Network Biologici

Oggi studiamo come analizzare alcuni network biologici.

Ne vedremo in particolare uno, chiamato **DISEASOMA**, che connette i **geni** e le **malattie**, e vedremo come lo possiamo usare per ricavare informazioni a proposito di alcuni geni e del modo in cui questi si sono evoluti.

Una delle più famose librerie per la gestione dei network in python è **networkx**, che rende molto semplice la gestione dei network.

Networkx non è computazionalmente molto potente, ma può lavorare su network molto complessi (come tipo di informazioni contenute), ed in questo caso ci rende la vita più semplice.

```
In [2]: import networkx as nx
import pylab as plt

G = nx.Graph()
```

Iniziamo definendo quali siano i nodi del nostro network.

Per iniziare con una cosa comprensibile, consideriamo un network di persone ed interessi.

Dobbiamo per prima cosa definire quali siano le persone presenti e gli argomenti disponibili come interessi.

```
In [3]: G.add_node('Enrico', tipo='persona')
    G.add_node('Daniel', tipo='persona')
    G.add_node('Alessandra', tipo='persona')
    G.add_node('Claudia', tipo='persona')
    G.add_node('Tommaso', tipo='persona')
    G.add_node('Gastone', tipo='persona')
```

```
In [4]: G.add_node('Python', tipo='linguaggio')
    G.add_node('R', tipo='linguaggio')
    G.add_node('Matlab', tipo='linguaggio')
    G.add_node('Mathematica', tipo='linguaggio')
```

Possiamo ora inserire la lista delle connessioni fra le persone ed i loro interessi.

```
In [5]: G.add_edge('Enrico', 'Python')
    G.add_edge('Claudia', 'Python')
    G.add_edge('Claudia', 'R')
    G.add_edge('Daniel', 'Matlab')
    G.add_edge('Alessandra', 'Matlab')
    G.add_edge('Alessandra', 'Python')
    G.add_edge('Tommaso', 'Python')
    G.add_edge('Tommaso', 'R')
    G.add_edge('Gastone', 'Mathematica')
```

Networkx ci permette una semplice visualizzazione.

non è molto piacevole (conviene usare programmi dedicati, come Gephi, per fare visualizzazioni più raffinate), ma è molto semplice ed è abbastanza per i nostri scopi

```
In [10]: nx.draw_networkx(G, node_color='white', linewidths=0)
   plt.axis('off');
```



Gastone Mathematica Ci sono molte funzioni di utilità a disposizione, ad esempio per vedere la lista dei nodi a disposizione o le proprietà di ogni singolo nodo

Posso anche selezionare tutti i nodi di un tipo in base alle proprietà dei nodi in modo abbastanza semplice

```
In [14]: [n for n in G if G.nodes[n]['tipo']=='linguaggio']
Out[14]: ['Python', 'R', 'Matlab', 'Mathematica']
In [15]: [n for n in G if G.nodes[n]['tipo']=='persona']
Out[15]: ['Enrico', 'Daniel', 'Alessandra', 'Claudia', 'Tommaso', 'Gastone']
```

Ho anche funzioni che mi permettono di vedere proprietà dai nodi.

Una che useremo molto è la funzione **degree**, che restituisce il numero dei vicini che ciascun nodo ha.

```
In [16]: print(nx.degree(G))
        [('Enrico', 1), ('Daniel', 1), ('Alessandra', 2), ('Claudia', 2), ('Tommaso', 2), ('Gastone', 1), ('Python', 4), ('R', 2), ('Matlab', 2), ('Mathematica', 1)]
```

Possiamo anche chiedere informazioni su quali siano i possibili cammini che mi uniscono due nodi.

La funzione che ci interessa di più per oggi è la possibilità di far coalescere il network su un sottoinsieme di nodi.

Questa funzione ritorna un nuovo network che ha come nodi i nodi che gli diamo in input, ed inserisce un link fra due nodi se questi hanno un vicino in comune.

```
In [18]: from networkx.algorithms.bipartite import projected_graph
    nodi = [n for n in G if G.nodes[n]['tipo']=='persona']
    B = projected_graph(G, nodi)
    print(B.nodes())
    print(B.edges())
```

```
['Enrico', 'Daniel', 'Alessandra', 'Claudia', 'Tommaso', 'Gastone']
[('Enrico', 'Claudia'), ('Enrico', 'Tommaso'), ('Enrico', 'Alessandra'), ('Daniel', 'Alessandra'), ('Alessandra', 'Claudia'), ('Alessandra', 'Tommaso'), ('Claudia', 'Tommaso')]
```

```
In [19]: nx.draw_networkx(B, node_color='w')
   plt.axis('off');
```



Gastone

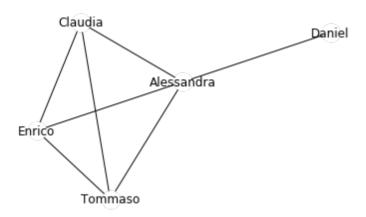
Questo network è chiaramente diviso in due pezzi separati, visto che un nodo non è connesso a nessun altro.

Posso quindi dividerlo in pezzi e studiarne ciascuno indipendentemente.

```
In [20]: componenti = list(nx.connected_components(B)) # componenti connesse
    print(componenti)
    print(len(componenti[0]))
    print(len(componenti[1]))

[{'Daniel', 'Enrico', 'Claudia', 'Tommaso', 'Alessandra'}, {'Gastone'}]
    2
    5
    1
```

```
In [21]: B_sub_0 = B.subgraph(componenti[0]) # grafo contenente la prima componente
In [22]: nx.draw_networkx(B_sub_0, node_color='w')
    plt.axis('off');
```



Gastone

KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)

KEGG è un database libero, curato a mano e costantemente aggiornato che contiene databases riguardanti:

- i genomi (organismi)
- i pathways biologici (insieme delle reazioni chimiche coinvolte nel metabolismo cellulare)
- le malattie
- i farmaci
- le sostanze chimiche

I dati del diseasome si trovano in **KEGG DISEASE** (https://www.kegg.jp/kegg/disease/).

Per scaricarli basterà connettersi ad una pagina web.

Da lì potremo scaricare un file di testo contenente la lista di relazioni fra geni e malattie.

Una volta che avremo queste relazioni, potremo unirle in un unico enorme network, ed ottenere la rete dei geni facendo lo stesso collasso che abbiamo fatto prima.

```
In [24]: import requests

url = "http://rest.kegg.jp/link/disease/hsa"
gene_disease = requests.get(url).text
```

hsa:7428 ds:H00021 hsa:4233 ds:H00021

Posso cercare una descrizione completa del gene e della malattia in KEGG:

<u>https://www.kegg.jp/dbget-bin/www_bget?hsa:7428 (https://www.kegg.jp/dbget-bin/www_bget?hsa:7428</u>) → VHL: Von Hippel-Lindau tumor suppressor

Oppure direttamente da python:

```
In [27]: info = requests.get("http://rest.kegg.jp/get/hsa:7428").text
# print(info)
print("\n".join(info.splitlines()[1:10]))
```

```
NAME
DEFINITION
(RefSeq) von Hippel-Lindau tumor suppressor
ORTHOLOGY
K03871 von Hippel-Lindau disease tumor supressor
ORGANISM
hsa Homo sapiens (human)
PATHWAY
hsa04066 HIF-1 signaling pathway
hsa04120 Ubiquitin mediated proteolysis
hsa05200 Pathways in cancer
hsa05211 Renal cell carcinoma
NETWORK
nt06225 HIF-1 signaling
```

```
In [28]: # Possiamo salvare il file e rileggerlo:
    file = open("hsa.txt", "w")
    file.write(gene_disease)
    file.close()
```

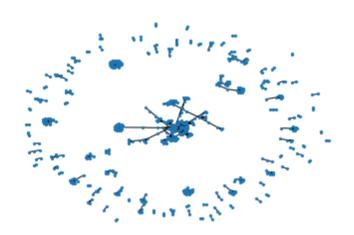
In [29]: import itertools as it with open("hsa.txt", 'r') as infile: for line in it.islice(infile,10): gene, disease = line.strip().split('\t') print(gene, disease)

hsa:7428 ds:H00021 hsa:4233 ds:H00021 hsa:2271 ds:H00021 hsa:201163 ds:H00021 hsa:7030 ds:H00021 hsa:894 ds:H00023 hsa:411 ds:H00131 hsa:1075 ds:H00274 hsa:2720 ds:H00281 hsa:2588 ds:H00123

```
In [30]: KEGG = nx.Graph()
with open("hsa.txt", 'r') as file:
    for line in file: # per velocizzare posso usare solo le prime 500 righe: i
    t.islice(file, 500)
        gene, disease = line.strip().split('\t')
        KEGG.add_node(disease, tipo='disease')
        KEGG.add_node(gene, tipo='gene')
        KEGG.add_edge(gene, disease)
```

```
In [29]: nx.draw_networkx(KEGG, node_size=5, with_labels=False)
    plt.axis('off')
```

Out[29]: (-0.96991709630211931, 1.0924250857087052, -1.0498996813744026, 1.1030009229629951)



```
In [31]:    nodi_geni = [n for n in KEGG if KEGG.nodes[n]['tipo']=='gene']
    nodi_malattie = [n for n in KEGG if KEGG.nodes[n]['tipo']=='disease']

In [32]:  # Grafo dei geni:
    gene_net = projected_graph(KEGG, nodi_geni)
    len(gene_net)

Out[32]:  3693

In [33]:  # Grafo delle malattie:
    disease_net = projected_graph(KEGG, nodi_malattie)
    len(disease_net)
Out[33]:  1885
```

```
In [34]: componenti_geni = list(nx.connected_components(gene_net))
Out[34]: 622
In [35]: # Quanti geni ci sono in ogni componente?
    componenti_geni = sorted(componenti_geni, key=len, reverse=True)
    list(map(len, componenti_geni[:10]))
Out[35]: [2746, 19, 17, 14, 13, 13, 10, 9, 8, 8]
```

```
In [36]: componenti_disease = list(nx.connected_components(disease_net))
len(componenti_disease)

Out[36]: 622

In [37]: # Quante malattie ci sono in ogni componente?
    componenti_disease = sorted(componenti_disease, key=len, reverse=True)
    list(map(len, componenti_disease[:10]))

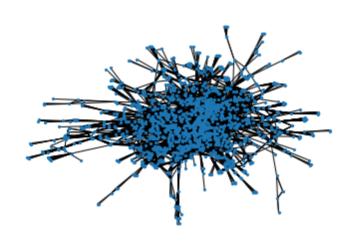
Out[37]: [1146, 8, 8, 6, 5, 5, 5, 4, 4, 4]
```

```
In [38]: sottografo_geni = gene_net.subgraph(componenti_geni[0]) # grafo della prima co
    mponente
    list(sottografo_geni)[:5]
```

Out[38]: ['hsa:7428', 'hsa:4233', 'hsa:2271', 'hsa:201163', 'hsa:7030']

In [39]: nx.draw_networkx(sottografo_geni, node_size=5, with_labels=False)
 plt.axis('off')

Out[39]: (-1.0864763395043289, 0.94072504203042162, -1.1042732764929253, 1.076619105502935)



```
In [40]:
         import operator as op
         sorted(sottografo geni.degree(),
                key = op.itemgetter(1), # ordina in base al secondo elemento (il contegg
         io)
                reverse = True)[:5]
          [('hsa:57465', 150),
Out[40]:
           ('hsa:7157', 133),
           ('hsa:4000', 122),
           ('hsa:547', 120),
           ('hsa:1499', 116)]
In [47]:
         info = requests.get("http://rest.kegg.jp/get/hsa:57465").text
         print("\n".join(info.splitlines()[1:20]))
                     TBC1D24, DFNA65, DFNB86, DOORS, EIEE16, EPRPDC, FIME, TLDC6
         NAME
         DEFINITION (RefSeg) TBC1 domain family member 24
                     K21841 TBC1 domain family member 24
         ORTHOLOGY
                     hsa Homo sapiens (human)
         ORGANISM
                     H00604 Deafness, autosomal dominant
         DISEASE
                     H00605 Deafness, autosomal recessive
                     H00606 Early infantile epileptic encephalopathy
                     H01815 Malignant migrating partial seizures in infancy
                     H02212 Familial infantile myoclonic epilepsy
                     H02218 D00RS syndrome
         BRITE
                     KEGG Orthology (KO) [BR:hsa00001]
                      09180 Brite Hierarchies
                       09182 Protein families: genetic information processing
                        04131 Membrane trafficking [BR:hsa04131]
                         57465 (TBC1D24)
                     Membrane trafficking [BR:hsa04131]
                      Endocytosis
                       Arf GTPases and associated proteins
                        Arf associated proteins
```

In [48]: info = requests.get("http://rest.kegg.jp/get/hsa:7157").text
 print("\n".join(info.splitlines()[1:20])) # detta "il guardiano del genoma"

NAME TP53, BCC7, BMFS5, LFS1, P53, TRP53 DEFINITION (RefSeg) tumor protein p53 ORTHOLOGY K04451 tumor protein p53 ORGANISM hsa Homo sapiens (human) PATHWAY hsa01522 Endocrine resistance hsa01524 Platinum drug resistance hsa04010 MAPK signaling pathway hsa04071 Sphingolipid signaling pathway hsa04110 Cell cycle hsa04115 p53 signaling pathway hsa04137 Mitophagy - animal hsa04151 PI3K-Akt signaling pathway hsa04210 Apoptosis hsa04211 Longevity regulating pathway hsa04216 Ferroptosis hsa04218 Cellular senescence hsa04310 Wnt signaling pathway hsa04722 Neurotrophin signaling pathway hsa04919 Thyroid hormone signaling pathway

Modellizzare il network

Vorremmo descrivere il nostro network, cercando di intuirne delle proprietà.

Usiamo un approccio simile a quello che abbiamo fatto con la divina commedia: partendo da dei modelli probabilistici, vediamo se riusciamo a generare qualcosa che assomigli al nostro network.

Partiamo con il modello più semplice possibile, quello random.

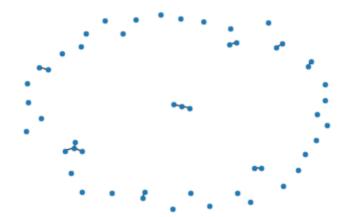
In teoria dei network questo modello viene di solito chiamato modello di <u>Erdős-Rényi</u> (<u>https://en.wikipedia.org/wiki/Erd%C5%91s%E2%80%93R%C3%A9nyi_model</u>) (dai matematici che ne hanno studiato le proprietà per primi).

- Ho N nodi.
- ullet Per ogni coppia di nodi ho una probabilità p di avere un link.

Posso stimare questa probabilità p in base al numero di link esistenti nel network reale rispetto a tutti quelli che potrebbero esistere fra i vari nodi.

```
In [50]: N = len(sottografo_geni) # numero di nodi
    num_of_possible_links = (N*(N-1)/2) # numero possibile di link
L = len(sottografo_geni.edges()) # numero di link
p = L / num_of_possible_links # probabilità di avere un link tra due nodi
    print(p)
```

0.008120969464443729

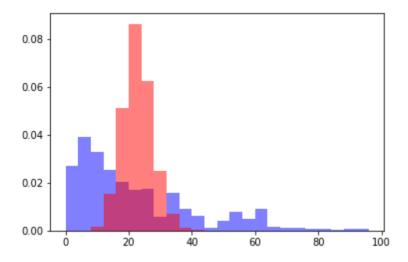


In [52]: B_hat = nx.erdos_renyi_graph(len(sottografo_geni), p)

```
In [53]: gradi_B = [val for key, val in sottografo_geni.degree()]
    gradi_B_hat = [val for key, val in B_hat.degree()]
In [55]: from statistics import mean
    print(mean(gradi_B))
    print(mean(gradi_B_hat))
    22.292061179898035
    22.33648943918427
In [56]: print(max(gradi_B))
    print(max(gradi_B_hat))
    150
    40
```

```
In [57]: import pylab as plt
bins = range(0, 100, 4)
props = dict(density=True, alpha=0.5, bins=bins)

plt.hist(gradi_B, **props, color='b')
plt.hist(gradi_B_hat, **props, color='r');
```



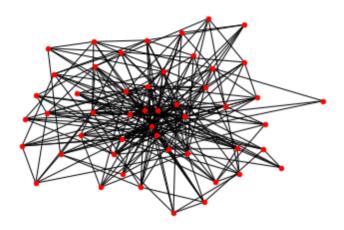
Il prossimo modello è un modello di accrescimento, chiamato Barabasi-Albert.

In questo modello parto da un nodo più antico e aggiungo progressivamente nuovi nodi.

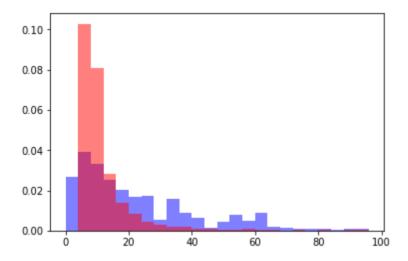
Questi nodi hanno a disposizione un certo numero di link, e si connettono con i nodi già presenti.

La probabilità di connettersi ad un nodo è proporzionale alla frazione di nodi già connessi con lui.

Viene definito un modello "Rich get Richer".



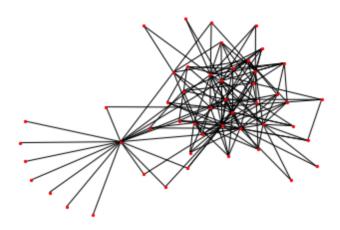
```
In [59]: BBA = nx.barabasi_albert_graph(len(sottografo_geni), 6)
    gradi_bba = [val for key, val in BBA.degree()]
    plt.hist(gradi_B, **props, color='b')
    plt.hist(gradi_bba, **props, color='r');
```



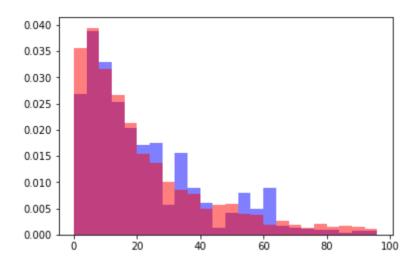
Un modello di ispirazione più biologica è il duplication divergence.

- Parto da un piccolo set di nodi iniziali.
- Ad ogni passo scelgo a caso uno di questi nodi e lo duplico, duplicando anche tutte le sue connessioni.
- Dopo la duplicazione, rimuovo a caso alcuni dei link che ha, e ne aggiungo di nuovi in modo casuale.

Questo processo assomiglia molto al processo di evoluzione naturale dei geni, in quello che è chiamato un processo di "evoluzione neutrale".



```
In [61]: BDD = nx.duplication_divergence_graph(len(sottografo_geni), 0.7)
    gradi_bdd = [val for key, val in BDD.degree()]
    plt.hist(gradi_B, **props, color='b')
    plt.hist(gradi_bdd, **props, color='r');
```



Reti di parole

Se volessimo, potremmo fare un network di parole, basato sulla distanza di edit.

Possiamo copiare una implementazione da wikipedia:

<u>https://en.wikibooks.org/wiki/Algorithm_Implementation/Strings</u>
<u>/Levenshtein_distance#Python (https://en.wikibooks.org</u>
<u>/wiki/Algorithm_Implementation/Strings/Levenshtein_distance#Python)</u>

```
In [65]: def lev(a, b):
    assert len(a)==len(b) # solo per stringhe lunghe uguali
    totale = 0
    for (ai, bi) in zip(a, b):
        if ai!=bi:
            totale += 1
    return totale

lev('canna', 'manna'), lev('canna', 'manno')
```

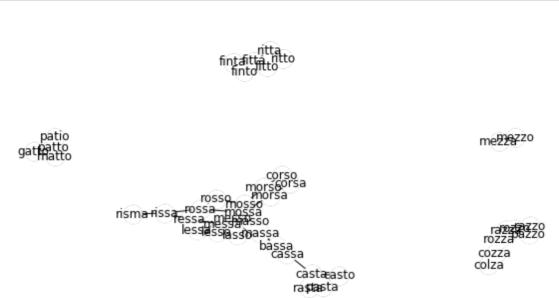
Out[65]: (1, 2)

```
In [67]: from itertools import combinations

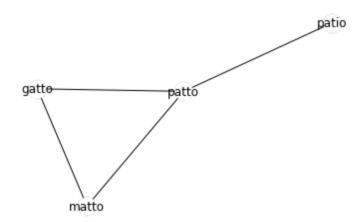
# Per ogni coppia di parole aggiungo un link se la distanza è 1
for parola1, parola2 in combinations(parole, 2):

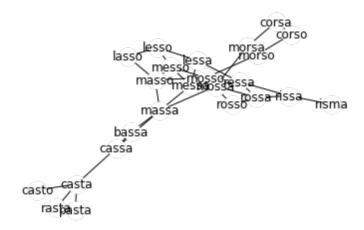
    if lev(parola1, parola2)==1:
        words.add_edge(parola1, parola2)
```

```
In [69]: fig, ax = plt.subplots(figsize=(10, 5))
    nx.draw_networkx(words, node_color='w')
    ax.axis('off');
```

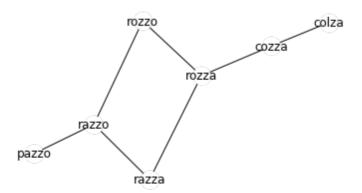


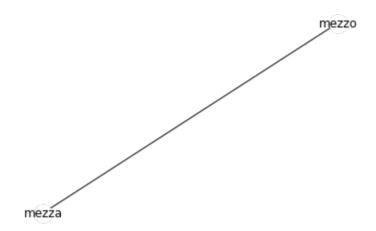
['fitta', 'ritta', 'ritto', 'fitto', 'finto', 'finta']



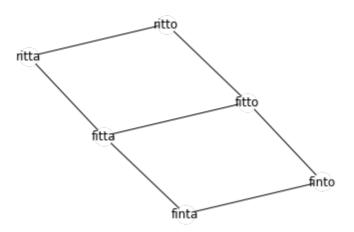


```
In [72]: sottografo_2 = words.subgraph(componenti[2])
    nx.draw_networkx(sottografo_2, node_color='w')
    plt.axis('off');
```





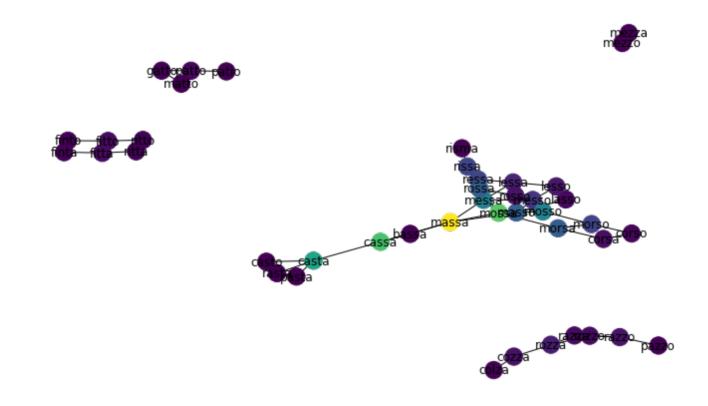
```
In [74]: sottografo_4 = words.subgraph(componenti[4])
    nx.draw_networkx(sottografo_4, node_color='w')
    plt.axis('off');
```

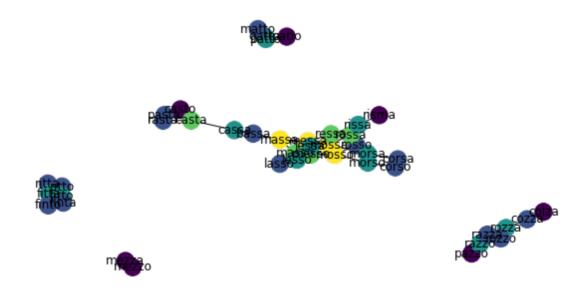


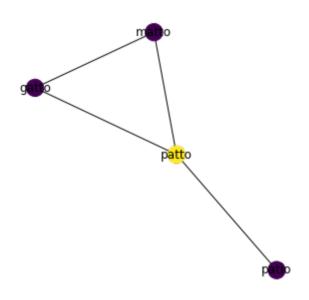
```
In [78]: words.degree()

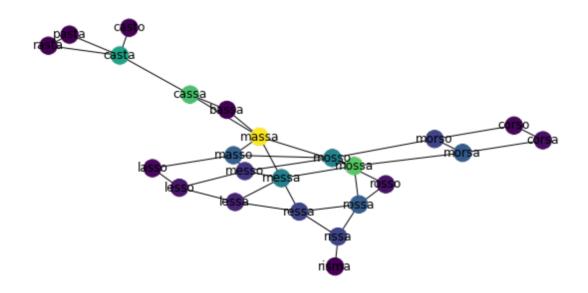
Out[78]: DegreeView({'gatto': 2, 'patto': 3, 'matto': 2, 'patio': 1, 'masso': 4, 'lasso ': 2, 'massa': 5, 'messo': 4, 'mosso': 5, 'lesso': 3, 'casto': 1, 'casta': 4, 'pasta': 2, 'rasta': 2, 'cassa': 3, 'messa': 5, 'lessa': 3, 'mossa': 5, 'ressa ': 4, 'bassa': 2, 'pazzo': 1, 'razzo': 3, 'mezzo': 1, 'mezza': 1, 'rosso': 2, 'rossa': 4, 'rissa': 3, 'morso': 3, 'morsa': 3, 'corso': 2, 'corsa': 2, 'colza ': 1, 'cozza': 2, 'rozza': 3, 'razza': 2, 'rozzo': 2, 'risma': 1, 'ritta': 2, 'ritto': 2, 'fitta': 3, 'fitto': 3, 'finto': 2, 'finta': 2})
```

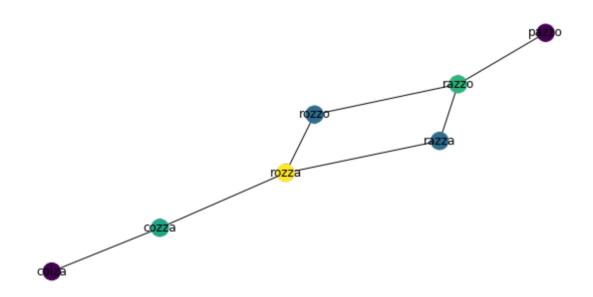
```
In [82]:
         nx.betweenness centrality(words) # somma della frazione di shortest paths che p
          assano per un nodo
Out[82]: {'gatto': 0.0,
           'patto': 0.0023228803716608595,
           'matto': 0.0.
           'patio': 0.0,
           'masso': 0.037940379403794036,
           'lasso': 0.0029036004645760743,
           'massa': 0.12433217189314752,
           'messo': 0.019231513743708867,
           'mosso': 0.05449090205187767,
           'lesso': 0.008168795973674023,
           'casto': 0.0,
           'casta': 0.07200929152148665.
           'pasta': 0.0,
           'rasta': 0.0,
           'cassa': 0.08826945412311266,
           'messa': 0.05245838172667441,
           'lessa': 0.012233836624080527,
           'mossa': 0.09223770809136661,
           'ressa': 0.025609756097560978.
           'bassa': 0.0,
           'pazzo': 0.0,
           'razzo': 0.006387921022067363,
           'mezzo': 0.0,
           'mezza': 0.0,
           'rosso': 0.0058362369337979095,
           'rossa': 0.036140147115756874,
           'rissa': 0.025551684088269452,
           'morso': 0.025687185443283005,
           'morsa': 0.03575300038714673,
           'corso': 0.002361595044521874,
           'corsa': 0.004684475416182733,
           'colza': 0.0,
           'cozza': 0.005807200929152149,
           'rozza': 0.009872241579558653,
           'razza': 0.003484320557491289,
           'rozzo': 0.003484320557491289,
```

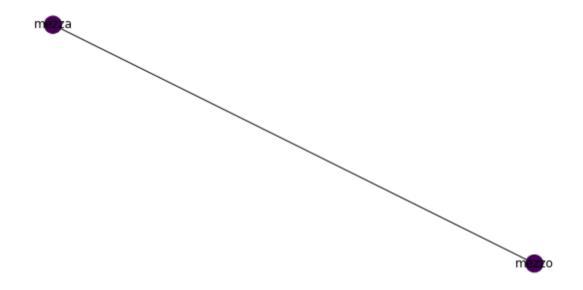


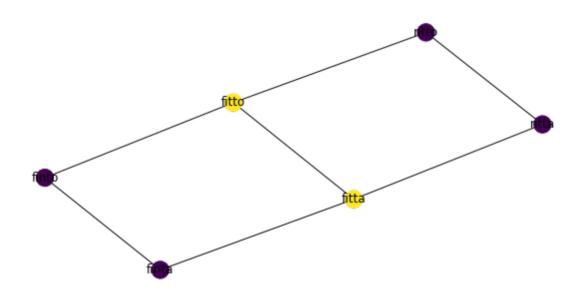


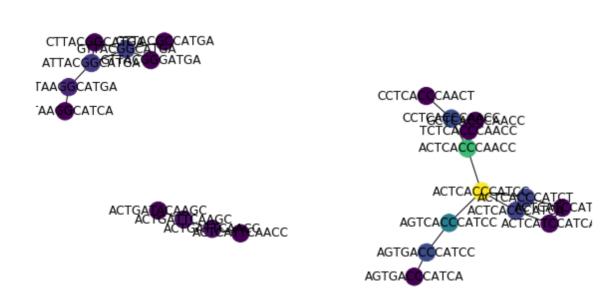












```
In [ ]:
```