



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

**SCHOOL OF SCIENCE
DEPARTMENT OF INFORMATICS AND TELECOMMUNICATIONS**

**POSTGRADUATE PROGRAM
"INFORMATION TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND BIOLOGY"**

MASTER'S THESIS

**Inferring regulatory subnetworks through the analysis of
genome-wide expression profiles**

Panagiotis K. Chouvardas

Supervisor: **Artemis Hatzigeorgiou**, Professor, University of Thessaly

ATHENS

JULY 2014



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
"ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Εξαγωγή ρυθμιστικών υποδικτύων μέσω της ανάλυσης
πειραμάτων γονιδιακής έκφρασης**

Παναγιώτης Κ. Χουβαρδάς

Επιβλέπουσα: Άρτεμις Χατζηγεωργίου, Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2014

MASTER'S THESIS

Inferring regulatory subnetworks through the analysis of genome-wide expression profiles

Panagiotis K. Chouvardas

A.M.: PIV098

SUPERVISOR: **Artemis Hatzigeorgiou**, Professor, University of Thessaly

EXAMINATION COMMITTEE: **Artemis Hatzigeorgiou**, Professor, University of Thessaly
Evangelia Chrysina, Associate Professor, Orebro University
Christoforos Nikolaou, Assistant Professor, University of Crete

July 2014

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Εξαγωγή ρυθμιστικών υποδικτύων μέσω της ανάλυσης πειραμάτων γονιδιακής έκφρασης

Παναγιώτης Κ. Χουβαρδάς

A.M.: ΠΙΒ098

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: Άρτεμις Χατζηγεωργίου, Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: Άρτεμις Χατζηγεωργίου, Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Ευαγγελία Χρυσίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Orebro
Χριστόφορος Νικολάου, Επίκουρος Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ιούλιος 2014

ABSTRACT

Transcription factors (TFs) are a diverse family of proteins that function by binding onto DNA, often as part of multi-unit protein complexes. Once bound, they can promote or inhibit the binding of RNA polymerase, thus regulating the genes' expression rates. In this way, TF control a multitude of constitutive, cell-specific, developmental, proliferative or homeostatic processes in the cells of all known organisms. Due to their central role in gene regulation a considerable number of human diseases have been associated with TF function, including metabolic, autoimmune disorders and cancer. Despite the progress over the last years, towards the identification of TFs' gene targets, either with experimental or *in silico* approaches, we are still far from reconstructing the hierarchy of transcriptional regulators from genome-wide data. In this work we are trying to overcome the existing limitations for the reconstruction and study of regulatory networks of TF-interaction and their subsequent use in enriching our understanding of key biological processes. Furthermore we are combining our approach with state of the art functional enrichment analyses in order to create a tool that will prioritize transcriptional and functional characteristics of a genome-wide expression experiment.

SUBJECT AREA: Bioinformatics

KEYWORDS: Transcription factors, regulatory networks, functional analysis, genome-wide expression analysis

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μεταγραφικοί παράγοντες είναι μία ποικιλόμορφη οικογένεια πρωτεϊνών, οι οποίες λειτουργούν προσδεδεμένες στο DNA, συχνά ως μέρη πολυπρωτεϊνικών συμπλόκων. Αφού προσδεθούν μπορούν είτε να επάγουν είτε να καταστείλουν την πρόσδεση της RNA πολυμεράσης, και ως εκ τούτου να ρυθμίσουν το βαθμό έκφρασης των γονιδίων. Με αυτόν τον τρόπο οι μεταγραφικοί παράγοντες ελέγχουν ένα πλήθος κυτταρικών, αναπτυξιακών, πολλαπλασιαστικών ή ομοιοστατικών διαδικασιών στα κύτταρα όλων των γνωστών οργανισμών. Εξαιτίας του κεντρικού τους ρόλου στην γονιδιακή ρύθμιση, ένας σημαντικός αριθμός ασθενειών έχει σχετιστεί με τη λειτουργία τους. Παρά τη πρόοδο προς την ταυτοποίηση των γονιδίων-στόχων των μεταγραφικών παραγόντων τα τελευταία χρόνια, είτε με πειραματικές είτε με υπολογιστικές μεθόδους, το ερώτημα της ανασύστασης της ιεραρχίας αλληλεπιδράσεων παραγόντων γονιδιακής ρύθμισης από πειραματικά δεδομένα γονιδιακής έκφρασης παραμένει ανοιχτό. Στη συγκεκριμένη εργασία θα προσπαθήσουμε να εξάγουμε ρυθμιστικά υπο-δίκτυα μεταγραφικών παραγόντων-γονιδίων στόχων χρησιμοποιώντας α) πρότερη γνώση από τη βιβλιογραφία και β) δεδομένα γονιδιακής έκφρασης σε γονιδιωματική κλίμακα. Η αξιολόγηση των εξαχθέντων δικτύων θα γίνει στο πλαίσιο της καλύτερης κατανόησης βασικών βιολογικών διεργασιών. Επιπλέον πρόκειται να συνδυάσουμε την προσέγγισή μας με τις ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους εύρεσης εμπλουτισμένων λειτουργιών με σκοπό τη δημιουργία ενός εργαλείου που θα μπορεί να εξάγει τις σημαντικότερες μεταγραφικές και λειτουργικές ιδιότητες ενός πειράματος γονιδιακής έκφρασης.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Βιοπληροφορική

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: μεταγραφικοί παράγοντες, γονιδιακή ρύθμιση, ανάλυση πειράματος γονιδιακής έκφρασης