

DOI:10.12113/j.issn.1672-5565.201901001

# 基于 Cytoscape 下斑马鱼衰老基因-蛋白质的 模块化分析

李 雷, 蒋林华\*

(上海理工大学 现代光学系统重点实验室, 上海 200093)

**摘要:**近 20 年来,斑马鱼逐渐成为研究人类基因功能的重要模型动物。同时,通过对斑马鱼参考基因组序列和 10 000 多个蛋白编码基因的鉴定,表明斑马鱼至少与人类基因有 75% 的同源性,进一步验证了斑马鱼基因组序列可以作为衰老的研究模型。此外,其良好保守的分子和细胞生理学的广泛特征使斑马鱼成为揭示衰老、疾病和修复的潜在机制的极好模型。但是斑马鱼衰老的分子机制很少发生分子间的相互作用,因此蛋白质-蛋白相互作用(PPI)网络是非常可取的。本实验描述了斑马鱼这种生物衰老机制的模型,其涵盖了与衰老相关的 87 种蛋白质之间的 767 种相互作用。这不仅包含准确预测的 PPI,还包含从文献收集以及实验所得的那些分子相互作用。同时,将这些分子相互作用模块化,形成模块化,找到 11 个中心基因,分析预测其衰老过程。希望能帮助研究斑马鱼的学者研究其衰老过程,提供一些假说和帮助。

**关键词:**斑马鱼;衰老分子机制;PPI;模块化;中枢基因

**中图分类号:**Q344+.13 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-5565(2019)03-175-07

## Modular analysis of zebrafish senescence gene-protein based on Cytoscape

LI lei , JIANG Linhua \*

(Shanghai Key Lab of Modern Optical Systems, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

**Abstract:**In the past 20 years, zebrafish has gradually become an important model animal to study the function of human genes. Meanwhile, through the identification of zebrafish reference genome sequence and more than 10,000 protein-coding genes, it shows that zebrafish has at least 75% homology with human genes, which further proves that zebrafish genome sequence can be used as a research model of aging. In addition, its well-conserved molecular and cellular physiology of a wide range of characteristics make zebrafish an excellent model for revealing the underlying mechanisms of aging, disease, and repair. However, molecular mechanisms of zebrafish senescence rarely involve intermolecular interactions, so the protein-protein interaction (PPI) network is a highly desirable option. This paper describes a model of the biological aging mechanism of zebrafish, which covers 767 interactions between 87 proteins related to aging. This not only includes accurately predicted PPI, but also those molecular interactions from literature collection and experiments. At the same time, these molecular interactions were modularized to form modularity, and 11 central genes were found to analyze and predict the aging process. The paper aims to help researchers of zebrafish study the aging process and provide some hypotheses and help.

**Keywords:**Zebrafish; Senescence molecular mechanism; PPI; Modular; Central genes

过去的 20 年里,斑马鱼逐渐成为研究人类基因功能的重要模式动物。因为它们的寿命相对较短,但与人类一样,它们仍然会逐渐老化。并且,由于它

的生命周期短,适合做生物学实验。此外,它的保守分子的广泛表征细胞生理学使斑马鱼成为揭示老化、疾病和修复的潜在机制的极好模型。了解斑马

收稿日期:2019-01-02;修回日期:2019-02-19.

基金项目:国家自然科学基金上海市高等学校特聘教授项目(东方学者,15HJPY-MS02, No.61775139).

作者简介:李雷,硕士研究生,研究方向:生物信息学.E-mail: buby0507@ outlook.com.

\* 通信作者:蒋林华,博导,教授,研究方向:图像处理、生物信息学.E-mail: honorsir@ yandex.com.

鱼衰老基因的分子机制,例如氧化蛋白质在肌肉中的积累都至关重要<sup>[1-2]</sup>。尽管没有现成的斑马鱼衰老基因组,但大多数的性状都需要涉及到一个复杂的分子之间相互作用,因此,衰老也不例外。

最近,有了更多关于斑马鱼神经系统老化的消息,使得对于它的衰老分子机制的研究更加明朗。斑马鱼尤其有可能在老年学研究中具有很大的价值,因为发展-精神和基因研究的丰富性已经推动了基本斑马鱼生物学和相关实验技术的广泛特征化。这种小型脊椎动物具有几个独特的特征,为该领域提供许多优势。此外,大多数斑马鱼基因组已被测序,并被证明与人类具有高度相似性,具有许多人类基因的直系同源物。一个复杂的哺乳动物样发育基因程序生成了一个整合的神经系统,为此所有的主要脑区都被映射,并赋予这些斑马鱼高级认知功能和社会行为<sup>[3]</sup>。此外,斑马鱼专用实验程序(获得和丧失功能方法,体内成像技术)和资源(克隆,抗体)的广泛可用性将进一步支持老化。在之前的斑马鱼研究中,衰老一直被认为是微不足道的,因为它们经历了不确定的生长并具有非常强大的再生能力。过去二十年的不断努力,已经开始研究出斑马鱼内潜伏老龄化途径,说明了与其他脊椎动物物种的许多相似之处。它们表现出相同的典型标记和降低的 $\beta$ -半乳糖苷酶表达,并显示出通常类似于人类中已知的年龄相关病理学的衰老表型和骨关节炎<sup>[13]</sup>。

研究表明,由于斑马鱼复杂和多效的性质,其衰老状态难以用少数特征来表征。越来越明显的是,许多老龄驱动因素相互关联并产生相互影响。不幸的是,到目前为止,对于斑马鱼衰老分子机制的分子相互作用很少,所以高度需要斑马鱼衰老蛋白质分子相互作用交互图。在这种情况下,使用不同的动物模型系统进行精确的遗传或药理学操作确实可以在不同的生理系统和/或功能中鉴别衰老剂。因此,似乎只有将不同模型中的数据组合起来才有助于破译造成老龄化的主要因素。

## 1 数据来源和分析

数据来源 National Center of Biotechnology Information (NCBI) 基因表达综合数据库 (GEO) 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), GPL1319 平台 ([Zebrafish] Affymetrix Zebrafish Genome Array) 应用于表达式阵列。本平台的斑马鱼数据集包含 12 个样本,下载这些数据 (CEL 表单) 和注释文件以进行进一步分析。由于智人与斑马鱼具有很高的同源性,最后从 47 036 个斑马鱼基因中,选择了 67 个

与智人具有同源性、具有代表性的斑马鱼衰老相关基因<sup>[4-7]</sup>。使用 SPSS 对数据进行标准化处理,然后将获得的 67 个基因放入 NCBI 的 GEO 数据集中。已经发现 85.38% 的基因被用于功能基因组学研究,因此我们有理由相信这些数据可以作为斑马鱼衰老机制的基因。获得原始数据后,对数据进行归一化,使得 GEO 数据集中斑马鱼基因与人类基因之间的同源性系数在 0 到 1 之间,然后进行单样本 T 检验方法鉴定 Hgs (同源性基因),得出 GEO 中与人类同源性高的斑马鱼基因。选择置信区间为 99% 作为截止标准 (见表 1)。

表 1 来自 GEO 数据库的同源化基因的分析结果  
Table 1 Analysis of homologous genes from the GEO database

Interval	Number
Num = 0	11
0 < Num < 10	9
10 < Num < 100	16
100 < num < 1 000	19
Num > 1 000	12

## 2 同源性基因的功能性富集分析

KEGG (京都基因与基因组百科全书) 是基因组破译方面的数据库。它是一个公认的综合性数据库,同时它是一个系统的分析基因功能、基因组信息数据库,它有助于研究者把基因及表达信息作为一个整体网络进行研究,包括各种生物化学途径<sup>[5-8]</sup>。因此,在这项工作中,我们对 Hgs 应用了 KEGG 数据库研究 Hgs 的富集分析,寻找可能影响斑马鱼衰老发生的生物化学途径。DAVID 用于进行 KEGG 通路富集分析, $p$  值 < 0.05, 基因计数 > 2。为了进一步了解 Hgs 的功能,DAVID 应用于识别显着失调的 KEGG 途径。来自所有衰老相关基因的  $p$  值 < 0.05 和基因计数 > 2 获得的途径分别显示在表 2 中。根据富集结果,显著富集 FoxO signaling pathway、ErbB signaling pathway、p53 signaling pathway、Focal adhesion 等。其中也不乏一些之前预测像细胞新陈代谢之类的通路,我们有理由相信通过这些蛋白质相互作用,可以得出或者预测之前不曾考虑到的斑马鱼致衰老因素<sup>[6]</sup>。

## 3 蛋白质相互作用网络的构建

由于蛋白质很少独立发挥其功能,因此通过研究蛋白质的较大功能群来了解这些蛋白质的相互作

用是重要的<sup>[9-10]</sup>。所以在这项研究中,STRING 在线工具被用来分析 Hgs 的 PPIs,其综合得分> 0.15 的截止标准。从以前的研究中,大多数获得的 PPI 网络服从无标度归因<sup>[16-18]</sup>。同时,网络的节点度被分析并用于获得 PPI 网络中的中枢蛋白质,选择连接度>35 作为中枢节点,并预测可能在斑马鱼的衰老研究进展中占重要比重。STRING 工具被用来获

得 Hgs 的 PPI 关系<sup>[11-12]</sup>。综合得分> 0.4 时,共获得 767 个 PPI 关系。在滤除了度数≤5 的节点后,我们最终构建了包含 78 个节点和 478 个边的网络(见图 1)。计算 PPI 网络各节点的连通度,输出见图 2。高连接度> 35 的这些基因(*kita*、*mapk3*、*mapk1*、*ptneb*、*kras*、*mtor*、*jak2b*、*hrasb*、*sirt1*、*myca*、*pickc3*、*arf1*)被选为影响斑马鱼衰老的重要因素。

表 2 同源性基因的 KEGG 通路分析

Table 2 Analysis of the KEGG pathway of homologous genes

Pathway ID	Pathway description	Count	Genes	p-value
4068	FoxO signaling pathway	13	<i>LOC563884</i> , <i>atm</i> , <i>ccnd1</i> , <i>tp53</i> , <i>kras</i> , <i>mapk1</i> , <i>igf1</i> , <i>shha</i> , <i>mapk3</i> , <i>apc</i> , <i>ccnd1</i> , <i>SHC1</i> , <i>hrasb</i>	$4.39 \times 10^{-14}$
4115	p53 signaling pathway	7	<i>atm</i> , <i>ccnd1</i> , <i>cdkn1a</i> , <i>kita</i> , <i>kras</i> , <i>apc</i> , <i>tp53</i> , <i>mapk3</i>	$4.98 \times 10^{-8}$
4012	ErbB signaling pathway	7	<i>SHC1</i> , <i>cdkn1a</i> , <i>hrasb</i> , <i>kras</i> , <i>apc</i> , <i>tp53</i> , <i>wnt16</i>	$3.77 \times 10^{-7}$
4916	Melanogenesis	7	<i>hrasb</i> , <i>kita</i> , <i>kras</i> , <i>arpc1b</i> , <i>hrasb</i> , <i>shha</i> , <i>igf1</i>	$1.42 \times 10^{-6}$
4150	mTOR signaling pathway	5	<i>igf1</i> , <i>mapk1</i> , <i>mapk3</i> , <i>mapk1</i> , <i>mapk3</i>	$3.28 \times 10^{-5}$
4110	Cell cycle	6	<i>LOC563884</i> , <i>atm</i> , <i>ccnd1</i> , <i>igf1</i> , <i>mapk1</i> , <i>mapk3</i>	$4.02 \times 10^{-5}$
4510	Focal adhesion	7	<i>SHC1</i> , <i>ccnd1</i> , <i>hrasb</i> , <i>arpc1b</i> , <i>mapk3</i> , <i>shha</i> , <i>igf1</i>	$6.01 \times 10^{-5}$
4910	Insulin signaling pathway	6	<i>SHC1</i> , <i>hrasb</i> , <i>kras</i> , <i>arpc1b</i> , <i>mapk1</i> , <i>mapk3</i>	$7.92 \times 10^{-5}$
4320	Dorso-ventral axis formation	3	<i>kras</i> , <i>mapk1</i> , <i>mapk3</i>	$7.20 \times 10^{-4}$
4370	VEGF signaling pathway	4	<i>hrasb</i> , <i>kras</i> , <i>mapk1</i> , <i>apc</i>	$7.20 \times 10^{-4}$
4810	Regulation of actin cytoskeleton	6	<i>apc</i> , <i>arpc1b</i> , <i>hrasb</i> , <i>shha</i> , <i>igf1</i>	$7.20 \times 10^{-4}$
4310	Wnt signaling pathway	5	<i>apc</i> , <i>ccnd1</i> , <i>tp53</i> , <i>kras</i> , <i>mapk1</i>	$8.00 \times 10^{-4}$
4010	MAPK signaling pathway	6	<i>LOC563884</i> , <i>hrasb</i> , <i>kras</i> , <i>apc</i> , <i>tp53</i> , <i>wnt16</i>	$1.53 \times 10^{-3}$
4914	Progesterone-mediated oocyte maturation	4	<i>igf1</i> , <i>kras</i> , <i>mapk1</i> , <i>tp53</i>	$1.80 \times 10^{-3}$
4912	GnRH signaling pathway	4	<i>hrasb</i> , <i>kras</i> , <i>mapk1</i> , <i>wnt16</i>	$1.81 \times 10^{-3}$
4540	Gap junction	4	<i>hrasb</i> , <i>kras</i> , <i>mapk1</i> , <i>becn1</i>	$2.31 \times 10^{-3}$
4340	Hedgehog signaling	3	<i>shha</i> , <i>wnt16</i> , <i>wnt8b</i>	$4.29 \times 10^{-3}$
5132	Salmonella infection	3	<i>arpc1b</i> , <i>mapk1</i> , <i>mapk3</i>	$1.46 \times 10^{-2}$
4350	TGF-beta signaling	3	<i>mapk1</i> , <i>mapk3</i> , <i>igf1</i>	$1.52 \times 10^{-2}$
4140	Regulation of autophagy	2	<i>becn1</i> , <i>gabara</i>	$1.77 \times 10^{-2}$
4630	Jak-STAT signaling pathway	3	<i>ccnd1</i> , <i>epo</i> , <i>jak2b</i>	$2.51 \times 10^{-2}$
4144	Endocytosis	4	<i>LOC563884</i> , <i>hrasb</i> , <i>kita</i> , <i>mapk3</i>	$2.80 \times 10^{-2}$
4114	Oocyte meiosis	3	<i>igf1</i> , <i>mapk1</i> , <i>mapk3</i>	$2.89 \times 10^{-2}$
4621	NOD-like receptor signaling	2	<i>mapk1</i> , <i>mapk3</i>	$4.22 \times 10^{-2}$

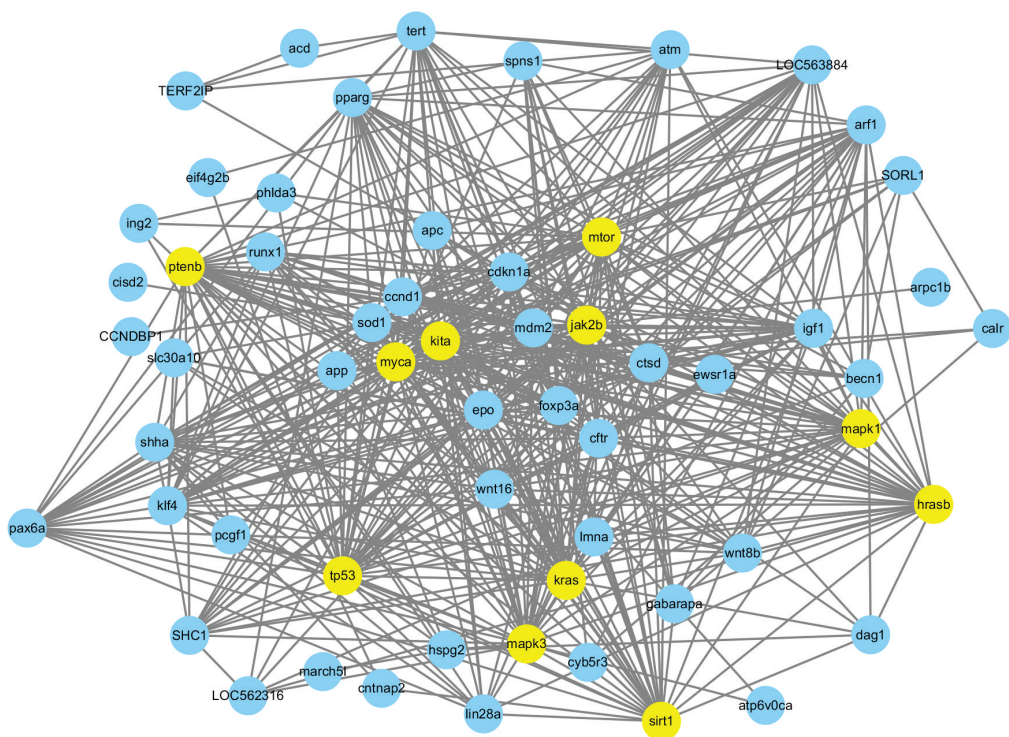


图 1 通过 STRING 在线工具获取网络图,并对选定的一些中心基因进行标记

Fig.1 Network map obtained through the STRING online tool with some selected central genes marked

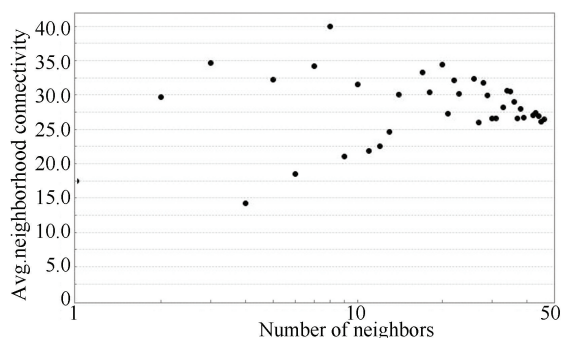


图 2 PPI 网络中各节点的连通度

Fig.2 Connectivity of each node in PPI network

## 4 同源性基因的网络模块分析

由于 PPI 网络的节点和边缘非常复杂,我们需要使用 ClusterONE Cytoscape 插件进行富集分析。在运行 ClusterONE Cytoscape 以披露 PPI 网络的丰富功能模块之前,设置参数最小尺寸  $> 5$  且最小密度  $< 0.05$ 。我们还对模块基因进行了 GO(基因本体论)功能富集分析,以分析分子水平上的基因功能。此外,我们还使用 DAVID 进行最佳富集模块 KEGG 通路富集分析,同时进行了 Kmeans 聚类。PPI 网络富集是研究和鉴定功能蛋白质的主要方法之一<sup>[23]</sup>。在这项研究中,有 8 个重要模块( $p$  值  $< 1 \times 10^{-3}$ )通过 ClusterONE Cytoscape 插件进行富集,参数最小  $> 5$ ,最小密度  $< 0.05$ 。最重要的富集模块 A ( $p = 1.0 \times$

$10^{-3}$ ),模块 B ( $p = 9.083 \times 10^{-5}$ ) 和模块 C ( $p = 1.2 \times 10^{-3}$ ) 如图 3 所示。根据图 3,显然模块 A 可能是最好的模块,因为它有 42 个节点和 487 条边,而模块 B 有 10 个节点和 44 条边,模块 C 有 7 个节点和 21 条边<sup>[15]</sup>。为了进一步研究肿瘤进展过程中的功能变化,我们在模块 A 中进行了 GO 功能注释<sup>[19-20]</sup>。模块 A 的 GO 富集分数分别为 18.28。因此,模块 A 可能是进一步功能分析最合适的模块。模块 A 中有 42 个基因(见图 3),它们和之前我们所假设的中枢基因不谋而合,所假设的中枢基因也在图一中标注出来。因此模块 A 可能是进一步功能分析最合适的模块。模块 A 有 42 个基因,它们在细胞老化、细胞周期、代谢过程的调节等生物过程功能富集,然后通过 KEGG 富集分析研究结果。

## 5 结果

本项目介绍了斑马鱼这种模式生物衰老机制,涵盖了衰老相关的 87 个蛋白质之间的 767 个相互作用。这不仅包含准确预测的 PPI,还包含从文献收集以及实验所得的那些分子相互作用。然后进行网络化,找到中枢基因(*mapk1*, *mtor*, *tp35*, *kita*, *pik3cs*, *myca*, *sirt1*, *kras*, *mapk3*, *arf1*, *jak2b*),与后面的模块富集得出的重要基因不谋而合。在对斑马鱼衰老过程进行模块 A 分析的过程中,得出生物调节、生物过程、分子代谢过程等功能富集,说明端粒磨损、细胞老化对斑马鱼衰

老过程中起到重要的作用<sup>[21-22]</sup>。同时,参考 López-Otín 等人(2013 年)描述衰老与生物体的基本功能

相关的九个主要参数,并且通常与衰老过程相关,进一步佐证我们的预测。

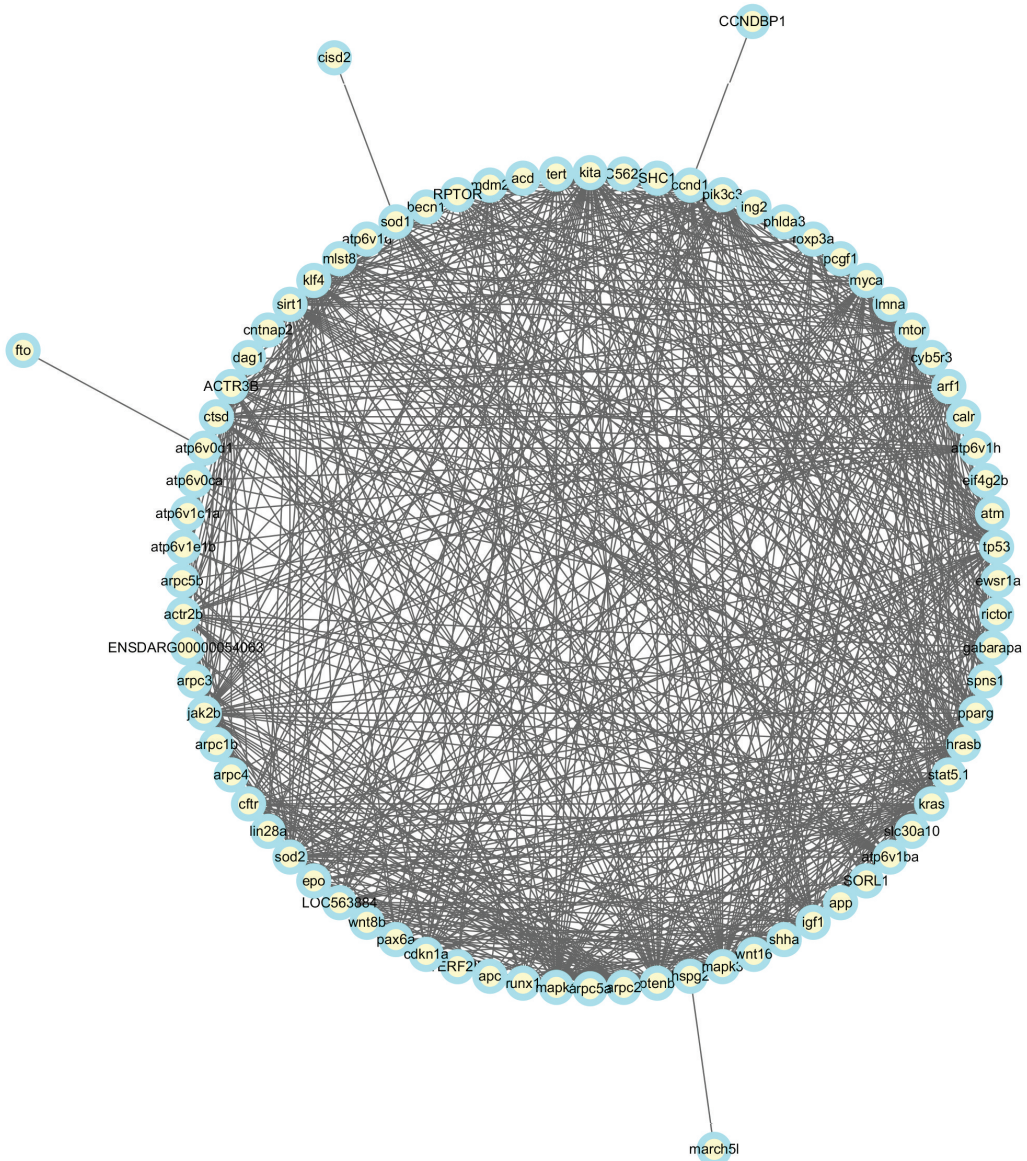


图 3 Hgs 的 PPI 模块化分析中的模块 A

Fig.3 Module A in PPI modular analysis of Hgs

## 6 讨论与展望

斑马鱼已成为脊椎动物基因功能研究的热门生物。该物种几乎透明的胚胎以及通过基因敲低或过表达加速基因研究的能力已经导致斑马鱼在脊椎动物基因功能的详细研究中的广泛使用,并且越来越多地研究人类遗传疾病<sup>[27-29]</sup>。但是,为了有效模拟人类遗传疾病,了解斑马鱼基因和基因结构与直系同源人类基因的相关程度很重要。在这项研究中,根据斑马鱼与人类的同源性,从 NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 47 036 个斑马鱼基因中,选择了 67 个具有代表性的斑马鱼衰老相关基因。这

些基因大多富含生物过程和生物调节,部分基因富含细胞代谢过程等。

通过分析网络中的功能富集,发现细胞有很多重要的生物过程<sup>[24-26]</sup>。P53 是许多的肿瘤类型起着肿瘤抑制剂的作用,根据生理情况和细胞类型诱导生长停滞或细胞凋亡。作为反式激活因子参与细胞周期调控,通过控制该过程所需的一组基因来负向调节细胞分裂。其中一个激活的基因是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂。细胞凋亡诱导似乎是通过刺激 *bax* 和 *fas* 抗原表达或通过抑制 *Bcl-2* 表达来介导的。

此外,使用 STRING 工具获得 Hgs 的 PPI 关系,并获得了具有 87 个节点和 767 个边缘的网络。在网络中,选择 *kita*、*mapk3*、*mapk1*、*ptneb*、*kras*、*mtor*、

*jak2b*、*hrasb*、*sirt1*、*myca*、*pickc3*、*arf1* 作为集线器节点,因为它们的连通度> 35。最后,我们进行了 PPI 网络的模块分析。含有 42 个基因的模块 A 被证明与斑马鱼衰老密切相关<sup>[14-15]</sup>。通过 GO 分析,模块 A 中的基因在生物调节、生物过程,分子代谢过程等功能富集,说明端粒磨损、细胞老化对斑马鱼衰老过程中起到重要的作用。

## 7 结论

作为研究的结果,我们证实斑马鱼衰老机制与 FoxO signaling pathway、ErbB signaling pathway、p53 signaling pathway、Focal adhesion、分子代谢过程有关。此外,我们还发现 *mapk1*、*mtor*、*tp35*、*kita*、*pik3cs*、*myca*、*sirt1*、*kras*、*mapk3*、*arf1*、*jak2b* 等基因可能在衰老机制中发挥重要作用,并且它们是预测的源基因。

## 参考文献(References)

- [1] 刘成龙, 武乔乔, 于滨, 等. 蛋白质对玉米淀粉理化特性的影响[J]. 齐鲁工业大学学报, 2018, (6): 29-33. DOI: 10.16442/j.cnki.qlgydxxb.2018.06.006.  
LIU Chenglong, WU Qiaoqiao, YU bin, et al. Effect of protein on physicochemical properties of corn starch [J]. Journal of Qilu University of Technology, 2018, (6): 29-33. DOI: 10.16442/j.cnki.qlgydxxb.2018.06.006.
- [2] 刘桂霞, 王沫沅, 苏令涛, 等. 基于深度神经网络的蛋白质相互作用预测框架[J]. 吉林大学学报(工学版), 2019, (2): 1-8. DOI: 10.13229/j.cnki.jdxbgxb20171101.  
LIU Guixia, WANG Moyuan, SU Lingtao, et al. Prediction framework of protein interaction based on deep neural network[J]. Journal of Jilin University (Engineering), 2019, (2): 1-8. DOI: 10.13229/j.cnki.jdxbgxb20171101.
- [3] 滕文静, 李洪霖, 李雁. 基于 Cytoscape 等生物信息学分析软件预测萜类抗肿瘤靶基因[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(5): 785-789. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2017.05.035.  
TENG Wenjing, LI Honglin, LI Yan. Based on bioinformatics analysis software such as Cytoscape predict piperlongumine antitumor target genes [J]. Journal of Guangzhou University of Chinese Medicine, 2017, 34(5): 785-789. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2017.05.035.
- [4] 吴卓. 基于 Cytoscape 软件对人类疾病网络图的构建与关联性分析[J]. 周口师范学院学报, 2017, 34(5): 14-16. DOI: 10.13450/j.cnki.jzknu.2017.05.004.  
WU Zhuo. Construction and correlation analysis of Cytoscape software on human disease network graph [J]. Journal of Zhoukou Normal University, 2017, 34(5): 14-16. DOI: 10.13450/j.cnki.jzknu.2017.05.004.
- [5] 邢伟, 谢伟东, 何杰, 等. 人(Homo sapiens)海马神经元 microRNA 调控网络的构建及其基本性质研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(2): 201-204. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2013.02.001.  
XING Wei, XIE Weidong, HE Jie, et al. Construction and studies of microRNA regulatory networks in Homo sapiens hippocampal neuron [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(02): 201-204. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2013.02.001.
- [6] 卢纯惠. 细胞突变与人类的疾病及衰老[J]. 环境保护, 1982, (3): 23-24. DOI: 10.14026/j.cnki.0253-9705.1982.03.009.  
LU Chunhui. Cell mutation and human disease and aging [J]. Environmental Protection, 1982, (3): 23-24. DOI: 10.14026/j.cnki.0253-9705.1982.03.009.
- [7] 胡赛, 熊慧军, 李学勇, 等. 多关系蛋白质网络构建及其应用研究[J]. 自动化学报, 2015, 41(12): 2155-2163. DOI: 10.16383/j.aas.2015.c150187.  
HU Sai, XIONG Huijun, LI Xueyong, et al. Construction and application of multi-relationship protein network [J]. Acta Automatic Sinica, 2015, 41(12): 2155-2163. DOI: 10.16383/j.aas.2015.c150187.
- [8] 胡赛, 熊慧军, 陈治平, 等. 基于不确定网络的关键蛋白质识别[J]. 四川大学学报(工程科学版), 2014, 46(05): 116-120. DOI: 10.15961/j.jsuese.2014.05.047.  
HU Sai, XIONG Huijun, CHEN Zhiping, et al. Identification of key proteins based on uncertain networks [J]. Journal of Sichuan University (Engineering Science Edition), 2014, 46(05): 116-120. DOI: 10.15961/j.jsuese.2014.05.047.
- [9] 赵振华, 陈新雨, 周鹏方, 等. 酵母重复基因在蛋白质互作网络中的分歧进化[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2010, 38(10): 165-170. DOI: 10.13207/j.cnki.jnwafu.2010.10.007.  
ZHAO Zhenhua, CHEN Xinyu, ZHOU Pengfang, et al. Bifurcation evolution of yeast repeat genes in protein interaction networks [J]. Journal of Northwest Agricultural and Forestry University (Natural Science Edition), 2010, 38(10): 165-170, 177. DOI: 10.13207/j.cnki.jnwafu.2010.10.007.
- [10] 孙鹏飞, 张健沛. 基于量子遗传算法的蛋白质折叠结构预测[J]. 哈尔滨工程大学学报, 2010, 1(1): 92-97. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7043.2010.01.016.  
SUN Pengfei, ZHANG Jianpei. A method for predicting protein folding based on a quantum genetic algorithm [J]. Journal of Harbin Engineering University, 2010, 1(1): 92-97. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7043.2010.01.016.
- [11] 吕志鹏, 黄文奇. 求解蛋白质结构预测问题的局部搜索算法[J]. 计算机科学, 2005, 2(11): 148-151. DOI: 10.3969/j.issn.1002-137X.2005.11.040.  
LÜ Zhipeng, HUANG Wenqi. Local search algorithm for

- solving protein structure prediction problem[J]. Computer Science, 2005, 2 ( 11 ): 148 - 151. DOI: 10.3969/j.issn.1002-137X.2005.11.040.
- [12] 王庆喜, 朱丽华. 基于布谷鸟搜索算法的蛋白质能量优化[J]. 浙江农业学报, 2017, 9(7): 1216-1220. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1524.2017.07.22.  
WANG Qingxi, ZHU Lihua. Protein energy optimization based on cuckoo search algorithm[J]. Acta Agriculturae Zhejiangensis, 2017, 9(7): 1216-1220. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1524.2017.07.22.
- [13] 张菁, 郭丹. 拟蛇算法在蛋白质折叠模拟中的应用可行性研究[J]. 软件, 2017, 8(2): 75-79. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6970.2017.02.017.  
ZHANG Jing, GUO Dan. Application feasibility study on snake algorithm of protein folding simulation[J]. Computer Engineering & Software, 2017, 8(2): 75-79. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6970.2017.02.017.
- [14] CUI Z, ZHANG Y. Swarm intelligence in bioinformatics: Methods and implementations for discovering patterns of multiple sequences[J]. Journal of Nanoscience & Nanotechnology, 2014, 4(2): 1746-1757. DOI: 10.1166/jnn.2014.9196.
- [15] SHIN J M, LEE B, CHO K H. A new efficient conformational search method for *ab initio* protein folding study: Window growth evolutionary algorithm[J]. Bulletin of the Korean Chemical Society, 2016, 37(12): 1971-1976. DOI: 10.1002/bkcs.11006.
- [16] 胥晓莎, 潘理, 叶苏杨, 等. 蛋白质相互作用时序网络模型及动态性质分析[J]. 湖南理工学院学报(自然科学版), 2018, 31(1): 16-19, 75. DOI: 10.16740/j.cnki.cn43-1421/n.2018.01.004  
XU Xiaosha, PAN Li, YE Suyang, et al. Protein-protein interaction temporal network modal and its dynamics[J]. Journal of Hunan Institute of Science and Technology (Natural Sciences), 2008, 31(1): 16-19, 75. DOI: 10.16740/j.cnki.cn43-1421/n.2018.01.004.
- [17] 赵振华, 陈新雨, 周鹏方, 等. 酵母重复基因在蛋白质互作网络中的分歧进化[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2010, 38(10): 165-170, 177. DOI: 10.13207/j.cnki.jnwafu.2010.10.007.  
ZHAO Zhenhua, CHEN Xinyu, ZHOU Pengfang, et al. Bifurcation evolution of yeast repeat genes in protein interaction networks[J]. Journal of Northwest Agricultural and Forestry University (Natural Science Edition), 2010, 38(10): 165-170, 177. DOI: 10.13207/j.cnki.jnwafu.2010.10.007.
- [18] WORSLEY S D, PONDER B A J, DAVIES B R. Overexpression of cyclin D1 in epithelial ovarian cancers[J]. Gynecologic Oncology, 1997, 64(2): 189-195. DOI: 10.1006/gyno.1996.4569.
- [19] SUI L, TOKUDA M, OHNO M, et al. The concurrent expression of p27<sup>kip1</sup> and cyclin D1 in epithelial ovarian tumors[J]. Gynecologic Oncology, 1999, 66(3): 202-209. DOI: 10.1006/gyno.1999.5373.
- [20] GILKS C B. Subclassification of ovarian surface epithelial tumors based on correlation of histologic and molecular pathologic data[J]. International Journal of Gynecologic Pathology, 2004, 23(3): 200-205. DOI: 10.1097/01.pgp.0000130446.84670.93.
- [21] BOWEN N J, WALKER L D, MATYUNINA L V, et al. Gene expression profiling supports the hypothesis that human ovarian surface epithelia are multipotent and capable of serving as ovarian cancer initiating cells[J]. BMC Med Genomics, 2009, (2): 71. DOI: 10.1186/1755-8794-2-71.
- [22] RITCHIE M E, SILVER J, OSHLACK A, et al. A comparison of background correction methods for two-colour microarrays[J]. Bioinformatics, 2007, 23(20): 2700-2707. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm412.
- [23] SCHULDT C, LAPTEV I, CAPUTO B. Recognizing human actions: A local SVM approach [A]. Proceedings of the 17th International Conference on Pattern Recognition. Piscataway: IEEE, 2004: 32-36. DOI: 10.1109/ICPR.2004.1332004. ICPR 2004.
- [24] VON MERING C, HUYNEN M, JAEGER D, et al. STRING: A database of predicted functional associations between proteins[J]. Nucleic Acids Research, 2003, 31(1): 258-261. DOI: 10.1093/nar/gkg034.
- [25] KANEHISA M, ARAKI M, GOTO S, et al. KEGG for linking genomes to life and the environment[J]. Nucleic Acids Research, 2007, 36(suppl\_1): D480-D484. DOI: 10.1093/nar/gkm882.
- [26] KANEHISA M, GOTO S, KAWASHIMA S, et al. The KEGG resource for deciphering the genome[J]. Nucleic Acids Research, 2004, 32(suppl\_1): D277-D280. DOI: 10.1093/nar/gkh063.
- [27] O'CONNOR B P. SPSS and SAS programs for determining the number of components using parallel analysis and Velicer's MAP test[J]. Behavior Research Methods, Instruments, & Computers: A Journal of the Psychonomic Society, Inc, 2000, 32(3): 396-402. DOI: 10.3758/BF03200807.
- [28] KANEHISA M, GOTO S, FURUMICHI M, et al. KEGG for representation and analysis of molecular networks involving diseases and drugs[J]. Nucleic Acids Research, 2009, 38(suppl\_1): D355-D360. DOI: 10.1093/nar/gkp896.
- [29] SCHULDT C, LAPTEV I, CAPUTO B. Recognizing human actions: A local SVM approach[A]. Proceedings of the 17th International Conference on Pattern Recognition. Piscataway: IEEE, 2004: 32-36. DOI: 10.1109/ICPR.2004.133446.