

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΠΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ  
ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ  
ΔΙΚΤΥΩΝ**

ΜΑΚΣΙΜ ΚΑΡΑΚΑΧΑΝΟΒ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΤΣΙΚΝΑΚΗΣ ΜΑΝΩΛΗΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ  
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2022

## Ευχαριστίες

Αυτή η εργασία δεν θα ήταν δυνατή χωρίς τη συνεχή υποστήριξη, καθοδήγηση και βοήθεια του επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Τσικνάκη όπως επίσης και του κ. Κουμάκη. Τα επίπεδα γνώσης, εφευρετικότητας και υπομονής τους είναι κάτι για το οποίο θα επιδιώκω στην μελλοντική μου πορεία. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω το Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο για την δυνατότητα φοίτησης και γενικά τους καθηγητές μου που με την προσπάθειά τους έχω φτάσει εδώ, ως φοιτητής αλλά γενικά ως άνθρωπος. Θα ήταν παράλειψή μου να μην αναφέρω την οικογένειά μου, που ήταν στο πλευρό μου σε όλες τις χαρές αλλά και τις δυσκολίες που αντιμετώπισα. Και τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους φίλους μου που με στήριξαν σε καθετί που χρειαζόμουν και περάσαμε μαζί όλα αυτά τα όμορφα χρόνια φοιτητικής ζωής.

## Περίληψη

Τα γονιδιακά ρυθμιστικά δίκτυα (ΓΡΔ) (Gene Regulatory Networks) μοντελοποιούν τις αλληλεπιδράσεις γονιδίων κατά τη διάρκεια των βιολογικών διεργασιών. Στο κύτταρο εκατοντάδες ή χιλιάδες γονίδια εκφράζονται και συνεργάζονται από κοινού για να εξασφαλιστεί η λειτουργία και η επιβίωση του. Οι σχέσεις των γονιδίων έχουν χαρτογραφηθεί σε ΓΡΔ, τα οποία μπορούν να προσφέρουν γνώση σχετικά με τους μηχανισμούς της γονιδιακής έκφρασης. Επίσης, τα δίκτυα αυτά μπορούν να αξιοποιηθούν για την καλύτερη κατανόηση της ροής των πληροφοριών σε ένα βιολογικό σύστημα. Επιπλέον, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό μονοπατιών και να μοντελοποιήσουν αλλαγές στην έκφραση γονιδίων υπό διαφορετικές συνθήκες.

Η παρούσα πτυχιακή εργασία ασχολείται με τη σύνδεση πολλών μεμονωμένων γράφων μεταξύ τους και την οπτικοποίηση αυτών. Αυτοί οι γράφοι αφορούν ορισμένες έννοιες της μοριακής βιολογίας, όπου κάποιες σημαντικές από αυτές είναι τα γονίδια, οι πρωτεΐνες τους και η γονιδιακή έκφραση. Για τον σκοπό αυτό δημιουργήθηκε ένας αλγόριθμος ο οποίος ενσωματώθηκε σε μια πλατφόρμα, το MultiGraph Connector. Αυτός ο αλγόριθμος, υποστηρίζει λειτουργίες όπως εισαγωγή γράφου, ένωση γράφων μεταξύ τους αλλά και οπτικοποίηση αυτών.

Το τελικό αποτέλεσμα της παραπάνω διαδικασίας είναι η δημιουργία μιας διαδικτυακής εφαρμογής κυρίως για χρήστες που ασχολούνται με τον τομέα της βιοπληροφορικής, ώστε να βοηθήσει τους ερευνητές να κατανοήσουν ευκολότερα τις αλληλεπιδράσεις σε βιολογικά μονοπάτια όπου έχουν αναπτυχθεί διάφοροι αλγόριθμοι διάταξης. Ο χρήστης, χάρη στους αλγόριθμους διάταξης, μπορεί να μεταφέρει αυτόματα μονοπάτια, επισημαίνοντας τις ακμές των κόμβων και αλλάζοντας το οπτικό ύψος, ώστε το διάγραμμα μονοπατιού να είναι ευνόητο.

Η πτυχιακή εργασία είναι δομημένη σε 6 κεφάλαια, τα οποία αναλύουν όλη την απαραίτητη θεωρία των εννοιών της βιολογίας και των ρυθμιστικών γονιδιακών δικτύων. Επίσης, επεξηγούνται οι τεχνολογίες που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη Multigraph Connector. Τέλος, παρουσιάζεται η εφαρμογή που δημιουργήθηκε για τους σκοπούς της παρούσας πτυχιακής.

**Λέξεις Κλειδιά:** Σύστημα δικτύου γονιδίων, Βιολογία, Ρυθμιστικό δίκτυο γονιδίων, Βιολογικό δίκτυο, Βιολογικά μονοπάτια, Γράφημα, Αλγόριθμος διάταξης, Διάγραμμα διαδρομής, Οπτικοποίηση

## Abstract

Gene Regulatory Networks (GRN) model gene interactions during biological processes. In the cell, hundreds or thousands of genes are expressed and work together to ensure its function and survival. Gene relationships have been mapped to GRNs, which can provide insights into the mechanisms of gene expression. Also, these networks can be utilized to better understand the flow of information in a biological system. In addition, they can be used to detect pathways and model changes in gene expression under different conditions.

This Thesis deals with the connection of many individual graphs with each other and their visualization. These graphs refer to certain concepts of molecular biology, some of which are important in terms of genes, their proteins, and gene expression. For this purpose, an algorithm was created which was integrated into a platform, the MultiGraph Connector. This algorithm supports functions such as inserting graphs, merging graphs with each other, and visualizing them.

The result of the above process is the creation of an online application mainly for users involved in the field of bioinformatics, to help researchers more easily understand the interactions in biological paths where various layout algorithms have been developed. The user, thanks to the layout algorithms, can automatically transfer pathways, highlighting the edges of the nodes and changing the visual style, so that the pathway diagram is understandable.

This Thesis is structured in 6 chapters, which analyze all the necessary theory of the concepts of biology and regulatory genetic networks. The technologies used to develop the Multigraph Connector are also explained. Finally, the application created for the purposes of this Thesis is presented.

### **Keywords:**

**Gene Network Systems, Biology, Gene Regulatory Network, Biological Network, Biological Pathways, Graph, Layout Algorithm, Pathway diagram, Visualization**

# Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	ii
Περίληψη .....	iii
Abstract .....	iv
Ευρετήριο Εικόνων .....	vii
1. Εισαγωγή .....	1
1.1. Κύτταρο.....	1
1.1.1. Προκαρυώτες και Ευκαρυώτες.....	1
1.1.2. Λειτουργίες κυττάρων .....	2
1.1.3. Κυτταρική δομή .....	3
1.2. DNA .....	4
1.3. RNA .....	5
1.4. Γονίδια και πρωτεΐνες .....	6
1.5. Γονιδιακή έκφραση .....	7
1.5.1. Μικροσυστοιχίες γονιδίων.....	9
1.5.2. Αλληλουχία RNA .....	9
1.6. Θεωρία Γράφων .....	9
1.7. Πρόβλημα.....	12
1.8. Στόχοι.....	12
2. Βιολογικά δίκτυα .....	13
2.1. Είδη βιολογικών δικτύων .....	14
2.2. Ρυθμιστικά δίκτυα γονιδίων.....	14
2.2.1. Δομή.....	15
2.2.2. Πρακτικές Οπτικοποίησης.....	15
2.3. Βάση δεδομένων KEGG .....	17
3. Υπάρχοντα μοντέλα και προσεγγίσεις για την οπτικοποίηση ρυθμιστικών δικτύων... 19	
3.1. Το μοντέλο του Minpath .....	19
3.2. Το μοντέλο του EnrichNet .....	20
4. Προτεινόμενη λύση – Εφαρμογή.....	23
4.1. Τεχνολογίες .....	23
4.1.1. HTML .....	23
4.1.2. CSS3 .....	24

4.1.3.	JavaScript.....	24
4.1.4.	Materialize CSS .....	24
4.1.5.	D3 JS.....	25
4.1.6.	SVG.....	26
4.1.7.	jQuery .....	26
4.1.8.	Node JS .....	27
4.1.9.	Express JS .....	27
4.1.10.	XML.....	28
4.2.	Περιβάλλον Εφαρμογής.....	28
4.3.	Παραδείγματα αναπαράστασης.....	40
5.	Συμπεράσματα .....	43
6.	Μελλοντικές επεκτάσεις .....	44
7.	Βιβλιογραφία .....	45

## Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1.1 Η δομή ενός προκαρυώτη.....	1
Εικόνα 1.2 Η δομή ενός ευκαρυώτη .....	2
Εικόνα 1.3 Μερικά τυπικά κύτταρα [1] .....	4
Εικόνα 1.4 Η δομή του DNA .....	5
Εικόνα 1.5 Γονιδιακή έκφραση σε ευκαρυωτικό κύτταρο [8].....	8
Εικόνα 1.6 Κατευθυνόμενος γράφος (αριστερά) και Μη κατευθυνόμενος γράφος (δεξιά) ....	10
Εικόνα 2.1 Επισκόπηση των τριών κύριων τύπων δικτύων που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση βιολογικών κυττάρων .....	14
Εικόνα 2.2 Διάγραμμα σύνδεσης κόμβων ενός GRN που καθορίζεται μέσω προσομοίωσης δύναμης.....	16
Εικόνα 2.3 Διάγραμμα σύνδεσης κόμβων ενός GRN που απεικονίζεται σε επίπεδα.....	17
Εικόνα 2.4 Επισκόπηση της βάσης δεδομένων KEGG [12].....	18
Εικόνα 3.1 Η αρχική σελίδα του Minepath.....	20
Εικόνα 3.2 Οπτικοποίηση ενός γράφου του Minepath .....	20
Εικόνα 3.3 Η αρχική σελίδα του EnrichNet .....	21
Εικόνα 3.4 Οπτικοποίηση ενός γράφου του EnrichNet.....	22
Εικόνα 4.1 Είδη γραφημάτων της βιβλιοθήκης D3.js .....	26
Εικόνα 4.2 Δείγμα αρχείου xml .....	28
Εικόνα 4.3 Επιλογέας αρχείων γράφων .....	29
Εικόνα 4.4 Τα διαθέσιμα αρχεία γράφων προς οπτικοποίηση .....	29
Εικόνα 4.5 Επιλογή πρώτου γράφου προς οπτικοποίηση.....	30
Εικόνα 4.6 Ένας οπτικοποιημένος γράφος .....	30
Εικόνα 4.7 Δείγμα κόμβων ενός γράφου .....	31
Εικόνα 4.8 Κουκκίδες επεξήγησης του χρώματος των ακμών με βάση μια ανάλυση .....	32
Εικόνα 4.9 Οπτικοποιημένος γράφος χωρίς τις ακμές γκρι χρώματος.....	33
Εικόνα 4.10 Επιλογή δεύτερου γράφου για οπτικοποίηση.....	34
Εικόνα 4.11 Οπτικοποίηση δύο γράφων.....	35
Εικόνα 4.12 Επιλογή αφαίρεσης ενός οπτικοποιημένου γράφου .....	35
Εικόνα 4.13 Ο ένας από τους δύο γράφους που απομένει αφού αφαιρεθεί ο δεύτερος.....	36
Εικόνα 4.14 Επιλογή τρίτου γράφου προς οπτικοποίηση.....	37
Εικόνα 4.15 Κόμβος πριν την επιλογή της μετακίνησης.....	37
Εικόνα 4.16 Κόμβος μετά την μετακίνηση.....	37
Εικόνα 4.17 Οπτικοποίηση τριών γράφων .....	38
Εικόνα 4.18 Επιλογή τέταρτου γράφου προς οπτικοποίηση .....	39
Εικόνα 4.19 Οπτικοποίηση τεσσάρων γράφων .....	40
Εικόνα 4.20 Ένωση δύο γράφων με κοινούς κόμβους .....	40
Εικόνα 4.21 Ένωση δύο γράφων χωρίς κοινούς κόμβους.....	41
Εικόνα 4.22 Ένωση τεσσάρων γράφων με κοινούς κόμβους.....	42

# 1. Εισαγωγή

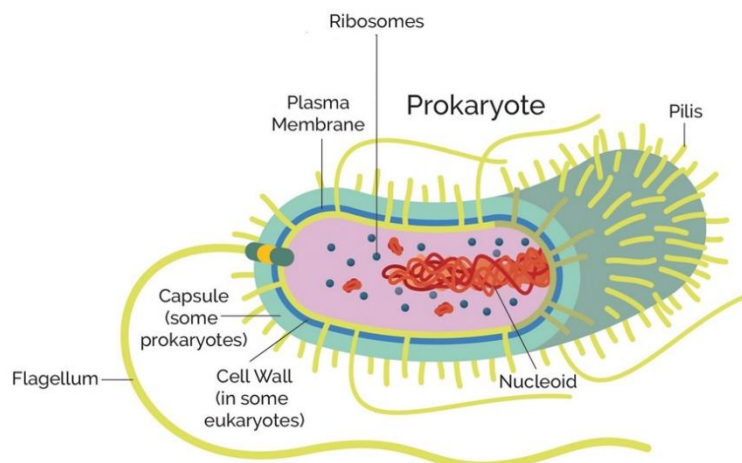
## 1.1. Κύτταρο

Το κύτταρο στη βιολογία είναι η βασική δομική και λειτουργική μονάδα που εκδηλώνει το φαινόμενο της ζωής. Όμοια κύτταρα συνδέονται για να σχηματίσουν ένα ιστό, διαφορετικοί ιστοί συνδέονται για να σχηματίσουν ένα όργανο, διαφορετικά όργανα συνεργάζονται για να σχηματίσουν ένα σύστημα που εκτελεί μια συγκεκριμένη λειτουργία του οργανισμού, και τέλος όλα τα συστήματα δημιουργούν έναν οργανισμό.

Συχνά, ένα μεμονωμένο κύτταρο θεωρείται ως ένας πλήρης αυτόνομος οργανισμός, ο οποίος συνήθως έχει διάμετρο 0,2 μm και μάζα 10-14 γραμμάρια, όση αναλογεί σε 8 δισεκατομμύρια άτομα υδρογόνου. Τα μυκοπλάσματα είναι τα γνωστότερα μικρά κύτταρα, τα οποία αποτελούνται από μια ομάδα μικροσκοπικών βακτηρίων. Η τυπική μάζα των ανθρώπινων κυττάρων είναι 400.000 φορές πιο μεγάλη από αυτή ενός μονοκύτταρου μυκοπλάσματος. Πάραυτα, ακόμη και τα κύτταρα των ανθρώπων έχουν πλάτος 20μm [1].

### 1.1.1. Προκαρυώτες και Ευκαρυώτες

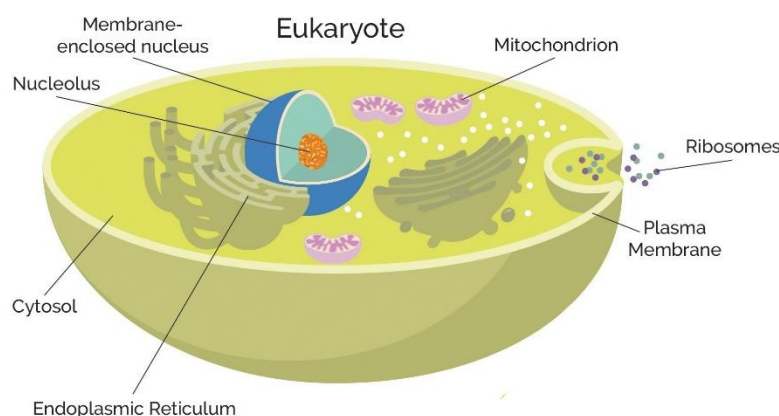
Τα κύτταρα διακρίνονται σε προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά με βάση κυρίως την ύπαρξη ή όχι πυρηνικής μεμβράνης, η οποία περιβάλλει το γενετικό τους υλικό. Τα προκαρυωτικά κύτταρα τείνουν να είναι μικρά, απλά κύτταρα, με διάμετρο περίπου 0,1-5 μm, και έχουν διακριτές κυτταρικές περιοχές. Στα προκαρυωτικά κύτταρα, το DNA δεσμεύεται σε μια περιοχή που ονομάζεται νουκλεοειδές [2].



Εικόνα 1.1 Η δομή ενός προκαρυώτη



Τα ευκαρυωτικά κύτταρα (ευκαρυώτες) είναι περίπλοκοι οργανισμοί, τα οποία έχουν έναν πυρήνα και άλλα οργανίδια που περιβάλλονται από μία πλασματική μεμβράνη. Συγκεκριμένα, τα οργανίδια είναι εσωτερικές δομές, οι οποίες ευθύνονται για πολλές λειτουργίες, όπως η πρωτεϊνοσύνθεση και η παραγωγή ενέργειας. Το μέγεθος των ευκαρυωτικών κυττάρων υπολογίζεται περίπου στα 10-100μm. Επιπλέον, αν και πιο συνηθισμένα είναι τα ευκαρυωτικά κύτταρα ως πολυκύτταροι οργανισμοί, υπάρχουν και μερικοί μονοκύτταροι ευκαρυώτες [2].



Εικόνα 1.2 Η δομή ενός ευκαρυώτη

### 1.1.2. Λειτουργίες κυττάρων

Κάθε κύτταρο περιέχει μικρότερα οργανίδια που εκτελούν διάφορες λειτουργίες όπως μεταβολισμό, μεταφορά και έκκριση ουσιών. Επειδή ορισμένα κύτταρα εκτελούν συγκεκριμένες λειτουργίες, έχουν ειδικές τροποποιημένες δομές, για παράδειγμα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια που είναι οι φορείς οξυγόνου στο σώμα δεν έχουν πυρήνα για να δημιουργήσουν περισσότερο χώρο για τη χρωστική ουσία που μεταφέρει οξυγόνο, την αιμοσφαιρίνη.

Τα κύτταρα εισάγουν θρεπτικά συστατικά για να τα χρησιμοποιήσουν στις διάφορες χημικές διεργασίες που συμβαίνουν στο εσωτερικό τους. Αυτές οι διαδικασίες παράγουν απόβλητα από τα οποία πρέπει να απαλλαγεί ένα κύτταρο. Μικρά μόρια όπως το οξυγόνο, το διοξείδιο του άνθρακα και η αιθανόλη περνούν από την κυτταρική μεμβράνη μέσω της διαδικασίας της απλής διάχυσης.

Η επιβίωση ενός οργανισμού εξαρτάται από τις χιλιάδες χημικές αντιδράσεις που τα κύτταρα εκτελούν αδιάκοπα. Για αυτές τις αντιδράσεις, τα κύτταρα απαιτούν ενέργεια. Τα

περισσότερα φυτά λαμβάνουν αυτή την ενέργεια μέσω της διαδικασίας της φωτοσύνθεσης, ενώ τα ζώα παίρνουν την ενέργειά τους μέσω ενός μηχανισμού που ονομάζεται *αναπνοή*.

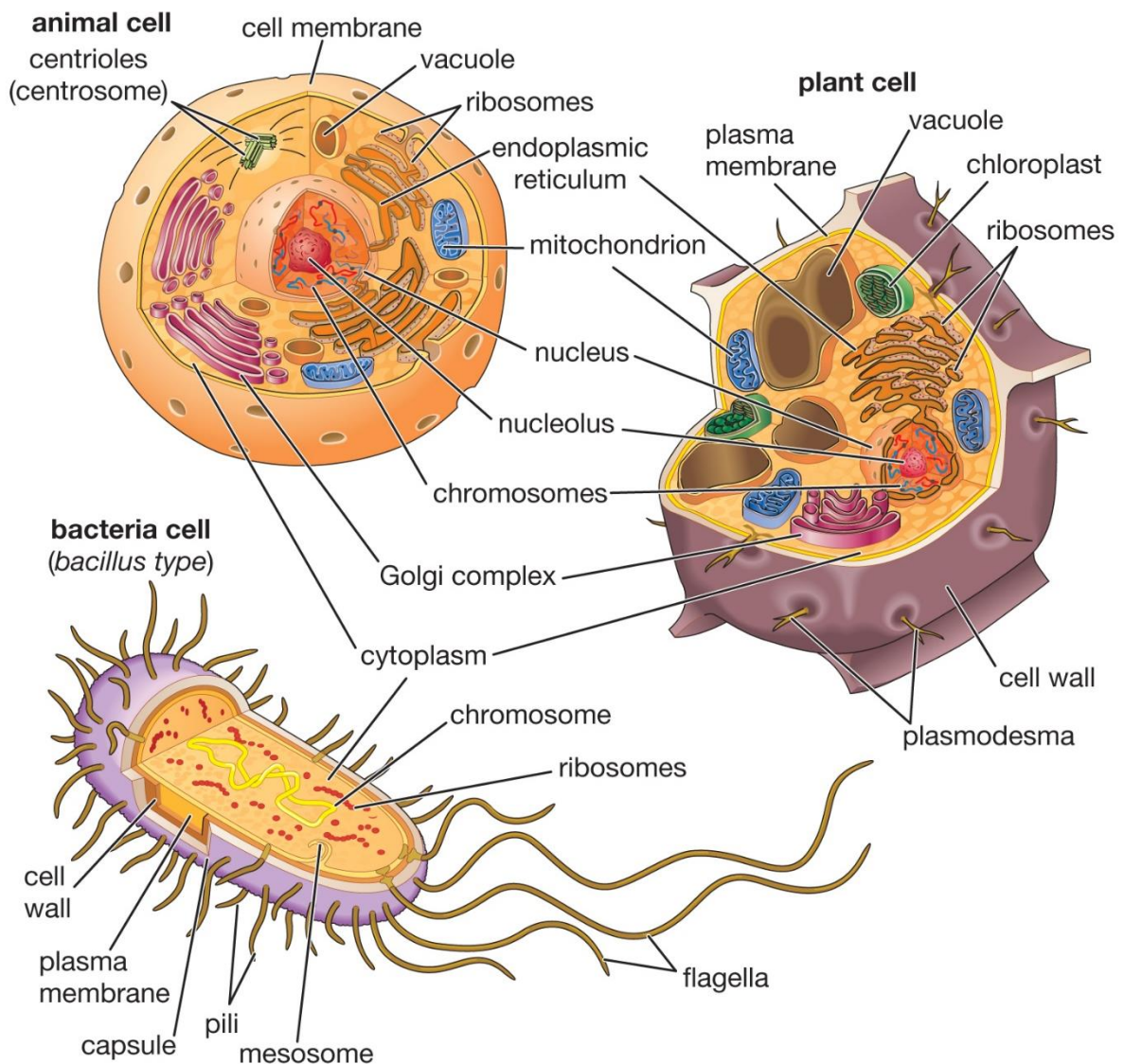
Ο *μεταβολισμός* περιλαμβάνει όλες τις χημικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στο εσωτερικό ενός οργανισμού για να τον κρατήσουν ζωντανό. Οι αντιδράσεις αυτές μπορούν να είναι καταβολικές ή αναβολικές. Η διαδικασία παραγωγής ενέργειας μέσω της διάσπασης μορίων (γλυκόζη) είναι γνωστή ως καταβολισμός. Οι αναβολικές αντιδράσεις, από την άλλη πλευρά, χρησιμοποιούν ενέργεια για να δημιουργήσουν μεγαλύτερες ουσίες από απλούστερες.

Η *αναπαραγωγή* είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση ενός είδους. Ένα κύτταρο βοηθά στην αναπαραγωγή μέσω των διεργασιών της μίτωσης (σε πιο εξελιγμένους οργανισμούς) και της μείωσης. Στη μίτωση τα κύτταρα απλώς διαιρούνται για να σχηματίσουν νέα κύτταρα. Η μείωση λαμβάνει χώρα σε γαμέτες ή αναπαραγωγικά κύτταρα όπου υπάρχει ανάμειξη γενετικών πληροφοριών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα θυγατρικά κύτταρα να είναι γενετικά διαφορετικά από τα μητρικά κύτταρα. Η μείωση είναι ένα μέρος της σεξουαλικής αναπαραγωγής [3].

### **1.1.3. Κυτταρική δομή**

Ένα ευκαρυωτικό κύτταρο περικλείεται από μια μεμβράνη πλάσματος, η οποία σχηματίζει ένα επιλεκτικό φράγμα που επιτρέπει στα θρεπτικά συστατικά να εισέρχονται και τα απόβλητα να εξέρχονται. Το εσωτερικό του κυττάρου είναι οργανωμένο σε πολλά εξειδικευμένα διαμερίσματα ή οργανίδια, όπου το καθένα περιβάλλεται από ξεχωριστή μεμβράνη. Ένα μεγάλο οργανίδιο, ο πυρήνας, περιέχει τις γενετικές πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη και την αναπαραγωγή των κυττάρων. Κάθε κύτταρο περιέχει μόνο έναν πυρήνα, ενώ άλλοι τύποι οργανιδίων υπάρχουν σε πολλαπλά αντίγραφα στο κυτταρικό περιεχόμενο ή κυτταρόπλασμα. Τα οργανίδια περιλαμβάνουν α) μιτοχόνδρια, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις ενεργειακές συναλλαγές που είναι απαραίτητες για την επιβίωση των κυττάρων, β) λυσοσώματα, που αφομοιώνουν ανεπιθύμητα υλικά μέσα στο κύτταρο και γ) το ενδοπλασματικό δίκτυο και το σωμάτιο Golgi, τα οποία παίζουν σημαντικούς ρόλους στην εσωτερική οργάνωση του κυττάρου, συνθέτοντας επιλεγμένα μόρια και στη συνέχεια επεξεργάζοντας, ταξινομώντας και κατευθύνοντάς τα στις κατάλληλες θέσεις τους. Για την φωτοσύνθεση ευθύνονται οι χλωροπλάστες των φυτικών κυττάρων. Η φωτοσύνθεση, χρησιμοποιεί το ηλιακό φως με σκοπό την μετατροπή των μορίων διοξειδίου του άνθρακα (CO<sub>2</sub>) και του νερού (H<sub>2</sub>O), σε οξυγόνο και υδατάνθρακες. Η κυτοσόλη, δηλαδή ο χώρος στο

κυτταρόπλασμα βρίσκεται ανάμεσα σε αυτά τα οργανίδια. Το κυτταρόλυμα περιλαμβάνει πάνω από 10.000 διαφορετικά είδη μορίων που είναι υπεύθυνα για την κυτταρική βιοσύνθεση και τη διαδικασία δημιουργίας μεγάλων βιολογικών μορίων από μικρότερα [1], όπως επίσης και ένα οργανωμένο πλαίσιο από ινώδη μόρια, το οποίο ονομάζεται κυτταροσκελετός. Ο κυτταροσκελετός είναι υπεύθυνος για το σχήμα του κυττάρου, επιτρέπει στα οργανίδια να κινούνται μέσα στο κύτταρο, και προσφέρει μία λειτουργία, η οποία επιτρέπει στο κύτταρο να κινηθεί αυτόνομο.



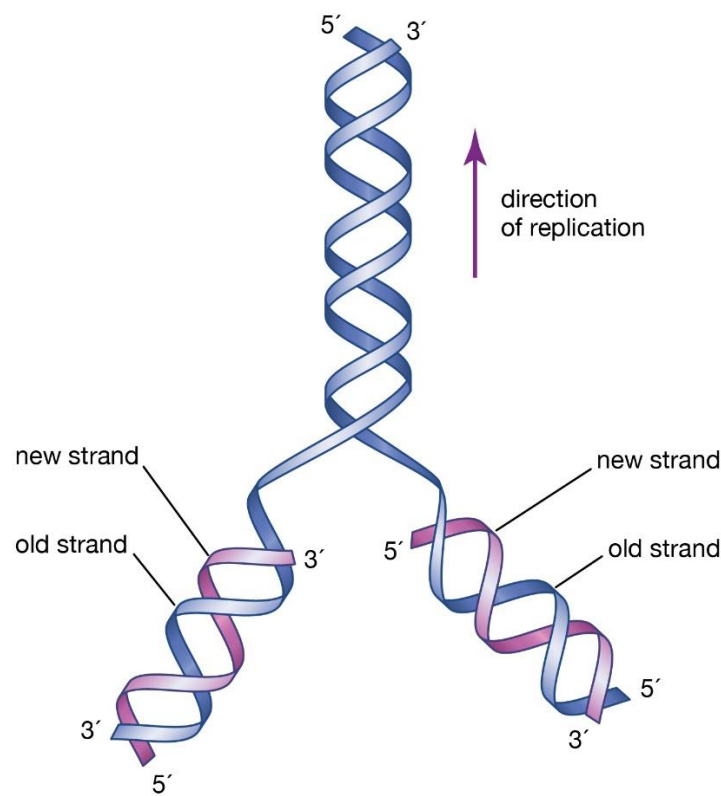
Εικόνα 1.3 Μερικά τυπικά κύτταρα [1]

## 1.2. DNA

Στις αρχές του 19ου αιώνα, έγινε ευρέως αποδεκτό ότι όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί αποτελούνται από κύτταρα που προέρχονται μόνο από την ανάπτυξη και τη διαίρεση άλλων

κυττάρων. Η βελτίωση του μικροσκοπίου οδήγησε τότε σε μια εποχή κατά την οποία πολλοί βιολόγοι έκαναν εντατικές παρατηρήσεις της μικροσκοπικής δομής των κυττάρων. Μέχρι το 1885, υπήρχαν ενδείξεις ότι τα χρωμοσώματα, δηλαδή τα νήματα με σκούρα χρώση στον πυρήνα των κυττάρων, μετέφεραν τις πληροφορίες για την κληρονομικότητα των κυττάρων.

Η επαναστατική ανακάλυψη που υποδηλώνει ότι τα μόρια του DNA θα μπορούσαν να παρέχουν τις πληροφορίες για τη δική τους αντιγραφή ήρθε το 1953, όταν ο Αμερικανός γενετιστής και βιοφυσικός James Watson και ο Βρετανός βιοφυσικός Francis Crick πρότειναν ένα μοντέλο για τη δομή του μονού μορίου DNA (ονομάζεται διπλή έλικα DNA). Σε αυτό το μοντέλο, κάθε σκέλος χρησιμεύει ως πρότυπο στη σύνθεση ενός συμπληρωματικού κλώνου. Μεταγενέστερη έρευνα επιβεβαίωσε το μοντέλο αντιγραφής του DNA Watson και Crick και έδειξε ότι το DNA φέρει τις γενετικές πληροφορίες για την αναπαραγωγή ολόκληρου του κυττάρου [4].



Εικόνα 1.4 Η δομή του DNA

### 1.3. RNA

Το RNA έχει μονόκλωνη δομή και συντίθεται από ειδικά ένζυμα χρησιμοποιώντας έναν κλώνο της έλικας του DNA ως πρότυπο. Αν και τα μόρια RNA συντίθενται στον κυτταρικό πυρήνα,

όπου βρίσκεται το DNA, τα περισσότερα από αυτά μεταφέρονται στο κυτταρόπλασμα πριν εκτελέσουν τις λειτουργίες τους.

Τα μόρια RNA στα κύτταρα έχουν δύο κύριους ρόλους. Το ριβοένζυμο («καταλυτικό» RNA) χρησιμεύει ως καταλύτης για συγκεκριμένες χημικές αντιδράσεις. Το αγγελιοφόρο RNA (mRNA) παρέχει τα πρότυπα που καθορίζουν τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Στο κυτταρόπλασμα βρίσκονται μικροί μηχανισμοί, οι οποίοι συνθέτουν πρωτεΐνες και ονομάζονται ριβοσώματα. Αυτά επίσης, «διαβάζουν» τα μόρια του αγγελιοφόρου RNA και τα «μεταφράζουν» σε πρωτεΐνες, με βάση τον γενετικό κώδικα. Η αλληλουχία τριών νουκλεοτιδίων στην αλυσίδα του αγγελιοφόρου RNA, αποκωδικοποιείται και ορίζει ένα ειδικό αμινοξύ, χάρη στην παραπάνω μετάφραση. Έτσι, μια αλληλουχία νουκλεοτιδίων στο DNA προσδιορίζει μια πρωτεΐνη υπό την προϋπόθεση ότι ένα μόριο RNA αγγελιοφόρου παράγεται από αυτήν την αλληλουχία DNA. Κάθε περιοχή της αλληλουχίας DNA που προσδιορίζει μια πρωτεΐνη με αυτόν τον τρόπο ονομάζεται γονίδιο.

Με τους παραπάνω μηχανισμούς, τα μόρια DNA καταλύουν όχι μόνο τη δική τους επικάλυψη, αλλά υπαγορεύουν και τις δομές όλων των πρωτεϊνικών μορίων. Ένα μόνο ανθρώπινο κύτταρο περιέχει περίπου 10.000 διαφορετικές πρωτεΐνες που παράγονται από την έκφραση 10.000 διαφορετικών γονιδίων. Στην πραγματικότητα, ένα σύνολο ανθρώπινων χρωμοσωμάτων πιστεύεται ότι περιέχει DNA με αρκετές πληροφορίες για να εκφράσει μεταξύ 30.000 και 100.000 πρωτεϊνών, αλλά οι περισσότερες από αυτές τις πρωτεΐνες φαίνεται να κατασκευάζονται μόνο σε εξειδικευμένους τύπους κυττάρων και ως εκ τούτου δεν υπάρχουν σε όλο το σώμα.

## **1.4. Γονίδια και πρωτεΐνες**

Το γονίδιο είναι μια μονάδα κληρονομικής πληροφορίας που καταλαμβάνει μια σταθερή θέση σε ένα χρωμόσωμα. Τα γονίδια επιτυγχάνουν τις επιδράσεις τους κατευθύνοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών [5].

Οι πρωτεΐνες είναι σύνθετες ουσίες που υπάρχουν σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς και εμπλέκονται άμεσα στις χημικές διεργασίες που είναι απαραίτητες για τη ζωή. Το 1838 ο χημικός Σουηδός Jöns Jacob Berzelius εφηύρε την ονομασία πρωτεΐνη, η οποία πηγάζει από το ελληνικό *prōteios*, το οποίο σημαίνει «κατέχει την πρώτη θέση». Ο ίδιος με άλλους χημικούς της εποχής, αναγνώρισαν επίσημα την σημασία των πρωτεϊνών. Επιπλέον, οι πρωτεΐνες κάθε είδους διαφέρουν από αυτές ενός άλλου, και αυτό τις καθορίζει ειδικές για

κάθε είδος αλλά και για τα όργανα. Ένα απλό παράδειγμα είναι ότι σε κάθε οργανισμό, οι πρωτεΐνες του εγκεφάλου και του ήπατος διαφέρουν από αυτές των μυών.

Ένα μόριο πρωτεΐνης αποτελείται από πολλά αμινοξέα που ενώνονται μεταξύ τους για να σχηματίσουν μακριές αλυσίδες. Υπάρχουν περίπου 20 διαφορετικά αμινοξέα που εμφανίζονται φυσικά στις πρωτεΐνες. Πρωτεΐνες παρόμοιας λειτουργίας έχουν παρόμοια σύνθεση και αλληλουχία αμινοξέων [6].

## 1.5. Γονιδιακή έκφραση

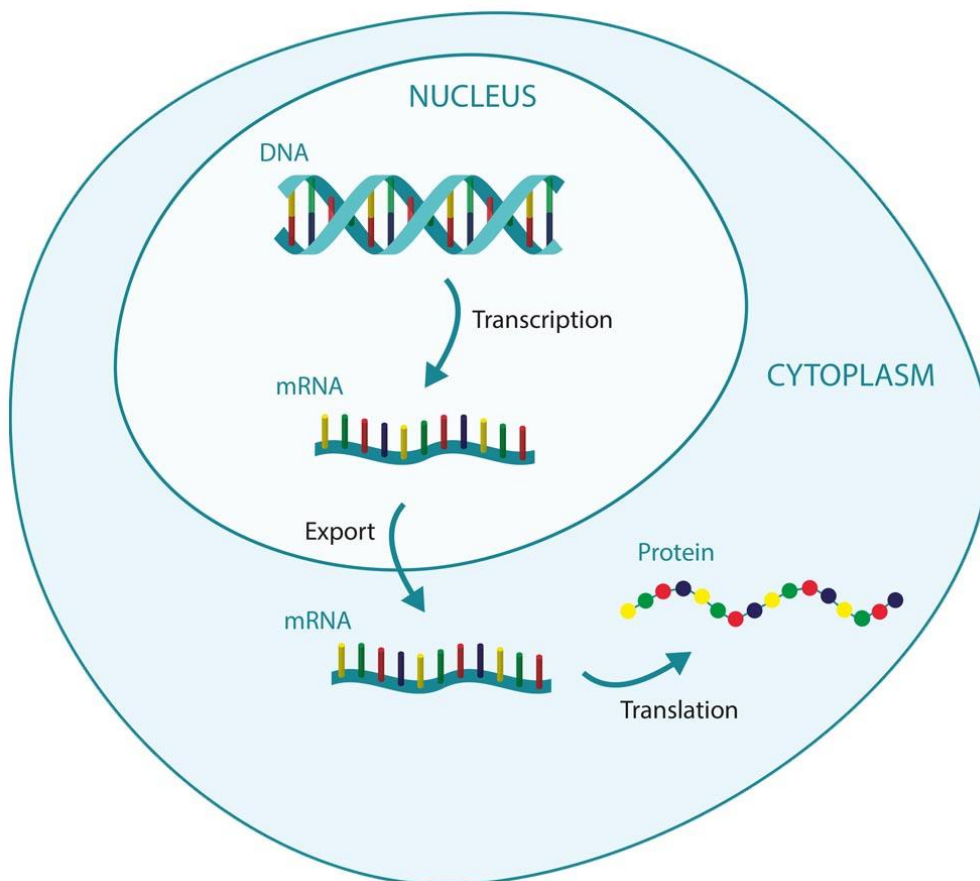
Η γονιδιακή έκφραση αναφέρεται στη διαδικασία όπου ένα γονίδιο ενεργοποιείται με σκοπό να παραχθεί μια πρωτεΐνη. Όμως, δεν παράγονται όλες οι πρωτεΐνες του κάθε κυττάρου σε κάθε χρονική στιγμή. Επιπρόσθετα, το κύτταρο απαιτεί η κάθε πρωτεΐνη να είναι σε συγκεκριμένη ποσότητα, όμως οι πρωτεΐνες που παράγει ένα κύτταρο δεν είναι σε ίσες ποσότητες. Ως αποτέλεσμα, αναγκαία είναι η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, η οποία παρέχει οδηγίες που αφορούν το είδος και την ποσότητα των πρωτεϊνών που πρέπει να παραχθούν την κάθε χρονική στιγμή.

Η γονιδιακή έκφραση στα ευκαρυωτικά κύτταρα ρυθμίζεται σε τρία επίπεδα, Εικόνα 1.5:

- **Το επίπεδο της μεταγραφής:** Ο μηχανισμός της μεταγραφής είναι ο ίδιος στους προκαρυωτικούς και ευκαρυωτικούς οργανισμούς. Η μεταγραφή καταλύεται από ένα ένζυμο, την RNA πολυμεράση (στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς υπάρχουν τρία είδη RNA πολυμερασών). Η RNA πολυμεράση προσδένεται σε ειδικές περιοχές του DNA, που ονομάζονται υποκινητές, με τη βοήθεια πρωτεϊνών που ονομάζονται μεταγραφικοί παράγοντες. Οι υποκινητές και οι μεταγραφικοί παράγοντες αποτελούν τα ρυθμιστικά στοιχεία της μεταγραφής του DNA και επιτρέπουν στην RNA πολυμεράση να αρχίσει σωστά τη μεταγραφή. Οι υποκινητές βρίσκονται πάντοτε πριν από την αρχή κάθε γονιδίου.
- **Το επίπεδο μετά τη μεταγραφή:** Περιλαμβάνονται οι μηχανισμοί με τους οποίους γίνεται η ωρίμανση του αγγελιοφόρου mRNA και επίσης η ταχύτητα με την οποία το ώριμο mRNA αφήνει τον πυρήνα και εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα.
- **Το επίπεδο της μετάφρασης:** Πραγματοποιείται στα ριβοσώματα με τη βοήθεια του μεταφορικού RNA (tRNA) και τη συμμετοχή αρκετών πρωτεϊνών και ενέργειας. Τα ριβοσώματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θέση μετάφρασης για οποιοδήποτε

mRNA. Αυτό εξηγεί γιατί τα βακτήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν «εργοστάσια παραγωγής ανθρώπινων πρωτεϊνών».

Μερικά γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες μεταγράφονται λιγότερο ή περισσότερο συχνά, και ονομάζονται «housekeeping» γονίδια και απαιτούνται πάντα για τις βασικές αντιδράσεις. Άλλα γονίδια δεν μεταγράφονται ή, μεταγράφονται για συγκεκριμένες λειτουργίες του οργανισμού, μόνο σε ιδιαίτερες στιγμές και κάτω από ιδιαίτερες εξωτερικές συνθήκες. Το σήμα που «καλύπτει» ή «αποκαλύπτει» ένα γονίδιο μπορεί να προέλθει από το εξωτερικού του κυττάρου, και να είναι μία θρεπτική ουσία ή μία ορμόνη. Πρόσθετες ρυθμιστικές ακολουθίες στο DNA υπαγορεύουν εάν ένα γονίδιο θα ανταποκριθεί στα σήματα και στη συνέχεια επηρεάζουν την μεταγραφή του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη [7].



Εικόνα 1.5 Γονιδιακή έκφραση σε ευκαρυωτικό κύτταρο [8]

### 1.5.1. Μικροσυστοιχίες γονιδίων

Οι μικροσυστοιχίες DNA (microarrays) ή οι συστοιχίες νουκλεϊκών οξέων, είναι μία τεχνολογία, η οποία από συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA, συνθέτει την δισδιάστατη (2D) ή τρισδιάστατη (3D) συστοιχία τους σε μία επιφάνεια. Αυτή η επιφάνεια είναι τέτοια ώστε το DNA να είναι ομοιοπολικά ή μη συνδεδεμένο στην επιφάνεια. Μια συστοιχία DNA χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ενός μείγματος από διαλύματα επισημασμένων νουκλεϊκών οξέων και η σύνδεση (με υβριδισμό) αυτών των «στόχων» προς τους «ανιχνευτές» στη συστοιχία, χρησιμοποιείται για τη μέτρηση των σχετικών συγκεντρώσεων του είδους νουκλεϊκού οξέος σε διάλυμα. Σε ένα μεγάλο πλήθος κηλίδων DNA, μία συστοιχία μπορεί να χρησιμεύσει για την ποσοτικοποίηση ενός μεγάλου αριθμού διαφορετικών μικροσυστοιχιών σε διάλυμα [9].

### 1.5.2. Αλληλουχία RNA

Η αλληλουχία RNA (RNA-Seq) χρησιμοποιεί τις δυνατότητες μεθόδων αλληλουχίας υψηλής απόδοσης για να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την μεταγραφή ενός κυττάρου. Σε σύγκριση με την μέθοδο microarray, το RNA-Seq παρέχει πολύ υψηλότερη κάλυψη και μεγαλύτερη ανάλυση της δυναμικής φύσης της μεταγραφής. Πέρα από την ποσοτικοποίηση της γονιδιακής έκφρασης, τα δεδομένα που παράγονται από το RNA-Seq διευκολύνουν την ανακάλυψη νέων μεταγραφών, την ταυτοποίηση των εναλλακτικά συζευγμένων γονιδίων και την ανίχνευση της ειδικής έκφρασης αλληλόμορφων [10].

## 1.6. Θεωρία Γράφων

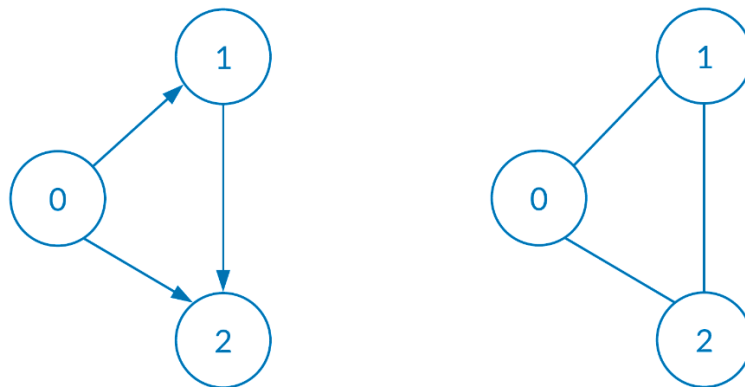
Ένα γράφος αποτελείται από ένα σύνολο  $V$  κορυφών (vertices), ή σημείων, ή κόμβων, και ένα σύνολο  $E$  ακμών (edges), ή τόξων, ή γραμμών. Μια ακμή είναι ένα ζεύγος  $(u,v)$  από κορυφές. Η θεωρία των γράφων υπολογίζεται ότι ξεκίνησε από τον Euler στις αρχές του 18<sup>ου</sup> αιώνα (1736). Οι γράφοι εφαρμόζονται σε διάφορους τομείς για την λύση προβλημάτων, όπως σε:

- δίκτυα και συστήματα τηλεπικοινωνιών
- χάρτες – δρομολόγια
- προγραμματισμό εργασιών (scheduling)
- ανάλυση προγραμμάτων (flow charts)



## Μη κατευθυνόμενος γράφος

Ένας γράφος  $G$  μπορεί να οριστεί ως ένα ζεύγος  $(V, E)$  όπου το  $V$  είναι ένα σύνολο κορυφών που αντιπροσωπεύουν τους κόμβους και το  $E$  είναι ένα σύνολο ακμών που αντιπροσωπεύουν τις συνδέσεις μεταξύ των κόμβων. Ορίζουμε ως  $E = \{(i, j) \mid i, j \in V\}$  την ενιαία σύνδεση μεταξύ των κόμβων  $i$  και  $j$ . Σε αυτή την περίπτωση, λέμε ότι  $i$  και  $j$  είναι γείτονες. Μια σύνδεση πολλαπλών ακμών αποτελείται από δύο ή περισσότερες ακμές που έχουν τους ίδιους κόμβους. Τέτοιες πολλαπλές ακμές είναι ιδιαίτερα σημαντικές για δίκτυα στα οποία δύο κόμβοι μπορούν να συνδεθούν με περισσότερες από μία ακμές. Σε τέτοιες περιπτώσεις, κάθε ακμή υποδεικνύει διαφορετικό τύπο πληροφορίας. Αυτό είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό δεδομένου ότι υπάρχουν δίκτυα, όπως τα δίκτυα αλληλεπίδρασης πρωτεΐνης (PPI), στα οποία δύο πρωτεΐνες (κόμβοι) μπορεί να σχετίζονται εξελικτικά, ή να εκφράζονται σε ορισμένα πειράματα, με αποτέλεσμα τρεις διαφορετικές συνδέσεις (ακμές), η κάθε μία με διαφορετικό νόημα [11].



Εικόνα 1.6 Κατευθυνόμενος γράφος (αριστερά) και Μη κατευθυνόμενος γράφος (δεξιά)

## Κατευθυνόμενος γράφος

Ένας κατευθυνόμενος γράφος ορίζεται ως διατεταγμένο τριπλό  $G = (V, E, f)$ , όπου  $f$  είναι μια συνάρτηση που αντιστοιχίζει κάθε στοιχείο στο  $E$  σε ένα διατεταγμένο ζεύγος κορυφών στο  $V$ . Τα ταξινομημένα ζεύγη κορυφών ονομάζονται κατευθυνόμενες ακμές, τόξα ή βέλη. Μια ακμή  $E = (i, j)$  θεωρείται ότι έχει κατεύθυνση από  $i$  προς  $j$ . Οι κατευθυνόμενοι γράφοι είναι ως επί το πλείστον κατάλληλοι για την αναπαράσταση σχημάτων που περιγράφουν βιολογικά μονοπάτια ή διαδικασίες που δείχνουν την διαδοχική αλληλεπίδραση στοιχείων σε ένα ή

πολλαπλά χρονικά σημεία και τη ροή πληροφοριών σε όλο το δίκτυο [11]. Αυτά είναι κυρίως μεταβολικά, μεταγωγικά σήματα ή ρυθμιστικά δίκτυα [12].

## 1.7. Πρόβλημα

Στις μέρες μας, ολοένα και περισσότερο τα δεδομένα μικροσυστοιχιών γονιδιακής έκφρασης γίνονται η κοινή πηγή πληροφοριών, η οποία είναι ικανή να προσφέρει δεδομένα για βιολογικές διεργασίες σε επίπεδο συστήματος. Εξαιτίας αυτού, ένα σημαντικό πρόβλημα των μικροσυστοιχιών είναι ότι ένα πλήθος πληροφοριών αποτελείται από λίγα χρονικά σημεία σε σχέση με τον μεγάλο αριθμό γονιδίων, και καθιστά το πρόβλημα της εξαγωγής του ρυθμιστικού δικτύου γονιδίων άστοχο. Αντιθέτως, τα δεδομένα γονιδιακής έκφρασης συγκεντρώνονται σε πολλά είδη από ομάδες παγκοσμίως. Επίσης, τα δεδομένα αυτά είναι ικανά να προσπελαστούν από βάσεις δεδομένων αλλά και διαδικτυακές ιστοσελίδες, με τον περιορισμό ότι κάθε πείραμα έχει συγκεκριμένο αριθμό χρονικών σημείων [13].

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά την οπτικοποίηση των γονιδιακών ρυθμιστικών δικτύων, πολλές προσεγγίσεις δεν δίνουν την δυνατότητα για οπτικοποίηση μεγάλου πλήθους δεδομένων, όπως την ένωση πολλών γράφων μεταξύ τους. Αυτό καθιστά την έρευνα των δεδομένων έκφρασης γονιδίων ελλιπή και χρονοβόρα.

## 1.8. Στόχοι

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής είναι να αναπτυχθεί μια διαδικτυακή εφαρμογή, η οποία θα παρέχει την δυνατότητα οπτικοποίησης γονιδιακών ρυθμιστικών δικτύων, σε μορφή γράφων, σε σχέση με την γονιδιακή έκφραση.

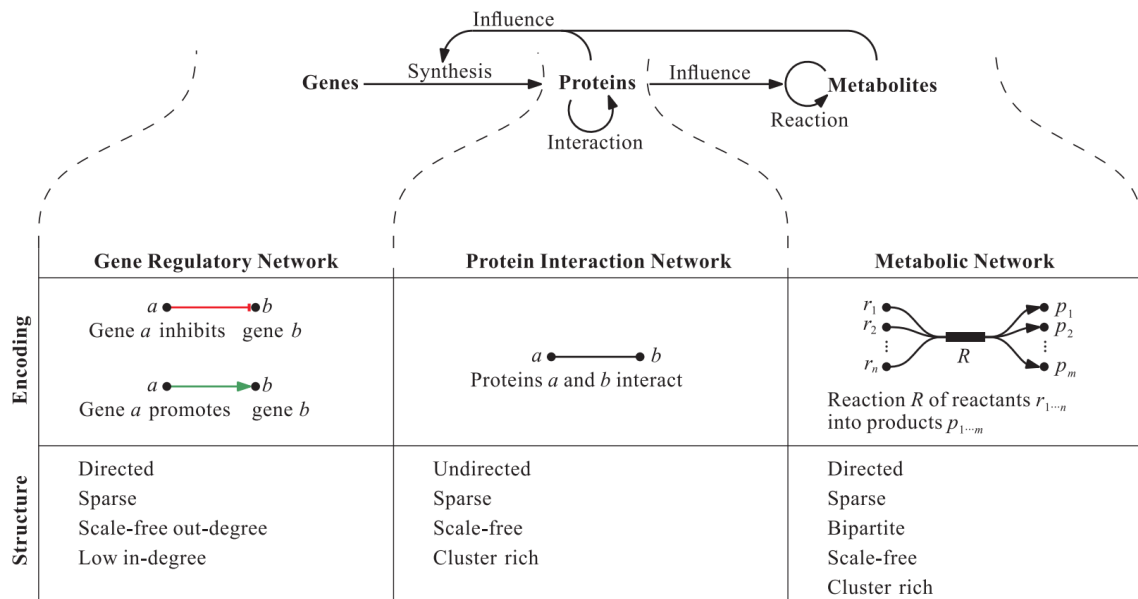
Πιο συγκεκριμένα, ο χρήστης θα έχει την δυνατότητα να επιλέγει από μία λίστα έναν ή περισσότερους γράφους προς οπτικοποίηση. Επιπλέον, θα μπορεί να αποεπιλέξει και να επιλέξει ξανά οποιονδήποτε γράφο, όπως επίσης θα είναι ικανός να μετακινήσει τους γράφους και να τους μεγεθύνει ή να τους σμικρύνει για καλύτερη οπτική κατανόηση.

Για να επιτευχθεί αυτό, σύμφωνα με αρχεία γράφων και γονιδιακών εκφράσεων της διαδικτυακής πλατφόρμας Minerpath [14][15], δημιουργήθηκε μία εφαρμογή βασισμένη στο Minerpath, αλλά με την προσθήκη της δυνατότητας της ένωσης πολλών γράφων και την οπτικοποίηση αυτών.

## 2. Βιολογικά δίκτυα

Οι χημικές διεργασίες μέσα στα βιολογικά κύτταρα μελετώνται με τρεις τύπους δικτύου: το Ρυθμιστικό Δίκτυο Γονιδίων (GRN), το Δίκτυο Αλληλεπίδρασης Πρωτεϊνών και το Μεταβολικό Δίκτυο. Αυτοί οι τύποι, αν και παρουσιάζονται ως ξεχωριστοί, περιγράφουν κυτταρικές διαδικασίες που είναι έντονα συνυφασμένες. Η Εικόνα 2.1 δίνει μια επισκόπηση των κύριων συστατικών των κυτταρικών διεργασιών και πώς σχετίζονται μεταξύ τους. Δείχνει επίσης πώς κάθε τύπος δικτύου αφορά την (έμμεση) αλληλεπίδραση μεταξύ ενώσεων ενός συγκεκριμένου τύπου, π.χ., δίκτυα ρύθμισης γονιδίων στα γονίδια και πώς αυτά επηρεάζουν το ένα το άλλο [16]. Υπάρχουν άλλα βιολογικά δίκτυα που περιγράφουν διακυτταρικές διεργασίες, όπως τα δίκτυα κυτταρικής σηματοδότησης [17].

Όλοι οι τύποι δικτύου που αναφέρθηκαν παραπάνω δεν έχουν κλίμακα. Από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά για τη δομή ενός γράφου, είναι ο τρόπος κατανομής των συχνοτήτων των βαθμών κόμβων. Το  $p_k$  ορίζεται ως το ποσοστό των κόμβων στο δίκτυο που φέρουν  $k$  βαθμό, ως η πιθανότητα να επιλεγεί τυχαία ένας κόμβος με βαθμό  $k$ . Ένα δίκτυο λέγεται ότι δεν έχει κλίμακα όταν η κατανομή βαθμού των κόμβων του, μπορεί να περιγραφεί (μερικώς) με έναν νόμο ισχύος, όπου υπάρχουν λίγοι κόμβοι με υψηλό βαθμό και πολλοί κόμβοι με χαμηλό βαθμό. Η προέλευση αυτής της ιδιότητας συνδέεται συνήθως με τη διαδικασία ανάπτυξης αυτών των δικτύων καθώς τα είδη εξελίσσονται [18] και καθιστά ένα δίκτυο ανεκτικό σε σφάλματα [19]. Έχει αποδειχθεί ότι τα δίκτυα χωρίς κλίμακα είναι μικρού κόσμου (small-world networks) [20], τα οποία αποτελούνται από πολλούς κόμβους που μπορούν να προσεγγιστούν από οποιονδήποτε άλλο κόμβο με τη συντομότερη διαδρομή λίγων κόμβων.



Εικόνα 2.1 Επισκόπηση των τριών κύριων τύπων δικτύων που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση βιολογικών κυττάρων

## 2.1. Είδη βιολογικών δικτύων

Ένα βιολογικό κύτταρο αποτελείται από χημικές ενώσεις και η συμπεριφορά του καθορίζεται από αλληλεπιδράσεις και αντιδράσεις μεταξύ αυτών των ενώσεων. Αυτές οι αντιδράσεις και αλληλεπιδράσεις συχνά αντιπροσωπεύονται από τρεις τύπους αφηρημένων δικτύων:

- **Ρυθμιστικό δίκτυο γονιδίων (GRN):** Τα γονίδια και πώς προάγουν ή αναστέλλουν τη λειτουργία του άλλου.
- **Δίκτυο αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών:** Οι πρωτεΐνες και οι αλληλεπιδράσεις τους, δηλαδή αν συνδέονται μεταξύ τους.
- **Μεταβολικό δίκτυο:** Μόρια και αντιδράσεις μεταξύ μορίων.

## 2.2. Ρυθμιστικά δίκτυα γονιδίων

Το χρωμόσωμα του κυττάρου αποτελείται από μεγάλο αριθμό αλληλουχιών για την κατασκευή πρωτεϊνών, των δομικών στοιχείων του κυττάρου. Κάθε τμήμα ενός χρωμοσώματος που είναι μία βιώσιμη αλληλουχία πρωτεΐνης αναφέρεται ως γονίδιο. Η διαδικασία κατασκευής μιας πρωτεΐνης από ένα γονίδιο αποτελείται από μεταγραφή και μεταγενέστερη μετάφραση, που

συνοψίζεται ως σύνθεση, Εικόνα 2.1. Ο ρυθμός με τον οποίο μεταγράφεται ένα γονίδιο ονομάζεται έκφραση και επηρεάζει το ρυθμό της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Η έκφραση ενός γονιδίου μπορεί να επηρεάσει τις συνθήκες μέσα στο κύτταρο και αυτές οι συνθήκες μπορεί στη συνέχεια να επηρεάσουν την έκφραση άλλων γονιδίων. Έτσι, η έκφραση ενός γονιδίου μπορεί να επηρεάσει την έκφραση ενός άλλου, η οποία ονομάζεται ρύθμιση. Η φυσική πολυπλοκότητα της ρύθμισης και η συμμετοχή πρωτεϊνών και μεταβολιτών, συνήθως αφαιρείται έτσι ώστε να απομένουν μόνο δύο τύποι ρύθμισης μεταξύ δύο γονιδίων. Η έκφραση ενός γονιδίου είτε προάγει είτε εμποδίζει την έκφραση ενός άλλου γονιδίου.

Αν και ακατέργαστες, αυτού του είδους οι πληροφορίες παρέχουν σημαντική εικόνα για τους ρόλους των διαφορετικών γονιδίων σε ένα κύτταρο. Για παράδειγμα, ένα γονίδιο θα μπορούσε να λειτουργήσει ως κύριος διακόπτης, όπου η έκφραση του οδηγεί στην έκφραση πολλών άλλων γονιδίων.

Ένα σύνολο γονιδίων και γνωστών ρυθμίσεων μεταξύ γονιδίων αποτελούν ένα Ρυθμιστικό Δίκτυο Γονιδίων (GRN). Ένα GRN συμπεραίνεται με διάφορους τρόπους. Για παράδειγμα, η ρύθμιση μπορεί να προκύψει στατιστικά από πειράματα μεγάλης κλίμακας, όπου η έκφραση πολλών γονιδίων μετριέται για ποικίλες κυτταρικές συνθήκες [21].

### **2.2.1. Δομή**

Υπάρχουν πολλά σημαντικά δομικά χαρακτηριστικά που ισχύουν για ένα GRN [18][22]:

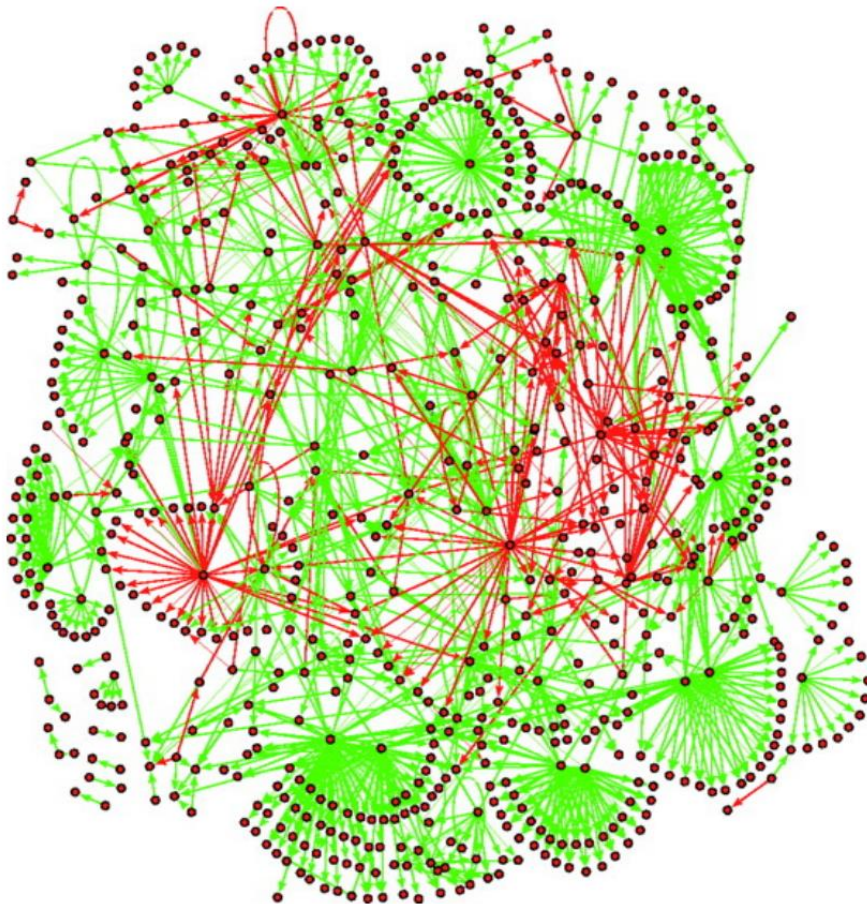
- Οι βαθμοί των κόμβων έχουν χαμηλό μέσο όρο με μικρή απόκλιση και το δίκτυο είναι επομένως αραιό
- Το δίκτυο είναι απαλλαγμένο από κλίμακα σε σχέση με τον βαθμό
- Υπάρχουν λίγοι κύκλοι (εξαιρουμένων των αυτοκυκλών) και κάθε κύκλος είναι σύντομος

Τα GRN είναι μικρού κόσμου (small-world network) λόγω της χωρίς κλίμακα δομής τους και είναι πολλών επιπέδων λόγω της παρουσίας λίγων και μικρών κύκλων, όπου τα ρυθμιστικά σήματα μεταβιβάζονται από λίγα γονίδια στα ανώτερα επίπεδα σε πολλά γονίδια στα βαθύτερα επίπεδα.

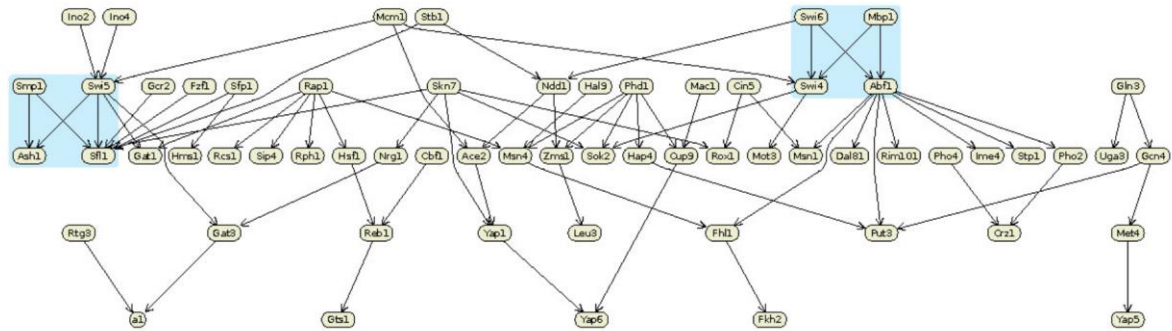
### **2.2.2. Πρακτικές Οπτικοποίησης**

Τα διαγράμματα σύνδεσης κόμβων που καθορίζονται μέσω προσομοίωσης δύναμης (force-directed) χρησιμοποιούνται συχνότερα για ανάλυση GRN. Αυτά τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνεύσουν οπτικοποιήσεις λόγω της δομής του δικτύου χωρίς κλίμακα.

Ωστόσο, αυτές οι οπτικοποιήσεις χρησιμοποιούνται για ανάλυση και συνοδεύουν δημοσιευμένα αποτελέσματα, Εικόνα 2.2. Τα μικρότερα GRNs σχεδιάζονται χειροκίνητα από βιολόγους, δίνοντας έμφαση σε βασικούς τομείς του δικτύου. Η πολυεπίπεδη δομή ενός GRN γίνεται μερικές φορές ρητή με την τοποθέτηση γονιδίων του ίδιου στρώματος με γραμμικό τρόπο [24], Εικόνα 2.3. Αυτή η διάταξη καθιστά ευκολότερη τη διάκριση των ρυθμιστικών αρχών και τον εντοπισμό αλληλεπικαλυπτόμενων κανονισμών. Ωστόσο, αυτές οι απεικονίσεις εξακολουθούν να έχουν πολλές διασταυρώσεις συνδέσεων που περιπλέκουν την ανάλυση της τοπικής δομής. Άλλες στρατηγικές διάταξης, όπως ομόκεντροι κύκλοι [25] ή επίπεδα σε τρισδιάστατο χώρο [26], δίνουν επίσης έμφαση στα επίπεδα. Άλλα ειδικά εργαλεία για το GRN είναι συνήθως οι επεξεργαστές δικτύου, οι οποίοι χρησιμοποιούν χειροκίνητες διατάξεις [27].



Εικόνα 2.2 Διάγραμμα σύνδεσης κόμβων ενός GRN που καθορίζεται μέσω προσομοίωσης δύναμης



Εικόνα 2.3 Διάγραμμα σύνδεσης κόμβων ενός GRN που απεικονίζεται σε επίπεδα

### 2.3. Βάση δεδομένων KEGG

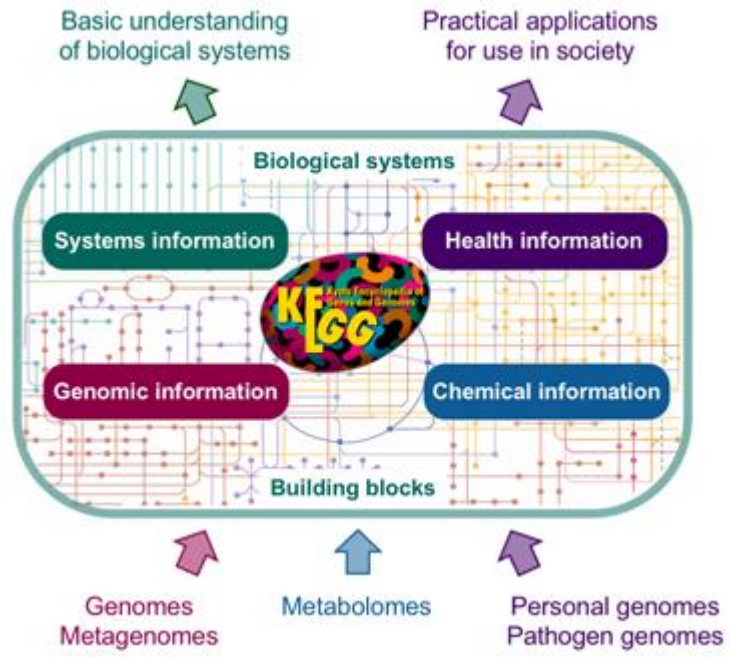
Η KEGG [28][29] (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) είναι μια εγκυκλοπαίδεια γονιδίων και γονιδιωμάτων, στην οποία η εκχώρηση λειτουργικών εννοιών τόσο σε μοριακό όσο και σε υψηλότερο επίπεδο είναι ο πρωταρχικός σκοπός της βάσης δεδομένων KEGG.

Οι λειτουργίες μοριακού επιπέδου αποθηκεύονται στη βάση δεδομένων KEGG Ontology [30] (KO), όπου κάθε KO ορίζεται ως λειτουργικός ορθολογικός των γονιδίων και των πρωτεϊνών. Οι λειτουργίες υψηλότερου επιπέδου αντιπροσωπεύονται από δίκτυα μοριακών αλληλεπιδράσεων, αντιδράσεων και σχέσεων με τις μορφές χαρτών μονοπατιών KEGG, ιεραρχιών BRITe [31] και ενοτήτων KEGG.

Παλαιότερα, η KO εξελίχθηκε με στόχο τον καθορισμό κόμβων μοριακών δικτύων, όμως στις μέρες μας το περιεχόμενο έχει διευρυνθεί και η ποιότητα βελτιώθηκε.

Το KEGG κινείται προς την κατεύθυνση μιας ολοκληρωμένης βάσης γνώσεων τόσο για λειτουργική ερμηνεία όσο και για πρακτική εφαρμογή γονιδιωματικών πληροφοριών [32].





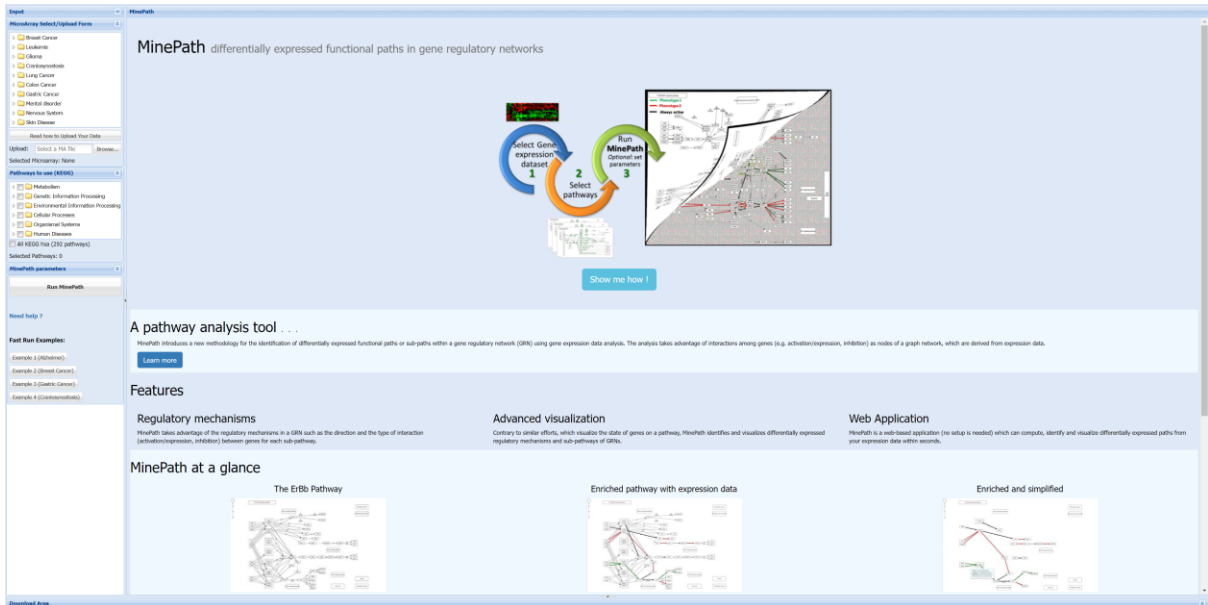
Εικόνα 2.4 Επισκόπηση της βάσης δεδομένων KEGG [12]

### 3. Υπάρχοντα μοντέλα και προσεγγίσεις για την οπτικοποίηση ρυθμιστικών δικτύων

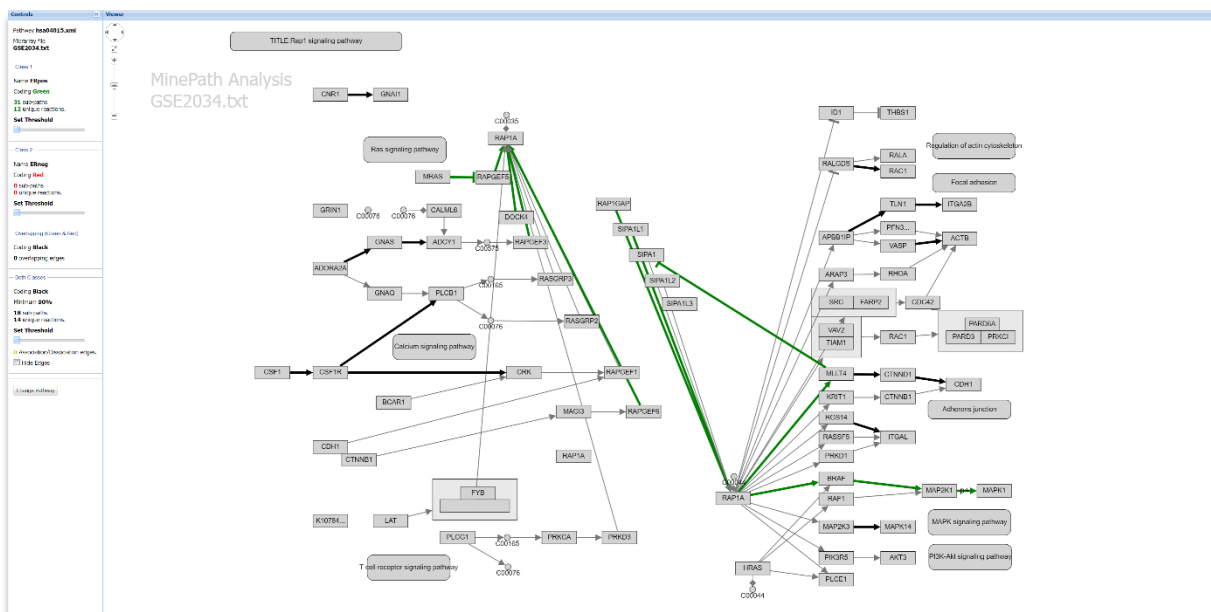
Οι κλασικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος είναι μέθοδοι ανάλυσης εμπλουτισμού που βασίζονται στην υπεραναπαράσταση, οι οποίες αξιολογούν τη σημασία της επικάλυψης μεταξύ συνόλων γονιδίων ή πρωτεϊνών χρησιμοποιώντας μια στατιστική δοκιμή. Στην παρούσα πτυχιακή μελετήθηκε εις βάθος το μοντέλο του Minepath [30][31], ώστε να υλοποιηθεί η εφαρμογή που αναλύεται παρακάτω. Όλα τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την βάση δεδομένων της εφαρμογής, βασίστηκαν στο Minepath.

#### 3.1. Το μοντέλο του Minepath

Το Minepath ([www.minepath.org](http://www.minepath.org)) είναι μια διαδικτυακή πλατφόρμα που επεξεργάζεται και επεκτείνει ριζικά την αναγνώριση διαφορετικών εκφραζόμενων υπομονοπατιών σε μοριακές οδούς. Εκτός από την τοπολογία του δικτύου, οι υποκείμενες αλγοριθμικές διεργασίες MinePath εκμεταλλεύονται ακριβείς μοριακές σχέσεις γονιδίων (π.χ. ενεργοποίηση, αναστολή) και είναι σε θέση να αναγνωρίζουν διαφορετικά εκφραζόμενα μέρη μονοπατιού. Κάθε μονοπάτι αποσυντίθεται σε όλα τα συστατικά υπομονοπάτια, τα οποία με τη σειρά τους συνδυάζονται με τα αντίστοιχα προφίλ γονιδιακής έκφρασης. Τα υπομονοπάτια υψηλής κατάταξης και με κλίση φαινοτύπου διατηρούνται. Εκτός από τον αλγόριθμο ανάλυσης διαδρομής, η θεμελιώδης καινοτομία του διακομιστή ιστού MinePath αφορά την προηγμένη οπτικοποίηση και τις διαδραστικές του δυνατότητες. Το Minepath είναι ο πρώτος διακομιστής ανάλυσης μονοπατιών που εισάγει και προσφέρει οπτικοποίηση των βασικών και ενεργών ρυθμιστικών μηχανισμών μονοπατιού αντί για γονίδια. Άλλα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν ζωντανή αλληλεπίδραση, άμεση οπτικοποίηση λειτουργικών υπομονοπατιών ανά φαινότυπο και δυναμικούς συνδεδεμένους σχολιασμούς για τα εμπλεκόμενα γονίδια και τις μοριακές σχέσεις. Ο χρήστης μπορεί να κατεβάσει όχι μόνο τα αποτελέσματα αλλά και το αντίστοιχο πλαίσιο προβολής ιστού της ανάλυσης που εκτελείται. Αυτή η δυνατότητα παρέχει την ευελιξία για άμεση δημοσίευση αποτελεσμάτων χωρίς δημοσίευση δεδομένων πηγής/έκφρασης και λήψη όλης της λειτουργικότητας ενός προγράμματος προβολής ανάλυσης διαδρομής που βασίζεται στον ιστό.



Εικόνα 3.1 Η αρχική σελίδα του Minepath

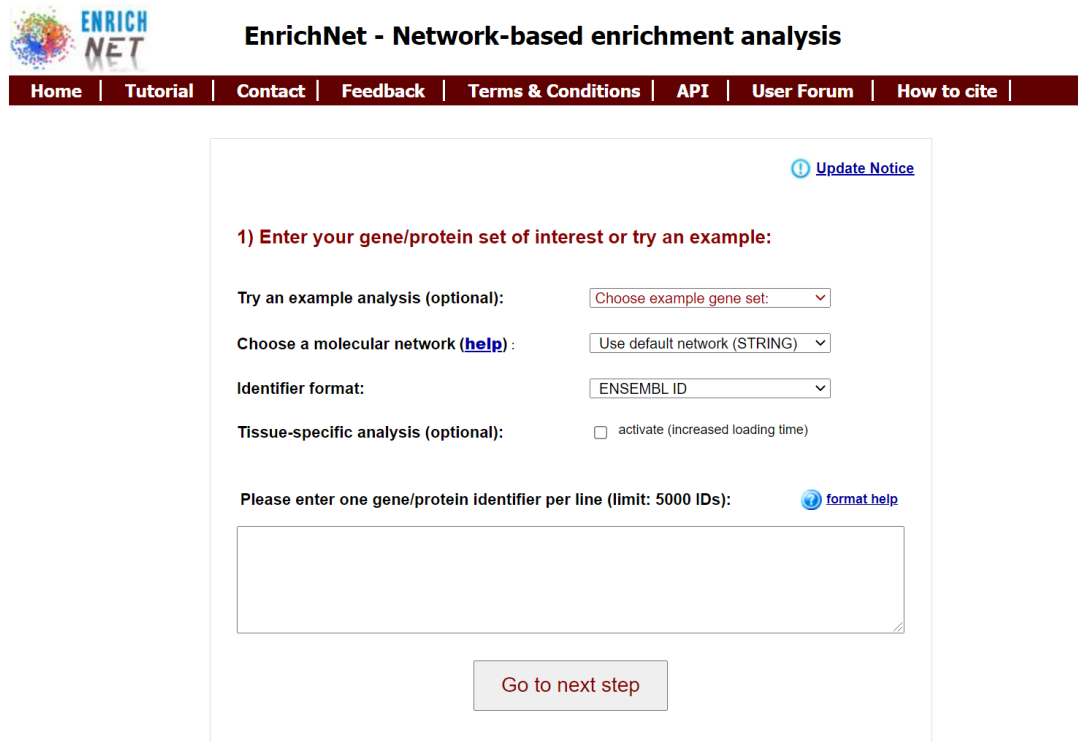


Εικόνα 3.2 Οπτικοποίηση ενός γράφου του Minepath

### 3.2. Το μοντέλο του EnrichNet

Το EnrichNet [33] είναι μια διαδικτυακή εφαρμογή για τον εντοπισμό και την οπτικοποίηση λειτουργικών συσχετίσεων μεταξύ μιας λίστας γονιδίων/πρωτεϊνών και γνωστών κυτταρικών οδών που ορίζει ο χρήστης. Ως συμπλήρωμα των κλασικών μεθόδων ανάλυσης εμπλουτισμού που βασίζονται σε επικάλυψη, η προσέγγιση EnrichNet ενσωματώνει μια νέα στατιστική βασισμένη σε γραφήματα με μια νέα διαδραστική απεικόνιση των υποδομών δικτύου, για να

επιτρέπει μια άμεση μοριακή ερμηνεία του τρόπου με τον οποίο ένα σύνολο γονιδίων ή πρωτεϊνών σχετίζεται με συγκεκριμένο κυτταρικό μονοπάτι (cellular pathway).

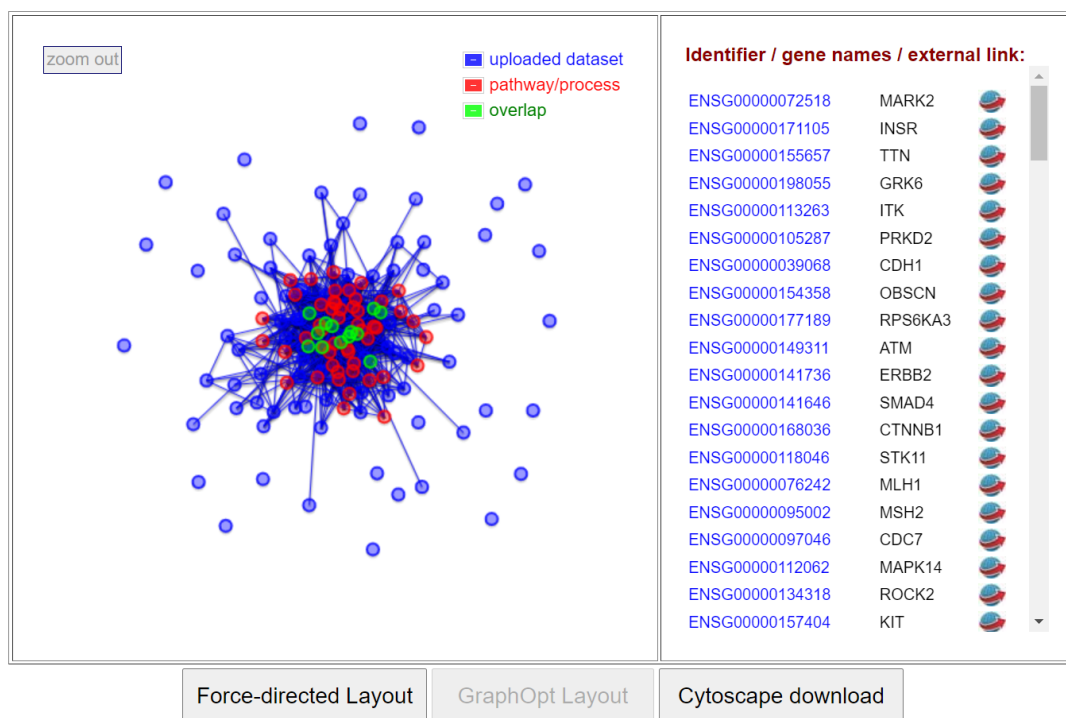


The screenshot shows the EnrichNet website interface. At the top left is the EnrichNet logo. To its right is the title "EnrichNet - Network-based enrichment analysis". Below the title is a dark red navigation bar with white text links: Home | Tutorial | Contact | Feedback | Terms & Conditions | API | User Forum | How to cite. The main content area is a white box with a light gray border. In the top right corner of this box is a blue "Update Notice" link. Below it is the heading "1) Enter your gene/protein set of interest or try an example:". There are four rows of input fields: "Try an example analysis (optional):" with a dropdown menu showing "Choose example gene set:"; "Choose a molecular network (help):" with a dropdown menu showing "Use default network (STRING)"; "Identifier format:" with a dropdown menu showing "ENSEMBL ID"; and "Tissue-specific analysis (optional):" with a checkbox labeled "activate (increased loading time)". Below these fields is a text input area with the instruction "Please enter one gene/protein identifier per line (limit: 5000 IDs):" and a blue "format help" link. At the bottom center of the form is a gray button with the text "Go to next step".

Εικόνα 3.3 Η αρχική σελίδα του EnrichNet

## Pathway: hsa05214:Glioma

(use the mouse-wheel to zoom in and out, click on data points to obtain meta-information)



Εικόνα 3.4 Οπτικοποίηση ενός γράφου του EnrichNet

## 4. Προτεινόμενη λύση – Εφαρμογή

Η προσέγγιση που ακολουθήθηκε για την δημιουργία της διαδικτυακής εφαρμογής MultiGraph Connector, αφορά την οπτικοποίηση και την σύνδεση πολλών μεμονωμένων γράφων μεταξύ τους. Σε αντίθεση, το μοντέλο του Minerpath δεν υποστηρίζει την σύνδεση γράφων μεταξύ τους. Επιπλέον, στο μοντέλο του EnrichNet δεν υποστηρίζεται η λειτουργία της μετακίνησης των κόμβων, όπως επίσης για την πλήρη λειτουργικότητα της πλατφόρμας χρειάζεται να εγκατασταθεί επιπλέον μια ξεχωριστή εφαρμογή.

Ακολουθώντας την παραπάνω προσέγγιση δημιουργήθηκε ένας αλγόριθμος για την οπτικοποίηση των γράφων, ο οποίος επιτρέπει την ένωση δύο ή περισσότερων γράφων, μέσω των κοινών τους γονιδίων. Ένας μεμονωμένος γράφος είναι πιθανό να περιλαμβάνει διπλότυπα γονίδια. Ωστόσο, δύο ή περισσότεροι γράφοι ενωμένοι (ένας πολυγράφος) είναι δυνατόν να έχουν κοινά γονίδια. Για την αποφυγή της εμφάνισης των κοινών γονιδίων παραπάνω από μια φορά, ελέγχονται τα κοινά γονίδια του πολυγράφου, και στην περίπτωση που υπάρχουν, ο αλγόριθμος τα εμφανίζει μόνο μια φορά. Το ίδιο συμβαίνει και σε έναν γράφο με τα διπλότυπα γονίδια.

### 4.1. Τεχνολογίες

Για την υλοποίηση της εφαρμογής χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω τεχνολογίες:

#### 4.1.1. HTML

Η Hypertext Markup Language (HTML) είναι μία γλώσσα σήμανσης που χρησιμοποιείται για τη δομή μιας ιστοσελίδας και του περιεχομένου της. Για παράδειγμα, το περιεχόμενο θα μπορούσε να δομηθεί μέσα σε ένα σύνολο παραγράφων, μια λίστα σημείων με κουκκίδες ή χρησιμοποιώντας εικόνες και πίνακες δεδομένων.

Η HTML αποτελείται από μια σειρά στοιχείων, τα οποία χρησιμοποιούνται για να περικλείουν διάφορα μέρη του περιεχομένου, ώστε να φαίνεται ή να ενεργεί με έναν συγκεκριμένο τρόπο [34].

### 4.1.2. CSS3

Το Cascading Style Sheets (CSS) είναι μια γλώσσα, η οποία χρησιμοποιείται για να απεικονίσει την εμφάνιση, το στυλ και τη μορφή ενός εγγράφου γραμμένου σε οποιαδήποτε γλώσσα σήμανσης.

Ο σκοπός της CSS είναι να διαχωρίσει τη δομή ενός εγγράφου HTML και την παρουσίασή του. Με το ζεύγος HTML / CSS, μπορούμε να δημιουργήσουμε ιστοσελίδες όπου η δομή του εγγράφου βρίσκεται στο αρχείο HTML ενώ η παρουσίαση είναι σε αρχείο CSS.

Με την CSS μπορούμε για παράδειγμα να ορίσουμε ένα σύνολο στιλιστικών κανόνων που είναι κοινό σε όλες τις σελίδες ενός ιστότοπου. Αυτό διευκολύνει την αλλαγή της διάταξης ενός ολόκληρου ιστότοπου [35].

### 4.1.3. JavaScript

Η Javascript (JS) είναι γλώσσα δέσμης ενεργειών, που χρησιμοποιείται κυρίως στον Ιστό. Χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των σελίδων HTML και βρίσκεται συνήθως ενσωματωμένο σε κώδικα HTML. Η JavaScript αποδίδει ιστοσελίδες με διαδραστικό και δυναμικό τρόπο. Αυτό επιτρέπει στις σελίδες να αντιδρούν σε συμβάντα, να εμφανίζουν ειδικά εφέ, να δέχονται μεταβλητό κείμενο, να επικυρώνουν δεδομένα, να δημιουργούν cookie (αρχεία που δημιουργούνται από ιστότοπους που επισκεπτόμαστε), να εντοπίζουν το πρόγραμμα περιήγησης ενός χρήστη κ.λπ.

Πολλές από τις σημερινές σελίδες έχουν μενού, φόρμες, προβολές διαφανειών και ακόμη και εικόνες που παρέχουν αλληλεπίδραση με τους χρήστες. Η Javascript είναι η γλώσσα που χρησιμοποιούν οι προγραμματιστές ιστού για να παρέχουν τέτοια αλληλεπίδραση. Ενώ υπάρχουν άλλες γλώσσες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για δέσμες ενεργειών στον Ιστό, ουσιαστικά χρησιμοποιείται η Javascript.

Υπάρχουν δύο τρόποι χρήσης της JavaScript σε ένα αρχείο HTML. Η πρώτη περιλαμβάνει την ενσωμάτωση όλου του κώδικα JavaScript στον κώδικα HTML, ενώ η δεύτερη μέθοδος χρησιμοποιεί ένα ξεχωριστό αρχείο JavaScript που καλείται μέσα από ένα στοιχείο Script, δηλαδή περικλείεται από ετικέτες Script [36].

### 4.1.4. Materialize CSS

Η Materialize CSS ή γνωστή ως Material Design είναι μια βιβλιοθήκη στοιχείων διεπαφής χρήστη που δημιουργείται με CSS, JavaScript και HTML. Δημιουργήθηκε και σχεδιάστηκε

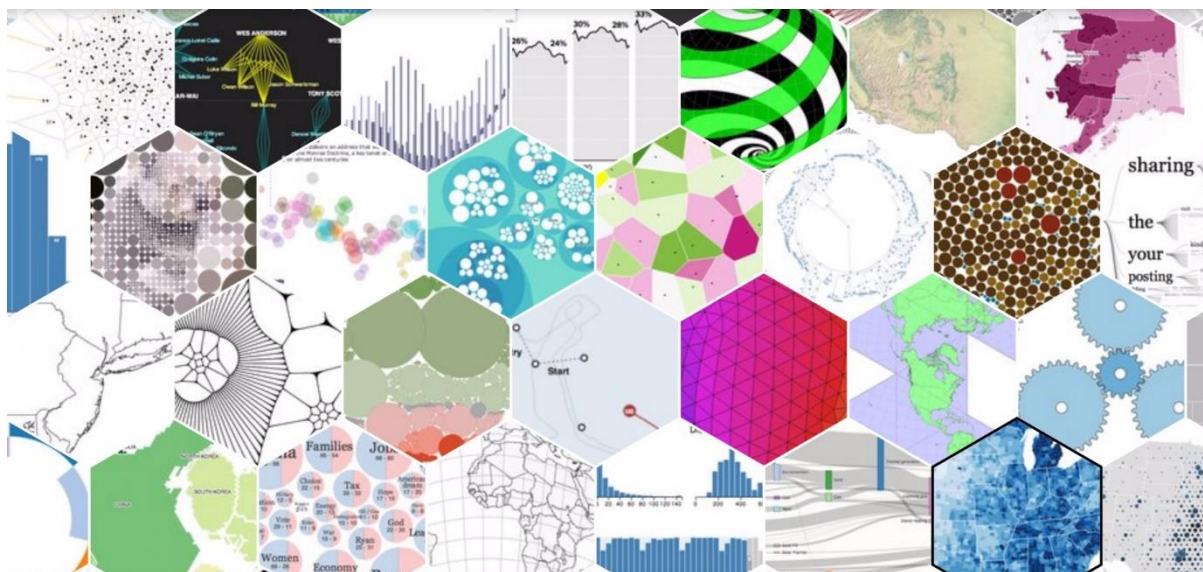
από την Google και είναι μια σχεδιαστική γλώσσα, η οποία ενώνει τις κλασικές αρχές της πετυχημένης σχεδίασης με την τεχνολογία και την καινοτομία. Επίσης, έχει χρήση στην κατασκευή ελκυστικών, συνεπών και λειτουργικών ιστοσελίδων και εφαρμογών ιστού, με ταυτόχρονη τήρηση των σύγχρονων αρχών σχεδίασης ιστοσελίδων, όπως η φορητότητα του προγράμματος περιήγησης, η ανεξαρτησία της συσκευής και η χαριτωμένη υποβάθμιση [37].

#### **4.1.5. D3 JS**

Η D3 σημαίνει Έγγραφα που βασίζονται σε δεδομένα (Data-Driven Documents). Είναι μια βιβλιοθήκη JavaScript ανοιχτού κώδικα που αναπτύχθηκε από τον Mike Bostock για τη δημιουργία προσαρμοσμένων διαδραστικών απεικονίσεων δεδομένων στο πρόγραμμα περιήγησης ιστού χρησιμοποιώντας SVG, HTML και CSS [38]. Η D3 είναι μια βιβλιοθήκη που δημιουργεί απεικονίσεις δεσμεύοντας τα δεδομένα και τα γραφικά στοιχεία στο Μοντέλο αντικειμένου εγγράφου. Η D3 συσχετίζει τα δεδομένα με το DOM (Document Object Model). Αυτό επιτρέπει στον χρήστη να χειρίζεται, να αλλάζει ή να προσθέτει στο DOM. Επιτρέποντας άμεσες αλλαγές στο DOM προσφέρει πολύ μεγάλο έλεγχο σχετικά με την εμφάνιση μιας ιστοσελίδας. Αυτό το επίπεδο ελέγχου και ο τρόπος χειρισμού της D3 με το DOM το καθιστά μοναδικό από άλλα εργαλεία απεικόνισης.

Η D3 διαφοροποιείται όσον αφορά τα εργαλεία απεικόνισης και δεν χρησιμοποιεί το πρότυπο μοντέλο που χρησιμοποιούν οι περισσότερες. Η D3 δεν παρέχει πρότυπα αλλά βοηθητικές λειτουργίες που λειτουργούν σε γενικότερο επίπεδο, υπάρχουν όμως πολλά παραδείγματα και πρότυπα στο διαδίκτυο που είναι διαθέσιμα για όλους [39].





Εικόνα 4.1 Είδη γραφημάτων της βιβλιοθήκης D3.js

#### 4.1.6. SVG

Τα κλιμακούμενα διανυσματικά γραφικά (SVG) είναι μια γλώσσα γραφικών βασισμένη σε κείμενο που απεικονίζει εικόνες με κείμενο, διανυσματικά σχήματα και ενσωματωμένα γραφικά ράστερ. Τα αρχεία SVG είναι ελαφριά και παρουσιάζουν κορυφαία γραφικά σε εκτύπωση, στον Ιστό και σε φορητές συσκευές που είναι περιορισμένες σε πόρους. Επιπλέον, το SVG υποστηρίζει animation και scripting. Κατά συνέπεια, είναι ιδανικό για γραφικά που βασίζονται σε δεδομένα, διαδραστικά και εξατομικευμένα. Το SVG είναι μια ανοιχτή τυπική προδιαγραφή που αναπτύσσει η Κοινοπραξία του Παγκόσμιου Ιστού (W3C) από το 1999.

Το SVG χρησιμοποιείται συνήθως για να περιγράψει διανυσματικά γραφικά, κυρίως για το Διαδίκτυο. Οι διανυσματικές εικόνες αναπτύσσονται χρησιμοποιώντας εντολές βασισμένες σε κείμενο μορφοποιημένες για να συμμορφώνονται με τις προδιαγραφές XML. Σε αντίθεση με τις εικόνες GIF και JPEG, οι οποίες είναι bitmapped και δεν μπορούν να κλιμακωθούν, το μέγεθος των εικόνων SVG μπορεί να προσαρμοστεί στο μέγεθος του παραθύρου για την εμφάνιση της εικόνας [40].

#### 4.1.7. jQuery

Το jQuery είναι μια ανοιχτού κώδικα βιβλιοθήκη JavaScript, η οποία επιτρέπει την προσθήκη επιπλέον λειτουργικότητας σε ιστοσελίδες διαδικτύου. Τα τελευταία χρόνια, το jQuery έχει γίνει η πιο δημοφιλής βιβλιοθήκη JavaScript που χρησιμοποιείται στην ανάπτυξη ιστού.

Μια δυνατότητα – ευκολία της jQuery βιβλιοθήκης είναι το γεγονός ότι με πολύ λίγο κώδικα αποδίδει ακριβώς το ίδιο αποτέλεσμα σε σύγκριση με τον κώδικα της JavaScript όπου χρειάζεται πολύ περισσότερος. Ένα απλό παράδειγμα είναι στην παρακάτω εικόνα όπου δείχνει τις διαφορές σε “ποσότητα” κώδικα ανάμεσα την jQuery και της JavaScript αποδίδοντας ακριβώς το ίδιο αποτέλεσμα [41].

#### **4.1.8. Node JS**

Το Node.js είναι μια runtime πλατφόρμα της JavaScript για την ανάπτυξη εφαρμογών ιστού και διακομιστών εφαρμογών. Επιπλέον, το Node.js μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για γενικούς σκοπούς προγραμματισμού. Μπορεί κανείς να δημιουργήσει οτιδήποτε με το Node, από απλά εργαλεία γραμμής εντολών έως δυναμικούς διακομιστές HTTP.

Η έννοια του Node.js βασίζεται στο γνωστό και εξαιρετικά γρήγορο JavaScript Engine V8 από το πρόγραμμα περιήγησης Chrome της Google. Είναι σημαντικό για την κατανόηση ότι το ίδιο το Node.js δεν είναι διακομιστής ιστού. Ο κόμβος δεν λειτουργεί σαν διακομιστής Apache στο Ubuntu και επίσης δεν υπάρχει αρχείο ρυθμίσεων που αναφέρεται στα αρχεία HTML. Εάν θελήσει κανείς να χρησιμοποιεί το Node.js ως διακομιστή HTTP, πρέπει να γράψει τον δικό του διακομιστή. Χάρη στις ενσωματωμένες βιβλιοθήκες του Node.js, η κωδικοποίηση ενός απλού διακομιστή είναι πολύ απλή [42].

#### **4.1.9. Express JS**

Το Express.js είναι ένα μινιμαλιστικό και ευέλικτο Framework εφαρμογών διαδικτύου του Node.js, το οποίο προσφέρει πολλές δυνατότητες όσον αφορά την ανάπτυξη εφαρμογών διαδικτύου και κινητών και διευκολύνει την αποτελεσματική ανάπτυξη διαδικτυακών εφαρμογών. Κάποια σημαντικά χαρακτηριστικά του Express Framework [43]:

- Δίνει την δυνατότητα ρύθμισης σε ενδιάμεσα προγράμματα, ώστε να αποκρίνονται σε HTTP αιτήματα.
- Ορίζει έναν πίνακα δρομολόγησης με βάση την μέθοδο HTTP και τη διεύθυνση URL, ο οποίος χρησιμεύει στην εκτέλεση διαφορετικών ενεργειών.
- Με βάση τη μεταφορά των ορισμάτων σε πρότυπα προσφέρει δυναμική απόδοση σελίδων HTML.

#### 4.1.10. XML

Η XML (Extensible Markup Language) δηλαδή η Επεκτατική γλώσσα σήμανσης είναι η πιο διαδεδομένη μορφή ημιδομημένης μορφής για δεδομένα, που εισήχθη από το W3C το 1998. Τα αρχεία XML περιέχουν μόνο ετικέτες και κείμενο παρόμοιο με το HTML. Παρέχοντας μια κοινή μέθοδο αναγνώρισης δεδομένων, η XML υποστηρίζει συναλλαγές μεταξύ επιχειρήσεων και έχει γίνει η μορφή για την ηλεκτρονική ανταλλαγή δεδομένων και τις υπηρεσίες [44].

Για την υλοποίηση της παρούσας πτυχιακής, χρησιμοποιήθηκαν κάποια από τα εκατοντάδες αρχεία της βάσης δεδομένων KEGG σε μορφή xml, τα οποία είναι αποθηκευμένα τοπικά. Κάθε αρχείο αναπαριστά έναν γράφο. Ένα δείγμα ενός αρχείου xml φαίνεται στην Εικόνα 4.2, όπου έχει έναν γράφο (pathway), ο οποίος περιέχει κάθε κόμβο (entry) του γράφου, και μέσα σε κάθε κόμβο περιέχονται τα γραφικά (graphics), τα οποία προσδιορίζουν τις συντεταγμένες, τον τύπο, το μέγεθος και τα χρώματα του κόμβου.

```
<?xml version="1.0"?>
<!DOCTYPE pathway SYSTEM "https://www.kegg.jp/kegg/xml/KGML_v0.7.2_.dtd">
<!-- Creation date: Jun 25, 2019 17:13:13 +0900 (GMT+9) -->
<pathway name="path:hsa04015" org="hsa" number="04015"
  title="Rap1 signaling pathway"
  image="https://www.kegg.jp/kegg/pathway/hsa/hsa04015.png"
  link="https://www.kegg.jp/kegg-bin/show_pathway?hsa04015">
  <entry id="5" name="path:hsa04010" type="map"
    link="https://www.kegg.jp/dbget-bin/www_bget?hsa04010">
    <graphics name="MAPK signaling pathway" fgcolor="#000000" bgcolor="#FFFFFF"
      type="roundrectangle" x="1022" y="697" width="110" height="34"/>
  </entry>
  <entry id="6" name="path:hsa04015" type="map"
    link="https://www.kegg.jp/dbget-bin/www_bget?hsa04015">
    <graphics name="TITLE:Rap1 signaling pathway" fgcolor="#000000" bgcolor="#FFFFFF"
      type="roundrectangle" x="154" y="58" width="228" height="25"/>
  </entry>
```

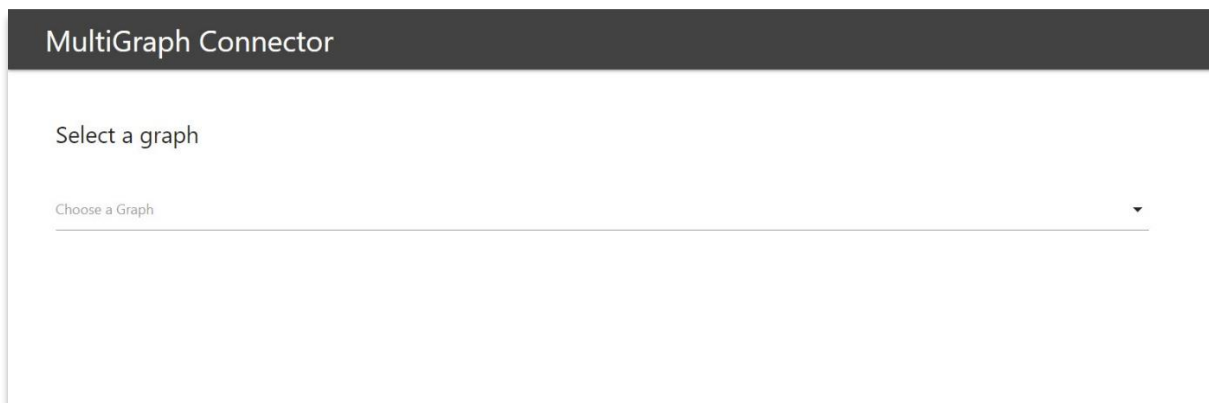
Εικόνα 4.2 Δείγμα αρχείου xml

## 4.2. Περιβάλλον Εφαρμογής

Το MultiGraph Connector αναπτύχθηκε για άτομα που ασχολούνται με την Βιοπληροφορική και συγκεκριμένα με τα γονίδια και την γονιδιακή τους έκφραση. Πιο αναλυτικά, η υλοποίηση αφορά την οπτικοποίηση των γονιδίων και των εκφράσεων τους σε πολλαπλούς γράφους.

Σε μια αναλυτική διαδικασία, βήμα προς βήμα για το πως λειτουργεί η πλατφόρμα, θα αναλυθούν όλα τα χαρακτηριστικά και οι λειτουργίες. Αρχικά, στην αρχική σελίδα εμφανίζεται ένας επιλογέας, ο οποίος περιέχει αρχεία γράφων γονιδίων, τα οποία προέρχονται

από την βιβλιοθήκη KEGG και είναι αποθηκευμένα τοπικά (Εικόνα 4.3). Όταν ο χρήστης πατήσει τον επιλογή θα εμφανιστούν τα αρχεία των γράφων προς οπτικοποίηση (Εικόνα 4.4).



Εικόνα 4.3 Επιλογέας αρχείων γράφων

### Οπτικοποίηση γράφου

Έπειτα, από τον επιλογή, έχουμε την δυνατότητα να επιλέξουμε γράφους προς οπτικοποίηση, όπου για την υλοποίηση επιλέχτηκαν τέσσερις από τους εκατοντάδες της βάσης δεδομένων KEGG. Ο λόγος που επιλέχτηκαν τέσσερις γράφοι είναι για λόγους απλότητας, ώστε ο χρήστης να κατανοεί καλύτερα και ευκολότερα τις συνδέσεις των γράφων, διότι μπορεί οι γράφοι να συνδέονται μεταξύ τους με πολλές ακμές και να μην είναι ξεκάθαρη η πληροφορία.



Εικόνα 4.4 Τα διαθέσιμα αρχεία γράφων προς οπτικοποίηση

Όταν επιλεγεί ένα αρχείο γράφου προς οπτικοποίηση, για παράδειγμα αυτό που φαίνεται στην Εικόνα 4.5, τότε εμφανίζεται ο γράφος όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 4.6.

## MultiGraph Connector

Select a graph

- hsa04015.xml
- hsa04115.xml
- hsa04150.xml
- hsa04668.xml

Εικόνα 4.5 Επιλογή πρώτου γράφου προς οπτικοποίηση

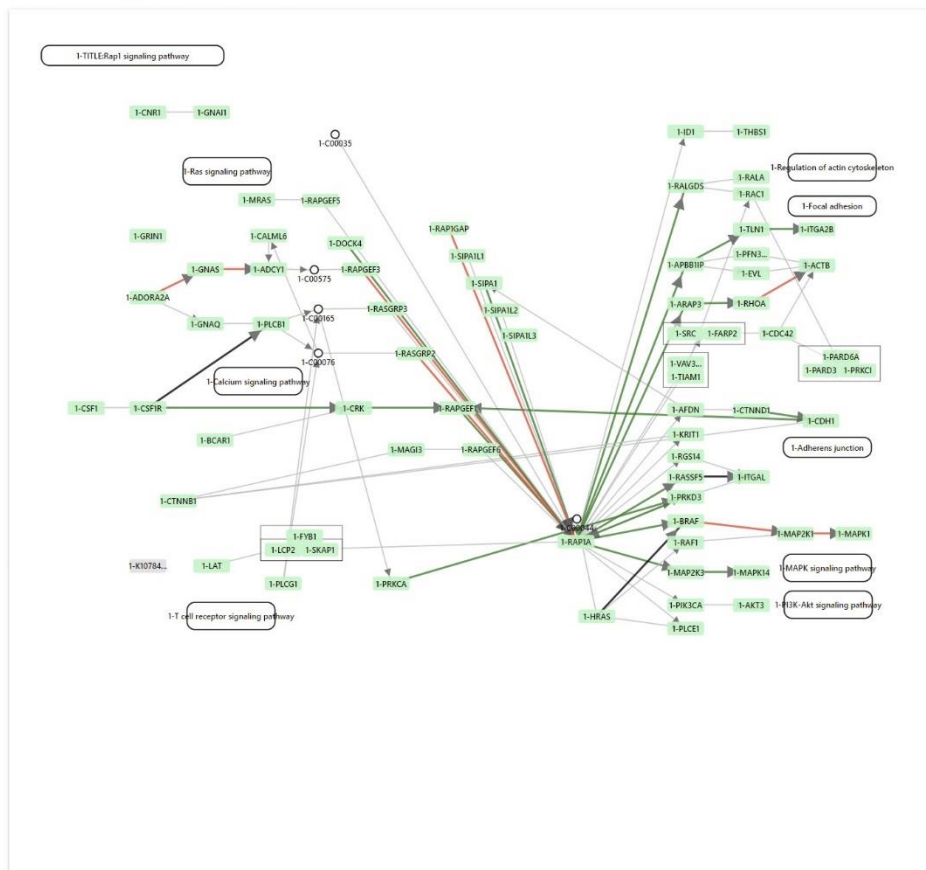
## MultiGraph Connector

Select a graph

hsa04015.xml

HIDE GENERIC LINKS

● Synstosis ● Control ● Common



Εικόνα 4.6 Ένας οπτικοποιημένος γράφος

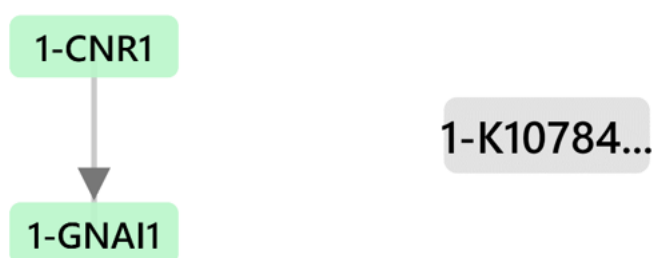
## Απεικόνιση ακμών και κόμβων

Για κάθε γράφο απεικονίζονται οι κόμβοι, οι οποίοι είναι γονίδια και οι ακμές, οι οποίες ορίζουν την γονιδιακή έκφραση μεταξύ των γονιδίων. Οι ακμές μπορούν να απεικονιστούν με τα εξής χρώματα:

- Πράσινο, Κόκκινο ή Μαύρο: Το αποτέλεσμα της γονιδιακής έκφρασης οδηγεί σε σημαντικές παθολογικές καταστάσεις
- Γκρι: Το αποτέλεσμα της γονιδιακής έκφρασης δεν οδηγείται σε σημαντικές παθολογικές καταστάσεις

Οι κόμβοι απεικονίζονται με τα εξής χρώματα (Εικόνα 4.7):

- Ανοιχτό Πράσινο: Έχουν έστω και μια ένωση με άλλα γονίδια
- Γκρι: Δεν έχουν καμία ένωση με άλλα γονίδια



Εικόνα 4.7 Δείγμα κόμβων ενός γράφου

Επίσης, στην ονομασία κάθε κόμβου φαίνεται αρχικά ένας αριθμός, ο οποίος υποδεικνύει την σειρά των γράφων που έχουν οπτικοποιηθεί. Για παράδειγμα, στην Εικόνα 4.7, φαίνονται κόμβοι, οι οποίοι ανήκουν στον γράφο που οπτικοποιήθηκε πρώτος, διότι αναγράφεται ο αριθμός 1. Επιπλέον, αν παραπάνω από ένας γράφος περιέχει τον ίδιο κόμβο, στον πολυγράφο θα οπτικοποιηθεί μόνο μία φορά.

Στην παρούσα πτυχιακή, κάθε γράφος χρησιμοποιεί μία συγκεκριμένη ανάλυση για την γονιδιακή έκφραση, η οποία έχει επιλεγεί τυχαία από το MinePath. Υπάρχουν πολλές και διαφορετικές αναλύσεις με τις οποίες μπορούμε να οπτικοποιήσουμε τους γράφους.

Αναλύσεις όπως Alzheimer, Breast Cancer, Gastric Cancer κ.α. τις οποίες μπορούμε να κατεβάσουμε (από την διεύθυνση <http://www.minopath.org/>).

Για κάθε ανάλυση οι ακμές χρωματίζονται ανάλογα, με τα χρώματα πράσινο, κόκκινο ή μαύρο που αναφέρθηκαν παραπάνω. Κάθε ένα από τα χρώματα των ακμών αντιστοιχείται με ένα όνομα που προέρχεται από την ανάλυση, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 4.8.



Εικόνα 4.8 Κουκκίδες επεξήγησης του χρώματος των ακμών με βάση μια ανάλυση

### **Επιπλέον λειτουργίες**

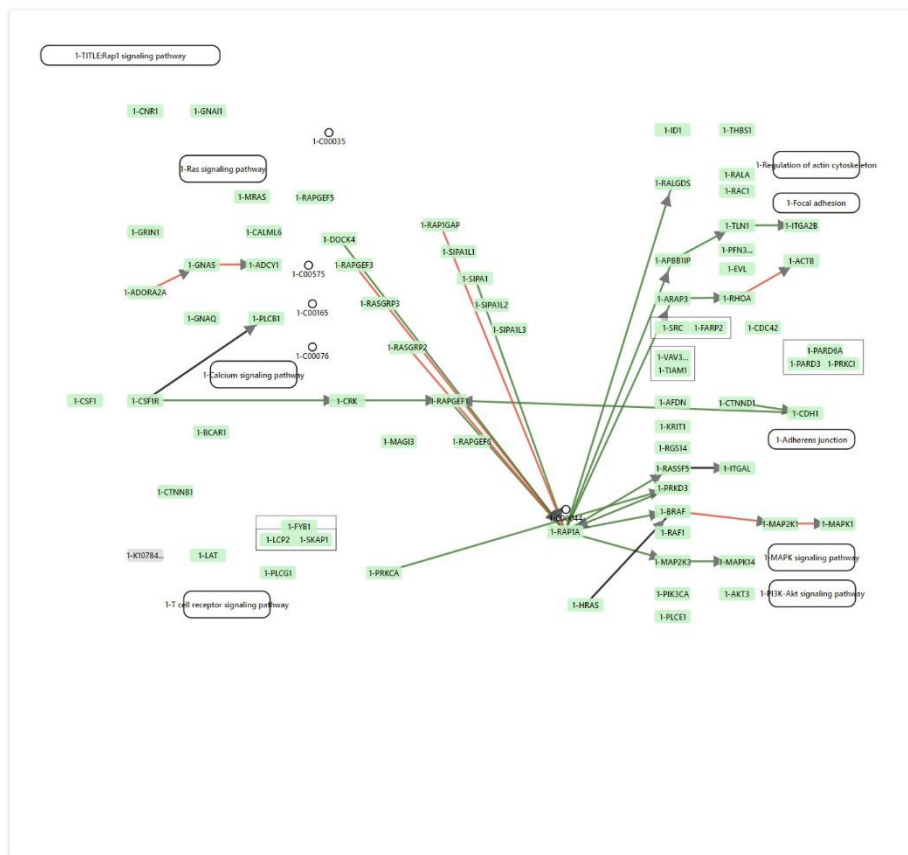
Στην Εικόνα 4.6, εμφανίζεται δίπλα από τον επιλογέα ένα γκρι κουμπί με την ονομασία «HIDE GENERIC LINKS», το οποίο έχει σκόπιμα το συγκεκριμένο χρώμα, διότι αν πατηθεί από τον χρήστη θα κρύψει τις ακμές χρώματος γκρι (Εικόνα 4.9). Η δυνατότητα να κρυφτούν αυτές οι ακμές δίνει το πλεονέκτημα στον χρήστη να μελετήσει με ευκολία τις χρωματιστές ακμές. Ο χρήστης έχει την δυνατότητα να τις επανεμφανίσει πατώντας το ίδιο κουμπί, το οποίο έχει αλλάξει χρώμα και ο τίτλος του είναι «SHOW GENERIC LINKS».

Select a graph

hsa04015.xml

SHOW GENERIC LINKS

● Synostosis ● Control ● Common



Εικόνα 4.9 Οπτικοποιημένος γράφος χωρίς τις ακμές γκρι χρώματος

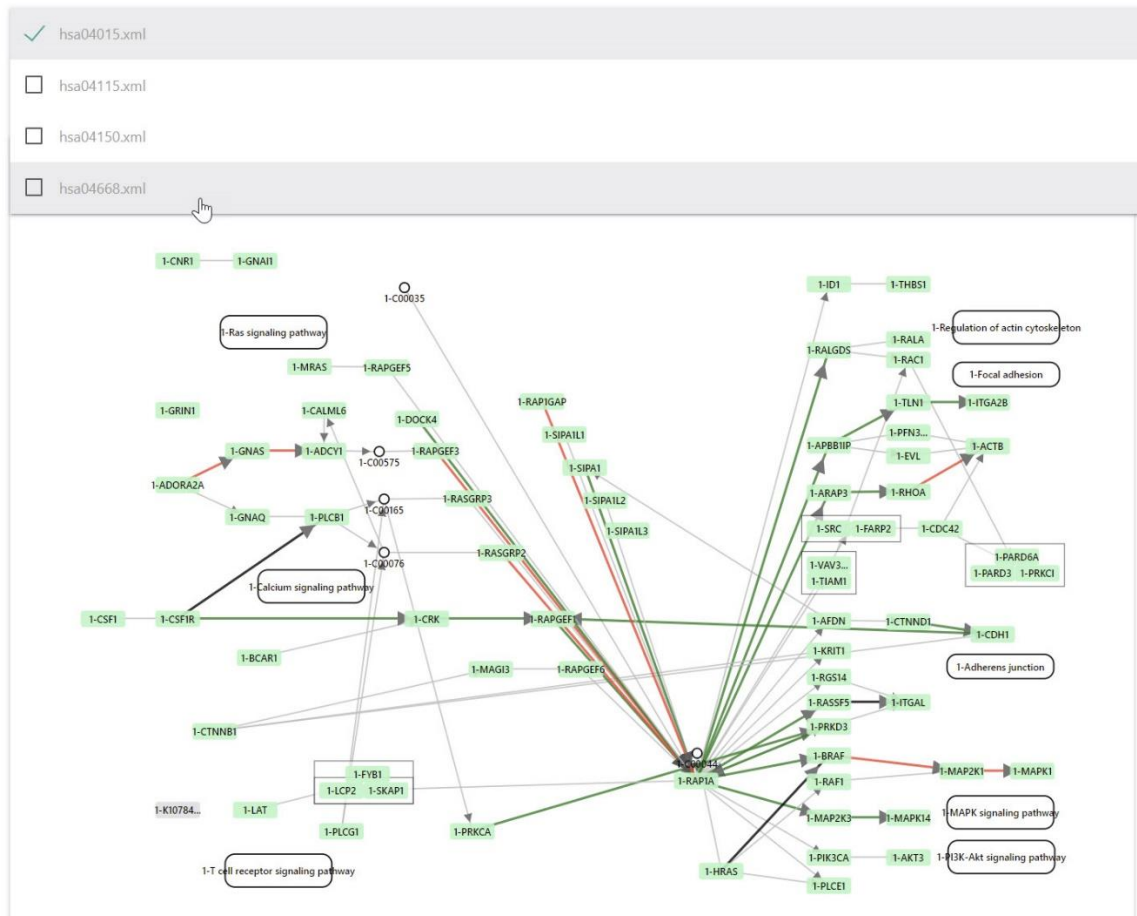
### Οπτικοποίηση πολλαπλών γράφων

Στη συνέχεια, από τον επιλογέα μπορούν να επιλεγθούν παραπάνω γράφοι για οπτικοποίηση όπως φαίνεται στην Εικόνα 4.10.



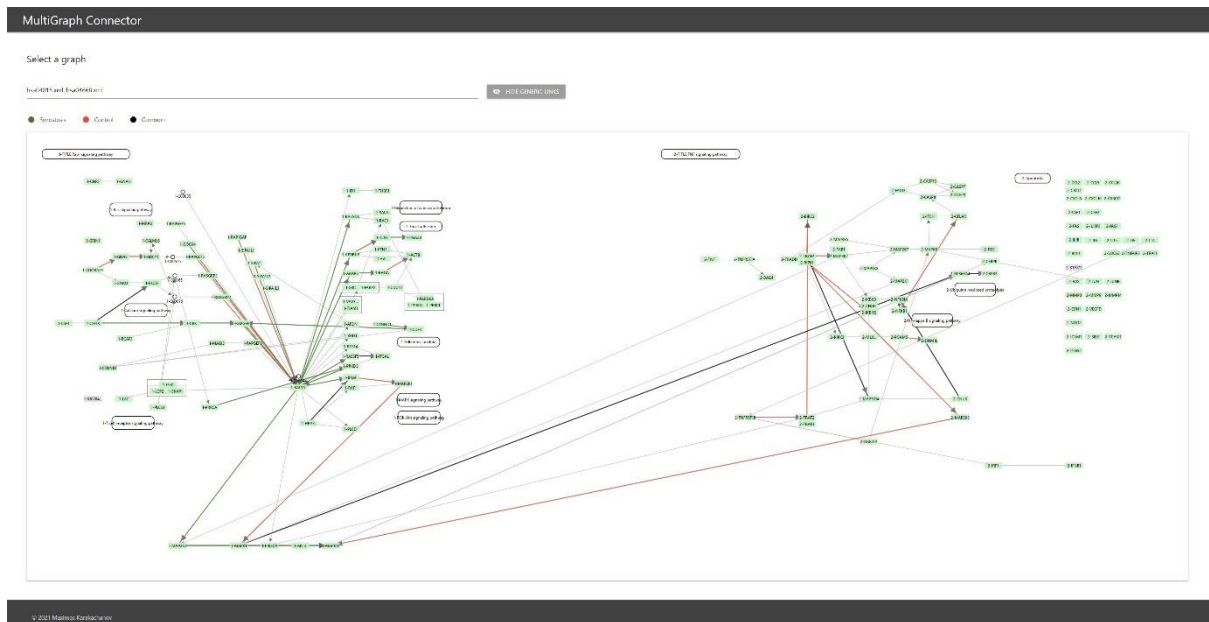
## MultiGraph Connector

Select a graph



Εικόνα 4.10 Επιλογή δεύτερου γράφου για οπτικοποίηση

Όταν επιλεγεί και ο δεύτερος γράφος, τότε οπτικοποιείται μαζί με τον προηγούμενο (Εικόνα 4.11). Επίσης οι γράφοι ενώνονται και ως αποτέλεσμα οι κοινί τους κόμβοι μετακινούνται πιο κάτω για να είναι περισσότερο ευδιάκριτοι.



Εικόνα 4.11 Οπτικοποίηση δύο γράφων

## Αφαίρεση γράφου

Σε περίπτωση που ο χρήστης θελήσει να αφαιρέσει έναν οπτικοποιημένο γράφο, από τον επιλογή διαλέγει ποιος γράφος θα αφαιρεθεί, για παράδειγμα από τον επιλογή επιλέγει να αφαιρέσει τον γράφο που φαίνεται στην Εικόνα 4.12.



Εικόνα 4.12 Επιλογή αφαίρεσης ενός οπτικοποιημένου γράφου

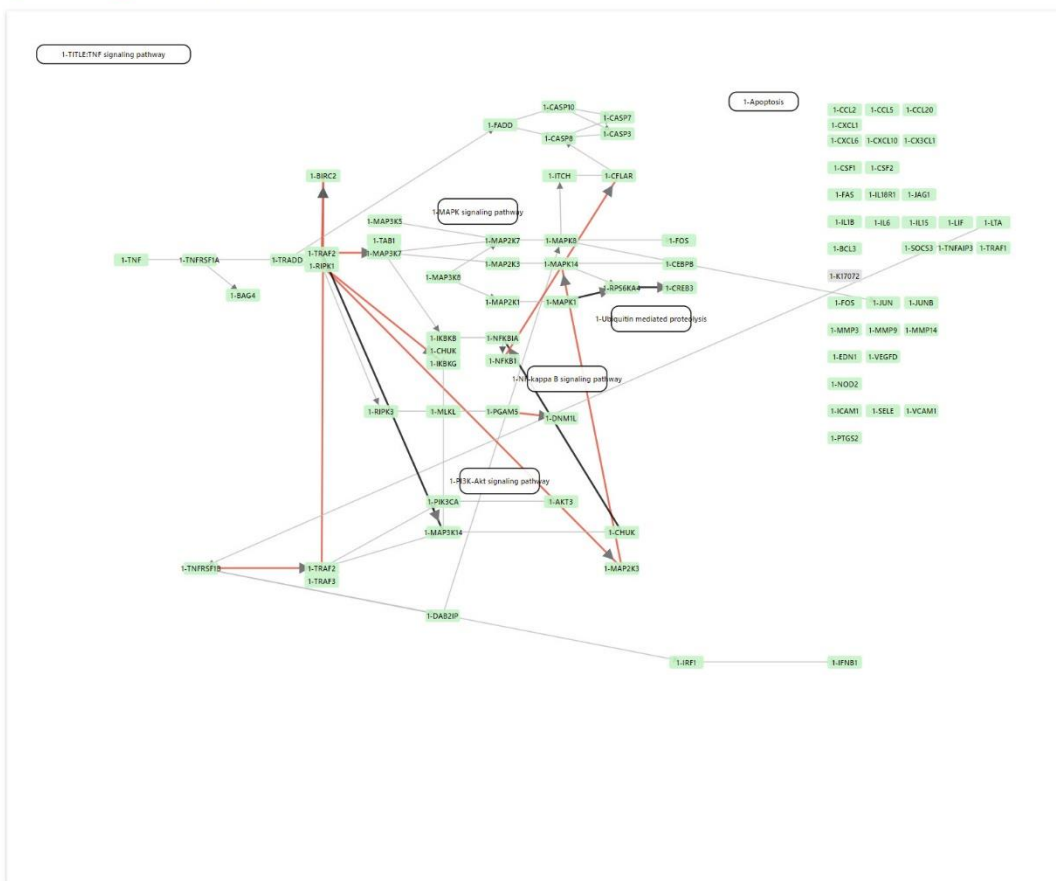
Όταν ξανά αποεπιλέξει τον ήδη επιλεγμένο γράφο, τότε ο συγκεκριμένος γράφος αφαιρείται από την οθόνη και απομένει αυτός που υπήρχε ήδη οπτικοποιημένος (Εικόνα 4.13).

Select a graph

hsa04668.xml

HIDE GENERIC LINKS

● Synostosis ● Control ● Common



Εικόνα 4.13 Ο ένας από τους δύο γράφους που απομένει αφού αφαιρεθεί ο δεύτερος

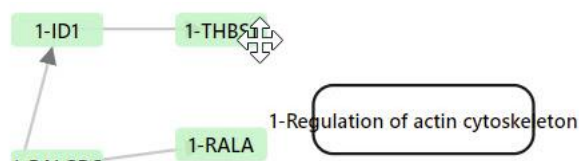
Select a graph



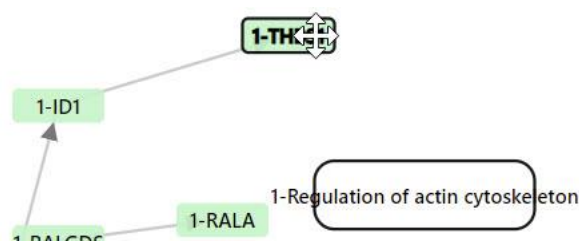
Εικόνα 4.14 Επιλογή τρίτου γράφου προς οπτικοποίηση

### Μεγέθυνση / Σμίκρυνση / Μετακίνηση

Όταν επιλεγεί ο τρίτος γράφος το αποτέλεσμα φαίνεται στην Εικόνα 4.17. Σε περίπτωση που ο χρήστης επιθυμεί να δει καλύτερα τις λεπτομέρειες των γράφων, υπάρχουν οι λειτουργίες της μεγέθυνσης, της σμίκρυνσης και της μετακίνησης. Με τη χρήση της ροδέλας του ποντικιού γίνεται η μεγέθυνση και η σμίκρυνση. Επίσης, υπάρχουν δύο είδη μετακίνησης, πρώτον η μετακίνηση όλων των γράφων ή του ενός, η οποία γίνεται πατώντας και σέρνοντας τον δείκτη του ποντικιού. Δεύτερον, η μετακίνηση μεμονωμένου κόμβου (μαζί με τις ακμές του), είναι εφικτή όταν ο κέρσορας μετατραπεί σε δείκτη μετακίνησης (Εικόνα 4.15). Ο κόμβος πριν την μετακίνηση (Εικόνα 4.15) και μετά την μετακίνηση (Εικόνα 4.16).



Εικόνα 4.15 Κόμβος πριν την επιλογή της μετακίνησης



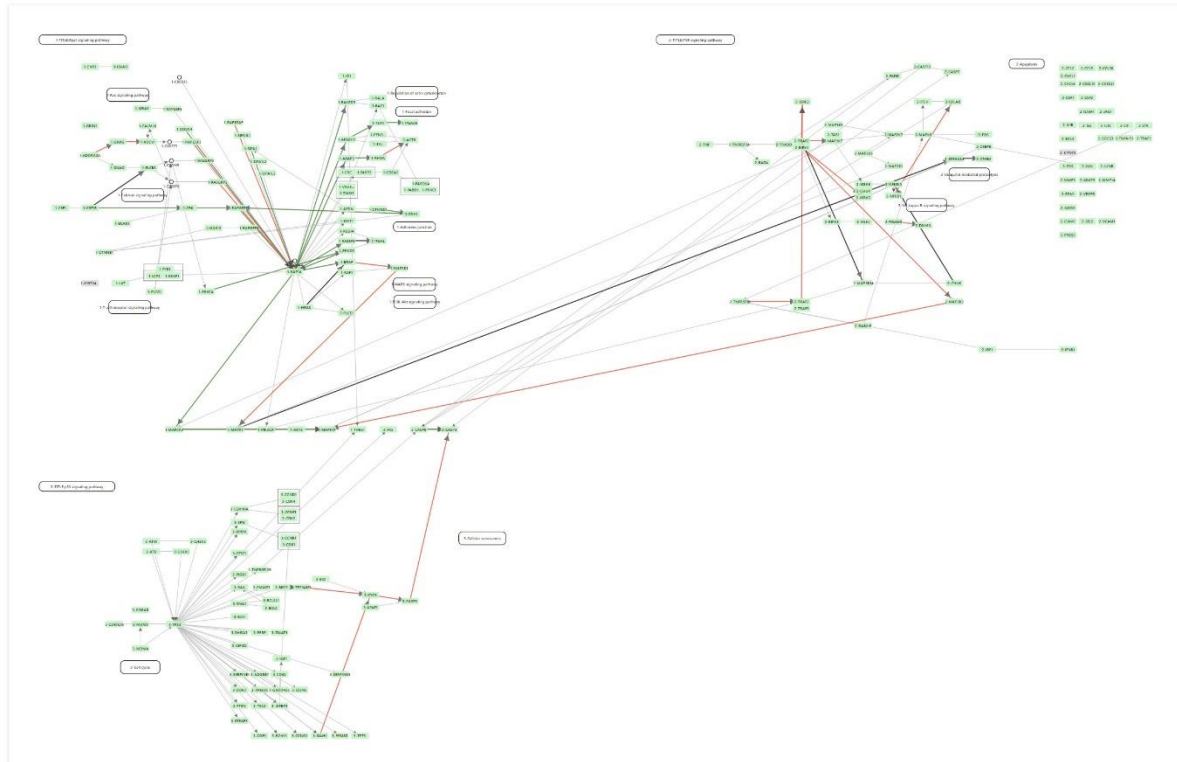
Εικόνα 4.16 Κόμβος μετά την μετακίνηση

Select a graph

hsa04015.xml, hsa04668.xml, hsa04115.xml

HIDE GENERIC LINKS

● Syncytosis ● Control ● Common



Εικόνα 4.17 Οπτικοποίηση τριών γράφων

Ο τέταρτος γράφος που θα επιλεγεί για οπτικοποίηση φαίνεται στην Εικόνα 4.18.

Select a graph

The screenshot shows a web interface for selecting a graph. At the top, there is a list of four files, each with a checkbox and a checkmark:

- hsa04015.xml
- hsa04668.xml
- hsa04115.xml
- hsa04150.xml

Below the list, there are two preview diagrams of network graphs. The left diagram shows nodes 1-CNRI, 1-GNAI1, 1-MRAS, 1-RAPGEF5, 1-C00035, and 1-RAP1GAP. It includes a callout box labeled "1-Ras signaling pathway". The right diagram shows nodes 1-ID1, 1-RALGDS, 1-RALA, 1-RAC1, 1-TLNI, and 1-ITGA2B. It includes callout boxes labeled "1-Regulation of actin cytoskeleton" and "1-Focal adhesion".

Εικόνα 4.18 Επιλογή τέταρτου γράφου προς οπτικοποίηση

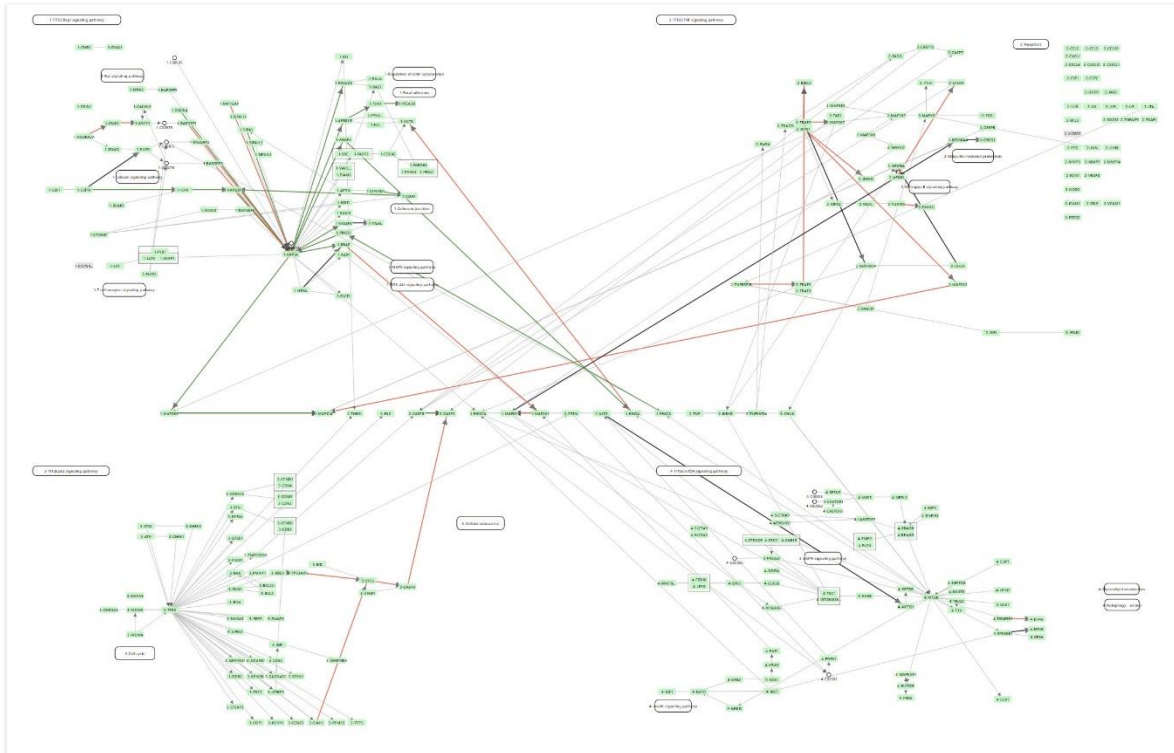
Παρακάτω φαίνονται οι τέσσερις οπτικοποιημένοι γράφοι στην Εικόνα 4.19. Στην περίπτωση που οπτικοποιούνται περισσότεροι από δύο γράφοι, οι κοινοί τους κόμβοι μετακινούνται στην μέση των γράφων.

Select a graph

hsa04015.xml, hsa04668.xml, hsa04115.xml, hsa04150.xml

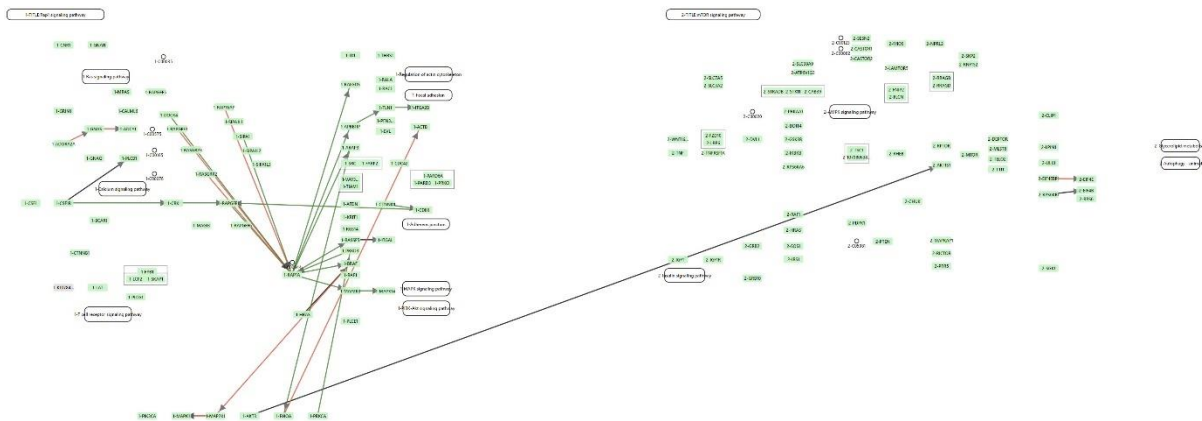
HIDE GENERIC LINKS

● Synostosis ● Control ● Common



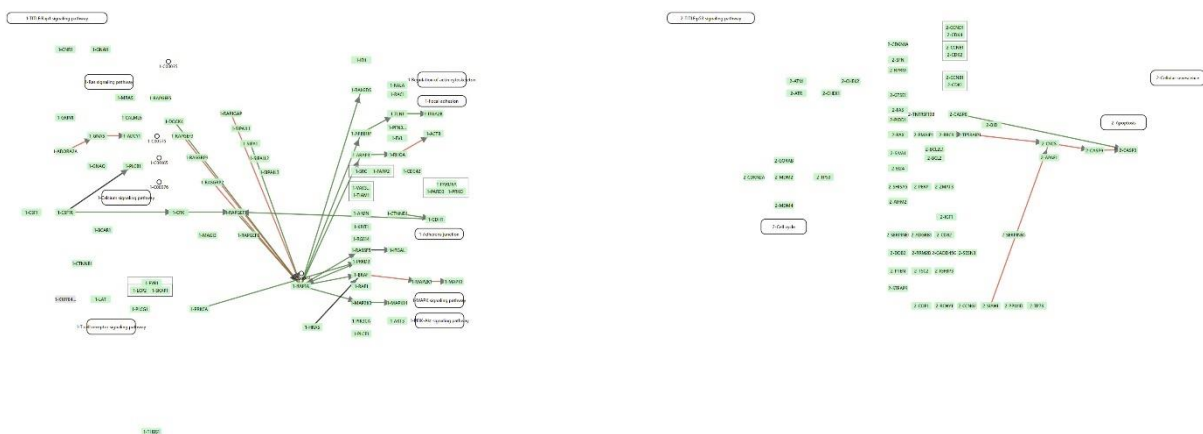
Εικόνα 4.19 Οπτικοποίηση τεσσάρων γράφων

### 4.3. Παραδείγματα αναπαράστασης



Εικόνα 4.20 Ένωση δύο γράφων με κοινούς κόμβους

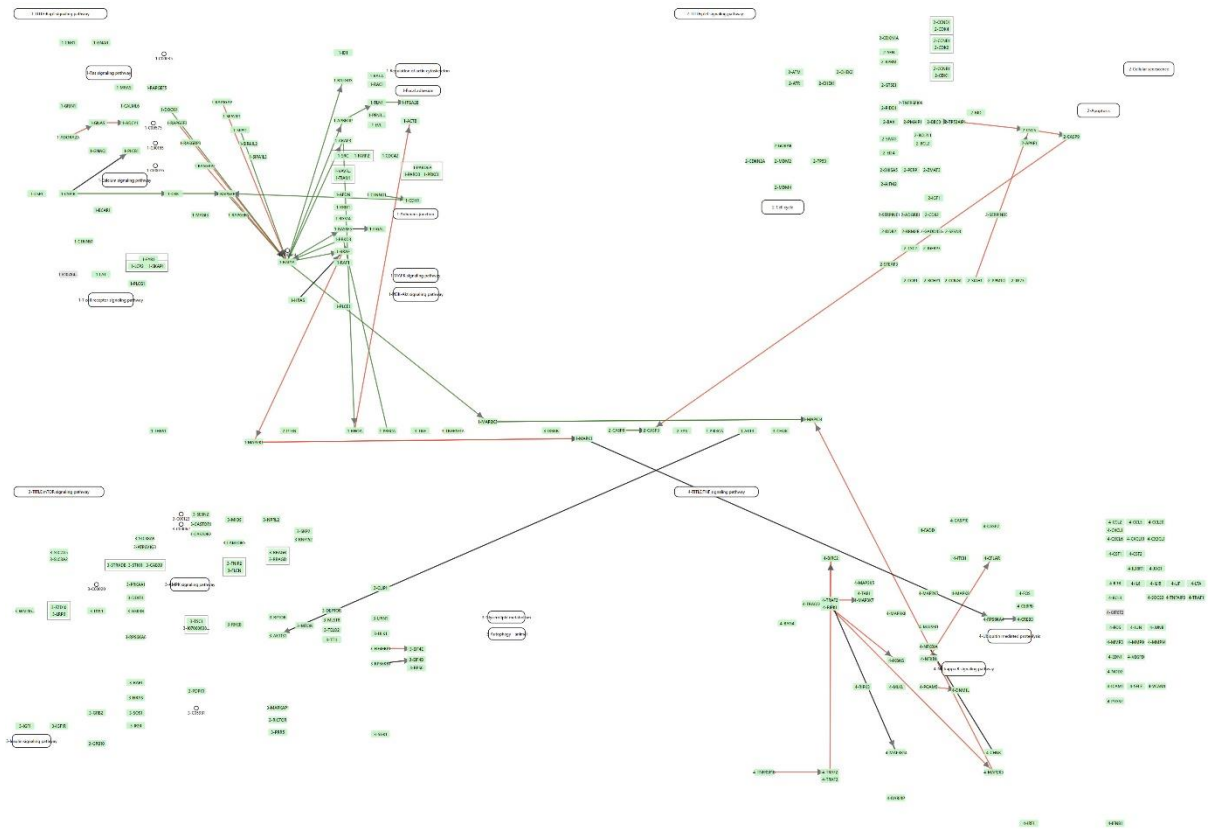
Το πρώτο πείραμα που φαίνεται στην Εικόνα 4.20, αφορά την ένωση δυο γράφων και την παρατήρηση τυχόν κοινών κόμβων. Οι κοινοί κόμβοι, σε περίπτωση που υπάρχουν, μετακινούνται στο κάτω μέρος των δύο γράφων. Το δεύτερο γεγονός που μας ενδιαφέρει από την ένωση δυο γράφων είναι η περίπτωση ύπαρξης γονιδιακών εκφράσεων που οδηγούνται σε σημαντικές παθολογικές καταστάσεις. Παράλληλα υπάρχουν γράφοι, οι οποίοι δεν έχουν κοινούς κόμβους μεταξύ τους αλλά και οι γονιδιακές τους εκφράσεις δεν οδηγούνται σε παθολογικές καταστάσεις όπως απεικονίζεται στην (Εικόνα 4.21).



Εικόνα 4.21 Ένωση δύο γράφων χωρίς κοινούς κόμβους

Το δεύτερο πείραμα που φαίνεται στην Εικόνα 4.22, είναι η ένωση τεσσάρων γράφων και παρατήρηση τυχόν αλλαγών των ακμών που οδηγούνται σε σημαντικές παθολογικές καταστάσεις. Η προσθήκη περισσότερων γράφων απεικονίζει περισσότερους κοινούς κόμβους, οι οποίοι ενδεχομένως να έχουν αλλάξει όπως επίσης και οι παθολογικές καταστάσεις τους.





Εικόνα 4.22 Ένωση τεσσάρων γράφων με κοινούς κόμβους

## 5. Συμπεράσματα

Χρησιμοποιώντας κάποια πειράματα σχετικά με την ένωση κάποιων γράφων, παρατηρήθηκε ότι σε μία περίπτωση μπορεί να μην υπάρχουν κοινά γονίδια (κόμβοι), ενώ σε άλλη υπάρχουν κοινοί κόμβοι μεταξύ των γράφων, οι οποίοι ενδέχεται να αλλάξουν γονιδιακή έκφραση από γονίδιο σε γονίδιο. Γενικά μία αλλαγή στην γονιδιακή έκφραση των γονιδίων μπορεί να αλλάξει δραματικά τη συμπεριφορά ενός μέρους ή του δικτύου στο σύνολό του.

## 6. Μελλοντικές επεκτάσεις

Σε πιθανές μελλοντικές επεκτάσεις της παρούσας πτυχιακής εργασίας, θα ήταν σημαντική η προσθήκη μίας επιπλέον λίστας στην εφαρμογή, η οποία θα περιέχει διαφορετικά είδη γονιδιακών εκφράσεων. Επίσης, θα ήταν χρήσιμη η σύνδεση της εφαρμογής απευθείας με μια κατάλληλη βάση δεδομένων, όπως η KEGG που αναφέρεται παραπάνω. Σε δεύτερη φάση, με την δυνατότητα που θα υπάρξει λόγω της βάσης δεδομένων, θα καταστεί ευκολότερη η προσθήκη περισσότερων γράφων. Στη συνέχεια, μετά τις παραπάνω επεκτάσεις θα υπάρξει μεγάλη ανάγκη για καλύτερη κατανόηση των δεδομένων. Μια λύση στο πρόβλημα θα είναι η μετατροπή των πολυγράφων από δισδιάστατη προβολή σε τρισδιάστατη προβολή. Τέλος, για ευκολότερη πρόσβαση θα μπορούσε να αναπτυχθεί η παραπάνω εφαρμογή για χρήση από κινητά και tablet.

## 7. Βιβλιογραφία

- [1]. Ronald A. Slack, J. M.W. , Stein, . Wilfred D. , Alberts, . Bruce M. , Chow, . Christopher , Cooper, . John A. , Bernfield, . Merton R. , Cuffe, . Michael , Staehelin, . L. Andrew , Lodish, . Harvey F. and Laskey, “cell | Definition, Types, Functions, Diagram, Division, Theory, & Facts | Britannica,” cell. Encyclopedia Britannica., 2021. <https://www.britannica.com/science/cell-biology> (accessed Sep. 26, 2021).
- [2] N. Gleichmann, “Prokaryotes vs Eukaryotes: What Are the Key Differences? | Technology Networks,” Technology Networks, 2021. <https://www.technologynetworks.com/cell-science/articles/prokaryotes-vs-eukaryotes-what-are-the-key-differences-336095> (accessed Oct. 27, 2021).
- [3] D. Bose, “Six Main Cell Functions,” sciencing.com, 2019, [Online]. Available: <https://sciencing.com/six-main-cell-functions-6891800.html>.
- [4]. Ronald A. Slack, J. M.W. , Stein, . Wilfred D. , Alberts, . Bruce M. , Chow, . Christopher , Cooper, . John A. , Bernfield, . Merton R. , Cuffe, . Michael , Staehelin, . L. Andrew , Lodish, . Harvey F. and Laskey, “cell - DNA: the genetic material | Britannica,” cell. Encyclopedia Britannica., 2021. <https://www.britannica.com/science/cell-biology/DNA-the-genetic-material> (accessed Sep. 26, 2021).
- [5] T. E. of E. Britannica, “gene | Definition, Structure, Expression, & Facts | Britannica,” gene. Encyclopedia Britannica., 2019. <https://www.britannica.com/science/gene> (accessed Sep. 26, 2021).
- [6]. Felix Koshland, D. E. and Haurowitz, “protein | Definition, Structure, & Classification | Britannica,” protein. Encyclopedia Britannica., 2020. <https://www.britannica.com/science/protein> (accessed Sep. 26, 2021).
- [7] et al. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Molecular Cell Biology 5th Ed. 2000.
- [8] “Dynamic Structure of Life | Zuse Institute Berlin (ZIB).” <https://www.zib.de/features/dynamic-structure-life> (accessed Sep. 27, 2021).
- [9] R. Bumgarner, “Overview of DNA Microarrays : Types , Applications , and Their Future,” no. January, pp. 1–11, 2013, doi: 10.1002/0471142727.mb2201s101.
- [10] K. R. Kukurba and S. B. Montgomery, “RNA sequencing and analysis,” Cold Spring Harb. Protoc., vol. 2015, no. 11, pp. 951–969, 2015, doi: 10.1101/pdb.top084970.

- [11] G. A. Pavlopoulos et al., “Using graph theory to analyze biological networks,” *BioData Min.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–27, 2011, doi: 10.1186/1756-0381-4-10.
- [12] “KEGG Overview.” <https://www.genome.jp/kegg/kegg1a.html> (accessed Oct. 03, 2021).
- [13] Y. Wang, T. Joshi, X. S. Zhang, D. Xu, and L. Chen, “Inferring gene regulatory networks from multiple microarray datasets,” *Bioinformatics*, vol. 22, no. 19, pp. 2413–2420, 2006, doi: 10.1093/bioinformatics/btl396.
- [14] L. Koumakis et al., “MinePath: Mining for Phenotype Differential Sub-paths in Molecular Pathways,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 12, no. 11, pp. 1–40, 2016, doi: 10.1371/journal.pcbi.1005187.
- [15] L. Koumakis, P. Roussos, and G. Potamias, “Minepath.org: A free interactive pathway analysis web server,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 45, no. W1, pp. W116–W121, 2017, doi: 10.1093/nar/gkx278.
- [16] K. Dinkla and M. A. Westenberg, “Network visualization in cell biology,” *Tsinghua Sci. Technol.*, vol. 17, no. 4, pp. 365–382, 2012, doi: 10.1109/TST.2012.6297584.
- [17] J. A. Papin, T. Hunter, B. O. Palsson, and S. Subramaniam, “Reconstruction of cellular signalling networks and analysis of their properties,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 6, no. 2, pp. 99–111, 2005, doi: 10.1038/nrm1570.
- [18] A. L. Barabási and Z. N. Oltvai, “Network biology: Understanding the cell’s functional organization,” *Nat. Rev. Genet.*, vol. 5, no. 2, pp. 101–113, 2004, doi: 10.1038/nrg1272.
- [19] R. Albert, H. Jeong, and A. L. Barabási, “Error and attack tolerance of complex networks,” *Nature*, vol. 406, no. 6794, pp. 378–382, 2000, doi: 10.1038/35019019.
- [20] S. Bornholdt, “Handbook of Graphs and Networks,” *Handb. Graphs Networks*, 2002, doi: 10.1002/3527602755.
- [21] D. A. Rodionov, “Kharkevich Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, Bolshoi Karetny per,” vol. 19, no. 858, 2007.
- [22] U. Alon, *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits.*, vol. 96, no. 1. CRC Press, 2007.
- [23] R. Janky, J. van Helden, and M. M. Babu, “Investigating transcriptional regulation: From analysis of complex networks to discovery of cis-regulatory elements,” *Methods*,

- vol. 48, no. 3, pp. 277–286, 2009, doi: 10.1016/j.ymeth.2009.04.022.
- [24] K. Sugiyama, S. Tagawa, and M. Toda, “Methods for Visual Understanding of Hierarchical System Structures,” *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.*, vol. 11, no. 2, pp. 109–125, 1981, doi: 10.1109/TSMC.1981.4308636.
- [25] M. E. Smoot, K. Ono, J. Ruscheinski, P. L. Wang, and T. Ideker, “Cytoscape 2.8: New features for data integration and network visualization,” *Bioinformatics*, vol. 27, no. 3, pp. 431–432, 2011, doi: 10.1093/bioinformatics/btq675.
- [26] G. A. Pavlopoulos, S. I. O’Donoghue, V. P. Satagopam, T. G. Soldatos, E. Pafilis, and R. Schneider, “Arena3D: Visualization of biological networks in 3D,” *BMC Syst. Biol.*, vol. 2, pp. 1–7, 2008, doi: 10.1186/1752-0509-2-104.
- [27] W. J. R. Longabaugh, *BioTapestry: A Tool to Visualize the Dynamic Properties of Gene Regulatory Networks*, vol. 786, no. July. 2012.
- [28] “KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes.” <https://www.kegg.jp/> (accessed Oct. 01, 2021).
- [29] “KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes.” <https://www.genome.jp/kegg/> (accessed Oct. 01, 2021).
- [30] “KO (KEGG ORTHOLOGY) Database.” <https://www.genome.jp/kegg/ko.html> (accessed Oct. 01, 2021).
- [31] “KEGG BRITE Database.” <https://www.genome.jp/kegg/brite.html> (accessed Oct. 01, 2021).
- [32] M. Kanehisa, M. Furumichi, M. Tanabe, Y. Sato, and K. Morishima, “KEGG: New perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 45, no. D1, pp. D353–D361, 2017, doi: 10.1093/nar/gkw1092.
- [33] E. Glaab, A. Baudot, N. Krasnogor, R. Schneider, and A. Valencia, “EnrichNet: Network-based gene set enrichment analysis,” *Bioinformatics*, vol. 28, no. 18, pp. 451–457, 2012, doi: 10.1093/bioinformatics/bts389.
- [34] “HTML basics - Learn web development | MDN.” [https://developer.mozilla.org/en-US/docs/Learn/Getting\\_started\\_with\\_the\\_web/HTML\\_basics](https://developer.mozilla.org/en-US/docs/Learn/Getting_started_with_the_web/HTML_basics) (accessed Nov. 14, 2021).
- [35] “Définition | CSS - Cascading Style Sheet - Feuille de style | Futura Tech,” la rédaction de Futura. <https://www.futura-sciences.com/tech/definitions/internet-css-4050/>

- (accessed Sep. 25, 2021).
- [36] “What is JavaScript (JS)? - Definition from Techopedia,” Techopedia, 2016.  
<https://www.techopedia.com/definition/3929/javascript-js> (accessed Sep. 25, 2021).
- [37] “Materialize CSS Tutorial - javatpoint.” <https://www.javatpoint.com/materialize-css-tutorial> (accessed Nov. 14, 2021).
- [38] “What is D3.js?” <https://www.tutorialsteacher.com/d3js/what-is-d3js> (accessed Nov. 14, 2021).
- [39] “D3 - A Beginner’s Guide to Using D3.”  
<https://website.education.wisc.edu/~swu28/d3t/> (accessed Nov. 14, 2021).
- [40] “What is Scalable Vector Graphics (SVG)? - Definition from Techopedia.”  
<https://www.techopedia.com/definition/5239/scalable-vector-graphics-svg> (accessed Sep. 28, 2021).
- [41] “jQuery Definition.” <https://techterms.com/definition/jquery> (accessed Nov. 14, 2021).
- [42] “Node.js für Anfänger | gridscale Developer community.”  
<https://gridscale.io/community/tutorials/node-js-beginner-guide/> (accessed Nov. 14, 2021).
- [43] “Node.js - Express Framework.”  
[https://www.tutorialspoint.com/nodejs/nodejs\\_express\\_framework.htm](https://www.tutorialspoint.com/nodejs/nodejs_express_framework.htm) (accessed Nov. 14, 2021).
- [44] “Xml Meaning | Best 6 Definitions of Xml.” <https://www.yourdictionary.com/xml>  
(accessed Nov. 14, 2021).