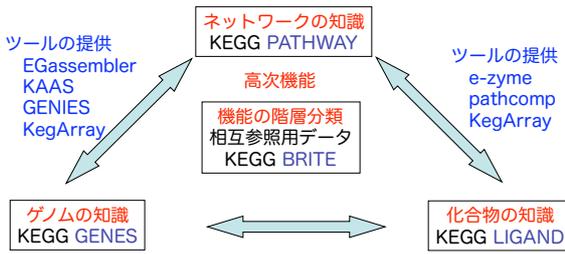


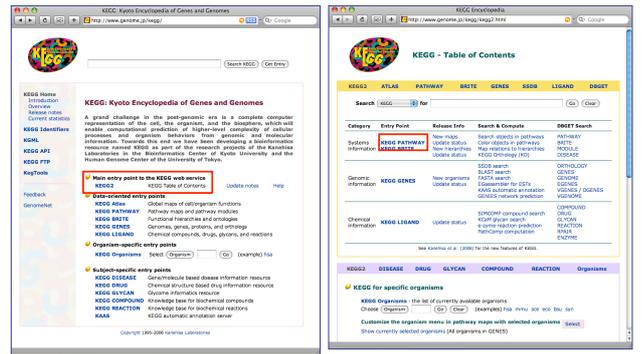
KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

様々な種類のデータを「生命現象の総体」として再構築



研究者の知識をゲノムレベルのデータと結びつける

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

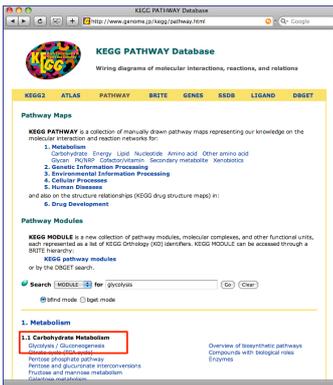


<http://www.genome.jp/kegg/>

<http://www.genome.jp/kegg/kegg2.html>

KEGG PATHWAY

体内の分子間ネットワーク図

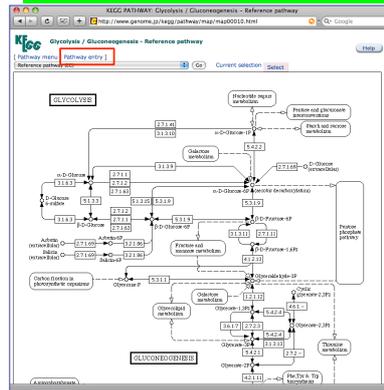


<http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>

- ・代謝系
 - 11カテゴリ
 - 中間代謝、二次代謝、薬の代謝
- ・制御系
 - 16カテゴリ
 - 遺伝制御、環境シグナル、細胞プロセス
- ・疾患
 - がん、免疫疾患、神経変性疾患、代謝疾患、感染症
- ・薬の開発
 - 開発の歴史、標的ベース、構造ベース

KEGG PATHWAY

マップの例：解糖系

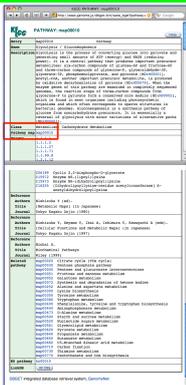


<http://www.genome.jp/kegg/pathway/map/map0010.html>

- ・酵素/遺伝子と化合物のネットワーク
- ・Pathway menu
 - 一つ前のページへ
- ・Pathway entry
 - パスウェイデータベースのテキストバージョン

KEGG PATHWAY

テキストエントリー

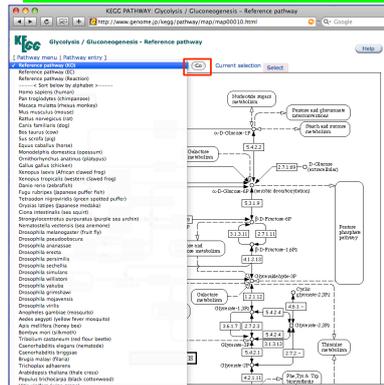


http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?pathway-map0010

- ・Pathway entry
 - Entry
 - ・ マップ番号 (map|ko|rn|生物種コード+番号)
 - Name, Description
 - ・ パスウェイの説明とモジュールとの関係
 - Class
 - ・ 階層分類情報
 - Pathway map
 - ・ マップへのリンク
 - Enzyme, Compound, Related pathway
 - ・ マップ中のオブジェクトのリスト
 - Reference
 - ・ 参考文献

KEGG PATHWAY

マップの例：解糖系

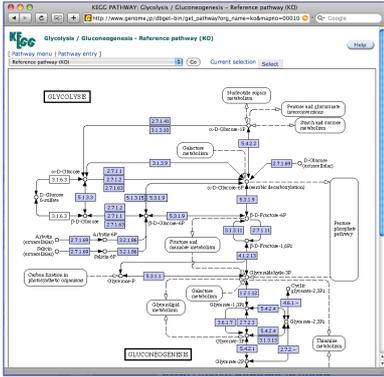


<http://www.genome.jp/kegg/pathway/map/map0010.html>

- ・Reference pathway (EC)
 - 酵素エントリーへのリンク
- ・Reference pathway (KO)
 - オートログエントリーへのリンク
- ・Reference pathway (RN)
 - 反応エントリーへのリンク
- ・生物種名
 - 各生物種の遺伝子エントリーへのリンク
- ・Sort below by
 - 生物種名のソート

KEGG PATHWAY

マップの例：解糖系 (KO)

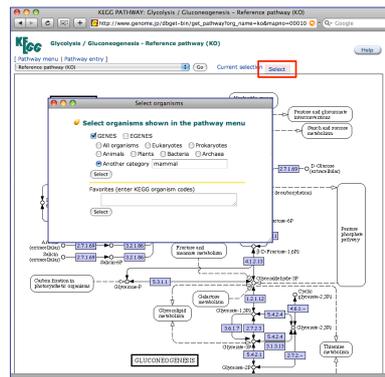


- Reference pathway (KO)
- 対応するオソログエントリーのある箱に色づけ
- KEGG GENES に登録されている生物種が持つ遺伝子に関して配列の類似度を元に定義されているオソログ情報
- 酵素によってはオソログが定義できないものもある

<http://www.genome.jp/kegg/pathway/ko/ko0010.html>

KEGG PATHWAY

生物種の選択

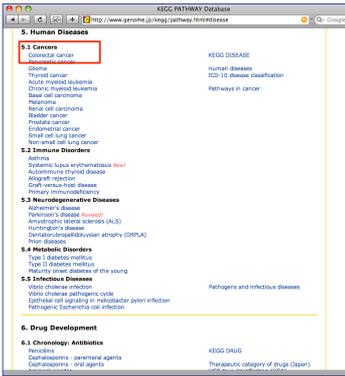


- リストの生物種を限定する
- カテゴリーは KEGG 生物種一覧のものが指定可能
 - Mammal, Protists, Actinobacteria など
- 生物種コードも KEGG 生物種一覧のものが指定可能
 - hsa (ヒト), mmu (マウス), eco (大腸菌) など

http://www.genome.jp/kegg/catalog/org_list.html

KEGG PATHWAY

疾患パスウェイ



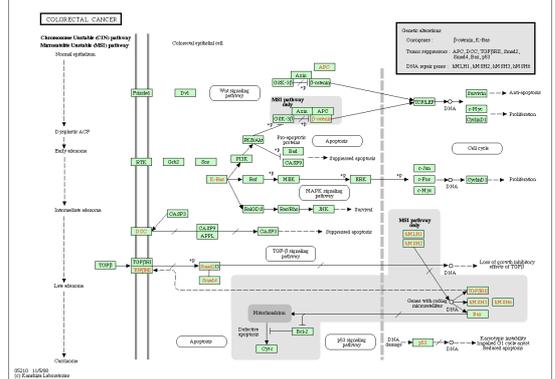
- 代謝系
 - 11カテゴリー
 - 中間代謝、二次代謝、薬の代謝
- 制御系
 - 16カテゴリー
 - 遺伝制御、環境シグナル、細胞プロセス
- 疾患
 - がん、免疫疾患、神経変性疾患、代謝疾患、感染症
- 薬の開発
 - 開発の歴史、標的ベース、構造ベース

<http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>

KEGG PATHWAY

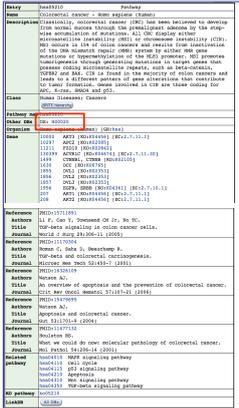
疾患パスウェイ

癌に関する遺伝子の分子間ネットワーク図



KEGG PATHWAY

疾患パスウェイ



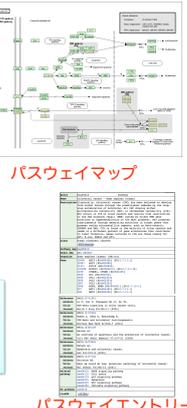
パスウェイエントリー
マップの説明
病気のエントリーへのリンク
マップ中の遺伝子、化合物
文献情報へのリンク

KEGG DISEASE

疾患パスウェイ

Entry	Disease
000220	Colorectal cancer
Name	Colorectal cancer
Category	Cancer
Pathway	hsa05212 Colorectal cancer
Gene	beta-Catenin (mutation) [HSA1499] E-cadherin (mutation) [HSA1945] APC (germline mutation [FAP], somatic mutation) [HSA10297] TP53 (mutation) [HSA10488] SMAD2 (mutation) [HSA44087] SMAD4 (mutation) [HSA14988] BAX (mutation) [HSA1581] p53 (deletion) [HSA7127] MSH1 (germline mutation [MSPCC], LOS, somatic mutation) [HSA42512] MSH2 (germline mutation [MSPCC], LOS, somatic mutation) [HSA44454] MSH3 (somatic frameshift mutation) [HSA44437] MSH6 (germline mutation [MSPCC], LOS, somatic frameshift mutation) [HSA12954] MLH1 (mutation) [HSA12954]
Carcinogen	Mineral oils, untreated and mildly treated Lv. and gamma-irradiation
Hacker	Hemoglobin [HSA3339 3040 3043] E-cadherin (mutation) [HSA1945] p53 (mutation) [HSA10488] APC (mutation) [HSA10297] MSH2 (mutation)
Drug	Oxaliplatin [HSA101790] E-Fluorouracil (5-FU) [HSA009884] Leucovorin (FOLFOX4) [HSA0111 004715] Bevacizumab [HSA104649] Trisostean [HSA010461] Capecitabine [HSA104183] Capecitabine [HSA101223]
Comment	ICD-O3 B140/3, Tumor type: Adenocarcinoma
Reference	PMID:15200146 (gene, tumor type)
Authors	Grady W.
Title	Genomic instability and colon cancer.
Journal	Cancer metastasis and clinical oncology 2004;10:231-27 (2004)
Reference	PMID:1147132 (tumor type)
Authors	Houlston RE.
Title	What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer.
Journal	Mod Pathol 14:204-14 (2001)

病気のエントリー
原因遺伝子
マーカー、医薬品
文献情報へのリンク



パスウェイマップ

パスウェイエントリー

PATHWAY の検索

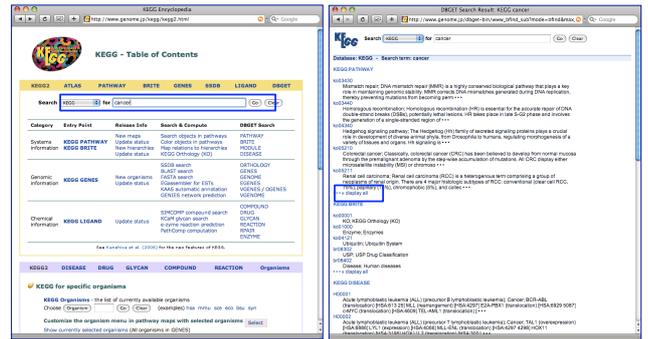


- ・キーワード検索
 - DBGET システム
 - Entry, Name, Description フィールドを対象とした検索
 - キーワード
 - ・ Glycolysis, Cancer など
- ・オブジェクト検索
 - バスウェイマップ中のオブジェクト (遺伝子、反応、化合物) を対象とした検索
 - キーワード: 遺伝子名、ID
 - ・ GPI, C00236 など

<http://www.genome.jp/kegg/kegg2.html>

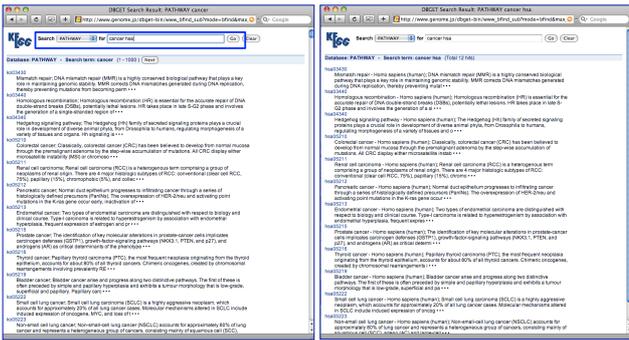
PATHWAY のキーワード検索

KEGG データベースの横断検索



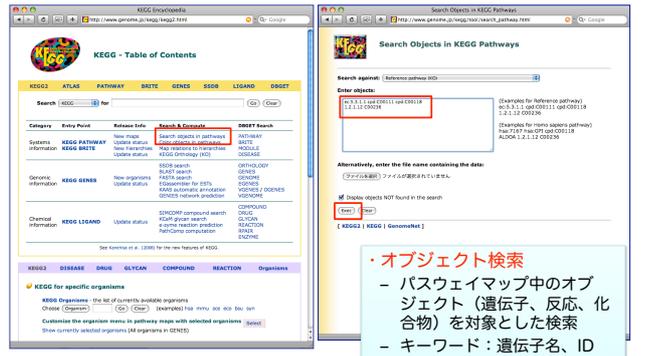
<http://www.genome.jp/kegg/kegg2.html>

PATHWAY のキーワード検索



キーワードを並べて AND 検索 (OR 検索は .or. でつなぐ)

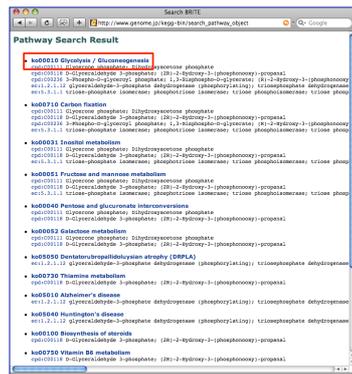
PATHWAY のオブジェクト検索



<http://www.genome.jp/kegg/kegg2.html>

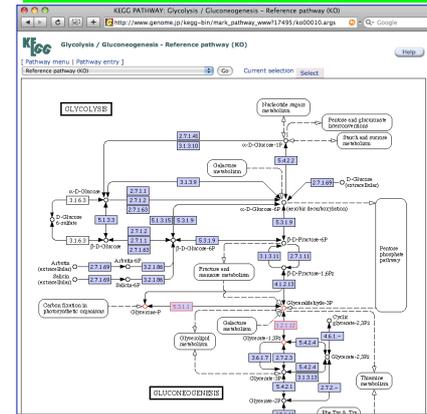
- ・オブジェクト検索
 - バスウェイマップ中のオブジェクト (遺伝子、反応、化合物) を対象とした検索
 - キーワード: 遺伝子名、ID
 - ・ GPI, C00236 など
 - まずは Example をコピペ

PATHWAY のオブジェクト検索



- ・オブジェクト検索結果
 - ヒットしたバスウェイマップとキーワードとして入力したオブジェクトのリスト
 - cpd: や ec: などのデータベース名を付けた方が確実だが、一意に認識できるものは勝手に検索してくれる

PATHWAY のオブジェクト検索



キーワードとして入力したオブジェクトをハイライト表示

PATHWAY のオブジェクトに好きな色を付ける

Color Objects in KEGG Pathways

Search against:

Enter objects one per line followed by separator, together:

Examples for reference pathway: `ec:3.1.1.mechluc`
`ec:3.1.1.mechluc`
`ec:3.1.1`

Examples for Homo sapiens pathway: `hs:01001`
`hs:01001`
`hs:01001`

Alternatively, enter the file name containing the data:

ファイル名を指定してください。

Default Separator: `PKR`

Color Separator: (to change green boxes in the organism specific pathway)

If empty objects NOT found in the search:

[KEGG | KEGG | Genes.html]

- ・オブジェクト検索は先程と同じ
- ・オブジェクトの色を指定する (html で使える色指定ならOK)
- ・また Example をコピー

<http://www.genome.jp/kegg/kegg2.html>

PATHWAY のオブジェクトに好きな色を付ける

Pathway Search Result

Search:

Result:

- hs01001 Glycolysis / Gluconeogenesis (EC: 3.1.1.mechluc)
- hs01002 Citric acid cycle (EC: 1.1.1.1)
- hs01003 Fatty acid metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01004 Pentose and mannose metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01005 Oxidation of branched-chain amino acids (EC: 1.1.1.1)
- hs01006 Carbon fixation (EC: 1.1.1.1)
- hs01007 Nucleotide metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01008 Amino acid metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01009 Nucleotide metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01010 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01011 Amino acid metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01012 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01013 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01014 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01015 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01016 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01017 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01018 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01019 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01020 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)

PATHWAY のオブジェクトに好きな色を付ける

マイクロアレイ (擬似) のデータを使ってみる
<http://goto.kuicr.kyoto-u.ac.jp/keggimg/test.txt>

Color Objects in KEGG Pathways

Search against:

Enter objects one per line followed by separator, together:

Examples for reference pathway: `ec:3.1.1.mechluc`
`ec:3.1.1.mechluc`
`ec:3.1.1`

Examples for Homo sapiens pathway: `hs:01001`
`hs:01001`
`hs:01001`

Alternatively, enter the file name containing the data:

ファイル名を指定してください。

Default Separator: `PKR`

Color Separator: (to change green boxes in the organism specific pathway)

If empty objects NOT found in the search:

[KEGG | KEGG | Genes.html]

- ・生物種を指定する (この例ではマウス)
- ・コピーするか、ダウンロードして保存した test.txt をアップロードする
- ・指定以外の遺伝子の色を決める

PATHWAY のオブジェクトに好きな色を付ける

Pathway Search Result

Search:

Result:

- hs01001 Glycolysis / Gluconeogenesis (EC: 3.1.1.mechluc)
- hs01002 Citric acid cycle (EC: 1.1.1.1)
- hs01003 Fatty acid metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01004 Pentose and mannose metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01005 Oxidation of branched-chain amino acids (EC: 1.1.1.1)
- hs01006 Carbon fixation (EC: 1.1.1.1)
- hs01007 Nucleotide metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01008 Amino acid metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01009 Nucleotide metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01010 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01011 Amino acid metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01012 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01013 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01014 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01015 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01016 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01017 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01018 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01019 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)
- hs01020 Purine and pyrimidine metabolism (EC: 1.1.1.1)

オミックスデータと PATHWAY

研究者の知識をオミックスデータと結びつける

トランスクリプトーム
 プロテオーム
 メタボローム

統合解析の必要性
 Kleemann, R., et al., Genome Biol. 8:R200 (2007) など

KegArray

KegArray

Intensity threshold information (for Linear)

Intensity threshold: 5000.0
 Number of effective entries (all): 433 (307/8)

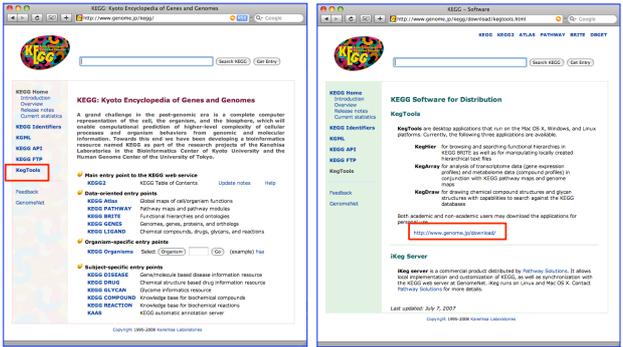
Ratio threshold information (for Linear)

Ratio threshold: 15.0
 Down-regulated genes: 21
 Non-regulated genes: 300
 Down-regulated genes: 112

- ・KEGG とオミックスデータをつなぐ Java アプリケーション
- ・遺伝子/タンパク質 - Ratio, Intensity
- ・化合物 - Ratio
- ・閾値設定のための分布 - 色調の設定
- ・パスウェイへのリンク
- ・階層分類へのリンク
- ・ID 変換機能

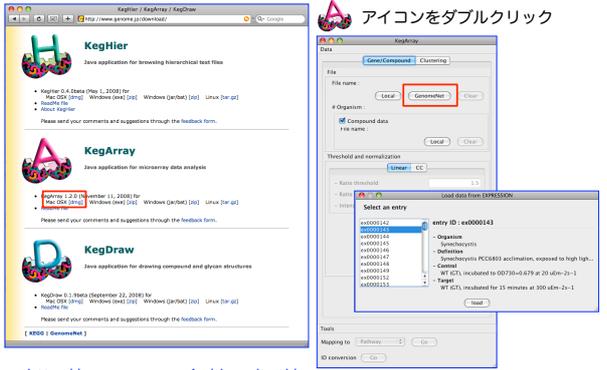
ID 変換機能
 遺伝子: GenBank, ENSEMBL -> KEGG ID
 タンパク質: UniProt, IPI

KegArray KegArray をダウンロード



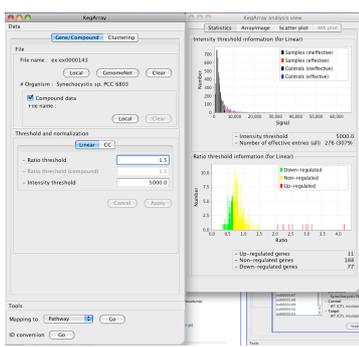
<http://www.genome.jp/kegg/> <http://www.genome.jp/kegg/download/kegtools.html>

KegArray KegArray をダウンロード



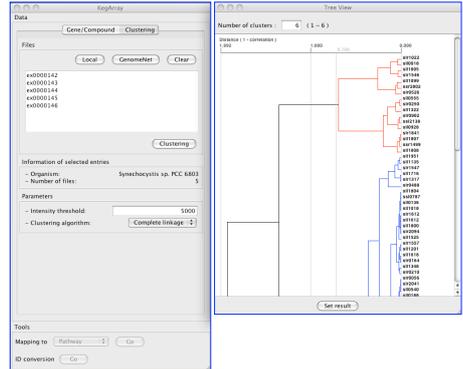
<http://www.genome.jp/download/>

KegArray



- ・ 一つのアレイデータを読み込む
- ・ Analysis view を見ながら閾値の設定
- ・ 色階調の設定
- KegArray -> Preferences -> Color
- ・ PATHWAY, BRITE, GENOME へのリンク
- ・ ID 変換機能

KegArray 複数のアレイデータでクラスタリング



1. GenomeNet ボタンから Local ボタンでアレイデータを読み込む
2. Clustering
3. クラスタの数を設定
4. Set result

KegArray 化合物データと同時にマッピング

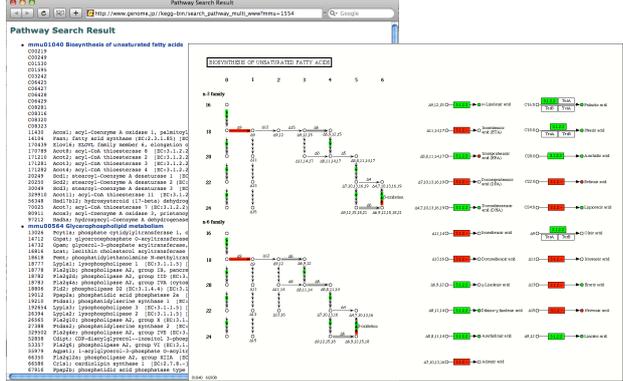
マイクロアレイと化合物（擬似）のデータを使ってみる
http://goto.kuicr.kyoto-u.ac.jp/kegging/sample_data.txt
http://goto.kuicr.kyoto-u.ac.jp/kegging/sample_cpd.txt
 ファイル->別名で保存->デスクトップを選んで保存

Local ボタンで sample_data.txt を読み込む
 エラーが出ますが、No (skip error lines) を選んで進みます

Compound data の Local ボタンで sample_cpd.txt を読み込む

閾値を適当に設定して
 Pathway -> Go

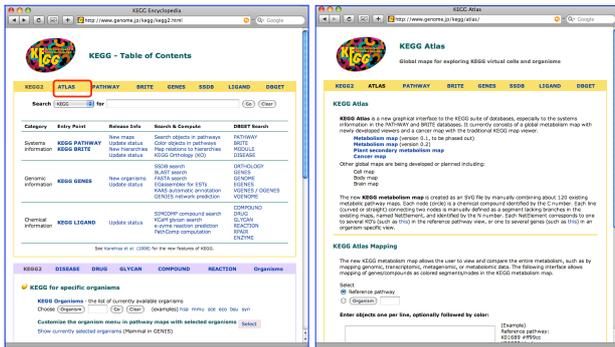
KegArray



ヒットしたマップを個別に見ていく必要がある。

KEGG Atlas

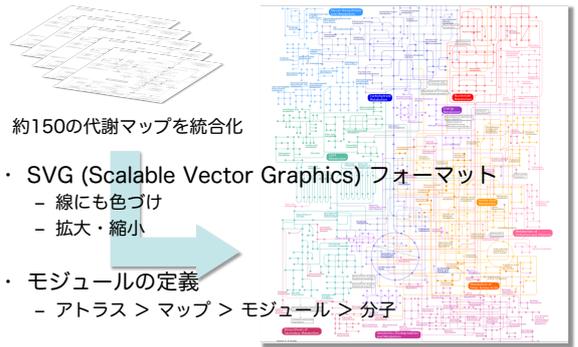
統合グローバルパスウェイマップのグラフィックインタフェース



<http://www.genome.jp/kegg/kegg2.html>

<http://www.genome.jp/kegg/atlas>

KEGG Atlas – 代謝マップ



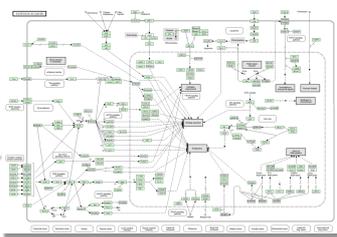
約150の代謝マップを統合化

- SVG (Scalable Vector Graphics) フォーマット
 - 線にも色づけ
 - 拡大・縮小
- モジュールの定義
 - アトラス > マップ > モジュール > 分子

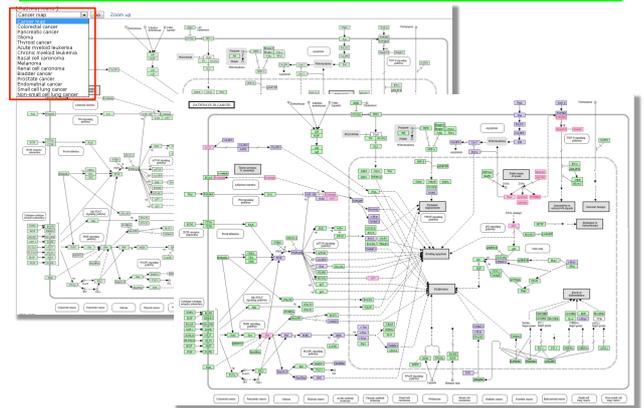
KEGG Atlas – 癌に関するマップ



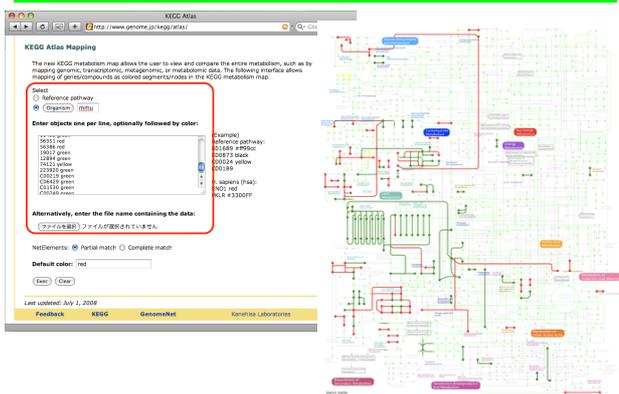
14の癌パスウェイを統合化



KEGG Atlas – 癌ごとのマップ選択



KEGG Atlas – オブジェクトのマッピング



KEGG でカバーしているもの、いないもの

	いる	いない
ゲノム	遺伝子 アノテーション	制御領域 バリエーション タンパク質立体構造
パスウェイ	代謝、制御マップ 病気、薬開発マップ	シミュレーション用 パラメータ
化合物	2次元構造 薬、代謝物、反応 反応パターン	物性、立体構造 速度定数
	データ間のリンク	外部データベースへのリンク