

# 为找到生物网络中模块化结构的综合过程

组员：童文慧，黄臆丞，周怡

01	TEXT01	
02	TEXT02	<b>active modules</b>
03	TEXT03	<b>conserved modules</b>
04	TEXT04	<b>Differential network modules</b>
05	TEXT05	<b>composite functional modules</b>
06	TEXT06	
07	TEXT07	

1. it is not yet clear how to transform data for thousands of molecular interactions into functionally coherent models of cellular machinery.

2. technological biases in high-throughput approaches<sup>20–22</sup> can compromise signal accuracy. Experimental artefacts, variability in coverage across data sets, sampling bias towards well-studied processes, limitations in screening power and inherent sensitivities in various assays can yield false positives and false negatives in interaction data.

3. individual high-throughput experiments measuring a subset or type of interactions (for example, protein–protein or protein–DNA interactions) simply cannot expose the full interaction landscape of a cell.

4. as molecular networks are commonly assembled in single, static experimental conditions, they overlook the inherently dynamic nature of molecular interactions, which can be extensively rewired during physiological or environmental shifts<sup>10,27,28</sup>.

## 寻找模块的常见生物信息学技术

模拟退火算法 **Simulated annealing**

贪婪算法 **Greedy algorithms**

遗传算法 **Genetic algorithms**

精准方法 **Exact methods**

网络传播 **Network propagation**

双聚类方法 **Biclustering methods**

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

**a**



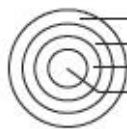
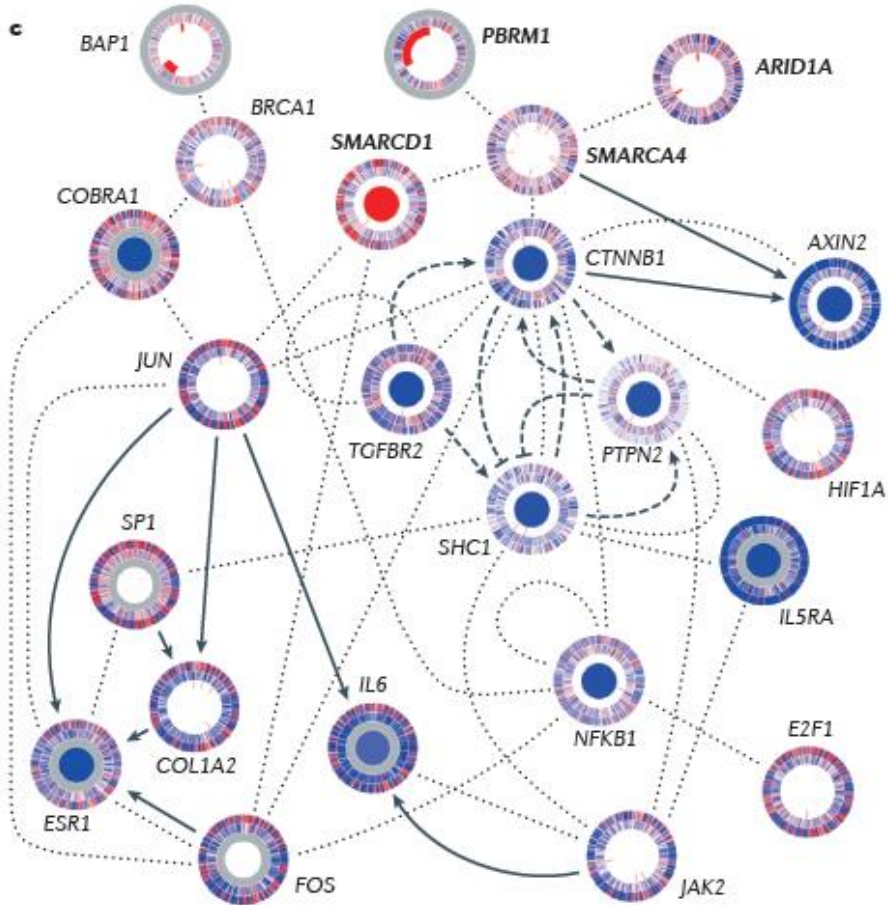
'Omics' pr  
(e.g. trans  
mutational  
RNA interl

**b**

Network

Scoring su  
activity

**c**



PARADIGM  
Expression  
Mutation  
Correlation with  
chromatin mutation

— Transcriptional regulation  
- - - Post-transcriptional regulation  
..... Protein-protein interaction

■ Positive/high    ■ Negative/low

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

## 活动模块的应用

活动模块使用了多种交互类型识别（例如，蛋白质-蛋白、调控和代谢互作）和相应数据分析（例如，基因表达谱，突变位置数据，RNA干扰表型和其他细胞情况数据）。

任何组合都可应用于一个单独的模块查找应用。

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

Table 1 | Some recent bioinformatics tools for module extraction through network integration

Tool	URL	Refs
<i>Active-module detection through network projection of omics data</i>		
jActiveModules	<a href="http://apps.cytoscape.org/apps/jactivemodules">http://apps.cytoscape.org/apps/jactivemodules</a>	48
MATISSE	<a href="http://acqt.cs.tau.ac.il/matisse">http://acqt.cs.tau.ac.il/matisse</a>	165
PinnacleZ	<a href="http://apps.cytoscape.org/apps/pinnaclez">http://apps.cytoscape.org/apps/pinnaclez</a>	62
GXNA	<a href="http://stat.stanford.edu/~serban/gxna">http://stat.stanford.edu/~serban/gxna</a>	52
BioNet	<a href="http://bionet.bioapps.biozentrum.uni-wuerzburg.de">http://bionet.bioapps.biozentrum.uni-wuerzburg.de</a>	166
COSINE	<a href="http://cran.r-project.org/web/packages/COSINE/index.html">http://cran.r-project.org/web/packages/COSINE/index.html</a>	104
SANDY	<a href="http://sandy.topnet.gersteinlab.org">http://sandy.topnet.gersteinlab.org</a>	81
HotNet	<a href="http://ccmbweb.ccv.brown.edu/hotnet">http://ccmbweb.ccv.brown.edu/hotnet</a>	67
PARADIGM	<a href="http://sbenz.github.com/Paradigm">http://sbenz.github.com/Paradigm</a>	70

模块查找的一些工具（部分）

## 活动模块的应用

- 1、通过基因表达，基因组的变异以及结合人类蛋白-蛋白互作的甲基化分析，建立了一个有关**透明细胞性肾细胞癌（ccRCC）**的、全面反映分子路径改变的网络视图。
- 2、HotNet 和 PARADIGM方法被用来确定磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）途径和与癌症相关活动模块中的SWI/ SNF染色质重塑复合物。
- 3、ResponseNet程序通过RNA表达谱数据,分析了酵母的蛋白质网络,代谢和蛋白质- DNA互作网络，试图发现响应 $\alpha$ -突触核蛋白毒性的途径。
- 4、基于SigArSearch的方法[62](表1)来检测人类乳腺癌[62]中失调表达的蛋白质互作途径。证实了基于优模块化生物标志物的疾病预测的优越性。
- 5、发现了多种模式生物,包括酵母的代谢,结核分枝杆菌的药物反应,黑腹果蝇的老化,秀丽隐杆线虫的衰老，秀丽隐杆线虫的胚胎形成和炎症细胞反应，人类艾滋病毒感染或人类肿瘤坏死因子(TNF)介导压力。

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07



## 活动模块的应用

6、蛋白质-DNA互作的组学内容，用于识别主动调控途径。例如，通过分析蛋白质-DNA的协同聚类互作和多条件基因表达谱，发现酵母表现出了广泛的动态重构转录网络，以此响应不同的环境刺激。这进一步表明，一些转录复合物表现为恒定的转录“枢纽”，而另一部分转录复合物只出现在特定条件下的某一时。

7、通过jActiveModules平台对酵母蛋白质-DNA网络进行叠加，得到差异表达的砷反应途径。转录数据显示了基因调控网络中重要的转录复合物不存在于代谢网络中，而表型特征（砷灵敏度）映射在代谢网络更为聚集。

8、被应用到代谢网络。包括广泛利用通量平衡分析（FBA）方法，预测各种物理化学条件下的代谢通量的稳态分布。如细胞的生长和能量代谢率等。

9、将基因表达的特征模式并与特定的疾病表型联系起来，可以生产有价值的、关于疾病分类的生物标志物。同时可以帮助发现药物靶向途径、预测病人化疗的反应等。

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07



01	TEXT01
02	TEXT02
03	TEXT03
04	TEXT04
05	TEXT05
06	TEXT06
07	TEXT07

## 保守模块

1、生物网络通过进化时期进行大量的布线，以此增加、减少或修改基因功能。

2、网络模块显示：较大的进化距离可能较好反映了那些被自然选择保留下来的“核心”功能。即“保守模块”

3、这样的“保守模块”的发现在形成网络构架预测进化原则上可以解决生物调控的基本问题。

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

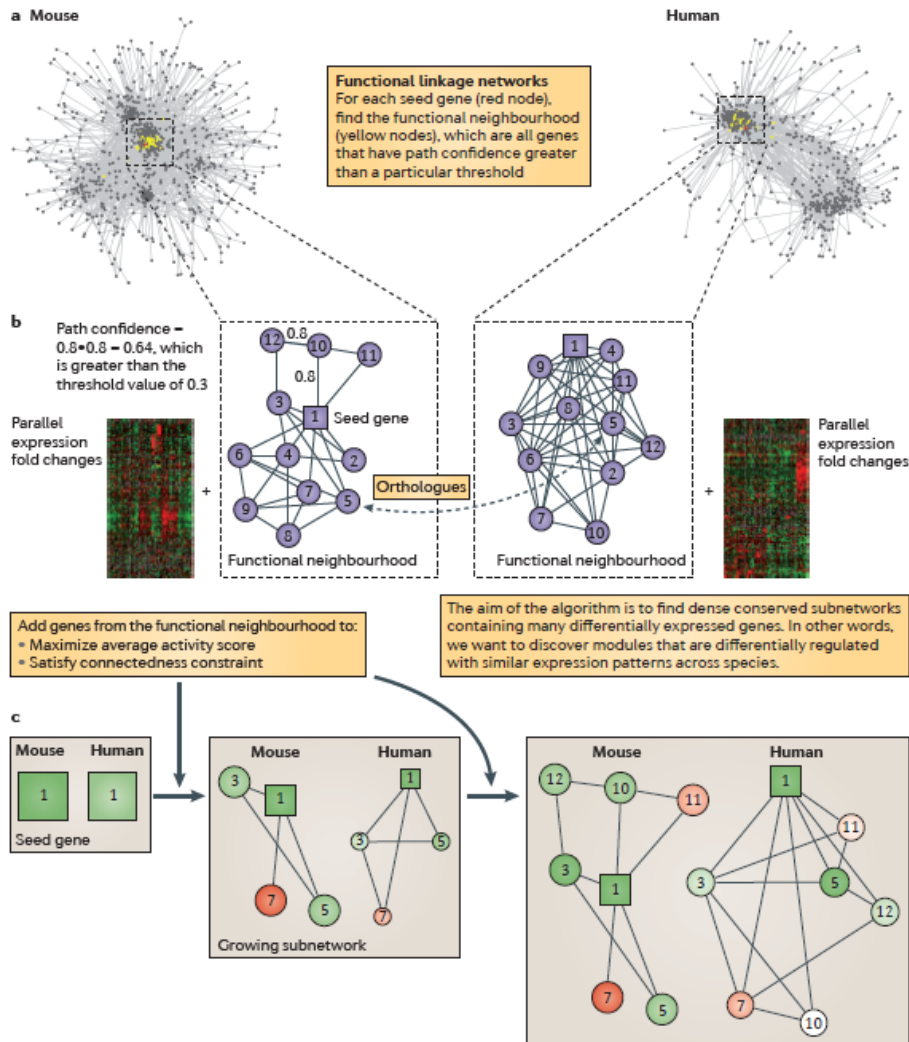
04 TEXT04

05 综合方法的应用

06 TE

07 TEXT07

识别在多个物种中保守的功能模块的数据集



01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

## 保守模块的识别

1、**双网络比对** 网络比对的计算方法大大提高了网络模块的进化比较。比如，本地的网络比对工具如PathBLAST114 和NetworkBLAST115分别提供了简单路径（线性路径）的并行比较和子网（模块）比较。这些方法是使用了一个共同的启发式工作流程，通过合并表现两个网络，画出网络比对图。这些方法被用来寻找守恒路径或是基于概率对数似然模型的网络互作密度。

## 保守模块的识别

2、多网络并行比对 网络比对已逐步扩展到多个（大于2）网络的分析。例如，在一个研究中，通过networkblast重新排列比对图，联系一般同源性将网络看作独立的层，处理多个网络。最后实现了多达十个物种的保守模块的快速计算[工具116]。

因为在多个物种中的基因复制事件会相互比较，会使每一个基因或蛋白可能存在多个同源或旁系，这会向网络比对方法中引入高度复杂的计算。随着每个新物种和相应网络的加入，测量难度会指数性增加。

为了解决这个多物种比对图中出现的扩展性问题，全局比对方法[117-119]以相似的邻域拓扑结构为基础来识别跨物种的功能同源基因组（即基因或蛋白质或分子的相互作用的整体排列）。

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

## 保守模块的识别

### 3、基于进化动力学的网络比对

网络进化中的一个重要问题，是：随着时间推移，基因组的进化变化如何影响网络架构的变化。

有关保护评分模块的网络比对软件[工具120-122]，例如MaWish[工具123]等方法逐渐用基因的缺失，插入或重复的进化速率来精确表示网络进化模型。

另一项研究中[工具124]，通过构建多个物种的共同保守祖先的蛋白质-蛋白质互作网络（CAPPI），再将其映射到在苍蝇、蠕虫和人类等单独网络中，确定其中的保守子网，以此来研究基因的系统发育史。

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

## 保守模块的应用

- 1、识别古细菌、细菌、真核生物的保守代谢基因和反应；
- 2、有氧/无氧条件下的物种聚类与模拟；这充分证明了生命三大物种的出现先于大气氧环境的观点。而逐渐适应有氧环境的过程增加了网络复杂性和生物复杂性。
- 3、利用NetworkBLAST，在苍蝇、蠕虫和酵母中，之前的数千种蛋白的未知功能都可以通过成对比对蛋白质—蛋白质互作网络推断保守互作邻域来预测。
- 4、进化保护还可以支持药物作用机制的预测：如果一个给定的药物靶标模块在两个进化距离较远的模式生物中都是保守的，则这个药物有对应人类的相应保守模块的概率会增加。此外，鉴定病原物种中的进化分歧模块可以发现人体内不存在的病原体特异性药物靶标。

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03


04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07





01	TEXT01
02	TEXT02
03	TEXT03
04	TEXT04
05	TEXT05
06	TEXT06
07	TEXT07

## 微分网络模块

分子间的相互作用可以改变对细胞信号、发展阶段，环境胁迫，药物治疗和疾病状态的响应

固有的动态布线分子网络仍在系统水平的探索阶段，互作数据通常是在单一条件下测量的（例如，标准的实验室培养基）。

微分网络模块分析采用了一种包括生物网络测量，比较识别互作的条件，比较差异模块、相同模块、修改模块的实验方法来构建生物网络。

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

## 微分网络模块原理分析

- 1、类似于差异表达分析，微分网络分析涉及了不同实验条件下，两两映射出的相减弱的互作[129]。
- 2、减法过程过滤了在所用条件下普遍存在的相互作用（即，管家作用129）。通过选择性地提取与所研究条件或表型相关的相互作用，我们可以降低静态网络的典型复杂度。
- 3、最值得注意的是，微分网络的互动阈是无法获取的静态网络。特别是，以微分测量意义为基础，个体间的相互作用，可能因太弱而无法在任一静态条件下被感知（在相互作用力数量级上）。这样的微分相互作用，一旦被确定，可以进一步用大量的分层、图形聚类方法、以Cytoscape]软件为基础的不同网络分析工具[工具135,136.]组织成模块。

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

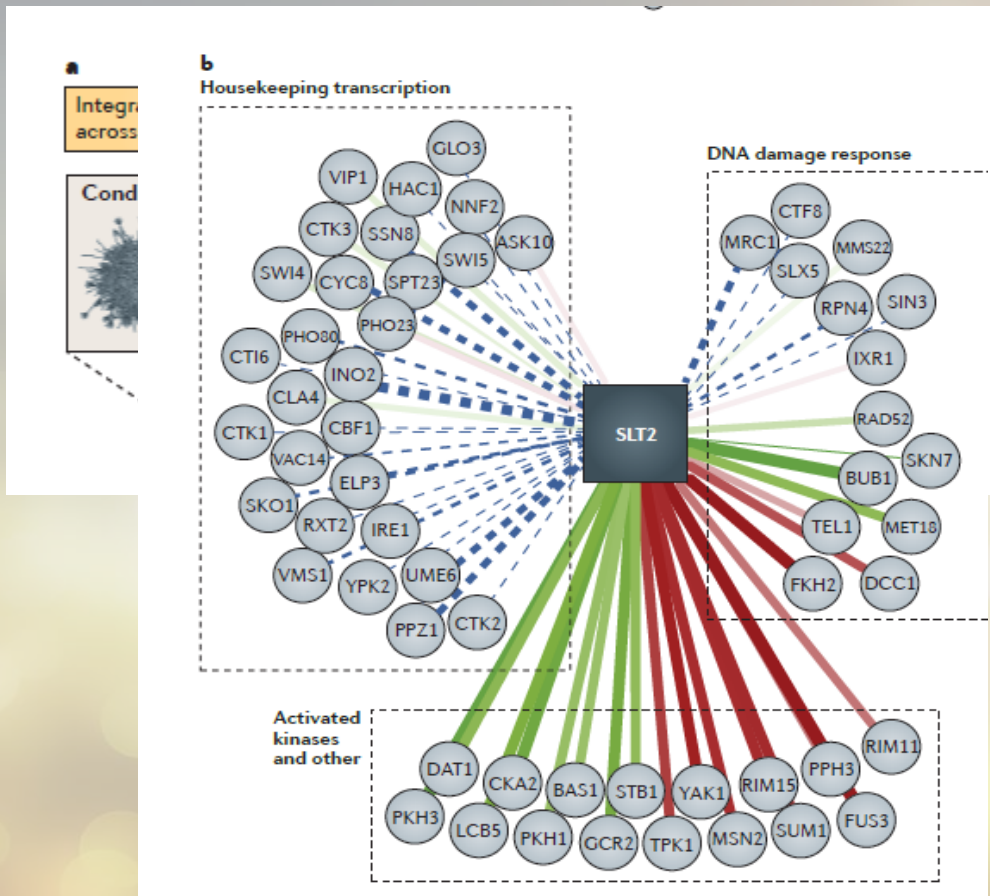
05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

- 01 TEXT01
- 02 TEXT02
- 03 TEXT03
- 04 TEXT04
- 05 TEXT05
- 06 TEXT06
- 07 TEXT07

差分分析的分子网络的条件



01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

## 应用

对于功能网络的差异分析也已经开展了（即，与物理网络相对照；见补充信息S1（表））。例如，我们采用了一种被称为微分上位作图(dE-MAP)的方法来比较不同类型的核酸损伤剂诱导的遗传网络。在另一个例子中，正常细胞转录谱和前列腺癌样本的基因共表达网络进行比较，来识别在前列腺癌中诱导的基因共表达子网。在这项研究中，非静态的微分网络成功检测到已知的前列腺癌特异性相互作用的蛋白和端粒重复序列结合因子2（TRF2）。

# LOGO

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

## 复合功能模块的发现

复合模块的基本原理。不同类型的生物相互作用提供了不同的，但互补的，可以深入了解细胞结构和功能。例如，蛋白质-蛋白质、代谢途径和调控网络，每一个都反映一个细胞的物理结构的不同方面（补充信息S1（表））。此外，遗传上的互作，量化了一个基因在表型表达上对的另一个基因上位性效应，揭示基因对之间的功能关系。一个关键的契机在于协调互补的细胞结合模式的网络视图。强大的综合性的方法，针对由多种类型的生物相互作用的复合功能模块的识别，为在这个方向上提供了相当大的进展。

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

01 TEXT01

02 TEXT02

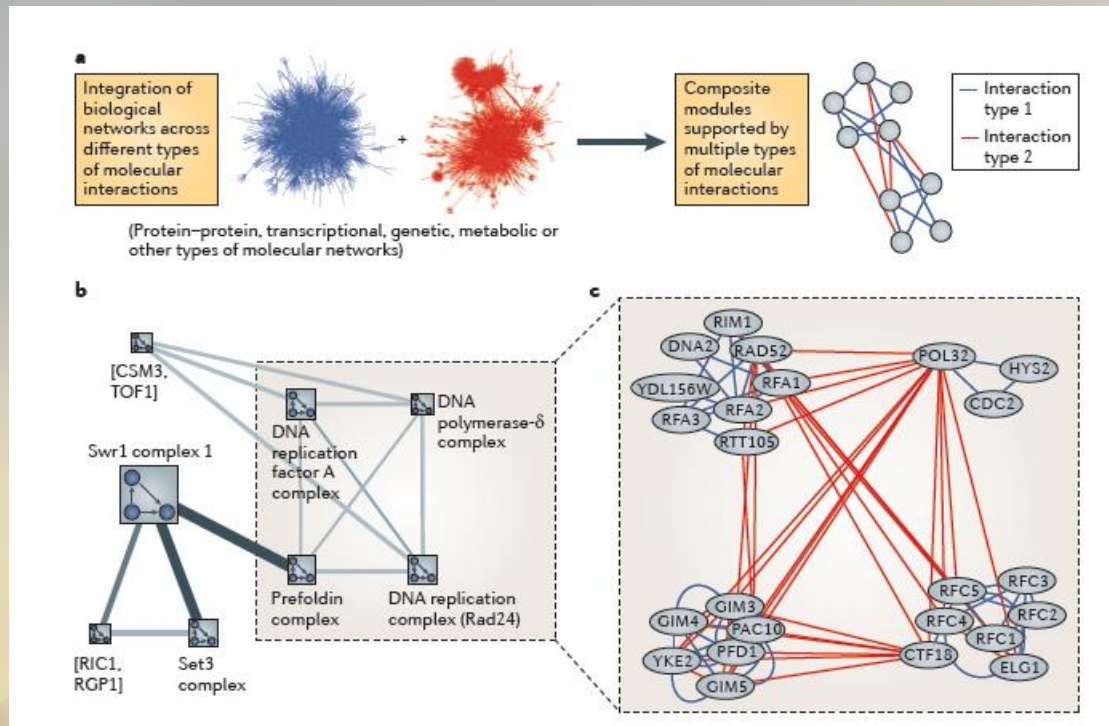
03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 模式与应用

07 TEXT07



交互类型的综合网络



01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 TEXT07

随着综合生物信息学途径的不断进步和数据处理能力的提升，一个非常大的组合包括数据类型、条件、物种、时间点和细胞状态，有可能适合于综合评价网络分析的深入。



01	TEXT01
02	TEXT02
03	TEXT03
04	TEXT04
05	TEXT05
06	TEXT06
07	TEXT07

01 TEXT01

02 TEXT02

03 TEXT03

04 TEXT04

05 TEXT05

06 TEXT06

07 前景展望

以综合的网络分析模块为基础的生物标记，已经通过全基因组关联研究被常规注释（GWASs），这也在疾病的分类中提供了优越的预测性能，特别是对于单基因疾病。未来综合网络分析的研究，将更深入的了解底层的生物反应途径结构和突出的网络级动力学变化。

谢谢

THANK YOU