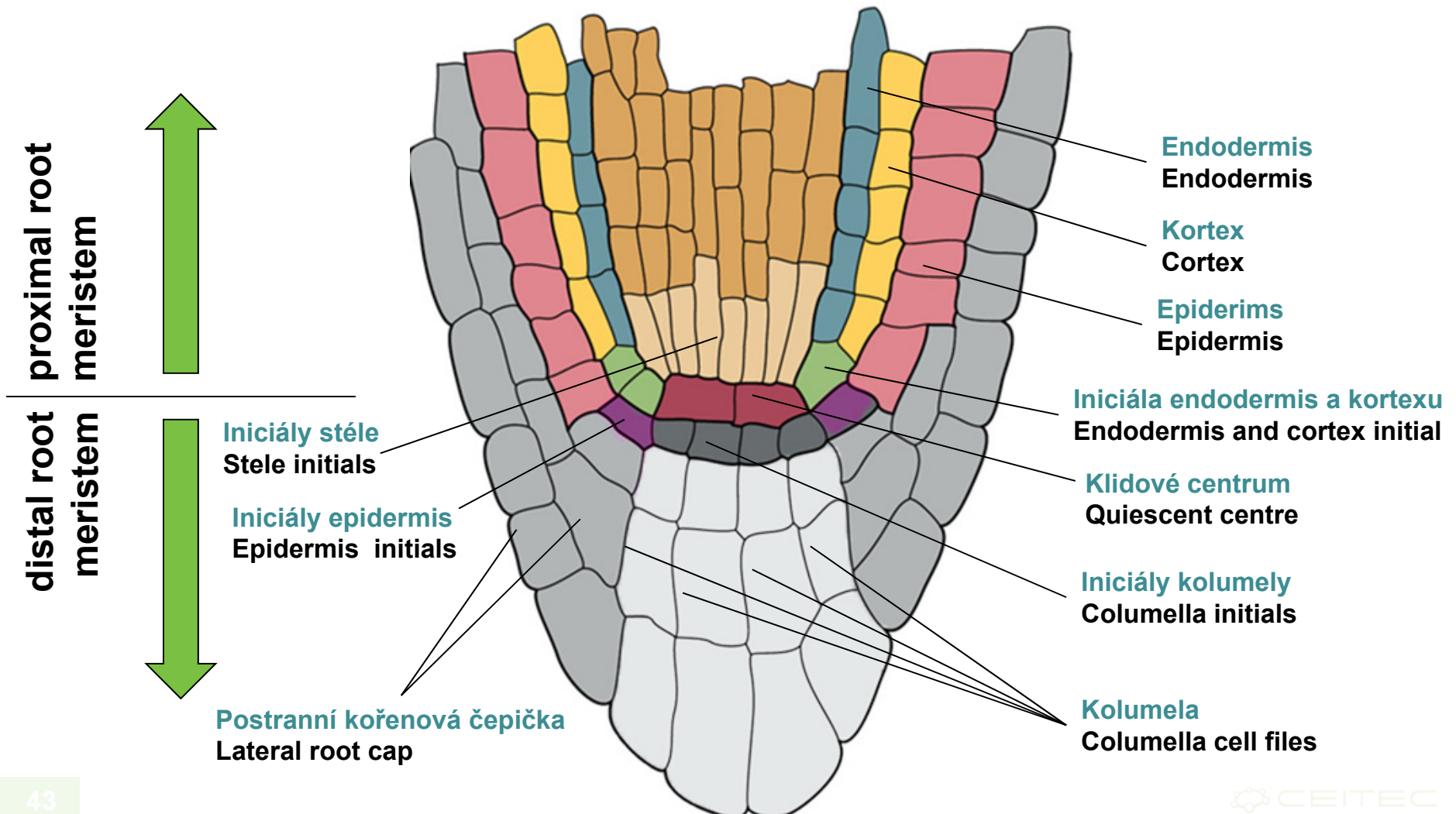
Guo et al., *Mol Med Reports*, 2017



Odvození genových regulačních sítí

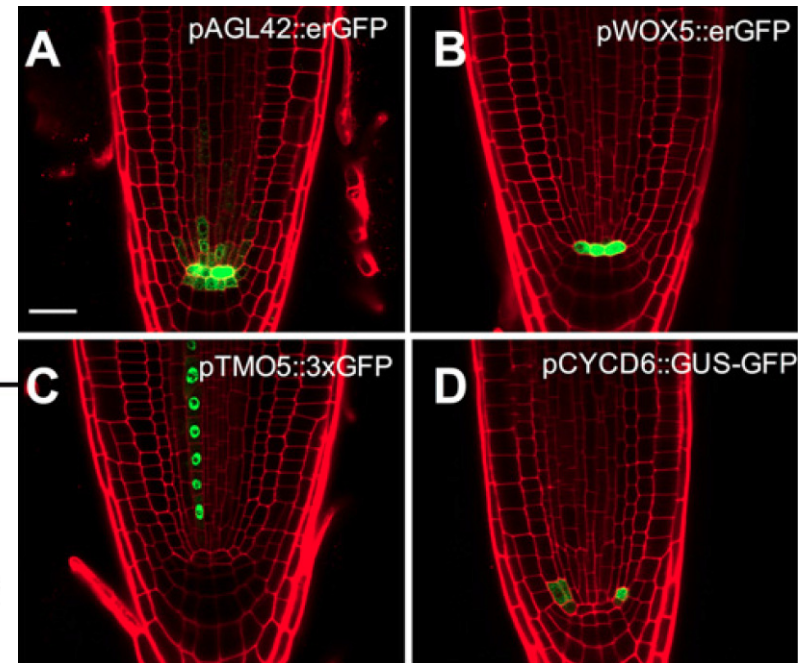


Genové regulační sítě

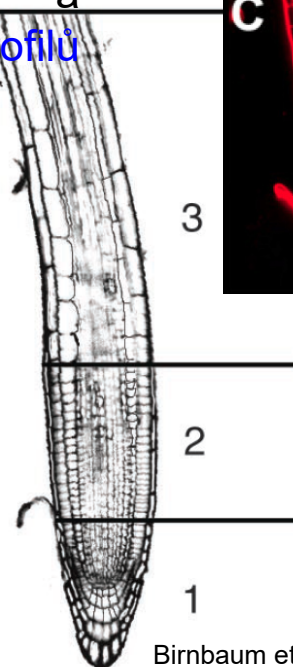


Genové regulační sítě - GENIST

- Odvození GR sítí přes **GENIST**
 - **GE**ne regulatory **NE**twork **I**nference from **S**patio**T**emporal data algorithm
 - Kombinace prostorových- a časově- specifických profilů exprese genů



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



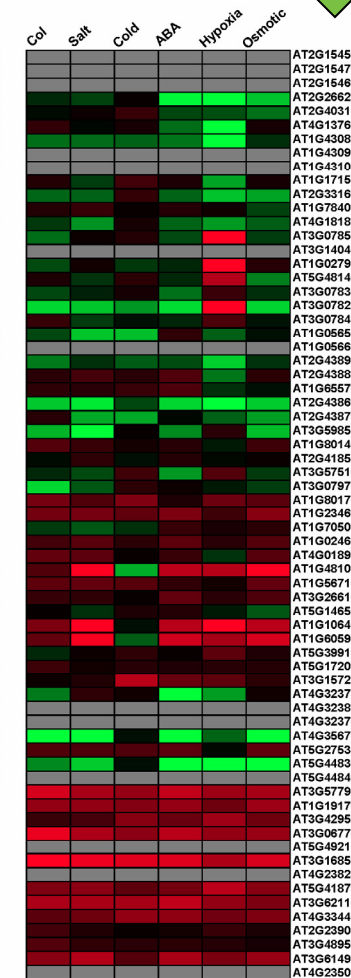
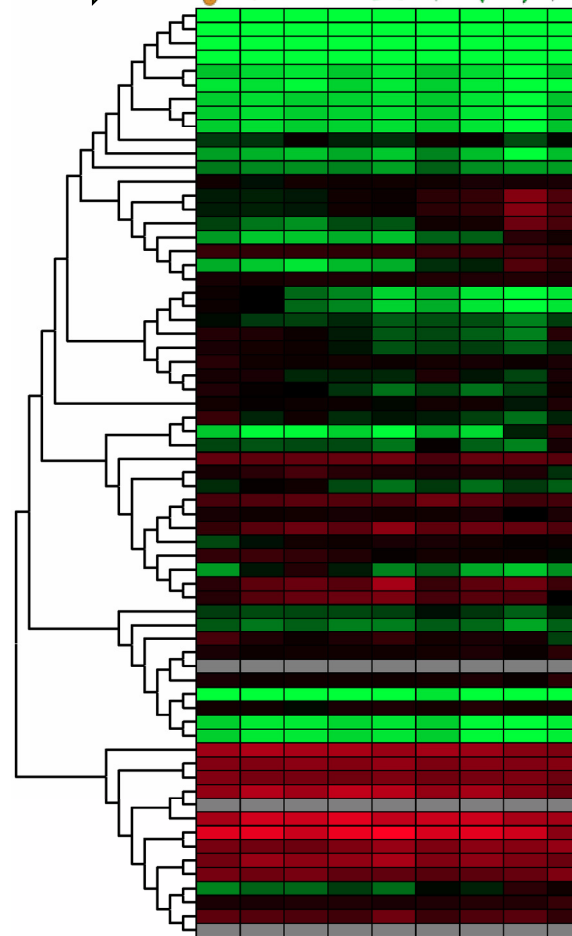
Birnbaum et al., *Science*, 2003

Kombinace velkých omických datových sad

PLETIVO/ČAS

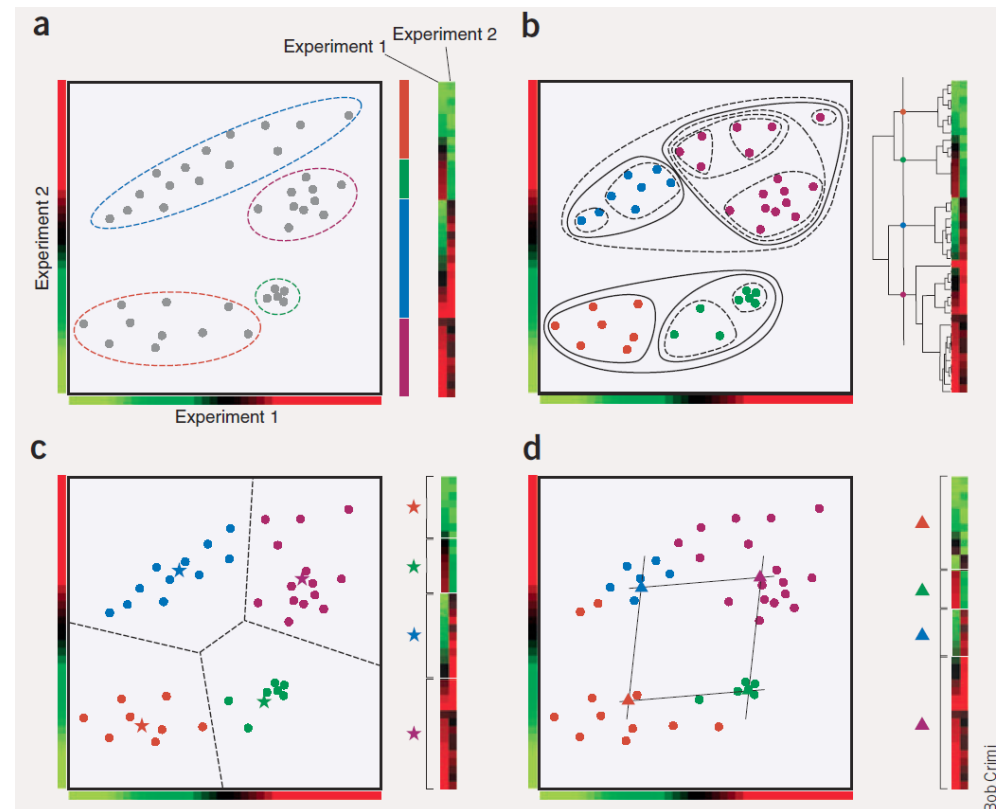


GENY



Genové regulační sítě - GENIST

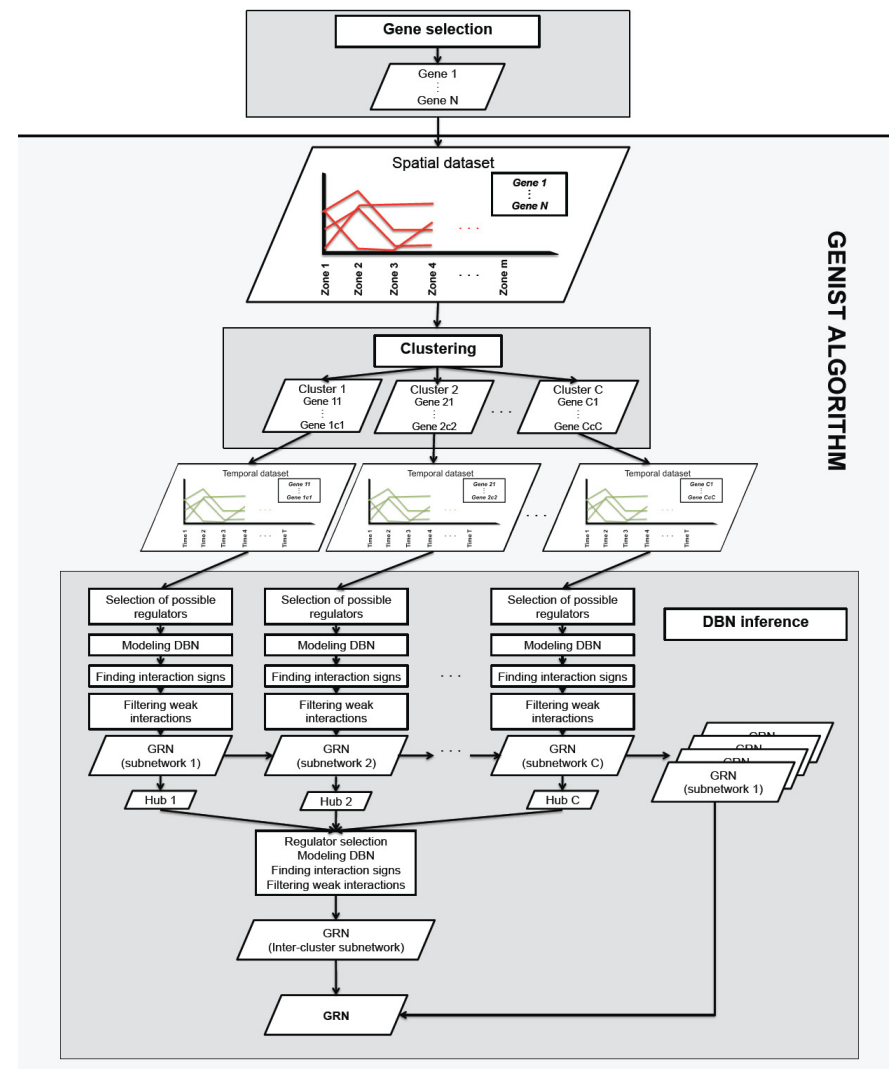
- Odvození GR sítí přes **GENIST**
 - **shlukování (klastrování) genů**
 - Expresní podobnost za různých podmínek/genetické pozadí, časové body, ...
 - **Odvození spojení uvnitř klastru**
 - **Selekce** potenciálních regulátorů a ko-regulátorů
 - Na základě časové korelace ve změně exprese a/nebo specifikace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



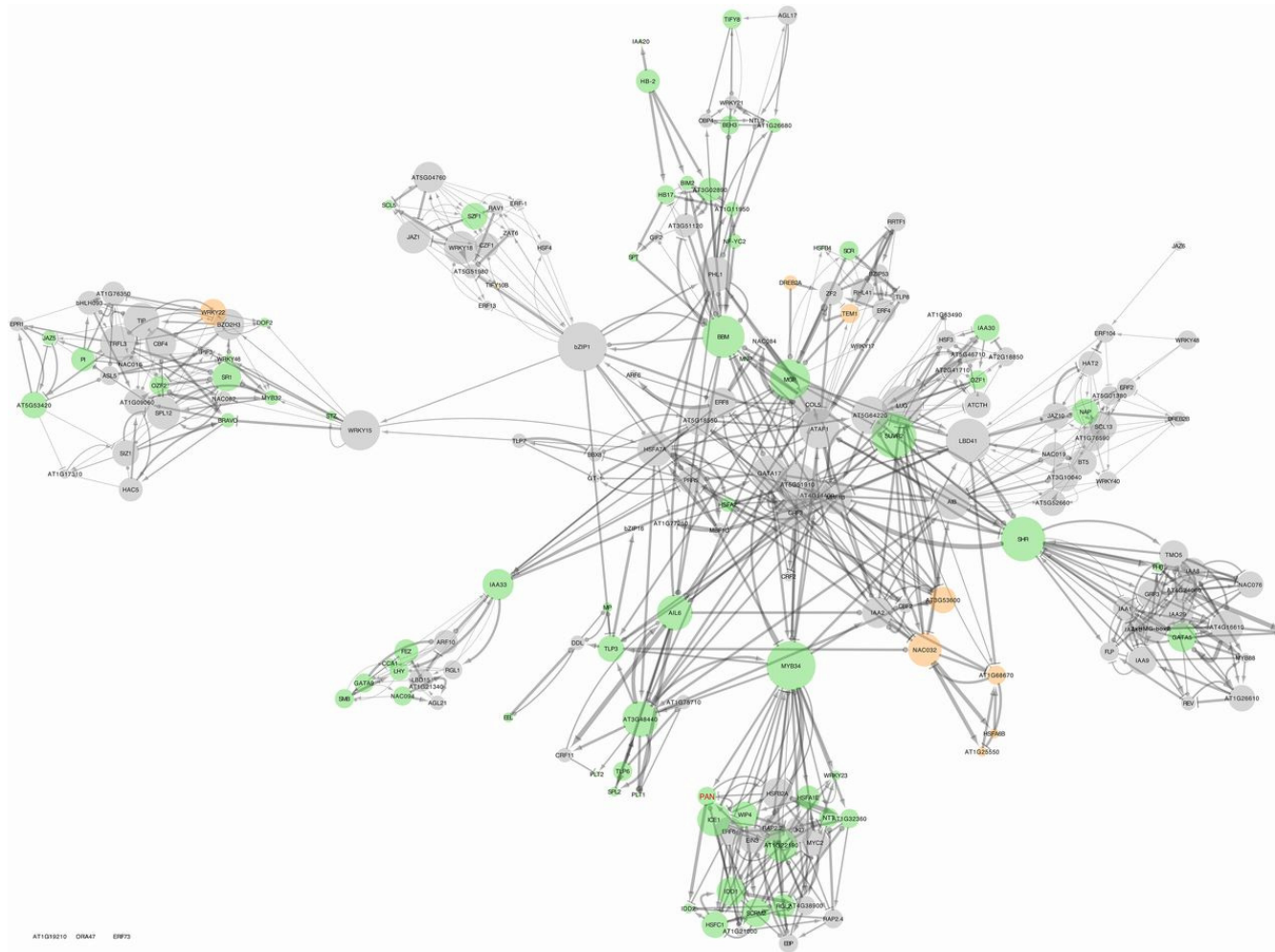
Haeseleer, *Computational Biology*, 2005

Genové regulační sítě - GENIST

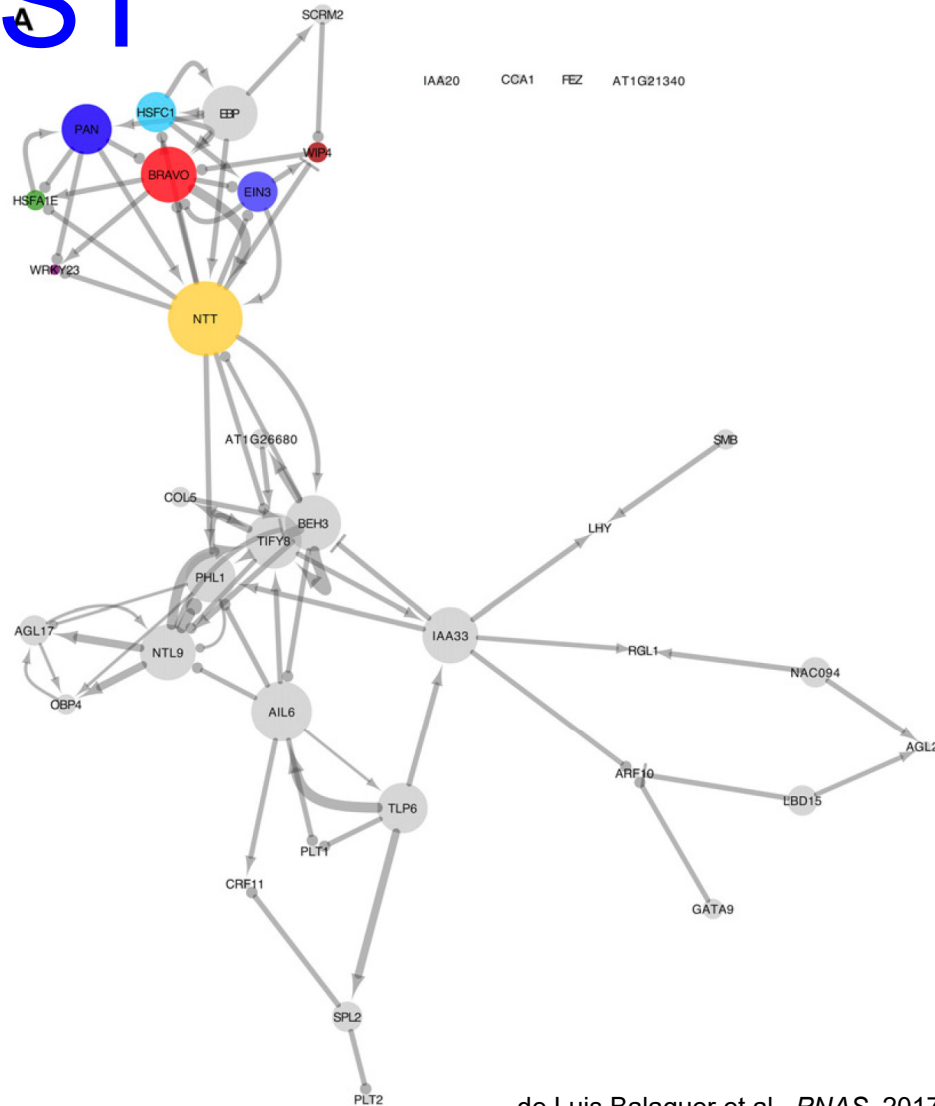
- Odvození GR sítí přes **GENIST**
 - **shlukování (klastrování) genů**
 - Expresní podobnost za různých podmínek/genetické pozadí, časové body, ...
 - **Odvození spojení uvnitř klastru**
 - **Selekce** potencionálních **regulátorů** a **ko-regulátorů**
 - Na základě **časové korelace** ve změně exprese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



Genové regulační sítě - GENIST

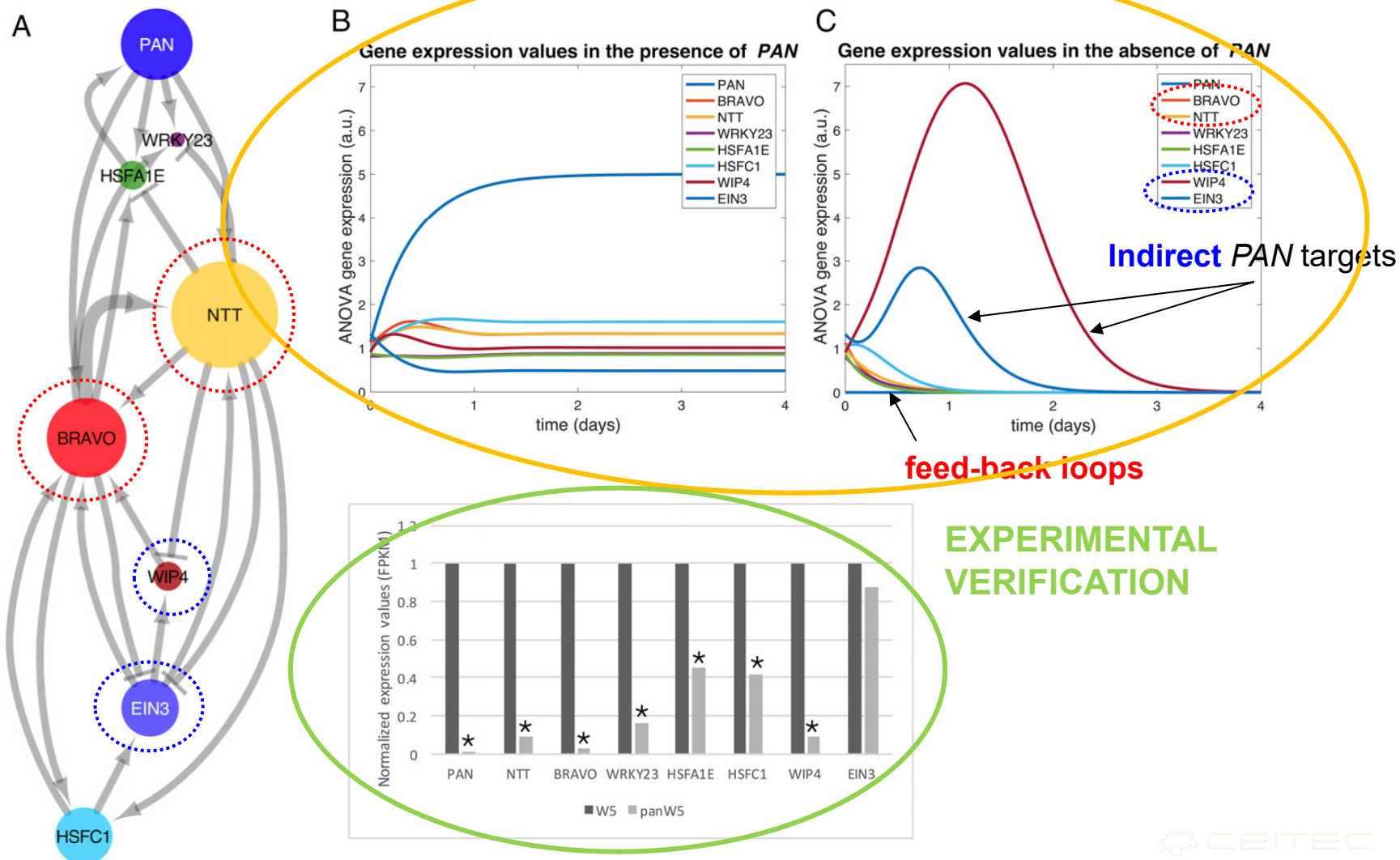


Genové regulační sítě - GENIST



Genové regulační sítě - GENIST

MODEL PREDICTION



Klíčové koncepty

- Systémová biologie se pokouší identifikovat nové vlastnosti/chování skupin funkčních podjednotek (regulátorů/molekul), které nejsou prostým součtem vlastností jednotlivých podjednotek, ale jsou novou vlastností závislou na způsobu jejich vzájemné interakce
- Využívá matematické modely, často Bayesovské sítě
- Genové regulační sítě lze identifikovat i pomocí (semi)automatických nástrojů z velkých datových sad (např. genové exprese na úrovni celého genomu)
- Využití metod strojového učení („umělá inteligence“)

Diskuse