智能系统学报
CAAI TRANSACTIONS ON INTELLIGENT SYSTEMS

用于成对PPI网络比对的分治与整合算法

刘晓, 陈璟, 王子祥

引用本文:
刘晓,陈,王子祥. 用于成对PPI网络比对的分治与整合算法[J]. 智能系统学报, 2022, 17(5): 960–968.
LIU Xiao,CHEN Jing,WANG Zixiang. A divide–and–conquer and integration algorithm for pairwise alignment of PPI networks[J]. *CAAI Transactions on Intelligent Systems*, 2022, 17(5): 960–968.

在线阅读 View online: https://dx.doi.org/10.11992/tis.202106001

DOI: 10.11992/tis.202106001
网络出版地址: https://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1538.TP.20220518.1955.006.html

用于成对 PPI 网络比对的分治与整合算法

刘晓[1], 陈璟[1,2], 王子祥[1]

（1. 江南大学 人工智能与计算机学院, 江苏 无锡 214122; 2. 江南大学 江苏省模式识别与计算智能工程实验室, 江苏 无锡 214122）

摘　要: 生物网络比对是分析不同生物间进化关系的重要手段, 它可以揭示不同物种间的保守功能并为物种间的注释转移提供重要信息。网络比对与子图同构类似, 是一个 NP-hard 问题。本文提出了一种新的分治与整合策略的生物网络比对算法。首先进行模块划分, 并根据已有的比对信息计算模块相似性; 然后根据模块间结点的子比对获取候选结果集, 最终通过超图匹配获得比对结果。使用已有的比对信息的集体行为预估模块间的相似性, 大大提高了模块匹配的效率。基于路径和结点的得分函数保证了模块内结点的相似性。对于不同网络间结点的相似性, 分别从结点自身和结点间的差异进行相似性判断。与现有算法相比, 本文算法在生物和拓扑指标上均表现最佳。

关键词: 蛋白质相互作用网络; 网络比对; 分治; 模块化; 二分图; 特征向量中心性; 度中心性; 复杂网络
中图分类号: TP393　　**文献标志码:** A　　**文章编号:** 1673−4785(2022)05−0960−09

中文引用格式: 刘晓, 陈璟, 王子祥. 用于成对 PPI 网络比对的分治与整合算法 [J]. 智能系统学报, 2022, 17(5): 960–968.
英文引用格式: LIU Xiao, CHEN Jing, WANG Zixiang. A divide-and-conquer and integration algorithm for pairwise alignment of PPI networks[J]. CAAI transactions on intelligent systems, 2022, 17(5): 960–968.

A divide-and-conquer and integration algorithm for pairwise alignment of PPI networks

LIU Xiao[1], CHEN Jing[1,2], WANG Zixiang[1]

(1. School of Artificial Intelligence and Computer Science, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. Jiangsu Provincial Engineering Laboratory of Pattern Recognition and Computing Intelligence, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: Biological network alignment is an important means of analyzing the evolutionary relationships between different species. It can reveal the conservative function between different species and provide important information for cross-species annotation transfer. Network alignment, like subgraph isomorphism, is an NP-hard problem. In this paper, a new biological network alignment algorithm is proposed, which adopts the divide-and-conquer strategy as a whole. Firstly, module division is executed, and module similarity is calculated according to existing alignment information. The candidate result set is then obtained according to the subalignment of nodes between modules, and the alignment results are finally obtained through hypergraph matching. The collective behavior of the existing alignment information is used to estimate the similarity between modules, greatly improving module matching efficiency. The score function based on paths and nodes ensures the similarity of nodes in the same module. The similarity of nodes between different networks is judged by the nodes themselves and the difference between nodes. The algorithm in this paper performs best in both biological and topological evaluations when compared with the other existing algorithms.

Keywords: PPI network; network alignment; divide-and-conquer; modularization; bipartite graph; eigenvector centrality; degree centrality; complex networks

收稿日期: 2021−06−01.　**网络出版日期:** 2022−05−19.
基金项目: 江苏省青年科学基金项目（BK20150159）; 江苏省研究生科研创新计划（KYCX20_1939）.
通信作者: 陈璟. E-mail: chenjing@jiangnan.edu.cn.

近年来, 随着酵母双杂交筛选, 质谱法等高通量实验的发展, 产生了大量的生物网络数据, 其中包括 PPI(protein-protein interaction) 网络数据。

PPI 网络中包含着蛋白质间相互协作完成细胞内分子功能的信息, 通过分析 PPI 网络可以发现这些信息, 从而在分子层面上理解基因调控过程和疾病[1]。

网络比对是对 PPI 网络进行分析的一种手段, 因为蛋白质之间的相互作用是跨物种保守的[2-3], 通过将已经研究充分的网络与研究不充分的网络进行比对, 帮助发现保守的功能成分以及实现功能预测, 可以更好地理解物种间的进化关系, 进而为不同物种间的注释转移提供指导性的信息[4-5]。相关领域的研究者已经提出了很多关于成对网络的全局比对算法, 使用拓扑序列信息构建相似性矩阵, 搜索相似性矩阵从而构建比对的算法, 如: CLMNA[6]、GRAAL[7] 为首的 GRAAL 系列算法、GoT-WAVE[8]、ILP[9]。此外, 一些学者也尝试将启发式算法运用到网络比对中, 如 SAlign[10]、SANA[11]、ImAlign[12]、MAGNA[13] 及 MAGNA++[14]。近几年模块化思想也被引用到了生物网络比对算法中来, 如 Proper[15]、ModuleAlign[16]、NAIGO[17]、AligNet[18] 等。

文献 [19] 对现有的成对网络全局比对算法作比较后发现, 不同算法的比对结果有较大的差异, 不能同时达到拓扑指标以及生物指标得分均高。并且网络比对问题在计算上是 NP-hard 问题, 现有的许多比对算法运行时间较长。本文提出了一种新的全局网络比对算法 DIANA(divide-and-conquer and integration algorithm for network alignment), 能够在较短的时间内同时产生较高的拓扑与生物得分。其主要贡献如下:

1) 使用已有比对信息匹配关系来检测模块间的相似性, 简化了模块匹配的时间复杂度。

2) 结合结点自身和结点间的路径来设计目标函数, 保证了模块内结点的高相似性。

3) 对于不同网络中结点间的中心性差异, 不仅考虑了结点间的差异值, 同时考虑了结点自身的中心性大小, 从而更充分挖掘结点的相似性特征。

1　基于分治–整合策略的网络比对

1.1　PPI 网络构建与算法

PPI 网络可以被建模为一个无向图, 其中结点表示网络中的蛋白质, 网络的边表示蛋白质之间的相互作用。用 $G_1=(V_1,E_1)$, $G_2=(V_2,E_2)$ 分别表示参与比对的两个 PPI 网络, 且$|V_1|\leqslant|V_2|$, G_1 为源网络, G_2 为目标网络。网络比对的目的就是寻找 G_1 到 G_2 的映射关系, 在网络之间传递功能知识, 为确定跨物种具有相似功能的蛋白质提供基础[20]。

本文算法 DIANA 是一种基于分治整合策略的生物网络比对算法, 主要可以分为模块划分、生成候选集、超图匹配 3 个阶段。首先根据结点相似性, 分别将源网络和目标网络划分成若干个模块, 同一模块内的结点, 功能相似。然后, 根据模块间的相似性将来自不同网络中的模块进行一对一匹配, 将每对匹配上的模块进行模块内子比对, 构成最终的候选结果集。最后, 将候选结果集中的模块匹配关系及结点匹配关系抽象为超图, 并进一步得到一对一的结点匹配关系。

1.2　模块划分

模块化是 PPI 网络的一个重要特性, 具有相似功能的蛋白质往往会形成紧密连接的子网。为了更充分挖掘同一网络中结点的相似性信息, 本文采用了基于结点和路径相结合的方法计算结点间的相似性, 即采用度和最短路径长度衡量两个结点间的相似性, 结点相似性计算如式 (1):

$$\Omega_G(u,v)=\frac{\deg_u\times\deg_v}{(\deg_G)^2}+\frac{\mathrm{Dim}(G)+1-\mathrm{dis}(u,v)}{\mathrm{Dim}(G)+1} \tag{1}$$

式中: G 为网络; u、v 为 G 中的结点; $\deg_u$ 指结点 u 的度; $\deg_G$ 指图 G 中的最大度; $\mathrm{Dim}(G)$ 指图 G 的直径; $\mathrm{dis}(u,v)$ 指结点 u、v 的最短路径长度。

对于网络 $G=(V,E)$, 对网络中的所有结点均使用式 (1) 进行相似性计算, 得到相似性矩阵 $\boldsymbol{\Omega}$。依次以 G 中的结点为模块中心初始化 $|V|$ 个模块。根据矩阵 $\boldsymbol{\Omega}$ 选取模块成员, 对于每一个模块, 将与模块中心存在相似性的结点按 $\boldsymbol{\Omega}$ 矩阵中的相似性值降序排列, 选取前 1/4 的结点加入到该模块中, 结点的选取比例为经验值。最终得到 $|V|$ 个模块, 且不同模块之间可能会存在重叠结点。

1.3　产生候选结果集

1.3.1　模块比对

本文提出了一种新的模块相似性计算方法, 模块间的相似性是模块间结点相似性的集体行为的总和。设一对相似性蛋白质分属于两个模块 A、B, 出现在模块 A、B 中的蛋白质数目越多, 则模块 A、B 相似的概率越大。因此, 本文采用相似蛋白质对在一对模块中的集体行为来衡量一对模块间的相似性并进行模块比对。

首先使用 PrimAlign[21] 生成了相似蛋白质对, 然后根据相似蛋白质对在模块中的集体行为计算模块的相似性。生成相似蛋白质对也可以使用现有的任意网络比对工具, 本文使用 PrimAlign 的理由如下:

1) 模块划分阶段产生的模块为重叠模块, 一

个结点可能存在于多个模块中，不同模块中的相同结点可能会存在多种匹配关系，而 PrimAlign 可以在两个网络间产生多对多的结点匹配关系，与模块的重叠特性相契合，因此可以很好地捕捉模块间的相似性。

2) PrimAlign 产生的蛋白质对经 GO 术语[22]检测，生物功能相似性较高，约为现有算法的 2 倍，可以保证结点对间的相似性。

3) PrimAlign 时间复杂度低，可在几秒内得到结果，保证了计算效率。

使用式 (2) 将得到的相似蛋白质对文件转换为模块相似性矩阵$\boldsymbol{\pi}_{ij}$，其中 i, j 分别为来自两个网络的蛋白质。

$$\pi_{ij}=\begin{cases}1, & \text{如果}i\text{和}j\text{是相似蛋白}\\ 0, & \text{其他}\end{cases} \tag{2}$$

根据矩阵$\boldsymbol{\pi}$计算模块 m_1, m_2 的同源相似性得分 HS，如式 (3)：

$$\mathrm{HS}=\sum_{i\in m_1}\sum_{j\in m_2}\pi_{ij} \tag{3}$$

最后，模块间相似性得分计算如式 (4)：

$$\mathcal{M}(m_1,m_2)=\mathrm{HS}(m_1,m_2)+\mathrm{BLAST}(c_1,c_2) \tag{4}$$

式中：c_1、c_2 分别为模块 m_1、m_2 的模块中心。BLAST 为序列相似性。

根据式 (4) 得到模块间相似性矩阵$\mathcal{M}$，构建加权完全二部图，将每个模块抽象为一个结点，结点之间的权重为对应的$\mathcal{M}$矩阵中的相似性值。使用最大加权二部匹配算法对二部图[23]求解，即可得到一对一的模块匹配关系。

1.3.2　模块内子比对

模块比对阶段已经形成了一对一的模块匹配关系，本阶段主要是针对两个形成匹配关系的模块内部结点进行比对。它是整个网络比对问题的一个分治与简化，本文称来自源网络中的模块为源模块，来自目标网络中的模块为目标模块。因此在本阶段中，源网络与目标网络的比对问题被分解为若干组源模块与目标模块的比对问题。本阶段整体思想为：首先计算两个模块内结点间的相似性矩阵，接着根据相似性矩阵对两个模块内的结点进行比对。

根据特征向量中心性[24]和序列相似性计算不同模块中两个结点间的相似性$\mathcal{W}$：

$$\mathcal{W}_{u\in m_1\wedge v\in m_2}(u,v)=\mathcal{P}(u,v)+\mathrm{BLAST}(u,v) \tag{5}$$

式中：$\mathcal{P}(u,v)$表示结点 u,v 的特征向量中心性相似得分，其计算方法如式 (6)：

$$\mathcal{P}_{u\in m_1\wedge v\in m_2}(u,v)=\frac{c_u+c_v}{2}\mathrm{e}^{-|c_u-c_v|} \tag{6}$$

其中 c_u 指结点 u 的特征向量中心性。式 (6) 不仅考虑结点 u, v 的特征向量中心性之差，同时考虑了结点自身的中心性值，有助于把模块中具有较强的中心性地位且中心性相近的蛋白质对优先比对上。

根据式 (5) 形成的相似性矩阵$\mathcal{W}$进行模块内比对步骤如下：

1）首先将模块 m_1、m_2 的模块中心 c_1、c_2 比对上；

2）分别获取 c_1、c_2 的邻居，$\deg(c_1)$、$\deg(c_2)$；

3）从$\mathcal{W}$中获取包含 $\deg(c_1)$ 和 $\deg(c_2)$ 相似性值的子矩阵并使用匈牙利算法将 $\deg(c_1)$、$\deg(c_2)$ 结点进行比对；

4）将已扩展结点 (c_1,c_2) 移除，并对剩余已比对结点对依次重复步骤 2)、3)。

将所有配对模块生成的子比对合并为候选集，此时的候选集中一个结点可能会和来自另一个网络中的多个结点形成比对关系，因此候选集为多对多匹配集合。

1.4　超图匹配

为从候选集中得到最终的一对一结点匹配，本文将候选集抽象为超图，其中源网络中的结点为超图的源结点，目标网络中的结点为超图的目标结点，每个子比对对应超图的一条超弧。使用加权二部超图匹配[25]算法将超图提取为仅包含一对一比对关系的二部图，即得到最终的结点匹配关系。

为减少时间复杂度，本文提出式 (7)，根据Γ值选取部分子比对映射为超弧。式 (7) 综合考虑了子比对的保守性，序列相似性和比对上的结点对数：

$$\Gamma(m_1,m_2)=\mathrm{CE}(m_1,m_2)+B(m_1,m_2)+\frac{L(A_{m_1,m_2})}{\max(L_{G_1,G_2})} \tag{7}$$

其中A_{m_1,m_2}表示模块m_1、m_2形成的子比对，见式 (8)。$\mathrm{CE}(m_1,m_2)$衡量了子比对A_{m_1,m_2}的保守性，见式 (9)、(10)。$B(m_1,m_2)$衡量了子比对的序列相似性，表示所有子比对中已比对结点的平均序列相似性得分，计算过程见式 (11)。$L(A_{m_1,m_2})$表示子比对A_{m_1,m_2}中所包含的已比对蛋白质对数。$\dfrac{L(a_{m_1,m_2})}{\max(L_{G_1,G_2})}$为归一化的子比对对数，$\max(L_{G_1,G_2})$为形成的子比对中，子比对结点数目的最大值。

$$A_{m_1,m_2}(i,j)=\begin{cases}1, & i\in|m_1,j\in m_2,i\text{和}j\text{比对}\\ 0, & \text{其他}\end{cases} \tag{8}$$

$$\mathrm{CE}(m_1,m_2)=\sum_{i,k\in m_1}\sum_{j,l\in m_2}C_{ijkl}A_{m_1,m_2}(i,j)A_{m_1,m_2}(k,l) \tag{9}$$

$$C_{ijkl}=\begin{cases}1, & (i,k)\in E_{m_1},(j,l)\in E_{m_2}\\ 0, & \text{其他}\end{cases} \tag{10}$$

$$B(m_1,m_2)=\frac{\sum_{u,v\in A_{m_1,m_2}}\mathrm{BLAST}(u,v)}{L(A_{m_1,m_2})} \tag{11}$$

获取最终一对一比对结果的过程为：首先将所有模块子比对按Γ值进行降序排列，并选取Γ值最大的子比对加入集合Υ中；随后依次检查每个模块子比对的模块中心是否已在集合Υ中，若存在，跳过，否则将当前模块子比对加入集合Υ中；最终将Υ映射为超图，并进行超图匹配即可得到最终一对一比对结果。

2　实验结果与分析

2.1　实验准备

比对算法：本文分别将 DIANA 与现有的 7 种网络比对算法进行比较，算法的详细信息及实验过程中所使用的参数信息见表 1。

表 1　现有算法

Table 1　The state-of-the-art algorithms

算法	年份	运行环境
SPINAL II	2013	JAVA
MAGNA++	2015	C++
ModuleAlign	2016	C++
INDEX	2017	C++
AligNet	2020	R
ECAlign	2021	Python

数据集：DIANA 分别在两种数据集上进行实验，分别为真实生物网络和合成网络，网络的详细信息见表 2，其中 ISOBASE[26] 为真实 PPI 网络数据集，DMC、DMR 为合成网络数据集，由 NAPAbench[27] 基准算法生成。

表 2　数据集

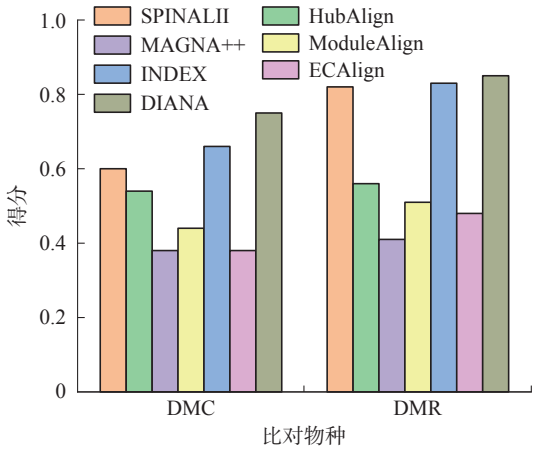
Table 2　Dataset

数据集	物种	节点数	边数	平均度	平均聚类系数
ISOBASE	MUS	623	559	1.79	0.08
	CEL	2995	4827	3.20	0.025
	SCE	5524	82656	29.00	0.2
	DME	7396	24937	6.70	0.024
	HSA	10403	54654	10.50	0.12
DMC	A	3000	6090	4.06	0.089
	B	4000	8112	4.05	0.087
DMR	A	3000	6017	4.01	0.006
	B	4000	8238	4.11	0.005

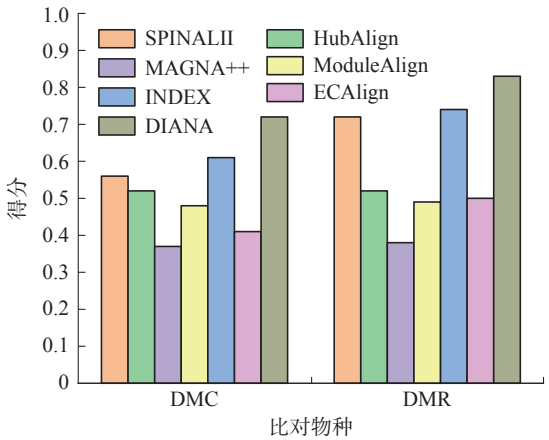
2.2　实验结果

2.2.1　合成网络与真实网络

合成网络实验：由于 AligNet 需要同一个网络中结点间的 BLAST 相似性文件，而合成网络没有此相似性文件，因此，本阶段实验在除 AligNet 之外的其余算法间展开。其中 EC[1]、ICS[1]、S^3[7] 是拓扑评价指标，FC[7] 是生物指标。由图 1 可知，在 DMC 数据集上，DIANA 在 EC、ICS、S^3 上均表现最佳。在 FC 上，DIANA 表现稍差于 SPINAL II 和 INDEX，但差距较小。在 DMR 数据集上，DIANA 在所有 4 个指标上均表现最佳，且其拓扑和生物得分均是 MAGNA++的两倍多。在表 2 中可以看到，DMC、DMR 中比对的两个网络的平均度和平均聚类系数接近，并且两个网络都是用 NAPAbench[27] 合成网络算法生成的，同源性相近，所以 DIANA 在几种算法中均取得最好的拓扑得分。



(a) NAPAbench-EC



(b) NAPAbench-ICS

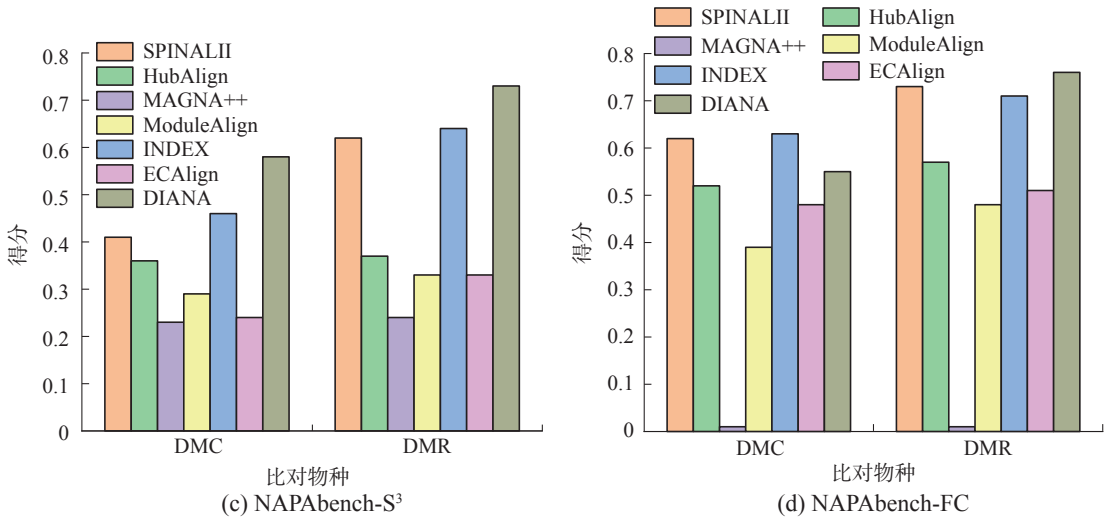


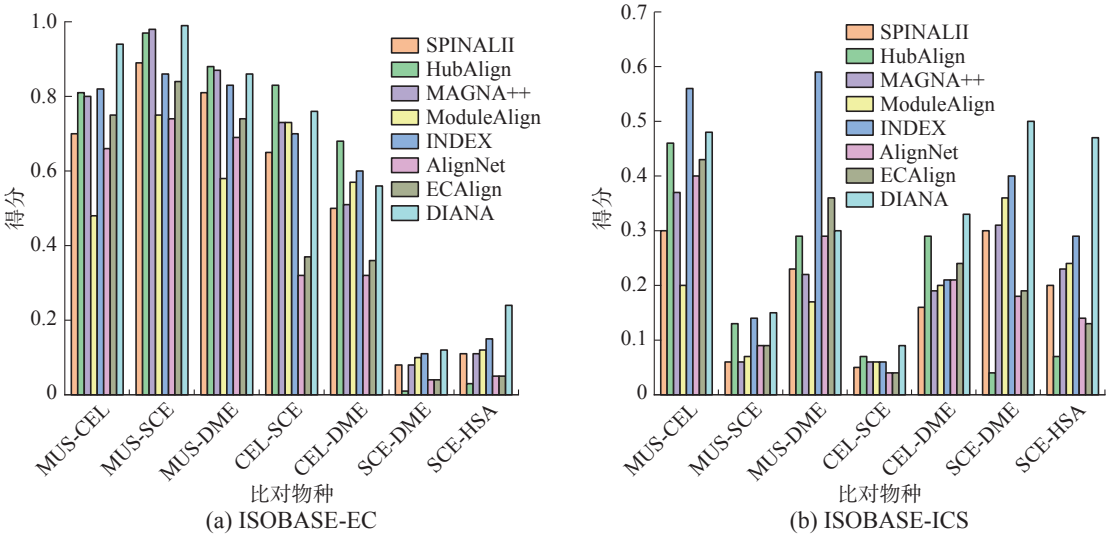
图 1　合成网络实验结果

Fig. 1　Experiment results of synthetic networks

合成网络是由人工构造的 PPI 网络，根据实验表明，DIANA 在两种合成数据集上均有较好的表现，证明在理论上 DIANA 可以产生优于现有其他算法的比对结果。

真实网络实验：根据物种特性，实验在 ISOBASE 数据集中选取了 7 对物种对用于真实网络实验，分别为：MUS-CEL、MUS-SCE、MUS-DME、CEL-SCE、CEL-DME、SCE-DME、SCE-HSA，实验结果见图 2。同时 SCE 和 HSA 网络的平均度和平均聚类系数较大（见表 2），而 MUS、DME、CEL 3 个网络的拓扑特征稍差，可以发现这与比对结果的拓扑得分是相关的。就 EC 而言，本文算法 DIANA 在大部分物种对上比对得分均为最佳，在 MUS-DME 上低于 HubAlign 和 MAGNA++，在 CEL-DME 上低于 HubAlign 和 INDEX，在 CEL-SCE 上略低于 HubAlign，但整体差别都较小。就 ICS 和 S^3 而言，DIANA 算法在 MUS-CEL 物种对中，得分低于 INDEX，MUS-DME 物种对上低于算法 INDEX 和 ECAlign 外，在其余 5 个物种对上本文算法均表现最佳。在生物指标上，DIANA 在 SCE-DME 上低于 HubAlign、INDEX 和 ECAlign，在 SCE-HSA 上低于 HubAlign 外，而在其余 5 个物种对上仍表现最佳。综合来看，该组实验中共有 28 组数据，其中 19 组数据 DIANA 均表现最佳。

真实网络是根据真实生物中蛋白质间的相互作用构建的，通过在真实生物网络中的实验表明，与现有比对算法相比，DIANA 算法能够更准确地匹配不同物种间的相似蛋白，在实际应用中是可行的。



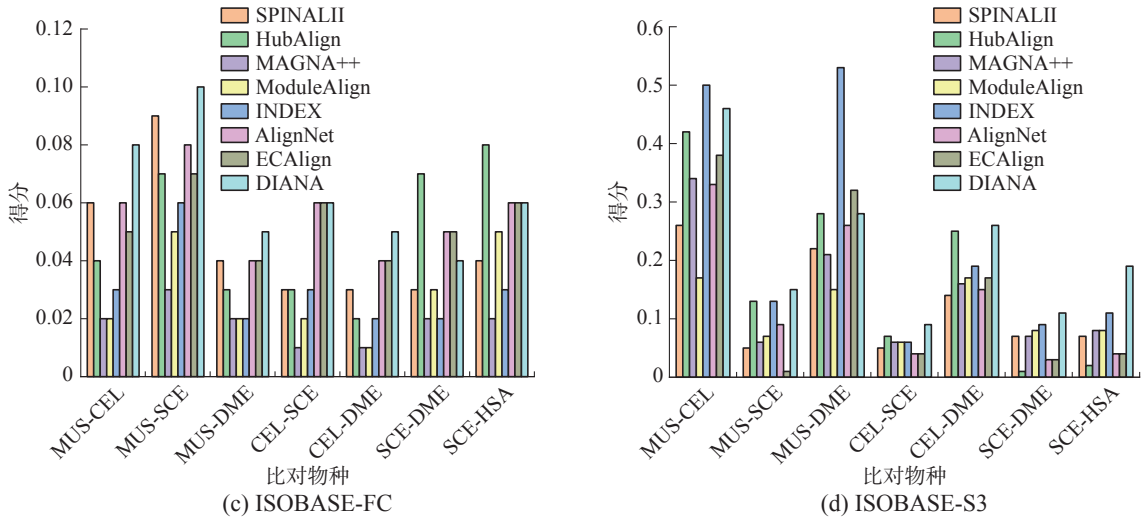


图 2　真实网络实验结果

Fig. 2　Experiment results of real networks

2.2.2　DIANA 的普适性与 PrimAlign 的有效性

1.3.1 节已经说明了 DIANA 可以使用现有的任意网络比对算法进行模块相似性计算, 且给出了使用 PrimAlign 进行模块相似性计算的原因, 因此本阶段实验对 DIANA 的普适性和使用 PrimAlign 的有效性进行验证。图 3 给出了现有的 6 种网络比对算法在 SCE-HAS 上的初始结果以及不同版本的 DIANA 算法得出的比对结果。其中 DIANA+*, 表示 DIANA 使用了算法*产生的相似蛋白质对进行实验, DIANA 表示使用 PrimAlign 生成的相似蛋白质对进行实验。

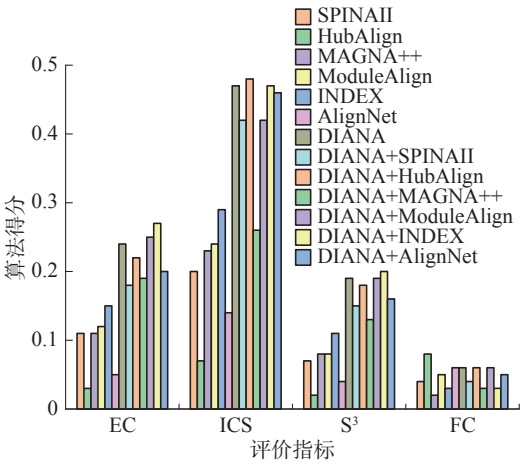


图 3　DIANA 与优化算法

Fig. 3　DIANA and improved algorithm

由图 4 可知, 各种版本的 DIANA 算法在 EC, S^3 上均优于现有的比对算法; 在 ICS 上, 除 DIANA+MAGNA++低于 INDEX 外, 其余版本的 DIANA 算法均优于现有的比对算法; 在 FC 上, HubAlign 最好, DIANA、DIANA + HubAlign、DIANA + ModuleAlign、DIANA + AligNet 均优于除 HubAlign 之外的其他现有算法。因此, 综合来看, 本文算法无论与哪一种算法融合其比对结果均优于现有的比对算法, 且 DIANA 表明在融合现有方法方面具有一定的普适性。

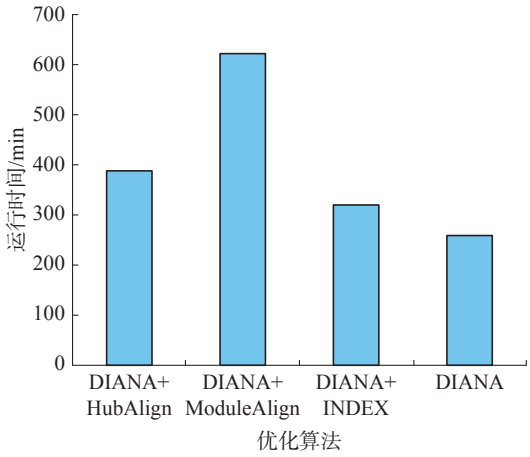


图 4　运行时间

Fig. 4　Running time

对于不同版本的 DIANA 算法之间, 在 EC 上, DIANA+ModuleAlign, DIANA+INDEX 得分略高于 DIANA, 在 ICS 上, DIANA+HubAlign 得分最高, 其次为 DIANA, 与 DIANA+HubAlign 差距很小。在 S^3 上, DIANA+INDEX 得分最高, DIANA 紧随其后。在 FC 上, DIANA、DIANA+HubAlign DIANA+ModuleAlign 得分最高。综上, DIANA、DIANA+HubAlign、DIANA+ModuleAlign、DIANA+INDEX 都在某一指标上表现最佳, 但综合来看,

在各指标上的差距较小，均能得到较好的比对结果，而其余算法表现相对较差。图 4 给出的 4 种方法的运行时间，从图 4 可知，本文算法 DIANA 运行时间最短，DIANA+INDEX 运行时间稍大于 DIANA、DIANA+ModuleAlign 运行时间最长，约为 DIANA 的 2.4 倍。因此综合在单个指标上的表现及运行时间，DIANA 表现最佳，也进一步说明了使用 PrimAlign 的有效性。

2.2.3　DIANA 对其他算法的优化

DIANA 也可以作为一个优化工具，来提高当前网络比对算法获得网络比对的质量。在实验中，采用 DIANA 来提升 SPINALII、HubAlign、MAGNA++、ModuleAlign、INDEX 和 AligNet 所获得的初始比对质量。图 5 给出了经过 DIANA 优化的 SPINAL II、HubAlign、MAGNA++、ModuleAlign、INDEX 和 AligNet 之前和之后的网络比对的质量对比。除在使用 HubAlign 和 AligNet 作为相似蛋白质对时，生物指标 FC 略低于原有算法，在其余实验中，经 DIANA 优化后的各项指标均远大于原有算法，尤其是 ModuleAilgn，各项指标提升最大。虽然 HubAlign 和 AligNet 的 FC 上有所下降，但在 EC、ICS 和 S^3 上，优化之后的效果分别提升了 7 倍和 4 倍，可见 DIANA 在优化现有方法方面也具有很大优势。

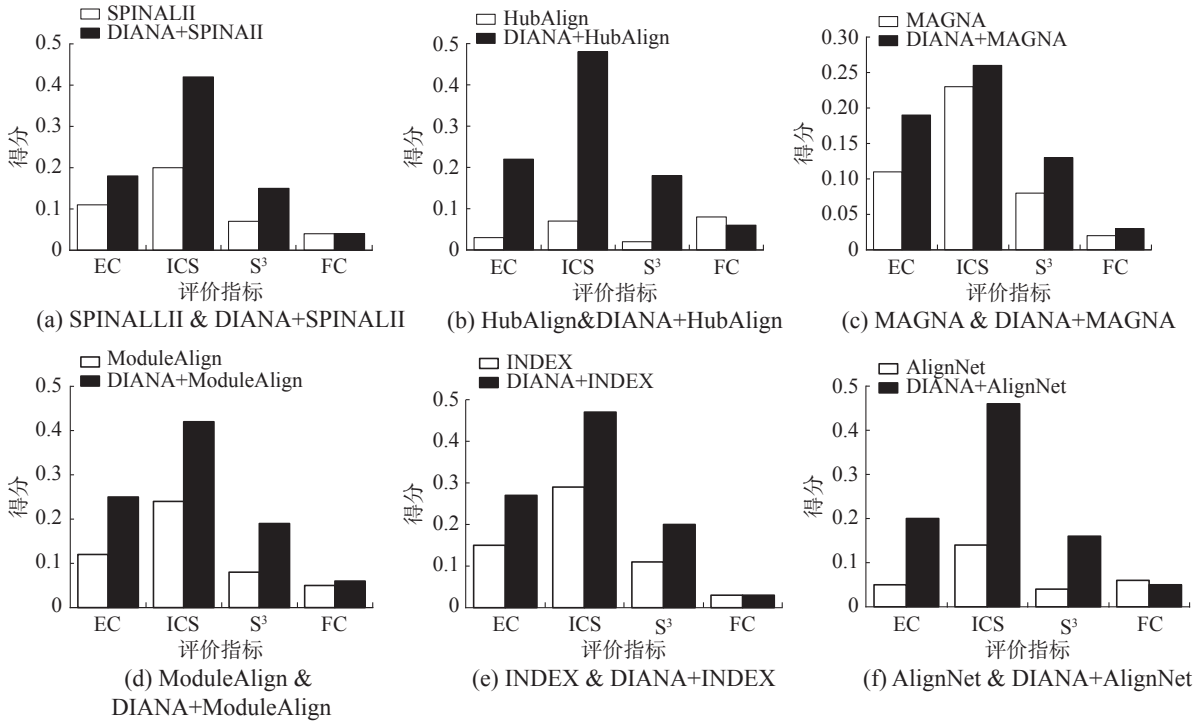


图 5　DIANA 优化实验

Fig. 5　Improved experiments of DIANA

2.2.4　复杂度分析

本文所有算法的硬件环境为：处理器为 Intel core i5-7 200 CPU @ 2.50 GHz，内存大小 32 GB。空间上，相较于传统的二步式算法，本文算法采用模块化的思想，网络被分割为模块，然后进行模块间以及模块内的比对，且不同模块间节点有重叠，因此本算法对内存要求更高。时间上，DIANA 算法第 1) 步中，对每一个节点进行模块划分，设 n 为 G_1 网络的节点数，m 为 G_2 网络的节点数，其时间复杂度为 $O(n+m)$。算法第 2) 步中，进行了子模块比对，对 G_1、G_2 网络中模块使用匈牙利算法进行比对，时间复杂度约为 $O(n\cdot m)$。最后，对候选结果集进行超图匹配，使用算法的时间复杂度为 $O(n\cdot m)$。最后，将本文使用的所有算法的运行时间进行比较，如图 6 所示，给出了算法的平均运行时间。ECAlign 运行时间最长，该算法受网络规模影响较大，在 MUS-CEL 上大约运行 3 min，而在 SCE-HAS 上则需要 37 h。MAGNA++ 次之，该算法是一种群智能算法，每一对物种都需要进行上千次迭代才可以得到较好的比对结果，因此运行时间较长。DIANA 运行速度适中，快于 MAGNA++、ModuleAlign 和 ECAlign 等算法。

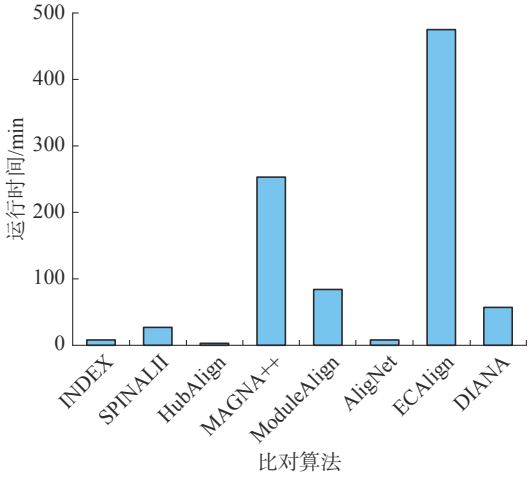


图 6　不同算法运行时间

Fig. 6　Running time of different algorithms

3　结束语

本文提出的算法 DIANA 使用一种基于分治–整合的策略进行生物网络比对。利用模块化思想, 将网络比对问题分解为若干个模块间的比对问题, 并利用超图匹配算法将模块间的子比对结果合并为最终一对一比对结果。分别将 DIANA 在合成网络和真实网络上进行实验, 从理论和实际层面证明了本文算法在网络比对中的可行性与精准性。同时 DIANA 可以灵活地接收来自不同现有算法的比对结果, 并作为模块比对阶段模块相似性计算的输入文件, 本文算法具有较好的灵活性, 且所得结果与原有比对相比具有较大提高, 表明 DIANA 可以优化现有比对结果。

DIANA 能获得高质量的比对结果, 同时算法具有一定的普适性, 但仍有提升空间, 因此下一步的工作重点是继续探索更优化的模块相似性计算方法, 弥补现有算法的不足, 从而设计一种高精准度且普适性更高的生物网络。

参考文献:

[1] HASHEMIFAR S, XU Jinbo. HubAlign: an accurate and efficient method for global alignment of protein-protein interaction networks[J]. Bioinformatics (Oxford, England), 2014, 30(17): i438–i444.

[2] MASKEY S, CHO Y R. LePrimAlign: local entropy-based alignment of PPI networks to predict conserved modules[J]. BMC genomics, 2019, 20(Suppl 9): 964.

[3] 苗孟君, 丁彦蕊. PPI 网络比对用于植物乳杆菌的糖代谢研究 [J]. 计算机工程与应用, 2018, 54(6): 49–54.
MIAO mengjun, DING yanrui. PPI network alignment for study on carbohydrate metabolism of Lactobacillus Plantarum[J]. Computer engineering and applications, 2018, 54(6): 49–54.

[4] GAO Jianliang, TIAN Ling, LYU Tengfei, et al. Protein2 Vec: aligning multiple PPI networks with representation learning[J]. IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics, 2021, 18(1): 240–249.

[5] WOO H M, YOON B J. MONACO: accurate biological network alignment through optimal neighborhood matching between focal nodes[J]. Bioinformatics, 2020, 37(10): 1401–1410.

[6] MA Lijia, WANG Shiqiang, LIN Qiuzhen, et al. Multi-neighborhood learning for global alignment in biological networks[J]. IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics, 2021, 18(6): 2598–2611.

[7] KUCHAIEV O, MILENKOVIC T, MEMISEVIC V, et al. Topological network alignment uncovers biological function and phylogeny[J]. Journal of the royal society, interface, 2010, 7(50): 1341–1354.

[8] APARÍCIO D, RIBEIRO P, MILENKOVIĆ T, et al. Temporal network alignment via GoT-WAVE[J]. Bioinformatics (Oxford, England), 2019, 35(18): 3527–3529.

[9] LLABRÉS M, RIERA G, ROSSELLÓ F, et al. Alignment of biological networks by integer linear programming: virus-host protein-protein interaction networks[J]. BMC bioinformatics, 2020, 21(Suppl 6): 434.

[10] AYUB U, HAIDER I, NAVEED H. SAlign-a structure aware method for global PPI network alignment[J]. BMC bioinformatics, 2020, 21(1): 500.

[11] MAMANO N, HAYES W B. SANA: simulated annealing far outperforms many other search algorithms for biological network alignment[J]. Bioinformatics, 2017, 33(14): 2156–2164.

[12] WANG Shiqiang, MA Lijia, ZHANG Xiao. Adaptive artificial immune system for biological network alignment[M]//Intelligent Computing Theories and Application. Cham: Springer International Publishing, 2020: 560−570.

[13] VIJAYAN V, SARAPH V, MILENKOVIĆ T. MAGNA++: Maximizing Accuracy in Global Network Alignment via both node and edge conservation[J]. Bioinformatics, 2015, 31(14): 2409–2411.

[14] 陶斯涵, 丁彦蕊. 引入序列信息的残基相互作用网络比对算法 [J]. 软件学报, 2019, 30(11): 3413–3426.
DING yanrui, TAO sihan. Algorithm introduced sequence information for residue interaction network alignment[J]. Journal of software, 2019, 30(11): 3413–3426.

[15] KAZEMI E, HASSANI H, GROSSGLAUSER M, et al. PROPER: global protein interaction network alignment through percolation matching[J]. BMC bioinformatics,

2016, 17(1): 1–16.

[16] HASHEMIFAR S, MA Jianzhu, NAVEED H, et al. ModuleAlign: module-based global alignment of protein-protein interaction networks[J]. Bioinformatics, 2016, 32(17): i658–i664.

[17] ZHU Lijuan, ZHANG Ju, ZHANG Yi, et al. NAIGO: an improved method to align PPI networks based on gene ontology and graphlets[J]. Frontiers in bioengineering and biotechnology, 2020, 8: 547.

[18] ALCALÁ A, ALBERICH R, LLABRÉS M, et al. AligNet: alignment of protein-protein interaction networks[J]. BMC bioinformatics, 2020, 21(6): 1–22.

[19] GUZZI P H, MILENKOVIC T. Survey of local and global biological network alignment: the need to reconcile the two sides of the same coin[J]. Briefings in bioinformatics, 2018, 19(3): 472–481.

[20] ERTEN C. Global alignment of PPI networks[M]//Recent Advances in Biological Network Analysis. Cham: Springer International Publishing, 2020: 3-25.

[21] KALECKY K, CHO Y R. PrimAlign: PageRank-inspired Markovian alignment for large biological networks[J]. Bioinformatics (Oxford, England), 2018, 34(13): i537–i546.

[22] ASHBURNER M, BALL C A, BLAKE J A, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The gene ontology consortium[J]. Nature genetics, 2000, 25(1): 25–29.

[23] KUHN H W. The Hungarian method for the assignment problem[J]. Naval research logistics quarterly, 1955, 2(1-2): 83–97.

[24] LEI Xiujuan, YANG Xiaoqin, FUJITA H. Random walk based method to identify essential proteins by integrating network topology and biological characteristics[J]. Knowledge-based systems, 2019, 167: 53–67.

[25] BORNDÖRFER R, HEISMANN O. The hypergraph assignment problem[J]. Discrete optimization, 2015, 15: 15–25.

[26] PARK D, SINGH R, BAYM M, et al. IsoBase: a database of functionally related proteins across PPI networks[J]. Nucleic acids research, 2011, 39: D295-D300.

[27] SAHRAEIAN S M E, YOON B J. A network synthesis model for generating protein interaction network families[J]. PLoS one, 2012, 7(8): e41474.

作者简介：

刘晓，硕士研究生，主要研究方向为生物信息学。

陈璟，副教授，博士，主要研究方向为复杂网络、室内定位。主持江苏省青年基金 1 项，参与国家自然科学基金 3 项，申请发明专利 13 项，授权发明专利 4 项，获得省部级奖 4 项，发表学术论文 20 余篇。

王子祥，硕士研究生，主要研究方向为生物信息学。