

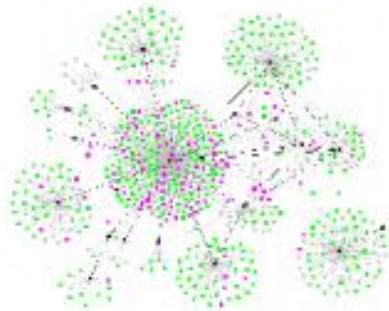


Ανάλυση Πολύπλοκων Βιολογικών Δικτύων

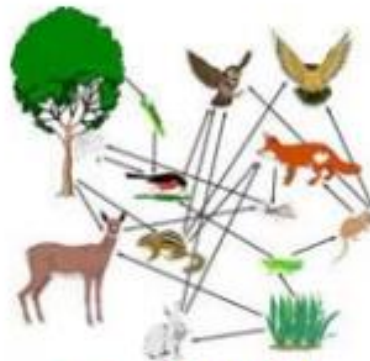
ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΚΟΝΤΟΥ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Network Data



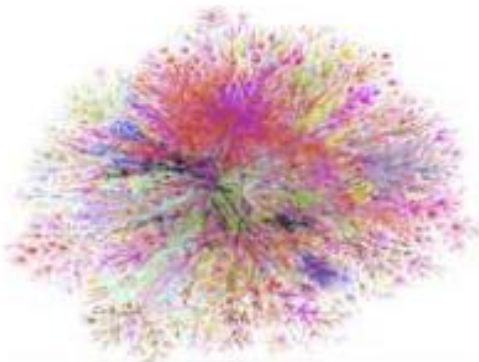
Disease
Spread



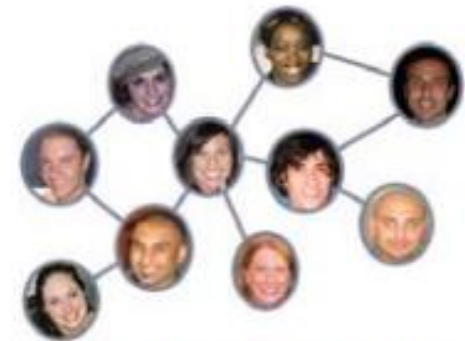
Food Web



Electronic
Circuit



Internet



Social Network

Βιολογικά δίκτυα

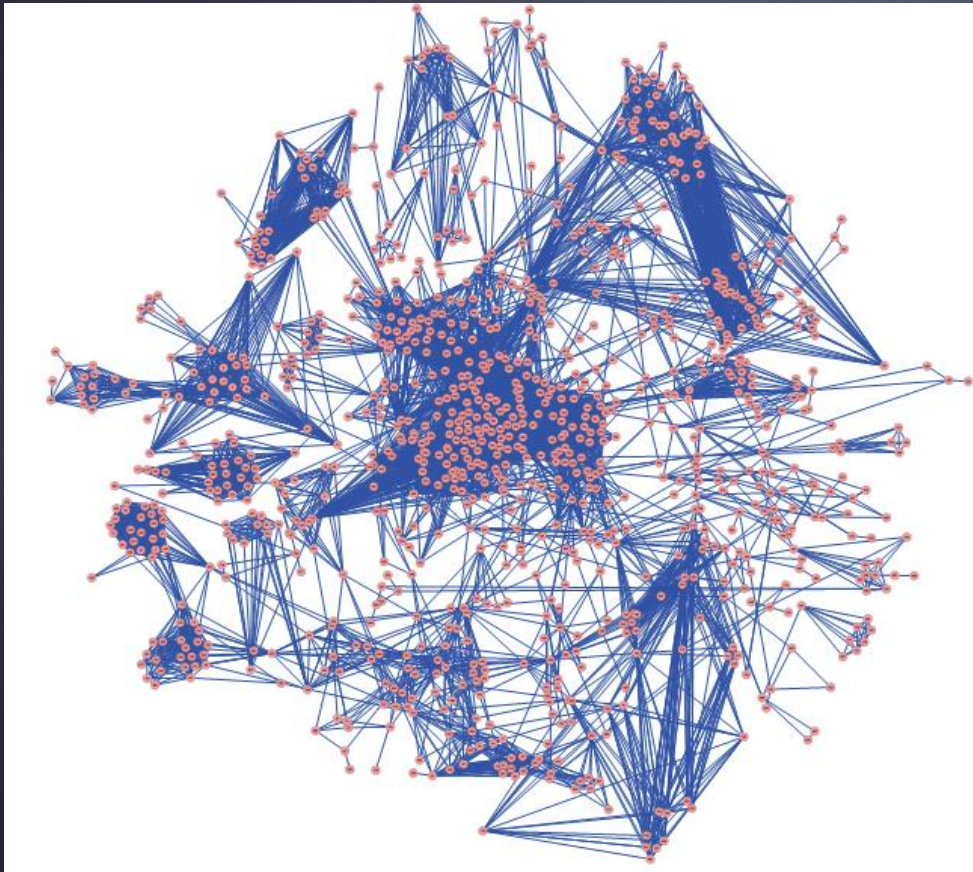
- ▶ Η μελέτη της πολυπλοκότητας των βιολογικών συστημάτων περνάει υποχρεωτικά από την επισκόπηση ενός τεράστιου αριθμού διεργασιών που αλληλοδιαπλέκονται δημιουργώντας πυκνά, σύνθετα δίκτυα.
- ▶ Βιολογικά δίκτυα συναντούμε σε όλα τα επίπεδα μελέτης των επιστημών της ζωής από το πιο μικροσκοπικό (μοριακό) ως το πιο μακροσκοπικό (οικοσυστήματα).
- ▶ Υπάρχει μια πληθώρα δικτύων βιολογικού ενδιαφέροντος σε άλλους τομείς των βιολογικών επιστημών όπως της φυσιολογίας (π.χ. κυκλοφοριακό και αναπνευστικό σύστημα), της οικολογίας (π.χ. διατροφικές αλυσίδες, σχέσεις θηρευτή-θηράματος) κ.α.

Είδη βιολογικών δικτύων

1. Δίκτυα Πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων

(Protein-protein interactions PPIs)

Οι πρωτεΐνες είναι οι κόμβοι του δικτύου και οι αλληλεπιδράσεις τους οι ακμές



Saccharomyces cerevisiae (yeast)
PPI network 1,004 nodes and
8,323 edges (17)



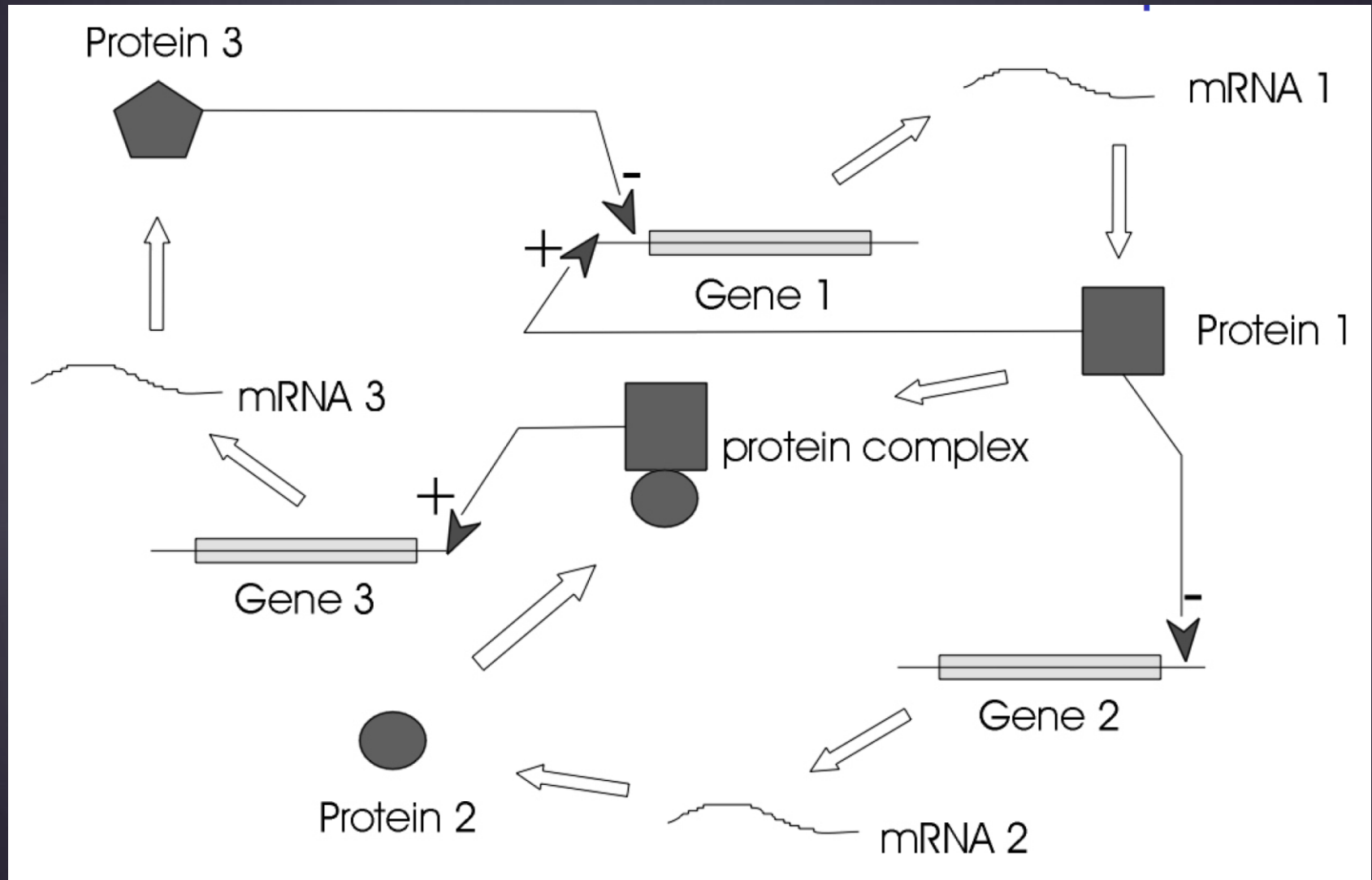
1. Δίκτυα Πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων

(Protein-protein interactions PPIs)

- ▶ Με την αυστηρή έννοια του όρου όλα τα βιολογικά δίκτυα είναι δίκτυα πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων εφόσον περιέχουν πρωτεΐνες μεταξύ των στοιχείων τους.
- ▶ Για το λόγο αυτό, διακρίνουμε τα δίκτυα πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων από τα υπόλοιπα όταν δεν μπορούμε με σαφήνεια να αποδώσουμε τη φύση της αλληλεπίδρασης ή εναλλακτικά όταν οι αλληλεπιδράσεις είναι ποικίλων τύπων (π.χ. και ρυθμιστικές αλλά και σηματοδοτικές).
- ▶ Από αυτήν την άποψη τα δίκτυα αυτού του τύπου είναι συχνά “μικτά” δίκτυα με πολλές και διαφορετικές λειτουργικές σχέσεις μεταξύ των πρωτεϊνών).
- ▶ Ένα άλλο βασικό χαρακτηριστικό τους είναι ότι πολύ συχνά (και κάποιες φορές αποκλειστικά) αφορούν σχέσεις φυσικής αλληλεπίδρασης, όταν δηλαδή δύο ή περισσότερες πρωτεΐνες συνδέονται μοριακά κατά τη δημιουργία πρωτεϊνικών συμπλόκων.
- ▶ Από την άλλη πλευρά, η ταυτοποίηση τέτοιων αλληλεπιδράσεων είναι εξαιρετικά δύσκολη πειραματικά, γεγονός που οδηγεί συχνά στην αναπαράσταση σε τέτοιου τύπου δίκτυα αρκετά ετερόκλητης πληροφορίας που περιλαμβάνει συνέκφραση γονιδίων, εξελικτικές σχέσεις, πειραματικές ενδείξεις κ.ά.

2. Μεταγραφικά ρυθμιστικά δίκτυα (Transcriptional- Regulatory networks (GRNs))

Μοντελοποιείται ο τρόπος που οι πρωτεΐνες και άλλα βιομόρια εμπλέκονται στην διαδικασία της έκφρασης των γονιδίων



2.Μεταγραφικά ρυθμιστικά δίκτυα (Transcriptional- Regulatory networks (GRNs))

- ▶ Δίκτυα που ορίζουν το πλέγμα των λειτουργικών αλληλεπιδράσεων της ρύθμισης της έκφρασης μεταξύ γονιδίων.
- ▶ Τα δίκτυα αυτά αποτελούνται από (έχουν ως στοιχεία τους) γονίδια (ή εναλλακτικά τις κωδικοποιούμενες από αυτά πρωτεΐνες) και οι μεταξύ τους σχέσεις αντιστοιχούν στις σχέσεις ρύθμισης μεταξύ τους
- ▶ Είναι ίσως το πιο σημαντικό είδος βιολογικού δικτύου.
- ▶ Αποτελούν αντανάκλαση μιας πολύ σημαντικής κυτταρικής λειτουργίας που αποτελεί τη βάση για την κυτταρική εξειδίκευση, την ανάπτυξη και την απόκριση των οργανισμών σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα.
- ▶ Είναι εξαιρετικά εύπλαστα, μπορούν δηλαδή να μετασχηματιστούν δυναμικά, μεταβάλλοντας τον αριθμό των στοιχείων τους, το είδος και τον αριθμό των συνδέσεων μεταξύ τους κλπ.
- ▶ Τέλος, τα ρυθμιστικά δίκτυα και συγκεκριμένα τα δίκτυα μεταγραφικής ρύθμισης (transcription regulatory networks) είναι ευκολότερο να μελετηθούν από άλλα δίκτυα εξαιτίας του άμεσου τρόπου με τον οποίο μπορούμε πλέον να μετρήσουμε τα επίπεδα έκφρασης πολλών γονιδίων σε πολλές συνθήκες.

3. Δίκτυα Μεταγωγής Σήματος (Signal trasduction networks)

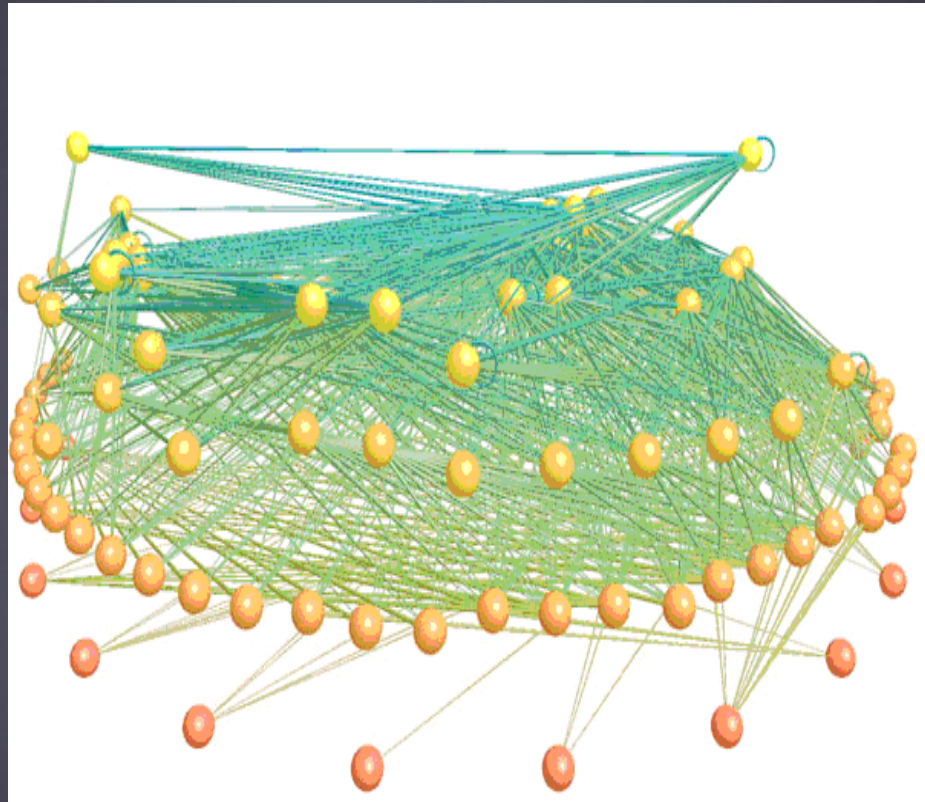
- ▶ Μαζί με τα μεταβολικά δίκτυα, τα σηματοδοτικά δίκτυα ανήκουν σε μια ευρύτερη κατηγορία που θα μπορούσαμε να ονομάσουμε “δίκτυα αντιδράσεων”.
- ▶ Τα μελετούμε ξεχωριστά γιατί η λειτουργία που επιτελούν δε σχετίζεται με την παραγωγή ή την κατανάλωση ενέργειας αλλά με τη μετάδοση πληροφορίας μέσω μοριακών σημάτων.
- ▶ Στα σηματοδοτικά δίκτυα τα στοιχεία είναι σχεδόν αποκλειστικά πρωτεΐνες (και κάποιες φορές μικρός αριθμός μικρών μορίων) και οι σχέσεις μεταξύ τους αντιστοιχούν σε αντιδράσεις ενεργοποίησης που αποτελούν στάδια στη μετάδοση ενός σήματος.
- ▶ Η συχνότερη περίπτωση είναι η σειριακή μετάδοση ενός περιβαλλοντικού ερεθίσματος από τον εξωκυττάριο χώρο μέσω υποδοχέων, σε μια αλυσίδα σηματοδοτικών μορίων μέσα από το κυτταρόπλασμα με τελικούς αποδέκτες μεταγραφικούς παράγοντες εντός του πυρήνα. Πολύ συχνά όμως, περισσότεροι από ένας τέτοιοι “καταρράχτες πληροφορίας” (information cascades) αλληλοδιαπλέκονται μεταξύ τους δημιουργώντας πολύπλοκα δίκτυα.
- ▶ Τα σηματοδοτικά δίκτυα είναι εξαιρετικά δυναμικά, με χρόνους απόκρισης που μπορεί να είναι τάξεις μεγέθους μικρότεροι από τους αντίστοιχους των ρυθμιστικών και μεταβολικών δικτύων και για το λόγο αυτό αποτελούν ίσως την πιο δύσκολη προς μελέτη κατηγορία.
- ▶ Από την άλλη πλευρά η σημασία τους για τη μελέτη της απόκρισης σε εξωτερικά ερεθίσματα και της κυτταρικής επικοινωνίας, λειτουργιών που σχετίζονται στενά με παθολογικές καταστάσεις τα κάνει ιδιαίτερα ενδιαφέροντα κυρίως για τομείς όπως είναι π.χ. η μοριακή ανοσολογία.

4. Μεταβολικά – Βιοχημικά δίκτυα (Metabolic and Biochemical networks)

- ▶ Τα μεταβολικά δίκτυα έχουν συνήθως στοιχεία που ανήκουν σε δύο κατηγορίες και που ονομάζονται “διμερή” (bipartite).
- ▶ Περιλαμβάνουν αφενός τα ένζυμα που καταλύουν τις μεταβολικές αντιδράσεις και αφετέρου τους μεταβολίτες που αποτελούν τα υποστρώματα και τα προϊόντα των αντιδράσεων αυτών.
- ▶ Δύο στοιχεία ενώνονται αν συμμετέχουν στην ίδια αντίδραση.
- ▶ Η μελέτη των μεταβολικών δικτύων συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τα δίκτυα μεταγραφικής ρύθμισης, μέσω των σχετικών συγκεντρώσεων των ενζύμων που εξαρτώνται πολύ συχνά από συγκεκριμένα προγράμματα έκφρασης γονιδίων.
- ▶ Ένα βασικό πλεονέκτημα, ωστόσο, των δικτύων αυτών σε ό,τι αφορά τη μελέτη τους είναι οι μονοσήμαντες σχέσεις μεταξύ των στοιχείων τους. Από τη στιγμή που ένας μεταβολίτης ταυτοποιηθεί ως υπόστρωμα (ή προϊόν) μιας αντίδρασης η σχέση αυτή δεν αλλάζει.

5. Οικολογικά δίκτυα-δίκτυα διατροφικών αλυσίδων (Food Webs)

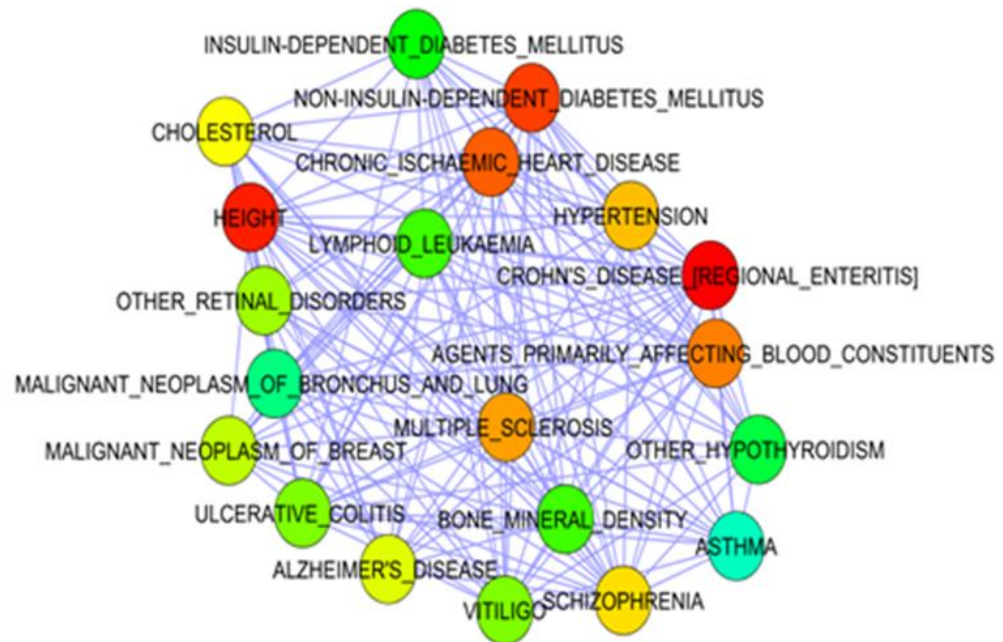
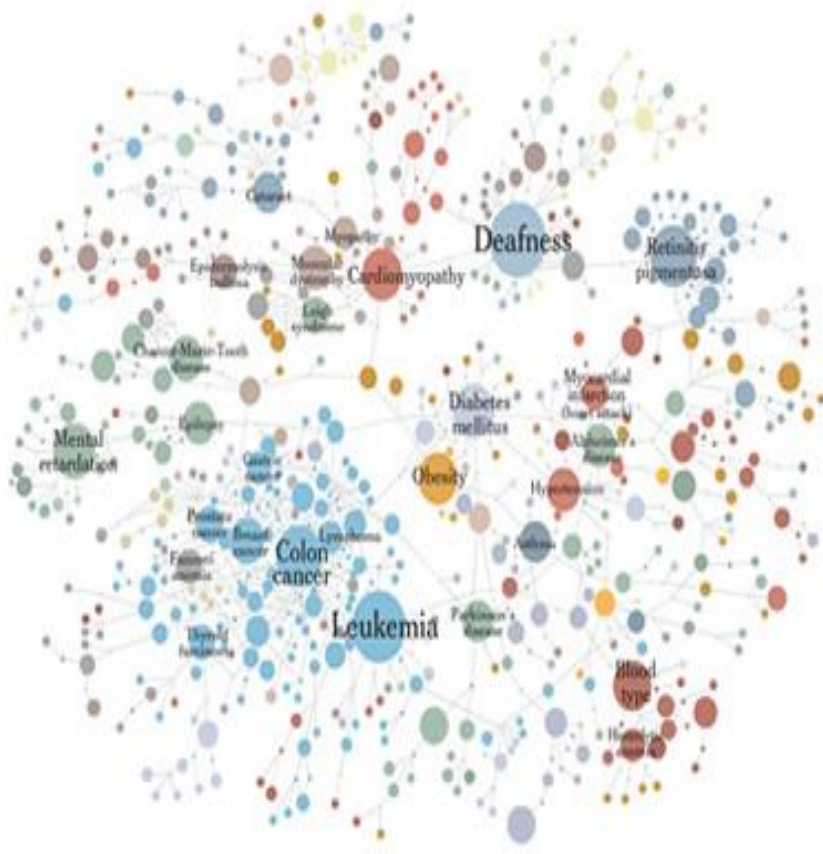
Αναπαριστώνται οι βιοτικές αλληλεπιδράσεις σε ένα οικοσύστημα. Τα είδη των οργανισμών που βρίσκονται σε ένα οικοσύστημα συνδέονται με αλληλεπιδράσεις κατά ζεύγη και μπορεί να είναι είτε τροφικές είτε συμβιωτικές



Food Web, el Verde (www.foodwebs.org, Yoon et al. 2004)

6. Δίκτυα ασθενειών (Diseases networks)

Δίνουν πληροφορίες για την προέλευση ασθενειών



Άλλα βιολογικά δίκτυα

7. Δίκτυα θεραπείας ασθενειών (treatment networks)

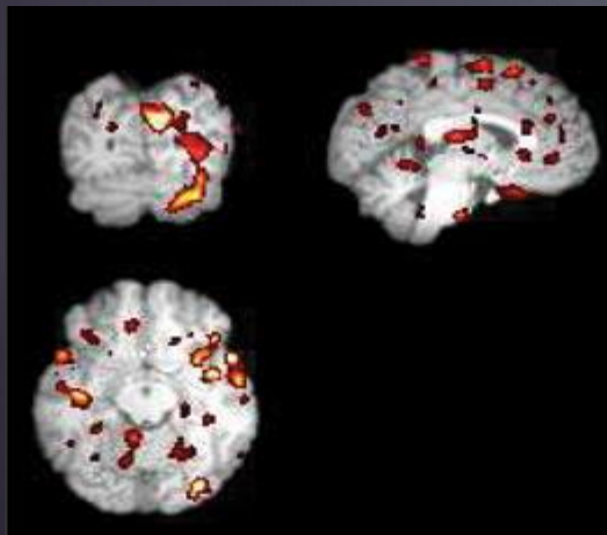
- ▶ Πληροφορίες για την επικοινωνία φαρμάκων και θεραπειών κάποιας ασθένειας

8. Νευρωνικά δίκτυα (neural networks)

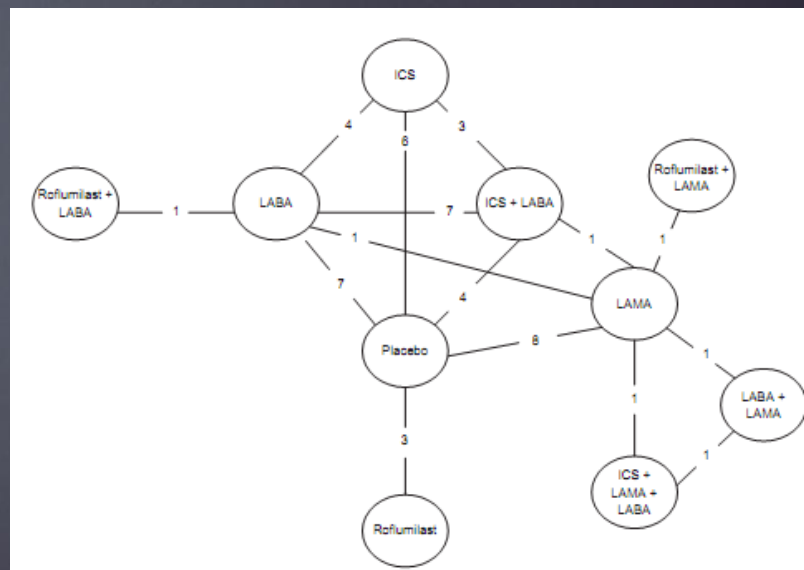
- ▶ Πληροφορίες για τον τρόπο μετάδοσης σημάτων στο νευρικό σύστημα

9. Δίκτυα εγκεφάλου (Brain networks)

- ▶ Ο τρόπος που τα διάφορα σημεία του εγκεφάλου ενεργοποιούνται- επικοινωνούν



Brain network: directed links in large scale functional networks
G.A. Cecchi, A.R. Rao, M.V. Centeno, M. Baliki, A.V. Apkarian
& D.R. Chialvo, BMC Cell Biology 8(Suppl 1):S5 (2007)



network of 10 treatments involved in the MTC analyses of the COPD data: chronic obstructive pulmonary disease;

Αναπαράσταση Δικτύων – Θεωρία Γράφων

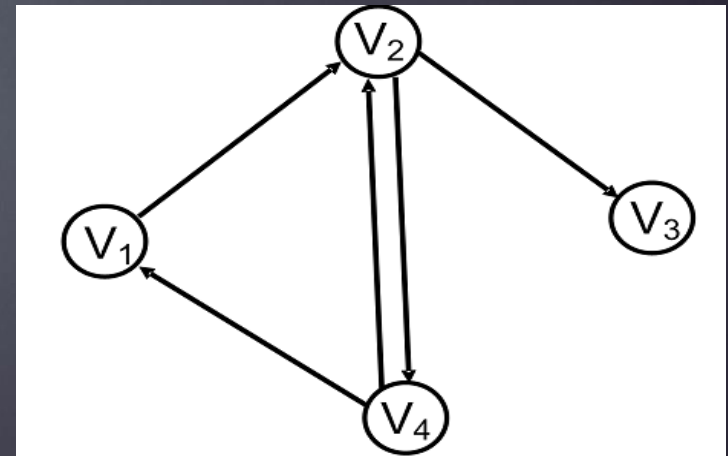
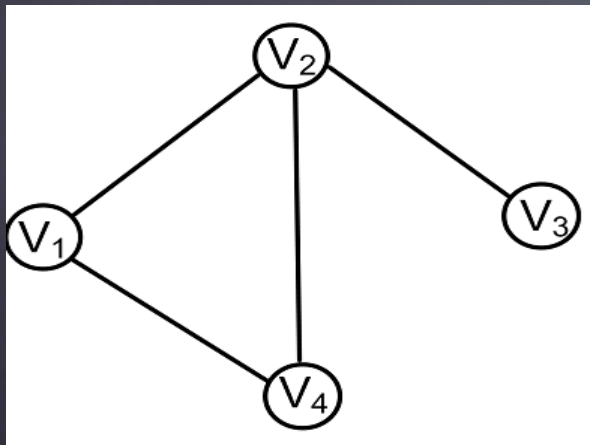
- Γράφος: μια δομή που αποτελείται από ένα διατεταγμένο ζεύγος $G = (V, E)$

G : ο Γράφος

V : σύνολο κόμβων (*vertices*)

E : σύνολο ακμών (*edges*), οι οποίες ενώνουν τους κόμβους μεταξύ τους

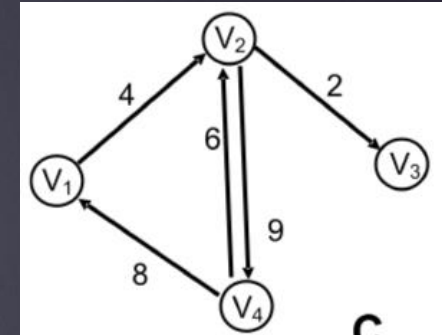
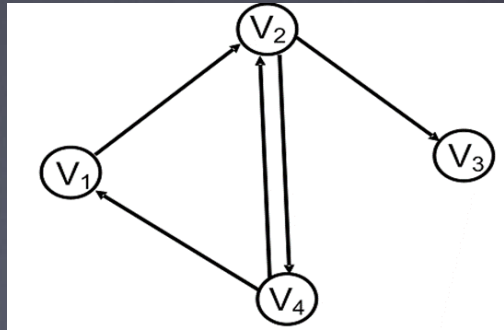
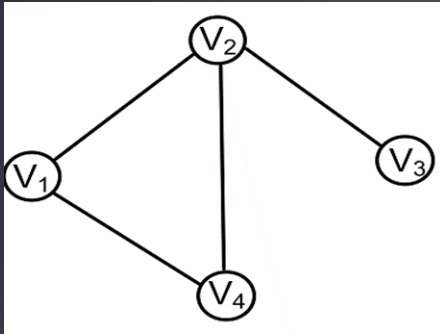
- Κατευθυνόμενοι (*directed*), μη κατευθυνόμενοι (*undirected*)



ΕΙΔΗ ΓΡΑΦΩΝ

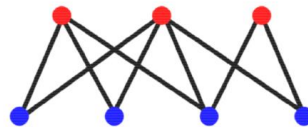
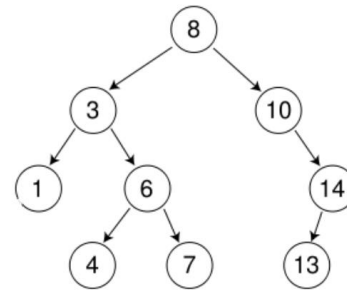
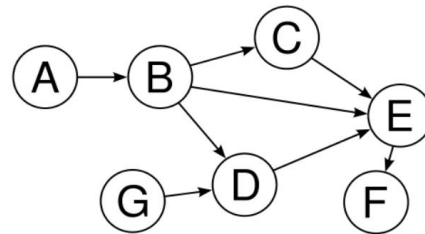
Με βάση τις ακμές:

- Κατευθυνόμενος/μη κατευθυνόμενος
- Σταθμισμένος.

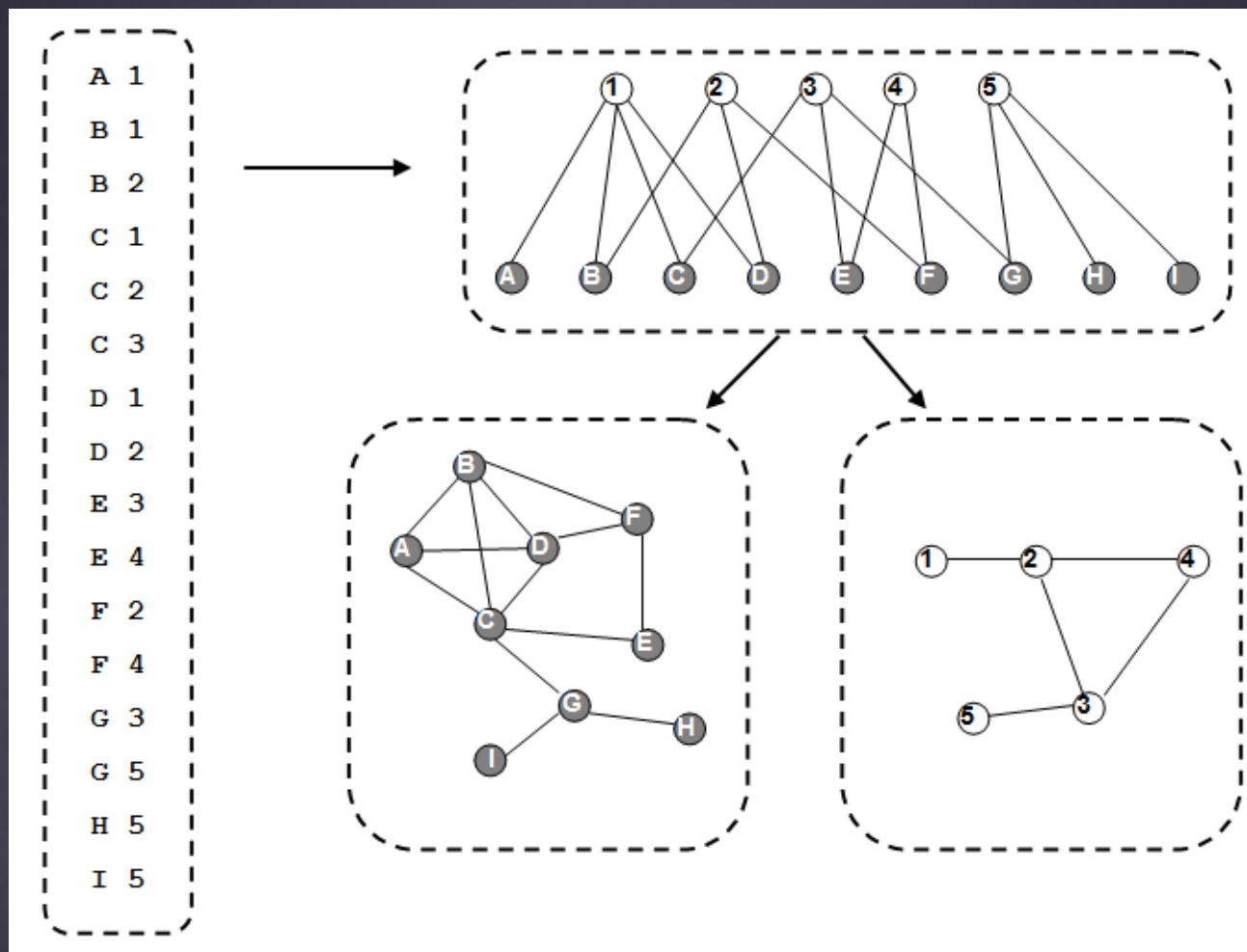


Με βάση τη δομή:

- Κατευθυνόμενοι ακυκλικοί γράφοι (DAG)
- Δυαδικά δέντρα.
- Διμερείς γράφοι.

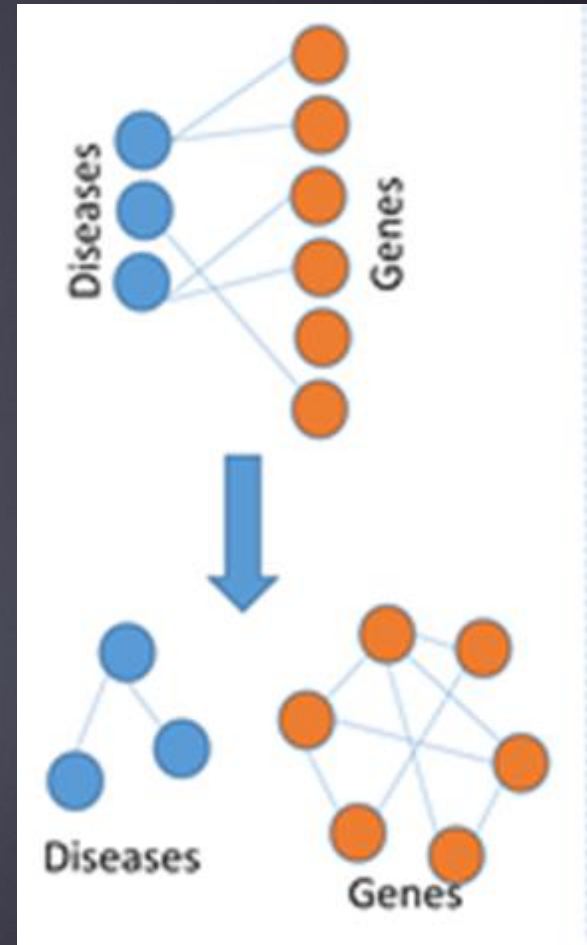


Διμερείς γράφοι (Bipartite graphs)

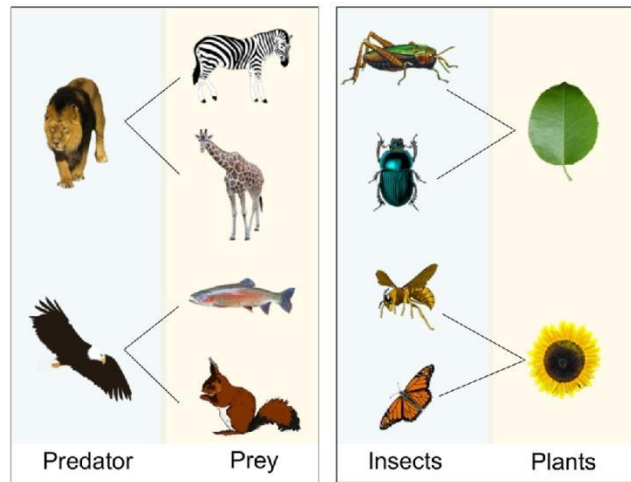


Παραδείγματα διμερών γράφων

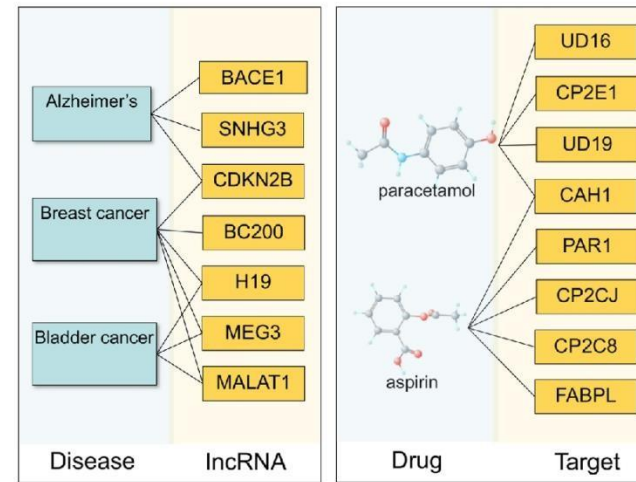
- ▶ Γονίδια/Ασθένειες
- ▶ Ασθένειες/Συμπτώματα
- ▶ Ασθένειες/Φάρμακα



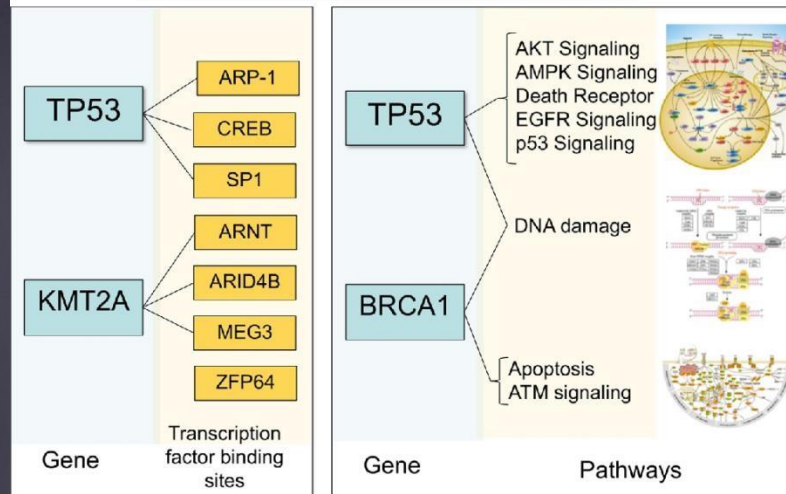
(A) Ecological Networks



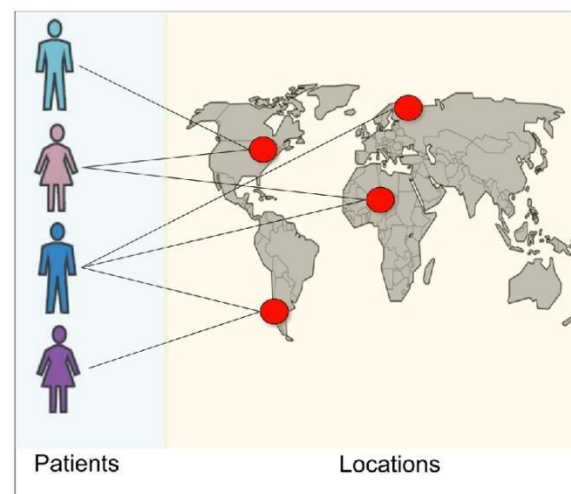
(B) Biomedical Networks



(C) Biomolecular Networks



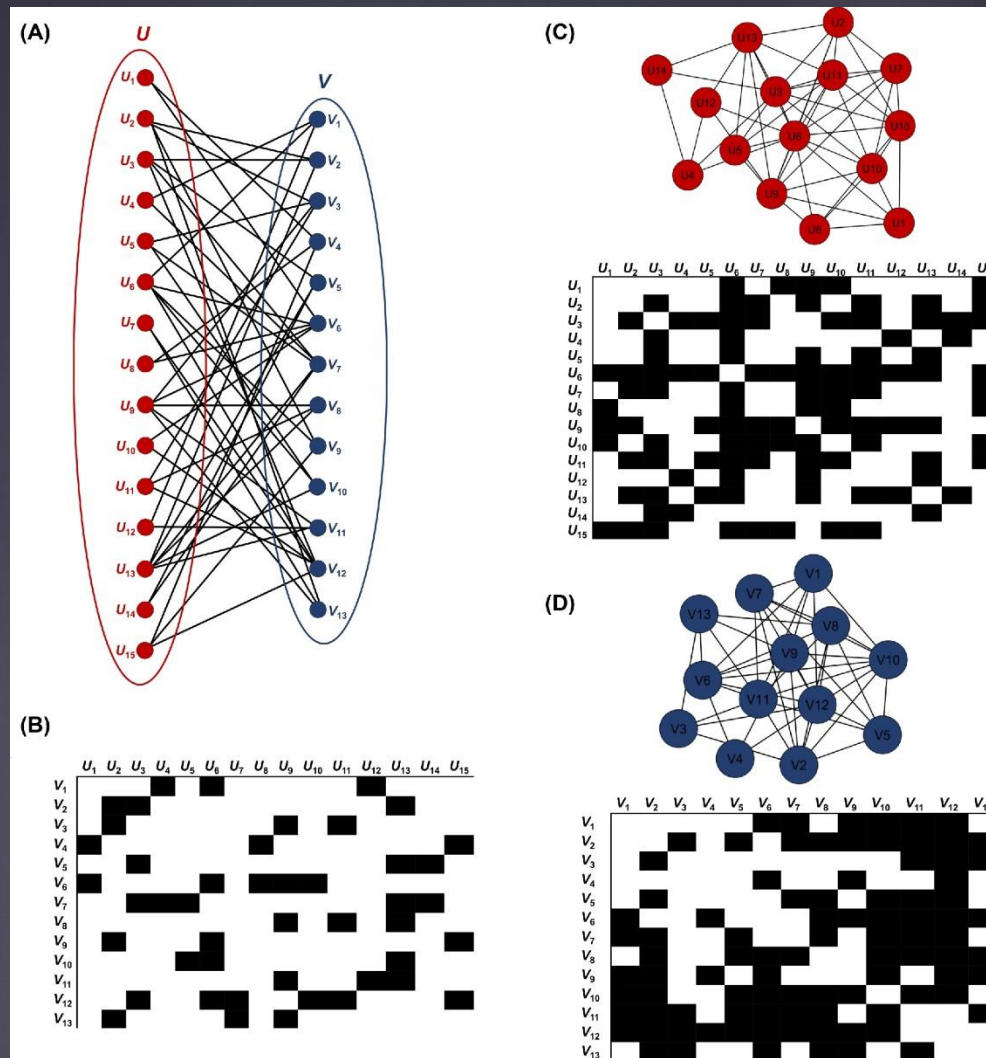
(D) Epidemiological Network



From: Bipartite graphs in systems biology and medicine: a survey of methods and applications

Gigascience. 2018;7(4). doi:10.1093/gigascience/giy014

Gigascience | © The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



From: Bipartite graphs in systems biology and medicine: a survey of methods and applications

Gigascience. 2018;7(4). doi:10.1093/gigascience/giy014

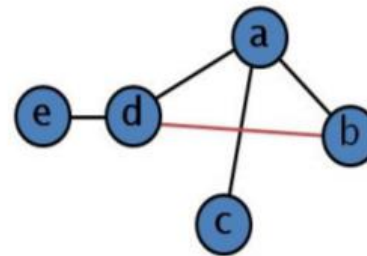
Gigascience | © The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Αναπαράσταση δεδομένων

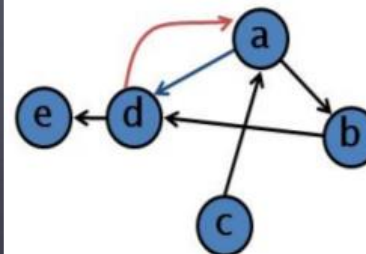
Πίνακας γειτνίασης (adjacency matrix)

- ▶ Η πλήρης μαθηματική αναπαράσταση ενός δικτύου.
- ▶ Παρουσιάζει τις σχέσεις μεταξύ κόμβων με ποσοτικό τρόπο.
- ▶ Περιέχει 0 και 1 για μη σταθμισμένα δίκτυα.
- ▶ Τα μη μηδενικά του στοιχεία μπορεί να είναι οποιοσδήποτε αριθμός (weight) σε σταθμισμένα δίκτυα.

Για έναν γράφο $G = (V, E)$, ο πίνακας γειτνίασης αποτελείται από έναν $|V| \times |V| = n \times n$ πίνακα, $A=(a_{ij})$ έτσι ώστε $a_{ij}=1$ αν $(i,j) \in E$ ή $a_{ij}=0$



	a	b	c	d	e
a	0	1	1	1	0
b	1	0	0	1	0
c	1	0	0	0	0
d	1	1	0	0	1
e	0	0	0	1	0



	a	b	c	d	e
a	0	1	0	1	0
b	0	0	0	1	0
c	1	0	0	0	0
d	1	0	0	0	1
e	0	0	0	0	0

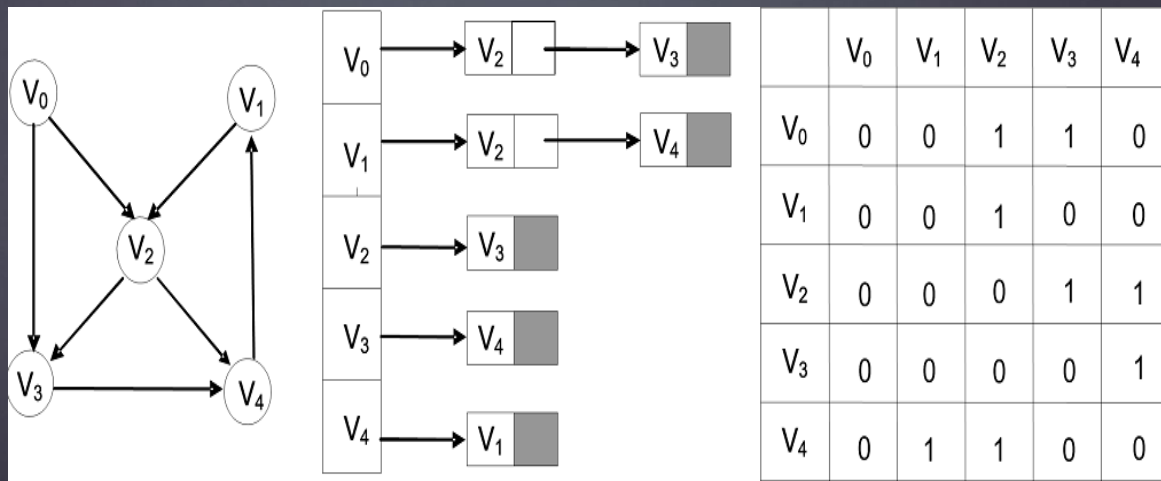
Αναπαράσταση δεδομένων

Λίστα γειτνίασης (adjacency list)

- ▶ Πιο “πυκνή” αναπαράσταση του δικτύου.
- ▶ Κάθε κόμβος γράφεται στη λίστα μαζί με τους κόμβους που είναι συνδεδεμένος.

Ένας γράφος $G=(V,E)$, αναπαριστάται ως ένας μονοδιάστατος πίνακας, όπου

κάθε κόμβος i , είναι δείκτης σε μία συνδεδεμένη λίστα, στην οποία αποθηκεύονται οι κόμβοι που γειτνιάζουν με τον i κόμβο



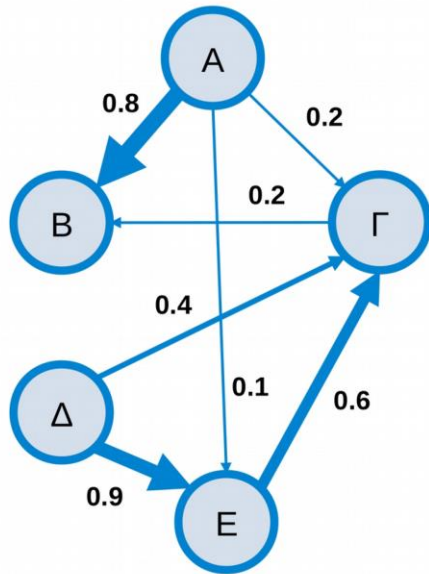
Αναπαράσταση δεδομένων

Λίστα Ακμών(edge list)

- ▶ Κοιτάζει μόνο τις ακμές.
- ▶ Είναι ισοδύναμη με το σύνολο των ακμών.
- ▶ Για μη-κατευθυνόμενους γράφους $(v_i, v_j) = (v_j, v_i)$

Αναπαράσταση ενός κατευθυνόμενου δικτύου με βάρη

α



β

A	B	0.8
	Γ	0.2
	E	0.1
Γ	B	0.2
Δ	Γ	0.4
Δ	E	0.9
E	Γ	0.6

γ

	A	B	Γ	Δ	E
A	0	0.8	0.2	0	0.1
B	-0.8	0	-0.2	0	0
Γ	-0.2	0.2	0	-0.4	-0.6
Δ	0	0	0.4	0	0.9
E	0	0	0.6	-0.9	0

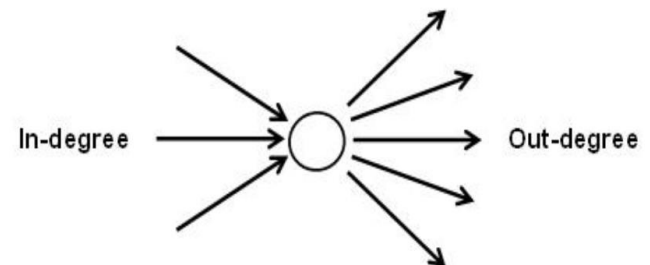
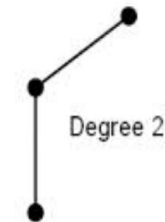
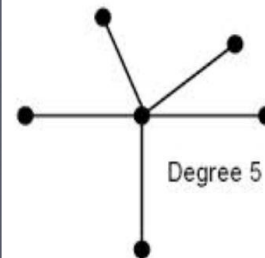
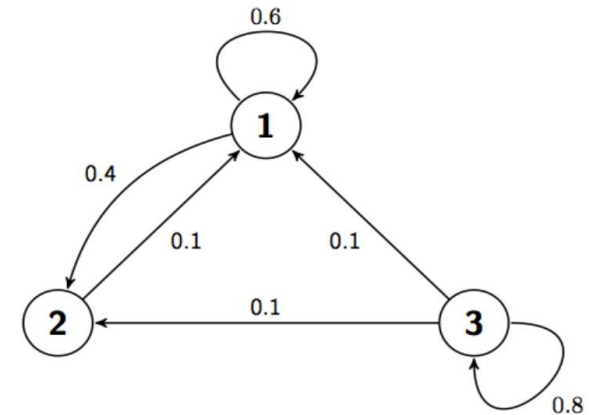
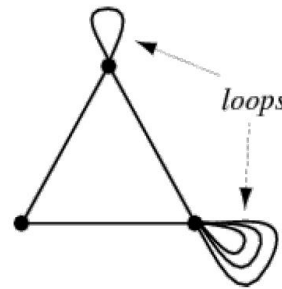
α) Με γράφο όπου οι κατευθύνσεις αποδίδονται με βέλη και τα βάρη αντιστοιχούν στα πάχη των γραμμών

β) Με λίστα γειτνίασης. Κάθε αλληλεπίδραση που συναντάται πρώτη φορά καταγράφεται με τη φορά της εξερχόμενης ακμής. Όλες οι τιμές βαρών είναι έτσι θετικές

γ) Με πίνακα γειτνίασης όπου η ίδια αλληλεπίδραση καταγράφεται δύο φορές με αντίθετη φορά ($A \rightarrow \Gamma: 0.2$ αλλά $\Gamma \rightarrow A: -0.2$)

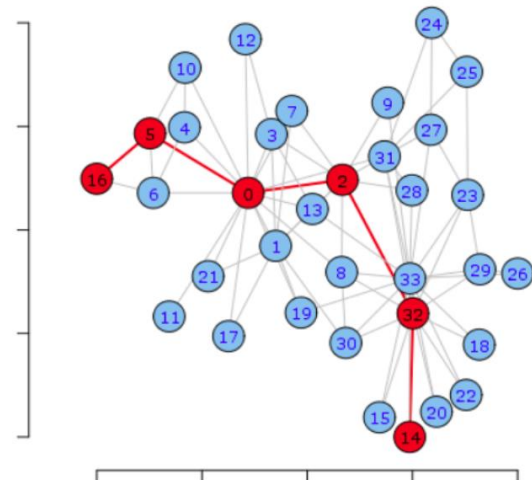
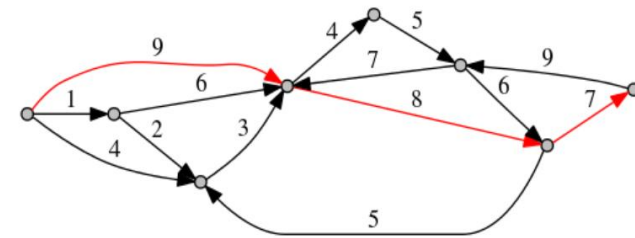
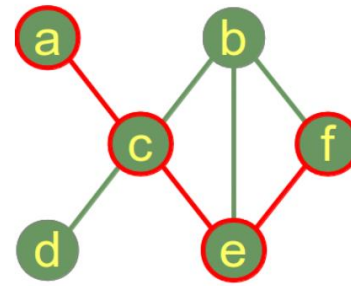
Βασικοί Ορισμοί

- ▶ Θηλειά/Loop: Μια ακμή που έχει σαν αρχή και τέλος τον ίδιο κόμβο.
- ▶ Βαθμός/Degree: Ο αριθμός των ακμών που συνδέονται σε έναν κόμβο.
 - Μη κατευθυνόμενο: Ο βαθμός είναι το άθροισμα των ακμών.
 - Κατευθυνόμενο: Ο βαθμός χωρίζεται σε εισερχόμενο και εξερχόμενο.



Βασικοί Ορισμοί

- ▶ Μονοπάτι/Path: Μια αλληλουχία ακμών που συνδέει δύο κόμβους. (αν το δίκτυο είναι κατευθυνόμενο ακολουθείται η φορά των ακμών)
- ▶ Κοντινότερο Μονοπάτι/Shortest Path: Το πιο κοντό από όλα τα μονοπάτια που συνδέουν δύο κόμβους. (σε σταθμισμένα δίκτυα αθροίζουμε τα επιμέρους βάρη)
- ▶ Διάμετρος/Diameter: Το μακρύτερο από όλα τα κοντινότερα μονοπάτια ενός δικτύου.



Εισαγωγή στην Ανάλυση Δικτύων

- ▶ Είναι χρήσιμο να αναπτύξουμε τρόπους με τους οποίους θα συγκρίνουμε δίκτυα για να:
 - Αναδείξουμε κοινές αρχές σχεδιασμού (design principles)
 - Ανακαλύψουμε κοινές (ή παρεμφερείς) τοπολογίες.
- ▶ Θα αναπτύξουμε τα κατάλληλα τοπολογικά μέτρα δικτύων τέτοια ώστε:
 - Να είναι απλά (στη χρήση και τον υπολογισμό).
 - Να καταγράφουν την συνολική οργάνωση του δικτύου.
 - Να είναι πιθανώς “σημαντικά”.

Μέγεθος Δικτύου

- ▶ Ορίζουμε το μέγεθος ενός δικτύου ως τον ακέραιο αριθμό N που ισούται με το πλήθος των κόμβων που αυτό περιέχει.
- ▶ Το κατά πόσο ένα δίκτυο θεωρείται “μεγάλο” ή “μικρό” σχετίζεται με το είδος των αντικειμένων που περιγράφει.
- ▶ Βιολογικά δίκτυα αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών μπορεί να περιέχουν ακόμα και χιλιάδες κόμβους.
- ▶ Ένα άλλο μέτρο του μεγέθους του δικτύου είναι η διάμετρος, η οποία λαμβάνει υπόψη όχι μόνο τον αριθμό των κόμβων αλλά και το βαθμό διασύνδεσής τους.

Πυκνότητα Δικτύου (density)

- ▶ Ένα δίκτυο μεγάλου μεγέθους (μεγάλου αριθμού κόμβων) μπορεί να έχει ελάχιστες συνδέσεις (ακμές) μεταξύ των στοιχείων του, την ίδια στιγμή που ένα πολύ μικρότερο μπορεί να είναι πολύ πυκνότερο.
- ▶ Την έννοια αυτή της πυκνότητας του δικτύου την ορίζουμε ποσοτικά όσο το πηλίκο των πραγματικών συνδέσεων (ακμών) που υπάρχουν στο δίκτυο προς τον αριθμό των συνδέσεων που θα είχε ένα πλήρως διασυνδεδεμένο (fully-connected) δίκτυο ίσου μεγέθους.

$$\frac{2 | E |}{| V | (| V | - 1)}$$

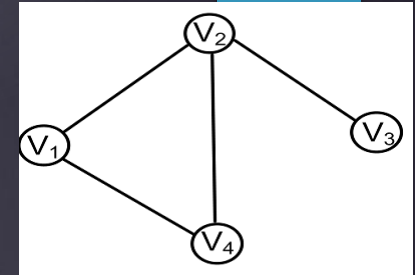
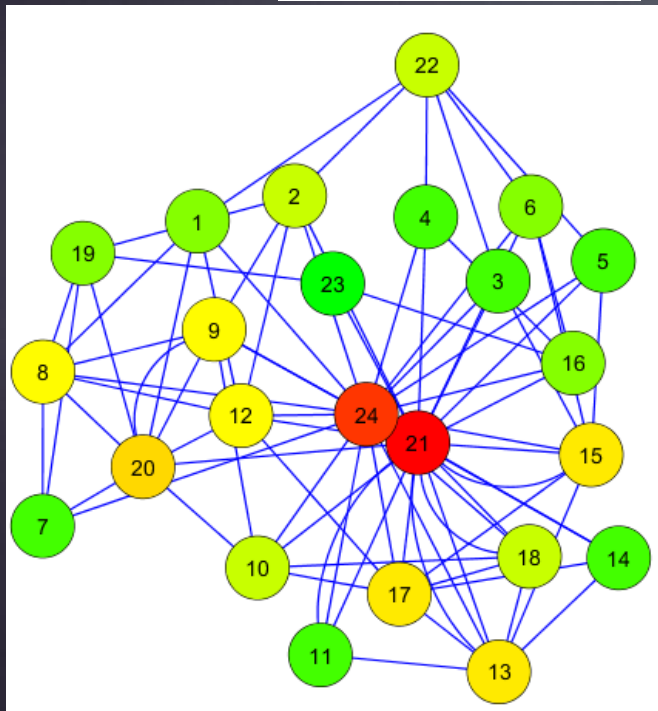
Βαθμός-Node degree

- Ο συνολικός αριθμός των ακμών που προσπίπτουν σε έναν κόμβο
- Κόμβοι με ισχυρή συνδεσιμότητα (high degree) ονομάζονται “hubs”

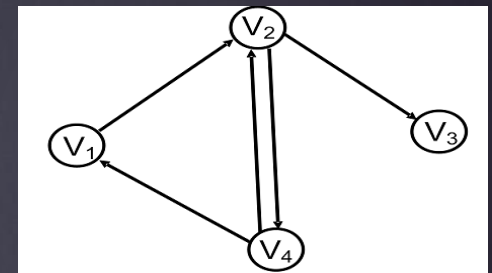
• Undirected: $C_d(i) = \deg(i)$

• Directed: $C_{d_{in}}(i) = \deg_{in}(i)$

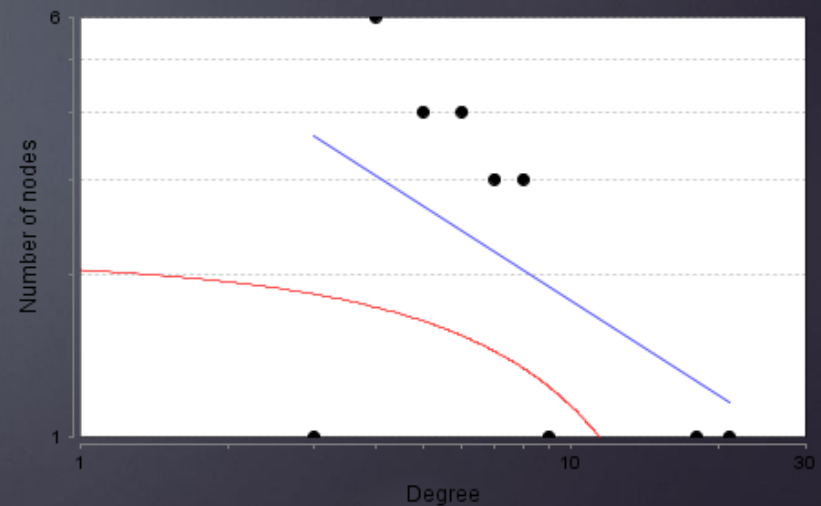
$C_{d_{out}}(i) = \deg_{out}(i)$



Degree (v2): 3



Indegree (v2): 2 Outdegree(v2): 2

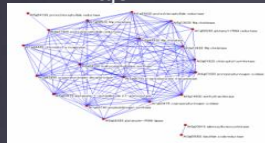




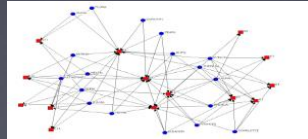
Λογισμικά Ανάλυσης Δικτύων

Known visualization tools

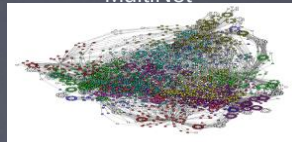
Paiek



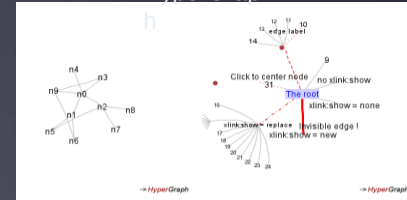
NetDraw



MultiNet



HyperGrap



Onde



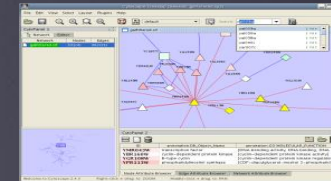
Medusa



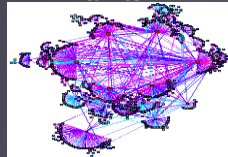
Negopy



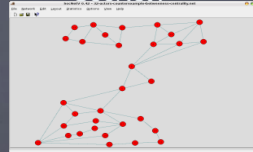
Cytoscape



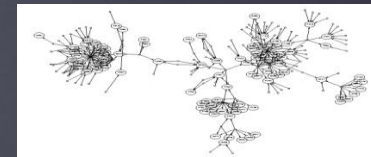
Plankton



SocNetV



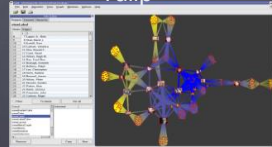
GraphViz



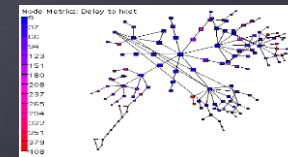
Osprey



Tulip



Otter



Cytoscape

- Λογισμικό ανοιχτού πηγαίου κώδικα
- Πλατφόρμα σχεδίασης, σύνθετης ανάλυσης και παρουσίασης διαφόρων δικτύων

The screenshot displays the Cytoscape Desktop interface. The main window shows a network graph with 24 nodes (labeled 1-24) and numerous edges. The nodes are colored red, and the edges are blue. The interface includes a menu bar (File, Edit, View, Select, Layout, Plugins, Help), a toolbar, a Control Panel on the left, and a Visual Mapping Browser. The Control Panel shows the 'Network' tab selected, with 'VizMapper' as the current visual style. The Visual Mapping Browser lists various attributes for mapping, such as Node Color, Node Label, Edge Color, and Edge Label. The 'Import Network from Table' dialog is open, showing the 'Data Sources' section with the input file 'file:/C:/Users/jissy/Desktop/biology%20networks/format/foodwebs_2/Maspelomas_2.xls'. The 'Interaction Definition' section shows 'Source Interaction' as 'Column 3', 'Interaction Type' as 'Default Interaction', and 'Target Interaction' as 'Column 4'. A note indicates that columns in blue will be loaded as edge attributes. The 'Advanced' section has 'Show Text File Import Options' checked. The 'Preview' section shows an Excel™ Workbook with a table of data.

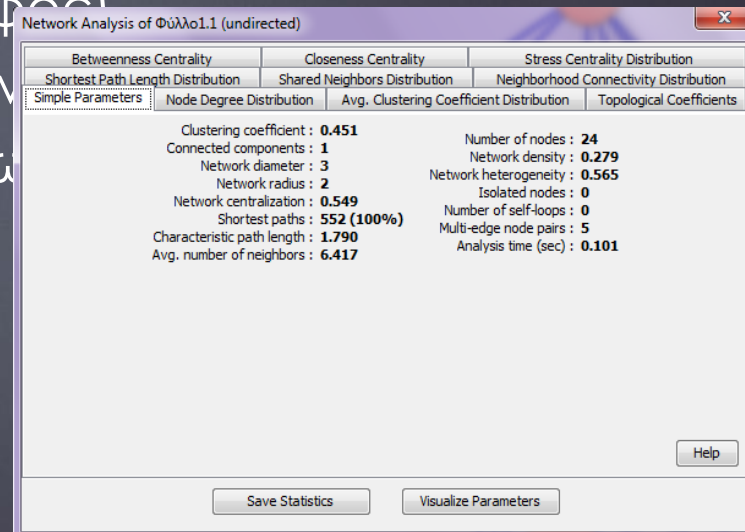
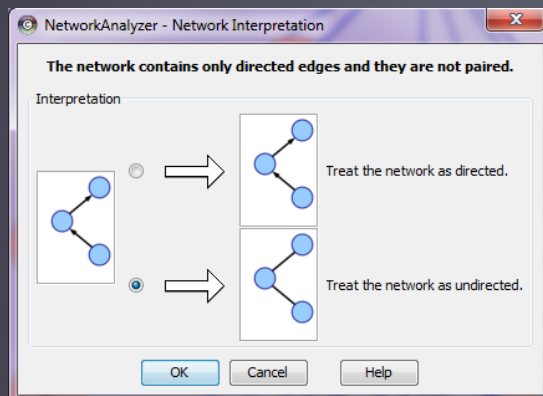
X	Column 1	X	Column 2	Column 3	Column 4	X	Column 5	X	Column 6
1	Cyanobacteria	22	1	5526.15.0	1.0				
1	Eukaryotic Phyto	22	2	5526.15.0	1.0				
1	Chara globularis	22	3	46400.0	1.0				
1	Ruppia Maritima	22	4	290000.0	1.0				
1	Cladophora	22	5	11600.0	1.0				
1	Periphyton	22	6	33000.0	1.0				
1	Pelagic Bacteria	16	23	25000.0	1.0				
1	Microzooplankton	19	23	1261.0	1.0				

Schwikowski B, Ideker T: Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. Genome Res 2003, 13(11):2498-2504

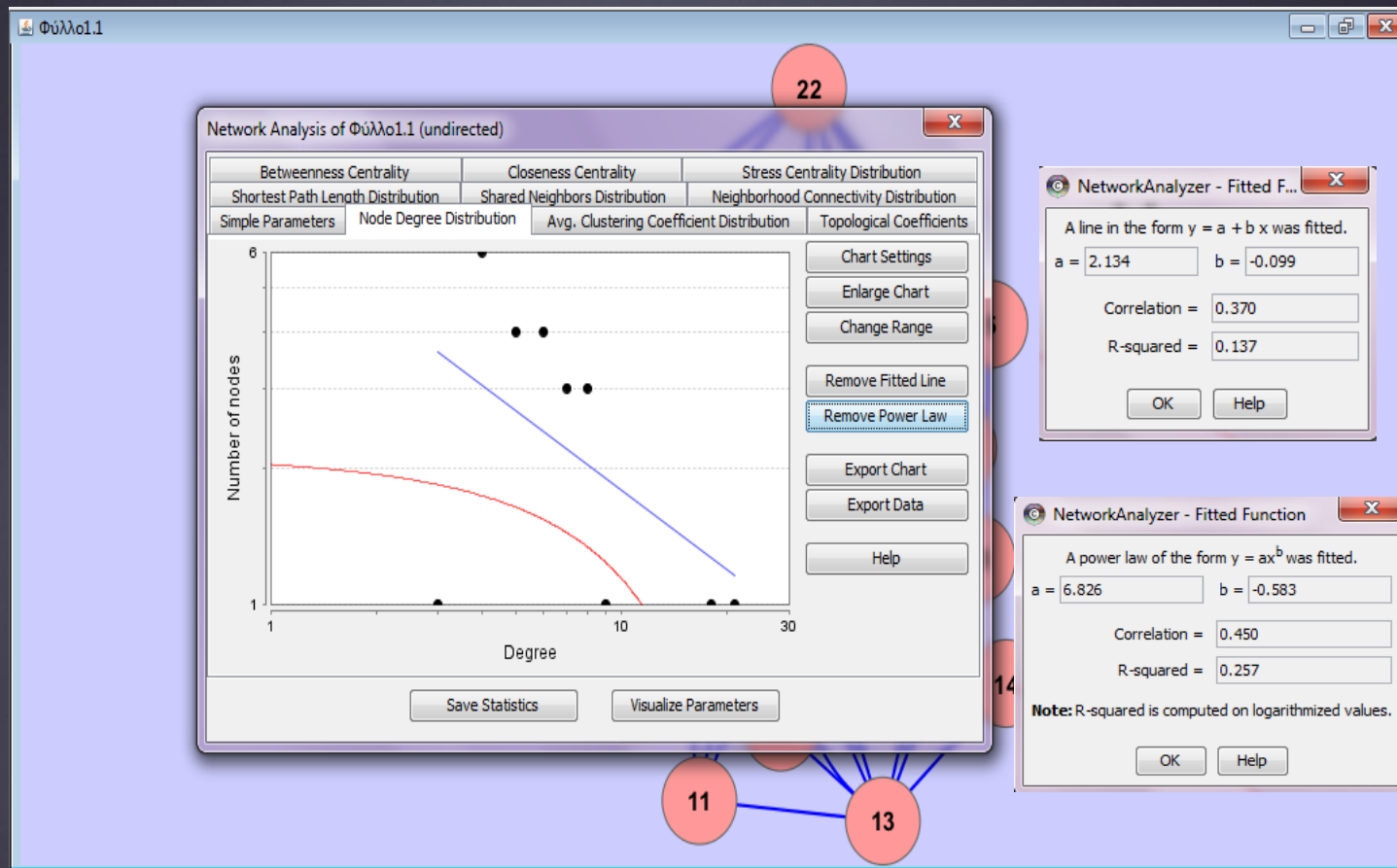
Network-Analyzer

Εργαλείο ανάλυσης που υπολογίζει σε ένα δίκτυο τις βασικές και τις σύνθετες τοπολογικές παραμέτρους

- Εισαγωγή δικτύου
- Επιλογή τύπου δικτύου (κατευθυνόμενος- μη κατευθυνόμενος γράφος)



Network-Analyzer



All Apps

Categories

[collections](#)
[data visualization](#)
[network generation](#)
[graph analysis](#)
[online data import](#)
[network analysis](#)
[clustering](#)
[integrated analysis](#)
[utility](#)
[enrichment analysis](#)
[systems biology](#)
[data integration](#)
[visualization](#)
[layout](#)
[ontology analysis](#)
[pathway database](#)
[network comparison](#)
[local data import](#)
[core app](#)
[annotation](#)

[more »](#)

Sort by [name ▲](#) [downloads](#) [votes](#) [newest release](#)



Adj Exporter

3.0+

Cytoscape app that enables AdjacencyMatrixExport formats for directed & undirected networks

★★★★★ (11) 2448 downloads

OpenBEL accelerated interactive Force-Directed Layouts



AgilentLiterature Search

3.0+

Mines scientific literature to find publications related to search



aMatReader

3.0+

App to read adjacency matrix (.mat) files



AnatApp

3.0+



ANIMO

3.0+

ANIMO (Analysis of Networks with Interactive Modeling) lets



AOPXplorer

3.0+



ARACNE

3.0+

Network inference algorithm to address a wide range of network



AutoAnnotate

3.0+

Finds clusters and visually annotates them with labels and



bayelviraApp

3.0+

Learning and generation of Bayesian networks.



BEL Navigator

3.0+

Explore OpenBEL knowledge networks within Cytoscape 3.



BiNGO

3.0+

Calculates overrepresented GO terms in the network and display

About Pajek



Pajek 0.73
November 1996 - August 2001
Copyright (c) 1996
Vladimir Batagelj and Andrej Mrvar
All rights reserved.

Free for noncommercial use.
<http://vlado.fmf.uni-lj.si/pub/networks/pajek/>



Report

File

2. C:\PAJEK\DATA\RAZNO\imrich.net [2-Mode] (674)

Number of vertices (n): 674
Number of arcs: 0
0 loops
Number of edges: 613
0 loops
Density1 [loops allowed] = 0.0026988
Density2 [no loops allowed] = 0.0027028

2. Affiliation partition of N2 [314,360] (674)

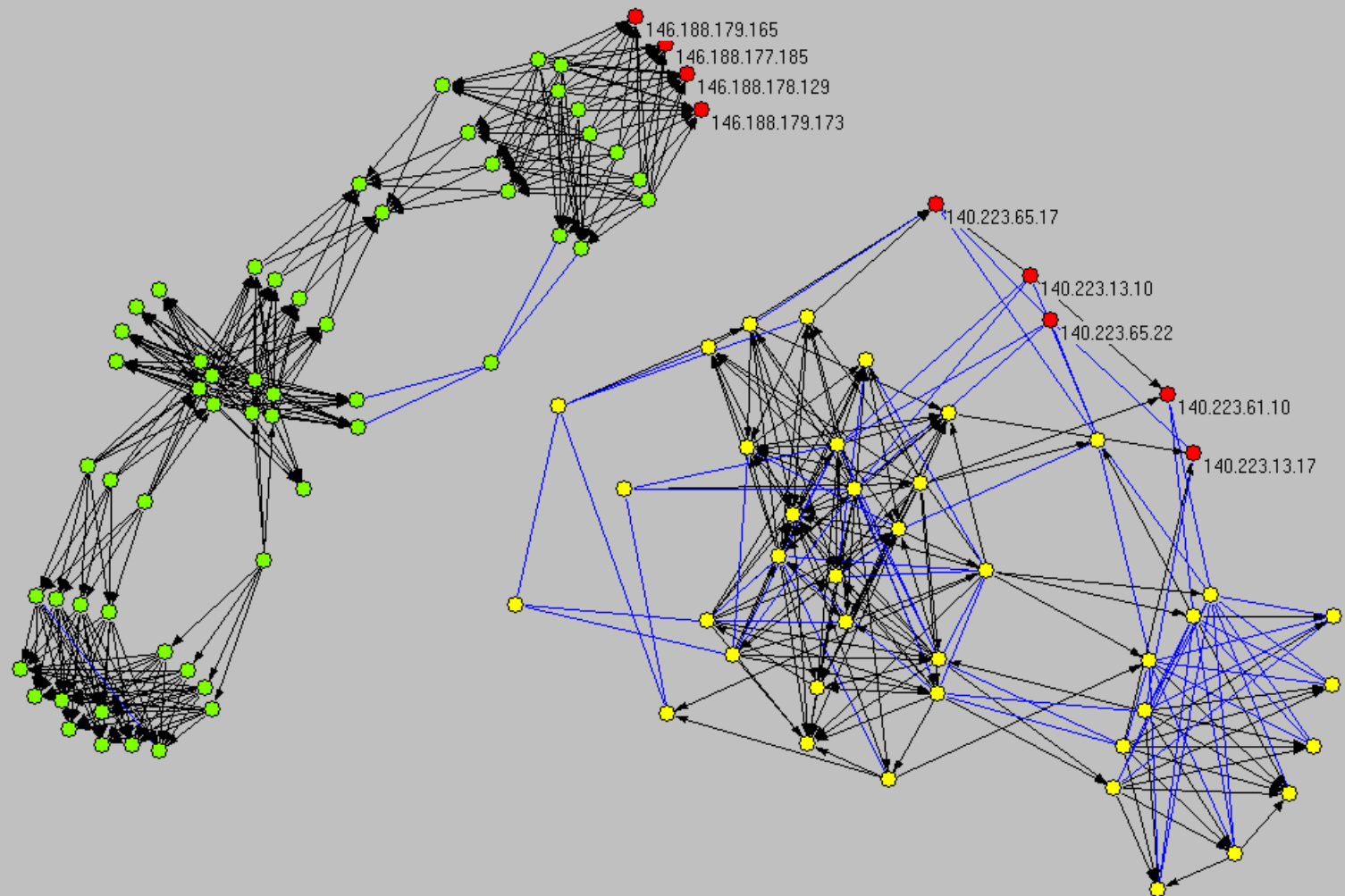
Dimension: 674

Pajek

File Net Nets Operations Partition Partitions Permut. Cluster Hierarchy Vector Vectors Options Draw Macro Info

Net

- Transform
 - Transpose
- Random Network
 - Remove
- Partitions
 - Add
- Components
 - Edges->Arcs
- Hierarchical Decomposition
 - Arcs->Edges
- Numbering
 - Reduction
- Citation Weights
 - Generate in Time
- k-Neighbours
 - 2-Mode to 1-Mode
 - Rows
 - Columns
 - Include Loops
 - Multiple Lines
 - Normalize 1-Mode
 - Geo
 - Input
 - Output
 - Min
 - Max
 - MinDir
 - MaxDir
 - Sort Lines
- Paths between 2 vertices
- Critical Path Method - CPM
- Maximum Flow
- Vector



- 
- JUNG (Java Universal Network/Graph) (O'Madadhain, Fisher, White, & Boey, 2003) is a free, open-source software for the manipulation, analysis, and visualization of network data. JUNG can handle various types of networks, including bipartite and multipartite graphs, multigraphs, and hypergraphs directed and undirected graphs. The tool offers the ability to annotate graphs, entities, and relations with metadata. Additionally, contains Implementations of a number of algorithms from graph theory, social network analysis and machine learning. These include routines for clustering, random graph generation, statistical analysis, decomposition, optimization, and calculation of network distances and ranking measures (centrality etc). Finally, JUNG provides also visualization tools for the interactive exploration of network data. Users can choose among the provided layout and rendering algorithms, or use the software to create their own custom algorithms

NeAT

► http://rsat.bigre.ulb.ac.be/rsat/index_neat.html

The screenshot displays the NeAT website interface. On the left is a sidebar with a navigation menu categorized into several sections: Networks, Path finding and pathway extraction, Clusters, Clusters/Networks, Graphics, Roc curves, and Data. The main content area includes a header with the 'Network analysis tools' title and the ULB logo. Below the header, there is a 'Welcome to Network Analysis Tools (NeAT)' message and a 'News' section. A 'Recent publications' section lists seven references. At the bottom of the main content area, there is a large, stylized 'NeAT' logo where the letters are formed by network nodes and edges. The footer contains contact information for Sylvain Brinde.

rsat NeAT
Network Analysis Tools

Networks
Network comparison
Node topology statistics
Get node neighborhood
Randomize network
Alter network
Format conversion / layout calculation
Graph display

Path finding and pathway extraction
k-shortest path finding
Metabolic path finding
Pathway extraction
Pathway extraction (enzyme prototypes)

Clusters
Compare clusters/clusters
Contingency stats
Consistent classification in different format

Clusters/Networks
HIC clustering
SBIC clustering
Map clusters onto network
Cluster membership

Graphics
Draw heatmap

Roc curves
ROC curves and stats

Data
Collect data from external servers
Download a subgraph from STING
Download organism-specific networks from KEGG
Sample data

Network analysis tools

ULB
Université Libre de Bruxelles

Tool Map Introduction Forum Tutorials Publications Credits Data Links Download

Welcome to **Network Analysis Tools (NeAT)**. This web site provides a series of modular computer programs specifically designed for the analysis of biological networks.

News

New tools

- In the context of the EU-funded MICROME project, focused on the annotation of bacterial metabolism, we developed a simplified interface for the pathway extraction tool, specifically adapted to discover metabolic pathways from sets of functionally related bacterial genes (e.g. co-expression clusters, operons, syntons, synteny groups, ...).

Recent publications

1. [Boudi](#), Jacques van Helden, Ariane Toussaint and Denis Thieffry (2012). Bacterial Molecular Networks. Volume in the series Methods in Molecular Biology 804 (28 chapters). [Publisher's site]
2. van Helden, J., Toussaint, A. and Thieffry, D. (2012). Bacterial molecular networks: bridging the gap between functional genomics and dynamical modelling. *Methods Mol Biol* 804, 1-11. [PMID 22144145]
3. Lima-Mendez, G. (2012). Reticulate Classification of Mosaic Microbial Genomes Using NeAT Website. *Methods Mol Biol* 804, 81-91. [PMID 22144149]
4. Faust, K. and van Helden, J. (2012). Predicting Metabolic Pathways by Sub-network Extraction. *Methods Mol Biol* 804, 107-30. [PMID 22144151]
5. Brinde, S. (2012). Using the NeAT Toolbox to Compare Networks to Networks, Clusters to Clusters, and Network to Clusters. *Methods Mol Biol* 804, 327-42. [PMID 22144162]
6. Faust, K., Croes, D. and van Helden, J. (2011). Prediction of metabolic pathways from genome-scale metabolic networks. *Biosystems* 105, 109-21. [PMID 21645586] [doi:10.1016/j.biosystems.2011.05.004]
7. Faust, K., Dupont, P., Callut, J. and van Helden, J. (2010). Pathway discovery in metabolic networks by subgraph extraction. *Bioinformatics* 26:1211-8. [PubMed 20220128]
8. ... other publications

This website is free and open to all users.

NeAT

For suggestions or information request, please contact :
Sylvain Brinde (sylvain-at-bigre.ulb.ac.be)

graph-tool

- ▶ Graph-tool is an efficient Python module for manipulation and statistical analysis of graphs (networks).
- ▶ <http://graph-tool.skewed.de/>

Network Workbench

- ▶ Network Workbench: A Large-Scale Network Analysis, Modeling and Visualization Toolkit for Biomedical, Social Science and Physics Research. This project will design, evaluate, and operate a unique distributed, shared resources environment for large-scale network analysis, modeling, and visualization, named Network Workbench (NWB).
- ▶ <http://nwb.cns.iu.edu/doc.html>

igraph

- ▶ igraph is a collection of network analysis tools with the emphasis on **efficiency**, **portability** and ease of use. igraph is **open source** and free. igraph can be programmed in **R**, **Python** and **C/C++**.
- ▶ <http://igraph.org/redirect.html>



Networkx

- ▶ NetworkX is a Python language software package for the creation, manipulation, and study of the structure, dynamics, and functions of complex networks.
- ▶ <https://networkx.github.io/>

NetworkX

[NetworkX Home](#) | [Documentation](#) | [Download](#) | [Developer \(Github\)](#)

High-productivity software for complex networks

NetworkX is a Python language software package for the creation, manipulation, and study of the structure, dynamics, and functions of complex networks.



[Documentation](#)

all documentation

[Examples](#)

using the library

[Reference](#)

all functions and methods

Features

- Python language data structures for graphs, digraphs, and multigraphs.
- Many standard graph algorithms
- Network structure and analysis measures
- Generators for classic graphs, random graphs, and synthetic networks
- Nodes can be "anything" (e.g. text, images, XML records)
- Edges can hold arbitrary data (e.g. weights, time-series)
- Open source [BSD license](#)
- Well tested: more than 1800 unit tests, >90% code coverage
- Additional benefits from Python: fast prototyping, easy to teach, multi-platform

[NetworkX Home](#) | [Documentation](#) | [Download](#) | [Developer \(Github\)](#)

BioPerl (**Network package**)

- ▶ The *bioperl-network* or Bio::Network package parses and analyzes protein-protein interaction data provided by databases such as [DIP](#), [BIND](#), [IntAct](#), [HPRD](#), and [MINT](#). It replaces the Bio::Graph* modules written by [Nat Goodman](#) and [Richard Adams](#).
- ▶ This package is based on Perl's [Graph](#) module and uses it to supply an underlying suite of graph algorithms. In theory any [Graph](#) method can be used to query or analyze a Bio::Network::ProteinNet object. The Bio::Network package is currently maintained by [Brian Osborne](#).
- ▶ The [IO](#) module is used to read a file and create a network. The formats that are currently supported are DIP and PSI MI 2.5. If you are parsing PSI MI read

PowerClust

- <http://www.compgen.org/tools/powerclust/>

powerClust

Home	Bipartite	MCL	Spectral	Affinity	Instructions	About
------	-----------	-----	----------	----------	--------------	-------

Home

powerClust is an easy-to-use web application for clustering analysis. It comes with several supervised and unsupervised algorithms to cluster and group heterogeneous data. application to run.

The algorithms supported by powerClust are shown below:

- Affinity Propagation
- Spectral Clustering
- Markov Clustering (MCL)

The main idea behind powerClust project is to provide a strong collection of clustering algorithms that can be applied to various data to address different problems. Ideas of how this software can be useful for biologists for:

- Abstract clustering of literature that are related between each other
- Microarray clustering
- Identification of protein families
- Prediction of protein complexes from protein-protein interaction data
- Prediction and visualization of homologous proteins
- Clustering of heterogeneous data to see connections between clusters
- Chemical clustering using Tanimoto distances

...and many many other case studies

PowerClust

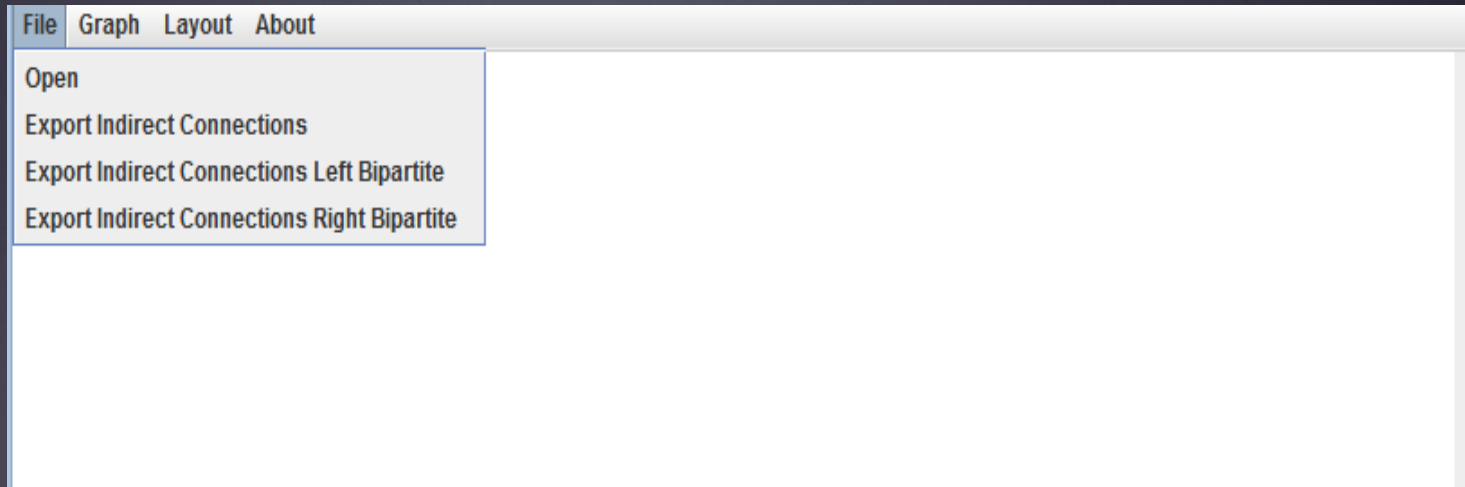


powerClust

- Ανάπτυξη πλατφόρμας οπτικοποίησης δεδομένων <http://www.compgen.org/tools/powerclust/>
- Το εργαλείο δίνει τη δυνατότητα στους χρήστες να το χρησιμοποιήσουν για οπτικοποίηση είτε σε **απλά** είτε σε **διμερή** δίκτυα.
- Το powerClust δέχεται ως είσοδο ένα **αρχείο κειμένου** με τις συνδέσεις του δικτύου είτε **με βάρη** είτε **χωρίς βάρη**.
- Το εργαλείο παρέχει οπτικοποίηση σε διάφορες διατάξεις όπως: **διάταξη Fruchterman-Reingold**, **κυκλική διάταξη**, **τυχαία διάταξη**, **διάταξη σε πλέγμα**.
- Προσφέρει επίσης επιπλέον επιλογές για να κάνει την οπτικοποίηση πιο κατατοπιστική όπως: **απόκρυψη/εμφάνιση ετικετών**, **απόκρυψη/εμφάνιση κόμβων**, **απόκρυψη/εμφάνιση απευθείας ή/και έμμεσων συνδέσεων**.
- Ο χρήστης μπορεί να εισάγει στο εργαλείο ένα **διμερές** γράφο και να εξάγει **δυο απλούς** γράφους.
- Το **αρχείο εξόδου** μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως είσοδο σε εργαλεία **τρισδιάστατης (3D)** απεικόνισης δικτύων.

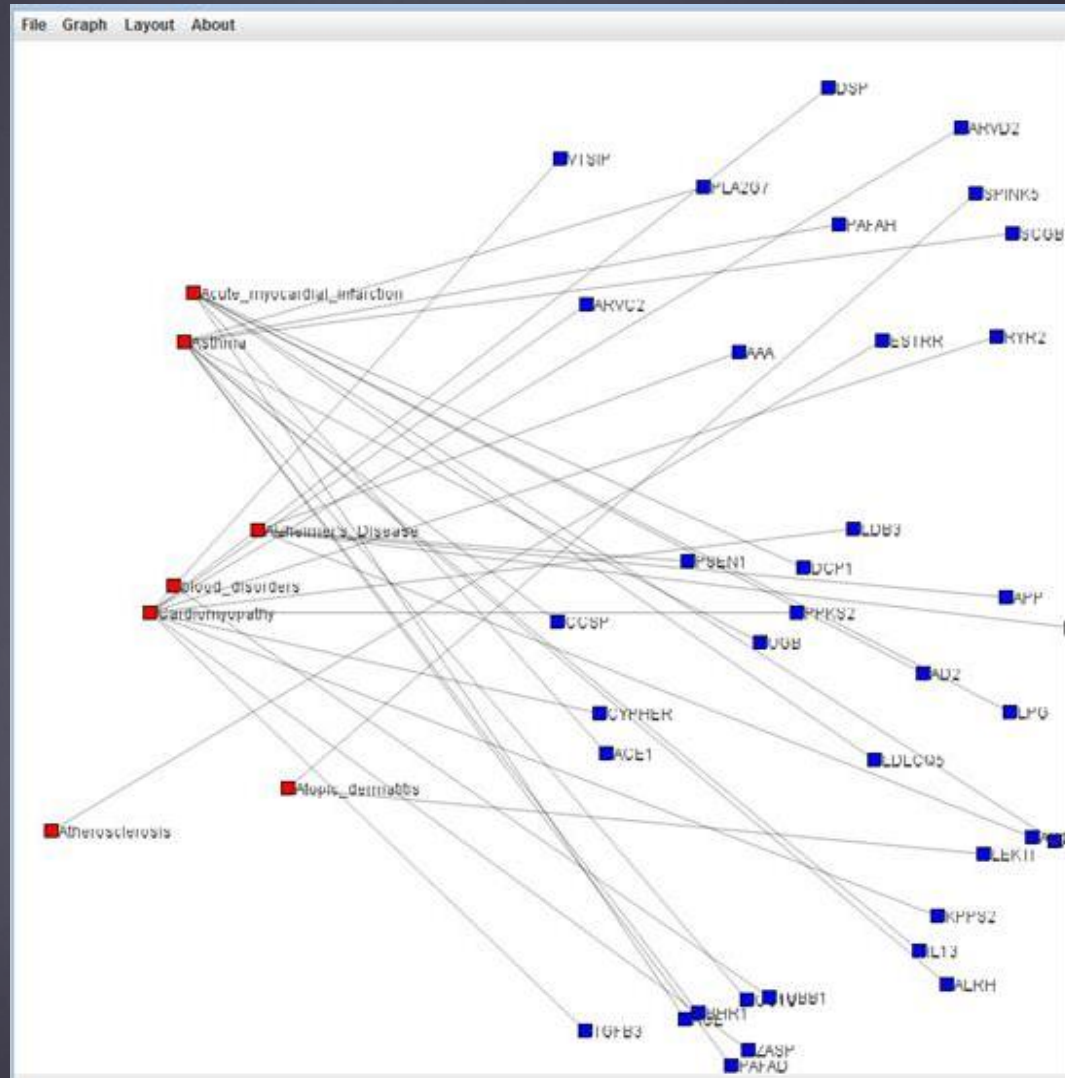
powerClust

Αρχική σελίδα προγράμματος οπτικοποίησης βιολογικών δικτύων



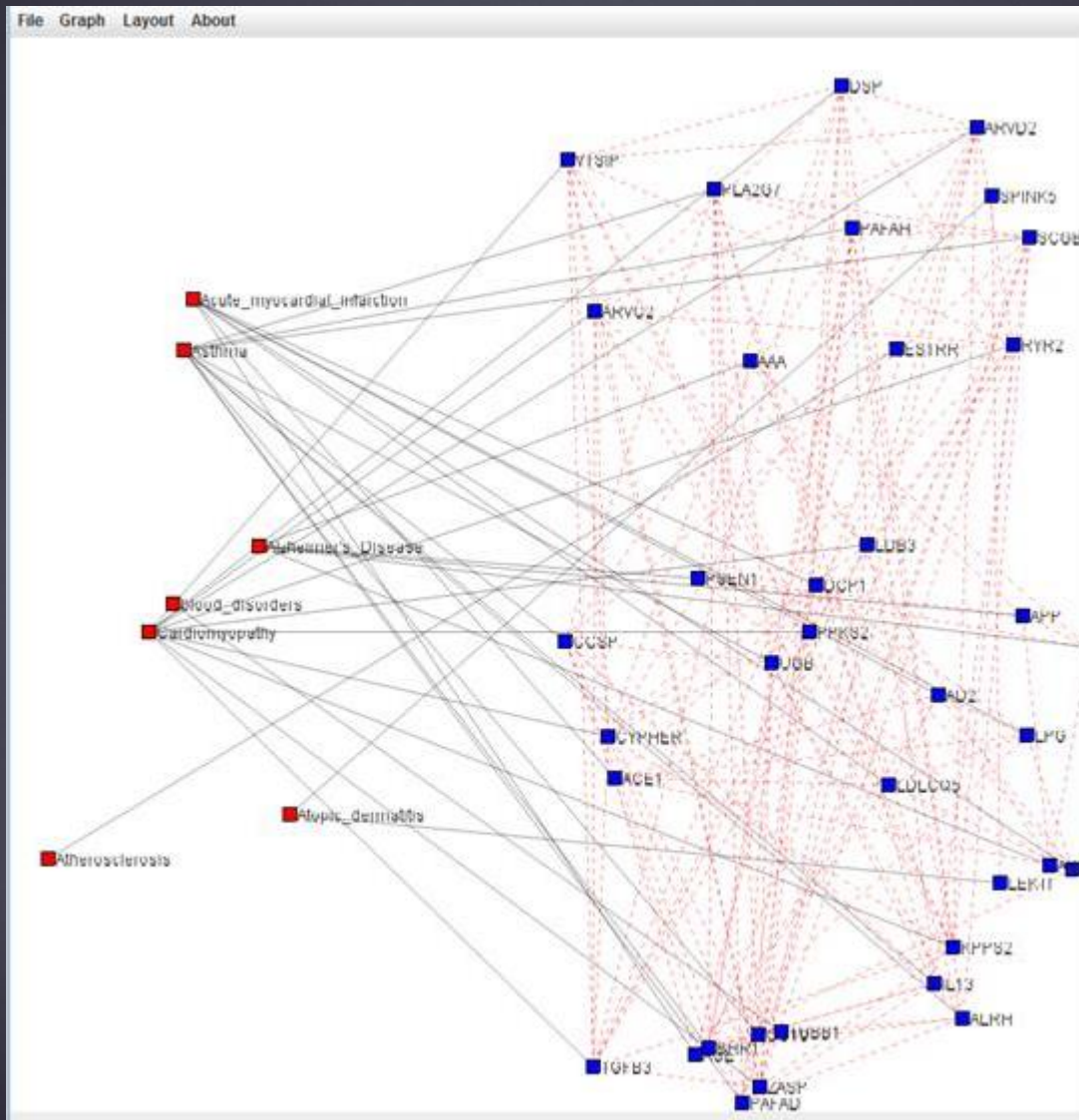
powerClust

Παράδειγμα οπτικοποίησης ενός διμερούς βιολογικού δικτύου (γονίδιο-ασθένεια) σε τυχαία διάταξη (Random)



ταξη

Παράδειγμα οπτικοποίησης ενός διμερούς βιολογικού δικτύου σε τυχαία διάταξη (Random) και επιπλέον εμφάνιση των **έμμεσων συνδέσεων** (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή)



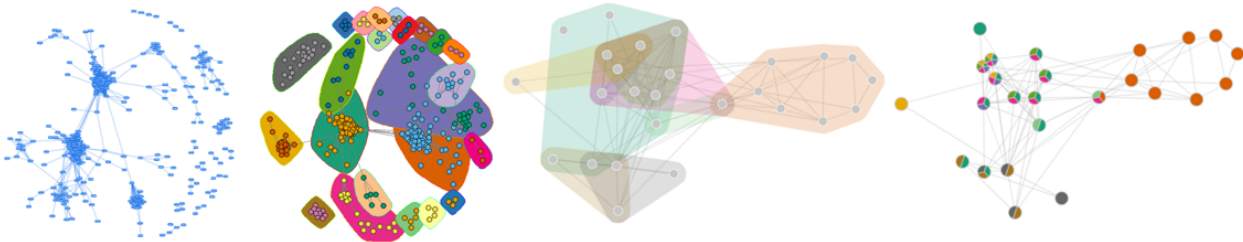
Clustering

- ▶ Ανάπτυξη πλατφόρμας ομαδοποίησης δεδομένων powerClust
<http://www.compgen.org/tools/powerclust/>
- ▶ Περιλαμβάνει 3 αλγόριθμους ομαδοποίησης:
 - MCL (Markov Clustering), Affinity Propagation: μη επιβλεπόμενοι αλγόριθμοι ομαδοποίησης δηλαδή ο αλγόριθμος υπολογίζει των αριθμό των ομάδων στις οποίες ταξινομηθεί τα δεδομένα.
 - Spectral Clustering: επιβλεπόμενος αλγόριθμος ομαδοποίησης δηλαδή ο χρήστης θα πρέπει να ορίσει των αριθμό των ομάδων στις οποίες επιθυμεί να ταξινομηθούν τα δεδομένα του.
- ▶ Ως είσοδο στους αλγόριθμους δίνετε ένα σετ δεδομένων το οποίο περιλαμβάνει ένα δίκτυο με ή χωρίς βάρη στις συνδέσεις του.
- ▶ Ο χρήστης εισάγει τα δεδομένα στον αλγόριθμο που θέλει να χρησιμοποιήσει και αυτός του επιστρέφει τα ομαδοποιημένα δεδομένα του.

Online Λογισμικά Ανάλυσης Δικτύων

► NORMA - Network annotation visualization

<http://bib.fleming.gr:8084/app/norma>



NORMA: The NetwORk Makeup Artist WELCOME  UPLOAD NETWORK ANNOTATIONS  TOPOLOGY  HELP  ABOUT

Welcome to NORMA, the NetwORk Makeup Artist

a tool that enables the visualization of annotation groups.

NORMA is a handy tool for interactive network annotation, visualization and topological analysis, able to handle multiple networks and annotations simultaneously. Annotations and/or node groups can be precomputed or automatically calculated and users can combine several networks and groupings they are interested in. Annotated networks can be visualized using both pie-chart nodes and shaded convex hulls and can be shown using several layouts while users can isolate the groups of interest interactively. In addition, NORMA is suitable for direct comparison of topological features between one or more networks. In order for NORMA to run, two simple steps are required:

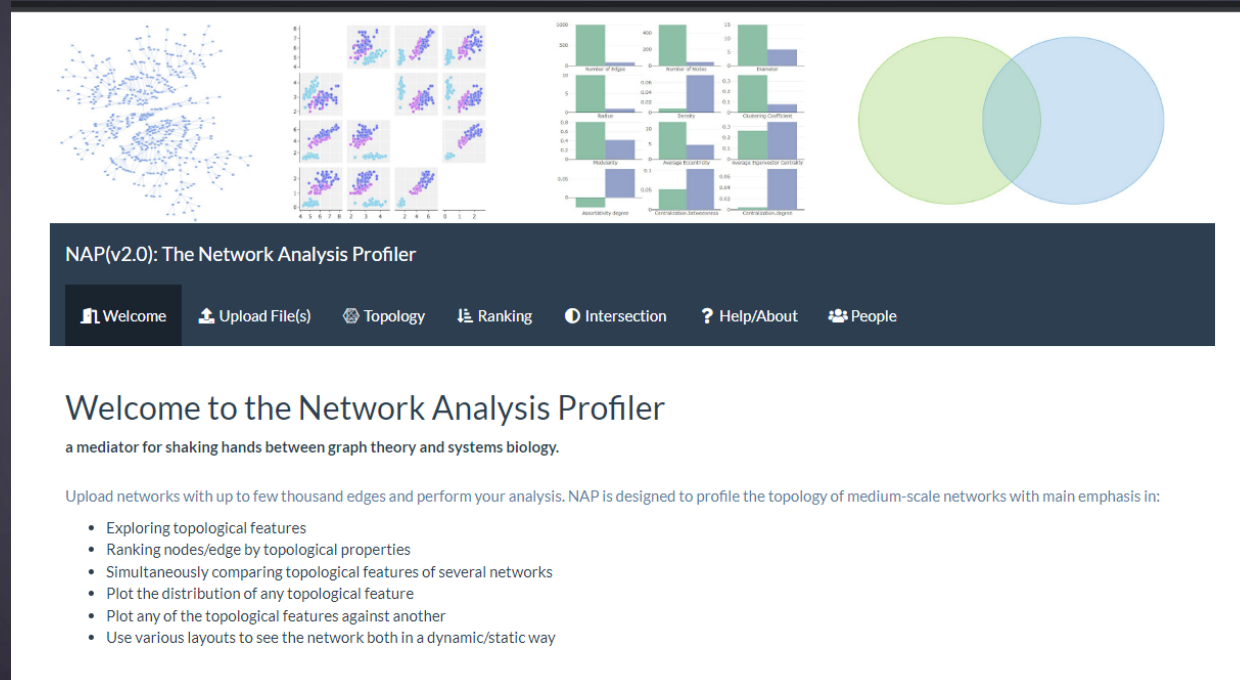
- 1. Please load your network file(s), name it and hit the add button
- 2. Please load your annotation file(s), name it and hit the add button

Input file instructions as well as downloadable examples can be found in the HELP/EXAMPLES page.

Online Λογισμικά Ανάλυσης Δικτύων

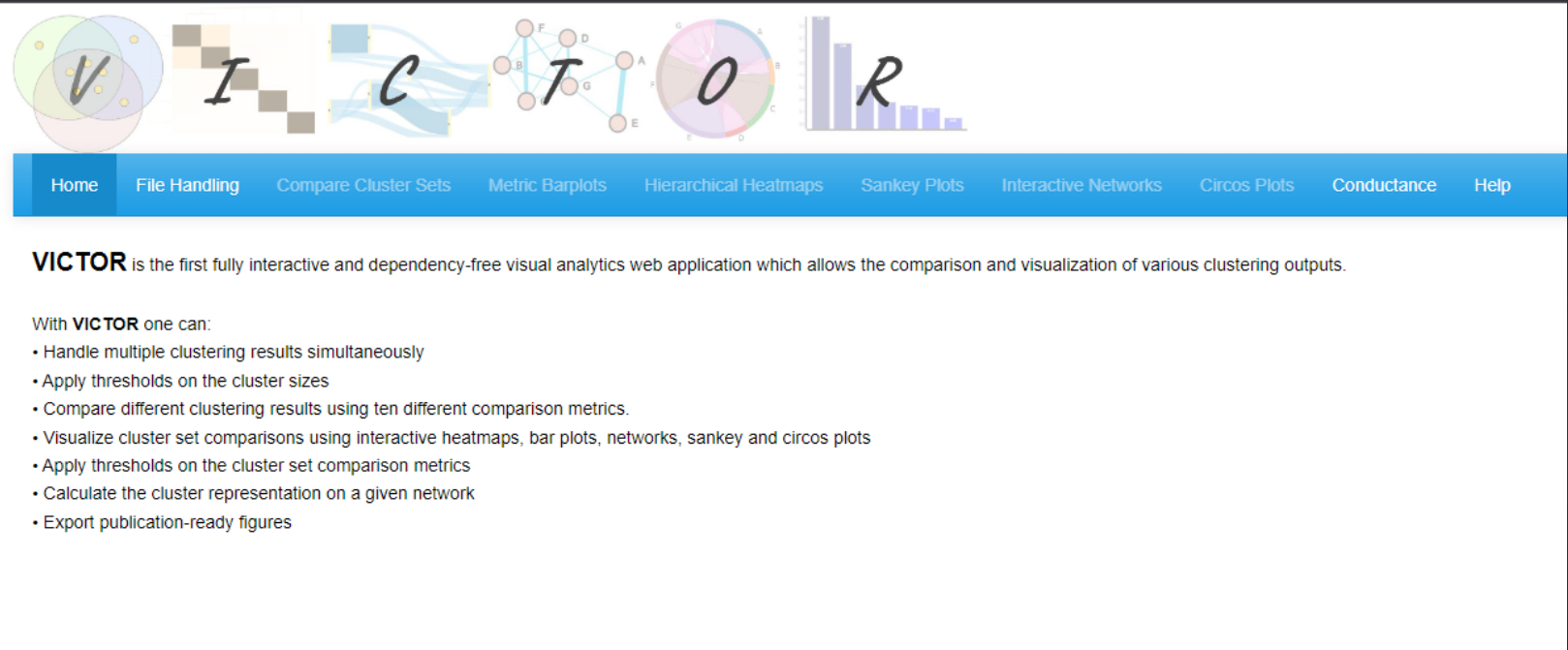
- NAP - Topological network analysis and comparison

<http://bib.fleming.gr:8084/app/nap>



Online Λογισμικά Ανάλυσης Δικτύων

- ▶ VICTOR - Visual analytics for clustering comparison
<http://bib.fleming.gr:8084/app/victor>



VICTOR is the first fully interactive and dependency-free visual analytics web application which allows the comparison and visualization of various clustering outputs.

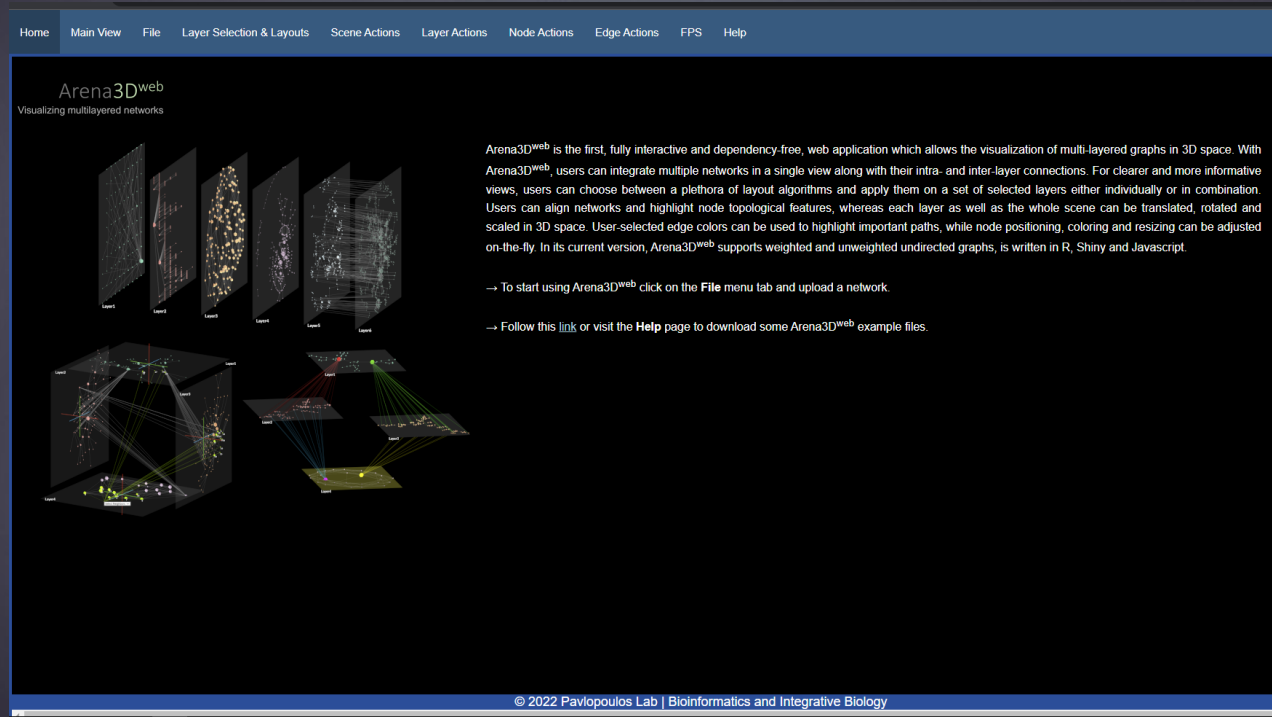
With **VICTOR** one can:

- Handle multiple clustering results simultaneously
- Apply thresholds on the cluster sizes
- Compare different clustering results using ten different comparison metrics.
- Visualize cluster set comparisons using interactive heatmaps, bar plots, networks, sankey and circos plots
- Apply thresholds on the cluster set comparison metrics
- Calculate the cluster representation on a given network
- Export publication-ready figures

Online Λογισμικά Ανάλυσης Δικτύων

- ▶ Arena3Dweb - Interactive 3D visualization of multilayered graphs

<http://bib.fleming.gr:8084/app/arena3d>

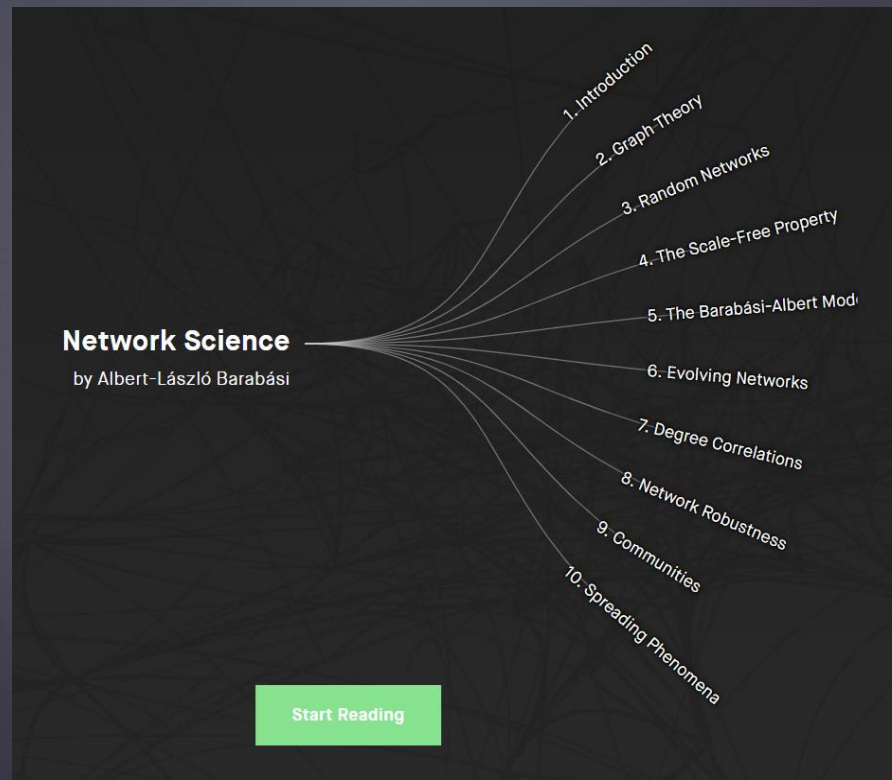


Συμπεράσματα

- ▶ Η μελέτη των δικτύων αποτελεί ένα ιδιαίτερα ενεργό επιστημονικό πεδίο.
- ▶ Τροφοδοτείται από την αύξηση του όγκου των διαθέσιμων δεδομένων σε πολλούς ερευνητικούς τομείς.
- ▶ Η μελέτη των δικτύων οργάνωσης σε γονιδιακά, πρωτεϊνικά και μεταβολικά συστήματα αφήνει υποσχέσεις για την κατανόηση πολύπλοκων διαδικασιών που ενδεχομένως να αποτελούν το πρώτο βήμα για την κατανόηση διαδικασιών που σχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις

Βιβλιογραφία

- ▶ Κεφάλαιο 9 Βιολογικά Δίκτυα, Νικολάου, Χ., Χουβαρδάς, Π., 2015. Υπολογιστική βιολογία. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/1577>
- ▶ <http://barabasi.com/networksciencebook/>



Βιβλιογραφία

- ▶ Pavlopoulos GA, Secrier M, Moschopoulos CN, Soldatos TG, Kossida S, Aerts J, Schneider R, Bagos PG. Using graph theory to analyze biological networks. *BioData Mining*. 2011;4:10 <https://biodatamining.biomedcentral.com/articles/10.1186/17560381-4-10>
- ▶ Georgios A Pavlopoulos, Panagiota I Kontou, Athanasia Pavlopoulou, Costas Bouyioukos, Eiripides Markou, Pantelis G Bagos; Bipartite graphs in systems biology and medicine: a survey of methods and applications, *GigaScience*, Volume 7, Issue 4, 1 April 2018, giy014, <https://doi.org/10.1093/gigascience/giy014>