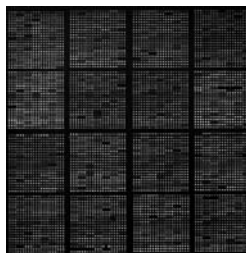


Principy microarrays

Pavla Gajdušková
Analytická cytometrie, 19. listopadu 2013

Microarrays

Kolekce DNA sond přichycených k pevnému podkladu



„Tisťená“ microarrays



Fotolitografie

Microarray technologie

- I. **Výběr sond (probes):** cDNA vektory, BAC vektory, krátké nebo dlouhé oligonukleotidy, proteiny, tkáně
- II. **Příprava microarray:** nanosení sond na sklo nebo membránu
- III. **Design experimentu:** zvolení správné metody, použití referenčního vzorku, záměna fluorescenčních barev
- IV. **Fluorescenční značení vzorků**
- V. **Analýza microarray obrazů:** nalezení sond v obraze, korekce pozadí, výpočet intenzity v jednotlivých bodech
- IV. **Analýza dat:** filtrování, normalizace, porovnání výsledků získaných z více microarray experimentů – klastrovací analýza

Oblasti použití microarrays v biologii

Typ array	Sondy na microarray	Co se fluorescenčně značí a hybridizuje	... analýza čeho
Expresní	DNA (cDNA, oligonucleotidy)	cDNA / mRNA	měření množství mRNA v bunkách, nádorech ...
miRNA	oligonukleotidy	miRNA	měření množství miRNA
CGH	DNA (BAC vektory, oligonukleotidy)	DNA	změny v genomu (zisk, ztráta chromozomů nebo jejich částí)
SNP	DNA (oligonukleotidy)	DNA	detekce „Single Nucleotid Polymorphisms“; změny v genomu
Metylace	DNA (CpG islands)	DNA (ovlivněná bisulfidem sodným)	míra metylace promotorových oblastí
Promoter	DNA (promotorové oblasti ~ 1kb)	DNA (ChIP obohacená)	místa vazby transkripčních faktorů, modifikace histonů
Tiling	DNA	všechno dříve zmíněné	všechno dříve zmíněné, sekvenování, anotace genů
Protein	protilátky	protein	exprese proteinů (ELISA)

Oblasti použití microarrays v biologii

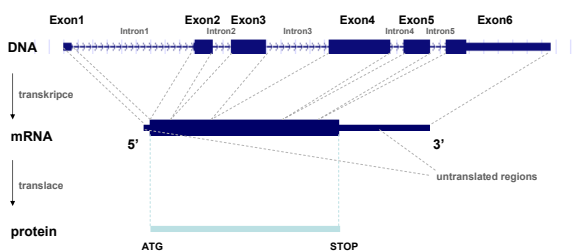


Oblasti použití microarrays v biologii

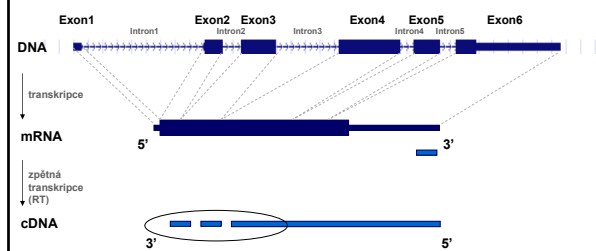


Schena M., Shalon D., Davis R. W., Brown P. O.
Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. Science 270: 467-70, 1995.

Genová exprese



Genová exprese



cDNA: jednořetězcová DNA (v dalším kroku je možné syntetizovat druhý řetězec)
u genů s dlouhou mRNA nemusí vznikat vždy celá cDNA

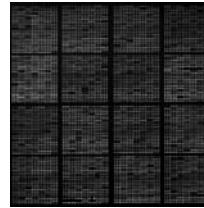
Metody měření množství mRNA

Method	Typical Throughput	Comments
•Northern blot	1 gene	•Standard procedure; "Gold standard", Low throughput
•Subtractive cloning	↓ Decreasing throughput	•Mid-1980's, Not comprehensive, High FP
•Differential display		•1992, Follow up cloning required; Potential to identify rare mRNAs, High FP (Liang & Pardee, Science 255: 967-71, 1992)
•RT-PCR and Real-time RT-PCR		•Sequence I.D. & semi-quantification, FP?
•2D protein gel/Mass Spec		•2001, Sequence I.D. & quantification, FP? (Han et al., Nature Biotech 19: 946-51, 2001)
•ICAT/Tandem Mass Spec		•1995, Prior sequence knowledge not mandatory, Moderate FP - depends on level of survey (Lee et al., PNAS 92: 8335-7, 1995; Vitenauer et al. Science 270: 484-7, 1995)
•EST/SAGE		•1995, Identification of differentially expressed genes dependent on arrayed elements, Low FP (Schena et al. Science 270: 467-70, 1995)
•High density arrays	20,000-40,000 genes	

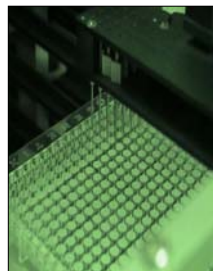
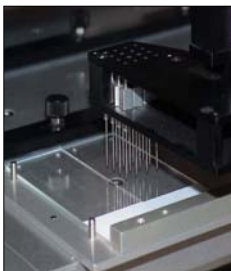
From Lee N. H. presentation: Introduction to High Density Microarrays

Měření množství mRNA

(microarrays tištěné pomocí skleněných kapilár)



Microarrays tištěná pomocí skleněných kapilár



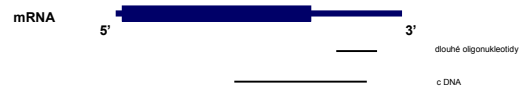
Typ sond

I. dlouhé oligonukleotidy:

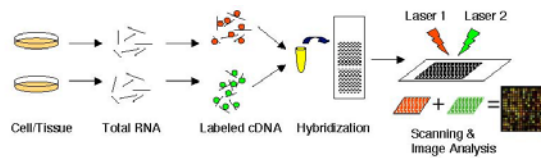
~ 60 - 70mers
komerčně dostupné (Operon, Agilent)

II. cDNA:

knihovny cDNA vektorů (IMAGE, MGC)
dostatečné množství DNA se vyprodukuje pomocí PCR
(univerzální primery pro daný typ vektorů)



Experimentální design



Příklady použití v molekulární biologii (na úrovni mRNA):

- aplikace chemické látky na buněčnou kulturu a její vliv na expresi různých genů (najít geny, které sníží nebo naopak zvýší expresi mRNA)
- zvýšení exprese mRNA zvoleného genu vnesením plasmidu → nalezení dalších genů se změněnou expresí
- snížení exprese mRNA zvoleného genu po vnesení specifické siRNA → nalezení dalších genů se změněnou expresí

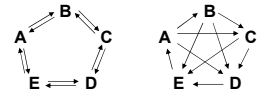
Experimentální design

Porovnání exprese mezi vzorky:

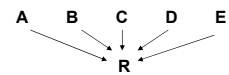
A ↔ B

B D ???
E C A

1. **Loop design:** každé dva vzorky jsou hybridizovány na jedno sklo (plus vzájemná záměna fluorochromů)



2. **Reference design:** každý vzorek je hybridizován s referenčním vzorkem, který pak slouží jako převodník mezi různými vzorky



Experimentální design

Loop design

poskytuje přímé srovnání mezi vzorky
o každém vzorku získáme více informací - kontrola
vyžaduje větší množství RNA z každého vzorku
špatný vzorek více ovlivní celý experiment

Reference design

lze jednoduše rozšířit o nový vzorek
jednodušší interpretace výsledků
vyžaduje méně RNA ze vzorků
špatný vzorek méně ovlivní celý experiment

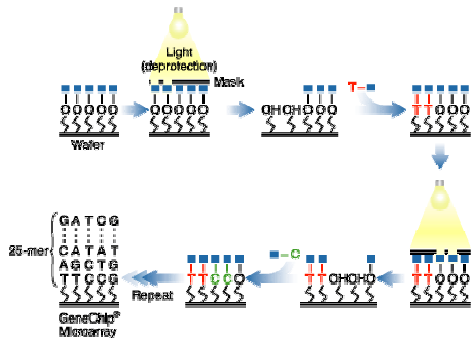
Měření množství mRNA

(fotolitograficky připravené microarrays)



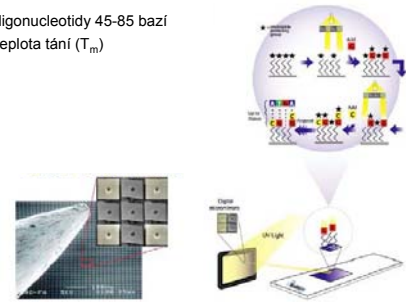
Fotolitografický způsob přípravy (Affymetrix)

sondy = oligonukleotidy délky 25 bází



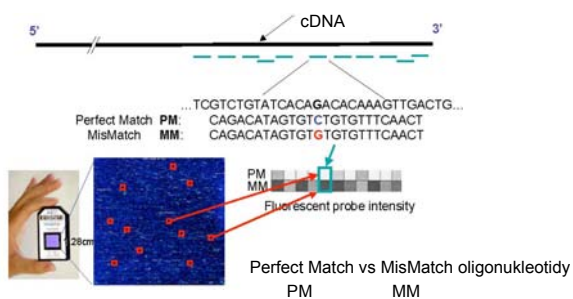
Fotolitografický způsob přípravy (NimbleGen)

sondy = oligonucleotidy 45-85 bází
podobná teplota tání (T_m)



Typ sond

oligonukleotidy 25 bází



Typ sond

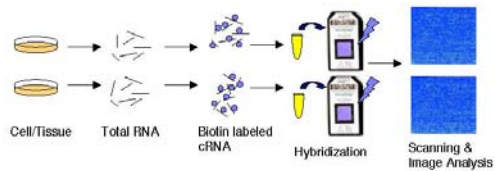
oligonukleotidy 25 bází

Dříve:
sondy blíže k 3' konci mRNA
11-16 na jeden gen
PM, MM sondy

Nyní:
sondy v různých exonech genu (ideálně 4 sondy v každém exonu)
jenom PM sondy

umožňuje studovat alternativní sestřih

Experimentální design

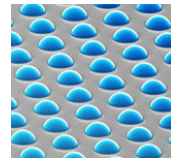


Příklady použití v molekulární biologii (na úrovni mRNA):

- aplikace chemické látky na buněčnou kulturu a její vliv na expresi různých genů (najít geny, které sniží nebo naopak zvýší expresi mRNA)
- zvýšení exprese mRNA zvoleného genu vnesením plasmidu → nalezení dalších genů se změněnou expresí
- snížení exprese mRNA zvoleného genu po vnesení specifické siRNA → nalezení dalších genů se změněnou expresí

Měření množství mRNA

(Allumina samosestavovací arrays)



Samosestavování silikonových kuliček

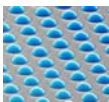
základní stavební jednotka: silikonová kulička (3µM)

kulička nemá přesně dané místo na sklíčku, po fixaci na sklíčku je její typ identifikován díky sekvenci části oligonukleotidu

oligonukleotid:

- I. **adresa** (definoje typ kuličky)
- II. **vlastní sonda** - oligonucleotid (50 bp), který je specifický pro jednotlivé transkripty

míra exprese mRNA = intenzita fluorescence navázané cRNA



Objevování nových transkriptů

objevování nových transkriptů, které nejsou ještě ve veřejných databázích (např. SeqRef, Emsembl)

nebylo to možné pomocí výše zmíněných technologií, protože ty jsou založené na znalostech obsažených v databázích

Řešení:

tilling arrays (Affymetrix)

mRNA sequencing (Illumina, SOLID, Torrent, Roche 454)

„Tilling“ arrays

sondy na sklíčku pokrývají kompletně určitou oblast genomu popř. celý genom

repetitivní sekvence nejsou pokryty (před návrhem sond jsou odstraněny pomocí programu „RepeatMasker“)

sondy: oligonukleotidy

např: 14 arrays, každé obsahuje 2x 3 250 000 sond

25 bází sonda, PM a MM, mezera mezi sondami 10 bází

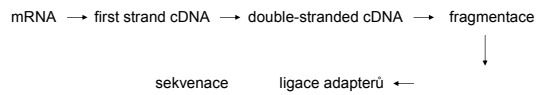
po hybridizaci s fluorescenčně značenou cRNA „svítí“ sondy, které představují transkribovaná místa ve studované oblasti (genomu)

sondy v místech „bez transkripce“ mají intenzitu fluorescence na úrovni pozadí lze detekovat nové exony, jejich alternativní sestřih

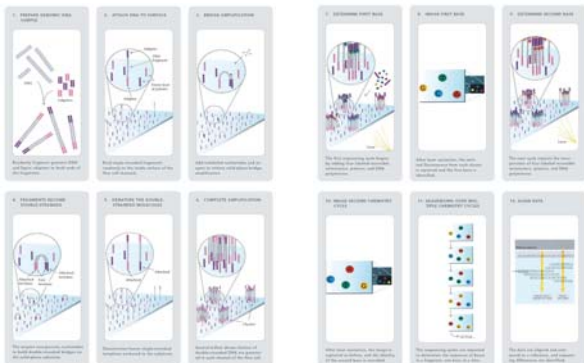
mRNA sequencing

objevování nových transkriptů pomocí sekvenační technologie

není potřeba navrhovat, tisknout nebo syntetizovat sondy



mRNA sequencing



Použití microarrays ke studiu DNA

Komparativní genomická hybridizace

- BAC arrays
- oligo arrays
- SNP arrays
- tilling arrays (BAC a oligonukleotidy)
- exon-specific arrays
- (dříve i cDNA arrays používané pro expresi)

Genotypování

- SNP arrays

Sekvenování

- Re-Sequencing arrays

ChIP-Chip experimenty

- tilling arrays (oligonukleotidy)

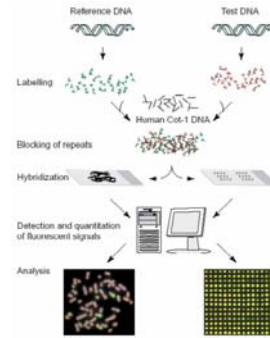
Komparativní genomická hybridizace (CGH)

molekulárně cytogenetická metoda, která slouží k analýze změn obsahu DNA v živých organismech

(delece, zisk, amplifikace různých oblastí genomu)

porovnávání intenzity fluorescence zkoumaného vzorku DNA a normálního diploidního vzorku DNA v různých místech genomu

Komparativní genomická hybridizace (CGH)



Mantripragada et al. Trends in Genetics 2003

Komparativní genomická hybridizace (CGH)

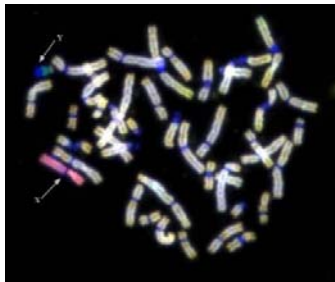
metafázní chromozomy - dárce s normálním diploidním karyotypem

DNA:

cy3
zkoumaný vzorek

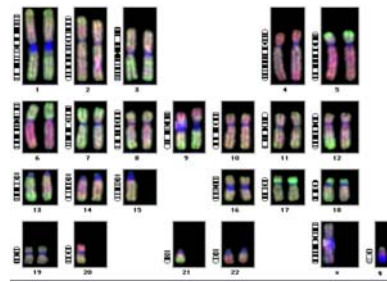
cy5
referenční DNA – 2n

rozišení ~ 20MB



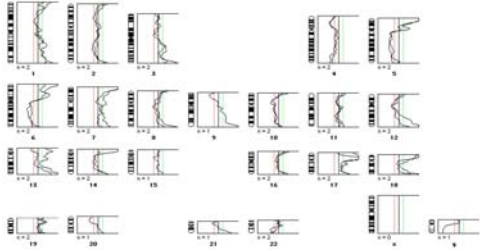
From Suzhai K. presentation: Determination of Genomic Imbalances by Genome-wide Screening Approaches

Komparativní genomická hybridizace (CGH)



From Suzhai K. presentation: Determination of Genomic Imbalances by Genome-wide Screening Approaches

Komparativní genomická hybridizace (CGH)



From Suzhai K. presentation: Determination of Genomic Imbalances by Genome-wide Screening Approaches

„Array“ komparativní genomická hybridizace (Array CGH)

chromozomy nahrazeny body na mikroskopickém sklíčku, které obsahují specifické DNA sekvence

Typy sond natištěných na microarray sklíčku

BAC klony až 32 000 BAC klonů na jednom sklíčku
~ 160 kb dlouhé úseky DNA

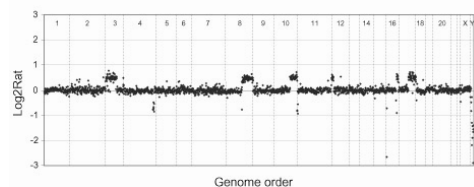
Oligonukleotidy 25 – 80 bazí dlouhé oligonukleotidy mohou pokrývat i celý genom (repetitivní sekvence jsou vynechány)

známe polohu a pořadí všech sond v lidském genomu

Array CGH s použitím BAC klonů

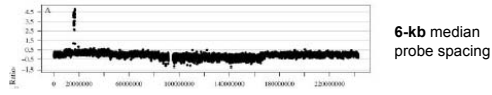
$$\text{Log}_2\text{Rat} = \text{Log}_2 \text{R/G}$$

$\text{Log}_2\text{Rat} = 0$	2 kopie	$\text{Log}_2\text{Rat} = -1$	1 kopie ("loss")
$\text{Log}_2\text{Rat} = 0.5$	3 kopie ("gain")	$\text{Log}_2\text{Rat} < -1$	homozygotní delece
$\text{Log}_2\text{Rat} = 1$	4 kopie ("gain")		
$\text{Log}_2\text{Rat} = 2$	8 kopií ("amplification")		



2464 BAC klonů UCSF HumArray3.1

Array CGH - oligonukleotidy (NimbleGen)



Selzer RR et al. Genes Chromosomes Cancer, 2005

SNPs

SNP = single nucleotide polymorphism

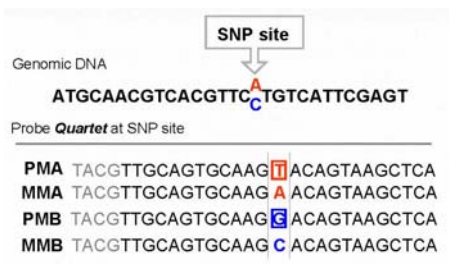
jednonukleotidové variace, které jsou náhodně rozmístěny v genomu (bodové mutace rozšířené v populaci)

nukleotidová variace, která se vyskytuje alespoň u 1% jedinců v populaci

předpokládaný počet SNPs: 10 milionů

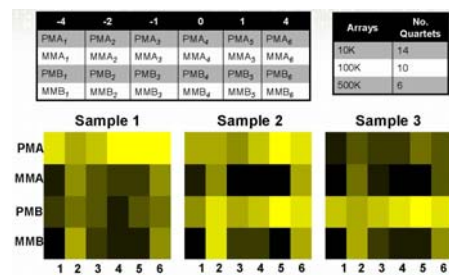
výskyt specifických SNP spojen s predispozicí k určitým chorobám

SNP Arrays – probe design (Affymetrix)



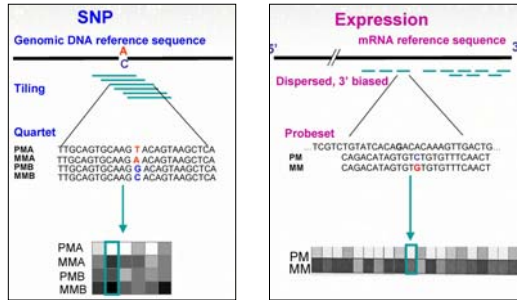
From Xiao Y. presentation: Exploration and Analysis of Affymetrix SNP Arrays. Center for Bioinformatics & Molecular Biostatistics, UCSF Division of Biostatistics

SNP Arrays – probe design



From Xiao Y. presentation: Exploration and Analysis of Affymetrix SNP Arrays. Center for Bioinformatics & Molecular Biostatistics, UCSF Division of Biostatistics

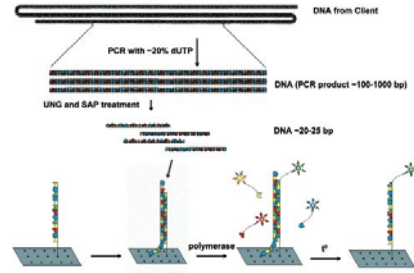
SNP arrays x expression arrays



From Xiao Y. presentation: Exploration and Analysis of Affymetrix SNP Arrays. Center for Bioinformatics & Molecular Biostatistics, UCSF Division of Biostatistics

SNP Arrays - APEX technologie

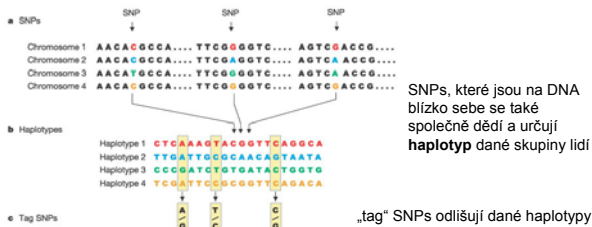
APEX = Arrayed Primer Extension



Kurg A. et al., Arrayed primer extension: solid-phase four-color DNA resequencing and mutation detection technology. *Genet Test* 4:1-7, 2000.

Velké studie SNP

HapMap projekt: mezinárodní projekt, jehož cílem je identifikovat a katalogizovat SNPs v lidské populaci a vybrat z nich „tag“ SNPs, kterými se skupiny lidí odlišují



HapMap projekt

<http://www.hapmap.org/index.html.en>

HapMap kolekce lidské DNA 270 vzorků DNA

populace:	Nigerie	30 trojic vzorků (matka, otec, dítě)
	Japonsko	45 nepříbuzných vzorků
	Čína	45 nepříbuzných vzorků
	USA	30 trojic vzorků (matka, otec, dítě)

The International HapMap Consortium. **A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs.** *Nature* 449, 851-861. 2007.

The International HapMap Consortium. **A Haplotype Map of the Human Genome.** *Nature* 437, 1299-1320. 2005.

Velké studie SNP

3000 zdravých jedinců			
2000 pacientů	bipolar disorder	(1 SNP)	
"	coronary artery disease	(1 SNP)	
"	Crohn's disease	(9 SNPs)	
"	hypertension		
"	rheumatoid arthritis	(3 SNPs)	
"	type 1 diabetes	(1 SNP)	
"	type 2 diabetes	(3 SNPs)	P value < 5x10 ⁻⁷

Studovali 500 000 SNPs pomocí Affymetrix microarrays

Wellcome Trust Case control Consortium. **Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls.** Nature. 2007 Jun 7;447(7145):661-78.

Odchylky od referenčního genomu větší než 1kb

ještě v roce 2003 se myslelo, že většina „zdravých“ lidí se od referenčního genomu liší velmi nepatrně (SNPs, mikrosatelity)

array komparativní genomická hybridizace odhalila mnoho větších oblastí DNA, které se u zdravých lidí vyskytují v různém počtu

Copy number variation

DNA segment (většinou větší než 1 kb), který se u daného jedince vyskytuje v jiném počtu kopií než v referenčním lidském genomu

existuje mnoho takových oblastí v genomu (řádově tisíce)

"Database of Genomic Variants"

<http://projects.tcag.ca/variation/>

Copy number polymorphism – výskyt u více než 1% jedinců dané populace

Využití HapMap kolekce ke studiu copy number variant
všichni jedinci v této kolekci byli zdraví, přesto se našlo velké množství oblastí DNA (12% genomu), které se u těchto lidí nacházejí v různém počtu kopií

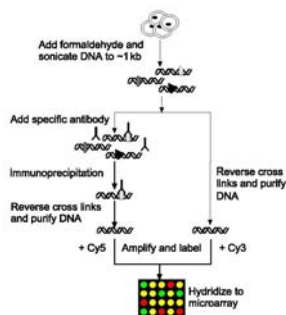
Copy number variation

hledání fenotypových projevů CNV („neškodná“ genomová varianta nebo příčina nemoci???)

CNV: pathogenic x benign x unknown clinical significance

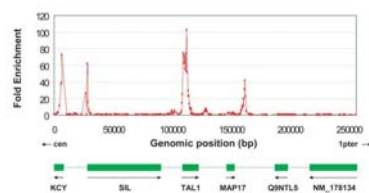
vnášíme „zmatek“ do experimentů, které např. hledají příčinu vrozených genetických poruch (mentální opožděnost, vývojové odchylky)

Chromatin ImmunoPrecipitation on chip CHIP-Chip



Nalezení vazebného místa

256 kb oblast 1p32 pokrytá překrývajícími se PCR produkty (~400 bp)
proti látka: trimethylace histonu H3 Lys4



Carter and Vetrie 2004 Human Mol Genet

Úvod do statistického hodnocení dat

Předpříprava dat pro statistické hodnocení

- analýza obrazu (měření intenzity bodů a pozadí)
- normalizace (nalezení a odstranění systematických chyb, které nejsou způsobeny biologickým objektem)
- filtrování dat (odstranění špatných bodů nebo hybridizací ze studie)

Nalezení rozdílně exprimovaných genů

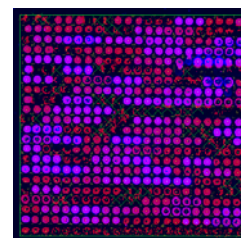
- výpočet zvolené statistiky a následné určení p hodnot
- úprava p-hodnot

Analýza obrazu

rozdělení pixelů v nasnímaném obraze na ty, které nesou informaci o intenzitě bodů na sklíčku nebo pozadí

mnoho programů na analýzu microarray obrazů (GenePix, Spot, ...)

výsledek: txt soubor – každý řádek obsahuje informaci o jednom bodu na sklíčku (průměrná intenzita uvnitř bodu, intenzita okolí, variabilita mezi pixely uvnitř bodu, ...)



Subarray

Analýza obrazu

Nejdůležitější hodnota: poměr mezi intenzitami fluorescence R a G

R/G

Nejčastěji se vyjadřuje pomocí logaritmu o základu 2

$$M = \log_2 R/G$$

$\log_2 R/G = 1$	ve vzorku značeném červeně je dvakrát více kopií specifické mRNA než v zeleně značeném vzorku
$\log_2 R/G = -1$	ve vzorku značeném červeně je poloviční množství kopií specifické mRNA než v zeleně značeném vzorku

Důležité předpoklady

Sondy na sklíčku jsou rozmístěny zcela náhodně

do stejné pozice na sklíčku neseskupujeme geny s podobnou funkcí; sekvenčně příbuzné; ležící na stejném chromosomu

Hybridizace byly prováděny v náhodném pořadí

kontroly byly hybridizovány dohromady se zkoumanými vzorky

Předpokládáme, že experiment ovlivní expresi pouze malého počtu genů v daném objektu (většina genů svoji expresi nemění)

průměr (medián) všech poměrů R/G je roven 1

průměr (medián) všech logaritmu poměrů R/G je roven 0

nestačí mít na sklíčku sondy pro geny, které nás zajímají nebo očekáváme, že jejich exprese se bude měnit
pro normalizaci jsou nutné i další geny, jejichž exprese se nemění (těch by měla být většina)

Odstranění „špatných“ bodů

odstranění bodů: body s morfologickými abnormalitami (problematický tisk)

s nízkou intenzitou (není exprese v daném systému)

s vysokým pozadím (negativní hybridizace)

Kontrolní body: prázdné body bez DNA (negativní kontrola)

„spiked“ body (pozitivní kontrola)

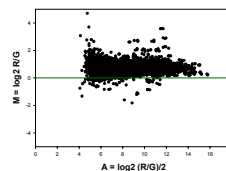
stejně sondy na různých místech sklíčka

Normalizace

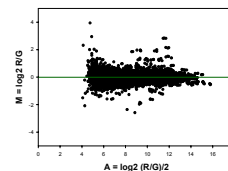
nalezení a odstranění systematických chyb, které nejsou způsobeny biologickým objektem

není splněná podmínka, že průměr (medián) všech logaritmu poměrů R/G je roven 0

Před normalizací:



Po normalizaci:



Nalezení rozdílně exprimovaných genů

Nulová hypotéza: medián exprese daného genu se statisticky neliší od teoretické hodnoty mediánu (v našem případě 0)

$$T = \frac{\bar{M}}{se(\bar{M})} \dots p \text{ hodnota}$$

riziko s jakou lze nulovou hypotézu odmítnout

rozdílně exprimované geny ... p hodnota < 0.01 (volitelný práh)

	Array 1	Array 2	Array 3	Array 4	p hodnota
Gen 111	0.39		-0.39	0.06	0.78
Gen 112	-0.28	0.33	0.37	0.64	0.25
Gen 113		0.14	0.28	0.44	0.38
Gen 114	-0.19	0.13	-0.13	0.38	0.99
Gen 115	0.88	0.49	0.54	0.45	0.02

Statistické problémy při studiu tisíců genů s malým počtem opakování experimentů

rozdílně exprimované geny ... p hodnota < 0.01

Příklad:
studujeme 20 000 genů na jednom sklíčku
během normalizace a kontroly kvality vyřadíme 12000 genů
testujeme 8 000 genů (pro každý vypočítáme p hodnotu)

p hodnota < 0.01 připouštíme, že 1% testovaných genů je označeno jako rozdílně exprimované pouze náhodnou variabilitou pokusů

$$8000 * 0.01 = 80 \text{ genů}$$

→ korekce p hodnot s ohledem k počtu testovaných genů
→ použití alternativních statistik

Klastrování

Klastrování (shluková analýza) je obecná metoda, kterou je možno použít ke spojování prvků (s podobnými vlastnostmi) do skupin (klastřů)

Microarray analýza:

Klastrování genů (řádků) → identifikace skupin genů, které mohou být společně regulované

Klastrování vzorků (sloupců) → nalezení skupin vzorků, které mají podobné změny v expresi genů (změny na úrovni DNA)

Příklad:

Sorlie et al., Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. PNAS 98: 10869-10874, 2001.

Design experimentu

78 karcinomů prsu (71 duktálních, 5 lobulárních a 2 in-situ)
3 fibroadenomy
4 vzorky normální tkáně prsu

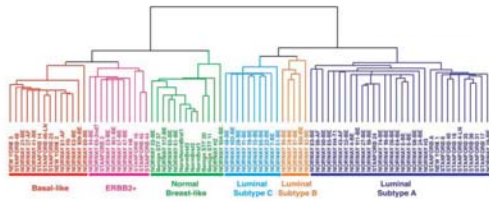
Microarrays: 8 102 cDNA klonů
každý vzorek (Cy3) hybridizován s referenční RNA (Cy5)

Analýza: nalezeno 456 cDNA klonů (427 genů) s velkou variabilitou exprese mezi různými vzorky, ale podobnou expresí u příbuzných vzorků

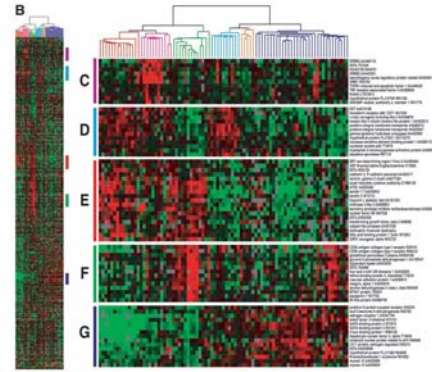
Otázka: Zda existuje rozdělení karcinomů do podskupin, které mají podobné změny v expresi genů?

Sorlie et al., PNAS 98: 10869-10874, 2001.

Klastrování

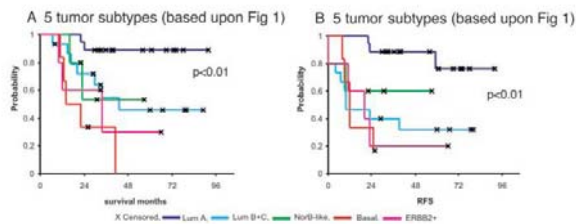


Sortie et al., PNAS 98: 10869-10874, 2001.



Sortie et al., PNAS 98: 10869-10874, 2001.

Rozdělení do skupin a prognóza vývoje onemocnění



Sortie et al., PNAS 98: 10869-10874, 2001.

Podobné studie

- van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, et al. (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415: 400-406.
- Sotirov G, Wirapati P, Lei S, Harris A, Fox S, et al. (2006) Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 98: 262-272.
- Chang HY, Sueddon JB, Alizadeh AA, Sood R, West RB, et al. (2004) Gene expression signature of fibroblast serum response predicts human cancer progression: similarities between tumors and wounds. *PLoS Biol* 2: E7.
- Park S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, et al. (2004) A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351: 2817-2826.
- Minn AJ, Gupta GP, Singel FM, Bos PD, Su W, et al. (2005) Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 436: 518-524.
- Wang Y, Kijyo JG, Zhang Y, Sircoveris AM, Look MP, et al. (2005) Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 365: 671-678.
- Cui JT, Wang Z, Nuyten DS, Rodriguez EH, Schaner ME, et al. (2006) Gene expression programs in response to hypoxia: cell type specificity and prognostic significance in human cancers. *PLoS Med* 3: e47.
- Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, et al. (2007) The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 356: 237-246.
- He Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, et al. (2006) The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 7: 96.
- Frauk G, Bertou N, Papias F, Sackkova S, Soulimanov M, et al. (2008) Stomach gene expression predicts clinical outcome in breast cancer. *Nat Med* 14: 518-527.
- van Vliet MH, Reyal F, Herling H, van de Vijver MJ, Reinders MJ, et al. (2006) Fixing breast cancer datasets has a synergistic effect on classification performance and improves signature stability. *BMC Genomics* 9: 375.

Veřejné databáze microarray dat

[ArrayExpress](#)
[ChipDB](#)
[ExpressDB](#)
[Gene Expression Atlas](#)
[Gene Expression Database \(GXD\)](#)
[Gene Expression Omnibus \(GEO\)](#)
[GeneX](#)
[GermOnline](#)
[Human Gene Expression Index \(HuGE Index\)](#)
[List Of Lists Annotated \(LOLA\)](#)
[M-CHIPS \(Multi-Conditional Hybridization Intensity Processing System\)](#)
[MUSC DNA Microarray Database](#)
[NASCArrays](#)
[Oncomine](#)
[Public Expression Profiling Resource \(PEPR\)](#)
[READ \(RIKEN cDNA Expression Array Database\)](#)
[Rice Expression Database \(RED\)](#)
[RNA Abundance Database \(RAD\)](#)
[Saccharomyces Genome Database \(SGD\): Expression Connection](#)
[SGMD](#)
[Stanford Microarray Database \(SMD\)](#)
[Yale Microarray Database](#)
[yeast Microarray Global Viewer \(yMGV\)](#)