



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θωμάς Βουρονίκος

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ανάλυση στόχων mRNA με το πρόγραμμα  
microT και την βάση δεδομένων Tarbase  
Target analysis of mRNA using microT and the  
Tarbase database



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ & ΚΕΝΤΡΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ  
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»**

Αριθ. Εισ.: 13204/1  
Ημερ. Εισ.: 05-06-2015  
Δωρεά: Συγγραφέας  
Ταξιθετικός Κωδικός: ΠΤ – ΗΜΜΥ  
2014  
ΒΟΥ

# Επιβλέποντες καθηγητές

Χατζηγεωργίου Άρτεμις,  
καθηγήτρια

Μούντανος Ιωάννης,  
αναπληρωτής καθηγητής



## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Εισαγωγή.....	7
Κεφάλαιο 1:το πρόγραμμα microT web server v5.0 .....	9
Κεφάλαιο 2:η βάση δεδομένων TarBase 6.0 .....	23
Κεφάλαιο 3:tutorial σε ηλεκτρονική μορφή.....	33
Επίλογος-συμπεράσματα.....	43
Βιβλιογραφία.....	44



## Περίληψη:

Στα πλαίσια αυτής της εργασίας παρουσιάζεται και εξηγείται ο τρόπος που τα δύο αυτά προγράμματα πετυχαίνουν τους στόχους για τους οποίους δημιουργήθηκαν , τα χαρακτηριστικά τους και οι δυνατότητες τους αλλά και δύο σύντομα ηλεκτρονικά tutorials με slides σε javafx. Συγκεκριμένα θα παρουσιαστούν και θα αναλυθούν όλες οι λειτουργίες των δύο αυτών εργαλείων βιοπληροφορικής, τα τεχνικά χαρακτηριστικά τους, τα αριθμητικά δεδομένα σε σχέση με τις επιδόσεις τους, σε γενικές γραμμές αλγοριθμικά το πώς πετυχαίνουν την λειτουργικότητά τους και όλες οι δυνατότητες που έχει ο κάθε χρήστης. Θα παρουσιαστεί επίσης και ένα πρόγραμμα που θα λειτουργεί ως tutorial για το τι μπορεί να κάνει ο κάθε χρήστης των δύο αυτών εργαλείων. Το πρόγραμμα αυτό (από ένα πρόγραμμα για το κάθε εργαλείο microT και TarBase αντίστοιχα) είναι γραμμένο σε Javafx και παρουσιάζει τα features του κάθε εργαλείου με screenshots συνοδευόμενα από σύντομα σχόλια που εξηγούν πολύ σύντομα και περιεκτικά την λειτουργικότητα του κάθε χαρακτηριστικού του microT web server 5.0 και της TarBase 6.0 αντίστοιχα. Και τα δύο εργαλεία χρησιμοποιούν το framework των DIANA tools και μπορούν να βρεθούν στην σελίδα:

<http://diana.imis.athena-innovation.gr/DianaTools/index.php?r=site/page&view=software>

## Εισαγωγή

Γενικά για το miRNA: Το miRNA (microRNA) είναι ένας μη- πρωτεϊνικός ενδογενής ελικοειδής γενετικός κώδικας. Ανακαλύφθηκε το 1993 σε μία μελέτη που σχετιζόταν με το γονίδιο lin-4. Είναι μία ακολουθία από 21 έως 25 νουκλεοτίδια (περίπου 22) και βρίσκεται σε φυτά, ζώα, ιούς κτλ.

Έχει την δυνατότητα να ρυθμίζει την έκφραση και άρα τις λειτουργίες ορισμένων γονιδίων. Ως εκ τούτου σχετίζεται με διάφορες ασθένειες. Τα miRNAs έχουν πολύ χαμηλό ρυθμό εξέλιξης και έτσι είναι περισσότερο δυνατή η μελέτη τους. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων που προκαλούν τα miRNAs έχουν συσχετισθεί με αρκετές ασθένειες που προκαλούνται.

Συγκεκριμένα τα miRNA γονίδια αντί να κωδικοποιούν κάποια πρωτεΐνη παράγουν μικρά μόρια μεγέθους περίπου 22 νουκλεοτιδίων. Τα μόρια αυτά αλληλεπιδρούν με το mRNA και συγκεκριμένα βρίσκουν στόχους στις 3' UTR και CDS περιοχές άλλων γονιδίων και αλληλεπιδρούν. Αποτέλεσμα αυτής της πρόσδεσης είναι η καταστολή της πρωτεϊνικής έκφρασης του γονιδίου στόχου μέσω αναστολής της μετάφρασης ή μέσω της υποβάθμισης του mRNA.

Η ανάγκη μελέτης του miRNA δεν έχει μόνο ακαδημαϊκό χαρακτήρα αλλά πρακτικό. Η αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων προκαλούν ασθένειες, με κάποιες από αυτές να είναι θανατηφόρες ( π.χ. καρκίνος) και η «επανάσταση του miRNA» γεννάει σοβαρές ελπίδες για θεραπείες σε αρκετές από αυτές τις ασθένειες.

Ενδεικτικά αναφέρονται ορισμένες από τις ασθένειες που έχουν ήδη συσχετισθεί με τις μεταλλάξεις που προκαλούνται από το miRNA : καρκίνος, καρδιαγγειακές παθήσεις, σχιζοφρένεια, διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, σύνδρομο Tourette, πολυκυταιμία, διαβήτης, χρόνια ηπατίτιδα, AIDS, παχυσαρκία από γενετικούς παράγοντες. Αυτές οι ασθένειες είναι οι αιτίες του μεγαλύτερου μέρος των θανάτων



παγκοσμίως και η μελέτη τους μπορεί να βοηθηθεί αρκετά με την συσχέτισή τους με τις αλληλεπιδράσεις miRNA γονιδίων.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλη δραστηριότητα και πρόοδος στον τομέα βιολογίας και της μελέτης του miRNA και των γονιδίων συγκεκριμένα. Ο αριθμός των σχετικών επιστημονικών δημοσιεύσεων αυξάνεται με ρυθμό μεγαλύτερο του γραμμικού. Η ανάπτυξη λοιπόν αντίστοιχων εργαλείων βιοπληροφορικής πρόβλεψης των αλληλεπιδράσεων μεταξύ miRNA και γονιδίων, αλλά και βάσεων δεδομένων που θα συγκεντρώνουν με έγκυρο τρόπο όλες τις πειραματικά επιβεβαιωμένες αλληλεπιδράσεις, που διαρκώς αυξάνονται, είναι μια αναγκαιότητα. Αυτό ακριβώς κάνουν και τα δύο προγράμματα microT-CDS όπου προβλέπει την ύπαρξη ή όχι ενός miRNA target η/και ενός γονιδίου και την αλληλεπίδρασή τους καθώς και η TarBase 6.0 όπου δίνει την δυνατότητα αποθήκευσης ανάκλησης όλων των αποτελεσμάτων που υπάρχουν παρέχοντας ταυτόχρονα πλήθος, σχετιζόμενων με την κάθε αναζήτηση, πληροφοριών.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί πως δεν χρειάζεται κανείς να έχει δημιουργήσει account στο DIANA tools για να χρησιμοποιήσει τις εφαρμογές τους.

# Κεφάλαιο 1:το πρόγραμμα microT

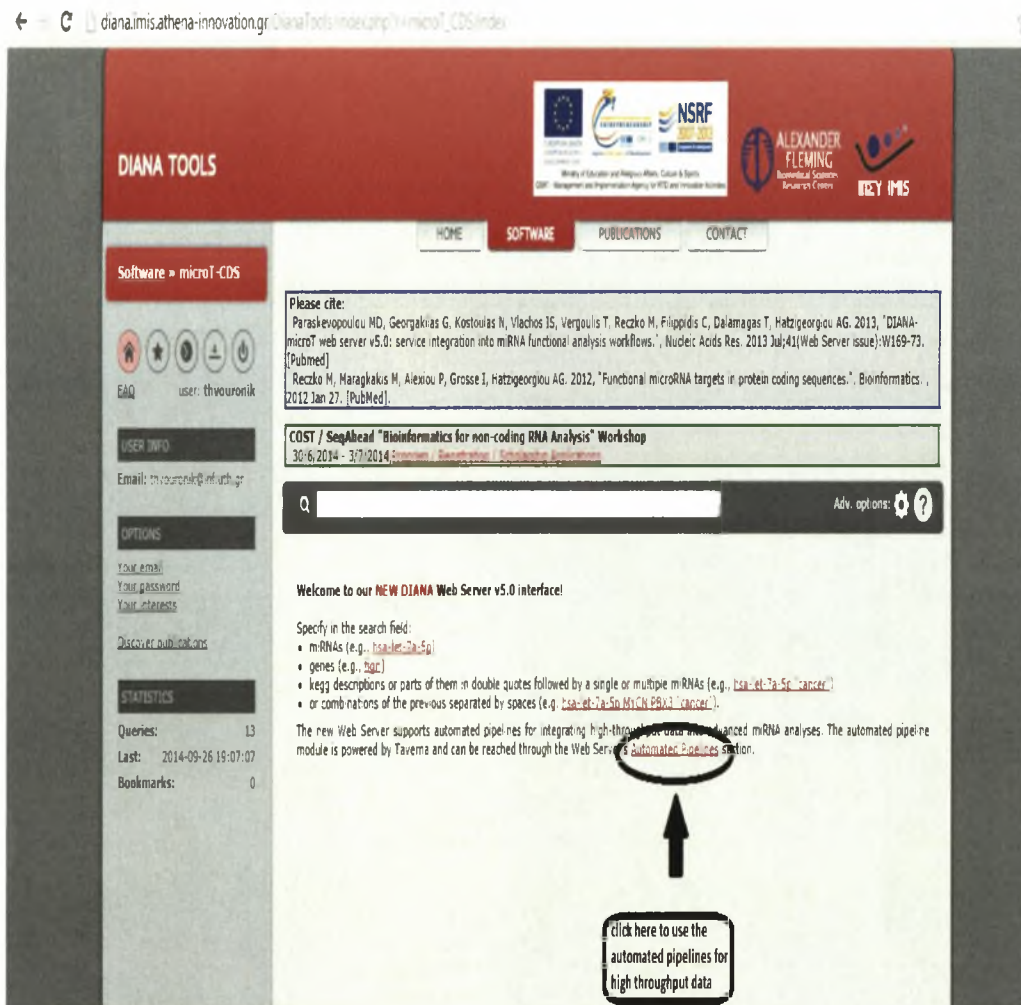
## web server v5.0

Το εργαλείο microT-CDS web server v5.0 είναι ένα εργαλείο των DIANA tools που ως βασικό στόχο έχει την επιτυχή πρόβλεψη miRNA targets και γονιδίων καθώς και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Ο microT web server v5.0 είναι ένα νέο αναβαθμισμένο, σε σύγκριση με την προηγούμενη έκδοσή του, εργαλείο πρόβλεψης miRNA target και γονιδίων, εμπλουτισμένο με τον αλγόριθμο microT-CDS. Η χρήση αλγορίθμων προσομοίωσης όπως ο microT-CDS είναι απαραίτητη καθώς ακόμη σήμερα δεν έχουν πλήρως αναλυθεί και αποκρυπτογραφηθεί όλες οι αλληλεπιδράσεις των γονιδίων και των miRNAs.

Καθώς έχει αποδεχθεί από έρευνες πως το miRNA ελέγχει την έκφραση των γονιδίων τόσο στην περιοχή 3' UTR (untranslated region) όσο και στην περιοχή CDS (coding sequences) γίνεται ακόμη πιο αναγκαία η χρήση του συγκεκριμένου αλγορίθμου που καταφέρνει να αναγνωρίσει τον έλεγχο του miRNA στην έκφραση των γονιδίων και στις δύο περιοχές. Ο server με την επιλογή του συγκεκριμένου αλγορίθμου ως βασικό του αλγόριθμο είναι αυτή τη στιγμή η μόνη online διαθέσιμη πηγή για εντοπισμό αλληλεπιδράσεων γονιδίων και miRNA και στις δύο αυτές περιοχές.

Ο server αναγνωρίζει πλέον το νέο format ονοματοδοσίας των miRNA targets που εισήγαγε η miRBase (v18) (δηλαδή με 3p ή 5p στην κατάληξη του miRNA ονόματος) αλλά ταυτόχρονα είναι συμβατός και με τον παλιό τρόπο ονοματοδοσίας. Ο νέος server μπορεί να προβλέψει αλληλεπιδράσεις μεταξύ περισσότερων από 3800 miRNAs και σχεδόν 65000 γονιδίων από διάφορα είδη (homo sapiens, C.elegans κλπ ).

Η μέθοδος high throughput data είναι η πλέον διαδεδομένη στην έρευνα της βιολογίας γενικά, και έτσι ο microT web server v5.0 την υποστηρίζει. Η επιλογή για την χρήση των pipelines αυτών φαίνεται στην αρχική σελίδα του microT web server, όπως φαίνεται και στην εικόνα 1 πιο κάτω.



Εικόνα 1.

Όπου αφού το επιλέξουμε ο browser μας μεταφέρει στην σελίδα των automated pipelines, όπως φαίνεται και στην εικόνα 2. Μια επιλογή που συνιστάται ειδικά για εξειδικευμένους χρήστες αφού αυτή η επιλογή για ανάλυση του miRNA και των γονιδίων είναι στην

πραγματικότητα η επιλογή που εκμεταλλεύεται πλήρως τις δυνατότητες του server.

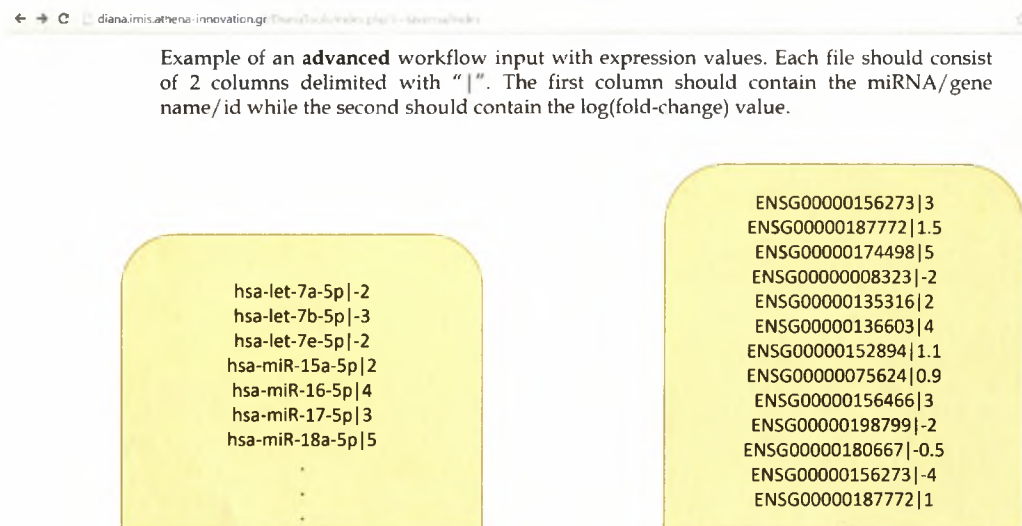


Εικόνα 2.

Στη σελίδα των automated pipelines παρέχονται αρκετές διευκρινήσεις για το πώς να τους χρησιμοποιήσει κανείς και το πώς να κάνει upload αρχεία με τις τιμές εισόδου σε έτοιμα workflows που παρέχονται. Δίνει τέσσερα έτοιμα workflows ως παραδείγματα και τα αναλύει.

Σε αυτά τα τέσσερα workflows το πρώτο αφορά για πειραματικά αποδεδειγμένα miRNA targets και γονίδια (από την TarBase 6.0). Το δεύτερο για miRNAs και γονίδια που προβλέπονται (από τον microT-CDS αλγόριθμο). Το τρίτο για χρήση των βέλτιστων επιλογών από πλευράς του αλγορίθμου όπου ο microT-CDS επαναλαμβάνεται για διαφορετικές τιμές κατωφλίου με σκοπό την βέλτιστη δυνατή ανάλυση. Το τέταρτο παράδειγμα workflow είναι για personalized μεθόδους ανάλυσης είτε προβλεπόμενων miRNAs (μέσω του microT-CDS) είτε επιβεβαιωμένων miRNA targets μέσω της (TarBase 6.0).

Υπάρχουν και οι επιλογές για simple ή advanced input example όπου δείχνουν παραδείγματα για το πώς πρέπει να είναι οι φάκελοι με τα miRNA target ή genes που θα χρησιμοποιήσει ο χρήστης μαζί με τα ready-to-use workflows που παρέχονται. Ένα τέτοιο παράδειγμα φαίνεται στην εικόνα 3 για advanced input.



Example of an **advanced** workflow input with expression values. Each file should consist of 2 columns delimited with "|". The first column should contain the miRNA/gene name/id while the second should contain the log(fold-change) value.

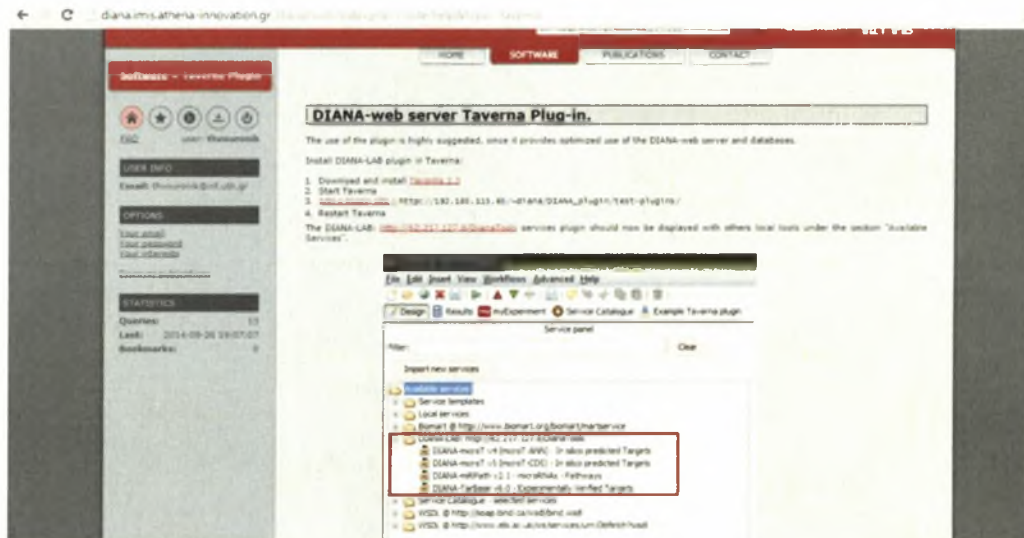
```
hsa-let-7a-5p|-2
hsa-let-7b-5p|-3
hsa-let-7e-5p|-2
hsa-miR-15a-5p|2
hsa-miR-16-5p|4
hsa-miR-17-5p|3
hsa-miR-18a-5p|5
.
.
.
ENSG00000156273|3
ENSG00000187772|1.5
ENSG00000174498|5
ENSG00000008323|-2
ENSG00000135316|2
ENSG00000136603|4
ENSG00000152894|1.1
ENSG00000075624|0.9
ENSG00000156466|3
ENSG00000198799|-2
ENSG00000180667|-0.5
ENSG00000156273|-4
ENSG00000187772|1
```

Εικόνα 3

Στην σελίδα των automated pipelines υπάρχει το κουμπί με το “?” που λέγεται “tavern help” και το οποίο παρουσιάζει ένα manual που απευθύνεται σε εξειδικευμένους χρήστες που θέλουν να δημιουργήσουν τα δικά τους workflows ή να εμπλουτίσουν και να κάνουν customize τα ready-to-use workflows που παρέχονται από τα



DIANA tools όπως φαίνεται στις εικόνες 4 και 5. Το Taverna plugin είναι ένα downloadable software που βρίσκεται στην αρχική σελίδα των DIANA tools. Επιτρέπει στον χρήστη την απευθείας πρόσβαση στον αλγόριθμο πρόβλεψης microT-CDS και του δίνει τη δυνατότητα να κάνει σύνθετες αναλύσεις πολλών βημάτων είτε δικών του pipelines είτε αυτών που παρέχονται. Ταυτόχρονα του εξηγείται και πως δουλεύει αλγοριθμικά ο server το Taverna plugin σε συνεργασία με την TarBase 6.0 ώστε να έχει τον πλήρη έλεγχο και επίγνωση στο τι εισόδους προς επεξεργασία δίνει, αλλά και πως παράγονται τα αποτελέσματα που παίρνει.



Εικόνα 4.

### Description of the Taverna Plugin available Services

**DIANA-microT-ANN (v4) service**  
 By using DIANA-Taverna Plugin, the user can directly access the web server and identify microRNAs (miRNAs) predicted to target selected genes OR find gene targets of selected miRNAs. The input/output ports of the DIANA-microT-ANN (v4) service are described below:

Gene_List	miRNA_List	threshold	
DIANA-microT_v4 (microT-ANN)			
Interactions	Participating Genes	Participating miRNAs	report

The user has to specify the input ports of the DIANA-microT\_v4 (microT-ANN) service in the Taverna plugin:

- Gene\_List:** DIANA-microT\_v4 can be queried using a gene name/identifier, or with a list of gene names/identifiers (gene names OR Ensembl 69 gene ids separated by a carriage return / newline character). Example value: FBgn0086758.
- miRNA\_List:** DIANA-microT\_v4 can be queried with a miRNA name/identifier, or with a list of miRNA names/identifiers (miRNA names OR MIMAT ids are separated by a carriage return / newline character). Example value: dme-let-7-5p.
- threshold:** A predict on score cut off value for presented predictions, ranging from 0.3 to 1. If no threshold is defined by the user, prediction results are provided for a default value of 0.7.

The output ports (provided results) of the DIANA-microT\_v4 (microT-ANN) service in the Taverna plugin are presented below:

- Interactions:** Predicted microRNA-gene interactions
- Participating Genes:** Ensembl v69 gene ids of the targets present in the predicted interactions.
- Participating miRNAs:** mature miRNA names (miRBase v18) of the miRNAs taking part in the predicted interactions.
- report:** General information about the provided results

**DIANA-microT-CDS (v5) Service**  
 DIANA-microT-CDS service follows the exact same syntax as DIANA-microT v4, presenting the same input/output ports as shown below.

Gene_List	miRNA_List	threshold	
DIANA-microT_v5 (microT-CDS)			
Interactions	Participating Genes	Participating miRNAs	report

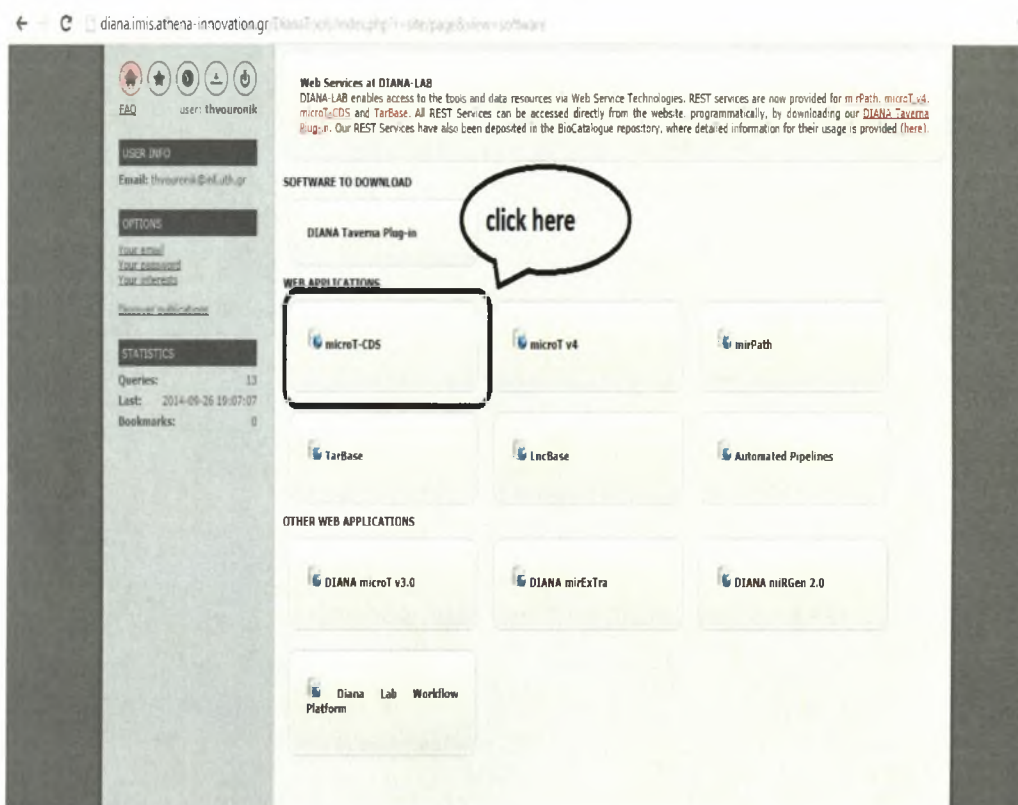
**DIANA-TarBase v2.0 Service**  
 This is a service to query directly DIANA-TarBase v6.0 the largest available database indexing manually curated experimentally validated miRNA-gene interactions. The user can query using a gene name / ENSEMBL gene ID (preferred) OR miRNA name (miRBase 18+ nomenclature) / MIMAT ID.  
 The input/output ports of the DIANA-TarBase v6.0 service are described below:

Gene_List	miRNA_List
-----------	------------

Εικόνα 5.

Ακολουθώντας ένα απλό τρέξιμο από το interface με ένα παράδειγμα miRNA βλέπουμε όλες τις δυνατότητες και τα όλα τα χαρακτηριστικά του web server και πέρα από τους automated pipelines που είναι αρκετά πιο εύκολο στη χρήση ακόμα και από χρήστες που δεν έχουν σχέση με τη βιολογία και το mRNA.

Αρχικά πηγαίνουμε στην σελίδα των DIANA tools και επιλέγουμε το συγκεκριμένο interface του web server όπως φαίνεται στην εικόνα 6.



Εικόνα 6.

Μετά εμφανίζεται η το interface του microT web server v5.0 όπου ζητά από τον χρήστη να εισάγει ένα έγκυρο όρισμα για αναζήτηση και επεξεργασία. Πολύ χρήσιμα παραδείγματα για το format του ορίσματος δίνονται ακριβώς κάτω από την μπάρα εισαγωγής του ορίσματος όπως φαίνεται στην εικόνα 7. Επιλέγουμε το «hsa-let-7a-5p» από τις προτάσεις για ένα τρέξιμο ώστε να δούμε όλα τα features του web server.





Εικόνα 7.

Το «hsa-let-7a-5p» είναι μία επιστημονική ονομασία ενός miRNA που βρίσκεται στον homo sapiens συγκεκριμένα. Όπως είναι αναμενόμενο παρουσιάζονται αποτελέσματα από γονίδια που η έκφρασή τους επηρεάζεται από το συγκεκριμένο miRNA και μάλιστα παρουσιάζονται με το Ensembl gene ID.

Παρουσιάζονται συνολικά 987 αποτελέσματα από σχετιζόμενα γονίδια καθώς και το prediction score του αλγορίθμου. Το default κατώφλι για το prediction score είναι στο 0.7 και εάν το αλλάξουμε και το βάλουμε π.χ. στο 0 τότε παρουσιάζονται περισσότερα αποτελέσματα. Αυτό αλλάζει με το κουμπί «advanced options» όπως φαίνεται στην εικόνα 8. Και εάν εφαρμόσουμε για παράδειγμα φίλτρο 0 ως κατώφλι (δηλαδή κατώτερο όριο) για prediction score παρουσιάζονται 4009 αποτελέσματα.

← → diana.imis.athena-innovation.gr/DianaTools/index.php?m=mirotl\_CDS&results&keywords=hsa-let-7a-5p&genes=&mirnas=hsa-let-7a-5p%20&descr=&threshold=0.7&pa

HOME SOFTWARE PUBLICATIONS CONTACT

Software » Micro-CDS

FAQ user: thvournik

USER INFO  
Email: thvournik@inf.uth.gr

OPTIONS  
Your email  
Your password  
Your interests  
Discover publications

STATISTICS  
Queries: 20  
Last: 2014-09-28 16:59:24  
Bookmarks: 0

Q hsa-let-7a-5p Adv. options: ?

Advanced options:  
Threshold: 0.7  
Apply Filter!

Results: 907 targets for miRNAs hsa-let-7a-5p. Threshold is set to 0.7.

Page 1

	Ensembl Gene Id	miRNA name	miTG score	Also Predicted
1	ENSG00000156273 (BACH1)	hsa-let-7a-5p	1.000	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2	ENSG00000187772 (LIN28B)	hsa-let-7a-5p	1.000	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3	ENSG00000174498 (IGDCC3)	hsa-let-7a-5p	1.000	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4	ENSG00000008323 (PLEKHG6)	hsa-let-7a-5p	1.000	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5	ENSG00000135316 (SYNCRIP)	hsa-let-7a-5p	1.000	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6	ENSG00000136603 (SKIL)	hsa-let-7a-5p	1.000	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7	ENSG00000152894 (PTPRK)	hsa-let-7a-5p	1.000	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8	ENSG00000075624 (ACTB)	hsa-let-7a-5p	1.000	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9	ENSG00000156466 (GDF6)	hsa-let-7a-5p	1.000	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Εικόνα 8.

Σε κάθε αποτέλεσμα δίνεται πλήθος συνοδευτικών πληροφοριών όπως το εάν είναι και πειραματικά επιβεβαιωμένο το αποτέλεσμα και το αν προβλέφθηκε από άλλα αναγνωρισμένα εργαλεία όπως το Miranda και το TargetScan. Αυτή η πληροφορία δίνεται στα τρία κουτάκια δίπλα από κάθε αποτέλεσμα και ισχύει με το αν είναι χρωματισμένο η όχι το αντίστοιχο κουτάκι. Φαίνεται χαρακτηριστικά στην εικόνα 9.

← C diana.imis.athena-innovation.gr/dianaTools/index.php?i=miroT\_CDS\_results&keywords=hsa-let-7a-5p&genes=8&miras=hsa-let-7a-5p&30&desc=8&threshold=3.7

11	ENSG00000180667 (VDD1)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
12	ENSG00000182263 (FIGH)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
13	ENSG00000159217 (IGFBP1)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
14	ENSG00000114302 (PRKAR2A)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
15	ENSG00000121058 (COIL)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
16	ENSG00000110880 (CAPRN2)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
17	ENSG00000166450 (PRTG)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
18	ENSG00000130950 (SLC35D2)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
19	ENSG00000236669 (ARHGFB3) (ARHGFB3)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
20	ENSG00000120094 (HOMER1)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
21	ENSG00000214575 (CPEB1)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
22	ENSG00000102908 (NFAT5)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
23	ENSG00000011586 (MAP4K3)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
24	ENSG00000258529 (RP11-108C10.8)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
25	ENSG00000179361 (ARID3B)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
26	ENSG00000148200 (NR6A1)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
27	ENSG00000008756 (ARHGAP28) (ARHGAP28)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
28	ENSG00000214376 (VSTM5)	hsa-let-7a-5p	1.000		▼
29	ENSG00000220657 (TRIM71)	hsa-let-7a-5p	1.000		▲

Gene details ⓘ  
miRNA details ⓘ  
PubMed links: miRVA | gene | 3222  
UCSC graphic ⓘ

Εικόνα 9.

Εάν κάνει κάποιος click πάνω σε ένα πράσινο αναμμένο κουτάκι (δηλαδή ενός αποτελέσματος που είναι πειραματικά επιβεβαιωμένο) ο browser μεταφέρει τον χρήστη στην σελίδα της TarBase 6.0 όπου του δείχνει τις μεθόδους που επιβεβαιώθηκε πειραματικά το συγκεκριμένο αποτέλεσμα μαζί με όλες τις πληροφορίες που γενικά δίνει η TarBase 6.0. Ένα ενδιαφέρον γνώρισμα αυτής της περίπτωσης είναι πως αφού μεταφερθεί ο χρήστης στην TarBase το prediction score που φαίνεται στο αποτέλεσμα εκεί είναι ένα ενεργό link που επιστέφει τον browser του χρήστη πίσω στον microT web server 5.0. ενδεικτικά φαίνεται στην εικόνα 10.



The screenshot shows the DianaTools TarBase interface. At the top, there are logos for the European Union, NSRF, and Alexander Fleming Biomedical Sciences Research Centre. The main navigation bar includes 'HOME', 'SOFTWARE', 'PUBLICATIONS', and 'CONTACT'. The left sidebar contains sections for 'Software » TarBase', 'FAQ', 'USER INFO', 'OPTIONS', and 'STATISTICS'. The main content area displays search results for 'hsa-let-7a-5p ENSG00000206557'. A table shows the following data:

	Gene name	miRNA name	Methods	Pred. score
1	TRIM71 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	1.000

Two callout boxes are present: one pointing to the 'Pred. score' column with the text 'active link to microT web server to see how is predicted this result', and another pointing to the 'Methods' column with the text 'different methods of experimentally verification'.

Εικόνα 10.

Σε κάθε ένα από τα αποτελέσματα εμφανίζονται αρκετές πληροφορίες σχετικές με αυτό το αποτέλεσμα όπως οι miRNA details και gene details. Στις λεπτομέρειες για το γονίδιο εμφανίζονται πληροφορίες όπως το external gene ID που είναι ένα ενεργό link για την Ensembl για περισσότερη έρευνα σχετικά με αυτό το γονίδιο ο αριθμός των χρωμοσωμάτων και άλλα. Στην επιλογή miRNA details εμφανίζονται όλες οι ασθένειες που σχετίζονται με το συγκεκριμένο miRNA και κάθε όνομα ασθένειας είναι ένα ενεργό link για το PubMed για περισσότερες



Παρουσιάζονται επίσης στα αποτελέσματα ειδικά links για το PubMed για περισσότερη έρευνα είτε πάνω στο miRNA είτε πάνω στο γονίδιο είτε στον συνδυασμό τους (στην αλληλεπίδρασή τους).

Σε κάθε περιοχή πρόβλεψης δίνονται πληροφορίες όπως τοπικά score πρόβλεψης μικρές γραφικές αναπαραστάσεις του binding area, τα conserved είδη όπως φαίνεται στην εικόνα 12.

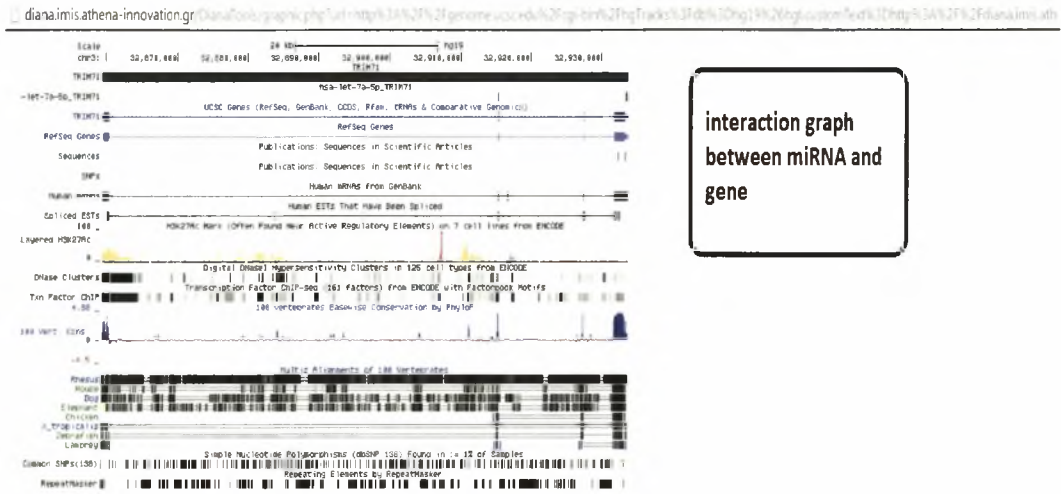
The screenshot displays a web-based interface for miRNA binding site analysis. At the top, there is a table with columns for ID, Gene ID, Gene Name, Species, and Score. Below this, there are sections for 'Gene details', 'miRNA details', and 'pubMed links'. The main section is 'UCSC graphic', which shows binding site predictions for three regions: UTR3 (150-170), UTR3 (230-250), and CDS (914-942). Each region is detailed with its binding type, transcript position, score, and conservation score. The binding area is visualized with sequence alignments and dot plots for the miRNA and target mRNA. The miRNA sequence is shown as 3'-AA...CUAAAGUC-3' and the target mRNA sequence is shown as GUACAC UAG...CUACCUCA.

Εικόνα 12.

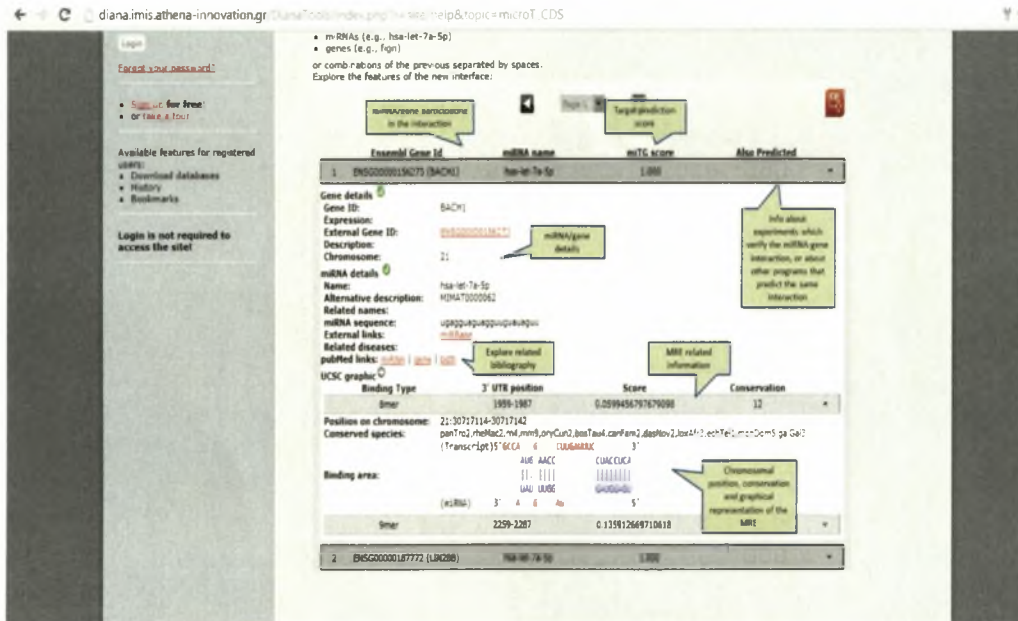
Μια άλλη δυνατότητα είναι το UCSC graphic όπου δείχνει το γράφημα της αλληλεπίδρασης του miRNA με το γονίδιο. Ανοίγει σε νέο browser και φαίνεται στην εικόνα 13.

Τέλος υπάρχει ένα κουμπί με το σήμα «?» το microT-CDS help το οποίο δίνει πολύ χρήσιμες πληροφορίες για την ερμηνεία του κάθε αποτελέσματος. Φαίνεται στην εικόνα 14.





Εικόνα 13.



Εικόνα 14.

## Κεφάλαιο 2:η βάση δεδομένων

### TarBase 6.0

Η βάση δεδομένων TarBase 6.0 είναι ένα εργαλείο των DIANA tools που βασικός σκοπός της είναι να συγκεντρώσει όλα τα αποτελέσματα από miRNA targets και των γονιδίων που σχετίζονται με αυτά και είναι πειραματικά επιβεβαιωμένα. Δηλαδή των γονιδίων που η έκφρασή τους επηρεάζεται από το miRNA. Αυτά τα αποτελέσματα είτε προέρχονται από προσομοιώσεις σε υπολογιστές με υπολογιστικούς αλγόριθμους, είτε είναι πειραματικά επιβεβαιωμένα. Σε κάθε περίπτωση συλλέγει τα αποτελέσματα αυτά και τα παρουσιάζει στον χρήστη της βάσης δεδομένων με τρόπο όσο γίνεται πιο απλό και κατανοητό αλλά ταυτόχρονα δίνοντας όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για τα αποτελέσματα αυτά τόσο για την προέλευση τους όσο και για τις ιδιότητες τους. Οι πρώτες αντίστοιχες βάσεις δεδομένων δημιουργήθηκαν για να βοηθήσουν στην πρόβλεψη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ γονιδίων και miRNAs αλλά σήμερα είναι απαραίτητες λόγω του τεράστιου αριθμού των πειραματικών επιβεβαιώσεων των αλληλεπιδράσεων miRNA και γονιδίων και της πολύ αυξητικής τάσης νέων δημοσιεύσεων σχετικά με αυτά. Η πειραματική επιβεβαίωση με τη σειρά της είναι απαραίτητη καθώς ακόμη και σήμερα οι πιο αποτελεσματικοί υπολογιστικοί αλγόριθμοι που υπάρχουν για την πρόβλεψη αλληλεπίδρασης γονιδίων και miRNA έχουν σχετικά χαμηλές επιδόσεις. Συγκεκριμένα 50% ακρίβεια και 12% ευαισθησία κατά προσέγγιση.

Ονομαστικά αναφέρουμε άλλες διαθέσιμες βάσεις δεδομένων που υπάρχουν αυτή τη στιγμή είναι οι: miR2Disease, MirnaMAP, MiRecords, miRWalk, StarBase, miRSeI, miRTarBase καθώς και η προηγούμενη έκδοση της TarBase 6.0 η TarBase5.0.

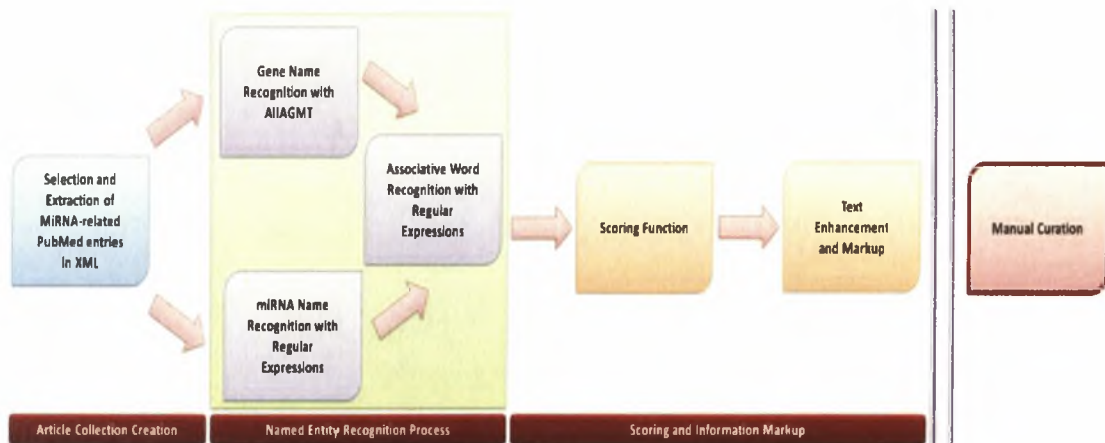
Η TarBase 6.0 αυτή τη στιγμή είναι μεγαλύτερη βάση δεδομένων manually συγκεντρωμένων γονιδίων, miRNAs και των αλληλεπιδράσεών τους καθώς περιέχει περισσότερους από 65,000 στόχους.



Η συγκέντρωση όλων αυτών των αποτελεσμάτων «χειροκίνητα» είναι μια χρονοβόρα και ασύμφορη διαδικασία. Παρόλα αυτά δεν μπορεί να υιοθετηθεί αυτόματη διαδικασία για τη συλλογή αφού ακόμη και σήμερα η συλλογή εγγράφων και ειδικών αποτελεσμάτων βιολογίας με αποκλειστικά προγραμματιστικό τρόπο παραμένει ανοιχτό πρόβλημα. Για αυτό το λόγο η TarBase 6.0 υιοθετεί ένα μοντέλο όπου προγραμματιστικές αυτοματοποιημένες μέθοδοι λειτουργούν βοηθητικά στην χειροκίνητη συλλογή των αποτελεσμάτων που ενδιαφέρουν.

Συγκεκριμένα η διαδικασία έχει ως εξής: Σχεδιάστηκε ένας straightforward pipeline που περιέχει NER (name entity recognition) αλγόριθμους. Αρχικά συλλέγονται όλες οι δημοσιεύσεις στο PubMed που περιέχουν στο abstract τους, τον τίτλο, στα keywords ή στα mesh terms τους οτιδήποτε σχετικό με το miRNA. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται όλα τα παράγωγα του miRNA όπως micro RNA, mRNA, gene interaction κτλ. Όλα αυτά κατεβάζονται από το MedLine για επεξεργασία σε μορφή XML text. Η διαδικασία χωρίζεται σε δύο ανεξάρτητα βήματα i) η αναγνώριση όλων των ονομάτων των γονιδίων μέσω του αλγόριθμου AIIAGMT, ο οποίος θεωρείται ο καλύτερος για την αναγνώριση κειμένου, ii) η αναγνώριση μέσω των κανονικών εκφράσεων που υπάρχουν για τα γονίδια. Η αναγνώριση του miRNA είναι πιο απλή καθώς γίνεται μέσω των κανονικών εκφράσεων που υπάρχουν σε γλώσσα PERL και είναι αρκετά πιο σαφής από εκείνες των γονιδίων. Στο επόμενο βήμα ακολουθείται η συσχέτιση των κανονικών εκφράσεων με τα ονόματα που βρέθηκαν από την επεξεργασία κειμένου. Υπάρχουν 16 βασικές λέξεις κλειδιά που προέκυψαν από συντακτική επεξεργασία των λέξεων που βρίσκονται. Συγκεκριμένα αφαιρούνται τα επιθέματα των λέξεων ώστε να μένει μόνο η ρίζα της κάθε λέξης. Το επόμενο στάδιο είναι να αποδοθεί ένα score στο κάθε αποτέλεσμα ανάλογα με το πόσες φορές περιέχει συγκεκριμένες λέξεις κλειδιά, εάν τις έχει υπογραμμισμένες κτλ. Ακολουθεί ένα μαρκάρισμα αυτών που θεωρήθηκαν περισσότερο σχετικά και τέλος ακολουθεί η

χειροκίνητη επεξεργασία αυτών των ευρημάτων. Η διαδικασία φαίνεται στην εικόνα 15.



εικόνα 15.

Τα δεδομένα που διαθέτει η TarBase 6.0 έχουν εμπλουτιστεί από γενικές πληροφορίες αλλά και σχετικά δεδομένα σε αυτά και από άλλες βάσεις δεδομένων και εξωτερικές πηγές όπως η Ensembl η UniProt και άλλες.

Για να δούμε όλα τα features της βάσης δεδομένων καθώς και το πώς λειτουργεί το interface της κάνουμε ένα τρέξιμο με μία απλή αναζήτηση.

Αρχικά βρισκόμαστε στην αρχική σελίδα του interface της TarBase 6.0 όπου μας δίνεται ένα σχήμα για το πώς να χρησιμοποιήσουμε την βάση δεδομένων αλλά και πώς να ερμηνεύσουμε τα αποτελέσματά της. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να εισάγουμε ένα έγκυρο όνομα miRNA ή γονιδίου (ή και τα δύο) για να εμφανιστούν τα αποτελέσματα όπως φαίνεται στην εικόνα 16. Σε περίπτωση λάθους το interface μας καθοδηγεί ώστε να βρούμε αυτό που μας ενδιαφέρει καθώς εμφανίζονται προτάσεις έγκυρες σχετικές με την αρχική μας αναζήτηση. Για παράδειγμα στην αναζήτηση “human” προτείνει διαφορετικές απαντήσεις σχετικές με το human όπως φαίνεται στην εικόνα 17.



Εικόνα 16.

Εικόνα 17.

Επιλέγουμε κατόπιν ένα έγκυρο όνομα για αναζήτηση έστω το «*hsa-let-7a-5p*» που είναι όνομα miRNA που συναντάται στον homo-sapiens και εμφανίζονται τα αποτελέσματα όπως φαίνονται στην εικόνα 18.

Φαίνονται τα αποτελέσματα δηλαδή 230 αλληλεπιδράσεις του συγκεκριμένου miRNA με διάφορα γονίδια. Το όνομα των γονιδίων καθώς και οι μέθοδοι όπου επιβεβαιώθηκε εργαστηριακά αυτή η αλληλεπίδραση καθώς και το score με ένα ενεργό link για το εργαλείο microT-CDS σε περίπτωση που προβλέφθηκε αυτή η αλληλεπίδραση.

Στην στήλη “Methods” κάθε κουτάκι αντιπροσωπεύει και μία διαφορετική μέθοδο. Το πρώτο αποτέλεσμα για παράδειγμα έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά από : “R” , “W” και “O” δηλαδή από “Reporter Gene Assay”, “Western Blot” και “Other”( ELISA, RACE,



immunohistochemistry και άλλες) αντίστοιχα. Για τα υπόλοιπα κουτάκια των υπόλοιπων μεθόδων το “N” σημαίνει “Northern Blot”, το “Q” σημαίνει “PCR”, το “P” σημαίνει “Proteomics”, το “M” σημαίνει “MicroArray”, το “A” σημαίνει “Sequencing” και το “D” σημαίνει “Degradome”.

Σαν υποσημείωση θα πρέπει να ειπωθεί πως τα κουτάκια των μεθόδων φωτίζονται με πράσινο χρώμα όταν αυτή η μέθοδος τα έχει επιβεβαιώσει θετικά και με ροζ όταν τα έχει επιβεβαιώσει αρνητικά.

The screenshot shows the Tarbase website interface. The search query is 'hsa-let-7a-5p'. The results table is as follows:

	Gene name	miRNA name	Methods	Pred. score
1	NR0F15A (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	-
2	NP2 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	-
3	capote-3(hsa) (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	-
4	HNGA2 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	-
5	KRAS (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	-
6	BCL2 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	-
7	LMNB2 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	0.924
8	NRAS (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	0.965
9	DCCER1 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	0.941
10	EP2C4 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	0.924
11	THBS1 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	0.965
12	HNGA1 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	0.985
13	EZF2 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	0.925
14	CONO2 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	0.981
15	PRDM1 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R N W Q P M A D O	0.928

Εικόνα 18.

Σε κάθε αποτέλεσμα παρουσιάζονται πλήθος από πληροφορίες όπως το όνομα του συγγραφέα του συγκεκριμένου άρθρου που είναι ένα ενεργό link στο PubMed για περισσότερες πληροφορίες για αυτόν τον συγγραφέα (ή συγγραφική ομάδα) όπως και πληροφορίες το έτος δημοσίευσης του συγκεκριμένου άρθρου για αυτήν την αλληλεπίδραση miRNA και γονιδίου. Αλλά και άλλα τεχνικά χαρακτηριστικά όπως η μέθοδος επαλήθευσης το regulation και η περιοχή ( 3 UTR ή CDS) όπως φαίνεται στην εικόνα 19.

← C diana.imis.athena-innovation.gr/anaTools/index.php?tarbase/index&mirnas=hsa-let-7a-5p

93	COX8A (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
94	DUSP22 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
95	SLC15A4 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
96	RNF44 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
97	EGR1 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
98	PPP1CA (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
99	ESPL1 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
100	CALU (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
101	<a href="#">Liu et al.</a>	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	1,036	▼	
Gene details ▼														
miRNA details ▼														
	Authors	Year	Methods									Regulation	Valid type	Region
	<a href="#">Liu et al.</a>	2007	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	↓	DIRECT	3UTR
102	RAS (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
103	WAF1 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
104	p27 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
105	MYC (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
106	LIN28A (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	1,553	▼	
107	CASP3 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	1,963	▼	
108	SLC20A1 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	1,605	▼	
109	IL6 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
110	IGF-1 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	
111	NH_018211 (Homo sapiens)	hsa-let-7a-5p	R	N	W	Q	P	M	A	D	O	-	▼	

Technical details about the regulation (down or up), the validation type (direct or indirect) and the region

authors name is an active link to PubMed for further search about the author

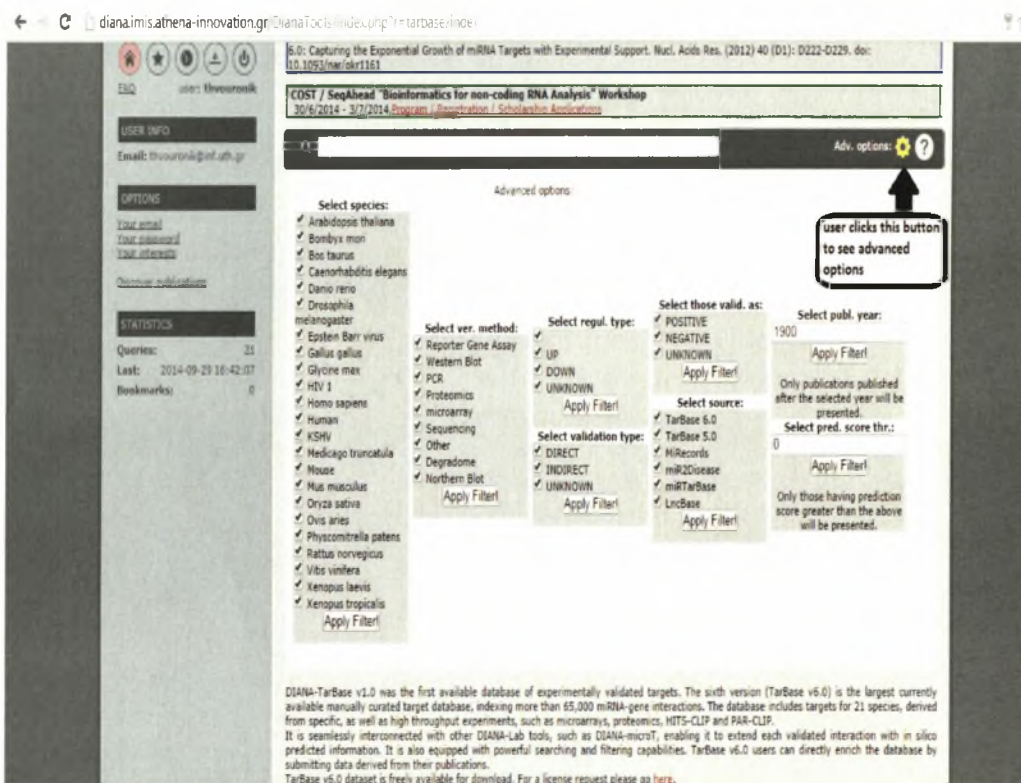
Εικόνα 19.





Επιπλέον εμφανίζονται στο πεδίο κάτω από το όνομα του συγγραφέα περισσότερες πληροφορίες όπως Cell Type, original sources (από άλλες βάσεις δεδομένων που γίνονται extended από την TarBase 6.0) ενώ υπάρχει και ένα πεδίο για σχόλια χρηστών.

Η αναζήτηση που είδαμε μέχρι στιγμής ήταν με τα default φίλτρα αναζήτησης που έχει η TarBase 6.0. Σε περίπτωση που ο χρήστης το επιθυμεί μπορεί να κάνει αναζήτηση με συγκεκριμένα φίλτρα όπως το είδος που βρίσκεται το συγκεκριμένο γονίδιο ή miRNA, τη μέθοδο επιβεβαίωσης, το regulation type, το validation type, την αρνητική ή θετική επιβεβαίωση, την βάση δεδομένων (δηλαδή την TarBase 6.0 ή άλλη την οποία κάνει extend η TarBase 6.0), το έτος δημοσίευσης καθώς και την τιμή κατωφλίου για το prediction score. Οι επιλογές του χρήστη για σύνθετη αναζήτηση φαίνονται εάν κάνει click στο κουμπι “advanced options” και φαίνονται στην εικόνα 21.

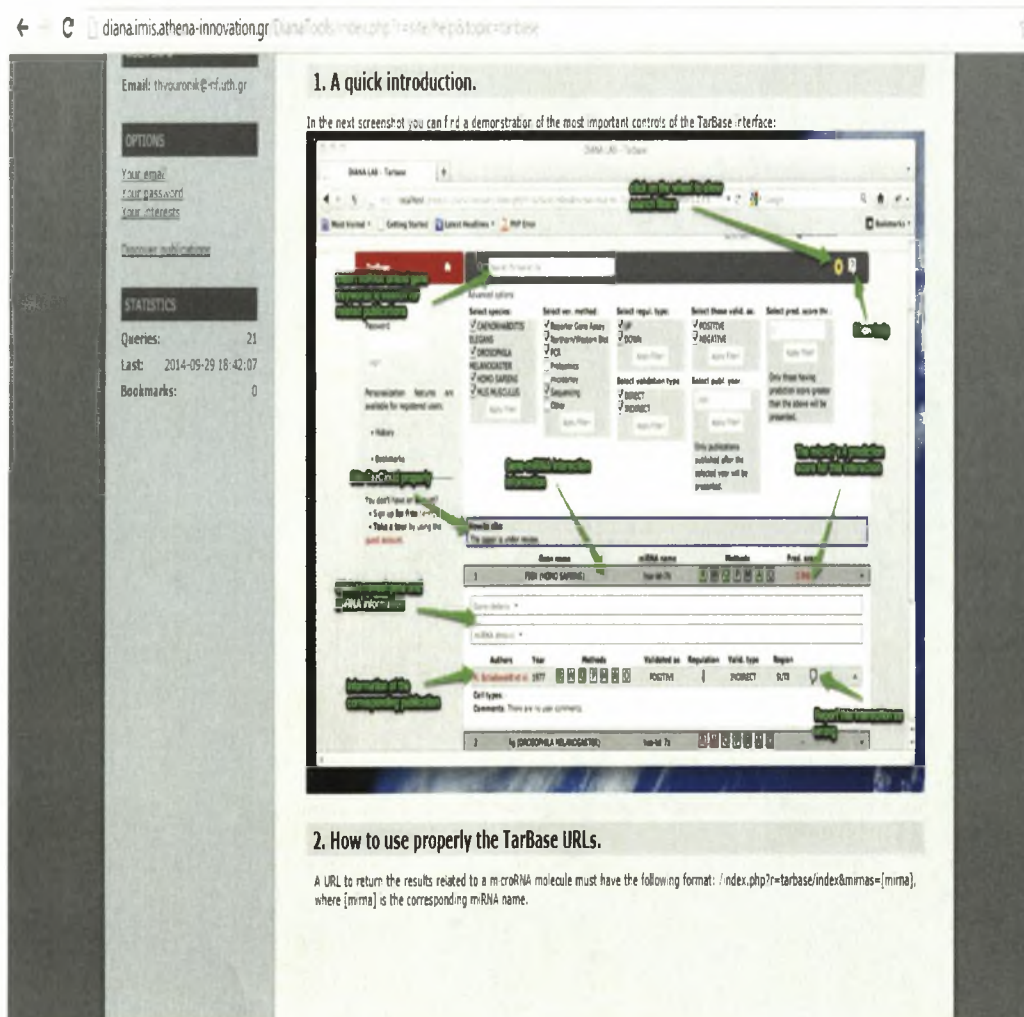


Εικόνα 21.



Εάν ο χρήστης δεν αλλάξει τα φίλτρα αναζήτησης ισχύουν τα default φίλτρα που φαίνονται στην εικόνα 21.

Τέλος υπάρχει το help button με το σύμβολο “?” όπου εμφανίζει εν συντομία μια σύντομη επεξήγηση των χαρακτηριστικών της TarBase 6.0 και το πώς να χρησιμοποιήσει ο χρήστης σωστά τα URL που του εμφανίζονται . το αποτέλεσμα φαίνεται στην εικόνα 22.



Εικόνα 22.

## Κεφάλαιο 3:tutorial σε ηλεκτρονική μορφή

Παρουσιάζεται σε αυτή την εργασία και ένα ηλεκτρονικό tutorial των δύο εργαλείων (microT web server5.0 και TarBase6.0).

Συγκεκριμένα είναι ένα πρόγραμμα γραμμένο σε javafx όπου εμφανίζει στη οθόνη του χρήστη slides να περνούν από μπροστά του. Τα slides είναι screenshots με ένα ενδεικτικό τρέξιμο των δύο αυτών προγραμμάτων και σκοπός τους είναι να κάνουν το χρήστη να μπορεί να εκτελέσει την εργασία που θέλει γνωρίζοντας σε κάθε βήμα τι ακριβώς κάνει , να μπορεί να ερμηνεύσει τα αποτελέσματα που βλέπει αλλά και να δει όλα τα χαρακτηριστικά αυτών των προγραμμάτων και τις δυνατότητες τους.

Υπάρχει ένα πρόγραμμα σε javafx για το κάθε DIANA tool (microT web server 5.0 και TarBase 6.0) όπου η μόνη διαφορά στην λειτουργικότητα τους είναι οι εικόνες του ενδεικτικού τρεξίματος που είναι διαφορετικές.

Τα ηλεκτρονικά tutorials αυτά είναι eclipse projects σε κάθε project υπάρχουν οι default φάκελοι src και bin τα αρχεία classpath και project. Στον φάκελο src (source) υπάρχει ο υπο-φάκελος application όπου εκεί βρίσκεται ο υπο-φάκελος με τις εικόνες. Ο υπο-φάκελος με τις εικόνες που αντιστοιχούν σε κάθε ένα από τα δύο προγράμματα (για το microT web server 5.0 και το TarBase6.0) είναι η μόνη αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των δύο αυτών tutorials και για αυτό το λόγο παρατίθεται μία οφορά ο κώδικας αφού είναι κοινός και ικανοποιεί την ίδια λειτουργικότητα.

Παρατίθεται στις επόμενες σελίδες ο κώδικας

```
package application;

import javafx.animation.Animation;
import javafx.animation.TranslateTransition;
import javafx.application.Application;
import javafx.event.ActionEvent;
import javafx.event.EventHandler;
import javafx.scene.Scene;
import javafx.scene.control.Button;
import javafx.scene.image.Image;
import javafx.scene.image.ImageView;
import javafx.scene.layout.AnchorPane;
import javafx.scene.layout.HBox;
import javafx.stage.Stage;
import javafx.util.Duration;

public class Main extends Application
{
    private static final String IMAGE_EXT = ".png";
```

```

private static final int IMAGES = 21;

private static final int IMAGE_WIDTH = 1366;

private static final int IMAGE_HEIGHT = 768;

private static final Duration ANIM_DURATION =
Duration.millis(450);

private Button btnNext;

private Button btnPrevious;

private ImageView imvCurrent;

private ImageView imvNext;

private ImageView imvPrevious;

private int nImage;

@Override

public void start(Stage primaryStage)
{
    try
    {
        final HBox hBox = new HBox(0.0);

        hBox.setLayoutX(-IMAGE_WIDTH);

        final TranslateTransition nextAnim = new
TranslateTransition(ANIM_DURATION, hBox);

```

```

        nextAnim.setByX(-IMAGE_WIDTH);

        nextAnim.setOnFinished(new
EventHandler<ActionEvent>(){

            @Override

            public void handle(ActionEvent event)

            {

                imvPrevious.setImage(imvCurrent.getImage());

                imvCurrent.setImage(imvNext.getImage());

                hBox.setTranslateX(0.0);

                if (nlImage < IMAGES - 1)

                {

                    imvNext.setImage(new
Image(getImage(nlImage + 1)));

                }

            }

        });

        final TranslateTransition prevAnim = new
TranslateTransition(ANIM_DURATION, hBox);

        prevAnim.setByX(IMAGE_WIDTH);

        prevAnim.setOnFinished(new
EventHandler<ActionEvent>(){

```

```

        @Override
        public void handle(ActionEvent event)
        {

            imvNext.setImage(imvCurrent.getImage());

            imvCurrent.setImage(imvPrevious.getImage());

            hBox.setTranslateX(0.0);
            if (nImage >= 1)
            {
                imvPrevious.setImage(new
Image(getImage(nImage - 1)));
            }
        }
    });

    nImage = 0;

    btnNext = new Button("Next");
    btnNext.setOnAction(new
EventHandler<ActionEvent>(){

        @Override

```

```

        public void handle(ActionEvent event)
        {
            if
(!Animation.Status.RUNNING.equals(nextAnim.getStatus()))
                &&
!Animation.Status.RUNNING.equals(prevAnim.getStatus())
                && nImage < IMAGES)
            {
                ++nImage;
                nextAnim.play();
            }
        }
    });

```

```

        btnPrevious = new Button("Previous");
        btnPrevious.setOnAction(new
EventHandler<ActionEvent>(){
            @Override
            public void handle(ActionEvent event)
            {
                if
(!Animation.Status.RUNNING.equals(nextAnim.getStatus()))
                    &&
!Animation.Status.RUNNING.equals(prevAnim.getStatus())

```

```

        && nImage > 0)
    {
        --nImage;
        prevAnim.play();
    }
}
});

imvCurrent = new ImageView(getImage(nImage));
imvCurrent.setPreserveRatio(true);
imvCurrent.setSmooth(true);
imvNext = new ImageView(getImage(nImage + 1));
imvNext.setPreserveRatio(true);
imvNext.setSmooth(true);
imvPrevious = new ImageView(getImage(nImage));
imvPrevious.setPreserveRatio(true);
imvPrevious.setSmooth(true);
hBox.getChildren().addAll(imvPrevious, imvCurrent,
imvNext);

AnchorPane.setBottomAnchor(btnNext, 0.0);
AnchorPane.setBottomAnchor(btnPrevious, 0.0);
AnchorPane.setRightAnchor(btnNext, 0.0);
AnchorPane root = new AnchorPane();
root.getChildren().addAll(hBox, btnPrevious,
btnNext);

```



```

        Scene scene = new Scene(root);
        scene.getStylesheets().add(getClass().getResource("application.css").toExternalForm());

        primaryStage.setScene(scene);

        primaryStage.show();
    }

    catch (Exception e)
    {
        e.printStackTrace();
    }
}

private String getImage(int n)
{
    return
getClass().getResource(String.format("img/im%02d%s", n,
IMAGE_EXT)).toString();
}

public static void main(String[] args)
{
    launch(args);
}
}

```

Οι εικόνες είναι σε μορφή png και στο φάκελο των εικόνων έχουν ονομασία imXX.png αυτό βοηθάει τόσο στο να τηρείται η σωστή σειρά παρουσίασης αφού ο αριθμός XX είναι με αύξουσα σειρά, από την πρώτη εικόνα που θέλουμε να δει ο χρήστης αυτού του tutorial με ονομασία im00.png έως την τελευταία, όσο και προγραμματιστικά καθώς ένα ενιαίο format ονόματος διευκολύνει να γραφεί ο κώδικας.

Ο τύπος png επιλέχθηκε ως ένας κοινός τύπος εικόνων που είναι εύκολος στη επεξεργασία και είναι αποδεκτός από όλα τα προγράμματα επεξεργασίας εικόνων.

Το πρόγραμμα εκτελείται ως eclipse project σε eclipse έκδοση 4.4 και μεταγενέστερη και το add-on :

<http://www.eclipse.org/efxclipse/install.html> για να μπορεί το eclipse να τρέξει javafx.

Ο κώδικας είναι γραμμένος έτσι ώστε να μπορεί να αλλάξει εύκολα ως προς τον αριθμό των εικόνων τις διαστάσεις τους αλλά ακόμα και εάν χρειαστεί να δουλέψει τον πρόγραμμα με άλλο τύπο εικόνων. Για όλες αυτές τις αλλαγές αντιστοιχεί από μία αλλαγή στην παράμετρο της αντίστοιχης εντολής.

Συγκεκριμένα στο ηλεκτρονικό tutorial ο χρήστης έχει δύο κουμπιά στην διάθεσή του το “Next” και το “Previous” για να κινεί τις εικόνες αντίστοιχα ενώ μπορεί να προσαρμόσει το μέγεθος του παραθύρου που του εμφανίζονται οι εικόνες με τον κέρσορα του υπολογιστή του απλά προσαρμόζοντας το αναδυόμενο παράθυρο με τις εικόνες.

Το αναδυόμενο παράθυρο και τα δύο κουμπιά χειρισμού των εικόνων φαίνεται στην εικόνα 23.



## Επίλογος-συμπεράσματα

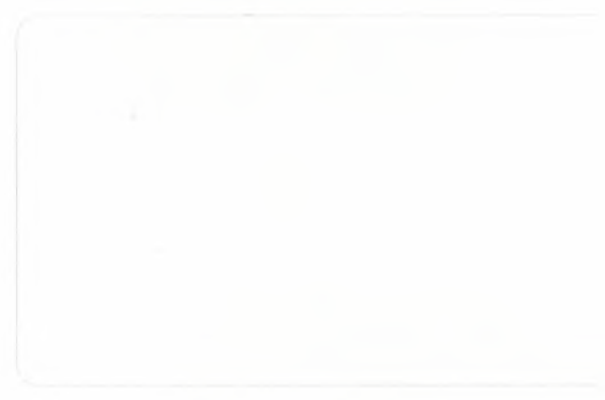
Τα δύο εργαλεία ,το microT web server v5.0 και το TarBase 6.0, διαθέτουν ένα αρκετά φιλικό στον χρήστη interface και ειδικά για τους εξοικειωμένους με τα DIANA tools ένα εύχρηστο framework. Παρόλα αυτά οι πάρα πολλές δυνατότητες που έχουν καθώς και το γεγονός ότι απευθύνονται σε οποιονδήποτε χρήστη, είτε δεν έχει σχέση με την βιοπληροφορική, είτε θέλει να ξεκινήσει να μελετάει την βιολογία, είτε είναι επαγγελματίας επιστήμονας της βιολογίας, καθιστούν τα tutorial χρήσιμα για τον χρήστη. Με τα tutorial ο χρήστης γλυτώνει χρόνο που θα ξόδευε για να ανακαλύψει μόνος του όλες τις δυνατότητες των δύο εργαλείων αλλά είναι σε θέση σε κάθε βήμα να ξέρει τι ακριβώς κάνει όταν τρέχει κάποιο από τα δύο προγράμματα, να ξέρει τι εισόδους βάζει και τι εξόδους παίρνει αλλά και να μπορεί να τις ερμηνεύει.

## Βιβλιογραφία

- M. D. Paraskevopoulou, G. Georgakilas, N. Kostoulas, I.S. Vlachos, T. Vergoulis, M. Reczko, T. Dalamagas, A.G. Hatzigeorgiou : DIANA-microT web server v5.0: Service integration into miRNA functional analysis workflows
- Thanasis Vergoulis, Ioannis S. Vlachos, Panagiotis Alexiou, George Georgakilas, Manolis Maragkakis, Martin Reczko, Stefanos Gerangelos, Nectarios Koziris, Theodore Dalamagas and Artemis G. Hatzigeorgiou : TarBase 6.0: capturing the exponential growth of miRNA targets with experimental support
- Reczko, M., Maragkakis, M., Alexiou, P., Grosse, I. and Hatzigeorgiou, A.G. (2012) Functional microRNA targets in protein coding sequences. *Bioinformatics*, 28, 771-776.
- Bartel, D.P. (2009) MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 136, 215-233.
- Kozomara, A. and Griffiths-Jones, S. (2011) miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res*, 39, D152-157.
- Flicek, P., Amode, M.R., Barrell, D., Beal, K., Brent, S., Carvalho-Silva, D., Clapham, P., Coates, G., Fairley, S., Fitzgerald, S. et al. (2012) Ensembl 2012. *Nucleic acids research*, 40, D84-90.
- Hull, D., Wolstencroft, K., Stevens, R., Goble, C., Pocock, M.R., Li, P. and Oinn, T. (2006) Taverna: a tool for building and running workflows of services. *Nucleic Acids Res*, 34, W729-732.
- Selbach, M., Schwanhausser, B., Thierfelder, N., Fang, Z., Khanin, R. and Rajewsky, N. (2008) Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature*, 455, 58-63.

- Vlachos, I.S., Kostoulas, N., Vergoulis, T., Georgakilas, G., Reczko, M., Maragkakis, M., Paraskevopoulou, M.D., Prionidis, K., Dalamagas, T. and Hatzigeorgiou, A.G. (2012) DIANA miRPath v.2.0: investigating the combinatorial effect of microRNAs in pathways. *Nucleic Acids Research*, 40, W498-W504.
- Huntzinger, E. and Izaurralde, E. (2011) Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nat. Rev. Genet.*, 12, 99–110.
- Friedlander, M.R., Chen, W., Adamidi, C., Maaskola, J., Einspanier, R., Knäuper, S. and Rajewsky, N. (2008) Discovering microRNAs from deep sequencing data using miRDeep. *Nat. Biotechnol.*, 26, 407-415.
- Alexiou, P., Maragkakis, M., Papadopoulos, G.L., Reczko, M. and Hatzigeorgiou, A.G. (2009) Lost in translation: an assessment and perspective for computational microRNA target identification. *Bioinformatics*, 25, 3049–3055.
- Thomson, D.W., Bracken, C.P. and Goodall, G.J. (2011) Experimental strategies for microRNA target identification. *Nucleic Acids Res.*, 39, 6845–6853.
- Kuhn, D.E., Martin, M.M., Feldman, D.S., Terry, A.V. Jr, Nuovo, G.J. and Elton, T.S. (2008) Experimental validation of miRNA targets. *Methods*, 44, 47–54.
- Smith, L., Tanabe, L.K., Ando, R.J., Kuo, C.J., Chung, I.F., Hsu, C.N., Lin, Y.S., Klinger, R., Friedrich, C.M., Ganchev, K. et al. (2008) Overview of BioCreative II gene mention recognition. *Genome Biol.*, 9(Suppl. 2), S2.
- <http://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/handle/10889/5008>
- <http://202.38.126.151/hmdd/mirna/md/>





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ



004000125505