

Ingenuity[®] Pathway Analysis(IPA[®])

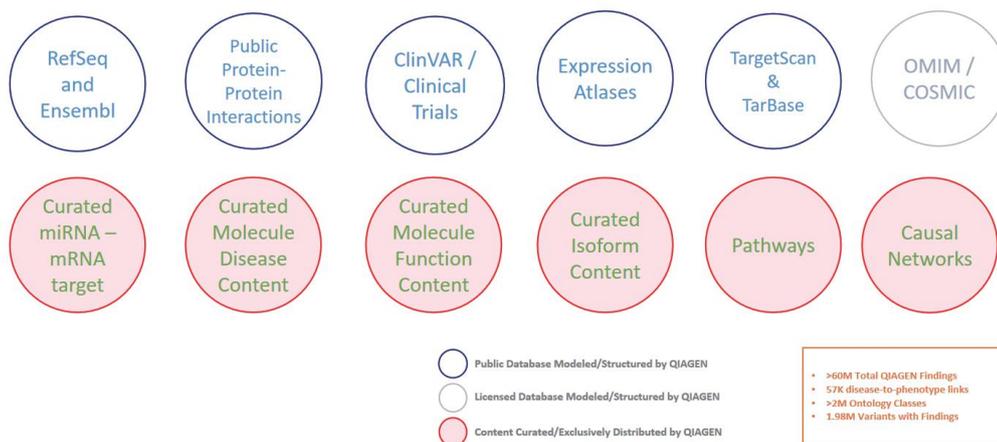
组学数据建模、分析和理解工具

Ingenuity Pathway Analysis (IPA®) 数据分析和注释

IPA提供了带有文献注释的生物通路及生物分子调控网络等信息的知识库。能够从系统生物学角度对基因组学，转录组学，蛋白质组学，代谢组学中得到的差异基因、转录本（**Isoforms**）、蛋白质和代谢产物进行生物功能网络构建，并探索相关的调节机制。

结构独特的数据库

IPA最核心的内容是Ingenuity® Knowledge Base知识库，它是一个包含生物相互作用和功能注释的强大数据库。这些相互作用和功能注释包含了千万种严谨的、由实验数据获得的相互作用关系，包括蛋白、基因、化合物、细胞、组织、药物和疾病间的相互作用关系。知识库收集整理的资源包含了丰富的内容，包括已发表的生物学文献、书籍、评论、人工总结信息（比如Ingenuity通路数据库），以及各种可信的第三方资源和数据库等。所有的内容都通过人工整理并审查，确保了其准确性，并且每周都会更新前一周最新的出版信息。Ingenuity® Knowledge Base知识库是同类型数据库中比较完善的（图一）。



图一：IPA知识库Ingenuity® Knowledge Base中包含的公共的数据库以及QIAGEN科学家由文献人工整理的数据库。

IPA功能模块

IPA 高级分析平台, Advanced Analysis

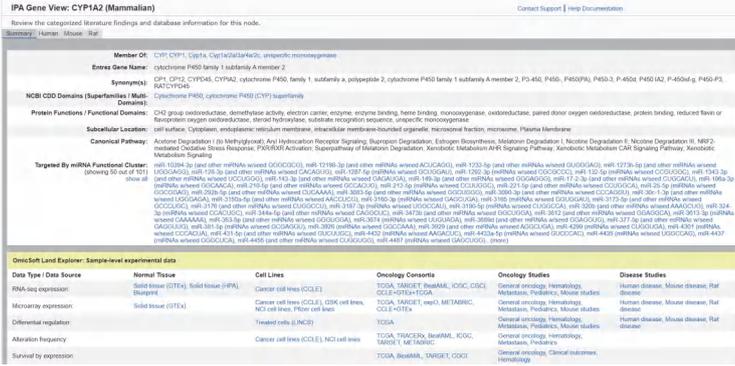
IPA 大数据对比模块, Analysis Match



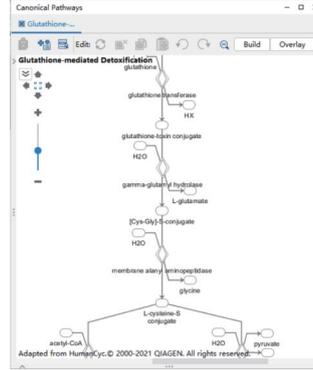
功能介绍

搜索功能

通过IPA提供的常规搜索功能，用户可以获取针对性很强的搜索结果(如下图),并在此基础上生成个性化生物通路模型和分子子相互作用模型。



图二：IPA基因搜索结果报告

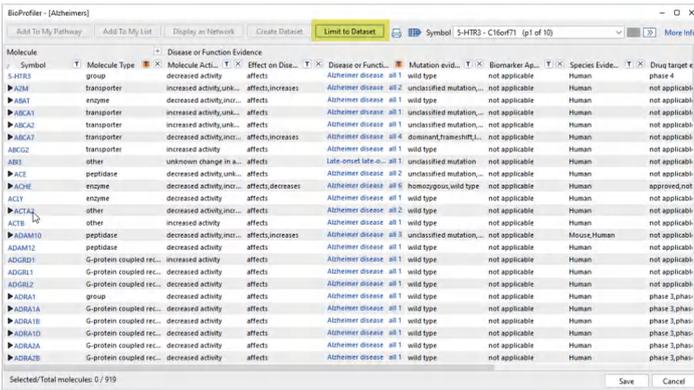


图三：交互式经典通路图

IPA的检索功能

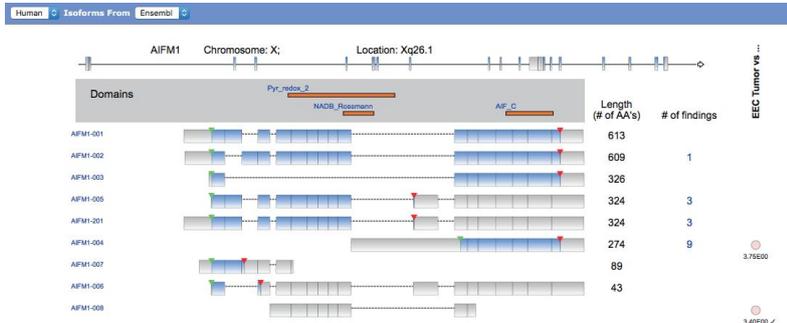
BioProfiler — 能够根据基因注释及活性对复杂基因列表进行快速定位 (图四)。

IsoProfiler — 能够快速鉴定出上传的表达数据 (RNA-Seq等) 中受到显著调控的Isoform，找到组织特异表达的Isoform，并提供相应的文献支持 (图五)。



图四：BioProfiler对复杂的基因列表按照分子类型、分子活性及功能、参与的疾病等信息进行快速筛选定位。

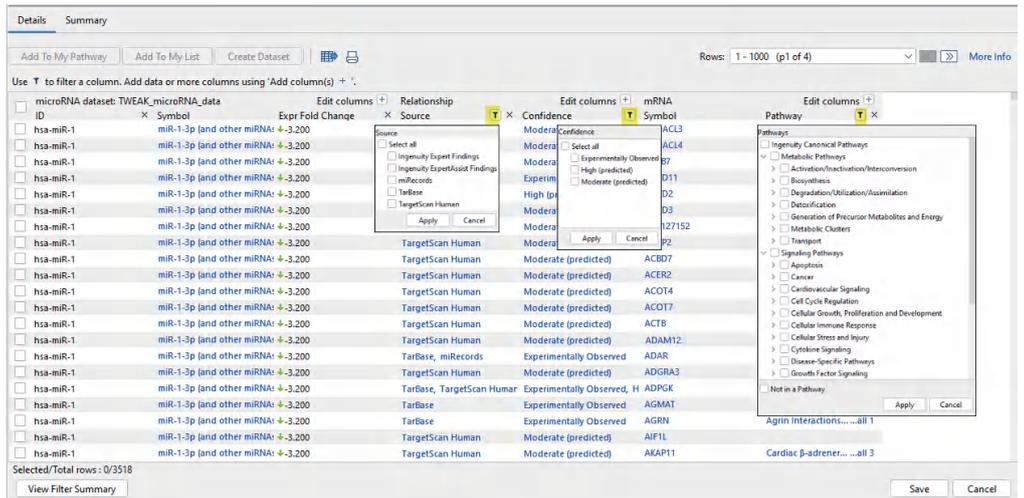
图五：Isoprofiler提供RNA剪切突变、蛋白质基团、相关的文献支持、上传的数据表达值、及组织特异表达等信息。



丰富的过滤器

MicroRNA Target Filter——microRNA-mRNA相互作用数据库和过滤工具相结合，能够深入了解microRNA的生物学效应（图六）。

- 根据TargetScan、TarBase和文献验证的microRNA-mRNA关系寻找microRNA靶向的mRNA。
- 能够导入表达数据，分析microRNA-mRNA配对情况。
- 能够通过mRNA生物特征，如生物功能，相关疾病对配对结果进行筛选。



图六： **MicroRNA Target Filter**能够根据上传的表达数据、参与的疾病、通路、分子类型等相关的背景生物信息，对microRNA-mRNA的靶向关系进行筛选。

Biomarker Filter——寻找实验数据中最有可能或最相关的候选生物标志物（图七）。

- 找到临床上已被用于疾病诊断、预后等用途的生物标志物。
- 确定候选的蛋白质是否能在如血液、唾液、尿液、支气管肺泡灌注液、脑脊液等体液中被检测出来。
- 增加Biomarker Comparison功能对比候选列表，检测候选生物标志物是否具有独特性。

Symbol	Entrez Gene Name	Location	Family	Drug(s)	Entrez Gene/GenBank/UniGene
ABCC5	ATP binding cassette subfamily C member 5	Plasma Membrane	transporter		10057
ABI1	abl interactor 1	Cytoplasm	other		10006
ABTB2	ankyrin repeat and BTB domain containing 2	Nucleus	other		Hs.23361
ACAP2	ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH domains 2	Nucleus	other		AA490493
ACMSD	aminocarboxymucronate semialdehyde decarboxylase	Cytoplasm	enzyme		Hs.13197
ACTN4	actinin alpha 4	Cytoplasm	transcription regulator		R66605
ADAM10	ADAM metalloproteinase domain 10	Plasma Membrane	peptidase		AA043347
ADGRL2	adhesion G	Plasma Membrane	G-protein coupled receptor		W74533

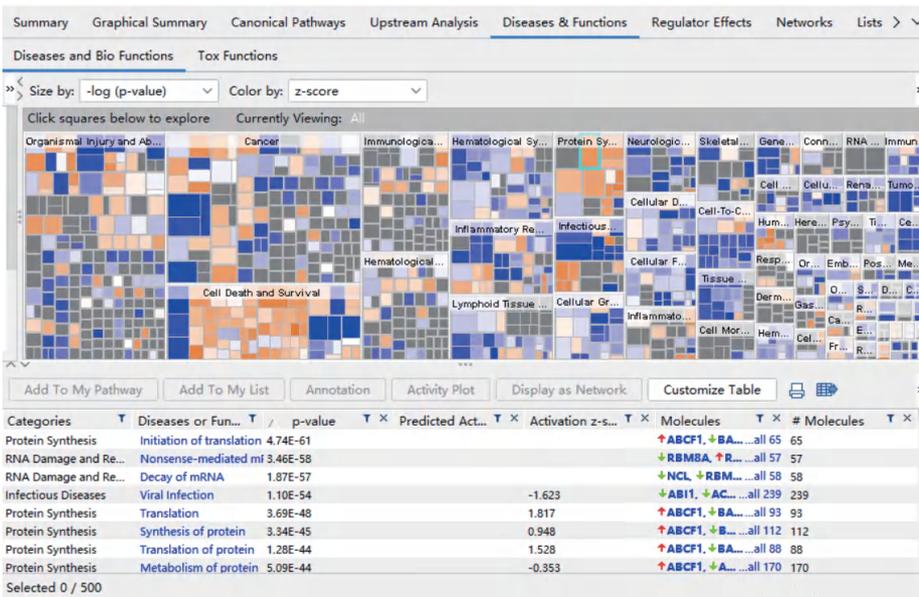
图七： **Biomarker Filter**能从上传的实验数据集中按照多种标志物特定条件来筛选候选的生物标志物。

数据分析功能

IPA能够快速识别上传的基因列表或差异表达谱中内在的关联、机制、生物功能以及相关的通路。IPA数据分析功能能够揭示实验数据背后隐藏的生物学意义，简化繁琐的生物统计分析过程，直接得到较准确的生物学见解，从而提出新的假设，进行实验验证。

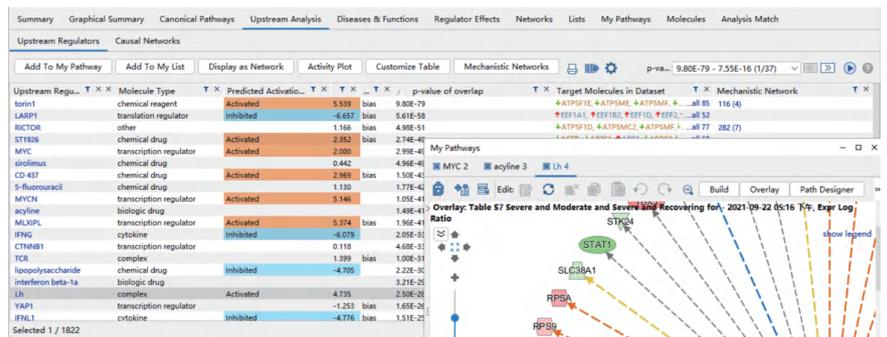
IPA核心分析（**Core Analysis**）能从上传的差异表达谱中快速进行信号和代谢通路分析、分子网络调控、生物功能等生物学信息挖掘和评估。

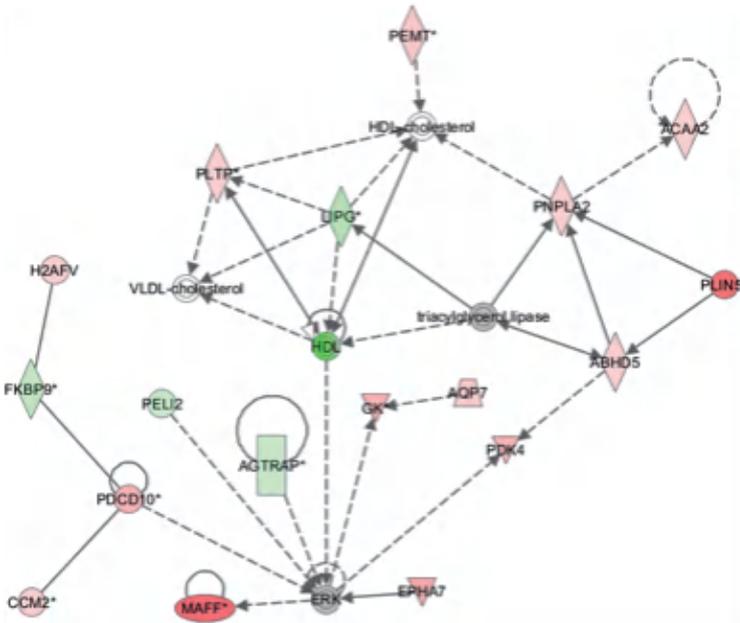
- 能够富集对经典通路或对生物学过程或疾病有显著影响的基因，并了解这些基因是如何影响此表型的，即它们是否激活或抑制了生物通路或生物学过程（图八）。
- 通过数据集的基因表达的变化情况，挖掘出调控这些基因表达的因果网络，并且预测相应的调节分子或网络的激活和抑制状态（图九）。
- 能够从上传的差异表达谱中寻找核心分子，以与核心分子相关度最高的分子关系从头构建分子相互作用网络（图十）。



图八：**Core analysis**中生物学功能或疾病富集分析，能够根据基因表达结果对疾病或生物学功能做出抑制或激活的预测（以热图体现，冷色调代表抑制，暖色调代表激活）。

图九：**Core analysis**中对上游调节子和调节网络的关系分析：将预测的上游分子（包括miRNA、蛋白质、酶、化合物和转录因子这些能显著影响基因表达分子）可视化，并能预测这些上游分子的激活或抑制的状态。



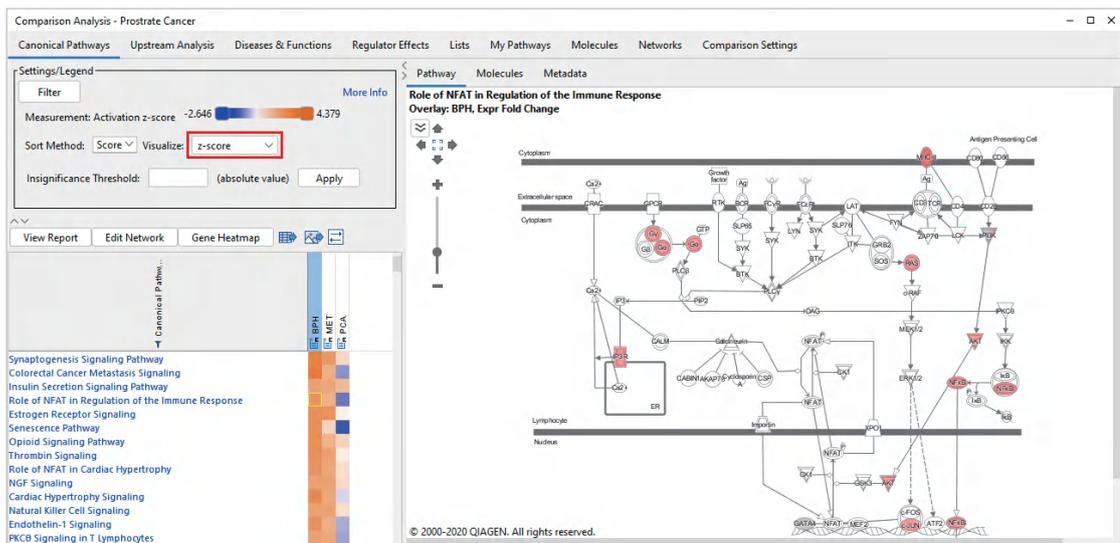


图十：Core Analysis能够
从数据集中寻找核心分子
并构建其紧密关系的互作
网络。

IPA对比分析功能

IPA提供数据集对比工具，能够对核心分析中得到的结果，如上游调控因子、经典通路，因果网络、疾病和生物学功能等生物学规律。对比这些结果在不同的实验条件下或不同的样本中的表现，从而获得新的研究思路。

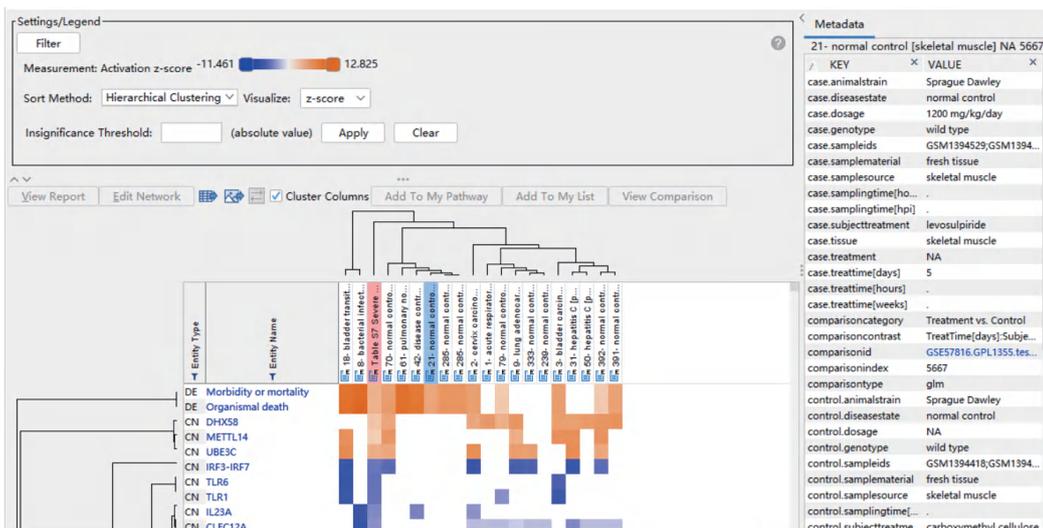
- **Comparison Analysis**能够对比某一个实验设计中不同实验条件（如时间序列，给药剂量，疾病表型等）下不同的差异基因表达谱蕴含的生物学规律（图十一）。
- **Analysis Match**模块，将上传的数据集与存在于公共数据库（如TCGA，GEO，SRA等）内的数据样本进行横向比对。



图十一：Comparison Analysis能够将不同实验条件得到的数据分析结果进行对比，
如图示例，可以对比经典通路在不同实验组中的活性变化。

Analysis Match模块

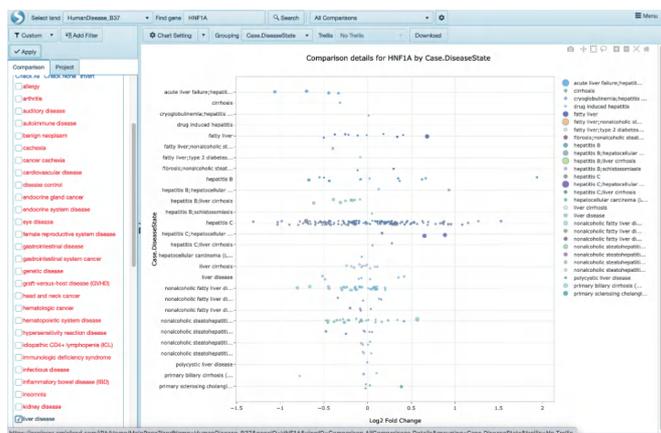
是在IPA中引入OmicSoft公司收集整理的数据，如SRA, GEO, TCGA, Array Express等来源的实验数据。这些数据经过统一的归一化处理后，在IPA中进行分析，获得通路富集、疾病或生物学功能富集、上游调控因子、主调控因子分析结果。这些结果存于Analysis Match中，按照疾病的类型分为疾病相关的DiseaseLand和癌症相关的OncoLand。能够在IPA中搜索实验样本，直接进行样本间比对。在上传数据进行核心分析时，会将上传的数据自动与Analysis Match的样本直接进行对比打分排序，进行筛选后能够生成样本间聚类结果，方便查看（图十二）。



图十二：Analysis Match分析结果是将上传的生物样本（横坐标聚类中粉色底色）与从SRA, GEO, Array Express, TCGA以及其他数据库中收集整理的人类和大小鼠的疾病及肿瘤的数据集放在一起进行聚类对比分析。

Land Explorer模块

搜索海量经行业PhD整理的基因表达和突变数据库，访问大量来自人类、小鼠和大鼠的“组学”数据。研究感兴趣的基因在广泛的疾病样本和正常样本中是如何表达的，在特定的细胞和组织类型中是如何表达的，在接触化学物质、治疗药物时是如何表达的。用户可以轻松进行生存分析，检验特定突变对癌症患者总生存率的影响，直观呈现基因表达与拷贝数变异之间的相关性等等。



图十三：通过查询感兴趣的基因，用户可直接通过基因报告页面跳转到Land Explorer

Land	Repository	Datasets Q4 2024	Datasets Q1 2025	Increase
DiseaseLand	HumanDisease	38,266	38,710	444
	MouseDisease	28,403	28,784	381
	RatDisease	10,264	10,264	
	LINCS	25,880	25,880	
OncoLand	OncoHuman	24,636	24,972	336
	OncoMouse	1,516	1,516	
	TCGA	4,854	4,854	
	ENCODE RNA Binding	486	486	
Single Cell Land	ClinicalProteomicTumor	2,129	2,978	849
	SingleCellHuman	194	194	
	SingleCellHumanUmi	63,336	77,140	13,804
	SingleCellHumanHCL	1,476	1,469	-7*
Normal Cells and Tissues	SingleCellMouse	81	81	
	SingleCellMouseUmi	13,135	13,135	
	Human Tissues (GTEx)	1,312	1,312	

*HCL_CulturedCellFromES (GPL11154) was removed and will be added as a separate project in an upcoming release

图十四：Land Explorer内的数据集每季度更新

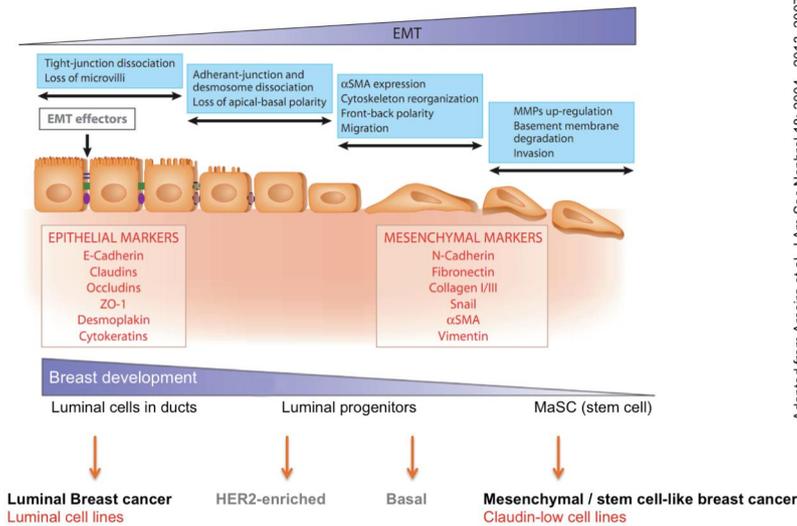
IPA应用案例

Cludin-Low和Luminal乳腺癌细胞系的RNA-Seq数据分析EMT进程

研究背景

试验方法

Epithelial to Mesenchymal Transition

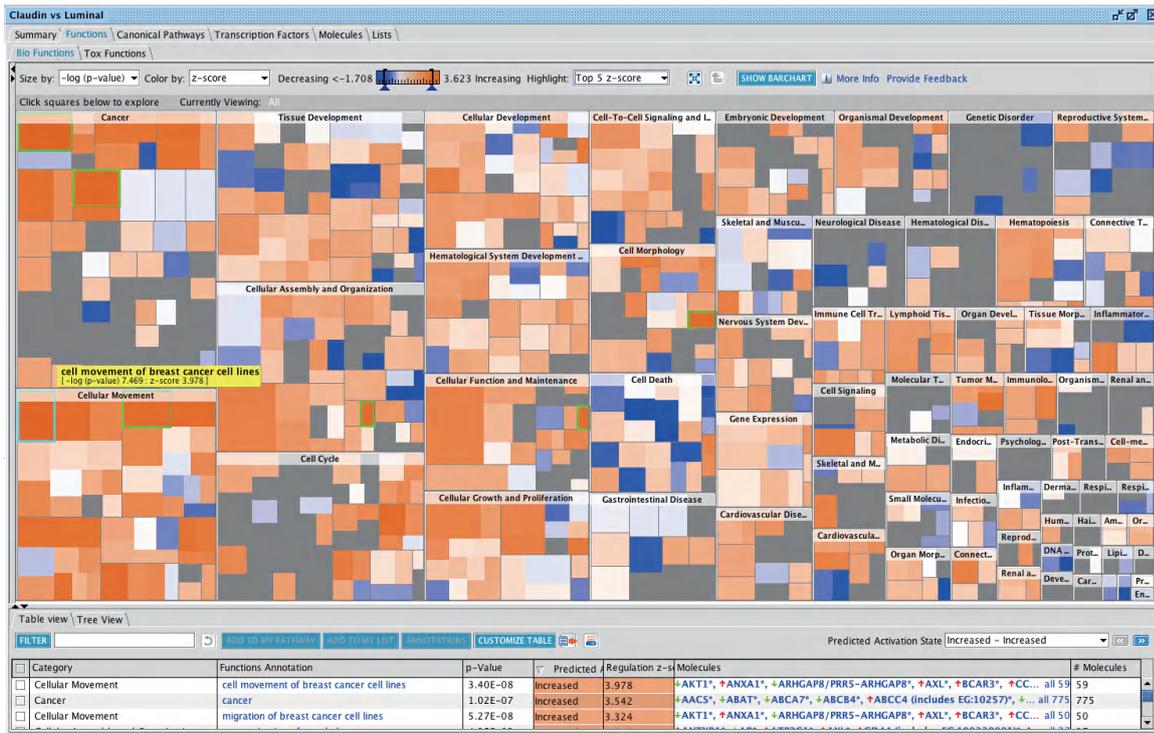


Adapted from Azeiteiro et al. J Am Soc Nephrol 18: 2004-2013, 2007

Cell Lines	Subtype
BT-549	Claudin-low
HS578T	
MDA-MB-231	
SUM1315-PT	
SUM159PT	
HCC1428	Luminal
MCF-7	
MDA-MB-361	
T47D	
ZR-75-1	

- ◇ Illumina-RNAseq 75M reads, paired ends, Cufflinks output
- ◇ Average intensity (FPKM) for isoforms across 5 cell lines in each group
- ◇ Max isoform-level change per gene (fold change cutoff 2, p-value<0.05).

分析结果

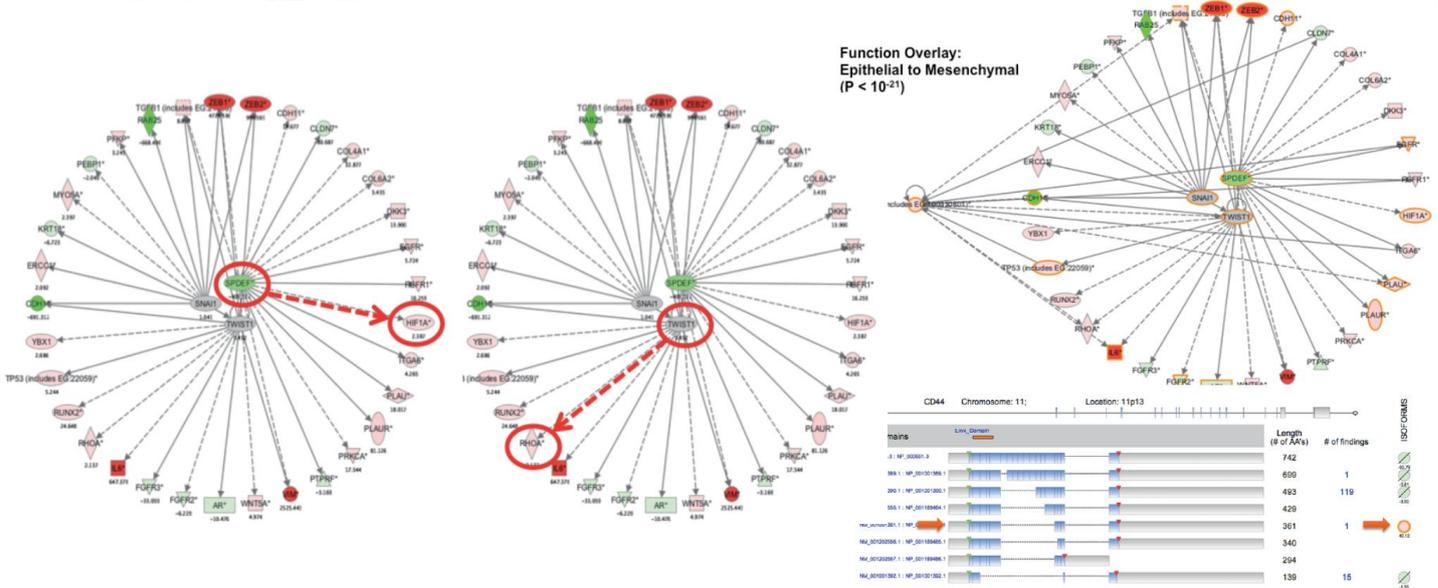


乳腺癌细胞系亚型对比得到的显著差异基因表达谱，对其进行生物学过程的富集，并进行生物学过程活性预测。

ID	Other	Transcription Regulator	Predicted Activation State	Regulation z-score	p-value of overlap	Target molecules in dataset
		NFKB (complex)	Activated	4.152	7.95E-02	ABCG1, ADRA2C, ALDH1B1, ATP6A1
		Ap1	Activated	3.689	4.06E-01	ACE, ATP6AP2, BCL2L11, ERCC1, ELN1
		TBX2	Activated	3.681	4.89E-01	ANLN, AURKB, CDH1, CKAP2, ELN1
		NFE2L2	Activated	3.115	2.58E-01	ABCB4, ABCC4 (includes EG:10257), A
NM_005438	+203.391	FOSL1	Activated	2.980	9.46E-03	CD44 (includes EG:100330801), CYP2J2, AKAP8L, ALAS1, CD68, CDC37, C
		CREB1	Activated	2.950	4.84E-01	ACTC1, ANKRD6, AZI2, CSR2, C
		SRF	Activated	2.824	1.31E-01	AHRR, AP1B1, AR, ATP6AP2, B2M
		RELA	Activated	2.814	1.86E-01	DAAMI1, DNK3, DOCK10, ELL2, F
NM_006237	+51.128	Nfat (family)	Activated	2.780	6.73E-04	ACTC1, CACNB1, CACNB3, CHRNA
		POU4F1	Activated	2.690	5.58E-01	CD80 (includes EG:12519), ICAM1, IL6
		HMG81	Activated	2.665	5.03E-01	ATF2, AURKB, BIRC5, CDC20, CDC
		FOXM1	Activated	2.649	4.61E-02	BCAT1, CDKN1B, CPOX, EIF2S2, E
		ATF4	Activated	2.648	5.37E-01	ACTG1, ANXA2, CAMK2N1, CAT, C
NM_000209	-1.171	PDX1 (includes EG:18609)	Activated	2.639	2.89E-01	ACTN4, ASCC1, ATP2B4, BIN1, C
NM_001128844	+2.471	SMARCA4	Activated	2.624	1.71E-03	CDK11A/CDK11B, DNAJA3, DNMT, C
NM_005238	+731.882	ETS1	Activated	2.609	3.77E-01	GADD45A, IL6, MMP1 (includes EG:30
DQ003040	-2.147	ATF2	Activated	2.607	3.24E-01	ACTC1, DLG2, ETV4, ETV5, IIR3, A
NM_002202	+35.413	ISL1	Activated	2.572	4.03E-01	ANXA1, CASP3, CP, IL6, SLMAP, A
		MTPN	Activated	2.529	8.76E-02	CD80 (includes EG:12519), CR2, IL6, A
AK024212	+2.784	CYLD	Activated	2.486	1.83E-01	DSP, IUP, MMP2, TGFBI (includes E
NM_006898	+24.619	HOXD3	Activated	2.475	1.04E-01	ACSL4, ACTN1, ACTN4, AK2, AKT
		MYC	Activated	2.448	1.52E-03	AHR, B2M, BCL2L11, BIRC5, CD20
		REL	Activated	2.398	2.03E-01	ABCD4, ACTN4, ACTR3, ADRA2C, A
		CTNNB1	Activated	2.377	4.51E-02	ACE, AR, BCL2L11, CASP3, CD44 (
		EGR1	Activated	2.373	1.09E-01	FTL, ICAM1, ILTA, WNT5A
		Stat3-Stat3	Activated	2.356	4.13E-01	CCT6A, CCT8, HSPA4, HSPB1, TC
		HSF2	Activated	2.356	2.80E-01	ICAM1, IL6, MMP1 (includes EG:30033
NM_005985	+1.041	NFKB1-RelA	Activated	2.344	5.27E-01	CDH1, ERCC1, KRT18, MYO5A, PE
		SNAI1	Activated	2.339	2.09E-02	HPSE, MITF, MMP1 (includes EG:3003
		ETV1	Activated	2.333	6.42E-02	AR, CDH1, FGFR2, FGFR3, IL6, R
NM_000474	+9.492	Twist1	Activated	2.321	1.22E-03	IRF1 (includes EG:16362), ITGA6, TAF4
NM_005640	+2.183	TAF4B	Activated	2.264	4.18E-01	ANXA1, ASS1, ATF2, ATP2B4, C8G
		PAX3	Activated	2.225	4.39E-03	CDH1, ETV4, HPSE, IUP, KRT5, F
NM_001079675	+19.837	ETV4	Activated	2.160	7.18E-02	AHR, DEGS2, EIF6, ENO1, ERO1L, A
		ARNT	Activated	2.101	4.26E-01	ALOX15, AXL, B2M, BIRC5, CASP3
		STAT1	Activated	2.089	1.91E-01	AR, BCL2L11, BIRC5, CAT, CCNG2
AK301304	+2.003	FOXO3	Inhibited	-2.152	3.10E-02	ACTG1, ACTN4, B2M, BIRC5, CCN
		MYCN	Inhibited	-2.161	1.39E-02	CCDC9, CDKN1B, GSNIN, HUIRP
BC088415	+18.088	TOR1	Inhibited	-2.376	2.37E-02	

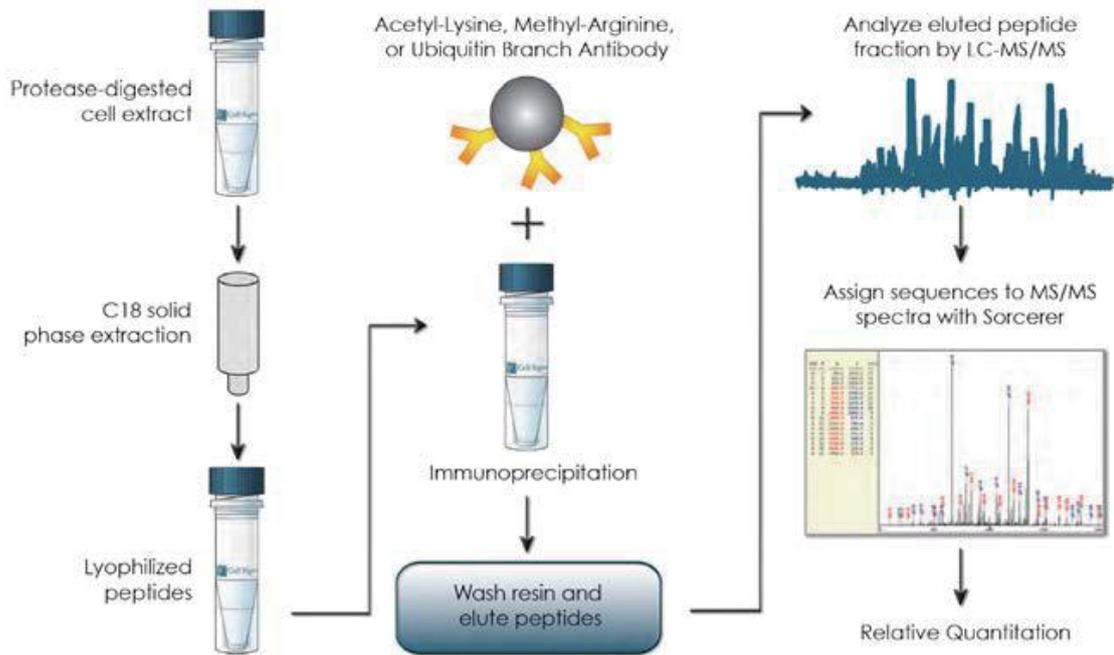
IPA寻找到的能够激活或抑制Claudin-Low细胞亚型中的基因的转录调控因子，揭示亚型的转录调控机制。

转录调控因子及其靶基因生成调节网络示例。



在IPA找到CD44与EMT相关的调节因子有直接的作用关系，在IPA中找到特异上调表的CD44的Isoform。

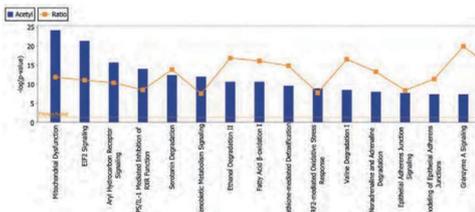
使用蛋白质组学进行PTM肽段的相互作用网络与通路分析



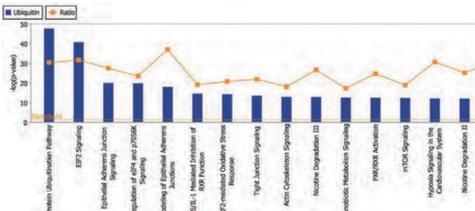
	Acetyl	Methyl	Ubiquitin
Sites	10,191	3,058	14,977
Proteins	3,195	1,099	4,453

免疫亲和纯化实验流程，采用motif特异抗体富集acetylated (AcetylScan®), methylated (MethylScan)和ubiquitinated (UbiScan®) 肽段。A每类抗体鉴定到的非冗余位点/蛋白数量。

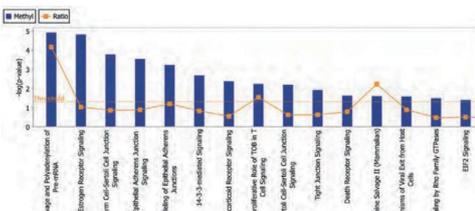
Acetyl



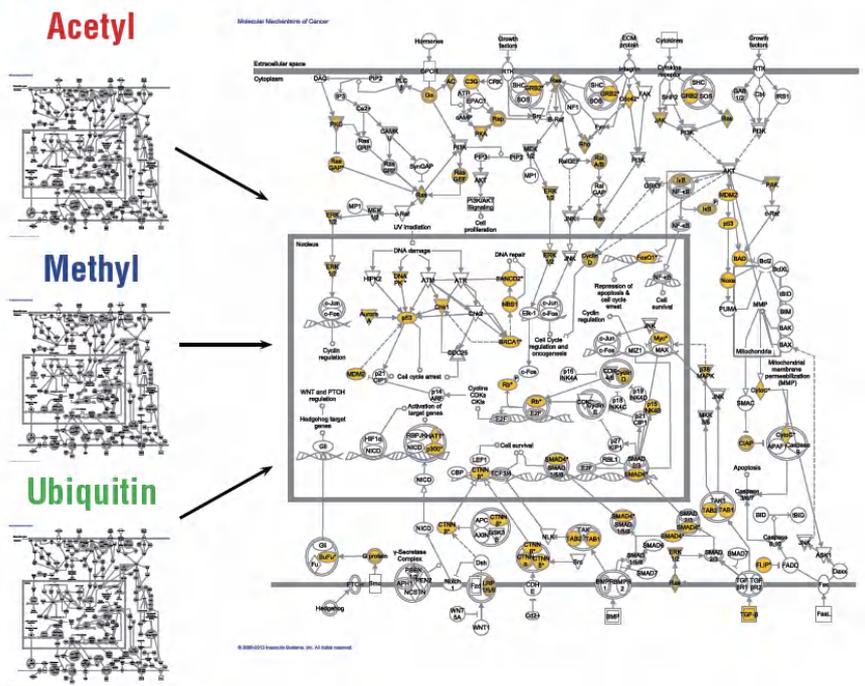
Ubiquitin



Methyl

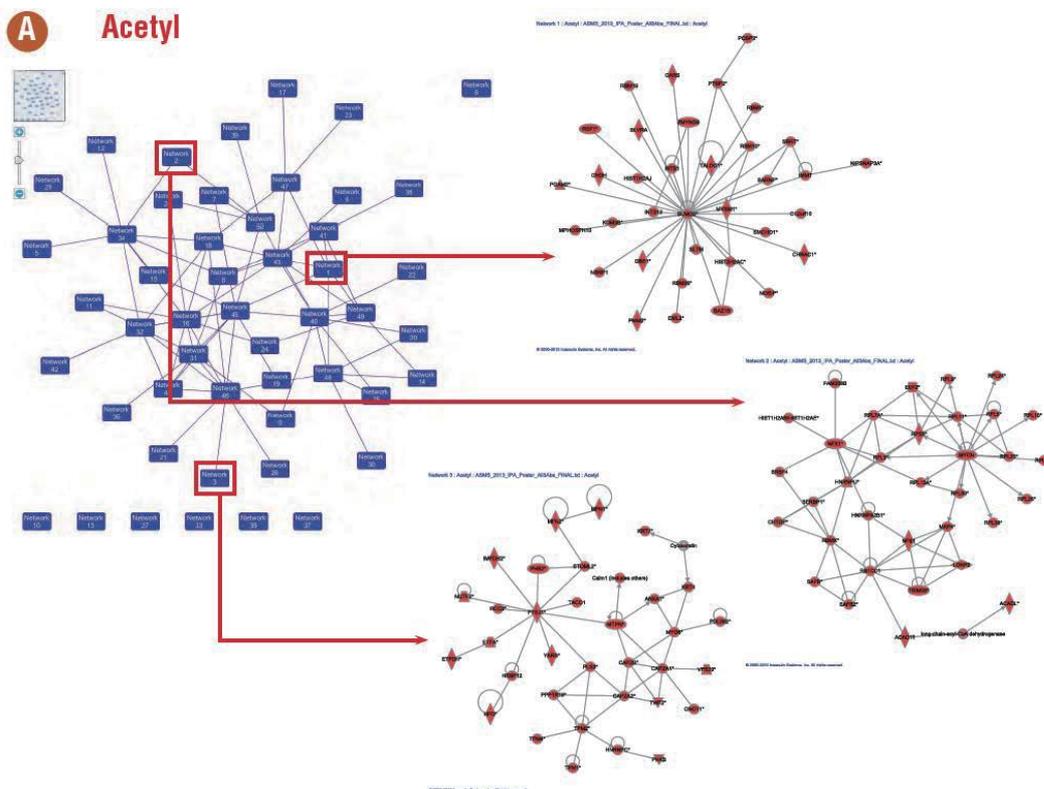


B Molecular Mechanisms of Cancer



将鉴定得到的蛋白质列表分别上传到IPA中，做核心分析，获得蛋白的通路富集信息。

能够在IPA中查看通路富集的详细信息。

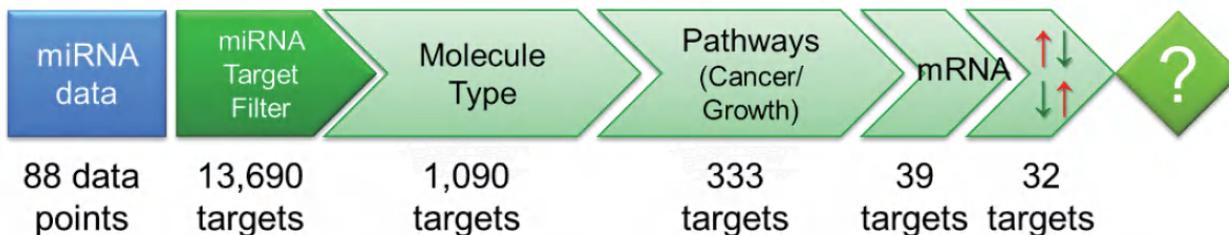


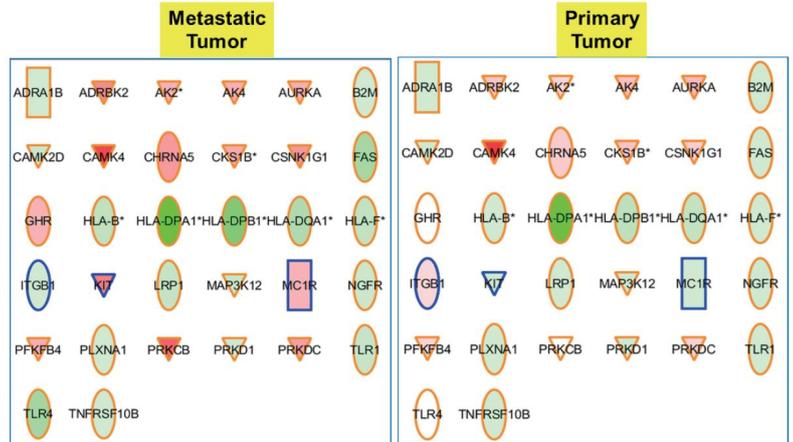
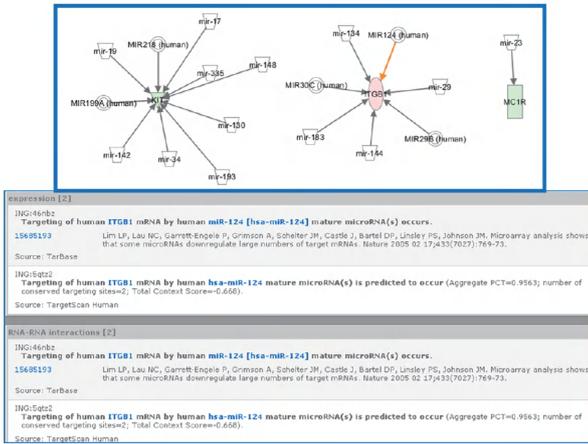
IPA核心分析给出的每类抗体富集蛋白排名前三的相互作用网络 (A = Acetyl, 篇幅有限, 仅展示Acetyl组)。相互作用网络间的共同分子由网络节点间的连线注明。

寻找MicroRNA对原位及转移黑色素瘤分析机制的影响

分析结果

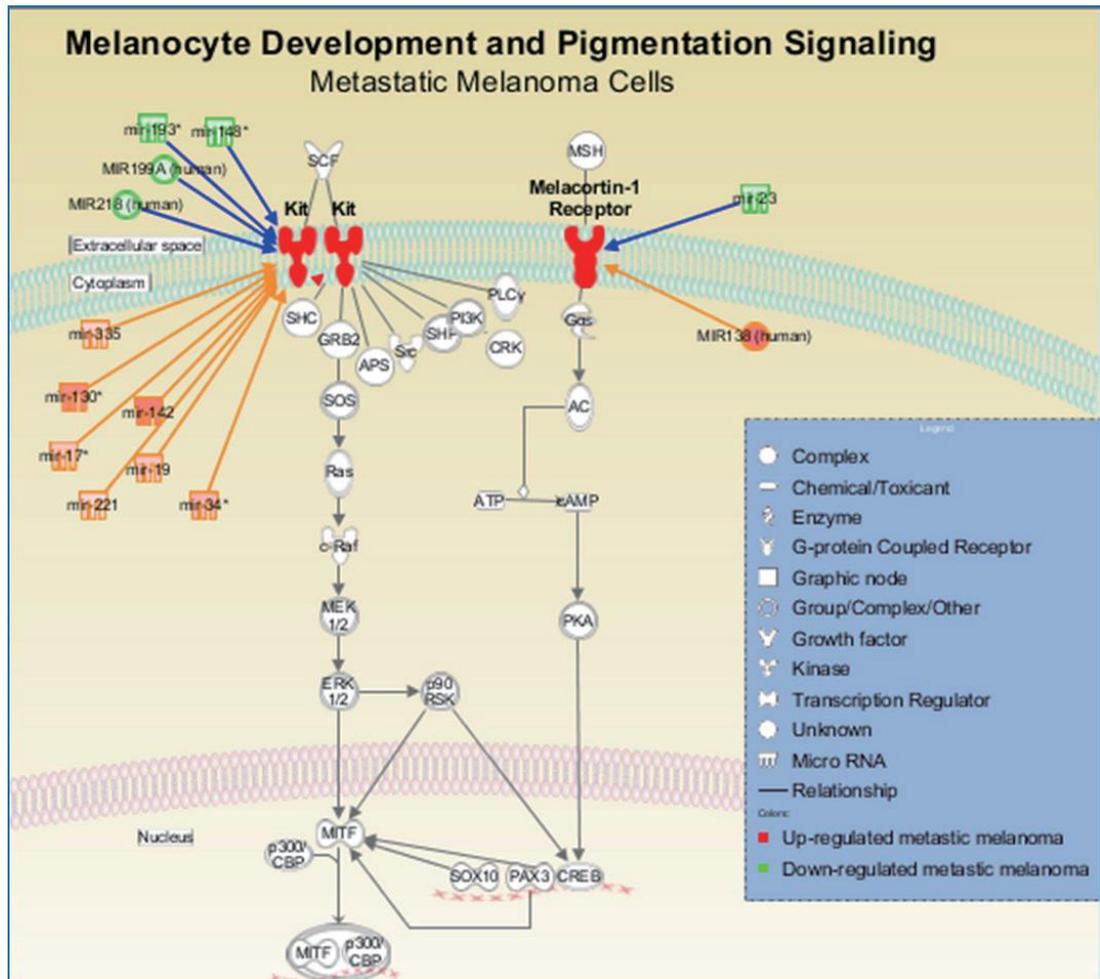
microRNA Target Filter				ADD/REPLACE MRNA DATASET				EXPRESSION PAIRING			
68 microRNA families have targeting information available. Filtered to 51 microRNAs targeting 32 mRNAs.											
Details Summary											
ADD TO MY PATHWAY				ADD TO MY LIST				Rows: 1 - 131			
Use 'T' to filter a column. Add data or more columns using 'Add column(s)'											
ID	Symbol	metastatic melanoma (Fold C...	Source	Confidence	Expression Pairing	ID	Symbol	Fold Change	Molecular Type	Pathway	
hsa-let-7c	let-7	-3.120	TargetScan Human	High (predicted)	↑↑	8072015	ADRB1.2	+3.394	kinase	Colorectal Cancer Met	
hsa-let-7c	let-7	-3.120	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↑↑	8067167	ALRI.1A	+2.136	kinase	Molecular Mechanisms	
hsa-let-7c	let-7	-3.120	TargetScan Human	High (predicted)	↑↑	8105121	GHR	+2.052	transmembrane receptor	Growth Hormone Sign	
hsa-let-7c	let-7	-3.120	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↑↑	7994131	PRI.CB	+4.995	kinase	Breast Cancer Regulat	
hsa-miR-206	mir-1	+1.880	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↓↓	7956301	LRP1	-3.463	transmembrane receptor	Colorectal Cancer Met	
hsa-miR-206	mir-1	+1.880	TargetScan Human	High (predicted)	↓↓	8008201	NGFR	-2.917	transmembrane receptor	PTEN Signaling	
hsa-miR-122	mir-122	+1.970	TargetScan Human	High (predicted)	↑↑	7963670	MAP3K.12	-3.119	kinase	Germ Cell-Sertoli Cell J	
hsa-miR-122	mir-122	+1.970	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↑↑	8157524	TLR4	-6.290	transmembrane receptor	Colorectal Cancer Met	
hsa-miR-125a-5p	mir-125	-1.450	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↑↑	7965213	CHRNA5	+2.965	transmembrane receptor	AMPK Signaling	
hsa-miR-125a-5p	mir-125	-1.450	TargetScan Human	Moderate (predicted)	↑↑	7904121	CHRNA5	+4.006	transmembrane receptor	AMPK Signaling	





microRNA Target Filter工具进行数据对接与过滤。

预测的与黑色素瘤转移过程相关mRNA与microRNA配对信息

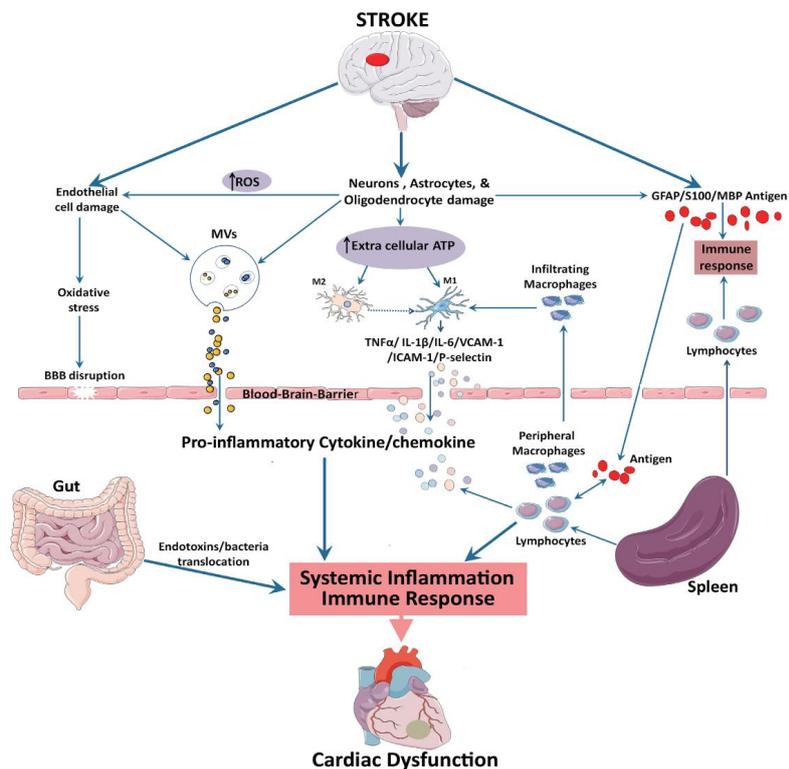


原位癌与转移癌显著差异表达mRNA靶标分析。

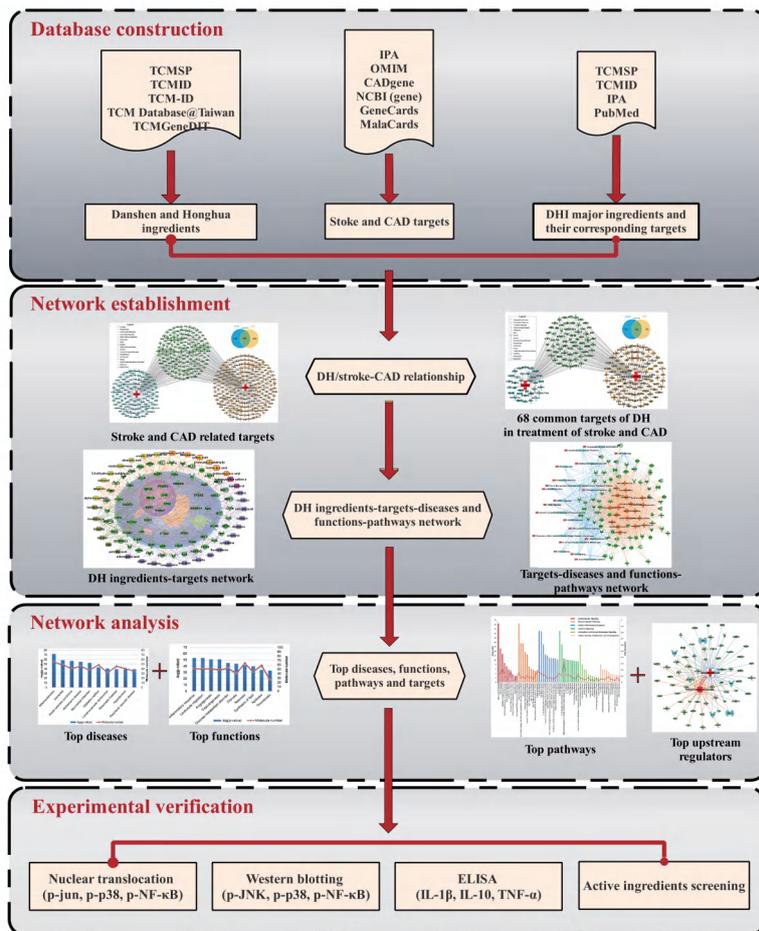
将筛选到的标志物进行通路分析，并建立生物调控模型展示。

网络药理学分析揭示抗内皮炎症为丹红注射液“脑心同治”的共同机制

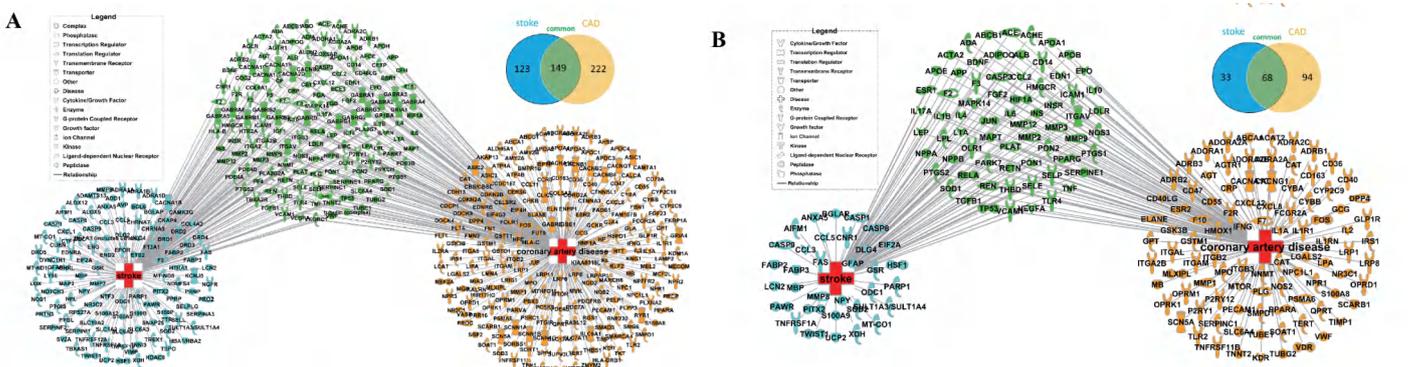
研究背景



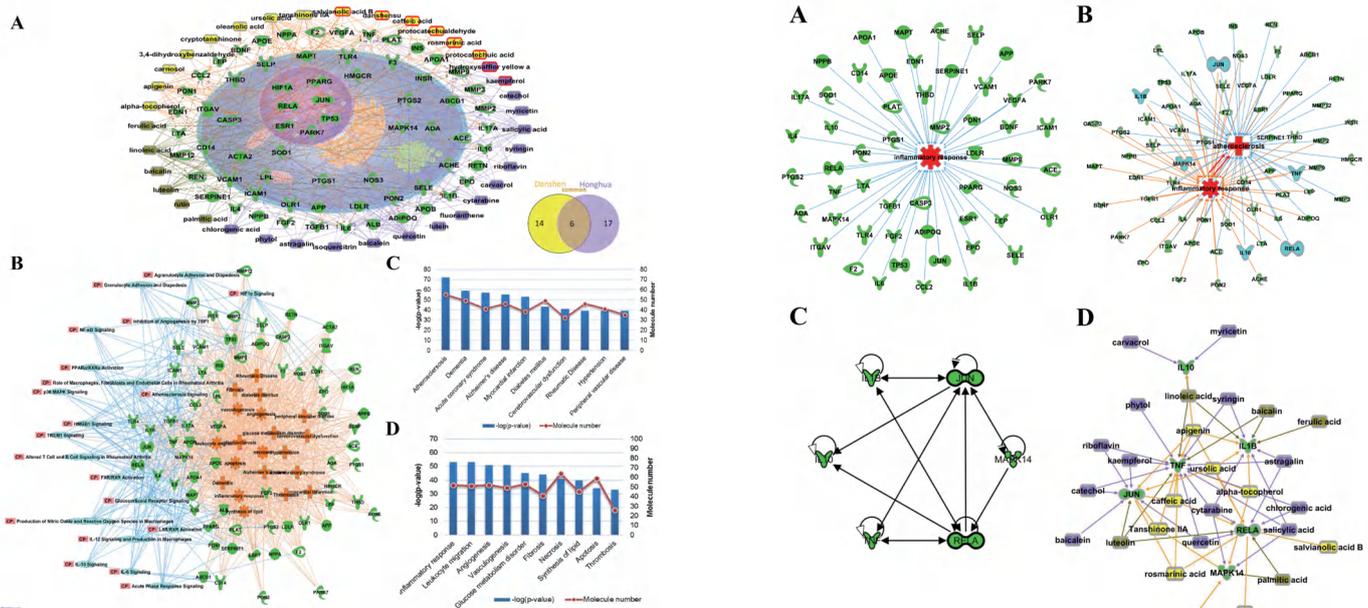
研究方法



研究结果



丹红治疗中风和冠心病的共同靶标。(A) 中风和冠心病靶标及共同靶标；(B) 丹红注射液可干预的中风和冠心病靶标及共同靶标。



丹红“脑心同治”网络建立及分析。(A) 成分-靶标网络；(B) 靶标-疾病&功能-通路网络；(C) 相关疾病排序；(D) 相关功能排序。

丹红作用于炎症和动脉粥样硬化相关的关键上游调控因子。(A) 68个共同靶标中与炎症反应相关的靶标；(B) 68个共同靶标中与炎症反应和动脉粥样硬化都相关的靶标；(C) 6个核心上游调控因子；(D) 丹红成分与6个核心上游调控因子的作用网络。



源资信息科技(上海)有限公司

 +86-21-32504385

 www.tri-ibiotech.com

 support@tri-ibiotech.com

 **上海总公司** 上海市长宁区天山路18号701

 **北京分公司** 北京市顺义区安泰大街融慧园15-3

 **重庆分公司** 重庆市渝中区大坪英利国际壹号楼2719