



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Use of prior knowledge in biological systems modelling

Reshetova, P.V.

Publication date

2017

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Reshetova, P. V. (2017). *Use of prior knowledge in biological systems modelling*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Chapter 8

Samenvatting

Het gebruik van voorkennis om nieuwe experimenten te plannen of om resultaten te vergelijken met bekende details, is altijd al een cruciale stap geweest in wetenschappelijk onderzoek. De snelle ontwikkeling van “high-throughput” experimentele technieken en informatietechnologieën maken het mogelijk om het gebruik van voorkennis nog verder te laten groeien. Dit werk exploreert het gebruik van voorkennis als een basis voor het modelleren en analyseren van biologische systemen. We hebben laten zien (1) hoe voorkennis kan worden geïncorporeerd in de analyse van high-throughput data afkomstig van transcriptomics en metabolomics, en (2) hoe incomplete voorkennis kan worden gebruikt om modellen te bouwen van biologische systemen.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van methoden die voorkennis incorporeren en die worden gebruikt voor de analyse van transcriptomics en metabolomics high-throughput data. We hebben ons specifiek gefocust op methoden die voorkennis incorporeren om modelparameters te schatten; we hebben niet gekeken naar methoden die voorkennis gebruiken om eindresultaten van modellen of analyse te verifiëren of te valideren. We hebben de beschreven methoden op basis van het onderliggende mathematische model ingedeeld in drie groepen: explorerende methoden, gesuperviseerde methoden, en methoden voor de schatting van covariantie matrices.

Door relaties tussen variabelen die gemeten zijn met high-throughput technieken te definiëren op basis van *a priori* informatie, kunnen de beschreven methoden de oplossingsruimte reduceren en/of de analyse focussen op biologische relevante resultaten. Op deze manier kunnen deze methoden de analyse leiden naar de onderliggende biologie. Ondanks dit voordeel wordt voorkennis nog niet veel geïncorporeerd in data analyse methoden. We concluderen dat de definitie en acceptatie van een gemeenschappelijk raamwerk om deze klasse van methoden en hun resultaten te kunnen testen op dit moment ontbreekt maar wel hard nodig is. Zo'n test raamwerk kan ons helpen te begrijpen wanneer en hoe we optimaal gebruik kunnen maken van voorkennis in data-analyse methoden. Bovendien zou dit duidelijk moeten maken wanneer het gebruik van voorkennis niet geschikt of niet correct is voor het systeem dat wordt geanalyseerd.

In Hoofdstuk 3 hebben we gebruik gemaakt van incomplete en verdeelde kennis over de humane genistein eliminatie route om een Petri net model te bouwen. De verspreide kennis over en de complexiteit van alternatieve genistein eliminatie routes maken het moeilijk om een kwantitatief model te bouwen en te parameteriseren. Hierom hebben we gesuggereerd dat alleen het gebruik van de netwerkstructuur voldoende zou kunnen zijn om de dynamica van dit systeem te bestuderen. Door gebruik te maken van het Petri net model hebben we laten zien dat de veelgebruikte metabolietprofielen gemeten in aderlijk bloed niet voldoende zijn om het model uniek te parameteriseren. Verdere simulaties gebaseerd op dit model suggereren dat metabolietprofielen gemeten in dar-

mepitheelcellen het mogelijk zouden maken om de relatieve bijdragen van de parallelle eliminatieroutes met meer nauwkeurigheid in kaart te brengen, en om de concentratieprofielen van alle metabolieten in dit netwerk beter te kunnen reconstrueren. In het algemeen hebben we laten zien dat Petri net modellen gebaseerd op beperkte voor kennis kunnen worden gebruikt om netwerk eigenschappen in kaart te brengen en om te assisteren bij het opzetten van toekomstige experimenten om ontbrekende informatie aan te vullen.

In Hoofdstuk 4 presenteren we een ODE model dat kan helpen om de affiniteitsdistributie te bepalen van een populatie van B cellen die gemeten zijn met RNA repertoire sequensen tijdens een immuunrespons. Ondanks dat er veel bekend is over B-cel rijping zijn er veel details nog onduidelijk. In het bijzonder zijn nog veel details onbekend over de interactie tussen B cellen, T cellen, en de het antigen zodat een precies model nog niet kan worden geconstrueerd. Om dit gebrek aan kennis te omzeilen en om te voorkomen dat we een te complex model krijgen, hebben we voorgesteld om een algemene sigmoïde functie te gebruiken om competitie tussen B cellen te modelleren zonder de mechanistische details te implementeren. Ondanks deze simplificatie is het model succesvol gebleken in het genereren van waardevolle inzichten in de distributie van affiniteiten tijdens affiniteitsrijping. Het resultaat is intrigerend omdat we laten zien dat geëxpandeerde klonen, die gebruikt worden voor verdere analyse, niet *per se* de hoogste affiniteit hebben. We hopen dat dit resultaat in de toekomst experimenteel kan worden gevalideerd en een impact zal hebben op klinische strategieën voor de selectie en karakterisatie van B cellen.

In Hoofdstuk 5 hebben we gebruik gemaakt van het ODE model van affiniteitsrijping om de evolutie van B-cel "lineage trees" te exploreren en te visualiseren tijdens affiniteitsrijping. We hebben veranderingen in de parameters (zoals totaal aantal knopen, uitgaande graad van de knopen, en de boomlengte) van de lineage tree gevolgd tijdens de voortgang van de immuunrespons. Onze simulaties hebben laten zien dat de grootte van de lineage trees sterk varieerden terwijl het bereik van de uitgaande graden kleiner werd naarmate de affiniteitsrijping vorderde. Ons model maakte het ook mogelijk om B-cel affiniteitsrijping op een manier te onderzoeken die op dit moment nog niet mogelijk is met experimentele data. In het bijzonder maakte ons model het mogelijk om simultaan veranderingen in affiniteiten en sub-klonale abundantie (celaantallen) te volgen in de context van B-cel lineage trees. Dit liet zien dat affiniteitsrijping niet noodzakelijk een lineair proces is en dat hoge celaantallen van een sub-kloon niet de productie van hoge affiniteit of hoge abundante nakomelingen garandeert. In het algemeen draagt het werk in de Hoofdstukken 4 en 5 bij aan een verder begrip van B-cel affiniteitsrijping.