



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Biological model representation and analysis

Cao, L.

Citation

Cao, L. (2014, November 20). *Biological model representation and analysis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/29754>

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/1887/29754>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29754> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Cao, Lu

Title: Biological model representation and analysis

Issue Date: 2014-11-20

Samenvatting

Bioinformatica is een interdisciplinair onderzoeksveld dat zich richt op het afleiden van kennis door computationele analyse van data verkregen experimenten uit de levenswetenschappen. Deze biologische data kunnen komen van een reeks van verschillende bronnen, zoals bijvoorbeeld genetische sequenties, statistische patient gegevens en wetenschappelijke literatuur. Het doel van het onderzoek dat wordt beschreven in dit proefschrift is om methoden te ontwikkelen voor de analyse van microscoopbeelden en het verkrijgen van, voor de biologie, bruikbare kennis uit deze analyses. Dit proefschrift richt zich in het bijzonder op de analyse van verschillen in phenotype binnen biologische experimenten zoals deze worden gevisualiseerd in zowel 2D als 3D beelden die zijn verkregen met verschillende microscopen. Onze resultaten beogen biologie te ondersteunen met het analyseren van pathways and het maken van betere representaties van biologische modellen voor het analyseren van phenotypes.

In Hoofdstuk 2 van dit proefschrift ligt de nadruk op het begrijpen van pathways voor de rol van de Epidermale Groei Factor Receptor (EGFR) in het proces van endocytose. Een model representatie is gemaakt waarmee een oplossing kan worden uitgewerkt voor de analyse van high-content cytomics screens waardoor nieuwe componenten kunnen worden gedentificeerd voor het ontwikkelen van therapie tegen kankercellen. Het meetsysteem kan automatisch de objecten (eiwitten) herkennen en deze karakteriseren in de verschillende ontwikkelingsfasen van EGFR endocytose.

In Hoofdstuk 3 wordt het onderzoek het meten van EGFR endocytose verder uitgewerkt. Teneinde de het identificeren van het phenotype verder te verbeteren hebben we een hierarchische classificatie strategy ontworpen en gecomplementeerd.

Daarenboven, hebben we z.g. wavelet textuur metingen gintroduceerd zodat we nog betere kenmerken hebben voor de classificatie in de model representatie van karakteristieke episodes. Deze twee toevoegingen leveren een significante verbetering aan het meetsysteem en kunnen worden gebruikt voor de ontdekking van regulatoire componenten in het proces van EGFR endocytose.

Voor geavanceerde representatie van modellen die worden verkregen uit 3D beelden introduceren we in Hoofdstuk 4 we een analytische evaluatie voor de reconstructie van een 3D oppervlak uit 3D puntenwolken. In onze studie maken we gebruik van drie vormen waarvan ook een pure analytische beschrijving beschikbaar is, i.e. de bol, de ellipsoïde en de ovoïde, waardoor een goede referentie waarde ten opzichte van onze meting beschikbaar is. We hebben deze drie vormen in dezelfde volumegrootte maar door toevoeging van verschillende ruis-niveaus, bestudeerd en daarbij geëvalueerd met verschillende kenmerkende maten zoals oppervlak, afstand tot oppervlak en curvatuur. De resultaten laten zien dat uit de verschillende methoden voor 3D reconstructie uit puntenwerken, de Poisson reconstructie methode het best presteert in termen van oppervlakte-integriteit en het gevoeligheid voor ruis. In Hoofdstuk 5 hebben we de conclusies uit Hoofdstuk 4 gebruikt om een systeem voor het representeren van 3D modellen en analyse uit 3D beelden verder uit te breiden. We hebben een strategie ontwikkeld om contouren te interpoleren om zo uit een 3D contour model een uniform gedistribueerde 3D puntenwolk te converteren. Op deze puntenwolk wordt vervolgens de 3D Poisson reconstructie methode toegepast om zo een accuraat 3D oppervlakte model te genereren. Onze representatie is getest met twee typische toepassingen in 3D modelleren; voor een studie in zebrafish ontwikkeling met de juiste vormbeschrijving hebben we kunnen verifiëren dat het systeem representatie optimalisatie en meting goed werkt.

In Hoofdstuk 6 maken we gebruik van complexere modellen om te onderzoeken of ook dergelijke modellen met ons systeem (uit hoofdstuk 4&5) succesvol kunnen worden geanalyseerd. De borstklier van de pas-geboren muis is een vertakte structuur en dit vereist een speciale aanpak voor analyse. We hebben daartoe gebruik gemaakt van de middellijn van deze 3D structuur om een goede representatie van de topologische informatie te kunnen verkrijgen. Kenmerken van de topologie worden gebruikt om 3D modellen van de borstklier te analyseren die in de ontwikkeling zijn blootgesteld aan verschillende potentieële endocriene

verstorings-stoffen. We laten zien dat we in staat zijn de verschillende condities te onderscheiden in onze metingen en het effect van de blootstelling te karakteriseren. Daarnaast hebben we het systeem van de vertakkende structuur gemodelleerd met een zg. L-systeem teneinde verder bevestiging te krijgen van de correcte karakterisering van de verschillende condities door ons meetsysteem.

In onze studies, hebben we de intentie gehad verschillende manieren te vinden om sets van beelden zowel 2D als 3D onder handen te kunnen nemen. Deze sets van beelden zijn relatief groot van omvang. De centrale vraag was daarin hoe betekenisvolle en cruciale informatie uit deze grote hoeveelheden data gehaald kunnen worden. We hebben gebruik gemaakt van een scala van wiskundige vormbeschrijvingen om de beelden te analyseren en diverse patroonherkenningstechnieken om patronen die we vermoeden in de data te categoriseren. Deze technieken hebben we gebruikt om dieper begrip in de biologie te kunnen ondersteunen, i.e. pathways en ontwikkeling. Ons werk draagt daarbij bij aan het onderzoeksveld van de bioinformatica, het heeft zijn nut reeds bewezen en zal dat blijven doen in de toekomst.

