

SISTEMA INFORMÁTICO DE ANÁLISIS DE GELES DE ELECTROFORESIS BIDIMENSIONAL: DE LA ADQUISICIÓN DE IMÁGENES A LA IDENTIFICACIÓN DE PROTEÍNAS

Dr. Reynaldo Vargas Altamirano
Departamento de Informática & Sistemas
Instituto de Investigación en Informática Aplicada
e-mail: vargas@ucbcba.edu.bo

Abstract

En el área de la medicina, la utilización de las técnicas de electroforesis bidimensional (2-DE) para el estudio de las expresiones y regulaciones proteicas en la evolución de las enfermedades ha aumentado considerablemente en los últimos años, extendiendo las disciplinas de la biología molecular y la bioinformática. En esta tarea, la comparación de imágenes 2-DE es el proceso principal para la integración y el acceso de información relativa a las proteínas en una red de base de datos global, permitiendo el intercambio de una cantidad considerable de información relativa a las proteínas.

Este artículo describe un nuevo sistema informático de análisis de geles de electroforesis bidimensional, capaz de responder a los requerimientos actuales de los médicos y biólogos. Su realización aborda varios temas de investigación en informática incluyendo nuevas técnicas de alineamiento de imágenes, comparación automática de imágenes, emparejamiento de las formas, organización y el acceso a los datos de imágenes 2-DE y otros que han logrado mejorar el análisis de geles y permitir una mayor integración de datos relativos a las proteínas. Los resultados expuestos en este documento forman parte del sistema Melanie (Medical ELectrophoresis ANalysis Interactive Expert). de imágenes 2-DE.

1 Introducción

La investigación en comparación automática de imágenes es un tema de gran interés en diversos campos. En particular, en el campo de la medicina, el diagnóstico clínico por imágenes multimodales necesita técnicas avanzadas para la comparación automática de imágenes. Por otro lado, en el campo de la biología molecular, el estudio de las expresiones y regulaciones proteicas en la evolución de las enfermedades comprende las

comparaciones de imágenes de geles de electroforesis bidimensional (two-dimensional electroforesis: 2-DE) [O'Farrell 75] de diferente origen para detectar diferencias y similitudes entre ellas.

En los últimos años, la utilización de las técnicas 2-DE ha crecido considerablemente para el estudio de la relación de las expresiones proteicas con las enfermedades, así como el estudio de las relaciones entre las proteínas y los genes. Dos hechos importantes han motivado a los laboratorios para que realicen comparaciones automáticas de diversos tipos de imágenes 2-DE. Por un lado, la alta reproducibilidad de los geles 2-DE debida a las nuevas técnicas de electroforesis como los gradientes de pH inmovilizados; así como los métodos de identificación de proteínas, por ejemplo, la micro-secuencia o la descomposición en aminoácidos. Por otro lado, nuevas facilidades como la importación/exportación de imágenes de sistemas informáticos de análisis de 2-DE, frecuentemente utilizados en los laboratorios de investigación, que permiten intercambiar imágenes y datos. En este sentido, existe un creciente interés de los investigadores en comparar y clasificar imágenes 2-DE de diversos tipos creadas a partir de muestras biológicas distintas, utilizando diversos protocolos 2-DE, donde las imágenes digitales son adquiridas con diferentes equipos (CCD, densitómetros, placas de fósforo, etc.). El interés principal es integrar e intercambiar la información relativa a las proteínas entre los distintos centros de investigación. Esto es interesante en la medida en que varios laboratorios están desarrollando bases de datos de proteínas accesibles a través de Internet, permitiendo el intercambio de una cantidad considerable de información contenida en una diversidad de Bases de Datos. La integración de estos datos con informaciones 2-DE es de gran interés para la comunidad biomédica. Por esta razón, es indispensable crear un sistema informático de análisis de imágenes 2-DE que sea capaz de resolver los problemas y responder a las necesidades ya descritas.

Todo lo expuesto anteriormente supone un desafío interesante desde el punto de vista de la investigación en informática, principalmente en lo que respecta el estado del arte en comparación automática de imágenes en el área de la Visión por Computadora y el Tratamiento de Imágenes. Este artículo resume el trabajo de tesis realizado en el grupo Melanie del Hospital Universitario de Ginebra (HUG) y de la Universidad de

Ginebra (UGE), actualmente Instituto Suizo de Bioinformática (SIB-ISB) [Vargas 93a][Vargas 93b][Vargas 96].

2 Objetivo del trabajo

El objetivo de este trabajo ha sido la concepción de un nuevo sistema informático de análisis de geles de electroforesis bidimensional de uso general, que sea capaz de responder a la evolución de las técnicas biológicas. La realización de un sistema de esta naturaleza ha originado varios temas de investigación en informática incluyendo: el tratamiento de imágenes, las deformaciones de imágenes, el emparejamiento de las formas, el aprendizaje automático, la clasificación de imágenes basada en valores cuantitativos y la organización de datos de imágenes. Los objetivos específicos de este trabajo de investigación que han conducido a la realización del mismo han sido:

1. mejorar los métodos de detección y de cuantificación de las proteínas en imágenes de geles 2-DE por modelización de las manchas y por estimación del ruido de fondo de las imágenes;
2. estudiar las nuevas técnicas de emparejamiento automático de imágenes de geles 2-DE para mejorar la robustez, la precisión y la velocidad del proceso de emparejamiento de imágenes 2-DE;
3. impulsar la clasificación de imágenes a través de la utilización de técnicas clásicas o técnicas de inteligencia artificial, como los métodos estadísticos o heurísticos de clasificación, o la redes artificiales de neuronas;
4. crear un sistema de análisis 2-DE con técnicas avanzadas, que comprenda funcionalidades de uso diverso, a saber: el análisis multimodalidad de imágenes 2-DE, la construcción de cartas proteicas, la comparación y la identificación automática de las proteínas, el acceso a las bases de datos de proteínas y de imágenes 2-DE.

Este trabajo de tesis forma parte del sistema Melanie-II y apunta a hacer progresar el estado del arte en el análisis automático de imágenes 2-DE. La mayor parte de las técnicas y de las mejoras presentadas en este documento se han integrado en el software

Melanie-II y se utilizan a través de interfaces del sistema Melanie-II. Estas mejoras consisten en:

- la modelización de las manchas por funciones gaussianas para mejorar la cuantificación y la detección de las manchas;
- la determinación del ruido de fondo por interpolación de un subconjunto de mínimos locales para mejorar la cuantificación;
- el emparejamiento de manchas por alineamiento de los geles y la transformada jerárquica de la distancia de Chanfer para impulsar la robustez, la precisión y la velocidad del proceso de emparejamiento;
- la clasificación utilizando redes de neuronas artificiales para la clasificación de imágenes 2-DE en presencia de datos con ruido;
- la identificación de proteínas por la asociación de imágenes de geles con cartas proteicas de referencia y por la búsqueda en los servidores de datos proteicos.

3 La electroforesis bidimensional

La técnica de electroforesis bidimensional es una combinación de dos técnicas bioquímicas de separación de las proteínas. La primera, la focalización isoelectrica, se utiliza para la separación de las proteínas con relación a su punto isoelectrico [Hochstrasser 86]. La segunda, la separación por peso molecular, separa las proteínas según su tamaño. La combinación de estas dos técnicas permite separar más de cuatro mil proteínas contenidas en una muestra biológica. En la tercera etapa, las proteínas se colorean para distinguirlas. El resultado producido por esta técnica se llama gel 2-DE (ver Figura1).

4 Tratamiento de imágenes 2-DE

El pretratamiento y tratamiento de imágenes 2-DE es imprescindible tomando en cuenta las características de este tipo de imágenes. Varias técnicas y métodos han sido utilizados para este fin [Appel 97a][Appel 97b]. Sin embargo, la eliminación del ruido de fondo y la modelización de las manchas proteicas no han sido tratados

convenientemente. Esta sección describe las nuevas técnicas aplicadas a las imágenes de 2-DE para realizar estos dos importantes procesos.

4.1 Eliminación del ruido de fondo

El ruido de fondo de las imágenes 2-DE es producido por el efecto de varios factores: la opacidad de los geles, la dispersión de las proteínas debida al efecto migratorio, la técnica química de coloración utilizada, la iluminación, las imperfecciones de la digitalización de la imagen, etc. Con el fin de eliminar o atenuar estas imperfecciones, han sido propuestos dos métodos de estimación del ruido de fondo de las imágenes 2-DE, métodos basados en los trabajos de Grimaud [Grimaud 92]. En el primer método, los valores de los píxeles que se encuentran en una determinada reja y que están fuera de los contornos de las manchas detectadas, son aproximados por un polinomio de tercer grado. En el segundo método, el ruido de fondo está calculado por la interpolación de los mínimos locales significativos. Esta interpolación es realizada por un umbral sobre las medidas de contraste asociadas a cada mínimo local (ver Figura 2).

4.2 Modelización de las manchas por funciones Gaussianas

La modelización de las manchas por funciones gaussianas ha sido muy utilizada para el análisis de imágenes 2-DE [Brown 82][Vincens 86][Garrels 89]. Esto es apropiado teniendo en cuenta el efecto de difusión gaussiana debido a la migración de las proteínas en el gel (red de polímeros), razón por la cual, idealmente, la forma de las manchas debe ser gaussiana. Sin embargo, frecuentemente las manchas están superpuestas, saturadas y contienen ruido.

La modelización es realizada por el método *gaussian fitting* con funciones gaussianas simples o múltiples. El algoritmo del *gaussian fitting* consta de dos etapas. En primer lugar, se considera que la intensidad del ruido de fondo para cada mancha en una imagen 2-DE es constante o que puede ser aproximada por el método de eliminación del ruido de fondo. Con ello, los parámetros iniciales de cada función gaussiana se calculan minimizando el error entre la función gaussiana y la forma de la mancha, según el método de los mínimos cuadrados. En segundo lugar, para cada mancha, se obtiene una mejor aproximación a partir de los parámetros iniciales, según el algoritmo del gradiente conjugado multidimensional (ver Figura 3, izquierda). Sin embargo, este

primer método puede producir resultados inesperados porque las imágenes de geles 2-DE con frecuencia contienen cadenas proteicas y manchas múltiples que se superponen y producen resultados inesperados. Una posible solución para este problema es modelizar un grupo de manchas, antes que una sola mancha a la vez, con una suma de funciones gaussianas, por el método del *multiple gaussian fitting*. En una primera instancia, este método realiza una aproximación inicial de cada mancha superpuesta utilizando los mínimos cuadrados. Seguidamente, el método combina estas aproximaciones para formar una aproximación global de la suma de funciones gaussianas. En una segunda instancia, el mínimo se calcula utilizando el método del gradiente conjugado multidimensional y la aproximación global como punto de inicio (ver Figura 3, derecha).

5 Comparación automática de imágenes 2-DE

La detección y la cuantificación de imágenes 2-DE son de gran interés en el estudio cuantitativo de la variación de intensidad de las manchas. Esto es posible a condición de que las manchas correspondientes a un grupo de geles sean previamente emparejadas. Con frecuencia, este emparejamiento resulta difícil teniendo en cuenta las distorsiones espaciales y los cambios de intensidad debidos a la técnica biológica de los geles 2-DE. Numerosos procesos de análisis de imágenes 2-DE necesitan una puesta en correspondencia de las manchas de un grupo de geles, incluyendo los estudios de variaciones cuantitativas de concentración de proteínas, la búsqueda de cambios significativos entre geles, la búsqueda de marcadores de enfermedades, la integración e intercambio de información a partir de imágenes distintas, la identificación de manchas utilizando cartas proteicas de referencia y servidores de bases de datos 2-DE, y otros. En este sentido, el emparejamiento es fundamental en el análisis de imágenes 2-DE. Las manchas proteicas correspondientes son emparejadas suponiendo que sus posiciones globales cambian de un gel a otro, pero sus posiciones relativas permanecen invariantes. De esta manera, el emparejamiento puede ser descompuesto en dos problemas: el emparejamiento global ó alineación de geles 2-DE asociado a las distorsiones globales, debidas a la adquisición de imágenes, la coloración, el tiempo de migración, el gradiente de pH y la porosidad; y el emparejamiento local o emparejamiento de agrupaciones de

manchas asociado a las distorsiones locales, debidas a la concentración y naturaleza de las muestras biológicas, efectos migratorios y otros.

Los métodos de emparejamiento se caracterizan por cuatro grandes componentes: el espacio de la representación, la medida de semejanza, el espacio de búsqueda, y la estrategia de búsqueda. Los métodos de emparejamiento pueden ser agrupados en tres categorías, según el grado de abstracción de la representación de los objetos comparados: métodos basados en píxeles, métodos basados en las primitivas gráficas (contornos, puntos de interés, cumbres, etc), y métodos basados en informaciones estructuradas (grafos, frames, etc). En la primera categoría, los métodos no necesitan un tratamiento de imágenes: el emparejamiento se realiza por la comparación directa de los valores de los píxeles [Anadan 87]. Por el contrario, los métodos de la segunda categoría necesitan una detección y una cuantificación previas al proceso de emparejamiento [Goshtasby 86]. En cuanto a los métodos de la tercera categoría, necesitan una representación de alto nivel, como las estructuras de grafos representando relaciones espaciales entre objetos [Mohr 90].

5.1 Alineación de geles 2-DE

Frecuentemente, las deformaciones o transformaciones polinomiales (ver ecuación 1) de imágenes se utilizan para el alineamiento de imágenes cuya fuente y grado de distorsión se desconocen. La alineación entre dos geles se realiza en cuatro etapas. Primero, en una de las dos imágenes (imagen de referencia) se seleccionan algunos puntos de control o *landmarks*. Segundo, los puntos de control correspondientes se definen en el otro gel (el gel que va a ser alineado). Tercero, los coeficientes de las ecuaciones polinomiales se calculan minimizando el error de los puntos de control correspondientes según el método de los mínimos cuadrados. En la cuarta etapa, la imagen se deforma utilizando las transformaciones polinomiales que resultan y la interpolación bilineal. Se debe tener en cuenta que este algoritmo puede aplicarse a cada gel de un conjunto para tener un grupo de geles alineados a un gel de referencia.

$$u = \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^i a_{ij} x^i y^{j-i} \quad v = \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^i b_{ij} x^i y^{j-i} \quad (1)$$

En el sistema Melanie-II, se ha utilizado las transformaciones polinomiales de primer orden (Ecuación 2), segundo orden (Ecuación 3) y tercer orden (Ecuación 4) con una sola variable. Razón por la cual, las líneas horizontales y verticales se transforman en líneas horizontales y verticales respectivamente. Sin embargo, cualquier otra línea recta se transforma en una curva (ver Figura 4). Las ecuaciones polinomiales utilizadas son:

➤ Primer orden:

$$u = a_0 + a_1x \quad v = b_0 + b_1y \quad (2)$$

➤ Segundo orden:

$$u = a_0 + a_1x + a_2x^2 \quad v = b_0 + b_1y + b_2y^2 \quad (3)$$

➤ Tercer orden:

$$u = a_0 + a_1x + a_2x^2 + a_3x^3 \quad v = b_0 + b_1y + b_2y^2 + b_3y^3 \quad (4)$$

5.2 Emparejamiento de grupos de manchas

Numerosas experiencias realizadas han mostrado que se ha adaptado el algoritmo de emparejamiento de constelaciones de manchas (*clusters*) para asociar imágenes 2-DE. Este método se basa en el emparejamiento de los *clusters* (ver Figura 5) utilizando una medida de semejanza probabilística, seguida de una medida de verificación de coherencia. Sin embargo, esta técnica resulta insuficiente para el emparejamiento de imágenes cuyas distorsiones son importantes. Una posible solución a este problema consiste en alinear los geles antes de su emparejamiento. Utilizando este enfoque, el emparejamiento de las manchas en un conjunto de imágenes 2-DE se realiza de la siguiente manera:

1. En cada imagen 2-DE se seleccionan de dos a cinco puntos de control.
2. Se alinea cada imagen con el gel de referencia utilizando el método descrito en la sección precedente y dos transformaciones polinomiales de un orden determinado (primer, segundo o tercer orden).

3. Las manchas son emparejadas utilizando la técnica de *cluster matching* teniendo en cuenta la alineación. Esto quiere decir que todos los valores cuantitativos se calculan por segunda vez utilizando las transformaciones polinomiales de alineación.

5.3 Emparejamiento jerárquico de geles 2-DE

El emparejamiento jerárquico de geles 2-DE propuesto en este trabajo, se basa en la transformación de la distancia de Chamfer [Barrow 77] en combinación con la pirámide de resolución. El emparejamiento de un conjunto de imágenes 2-DE con un gel de referencia se realiza en varias etapas. En primer lugar, se construye una pirámide de resolución a partir de distancia de Chamfer para el gel de referencia. En segundo lugar, se estiman los puntos iniciales de búsqueda para cada gel utilizando dos métodos alternativos: la alineación global o el emparejamiento utilizando una resolución baja en la pirámide. En el primer método, las imágenes se alinean con el gel de referencia según el método de alineación descrito en la sección 5.2. Luego, las posiciones iniciales de búsqueda se estiman mediante funciones polinomiales de alineación calculadas. En el segundo método, las posiciones iniciales de búsqueda se calculan utilizando un nivel de resolución bastante bajo en la pirámide de resolución, en función de la máxima deformación prevista. Posteriormente, las posiciones óptimas para cada mancha se buscan a partir de estas posiciones iniciales utilizando la medida de semejanza del Chamfer. Esta búsqueda puede empezar en la pirámide a baja resolución y después guiar la búsqueda en resoluciones más finas. Para acabar, se mejoran las posiciones iniciales óptimas por un test de coherencia basado en la interpolación. En una última etapa, pueden eliminarse los emparejamientos de manchas según un criterio de calidad de emparejamiento.

6 Conclusión

En numerosos laboratorios, el análisis por computadora de imágenes de geles de electroforesis bidimensional se ha convertido en una práctica habitual. En este trabajo, se han desarrollado métodos de tratamiento de imágenes robustos y rápidos para superar la complejidad del análisis cualitativo y cuantitativo de geles 2-DE. Se han utilizado

técnicas recientes para filtrar las imágenes sin disminuir el contraste ni la sensibilidad en la detección. Se ha podido hacer una estimación exitosa del ruido de fondo de las imágenes 2-DE utilizando la interpolación de los mínimos locales significativos. Se ha mejorado la cuantificación de las proteínas por la modelización de las manchas por funciones gaussianas simples o múltiples.

La puesta en correspondencia de imágenes es fundamental para el análisis cuantitativo y cualitativo de imágenes de geles 2-DE. Esto tiende a resolver las distorsiones globales (debidas a la adquisición de imágenes, a la coloración, al tiempo de migración, al pH y al gradiente de porosidad), y las distorsiones locales (debidas a la naturaleza de la muestra biológica, a la concentración de la muestra, y a las modificaciones proteicas). Las deformaciones polinomiales de imágenes que alinean dos imágenes donde la fuente y el grado de distorsión son desconocidos, y combinados con la asociación de imágenes por la transformación jerárquica de Chamfer para encontrar las correspondencias óptimas de las manchas de geles, ha dado alentadores resultados para el emparejamiento de imágenes 2-DE.

La organización y la comunicación de los datos son ahora fundamentales para el análisis de imágenes 2-DE. Por un lado, la organización informática de los datos 2-DE puede realizarse por dos enfoques alternativos: el enfoque por indexación y el enfoque por gel de referencia. El enfoque por indexación de las manchas toma en consideración todos los emparejamientos posibles, pero pide demasiadas comparaciones. El enfoque por gel de referencia sólo necesita un reducido número de comparaciones, pero depende de la elección del gel de referencia y del orden en el que las comparaciones han sido efectuadas. Por otro lado, el trabajo desarrollado ha permitido la implantación de bases de datos 2-DE y la edición de cartas proteicas de referencia (Masters). Además, ha simplificado considerablemente el intercambio y la integración de información 2-DE y otras informaciones (secuencias de proteínas, composición en aminoácidos, secuencias de genes, etc.). Igualmente, se ha facilitado la identificación de las proteínas por la asociación de las cartas proteicas de referencia y por interrogaciones a los servidores de las bases de datos proteicas disponibles a través del mundo entero.

Finalmente, las técnicas desarrolladas han posibilitado mejorar la clasificación de imágenes 2-DE para un análisis profundo de los datos 2-DE. Se trata de una búsqueda de semejanzas y diferencias entre imágenes 2-DE, con el fin de descubrir automáticamente nuevos marcadores de enfermedades y de formar automáticamente clases a partir de un conjunto de imágenes 2-DE. Métodos avanzados de clasificación, como las derivadas del aprendizaje automático, han podido ser utilizados, permitiendo clasificar imágenes 2-DE a pesar de la naturaleza imprecisa de las técnicas bioquímicas y la introducción de ruido durante su tratamiento, gracias a las nuevas técnicas desarrolladas. En este sentido, se ha podido detectar cambios significativos de concentraciones proteicas, típicos de estados fisiopatológicos, o de nuevos marcadores de enfermedades.

En conclusión, los métodos y algoritmos descritos en este trabajo e implantados en el nuevo sistema Melanie-II han permitido poner a punto una herramienta amplia y capaz de seguir y de responder a la evolución de las nuevas técnicas de análisis de imágenes de geles de electroforesis bidimensional.

7 Bibliografía

- [Anadan 87] Anadan P. Measuring visual motion from image sequences. Ph. D. thesis in computer science. University of Massachusetts. May, 1987.
- [Appel 97a] Appel R.D., Palagi P.M., Walther D., Vargas J.R., Sanchez J-C, Ravier Florence, Pascuali C., Hochstrasser D. F.; Melanie II – a third-generation software package for analysis of two-dimensional electrophoresis images: I. Features and user interface; *Electrophoresis* 18, 2724-2734, 1997.
- [Appel 97b] Appel R.D., Vargas J.R., Palagi P.M., Walther D., Hochstrasser D. F.; Melanie II – a third-generation software package for analysis of two-dimensional electrophoresis images: II Algorithms; *Electrophoresis* 18, 2738-2748, 1997.
- [Barrow 77] Barrow H.G., Tenenbaum J.M., Bolles R.C., and Wolf H.C. Parametric correspondance and chamfer matching: Two new techniques for image matching, in Proc. 5th. Joint Conf. Artificial Intelligence, Cambridge, MA, 656-663.
- [Brown 82] Brown W.T. and Ezer A. A Computer Program Using Gaussian Fitting for Evaluation of Two-Dimensional Gels. *Clin. Chem.* 28, 1041-1044, 1982.
- [Garrels 89] Garrels J.I., the QUEST System for Quantitative Analysis of Two-dimensional Gels, *J. Biol. Chem.* 264, 5269-5282, 1989.

- [Goshtasby 86]** Goshtasby A., Piecewise linear mapping functions form image registration. *Pattern Recognition*, 19, 6, 459-466, 1986.
- [Grimaud 92]** Grimaud M. A new measure of contrast: the dynamics. *SPIE vol. 1969 Image Algebra and Morphological Image Processing III*, 292-305. 1992.
- [Hochstrasser 86]** Hochstrasser D., Augsburger V., Funk M., Appel R., Pellegrini C., Muller A.F. Immobilized pH gradients in capillary tubes and two dimensional gel electrophoresis. *Electrophoresis* 7, 505-511, 1986.
- [Mohr 90]** Mohr R., Pavlidis T. and Sanfeliu A. structural Pattern analysis. World Scientific, Teaneck, N.J., 1990.
- [O'Farrell 75]** O'Farrell P.H., High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins, *J. Biol. Chem.* 250, 4007-4017, 1975.
- [Vargas 93a]** Vargas J.R., Appel R.D., Hochstrasser D.F., Pellegrini C. Modeling and Quantification of protein Maps by Gaussian Fitting. *Proc. CAIP'93, 5th International Conference on Computer Analysis of Images and Patterns*, Budapest, September 13-15, 1993. Springer Verlag ISBN 3-540-57233-3, 627-633.
- [Vargas 93b]** Vargas J.R., Bologna G., Appel R.D., Hochstrasser D.F., Pellegrini C. Classification of protein Patterns using Neural Networks: Pixel based versus Feature based Approach. *Proc. AIME'93, 5th Conference on AI in Medecine*, Munich, Germany, Oct. 1993.
- [Vargas 96]** Vargas Altamirano J.R.; Two-Dimensional Gel Electrophoresis Computer Analysis System: From Image Adquisition to Protein Identification; PhD. Dissertation; Département d'Informatique, Faculté de Sciences, Université de Genève; Genève, Suisse; Febrero de 1996.
- [Vincens 86]** Vincens P., HERMeS: A second generation approach to the automatic analysis of two-dimensional electrophoresis gels PartII: Spot detection and integration. *Electrophoresis* 7, 357-367, 1986.

8 Agradecimientos

Este trabajo ha sido desarrollado gracias al apoyo del grupo Melanie de la Unidad de Tratamiento y Análisis de Imágenes (actualmente Instituto Suizo de Bioinformática) y el Laboratorio Central de Química Clínica del Hospital Universitario de Ginebra, la Fundación Inter Maritime, el Centro Universitario de Informática de la Universidad de Ginebra, la Fundación Nacional Suiza para la Investigación Científica y el Instituto de Investigación en Informática Aplicada de la Universidad Católica Boliviana.

Figura 1. *Imagen de un gel de electroforesis bidimensional producido a partir de una muestra de Escherichia Coli (E-Coli). Cada mancha, correspondiente a una proteína específica, se caracteriza por su punto isoeléctrico (pH, primera dimensión), por su peso molecular (Dalton, segunda dimensión) y por su concentración (el tamaño y la densidad óptica).*

Figura 2. *Izquierda.- Perfil de una imagen 2-DE con valores de contraste asociados a cada mínimo local. Derecha.- el ruido de fondo es estimado por interpolación de los mínimos locales significativos.*

Figura 3. *Izquierda.- Modelización de un perfil de una mancha 2-DE (trazo continuo) con una función gaussiana (trazo discontinuo). Derecha.- Modelización con la suma de funciones gaussianas($S1$ y $S2$). La función resultante $S1 + S2$ aproxima convenientemente la mancha múltiple 2-DE (trazo continuo).*

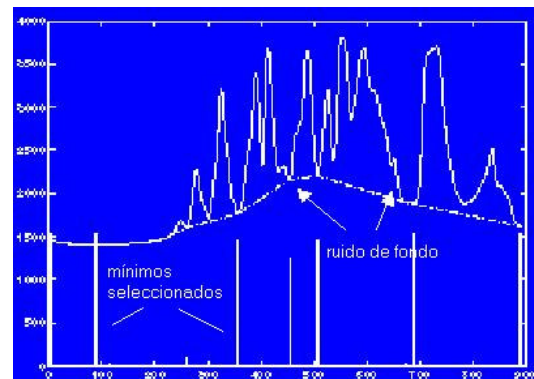
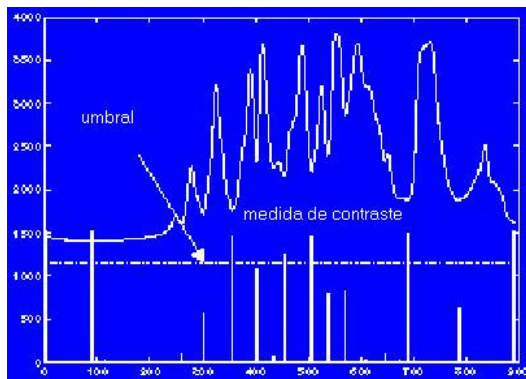
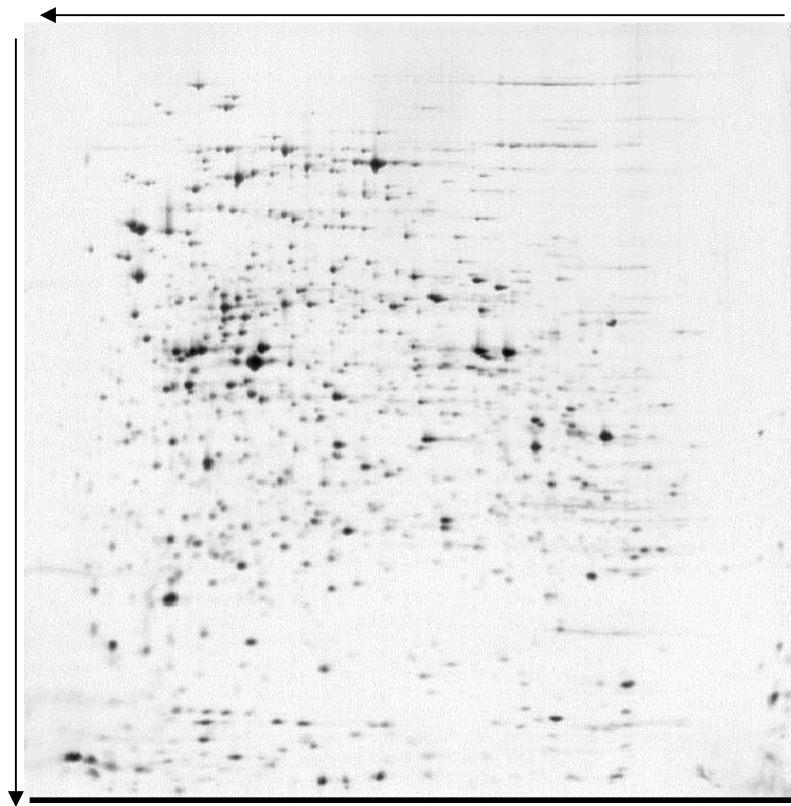
Figura 4. *Transformación de una rejilla utilizando dos funciones polinomiales de una sola variable. Han sido utilizados: un polinomio de orden dos según el eje horizontal y un segundo polinomio de orden tres según el eje vertical y cuatro puntos de control.*

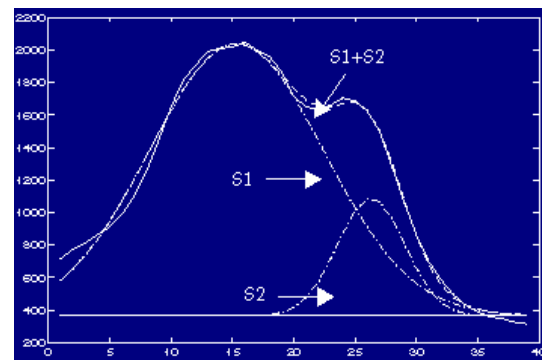
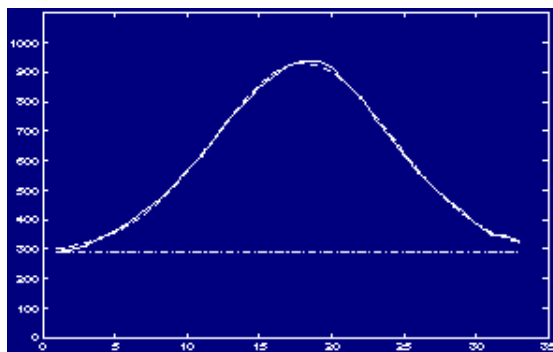
Figura 5. *Dos constelaciones similares de manchas 2-DE.*

Figura 6. *Búsqueda de la posición óptima para un grupo de manchas: (a) se superponen dos geles utilizando la alineación. (b) la posición óptima resultante correspondiente al mínimo local según la medida de distancia de Chamfer.*

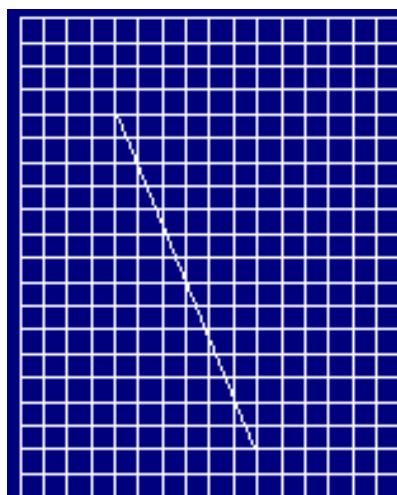
Gradiente no-lineal de pH inmovilizado (IPG)

*Gradiente de
porosidad
(Peso
molecular)*

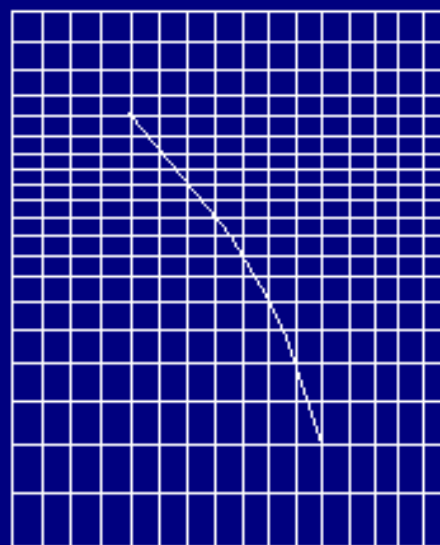


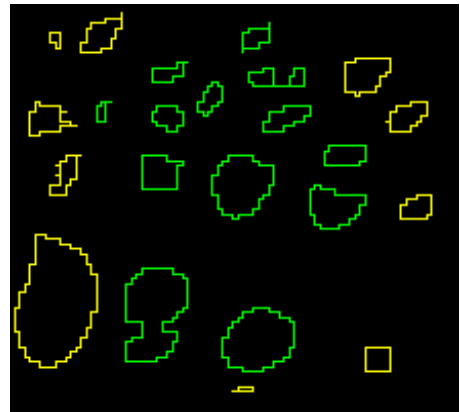


Rejilla del gel original



Rejilla del gel alineado





Posición inicial

Posición óptima

