doi:10.3969/j.issn.1672-5565.2014.01.07

# 基于 Cytoscape 的蛋白质网络可视化聚类分析插件

唐 羽,李 敏*
(中南大学信息科学与工程学院,长沙 410083)

**摘 要**:蛋白质网络聚类是识别功能模块的重要手段,不仅有利于理解生物系统的组织结构,对预测蛋白质功能也具有重要的意义。聚类结果的可视化分析是实现蛋白质网络聚类的有效途径。本论文基于开源的 Cytoscape 平台,设计并实现了一个蛋白质网络聚类分析及可视化插件 CytoCluster。该插件集成了 MCODE, FAG-EC, HC-PIN,OH-PIN,IPCA,EAGLE 等六种典型的聚类算法;实现了聚类结果的可视化,将分析所得的 clusters 以缩略图列表的形式直观地显示出来,对于单个 cluster,可显示在原网络中的位置,并能生成相应的子图单独显示;可对聚类结果进行导出,记录了算法名称、参数、聚类结果等信息。该插件具有良好的扩展性,提供了统一的算法接口,可不断添加新的聚类算法。

**关键词**:聚类算法;蛋白质网络;可视化分析;Cytoscape 插件;CytoCluster
**中图分类号**:R978.1+6 **文献标志码**:A **文章编号**:1672-5565(2014)-01-038-08

# A Cytoscape plugin for visualization and clustering analysis of protein interaction networks

TANG Yu, LI Min*
(*School of Information Science and Engineering Central South University*, *Changsha* 410083, *China*)

**Abstract**: Clustering analysis is an important way to identify potential functional modules in protein interaction networks. It not only helps to understand the constitutional structure of biological systems, but also is of great significance to predict protein function. Visualization of clustering results is an effective way to realize protein network clustering. Based on the open-source platform Cytoscape, a plugin called CytoCluster for clustering analysis and visualization of protein interaction network has been designed and achieved. This plugin implements six typical clustering algorithms called MCODE, FAG-EC, HC-PIN, OH-PIN, IPCA, EAGLE, provides the visualization of clustering results, where clusters are intuitively presented in the form of a thumbnail list. For a single cluster, CytoCluster can display its location in the original network and generate the new sub-network to show the selected cluster separately. It can export results to text file, recording the name of algorithms, parameters, and the clustering results. CytoCluster has a good scalability, providing unified algorithm interface. New clustering algorithms could be constantly extended into it.

**Keywords**: Clustering algorithm; Protein network; Visual analysis; Cytoscape plugin; CytoCluster

蛋白质是生物完成各种生命活动,实现各种生命功能所必需的大分子物质。生物体的各种功能并不是通过单个蛋白质表现出来,而是通过众多蛋白质之间在特定条件下的相互作用才能表现出一定的功能。生物系统是由许多相互作用的、相对独立的结构化功能模块组成,识别出这些模块对于理解生物系统的组织结构具有重要意义。聚类分析是识别这些功能模块的有效手段。

蛋白质网络可视化对于更快速,更有效,更直观的分析蛋白质网络特性起到了重要的作用。尤其是对蛋白质网络作聚类分析的时候,聚类分析结果的可视化处理无疑将有利于更快速地得出正确结论。

**收稿日期**:2013-07-22;**修回日期**:2013-09-27.
**基金项目**:国家自然科学基金(61003124);教育部新世纪优秀人才支持计划资助(NCET-12-0547)。
**作者简介**:唐羽,女,硕士研究生,研究方向:复杂网络数据挖掘、生物信息学;E-mail:tangyu333@gmail.com.
*通信作者:李敏,女,博士,研究方向:生物信息学;E-mail:limin@mail.csu.edu.cn.

因此,本文将蛋白质网络的聚类分析和生物网络可视化功能相结合,开发了一个集成于 Cytoscape[1] 的蛋白质网络聚类分析和显示插件 CytoCluster。

本插件不仅集成了 MCODE[2], FAG-EC[3], HC-PIN[4], OH-PIN[5], IPCA[6], EAGLE[7] 等六种典型的聚类算法,实现了使用多种算法对网络进行聚类分析,而且还提供了聚类结果可视化功能,能,将分析所得的 clusters 以缩略图列表的形式直观地显示出来,对于单个 cluster,可显示在原网络中的位置,并能生成相应的子图单独显示,有助于研究人员对 cluster 功能特性更深入研究。CytoCluster 创造了一个更快速,更有效,更直观的分析蛋白质网络特性的研究环境,可为生物学家提供更加有价值的参考信息。

# 1　系统原理及总体结构

## 1.1　系统功能模型

本系统旨在基于 Cytoscape 这个可视化平台对蛋白质网络进行聚类分析,系统功能模型分为了聚类分析与界面控制两大模块,其中界面控制部分由 Bundle 控制、面板控制、聚类结果可视化、结果排序、导出结果等五个子模块构成。如图 1 所示。

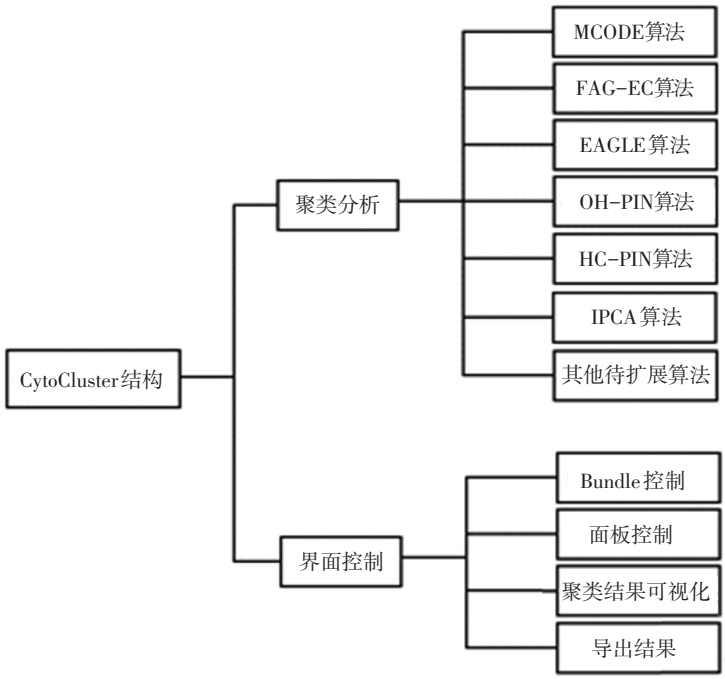



**图 1　系统功能模型图**

**Fig.1　System function model**

## 1.2　系统集成的聚类算法

本系统集成了 MCODE、FAG-EC、HC-PIN、OH-PIN、IPCA、EAGLE 等六种典型的网络聚类算法,具体介绍如下。

MCODE(The molecular complex detection algorithm)算法是一种基于密度的非交叠式聚类算法。该算法以种子节点为中心进行扩展在其邻居节点中寻找满足要求的节点,从而形成一个功能模块,最早在 Bader etal 的早期文章以及文献[8]中被提出,针对通过构建 cluster 来在蛋白质相互作用网络中检测复合物。其核心思想是以局部密度所定义的 adhoc 网络为根据,分离局部稠密区域。

FAG-EC(Fast agglomerate algorithm)算法是基于边聚类系数(Edge clustering coefficients)的非交叠式聚类算法,速度上的优越性比较明显。该算法采用自底向上的凝聚算法进行模块识别,并提出了一个新的参数化的模块定义。通过将按聚集系数非增序排列的边序列逐条加入初始化为单个节点的各个模块中来合并各个团,直到达到定义的模块要求。

HC-PIN(Fast hierarchical clustering algorithm)算法是一个快速层次非交叠式聚类算法,由 FAG-EC 算法改良而来,同样采用自底向上的凝聚算法进行模块识别,不同的是,该算法以边聚类值(Edge clustering value)为基础,即可应用于无权网络也可用于加权网络的聚类分析。

OH-PIN (Identification of hierarchical and overlapping functional modules)算法是可识别层交叠蛋白质功能模块的凝聚式层次算法, 以 M_clusters, λ-module,以及 cluster 间的聚集系数为基础进行聚类计算,在功能富集化以及比较已知蛋白质复合物

方面,性能优于较为优越。

IPCA ( Cluster algorithm based on the new topological structure)算法由 DPClus[9] 算法改良而来的基于密度的算法。该算法利用一种新型拓扑结构来预测网络中蛋白质复合物,以子图直径(或节点平均距离)和子图密度来对识别过程进行控制调节,可识别交叠的蛋白质功能模块,在寻找已知蛋白质复合物方面,性能表现良好。

EAGLE ( Agglomerative hierarchical clustering based on maximal clique)算法, 是一种可以识别交叠功能模块的凝聚式层次算法,以极大团为基础,通过逐步合并相似性最大的两个团,找到最优划分方法来实现的。

### 1.3 系统主要功能模块

(1)聚类分析模块:实现 MCODE, FAG-EC, HC-PIN, OH-PIN, IPCA, EAGLE 等六种算法的具体分析过程。初步得出聚类分析结果。

(2)Bundle 控制模块:由于 Cytoscape3.0 采用了 OSGi 进行架构,因此在 Cytoscape 平台上运行的大型插件只能以 Bundle Apps 的形式出现。该模块实现 CytoCluster 激活关闭服务调用等功能。

(3)面板控制模块:该模块负责插件整体界面实现,由 APP 菜单、参数面板、各个算法面板以及聚类结果面板等子模块构成。

(4)聚类结果可视化模块:该部分将初步聚类分析结果可视化的呈现出来,主要包括聚类结果列表中 cluster 缩略图的实现,显示单个 cluster 在原网络中的位置,以及生成并单独显示被选中的 cluster 子图。

(5)导出结果模块:负责对聚类结果进行导出,对本次分析使用的算法、参数以及所得的 cluster 的具体信息进行了详细地记录。

## 2 系统设计与实现

### 2.1 系统主要数据结构

为了实现对待分析网络聚类分析识别出功能模块,并将识别结果显示给用户,并提供进一步的分析处理,CytoCluster 系统类图如图 2。

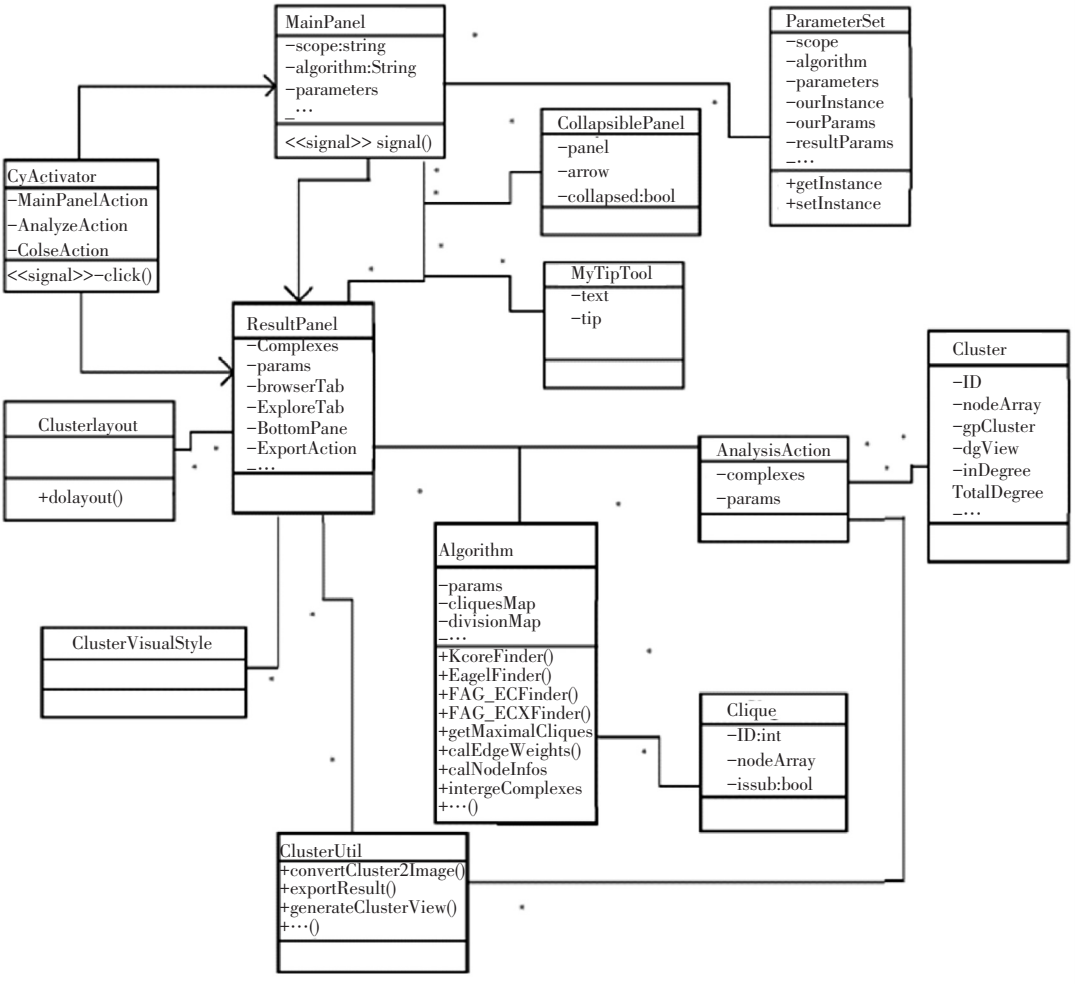



**图 2 CytoCluster 类图**

**Fig.2 Class diagram of CytoCluster**

需要用到的类和对象如下:

(1) CyActivator :系统入口,将插件在 OSGi 框架中激活或关闭,调用系统服务等。

(2) MainPanel :程序主面板。

(3) ResultPanel :结果显示面板。

(4) Algorithm :程序聚类算法实现类。

(5) AnalyzeAction:实现对 analyze 按钮的响应,调用 AnalyzeTaskFactory 开始聚类分析

(6) AnalyzeTaskFactory:该类用于产生 AnalyzeTask。

(7) AnalyzeTask:该类是聚类分析的入口,负责实现用户选择的聚类算法

(8) MyTipTool:可显示多行文字的提示工具。

(9) CollapsiblePanel:可折叠的面板。

(10) Cluster: CytoCluster 使用的表示一个功能模块所采用的数据结构。

(11) Clique: CytoCluster 中表示极大团所采用的数据结构。

(12) ParameterSet:聚类分析时所用的参数集合。

(13) ClusterLayout:CytoCluster 使用的节点布局,在 ClusterUtil 中生成模块图像和创建子图时用到。

(14) ClusterVisualStyle: CytoCluster 使用的视图显示风格,在 ClusterUtil 中生成模块图像

(15) ClusterUtil:包含对得到的功能模块集合 Cluster[ ]进行的各种处理函数集合。

### 2.2　界面控制模块实现

(1) Bundle 控制

该模块主要通过实现了 org.cytoscape.service.util.AbstractCyActivator 接口的 Cyactivator 类完成,实现了 OSGi 框架中服务注册,Bundle 激活以及关闭等功能。

若要调用 OSGi 框架中现有的服务,需要调用 Cyactivator 类中的 getService(Bundle Context bc, Class<CyApplicationManager> serviceClass)方法。

若要将自己写的类注册为框架中的服务,需要调用 Cyactivator 类中 registerService(Bundle Context bc, Object service, Class<? > serviceClass, Properties props)方法,如图 3 所示。

Bundle 激活以及关闭部分主要通过 OpenTaskFactory 类以及 CloseTaskFactory 类完成。

(2)面板控制

插件整体界面由 APP 菜单、各参数入面板以及聚类结果面板等子模块构成。插件最终运行整体效果图如图 3 所示。

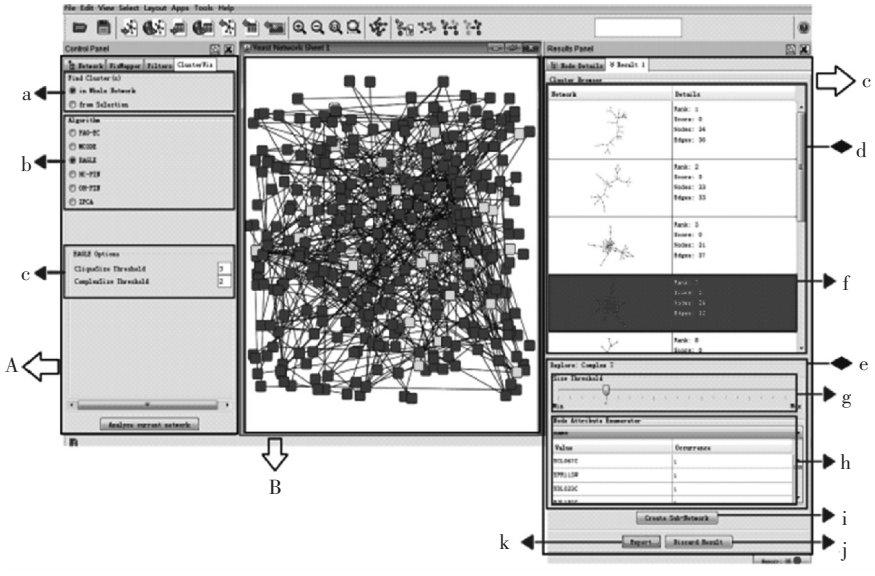



**图 3　CytoCluster 运行效果**

**Fig.3　The running interface of CytoCluster**

参数输入面板用于输入聚类分析所需各项参数。启动聚类插件后显示主面板后,用户按需要选取分析范围,选择聚类算法:

MCODE、FAG-EC、HC-PIN、OH-PIN、IPCA、EAGLE 中的一种。用户选择算法后,在下方显示相应的参数选项,用户可直接使用默认参数或自定义各参数值。参数设定完成后单击 Analyze 按钮,首先进行参数有效性判断,参数无误后则按照用户定义的参数进行开始分析过程。

聚类结果面板用于显示识别出的所有功能模块信息,并提供其它一些控件来对聚类分析结果作进一步的分析处理。

如图 3 所示,A、B、C 分别为参数输入面板,可视化面板,聚类结果面板;a 部分为分析区域选择,b 部分为算法种类选择,c 部分为算法参数面板;d 部分为 BrowserTable,e 部分为选中的 cluster,j 部分为模块尺寸滑动条,f 部分为 cluster 节点属性显示列表,g 为创建 cluster 子图按钮,h 关闭结果面板按钮,i 为导出聚类结果按钮。

BrowserTable 表格分为两列,分别显示了功能模块缩略图形以及此功能的基本信息:模块中的节点数,边数以及分值等信息。CytoCluster 还提供对聚类结果进行排序的功能。排序时有三种不同的排序方式可供选择:按模块大小,按模块的模块性以及按照模块的 score 值进行排序。其中,按 score 排序只在使用 MCODE 算法进行聚类时有效,其它算法中模块的 score 值全部为 0。

节点属性列表显示了由 Cytoscape 载入网络时读入的当前网络中所有包含的属性值,用户可以从下拉列框中选择具体某项,属性列表中就相应地显示当前模块中具有该属性的所有属性值出现的次数分布情况。Create SubNetwork 按钮可以将当前模块建立为一个新的网络,并显示于桌面。

另外,当使用 MCODE 算法进行聚类时,当前模块属性面板中增加了一个模块大小控制面板,其中有一个滑动条,用滑块位置控制增大或缩小当前功能模块的尺寸大小,并对应更新显示模块缩略图。

ResultPanel 底部面板由两个按钮组成:Export 按钮用于将当前聚类结果中识别的功能模块导出为文件,可以选择导出基本信息和导出完整信息两种方式。Dicard 按钮用于在向用户确认之后关闭当前打开的结果面板。

(3)聚类结果可视化

该模块分为三个主要任务,聚类结果列表中 cluster 缩略图的实现,显示单个 cluster 在原网络中的位置,以及生成并单独显示被选中的 cluster 子图。

cluster 缩略图主要通过 ClusterUtil 类中 convertClusterToImage 方法来实现。该方法首先通过 ClusterUtil 类中 createSubNetwork(CyNetwork net, Collection nodes, SavePolicy policy)方法来为分析所得的 cluster 创建子图,再根据这个子图调用 createNetworkView(CyNetwork net, Visual-Style vs)方法创建相应的视图,其中 VisualStyle 为视图属性对象,通 getClusterStyle()获得。在这个方法中,设置了视图中节点的大小、颜色,边的颜色、粗细等属性,基本确定了缩略图的显示风格。

得到视图对象后,调用 Cytoscape 所提供的可视化接口 org.cytoscape.view.presentation 的 createImage(Int width, Int height)方法生成 image 对象返回给结果面板声称对象。

cluster 子图生成并显示的过程与生成 cluster 缩略图较为相似,首先调用 createSubNetwork 创建子图对象,再通过 getClusterStyle 设置视图显示风格,createNetworkView 生成相对应的子图视图。但与生成缩略图不同,该任务主要是要将生成的子图显示在 Cytoscape 网络放大显示在面板上,这主要通过 ClusterUtil 类中的 displayNetworkView(CyNetworkView)方法实现。

(4)导出结果

该模块由结果面板中的 Export 按钮触发调用,将最终聚类结果,即各个 cluster 的名称、节点总数、节点名称等信息以文本形式导出存入 text 文件。

该模块主要通过 ClusterUtil 类中的 exportResults 方法实现。

其中,FileUtil 是 Cytoscape 系统提供的文件打开接口,通过调用该接口中的 getFile 方法,返回新创建的输出文件。FileChooserFilter 为文件类型选择器,通过该类存储文件类型,设为 txt 文本文档。通过 FileWriter 类将需要输出的 cluster 数据,如各个 cluster 的名称、节点总数、节点名称等信息写入文件中。

### 2.3 聚类分析模块实现

CytoCluster 中的聚类算法实现部分,所有的聚类算法都是通过调用一个 Algorithm 对象的相应方法来完成。

MCODE 算法使用 K_CoreFinder()识别功能模块。Algorithm 对象调用此方法前须先调用 scoreGraph 方法对网络图中的各个节点的计算 MCODE 算法所需的节点信息:包括自身在内的邻居接点子图 neighbors 及其密度 density,以该点为种子节点所能扩展出的最大 k 值的 K-Core,其 k 值水平 coreLevel,此 K-Core 的密度 coreDensity 以及该节点的 score 值。节点的 score 值反映了该节点及其周边节点的密集程度。然后再从 score 值最大的节点开始,调用 getClusterCore()方法,以此节点为种子节点开始扩展,逐步加入符合参数条件的邻接节点。最后根据参数要求作一些后续处理,得出最终的功能模块。

FAG_EC 算法使用 FAG_ECFinder()识别功能模块。计算的先决条件必须先调用 calEdgeWeight 得到网络中所有边的聚集系数,并按非增序排列。这里得到的边聚集系数队列也可以多次重复使用。然后先将网络中每个节点初始化为一个 Complex,而后开始逐步将各条边依次加入各 Complex,从而

对 Complex 进行合并,逐渐成为不可合并的功能模块,直到所有边都被加入 Complex 为止。FAG_ECXFinder( )使用扩展的 FAG_EC 算法识别功能模块。首先同 EAGLE 一致,调用 getMaximalCliques,以极大团为基础得到初始的 Complexes 集,同时需得到网络中的按聚类系数排列的边的非增序列,调用 calEdgeWeight。根据边两端点所从属的 Complex 集的关系,对两组 Complex 分别合并后再合并为一个 Complex,中途如果有的 Complex 已达到功能模块定义,则不将之合并。反复进行这个过程,直到所有边都被已处理完为止。

HC-PIN 算法使用 HCPIN Finder( )识别功能模块。计算的先决条件必须先调用 calEdgeWeight 得到网络中所有边的聚集值,并按非增序排列。这里得到的边聚集系数队列也可以多次重复使用。然后先将网络中每个节点初始化为一个 Complex,而后开始逐步将各条边依次加入各 Complex,从而对 Complex 进行合并,逐渐成为不可合并的功能模块,直到所有边都被加入 Complex 为止。

OH-PIN 算法使用 OHPINFinder( )识别功能模块,首先调用 calB_cluster 按网络中的边得到相应的 B_cluster,再用 calC_set 将 B_cluster 存入 C_set 中。通过 calOS 计算出 C_set 中 cluster 间的 Overlapping Score,取值最大的一对 cluster,合并,直到所有值小于给定的 os_th;再通过 calCCV 计算出 C_set 中 cluster 间的 CCV,取值最大的一对 cluster, 合并,直到所有值小于 0 为止;

IPCA 算法使用 IPCAFinder( )识别功能模块。计算的先决条件必须先调用 calNodeWeight 得到网络中所有节点的权值,并按非增序排列。选出最大的节点为种子,通过 ExtendingCluster 来进行扩展,其中用 SPJudgement 来判断某个点是否该加入当前的 cluster。当所有可能被加入的节点都被探测过以后,输出 cluster.

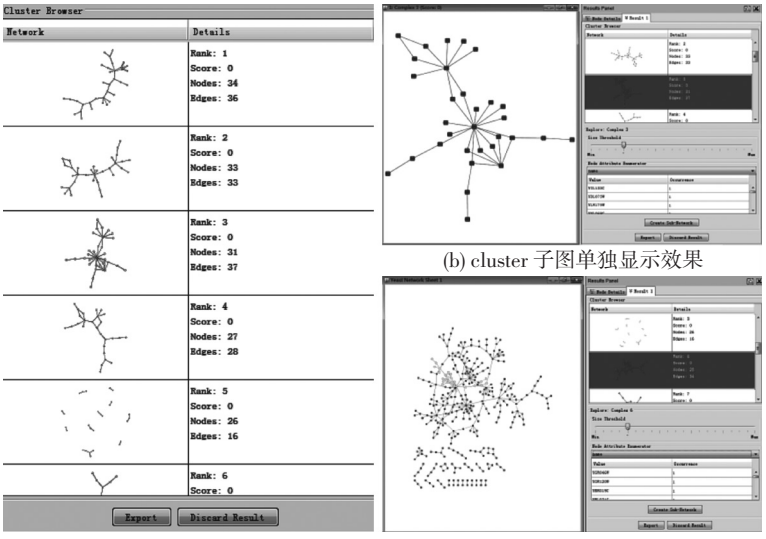
EAGLE 算法使用 EAGLEFinder( )识别功能模块。EAGLE 算法基于极大团,故 Algorithm 对象必须先调用 getMaximalCliques 方法计算出网络中的所有极大团。然而一个网络中的极大团是固定不变的,所以计算一次后就可以供以后需要时使用。接下来首先完成团初始化工作,去除附属极大团。开始合并后,每次选出相似性最大的两个 Complex 将之合并,并调用 calModularity 计算当前划分优劣程度的 EQ 值。重复合并过程直到只有一个 Complex,

并记录下整个过程中每一次的划分情况及其 EQ 值。选出其中 EQ 的最大值,此时的团划分情况即是最优的功能模块划分,返回这个模块集合。

## 3　实例展示及分析

### 3.1　聚类结果可视化

CytoCluster 不仅能对网络进行聚类分析,同时也实现了对网络聚类结果的可视化显示,将分析所得的 clusters 以缩略图列表的形式直观地显示出来,对于单个 cluster 可显示在原网络中的位置,并能生成相应的子图单独显示,如图 4 所示。通过该功能,研究人员可以对基因以及蛋白质网络中分子簇的进行进一步挖掘,发现致病基因以及蛋白质功能模块的相关特性以及相互关联性。




(a) culster 缩略图列表　　(b) cluster 子图单独显示效果　　(c) cluster 在原网络中显示效果

**图 4　聚类结果可视化实现效果**

**Fig.4　The implementation of visualization clustering result**

将聚类分析所得的 cluster 放在统一网络中相互比较,展示相互之间的关联性,并可由用户自行设定节点的颜色和形状,对于研究网络中的功能模块具有重要作用。例如宾夕法尼亚大学医学院的研究人员利用 FAG-EC 算法对注意力缺陷多动障碍症进行研究时,根据网络的拓扑结构,将整个基因网络聚类成 17 个不同的分子簇[10],显示簇内节点以及簇与簇之间的关系。

### 3.2 聚类结果对比与分析

图 5 为 Cytocluster 中六种聚类算法对 Cytoscape 所提供的酵母核心蛋白质相互作用网络(GalFiltered.sif)的分析结果,由图可知 CytoCluster 所采用的六种聚类算法得到的结果之间存在一定的差异。在具体使用中可以结合多种算法进行聚类分析,从而得到对蛋白质网络中的功能模块的更全面认识。

为了分析比较 CytoCluster 中实现的几种聚类算法的性能,这里使用从数据库 DIP 获得的酵母核心蛋白质相互作用网络数据集 Y2k 进行聚类分析,得出 6 种不同的功能模块数据,对这些模块集进行过滤,除去尺寸小于 3 的模块,再查找这些功能模块的 GO Terms。

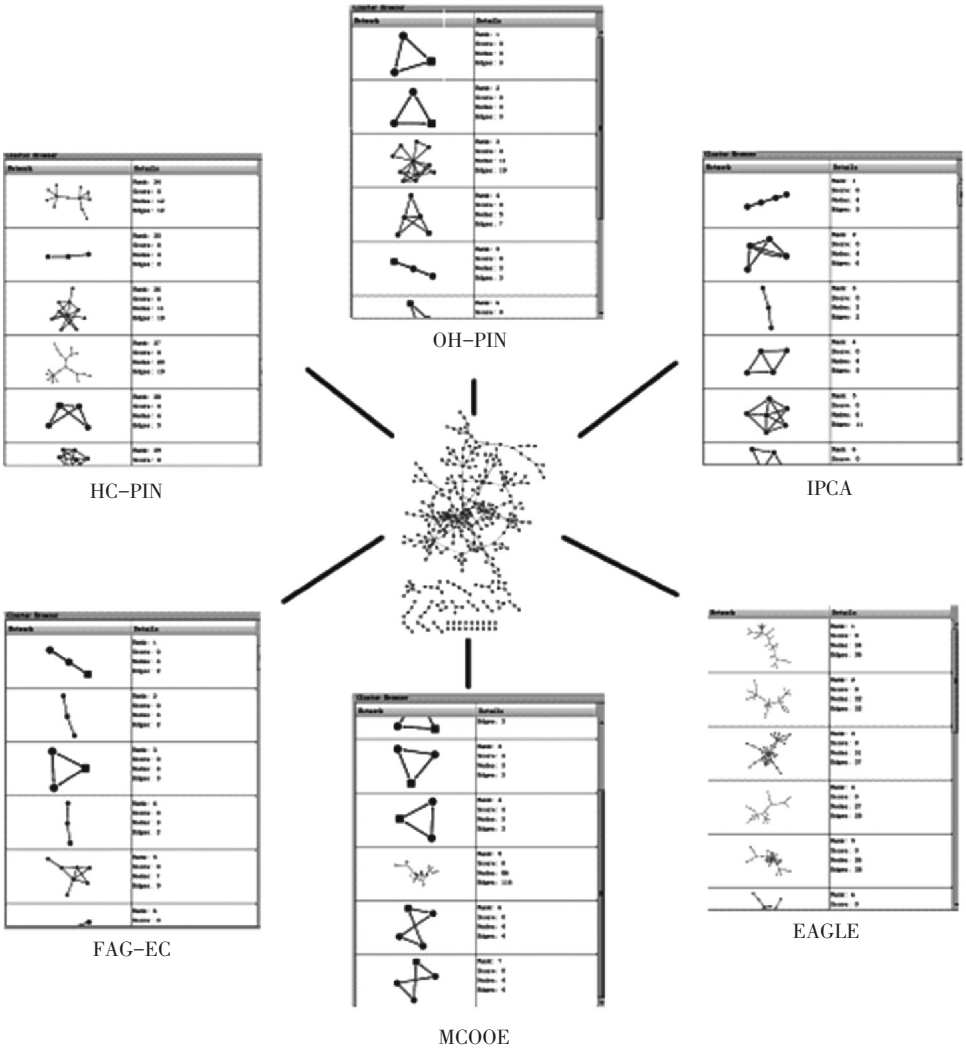



**图 5 六种算法对同一网络聚类分析对比**

**Fig.5 The comparison results of different clustering algorithms**

由于所得的数据繁多,这里仅采用 GO 中的生物过程 Process 为例,对各功能模块集合的富集性 P-value 值分布进行分析,结果如图 6 所示。

由于在统计检验中,P-value 值可用于评价一组蛋白质集合在偶然情况下聚集成一个模块的可能性大小,所以从图中可以看出,各聚类算法在识别的功能模块结构和数量上存在不小的差异,但这些模块在性能、准确度上各有所长,对更全面地认识整个蛋白质网络具有重要意义。

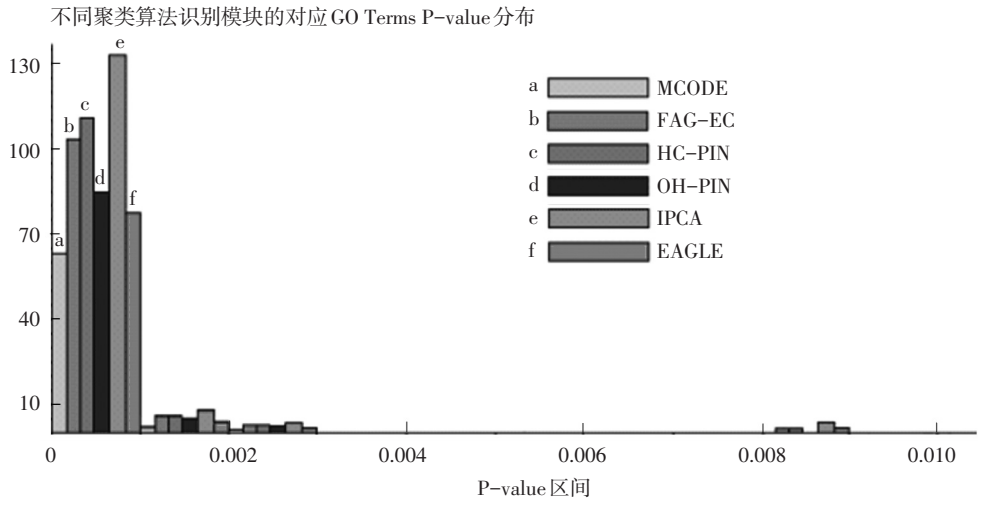



**图 6　不同聚类算法识别模块的对应富集性 P-value 分布**

**Fig.6　The enrichment analysis result of different algorithm**

## 4　讨　论

CytoCluster 实现了在 Cytoscape3.0 平台上使用了 MCODE, FAG－EC, HC－PIN, OH－PIN, IPCA, EAGLE 等六种典型聚类算对蛋白质网络进行聚类分析,并进一步对聚类结果可视化显示分析与比较。

本插件的实现总体来说可概括为以下两部分:

(1)后台蛋白质聚类算法的实现。这是本插件的核心部分,由于旨在于 Cytoscape 这个可视化平台上对蛋白质网络进行聚类分析比较从而为生物信息学研究人员提供一个直观准确的具有参考价值的结果,因需要十分注意软件的精准性、可靠性与严谨性,每个聚类算法要有据可查,要严格的与原算法过程及结果保持一致。

(2)前台界面控制与可视化的实现。包括 Bundle 控制,面板控制,聚类结果可视化,导出结果等部分,是该插件有别于其他简单聚类分析软件的重要区别所在,使得该软件不仅能对蛋白质网络进行聚类分析,还能进一步可视化聚类结果进行分析比较,并导出到文本中。

CytoCluster 系统是一个可扩展平台,随着蛋白质网络聚类技术的发展,将在今后的开发中集成更多的聚类算法,使得系统更加丰富,更加完善。

## 参考文献(References)

[1] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. Genome Research, 2003, 13(11): 2498-504.

[2] BADER G D, HOGUE C W V. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks [J]. BMC bioinformatics, 2003, 4(1): 2.

[3] LI Min, WANG Jianxin, CHEN Jianer. A fast agglomerate algorithm for mining functional modules in protein interaction networks[C]//BioMedical Engineering and Informatics, 2008. BMEI 2008. International Conference on. IEEE, 2008, 1: 3-7.

[4] WANG Jianxin, LI Min, CHEN Jianer, et al. A fast hierarchical clustering algorithm for functional modules discovery in protein interaction networks [J]. Computational Biology and Bioinformatics, IEEE/ACM Transactions on, 2011, 8(3): 607-620.

[5] WANG Jianxin, REN Jun, LI Min, et al. Identification of Hierarchical and Overlapping Functional Modules in PPI Networks [J]. IEEE TRANSACTIONS ON NANOBIOSCIENCE, 2012, 11(4): 386-393.

[6] LI Min, CHEN Jun, WANG Jianxin, et al. Modifying the DPClus algorithm for identifying protein complexes based on new topological structures [J]. Bmc Bioinformatics, 2008, 9(1): 398.

[7] SHEN Huawei, CHENG Xueqi, CAI Kai, et al. Detect overlapping and hierarchical community structure in networks [J]. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 2009, 388(8): 1706-1712.

[8] RADICCHI F, CASTELLANO C, CECCONI F. Defining and identifying communities in networks [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101 (9): 2658-2663.

[9] ALTAF-Ul-AMIN M, SHINBO Y, MIHARA K, et al. Development and implementation of an algorithm for detection of protein complexes in large interaction networks [J]. BMC bioinformatics, 2006, 7(1): 207.

[10] ELIA J, GLESSNER J T, WANG K, et al. Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder [J]. Nature genetics, 2011, 44(1): 78-84.