國立臺灣大學工學院工程科學及海洋工程學系

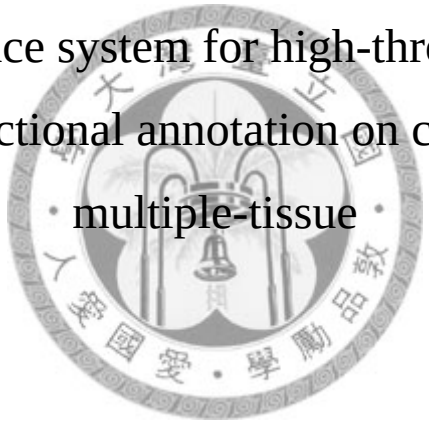
碩士論文

Department of Engineering Science and Ocean Engineering
College of Engineering
National Taiwan University

Master Thesis

支援跨物種組織的整合性高通量序列分析及功能註解參考系統

Integrated reference system for high-throughput sequence analytic and functional annotation on cross-species and multiple-tissue



黃柏潤

Bo-Jun Huang

指導教授：黃乾綱 博士

Advisor: Chien-Kang Huang, Ph.D.

中華民國 97 年 6 月

June, 2008

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

支援跨物種組織的整合性高通量序列分析及功能註解參考系統

Integrated reference system for high-throughput sequence analytic and functional annotation on cross-species and multiple-tissue

本論文係黃柏潤君（R95525052）在國立臺灣大學工程科學及海洋工程學系碩士班完成之碩士學位論文，於民國九十七年六月二十五日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：黃乾綱（簽名）

（指導教授）

丁詩同　蔡孟熹

林恩仲　沈振榮

系主任、所長 蔡進發（簽名）

誌謝

兩年時光一扎眼便過了。記得剛進實驗室時，「研究」這兩個字對我而言仍處於懵懵懂懂階段。然而，在參與指導教授的計畫與論文程式實作後，我開始對「做研究」的精神與態度有了更深一層的認識，同時也發現自己在專業能力與心態上的許多不足之處。

因此，首先最要感謝我的指導教授 **黃乾綱**博士，謝謝您在這兩年用心指導，並分享許多經驗與想法，給我許多啟發與動力。再者，萬分感謝動物科學系的**林恩仲**教授，謝謝您在系統設計上給予相當多寶貴意見，並耐心地解釋各種生化反應關係，使非生物背景我能及早進入狀況。在此對以上兩位老師致上最由衷的謝意。此外，要非常感謝我的口試委員洪振發教授、丁詩同教授以及蔡孟勳教授對論文的指導與建議，讓論文更臻於完善。在此謹致最誠摯的謝意。

另外，特別感謝資工所的黃鈺峰學長在研究的方向與方法上，提供寶貴的建議，使我研究過程遭遇的難題大多能迎刃而解。也謝謝動科所的慶儀與怡惠學姐在學習過程中給予許多指教以及鼓勵。感激基安大哥在工作之餘尚需花費許多時間幫我分析資料，使我的系統能順利完成。

還有跟我一起度過研究所生涯的家禎、家瑞、硯農、庭毓、逸偉、敦威、慎清、書宇、耕維、基安、俊欽、佳憲、胤辰、濠欣、明翰，你們都是很有趣且優秀的夥伴，跟你們相處的點點滴滴我永遠都不會忘記。欣慰這段時光大家都能平安健康，在未來各奔前程的歲月裡，也祝福大家一路順風。

最後，我要感謝我的家人。謝謝我的父親黃治源先生適時的補貼生活費，不定時的言語關心，讓我不必擔心民生問題，能夠更專注於學業上。謝謝我的母親鄭雲霞女士在我回家之時準備豐富營養的餐點，讓我的身體總是維持很好的活力。還有感謝在我面對挫折時，背後給予我鼓勵的親朋好友們，有了你們的陪伴，讓我知道在這條路上並不孤單。

黃柏潤 謹誌

中華民國九十七年七月二十六日

于 國立臺灣大學工程科學及海洋工程系 Lab125A

摘要

生物學家會利用較常研究的模式動物(model animal) ，透過蛋白質或基因序列的來預測與非模式動物的同源關係。然而，從過去研究的文獻了解，跨物種組織的整合平台與高通量的序列比對系統顯得相當重要。若是缺乏一個整合平台，則研究人員需要先至網站下載欲研究的物種資料，並建構各資料間的關聯性。若尚需考慮跨物種組織的序列比對，操作流程會更加複雜。此外，針對基因功能註解的部分還可以透過 GO Term 說明。

本論文目的為建構一個跨物種組織分析的系統平台，提供研究人員選擇欲研究的物種與組織進行高通量序列比對，進而協助研究人員對跨物種組織之間的同源性有所了解，而這也是目前大部分的生物資訊系統所缺乏的功能。此外，我們也將序列比對結果與 GO 功能註解資訊建立連結。最後，我們運用 Web2.0 的技術提供友好的人機互動介面，並將查詢結果封裝為 XML (Extensible Markup Language) 格式，以利於未來的信息交流。

關鍵字 ： 跨物種組織、序列比對工具、基因註解、蛋白質、模式動物

Abstract

The biologists expect to use model animal to predict non-model animal when they want to deal with sequence alignment. However, the integrated platform on cross-species and multiple-tissue for gene-protein-function inference is critical according to literature surveys on related service. Without integrated platform, researches have to download files, link the relationships between databases, and develop programs to deal with dataset manually. With the consideration of different species and multiple tissues, the complexity of platform is incredible to deal with multiple data sources for biologists. In addition, function inference for gene sequences could be done by GO (Gene Ontology) term.

In this paper, we propose a framework of integrated platform with cross-species and multiple-tissue data reference, and it provides high-throughput sequence analytic tool for homology mapping. In addition, we also develop a web service to integrate different data sources and functional annotation information of GO. Computer science technology is also applied such as XML (Extensible Markup Language) for information exchange to simplify flow combination and dynamic web design and web 2.0 technology for friendly interactive interface to provide enriched information.

Keyword: DNA, cross-species, multiple-tissue, BLAST, model animal

目錄

口試委員會審定書..... i

誌謝.....ii

中文摘要.....iii

英文摘要.....iv

圖次..... vii

表次..... ix

Chapter 1 緒論.....1

1.1 研究動機..... 1

1.2 研究目的..... 2

1.3 研究流程..... 3

1.4 論文架構..... 4

Chapter 2 文獻探討.....5

2.1 相關研究網站..... 5

2.1.1 NCBI..... 5

2.1.2 The Gene Ontology..... 5

2.2 資料來源介紹..... 7

2.2.1 UniGene 資料集..... 7

2.2.2 NR 資料集..... 8

2.2.3 RefSeq 資料集..... 8

2.2.4 GOA (Gene Ontology Annotation, GOA@EBI)..... 9

2.2.5 Gene Ontology 資料集..... 9

2.3 序列比對工具..... 10

2.3.1 BLAST 簡介..... 10

2.3.2 FASTA 格式..... 12

2.3.3 HTML4BLAST 工具..... 12

2.3.4 Graphviz 結構關係圖產生器..... 13

2.3.5 BlastSummary..... 13

2.4 相關系統研究..... 14

2.4.1 COMPARE..... 14

2.4.2 ZooDDD..... 14

2.4.3 BioMOBY..... 15

2.4.4 Taverna..... 15

Chapter 3 資料倉儲建置.....16

3.1 Framework..... 16

3.2 資料倉儲內之物種與組織 16
3.2.1 物種 17
3.2.2 組織與發展時期 18
3.3 正規化資料來源之表格設計 18
3.3.1 正規化 UniGene 之欄位設計 18
3.3.2 正規化 NR 之欄位設計 19
3.3.3 正規化 RefSeq 之欄位設計 19
3.3.4 正規化 GOA 之欄位設計 20
3.3.5 正規化 Gene Ontology 之欄位設計 20
3.3.6 整合各資料集之 ERD 22
Chapter 4 系統設計與建構 23
4.1 系統運作流程 23
4.2 系統模組介紹 29
4.2.1 模組一 : 物種及組織選擇 29
4.2.2 模組二 : FASTA 格式之產生與進行 BLAST 演算 30
4.2.3 模組三 : Gene Ontology 相關資訊之擷取 34
4.2.4 模組四 :蛋白質序列資訊之擷取與封裝為 XML 文件形式 35
4.2.5 模組五 : GO 樹狀圖形及階層路徑分析與呈現 37
Chapter 5 討論 41
5.1 與 COMPAER 系統進行比較 41
5.2 與 ZooDDD 系統進行比較 43
Chapter 6 結論與未來工作 47
6.1 結論 47
參考文獻 49
附錄 A : UniGene 物種版本及各組織與發展時期的序列數目 51

圖次

圖 1. 1 研究流程 4

圖 2. 1 GO 階層架構 6

圖 2. 2 GO 樹狀結構 7

圖 2. 3 UNIGENE 資料集蒐集流程 8

圖 2. 4 BLAST 演算流程 12

圖 2. 5 FASTA 格式 12

圖 2. 6 BLAST 結果圖型顯示 13

圖 2. 7 DOT 格式 13

圖 3. 1 資料倉儲架構 16

圖 3. 2 UNIGENE 資料集之 ERD 19

圖 3. 3 NR 資料集之 ERD 19

圖 3. 4 REFSEQ 資料集之 ERD 20

圖 3. 5 GOA 資料集之 ERD 20

圖 3. 6 GENEONTOLOGY 資料集之 ERD 21

圖 3. 7 整合各資料集之 ERD 22

圖 4. 1 系統 USE CASE DIAGRAM 25

圖 4. 2 系統 ACTIVITY DIAGRA 28

圖 4. 3 系統功能 - 選擇 INPUT 的物種及組織 29

圖 4. 4 系統功能 - 選擇 DATABASE 的物種及組織 29

圖 4. 5 系統功能 - 輸入 BLAST 參數 30

圖 4. 6 模組一:系統運作流程圖 30

圖 4. 7 系統功能 – SUMMARYBLAST 程式輸出結果 31

圖 4. 8 系統功能 – BLAST 演算完成後的輸出 31

圖 4. 9 系統功能 – BLAST 演算完成後的圖形化展示 32

圖 4. 10 模組二:系統運作流程圖 33

圖 4. 11 系統功能 – 展示對映至 GENE ONTOLOGY 資料集資訊(1) 34

圖 4. 12 系統功能 – 展示對映至 GENE ONTOLOGY 資料集資訊(2) 34

圖 4. 13 模組三:系統運作流程圖 35

圖 4. 14 比對結果之 DATA SCHEMA 36
圖 4. 15 比對結果以 XML 格式封裝 36
圖 4. 16 模組四:系統運作流程圖 37
圖 4. 17 系統功能 – 顯示 GO 路徑、階層以及 TERM 38
圖 4. 18 系統功能 – 顯示 GO 所對映的 PROTEIN 資訊 38
圖 4. 19 系統功能 – 顯示 GO 樹狀結構之路徑 39
圖 4. 20 系統功能 – 以 FASTA 格式展示 PROTEIN 資訊 39
圖 4. 21 系統功能 – 顯示 GO 樹狀結構圖 39
圖 4. 22 模組五:系統運作流程圖 40
圖 5. 1 系統 CMPARE - 顯示 BLAST 演算後的結果 41
圖 5. 2 系統 CMPARE - 進一步的資訊擷取 42
圖 5. 3 系統 CMPARE - 顯示擷取資訊 42
圖 5. 4 系統 ZOODDD - 選擇物種組織及參數設定 43
圖 5. 5 系統 ZOODDD – 顯示比對結果 43
圖 5. 6 系統 ZOODDD – 顯示 GO 資訊 44
圖 5. 7 ZOODDD 序列比對流程 44
圖 5. 8 本系統序列比對流程 45
圖 5. 9 系統 ZOODDD 之 TPM 公式 45
圖 5. 10 系統 ZOODDD 之 SPECIFICITY 公式 45

表次

表 2. 1 REFSEQ 標示格式 9
表 3. 1 系統所包含的物種 17
表 4. 1 系統建置環境 23
表 4. 2 UML 建模圖 24
表 4. 3 系統 USE CASE DESCRIPTION 26
表 A. 1 物種 BOS TAURUS 於 UNIGENE 之資訊 51
表 A. 2 物種 CANIS FAMILIARIS 於 UNIGENE 之資訊 52
表 A. 3 物種 DROSOPHILA MELANOGASTER 於 UNIGENE 之資訊 52
表 A. 4 物種 DANIO RERIO 於 UNIGENE 之資訊 53
表 A. 5 物種 FUNDULUS HETEROCLITUS 於 UNIGENE 之資訊 53
表 A. 6 物種 GASTEROSTEUS ACULEATUS 於 UNIGENE 之資訊 54
表 A. 7 物種 GALLUS GALLUS 於 UNIGENE 之資訊 54
表 A. 8 物種 HOMO SAPIENS 於 UNIGENE 之資訊 55
表 A. 9 物種 MACACA FASCICULARIS 於 UNIGENE 之資訊 56
表 A. 10 物種 MUS MUSCULUS 於 UNIGENE 之資訊 57
表 A. 11 物種 MACACA MULATTA 於 UNIGENE 之資訊 58
表 A. 12 物種 OVIS ARIES 於 UNIGENE 之資訊 58
表 A. 13 物種 ORYCTOLAGUS CUNICULUS 於 UNIGENE 之資訊 59
表 A. 14 物種 ORYZIAS LATIPES 於 UNIGENE 之資訊 59
表 A. 15 物種 ONCORHYNCHUS MYKISS 於 UNIGENE 之資訊 59
表 A. 16 物種 PIMEPHALES PROMELAS 於 UNIGENE 之資訊 60
表 A. 17 物種 RATTUS NORVEGICUS 於 UNIGENE 之資訊 60
表 A. 18 物種 SALMO SALAR 於 UNIGENE 之資訊 61
表 A. 19 物種 SUS SCROFA 於 UNIGENE 之資訊 61
表 A. 20 物種 XENOPUS TROPICALIS 於 UNIGENE 之資訊 62
表 A. 21 物種 TAKIFUGU RUBRIPES 於 UNIGENE 之資訊 63
表 A. 22 物種 TRICHOSURUS VULPECULA 於 UNIGENE 之資訊 64
表 A. 23 物種 XENOPUS LAEVIS 於 UNIGENE 之資訊 64

Chapter 1 緒論

目前生物學家進行大量 DNA 序列比對往往必須先至 National Center for Biotechnology Information (NCBI)網站下載最新版本的 BLAST 工具，再至其他網站下載不同物種序列資料以及序列比對完成後需對映之資訊。上述步驟極為繁瑣耗時。

本研究目的為將目前公開物種序列資料下載且正規化後整合至本系統建構的資料倉儲，並將生物學家經常利用的序列比對工具 BLAST 也結合至本系統，提供相關研究人員進行跨物種序列比對以及從 DNA 層次推演至蛋白質層次的公開使用平台。

分析比對後的結果以 The Extensible Markup Language (XML)的格式輸出，期利用 XML 可擴充性及結構化的優點使分析比對的結果檔案具可利用性 (reusable)。希冀此系統對相關研究人員有顯著正面的幫助。

1.1 研究動機

1950 年代以後科學家研究得知染色體是由去氧核糖核酸 (DNA)和蛋白質所組成的雙螺旋結構，而基因就是DNA分子的一小段。到了1975年發明了分析及定序DNA核甘酸序列的方法。1980 年代Walter Gilbert提議以眾多科學家的力量將人類23對染色體總共約30億對的核甘酸序列予以解讀。因為科學家們認為能解讀製造人類特徵的基因就能了解疾病與人類發育的過程。

1990 年美國政府正式地支持人類基因體計畫 (Human Genome Project)，預計耗資 30 億美元，透過國際實驗室間的合作，用 15 年時間完成解讀三十億鹼基的工作。此計畫在美國設立四處的定序中心，另外在英國劍橋桑格中心 (Sanger Institute)、法國、中國大陸、日本、德國以及台灣等定序中心也都協力合作。

1990 年代以後，隨著電腦科技以及網際網路快速的發展。科學家運用超級電

腦於 2000 年 4 月提前完成人類基因的定序草圖，並將基因資訊公開在美國國家生物技術資訊中心 (NCBI)的基因資料庫裡，提供所有科學家查詢的服務。

在短短的十年間，人類由數十個基因的解碼，進步到目前累積了百餘個物種的基因序列資料庫，這是生物科學上重大的成就。專家預測，21 世紀將是基因體學大放光彩的世紀。生物資訊學對基因體學與後基因體學研究皆為重要工具，無論由 DNA 序列至 RNA 表現或者 RNA 至蛋白質功能的研究功能註解，資訊學家嘗試由無秩序的 DNA 或胺基酸排列中，找出規律和生物意義，並經由生物學家的實驗驗證，解決生物學上的問題，此即為生物資訊學的最大目標。此外，網際網路的發展，更能促進研究成果的交流，對相關領域的進步有相當幫助。

生物資訊學發展的核心，在於各種資料庫的建立，如人類基因組資料庫、基因表現資料庫、胺基酸排列的資料庫、蛋白質與蛋白質間交互作用資料庫、以及人類遺傳疾病的資料庫和蛋白質變異的相關資料庫。另一方面，其他物種如老鼠、酵母菌與各種致病菌等相關的資料庫，也提供基因體研究的重要參考依據。這些資料庫統合起來加以運用，進行各種檢索和連結，對基因和蛋白質的關係，以及各種蛋白質的機能等作充分而有效的解析和探討。

而跨物種序列比對可針對不同物種的表現基因進行同源性比較篩選，所得結果將有助生物學家瞭解各物種的共同表現基因所具備的功能。因此，本研究蒐集二十三種脊椎動物的 UniGene 序列，並將各物種的器官組織及發展時期予以分類，期望提供一個服務平台，能夠給予生物學家任意選取物種與組織進行序列比對分析，並提供 DNA 層次至蛋白質層次此一分析路徑下的相關資訊。

1.2 研究目的

目前在生物界每個物種在基因與蛋白質研究的速度都不盡相同，生物學家對不同物種的專注程度也不一。有些物種如小鼠 (Mus musculus)、大鼠 (Rattus norvegicus)以及人類 (Homo sapiens)等模式動物 (model organism)，生物學家已有較長的研究歷史以及擁有較豐富的基因與蛋白質資訊，但如兔子 (Oryctolagus cuniculus)這個物種的基因與蛋白質的資訊較為稀少。因此，若能夠透過擁有豐富

的基因與蛋白質資訊之物種了解目前基因與蛋白質資訊較缺乏的物種之功能，則可大幅降低研究人員的成本與連結物種間與組織間的序列關聯性。

瀏覽大部分的文獻，其系統較缺乏跨物種組織的整合平台。因此，研究人員需要至網站下載欲研究的物種資訊，並自行對各物種組織之資訊予以分類方能開始進行研究，且若該研究物種可以得到 Gene Ontology (GO)或者 GO 的樹狀結構與路徑，還需要下載許多表格或進入不同的查詢網站才能得到資訊。如此的使用流程對研究人員相當的不便利。

基於上述描述，本研究有下列項研究目的：

(1) 蒐集二十三種脊椎動物的基因與蛋白質序列資訊，並予以彙整。

(2) 建構一個跨物種系統平台，讓研究人員可以選擇欲研究的物種與組織進行序列比對。

(3) 從 DNA 序列比對結果透過對映之蛋白質資料推衍至 GO。

(4) 將 GO 的樹狀結構關係圖，予以層次概念詮釋之。

(5) 將分析結果以圖形或表格方式呈現。

1.3 研究流程

本研究流程結構與順序如下圖 1.1 所示。

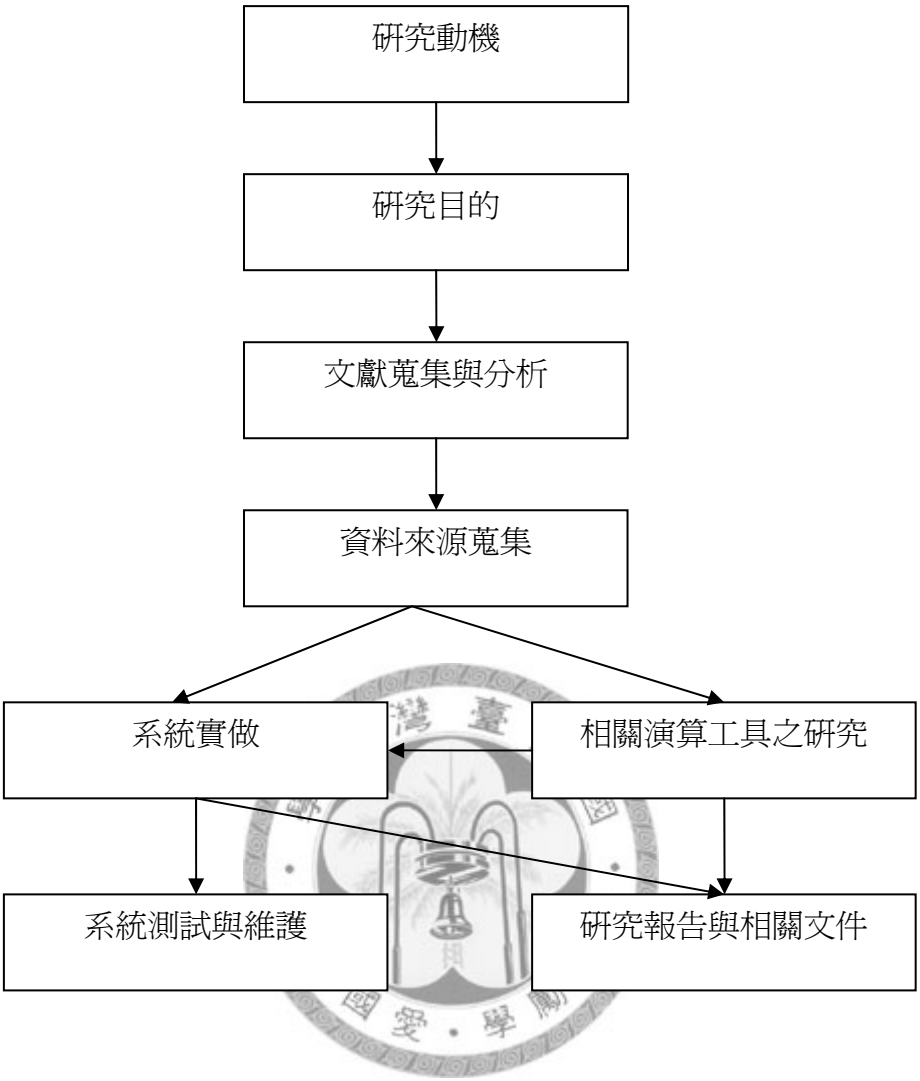


圖 1.1 研究流程

1.4 論文架構

本論文共包含六個章節，第一章為介紹研究動機與目的，第二章則探討研究中所參考的資料來源與相關文獻，第三章為資料倉儲(Data warehouse)的建置，在此章將詳細介紹研究過程中各資料集是如何正規化，第四章為系統設計與建置，其中將分為五大模組進行討論，第五章為討論與其他相似系統有何差異之處，第六章為結論與未來工作。

Chapter 2 文獻探討

2.1 相關研究網站

2.1.1 NCBI

The National Center for Biotechnology Information (NCBI) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)成立於 1988 年，原為 The National library of Medicine (NLM)的其中一部門。由於 NLM 在維護生醫資料庫擁有豐富的經驗，故由它主持 NCBI 計畫。

NCBI 內有許多生物資訊搜尋模組與流程自動化模組，幫助研究人員了解健康與疾病之相關的遺傳基因及分生機制，並加速研究的效率。NCBI 也負責維護如 GeneBank、dbEST 與 UniGene 等序列相關資料庫，並將之與各地作者所提供資訊進行連結，不定期更新資料庫內容。本研究所使用之 UniGene、RefSeq 與 NR 資料集即是由 NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)取得。

2.1.2 The Gene Ontology

The Gene Ontology (GO)專案 (http://www.geneontology.org/)建構於 1998 年，一開始僅統合 FlyBase external link (Drosophila)、the Saccharomyces Genome Database external link (SGD)與 the Mouse Genome Database external link (MGD) 此三個模式有機體資料庫，但之後又納入更多有機體資訊。

GO 為統合各物種基因功能性名詞的強大工具，其可針對不同物種之基因或蛋白質序列進行功能性解析[1]。GO 系統在進行功能性解析分為三種輸入方式，分別敘述如下。

(1) 使用者可輸入基因或蛋白質名稱找出在不同物種或組織該基因或蛋白質所司之功能。

(2) 使用者可輸入特定的 GO Term 或 GO ID，針對不同功能的名詞定義及有哪些

基因具有該生物功能進行了解。

(3) 使用者也可輸入以 FASTA 形式呈現的特定序列至 GO 系統進行分析，則可知其序列可能的功能。

輸入 GO ID 進行功能分析後，GO 系統還會顯示 GO 的階層架構圖如下圖 2.1；以及樹狀結構圖如下圖 2.2。

本系統關於 GO Term 與 GO ID 關連性檔案也是由 The Gene Ontology 網站取得。

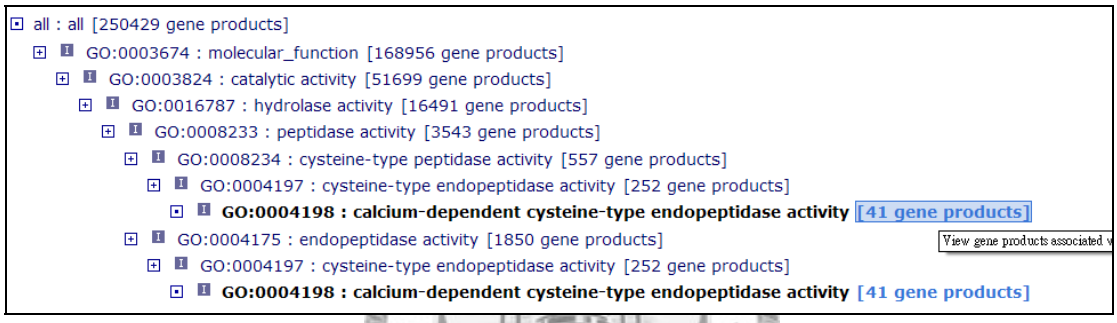


圖 2. 1 GO 階層架構

圖片來源: the Gene Ontology 網頁

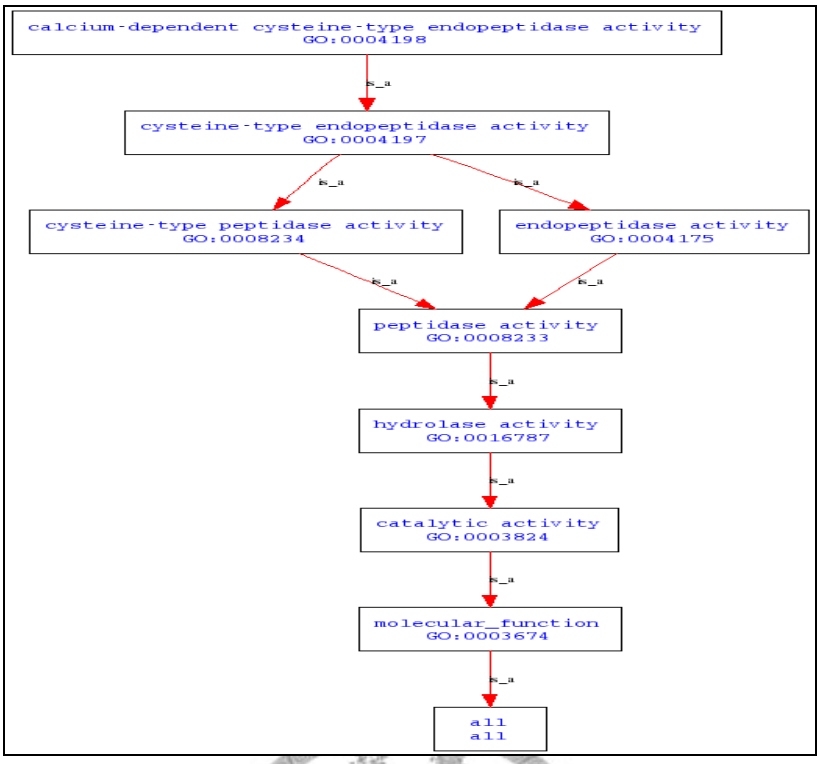


圖 2. 2 GO 樹狀結構

圖片來源: the Gene Ontology 網頁

2.2 資料來源介紹

2.2.1 UniGene 資料集

UniGene 是由 NCBI、clusters ESTs 以及 mRNA sequences 所建立的，其使用 coding sequences (CDSs)解釋 genomic DNA 分成各種相關序列的子集[2]。UniGene 的蒐集是以自動化的方式，對每一條新增至 GenBank 之 cDNA 序列會進行序列品質的分析，諸如引子 (primers)、大腸桿菌、載體 (vector)和連接子 (linker)等外源性的汙染序列以及具高重複性的低品質序列會在進行自動化分析前被排除在外；之後還會檢測其序列長度，每條序列長度最少須包含 100 鹼基對以上；最後進行序列相似性分析，若能經由分析找到可能是來自於同一個基因的序列群組(cluster)，則將此序列歸入這一個序列群組，若找不到則成立一個新的序列群組。流程如下圖 2.3 所示。

ESTs 序列約佔 GeneBank 的百分之六十二，故以分類方式所產生的

UniGene 資料庫，每一群序列 (包含了 EST、及 mRNA 序列的基因組)，共同代表一種獨特的基因之 mRNA 產物。利用這種經過分類整理的資訊，便較直接使用數量大而資訊含量少的個別 EST 資料要來得有效率。

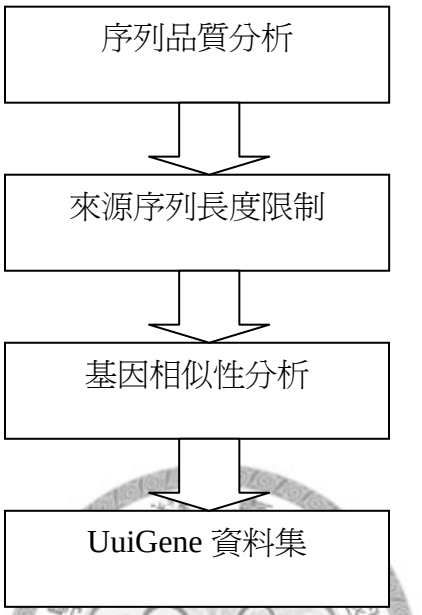


圖 2. 3 UniGene 資料集蒐集流程

2.2.2 NR 資料集

NR (non-redundant) Protein Database 整合自 SwissProt、SwissProt updates、PIR 與 PDB，目前由 NCBI 所維護。其特點為資料庫內的蛋白質序列皆不重複，且擁有 Protein ID、Protein GI 與 Protein sequence 資訊，提供使用者進行蛋白質序列比對的參照資訊。

2.2.3 RefSeq 資料集

NCBI 的參考序列計畫 (RefSeq)為中心法則中自然存在的分子，從染色體至 mRNA 到蛋白質提供參考序列標準。RefSeq 標準為人類基因組的功能註解提供一個基礎。RefSeq 會針對各種不同的分子類型提供不同的標號格式，如下表 2.1 所示。

表 2. 1 RefSeq 標示格式

分子	標號格式	基因組
完整基因體	NC_#####	原核生物、細菌、細胞菌、病毒與疫苗
完整染色體	NC_#####	真核生物
完整序列	NC_#####	質粒
基因體 Contig	NT_#####	人類
mRNA	NM_#####	有限的脊椎動物、人類、小鼠與大鼠
Protein	NP_#####	所有以上

2.2.4 GOA (Gene Ontology Annotation, GOA@EBI)

GOA (GO Annotation@EBI)是由 EBI (European Bioinformatics Institute)所提供且維護的專案，其目的是為蛋白質提供高品質的 GO (Gene Ontology)註解。另外 GOA 專案也為每一條蛋白質序列建立 IPI (International Protein Index)，利用 IPI 可以將 GO ID、GO Term 與其他資料庫的蛋白質 ID (如 Ensembl 與 NCBI)建立關聯對映。

2.2.5 Gene Ontology 資料集

Gene Ontology (GO)創立目的為提供一組可對所有生物之基因與蛋白質在細胞角色中的表述語彙 (Vocabulary)，而 GO Term 描述其生物反應過程。GO 將生物的功能性分析分成三大類：(1)生物作用 (biological process, P)、(2)分子功能 (molecular function, F)及(3)細胞組成 (cellular component, C)。生物作用牽涉化學或生理的轉變，由一個或多個分子功能所集合而成。如：細胞生長與維持。分子功能是指基因產物的生物化學活性，包含配體和受體的特殊鍵結。如：酵素和配合體。而細胞組成指細胞中基因產生活化的位置。如：核甘體和核膜。同時 GO 也可將基因所司具有之功能以單向環狀的樹狀圖示方式呈現，提供學者瞭解不同功能分層間的關係，而樹狀結構的鏈結可分為”is-a”與”part of”兩種連接 GO Term 與 GO Term 間的關聯。

至 2008 年 4 月 12 日，共有 25036 個 GO Term，其中百分之九十八被定義。其中 biological_process 包含 14696 個、cellular_component 包含 2077 最後 molecular_function 包含 8263 個

2.3 序列比對工具

序列比對工具為基因體範疇研究的重要工具，其可針對多條核甘酸或蛋白質序列間進行序列相似度分析。目前主要針對 DNA 序列進行分析工具有兩種，一種為 FAST[3]，另一種為 BLAST[4]。由於本系統利用 BLAST 進行序列分析，故後一小節將對此工具進行詳細敘述。

FAST 理念為給予兩序列 S、T 及一個參數值 k，一開始找出兩個序列長度大於 k 值的相似片段，將這些片段稱為熱點 (hotspot)，再將於同一對角線的熱點集合起來，並將個熱點分數加總得到集合總分，找到分數最高的集合，將其中的熱點連結，針對此對角線進行帶狀動態規劃，使其能包含其他相近之熱點，以取得較佳解。FAST 運用於序列比對的靈敏度極高，但時間複雜度仍舊無法符合需求，故大多數的研究人員使用 BLAST 進行序列分析的頻率較高。

2.3.1 BLAST 簡介

BLAST (Basic local alignment search tool)為區域相似比對採用啟發式(Heuristic)演算實做之，其目的為花費越少的時間找到較為相似的序列片段，所以結果並非最佳解，但卻能在有效的時間內完成，且區域序列片段的相似性有重要的特性，又其可運做於 Unix 系統且執行效率高，使得大量的序列比對得以於短時間內完成，故多數的生物資訊網站及研究人員皆採用此工具。

初期的 BLAST 不允許空缺 (gap)的片斷序列配對 (ungapped alignment)，但 Altschul 等人於 1997 年提出修正版本，此時便克服上述的限制。BLAST 主要的基本步驟為以下圖 2.4 所示。

BLAST 是採行 pair wise sequence alignment (成對序列比對)，而一條序列為一

串英文字母所組成，又一個 alignment 為兩條序列成對排列，進行比對計分依據鹼基 (base)或胺基酸 (Amino Acid)是否吻合 (match)，若吻合則為正分，不吻合(mismatch)與空缺 (gap)則為負分。

BLAST 目前是由 NCBI 管理，此分析方法可透過網頁介面(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/)或安裝於本端主機進行運作，NCBI 提供各種不同型態及用途的 BLAST 種類如下:

(1) **megablast :** 用於基因體序列之比對,針對核苷酸序列利用連鎖查詢多條序列以加速搜尋速度。
(2) **blastn :** 利用輸入核苷酸序列針對核苷酸序列之資料庫進行相似性比對。
(3) **blastp :** 利用輸入胺基酸序列針對胺基酸序列之資料庫進行相似性比對。
(4) **blastx :** 用於鑑別核苷酸序列之身分，其將核苷酸序列轉譯成六種形式的胺基酸序列，並進一步在蛋白質資料庫內進行比對工作，以期找出此核苷酸序列之潛在蛋白質產物。
(5) **tblastn :** 用於胺基酸序列之比對，但比對之胺基酸序列資料由核苷酸序列資料庫中序列所轉譯成胺基酸序列為基礎。
(6) **tblastx :** 用於核苷酸序列之比對，將此核苷酸序列轉譯成六種形式的胺基酸序列，並與由核苷酸序列資料庫中序列所轉譯出的胺基酸作序列相似性比較。

本系統所使用的 BLAST 種類為 blastn，其版本為 2.2.17

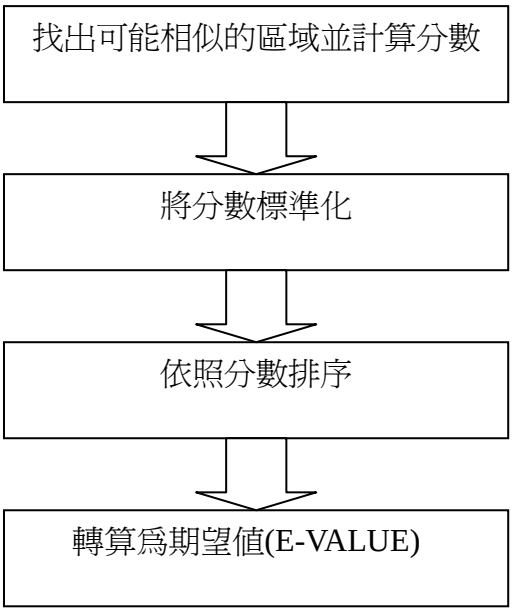


圖 2. 4 BLAST 演算流程

2.3.2 FASTA 格式

當執行 BLAST 分析需使用的輸入格式為 FASTA 格式。可利用 NCBI Entrez 查詢網頁，輸入 Nucleotide Accession Number 或 Protein Accession Number 將可得其 FASTA 格式。FASTA 格式之樣式，如下圖 2.5 所示。

```
>gnl|UG|Bt#S35034864 Bos taurus calpain 1, (mu/I) large subunit, mRNA (cDNA clone MGC:143348 IMAGE:8139008),
complete cds /cds=p(68,2218) /clone=null /clone_end=null /gb=BC123635  /gi=115305057  /ug=Bt.252  /len=2965
GTCCTCAGTTGCCACCCGGGAAGCCAGAGCAGGGACCGCAGCGACCCCCCAACACTCCTCCCCCAGGATGGC
CGAGGAGTTCATCACTCCGGTGTACTGCACCGGGGTGTCTGCACAAGTGCAGAAGCAGCGGGCCAAGGAGCT
GGGCCTGGGCCGCCATGAAAATGCCATCAAGTACCTGGGCCAGGATTACGAGCAGCTGCGGGTTCACTGCCTG
CAAAGAGGGGCCCTTTTCCGTGACGAGGCTTTCCCCCCAGTGCCCCAGAGCCTGGGCTTCAAGGAGCTGGGC
CCCAACTCCTCCAAAACCTATGGCATCAAGTGGAAGCGTCCCACGGAGCTGTTCTCAAACCCCCAGTTCATCG
TGGATGGAGCCACCCGCACGGACATCTGCCAGGGCGCACTGGGGGACTGTTGGCTCCTGGCTGCCATCGCCTC
CCTTACCCTCAATGACACCCTCCTGCACCGAGTAGTTCCACATGGCCAAAGCTTCCAGGATGGCTACGCTGGCA
TCTTCCATTTCCAGCTGTGGCAGTTTGGTGAGTGGGTGGATGTGGTGGTGGATGACCTGCTGCCCACCAAGGA
CGGGAAGCTGGTGTTTGTGCACTCTGCCCAAGGCAACGAGTTCTGGAGCGCCCTGCTGGAGAAGGCCTATGCC
AAGGTGAACGGCAGCTACGAGGCCCTCTCAGGAGGCAGCACGTCTGAGGGCTTTGAGGACTTCACCGGTGGA
GTCACCGAGTGGTACGAGCTGCGCAAGGCGCCCAGCGACCTCTACAACATCATCCTCAAGGCCCTGGAGCGTG
GCTCCCTGCTGGGCTGCTCCATCGATATCTCCAGCATTCTGGACATGGAGGCTGTCACCTTCAAGAAGCTGGTG
AAGGGCCACGCCTACTCTGTGACCGGGGCCAAACAGGTGAACTACCAGGGCCAGATGGTGAACCTGATCCGG
ATGCGGAACCCCTGGGGCGAGGTGGAGTGGACAGGAGCCTGGAGTGACGGCTCCTCGGAGTGGAACGGCGT
```

圖 2. 5 FASTA 格式

2.3.3 HTML4BLAST 工具

HTML4BLAST 是一套能將 BLAST 結果格式轉換為網頁形式的工具，並將其

alignment 結果整合提供圖示顯示，如下圖 2.6 所示。本系統採用 HTML4BLAST 工具之版本為 1.6a。

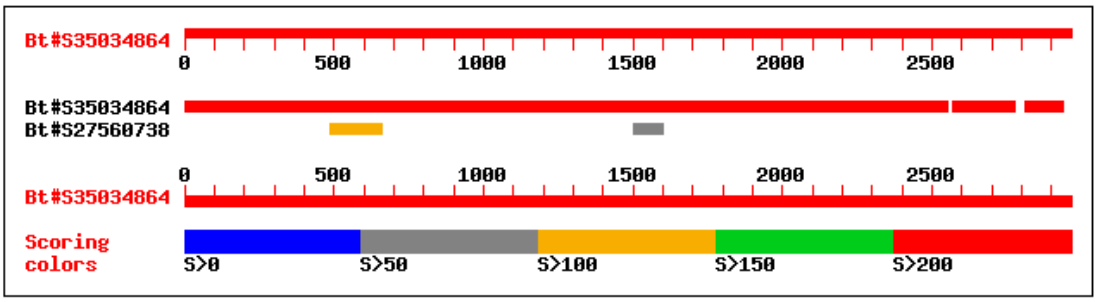


圖 2. 6 BLAST 結果圖型顯示

2.3.4 Graphviz 結構關係圖產生器

Graphviz 為一套開放原始碼 (open source)的軟體工具，它能夠將抽象的圖形網絡關係展示成為圖表，其產生圖表檔案類型可為 JPG、PNG 或 SVG 等。使用者需先將其網絡關係封裝為文字型態的描述語言，其描述語言有固定格式，格式名稱為 DOT，其格式如下圖 2.7；再由程式執行輸出為圖表形式。本研究需要利用其工具展示 Go Term 的關連性。

```
digraph test {
        graph [ratio=fill];
        node [label="\N", color=black, fillcolor=white, fontcolor=blue, fontsize=10, shape=box, style=filled];
        edge [fontsize=8];
        graph [bb="0,0,382,610"];
        accall [label="all\nall", fontname=Courier];
        node1 [label="molecular_function\nGO:0003674", fontname=Courier];
        node2 [label="binding\nGO:0005488", fontname=Courier];
node3 [label="ion binding\nGO:0043167", fontname=Courier];
        node4 [label="metal ion binding\nGO:0046872", fontname=Courier];
        node5 [label="calcium ion binding\nGO:0005509", fontname=Courier];
        node6 [label="cation binding\nGO:0043169", fontname=Courier];
        node1->accall[color=red, label=is_a];
        node2->node1[color=red, label=is_a];
        node3->node2[color=red, label=is_a];
        node4->node3[color=red, label=is_a];
        node5->node4[color=red, label=is_a];
        node6->node3[color=red, label=is_a];
        node5->node6[color=red, label=is_a];
}
```

圖 2. 7 Dot 格式

2.3.5 BlastSummary

此程式為國立台灣大學動物科學技術學系研發，其目的是將 BLAST 後的結果予以表格化的統整呈現，使相關研究人員可更清晰明瞭比對結果，本研究會利用此程式進行比對結果的彙整以及將彙整的資訊再對映至本研究所建構的資料倉儲系統的其他資訊。

2.4 相關系統研究

近幾年生物資訊整合系統已有顯著的成長，即使各個系統的使用方式以及目的皆有所差異，但進行本研究時仍涉獵多篇相關研究論文，最後選擇兩篇其想法最為接近本系統之論文予以討論。以下兩節將進行系統簡介。

2.4.1 COMPARE

COMPARE 是一個利用 Web Service 技術整合分散且異質的資料，如 ZFIN [5]、FlyBase[6]與 ENSEMBL[7]等予以分析，而這些資料庫包含各種不同物種及組織，並提供染色體結構 (genomic structure)、表示資料 (expression data)、註釋 (annotations)、反應路徑 (pathway)以及文獻鏈結 (literature link)等資訊。

使用者可將系統的回報資訊，透過選項設定而得到更精鍊 (refine)的結果，其展示結果的部分與本研究有些許相似，將於第五章討論。

2.4.2 ZooDDD

ZooDDD 是由台灣中央研究院研究團隊於 2006 年發表的系統[8]，其系統是從 UniGene 結合 EST 建構 ZooDDD 資料庫，藉由資料庫的資料進行跨物種跨組織比對，得到可能同源相關資訊。

其資料庫包含有 human (Homo spiens)、mouse (Mus musculus)、rat (Rattus norvegicus)、dog (Canis familiaris)、chicken (Gallus gallus)、forg (Xenopus tropicalis)、zebrafish (Danio rerio)與 tunicate (Ciona intestinalis)八個物種，以及各物種於 EST 所擁有的組織。將於第五章進一步進行討論。

2.4.3 BioMOBY

BioMOBY[9]是一個牽涉生物資料主機 (biological data hosts)、生物資料服務提供者 (biological data service providers)與程式編碼的國際性研究專案，其目的是查詢與分配各種生物網路服務 ((biological web service)。此專案實質上是改造舊標準的分佈式計算（例如 RPC、CORBA 與 DCOM），並提供一個標準介面讓使用者方便呼叫服務項目。

2.4.4 Taverna

Taverna [10]是由 EBI((European Bioinformatics Institute)、IT Innovation、紐加塞爾大學電腦科學系 (School of Computer Science, University of Newcastle)、曼徹斯特大學電腦科學系 (School of Computer Science at the University of Manchester) 與諾丁安大學混合真實實驗室 (Nottingham University Mixed Reality Lab)共同開發。它是一個使用於規劃與執行工作流程的免費軟體工具，允許使用者整合許多的軟體工具，例如整合由 NCBI 、EBI 、DDBJ (DNA Databank of Japan)、SoapLab、BioMOBY 與 EMBOSS。

Taverna 提供一個桌面的編輯環境讓使用者可以建構欲執行工作流程，並會將所編輯的工作流程封裝為 Scufl (Simple Conceptual Unified Flow language)格式，封裝為此格式的好處是可以方便其他相容於 Scufl 格式的軟體使用。

Chapter 3 資料倉儲建置

3.1 Framework

本研究所需要用到的資料集有 UniGene、NR、RefSeq、GOA 與 Gene Ontology，其詳細的說明在第二章提及。雖然某些網站如 DDBJ 有提供 Web Service 的查詢服務元件，但考量網路狀態的不穩定，故本研究傾向將各資料集從來源網站擷取後整合並建置於本地端的資料倉儲 (Data Warehouse)系統。

資料倉儲正式定義由 Inmon[11] 所提供，它為一種主題導向(subject-oriented)、整合的 (integrated)、隨時間改變 (time-variant)與非揮發性(nonvolatile)的資料集合。故本研究將擷取的資料集經過前置的篩選，再進行正規化處理，最後輸入至本研究之資料倉儲，其概約的架構圖如下圖 3.1。

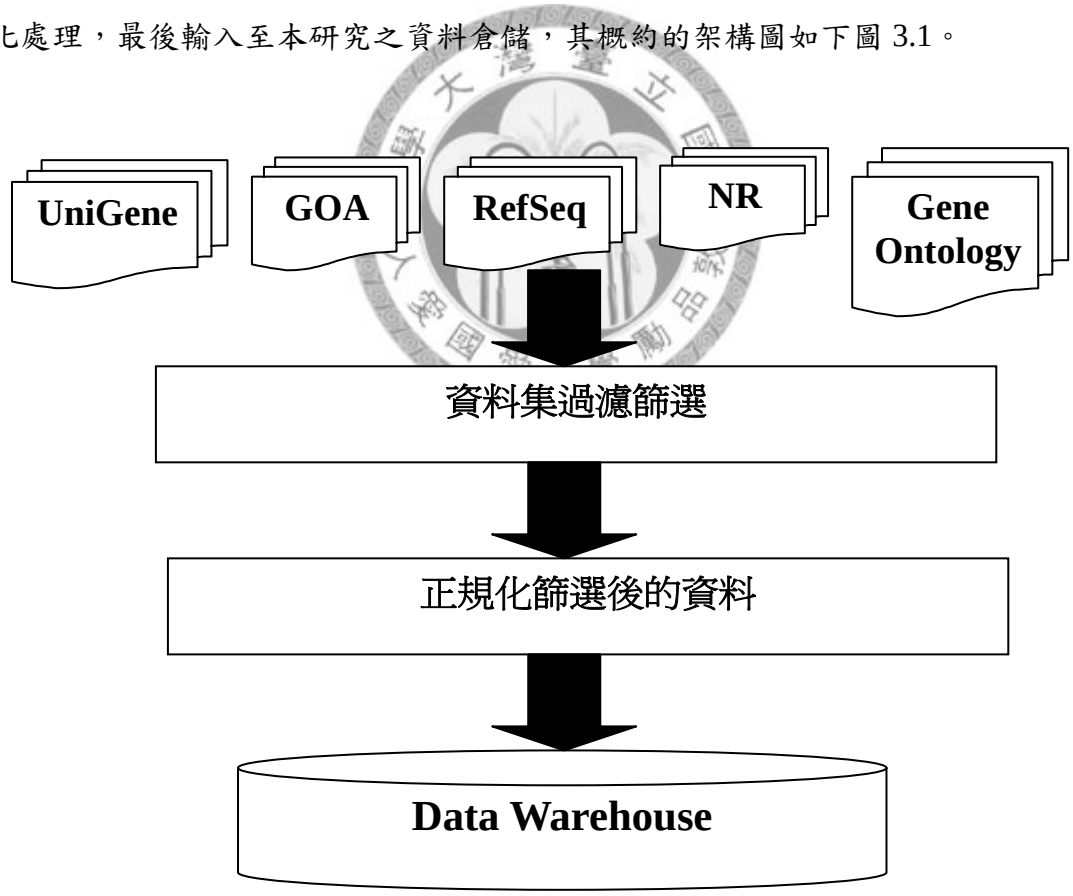


圖 3. 1 資料倉儲架構

3.2 資料倉儲內之物種與組織

本研究的資料倉儲內含二十三種脊椎動物，而每項物種(species)又有個別擁有的組織 (tissue)，將於下兩小結介紹。

3.2.1 物種

本研究由NCBI抓取的UniGene資料集之牛 (Bos taurus)、小鼠 (Mus musculus)與豬 (Sus scrofa)等二十三個物種，呈現於下表 3.1。

表 3. 1 系統所包含的物種

物種	縮寫
Bos taurus	Bt
Canis familiaris	Cfa
Drosophila melanogaster	Dm
Danio rerio	Dr
Fundulus heteroclitus	Fhe
Gasterosteus aculeatus	Gac
Gallus gallus	Gga
Homo sapiens	Hs
Macaca fascicularis	Mfa
Mus musculus	Mm
Macaca mulatta	Mmu
Ovis aries	Oar
Oryctolagus cuniculus	Ocu
Oryzias latipes	Ola
Oncorhynchus mykiss	Omy
Pimephales promelas	Ppr
Rattus norvegicus	Rn
Salmo salar	Ssa
Sus scrofa	Ssc
Xenopus tropicalis	Str
Takifugu rubripes	Tru

Trichosurus vulpecula	Tvu
Xenopus laevis	Xl

3.2.2 組織與發展時期

本章節將描述系統中擷取各物種的 UniGene 版本以及所擁有的組織與發展時期，如 Bos taurus 的 UniGene 版本為#90 而其擁有 boold、adult 與 brain 等組織與發展時期。由於資料量過於龐大，故將其撰寫於附錄 A。

3.3 正規化資料來源之表格設計

傳統關聯式資料庫為了解決資料重複過高造成磁碟空間浪費問題，於是便對資料庫中的關聯表進行正規化。1972 年 E.Codd 提出三項正規化階段，此三階段分別稱為第一正規化 (First Normal Form)、第二正規化 (Second Normal Form)及第三正規化 (Third Normal Form)，經此三階段處理的關聯表，不僅符合關聯綱要設計時的兩項原則，也大幅減少更新後所產生的異常現象。

本研究將資料集予以正規化，使資料倉儲系統於效能與效率上有良好的表現，以下將使用 Entity Relationship Diagram (ERD)表示其不同資料集所建構的表格欄位以及關連性。

3.3.1 正規化 UniGene 之欄位設計

由於將 UniGene 資料集下載後為 FASTA 格式，故必須先進行程式剖析，產生正規化後的檔案再輸入至資料倉儲系統。而在此建構的表格主要是建立物種、組織與 DNA 序列的關連對映，其 ERD 呈現於下圖 3.2。其中**紅色**自體代表欄位為主鍵，而**藍色**自體表欄位為索引鍵。

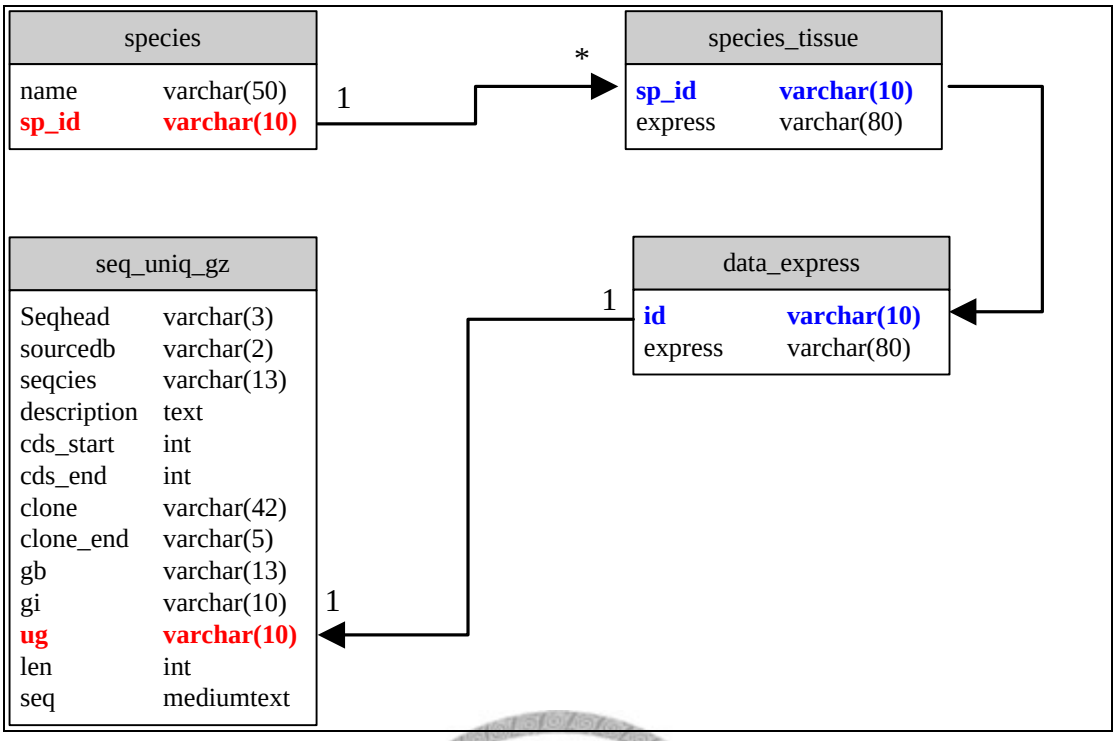


圖 3. 2 UniGene 資料集之 ERD

3.3.2 正規化 NR 之欄位設計

NR 的資料格式也為 FASTA，故必先經剖析，擷取本研究所預取得的資料。而此資料集是欲建構蛋白質 GI 編碼與蛋白質序列的關連性，其 ERD 呈現於下圖 3.3。

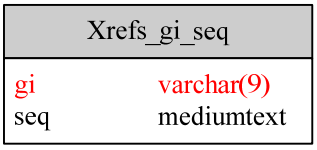


圖 3. 3 NR 資料集之 ERD

3.3.3 正規化 RefSeq 之欄位設計

RefSeq 的資料集提供功能性 DNA 的 Accession 與 GI 編號對映至蛋白質的 Accession 與 GI 編號，此後方能再由蛋白質的 Accession 編號對映至 GOA 的資料集欄位，其 ERD 呈現於下圖 3.4。

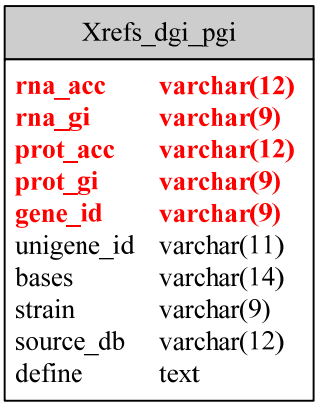


圖 3. 4 RefSeq 資料集之 ERD

3.3.4 正規化 GOA 之欄位設計

GOA 的資料集是提供蛋白質 ID 或 GI 對映至 GO ID 或 GO Term，而其中必須先中介對映至 IPI 編碼，其 ERD 呈現於下圖 3.5。

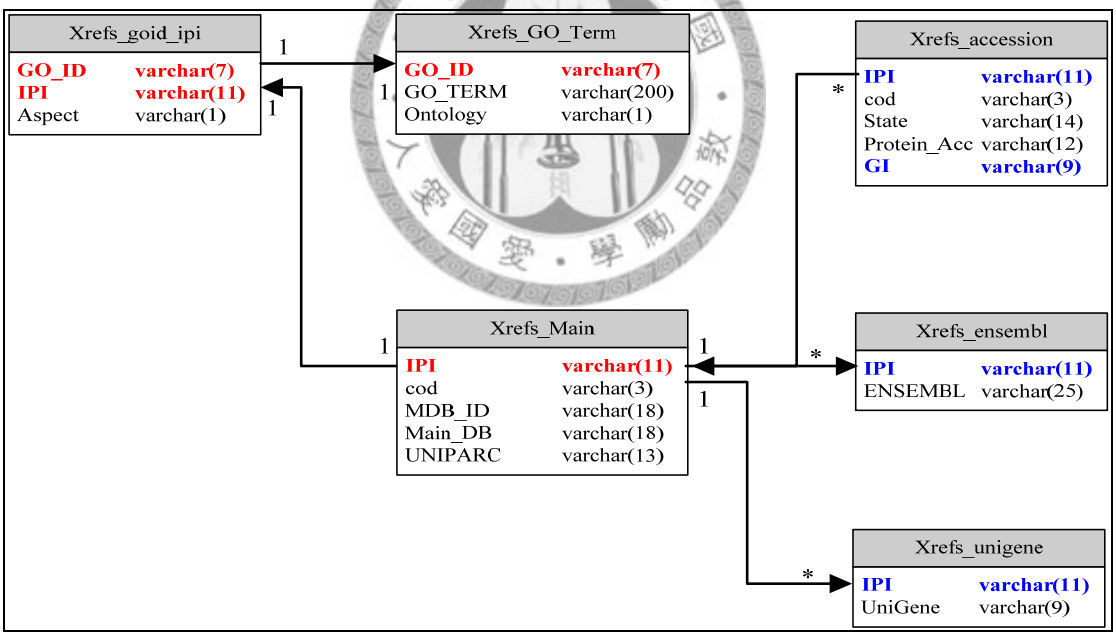


圖 3. 5 GOA 資料集之 ERD

3.3.5 正規化 Gene Ontology 之欄位設計

Gene Ontology 建構的目的為建立其 GO Term 間的樹狀階層關係，與得知某階層所包含的 GO Term，而欄位 kind 紀錄 GO Term 為”is a”或”part of ”，其 ERD 呈

現於下圖 3.6。

go_inheritance_relation	
ID	varchar(10)
is_a	varchar(10)
kind	char(1)

圖 3. 6 GeneOntology 資料集之 ERD

3.3.6 整合各資料集之 ERD

整合上述各資料集的表格設計以 ERD 表示，呈現於下圖 3.7。

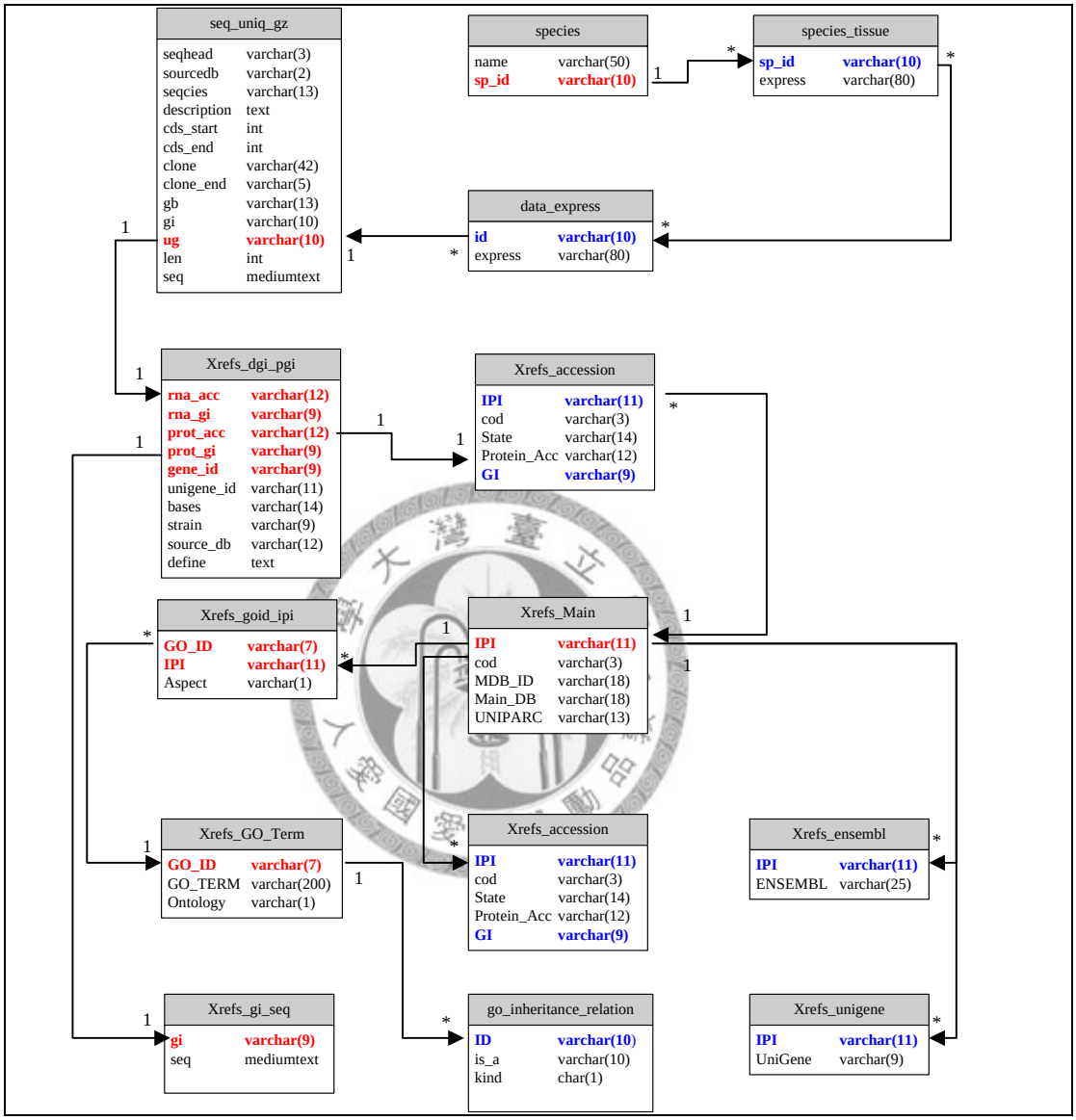


圖 3. 7 整合各資料集之 ERD

Chapter 4 系統設計與建構

本系統於頁面呈現上使用 Java Server Page (JSP)技術，搭配 Java Bean 運作於資料庫的擷取運算。系統的建置環境如下表 4.1 所示。

表 4.1 系統建置環境

(1)硬體部分	
中央處理器	2.8Ghz (Intel Pentium 4)
主記憶體容量	4 GB
硬碟容量	2 TB
(2)軟體部分	
作業系統	Ubuntu (http://www.ubuntu.com/)
Java 開發工具版本	Sun j2sdk1.5.0_08 (http://www.sun.com)
資料庫管理系統	MYSQL5.0.24a(http://www.mysql.com/)

4.1 系統運作流程

接下來介紹系統流程，將採用統一塑模語言 (Unified Modeling Language, UML)描述。UML 是軟體和系統開發的標準塑模語言，它可用規格化 (Specifying)、視覺化 (Visualing)、文件化 (Documenting)及建構化 (Constructing)的方式塑模軟體系統。[12] 認為 UML 是讓塑模者皆能夠使用的一種通用模組語言，及讓系統開發者使用一個標準化的標記符號塑造不同模式的系統。

UML1.0 於 1997 年發佈，經過多個本版的演進，至 2003 年 6 月發佈 UML2.0。UML2.0 為了符合模型驅動架構 (Model Driven Architecture)的需求做了大幅度的修改，除了在圖形基礎擴充及變化部分的展示，也增加圖形標準元件，到 2.0 版本時共有十三種圖形，分別於下表 4.2 呈現。

表 4. 2 UML 建模圖

中文名稱	英文名稱
使用個案圖	Use Case Diagram
類別圖	Class Diagram
套件圖	Package Diagram
物件圖	Object Diagram
循序圖	Sequence Diagram
通訊圖	Communicate Diagram
活動圖	Activity Diagram
狀態圖	State Diagram
部署圖	Deployment Diagram
元件圖	Component Diagram
複合結構圖	Composite Structure Diagram
時序圖	Timing Diagram
互動概觀圖	Interaction Diagram

本章將利用使用個案圖 (Use Case Diagram)以及活動圖 (Activity Diagram)；以使用者之觀點描述系統的行為者與系統間的互動行為與關係，另表達執行某一作業行為中的活動流程。

下圖 4.1 為本系統的使用個案圖，下表 4.3 將有對使用個案描述 (Use Case Description)。

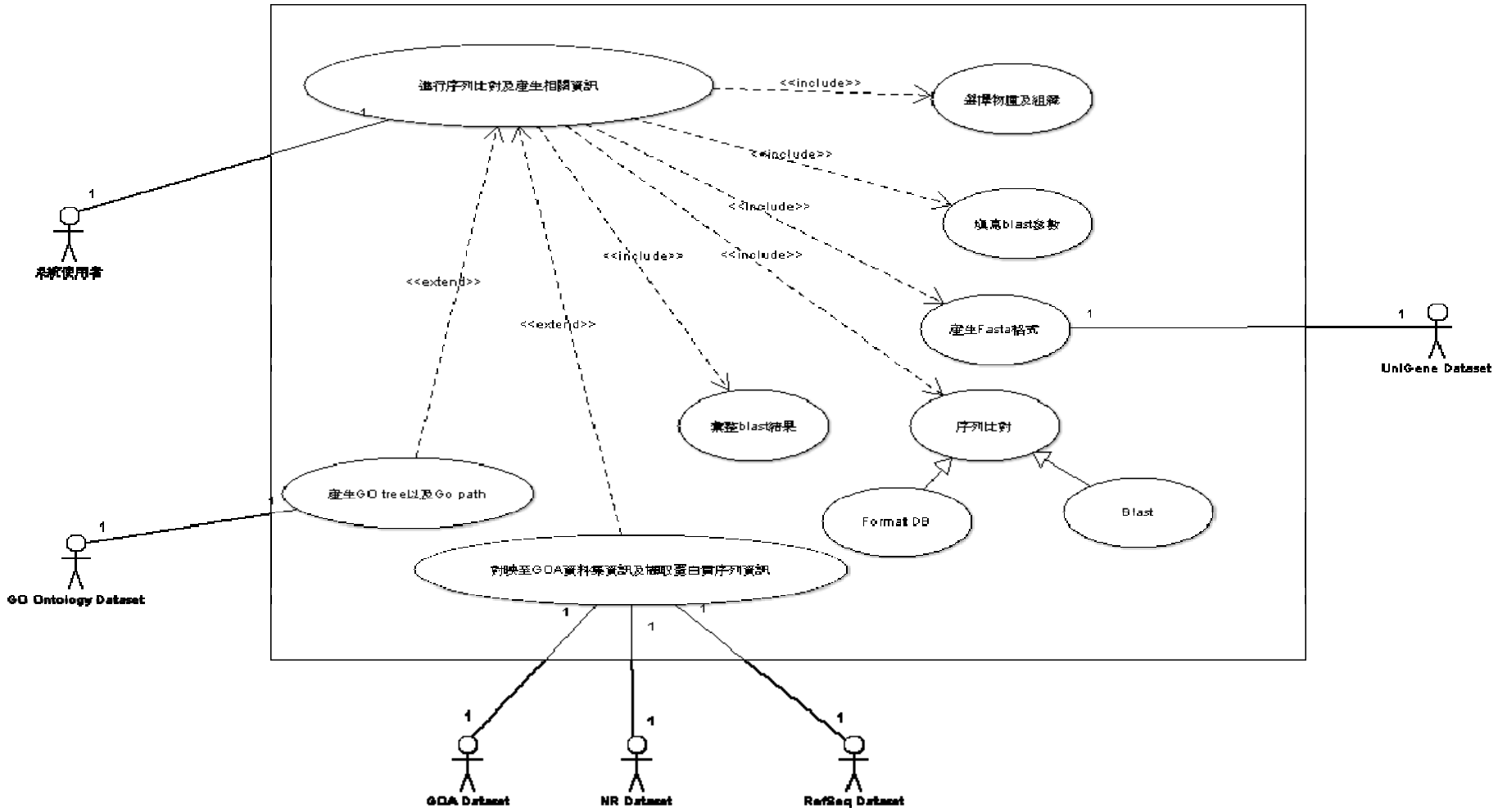


圖 4. 1 系統 Use Case Diagram

表 4. 3 系統 Use Case Description

使用案例名稱:	DNA 序列比對分析及整合資訊提供
情境目標	使用者選擇物種以及組織，欲得到序列比對後的資訊以及整合蛋白質與 GO Ontology 的資訊。
前置條件	使用者須勾選 Database 的物種組織及 Input 的物種組織並設定 BLAST 參數。
成功的結束狀態	將整合後的資訊提供予使用者下載。
失敗的結束狀態	導回至首頁重新進行設定。
主要行為者	生物相關系統使用者。
次要使用者	UniGene Dataset、GOA Dataset、NR Dataset、RefSeq Dataset 以及 GO Ontology Database。
觸發器	使用者選好完成後送出請求
主要流程	**步驟　動作** 1　使用者選擇物種及組織 2　BLAST 參數設定 3　產生 FASTA 格式 4　序列比對 5　產生序列比對結果 6　彙整序列比對結果 7　對映 GOA 資料集擷取 Gene Ontology(GO)資訊 8　對映 NR 資料集擷取蛋白質序列 9　產生 GO ID 與蛋白質序列想關結果檔案 10　展示 GO Tree 以及 GO ID 的路徑及皆階層分析
延伸步驟	**步驟　分支動作** 1.1　使用者未進行選取。

1.2	導向系統首頁。
2.1	使用者未進行參數設定。
2.2	使用系統預設參數。

下圖 4.2 為系統的活動圖。本系統共分為五個模組，為了詳細解釋之，下一小節將分別為這五個模組進行介紹。

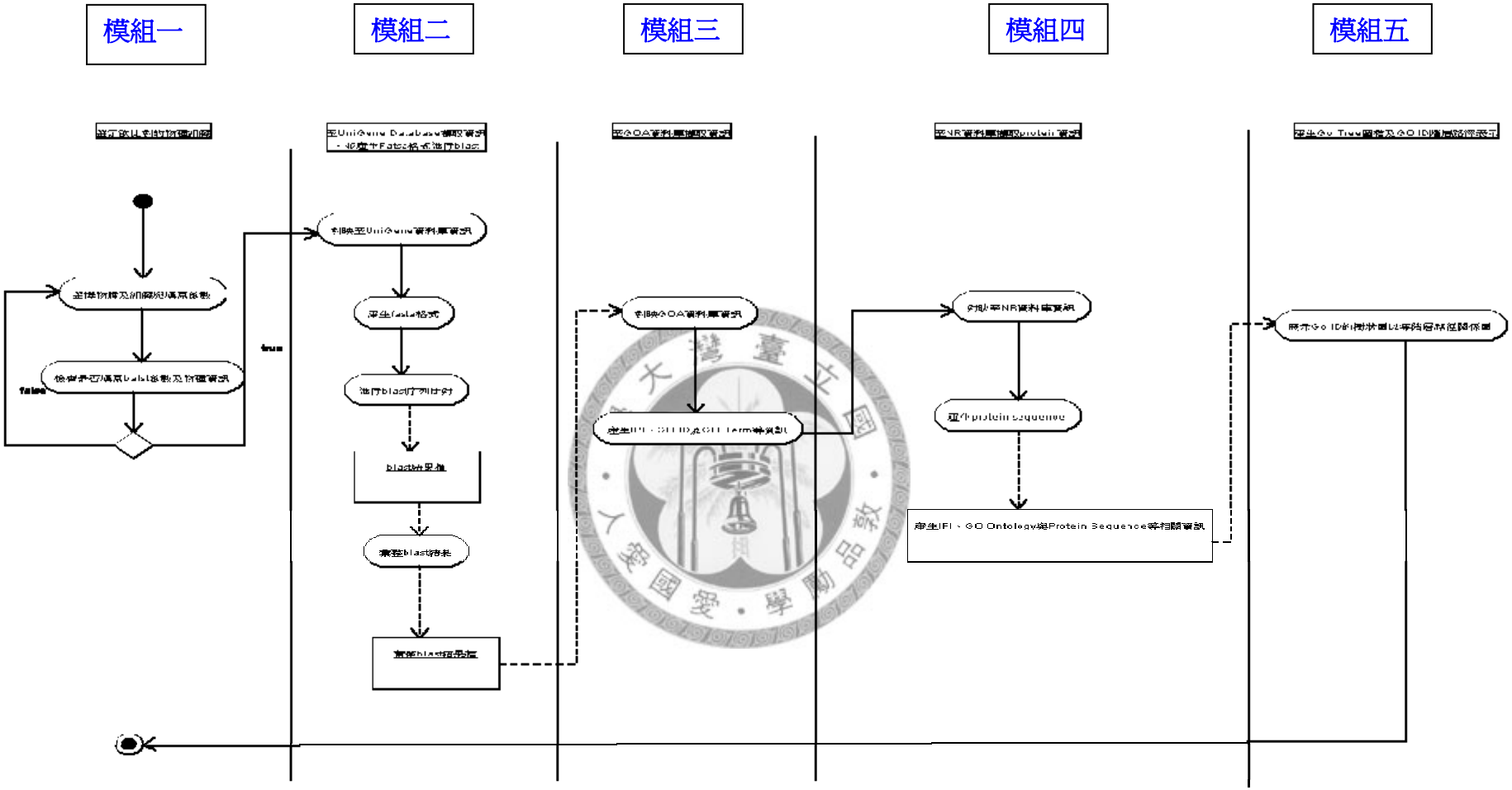


圖 4. 2 系統 Activity Diagra

4.2 系統模組介紹

本節將更細部分為分為五小節，分別介紹本系統的五個模組，其五個模組分別為: (模組一)物種組織選擇 (模組二)FASTA 格式之產生與進行 BLAST (模組三)Gene Ontology 相關資訊之擷取 (模組四)蛋白質序列資訊之擷取 (模組五)GO 樹狀圖形及階層路徑分析與呈現。

4.2.1 模組一 ： 物種及組織選擇

首先，使用者需選擇欲比對的物種，而在本系統由於考量效能因素，故使用者目前僅能選擇某一物種中的某一個組織當成 Input 或 Query，於下圖 4.3 所示。

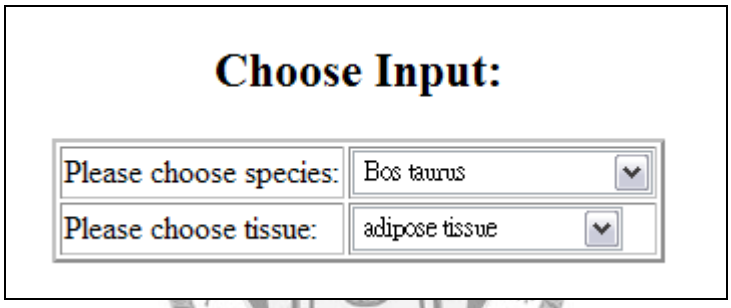


圖 4. 3 系統功能 - 選擇 Input 的物種及組織

至多選擇三項其中一物種的其中一組織當成 Database，於下圖 4.4 所示。

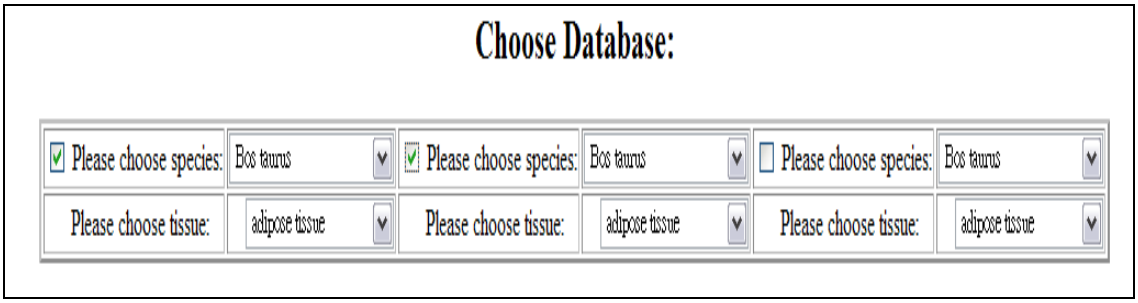


圖 4. 4 系統功能 - 選擇 Database 的物種及組織

選擇完畢後設定 BLAST 演算之參數設定，BLAST 演算之參數設定分別為(1) e-value (期望值) (2) show sequence number (至多比對結果的展示數目) (3)

alignment result number (至多比對序列的數目)，於下圖 4.5 所示。

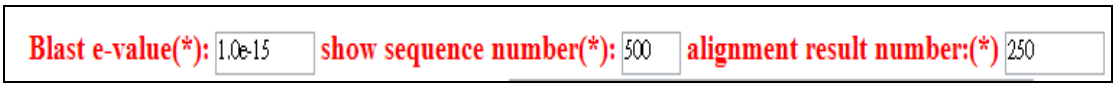


圖 4. 5 系統功能 - 輸入 BLAST 參數

若使用者無選擇 Input 的物種及組織與至少一個 Database 的物種與組織則無法進行接下來的步驟，以下圖 4.6 為本模組的結合後端資料庫的概念圖。

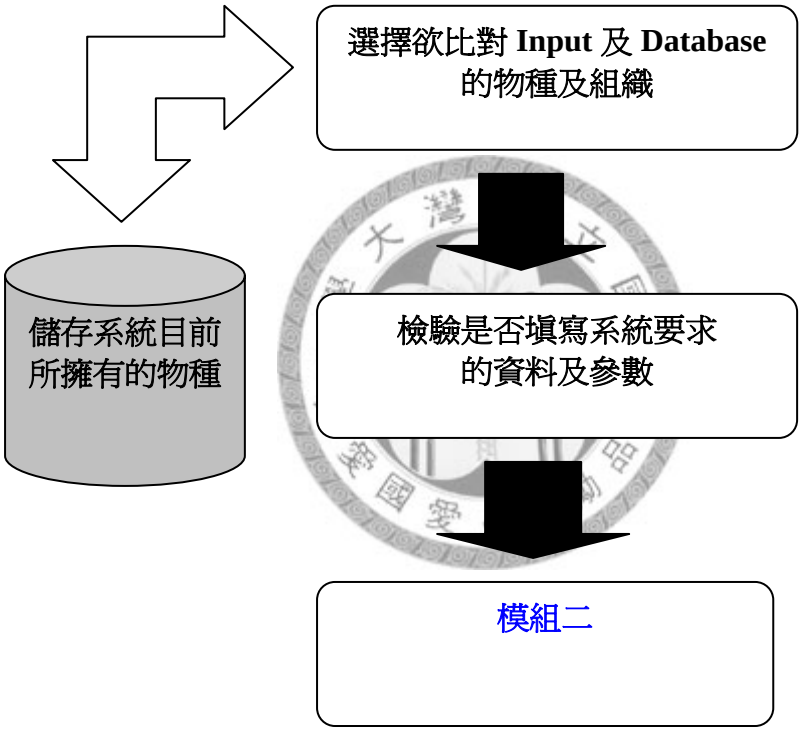


圖 4. 6 模組一:系統運作流程圖

4.2.2 模組二 ：FASTA 格式之產生與進行 BLAST 演算

當使用者選擇物種組織及填寫 BLAST 演算之參數完畢後，系統即會產生相對應 FASTA 格式的 DB 以及 Input，並接著進行格式化資料庫 (fornatdb)以及執行

BLAST 演算。

BLAST 演算執行完畢後將執行 SummaryBlast 程式，於上述文獻探討曾提及，此程式將彙整 BLAST 結果，提供使用者更簡潔的報表如下圖 4.7 所示。

Bt.20029	3291	1.2E+08	UG	XM_58588	Bt.9554		PREDICTED: Bos taurus similar to Mhc class I heavy chain (L	Bos taurus	mRNA	
Bt.20029	3291	1.2E+08	UG	XM_58894	Bt.61023		PREDICTED: Bos taurus similar to zinc finger, CSL domain co	Bos taurus	mRNA	
Bt.20029	3291	75741994	UG	DT810118	Bt.47499		LB01610.CR_N04 GC_BGC-16 Bos taurus cDNA clone IMA(	Bos taurus	mRNA	
Bt.20029	3291	1.2E+08	UG	XM_58387	Bt.43090		PREDICTED: Bos taurus hypothetical LOC507292 (LOC5072	Bos taurus	mRNA	
Bt.20029	3291	1.12E+08	UG	EE370464	Bt.62745		LB02987.CR.1_O01 GC_BGC-29 Bos taurus cDNA clone IM	Bos taurus	mRNA	
Bt.20029	3291	50812731	UG	AY643094	Bt.49742		Bos taurus clusterin-like protein 1 (CLUL1) mRNA, complete (	Bos taurus	mRNA	complete
Bt.20029	3291	86821253	UG	BC105367	Bt.6597		Bos taurus similar to Galectin-3 binding protein precursor (Lec	Bos taurus	mRNA	complete

圖 4. 7 系統功能 – SummaryBlast 程式輸出結果

SummaryBlast 程式執行完成後將執行 HTML4BLAST 程式，此程式的目的為提供圖形化介面的 BLAST 比對結果。下圖 4.8 為 BLAST 比對完成的頁面，下圖 4.9 為點擊超鏈結後所呈現的頁面。

Number	Blast Result Link	Number	Blast Result Link	Number	Blast Result Link	Number	Blast Result Link	Number	Blast Result Link
1	1209653179950_1	2	1209653179950_2	3	1209653179950_3	4	1209653179950_4	5	1209653179950_5
6	1209653179950_6	7	1209653179950_7	8	1209653179950_8	9	1209653179950_9	10	1209653179950_10
11	1209653179950_11	12	1209653179950_12	13	1209653179950_13	14	1209653179950_14	15	1209653179950_15
16	1209653179950_16	17	1209653179950_17	18	1209653179950_18	19	1209653179950_19	20	1209653179950_20
21	1209653179950_21	22	1209653179950_22	23	1209653179950_23	24	1209653179950_24	25	1209653179950_25
26	1209653179950_26	27	1209653179950_27	28	1209653179950_28	29	1209653179950_29	30	1209653179950_30
31	1209653179950_31	32	1209653179950_32	33	1209653179950_33	34	1209653179950_34	35	1209653179950_35
36	1209653179950_36	37	1209653179950_37	38	1209653179950_38	39	1209653179950_39	40	1209653179950_40
41	1209653179950_41	42	1209653179950_42	43	1209653179950_43	44	1209653179950_44	45	1209653179950_45
46	1209653179950_46	47	1209653179950_47	48	1209653179950_48	49	1209653179950_49	50	1209653179950_50
51	1209653179950_51	52	1209653179950_52	53	1209653179950_53	54	1209653179950_54	55	1209653179950_55
56	1209653179950_56	57	1209653179950_57	58	1209653179950_58	59	1209653179950_59	60	1209653179950_60
61	1209653179950_61	62	1209653179950_62	63	1209653179950_63	64	1209653179950_64	65	1209653179950_65
66	1209653179950_66	67	1209653179950_67	68	1209653179950_68	69	1209653179950_69	70	1209653179950_70
71	1209653179950_71	72	1209653179950_72	73	1209653179950_73	74	1209653179950_74	75	1209653179950_75

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 Next15

圖 4. 8 系統功能 – BLAST 演算完成後的輸出

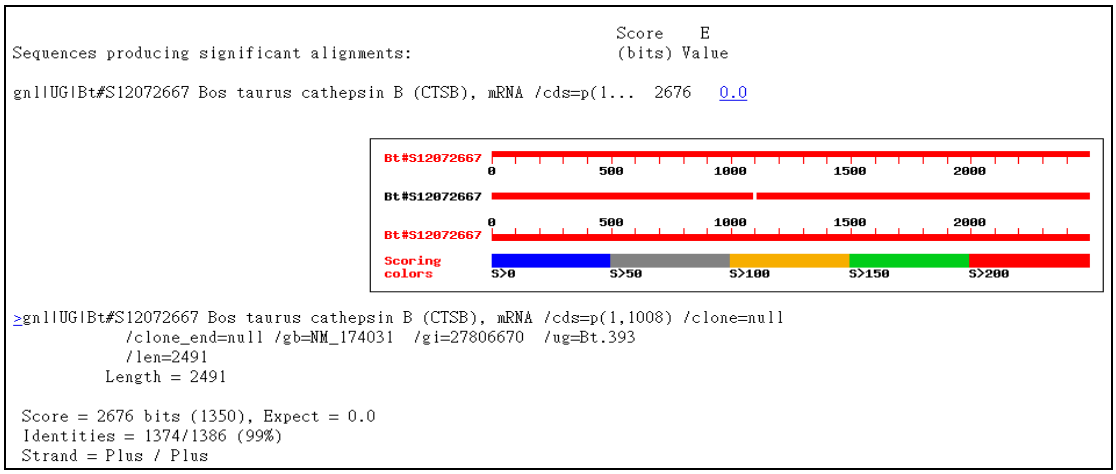


圖 4.9 系統功能 –BLAST 演算完成後的圖形化展示

本模組使用到 UniGene 資料集，產生 FASTA 格式、BLAST 比對結果、BLAST 彙整以及 BLAST 圖形表示輸出檔案，下圖 4.10 呈現此模組的概約的流程圖。

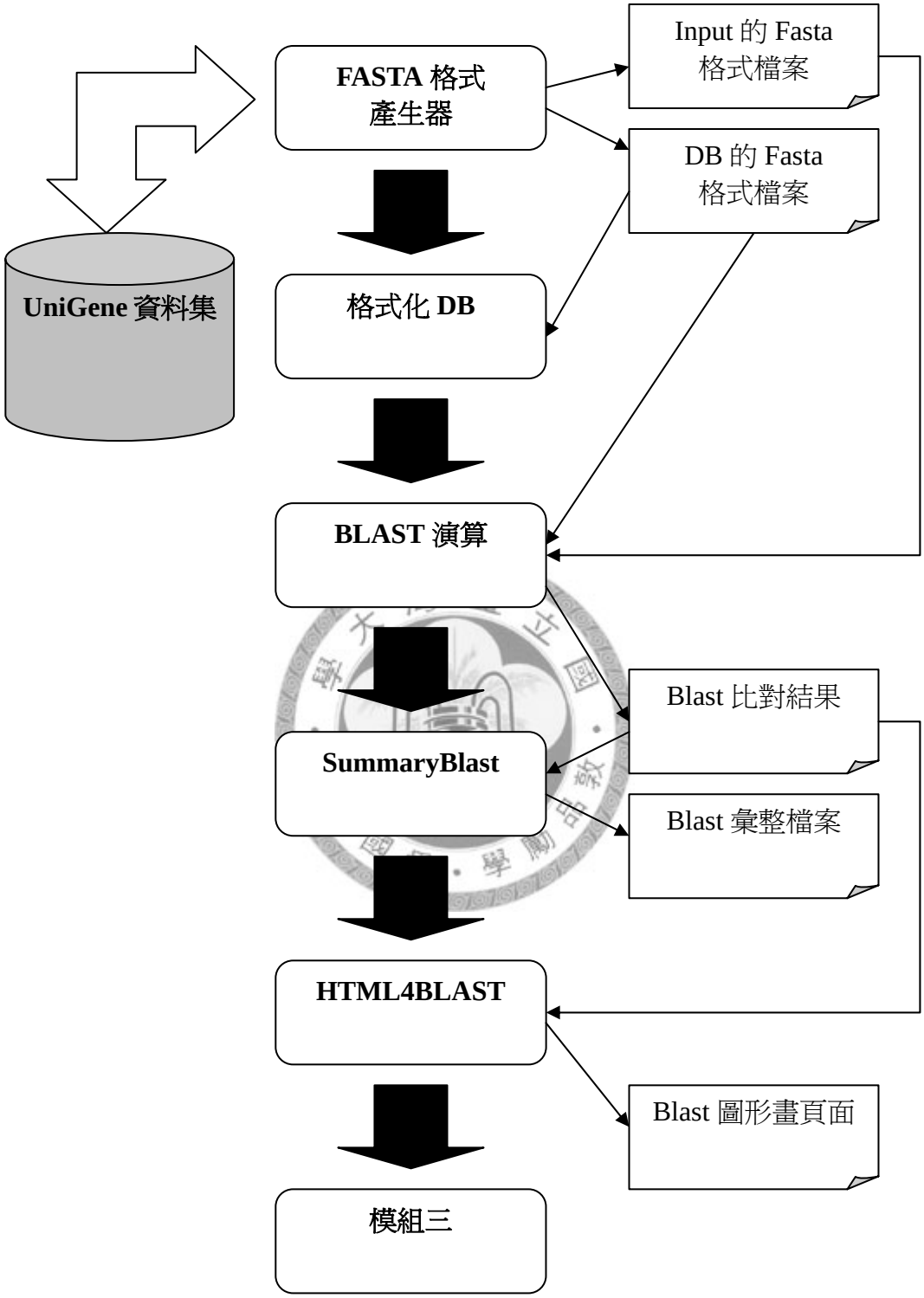


圖 4. 10 模組二:系統運作流程圖

4.2.3 模組三 ：Gene Ontology 相關資訊之擷取

完成模組二結果，得到 BLAST 比對後的結果檔，即可利用 RefSeq 的資料集，將 DNA 序列的資訊對映至蛋白質序列的資訊。再利用蛋白質序列的 GI (GeneBank ID)透過 GOA 的資料集得到 IPI，接著對映至 Gene Ontology 的資訊。所謂的 Gene Ontology 資訊為 GO ID、Term 及 Ontology。產生比對後的結果檔，於下圖 4.11 及圖 4.12 所示。

Clone_ID	DNA ID	DNA GI	Source DB	Description	Species
Bt.252	XM_864105	119908207	UG	PREDICTED: Bos taurus calpain, large polypeptide L2, transcript variant 3 (CAPN2), mRNA /cds=p (1,2631) /clone=null /clone_end=null /gb=XM_864105 /gi=119908207 /ug=Bt.60825 /len=3581	Bos taurus
Bt.252	XM_864105	119908207	UG	PREDICTED: Bos taurus calpain, large polypeptide L2, transcript variant 3 (CAPN2), mRNA /cds=p (1,2631) /clone=null /clone_end=null /gb=XM_864105 /gi=119908207 /ug=Bt.60825 /len=3581	Bos taurus
Bt.252	XM_864105	119908207	UG	PREDICTED: Bos taurus calpain, large polypeptide L2, transcript variant 3 (CAPN2), mRNA /cds=p (1,2631) /clone=null /clone_end=null /gb=XM_864105 /gi=119908207 /ug=Bt.60825 /len=3581	Bos taurus
Bt.252	XM_864105	119908207	UG	PREDICTED: Bos taurus calpain, large polypeptide L2, transcript variant 3 (CAPN2), mRNA /cds=p (1,2631) /clone=null /clone_end=null /gb=XM_864105 /gi=119908207 /ug=Bt.60825 /len=3581	Bos taurus

圖 4. 11 系統功能 – 展示對映至 Gene Ontology 資料集資訊(1)

Protein ID	Protein GI	IPI Num	ENSEMBL	UniGene	MDB ID	GO Num	GO TERM	Ontology
XP_869198	119908208	IPI00695673	ENSBTAP00000044733;	Bt.60825	A4IFD3	0004198	calpain activity	F
XP_869198	119908208	IPI00695673	ENSBTAP00000044733;	Bt.60825	A4IFD3	0005509	calcium ion binding	F
XP_869198	119908208	IPI00695673	ENSBTAP00000044733;	Bt.60825	A4IFD3	0005622	intracellular	C
XP_869198	119908208	IPI00695673	ENSBTAP00000044733;	Bt.60825	A4IFD3	0006508	proteolysis	P

圖 4. 12 系統功能 – 展示對映至 Gene Ontology 資料集資訊(2)

本模組會使用 RefSeq 以及 GOA 資料集，產生 Gene Ontology 的輸出檔案，下圖 4.13 呈現此模組的概約的流程圖。

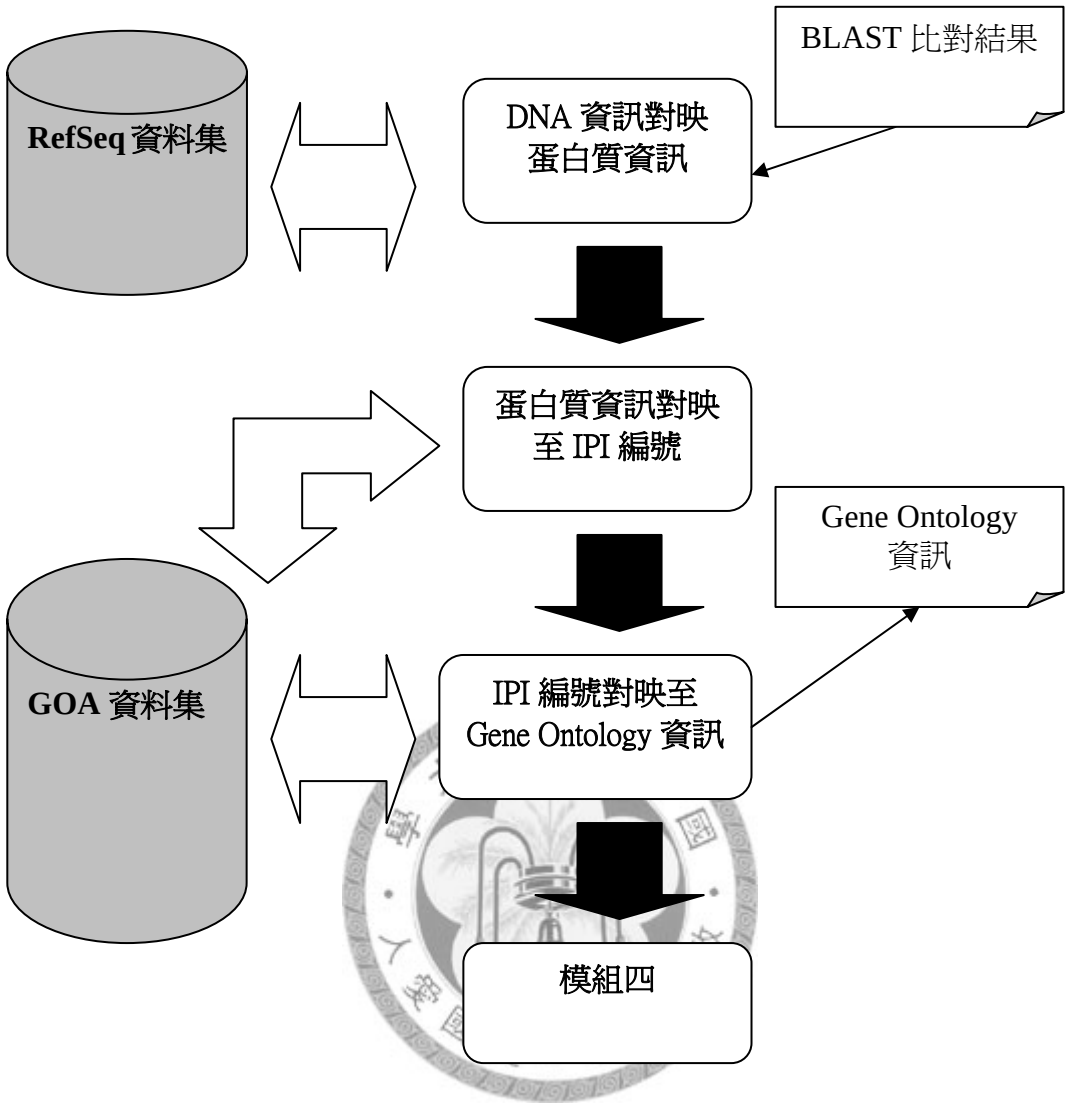


圖 4. 13 模組三:系統運作流程圖

4.2.4 模組四 :蛋白質序列資訊之擷取與封裝為 XML 文件形式

與模組三同樣使用 BLAST 比對後的結果檔，利用 RefSeq 的資料集，將 DNA 序列的資訊對映至蛋白質序列的資訊。接著使用 NR 的資料集，利用蛋白質序列的 GI 即可得知其原始的蛋白質序列。

除了得到蛋白質序列資訊外，系統在模組四將模組三得到的資訊加上蛋白質序列資訊封裝為 XML (eXtensible Markup Language)的文件形式，目的為增加資訊的可重複利用性。其 XML 的 Data Schema 於下圖 4.14 所示，而部份封裝內容，如下圖 4.15 所示。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<xs:schema xmlns:xs="http://www.w3.org/2001/XMLSchema" elementFormDefault="qualified">
  <xs:element name="result_file" minOccurs="1" maxOccurs="1">
    <xs:complexType>
      <xs:sequence>
        <xs:element name="record" minOccurs="1" maxOccurs="unbounded">
        <xs:complexType>
          <xs:attribute name="number" use="required"/>
          <xs:sequence>
            <xs:element name="clone_id" type="xs:string" minOccurs="1" maxOccurs="1"/>
            <xs:element name="dna_id" type="xs:string" minOccurs="1" maxOccurs="1"/>
            <xs:element name="dna_gi" type="xs:string" minOccurs="1" maxOccurs="1"/>
            <xs:element name="source_db" type="xs:string" minOccurs="1" maxOccurs="1"/>
            <xs:element name="description" type="xs:string" minOccurs="1" maxOccurs="1"/>
            <xs:element name="species" type="xs:string" minOccurs="1" maxOccurs="1"/>
            <xs:element name="unigene" type="xs:string" minOccurs="1" maxOccurs="1"/>
            <xs:element name="protein_id" type="xs:string" minOccurs="0" maxOccurs="1"/>
            <xs:element name="protein_gi" type="xs:string" minOccurs="0" maxOccurs="1"/>
            <xs:element name="protein_seq" type="xs:string" minOccurs="0" maxOccurs="1"/>
            <xs:element name="ipi_num" type="xs:string" minOccurs="0" maxOccurs="1"/>
            <xs:element name="mdb_id" type="xs:string" minOccurs="0" maxOccurs="1"/>
            <xs:element name="ensembl" type="xs:string" minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
              <xs:complexType>
              <xs:attribute name="number" use="required"/>
              </xs:complexType>
            </xs:element>
            <xs:element name="go" type="xs:string" minOccurs="0" maxOccurs="unbounded">
              <xs:complexType>
              <xs:attribute name="number" use="required"/>
              <xs:sequence>
                    <xs:element name="term" type="xs:string" minOccurs="1" maxOccurs="1"/>
                <xs:element name="ontology" type="xs:string" minOccurs="1" maxOccurs="1"/>
              </xs:sequence>
              </xs:complexType>
            </xs:element>
          </xs:sequence>
        </xs:complexType>
        </xs:element>
      </xs:sequence>
    </xs:complexType>
  </xs:element>
</xs:schema>
```

圖 4. 14 比對結果之 Data Schema

```
<record number="2">
  <clone_id>Bt.252</clone_id>
  <dna_id>XM_864105</dna_id>
  <dna_gi>119908207</dna_gi>
  <source_db>UG</source_db>
  <description>PREDICTED: Bos taurus calpain, large polypeptide L2</description>
  <species>Bos taurus</species>
  <unigene>Bt.60825</unigene>
  <protein_id>XP_869198</protein_id>
  <protein_gi>119908208</protein_gi>
<protein_seq>MKPRPARFVDNKLKQRVIQVCILHGQLSEWSAFAA LHGQLSEWSAFAA L</protein_seq>
  <ipi_num>IPI00695673</ipi_num>
  <mdb_id>A4IFD3</mdb_id>
  <ensembl number="1">ENSBTAP00000044733</ensembl>
  <go number="0004198">
    <term>calpain activity</term>
    <ontology>F</ontology>
  </go>
  </record>
```

圖 4. 15 比對結果以 XML 格式封裝

XML 是開放標準用於建立描述結構化資料標示語言的語言。其中資料交換的便利性是它的優勢之一。早期使用於電子商務大量資訊的自動化處理以取代以往的電子資料交換 (Electronic Data Interchange, EDI)。當今，生物資訊系統需處理的資料量亦是相當龐大。雖然管理基因體與生物的研究資料一直被認為是一個大問題，但似乎並沒有令人滿意的解決方案。這目前在許多的生物專案仍為一個瓶頸[13]。Achard[14]提出以 XML 整合生物資訊的想法。自此後便有許多相關系統使用 XML 包裝資訊內容，如 JXP4BIGI[15]。

本模組會使用 NR 資料集以及 JDOM 技術插入內容結點，產生 XML 格式的輸出檔案，下圖 4.16 呈現此模組的概約的流程圖。

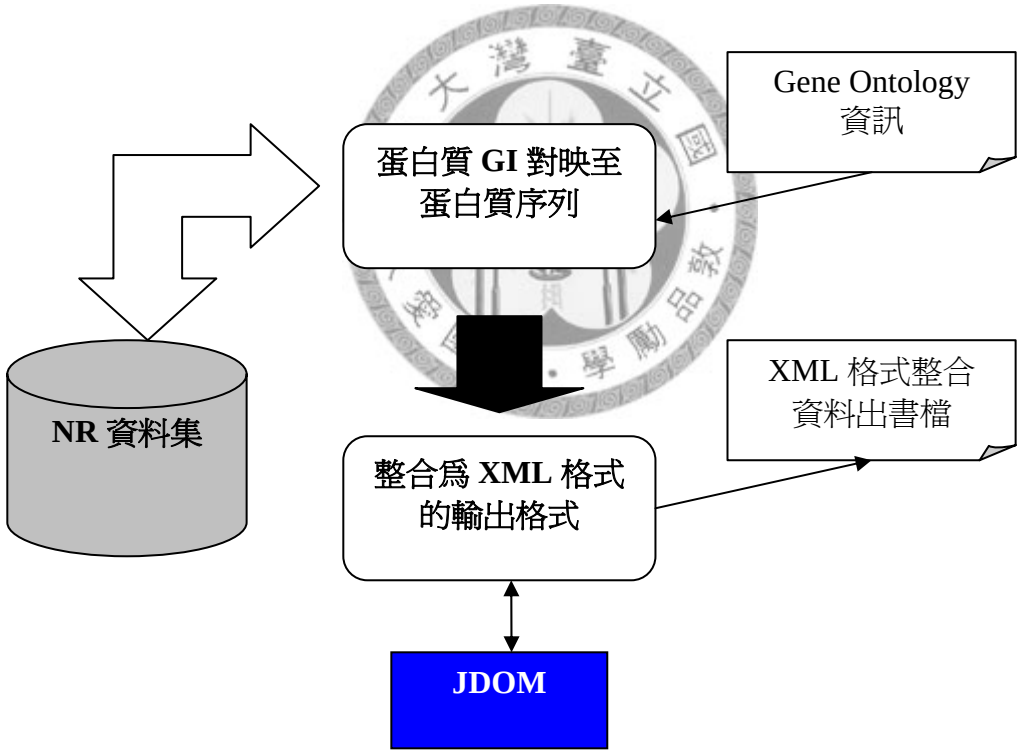


圖 4. 16 模組四:系統運作流程圖

4.2.5 模組五 ：GO 樹狀圖形及階層路徑分析與呈現

模組五顯示 GO 的樹狀結構。在樹狀結構方面以兩種模式顯示 ： (1)表格模式

(2)點陣圖模式。

表格模式中，移動至某個 GO ID 欄位可得知其 Term 資訊，如下圖 4.17。使用者尚可選取欲得知 GO 路徑 (如下圖 4.18)以及階層資訊，如下圖 4.19。顯示階層資訊方面，此模組參照模組四的 XML 格式整合資料輸出檔，再將 GO ID 對映至蛋白質序列、GI 與 Accession number 以 FASTA 格式顯示，如下圖 4.20。

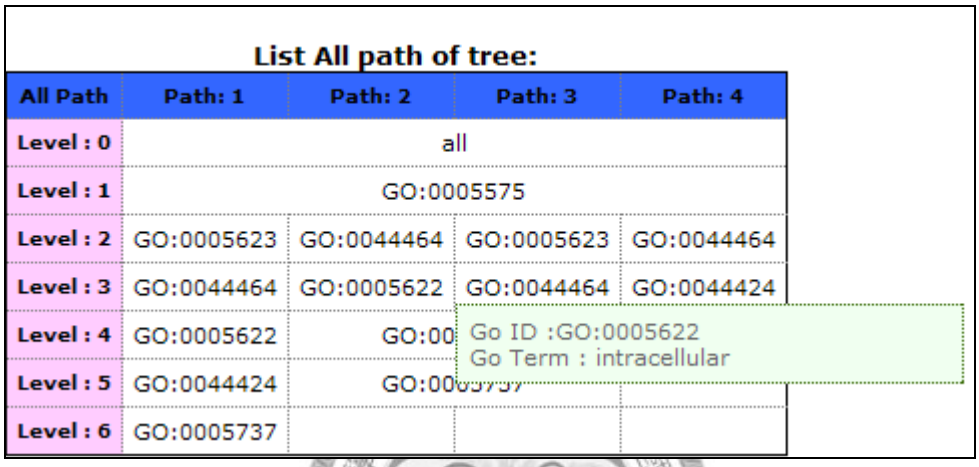


圖 4. 17 系統功能 – 顯示 GO 路徑、階層以及 Term

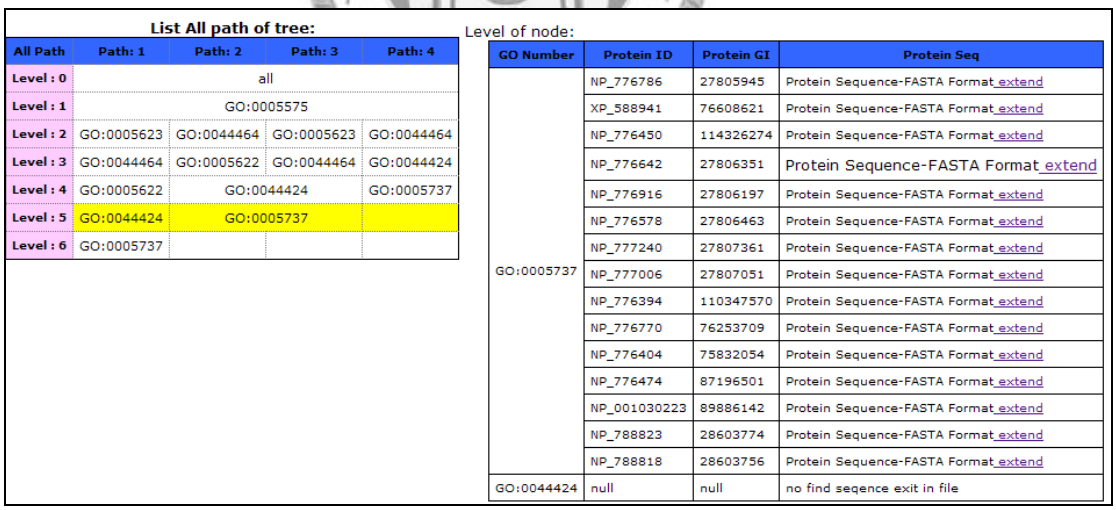


圖 4. 18 系統功能 – 顯示 GO 所對映的 Protein 資訊

List All path of tree:

All Path	Path: 1	Path: 2	Path: 3	Path: 4
Level : 0	all			
Level : 1	GO:0005575			
Level : 2	GO:0005623	GO:0044464	GO:0005623	GO:0044464
Level : 3	GO:0044464	GO:0005622	GO:0044464	GO:0044424
Level : 4	GO:0005622	GO:0044424		GO:0005737
Level : 5	GO:0044424	GO:0005737		
Level : 6	GO:0005737			

Path of node:

all → GO:0005575 → GO:0005623 → GO:0044464 → GO:0005622 → GO:0044424 → GO:0005737

圖 4. 19 系統功能 – 顯示 GO 樹狀結構之路徑

NP_776642	27806351	>gnl|UG| /gb=NP_776642 /gi=27806351 MPKPINVKVT TMDAELEFAI QPNTTGKQLF DQVVKTIGLR EVWYFGLQYV DNKGFPTWLK LDKKVSAQEV RKESPLQFKF RAKFYPEDVA EELIQDITQK LFFLQVKEGI LSDEIVCPPE TAVLLGSYAV QAKFGDYWKE LHKAGYLGSE RLIPQRVMDQ HKLTRDQWED RIQVWHAEHR GMLKDSAMLE YLKIAQDLEM YGINYFEIKN KKGTDLWLGV DALGLNIYEK DDKLTPKIGF PWSEIRNISF NDKKFVIKPI DKKAPDFVFY APRLRINKRI LQLCMGNHEL YMRRRKPDTI EVQQMKAQAR EEKHQKQLER QQLETEKKRR ETVEREKEQM MREKEELMLR LQDYEEKTRK AEKELSDQIQ RALKLEEERK RAQEEAGRLE ADRLAALRAK EELERQAADQ IKSQRQLATE LAEYTAKIAL LEEARRKEEN EVEEWQLRAK EAQDDLVKTR EELHLVMTAP PPPPVYEPVN YHVHEGPQEE GTELSAELSS EGILDDRNEE KRITEAEKNE RVQRQLMTLT SELSQARDEN KRTHNDIIHN ENMRQGRDKY KTLRQIRQGN TKQRIDEFEA M hidden

圖 4. 20 系統功能 – 以 FASTA 格式展示 Protein 資訊

點陣圖模式中 (如下圖 4.21)，系統先將 GO 的樹狀結構封裝為 DOT 格式，再呼叫 Graphviz 套件輸出為 PNG 的點陣圖形式。

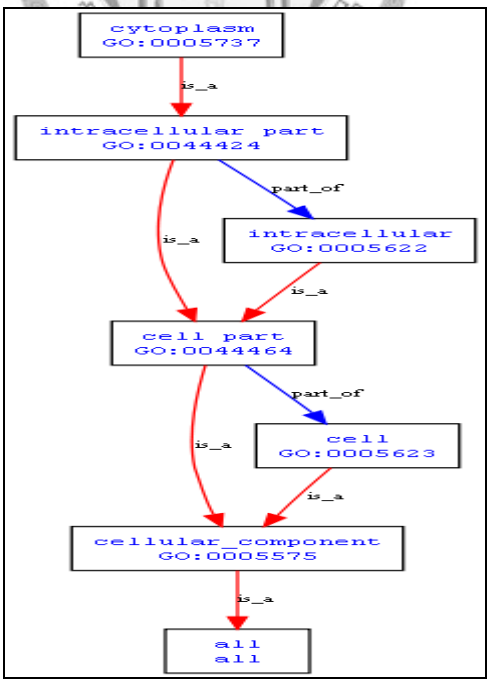


圖 4. 21 系統功能 – 顯示 GO 樹狀結構圖

本模組會使用 Gene Ontology 資料集建構 GO 樹狀構造以及 DOM 技術擷取 XML 蛋白質結點資訊，下圖 4.22 呈現此模組的概約的流程圖。

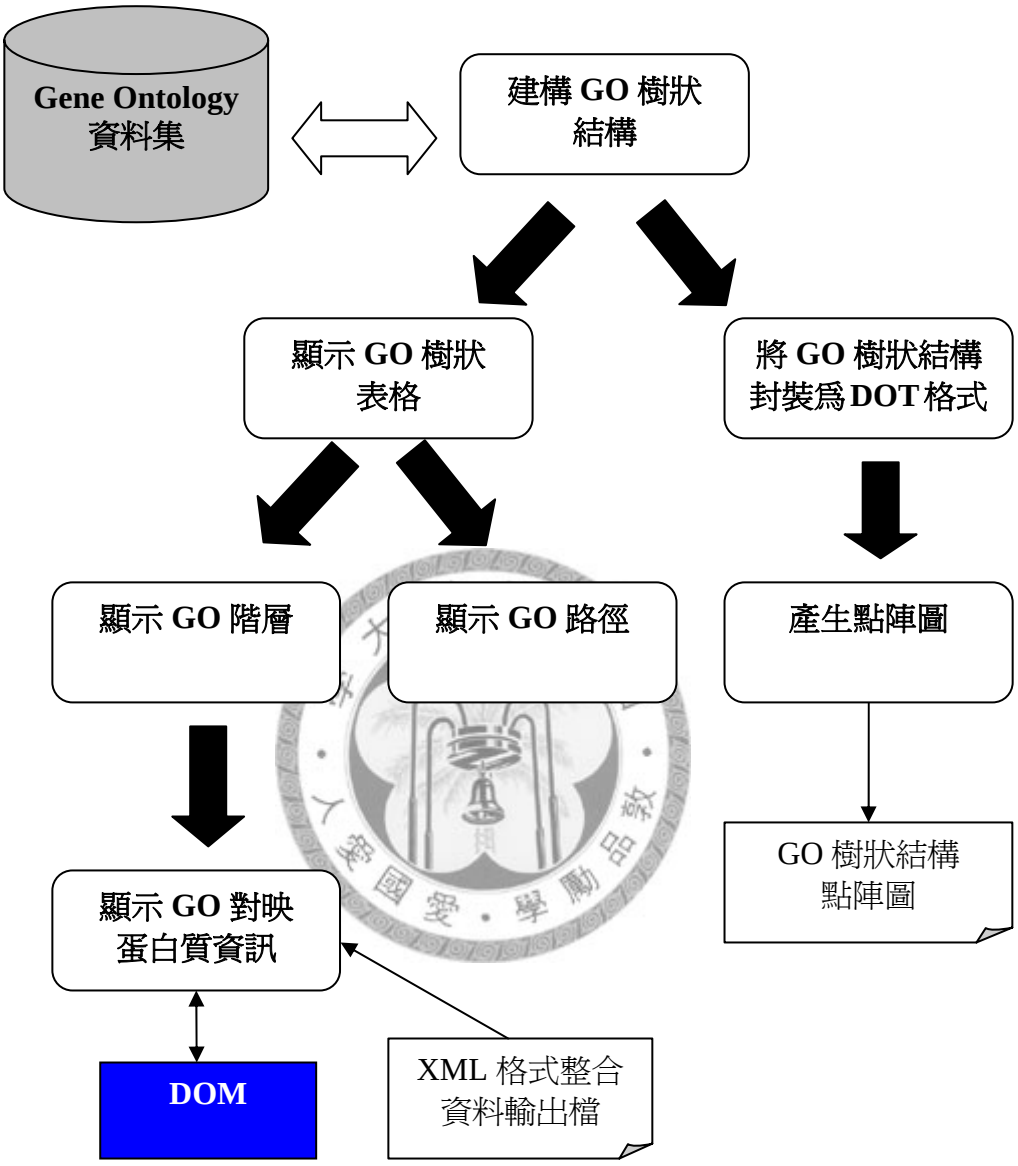


圖 4. 22 模組五:系統運作流程圖

Chapter 5 討論

本章將針對兩個與本研究相似的系統，ZooDDD 系統[8]以及 COMPARE 系統[16]進行比較討論。

5.1 與 COMPAER 系統進行比較

COMPAER 系統與本研究較為相似的功能為 BLAST Search。使用者可輸入一條或多條 DNA 序列或蛋白質序列進行 BLAST 演算，BLAST 演算完成後點選其 Gene ID 的超鏈結 (呈現於下圖 5.1)，即可獲得 Gene ID 的相關資訊，之後點選 Refine 再選擇欲比對的物種與欲擷取的資訊 (呈現於下圖 5.2)，即可獲得跨物種比對的 Orthologues 訊息、GO 註解 (annotation)以及反應路徑 (pathway)等資訊，呈現於下圖 5.3。

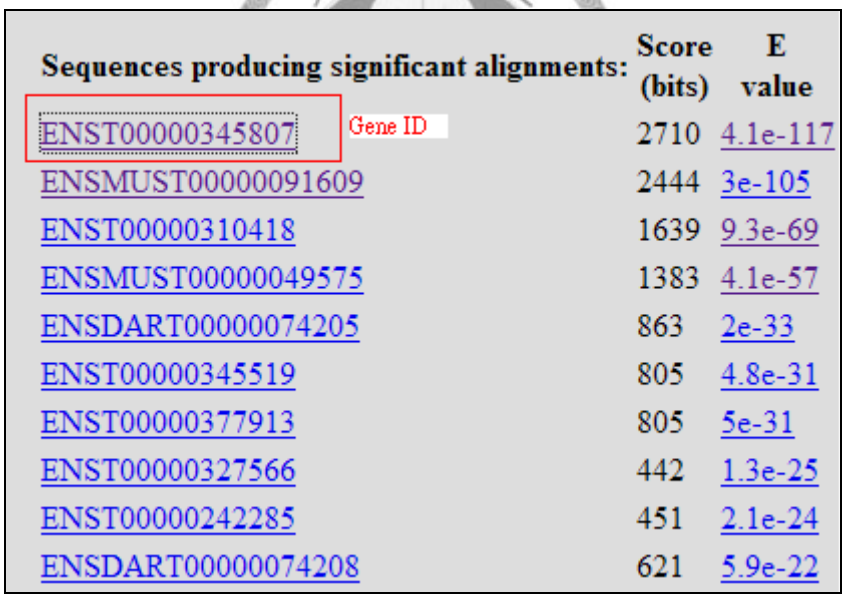
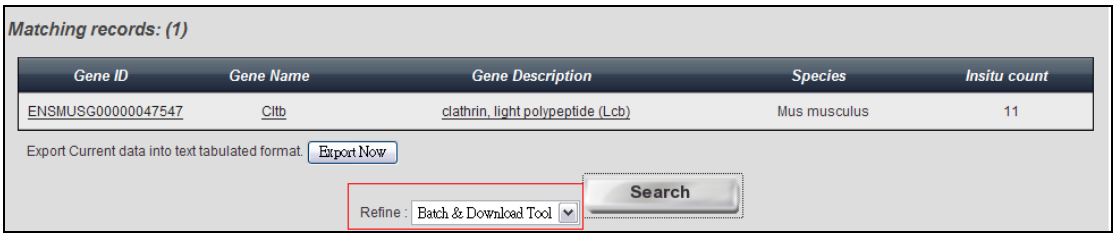


圖 5. 1 系統 CMPARE - 顯示 BLAST 演算後的結果

圖片來源: COMPARE 系統網頁



Matching records: (1)

Gene ID	Gene Name	Gene Description	Species	Insitu count
ENSMUSG00000047547	Cltb	clathrin, light polypeptide (Lcb)	Mus musculus	11

Export Current data into text tabulated format. Export Now

Refine : Batch & Download Tool Search

圖 5. 2 系統 CMPARE - 進一步的資訊擷取

圖片來源: COMPARE 系統網頁

Query Gene	ENSEMBL id	Species	Name and Description	GO annotations
ENSG00000175416	ENSG00000175416	Homo sapiens	- CLTB - Clathrin light chain B (Lcb).	

GO Type	GO NAME
function	molecular_function
function	calcium ion binding
function	molecular function unknown
localisation	coated pit
localisation	clathrin vesicle coat
process	intracellular protein transport

Pathways	Expression Data	Orthologues
- Huntington's disease	N/A	

Orthologue	Species	Method	# of method
CG6948 (Clc) CG6948-PA	Drosophila melanogaster	Phylogenetic inference OrthoMCL Inparanoid	3
ENSDARG00000052368 (LOC799977) ENSDARP00000068697	Danio rerio	Phylogenetic inference OrthoMCL Inparanoid ENSEMBL_ORTHOLOGUES	4
ENSMUSG00000047547 (Cltb) ENSMUSP00000089198	Mus musculus	Phylogenetic inference OrthoMCL Inparanoid	3
ENSMUSG00000047547 (Cltb) ENSMUSP00000053371	Mus musculus	OrthoMCL Inparanoid ENSEMBL_ORTHOLOGUES	3
ENSDARG00000045618 (zgc:73358) ENSDARP00000067081	Danio rerio	ENSEMBL_PARALOGUES	1
ENSMUSG00000028478 (Clta) ENSMUSP00000077732	Mus musculus	ENSEMBL_PARALOGUES	1

圖 5. 3 系統 CMPARE - 顯示擷取資訊

圖片來源: COMPARE 系統網頁

COMPARE 系統進行比對結果後，提供的資訊相對於本系統更甚豐富。但 COMPARE (1)系統提供的物種資訊較少(4 種)， (2)無法進行跨組織器官的比對，且(3)無整體彙整的功能(使用者一次僅能瀏覽一個 Gene ID 關聯的 GO 註解及 Orthologues 等資訊)。而本系統提供二十三個物種的資訊供使用者進行跨物種跨組織的比對，比對完成後整理成一份彙整報告。上述為本系統略佔優勢之處。

5.2 與 ZooDDD 系統進行比較

本研究與 ZooDDD 系統擷取自 UniGene 的資料集並將其物種及組織予以抽離並建置於本端資料庫。使用者至多可選擇兩種欲比對的物種及組織發展時期進行程式演算，呈現於下圖 5.4。比對完成後將產生一份彙整報告 (呈現於下圖 5.5)，並結合另一套系統 GOBU 展示 GO 註解資訊，呈現於下圖 5.6。

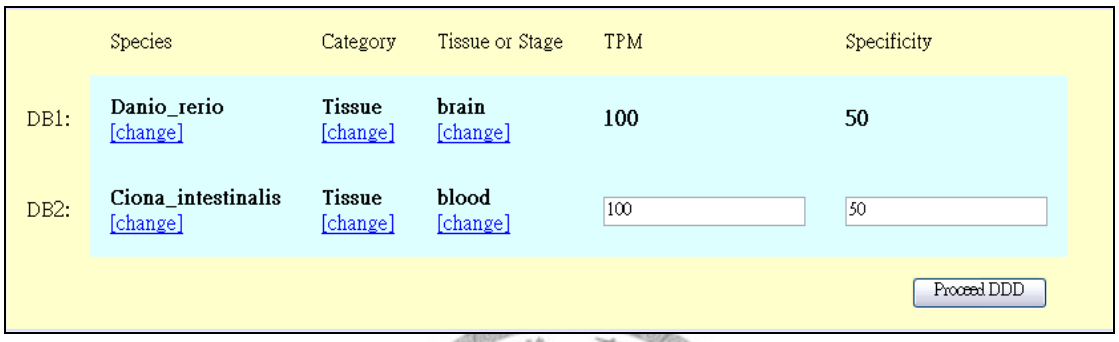


圖 5. 4 系統 ZooDDD - 選擇物種組織及參數設定

圖片來源: ZooDDD 系統網頁

No.	#UniGene (P) Browsing GO	NCBI Description	Ensembl_Protein(P)	OrthoType	Ensembl_Protein(C)	#UniGene (C) Browsing GO	Match?	#Match
1	Dr.77258	Hypothetical protein LOC792328	ENSDARP00000074527	ortholog_many2many	ENSCINP00000015261	Cin.5051	Yes	1
*2	Dr.77258	Hypothetical protein LOC792328	ENSDARP00000074935	ortholog_many2many	ENSCINP00000015261	Cin.5051	Yes	2
3	Dr.81111	Flj13639	ENSDARP00000023671	ortholog_many2many	ENSCINP00000026800	Cin.12928	Yes	3
4	Dr.119178	Similar to short chain dehydrogenase/reductase	ENSDARP00000023671	ortholog_many2many	ENSCINP00000026800	Cin.12928	Yes	4
5	Dr.107091	3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, gamma polypeptide 1	ENSDARP00000060167	ortholog_many2many	ENSCINP00000015261	Cin.5051	Yes	5
6	Dr.110553	Zgc:158702	ENSDARP00000079610	ortholog_one2many	ENSCINP00000003914	Cin.12673	Yes	6
7	Dr.121545	Similar to centrin	ENSDARP00000060416	ortholog_one2many	ENSCINP00000018417	Cin.5221	Yes	7

圖 5. 5 系統 ZooDDD – 顯示比對結果

圖片來源: ZooDDD 系統網頁

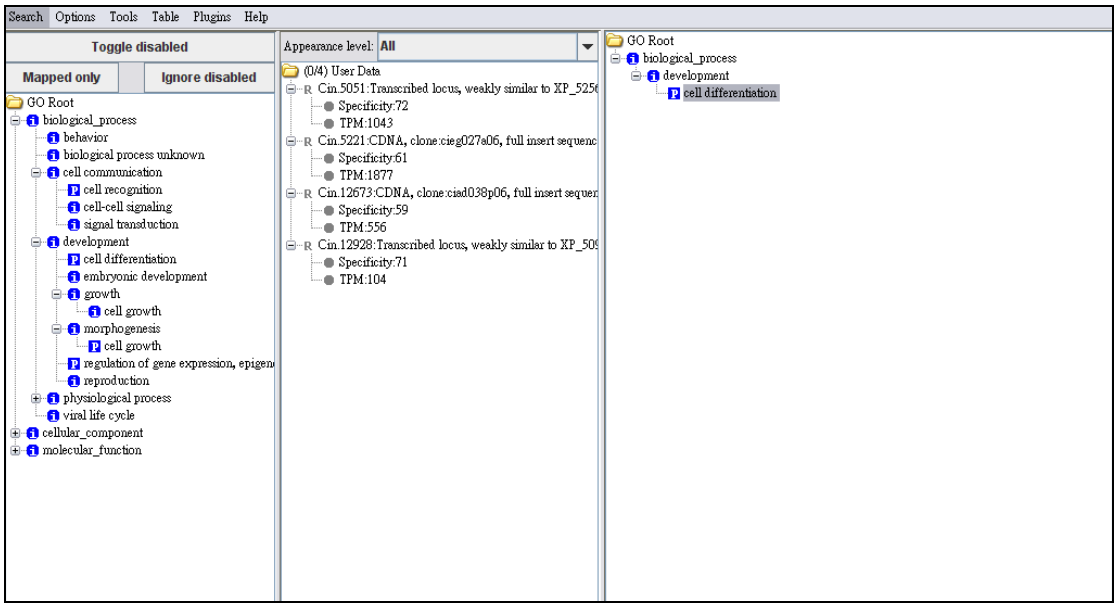


圖 5. 6 系統 ZooDDD – 顯示 GO 資訊

圖片來源: ZooDDD 系統網頁

雖然 ZooDDD 系統與本系統同樣皆進行跨物種跨組織的比對，但比對的方式有所不同。ZooDDD 是將選取的不同物種組織序列先透過 Ensembl 資料庫進行 BLAST 演算比對，完成後再判斷是否有同源關係，於下圖 5.7 所示。而本系統直接進行 UniGene 與 UniGene 間的比對，於下圖 5.8 所示。

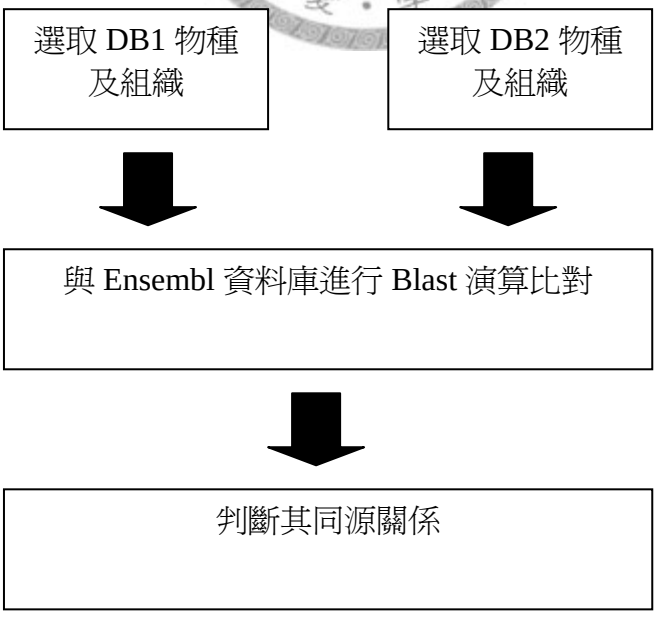


圖 5. 7 ZooDDD 序列比對流程

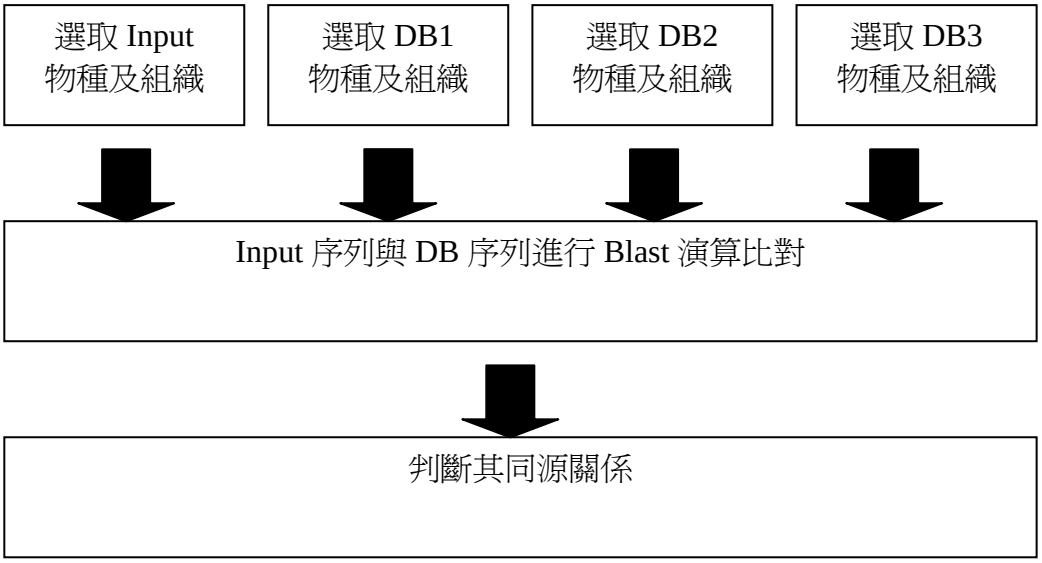


圖 5. 8 本系統序列比對流程

另外 ZooDDD 為了使 UniGene 資料較具代表性使用了兩個過濾方程式，呈現於下圖 5.9 及圖 5.10。

$$\mathrm{TPM} = \frac{(\text{Number of EST in the cluster})}{(\text{Number of Total EST of the tissue})} \times 1000\,000.$$

圖 5. 9 系統 ZooDDD 之 TPM 公式

$$\text{Specificity} = \frac{(\text{TPM of the tissue in the UniGene})}{(\text{Sum of TPMs in the UniGene})} \times 100\%.$$

圖 5. 10 系統 ZooDDD 之 Specificity 公式

公式 TPM 欲表示一個 EST 序列在其物種組織的所佔的比值，當 TPM 值越大則代表其 EST 序列更具代表性。

公式 Specificity 則欲表示一個 EST 序列其本身於某組織所佔的比例，當 Specificity 值越大則代表其 EST 序列更具代表性。

但本研究認為此方式的篩選機制有仍可能摒棄具代表性的資訊，況使用者尚需了解其公式的意涵，故本系統實做上傾向提供全面的資訊予使用者。

Chapter 6 結論與未來工作

本章節將對花費近二年的研究給予些許的看法以及提供幾項觀點，希冀本研究對生物資訊界有微薄貢獻。

6.1 結論

目前許多生資網站提供相當多 Web Base 或者 Web Service 的分析工具，但尚無從基因層次推衍至蛋白質層次的工具。本系統提供此一套高通量序列整合流程系統，並藉由模式動物 (Model Animal)預測非模式動物間的同源關係，並延伸提供 GO Term 與 GO Term 之間的關聯性、階層與路徑顯示。且以使用者的觀點而言，所有的細部流程一氣呵成完成，以縮短生物學家於實驗上的時間。

本人於蒐集各資料集中發覺，各資料集其資料呈現上皆有些微的凌亂，導致系統開發者在剖析文件相當的不容易，故本系統於彙整比對的報表中使用 XML 方式將結果封裝 (package)。若未來研究人員欲針對比對結果進行細部剖析，即可非常方便地使用各種剖析 XML 的套件予以開發。

6.2 未來可能延伸之研究方向

於生物的觀點方面，本系統 DNA 資料庫僅擁有 UniGene 的資料，希望未來能將 TIGR 的資料集也包含至本系統，提供相關研究人員更多元的選擇。而目前 GOA 也只提供人類 (Human)、鼠 (Mouse)、阿拉伯芥 (Arabidopsis)、斑馬魚 (Zebrafish)、雞 (Chicken)與牛 (Cow)，故使用者必須於首頁的 DB 選項選擇上述物種，報表結果才能將 GO Ontology 的資訊彙整呈現予使用者。若後續找到其他物種的 GOA 資料集，則可新增至資料倉儲，使資訊於呈現上更為完整。

另外目前的結果也僅提供至蛋白質序列的層次，而蛋白質的交互作用 (protein-protein interaction)於進行基因研究時亦扮演相當重要的角色，系統仍可提供蛋白質的交互作用的資訊，使研究人員比對的結果資訊更加具備生物意義。

於資訊的觀點方面，本系統可增加一套代理程式 (Agent)，負責各資料集的資料更新，保證本端資料庫的資料處於最新版本的狀態。另外本系統可以將各個模組的功能程式發展為 Web Service 形式，並與 BioMOBY[9]和 Taverna[10]等工具進行結合，使未來的遠端開發人員能直接利用 Web Service 呼叫而不需再花時間重新撰寫。

參考文獻

1. Ashburner, M., et al., *Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium.* Nat Genet, 2000. **25**(1): p. 25-9.
2. Boguski, M.S. and G.D. Schuler, *ESTablishing a human transcript map.* Nat Genet, 1995. **10**(4): p. 369-71.
3. Fickett, J.W., *Fast optimal alignment.* Nucleic Acids Res, 1984. **12**(1 Pt 1): p. 175-9.
4. Altschul, S.F. and D.J. Lipman, *Protein database searches for multiple alignments.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(14): p. 5509-13.
5. Sprague, J., et al., *The Zebrafish Information Network: the zebrafish model organism database provides expanded support for genotypes and phenotypes.* Nucleic Acids Res, 2008. **36**(Database issue): p. D768-72.
6. Crosby, M.A., et al., *FlyBase: genomes by the dozen.* Nucleic Acids Res, 2007. **35**(Database issue): p. D486-91.
7. Hubbard, T.J., et al., *Ensembl 2007.* Nucleic Acids Res, 2007. **35**(Database issue): p. D610-7.
8. Chen, Y.C., et al., *ZooDDD: a cross-species database for digital differential display analysis.* Bioinformatics, 2006. **22**(17): p. 2180-2.
9. Wilkinson, M.D. and M. Links, *BioMOBY: an open source biological web services proposal.* Brief Bioinform, 2002. **3**(4): p. 331-41.
10. Oinn, T., et al., *Taverna: a tool for the composition and enactment of bioinformatics workflows.* Bioinformatics, 2004. **20**(17): p. 3045-54.
11. Inmon, W.H. and R.D. Hackathorn, *Using the data warehouse*. 1994, New York: J. Wiley & Sons. xii, 285.
12. Rumbaugh, J., I. Jacobson, and G. Booch, *The unified modeling language reference manual*. Addison-Wesley object technology series. 1999, Reading, Mass.: Addison-Wesley. xvii, 550 p.
13. Reichhardt, T., *It's sink or swim as a tidal wave of data approaches.* Nature, 1999. **399**(6736): p. 517-20.
14. Achard, F., G. Vaysseix, and E. Barillot, *XML, bioinformatics and data integration.* Bioinformatics, 2001. **17**(2): p. 115-25.
15. Huang, Y., et al., *JXP4BIGI: a generalized, Java XML-based approach for*

biological information gathering and integration. Bioinformatics, 2003. **19**(18): p. 2351-8.

16. Salgado, D., et al., *COMPARE, a multi-organism system for cross-species data comparison and transfer of information.* Bioinformatics, 2008. **24**(3): p. 447-9.

附錄 A : UniGene 物種版本及各組織與發展時期的序列數目

附錄 A 將以表格方式表示本研究所蒐集二十三個物種其版本為何以及物種的組織與發展時期的序列數目。

(1) 物種學名 : Bos taurus

UniGene 版本: #90

表 A. 1 物種 Bos taurus 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
abomasum	6377	adipose tissue	5389
adrenal gland	1782	adult	20428
blood	1956	brain	19705
calf	22340	cartilage	2146
embryonic tissue	2471	extraembryonic tissue	7053
eye	1035	fetus	5122
intestine	12194	kidney	10727
liver	11523	lung	5217
lymph node	3000	mammary gland	10218
muscle	9495	omasum	1274
ovary	9821	pancreas	6821
pineal gland	5154	pituitary gland	1083
reticulum	3496	rumen	5345
salivary gland	548	seminal vesicle	640
skin	9315	spleen	4015
testis	5049	thymus	1391
tonsil	2198	uterus	8630

(2) 物種學名 : Canis familiaris

UniGene 版本: #21

表 A. 2 物種 Canis familiaris 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
artery	3777	brain	8790
connective tissue	1660	eye	7495
female genital	4305	heart	8493
intestine	966	kidney	7136
liver	3819	lymphoreticular	5809
muscle	6576	pancreas	1649
salivary gland	718	testis	9127
thyroid	2171		

(3) 物種學名 : Drosophila melanogaster

UniGene 版本: # 57

表 A. 3 物種 Drosophila melanogaster 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
adult	11419	blood	2113
embryo	6617	embryonic tissue	4128
fat body	2755	gonad	3086
head	5641	larval	2761
newly eclosed	3179	ovary	3179
testis	5087		

(4) 物種學名 : Danio rerio

UniGene 版本: # 110

表 A. 4 物種 Danio rerio 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
adult	38020	bone	3139
brain	14935	egg	1852
eye	12337	fin	7325
gastrula	4152	gills	4983
hatching	9429	heart	7022
intestine	1023	juvenile	2575
kidney	11210	larval	4594
liver	3132	lymphoreticular	429
muscle	24257	olfactory rosettes	7143
pharyngula	6390	reproductive system	20317
segmentation	3418	skin	3082

(5) 物種學名 : Fundulus heteroclitus

UniGene 版本: # 7

表 A. 5 物種 Fundulus heteroclitus 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
heart	1736	liver	2842

(6) 物種學名 : Gasterosteus aculeatus

UniGene 版本: # 4

表 A. 6 物種 Gasterosteus aculeatus 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
adult	17247	brain	11285
eye	7603	gills	8613
larval	12361	liver	1055
skin	2533		

(7) 物種學名 : Gallus gallus

UniGene 版本: # 39

表 A. 7 物種 Gallus gallus 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
adult	25748	blood	2928
brain	16340	bursa of Fabricius	7154
cecum	981	connective tissue	5663
embryo	21686	embryonic tissue	5874
epiphyseal growth plate	5980	gonad	4065
hatchling	4825	head	13660
heart	6831	juvenile	8515
limb	3017	liver	7559
muscle	8044	ovary	11276
pancreas	1672	small intestine	7985
spleen	5447	testis	5255
thymus	2068		

(8) 物種學名 : Homo sapiens

UniGene 版本: # 210

表 A. 8 物種 Homo sapiens 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
adipose tissue	5803	adrenal gland	9584
adrenal tumor	6130	adult	67460
ascites	8585	bladder	8411
bladder carcinoma	6144	blastocyst	12294
blood	16208	bone	15898
bone marrow	10117	brain	40012
breast (mammary gland) tumor	15008	cervical tumor	8112
cervix	9724	chondrosarcoma	16230
colorectal tumor	16744	connective tissue	20048
ear	5513	embryoid body	13114
embryonic tissue	20054	esophageal tumor	5522
esophagus	5898	eye	26137
fetus	46170	gastrointestinal tumor	16090
germ cell tumor	23632	glioma	16551
head and neck tumor	18139	heart	15225
infant	5834	intestine	23955
juvenile	11165	kidney	25694
kidney tumor	13889	larynx	7112
leukemia	15796	liver	19975
liver tumor	13073	lung	31953
lung tumor	13935	lymph	6563
lymph node	16991	lymphoma	10195
mammary gland	19777	mouth	11970

muscle	17186	neonate	6456
nerve	7648	non-neoplasia	16697
normal	92269	ovarian tumor	14877
ovary	17090	pancreas	20265
pancreatic tumor	14194	parathyroid	7054
pharynx	8495	pituitary gland	6307
placenta	23457	primitive neuroectodermal tumor of the CNS	12991
prostate	21771	prostate cancer	14161
retinoblastoma	8367	salivary gland	5204
skin	17869	skin tumor	13322
soft tissue/muscle tissue tumor	17339	spleen	10517
stomach	15072	testis	32414
thymus	12939	thyroid	11748
tonsil	3468	trachea	9307
umbilical cord	3534	uterine tumor	18037
uterus	23938	vascular	10268

(9) 物種學名 : Macaca fascicularis

UniGene 版本: # 10

表 A. 9 物種 Macaca fascicularis 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
blood	1479	bone marrow	1269
brain	6536	kidney	2084
liver	2914	testis	2728

(10) 物種學名 : Mus musculus

UniGene 版本: # 169

表 A. 10 物種 Mus musculus 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
adipose tissue	1063	adrenal gland	1495
adult	42818	bladder	6537
blastocyst	9642	blood	8154
bone	7063	bone marrow	12872
brain	29602	cleavage	7666
connective tissue	5652	dorsal root ganglion	5156
egg cylinder	2698	embryonic tissue	29766
epididymis	2021	extraembryonic tissue	10799
eye	22621	fertilized ovum	5479
fetus	31890	gastrula	8205
heart	10646	inner ear	9251
intestine	12217	joint	4319
juvenile	31152	kidney	13859
liver	12158	lung	15141
lymph node	6485	mammary gland	19538
molar	2227	morula	6493
muscle	6799	nasopharynx	4240
neonate	18793	olfactory mucosa	1132
oocyte	6132	organogenesis	15438
ovary	11145	oviduct	2296
pancreas	14430	pineal gland	2316
pituitary gland	7223	prostate	6415
salivary gland	5204	skin	15015
spinal cord	9011	spleen	13708

stomach	7871	sympathetic ganglion	3800
testis	19079	thymus	17803
thyroid	4102	tongue	3633
turbinate	668	unfertilized ovum	3579
uterus	4334	vagina	2932
vesicular gland	224	zygote	5565

(11) 物種學名 : Macaca mulatta

UniGene 版本: # 12

表 A. 11 物種 Macaca mulatta 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
blood	2090	brain	2175
digestive	1964	lens	1367
lymphoreticular	2113		

(12) 物種學名 : Ovis aries

UniGene 版本: # 16

表 A. 12 物種 Ovis aries 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
bone	6580	digestive	8068
female genital	4208	hindlimb	2447
lymphoreticular	8734	mammary gland	1149
muscle	1474	skin	7456

(13) 物種學名 : Oryctolagus cuniculus

UniGene 版本: # 11

表 A. 13 物種 Oryctolagus cuniculus 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
central nervous system	2564	eye	2868
heart	760		

(14) 物種學名 : Oryzias latipes

UniGene 版本: # 22

表 A. 14 物種 Oryzias latipes 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
adult	9910	brain	1814
embryo	14768	fin	5799
head	633	larval	6457
liver	2350	ovary	1828

(15) 物種學名 : Oncorhynchus mykiss

UniGene 版本: # 27

表 A. 15 物種 Oncorhynchus mykiss 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
brain	559	digestive	811
muscle	107	pituitary gland	996

(16) 物種學名 : Pimephales promelas

UniGene 版本: # 7

表 A. 16 物種 Pimephales promelas 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
adult	21680	brain	11457
kidney	1667	larval	1403
liver	710	ovary	1115
testis	10618		

(17) 物種學名 : Rattus norvegicus

UniGene 版本: # 172

表 A. 17 物種 Rattus norvegicus 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
adipose tissue	3569	adrenal gland	3279
adult	35828	brain	16638
colon	4431	connective tissue	11216
dorsal root ganglion	7717	embryonic tissue	7533
eye	11007	fetus	5412
heart	9682	juvenile	12330
kidney	8779	liver	7591
lung	10100	metamorphosing embryo	8910
muscle	3399	nerve	1164
ovary	8199	pancreas	8703
pineal gland	2194	pituitary gland	5996
placenta	8377	prostate	11550

small intestine	2578	spleen	7355
tailbud embryo	3751	testis	5430
thymus	4339	vibrissa	946

(18) 物種學名 : Salmo salar

UniGene 版本: # 19

表 A. 18 物種 Salmo salar 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
brain	3382	gastrointestinal tract	4694
gills	1388	head	3918
head kidney	2251	heart	1366
kidney	2920	liver	1586
muscle	2405	reproductive system	5134
spleen	3453	swimbladder	589
thymus	10229	thyroid	10812

(19) 物種學名 : Sus scrofa

UniGene 版本: # 33

表 A. 19 物種 Sus scrofa 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
adipose tissue	7829	adrenal gland	6819
adult	29156	amnion	1174
aorta	2091	bladder	3150
blood	7505	bone marrow	2822

brain	14014	cartilage	2425
embryonic tissue	21707	esophagus	2193
eye	5208	fetus	15413
heart	4897	intestine	13418
joint	3480	juvenile	8977
kidney	4761	liver	8242
lung	11522	lymph	2661
lymph node	7420	mammary gland	5256
muscle	11821	neonate	13712
olfactory mucosa	1915	ovary	13965
oviduct	2061	pancreas	526
peri-implantation embryo	1273	pituitary gland	4850
placenta	8283	post implantation embryo	931
pre-implantation embryo	2512	prostate	923
salivary gland	1952	skin	8167
spinal cord	3389	spleen	8535
stomach	3052	testis	9840
thymus	7134	thyroid	6395
tongue	2116	trachea	5472
uterus	11234		

(20) 物種學名 : Xenopus tropicalis

UniGene 版本: # 42

表 A. 20 物種 Xenopus tropicalis 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
adipose tissue	2927	adult	27927

bone	2798	brain	10676
egg	9603	gastrula	18013
head	11421	heart	4112
intestine	7435	kidney	2607
limb	3215	liver	4154
lung	5974	metamorphosis	5413
neurula	11926	ovary	4770
oviduct	5932	pancreas	427
skeletal muscle	2853	skin	4600
spleen	6744	stomach	3094
tadpole	18261	tail	2999
tailbud embryo	16084	testis	3963
thymus	3731		

(21) 物種學名 : Takifugu rubripes

UniGene 版本: # 6

表 A. 21 物種 Takifugu rubripes 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
fin	641	gastrointestinal tract	1147
muscle	504	ovary	1105
skin	894		

(22) 物種學名 : Trichosurus vulpecula

UniGene 版本: # 5

表 A. 22 物種 Trichosurus vulpecula 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
female genital	6251	kidney	5255
liver	4532		

(23) 物種學名 : Xenopus laevis

UniGene 版本: # 82

表 A. 23 物種 Xenopus laevis 於 UniGene 之資訊

組織或發展時期	序列數	組織或發展時期	序列數
adult	18412	animal cap	1050
blastula	2694	bone	1359
brain	5440	digestive	1776
dorsal lip	2584	ectoderm	9492
egg	4635	endomesoderm	9603
fat body	1974	gastrula	16542
gastrula/neurula cusp	870	head	5318
heart	1181	kidney	3445
limb	2780	lung	2322
metamorphosis	7859	neurula	3305
oocyte	6467	ovary	6219
skin	2016	spleen	6166
tadpole	4256	tail	1900
tailbud embryo	8408	testis	6208
thymus	2239		