

平成25年度

統合化推進プログラム(統合データ解析トライアル)

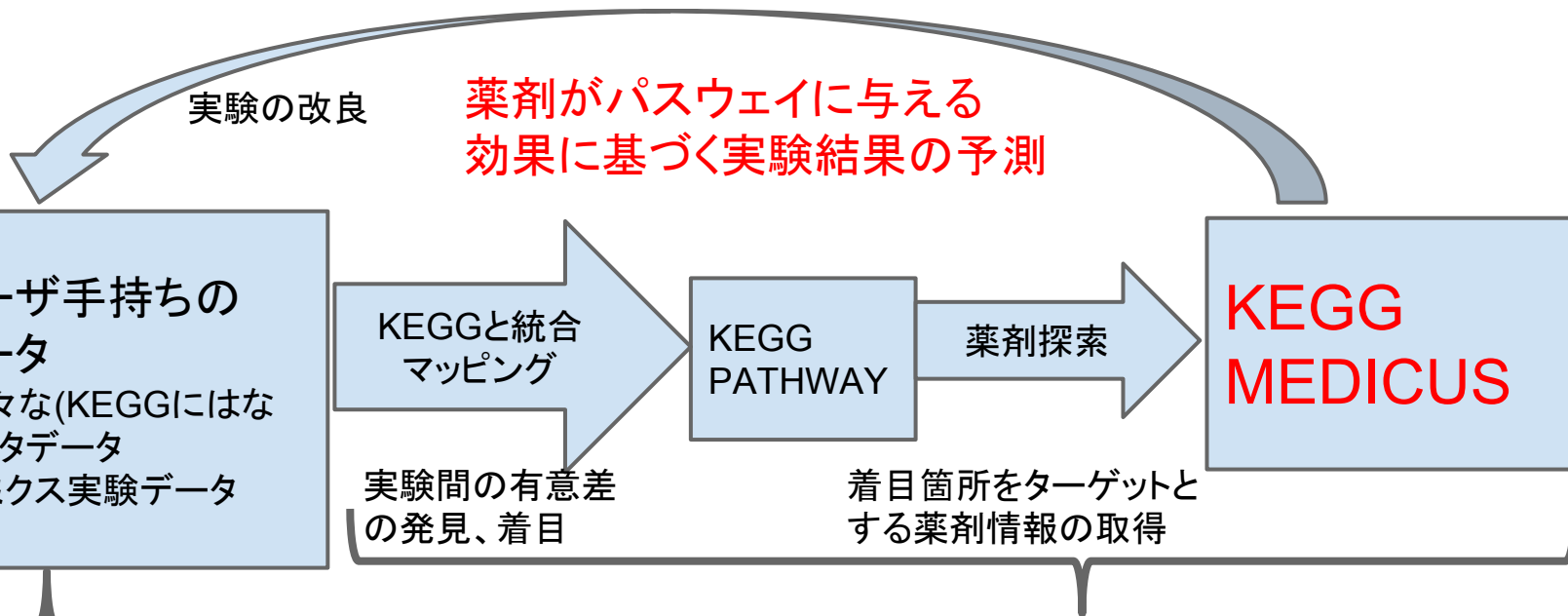
マルチオミクスデータを用いた ゲノム規模代謝モデリングのための ネットワーク解析システムの開発

理化学研究所
生命システム研究センター
生化学シミュレーション研究チーム

西田孝三

2013年11月29日 中間激励会

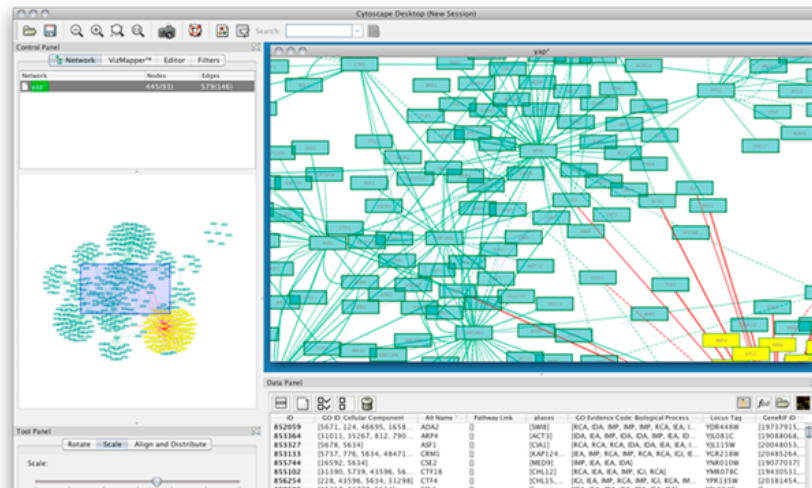
目的: ユーザ手持ちの(よくcurateされた)データとKEGG PATHWAY, DRUG情報の統合



Palssonらの大腸菌代謝モデルiJO1366 (よくcureteされており最も包括的)



分子間相互作用ネットワーク解析ソフトのデファクトスタンダード



Molecular Systems Biology 7; Article number 535; doi:10.1038/msb.2011.65
Citation: *Molecular Systems Biology* 7: 535
© 2011 EMBO and Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1744-4292/11
www.molecular-systems-biology.com

REPORT

A comprehensive genome-scale reconstruction of *Escherichia coli* metabolism—2011

Jeffrey D Orth¹, Tom M Conrad¹, Jessica Na¹, Joshua A Lerman², Hojung Nam¹, Adam M Feist¹ and Bernhard Ø Palsson^{1*}

¹ Department of Bioengineering, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA and ² Bioinformatics and Systems Biology Graduate Program, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA

* Corresponding author. Department of Bioengineering, University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive, Mail Code 0412, La Jolla, CA 92093-0412, USA.
Tel.: +1 858 534 5668; Fax: +1 858 822 3120; E-mail: palsson@ucsd.edu

KEGG PATHWAY、ゲノム規模代謝モデル、薬剤ターゲット情報を統合するネットワーク解析システムの意義

- 薬剤をゆらぎ物質として用いた際にオミクスデータと分子ネットワークからそのシステム応答(例: 耐性獲得)を理解することを目的としたメタデータ統合、ネットワーク解析を行うフレームワークが無い
 - Palssonらのモデルを各人の目的に合わせて改変し、活用することを容易にするソフトウェアが必要
- ヒト以外の各organismを対象とした薬剤ターゲット情報を機械的に取得、またこれらを全PATHWAY上で俯瞰するためのしくみが無い

開発の流れと現在の進捗

(ベースとなる)KEGG PATHWAYネットワークのCytoscape3へのimport

済

iJO1366とKEGG PATHWAYのネットワーク情報の統合

実行中

薬剤ターゲット情報の統合

実行中

Cytoscape3中での全統合情報、発現プロファイル等の可視化

未

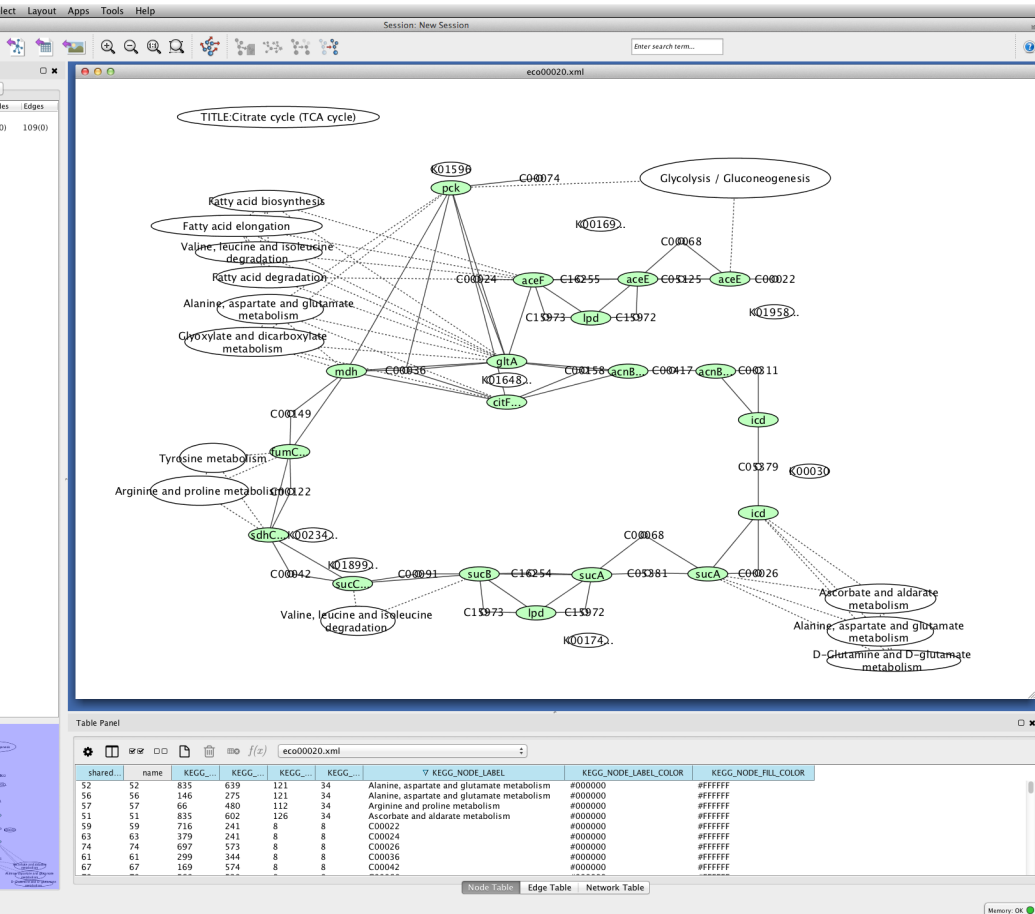
ソフトウェアのドキュメント、統合情報のデータベースとしての公開

未

KEGG PATHWAYネットワークのCytoscape3へのimport

KEGGをベースとし
Cytoscape上にデータを統合していくことの意義

- iJO1366のネットワーク情報をまとめたXML(SBML)のimportをsupportしている
- メタデータの追加、統合が容易
- PalssonらのmodelはFBAを主眼としておりパスウェイネットワーク上でのデータ閲覧を考慮したものではない
(このためCytoSEEDのようなソフトウェアが存在[後述])



PalssonらのモデルとKEGGの統合の例(CytoSEED)



iJO1366とKEGG PATHWAYの 反応ネットワーク情報について

iJO1366について

- 継続しcurate, updateされ続けている大腸菌のゲノム規模代謝モデル
- 適用例として各培地における転写制御をふまえたgrowth、knockout実験のessentiality、薬剤ターゲット予測等がある

iAF1260について

- iJO1366の1世代前のモデル(KEGGとの対応情報がModel SEEDから取得可能)
 - 全反応数 2019
 - KEGG PATHWAYに記載されている反応数 692
 - 前記でmap不可能な反応数 1327 内943反応が酵素番号の割当無 (そのほとんどがtransport)

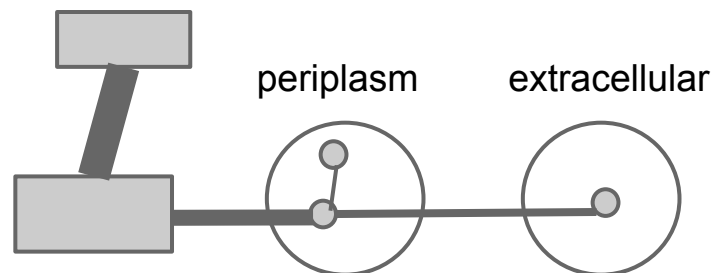
ネットワーク統合、可視化の方針

KEGG PATHWAYに
記載されているiAF1260の反応(692
反応)



KEGGのPATHWAY分類、layout
を生かし可視化

KEGG PATHWAYに
記載されていないiAF1260の反応
(1327反応)



- KEGGのPATHWAYに含まれる反応は全て抽象化しPATHWAY分類毎にmeta-nodeを作成
- 含まれない反応はcomponent情報でmeta-node化
- meta-node中の反応とのつながりの多さをedgeの太さで表現し可視化

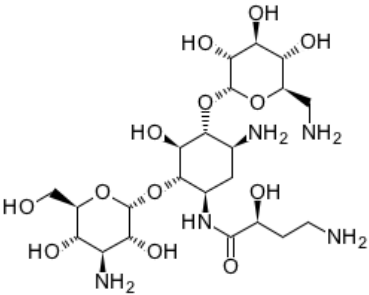


iAF1260とiJO1366の差分情報は手作業で追加

独自薬剤ターゲット情報取得ソフトウェア開発の必要性について



DRUG: D02543

Entry	D02543 Drug
Name	Amikacin (USP/INN); AMK
Formula	C ₂₂ H ₄₃ N ₅ O ₁₃
Exact mass	585.2857
Mol weight	585.6025
Structure	 D02543 Mol file KCF file DB search Jmol KegDraw
Activity	Antibacterial
Remark	Same as: C06820 ATC code: D06AX12 J01GB06 S01AA21
Comment	Semisynthetic aminoglycoside
Target	16S rRNA of 30S ribosomal subunit, protein synthesis inhibitor [KO:K01977]
Pathway	ko03010 Ribosome

- KEGG DRUGの全エントリー10069中 Activity fieldのkeyword "Antibacterial" でフィルタし得られる結果は 507エントリー
- 内162エントリーはTarget情報無し、Target情報を持つ345エントリー中、葉酸合成系の24entryを除くほとんどがペプチドグリカン合成阻害、タンパク質合成阻害のためゲノム規模代謝モデルとの関連性に乏しい



直截なAPI利用では
不十分

全薬剤ターゲット情報取得のための方針

- 大腸菌(KEGG Org code: eco)の全KO(KEGG ORTHOLOGY)の取得
- 大腸菌の全KOに対しこれをTarget fieldとするDRUGを取得

Target	16S rRNA of 30S ribosomal subunit, protein synthesis inhibitor [KO:K01977]
Pathway	ko03010 Ribosome

- 他データベースとのcross referenceを利用し、ターゲット情報に洩れが無いか確認、またできるだけ多く取得

DRUGBANK

GO Classification	Function oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of L-malate malate dehydrogenase activity malate dehydrogenase activity catalytic activity oxidoreductase activity
	Process cellular metabolism generation of precursor metabolites and energy energy derivation by oxidation of organic compound main pathways of carbohydrate metabolism malate metabolism tricarboxylic acid cycle intermediate metabolism physiological process metabolism
General Function	Energy production and conversion
Specific Function	Catalyzes the reversible oxidation of malate to oxaloacetate
Pathways	Not Available
Reactions	<ul style="list-style-type: none">(S)-malate + NAD+ = oxaloacetate + NADH
Pfam Domain Function	<ul style="list-style-type: none">Ldh_1_C (PF02866)Ldh_1_N (PF00056)
Signals	None
Transmembrane Regions	None
Essentiality	Non-Essential
GenBank Protein ID	41989
UniProtKB ID	P61889
UniProtKB Entry Name	MDH ECOLI
PDB ID	2CMD
PDB File	show
3D Structure	View 3D Structure
Cellular Location	Not Available

- FDA承認薬剤エントリーへのリンクを持つ薬剤ターゲット情報データベース
- 各ターゲットエントリーに UniProtKB へのリンクがあるため、このエントリーに ECOLIと含まれているものをフィルタするだけで大腸菌のターゲット情報を得ることができる

残り期間の予定

- Cytoscape3上への iJO1366の統合、可視化
- DRUGBANKとKEGG DRUGに含まれる大腸菌の全薬剤ターゲット情報の統合
- iJO1366, 大腸菌の全薬剤ターゲット統合ネットワーク上での発現プロファイルの可視化
- ソフトウェアのドキュメント、統合情報のデータベースとしての公開