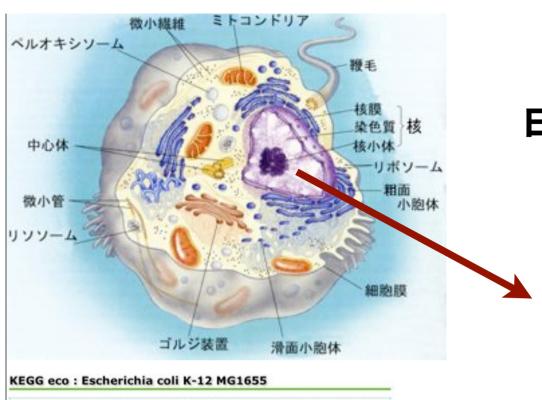
BioRuby/ChemRuby

Ruby言語による生物化学情報基盤ライブラリの開発

片山俊明/中尾光輝/後藤直久/田中伸也

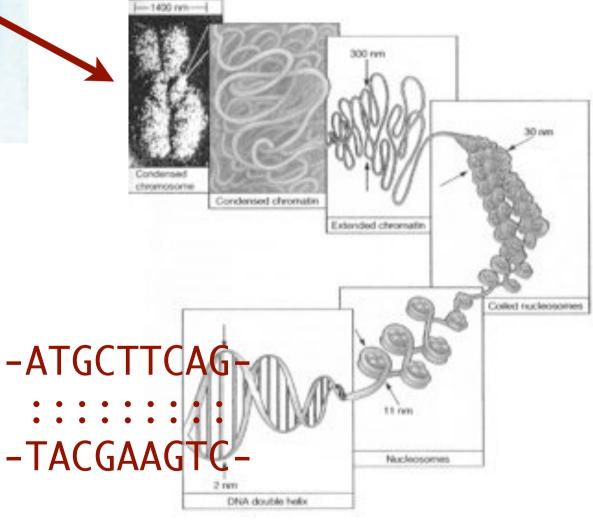
IPA未踏ソフト 千葉PM 2005年度上期 成果報告会





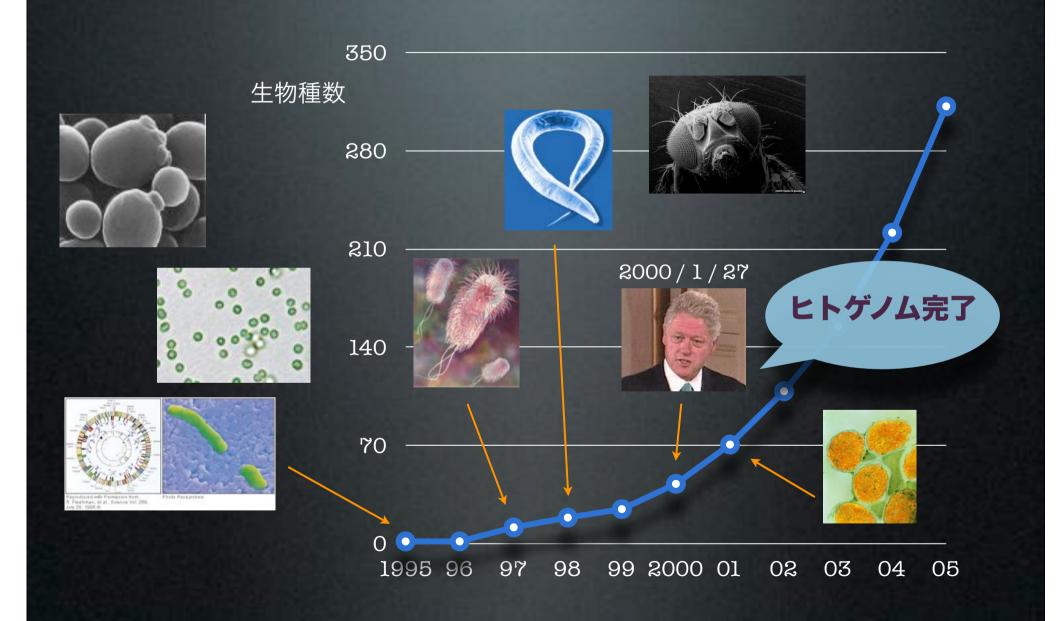
ゲノム

日々更新される膨大な配列情報と アノテーション情報 (TB)



http://www.tmd.ac.jp/artsci/biol/textbook/celltop.htm

300生物種以上のゲノム解読が完了



ヒトゲノムはわかったが

遺伝子はコンピュータに 例えると部品の一つ

- 回路図 (パスウェイ)
- I/Oデータ (化学物質)
- リバースエンジニアリング (マイクロアレイ、遺伝子チップ)

まだよく わからないな~



ポストゲノムだ!

バイオインフォマティクス

計算生物学

- * 配列解析
- * 立体構造
- * シミュレーション

分子生物学

- *遺伝コード
- * ゲノム
- * 発現制御
- * パスウェイ

インターフェース

BioRuby

実装

ケモインフォマティクス

計算化学

- *量子化学計算
- * 分子力学
- *確率論的計算

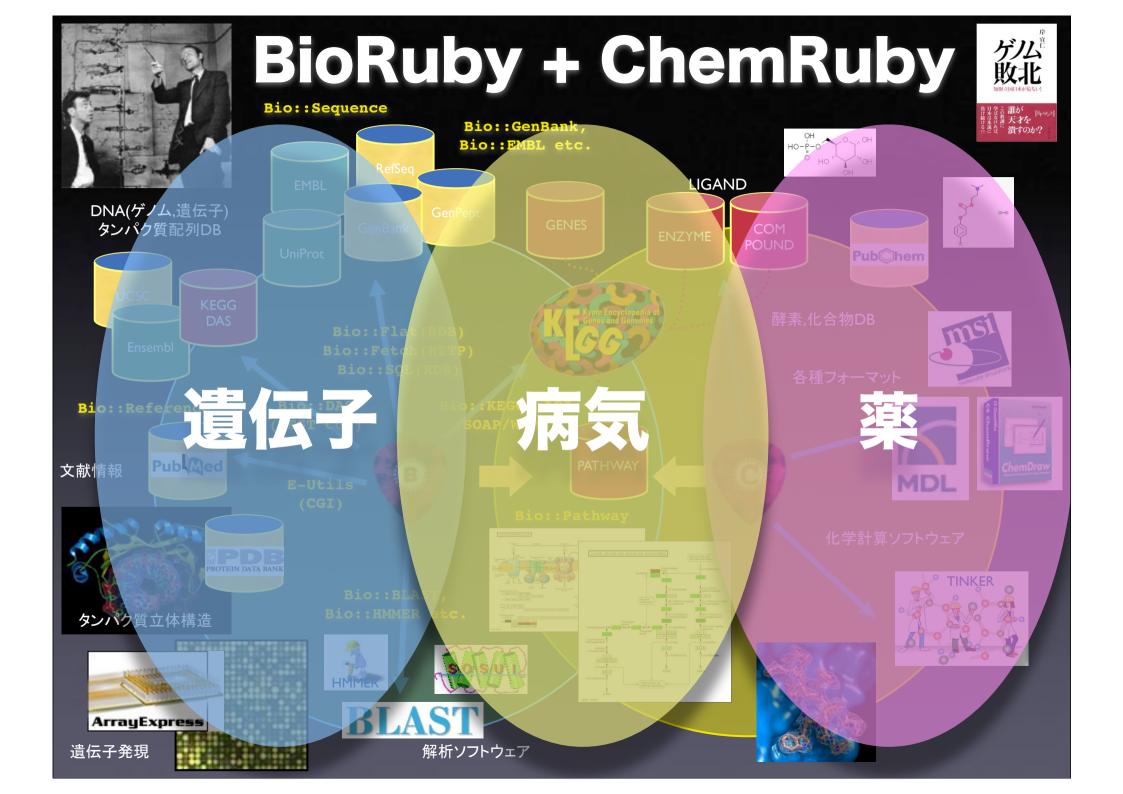
情報化学

- *薬っぽさ
- *部分構造マッチ
- * 対称性
- * データ検索

インターフェース

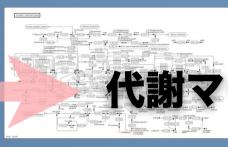
ChemRuby

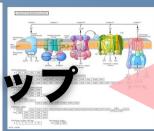
実装



バイオ・ケモインフォ











新しい実験手法



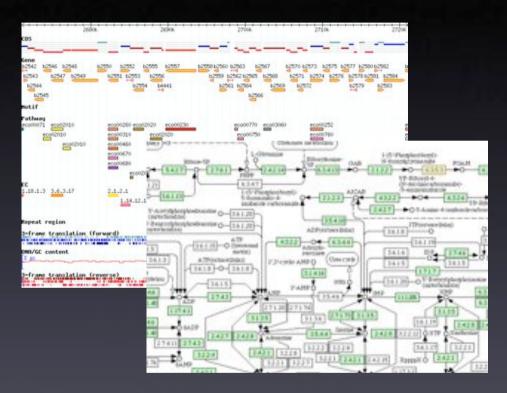
BioRuby



ChemRuby

ゲノム創薬

生命の情報表現



XML (DAS, KGML,.....)

<TYPE id="enzyme:KEGG" category="enzyme">enzyme:KEGG</TYPE>

<METHOD id="enzyme">enzyme/METHOD>

<START>2683857</START> <END>2685047</END>

配列データ (GenBank, UniProt,.....)

MMEILRGSPALSAFRINKLLARFQAARLPVHNIYAEYVHFADLNAPLNDDEHAQLERLLK YGPALASHAPQGKLLLVTPRPGTISPWSSKATDIAHNCGLQQVNRLERGVAYYIEAGTLT NEQWQQVTAELHDRMMETVFFALDDAEQLFAHHQPTPVTSVDLLGQGRQALIDANLRLGL ALAEDEIDYLQDAFTKLGRNPNDIELYMFAQANSEHCRHKIFNADWVIDGEQQPKSLFKM IKNTFETTPDHVLSAYKDNAAVMEGSEVGRYFADHETGRYDFHQEPAHILMKVETHNHPT AISPWPGAATGSGGEIRDEGATGRGAKPKAGLVGFSVSNLRIPGFEQPWEEDFGKPERIV TALDIMTEGPLGGAAFNNEFGRPALNGYFRTYEEKVNSHNGEELRGYHK

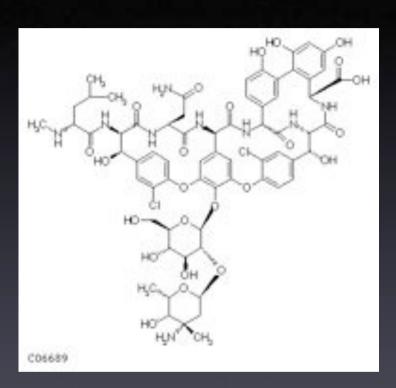
立体構造 (PDB,.....)

HEADER TITLE TITLE TITLE :	CR 2 S	YNTH	L STRUC ASE, PU	RS SUB	F PHOSPHOR SUNIT (EC 6 NA AT 1.90	.3.5.3)	(TM1244)	INAMIDIN	LVQ3 NE
ATOM ATOM ATOM ATOM	1 2 3 4	-	HIS A	-3 -3 -3	70.636 70.436 69.098 68.684	28.979 29.954 30.657 31.308	8.146 7.050 7.163 6.214	1.00 32 1.00 28 1.00 26 1.00 29	3.18 5.01
ATOM	5	СВ	HIS A	-3	70.492	29.234	5.702	1.00 33	3.52

発現データ (ArrayExpress,.....)

Affymetrix:CompositeSequer	nce:HG_U95Av2:AF	FX-HUMGAPDH/M3	3197_5_at	AFF)
HUMGAPDH/M33197_5_at	IPB000173	1.4.1.16	M33197	
ENSG00000111640 7				
Affymetrix:CompositeSequer		FX-HUMGAPDH/M3	3197_M_at	AFF)
HUMGAPDH/M33197_M_at	IPB000173	1.4.1.16	M33197	
ENSG00000111640 7				
Affymetrix:CompositeSequer	ice:HG_U95Av2:AF		3197_3_at	AFF)
HUMGAPDH/M33197_3_at	IPB000173	1.4.1.16	M33197	
ENSG00000111640 7				

化学物質の情報表現



XML (CML, CDXML,.....)

CreationProgram="ChemDraw 7.0"
Name="hypericin.mol"
BoundingBox="67.44 97.35 301.63 315.25"

線形化学表現 (SMILES, InChI,.....)

 $\begin{array}{lll} & \text{CC1C}(\text{C}(\text{CC}(\text{O1})\text{OC2C}(\text{C}(\text{C}(\text{OC2OC3}=\text{C4C}=\text{C5C}=\text{C3OC6}=\text{C}(\text{C}=\text{C6})\text{C}(\text{C}(\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{NC}(\text{C}(\text{O})\text{NC}(\text{C}(\text{O})\text{NC}(\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C}(\text{C}=\text{C8})\text{O})\text{C9}=\text{C}(\text{C}=\text{C9C}(\text{NC}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C}(\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C})\text{C}(\text{C}$

結合表 (MDL, Tinker,.....)

ISISHOST0324	0423012D 1	1.00	0000		0.	000	00		9			
5 4 0	0 0	g	99 V	/200	0							
-0.0414	0.1586	0.0000	Р	0	0	3	0	0	0	0	0	0
-0.7621 -	0.2517	0.0000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.6759 -	0.2517	0.0000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.1724 -	0.6414	0.0000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-0.0414	0.9897	0.0000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 2 1 0	0 0											
1 3 1 0	0 0											
1 4 1 0	0 0											
1 5 2 0	0 0											
M END												

バイナリ (CDX,.....)

```
      000000000:
      0d6a
      4344
      3031
      3030
      0403
      0201
      0000
      0000
      ...jCD0100.......

      00000010:
      0000
      0000
      0000
      0000
      0300
      0e00
      ..........

      00000020:
      0000
      4368
      656d
      4472
      6177
      2037
      2e30
      0800
      ...ChemDraw
      7.0..

      00000030:
      0f00
      0000
      6879
      7065
      7269
      6369
      6e2e
      6364
      ....hypericin.cd

      00000040:
      7800
      0332
      0008
      00ff
      ffff
      ffff
      ff00
      0000
      x.2.......

      00000050:
      000f
      ff00
      0000
      00ff
      ffff
      fff00
      0000
      00ff
      .....
```

世界中に数千種のDB

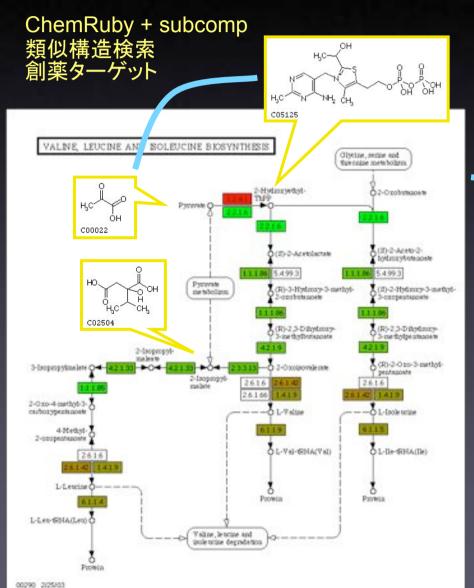
Ensembl EMBL GenBank 酵母ゲノム PDB UCSC **SwissProt KEGG**



KEGG 京大で開発され、世界的に広く利用されている代謝パスウェイ中心のDB

片山: KEGG API (SOAP サーバ), KEGG DAS (ゲノムブラウザ) 等の開発

田中:類似構造検索アルゴリズム開発



Connect seamlessly...

> BioRuby + KEGG API 発現変化パスウェイの探索 定期的な作業の自動化

```
# 枯草菌のパスウェイ106枚中の1枚(アミノ酸合成経路)に
# 栄養源枯渇時の遺伝子発現データを色でマッピング
 process KEGG Expression data here...
serv = Bio::KEGG::API.new
list = serv.list pathways(org)
list.each do |path|
  pathway = path.entry id
  fq list = Array.new
  bq list = Array.new
  genes = serv.get genes by pathway(pathway)
  genes.each do gene
    fg list << "#000000"
   bg list << hash[gene] || "#cccccc"</pre>
  url = serv.color pathway by objects(pathway, genes, fq list,
  serv.save image(url)
end
```

ビオ (^^;)「BioRubyは生物の情報を 扱いやすくするのね」

ケモ (^.^) 「化学、とくに化合物のデータは ChemRubyに任せてよ」

コンペティター

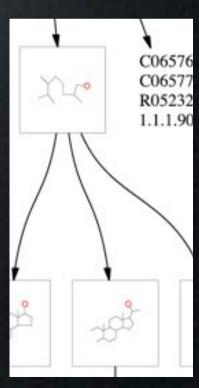
規模	カバレッジ	Google		
BioRuby	配列、モチーフ、構造、パスウェイ、 DB、解析ツール、ウェブサービス	57,800		
BioPython	配列、モチーフ、構造、 DB、 解析 ツール	185,000		
BioJava	配列、ウェブサービス	243,000		
BioPerl	配列、ゲノム、モチーフ、構造、DB、 解析ツール	962,000		

BioRubyの必要性

- バイオインフォマティクスの広がり(新規参入増加)
 - バイオ系から(利用者) >> インフォ系から(開発者)
- 扱うデータは大規模(TB)かつ多種多様
 - バイオ系ではデータフォーマットの変換でさえハードル
 - プログラミングは避けがたく Perl は広く使われている
 - PCR, 制限酵素 ⇔ my, \$_, @ISA, デリファレンス???
 - 先行する BioPerl はプロ仕様、日本のユーザは少ない
- バイオ系利用者でも日常のツールとして使えるものを
 - Perlと同様にパワフルで記述の分かりやすいRubyで
 - 国内のニーズ、日本語によるドキュメンテーション

ChemRubyの必要性

- 化合物のDBと表現フォーマットはこれまた多種多様
 - ChemRuby では kcf, sdf, rdf, rxn, mol, msi, g98, cdx に対応
 - フォーマット変換、PDF, PNG, JPEG など画像での出力も可能
 - OpenBabel (sf.net) 不完全なフォーマット変換ツールは存在
- 計算科学ソフトウェアへのインターフェイス
 - 分子モデリング (tinker)
- 化合物の構造検索アルゴリズム
 - 部分構造検索 (subcomp), グラフとしての幅優先探索
 - フリー&高速なライブラリでバッチ処理が可能



Rubyであるメリット

- オブジェクト指向で複雑なデータに対応
- 標準添付ライブラリが充実
- Perlと同様、文字列処理に強い
- しかも読みやすい
- 国産である:)

Javaで SOAP/WSDL

まず Axis をダウンロードしてインストール(省略)

```
% java -classpath axis.jar:jaxrpc.jar:commons-logging.jar:commons-discovery.jar:
  saaj.jar:wsdl4j.jar:. org.apache.axis.wsdl.WSDL2Java -p keggapi
 http://soap.genome.jp/KEGG.wsdl
% javac -classpath axis.jar:jaxrpc.jar:wsdl4j.jar:. keggapi/KEGGLocator.java
% jar cvf keggapi.jar keggapi/*
import keggapi.*;
class GetGenesByPathway {
     public static void main(String[] args) throws Exception {
         KEGGLocator locator = new KEGGLocator();
         KEGGPortType serv = locator.getKEGGPort();
         String query = args[0];
         String[] results = serv.get_genes_by_pathway(query);
         for (int i = 0; i < results.length; i++) {
             System.out.println(results[i]);
   → コンパイルして実行(省略)
```

Ruby T SOAP/WSDL

#!/usr/bin/env ruby

require 'soap/wsdlDriver'

wsdl = "http://soap.genome.jp/KEGG.wsdl"
serv = SOAP::WSDLDriverFactory.new(wsdl).create_driver
serv.generate_explicit_type = true

puts serv.get_enzymes_by_pathway(ARGV.shift)

→ 結果が表示される(おわり)

実行速度より実装速度

- 必要なデータをネットから取得
- ローカルでデータを加工
- ネット経由でサーバに計算を投げる
- 統計処理
- ビジュアライズ

• 用途によって Ruby はそんなに遅くない

未踏でやること

- 1. ドキュメント整備
- 2. 高品質化
- 3. BioRuby 機能追加
- 4. ChemRuby の開発
- 5. 普及促進
- 6. 開発の促進(地理的隔離)

未踏でやったこと

- 1. チュートリアル作成、APIのRDoc化
- 2. ユニットテストの追加
- 3. インタラクティブなシェルの開発
- 4. ChemRubyによる高速化合物検索
- 5. 学会発表、講習会の開催
- 6. 旅費問題が解決→合宿

1.ドキュメント整備

- ・チュートリアル
 - 英文(新規),和文(>倍增)
- ・ガイドライン
 - README.DEV
- RDoc
 - http://bioruby.org/rdoc/
 - http://bioruby-doc.org/

トリアル



BioRuby



By Toshiaki Katayama HO'geilly & Associates, Inc.



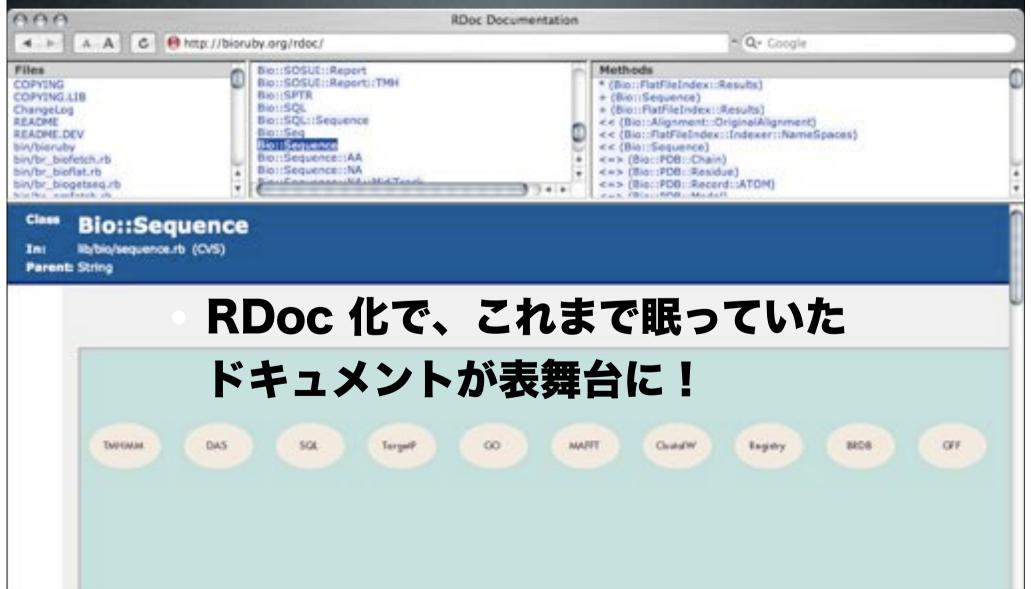
Programming

BioRuby

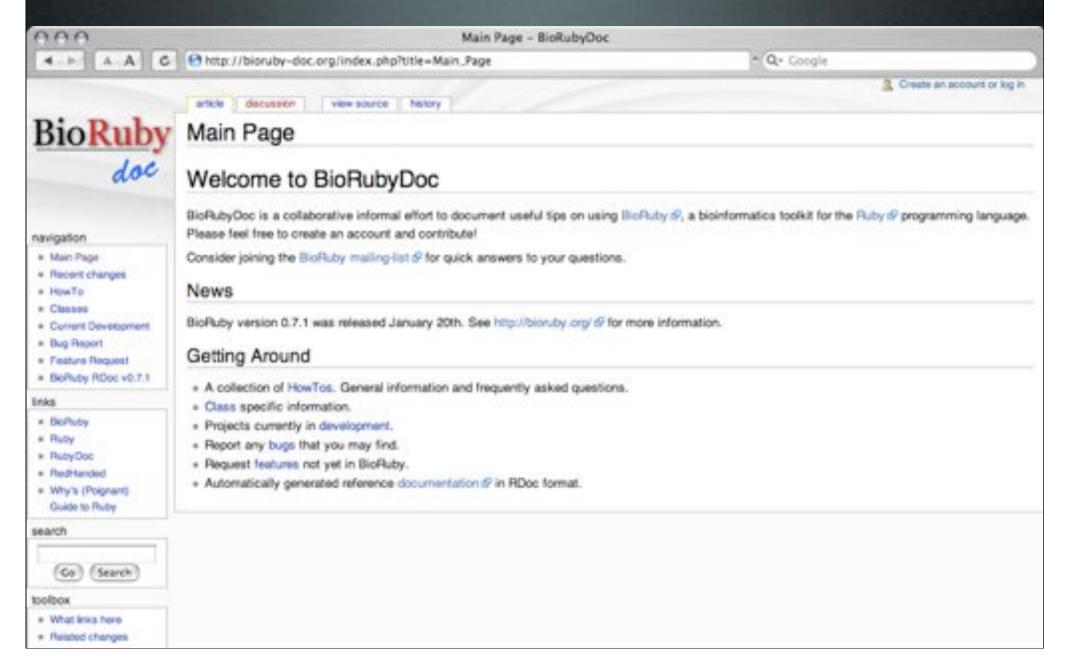


By Toshiaki Katayama HO'geilly & Associates, Inc.

http://bioruby.org/rdoc/ http://chemruby.org/rdoc/



http://bioruby-doc.org/

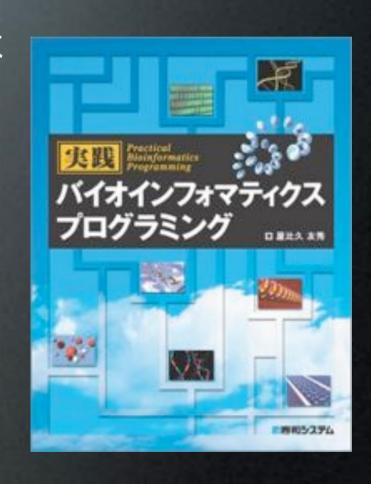


開発ガイドライン

- README.DEV ファイルを書いた
 - コントリビュートの指針
 - ・ライセンスについて
 - ・コーディングスタイル
 - 名前空間、Test::Unit、autoload など
 - → 海外からの開発者が増加!

書籍でも紹介

「BioPerlが提供している機能は 多いですが、各モジュールがば らばらで開発されているように 感じます。その点、プログラミ ングのしやすさとソースコード の読みやすさではBioRubyに軍 配が上がると思います。」



2. ユニットテスト

- 科学に用いられるライブラリ→安定性
- 開発にともなう予期せぬ仕様変更

1006 tests, 1744 assertions

3. 機能追加

- BioRuby シェルの開発
- BioRuby on Rails
- autoload による起動の高速化
- 各種モジュールの新規追加
- 大幅なリファクタリング

シェルの開発

- エンドユーザがスクリプトを書かなくて良いように
- bioruby コマンド (irb を流用)
 - 配列操作、DB入出力などのショートカット
 - ・ヒストリ
 - オブジェクト保存
 - スクリプト生成

BioRuby シェル

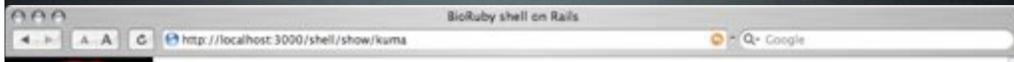
```
% bioruby kumage
Loading config (session/config) ... done
Loading object (session/object) ... done
Loading history (session/history) ... done
```

...BioRuby in the shell...

Version: BioRuby 0.8.0 / Ruby 1.8.4

bioruby> kuma = seq("gb:AF237819") bioruby> kuma.translate

BioRuby on Rails





BioRuby shell on Rails

Inheritance [String] < [Object]

Mix-in (ActiveSupport::CoreExtensions::String::StartsEndsWith) | (ActiveSupport::CoreExtensions::String::Inflections) |

[ActiveSupport::CoreExtensions::String::Conversions] | [ActiveSupport::CoreExtensions::String::Access] | [Enumerable] | [Comparable] | [WEBrick] | [Base64::Deprecated] | [Base64] | [PP::ObjectMixin] | [Kernel]

Local variables

- * K
- kuma
- . 5

LOCUS AP237819 171 bp DNA linear INV 08-AF6-2000

DEFINITION Hilmseium tardigradum fushi tarazu (ftm) gene, partial cde.

ACCESSION AF237819

VERSION AF237819.1 01,7527479

REYMORDS .

DOUBCE Hilmsmium tardigradum ORGANISM Hilmsmium tardigradum

Bukaryota: Metaros: Tardigrada: Eutardigrada: Apochala;

Milnesidae; Milneslum.

REPERENCE 1 (bases 1 to 171)

AUTHORS Telford, M. J.

TITLE Evidence for the derivation of the Drosophila fushi tarasu gene

from a Now gene orthologous to lophotrochosoan Lox5

JOURNAL Curr. Biol. 10 (6), 349-352 (2000)

PUBMED 10744975

REFERENCE 2 (bases 1 to 171)

AUTHORS Telford, M.J. and Thomas, R.H.

TITLE Direct Submission

JOURNAL Submitted (22-FEB-2000) Dept. Foology, Matural History Museum,

Crowwell Sond, London SW7 583, UK

PERTURES Location/Qualifiers

source 1..171

/organism-"Milnesium tardigradum"

/mol_type="genumic DNA"

autoload (L

起動時間 ruby -r bio -e 0 が 30 倍高速に!

1.082 秒 → 0.033 秒

こまごまと追加ライブラリ

- パスウェイ関係
 - Bio::KEGG::KGML
- 制限酵素、siRNA
 - Bio::RestrictionEnzyme, Bio::SiRNA
- 遺伝子発現データ
 - Bio::KEGG::EXPRESSION
- 表示系
 - Bio::ColorScheme

4. ChemRuby

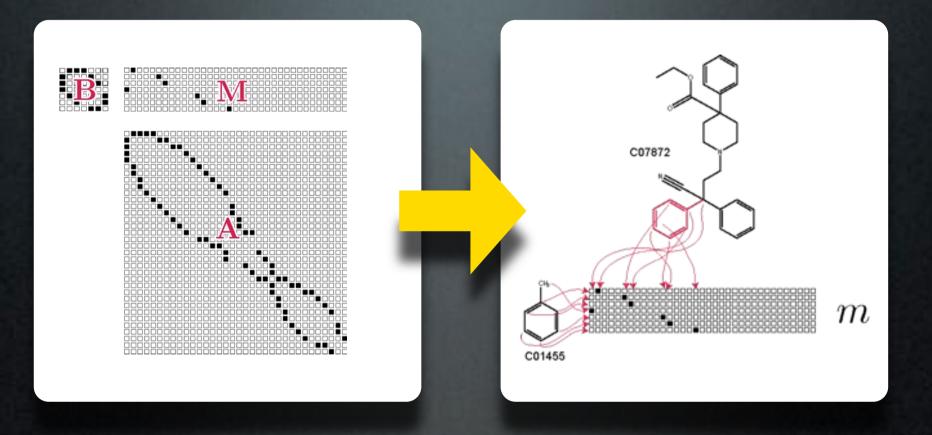
- 様々な化合物データフォーマットのパース
- 化合物のフォーマット変換
- PDF, PNG, JPEG などでの画像出力
- 化学計算ソフトウェアとのインターフェイス
- 構造が類似の化学物質を高速に検索

化学物質の入出力

- 様々な化合物のフォーマット変換
- RMagickで PNG, JPEG 画像にも
- 独自のPDF描画エンジン

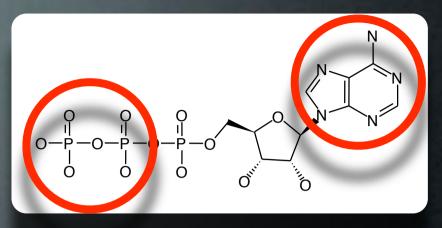
require 'chem'
mol = Chem.open_mol("ATP")
mol.save("ATP.pdf")

化合物検索エンジン



化学版 Rast!?

物質の性質を予測



Before



After



薬理活性 X!?

化学物質の構造と性質

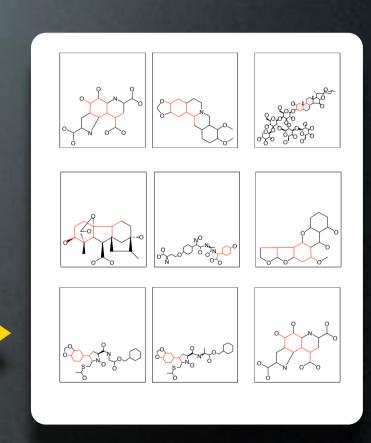


Machine Learning



ChemRuby C





5. 普及の促進

- BOSC2005
- 第4回 関西Ruby勉強会
- EGIS 人材養成実習
- かずさゲノム情報利用ワークショップ
- 神奈川科学技術アカデミー講習会
- 分子生物学会
- 第2回オープンバイオ研究会
- Genome Informatics Workshop

BOSC2005

- BioinformaticsOpen SourceConference
- 2005/06/23
- @デトロイト



第4回 関西Ruby 勉強会

- 河野信さん
 - ・ユースケース
- 後藤直久
 - 概要



197 197

_

Bully

Rubyist lylagazine

第4回 Bules 知識会の開発 レポート

BHARIDAT.

BECOME.

会は、日本のでは、日本のでは、日本のではできた。 のでは、日本のは、日本のでは、日本のでは、日本のでは、日本のでは、日本のでは、日本のは、日本のでは、日本のは、日本ののでは、日本のは、日本のは、日本のは、日本の

第四日から「中華報告」をつて、から したが、最後かの問題や意識では発展で 第日からしたための問題である。

NOTION OF STATE AND STATE OF S

ませいなく者が死亡のマスティンは人が指摘のよかりました。



STREET, STREET, SALES AND ADDRESS OF THE PARTY.

4 戸園報に、取りてきくとうませずすととなったのかりたと様様が行ったました。

・ はくしてよってよっては、自由の利用の担心を担当しましたとは、一つできないできない。 は、自己のできない。 できたが、これのできない。 できたが、これが、これのできない。 ないできない。 ないできない。 は、自己のできない。 は、

本語の中では、ペイタインフォーマンアの心臓をや、立ちまるを物質についても制度についた できました。ここの情報が多いたとした、他一て心臓器の人の他表がようのからやすてもったよう。 を見かします。

1,000

申申の必要的なご認識をでき、からからいつ、根金を上開めてランドに関していたできました。 直 値がサイドアと大量を引きって出す、金数の報酬をしたことができました。 対点中の正面の様か 用格を見まました。

medically 3/75

○マロの物表は、20mmは、20mmは、20mmは、20mmは、20mmにより、20mmは、20mmによってディック・アルビスを受ける機能を開催するが、20mmには他によることではなり、20mmに対した。20mmには、20mmには、20mmによってよっている。20mmによっ

をプラックト的内とな物やの機能性のよう。AGCの機能物やの表をなど、ペリティンクルフタックル クス分析でのAGCの内容があっていてご問題とのできました。

第3条の数据は他による時間とステナリ上の様子をし、ため続きたる。が他はよる場合で、どの数据はなる場合をはなった。これをおけるとしません。ためませんです。ために、「自然のような場合の必要をあるとう。」をはないまた。これではない。

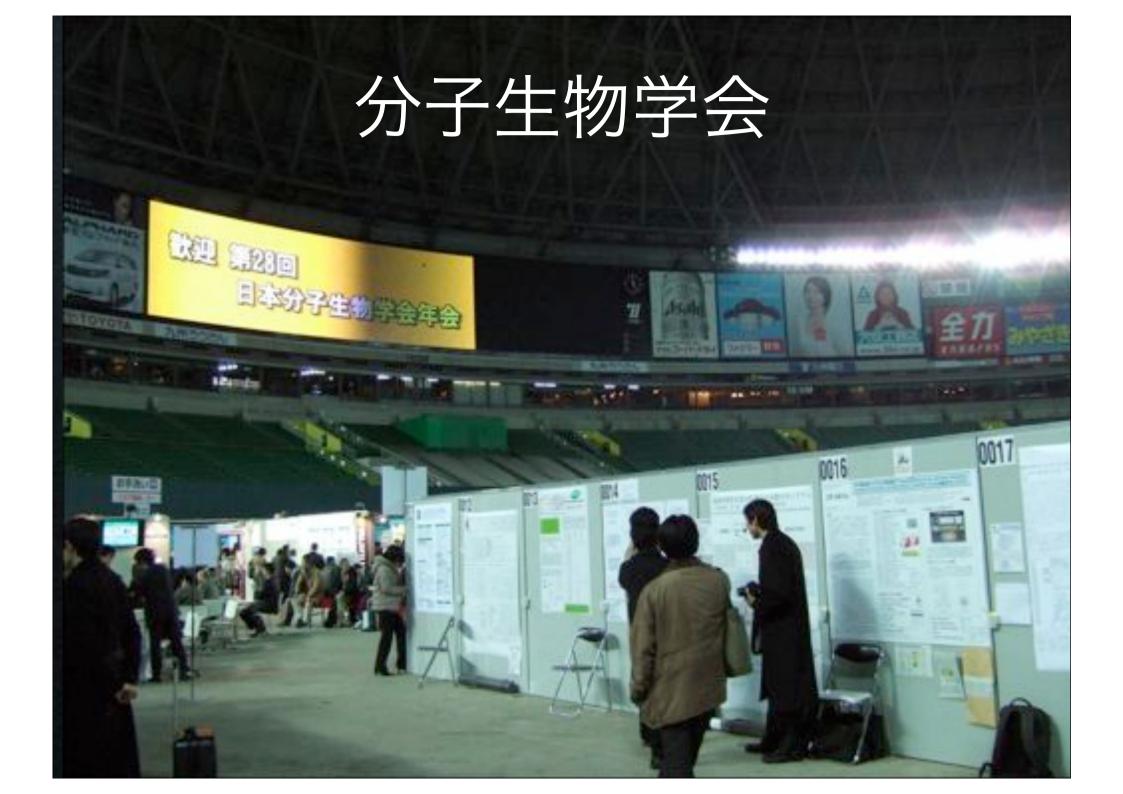
の事もファントとリッド、機能協会と、デギュアントの機能もできずだすのでしなりますです。 Rodale セグスを支援機能を持ち、ディオア、

Bully BY SAME SHOOT

BioRuby/ChemRuby実習

科学技術振興調整費 ゲノム情報科学教育機構の 人材養成講義





6. 開発の促進

- 合宿
 - 7月:都ホテル東京
 - 8月:シアトルカフェ梅田、田中邸
 - 9月: 軽井沢 NII セミナーハウス
 - 10月:かずさDNA研究所、京大
 - 12月:福岡、かずさ
 - 1月:銀座 BizCube
 - 2月:安来苑、大江戸温泉物語











開発に専念!

地理的隔離を解消!

温泉で疲れも解消!

未踏による開発の進展

ウェブ:GUI

シェル:CUI

BioRuby/ChemRuby

新規開発

ユニットテスト

ドキュメント

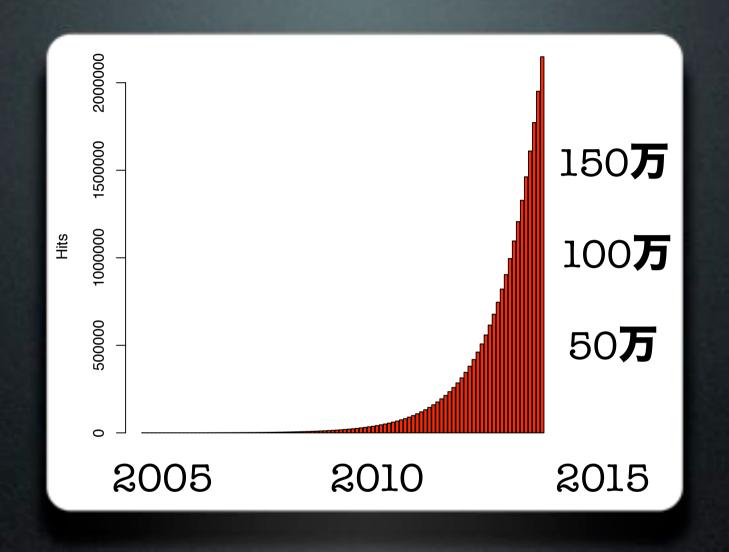
 \mathbf{Ruby} :文字列処理, 正規表現, 入出力, Test::Unit, SOAP

配布サイト

http://bioruby.org/ http://chemruby.org/



ダウンロード数の伸び



ダウンロード数の伸び

デモ

- クマムシの遺伝子の配列を(ネットが使 えないので)ファイルから開く
- 表示してみる
- ・タンパク質に翻訳
- ウェブで確認してみる
- ・音楽にしてみる



クマムシとは

- 苔などに棲んでいて、ヨチョチ歩きます
- 東大の駐車場から南極までどこにでもいます
- 乾くと tun 状態に変形します→水に戻すと蘇生

変形すると

- 耐乾燥:何年間も乾眠します
- 耐温度:マイナス272℃~プラス151℃の環境に耐えます
- 耐X線:57万レントゲンでもOK(ヒトの致死線量は500)
- 耐圧力: 微生物も死に絶える3000気圧の倍6000気圧OK
- 耐真空:真空に晒してもOK

詳しくはコチラ → http://kumamushi.net/



まとめ

遺伝子配列(生物)や化学式(化学)から 着メロが作れるようになった

まとめ

生物学、化学のデータを自由に扱える Ruby用のオープンソースライブラリ BioRuby/ChemRuby を開発した