



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Spatio-temporal framework for integrative analysis of zebrafish development studies**

Belmamoune, M.

### **Citation**

Belmamoune, M. (2009, November 17). *Spatio-temporal framework for integrative analysis of zebrafish development studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14433>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14433>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## **SAMENVATTING**

Bio-informatica kan omschreven worden als het toepassen van algoritmen om meerwaarde te verkrijgen uit data afkomstig van biomedisch en/of biologisch onderzoek. In bio-informatica wordt onderzoek gedaan met grote gegevens verzamelingen die afkomstig zijn uit biomedisch en/of biologisch experimenten. Het doel van dit onderzoek is komen tot nieuwe inzichten vanuit de gegevens verzameling. Deze inzichten komen tot stand door de goede organisatie van de data, het linken naar en integreren met complementaire gegevens verzamelingen en ontwikkelen en toepassen van analytische methodieken. Als bio-informatica groep onderzoeken wij het inrichten en ontwikkelen van een 3D spatio-temporele data omgeving voor het zebra vis model organisme. In deze omgeving wordt 3D anatomische data georganiseerd om de ontwikkelingsstudies te ondersteunen. In dit proefschrift ligt de nadruk op organisatie van 3D anatomische structuren en 3D patronen van gen-expressie; we richten ons op het embryo van het zebra vis modelsysteem.

De ontwikkeling van een embryo kenmerkt zich door de vervolmaking van anatomische structuren in de tijd, van een eerste verschijning tijdens het ontwikkelingsproces tot en met het complete complexe orgaan. De expressie van genen in spatio-temporale patronen vormt de basis van het ontwikkelingsproces. Voor onderzoekers is een begrip van deze patronen in samenhang met de anatomische ontwikkeling belangrijk; hoe vormen de patronen de basis voor vorm verandering en welke genen kunnen bij dergelijke veranderende patronen betrokken zijn. In deze context hebben wij een omgeving ontwikkeld voor spatio-temporele gegevens uit embryonische studies van het zebra vis modelsysteem. Een dergelijke omgeving is samengesteld uit verschillende componenten. Ieder component is afzonderlijk beschreven in de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift.

Hoofdstuk 2 beschrijft een ontologie voor de anatomie van het zebra vis modelsysteem. Een ontologie is een verzameling van concepten (termen) en relaties tussen die concepten. In een ontologie worden de relaties gebruikt om de concepten met verschillende manieren te benaderen, dit wordt granulatie genoemd. De ontologie voor de anatomie van het zebra vis embryo kent verschillende groepen van concepten en relaties om de anatomie structureel te organiseren. Iedere anatomische structuur is een concept

type die beschreven wordt door andere concept typen (spatie, tijd en functie). Deze ontologie kan beschouwd worden als een taal die rekening houdt met functionele en spatio-temporele karakters van de anatomische structuren. Door de verschillende concepten en relaties kan een anatomische structuur worden benaderd vanuit verschillende niveaus. De ontologie voor de anatomie van het zebraavis model organisme is georganiseerd in een database en wordt gebruikt op drie manieren; te weten (1) het exploreren van anatomische structuren en relaties (zie AnatomyOntology applet, hoofdstuk 2), (2) om beelden van de zebraavis embryo te kunnen annoteren en (3) die beelden doorzoeken.

In hoofdstuk 3, wordt de 3D digitale atlas van het zebraavis embryo beschreven. Deze atlas is een 3D referentiesysteem voor de anatomische ontwikkeling van het zebraavis embryo. Tevens, wordt de atlas gebruikt als mal voor experimentele projectie. De atlas bevat een aantal 3D modellen in verschillende stadia van ontwikkeling. Ieder digitaal model is het resultaat van 3D reconstructies vanuit 2D histologische coupes; ieder coupe wordt gerepresenteerd door een digitaal microscopisch beeld waarin anatomische structuren zijn geannoteerd. Er wordt gebruik gemaakt van een semantische en een grafische annotatie om anatomische domeinen aan te tekenen. De grafische annotatie wordt gerealiseerd door een expert in het veld. De expert gebruikt een speciaal software (TDR-3DBase) om de contouren van anatomische domeinen te specificeren en de semantische termen toe te kenen. De anatomische termen uit de ontologie van het zebraavis (hoofdstuk 2) worden gebruikt voor de semantische annotatie. Termen uit de ontologie geven aan atlas data een uniforme en een structurele annotatie. Deze structurele annotatie maakt het mogelijk om geannoteerde data toegankelijk te maken vanuit verschillende niveaus. De 3D atlas data, i.e. beelden en annotaties wordt opgeslagen in een database systeem. Een web-applicatie (AtlasBrowser applet) is ontwikkeld om de atlas database te doorzoeken. Concepten uit de ontologie worden gebruikt als zoektermen. Aan de hand van de zoektermen wordt een complete 3D embryo of onderdelen daaruit dynamisch samengesteld en gevisualiseerd.

Voor onderzoekers is een inzicht van genexpressie patronen belangrijk om de anatomische ontwikkeling te begrijpen. In deze context, een database is ontwikkeld voor

de opslag van patronen van genexpressie. 3D genexpressie patronen worden gerealiseerd door middel van (whole mount) *in situ* hybridisatie-experimenten die worden gevisualiseerd met behulp van een Confocale Laser Scanning Microscoop (CLSM). Op deze wijze worden 3D beelden verkregen. Deze database is een gereedschap voor onderzoekers om genexpressie patronen te kunnen analyseren en vergelijken. Daar toe is een “online” data submittie systeem ontwikkeld; hetzelfde kan worden gebruikt om deze data te doorzoeken en weer te geven. Bij de opslag wordt er gebruik gemaakt van de ontologie. Deze ontologie wordt gebruikt om spatio-temporele karakteristieken van genexpressie patronen te annoteren. Hierdoor wordt een uniforme en een structurele annotatie aan genexpressie data gerealiseerd. Deze vorm van annotatie maakt het mogelijk om genexpressie data te linken aan het 3D referentiesysteem (Atlas) en aan die van andere modelsystemen; als de ontologie bekend en beschikbaar is. Bij de data submittie zijn de metadata van de experimenten en data acquisitie geformaliseerd in een protocol. De ontologie in combinatie met dit protocol maakt de opslag en opvragen van data transparant voor de gebruikers. Het systeem voor patronen van genexpressie, i.e. GEMS wordt uitgebreid beschreven in hoofdstuk 4.

Data in de 3D atlas en het genexpressie database systeem zijn geannoteerd met termen uit de zebnavis ontologie. Deze ontologie maakt het dus mogelijk om data uit beide systemen te linken en op elkaar te projecteren. Daarnaast kan er direct worden *gelinkt* (verbonden) naar genomische data bestanden binnen het model en die van andere modellen. Om gegevens tussen de 3D atlas en genexpressie database te kunnen combineren is een systeem (query systeem) gerealiseerd dat gebruik maakt van het spatio-temporele karakter van de data. In dit systeem wordt 3D visualisatie gebruikt als visueel zoek interface om genexpressie te doorzoeken en te combineren. Een complete beschrijving van dit systeem is gegeven in hoofdstuk 5.

Naast het linken van onderzoek gegevens hebben we aandacht besteed aan het onderzoeken van verbanden binnen onze dataset; i.e. 3D patronen van genexpressie. Data-mining wordt toegepast om verborgen patronen in een dataset op te sporen voor om zo exploitatie en analyse maximaal te kunnen benutten. We hebben een aantal bekende data-mining algoritmen onderzocht en aangepast aan onze specifieke situatie in een case

studie waarmee we de principes van de analyse willen demonstreren. Een volledig beschrijving van de algoritmen en de resultaten zijn te vinden in hoofdstuk 6.

