硕士学位论文

生物通路网络扩展方法及其可视化研究

RESEARCH ON BIOLOGICAL PATHWAY NETWORK EXTENSION AND VISUALIZATION METHOD

薛晗庆

哈尔滨工业大学

2018 年 06 月

国内图书分类号：TP39　　学校代码：10213
国际图书分类号：004.9　　密级：公开

工学硕士学位论文

生物通路网络扩展方法及其可视化研究

硕士研究生：薛晗庆
导　　师：李杰副教授
申请学位：工学硕士
学　　科：计算机科学与技术
所在单位：计算机科学与技术学院
答辩日期：2018 年 06 月
授予学位单位：哈尔滨工业大学

Classified Index: TP39
U.D.C: 004.9

Dissertation for the Master's Degree in Engineering

RESEARCH ON BIOLOGICAL PATHWAY NETWORK EXTENSION AND VISUALIZATION METHOD

Candidate: Xue Hanqing
Supervisor: Professor Lijie
Academic Degree Applied for: Master of Engineering
Specialty: Computer Science and Technology
Affiliation: School of Computer Science and Technology
Date of Defence: June, 2018
Degree-Conferring-Institution: Harbin Institute of Technology

摘 要

生物通路是细胞中分子间的一系列活动，导致细胞内某种产物或变化。生物通路可以导致新的分子的组装（如脂肪和蛋白质）、控制基因表达、刺激细胞移动等。复杂疾病往往和生物通路网络之间存在密切的关系。因此深入研究生物通路网络对探索疾病的发病机制具有重要的意义和研究价值。生物通路网络扩展算法是重要的生物通路分析方法，生物通路网络扩展算法有助于研究生物通路和复杂疾病之间的关联。然而，传统的生物网络扩展算法存在效率低和扩展效果不佳等问题。另一方面，研究者对于通路网络可视化系统具有很大需求，而现行通路可视化系统存在着授权费用高、交互体验差等问题。因此，本课题旨在提出一种高效的通路网络扩展算法并开发了一套美观实用的生物网络可视化系统。

本课题中，我们首先使用复杂网络的分析方法分析了生物通路网络的重要参数。在网络属性方面，我们研究了生物通路网络的小世界属性和无标度性。我们研究了聚集系数、聚类系数、网络中心性、度分布等重要特性在生物通路网络中的意义。基于生物通路网络分析的结果，我们使用生物通路的聚集系数和权重提出了基于深度优先搜索策略的通路网络扩展算法。该算法兼顾了网络节点和边属性。该算法和有限随机游走算法在内的 3 种算法进行了比较，实验证明该算法兼顾了网络扩展的准确性和效率。

随着生物信息学高速发展，大量的实验数据迅速积累，由于数据规模日益增大，使用网络方法来研究这些数据已经成为了热点。随着网络可视化的需求的日益增长，因此开发一款美观实用的通路网络可视化系统迫在眉睫。本课题中，我们搭建了基于 Web 的生物网络可视化系统，实现生物通路网络的可视化和良好的人机交互，为使用者提供了极大便利。

关键词：通路网络; 网络扩展; 网络分析; 可视化

Abstract

A biological pathway is a series of actions among molecules in a cell that leads to a certain product or a change in the cell. Such a pathway can trigger the assembly of new molecules, such as a fat or protein. Pathways can also turn genes on and off, or spur a cell to move. It is important to study relevance between complex diseases and biological pathway.Biological pathway network expansion algorithm is an important method of biological pathway analysis. Biological pathway network expansion algorithm is helpful to study the relationship between biological pathway and complex diseases.However, the traditional biological network expansion algorithm has some problems, such as low efficiency and poor expansion effect.On the other hand, the researchers have a great demand for the visualization system of biological pathway. However, the current visualization system of biological pathway has some problems, such as high authorization cost, bad user experience and so on. Therefore, the purpose of this thesis is to propose an efficient pathway network expansion algorithm, and to develop a beautiful and practical biological network visualization system at the same time.

In this paper, we first use the analysis method of complex network to analyze the important parameters of biological pathway network.We have found the small-world properties and scale-free properties of biological pathway networks.We realized the significance of aggregation coefficient, clustering coefficient, network centrality, degree distribution and other important characteristics in biological pathway networks.

Based on pathway network analysis result, we propose an extended pathway network algorithm based on depth-first search strategy using the coefficients and weights of biological pathways. Our algorithm takes into account both the node and edge attributes of the network.Our algorithm is compared with three algorithms including limited random walk algorithm, and the experiment results show that our method takes into account the accuracy and efficiency of network expansion.

With the rapid development of bioinformatics, a large number of experimental data are accumulated rapidly.With increasing of data, network methods to study these data has become a hot topic.With the increasing demand of network visualization, it is urgent to

develop a beautiful and practical visualization system of biological pathway.In this paper, we build a biological network visualization system, which provides great convenience for users.

Keywords: Pathway network, Network expansion, Network Analysis, visualization techniques

目 录

第 1 章 绪论

1.1 课题背景及研究目的和意义

生物通路是细胞中分子间的一系列活动，导致细胞内某种产物或变化。生物通路可以导致新的分子的组装（如脂肪和蛋白质）、控制基因表达、刺激细胞移动等①。复杂疾病往往和生物通路网络存在密切的关系。复杂疾病（如糖尿病、癌症、心脏病，高血压等）与多种致病基因、蛋白、生物通路网络是相互关联的[1]。因此深入研究生物通路网络对于探索疾病的发病机制具有重要的意义。随着高通量技术的发展和大量生物实验的开展，基因、蛋白、代谢等组学数据日益积累，研究人员开发了一批高质量的生物通路数据库如 KEGG[2]（一种受到广泛欢迎的被生物学家广泛使用的数据库）、Reactome[3]（一个免费的和手工标注生物通路的在线数据库）；DrugBank[4]（一种综合性的包含大量的药物和靶点数据以及生物通路数据的数据库）等（见表1-1 ）。这些数据库蕴含着大量通路、疾病、药物等信息，诸如疾病致病基因，分子间的作用信息，通路网络的拓扑结构信息等，深入研究和挖掘这些数据对于揭示复杂疾病发病机理，发现药物靶点等方面具有重要的意义。

表 1-1 常用的通路数据库及网址

数据库名	简介	网址	参考文献
KEGG	被生物学家广泛使用的通路数据库	http://www.kegg.jp	[2]
Reactome	免费的和手工标注生物通路的在线数据库	https://reactome.org	[3]
WikiPathways	使用了维基百科概念的通路数据	https://www.wikipathways.org	[5]
PhosphoSitePlus	包含小鼠和人类的通路数据的数据库	https://www.phosphosite.org	[6]
BioCyc	基因组通路数据库	https://biocyc.org/	[7]
PANTHER	基因及其产物相关的通路数据库	http://www.pantherdb.org	[8]

生物通路网络通常和多种疾病、药物、靶点等关联，为发现与已知的通路网络关联的药物、靶点、基因关系等，需要对已知的生物通路网络进行扩展。通路网

① http://www.genome.gov/27530687

络的常见的扩展方法是将生物通路数据映射到其他生物网络（如疾病、基因、药物网络）上，作为种子节点进行扩展 (如图1-1 b)所示)。图1-1 b)中蓝色的节点是通路网络中原有的节点，红色的节点是扩展后的节点。扩展前的生物通路网络如图1-1 a)所示，扩展后的生物通路网络如图1-1 b)所示。各种生物网络为生物通路的扩展提供了拓扑结构信息，关联数据信息、作用强度信息等。生物网络的拓扑结构可以预测生物通路网络中潜在的关联，生物网络中的相互作用则可以发现的生物通路网络中未知的基因、药物、疾病等潜在的链接。将这些信息进行合理的分析和应用是进行生物通路网络扩展的基础。

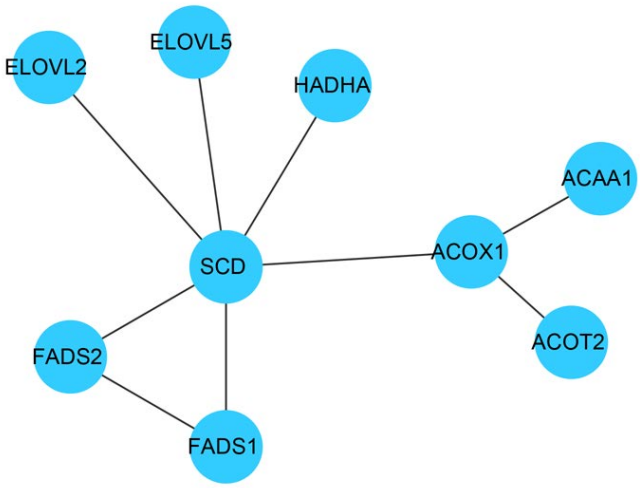
生物网络的拓扑结构信息是进行生物通路扩展的重要依据。常见的扩展方法有基于网络传播的方法和基于网络节点聚类的方法。这些方法利用了网络结构的全部或者部分信息，计算网络中某些潜在节点与生物通路之间的关联，对这些节点进行扩展。

为了对生物通路网络进行直观的认识。网路可视化技术常常被引入到生物网络的展示过程。生物通路网络展示可以借助生物通路图。生物通路图是一系列化合物和反应所组成的复杂网络。因此，一条生物通路可表示成节点和边的集合，节点可用来表示参与化学反应的反应物和产物，例如: 蛋白质，小分子化合物，DNA，RNA 等; 边可表示各种相互作用关系，例如: 反应和规则。生物通路图以直观网络图谱的方式来显示相关的生物学信息，便于研究者了解生物通路中参与反应的生物分子之间的关系及各个生物分子的功能、各自的反应方式，辅助研究者对生物实验数据进行观察、记录和分析。

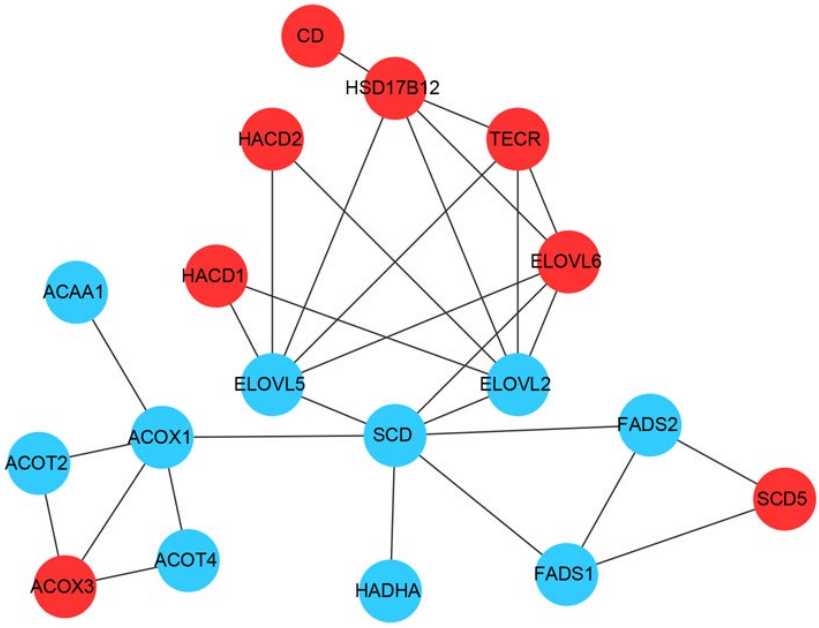
在生物通路图中，每个节点代表一种生物分子。图中的节点有许多相关的属性可供选择设置，例如: 形状、背景颜色、大小、边框颜色、边框层次和边框的粗细等。在生物通路图中，用边来表示各种相互作用关系、反应类型和生物学功能等。边可分为有向边和无向边。边不同的样式可以区分不同的作用类型。生物通路图为研究者提供了直观的认识，作为一种重要的工具加速了生物通路的研究，方便了研究者挖掘和发现已有的通路数据中潜在的信息，在揭示疾病的发病机制，提高临床治疗效果、发现药物靶点等方面具有重要的意义。

1.2 国内外研究现状分析

随着生物通路数据的积累和相关数据库的日益完备，生物通路数据的分析技术和通路网络扩展方法的研究日益深入。生物通路分析技术已经成为深入研究生



a) 扩展前的生物通路网络



b) 扩展后的生物通路网络

图 1-1 通路网络扩展实例

物学差异基因表达的首选，因为它不仅降低了研究成本，而且增加了对于一些现象的解释能力。通路分析技术已经被广泛的使用到基因本体分析、生物互作网络分析（如蛋白网路）等领域。第一代的生物通路分析技术是以 ORA[9] 方法为代表。该方法的工作流程一般是使用一定的阈值和标准创建输入列表。每一个通路在给定输入基因列表情况下，进行相关度测试得到最后和输入基因最为显著相关的通路，最常见的是超几何分布、卡方检测、二项式分布检测等。然而这类的方法是具有显著的缺陷的。首先，不同的测试其量度不同，这就意味着除了测试基因在数量上的信息，其他的测试量之间无法进行统一的比较。其次，这种方法在考虑基因时只选择了显著的基因，而丢失其他的基因。第三，没有考虑到列表里面基因之间的关联性和通路之间的关联性。

由于 ORA 技术存在的这些缺点，更为先进的通路分析技术被发展出来，其中以 FCS[10] 为典型的代表。FCS 克服了 ORA 缺点，实现了在从分子测量角度寻找到生物通路上的显著基因。FCS 用一个统一的分数将各种不同的统计分析方法得到的结果结合了起来。OFA 和 FCS 方法仅仅考虑了生物通路上基因的数量和基因表达信息来确定关键的生物通路。然而，生物通路往往和其他的基因之间存在着链接，这些基因往往和生物通路起作用。为了添加更多有用的信息，基于生物通路网络拓扑结构的方法（基于通路网络分析的方法）越来越受到重视，该方法充分利用拓扑结构信息来计算在基因层面的特性。

为了深入研究生物通路网络，对生物通路网络结构分析是十分重要的环节。生物通路网络是一种基于边和节点的图模型。分析传统的网络的方法，对于生物通路网络的分析过程也是十分有益的。传统的网络分析方法可以完成网络抽取、网络的中心性分析，社区探测、分类、链接预测等任务。这些分析方法也适应于生物通路网络的分析。2004 年 Newman[11] 等人于提出了模块度（modularity）这一概念。这一个概念在研究者引入到复杂网络中社区发现过程中，这一概念在社交网络分析和生物网络分析中得到了实践。Tamas Nepusz[12] 等提出了一个基于贪心策略的子网络节点聚类算法 ClusterONE[12]。ClusterONE 通过定义一个量化的度量“内聚力”，内聚力是用于表征子网内部的凝集程度和子网与外部的分割程度。该算法可以实现网络聚类及网络链接预测。Wu[13] 等人利用 KEGG[2] 中的药物-靶点，疾病-基因关系构建了一个多重网络，使用 ClusterONE[12] 和 Louvain[14] 算法在这个网络进行“模块发现”，对潜在的关联关系进行了预测。Emig[15] 等人提出了一种基于结合局部和全局网络信息的网络分析方法。该方法融合药物靶点、基因表

达芯片数据、疾病信息构造全局网络。作者融合邻居得分（局部网络方法）、节点关联性（局部网络方法）、网络传播（全局网络方法）、随机游走（全局网络方法）对全局网络进行分析，预测了网络中潜在的链接。

基于随机游走的方法在通路网络扩展和通路中潜在的关联关系的预测应用方面具有重要的应用。所谓的随机游走就是在规则的点阵上进行无规律行走的模型，该模型的每个步骤，从一个位置跳转到另一相邻位置，位置变化形成的一个序列如图1-2所示，图中红色节点表示当前时刻点所在的位置。一维的随机游走可以看成马尔科夫链，其状态空间和整数 T 有关系，并且状态转移概率（从状态 T 转移到状态 T+1 的概率）由式1-1给出

$$P_{T+1,T} = 1 - P_{T,T-1} \tag{1-1}$$

基于随机游走概念提出的一系列方法被广泛应用在生物网络扩展和生物网络中潜在的链接预测领域，例如药物的重定位领域。本人在[16]中系统的总结了基于网络的药物重定位方法，这些方法对于药物-疾病关系，疾病-通路关系的发现具有重要的意义，这些方法也能很好的迁移到生物通路网络的扩展方面。例如 Chipman[17] 等人生物网络上使用了随机游走算法，该方法捕获了生物网络的全局信息，预测出和已知通路相关的部分基因。Macropol[18] 提出了一种自启动的随机游走算法，在

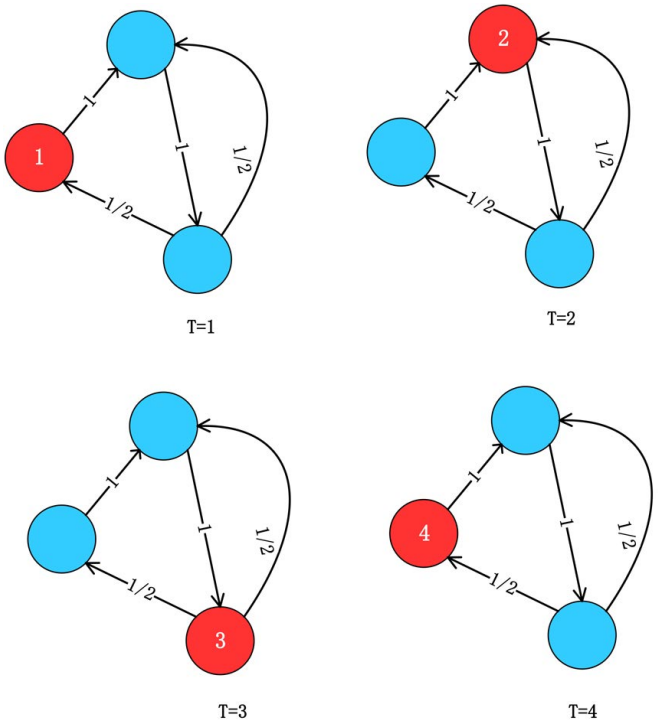


图 1-2 随机游走的实例

蛋白质网络上检测到了相关的功能模块（蛋白质通路）。Liu[19] 提出了一种本地随机游走算法，该算法以随机游走算法为基础，实现了在规模的复杂网络中的关联关系的预测，以此来实现生物通路的扩展。该方法具有以较低的复杂度得到高精度的预测结果和扩展结果。最近 5 年随机游走算法在通路网络分析和通路网络扩展等领域也取得了很多进展如[20–24]。

国内学者也对生物通路网络的扩展方法进行了深入的研究。王夏[25] 等利用马尔科夫聚类的方法对蛋白质网络进行了综合分析并借助模块分析的方法预测了蛋白质网络中的相关功能模块，作者整合了模块之间的作用关系、GO 数据库注释信息、KEGG[2] 数据库中的代谢通路数据，提出了一种既能扩展通路网络，又能进行致病性和细胞进程研究的方法。

李寅珠[26] 等提出了利用蛋白质相互作用信息来扩展生物通路网络的方法。作者在蛋白相互作用关系构建的网络上，考虑到蛋白质网络中的一阶、二阶特性，使用聚类分析算法进行了蛋白质网络的功能划分，使得同一个生物通路网络中的蛋白均出现在同一个蛋白质功能模块，以此来发现与通路网络相关的新的蛋白。

郑伟[27] 等人提出了一种多标签游走算法，即基于随机游走算法的多标签分类算法：首先将含有多标签的复杂网络映射成为多标签随机游走图，然后每当一个未分类（即不具有分类标签）的数据被输入时便建立一个对应的多标签随机游走图序列；最后，再对得到的图序列中每个图建立其相应随机游走模型，得到遍历每个顶点的概率分布，并将其转换为每个标签对应的概率分布，有效地解决了多标签分类的问题。该方法可以通过分类问题解决通路网络扩展问题。

谢[28] 等人提出了一种叫做 Bi-Random Walk 的方法，该方法在疾病网络上实现了疾病未知链接的预测，该方法可借鉴到生物通路网络的扩展过程中。张巧生[29] 提出了一种基于受限随机游走算法的生物通络扩展方法，该方法避免了已有的通路分析方法的局限性，实验结果表明该方法具有较强的可靠性和预测精度。

1.3 生物通路网络的可视化技术国内外研究现状

随着对生物信息学日益深入的研究，研究者对通路可视化的需求日益增长。传统的生物通路网络图一般是由生物学专家绘制，这些图是静态不可以编辑的。绘制图的过程耗时耗力，当发现一个通路中有新的信息时，更新生物通路十分耗时。针对这些问题大量的可视化工具被开发出来，以 IPA 为代表的通路分析和可视化软件进入市场，大大节省了研究者的时间和精力。目前主流的通路可视化平台如

表1-2所示

表 1-2 当前主流的通路可视化工具

名称	网址
Ingenuity Pathway Analysis（IPA）	www.ingenuity.com
GeneGo/MetaCore	www.genego.com
Pathway Studio	www.ariadnegenomics.com
GenMAPP	www.genmapp.com
WikiPathways	www. wikipathways.org
Pathway Painter	www.pathway.painter.gsa-online.de/)
cPath	www.cbio.mskcc.org/cpath
GeneGo/MetaCore	www.genego.com
Pathway Studio	www.ariadnegenomics.com
GenMAPP	www.genmapp.com
BioCyc	www.biocyc.org
Pubgene	www.pubgene.org
PANTHER	www.pantherdb.org
WebGestalt	www.genmapp.com

当前比较主流的生物通路展示方式多基于 JavaScript 可视化技术，随着互联网技术的日益发展，传统的桌面端展示方式不适合人们对信息和数据快速获取和分享的需求，而 JavaScript 为代表的网页端开发语言可以实现可视化系统的线上部署访问。用户无下载软件带来时间成本，同时也省去了部分软件在不同的操作系统，不同的架构下部署使用的繁琐步骤，因此基于 JavaScript 的可视化技术越来越受到开发者和用户的欢迎，常用可视化库有 D3.js[30], Cytoscape.js[31] 等。

Cytoscape[31] 是一款受到用户欢迎的通路网络可视化软件，该软件提供了强大而丰富网络可视化和分析功能，并且实现了跨平台。该软件的研发团队为适应广大的用户的需要开发了 Cytoscape.js。该库包含了网络布局调整，网络交互、网络下载、数据下载等众多功能，用户基于此库结合自己的需要开发相关的控件、插件、布局配置等，本文第四章所开发的可视化系统也基于该库。

D3.js[30] 是一款基于数据驱动的前端 JavaScript 库，该软件库提供了标准的接口封装，用户可以根据自己的需求定制前端控件, 满足了用户的个性化需求。相对于 cytoscape 该软件库更加灵活，但使用该库进行开发工作量比较大，对于系统中具体的实现细节，需要开发者自己去处理，因此对于不熟悉前端技术的开发人员该技术具有较高的门槛。

JavaScript 技术为通路可视化提供了极大的便利，基于该技术相关数据格式协

议也被提出，极大的提高了开发效率，方便开发者进行可视化系统的搭建。SBGN[32]（系统生物学图形表示法）提供了生物化学和细胞过程可视化表征的一个标准。该标准为生物通路数据提供了同一数据格式，通路数据只需按照这个标准进行存储，在多个平台和系统下都能进行美观的展示，免去了不同数据展示库在数据格式变化情况下引起的问题，同时基于此标准开发出来的工具可以方便更多用户和研究者使用。基于该协议的可视化工具如表1-3所示。

表 1-3 基于 SBGN 标准通路网络可视化工具

软件名称	网址
Arcadia	http://arcadiapathways.sourceforge.net/
Beacon Pathway Editor	https://bioinformatics.cs.vt.edu/beacon/
BIOCHAM	http://contraintes.inria.fr/biocham/
Biographer	http://biographer.biologie.hu-berlin.de/
BioUML	http://www.biouml.org/
CellDesigner	http://www.celldesigner.org/
COPASI	http://copasi.org/
CySBGN	https://www.ebi.ac.uk/saezrodriguez/cno/cysbgn/
Dunnart	http://users.monash.edu/ mwybrow/dunnart/
EscherConverter	https://escher.readthedocs.io/en/latest/escherconverter.html
iPathways	http://www.ipathways.org/
JWS Online	https://jjj.bio.vu.nl/
Mimoza	http://mimoza.bordeaux.inria.fr/
Newt Editor	http://newteditor.org/
PathVisio	http://www.pathvisio.org/plugin/sbgn-plugin/
PathwayLab	http://www.innetics.com/
SBGN-ED	https://immersive-analytics.infotech.monash.edu/vanted/addons/sbgn-ed
SBML Layout Viewer	http://sysbioapps.dyndns.org/Layout/
SBMM assistant	http://www.sbmm.uma.es/SPA/
yEd Graph Editor	https://www.yworks.com/products/yed

国内在生物通路网络的可视化方面也有诸多进展。竺涌楠[33] 等人设计并实现了一套基于 html5 的通路展示系统；胡言石[34] 等人实现了一种与帕金森相关的生化通路和蛋白质互作网络的可视化系统；黄益灵[35] 等人实现了一个名为 PBSK 的浏览器，该浏览器可以实现四种 XML 格式的生物通路数据的展示。

1.4 主要研究内容

本课题主要研究的内容是生物通路网络的扩展算法研究和生物通路网络可视化平台的设计与实现。本课题兼顾到在算法方面的创新性和在平台实现的实用性。

生物通路是细胞中分子间的一系列活动，导致细胞内某种产物或变化。一些通路网络会引起新的分子的组装比如脂肪和蛋白质的生成。生物通络可以控制基因的打开，或者刺激细胞的移动。由于复杂疾病往往和生物通路之间具有密切的关系，与生物通路相关联的多种的基因、蛋白等对于疾病的发病机制具有重要的影响。随着高通量技术的发展，基因、蛋白、代谢等组学数据日益积累，结合这些丰富的生物数据进行生物通路的扩展是一项重要研究手段，对于发掘生物通路潜在的功能，疾病发病机制研究、临床治疗水平的改善、药物研究等领域具有重要的作用。

目前，有关通路网络的扩展算法主要集中在生物通路网络中链接的预测和生物通路网络的聚类分析，模块发现等方面。这些方法没有很好的利用生物通路网络的拓扑结构关系及网络的自身特点，部分算法时间复杂度过大，计算时需要的软硬件资源过多。因此，提高算法的性能，改善生物通路网络的扩展效果迫在眉睫。就通路网络可视化技术而言，部分生物通路网路展示软件属于商用软件，它们的授权费用高昂，部分开源的软件项目，功能又过于零散，因此急需一款较为综合的通路网络可视化和分析软件。因此，本研究从生物网络的特点出发，旨在提出一种高效的快速的生物网络扩展算法，同时将开发一个生物通路网络的可视化展示系统与生物通路网络扩展算法相互结合，便于用户的使用，将算法创新与工程实践相融合。本文各章节的内容安排如下：

第二章对生物通路网络进行了分析。本章旨在分析生物通路网络的拓扑结构，分析重要网络参数，为第三章算法设计做铺垫，同时为第四章系统中的网络分析部分做准备。

第三章我们设计与实现融合生物通路网络特点的扩展算法，在算法的时间性能、扩展质量等方面与已有算法进行对比。我们提出的算法在时间性能和扩展效果方面均有较好的表现。

第四章我们开发了生物通路网络可视化系统。详细的介绍可视化系统的架构、设计理念、开发技术等。

第 2 章 生物通路的构建和分析方法研究

2.1 引言

随着生物通路数据的积累和相关数据库的日益完备，生物通路分析已成为研究的重点。传统的生物通路分析技术没有考虑到通路中基因之间的相互作用对整个通路的影响，因此其分析效果和分析能力有限。随着对复杂疾病的研究日益深入，研究者发现复杂疾病往往是和多种基因相关的，因此使用基于网络的方法对复杂疾病进行研究成为了当前通路研究的主流。根据美国国家图书馆的统计①，研究生物网络的文献数目呈现出爆发式的增长趋势，对生物通络网络研究文献也在逐年上升。

生物通路网络是复杂网络中的一种，复杂网络的分析的方法可以迁移到对于生物通路网络上。生物通路网络中的作用关系是动态变化的，通路网络节点之间的作用会随着时间和外部条件的不同而变化，因此网络具有一种动态的特征，这种特点和复杂网络的特征是相符合的，因此复杂网络的分析方法在生物通路网络同样适用。生物通路网络的拓扑属性、网络特性、重要网络参数等可以作为通路网络进行扩展的依据。

本章中我们讨论了生物通路网络的构建方法，基于建立的生物通路网络进行了网络拓扑结构、网络参数、中心性等分析，进而为生物通路网络扩展算法的研究奠定基础。

2.2 数据的选取与分析

生物通路网络的分析方法借鉴了一般网络的分析和扩展方法，使用已有的网络结构建立生物通路网络，并基于网络分析结果进行通路的扩展。因此，选择合适的通路数据库和网络结构数据库是十分重要的，在本文中，我们使用包含大量可靠的 PPI 关系的生物网络 HumanNet[10] 作为基础网络，同时选取 KEGG[2] 数据库作为通路数据的来源, 使用 BRCA 数据库作为验证数据集，以下介绍这些数据的具体情况。

KEGG[2]Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes）是一套基于日本于 1995 年制定的人类基因组计划的数据库。该数据库包含基因组、酶促通路以及生物化学

① https://www.nlm.nih.gov/

反应等数据。该通路数据库记录了细胞之中的分子相互作用信息以及具体生物过程所特有的变化形式。KEGG[2] 提供了一个分类体系，在同一条通路上的有相似的或者相同的功能蛋白质会被归为一组，在本文中 KEGG 中数据会作为通路扩展的种子节点。

HumanNet[10] 是韩国延世大学和奥斯汀德克萨斯大学的联合研究成果。HumanNet[10] 整合了 21 种不同物种的组学数据，根据这些生物数据与已知的人类基因之间的功能作用强弱，这些数据被赋予不同的权重，并通过改进的贝叶斯方法构建了网络结构，形成了一个概率功能网络。HumanNet 囊括了 18 714 个编码基因，25 421 对基因间的相互作用，在 HumanNet 中每个节点代表一个编码基因，每一条边代表两基因间的相互作用并被赋予了权重，该权重是一个相关的对数似然得分，表征两基因间相互作用的概率。HumanNet 为基因的优先选择提供了一个通用的方法，对于一个给定的基因，HumanNet 会提供一个该基因与其他基因关联的次序，便于挖掘疾病在基因层面的关联关系。HumanNet 也为研究者提供了用户接口①以方便研究人员进行相关的研究工作。由于该网络融合了多种类型的信息，并且具有较强的通用性，在这篇文章中我们采用 HumanNet 作为基础网络构建我们的功能网络。

BRCA 数据集来自癌症基因组网站 TCGA（The Cancer Genome Atlas)②。该数据由于数据质量较好，被广泛的应用于癌症通路的识别，药物靶点发现，药物重定位的研究。

2.3 生物通路网络的构建方法研究

我们选择 HumanNet 作为基础网络。HumanNet 是一个综合了人类基因的网络，我们在 HumanNet 上获取基因对之间的相互作用的强度，在 HumanNet 中基因间的作用强度用一个对数似然分值 S 表示，S 的值是一个大于 1 的实数，为了避免由量度引入的误差，我们采用离差标准化将基因间的强度进行归一化由式2-1给出

$$SN = \frac{S(g_i, g_j) - S_{min}}{S_{max} - S_{min}} \tag{2-1}$$

① http://www.functionalnet.org/humannet

② http://cancergenome.nih.gov/

式中 SN———标准化后对数相似分数值；

S_{max} ———HumanNet 中最大的对数似然分值；

S_{min} ———HumanNet 中最小的对数似然分值；

g_i, g_j———HumanNet 中的基因；

$S(g_i, g_j)$———标准化之前对数似然分数值；

通路网络是一个带权图 G(V, E)，其中集合 V 是由基因组成的集合。E 是边集，E 中的每一个元素 $e_{ij} = (v_i, v_j)$ 代表基因之间的相互作用。如果与 v_i 和 v_j 对应的基因 g_i 和 g_i 对应的边 $< g_i, g_j >$ 存在于 HumanNet 中那么就把边 $< v_i, v_j >$ 加入集合 E 中 (如图2-1所示)，w_{ij} 是集合 W 中的一个元素，它代表 v_i 和 v_j 作用的强弱，被量化如下：

$$w_{ij}(v_i,\ v_j) = SN(g_i, g_j) \tag{2-2}$$

式中 g_i, g_j———HumanNet 中的基因；

$SN(g_i, g_j)$———HumanNet 中标准化后对数相似分数值；

至此，通路网络被建立起来。

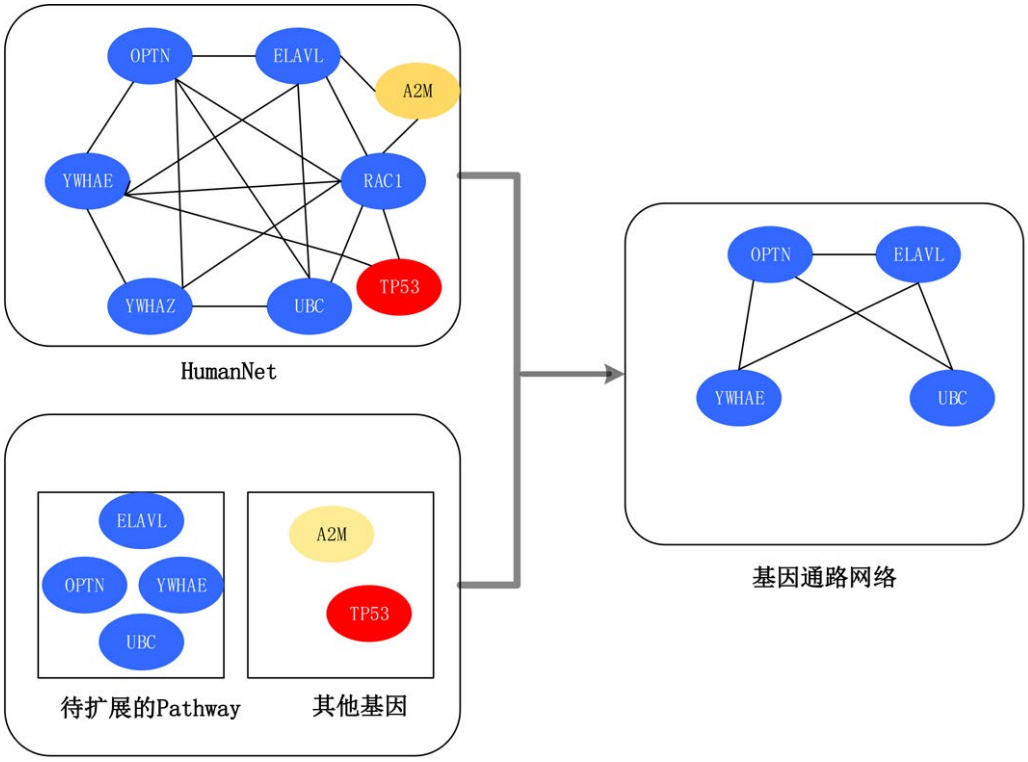


图 2-1 通路网络的建立过程

2.4 通路网络的分析方法

由于本文第三章将探究通路网络的扩展算法，因此对通路网络的分析是进行算法设计的基础。作为复杂网络的一种，生物通路网络具有复杂网络的共性，同时也有其自身独有的特点。由于复杂网络的理论已经在社交网络分析，蛋白质功能预测、个性广告推荐等领域取得了较好效果，因此这些成熟的复杂网络分析方法也将帮助我们了解生物通路网络的特点，为实现该网络的扩展，生物通路网络的部分特点也将作为网络扩展的依据。

复杂网络的分析主要集中在其拓扑结构、网络参数、中心性等方面。网络的拓扑结构可以反映网络整体的特征，一些基于网络整体信息的方法如基于信息传播的方法[15] 都是基于网络的拓扑结构和性质；网络的参数分析可以反应在度分布、连通域分布、共享邻居分布、最短路径分布等方面，这些网络参数既有基于局部的特点、也有基于全局的特点的。中心性则集中在对网络中节点重要性的衡量上，传统的网络扩展方法大部分基于公共邻居、基于度[36] 等信息，反应节点在网络中的重要性质时信息过于单一，因此对于中心性的分析将帮助研究者更好的衡量和评价节点的重要性。

在本节中我们将介绍通路网络的节点度分布、平均聚类系数分布、拓扑系数、最短路径分布、共享邻居节点分布、邻域连通性分布、介数中心性、紧密中心性等属性。同时结合具体的生物通路网络实例进行简要的分析。

2.4.1 度分布

图结构中与某节点相连接的边的数目为该节点的度，而图中各个的节点度的散布情况就为度分布。度分布是节点度信息在网络中的一个总体描述。一个无向图 $G = G(V, E)$ 中节点 v_{i_0} 的度是指与节点 v_{i_0} 相连的所有节点的数目, 节点 v 的度记为 d(v)。一个图中度的总和与图中边的数目 E 之间存在如式2-3所述的关系。

$$\sum_{v \in V} d(v) = 2|E| \tag{2-3}$$

度分布则是对每个非负整数 m, 度为 m 的顶点在所有的顶点的比例，可以形式化如下：

$$\forall m \in \mathbb{N},\ P : m \mapsto P(m) = \frac{\mathrm{Card}\{v_i \mid d(v_i) = m\}}{n}, \tag{2-4}$$

其中: Card 为计数函数。其中一个约束条件为 $\sum_{m\in\mathbb{N}} P(m) = 1$

2.4.2 平均聚类系数分布

平均聚类系数表示一个图形节点聚集程度的系数。是一个用来衡量网络节点聚类的情况的参数。节点 v_2 的聚集系数定义如下

$$CC_{v_2} = \frac{2n}{k(k-1)} \tag{2-5}$$

式中 $\boldsymbol{k}$———表示节点 v_2 的所有相邻的节点的个数，即节点 v_2 的邻居；

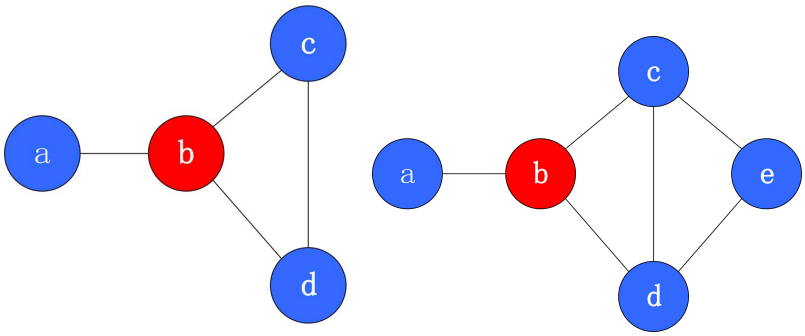
$\boldsymbol{n}$———表示节点 v_2 的所有相邻节点之间相互连接的边的个数；

$\boldsymbol{CC_{v_2}}$———节点 v_2 的平均聚类系数值

聚集系数表示一个图中节点的聚集程度，在实际的网络中，相对高密度的连接点关系具有某种组织结构属性，聚集系数高的连接之间存在关联性的概率大于两点随机建立的连接的概率。整个网络的聚集系数是网络中所有的节点的聚集系数的平均值。图2-2给出了一个实例图中节点 b 的聚集系数计算实例。与 b 相邻的节点个数是 3 个因此 k 的取值是 3; 在与 b 相连的节点中其中相邻的有 c 和 d, 因此 n 的取值是 1 由计算公式可得 $CC_b = 1/3$。

2.4.3 最短路径分布

由于生物通路网络被看做图模型来进行研究，因此图上的最短路径求解算法都适用于生物通路网络，常用的最短路径求解算法有 Dijkstra[37] 算法，Bellman-Ford[38] 算法，Floyd[39] 算法等。最短路径分布就是按照给定的算法计算图中两两之间的最短距离，统计最短路径的分布情况，最短路径分布反映出网络宏观上结



a) 聚集系数计算的示例　　b) 拓扑系数计算的示例

图 2-2 计算示例图

构特点如小世界性等特点[40]。

2.4.4 邻域连通性分布

某一个节点的连通性指的是它的邻居节点的个数，某一个节点的邻域连通性指的是该节点对应所有邻居节点的连通性数值的平均值。这里邻域连通性分布指的是对含 k 个邻居节点的目标节点的邻域连通性值的分布（k=0,1,2……）。如果邻域连通性分布是 k 的递减函数，那么网络高连通的节点更趋于边缘化。若为递增函数，则这些高连通的节点更趋于网络中心。

2.4.5 介数中心性

介数包括节点介数和边介数两个概念。节点介数是指网络中通过该节点所有最短路径的数量与所有路径的数量之间的比例。边介数表示通过该边的所有最短路径的数量和所有路径之间的比值。介数的现实意义是反映了节点（边）在网络中的重要程度和其在整个网络中的控制能力。节点介数中心性定义如下

$$C_b(b) = \sum_{s \neq b \neq t} \sigma_{st}(b) / \sigma_{st} \tag{2-6}$$

式中 $\boldsymbol{s, t, b}$———网络中的节点；

$\boldsymbol{\sigma_{st}}$———表示 s 到 t 的最短路径条数；

$\boldsymbol{\sigma_{st}(n)}$———表示通过 n 的 s 到 t 最短路径条数

计算中，通常除以 $\frac{(N-1)(N-2)}{2}$，其中 N 表示节点 n 与其他节点连接的节点总数（包括 n）。在图2-2中 $C_b(b) = \sum_{s \neq b \neq t} \sigma_{st}(b) / \sigma_{st} = 0.583$

节点的介数中心性反映了该节点对网络中其他节点的控制能力，可以有效的衡量该节点在网络中的核心重要程度。

2.4.6 拓扑中心性（拓扑系数）

拓扑系数反映网络中的节点具有共享邻居的趋势。数学形式定义如下

$$T_n = \frac{avg(J(n,m))}{k_n} \tag{2-7}$$

式中 $\boldsymbol{k_n}$———表示节点 n 的所有相邻的节点的个数，即节点 n 的邻居；

$\boldsymbol{J(n,m)}$———表示节点 n 和 m 之间共享的邻居的个数；

若 n 没有邻居节点，那么 n 的拓扑系数为 0。拓扑系数反映了一个节点和其他节点之间共享邻居的一种趋势。以图2-2为例计算节点 b 的拓扑系数：由于图中 J（b，c）= J（b，d）= J（b，e）= 2 故 $T_b = \frac{2}{3}$。

2.4.7 紧密中心性

紧密中心性是衡量信息从给定节点到网络中其他可到达节点的传播速度的一个度量标准，更直观地讲，它反映某节点到达其他节点的难易程度。节点 n 的紧密中心性被定义为该节点到其他所有节点的最短路径长度平均值的倒数。定义孤立节点的紧密中心性值为 0。

$$Cc(b) = \frac{1}{avg(L(b, m))} \tag{2-8}$$

式中 $\boldsymbol{L(b,m)}$———表示 b、m 节点对之间的最短路径长度；

以图2-2为例，计算图中的 b 的紧密中心性的过程为 $Cc(b) = 1/((L(b,a) + L(b,c) + L(b,d) + L(b,e))/4) = 4/(1 + 1 + 1 + 2) = 4/5 = 0.8$

2.5 生物通路网络分析结果

在本节中，我们筛选了 290 个 KEGG[2] 数据库中和人类相关的生物通路，使用2.3节的网络构建方法创建了 290 个生物网络，以这些网络为基础，我们使用上一节的网络分析方法，对这些网络进行了详细的分析，结果如下：

2.5.1 度分析结果

图2-3是 290 个与人类相关的通路网络的度的平均值统计，从图中可以看出，大部分网络的度的平均值集中在 10 以下，因此网络呈现出一定的稀疏性，也就说明大多数的通路网络中众多节点只和很少节点连接，而有极少的节点与非常多的节点连接。间接可以反映出网络中部分节点起到“关键”的作用。在后期扩展算法设计中这些在网络中具有“关键”作用的节点应该成为通路网络被扩展的对象。同时由同种橙色的虚线可以看出，随着度的增加，通路网络的数量越来越少，并且这种减少的趋势是符合幂率分布的特点，这种特点显示出网络存在无尺度的特性，

2.5.2 最短路径分析结果

图2-4是 290 个与人类相关的通路网络的最短路径平均值统计, 从图中可以看出绝大数的网络 (约占 80% 的生物通路网络) 的最短路径的平均值是 2-3，说明这些生物通路网络具有小世界网络[41] 的特点。在这种图中大部分的结点不与彼此邻接，但大部分结点可以从任一其他点经少数几步就可到达，平均最短路径长度可以反映这个网络的全局特征，也间接说明在通路网络中扩展其邻居、二度邻居节点的可能性要比扩展其他节点的可能性更大。

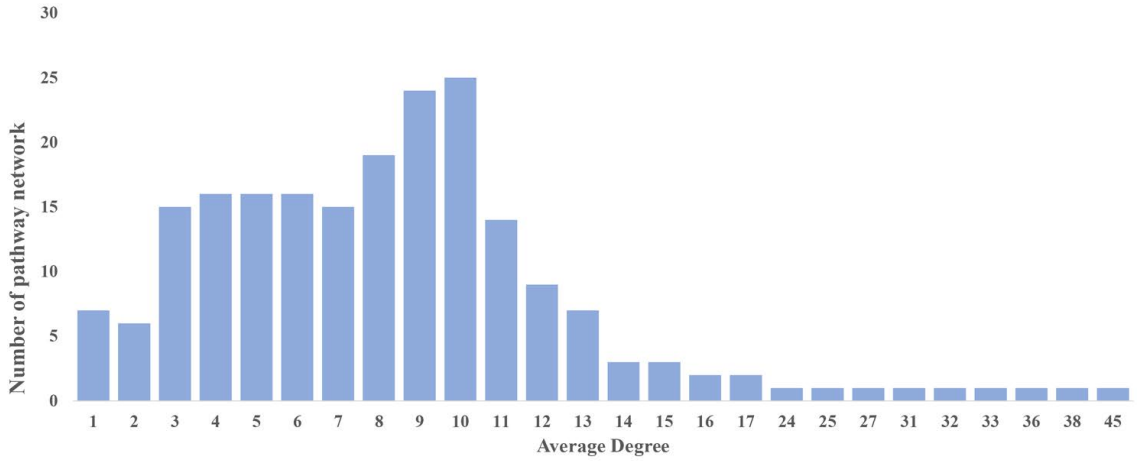


图 2-3 生物通路网络度的平均值统计

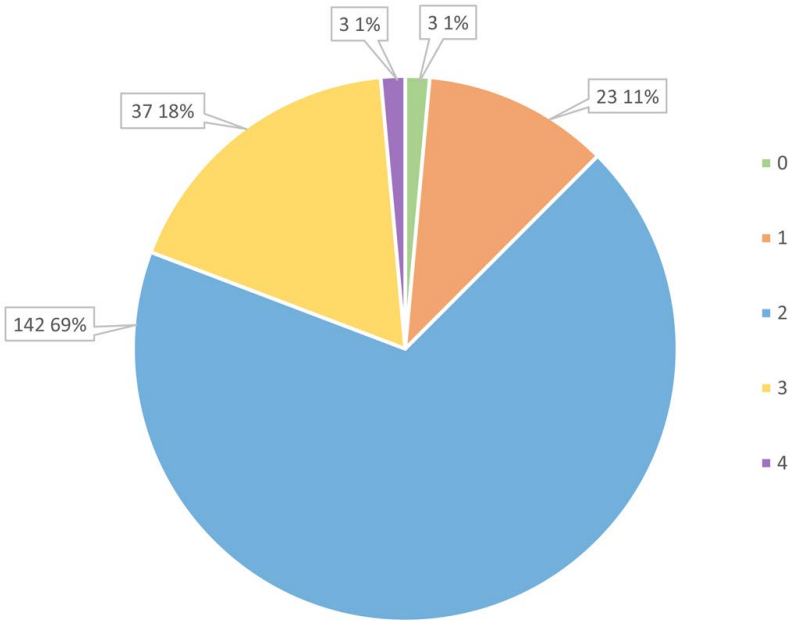


图 2-4 生物通路最短路径的平均值统计

2.5.3 平均聚集系数分析结果

由上一节的分析结果可知生物通路网络具有小世界网络的特点，反映小世界网络特点的主要参数除了平均最短路径长度，还有聚集系数。由上一节我们可知小世界网络里大部分结点可以从任一其他点经少数几步就可到达，这个参数反映了节点邻居的邻居和该节点的相关程度，因此在通路网络扩展过程中聚集系数十分重要。统计结果如图2-5显示，290 张通路网络的平均聚集系数符合正态分布，大部分的通路网络平均系数在 0.5 左右，因此我们可以通过设置聚集系数的阈值大小来控制通路网络的扩展规模。

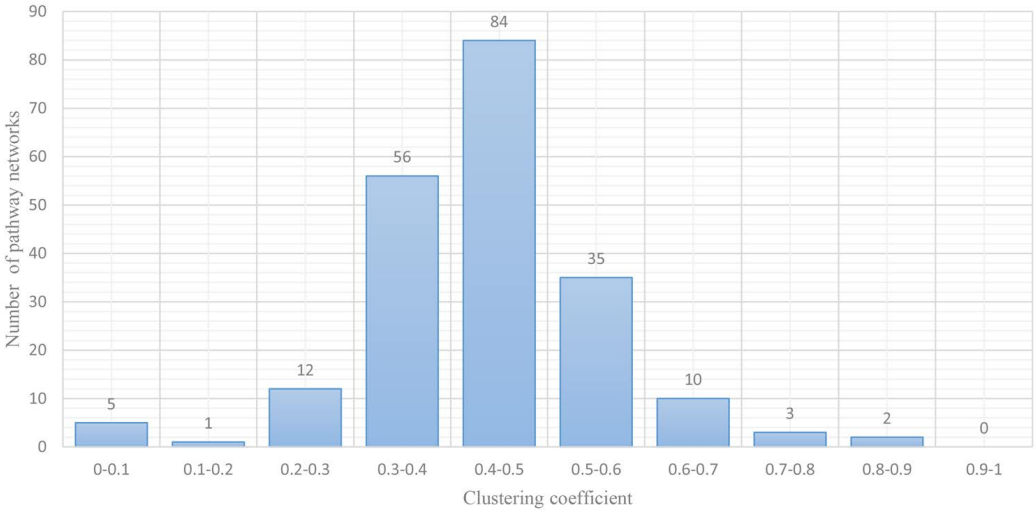


图 2-5 平均聚集系数分析结果

2.5.4 中心性

图2-6是 290 个与人类相关的通路网络的中心性分析的结果，我们分析了介数中心性 (Betweeness Centrality 记为 BC)、紧密中心性（Closeness Centrality 记为 CC）、拓扑中心性（Topological Centrality 记为 TC）。介数中心性强调的是节点的控制能力，紧密中心性强调节点在网络中的重要性、拓扑中心性刻画了网络拓扑结构上的重要性。

从图2-6可以看出，大部分生物通路网络的介数中心性都比较小，并且这些通路网络的介数中心性分布集中且值都比较小，说明大部分网络中节点对其他的节点控制能力都比较弱，符合上文中所提到的这些网络具有小世界属性和无尺度网络的属性。介数中心性的统计结果显示有很多异常点，说明有部分网络中节点控制能力十分强，说明这些网络在其结构上有特异性。在通路网络扩展算法的设计中，需要考虑到大部分网络的共同的特点，其特异性可能造成通路网络扩展结果的随意性，因此在设计生物通路网络扩展算法的设计当中介数中心性不是一个很好的参数来评估网络节点的重要性。

从图2-6可以看出，生物通路网络的紧密中心性分布均匀，绝大数点的紧密中心性都在 0.3 以下，说明大部分的生物通路网络节点不是十分密集，只有少数的节点在网络中能迅速的到达其他节点，在生物通路网络的扩展算法设计过程中需要考虑少数的具有重要性的节点。同时从不多的几个异常值可以发现，有部分网络的节点到达其他节点的能力极强，考虑这部分网络的扩展策略时可能需要考虑到这些网络密集性特点。

从图2-6可以看出，生物通路网络的拓扑中心性分布均匀，拓扑中心性的统计结果中异常值很少，说明大部分的生物通路网络在拓扑结构上是类似的，在设计通路网络的扩展算法时，这些网络类似的拓扑结构特点可以作为生物网络扩展依据。

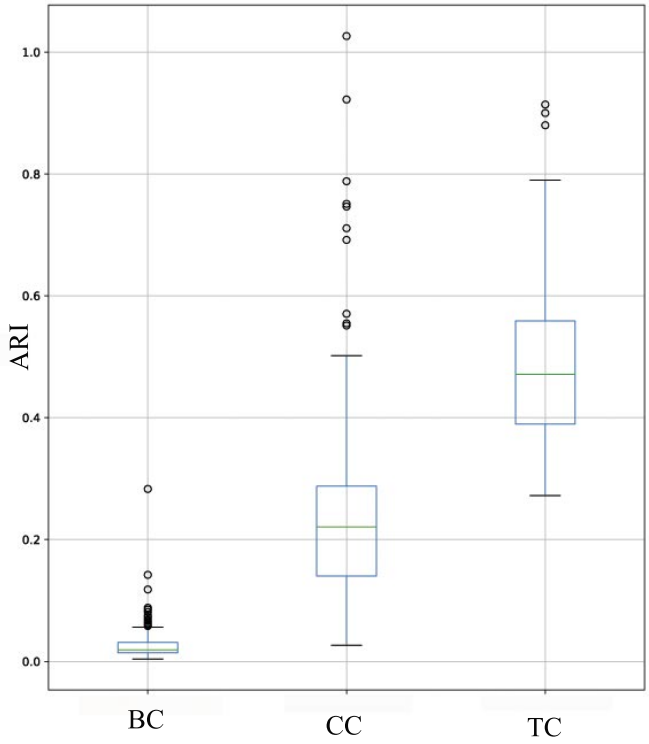


图 2-6 生物通路网络中心性分析结果

2.6 本章小结

在本章中我们介绍了本文中使用的生物通路网络数据，同时提出了生物通路网络的构建方法。我们从 KEGG 数据库中选取 290 个与人类相关的生物通路数据，建立了其生物通路网络。为研究生物通路网络的特点，为一章生物通路网络的扩展算法奠定基础。我们介绍了通路网络的节点度分布、平均聚类系数分布、拓扑系数、最短路径分布、共享邻居节点分布、邻域连通性分布、介数中心性、紧密中心性等分析方法，并在 290 张生物通路网络上使用了这些分析方法，做了简单的统计。

经过我们的分析我们建立的 290 张生物通路网络具有小世界网络的特点即：图中大部分的结点不与彼此邻接，但大部分结点可以从任一其他点经少数几步就

可到达。同时由最短路径分析我们得知大部分生物通络网络最短路径的平均值是2-3，说明在生物通路网络扩展算法的实际中应该着重的考虑节点的邻居、二度邻居的重要性。同时，通路网络的聚集系数分析显示，这些网络中的聚集系数可以作为网络扩展的重要依据。

第 3 章 生物通路网络扩展算法研究

3.1 引言

复杂疾病可能与多种基因、蛋白质和生物通路的影响有关[29]。结合多种高通量数据进行生物通路和复杂疾病之间的关联关系研究已成为研究者首选。生物通路往往和多个基因关联，通路的活动对于复杂疾病具有重要影响。因此，深入的研究生物通路与复杂疾病之间的关联，有助于揭示复杂疾病的发病机制，对于疾病治疗方法研究、针对特定疾病的药物开发、药物重定位等领域具有重大意义。

第一代的生物通路分析技术是以 ORA[9] 方法为代表。该方法的使用特定阈值和标准创建输入列表。对于输入列表的基因和每一条通路进行相关的测试得到最后和输入基因最为显著相关的通路，然而这种方法具有明显的缺陷，由于使用的信息有限，该技术的实验效果不佳。为了改善实验的效果，更为先进的生物通路分析方法被提出，其中以 FCS[10] 为典型的代表。FCS 克服了 ORA 缺点，并实现了在从分子测量角度寻找到生物通路上的显著基因。FCS 用一个统一的分数将各种不同的统计分析方法得到的结果结合了起来。OFA 和 FCS 方法仅仅考虑了生物通路上基因的数量和基因表达信息来确定关键的生物通路。FCS[10] 考虑到了通路间数量和基因表达上的信息，与 ORA 相比其实验有明显的提升，但是由于通络中的基因是相互关联的，这些基因组成的生物通路网络的拓扑结构、作用关系等和复杂疾病具有关联，因此使用基于网络方法的生物通路分析技术成为了当前研究的热点。

生物通路网络扩展算法是重要的生物通路分析方法，生物通路扩展的步骤是：在全局网络上创建生物通路网络并将其作为种子网络，使用特定扩展策略和方法将全局网络中与种子节点紧密相关的节点纳入到给定的生物通路网络中。经过扩展后纳入通路网络的这些节点与某些复杂疾病之间具有紧密关联。

本章中我们将介绍几种具有代表性的生物通路网络扩展算法并结合上一章通路网络分析方法提出了一种基于搜索策略的生物通路网络扩展算法，并且以 HumanNet 为全局网络的进行了通路网络的扩展实验，评估了这些方法的扩展效果和算法运行时间。

3.2 相关研究

3.2.1 基于链接预测的通路网络扩展算法

链接预测是指将生物通路网络作为种子网络，在全局网络中预测与种子网络中节点相关的链接，将这些链接中的节点纳入扩展后的生物通路网络。形式化如下：将生物通路网路看成一个无向图 G(V,E), 在这里 V 代表节点的集合，E 代表链接（边）的集合，图 G 不允许存在环。用 U 表示全集，其中包含 $\frac{|V|*|V-1|}{2}$ 个可能的链接，U 中的一部分链接存在于待扩展的全局网络里。待预测链接集合为 U-E。

链接预测方法最简单的框架是基于相似性的算法，对于 $\forall x, y \in V$ 分配一个分数 S_{xy}。记 $e(x, y)$ 为 E 中的元素，对 $\forall x, y \in V$ 且 $e(x, y) \notin E$ 根据分配的分数从高到低进行排序，通过选择阈值将得分较高的链接纳入到通路网络中。尽管基于相似度的算法比较简单但仍然是当前研究的一个热点。但实际上，节点的相似度的度量仍然是一个挑战。很多情况下，相似性度量是基于已有经验选择的。相似性度量有可能在一些网络中运行良好，在另一些网络可能效果不好[36]。

节点相似性可以通过使用节点的基本属性来定义, 如果它们有许多共同的特点。但是，节点的属性通常是隐藏的，因此我们将重点放在基于网络结构的相似性。结构相似性可以按照多种方式分类：局部相似性和全局相似性，参数相关的相似性和参数无关的相似性，路径依赖和路径无关的相似性。相似指数也可分为结构等价和规则等价。前者包含一个潜在的假设，即链接本身表示两个端点之间的相似性。后者假定如果两个节点的相邻节点相似，则它们是相似的。本节将介绍三种基于公共邻居个数的相似性度量。

对于一个节点 x, 令 $F(x)$ 是 x 的邻居节点的个数，从常识角度讲，对于节点 x 和节点 y 如果二者很相似，那么其公共邻居很多，其最简单的度量是衡量二者的重叠的公共邻居个数，即：

$$S_{xy} = |F(x) \cap F(y)| \tag{3-1}$$

在这里 $|F(x) \cap F(y)|$ 是集合 $F(x) \cap F(y)$ 的基数。我们记 A 为图的邻接矩阵

$$A_{xy} = \begin{cases} 0 & e(x, y) \in E \\ 1 & e(x, y) \notin E \end{cases} \tag{3-2}$$

显然，在式3-1中 $S_{xy} = (A^2)_{xy}$，同时我们注意到 $(A^2)_{xy}$ 是对于图 G 中有连接两个点 x,y 之间长度为 2 的不同的路径个数。通常情况下 S_{xy} 会按照一定的方式做规范化。以下的两个度量是使用不同的规范化方法得到的相似性度量。

Salton 系数，被定义如下：

$$S_{xy} = \frac{F(x) \cap F(y)}{\sqrt{k_x * k_y}} \tag{3-3}$$

在这里 k_x 是节点的度，Salton 指数在其他文献中也被称为余弦相似度。

Jaccard 系数，被定义如下：

$$S_{xy} = \frac{F(x) \cap F(y)}{F(x) \cup F(y)} \tag{3-4}$$

这个系数很早之前被提出，但被广泛的使用。

3.2.2 基于网络传播的通路网络扩展算法

除了基于链接预测的方法，基于网络传播的算法在生物通路网络扩展的方面具有较为广泛的应用。这一类算法的主要思想是为通路网络的节点分配一个初始信息值，然后使用一定的传播策略将这些信息值向全局网络中传播，待传播过程收敛，计算未在通路网络中的节点和通络网络节点的关联程度，将关联程度较高的节点纳入到生物通路网络中，本节我们将介绍一个基于网络传播的算法，并将其应用到生物通路网络的扩展。

Martinez[42] 提出了一种基于异质网络传播的方法（DrugNet），所谓传播是指为在网络的已知信息节点 n 分配一个值 v。当算法开始工作时，这个信息按照一定传播规则到达目标网络，直到所有节点的信息趋于稳定，算法停止。传统的基于传播的方法如[43] 其缺陷在于信息在网络中传播的规则过于单一，因此实验的效果不佳。但 Martinez[42] 考虑到这一点，并加以改进。作者将全局网络分成不同的子网，每个子网代表不同的生物通路网络，作者定义了子网内传播和子网间传播的方法。对于同一个子网（生物通路网络）信息传播按照

$$x_{i+1} = \alpha * M * x_i + (1 - \alpha) * x_0 \tag{3-5}$$

其中 α 是一个与先验信息有关的参数，M 是网路的邻接矩阵，x_i 代表各个节点在第 i 次迭代时的分配到的值。对不同的子网而言，定义了一种网络间传播的方式

$$\psi(v) = \frac{\sum^{x \in neig(v)} \psi(x)}{|neig(v)|} \tag{3-6}$$

其中：$\psi(v)$ 代表下一个子网中节点 v 所分配到的值,$neig(v)$ 是节点 v 的邻居节点的集合。该方法可以将当前子网中的值分配到下一个网络中的节点，下一个子网中信息按照同一子网的传播方式进行传播，直到所有网路中所有的节点的值趋于稳定，以下是该算法工作的示意图如图3-1所示：

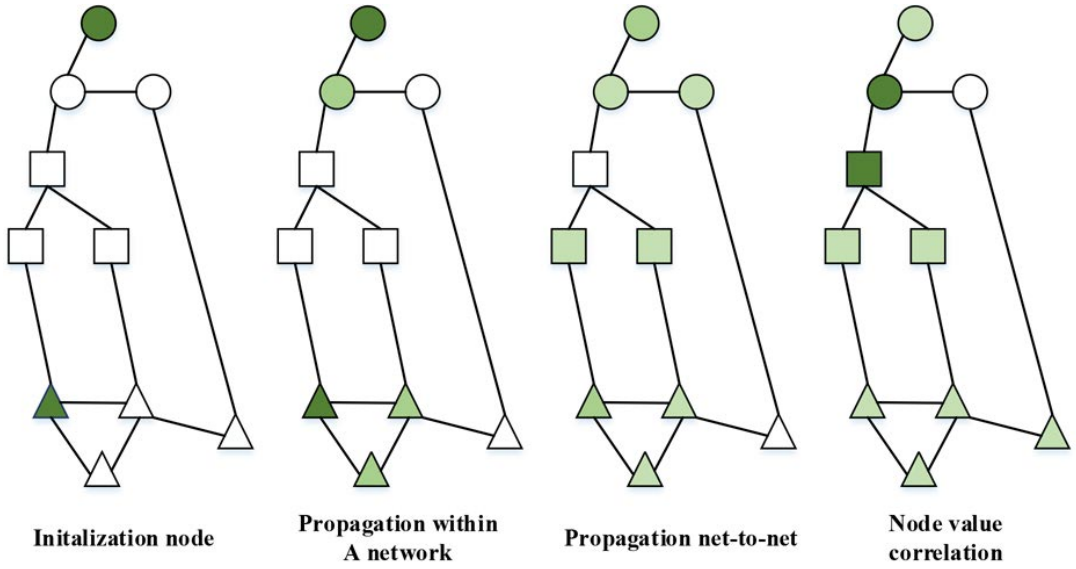


图 3-1 DrugNet 算法的工作流程

图中的三角代表通路子网 1 ，正方形代表通路子网 2，圆形代表通路子网 3，节点颜色深浅代表着节点分配的数值 $\psi(v)$, 值从 0（白）到 1（深绿）。查询集合（通路子网 1）和目标集合（通路子网 3）在初始状况下分数值初值为 1 查询节点的值从查询节点出发在子网中传播，同样的过程也在目标集所在的子网中传播。从查询网络到目标的网络的路径都会被计算出来（图中只有两条），分数值从查询网络沿着这些路径以式3-5和式3-6向目标网络传播。该算法的伪代码描述如下：

算法 3-1 DrugNet 工作流程
Algo. 3-1 Workflow of DrugNet algorithm

Input: G: global graph, Q: query set, D_q: query network, D_t: target network)

Output: Sort list of D_t in descending order L

Propagate values within D_q
P:Compute the list of paths from $D_q$to D_t in G
for each *path pi= pi1, . . . , pij, . . . , pil* in P **do**
    for *each network* p_{ij} *in the path* p_i *from* p_{i1} *to* $p_{i(l1)}$ **do**
        Propagate values from p_{ij} to $p_{i(j+1)}$
        Propagate values within $p_{i(j+1)}$
    end
    Store the values of $D_{i(l1)}$ after propagation through path p_i as $\widehat{x_{i(l-1)}}$
end
for *each entity* $e \in V_t$ *in the target network* D_t **do**
    Set target set $T = e$
    Propagate values within D_t
    Compute correlation coefficient s_e using the stored $\widehat{x_{i(l-1)}}$ for each path p_i
end
Sort all entities e $\in V_t$ by their sevalues in descending order as L

3.2.3 基于随机游走的通路网络扩展算法

基于随机游走方法在通路网络扩展和通路中潜在的关联关系的预测应用方面取得了很好的效果。本节将介绍一种改进的随机游走算法 kwalk[44]（LRW）, 该算法在[29] 中被用于生物通路网络的扩展。

我们在 1.2.1 中介绍了随机游走的基本概念，在本节中我们将介绍一种有限随机游走，其概念可形式化如下：

令 $G(V, E)$ 是一个 n 个节点,m 条边组成的图，其中 $V = \{v_i | i = 1...n\}$ 是顶点的结合， $E = \{e_i | i = 1...m\}$ 是边的集合。令 $A \in R^{n \times n}$ 是图 G 的邻接矩阵, A_{ij} 是邻接矩阵的元素。令 $D \in R^{n \times n}$ 是图 G 的度矩阵, 对角线上的元素是节点的度。定义状态转移矩阵为 P。

对于随机游走过程而言

$$P = AD^{-1} \tag{3-7}$$

为了提高算法的稳定性和健壮性，在有限 K 步内的随机游走过程状态矩阵定义为

$$P = (I + A^{-1})(1 + D^{-1}) \tag{3-8}$$

它考虑到了图中节点有环的情况，但其代价是将所有节点的度都增加了 1。

我们定义 $x_i^{(t)}$ 为 t 时刻，游走者待在节点 i 的概率，i=0,,,n. x_i^0 为游走者在节点 i 的概率。在游走过程中使用下式计算 t+1 时刻的概率

$$x^{(t+1)} = Px^{(t)} \tag{3-9}$$

正常的随机游走，从节点 x 出发会向整个图游走，但是这种情况耗费了大量的时间并且增加计算量，为了限制游走的范围，获取图的局部结构信息通常使用

$$x^{(t+1)} = \alpha x^{(0)} + (1 - \alpha)Px^{(t)} \tag{3-10}$$

其中 α 是控制游走范围的参数，使用式3-10的原因通常基于一个假设: 游走在游走过程中通常会有较大的概率回到种子节点。

有限随机游走算法在 MCL 算法的启发下引入了在每一步转换的膨胀和归一化操作。膨胀操作通常是使用一个超线性函数实现如幂函数：

$$f(x) = \left[x_1^r, x_2^r, x_3^r, ...x_n^r\right]^T \tag{3-11}$$

因为达到每个点的概率必须在区间 [0, 1], 在经过膨胀操作之后概率数值会超出这个区间，因此需要对膨胀后的结果做标准化，标准化方法的向量形式可以表述如下

$$g(x) = \frac{x}{x^T \cdot 1} \tag{3-12}$$

其中 $1 = [1, 1....1]^T$。膨胀操作和标准化增加了向量中较大的值，抑制了较小的值。由于我们通过非线性膨胀操作和抑制操作将游走限制在种子节点的领域内，因此我们将上述过程称为有限随机游走 (LRW) 过程, 算法的伪代码描述如下：

算法 3-2 有限随机游走算法 LRW
Algo. 3-2 Workflow of limited random walk algorithm

Input: A: adjacency matrix of global net $G'(V', E')$, Q: seed vertex set，r: parameter in equation 3-11, T_{max}: maximum number of iterations, ϵ: a small value for the termination condition

Output: $x^{(t,i)}$: node vector after limited random walk

for $i \in Q$ **do**
  initialize $x^{(0,i)}$ such as $x_k^{(0,i)}$
  for $t=1$ *to* T_{max} **do**
    $x^{(t,i)} = Px^{(t-1,i)}$
    if $x_k^{(t,i)} < \epsilon$, let$x_k^{(t,i)} = 0$
    $x_k^{(t,i)} = f(x_k^{(t,i)} = (x_k^{(t,i)})^r$
    $x_k^{(t,i)} = g(x_k^{(t,i)})$
    if $x_k^{(t,i)} - x_k^{(t,i-1)} < \epsilon$ break
  end
end
return $x^{(t,*)}$

3.3 基于搜索策略的生物通路网络扩展算法

基于搜索策略的生物网络扩展算法（DFE）主要的观点是将生物通路网络作为种子网网络映射到全局网络中，从种子网络的节点出发进行基于某种策略的搜索，将全局网络上搜索的节点作为扩展后的节点加入到生物通路网络中。

在搜索过程中，选取那些节点纳入扩展后的生物通路网络中，需要考虑到扩展的条件，如果选择的扩展的条件不当，会造成纳入生物通路网络中的节点过多，而部分纳入的节点是与原来通路网络关联并不强。而扩展生物通路网络需要考虑到网络的拓扑结构特点，因此需要考虑生物通路网络的特征。

结合第二章对于 290 张生物通路网络分析结果可知，这 290 张生物通路具有小世界网络的特点，小世界网络里大部分结点可以从任一其他点经少数几步就可到达，聚集系数能反映节点邻居的邻居和该节点的相关程度，因此可以选择聚集系数作为扩展的条件, 记节点 x 的聚集系数为 CC(x)。

同时生物通路网络还需要考虑在生物层面的作用强度，因此生物层面节点作

用强度也需要作为扩展的条件，在第二章网络网络创建部分我们使用的权重就是通路网络中节点在生物层面的强度信息。

算法的过程可以形式化如下：令 G(V,E) 是一个 n 个节点,m 条边组成的图，其中 $V = \{v_i | i = 1...n\}$ 是顶点的结合， $E = \{e_i | i = 1...m\}$ 是边的集合, w_{ij} 是节点 i 与节点 j 之间的权重。$L = \{l_{ij} | i = 1...n, j = 1...n\}$, 其中 l_{ij} 是节点 i 和节点 j 之前的路径, l_{ij} 实际上是节点 i 和节点 j 的边的集合，即 $l_{ij} = \{e_{ip}, e_{pq}, e_{ql}...e_{kj}, p, q, l, k \in Z^+ p, q, l, k < n\}$。$N_{l_{ij}} = \{v_i, v_p, v_q, v_l..., v_k, ...v_j\}$, 是路径 l_{ij} 上所有的节点。记 $G'(V', E')$ 为全局网络，如第二章所述我们使用 HumanNet 作为全局网络。

选 $\forall x \in V$ 开始深度优先搜索，当搜索到节点 y 时，基于聚集系数衡量 x 与 y 之间的关联程度可计算为

$$S_{xy} = \prod_{v \in N_{l_{xy}}} CC(v) \tag{3-13}$$

选 $\forall x \in V$ 开始深度优先搜索，当搜索到节点 y 时，基于生物层面衡量 x 与 y 之间的关联程度可计算为

$$S'_{xy} = \prod_{e \in l_{xy}} w(e) \tag{3-14}$$

其中 w(e) 是边 e 在全局网络上的权值。

选 $\forall x \in V$ 开始深度优先搜索，当搜索到节点 y 时，需要判断搜索到的节点 y 是否被纳入扩展后的网络，需要判定函数进行判定，当 S_{xy} 或 S_{xy} 大于给定阈值 θ 时，判定函数输出为 1，节点 y 被纳入生物通路网络; 当 S_{xy} 或 S_{xy} 小于给定阈值 θ 时，判定函数输出为 0，节点 y 不被纳入生物通路网络，对其后续节点的搜索这时也将停止，数学表述如下式：

$$f(x) = \begin{cases} 0 & S_{xy} < \theta \; and \; S'_{xy} < \theta \\ 1 & otherwise \end{cases} \tag{3-15}$$

如图3-2所示，图中节点的数字代表其该节点的聚集系数，图中红色节点时当前访问的节点，图中蓝色的节点是生物通路网络中的节点（种子网络节点）。我们选择 A 节点做作为搜索的源点对全局网络 G' 进行深度优先搜索，选取的阈值 $\theta = 0.8$,。当访问到的节点 $v \in E$ 时，也就是 v 是种子网络的节点时，搜索过程继续; 当访问的节点不是种子网络的节点时如 D、E、F、G、H 时，分别计算法其聚集系数关联 S_{xy}、生物层面的关联 S'_{xy}, 使用判别函数进行计算，若判别函数输出为

1 时将节点纳入生物通路网络如节点 G。将 V 中所有的节点作为搜索源点，重复如上的操作，最终即可获得扩展后生物通路网络，算法的伪代码如下：

算法 3-3 基于深度优先搜索的通路网络扩展算法
Algo. 3-3 Depth-first based pathway network expansion algorithm

Input: $G'(V', E')$: global network, V: vertex set of pathway network, θ:cutoff of expansion nodes

Output: M: expansion node set

```
for each x in V do
    Let S be a stack
    S.push(x)
    while S is not empty do
        v = S.pop()
        if v is not labeled as discovered then
            Label v as discovered
            for all edges from v to w in G.adjacentEdges(v) do
                if w is not labeled as discovered then
                    S.push(w)
                end
            end
            Calculate S_xv and S'_xv
            if S_xv < θ and S'_xv < θ then
                M.push(v)
            end
        end
    end
    S.clean()
end
```

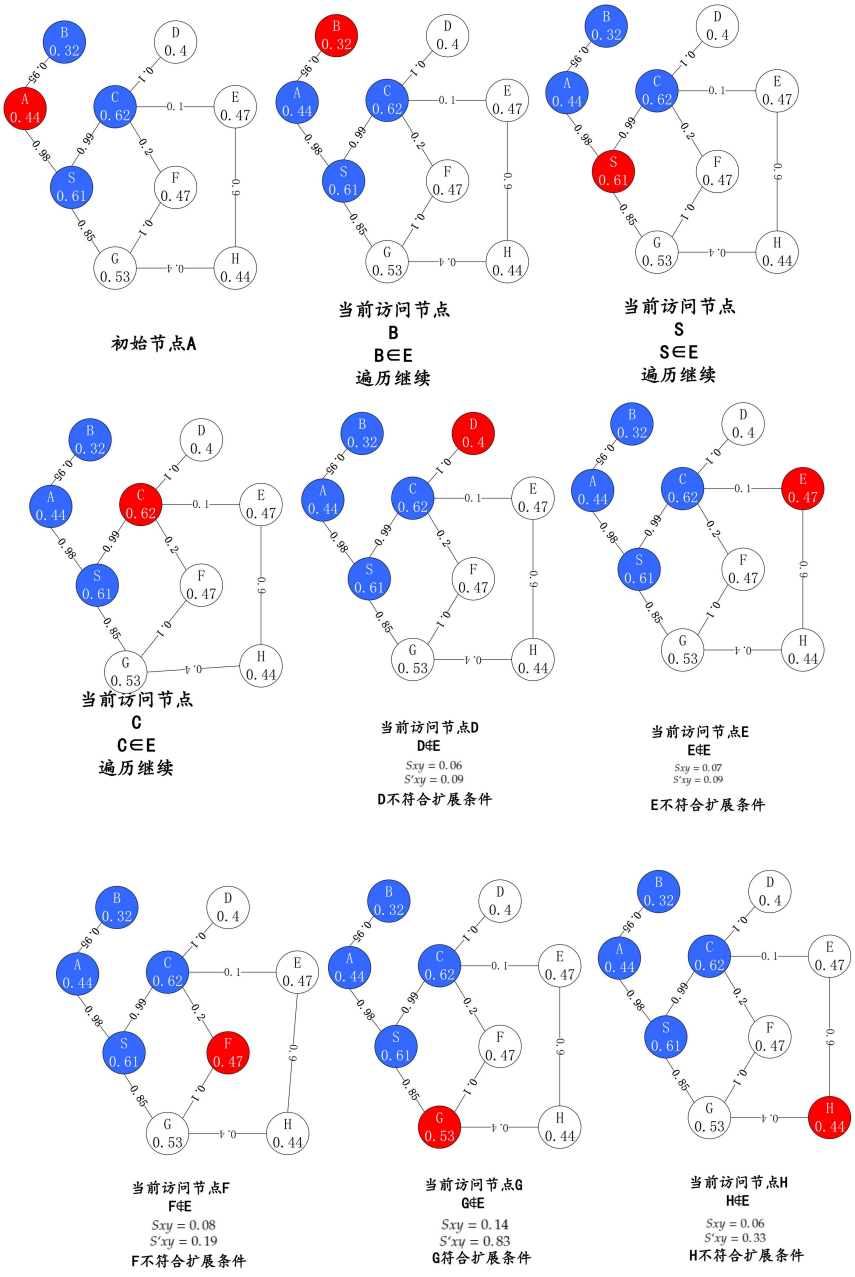


图 3-2 基于深度优先搜索的生物通路网络扩展算法的工作流程

3.4 实验结果

我们使用 HumanNet 作为全局网络，按照上一章的提出的网络构建方法，选取 290 个人类相关的通路作为研究对象，对这 290 个生物通路网络进行了扩展，为了验证实际的扩展效果并方便讨论分析，我们选取文献[29] 列出的 15 个人类乳腺癌相关的通路作为本章讨论重点的研究对象。

3.4.1 扩展结果分析

我们使用以上 3.2-3.5 章中介绍的算法进生物通路网络的扩展，从扩展后节点的数量以及扩展网络的准确度方面进行讨论。如图3-3所示

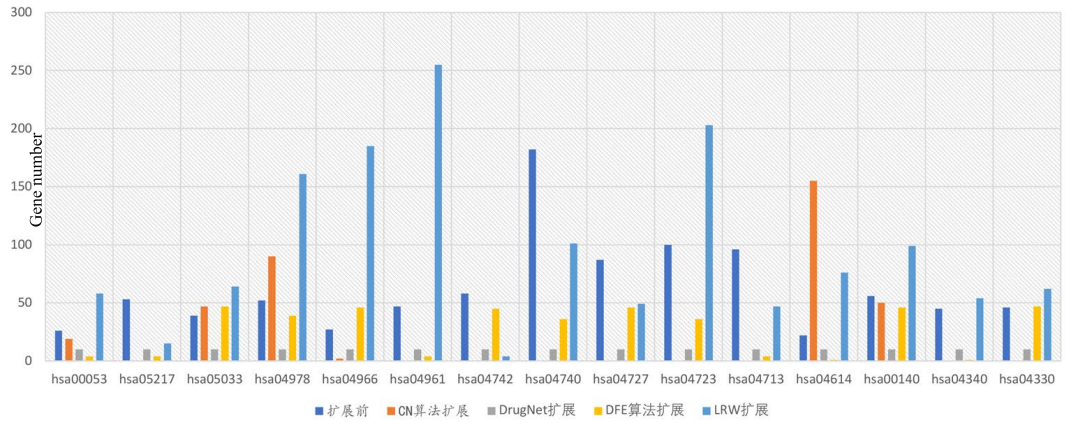


图 3-3 15 个癌症相关生物通路网络的扩展结果

我们扩展了 hsa00053 在内的 15 个 KEGG[2] 生物通路，从数量角度可以对扩展结果进行简单分析。图中“扩展前”图例代表通路在扩展前的规模，而算法扩展的柱状图高度代表该在该生物通路网络上运行该算法后扩展的节点数量。由图3-3可知，CN 算法对于生物通路扩展的效果较差。在 15 个通路网络中, CN 算法不能对其中 9 个通路网络进行有效的扩展，在扩展过程中，没有任何节点被纳入通路网络中，与我们上一章分析节点一致，该算法的效果取决于其所扩展的网络。

DrugNet 算法扩展效果比较稳定，对于每张网络均有 10 个新的节点纳入到生物通路网络中，但是其纳入的节点数量和网络的规模没有明显的关联，因此对于有些节点较多的网络而言，该算法可能遗漏部分重要节点。同时，DrugNet 在进行扩展时需要选择通路网络部分节点作为网络信息传播的源点，因此这些节点的选取可能对扩展的效果有影响。

LRW 算法扩展后纳入的节点较多，部分通路网络扩展后新纳入的节点数目远

远超过了网络自身的规模如 hsa04961, hsa04723, hsa04966 等，LRW 扩展这些通路网络后纳入的节点数目是通路网络节点数目的 2-4 倍，纳入更多的节点意味着更多的计算量和时间开销，因此可能对算法的时间效率有影响。同时，纳入节点导致验证这些节点和通路网络之间的关联成为了挑战。

DFE 算法纳入节点数目和 LRW 相比较少，但是其扩展的节点数目和网络规模有关联，这一点比 DrugNet 考虑的更全面，同时选择合适的参数将网络扩展后规模控制在合理的范围内，有利于验证这些扩展后节点与通路之间的关联。

3.4.2 扩展结果验证

为了验证算法扩展的节点是否与乳腺癌相关，我们选取 BRCA 数据集来验证通路扩展的结果。BRCA 数据集是从癌症基因组网站 TCGA（英文名全称：The Cancer Genome Atlas，网址为 http://cancergenome.nih.gov/) 下载的数据。该数据由于数据质量较好，被广泛的应用于癌症通路的识别，药物靶点发现，药物重定位的研究。

记扩展后基因的集合为 g_e, BRCA 中的基因集为 B, 使用下式来衡量扩展的效果

$$r = \frac{||g_e| \cap |B|}{|g_e|} \tag{3-16}$$

r 的值实际上代表扩展基因里乳腺癌基因所占比率，比率越高说明扩展的效果越好。我们统计了以上 4 种算法在 BRCA 数据集上的验证结果

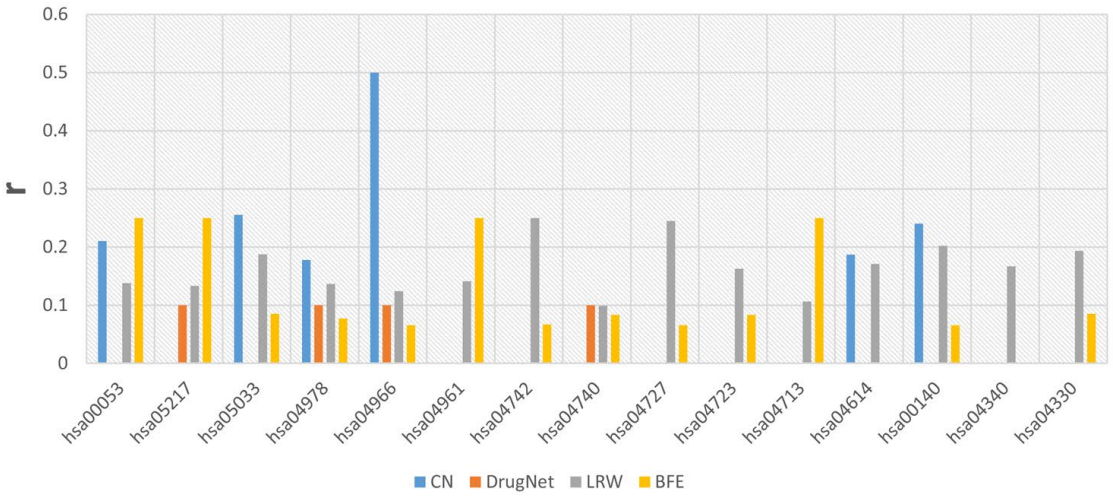


图 3-4 扩展后的基因里乳腺癌基因所占比率

由图中可知 DrugNet 算法扩展后的节点很少是乳腺癌基因，DrugNet 扩展效果不佳。CN 算法在某些通路网络上取得了较好的效果，但是在大部分的生物通路网络上效果不佳，说明 CN 算法很依赖网络结构。LRW 和 BFE 的扩展效果比较稳定，在 15 张通路网络上均取得比较好的效果，LRW 扩展的节点中乳腺癌基因的比例更高。

3.4.3 性能评价

为了验证算法的性能，我们对以上的算法进行了性能测试，我们选用留一交叉验证法 ($Leave-One-OutCrossValidation$) 记作 $LOO-CV$。$LOO-CV$ 测试过程如下：如果设原始数据有 N 个样本, 那么 $LOO-CV$ 就是每个样本单独作为验证集, 其余的 N-1 个样本作为训练集，所以 $LOO-CV$ 会得到 N 个模型, 用这 N 个模型最终的验证集的分类准确率的平均数作为性能指标。

采用上述的验证方法保证了所有的样本都参与了模型训练，因此最接近数据最原始的分布，验证的结果比较可靠。排除了随机因素对于实验结果的影响，保证了结果是可以复制的。对于待验证的通路网络 $G(V,E)$, 我们每次选择一条边移除，若算法能正确地将其扩展到通路网络里，我们认为本次扩展是成功的。重复进行以上的操作 $|E|$ 次，其中有 m 次能正确的扩展到通路网络中，我们定义预测的准确度

$$precision = \frac{m}{|E|} \tag{3-17}$$

我们对以上四个算法进行该测试，得到如下的测试结果：

由测试结果可知，CN 算法的网络扩展的精度较差只有 0.69，这与上一节的实验结果分析一致。由于生物通路网络具有小世界特性和无尺度的特点，而 CN 算法在生物通路网络上能获取的信息有限，因此其 CN 算法不适合通路网络的扩展，DrugNet 和 DFE 算法网络扩展的精度都较高，DFE 略高于 DrugNet。LRW 算法的扩展效果最佳，其网络扩展精度可达 0.91。

3.4.4 运行时间分析

算法在在实际的应用中，需要考虑到算法效果和时间效率的平衡。因此对于算法运行时间的分析对于算法性能的比较和算法性能的改进十分重要。我们在 15 个人类乳腺癌相关的通路网络上运行了以上四个算法，得到了网络规模和运行时间之间的折线图3-6, 由于 LRW 运行时间很长与 CN，BFE，DrugNet 的不在同一个

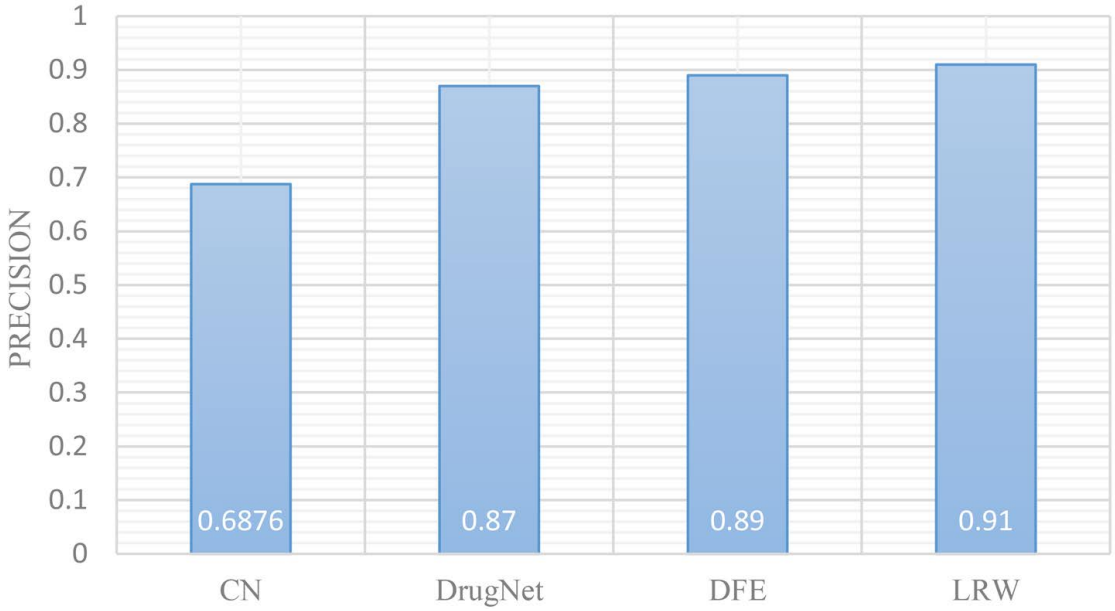


图 3-5 算法的精度验证结果

数量级，为了直观进行对比，图3-6采用了双坐标轴。右边的纵坐标轴表示 LRW 的运行时间，左边的纵轴表示其他 3 个算法的运行时间。

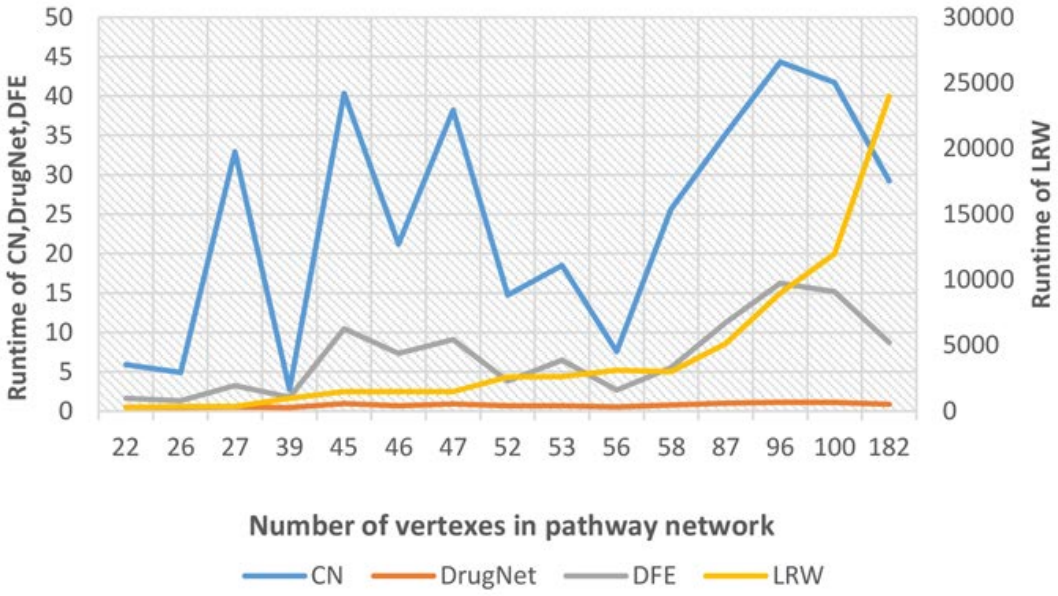


图 3-6 算法的时间性能分析

由图可知 LRW 算法是最耗时的，随着网络规模的增加其运行时间呈现出指数型的增长趋势，当网络的规模增加到 100 时，其运行时间达到 1300 多秒。下面我们对从算法的时间复杂角度进行简要分析。对于每个顶点，每次迭代都涉及到转

移矩阵 P 和概率向量 x 的乘积。我们注意到在游走过程中不仅仅访问节点自身，而且访问节点附近一定数量的节点, 因此极大的增加了计算量。同时膨胀过程也涉及到矩阵乘积的计算，随着节点规模的增加，矩阵的乘积计算量会指数型增长因此时间开销会极大增加。其时间复杂度最坏情况下为 $O(n^3)$(详细的时间复杂度分析可以参见[44])。

CN 算法的运行时间较长，原因是在于 CN 算法需要计算所有节点两两之间的公共邻居矩阵，因此计算次数为 $|V| * |V|$, 对于无向图而言其计算次数为 $\frac{|V|*|V|}{2}$, 由于生物通路网络具有小世界的特点，当通路中的节点 n 增大时候，|V| 趋近与全局网络的边集的基数 $|V'|$, 因此随着网络的节点增加计算的时间急剧增加。因此计算的复杂度为 $O(n^2)$。

DFE 基于深度优先遍历算法，深度优先遍历算法时间复杂度为 $O(|V|+|E|)$, 由于把对 V 中所有当做深度优先搜索的源点，因此总的时间复杂度为 $O((|V|+|E|)*|V|) = O(n^2)$

DrugNet 算法复杂度为 $O(n^3)$, 但由于复杂度取决于种子网络，因此在图3-6中该算法的计算速度很快。

3.4.5 本章小结

在本章中，我们在 15 个人类乳腺癌相关的生物通路网络上比较了 4 种生物通路网络扩展算法，实验结果表明在这些通路网络上有限随机游走算法（LRW）和基于深度优先遍历（BFE）的扩展算法扩展效果较好，扩展后的一部分节点可以在公开的乳腺癌数据上得到验证。在时间性能方面，基于深度优先遍历（BFE）的扩展算法和 DrugNet 算法有较好的时间性能，但是 DrugNet 扩展结果只有很少数在乳腺癌数据集中。综合扩展的效果和时间性能，我们在本章提出的基于深度优先搜索的通路网络扩展算法具有较好的效果。

第 4 章 生物通路网络可视化系统

4.1 引言

随着生物信息学高速发展，大量的实验数据迅速积累，由于数据规模日益增大，使用网络的方法来研究这些数据已经成为了很多研究者使用的方法。对蛋白质网络、基因调控网络、代谢网络、生物通路网络的研究日益深入，对其可视化的需求日益增长，同时这些大量的网络数据也促进了可视化技术的研究。设计生物通路网络可视化系统，有助于帮助研究者直观深入地了解复杂的通路内部结构，有助于揭示这些数据背后蕴藏的生物意义。

在传统的情况下，生物通路网络一般是由生物学专家来绘制，生物通路图也是静态的不可编辑的。随着互联网技术发展和大数据时代的到来，数据的可视化技术日益成熟。互联网时代研究者对于数据的快速获取和分析需求日益增长，而目前主流的可视化系统存在的问题在于大部分是桌面端的软件，这些软件在配置使用上为研究者增加了时间成本。部分商业化的可视化系统存在着授权费高昂、数据导出限制等问题，因此急需开发一款能让研究者快速访问并使用，且能节省使用者时间和资金成本的可视化系统。

本章中我们将介绍一款基于 Web 技术的生物通路网络可视化系统。我们将在本章详细介绍其软件架构、系统功能模块划分、系统实现技术。

4.2 软件架构

通路网络可视化系统的整体架构如图4-1, 整体架构包含三个层级：操作系统层, 支撑软件层, 应用软件层。操作系统层为整个系统提供最基础的资源，为整个系统实现了资源调度分配和管理，由于采用基于 Web 技术 B/S 架构因此和操作系统种类无关，操作系统的种类并不影响整个系统的使用。

支撑软件层为整个系统提供了运行的环境，基础的 API，系统基本的页面框架，由于使用 Python 作为后台支撑软件编程语言，因此既可以实现页面请求的处理，又可以进行大规模数据的处理。由于系统中使用到的数据是关系型的数据，因此数据库层面使用了被网页开发广泛使用的 MySQL 数据库。

应用软件层实现了整个软件的系统功能。其应用软件层包含三个子模块分别是 Handlers、Methods、Mappers。Handler 模块的主要功能是响应浏览器端的请求。

SearchNetHandler 的作用是当用户输入某些实体关键词时，后台响应用户请求，在数据库中的全局网络上检索和输入实体相关的生物通路网络结构信息。Version-Handler 的作用是当用户检索到网络数据后进行数据封装、序列化等操作，同时将序列化后的数据在前端和展示控件进行映射展示。DrugHandler 主要响应用户药物实体检索请求。GenePathwayHanlder 主要响应用户的基因和通路检索请求。Mapper 模块主要作用是将数据库中的查询信息到 Hanlder 模块所需的数据结构间的映射。由于使用了 ORM 技术，用户查询到的结果都是以对象的形式返回如基因信息对象 Geneinfo 等，而前端需要结构化的信息，因此 mapper 模块承担了这个任务。Method 模块封装了系统中的帮助类如按照 Cytoscape 格式进行数据打包，部分数据的清洗转换，数据操作类的封装，Versionutils 和 Simulation 子模块承担了这部分的功能。

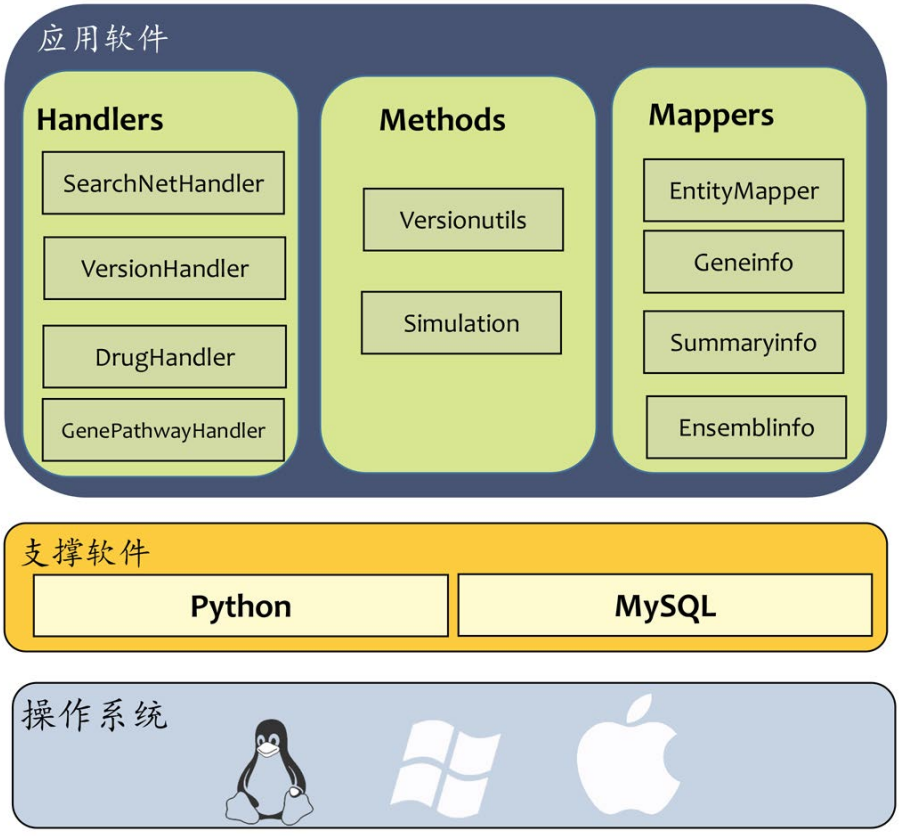


图 4-1 可视化系统的架构

4.3 系统功能模块划分

本系统设计旨在使用网络可视化技术将用户检索的信息进行直观的展示，用

户与系统之间有良好的交互，用户可以在系统中直观地快速地获取自己想要的信息。同时系统还支持网络信息图片格式导出，供用户在下载和使用，该部分对标 IPA 的基因网络可视化模块，经过前期调研 IPA 系统使用了商业公司开发的可视化系统，这些系统和软件库授权往往十分昂贵，而我们的系统是开源的，用户使用过程中无任何的经济负担，这是该系统的一大优势。同时，我们的系统关联了丰富的数据库，用户可以便捷的检索到自己想要的信息，免去了自己收集整理信息的过程，节省了用户的使用时间。

本系统按照功能可以划分为三个主要的模块如图4-2所示, 分别为：概要信息展示模块、详细信息展示模块，网络可视化模块。在我们的系统中这三个模块分别对应三个面板如图4-3，这三个面板为用户提供信息的展示和交互。

图 4-2 系统功能模块划分

概要信息展示模块旨在为用户展示最直观、最重要的信息。当用户选中网络中的某个元素时（节点或者边）时，该模块会展示与选中元素关联的最为重要的信息。生物通路网络的基本统计信息也由该模块给出，为用户提供对生物通路网络最直观的认识。用户想修改选中元素的属性时，该模块也为用户提供样式的修改功能。

详细信息展示模块旨在为用户展示选中元素关联的详细信息。本系统中生物通路网络默认的节点是基因，当用户点击某个节点时，与该节点相关的基因信息、疾病信息、药物信息、通路信息、基因表达信息、网络分析结果信息等都会在该模块以表格和统计图等形式给出。该模块建立起基因、疾病、药物、通路等数据之间的关联，对于数据整合具有重要的作用。

网络可视化模的主要的功能是对检索到的信息进行网络化展示，该模块也是

整个系统的核心模块。其子模块被整合到工具栏中供用户的使用。该模块承担着系统与用户交互的任务，用户可以对网络进行自定义的编辑，对网络中节点和边进行样式的手动修改，并支持以图片格式导出。

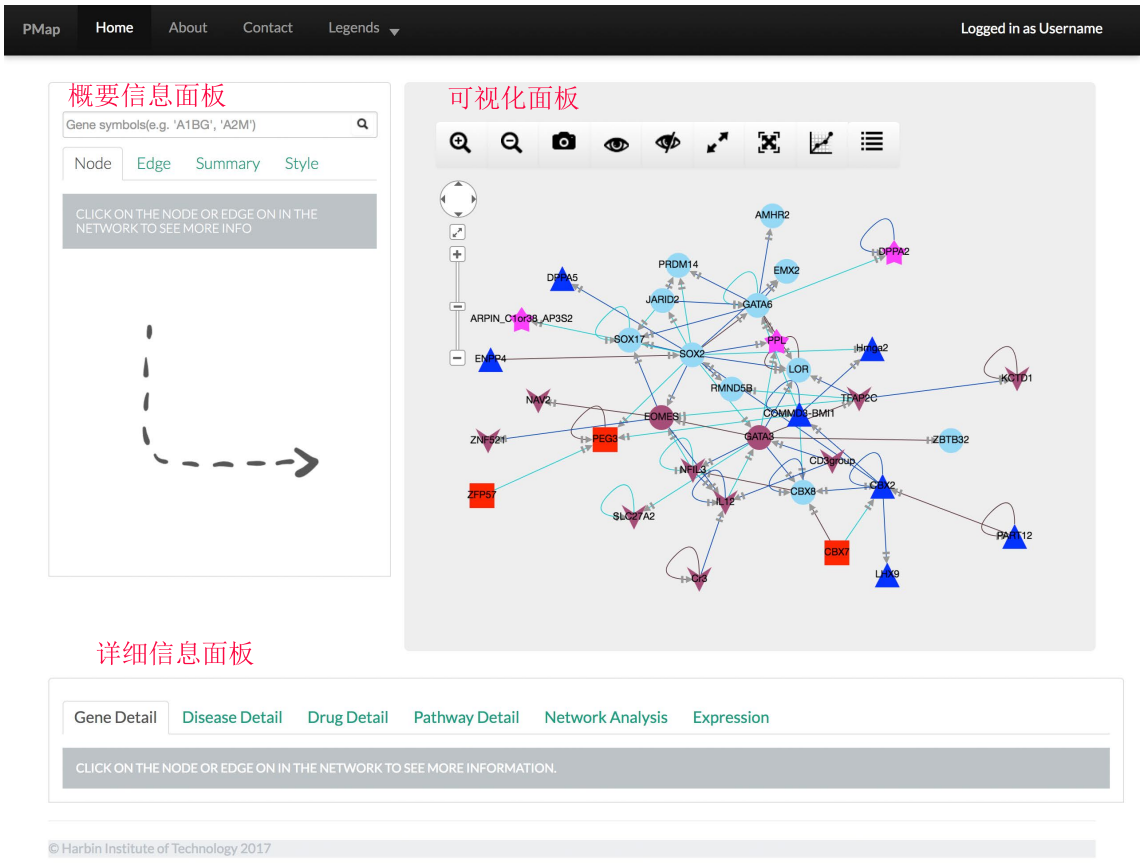


图 4-3 系统主界面

4.3.1 网络可视化模块

网络可视化模块是本系统的核心模块，该模块实现了对网络的可视化展示，网络相关的操作、网络布局调整、网络最大化、网络的分析等。具体而言该模块可以分成：网络放大、网络缩小、网络导出、网络布局调整、节点显示、节点隐藏、网络分析、网络最大化等八个子模块。该部分功能是对 Cytoscape 在浏览器端编程接口进行封装而实现。

网络放大、网络缩小、网络最大化是对网络操作的一部分。其实现方式通过两种途径，一种是通过工具栏中相关的按钮，另一种是通过网络控制盘。当用户点击某个网络中元素（边和节点）时，如果用户想隐藏该节点可以通过点击工具栏隐

藏按钮，用户想恢复这些节点时可以点击工具栏显示按钮，用户选中某个子网络时，也可以对选中的子网中进行隐藏和显示。如果用户对系统当前的网络满意时，系统提供了以图片格式导出网络功能，用户可以点击下载按钮得到该网络对应的图片。

网络分析模块为用户提供了对生物通路网络的在线分析功能。分析的内容包括度分布分析、最短路径分析等，当用户节点网络分析按钮时，系统进行异步响应，将网络数据提供给后台，经过后台功能模块处理后返回前端以统计图的形式进行展示。

由于生物通路网络具有复杂的结构特性，因此对于生物通路网络的展示效果取决于网络的布局。本系统提供 9 种布局算法：随机布局、水平布局、环状布局、中心性布局、广度优先布局、Cose 布局、分散布局、Dagre 布局、Arbor 布局（如图4-4）。以下我们将对这 9 种布局进行详细介绍：

随机布局：随机布局是生物通路网络最基本的布局算法，系统获取展示面板的宽度和高度后，随机为网络中的节点分配坐标信息，该布局算法适用于节点较少，边稀疏的网络。

水平布局：水平布局适用于规模较大的网络，当网络中节点和边的规模很大时，节点和边过于杂乱，使用水平布局可以使得网络有序、简洁，网络中度较大的节点在水平布局时能被迅速发现。

环状布局：网络中所有的节点按照网络中节点度的大小排布在一个圆环上，在这种布局下度较大的节点能被迅速发现。和水平布局相似，这种布局也会使得网络有序、简洁。这种布局适用于节点和边稠密的网络。

中心性布局：中心布局适用于边稀疏且具有少量的核心节点的网络，这种布局会将核心性最重要的节点放在展示面板中央，用户能迅速发现网络的核心节点或核心节点组成的子网。

广度优先布局：广度优先的概念来源于图论中广度优先遍历的概念，使用这个布局算法时实际上为待布局的网络实施广度优先遍历算法，得到了该网络广度优先遍历的顺序信息，根据遍历的顺序信息为网络中的节点分配位置信息。该算法适合于存在流特点的网络，对于生物通路网络而言，生物信息通路网络符合这种特性。

Cose 布局：该布局是 Begum[45] 等人针对生物网络设计的一种布局算法。该布局力图使整个生物网络呈现清晰的结构特点。该算法改进了弹簧布局[46] 模型，其

主要观点是选取网络中的某些种子节点，将这些种子节点进行扩展使得种子节点的邻居都处于一个紧密的小子网里，得到这些子网后为子网们分配位置，该方法强调网络的结构信息，对于由致密的小子网构成的网络，该算法具有很好布局效果。

分散布局：该布局适用于边稀疏并且网络中存在部分重要的节点，该布局以这些节点为中心，将其邻居分散排布在其周围的环状区域内，该布局突出了网络中某些节点的重要性。

Dagre 布局：该布局和深度优先布局类似，适合于网络存在流状的结构和路径的网络，对于生物信号通路网络该算法具有较好的效果，dagre 布局来源于依赖图的绘制，因此对于节点间有依赖关系的结构网路具有很好的效果。

Arbor 布局：该布局观点来自物理学中的万有引力和胡克定律，将网络中所有的节点看成带点粒子，粒子间既存在引力也存在斥力，将整个网络看成一个系统后，当系统内所有粒子间的引力和斥力相互抵消达到平衡时，整个系统趋于稳定，系统稳定后所有节点的位置信息也就被计算出来了。该算法适合于规模较大网络。

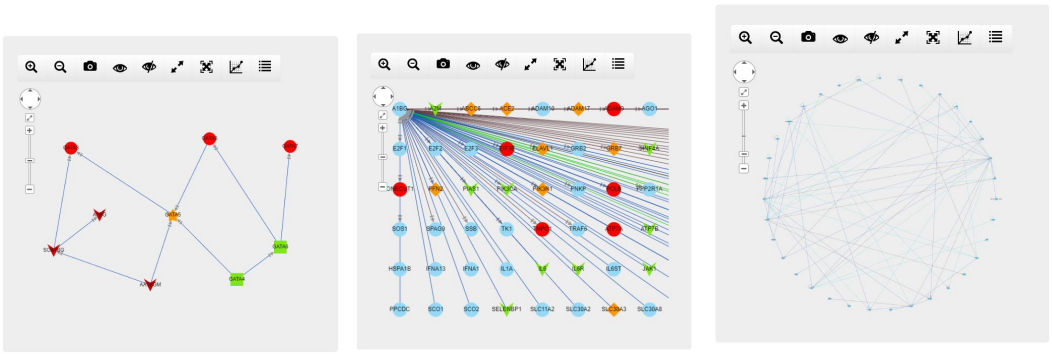
4.3.2 概要信息展示模块

概要信息展示模块分为四个子模块：节点概要信息、边概要信息、网络信息统计、网络编辑模块 (如图4-5)。各子模块功能如下：

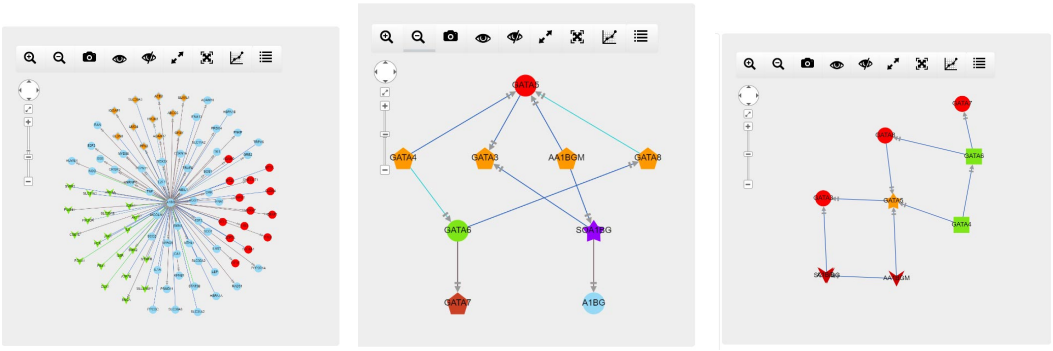
如上文所介绍本系统中生物通路网络默认的节点是基因，当用户点击某个节点时，节点概要信息模块如图4-5 a)会列出对该节点信息摘要描述信息（通常为一段文字），该基因的别名、位置信息、UniProt[47] 数据库中的编号信息、HGNC[48] 数据库中的编号信息、Ensembl[49] 数据库中的编号信息，基因编码信息。当有些基因在部分数据库中不存在编号时，系统会给出缺省值'-'。(如图4-5 a))

当用户点击某个边时，边的概要信息模块会列出该边 (相互作用) 所在的生物通路名，该边（相互作用）的数据来源、该边的类型和该边相关联的文献编号。为区分网络中不同的边的类型，边的作用类型在该模块以不同色块形式给出，每一类使用一个颜色码，该颜色码和生物通路网络中该边的颜色一致。与该边相关的文献编号以标签卡的形式给出，当用户点击该标签卡时系统会跳转到该文献来源的页面。(如图4-5 b))

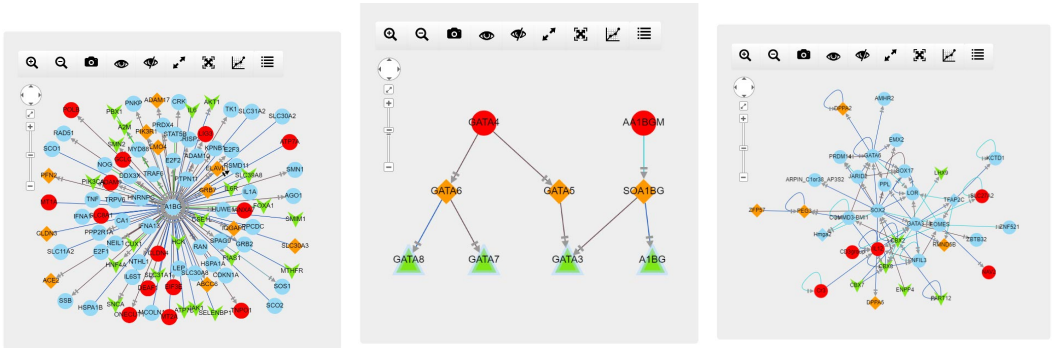
当用户使用框选功能选中网络中的子网（一部分节点和边时），网络信息统计模块，会给出该子网中包含的节点数量、边数量、子网络中所有节点度的总和、子网络中所有节点出度的总和、子网络中所有节点入度的总和。子网中各种类型边



a) 随机布局　　b) 水平布局　　c) 环状布局



d) 中心性布局　　e) 广度优先布局　　f) Cose 布局



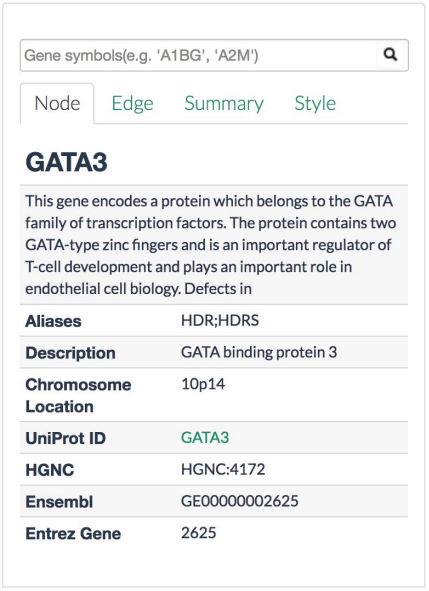
h) 分散布局　　i) Dagre 布局　　j) Arbor 布局

图 4-4 本系统提供的 9 种布局

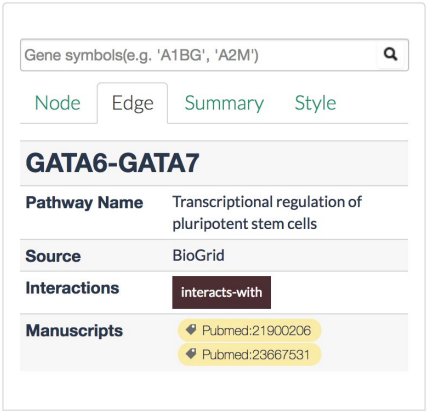
信息也会被统计出来。系统默认状态下统计整个生物网络的信息。(如图4-5 c))

当用户想修改网络中某些元素（节点或边）的信息时。网络编辑模块提供节点和边信息的修改功能。用户可以修改节点的形状（共 11 种）、节点的颜色、节点的大小。为提升用户的体验，当修改颜色时系统为用户提供了拾色器功能，用户可以方便的选择自己喜欢的颜色信息。节点大小的修改可以通过滑块拖动的形

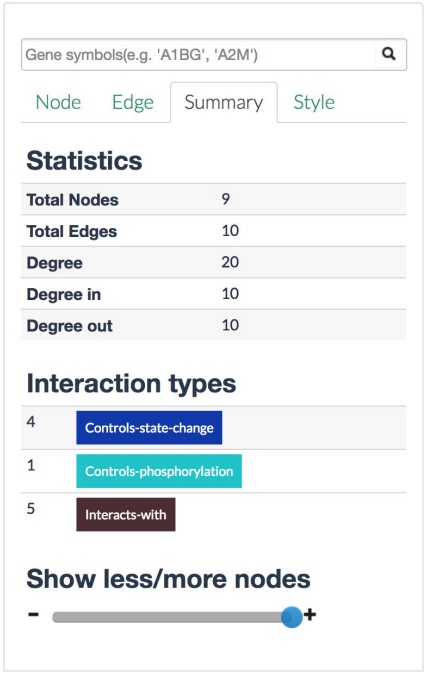
式实现。(如图4-5 d))



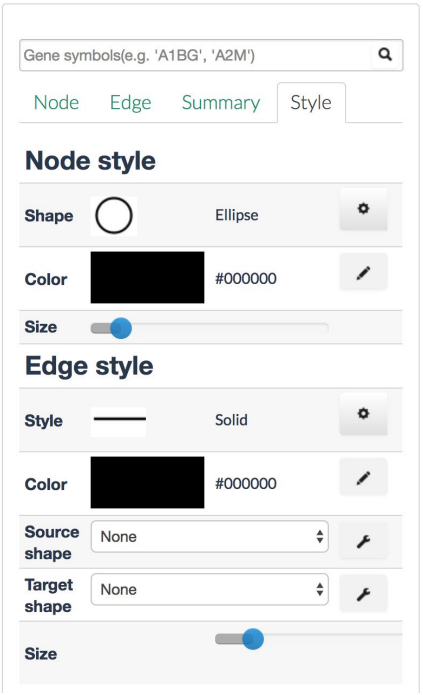
a) 节点概要信息



b) 边概要信息



c) 网络信息统计



d) 网络编辑模块

图 4-5 概要信息展示模块对应的界面

4.3.3 详细信息展示模块

详细信息展示模块：基因详细信息展示、疾病详细信息展示、药物信息展示、通路信息展示、网络分析结果展示、基因表达信息展示模块如图**??**所示。各子模块的功能如下：

当用户点击某个节点时，基因详细信息展示模块列出与选中节点相关联基因的详细信息。这部分信息包含节点概要信息模块展示的信息，此外还包含基因的编码信息、基因的注释信息、基因的相关文献信息如图4-6所示。

当用户点击某个节点时，疾病详细信息展示模块列出与选中节点相关联疾病的详细信息。疾病详细信息包括与节点相关的疾病数量信息、疾病数据来源信息（以标签卡形式给出），疾病的名称信息如图4-7所示。

当用户点击某个节点时，药物详细信息展示模块列出与选中节点相关联药物的详细信息。药物详细信息包括与节点相关的药物数量信息，药物数据来源信息（以标签卡形式给出），药物的名称信息如图4-8所示。

当用户点击某个节点时，通路信息展示列出与选中节点相关联通路的详细信息。通路详细信息包括与节点相关的通路数量信息，通路名称信息、通路中包含的基因数量、通路与选中节点之间的关联得分，该得分是来自 GeneCard[①]官方提供数据如图4-9所示。

当用户点击某个节点时，网络分析结果展示模块会给出选中节点在网络中度、度的中心性、密集中心性、介数中心性的数值。同时在网络可视化模块，我们提供了网络分析按钮，当用户点击这个按钮时，分析结果会在该模块以柱状统计图的形式给出，分析包括度分布、最短路径分布等如图4-10所示。

当用户点击某个节点时，与选中节点相关的基因表达信息会在基因表达信息展示模块给出。表达信息包括该基因在 GXTEX ILITA、GEOPS 和 CGAP SAGE 中的表达情况如图4-11所示。

① https://www.genecards.org

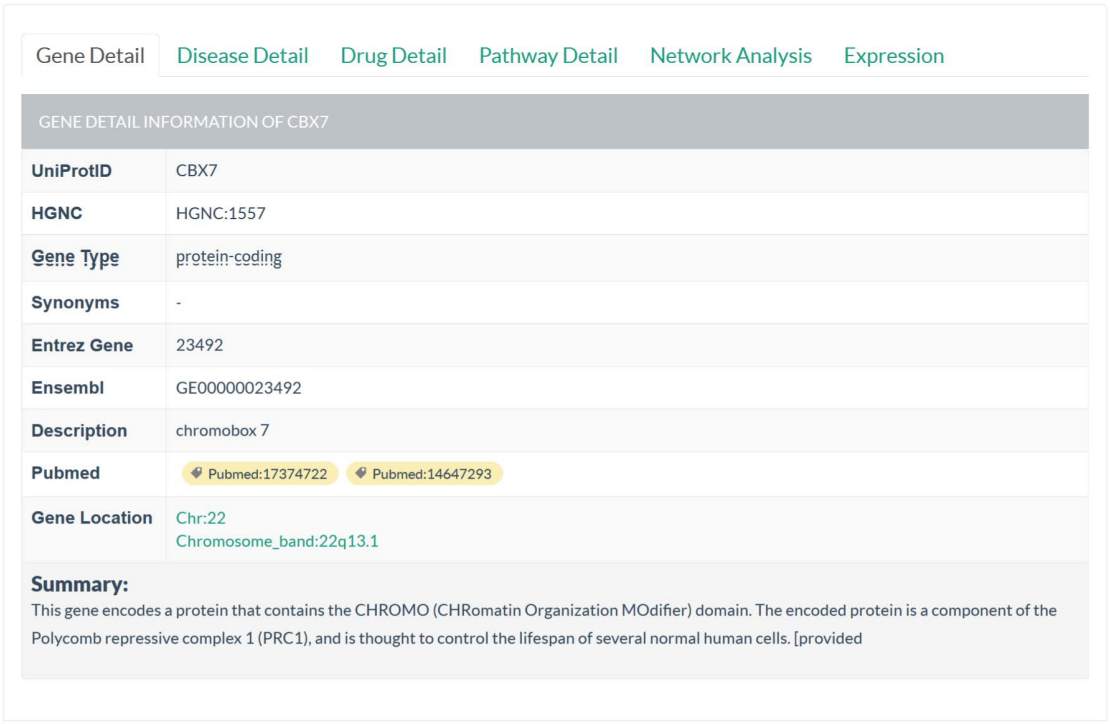


图 4-6 基因信息展示模块对应的界面

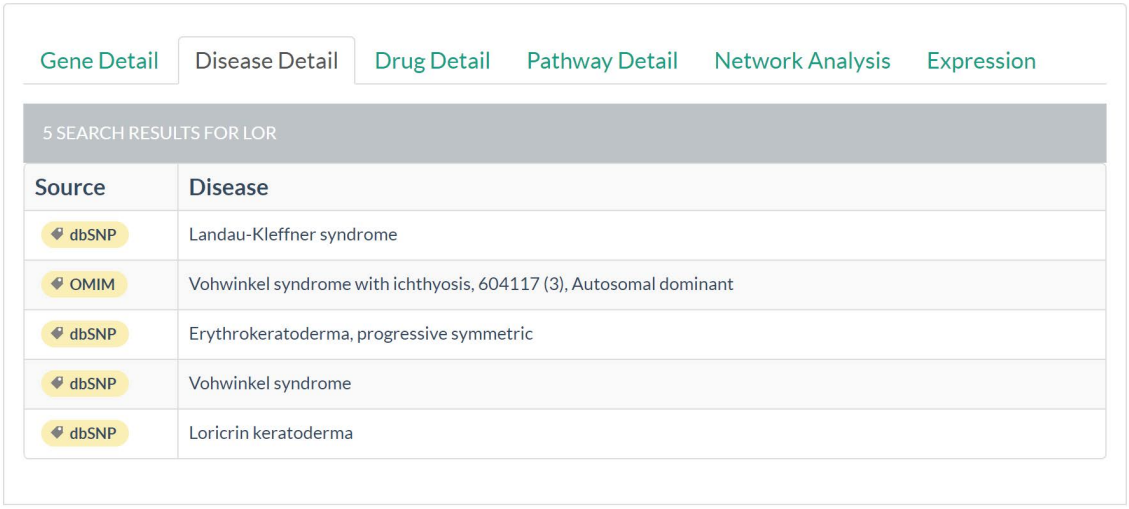
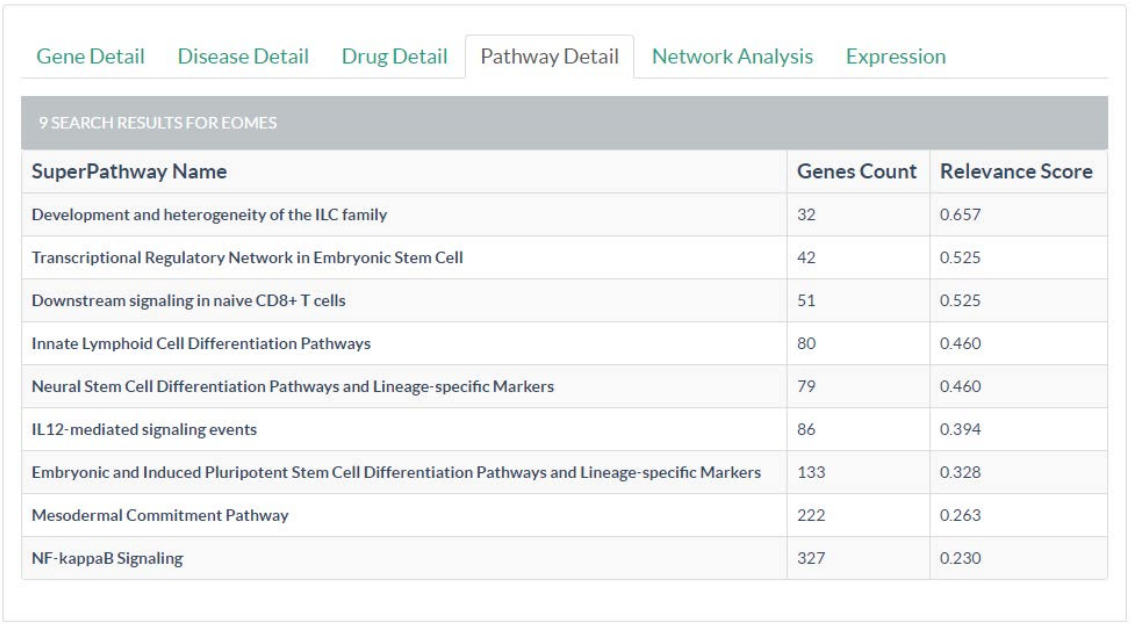


图 4-7 基因信息展示模块对应的界面

4.4 系统实现技术

为了搭建了一个高效、实用、易于维护的通路网络可视化平台，本系统采用了如下的技术：

图 4-8 药物信息展示模块对应的界面



SuperPathway Name	Genes Count	Relevance Score
Development and heterogeneity of the ILC family	32	0.657
Transcriptional Regulatory Network in Embryonic Stem Cell	42	0.525
Downstream signaling in naive CD8+ T cells	51	0.525
Innate Lymphoid Cell Differentiation Pathways	80	0.460
Neural Stem Cell Differentiation Pathways and Lineage-specific Markers	79	0.460
IL12-mediated signaling events	86	0.394
Embryonic and Induced Pluripotent Stem Cell Differentiation Pathways and Lineage-specific Markers	133	0.328
Mesodermal Commitment Pathway	222	0.263
NF-kappaB Signaling	327	0.230

图 4-9 通路信息展示模块对应的界面

图 4-10 网络分析展示模块对应的界面

图 4-11 基因表达信息展示模块对应的界面

4.4.1 开发语言

后台开发语言：本系统的后台开发语言使用了 Python 语言，随着人工智能技术的研究日益深入，Python 语言成为了很多开发者的首选。Python 语言简洁而强大。其优势在于 Python 相对于 C++、Java 等语法简单清晰，表述相同的概念和功能其代码量更小。Python 语言是提供了多种的编程范式，面向对象、函数式编程均被 Python 所支持。Python 用于数据处理、科学计算、制图等，该语言可以使用丰富的第三方模块。和昂贵的 Matlab 软件相比 Python 是免费的，Python 可以实现向量数组等运算同时也支持绘图功能。Python 语言是和平台无关的语言，支持多种操作系统，Python 代码可以被打包运行到各种流行的操作系统上。Python 语言提供各种工具可以帮助使用者更好的分析和解决问题，对于使用者 Python 的语法简单易懂可读性好，使用者可以根据自己的需求去编制自己的程序包对该语言进行扩展，可以有效帮助使用者完成科研工作。Python 在 Web 开发领域也日益强大多种 web 框架如 Django、Flask、Tornado 等。Python 可以集 web 开发、数据分析、数据可视化、数据库开发为一体，适合本系统的需求，因此作为了本系统后台的开发语言。

前端开发语言：本系统的前端采用了 html5+CSS+JavaScript。随着互联网技术的日益发展，2013 年随着第五代 html 标准的提出，互联网前端开发技术开启了崭新的时代，大量 web 应用使用 html5 技术更新了其前端，html5 开源社区也日益壮大，html5 成为了 web 前端开发主流的语言.CSS 是一种网页静态修饰语言，它可是实现网页中元素的精确控制，对网页中个元素进行修饰描述，极大提升网页的用户体验。JavaScript（JS）也是一种在网页前端广泛使用的动态、解释性、弱类型的开发语言，最早被用于 html 的动态修饰，但是随着技术的发展，JS 的解释器已经成为了浏览器自身的一部分，JS 的功能日益壮大，在大数据时代，JS 已经成为大数据可视化领域最有影响力的语言，基于 JS 语言的大量可视化库被开发出来如 D3.js、Cytoscape、plotly.js 等。

4.4.2 技术框架

在 Web 开发过程中，使用成熟的框架有利于提升开发的效率、提高应用的安全性和维护性，借助成熟的框架，可以实现前后端的分离，有利于进行团队开发，因此本系统中前端使用了基于 JS 的前端框架，后端使用了基于 Python 语言的后端框架：

前端框架：本系统前端使用了 Bootstrap 作为前端开发框架。其主要优势是在于响应式网页的设计。在实现用户界面时，Bootstrap 语法简单明了，可以实现界面的快速迭代。

后端框架：本系统后端使用了 Tornado 作为后端开发框架。Tornado 是主流的 Web 服务器框架，其主要的有点是其非阻塞的特点，响应的速度很快，该框架可以每秒处理数以千计的连接。

4.4.3 数据库技术

本系统使用 MySQL 作为后台数据库，MySQL 数据库是被广泛使用的关系型数据库，MySQL 支持 windows、Linux、FreeBSD 等在内多种操作系统，与其他的数据库相比 MySQL 的主要优势在于：MySQL 支持常见的规范的 SQL 语句；移植性好，可以跨平台使用；MySQL 具有较好的执行效率，同时具有丰富的文档和技术支持社区; 支持图形化和命令行形式的管理工具，数据库管理、数据库查询优化简单方便。

为了保证数据库的访问高效、稳定。我们在本系统中使用了 ORM 技术，ORM 是指对象-关系映射，ORM 层实际上充当了数据库的中间件角色，主要解决了应用程序中的对象到关系数据库中数据的映射，解决了应用程序中的对象和关系数据库中的业务实体出现表现形式不同的问题，提高了数据库迁移的能力，提高了开发的效率、当数据库查询很复杂时，使用 ORM 可以优化查询语句，避免因数据库查询语句不当造成的性能问题。本系统中我们使用 SQLAlchemy 作为实现 ORM 的工具，SQLAlchemy 为系统提供了良好的数据接口、便于引入缓存、对外隐藏了数据库提高系统的安全性。

4.4.4 可视化技术

本系统的可视化技术主要基于 Cytoscape 的应用编程接口，Cytoscape 是一款强大的网络可视化软件，由于其强大的性能、出色的网络绘制能力，被广大的研究人员使用。Cytoscape 实现了跨平台和良好的系统兼容性，由于网页端开发的需要，其研发团队推出了其 JavaScript 库，该开发库集成了 Cytoscape 的核心功能, 同时为用户提供了可扩展的编程接口。本系统基于 Cytoscape 的核心库，扩展了其网络操作功能、布局功能、样式修改功能。我们对其进行了封装适应了我们任务需求，其框架图如4-12所示。由图可知：

Cytoscape 的核心库由元素属性引擎和图形引擎组成，我们在系统中调用图形

引擎实现了网络展示（图中第三层图片里第二个矩形框），我们对这两个引擎中的功能进行封装后得到了样式修改模块、网络编辑模块、网络布局模块。样式修改模块被映射到系统界面样式调整面板，网络编辑模块被映射到可视化面板中的工具栏、网络布局模块被映射到可视化面板中布局调整按钮，当点击按钮时会有下拉菜单供选择布局样式。

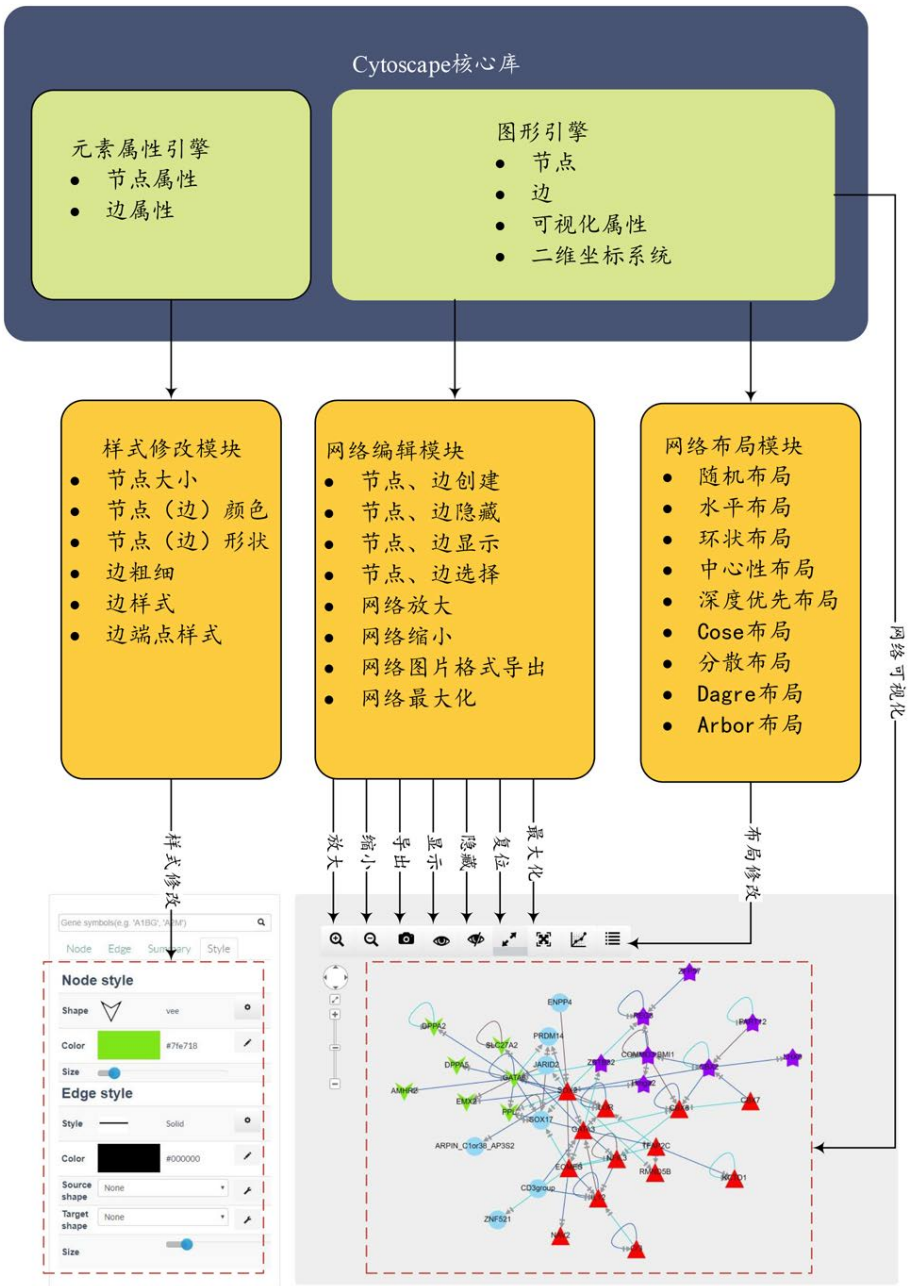


图 4-12 可视化技术框架

4.5 本章小结

在传统的生物通路网络一般是由生物学专家来绘制，生物通路图也是静态的不可以编辑的。当发现一个通路中有新的信息时候，更新生物通路十分耗时。随着互联网技术发展和大数据时代的到来，数据的可视化技术日益成熟。互联网时代研究者对于数据的快速获取和分析需求日益增长。

本章介绍了我们开发的一款基于 Cytoscape 可视化技术的生物通路网络可视化系统，该系统可以实现网络可视化、网络编辑、网络导出、网络中元素的样式修改、网络分析，同时该系统关联了基因、疾病、药物、通路、基因表达信息，系统实现了以上这些丰富信息的融合。

结　论

生物通路是细胞中分子间的一系列活动，导致细胞内某种产物或变化。生物通路可以导致新的分子的组装（如脂肪和蛋白质）、控制基因的表达、刺激细胞的移动等。复杂疾病往往和生物通路网络之间存在密切的关系。因此深入研究生物通路网络对于探索疾病的发病机制具有重要的意义和研究价值。生物通路网络扩展算法是重要的生物通路分析方法，生物通路网络扩展算法有助于研究生物通路和复杂疾病之间的关联。然而，传统的生物网络扩展算法存在效率低和扩展效果不佳等问题。另一方面，研究者对于通路网络可视化系统具有很大需求，而现行通路可视化系统存在着授权费用高，交互体验差等问题。

我们在本文中提出了生物通路网络的构建方法，并使用复杂网络的分析方法对生物通路网络进行分析。经过分析我们发现生物通路网络具有小世界网络的特点：图中大部分的节点不与彼此邻接，但大部分节点可以从任一其他点经少数几步就可到达。同时由最短路径分析我们得知大部分生物通络网络最短路径的平均值是 2-3，说明在生物通路网络扩展算法的实际中应该着重的考虑节点的邻居、二度邻居的重要性。同时，通路网络的聚集系数分析显示，这些网络中的聚集系数可以作为网络扩展的重要依据。

基于网络分析的基础，我们提出了一种基于深度优先策略的生物通路网络的扩展算法，并将提出的扩展算法和有限随机游走算法、DrugNet，基于公共邻居的链接预测算法进行比较。实验表明，我们的算法与有限随机游走相比时间复杂度更低，计算速度更快。我们的算法扩展效果要比 DrugNet 和基于公共邻居的链接预测算法更好，兼顾了扩展效果和时间性能。

传统的生物通路网络一般是由生物学专家来绘制，数据库中展示的生物通图也是静态的不可以编辑的。当发现一个通路中有新信息时候，更新生物通路十分耗时。随着互联网技术发展和大数据时代的到来，数据可视化技术日益成熟。互联网时代研究者对于数据的快速获取和分析需求日增长。我们开发的一款基于 Cytoscape 可视化技术的生物通路网络可视化系统，该系统可以实现网络可视化、网络编辑、网络导出、网络中元素的样式修改、网络分析，同时该系统关联了基因、疾病、药物、通路、基因表达信息，系统实现了以上这些丰富信息的融合。

参考文献

[1] Jin W, Qin P, Lou H, et al. A systematic characterization of genes underlying both complex and Mendelian diseases[J]. Human molecular genetics, 2011, 21(7): 1611 – 1624.

[2] Kanehisa M. The KEGG database[C] // ‘In Silico’ Simulation of Biological Processes: Novartis Foundation Symposium 247. 2008: 91 – 103.

[3] Croft D, Mundo A F, Haw R, et al. The Reactome pathway knowledgebase[J]. Nucleic acids research, 2013, 42(D1): D472 – D477.

[4] Wishart D S, Knox C, Guo A C, et al. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration[J]. Nucleic acids research, 2006, 34(suppl_1): D668 – D672.

[5] Pico A R, Kelder T, Van Iersel M P, et al. WikiPathways: pathway editing for the people[J]. PLoS biology, 2008, 6(7): e184.

[6] Hornbeck P V, Kornhauser J M, Tkachev S, et al. PhosphoSitePlus: a comprehensive resource for investigating the structure and function of experimentally determined post-translational modifications in man and mouse[J]. Nucleic acids research, 2011, 40(D1): D261 – D270.

[7] Krummenacker M, Paley S, Mueller L, et al. Querying and computing with BioCyc databases[J]. Bioinformatics, 2005, 21(16): 3454 – 3455.

[8] Mi H, Huang X, Muruganujan A, et al. PANTHER version 11: expanded annotation data from Gene Ontology and Reactome pathways, and data analysis tool enhancements[J]. Nucleic acids research, 2016, 45(D1): D183 – D189.

[9] Goeman J J, Bühlmann P. Analyzing gene expression data in terms of gene sets: methodological issues[J]. Bioinformatics, 2007, 23(8): 980 – 987.

[10] Lee I, Blom U M, Wang P I, et al. Prioritizing candidate disease genes by network-based boosting of genome-wide association data[J]. Genome research, 2011, 21(7): 1109 – 1121.

[11] Newman M E. Modularity and community structure in networks[J]. Proceedings of the national academy of sciences, 2006, 103(23): 8577 – 8582.

[12] Nepusz T, Yu H, Paccanaro A. Detecting overlapping protein complexes in protein-protein interaction networks[J]. Nature methods, 2012, 9(5) : 471.

[13] Wu C, Gudivada R C, Aronow B J, et al. Computational drug repositioning through heterogeneous network clustering[J]. BMC systems biology, 2013, 7(5) : S6.

[14] Blondel V D, Guillaume J-L, Lambiotte R, et al. Fast unfolding of communities in large networks[J]. Journal of statistical mechanics: theory and experiment, 2008, 2008(10) : P10008.

[15] Emig D, Ivliev A, Pustovalova O, et al. Drug target prediction and repositioning using an integrated network-based approach[J]. PLoS One, 2013, 8(4) : e60618.

[16] Xue H, Li J, Xie H, et al. Review of drug repositioning approaches and resources[J]. International Journal of Biological Sciences, 2018.

[17] Chipman K C, Singh A K. Predicting genetic interactions with random walks on biological networks[J]. BMC bioinformatics, 2009, 10(1) : 17.

[18] Macropol K, Can T, Singh A K. RRW: repeated random walks on genome-scale protein networks for local cluster discovery[J]. BMC bioinformatics, 2009, 10(1) : 283.

[19] Liu W, Lü L. Link prediction based on local random walk[J]. EPL (Europhysics Letters), 2010, 89(5) : 58007.

[20] Huang R, He Y, Sun B, et al. Bioinformatic Analysis Identifies Three Potentially Key Differentially Expressed Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Takayasu’s Arteritis[J]. Cell Journal (Yakhteh), 2018, 19(4) : 647.

[21] Agrawal M, Zitnik M, Leskovec J. Large-scale analysis of disease pathways in the human interactome[C] // Pacific Symposium on Biocomputing. Pacific Symposium on Biocomputing : Vol 23. 2018 : 111.

[22] Li J, Chen L, Wang S, et al. A computational method using the random walk with restart algorithm for identifying novel epigenetic factors[J]. Molecular Genetics and Genomics, 2018, 293(1) : 293 – 301.

[23] Wu M, Zeng W, Liu W, et al. Leveraging multiple gene networks to prioritize GWAS candidate genes via network representation learning[J]. Methods, 2018.

[24] Lee I, Nam H. Identification of drug-target interaction by a random walk with restart method on an interactome network[J]. BMC bioinformatics, 2018, 19(8) : 208.

[25] 王夏. 大肠杆菌 O157:H7 蛋白质相互作用网络中模块的预测与分析[D]. [S.l.]: 中国人民解放军军事医学科学院; 解放军军事医学科学院, 2009: 10 – 12.

[26] 李寅珠. 基于蛋白质相互作用网络的代谢 pathway 预测[D]. [S.l.]: 天津师范大学, 2012.

[27] 郑伟, 王朝坤, 刘璋, et al. 一种基于随机游走模型的多标签分类算法[J]. 计算机学报, 2010, 33(8): 1418 – 1426.

[28] Xie M, Hwang T, Kuang R. Prioritizing disease genes by bi-random walk[C] // Pacific-Asia Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. 2012: 292 – 303.

[29] Zhang Q, Li J, Xie H, et al. A network-based pathway-expanding approach for pathway analysis[J]. BMC bioinformatics, 2016, 17(17): 536.

[30] Heer J. The 2017 Visualization Technical Achievement Award[J]. IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics, 2018, 24(1): xxvii – xxviii.

[31] Franz M, Lopes C T, Huck G, et al. Cytoscape. js: a graph theory library for visualisation and analysis[J]. Bioinformatics, 2015, 32(2): 309 – 311.

[32] Le Novere N, Hucka M, Mi H, et al. The systems biology graphical notation[J]. Nature biotechnology, 2009, 27(8): 735.

[33] 竺涌楠, 方景龙. 基于 Web 的生物通路图可视化与编辑工具的设计[J]. 电子科技, 2015, 28(10): 83 – 85.

[34] 胡言石. 与帕金森病相关基因的生化通路与蛋白质相互作用网络分析[D]. [S.l.]: 天津医科大学, 2016.

[35] 黄益灵. PBSK 浏览器: 四种 XML 格式的生物通路数据展示工具[D]. [S.l.]: 浙江大学, 2011.

[36] Lü L, Zhou T. Link prediction in complex networks: A survey[J]. Physica A: statistical mechanics and its applications, 2011, 390(6): 1150 – 1170.

[37] Deng Y, Chen Y, Zhang Y, et al. Fuzzy Dijkstra algorithm for shortest path problem under uncertain environment[J]. Applied Soft Computing, 2012, 12(3): 1231 – 1237.

[38] Dinitz Y, Itzhak R. Hybrid Bellman–Ford–Dijkstra algorithm[J]. Journal of Discrete Algorithms, 2017, 42: 35 – 44.

[39] Floyd R W. Algorithm 97: shortest path[J]. Communications of the ACM, 1962, 5(6): 345.

[40] Assenov Y, Ramírez F, Schelhorn S-E, et al. Computing topological parameters of biological networks[J]. Bioinformatics, 2007, 24(2) : 282 – 284.

[41] Amaral L A N, Scala A, Barthelemy M, et al. Classes of small-world networks[J]. Proceedings of the national academy of sciences, 2000, 97(21) : 11149 – 11152.

[42] Martínez V, Navarro C, Cano C, et al. DrugNet: Network-based drug–disease prioritization by integrating heterogeneous data[J]. Artificial intelligence in medicine, 2015, 63(1) : 41 – 49.

[43] Vanunu O, Magger O, Ruppin E, et al. Associating genes and protein complexes with disease via network propagation[J]. PLoS computational biology, 2010, 6(1) : e1000641.

[44] Zhang H, Raitoharju J, Kiranyaz S, et al. Limited random walk algorithm for big graph data clustering[J]. Journal of Big Data, 2016, 3(1) : 26.

[45] Genc B, Dogrusoz U. An algorithm for automated layout of process description maps drawn in SBGN[J]. Bioinformatics, 2015, 32(1) : 77 – 84.

[46] Ware C, Mitchell P. Reevaluating stereo and motion cues for visualizing graphs in three dimensions[C] // Proceedings of the 2nd symposium on Applied perception in graphics and visualization. 2005 : 51 – 58.

[47] Consortium U. UniProt: a hub for protein information[J]. Nucleic acids research, 2014, 43(D1) : D204 – D212.

[48] Povey S, Lovering R, Bruford E, et al. The HUGO gene nomenclature committee (HGNC)[J]. Human genetics, 2001, 109(6) : 678 – 680.

[49] Cunningham F, Amode M R, Barrell D, et al. Ensembl 2015[J]. Nucleic acids research, 2014, 43(D1) : D662 – D669.

攻读硕士学位期间发表的论文及其他成果

（一）发表的学术论文

[1] Hanqing Xue, Jie Li, Haozhe Xie, Yadong Wang. Review of drug repositioning approaches and resources. International Journal of Biological Sciences, 2018.（已接收，SCI 期刊，IF=3.873）

[2] Haozhe Xie, Jie Li, Hanqing Xue. A survey of dimensionality reduction techniques based on random projection [J]. Pattern Recognition.（Under review，IF=4.582）

[3] Zhang Qiaosheng, Li Jie, Xie Haozhe, Hanqing Xue，Yadong Wang. A network-based pathway-expanding approach for pathway analysis[J]. BMC bioinformatics, 2016, 17(17): 536.(SCI 收录，IF=2.448)

哈尔滨工业大学学位论文原创性声明和使用权限

学位论文原创性声明

本人郑重声明：此处所提交的学位论文《生物通路网络扩展方法及其可视化研究》，是本人在导师指导下，在哈尔滨工业大学攻读学位期间独立进行研究工作所取得的成果，且学位论文中除已标注引用文献的部分外不包含他人完成或已发表的研究成果。对本学位论文的研究工作做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式注明。

作者签名：　　日期：　　年　　月　　日

学位论文使用权限

学位论文是研究生在哈尔滨工业大学攻读学位期间完成的成果，知识产权归属哈尔滨工业大学。学位论文的使用权限如下：

（1）学校可以采用影印、缩印或其他复制手段保存研究生上交的学位论文，并向国家图书馆报送学位论文；（2）学校可以将学位论文部分或全部内容编入有关数据库进行检索和提供相应阅览服务；（3）研究生毕业后发表与此学位论文研究成果相关的学术论文和其他成果时，应征得导师同意，且第一署名单位为哈尔滨工业大学。

保密论文在保密期内遵守有关保密规定，解密后适用于此使用权限规定。

本人知悉学位论文的使用权限，并将遵守有关规定。

作者签名：　　日期：　　年　　月　　日

导师签名：　　日期：　　年　　月　　日

致　谢

六年的哈工大学习生活行将结束，有很多的感慨和思绪。首先，我想对导师李杰副教授致以最诚挚的谢意。进入实验室三年以来，老师对我的课题精心指导，对学术孜孜以求，大到实验设计，小到论文格式措辞，老师都倾注了很多的心血，在此对老师致以最真挚的谢意和感激。老师对学术严谨的态度、对工作敬业的精神、严以律己宽以待人的品格值得我一生学习。

我还要感谢实验室各位老师和同学，有幸与大家共度了整个硕士生涯。求学的过程是艰苦的，感谢大家一直以来的陪伴。你们的支持和关心让我在学术和技术上取得了长足的进步。毕业在即，我还要感谢我的室友们，感谢两年来你们的陪伴与相助，希望你们在新的旅程中一路坦途。还要感谢润君，一直以来对我的支持和包容。

同时，我想感谢我的父母亲和奶奶，感谢你们在我成长道路上的付出。求学道路上的每一个进步都有你们的付出和汗水，无以为报，祝你们健康快乐。

最后，感谢母校对我的培养和教育。“规格严格，功夫到家”的校训将成为我对待工作、对待生活的准则。哈工大是我一生的骄傲，是我人生永远的启明星。

前路漫漫，一片星辰和大海。愿我不枉此生，奔走在自己热爱的山海里。