

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：短期進修)

赴美國阿拉巴馬大學伯明罕校區醫學院 短期進修心得報告

服務機關：國防大學國防醫學院
出國人 職 稱：中校教師
姓 名：吳德敏
出國地區：美國
出國期間：民國 91 年 3 月 16 日至 91 年 7 月 21 日
報告日期：民國 91 年 8 月 7 日

J4 / 009103047

行政院及所屬各機關出國報告提要

出國報告名稱:赴美國阿拉巴馬大學伯明罕校區醫學院

短期進修心得報告

頁數 41 含附件: 是 否

出國計畫主辦機關/聯絡人/電話

國防大學國防醫學院/楊素足/87923100 分機 18111

出國人員姓名/服務機關/單位/職稱/電話

吳德敏/國防大學國防醫學院/公共衛生學系/中校教師/87923100 分機 18440

出國類別: 1 考察 2 進修 3 研究 4 實習 5 其他

出國期間: 民國 91 年 3 月 16 日至 91 年 7 月 21 日 出國地區: 美國

報告日期: 民國 91 年 8 月 7 日

分類號/目: 公共衛生

關鍵詞: 生物科技、基因晶片、生物統計

內容摘要: (二百至三百字)

自從人類基因組全面解碼完成，將生命科學發展帶入新的里程碑。世界各國都視生物科技為這一世紀的明星產業，各國政府都投入相當多的研發經費。此次赴國外進修，主要是學習有關基因晶片的資料分析，包括如何整理、分析及解釋資料，具有相當大的挑戰性。職於民國 91 年 3 月 16 日至 91 年 7 月 21 日，赴美國阿拉巴馬大學伯明罕校區醫學中心生物統計室研習，在四個多月的研習期間，職參加生物資訊研習的工作，跟隨宋教授及陳教授，其內容包括基因組的介紹、生物晶片的介紹、生物晶片的實驗內容、生物晶片的統計套裝軟體、生物晶片的統計分析等。期間參與每週的研討會，認真參與討論及口頭報告。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網(<http://report.gsn.gov.tw>)

目次

目的.....	(3)
過程.....	(4)
心得.....	(10)
建議.....	(11)
附錄.....	(12)

目的

自從人類基因組全面解碼研究報告於在 2001 年 2 月版的"科學"期刊上率先發表，將生命科學發展帶入新的里程碑。這篇由塞雷拉基因組(Celera Genomics)公司所發表的研究報告長達 48 頁，可以說是結合生物、醫學和電腦科技的結晶。另外，權威的"自然"(Nature)期刊也刊登由官方"人類基因組計劃"團隊所獨力完成的解碼報告，分庭與塞雷拉版本互別苗頭。

世界各國都視生物科技為這一世紀的明星產業，各國政府都投入相當多的研發經費，至今政府投入超過 3000 億元，例如，成立竹科四期竹南生技專業園區，顯示政府相當重視此一產業，希望創造有利的研發環境，吸引更多的廠商加入這方面的研究與生產，使我國的技術能與國外並駕齊驅。生物晶片的研究發展需要相當多的人力及經費，從目標物的選定、晶片的製造、資料的讀取、資料的分析及資料的解讀，每個階段都需要各方菁英研究人員，所需研究經費亦是龐大；因此，政府的輔導及資助是相當重要的。

此次赴國外進修，主要是學習有關基因晶片的資料分析，雖然說小小的一片晶片，但它所包含的資料相當多，不同於一般傳統研究資料，其要如何整理、分析及解釋資料，具有相當大的挑戰性。目前國內相當缺乏這方面的研究人員，希望所學對國家能有所貢獻。

過程

職於民國 91 年 3 月 16 日搭機赴美，經過洛杉磯及辛辛那提的轉機於 17 日早上 7:25 抵達阿拉巴馬州的伯明罕市。隨即前往住宿地方放下行李及面見宋教授。宋教授是阿拉巴馬大學伯明罕校區醫學中心生物統計室的主管，在宋教授的引介認識單位其他同仁，並且安排研究室及電腦設備供職使用，隨即進入研習工作。

美國阿拉巴馬大學伯明罕校區位於美國阿拉巴馬州的中部，其醫學院及醫學中心是美國東南區重要醫學教育及醫療照顧機構，頗負盛名。本人是在醫學中心生物統計室研習生物統計學，此單位大約有五十多位研究人員，專職的研究員有 13 員，其中有 10 員是生物統計哲學博士，2 員是流行病學哲學博士，1 員是生物資訊哲學博士。另外，有碩士級的資料分析員及大學部的研究助理，可以說是相當完整及陣容堅強的生物統計諮詢研究機構。

在四個多月的研習期間，職參加單位內生物資訊研習的工作，跟隨宋教授及陳教授，其內容包括基因組的介紹、生物晶片的介紹、生物晶片的實驗內容、生物晶片的統計套裝軟體、生物晶片的統計分析等。期間參與每週五的研討會，參與討論及口頭報告，其口頭報告資料請參考附件一及附件二。

生物資訊是近年來新興發展的研究領域，也是未來被看好的主流

研究方向。現今，美國各大研究機構也都熱烈從事這方面的研究工作，可以說是相當熱門的領域。目前，生物資訊就像一塊處女地，吸引相當多的科學家從事這方面的研究，可以說每天都有新的發現及新的理論產生。生物資訊的研究內容相當多，而學生物統計的我，研習方向的重點是在後段研究方面，也就是如何分析生物晶片所產出的資料，如何整理、分析及解讀說明結果，是本次研習的重點。以下是進修期間研習內容：

1. 甚麼是基因

基因是細胞核內染色體上一段"有意義"的DNA(去氧核糖核酸)序列。而細胞核位於細胞內，染色體就位於細胞核中；所謂"有意義"的DNA，是指這段DNA可經由轉錄(Transcribe)和轉譯(Translate)的過程，形成特殊序列的氨基酸(Amino Acid)。完整序列的氨基酸就是大家耳熟能詳聽到的蛋白質(Protein)。DNA是由四種鹼基(bases)所構成。分別由A、T、G、C所代表。DNA是雙股螺旋結構，上下兩股必須對應，而對應的規則是A配T，G配C。而人類的每個細胞中都有23對染色體，平均每一條染色體有3000個基因，相當於150,000,000對鹼基。

人類的DNA有99.9%都是相同的。不論是誰都有同樣14萬個左

右的基因，位於 23 對染色體上的固定位置。剩餘 0.1% 的差異，雖然比率很小，但是人有 30 億對鹼基，0.1% 的變化反應出多達 3 百萬不同的排列組合，影響每個人所遺傳的各種特性，例如身高、膚色、眼睛的顏色、個性及智力等。另外，人和黑猩猩的 DNA 只有 1% 到 2% 的不同而已。而科學家可以經由基因的相似度和差異度去探討生物種類之間的演化關係。例如在細胞生物方面，酵母菌和人之間仍存在許多非常相似的重要的基因，因此藉由研究這些基因在酵母菌內的作用，來推論這些基因在人體內的功能。

2. 甚麼是 DNA 晶片

DNA 晶片是結合機械、電腦、生物等領域的研究人員所發展出來的最新生物科技，提供人類基因功能的自動化分析。DNA 晶片對於基因的檢測具有快速、準確、大量等檢測基因的優點，因此改變了從前研究人員終其一生只鑽研一種基因的研究方式。

全球生物晶片在 1995 年展開研發熱潮，根據統計，生物晶片是生技業中的明星產品，今年的產量可達五億顆，產值可達 30 億美元，成長率相當快速。美國挾雄厚資金、研究人力、基因發展與半導體產業領先全球，因此生物晶片產業初期在美國就有 200 多家廠商投入此熱潮，到目前為止，有 20 多家較具規模。

DNA 晶片的原理是將數千或數萬點 (spot)，單股的 DNA 又稱探針 (probe)，主要有兩種來源：已經存在於基因庫中的互補核甘酸 cDNA 或核甘酸 oligonucleotide。以高密度的方點製在大拇指般大的晶片上，其材料可能為玻璃片或是尼龍薄膜。方法之一的互補核甘酸的晶片主要是利用從病人的檢體或是其他的生物體抽取出的已知的互補

核苷酸，然後將這些互補核苷酸點在晶片上。方法二的寡核苷酸晶片主要是由 Affymetrix 這家生技公司所製造。他們主要是利用 DNA 的 A、T、C、G 四種鹼基，用類似築摩天高樓的方式，一個個不同的組合，築上約 20~25 個(層)寡核苷酸。最後，將所欲偵測之樣品與晶片進行雜交作用(hybridization)，之後再由探針(probe)上之標幟物(例如：螢光、放射物質、酵素呈色等)進行電腦掃描以及資料分析。後者核苷酸 oligonucleotide 的方法是職本次研習的重點。而不同的生技公司用不同的方法將這些互補核苷酸點上去，各有其優缺點。另外，現今除了 DNA 以外，蛋白質(proteins)、抗原(antigen)、抗體(antibody)也可以點在晶片上，因此許多生物晶片公司也正在擴大其研發出來的產品應用範圍。

3. 生物晶片的應用

DNA 晶片的應用範圍相當廣泛，可應用於疾病預防、診斷及細胞生化學等的研究。(例如：腸病毒和 AIDS 的診斷，以及癌症腫瘤學上的臨床診斷或者在各種不同病毒感染疾病的診斷。)藉由生物晶片快速、正確及大量的診斷，以節省大量的人力、物力及時間，可以在第一個時間點上搶救病人，做到早期發現，早期治療的目的。除了 DNA 外，蛋白質和一些細胞中的接受器(Receptors)也可以點在晶片上，所以生物晶片的應用相當廣泛。以下是目前常見生物晶片的應用。

(1)基因的定序(Gene Sequencing):利用晶片的特性應用在基因定序工作上。其原理是把所有可能的核糖核酸基的可能排列放在晶片上，然後將未知的基因放在晶片上，只有順序完全相同的探針可以與之互補，因而得知未知基因的定序。

(2)基因表現的藍圖(Gene expression profiling):通常某些疾病會牽涉到許多基因的變化，為了瞭解病人和正常人體中的蛋白合成的差異，就必須觀察不同時間點上基因的表現情形。經由這些時間點上基因表現的形式，我們可以了解複雜的人體如何去產生各種不同類型的蛋白。這種用途的生物晶片以 Affymetrix 公司的 Gene Chip 系統為代表。

(3)毒理學上的分析(Toxicology Analysis):DNA 晶片也可以用來檢測有機毒物對於某些特定基因的表現，例如那些和肝臟毒害有關的基因。Affymetrix 公司在這方面有新產品的發表，他們聽取許多專家的意見去收集那些最有可能代表某些人體器官毒素的基因，以期能快速分析一些有毒物質對人體所產生的影響。

(4)單一核糖核酸的多形性的檢定(SNP Identification):這也是目前熱門的主題之一，經由個體的基因型態(genotype)以期知道個體的多形性(polymorphisms)，然後建立自己的基因多形性(genetic polymorphisms)的資料庫，可以應用在疾病的預防、診斷及治療。

(5)免疫反應分析(Immunoassays):有些晶片的技術可以將 DNA 以外的東西點在晶片上，例如：利用抗原、抗體之間的緊密結合，以期用來做一些免疫反應上的分析。

(6)蛋白質晶片(Protein chip):除了抗原、抗體可以點在晶片上外，蛋白質(proteins)也可以。所以目前有研發出來的產品，如“protein chip”晶片去執行範圍廣大的蛋白生物學上的研究。

(7)藥物的篩選(Drug screening):就是利用藥品和它的接受器(receptors)之間的結合也可以應用在晶片上，就像類似 DNA 和互補

探針之間的緊密結合一般。

(8)生物武器的偵測(Combat Biowarfare):利用生物晶片的準確及快速的特性，發展出攜帶方便的生物偵測工具，有效的檢定有害的生物武器。

(9)法醫學上的應用(Forensics):同樣利用 DNA 晶片的檢定準確，快速且易於攜帶，所以也可以成為法醫現場辦案的工具之一。

心得

國外在生物科技的發展相當快速且蓬勃發展，具有良好的環境空間，有充裕的研究金費及集合世界頂尖的研究人員，所以其研究成果日新月異。相對於國內，還處於萌芽階段，雖然目前有一些成果，但要異軍突起，獨步全球，還需相當時日。因此，國外在生物科技方面是值得我們去學習的，希望透過彼此的交流，提昇國內的水準。

此次職有機會赴國外進修，倍感容幸，而且在國外完備的環境下，確時學習到一些新的觀念與技術。但在時間的快速消逝中，不得不返台任職工作，希望日後還有機會，還能出國進修。但願進修時間能延長，更能學習到較深入的主題；以及不同的研究單位，提昇視野廣度。

雖然研習時間的短暫，但是職還是把握住每一個學習機會，盡力去學習，以不辜負國家對職的期望。職將在國外所學得的知識及技能，充分應用在教學上，傳授給學生及研究的領域上，期能提昇國內生物科技的研究水準。最後，感謝提供學習指導的宋教授及陳教授，以及美國阿拉巴馬大學伯明罕校區醫學院給職這個學習機會。

建議

- 1.冀望政府能提供良好的生物科技發展環境空間，以吸引國內外廠商來台投資或根留台灣。
- 2.鼓勵民間機構參與投資及研發工作，以擴大研發團隊及提供充裕的資金。
- 3.吸引國外優秀生技研發人才返國，以提昇研究人力素質。
- 4.提倡生技研發方面的研究計畫，並鼓勵學術研究單位的積極參與。
- 5.舉辦生技研發方面的研討會，以促進彼此生技研發人才的交流。
- 6.在大學及研究所開設生技方面的課程，以落實本土生技研發人才的培育。

附錄一

投影片 1

**Data Management:
Affymetrix Probe Level Data**

Der-Min Wu

May 17, 2002

投影片 2

Introduction (I)

- Why we use probe level data to analyze ?
- There are more and more studies on import "low-level" analysis issues such as normalization, outlier detection, and computation of expression indexes.
- Some studies have found that the methods used to analyze expression data provided by the GeneChip software often yield high-quality results, the false positive and false negative gene presence/differential expression call rates

投影片 3

Introduction (II)

- We can develop through the improvement of our own methods to analyze probe level data to make these results easier to interpret at the biological level and to provide a more quantitative measure of significance on whether a gene is present or differentially expressed
- In this presentation, we show an structure of probe level data, how to handle this data set, and give an overview of general statistical application using SAS

投影片 4

Methods (I)

- The data is about prostate cancer, which is support from Dr Lin (M.D., Anderson Cancer Center, Houston, TX)
- The study design is to compare two groups, one is treatment group and the other is control group.

Total four arrays.

1 Control sample
(1) cam12 — replicate
(2) cam13 —

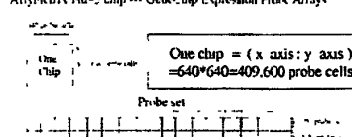
2 Treatment sample
(1) luc12 — replicate
(2) luc13 —

投影片 5

Methods (II)

■ Measurement

Attyristrix Hu65 chip --- GeneChip Expression Probs. Array



One chip = (x axis : y axis)
= 640 * 640 = 409,600 probe cells

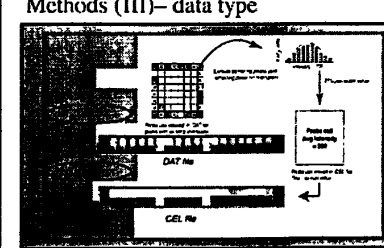
Probe set

One gene = 1 probe set = 16 probe pair cell = 16 * 2
= 32 probe cells = 16 PM and 16MM

One chip has over 12,000 genes (409,600/32)

投影片 6

Methods (III) - data type



The diagram illustrates the data flow from a chip to a data type. It shows a chip with a probe set, leading to a DAT file (Data Array Text) and a CEL file (Cell File). The DAT file is used for probe set and signal processing, and the CEL file is used for probe set and signal processing. The DAT file is also used for probe set and signal processing.

投影片 10

Text file for data match on

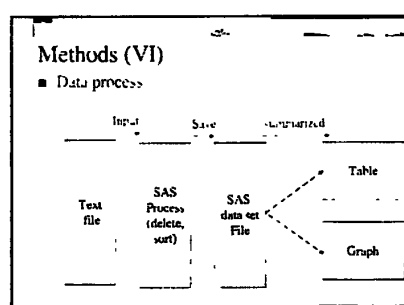
Probe name	number	no. of runs	run1	run2	run3	run4	run5
Probe cell	1001	10	1001	1002	1003	1004	1005
Gene Name							
			control	treatment			

投影片 11

Methods (V)

- Hardware
 - IBM Notebook R30
 - OS Win 98
 - CPU Pentium III 1G
 - RAM 256 MB
 - HD 30 G
- Software
 - SAS 8 e
 - SAS/BASL
 - SAS/STAT
 - SAS/GRAPH

投影片 12



投影片 16

```
Data transfer (SAS program)
-----
Libname luc 'c:\microarray';
data luc.lucsrc;
infile 'c:\microarray\1.95';
input probe_name $ number pm_or_sm x y @@;
do group=1 to 4;
input inten @@;
output;
end;
proc sort;
by probe_name group pm_or_sm number;
run;

data luc.lucsrc;
set luc.lucsrc(drop=x y);
intenn=log(inten);
run;
```

投影片 17

Sample Descriptive

- Gene-to-gene or chip-to-chip

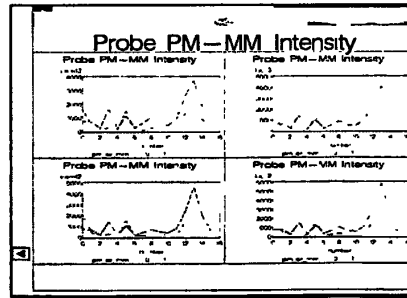
1. Plot

- Line plot
- Histogram
- Box plot
- Scatter plot

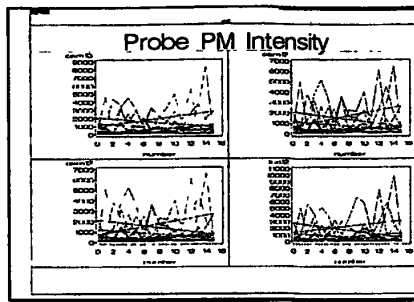
2. Table

- Mean
- Standard deviation (SD)
- Coefficient of variation (CV)

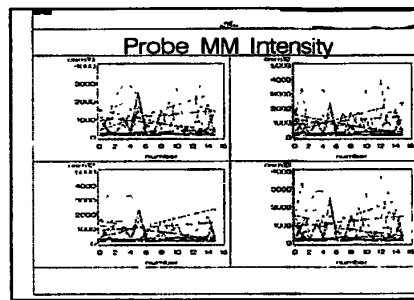
投影片 18



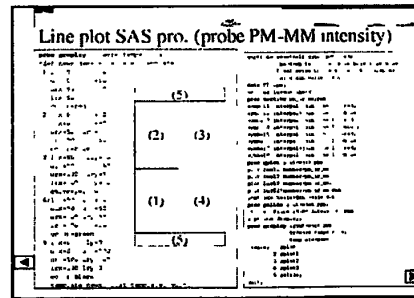
投影片 19



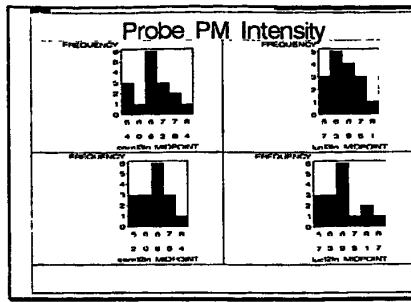
投影片 20



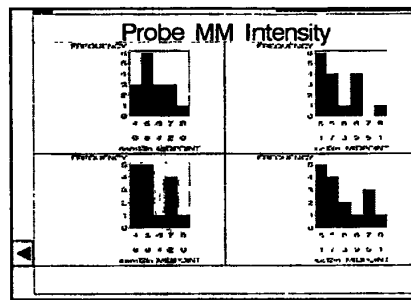
投影片 21



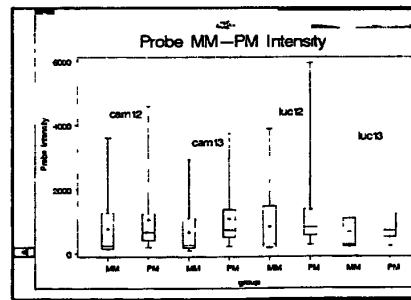
投影片 22



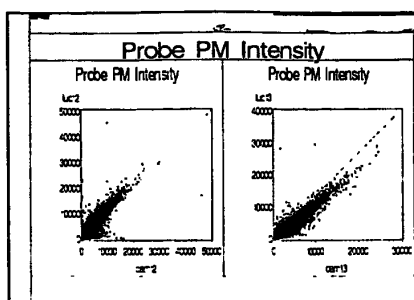
投影片 23



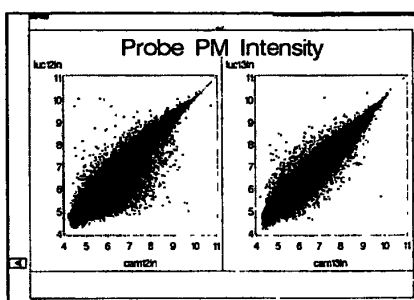
投影片 24



投影片 25



投影片 26



投影片 27

Mean, SD, and CV

Obs	Mean	SD	CV
1	1.00	0.00	0.00
2	1.50	0.50	0.33
3	2.00	0.82	0.41
4	2.50	1.12	0.45
5	3.00	1.41	0.47
6	3.50	1.68	0.48
7	4.00	1.96	0.49
8	4.50	2.23	0.50
9	5.00	2.50	0.50
10	5.50	2.74	0.50

投影片 28

```
Mean, SD, and CV (SAS program)
libname luc 'c:\microarray';

data t4;
set luc lucsrc;
proc sort;
by probe_name group probe_fm;
run;
proc means noprint;
var inter;
by probe_name group probe_fm;
output out=timmean mean=MEAN std=SD cv=CV;
run;
```

投影片 29

Analysis of chip noise with replicate

- Me... expect... compute... reduce... compute... replicate...
- Chip... pval... chip noise... data... CV...

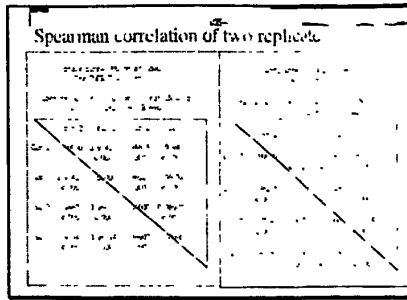
	Chip1	Chip2	Chip3
Mean
SD
CV

投影片 30

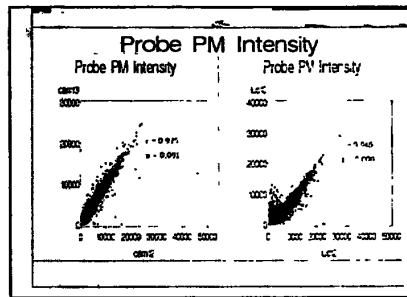
Chip - Chip CV report

Group	Chip	Mean	SD	CV
...
...
...
...

投影片 34



投影片 35



投影片 36

Comparison of two samples

- To find which genes are significant difference
- Using t-test for each gene
 - cam12-to-luc12
 - cam13-to-luc13
- Using non-parametric methods
 - Wilcoxon two-sample test

投影片 40

```
Wilcoxon two-sample test
Libname luc 'c:\microarray';

data t5_3;
set luc.lucexc(obs=128);
if group=1 or group=3;
proc sort;
by probe_name pa_or_ma;
run;

proc npar1way wilcoxon;
class group;
var intenin;
exact;
by probe_name pa_or_ma;
run;
```

投影片 41

Conclusion

- Probe level data are much more complex than probe set level data because probe level data are comprised by each probe cell. For this reason, we must be carefully managed and analyzed this huge data set.
- As we have seen, probe level data can be analyzed in many ways. Much of data analysis depends on normalization and on such basic assumptions. We must be careful about inferences made from probe level data.
- SAS may be an alternative tool for analysis probe level data.

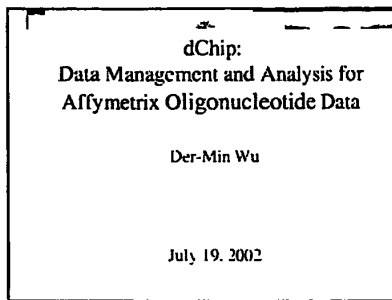
投影片 42

Reference

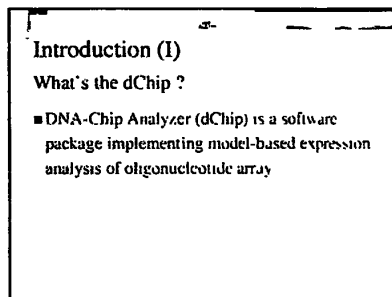
- Wu TD. Analyzing gene expression data from DNA microarrays to identify candidate genes. *J Pathol* 2001;195:53-65.
- Chen DF, Wang YH, Desmond R, Chan WY, Cooper MD, Soong SJ. ENAR conference (2002) presentation nonlinear normalization and multivariate analysis of microarray data.
- Schadt EE, Li C, Su C, Wong WH. Analyzing high-density oligonucleotide gene expression array data. *J of Cellular Biochemistry* 2000;80:192-202.

附錄二

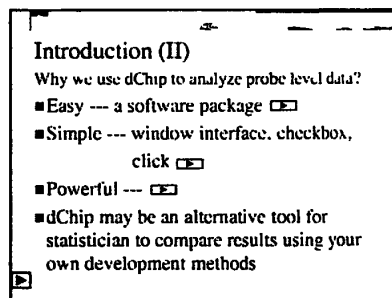
投影片 1



投影片 2



投影片 3



投影片 4

Powerful ---

- 1 Data management
 - (1) Input/output interface
 - (2) Allows probe-level analysis on multiple arrays
 - (3) Assesses standard errors for the expression index by pooling information across multiple arrays (θ)
 - (4) Allows automatic probe selection in the analysis stage to reduce errors due to cross-hybridizing probes and image contamination (γ)
 - (5) Viewing array image
 - (6) Normalizing arrays
- 2 Data analysis (high-level analysis)
 - (1) Comparative analysis
 - (2) Hierarchical clustering

投影片 5

Methods (I) --- data

- The study design is to compare two groups, one is treatment group and the other is control group
- Measurement: Affymetrix Hu95 chip
- Data
 - Chip Description file (CDF): HG_U95Av2.CDF
 - 1 Control sample: U95Av2_Juc1_02_28.DAT
U95Av2_Juc1_02_28.CEL
 - 2 Treatment sample: U95Av2_cant1_02_28.DAT
U95Av2_cant1_02_28.CEL

投影片 6

Methods (II) --- data type (review)

```
graph TD
    CEL[CEL file] --> DAT[DAT file]
    DAT --> S1[Probe selection and normalization]
    S1 --> S2[Probe selection and normalization]
    S2 --> S3[Probe selection and normalization]
    S3 --> DA[Data analysis]
```

投影片 10

dChip --- prepare data (I)

- What arrays to combine as a group

Generally we want to combine more arrays hybridized to the similar tissue or cell lines in a single group since more arrays increase the chance of selecting good-behaving probes for expression calculation

* The current limit on the number of arrays is 400.

投影片 11

dChip --- prepare data (II)

- When new arrays coming in

If a group of arrays have been analyzed and there are new arrays coming in, we may either combine the old and new arrays together as one group and re-do normalization and the model-based expression.

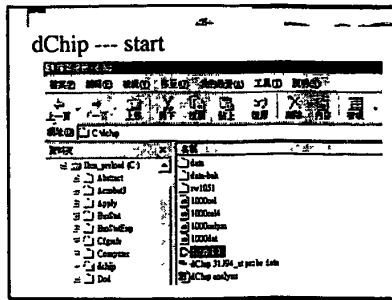
投影片 12

dChip --- prepare data (III)

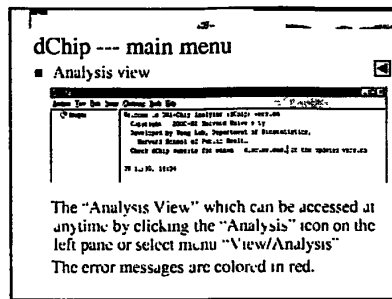
- Input and output file format

1. Most files dChip inputs and outputs are tab-delimited text files.
2. dChip-output files may have .xls as file extension for easy opening by Excel software.

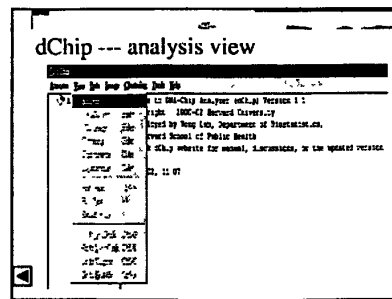
投影片 13



投影片 14



投影片 15



投影片 19

dChip --- reading in array data files (III)

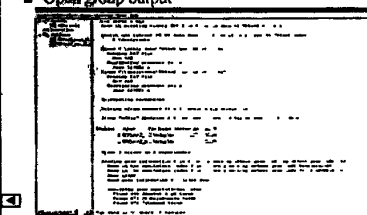
- Gene information file

1. "gene information file" combine Affymetrix's annotation and some gene functional classification from NCBI's LocusLink database, which are used to automatically identify functional significant clustering analysis
2. The gene information file can be downloaded from the dChip website

投影片 20

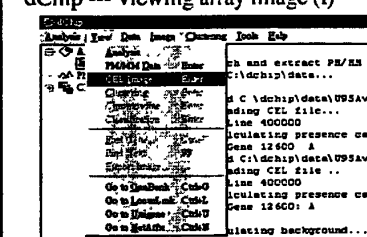
dChip --- reading in array data files (IV)

- Open group output

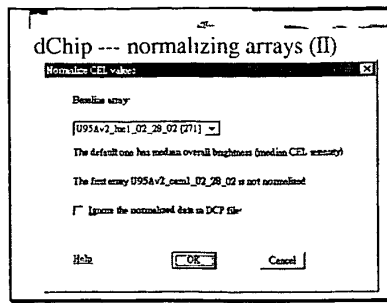


投影片 21

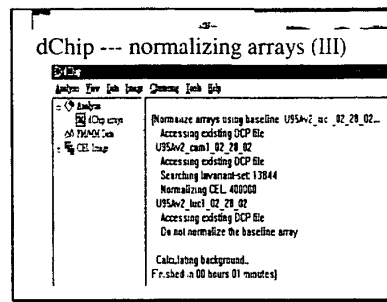
dChip --- viewing array image (I)



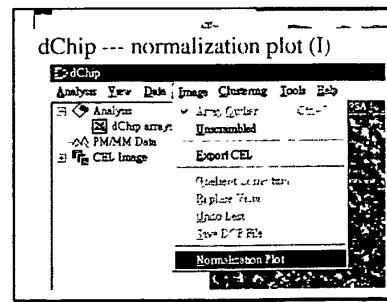
投影片 25



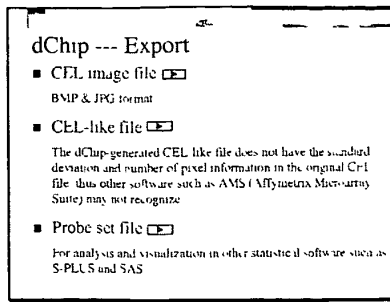
投影片 26



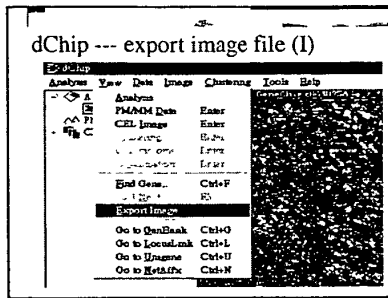
投影片 27



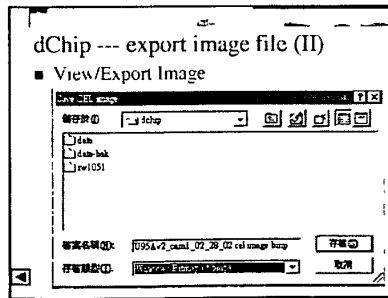
投影片 31



投影片 32



投影片 33



投影片 46

dChip --- comparison result

Gene	Method	Log2FC	Log2FC	Log2FC	Log2FC	Log2FC	Log2FC	Log2FC	Log2FC
1. <i>ADAM10</i>	dChip	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
2. <i>ADAM10</i>	limma	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
3. <i>ADAM10</i>	edgeR	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
4. <i>ADAM10</i>	DESeq	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
5. <i>ADAM10</i>	limma	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
6. <i>ADAM10</i>	edgeR	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
7. <i>ADAM10</i>	DESeq	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
8. <i>ADAM10</i>	limma	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
9. <i>ADAM10</i>	edgeR	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
10. <i>ADAM10</i>	DESeq	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
11. <i>ADAM10</i>	limma	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
12. <i>ADAM10</i>	edgeR	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
13. <i>ADAM10</i>	DESeq	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
14. <i>ADAM10</i>	limma	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
15. <i>ADAM10</i>	edgeR	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
16. <i>ADAM10</i>	DESeq	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
17. <i>ADAM10</i>	limma	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
18. <i>ADAM10</i>	edgeR	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
19. <i>ADAM10</i>	DESeq	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12
20. <i>ADAM10</i>	limma	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12	1.12

投影片 47

Conclusion

- dChip is an easy, simple, and powerful software package on Affymetrix oligonucleotide data implementing model-based approach
- dChip may be an alternative tool on Affymetrix probe level data.

投影片 48

Reference

- dChip Reference manual <http://www.biostat.harvard.edu/complab/dchip/>
- Li C & Wong WH. Model-based analysis of oligonucleotide arrays: Expression index computation and outlier detection. *PNAS* 2001;98:311-6
- Li C, A. Wong WH. Model-based analysis of oligonucleotide arrays: model validation, design issues and standard error application. *Genome Biology* 2001; 2:research00321.0032.1.1
- Schadt EE, Li C, Su C, Wong WH. Analyzing high-density oligonucleotide gene expression array data. *J of Cellular Biochemistry* 2000; 80:192-202
- Schadt EE, Li C, Ellis B, Wong WH. Feature extraction and normalization algorithms for high density oligonucleotide gene expression array data. *J of Cellular Biochemistry* 2002; 84 S37-120-5