软件学报 ISSN 1000-9825, CODEN RUXUEW
Journal of Software,2018,29(3):721−733 [doi: 10.13328/j.cnki.jos.005445]
©中国科学院软件研究所版权所有.
E-mail: jos@iscas.ac.cn
http://www.jos.org.cn
Tel: +86-10-62562563

基于疾病信息网络的表型相似基因搜索*

侯泳旭[1], 段 磊[1,2], 李 岭[3], 卢 莉[1], 唐常杰[1]

[1](四川大学 计算机学院,四川 成都 610065)

[2](四川大学 华西公共卫生学院,四川 成都 610041)

[3](四川大学 生命科学学院,四川 成都 610041)

通讯作者: 段磊, E-mail:leiduan@scu.edu.cn

摘 要: 人类基因组计划的成果推动了生物信息学研究的发展.基于疾病表型相似性策略寻找功能上存在联系的致病基因,即表型相似基因,具有重要的研究价值和广阔的应用前景,是新兴的研究热点.然而,生物医学领域尚没有利用计算机方法开展基于基因-疾病-表型关系网络的表型相似基因搜索研究.对此,利用疾病公开数据库构建了包含基因、疾病、表型这 3 类异构类型节点的疾病信息网络,并设计了基于疾病信息网络的相似基因搜索算法 gSim-Miner.针对疾病表型数据的特点,设计了剪枝策略提高算法效率.通过在真实数据上的实验,验证了疾病信息网络对搜索表型相似基因的适用性以及 gSim-Miner 算法的有效性、执行效率和可扩展性.

关键词: 表型相似性;相似基因搜索;疾病信息网络;gSim-Miner

中图法分类号: TP311

中文引用格式: 侯泳旭,段磊,李岭,卢莉,唐常杰.基于疾病信息网络的表型相似基因搜索.软件学报,2018,29(3):721−733. http://www.jos.org.cn/1000-9825/5445.htm

英文引用格式: Hou YX, Duan L, Li L, Lu L, Tang CJ. Search of genes with similar phenotype based on disease information network. Ruan Jian Xue Bao/Journal of Software, 2018,29(3):721−733 (in Chinese). http://www.jos.org.cn/1000-9825/5445.htm

Search of Genes with Similar Phenotype Based on Disease Information Network

HOU Yong-Xu[1], DUAN Lei[1,2], LI Ling[3], LU Li[1], TANG Chang-Jie[1]

[1](College of Computer Science, Sichuan University, Chengdu 610065, China)

[2](West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[3](College of Life Sciences, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: The results of Human Genome Project promote the development of bioinformatics. Searching disease genes that have function correlations, also called similar phenotype genes, based on the strategy of disease phenome similarity becomes an emerging research topic due to its important research value and wide range of applications. However, in biomedical field, there is no previous work that applies computer methods to search similar phenotype genes via a network consists of “gene – disease – phenotype” relations. To fill the gap, in this study, a disease information network containing three heterogeneous nodes (i.e., gene, disease, and phenotype) is built by making use of a disease open database. In addition, an algorithm, called gSim-Miner, is designed for the search of similar phenotype genes via the disease information network. Pruning strategies based on the characteristics of disease phenotype data are proposed to

* 基金项目: 国家自然科学基金(61572332, 81473446); 中国博士后科学基金(2016T90850);中央高校基本科研业务费(2016SCU04A22)

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (61572332, 81473446); China Postdoctoral Science Foundation (2016T90850); Fundamental Research Funds for the Central Universities (2016SCU04A22)

本文由基于图结构的大数据分析与管理技术专刊特约编辑林学民教授、杜小勇教授、李翠平教授推荐.

收稿时间: 2017-07-31; 修改时间: 2017-09-05; 采用时间: 2017-11-07; jos 在线出版时间: 2017-12-05

CNKI 网络优先出版: 2017-12-06 15:23:19, http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2560.TP.20171206.1522.009.html

improve the efficiency of gSim-Miner. Experiments on real-world data sets demonstrate that the disease information network is feasible, and gSim-Miner is effective, efficient and extensible.

Key words: phenotype similarity; search of similar genes; disease information network; gSim-Miner

人类基因组计划(human genome project)[1]于 2005 年完成了人类 DNA 近 30 亿个碱基对的测定.在此基础上,基因组学与生物信息学均得到了长足的发展.借助人体基因组图谱,研究者可以了解人类基因结构和相关功能等重要信息,一大批与人类疾病相关的基因被发现.例如,人类神经性高频性耳聋的致病基因为 GJB3.这些重要致病基因的发现为相关疾病的基因诊断、治疗以及疾病预防提供了依据,也推动了医学思想更快地从重治疗向重预防转变.

借助人类基因组图谱,当某个疾病位点被确定后,就可以从局部基因图谱中筛选出 DNA 序列一致性较高的相似基因,但这种方法不适用于不遵循孟德尔遗传规律的复杂疾病.因此,在完成人类基因组 DNA 测序之后,识别基因的功能,即人类基因对应的表型(human phenome),成为了生物信息学研究的焦点.例如:人类表型组计划(human phenome project)[2]是以理解基因及其组合对疾病的影响为研究目标.考虑到在序列上相隔较远的基因亦可能导致相近的表型,并且基因之间在功能上存在协同关系,因此,基于疾病表型相似性策略寻找在功能上存在联系(但序列可能差别较大)的相关基因(表型相似基因),具有重要的研究价值和广阔的应用前景.

搜索表型相似基因须具备如下必要条件.

(1) 对大量疾病构建“基因-疾病-表型”关系.明晰疾病的致病基因及其临床症状(表型).例如:MSX2 基因为帕金森病的致病基因,其表型包括:行动迟缓、静止性震颤、肌肉强直、姿势步态障碍、睡眠障碍、嗅觉减弱等;

(2) 有效的疾病临床症状相似性比较策略.考虑临床症状多为文本类型的数据,如何对其规范化并进行相似性评价,是开展基于表型相似性策略的相关基因搜索的关键;

(3) 高效率的候选基因搜索算法.目前,发现超过 6 000 个单基因遗传病和多种大范围危害人类健康的多基因遗传病的相关基因,设计高效搜索算法才能满足高通量查询的需求.

本文开展了表型相似基因搜索算法的设计与实现.具体地,主要工作如下.

(1) 以疾病与基因关系的权威信息为数据来源,即通过 OMIM(online Mendelian inheritance in man)在线孟德尔人类遗传数据库[3],构建了疾病信息网络.在该网络中,疾病、致病基因和病症被作为 3 种不同类型的节点,节点间的关系有“基因-疾病”(致病基因)、“疾病-表型”(疾病的病症);

(2) 针对 OMIM 数据均为自由文本的特点,我们采用一体化医学语言系统(unified medical language system,简称 UMLS)设计的标准医学词表来描述疾病的病症信息,从而解决表型描述间语义差异的问题.同时,我们还引入多种标准词表,增加表型描述的准确性和多样性;

(3) 设计了基于疾病信息网络的表型相似基因搜索算法,并通过在真实数据集上的实验验证了提出算法的有效性、执行效率和可扩展性.

本文第 1 节给出本文工作涉及的基本概念和研究问题定义.第 2 节介绍相关工作.第 3 节描述疾病信息网络的构建方法.第 4 节讲述表型相似基因搜索算法的设计.第 5 节在真实世界数据集上验证本文提出算法的有效性、执行效率和可扩展性.最后,第 6 节总结本文工作,并展望未来工作.

1 问题定义

从医学的角度看,与疾病直接相关的因素:一是致病基因,二是疾病的表型.致病基因是疾病发生的根本原因,基因之间具有某种协同工作关系.根据致病基因的个数,可将疾病分为单基因疾病和多基因疾病.不同的疾病可能具有相同的致病基因.疾病表型是疾病发生的临床症状,通常由一组临床医学术语来描述.不同的疾病可能具有相似或部分相似的表型.

例 1:MSX2 基因同为帕金森病、颅缝早闭 2 型和顶骨孔 1 型的致病基因,即,MSX2 基因引发了这 3 种疾病,

而每种疾病均包含一些临床症状.如:帕金森病的临床症状包括嗅觉减弱、吞咽困难、静止性震颤、言语单调、运动迟缓.颅缝早闭 2 型的临床症状包括短头、尖头、近视、前额突出、额缝早闭.顶骨孔 1 型临床症状包括唇裂、颅裂、头皮缺损、癫痫发作、遗传异质性.可见,同一致病基因对不同的疾病具有不同的表型.由于疾病包含的临床症状数目较多,在这里仅列出部分症状.

由此可见,给定疾病集合 D、致病基因集合 G、表型集合 P,它们之间具有如下语义关系.

- 基因导致疾病(GD):基因 $g\in G$ 是疾病 $d\in D$ 的致病基因;
- 疾病具有的表型(DP):表型 $p\subseteq P$ 是疾病 $d\in D$ 的表型.

注意,GD 和 DP 均为多对多的关系,即:一个疾病可能有多个致病基因,而同一个基因也可能导致多种疾病;同样,一个疾病可能有多个表型,多个疾病可能具有相同的表型.

通过比较疾病的表型,寻找在功能上相近的基因,是当前生物医学研究的新思路.请注意,每一个疾病的表型都是一组经过转换的医学本体术语的集合.

在此基础上,我们定义了疾病信息网络 $N=(T,R)$,其中,$T=\{G,P,D\}$为节点,$R=\{GD,DP\}$是描述 G,P,D 间关系的边.容易看出:由于 G,D,P 的类型并不相同,因此疾病信息网络是一个异构信息网络[4].图 1 示例了一个疾病信息网络的结构.

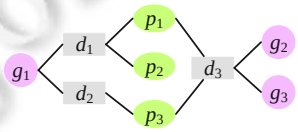


Fig.1 An example of the structure of disease information network

图 1 疾病信息网络的结构示例

除 GD 和 DP 语义关系外,疾病信息网络还描述了如下典型语义关系.

- GDP:基因 $g\in G$ 是疾病 $d\in D$ 的致病基因,其表型为 $p\subseteq P$;
- DPD:疾病 $d_1\in D$ 与疾病 $d_2\in D$ 拥有相同的表型 $p\subseteq P$;
- $GDPDG$:基因 $g_1\in G$ 引起的疾病 $d_1\in D$ 与基因 $g_2\in G$ 引起的疾病 $d_2\in D$ 拥有相同的表型 $p\subseteq P$.

在异构信息网络中,用元路径(即节点间的边)来描述不同节点之间的关系.在疾病信息网络中,所有基因节点和表型节点都与疾病节点相连接.因此,我们称不同类型节点间的关系为疾病路径,如 GDP,$GDPDG$ 等.给定一条疾病路径 M,在疾病信息网络中,匹配 M 的节点及其节点间的边称为疾病路径实例,记为 $Ins(M)$.

例 2:表 1 列出了典型疾病路径在图 1 中对应的疾病路径实例.

Table 1 Instances of typical disease path

表 1 疾病路径实例

疾病路径	疾病路径实例
GDG	$g_2d_3g_3$
DPD	$d_1p_1d_3$,$d_2p_3d_3$
$GDPDG$	$g_1d_1p_1d_3g_2$,$g_1d_1p_1d_3g_3$,$g_1d_2p_3d_3g_2$,$g_1d_2p_3d_3g_3$

基于疾病表型相似性策略,我们利用疾病信息网络寻找在功能上相似的基因(表型相似基因).具体地,给定基因 g_1 和基因 g_2,令 $Ins(g_1DPDg_2)$表示从基因 g_1 出发在符合疾病路径 $GDPDG$ 条件下连接基因 g_2 的疾病路径实例,那么 g_1 和 g_2 的表型相似度 $Sim(g_1,g_2)$可以定义为

$$Sim(g_1,g_2)=2\times|Ins(g_1DPDg_2)|/(|Ins(g_1DPDg_1)|+|Ins(g_2DPDg_2)|) \tag{1}$$

例 3:我们可以通过观察基因引发疾病所显现出来的症状来判断基因功能是否相似.直观上,两个基因连接越紧密,同时共享的疾病症状越多,即基因间通过相同表型连通的路径实例数越多,这两个基因在表型上则具有很大的相似度.同时,为便于理解表型相似度计算方法,这里结合图 1 给出一个简单的计算示例.假设查询基因为 g_1,那么从基因 g_1 出发在符合疾病路径 $GDPDG$ 条件下连接基因 g_2 的疾病路径实例有两条:$g_1d_1p_1d_3g_2$ 和

$g_1d_2p_3d_3g_2$.同理,基因 g_1 和基因 g_2 在符合 *GDPDG* 情况下连接到自身的疾病路径实例数分别为 3,2.因此,基因 g_1 与基因 g_2 的表型相似度可如下计算:

$$Sim(g_1,g_2)=2\times2/(3+2)=0.8.$$

由公式(1)可以看出,$Sim(g_1,g_2)$由两部分决定:(1) 路径的连通性,符合给定疾病路径下基因与基因间连接的路径实例数;(2) 自身影响性,基因在符合给定疾病路径条件下到自身的路径实例数.请注意:在计算过程中,我们将路径实例的次数作为路径实例的权重,而两个非直接相连的节点相似度则定义为满足给定疾病路径条件下的所有连接的路径实例权重的乘积.$Sim(g_1,g_2)$值越大,说明这两个基因在疾病表型上相似程度越高.

本文研究问题为:top-*k* 表型相似基因搜索——给定疾病信息网络 *N* 和查询基因 *g*,找出与 *g* 具有最大表型相似度的 *k* 个基因.在实际应用中,有两点说明:其一,为避免找出表型相似度过低的基因,可以设定一个最小表型相似度阈值(如 0.5),低于该阈值的基因不在结果中列出;其二,对于表型相似度相等的基因,可以按照基因序、基因涉及的疾病数等尺度来排序.

top-*k* 表型相似基因搜索的主要步骤包括疾病信息网络的构建(第 3 节)以及基于疾病信息网络的表型相似基因搜索(第 4 节).

2 相关工作

2.1 异构信息网络

异构信息网络是近年来由 Sun、Han 等人提出的现实世界建模新工具.与同构信息网络不同,异构信息网络具有如下特点:网络中的节点和关系不是同一类型,因此使得信息网络具备更为丰富的语义信息.基于此,许多强大、新颖的数据挖掘算法被设计出来,用于发现隐藏在实体间异构链接的丰富信息.文献[5]针对双类型网络提出了 RankClus 算法,能够高效生成聚类和排名结果.文献[6]提出了 NetClus 算法,用于处理更为一般性的异构信息网络,实现对各类型对象的软聚类.文献[7]提出了一种 GNetMine 算法用于对文献网络中不同研究实体进行分类.文献[8]介绍了一种基于元路径的相似性评价方法,称为 PathSim,用于发现网络中的对等对象.文献[9]通过指定一组属性,自动学习异构信息网络中不同的关系强度以帮助网络实现聚类.文献[10]使用元结构的思想提出了 3 种基于元结构的相关性计算方法来度量对象间的相似性.

异构信息网络在我们的生活中随处可见,例如从 DBLP[11]中衍生出来的文献信息网络,社交媒体中以 Twitter 为例的异构信息网络,Flickr 网站中由图片、用户、标签、分组、评论等内容组成的异构信息网络等.文献[12]提出 MedRank 算法,通过分析医学文献构成的信息网络,为各类疾病患者推荐最具疗效的药物.文献[13]提出了个性化 PageRank 算法,利用图中对象间的链接结构来计算相似性,目前已被广泛应用于 Web 搜索.文献[14]提出了基于异构随机场的聚类算法,用于对社交网络中存在异常链接的内容进行建模.文献[15]使用二分异构网络来表示文本集合,并提出了 IMBHN 算法用于文本分类.文献[16]设计了一种无监督的异构网络框架对问答网站中的对象进行排名.文献[17]提出一种基于聚类的引用推荐框架用于预测文献网络中每个查询的引用情况.

2.2 相似基因发现

随着生物信息学的快速发展,探究各种生物进化过程的内在机制成为研究热点.其中,基因相似性搜索为挖掘未知分子基础疾病的致病基因开辟了新途径.近年来,有很多学者探索设计不同的相似性算法,涌现出很多优秀工作.文献[18]提出了两种基于序列相似性和基因特征的计算方法.文献[19]开发了一套在线工具,用于计算基因本体论(gene ontology,简称 GO)术语的语义相似性和基因产物的功能相似性,并进一步从 GO 数据库中发现生物医学知识.文献[20]提出了一种新的路径生成算法,结合逆向工程和基于知识的方法,以提高自动生成的调控网络的生物合理性.文献[21]提出了根据基因的分类能力对基因进行相似性度量.文献[22]开发了基于 GO 的标注工具——可扩展的 UTMGO,用于寻找一组语义相似的 GO 术语.文献[23]采用指数转换函数来计算 GO 标注术语之间的平均路径长度,进而计算基因间的相似性.文献[24]考虑了 GO 术语的最短路径、最近共同祖先

的深度,提出了语义相似度算法 SSA.文献[25]提出了最短路径图核(spgk)方法,完全依赖于 GO 及其结构.

目前,基于图结构计算相似性的研究工作大多是在本体库上开展的,并未考虑基因、疾病与表型间的关系.而本文的工作从构建疾病信息网络开始,建立基因、疾病与表型间的关系,从而借助图的特点设计高效的表型相似基因搜索算法.同时,疾病信息网络也可以直观地展示基因与疾病间的相互作用、疾病与疾病间的相互关联,从而便于科研工作者基于此发掘潜在的未知规律,进而推动疾病相关基因预测等工作.

3 疾病信息网络构建

构建疾病信息网络是搜索表型相似 top-*k* 基因的基础,其要点在于如何从大规模非结构化的数据中产生基因、疾病、表型这 3 种对象以及它们之间的联系.

由 Johns Hopkins 大学收集、整理的 OMIM 是目前最具权威性的人类遗传病及其基因研究的数据库.OMIM 包含的信息及时且准确,成为众多科研工作者研究疾病和基因关系的基础[3].但是, OMIM 存在如下不足:(1) 同一表型可能有多种描述方式,如 Accentuated thoracic kyphosis 和 Thoracic kyphosis 均表示胸椎后凸加重;(2) 相同的基因对应多个基因编号;(3) 获取的数据未使用统一的医学词表,并且存储格式混乱,如 Potter facies {SNOMEDCT:24814002},{UMLS C0266619 HP:0002009},{HPO HP:0002009 C0266619}等.这些不足限制了基于 OMIM 的数据分析和计算应用.因此,对 OMIM 数据进行规范化是我们首要解决的问题,也是构建疾病信息网络的必要条件.

3.1 OMIM数据规范化

OMIM 提供了总计 4 027 种分子基础已知(即致病基因明确)的疾病,每种疾病条目均包含了编号、名称{全称,简称}、遗传信息{遗传方式,医学本体库 ID}、分子基础{基因,基因编号}及临床诊断{症状,医学本体库 ID}.由于疾病、遗传信息和分子基础格式较为单一,因此可以利用正则表达式从非结构化数据中提取出来.同时,为确保数据的准确性,部分工作辅以人工验证.但临床诊断涉及的表型数据存在以下问题:(1) 表型在不同的医学本体库中的编号存在缺失;(2) 部分表型描述未被任何医学本体库收录;(3) 不同的表型对应相同的系统编号.

针对 OMIM 表型数据的不足,我们引入标准医学词表规范化表型术语.到目前为止,OMIM 中的表型注释涵盖了 5 种广泛使用的医学本体库,分别为 SNOMEDCT(http://www.snomed.org/snomed-ct/),UMLS(https://www.nlm.nih.gov/research/umls/),HPO(http://human-phenotype-ontology.github.io/),ICD9CM(https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9cm.htm)和 ICD10CM(https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm.htm),以解决表型术语间的语义问题,如单复数、同义词等.针对本文工作涉及的表型数据,我们仅考虑 HPO 本体注释和 UMLS 本体注释.原因在于:一方面,UMLS 涵盖术语范围广,发展较成熟,而 HPO 是基于医学知识对表型描述进行规范化而非文本挖掘系统,准确性较高,且可以在一定程度上修正 UMLS 在通过 MetaMap Transfer 工具进行转换时产生的错误;另一方面,其他医学本体库对表型的注释相对较少,以致大部分表型在该本体库中的 ID 缺失,如果引入反而会降低表型相似度计算的准确性.

3.2 疾病信息网络建立

利用规范化后的 OMIM 数据,我们建立疾病信息网络.算法 1 给出了利用 OMIM 数据建立疾病信息网络的方法.

算法 1. 疾病信息网络建立.

输入:疾病集合 D,基因集合 G,表型集合 P;

输出:疾病信息网络 N.

1: $N \leftarrow \varnothing$;

2: **for** each disease $d \in D$ **do**

3: create a node containing d in N;

4: $G' \leftarrow$all the diseasegenes of d; //疾病 d 的所有致病基因

```
5:      for each g∈G′ do
6:         if g is not in N then
7:            create a node containing g in N;
8:         endif
9:         add an edge connecting g and d to N;
10:     end for
11:     P′←all the phenotypes of d;   //疾病 d 的所有表型
12:     for each p∈P′ do
13:        if p is not in N then
14:           create a node containing p in N;
15:        endif
16:        add an edge connecting p and d to N;
17:     end for
18:  end for
19:  return N;
```

算法 1 的基本思想为:对每一种疾病,遍历其每一个致病基因和每一个表型,如果是第 1 次出现,则在疾病信息网络中建立一个相应类型的节点以及表示疾病与基因关系(GD)、疾病与表型关系(DP)的边.由于在疾病信息网络中,基因节点和表型节点之间通过疾病节点连接,而表型集合远大于基因集合($|P|>>|G|$),因此,算法 1 的时间复杂度为 $O(|D|\times|P|)$.

我们利用图数据库 Neo4j[26]存储疾病信息网络.一方面,Neo4j 支持兼容 ACID 特性的事务操作,可以对疾病信息网络进行基本的查询;另一方面,对于高度关联的数据查询速度更快且提供了一个可视化查询平台,便于直观地查看实体与实体间联系组成的结构.

4 表型相似基因搜索

4.1 gSim-Miner算法框架

我们设计了 gSim-Miner 算法实现在疾病信息网络中搜索与查询基因具有最大表型相似度的 k 个基因.考虑实际疾病信息网络的稀疏性,相似的基因可能并不共享直接邻居,而且较长的疾病路径会降低相似性搜索的临床意义.因此,本文仅定义 GDPDG 作为基因相似性的疾病路径,这在一定程度上也降低了计算基因连通路径的计算代价.gSim-Miner 算法的基本思想在于遍历每个候选基因,计算候选基因与查询基因间的表型相似度寻找挖掘结果.为此,需要分别计算从查询基因出发满足元路径 GDPDG 返回自身和连通候选基因的路径实例数,以及从候选基因出发满足元路径 GDPDG 返回自身的路径实例数.

算法 2 描述了 gSim-Miner 算法的基本框架.其中,步骤 2、步骤 5 和步骤 6 中均涉及到 Ins 函数的计算.Ins 函数是通过遍历第 3 节构建的疾病信息网络 N 得到的.根据已有的疾病信息网络,我们可以得到给定查询基因 g 以及候选基因 g'的表型集合,进而可以计算出$|Ins(gDPDg)|$和$|Ins(g'DPDg')|$.接着,通过比较两个基因表型集合中的元素,从而计算出基因 g 和基因 g'通过相同表型连通的路径实例数,即$|Ins(gDPDg')|$.分析算法 2 可知,Naïve 算法时间复杂度为 $O(np)$,其中,n 表示候选基因集合的个数,p 表示基因对应表型数量的平均值.

算法 2. gSim-Miner 算法框架(Naïve 算法).

输入:疾病信息网络 N,参数 k,查询基因 g;

输出: top-k 表型相似基因 R.

```
1:      R←{g};
2:      count the number of path instances of gDPDg;   //compute |Ins(gDPDg)|
3:      G←all genes in N;
```

```
4:      for each g′∈ G\g do
5:        count the number of path instances of g′DPDg′;   //compute |Ins(g′DPDg′)|;
6:        count the number of path instances of gDPDg′;   //compute |Ins(gDPDg′)|;
7:        if |R|<k then
8:          add g′ to R;
9:        elseif Sim(g,g′)≥MIN{Sim(g,g″)|g″∈R} then
10:         update R with g′;
11:       end if
12:     end for
13:     return R;
```

请注意:对于查询基因,其必与自身表型相似,因此可以直接将其加入到搜索结果中(见算法 2 步骤 1).在特定的应用情景下,也可以将其排除(步骤 1 初始化 R 为空集).

4.2 gSim-Miner算法

容易看出,算法 2 执行效率较低.原因在于:(1) 计算路径实例数涉及大量关于图连通性测试的计算;(2) 候选基因为网络中所有基因节点.针对问题(1),为提高计算基因表型相似度计算效率,我们物化了疾病路径 GDP,并以字典{⟨gene,phenotype⟩,weight}的形式存储,其中,weight 是通过计算所有符合 GD 与 DP 路径实例数乘积的总和得到.这样,如果基因间存在相同表型,那么基因间便可以连通,能够快速地根据基因查找到对应的表型集合,并计算出基因间的表型相似度.针对问题(2),我们基于如下观察设计了候选基因的剪枝策略:

定理 1. 在疾病信息网络中,对任意基因 g,令 $P(g)$表示所有与 g 通过 GDP 路径实例连通的表型节点集合,即 $P(g)=\{p\in P|\exists GDP$ 路径实例连通 p 和 $g\}$.如果 $P(g)\cap P(g')=\varnothing$,那么基因 g 与基因 g'必定不相似.

证明:若基因 g 与基因 g'相似,那么必然存在一条疾病路径实例通过表型节点 p 连通基因 g 与基因 g';反之,若 $P(g)\cap P(g')=\varnothing$,即不存在任意一条疾病路径实例使得基因 g 与基因 g'关联,那么二者必定不相似. □

根据定理 1,我们设计剪枝策略 1.

剪枝策略 1. 令 g 为查询基因,g'为候选基因.若 $P(g)\cap P(g')=\varnothing$,那么减去 g'.

给定基因 g,令$|P(g)|$表示所有与 g 通过 GDP 路径实例连通的表型节点数,令$|Ins(gDPDg)|=\sum_{i=1}^{|P(g)|}p_i^2$ 表示基因 g 满足元路径 $GDPDG$ 到自身的路径实例数.遍历存储 GDP 的字典,对候选基因到自身的路径实例数$|Ins(g'DPDg')|$进行升序排列,令 $\mathrm{MAX}\{|Ins(g'DPDg')||g'\in G\}$表示候选基因 g'排完序后的最大值.由定理 1,我们可以得到如下性质:

性质 1. $|Ins(gDPDg')|\leqslant \mathrm{MIN}(|Ins(gDPDg)|,\mathrm{MAX}\{|Ins(g'DPDg')||g'\in G\})$.

根据性质 1,我们设计剪枝策略 2.

剪枝策略 2. 令 g 为查询基因,g'为候选基因,当前已知 top-k 表型相似基因的表型相似度最小值为 s.若 $2\times\mathrm{MIN}(|Ins(gDPDg)|,\mathrm{MAX}\{|Ins(g'DPDg')||g'\in G\})/(|Ins(gDPDg)|+|Ins(g'DPDg')|)<s$,那么剪去 g'.

证明:给定查询基因 g,$\forall g'(g'\in G$ 且 $g'\neq g)$,$|Ins(gDPDg')|=|Ins(gDPDg)\cap Ins(g'DPDg')|$,那么,

$$|Ins(gDPDg')|\leqslant \mathrm{MIN}(|Ins(gDPDg)|,|Ins(g'DPDg')|)\leqslant \mathrm{MIN}(|Ins(gDPDg)|,\mathrm{MAX}\{|Ins(g'DPDg')||g'\in G\}).$$

因此,

$$Sim(g,g')=2\times|Ins(gDPDg')|/(|Ins(gDPDg)|+|Ins(g'DPDg')|)\leqslant$$
$$2\times\mathrm{MIN}(|Ins(gDPDg)|,\mathrm{MAX}\{|Ins(g'DPDg')||g'\in G\})/(|Ins(gDPDg)|+|Ins(g'DPDg')|).$$ □

算法 3 给出了带剪枝策略的 gSim-Miner 算法.

算法 3. gSim-Miner 算法.

输入:疾病信息网络 N,参数 k,查询基因 g;

输出:top-k 表型相似基因 R.

1: $R \leftarrow \{g\}$;
2: count the number of path instances of $gDPDg$; //compute $|Ins(gDPDg)|$
3: $P(g) \leftarrow$ all phenotypes of g satisfying disease path GDP;
4: $G \leftarrow$ all genes in N;
5: **for** each $g' \in G \backslash g$ **do**
6: $P(g') \leftarrow$ all phenotypes of g' satisfying disease path GDP;
7: **if** $P(g) \cap P(g') = \varnothing$ **then**
8: remove g' from G and **continue**; //剪枝策略 1
9: **end if**
10: count the number of path instances of $g'DPDg'$; //compute $|Ins(g'DPDg')|$
11: **end for**
12: $G \leftarrow$ sort g' in ascending orderaccording to thenumber of path instances
13: **for** each $g' \in G \backslash g$ **do**
14: count the number of path instances of $gDPDg'$; //compute $|Ins(gDPDg')|$
15: **if** $2 \times \mathrm{MIN}(|Ins(gDPDg)|, \mathrm{MAX}\{|Ins(g'DPDg')| | g' \in G\}) / (|Ins(gDPDg)| + |Ins(g'DPDg')|) < \mathrm{MIN}\{Sim(g,g'') | g'' \in R\}$ **then**
16: remove g' and **goto** Step 13; //剪枝策略 2
17: **end if**
18: **if** $|R| < k$ **then**
19: add g' to R
20: **elseif** $Sim(g,g') \geqslant \mathrm{MIN}\{Sim(g,g'') | g'' \in R\}$ **then**
21: update R with g';
22: **end if**
23: **end for**
24: **return** R;

5 实 验

5.1 实验环境

本文利用真实数据集验证本文提出的疾病信息网络的适用性及表型相似基因搜索算法的有效性、执行效率和可扩展性.实验采用 2017 年 6 月 26 日更新的 OMIM 数据共 4 027 条,表 2 列出了实验中使用数据集的特征.具体地,对应到疾病信息网络中,即涵盖 3 063 个基因节点、4 027 个疾病节点、39 166 个表型节点、3 037 条 *GD*(基因导致疾病)边、4 015 条 *DP*(疾病具有的表型)边.

Table 2 Characteristic of data sets

表 2 数据集特征

基因(个数)	疾病(种)	表型(个数)	基因-疾病(个数)	疾病-表型(个数)
3 063	4 027	39 166	3 037	4 015

gSim-Miner 算法使用 Python 编程实现,Python 版本为 3.6,图数据库采用 Neo4j,版本为 3.2.1,所有实验都在配置为 Intel core i7-3770,3.40 GHz CPU,16GB 内存,Windows10 操作系统的 PC 上完成.gSim-Miner 算法执行参数的默认值为 k=10,即,搜索与给定查询基因具有最大表型相似度的 k 个基因.

同时,为便于存储与准确地计算基因间的表型相似度,我们仅保留了含有 UMLS 和 HPO 注释的表型,表 3 列出了 OMIM 数据中表型术语被不同本体注释的数目.从表 3 的结果也可以看出:UMLS 本体注释涵盖范围最

广,约占所有表型的 90.1%.虽然 SMEDCT 也注释了约 8%的表型,但与 UMLS 本体注释存在大量冗余,如果引入,会降低表型相似度计算的准确性.而 ICD9CM 和 ICD10CM 注释的表型约占 3%左右,几乎可以忽略.此外,引入 HPO 的主要目的是修正 UMLS 通过工具转换时存在的错误,从而使得相关基因更相似、非相关基因差异更大.

Table 3 Number of terms with different ontology annotations

表 3 不同本体注释术语的数目

本体库	个数
UMLS	35 292
HPO	4 480
ICD9CM	1 050
ICD10CM	1 451
SNOMEDCT	3 582

此外,图 2 给出了疾病信息网络构建完成后的可视化结果,其中,用不同颜色节点表示疾病、基因、表型,不同节点间的连线则表示它们之间的关系.图 2 随机给出了部分疾病、基因与表型的信息,数据规模仅占疾病信息网络的千分之四.由此可见,疾病信息网络的规模十分庞大而且关系极其复杂.

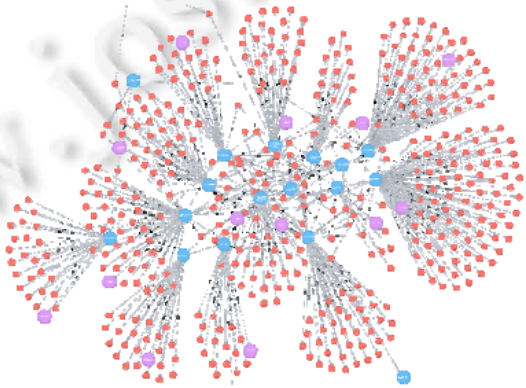


Fig.2 Visualization of disease information network

图 2 疾病信息网络可视化

5.2 有效性测试

本文随机从疾病信息网络中抽取了 3 个代表性基因 MC4R,KRAS,GABRB3.表 4 以“(基因,表型相似度)”的形式列出了与给定查询基因表型最为相似的基因集合.请注意,表型相似度过低的基因不具有临床研究价值,所以我们仅列出基因表型相似度大于 0.5 的基因集合,即 $Sim(g_1,g_2)>0.5$.同时,对于表型相似度相同的情况,我们根据两个基因间符合 GDPDG 的路径实例数进行降序排序.观察表 4 可以发现:每一个基因均可以通过计算表型相似度找到自身,即自身相似度最高.此外,以与肥胖症相关的 MC4R 基因为例,我们挖掘出了 PPARG,UCP3,NR0B2,GHRL,ADRB2,ADRB3,UCP1,UCP2,POMC,AGRP,CARTPT 等均涉及到肥胖综合征的基因的集合.

Table 4 Genes with top-15 similar phenotype

表 4 top-15 表型相似基因

基因	top-k 个相似基因(k=15)
MC4R	(MC4R,1.0),(PPARG,1.0),(UCP3,1.0),(NR0B2,1.0),(GHRL,1.0),(ADRB2,1.0),(ADRB3,1.0),(UCP1,1.0),(UCP2,1.0),(POMC,1.0),(AGRP,1.0),(CARTPT,1.0),(CEP290,0.64),(NTRK2,0.60),(MOG,0.57)
KRAS	(KRAS,1.0),(TP53,1.0),(MADH4,1.0),(STK11,1.0)
GABRB3	(GABRB3,1.0),(GRIN2B,0.70),(HNRNPU,0.60),(KCNB1,0.57)

为验证 gSim-Miner 算法设计的有效性,我们对比了仅考虑 UMLS 或 HPO 本体注释以及综合考虑二者计算基因表型相似度的搜索结果.具体见表 5(同样以“(基因,表型相似度)”形式呈现).由表 5 可以看出:综合考虑 HPO

和 UMLS 不仅可以找到与 MC4R 最相似的基因,同时可以降低一些非相关基因的相似度.原因在于:OMIM 数据中,部分表型仅有 HPO 注释或者仅有 UMLS 注释,单纯考虑某一种本体注释并未将全部表型涵盖,从而减少了基因间仅通过某种本体注释的表型的连通实例,进而降低了基因表型的相似度.而综合考虑可以使得挖掘的基因结果相关的更相似、非相关的差异更大.

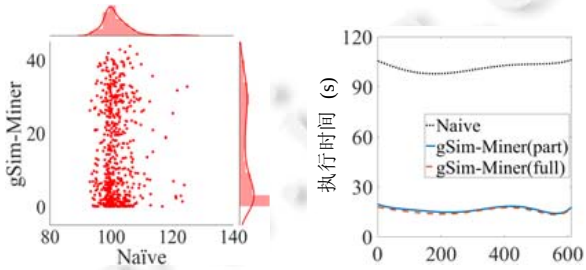
Table 5 Results of considering ontology annotations

表 5 考虑本体注释的结果

MC4R	仅考虑 HPO		仅考虑 UMLS		综合考虑 HPO 和 UMLS	
top-20	(MC4R,1.0)	(PPARG,1.0)	(MC4R,1.0)	(PPARG,1.0)	(MC4R,1.0)	(PPARG,1.0)
	(UCP3,1.0)	(NR0B2,1.0)	(UCP3,1.0)	(NR0B2,1.0)	(UCP3,1.0)	(NR0B2,1.0)
	(GHRL,1.0)	(ADRB2,1.0)	(GHRL,1.0)	(ADRB2,1.0)	(GHRL,1.0)	(ADRB2,1.0)
	(ADRB3,1.0)	(UCP1,1.0)	(ADRB3,1.0)	(UCP1,1.0)	(ADRB3,1.0)	(UCP1,1.0)
	(POMC,1.0)	(UCP2,1.0)	(UCP2,1.0)	(POMC,1.0)	(UCP2,1.0)	(POMC,1.0)
	(AGRP,1.0)	(CARTPT,1.0)	(AGRP,1.0)	(CARTPT,1.0)	(AGRP,1.0)	(CARTPT,1.0)
	(CEP290,0.64)	(IFT74,0.53)	(NTRK2,0.69)	(CEP290,0.64)	(CEP290,0.64)	(NTRK2,0.60)
	(MYT1L,0.53)	(PTHB1,0.52)	(MOG,0.60)	(IFT74,0.59)	(MOG,0.57)	(IFT74,0.57)
	(MOG,0.52)	(BLK, 0.49)	(PTHB1,0.53)	(BBIP1,0.53)	(PTHB1,0.53)	(BLK,0.51)
	(BBS7,0.48)	(NTRK2,0.48)	(BBS12,0.53)	(BLK,0.52)	(BBS7,0.51)	(BBS12,0.49)

5.3 执行效率

本文以疾病信息网络为基础,为了验证执行效率,本文使用两种算法进行对比:Naïve 算法以及包含剪枝策略 1 的 gSim-Miner 算法,记为 gSim-Miner(part);使用剪枝策略 1、策略 2 的 gSim-Miner 算法,记为 gSim-Miner (full).此外,为充分展示剪枝策略对执行时间的影响,我们随机选取了全部基因数据的 20%(612 个基因)用于实验.图 3(a)中,横坐标和纵坐标分别表示 Naïve 算法和 gSim-Miner 算法处理 612 个查询基因的运行时间,同时给出数据的分布情况.观察图 3(a)可知:gSim-Miner 算法执行时间的数据分布较 Naïve 算法分散些,而 Naïve 算法中每个查询基因的执行时间相差无几,大部分集中在[95,105]区间内.原因在于:gSim-Miner 算法因为剪枝策略的影响,降低了候选基因集合个数,所以执行时间产生了比较大的波动.但总体来说,gSim-Miner 算法的执行效率要远高于 Naïve 算法,通过计算,约提高了 6.8 倍.图 3(b)则展示了仅执行剪枝策略 1 以及执行全部剪枝策略的 gSim-Miner 算法与 Naïve 算法的效率对比,图中不同颜色的线条表示不同算法执行 612 个查询基因运行时间的拟合结果.观察可知:剪枝策略 1 可以帮助我们减掉大量候选基因;剪枝策略 2 虽然较剪枝策略 1 对算法执行效率提升不多,但也起到剪枝的作用.



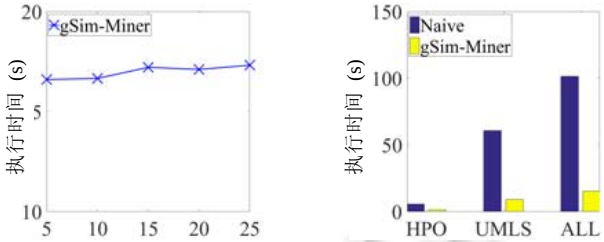
(a) Naïve vs gSim-Miner (b) 剪枝策略对算法影响

Fig.3 Efficiencycomparison between Naïve and gSim-Miner

图 3 对比不同算法的执行效率

图 4(a)、图 4(b)展示了参数 k 和采用不同本体注释对算法执行效率的影响.观察图 4(a)可以发现:随着 k 值的增大,gSim-Miner 算法时间基本呈线性增长,但对整体运行时间变化不大,平均耗时 16.98s.原因在于:gSim-Miner 算法主要开销在于计算基因连通路径的过程以及候选基因的规模,而 k 值对整体执行效率的影响几乎可以忽略.图 4(b)则展示了单独采用 HPO 或者 UMLS 本体注释以及综合考虑二者的情况下对算法的执行效率的

影响,可以发现:Naïve 算法受本体注释的影响较大;而 gSim-Miner 算法执行时间虽随着注释数目的增多也略有提高,但提升幅度很小.结合表 5 数据以及图 4(c)可以看出:我们采用 UMLS 和 HPO 本体注释,不仅可以在一定程度上提高准确度,而且并未花费大量的计算代价.



(a) k 对效率的影响 (b) 本体注释对效率影响

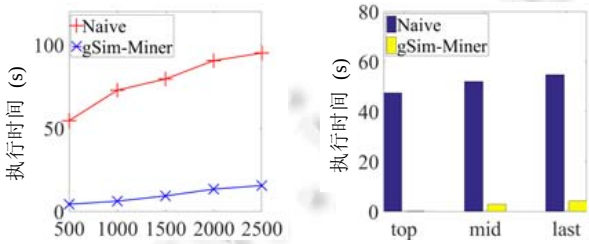
Fig.4 Influence of different parameters on the algorithm

图 4 不同参数对算法的影响

5.4 可扩展性实验

为了验证 gSim-Miner 算法的可扩展性,本文还进行了增加基因节点和扩展基因连通路径数目的实验来比较 Naïve 算法 gSim-Miner 算法与的执行效率.图 5(a)的实验中,我们采用默认的 k 值,变量为基因节点的个数,主要对比在不同节点数目的情况下,Naïve 算法和 gSim-Miner 算法的执行效率.由图 5(a)所示的结果可以看出:当基因节点数目增加时,执行时间会在一定程度上有所提高,但基本呈线性增长,而且增长速度要低于 Naïve 算法,因此也证明了剪枝后的 gSim-Miner 算法可以高效地处理大规模的疾病信息网络.

为了更有效地验证基因连通路径数目改变时对 gSim-Miner 算法可扩展性的影响,本实验通过遍历构建的疾病信息网络,计算出符合 GDP 疾病路径的实例数,即基因通过疾病连通表型的路径实例数并对其进行升序排序,分别取 top300,mid300,last300 对应的基因集合作为测试数据集.从图 5(b)的结果可以明显看出,不同的路径实例数目对算法的执行时间也有一定的影响.分析原因,算法主要的开销之一在于计算不同基因间连通路径实例的数目,而基因到表型的路径实例的数目越多,即基因的出度越多,计算基因间连通路径的规模也就越大,算法整体的执行时间就会越多,但基本维持在线性可控的范围内.



(a) 节点数目对执行效率的影响 (b) 连通路径数目对执行效率的影响

Fig.5 Influence of different conditions on algorithm scalability

图 5 不同条件对算法可扩展性的影响

6 结 论

随着人类对疾病的认识不断加深,如何及早预防和有效地治疗疾病已成为探索的热点.而人类基因组测序工作的完成,也为我们提供了大量与基因相关的生物数据.所以,如何高效地存储和管理大量的生物数据以及如何设计有效的算法和工具去辅助科研工作者挖掘基因疾病数据隐含的未知规律具有重要的意义.然而目前,基于图对 OMIM 数据进行管理的工作还未系统地开展起来,而且关于基因相似性的工作大多是是基于功能关系

和拓扑结构,并未考虑基因与疾病、疾病与表型间的关系.针对这些问题,本文提出了基于疾病信息网络的 top-*k* 相似基因挖掘算法 gSim-Miner,同时设计了高效的剪枝策略.最后,在真实的数据集上验证了 gSim-Miner 算法的有效性、执行效率和可扩展性.

下一步,我们将融合更多的生物医学信息数据库,如解剖数据库、基因工程等,构建出一个更为完善的疾病信息网络,为更多的科研工作者提供分析与计算,从而推动疾病领域研究工作的进展.我们还将根据实际需要,考虑从不同层次对表型进行抽象,从而有助于理解基因在何种类型的表型下拥有共同的作用.此外,我们还将考虑多个协同基因对疾病致病的影响程度.同时,还可尝试将 gSim-Miner 算法与实际的应用场景相结合,以便在实际中验证 gSim-Miner 算法的有效性.

References:

[1] Freimer N, Sabatti C.The human phenome project. Nature Genetics, 2003,34(1):15−21. [doi: 10.1038/ng0503-15]

[2] Oetting WS, Robinson PN, Greenblatt MS, Cotton RG, Beck T, Carey JC, Doelken SC, Girdea M, Groza T, Hamilton CM, Hamosh A, Kerner B, MacArthur JA, Maglott DR, Mons B, Rehm HL, Schofield PN, Searle BA, Smedley D, Smith CL, Bernstein IT, Zankl A, Zhao EY. Getting ready for the human phenome project: The 2012 forum of the human variome project. Human Mutation, 2013, 34(4):661−6. [doi: 10.1002/humu.22293]

[3] Mckusick VA. Mendelian inheritance in man and its online version, OMIM. American Journal of Human Genetics, 2007,80(4): 588−604. [doi: 10.1086/514346]

[4] Sun YZ, Han JW. Mining Heterogeneous Information Networks: Principles and Methodologies. Morgan & Claypool Publishers, 2012. [doi: 10.2200/S00433ED1V01Y201207DMK005]

[5] Sun YZ, Han JW, Zhao PX, Yin ZJ, Cheng H, Wu TY. RankClus: Integrating clustering with ranking for heterogeneous information network analysis. In: Proc. of the 12th Int'l Conf. on Extending Data Base Technology. 2009. 565. [doi: 10.1145/1516360.1516426]

[6] Sun YZ, Yu Y, Han JW. Ranking-Based clustering of heterogeneous information networks with star network schema. In: Proc. of the Int'l Conf. on Knowledge Discovery and Data Mining. 2009. 797−806. [doi: 10.1145/1557019.1557107]

[7] Ji M, Sun YZ, Danilevsky M, Han JW, Gao J. Graph regularized transductive classification on heterogeneous information networks. In: Proc. of the European Conf. on Machine Learning and Principles and Practice of Knowledge Discovery in Database. 2010. [doi: 10.1007/978-3-642-15880-3_42]

[8] Sun YZ, Han JW, Yan XF, Yu PS, Wu TY. PathSim: Meta path-based top-*K* similarity search in heterogeneous information networks. Proc. of the VLDB Endowment, 2011,4(11):992−1003. [doi: 10.2200/S00433ED1V01Y201207DMK005]

[9] Sun YZ, Aggarwal CC, Han JW. Relation strength-aware clustering of heterogeneous information networks with incomplete attributes. Proc. of the VLDB Endowment, 2012,5(5):394−405. [doi: 10.14778/2140436.2140437]

[10] Huang Z, Zheng Y, Cheng R, Sun YZ, Mamoulis N, Li X. Meta structure: Computing relevance in large heterogeneous information networks. In: Proc. of the ACM SIGKDD Int'l Conf. on Knowledge Discovery and Data Mining. 2016. 1595−1604. [doi: 10.1145/2939672.2939815]

[11] Digital bibliography & library project. 2017. http://dblp.org/

[12] Chen L, Li X, Han JW. MedRank: Discovering influential medical treatments from literature by information network analysis. In: Proc. of the 24th Australasian Database Conf. Australian Computer Society. 2013. 3−12.

[13] Jeh G, Widom J. Scaling personalized Web search. In: Proc. of the Int'l Conf. on World Wide Web. 2003. 271−279. [doi: 10.1145/775152.775191]

[14] Qi GJ, Aggarwal CC, Huang TS. On clustering heterogeneous social media objects with outlier links. In: Proc. of the Int'l Conf. on Web Search and Web Data Mining. 2012. 553−562. [doi: 10.1145/2124295.2124363]

[15] Rossi RG, Faleiros TDP, Lopes ADA, Rezende SO. Inductive model generation for text categorization using a bipartite heterogeneous network. In: Proc. of the Int'l Conf. on Data Mining. 2012. 1086−1091. [doi: 10.1109/ICDM.2012.130]

[16] Zhang J, Kong X, Jie L, Chang Y, Yu PS. NCR: A scalable network-based approach to co-ranking in question-and-answer sites. In: Proc. of the Int'l Conf. on Information and Knowledge Management. 2014. 709−718. [doi: 10.1145/2661829.2661978]

[17] Ren X, Liu J, Yu X, Khandelwal U, Gu Q, Wang L, Han J. ClusCite: Effective citation recommendation by information network-based clustering. In: Proc. of the Int'l Conf. on Knowledge Discovery and Data Mining. 2014. 821−830. [doi: 10.1145/2623330.2623630]

[18] Alkindy B, Guyeux C, Couchot JF, Salomon M, Bahi JM. Gene similarity-based approaches for determining core-genes of chloroplasts. In: Proc. of the Int'l Conf. on Bioinformatics and Biomedicine. 2015. 71−74. [doi: 10.1109/BIBM.2014.6999130]

[19] Du Z, Li L, Chen CF, Yu PS, Wang JZ. G-SESAME: Web tools for GO-term-based gene similarity analysis and knowledge discovery. Nucleic Acids Research, 2009,37:W345−W349. [doi: 10.1093/nar/gkp463]

[20] Sanfilippo A, Baddeley B, Beagley N, Riensche R, Gopalan B. Enhancing automatic biological pathway generation with GO-based gene similarity. In: Proc. of the Int'l Joint Conf. on Bioinformatics, Systems Biology and Intelligent Computing. 2009. 448−453. [doi: 10.1109/IJCBS.2009.96]

[21] Baralis E, Bruno G, Fiori A. Measuring gene similarity by means of the classification distance. Knowledge & Information Systems, 2011,29(1):81−101. [doi: 10.1007/s10115-010-0374-0]

[22] Othman RM, Deris S, Illias RM. A genetic similarity algorithm for searching the gene ontology terms and annotating anonymous protein sequences. Journal of Biomedical Informatics, 2008,41(1):65−81. [doi: 10.1016/j.jbi.2007.05.010]

[23] Nagar A, Almubaid H. A new path length measure based on GO for gene similarity with evaluation using SGD pathways. In: Proc. of the Int'l Symp. on Computer-Based Medical Systems. 2008. 590−595. [doi: 10.1109/CBMS.2008.27]

[24] Alvarez MA, Yan C. A graph-based semantic similarity measure for the gene ontology. Journal of Bioinformatics & Computational Biology, 2011,9(6):681−695. [doi: 10.1142/S0219720011005641]

[25] Alvarez MA, Qi X, Yan C. A shortest-path graph kernel for estimating gene product semantic similarity. Journal of Biomed Semantics, 2011,2(1):1−9. [doi: 10.1186/2041-1480-2-3]

[26] Webber J. A programmatic introduction to Neo4j. In: Proc.of the 3rd Annual Conf. on Systems, Programming, and Applications: Software for Humanity. 2012. 217−218. [doi: 10.1145/2384716.2384777]

侯泳旭(1994－),女,河北石家庄人,硕士生,CCF 学生会员,主要研究领域为数据挖掘.

段磊(1981－),男,博士,副教授,主要研究领域为数据挖掘,生物医学信息分析,进化计算.

李岭(1969－),男,博士,教授,博士生导师,主要研究领域为医学遗传学,生物信息学.

卢莉(1972－),女,博士,教授,主要研究领域为数据挖掘,环境医学,GIS.

唐常杰(1946－),男,教授,博士生导师,CCF 杰出会员,主要研究领域为数据科学.