



دانشگاه تهران
دانشکده علوم و فنون نوین
گروه شبکه

بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از تنوع تعداد تکرار در توالی یابی سلول منفرد

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته مهندسی فناوری اطلاعات
گرایش سامانه های شبکه ای

افشین بزرگ پور

اساتید راهنما

دکتر سامان هراتی زاده و دکتر ابوالفضل مطهری

۱۴۰۰ شهریور

سُبْحَانَ رَبِّ الْجَمَلِ



دانشگاه تهران
دانشکده علوم و فنون نوین
گروه شبکه

بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از تنوع تعداد تکرار در توالی یابی سلول منفرد

پایان‌نامه برای دریافت درجهٔ کارشناسی ارشد در رشتهٔ مهندسی فناوری اطلاعات
گرایش سامانه‌های شبکه‌ای

افشین بزرگ‌پور

اساتید راهنما

دکتر سامان هراتی‌زاده و دکتر ابوالفضل مطهری

شهریور ۱۴۰۰



دانشگاه تهران
دانشکده علوم و فنون نوین

گواهی دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد

هیأت داوران پایان نامه کارشناسی ارشد آقای / خانم افشنین بزرگ پور به شماره دانشجویی ۸۳۰۵۹۶۰۰۵ در رشتۀ مهندسی فناوری اطلاعات - گرایش سامانه های شبکه ای را در تاریخ با عنوان «بازسازی درخت

تبارزایی تومور بر اساس استفاده از تنوع تعداد تکرار در توالی یابی سلول منفرد»
به عدد به حروف

<input type="text"/>	<input type="text"/>	با نمره نهایی
<input type="text"/>	<input type="text"/>	و درجه
ارزیابی کرد.		

ردیف	مشخصات هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه دانشگاهی	دانشگاه یا مؤسسه	امضنا
۱	استاد راهنما	دکتر سامان هراتی زاده	استادیار	دانشگاه تهران	<input type="text"/>
۲	استاد راهنما	دکتر ابوالفضل مطهری	استادیار	دانشگاه صنعتی شریف	<input type="text"/>
۳	استاد داور داخلی	دکتر سماء گلیائی	استادیار	دانشگاه تهران	<input type="text"/>
۴	استاد مدعو	دکتر فاطمه زارع میرک آباد	استادیار	دانشگاه صنعتی امیرکبیر	<input type="text"/>
۵	نماینده تحصیلات تکمیلی دانشکده	دکتر نماینده	دانشیار	دانشگاه تهران	<input type="text"/>

نام و نام خانوادگی معاون آموزشی و تحصیلات تکمیلی و

پژوهشی دانشکده / گروه: تکمیلی پر迪س دانشکده های فنی:

تاریخ و امضا:

تاریخ و امضا:

تعهدنامه اصالت اثر

باسم‌هه تعالی

اینجانب افشنین بزرگ‌پور تأیید می‌کنم که مطالب مندرج در این پایان‌نامه حاصل کار پژوهشی اینجانب است و به دستاوردهای پژوهشی دیگران که در این نوشه از آن‌ها استفاده شده است مطابق مقررات ارجاع گردیده است. این پایان‌نامه قبل‌اً برای احراز هیچ مدرک هم‌سطح یا بالاتری ارائه نشده است.

نام و نام خانوادگی دانشجو: افشنین بزرگ‌پور
تاریخ و امضاء دانشجو:

کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر
متعلق به دانشگاه تهران است.

تقدیم به:

پدر و مادرم

قدردانی

سپاس خداوندگار حکیم را که با لطف بی کران خود، آدمی را به زیور عقل آراست.
در آغاز وظیفه خود می دانم از زحمات بی دریغ اساتید راهنمای خود، جناب آقای دکتر سامان هراتی زاده و
جناب آقای ابوالفضل مطهری، صمیمانه تشکر و قدردانی کنم که در طول انجام این پایان نامه با نهایت صبوری
همواره راهنما و مشوق من بودند و قطعاً بدون راهنمایی های ارزنده ایشان، این مجموعه به انجام نمی رسید.
با سپاس بی دریغ خدمت دوستان گران مایه ام، آقایان مهندس رضا آزاد و مهندس مسعود ثقفی، که با همیاری
و همفرکری های خود مرا صمیمانه و مشفقاته یاری داده اند.
و در پایان، بوسه می زنم بر دستان خداوندگاران مهر و مهربانی، پدر و مادر عزیزم و بعد از خدا، ستایش می کنم
وجود مقدس شان را و تشکر می کنم از خانواده عزیزم به پاس عاطفه سرشار و گرمای امیدبخش وجودشان، که
بهترین پشتیبان من بودند.

افشین بزرگ پور

۱۴۰۰ شهریور

چکیده

داده‌های توالی‌یابی تک سلولی پتانسیل بالایی در بازسازی تاریخ تکاملی تومورها در خود دارند بطوریکه پیشرفت‌های سریع در فناوری تعیین توالی تک سلولی در دهه گذشته با طراحی روش‌های مختلف محاسباتی زمینه را برای استباط درختان تبارزایی تومور با دقت بالا میسر ساخت. روش‌های ابتدایی سعی داشتند تا با جست‌وجوی مناسب در فضای حالت درختان ممکن به درختی با بیشترین امتیاز بر حسب داده‌های مشخص شده برسند. در صورتی که روش‌هایی که بعدتر ارائه شدند سعی داشتند با قدرتمندتر کردن روش خود فضای جست و جوی را کاهش دهند و از خود ماتریس داده‌های جهش به جای درخت استفاده کنند. مشاهداتی که اخیراً انجام شده است ارتباط تغییرات تعداد کپی با فرآیند تکاملی سلول‌های تومور را نشان می‌دهد که باعث شده است تا فرض‌های جدیدی شکل بگیرد که فرض مدل مکان‌های بی‌نهایت را فرضی کامل برای ساخت درخت نداند. از این رو استفاده از داده‌های تغییرات تعداد کپی در کنار جهش‌های تک‌نوکلوتیدی باعث بوجود آمدن فرض‌های قوی‌تری شدند که در نهایت ما را به درخت‌های فیلوژنی با دقت بالاتری می‌رسانند. در این پایان نامه نیز از هر دو داده برای ساخت درخت فیلوژنی استفاده شده است. در روش پیشنهادی با استفاده از داده‌های تغییرات تکرار کپی در هر مرحله از جست و جوی درخت با توجه به پاسخ پیشنهادی ژن‌هایی را مشخص می‌کنیم که پتانسیل حذف برای آن‌ها وجود دارد و با توجه به این نکته به ارزیابی درخت پاسخ پیشنهادی می‌پردازیم. همچنین فرآیند جست و جوی ساده را که قبل از صورت کاملاً تصادفی و غیر هوشمندانه بود را با بهره‌گیری از شبکه‌های یادگیری تقویتی عمیق با یک ماذول قدرتمند برای تصمیم‌گیری جایگزین کردیم که بتواند پس از آموزش با انتخاب‌های دقیق‌تر ضمن کاهش فضای جست و جو که منجر به کاهش گام‌ها برای رسیدن به پاسخ مطلوب می‌شود، توانایی رسیدن به درختی با حداقل خطأ را فراهم سازد. همچنین پس از آموزش شبکه پیشنهادی، خروجی‌های بدست آمده با روش پایه‌ای که به صورت کاملاً تصادفی جست و جو را در فضای درختان ممکن بدون استفاده از داده‌های تغییرات تعداد کپی و با استفاده از فرض مکان‌های بی‌نهایت داشت مقایسه شده است و که نشان می‌دهد پاسخ‌های بدست آمده هم از نظر سرعت همگرایی و هم دقت نهایی بدست آمده دارای برتری قابل ملاحظه‌ای می‌باشند.

واژگان کلیدی درخت فیلوژنی، توالی‌یابی تک سلولی، یادگیری تقویتی، تغییرات تکرار کپی، یادگیری عمیق

فهرست مطالب

ج

فهرست تصاویر

د

فهرست جداول

ذ

فهرست الگوریتم‌ها

۱

فصل ۱: مقدمه

۱

فهرست برنامه‌ها

۷

فصل ۲: مبانی تحقیق

۷

۱.۲ تنوع ژنتیکی

۱۰

۲.۲ تکامل تومور^۱

۱۱

۳.۲ تکنولوژی‌های توالی‌بایی و فراوانی تغییرات آلل^۲

۱۳

۴.۲ ناهمگنی ژنومی تومور

۱۶

۵.۲ بازسازی زیر کلونال

۱۷

۶.۲ تغییرات تعداد کپی

۱۹

۱.۶.۲ روش‌های مطالعه

۲۱

۷.۲ جهش‌های ساده بدنه

۲۱

۸.۲ توالی‌بایی سلول منفرد

۲۲

۱.۸.۲ خطاهای توالی‌بایی سلول منفرد

¹Tumor Evolution

²Variant allele frequency

۲۲	عدم و یا حداقلی پوشش دهی ^۳	۱.۱.۸.۲
۲۳	خطای غیریکنواختی پوشش دهی	۲.۱.۸.۲
۲۳	رانش آللی ^۴	۳.۱.۸.۲
۲۵	خطای مثبت کاذب ^۵ و منفی کاذب ^۶	۴.۱.۸.۲
۲۵	درخت فیلوزنتیک	۹.۲
۲۶	مقدمه‌ای بر مدل‌سازی احتمالی	۱۰.۲
۲۷	زنجیره مارکوف مونت کارلو ^۷	۱.۱۰.۲
۲۸	یادگیری عمیق ^۸ و یادگیری تقویتی ^۹	۱۱.۲
۳۱	شبکه‌های عصبی بازگشتی	۱۲.۲
۳۱	شبکه عصبی بازگشتی چیست؟	۱.۱۲.۲
۳۳	مزایای شبکه عصبی بازگشتی ^{۱۰}	۲.۱۲.۲
۳۳	معایب شبکه عصبی بازگشتی	۳.۱۲.۲
۳۳	کاربردهای شبکه عصبی بازگشتی	۴.۱۲.۲
۳۴	انواع شبکه عصبی بازگشتی	۵.۱۲.۲
۳۵	یادگیری تقویتی	۱۳.۲
۳۵	مقدمه و بیشینه تاریخی	۱.۱۳.۲
۳۵	مفاهیم و تعاریف	۲.۱۳.۲
۳۶	معادله بلمن	۱.۲.۱۳.۲
۳۷	فرآیندهای تصمیمات مارکوف ^{۱۱}	۲.۲.۱۳.۲
۳۸	یادگیری-Q	۳.۱۳.۲

³Coverage⁴Allelic dropout⁵False positive⁶False negative⁷Markov Chain Monte Carlo (MCMC)⁸Deep learning⁹Reinforcement learning¹⁰Recurrent Neural Network¹¹Markov decision process

۳۹	۱.۳.۱۳.۲ تفاضل زمانی ^{۱۲}
۴۰	۴.۱۳.۲ یادگیری تقویتی عمیق ^{۱۳}
۴۵	فصل ۳: روش‌های پیشین
۴۵	۱.۳ مقدمه
۴۵	۲.۳ مدل کیم و سایمون[۴۶]
۴۹	۱.۲.۳ پایگاه داده
۴۹	۲.۲.۳ معیار ارزیابی
۵۰	۳.۳ الگوریتم Bitphylogeny [۷۵]
۵۱	۱.۳.۳ پایگاه داده
۵۱	۲.۳.۳ معیار ارزیابی
۵۳	۴.۳ الگوریتم SCITE [۴۵]
۵۶	۱.۴.۳ پایگاه داده
۵۷	۵.۳ الگوریتم Onconem [۵۶]
۵۹	۱.۵.۳ پایگاه داده
۵۹	۶.۳ الگوریتم Sasc [۱۸]
۶۰	۱.۶.۳ پایگاه داده
۶۱	۷.۳ الگوریتم SCARLET [۶۰]
۶۹	۸.۳ الگوریتم DeepPhylo [۹]
۷۵	۹.۳ جمع‌بندی
۷۷	فصل ۴: روش پیشنهادی
۷۷	۱.۴ مقدمه
۷۷	۲.۴ معرفی دادگان ورودی
۷۸	۳.۴ روش پیشنهادی برای مدیریت داده‌های از دست رفته

¹²Temporal Difference¹³Deep Q-learning

۷۹	۱.۳.۴	روش محاسبه استاتیک
۸۲	۲.۳.۴	تصادفی
۸۲	۴.۴	روش پیشنهادی
۸۲	۱.۴.۴	پیش‌پردازش
۸۳	۲.۴.۴	اولین پاسخ (درخت تصادفی)
۸۳	۳.۴.۴	پاسخی جدید
۸۴	۴.۴.۴	مقایسه و ارزیابی پاسخ‌ها
۸۴	۱.۴.۴.۴	تبدیل درخت پاسخ به ماتریس
۸۷	۵.۴.۴	یافتن جهش‌های با پتانسیل حذف
۸۹	۱.۵.۴.۴	مقایسه پاسخ فعلی با پاسخ آرمانی
۹۰	۶.۴.۴	پذیرش پاسخ‌های جدید و یافتن بهترین پاسخ
۹۱	۷.۴.۴	شبکه هرس‌کننده و بازاتصال کننده
۹۲	۱.۷.۴.۴	ورودی
۹۳	۲.۷.۴.۴	ساختار شبکه
۹۵	۵.۴	جمع‌بندی و نتیجه‌گیری
فصل ۵: نتایج تجربی		
۹۷	۱.۵	پایگاه داده‌های ورودی
۹۸	۱.۱.۵	پایگاه داده مصنوعی
۹۹	۱.۱.۱.۵	ساخت درخت تصادفی
۱۰۳	۲.۱.۱.۵	تبدیل درخت به ماتریس ژن-سلول
۱۰۴	۳.۱.۱.۵	تولید پروفایل‌های تعداد کمی و تعیین جهش‌های مسافر
۱۰۵	۴.۱.۱.۵	اضافه کردن نویز به ماتریس ژن-جهش
۱۰۶	۲.۱.۵	پایگاه داده حقیقی
۱۰۷	۳.۱.۵	آموزش شبکه
۱۱۱	۲.۵	نتایج تجربی

۱۱۱	نتایج بر روی پایگاه داده مصنوعی	۱.۲.۵
۱۱۳	مقایسه دقیق بازسازی با توجه به تغییر پارامترها	۱.۱.۲.۵
۱۲۱	نتایج بر روی داده‌های حقیقی	۲.۲.۵
۱۲۵	فصل ۶: بحث و نتیجه‌گیری	
۱۲۷	نقاط ضعف و قوت روش پیشنهادی	۱.۶
۱۲۷	محدودیت‌ها	۱.۱.۶
۱۲۸	گام‌های آتی	۲.۶
۱۲۸	بهبود در ساخت درخت اولیه	۱.۲.۶
۱۲۹	استفاده از مازویل یادگیری تقویتی به جای MCMC	۲.۲.۶
۱۲۹	ارائه یک راهکار مناسب برای به روزرسانی بردار \mathcal{L}	۳.۲.۶
۱۳۱	مراجع	
۱۳۹	پیوست آ: الگوریتم Twin Delayed DDGP	
۱۴۱	پیوست ب: شبکه‌های عصبی کانلوشنی	
۱۵۱	پیوست پ: حافظه‌ی کوتاه‌مدت بلند (LSTM)	
اول	واژه‌نامه فارسی به انگلیسی	
هفتم	واژه‌نامه انگلیسی به فارسی	

فهرست تصاویر

۱.۱	دو مدل برای ناهمگونی تومور	۳
۱.۲	مارپیچ دوگانه دی ان ای ^{۱۴}	۸
۲.۱	همانندسازی دی ان ای	۹
۲.۲	جهش تک نوکلئوتیدی	۱۰
۴.۲	تغییرات ساختاری	۱۰
۵.۲	درخت فیلوژنیک تومور	۱۱
۶.۲	تشخیص تغییر بدنی تک نوکلئوتیدی از طریق خوانش هم ترازی	۱۲
۷.۲	درخت کلون تومور	۱۸
۸.۲	نمایی از تطابق ژنتیکی	۲۴
۹.۲	نمونه‌ای از کانولوشن ۱ بعدی بر روی داده ۱ بعدی	۳۰
۱۰.۲	یک نمونه باز شده شبکه عصبی بازگشتی	۳۲
۱۱.۲	ساختار شبکه عصبی بازگشتی	۳۴
۱۲.۲	تعامل عامل-محیط در یک فرآیند تصمیم مارکوف.	۳۶
۱۳.۲	مقایسه‌ای از Q-learning با Deep Q-learning	۴۰
۱۴.۲	نمایی از ساختار یادگیری تقویتی عمیق	۴۱
۱۵.۳	نمایی از یک درخت فیلوژنیک تومور	۴۷
۲.۳	یک گراف جهت دار فیلوژنی	۴۸

¹⁴DNA

۳.۳ میزان خطای عملکرد الگوریتم بیت‌فیلوژنی نسبت به دو الگوریتم خوشبندی k هسته‌ای ^{۱۵} و دسته‌بندی سلسله مراتبی ^{۱۶} در سطوح مختلف درخت در حالت‌های تک‌کلونی و چندکلونی	۵۲ [۷۵]
۴.۳ مراحل عملکرد الگوریتم بیت‌فیلوژنی	۵۲
۵.۳ یک استنتاج تکاملی از داده‌های توالی یابی تک‌سلولی ^{۱۷} [۴۵]	۵۵
۶.۳ نمای شماتیکی از الگوریتم Onconem	۵۸
۷.۳ تشکیل درخت فیلوژنی با فرض دولو ^{۱۸}	۶۲
۸.۳ مدل فیلوژنی با در نظر گرفتن خطای حذف جهش	۶۳
۹.۳ پروفایل تعداد کپی برای نمونه‌های مختلف و تغییرات آنها در وقوع جهش‌های مختلف	۶۴
۱۰.۳ مجموعه‌های پشتیبان برای قابلیت حذف جهش‌ها با توجه به شکل ۹.۳	۶۴
۱۱.۳ نمونه‌ای از درخت تشکیل شده با توجه به پروفایل‌های شماره کپی ^{۱۹}	۶۴
۱۲.۳ فازی‌سازی ماتریس جهش‌ها با توجه به تفاوت مشاهدات جهش‌ها در خوانش‌های موجود	۶۵
۱۳.۳ نمایی از مقایسه بین T' و تناظر آن با T	۶۶
۱۴.۳ ساخت درخت اسکارلت از روی درخت تعداد کپی به همراه نتیجه نهایی آن	۶۶
۱۵.۳ ساختار شبکه ارائه شده در مقاله [۹].	۷۲
۱۶.۳ میزان دقیق و خطای عملکرد شبکه در حذف نویز داده‌های ورودی	۷۳
۱۷.۳ مقایسه بین عملکرد الگوریتم پیشنهادی مقاله DeepPhylo و الگوریتم PhISCS با استفاده از معیار شباهت MLTSM84	۷۴
۱.۴ نحوه انجام کار روش هرس و اتصال دوباره ^{۲۰} [۲۰].	۸۴
۲.۴ نمودار تغییر احتمال پذیرش پاسخ جدید نامطلوب‌تر با توجه به مقدار پارامتر β .	۹۱
۳.۴ ساختار معماری شبکه پیشنهادی	۹۳
۱.۵ درخت فیلوژنی تصادفی تولید شده برای $n = ۲۰$ و ی های مختلف	۱۰۱

¹⁵K-Centroids¹⁶Hierarchical clustering¹⁷Single cell sequencing¹⁸Dollo¹⁹Copy number profile²⁰Prune and reattach

۲.۵	درخت جهش تصادفی با پارامترهای $N = ۲۰, M = ۲۰, \zeta = ۱, \gamma = ۰, \alpha = ۱۵$	۱۰۳
۳.۵	ماتریس‌های ژن-سلول (E) بدست آمده از درخت‌های تصادفی ساخته شده	۱۰۶
۴.۵	ماتریس‌های ژن-سلول همراه با نویز و داده‌های از دست رفته شکل ۳.۵.ب که برای ورودی مسئله آماده شده است.	۱۰۷
۵.۵	نحوه آموزش شبکه با استفاده از ساختار TD3 [۳۰].	۱۰۸
۶.۵	نتیجه آموزش شبکه برای ماتریس‌های ورودی با ابعاد ۱۲×۱۵	۱۱۰
۷.۵	نمونه‌ای تصادفی از ماتریس ورودی D	۱۱۱
۸.۵	درخت تصادفی ایجاد شده به عنوان درخت اولیه شکل ۷.۵	۱۱۲
۹.۵	نتیجه استنتاج درخت فیلوژنی با روش پایه مشابه به مقاله scite برای ماتریس شکل ۷.۵	۱۱۴
۱۰.۵	نتیجه استنتاج درخت فیلوژنی با روش پیشنهادی ارائه شده برای ماتریس شکل ۷.۵	۱۱۵
۱۱.۵	نتیجه اجرای روش پیشنهادی ارائه شده برای ماتریس شکل ۷.۵	۱۱۶
۱۲.۵	مقایسه روش پیشنهادی با روش پایه scite با پارامترهای $M = ۰, \alpha = ۰, \beta = ۰, \gamma = ۰, \delta = ۰, \epsilon = ۰, \zeta = ۰$	۱۱۶
۱۳.۵	مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر N	۱۱۷
۱۴.۵	مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر M	۱۱۷
۱۵.۵	مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر α	۱۱۸
۱۶.۵	مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر β	۱۱۸
۱۷.۵	مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر MR در دقت میانگین فواصل بین جهش‌ها در درخت فیلوژنی	۱۱۹
۱۸.۵	مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر MR در مقدار میانگین خط	۱۱۹
۱۹.۵	مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر N با معیار Pairwise Ancestral Distance	۱۲۰
۲۰.۵	مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر M با معیار Pairwise Ancestral Distance	۱۲۰
۲۱.۵	درخت بدست داده‌های حقیقی مورد استفاده مقاله [۲۰] توسط روش پیشنهادی	۱۲۲
۲۲.۵	درخت بدست آمده در مقاله SCITE	۱۲۳
۱۴۰	آ. الگوریتم Twin Delayed DDGP [۳۰]. برگرفته از OpenAI	
۱۴۲	ب. ۱. معماری یک شبکه عصبی کانولوشنی	

ب.۲ عملیات کانولوشن ^{۲۱} در یک شبکه عصبی کانولوشنی ^{۲۲} با کرنل ^{۲۳} 5×5	۱۴۴
ب.۳ (a) تابع فعالیت ReLU ^{۲۴} و (b) تابع فعالیت سیگموید ^{۲۵}	۱۴۵
ب.۴ تابع max-pooling بر روی آرایه دو بعدی کوچک ^۲ و $m = 2$ و $s = 2$	۱۴۶
ب.۵ لایه حذف تصادفی ^{۲۶} با $\sigma = 0.5$	۱۴۷
پ.۱ ساختار LSTM	۱۵۲
پ.۲ مژول‌های تکرار شونده در شبکه‌های عصبی بارگشته استاندارد فقط دارای یک لایه هستند.	۱۵۳
پ.۳ مژول‌های تکرار شونده در LSTM‌ها دارای ۴ لایه هستند که با هم در تعامل می‌باشند.	۱۵۴
پ.۴ اشکال از راست به چپ به ترتیب برابر هستند با: کپی کردن، وصل کردن، بردار انتقال، عملیات نقطه به نقطه، یک لایهی شبکه عصبی.	۱۵۴
پ.۵ سلول حالت در مژول LSTM	۱۵۴
پ.۶ نمایی از نحوه تاثیر و ورود اطلاعات به سلول حالت	۱۵۵
پ.۷ قدم اول در پاک کردن اطلاعات از سلول حالت در وضعیت ورودی	۱۵۶
پ.۸ قدم دوم در اضافه کردن اطلاعات جدید به سلول حالت	۱۵۶
پ.۹ بهروز رسانی اطلاعات در سلول حالت	۱۵۷
پ.۱۰ قدم نهایی برای تولید خروجی مژول LSTM	۱۵۷

²¹Convolution²²Convolutional neural network²³Kernel²⁴Activation function²⁵Sigmoid²⁶Dropout

فهرست جداول

۱.۳	مثالی از چند نمونه با بررسی وجود یا عدم وجود دو جهش X و Y	۴۶
۲.۳	تأثیر مرحله پیش‌پردازش داده‌ها در دقت خروجی نهایی مدل حذف نویز	۷۴
۳.۳	مقایسه روش‌های گذشته بازسازی دخت فیلوزنی با استفاده از داده‌های توالی‌یابی سلول منفرد	۷۶
۱.۴	اندیس‌های به کار رفته در روابط روش‌پیشنهادی	۷۸
۱.۵	اندیس‌های به کار رفته در تولید پایگاه داده مجازی	۹۸

فهرست الگوریتم‌ها

۱.۲ یادگیری تقویتی عمیق به همراه بازآزمایش ۴۲

فصل ۱

مقدمه

تومور^۱ از رشد غیر طبیعی سلول با احتمال حمله یا گسترش به سایر قسمت‌های بدن تشکیل می‌شود. تومورهای بدخیم^۲ معمولاً سرطان^۳ نامیده می‌شوند. سرطان علل مختلفی از جمله تغییرات ژنتیکی، آلدگی محیط زیست یا انتخاب‌های نادرست در سبک زندگی دارد. یک تومور ممکن است از زیرجمعیت‌های سلولی با تغییرات ژنومی مشخص تشکیل شده باشد، این پدیده ناهمگنی تومور^۴ نامیده می‌شود. ناهمگنی تومور احتمالاً برای درمان سرطان و کشف نشانگر زیستی، به ویژه در روش‌های درمانی هدفمند، تأثیراتی خواهد داشت [۲۸]. درمان‌های فعلی، سرطان را به عنوان یک بیماری همگن درمان می‌کنند [۶۷].

داروهای هدفمند در برابر زیرجمعیت‌های تک یا چند سلولی با انکوژن^۵ جهش‌یافته که آن‌ها را هدف قرار می‌دهند، تولید شده‌اند، در حالی که آن دسته از زیرجمعیت‌های سلولی که هیچ گونه تاثیری از داروهای به واسطه جهش خود، نمی‌گیرند بدون درمان باقی مانده و ممکن است منجر به عود مجدد تومور یا عدم درمان تومور می‌شوند. این زیرجمعیت‌های سلولی بدون درمان ممکن است منجر به پیشرفت تومور پس از درمان دارویی شوند [۲۸]. به عنوان مثال، رشد مجدد سلول‌های تومورزا در سرطان روده بزرگ^۶ سرطان پستان و گلیوبالستوم^۷ پس از تابش یا درمان سیکلوفسفامید مشاهده شده است [۶۷]. بنابراین، مطالعه روند رشد تومور و ناهمگنی آن

¹Tumor

²Malignant tumor

³Cancer

⁴Tumor heterogeneity

⁵Oncogene

⁶Colorectal carcinoma

⁷Glioblastomas

تأثیرات زیادی بر تشخیص و درمان سرطان دارد.

تومورها می‌توانند خوش‌خیم، بدخیم و دارای رفتاری نامشخص یا ناشناخته باشند [۲]. تومورهای خوش‌خیم شامل فیبروییدهای رحمی^۸ و خال‌های ملانوسیتیک^۹ است. آن‌ها محدود و محلی^{۱۰} هستند و به سرطان تبدیل نمی‌شوند [۴]. تومورهای بالقوه بدخیم^{۱۱} شامل سرطان در محل^{۱۲} هستند. آن‌ها به سایر بافت‌ها حمله نکرده و از بین نمی‌روند اما ممکن است به سرطان تبدیل شوند [۳]. تومورهای بدخیم را معمولاً سرطان می‌نامند. آن‌ها به بافت اطراف حمله کرده و از بین می‌روند، ممکن است متاستاز^{۱۳} ایجاد کنند و اگر درمان نشوند یا به درمان پاسخ ندهند، کشنده خواهد بود [۳].

ناهمگنی تومور توضیح می‌دهد که تومور بیش از یک نوع سلول شامل می‌شود. انواع مختلف سلول‌های داخل تومور دارای ویژگی‌های مورفو‌لوژیکی و فیزیولوژیکی متمایزی مانند گیرنده‌های سطح سلول، تکثیر^{۱۴} و رگ‌زایی^{۱۵} هستند. ناهمگنی تومور می‌تواند بین تومورها (ناهمگنی بین توموری) و یا درون تومورها (ناهمگنی درون توموری) رخ دهد. به طور گسترده‌ای پذیرفته شده است که توسعه تومور یک روند تکاملی است [۱۲]، و پیش‌روند^{۱۶} معمولاً از یک سلول منشأ می‌گیرند و گروهی از سلول‌ها را تشکیل می‌شوند که در نهایت یک توده را شکل می‌دهند.

دو مدل برای ناهمگنی تومور وجود دارد (شکل ۱.۱). یک مدل تشکیل سرطان از طریق سلول‌های بنیادی بوده که قابلیت ارث‌بری ندارند و مدل دیگر تشکیل سرطان از طریق تکامل کلونی^{۱۷} بوده که قابلیت ارث‌بری دارد. [۱۲]. مفهوم سلول‌های بنیادی سرطانی بیان می‌کند که رشد و پیشرفت بسیاری از تومورها توسط کسری کوچکی از سلول‌ها کنترل می‌شود و اکثر سلول‌های موجود در تومور محصولات تمایز غیر طبیعی سلول‌های بنیادی سرطانی هستند [۱۲]. بنابراین، برای توصیف و از بین بردن سلول‌های بدخیم در تومورها، لازم است که بر بخش کوچکی از سلول‌های تومورزا تمرکز کنیم [۴]. مفهوم تکامل کلونی بیان می‌کند که تومور از یک سلول طبیعی ژنتیکی بوجود می‌آید که به تعداد زیادی سلول تبدیل می‌شود. در این تکامل، جهش‌های تصادفی به طور

⁸Uterine fibroid

⁹Melanocytic nevi

¹⁰Local

¹¹Potentially malignant tumor

¹²Carcinoma In Situ

¹³Metastases

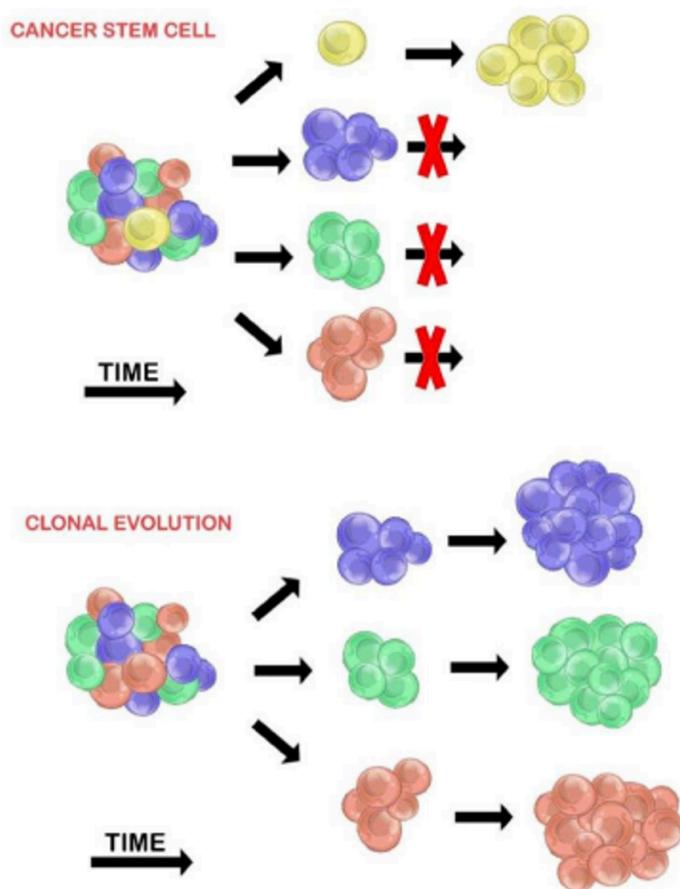
¹⁴Proliferative

¹⁵Angiogenic

¹⁶Spontaneous

¹⁷Clonal

مداوم تولید می‌شوند و در نهایت تومور حاصل میلیاردها سلول بدخیم است که حاصل از تجمع تعداد زیادی جهش است [۳۸]. تکامل تومور به عنوان توالی پی‌درپی گسترش کلونی توصیف می‌شود، که در آن در هر حالت جدید یک رویداد جهش اضافی ایجاد می‌شود [۱۲].



شکل ۱.۱: دو مدل برای ناهمگونی تومور

یکی از توالی‌های پی‌درپی گسترش کلونی، یک مدل خطی از جانشینی کلونی است، جایی که جهش‌های متوالی پی‌درپی باعث ایجاد توالی خطی از مجموعه‌های گسترش کلون می‌شوند و منجر به رشد کلون می‌شوند [۱۲]. مورد دیگر یک مدل چند کلونی از پیشرفت تومور است، که در آن یک سلول منفرد از طریق مکانیزم تقسیم به چندین زیرکلون گسترش می‌یابد [۴۸]. این مدل بیش از مدل خطی با ناهمگونی تومور مرتبط است. جهش‌های اکتسابی منجر به افزایش بی ثباتی ژنومی با هر نسل متوالی می‌شود [۱۹].

تومورهای ناهمگن^{۱۸} که متشکل از چندین کلون هستند، می‌توانند حساسیت‌های مختلفی را نسبت به داروهای سمیت سلولی^{۱۹} در خود نشان دهند. علاوه بر این، میزان ناهمگنی تومور می‌تواند خود به عنوان نشانگر زیستی^{۲۰} مورد استفاده قرار گیرد زیرا هر چقدر میزان ناهمگنی تومور بیشتر باشد، احتمال حضور کلون‌های مقاوم در برابر درمان بیشتر است [۷۰]. دلایل حساسیت‌های مختلف می‌توانند تعاملات بین کلون‌ها باشد که ممکن است اثر درمانی را مهار یا تغییر دهد [۱۲]. تومورهایی با ناهمگنی زیاد، با احتمال بیشتری از کلون‌های گوناگون تشکیل شده است که به درمان مقاوم هستند و ممکن است منجر به عدم موفقیت در درمان شوند. روش‌های نوین درمان تومورها با هدف شخصی‌سازی برنامه‌های درمانی از طریق هدف قرار دادن جمعیت‌های سلولی توموری موجود در یک بیمار، توسعه می‌یابند [۲۷]. ناهمگنی‌های توموری بکی از عوامل اصلی مقاومت در برابر دارو است و بنابراین، یک عامل بالقوه در شکست درمان محسوب می‌شود. [۲۷]. تومورها می‌توانند از راههای مختلف به طور همزمان به مقاومت دارویی دست یابند، بنابراین هدف قرار دادن فقط یک مکانیسم مقاومت برای غلبه بر نارسایی درمانی، می‌تواند مزیت درمان‌های هدفمند را محدود کند [۱۴]. بنابراین، ناهمگنی تومور می‌تواند برای درک توسعه تومور، پیچیدگی ایجاد کند و توسعه روش‌های موفقیت آمیز را با چالش رو برو کند [۲۷]. مطالعه ناهمگنی تومور می‌تواند منجر به پیشرفت و توسعه روش‌های درمانی شخصی‌سازی شده شوند و درک ما را از روابط عملکردی بین کلون‌ها در طول درمان افزایش دهنده [۱۴]. برای مطالعه ناهمگنی تومور، بسیاری از ابزارهای محاسباتی موثر برای تجزیه و تحلیل اطلاعات کلونی تومور و تاریخچه تکامل آن تولید شده است. این ابزارها با استفاده از داده‌های تغییرپذیری ژنتیکی، تولید شده توسط فناوری‌های توالی یابی نسبتاً دقیق، قادر هستند تا ترکیب‌های کلونی تومور و رابطه اجداد بین کلون‌ها نتیجه دهند. این اطلاعات برای درک پیشرفت تومور و کمک به پیشرفت‌های درمانی کارآمد مهم است.

در ادامه مفاهیم حوزه تحقیق مثل مدل‌های ناهمگنی توموری، روش‌های مختلف توالی یابی، روش‌های مختلف ساخت درخت فیلوژنی تومور، مباحث مرتبط به یادگیری عمیق و یادگیری تقویتی به اختصار توضیح داده شد. در فصل سوم تحقیق پیشرو، به بررسی الگوریتم‌هایی که با استفاده از داده‌های توالی یابی تکسولی، درخت فیلوژنی تومور را استنباط کرده‌اند پرداخته شد. هر یک از این روش‌ها برای ساخت درخت فیلوژنی به همراه دادگان مورد استفاده، مورد ارزیابی قرار گرفت و در انتهای فصل سوم مقایسه‌های بین روش‌های مختلف صورت گرفت. در فصل چهارم روش پیشنهادی استنباط درخت فیلوژنی بر مبنای یادگیری تقویتی و داده‌های

¹⁸Heterogenetic

¹⁹Cytotoxic

²⁰Biomarker

توالی یابی تکسولی به تفصیل بیان شده و در فصل پایانی نتایج بدست آمده و مقایسه آن با نتایج پیشین، گزارش شده است. در پایان موضوعات پیشنهادی که در کارهای آتی در راستای ادامه این پژوهش می‌تواند مورد بررسی قرار گیرند، توضیح داده شد.

فصل ۲

مبانی تحقیق

در این فصل ابتدا مفاهیم مورد نیاز جهت تعریف مسئله مانند مدل‌های ناهمگنی تومور، روش‌های یافتن درخت تکاملی تومور، روش‌های توالی‌یابی داده مورد بررسی قرار می‌گیرند. در ادامه مدل‌های مورد استفاده برای استتباط درخت تکاملی تومور معرفی می‌شوند. در پایان مفاهیم مرتبط با یادگیری ماشینی، یادگیری عمیق و یادگیری تقویتی به منظور استتباط درخت تکاملی تومور با رویکرد مبتنی بر داده^۱ توضیح داده می‌شوند.

۱.۲ نوع ژنتیکی

دی‌ان‌ای یک مولکول بیولوژیکی است که توسط نوکلئوتیدها^۲ پلیمری شده است. در دی‌ان‌ای چهار نوع نوکلئوتید وجود دارد: آدنین^۳ (A)، تیمین^۴ (T)، سیتوزین^۵ (C) و گوانین^۶ (G). دی‌ان‌ای اساس توالی اسیدهای آمینه است که پروتئین را تشکیل می‌دهد. یک مولکول دی‌ان‌ای از دورشته تشکیل شده است. که در موازات^۷ هم و درجهت‌های مخالف قرار دارند و ساختاری از مارپیچ دوتایی ایجاد می‌کنند. هر نوع نوکلئوتید روی یک رشته با نوع دیگری از نوکلئوتید در رشته دیگر مرتبط است: A با T؛ C با G (شکل ۱.۲) [۶]. این به عنوان قانون پایه

¹Data driven

²Nucleotid

³Adenine

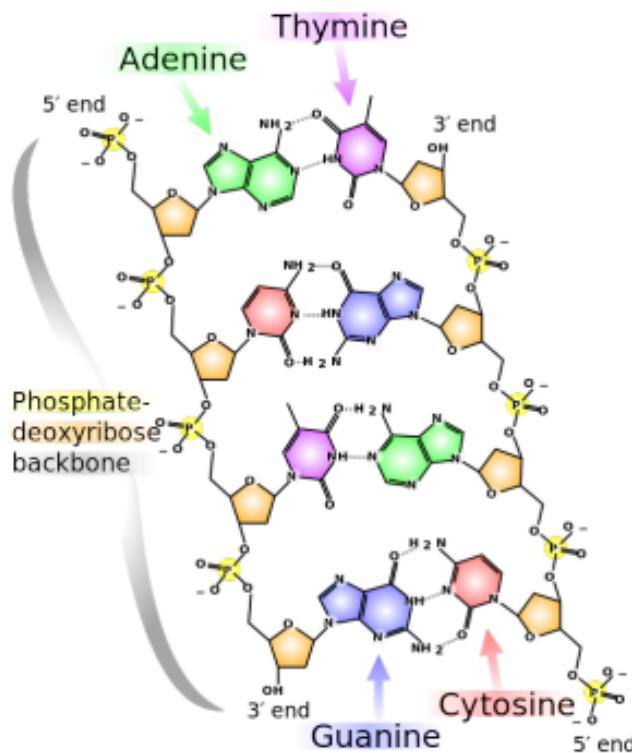
⁴Thymine

⁵Cytosine

⁶Guanine

⁷Antiparallel

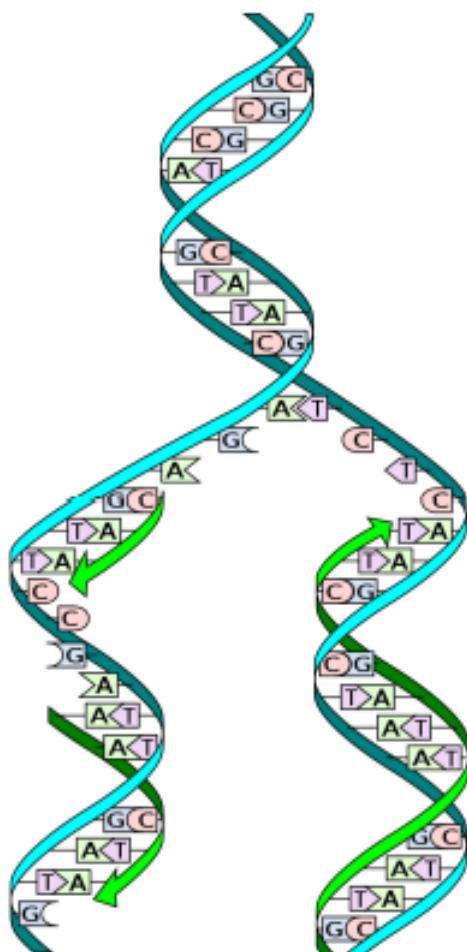
جفت شدن نوکلئوتیدها در هر رشته از دی ان ای شناخته می شود.



شکل ۱.۲: مارپیچ دوگانه دی ان ای

همانند سازی دی ان ای فرآیند تولید دو مولکول دی ان ای یکسان از مولکول دی ان ای اصلی است. وقتی تکثیر شروع می شود، دو رشته یک مولکول دی ان ای از یکدیگر جدا می شوند و هر رشته به عنوان الگویی برای ساخت نمونه مشابه خود عمل می کند. نوکلئوتیدها در هر موقعیت از یک رشته با نوع دیگری از نوکلئوتید مبتنی بر قانون پایه جفت شدن، به منظور سنتز همتای این رشته، متصل می شود. پس از همانند سازی، مولکول دی ان ای اصلی به دو مولکول یکسان تبدیل می شود (شکل ۲.۲) [۶].

ژن ناحیه ای از دی ان ای است و به عنوان مولکول واحد وراثت شناخته می شود. ژن های متعددی در ساختار دی ان ای با عملکردهای متفاوت وجود دارد. جهش به تغییر دائمی توالی هسته ای ژنوم اتصال می شود. جهش ها می توانند در حین فرآیند تکثیر دی ان ای و با جفت گیری اشتباہ در قسمت های مختلف دی ان ای ایجاد می شود.



شکل ۲.۲: همانندسازی دی‌ان‌ای

انواع مختلفی از جهش‌ها مانند جهش تک نوکلئوتیدی^۸ (جهش نقطه‌ای^۹) (شکل ۴.۲) و تغییرات ساختاری^{۱۰} شامل درج^{۱۱}، حذف^{۱۲} و برگشت^{۱۳} (شکل ۴.۲) وجود دارد. جهش‌های سلولی می‌توانند به بنا بر دلایلی چون مواد شیمیایی، سمیت یا ویروس ایجاد شوند. جهش در یک زن می‌تواند محصولات آن را تغییر دهد (مانند ایجاد پروتئین متفاوت) یا از عملکرد صحیح زن جلوگیری کند [۶].

⁸Single nucleotide mutation⁹Point mutation¹⁰Single variant¹¹Insertion¹²Deletion¹³reversion

original sequence:

ACTTGGTCA**G**AATTCCCAGGTGTCA

point mutation:

ACTTGGTC**A**TATTCCCAGGTGTCA

شکل ۳.۲: جهش تکنوكلئوتیدی

insertion:

ACTTGGTCAGAATTCCCAGGTGTCA



ACTTGGTCAG**ATAGGC**AATTCCCAGGTGTCA

deletion:

ACTTGGTC**~~GAATT~~**CCCAGGTGTCA

ACTTGGTCACCCAGGTGTCA

reversion:

ACTTGGTC**AGAATT**CCCAGGTGTCA



ACTTGGTC**~~TTAAGA~~**CCCAGGTGTCA

شکل ۴.۲: تغییرات ساختاری

۲.۲ تکامل تومور

جهشی که در هر سلول از بدن اتفاق می‌افتد، به استثنای سلول‌های جنسی (اسپرم و تخمک)، جهش جسمی^{۱۴} نامیده می‌شود [۱]. تجمع جهش بدنی در طول زندگی یک فرد می‌تواند منجر به رشد کنترل نشده مجموعه‌ای از سلول (تومور) شود [۵۴] و می‌تواند باعث شکل‌گیری سرطان یا بیماری‌های دیگر شود [۱]. بدلیل تجمع سلول‌های گوناگون، بیش از یک نوع سلول در تومور وجود خواهد داشت. به گروههای سلول با مجموعه‌ای از جهش مشخص، کلون یا جمعیت سلولی تومور گفته می‌شود. کلون‌های موجود در تومور از نظر فیلوزنوتیک با هم

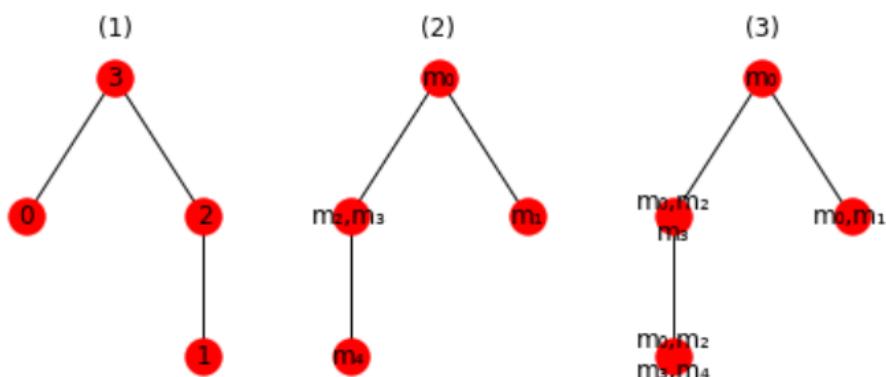
¹⁴somatic

مربط هستند و رابطه آنها را می‌توان با یک درخت فیلوژنتیک نشان داد [۱۲]. درخت فیلوژنتیک رابطه تکاملی بین کلون و ترتیب وقوع هر جهش را نشان می‌دهد. به عنوان مثال، شکل ۵.۲:

- یک درخت فیلوژنتیک از یک تومور با چهار کلون با برچسب ۰ تا ۳ را نشان می‌دهد.

- جهش جدیدی را نشان می‌دهد که در هر کلون در طول تکامل این تومور رخ داده است.

همچنین هر کلون جهشی را در مسیر از کلون بالایی به سمت خود به ارث می‌برد. به عنوان مثال، کلون ۰ جهش‌های m_1 و m_2 دارد. کلون ۱ دارای جهش m_4 است. کلون ۲ دارای جهش m_2, m_3 است. کلون ۳ دارای جهش m_0 است.



شکل ۵.۲: درخت فیلوژنتیک تومور

۳.۲ تکنولوژی‌های توالی‌یابی و فراوانی تغییرات آلل

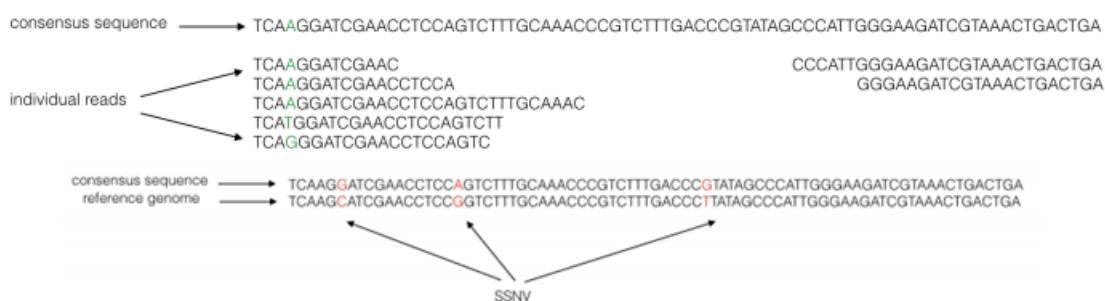
تعیین توالی دی‌ان‌ای روشنی برای تشخیص ترتیب دقیق نوکلئوتیدها در یک رشته دی‌ان‌ای است. روش توالی‌یابی نسل بعدی^{۱۵} از تعدادی فناوری مدرن توالی تشکیل شده است که امکان تعیین هزینه و زمان توالی‌یابی را به طور موثر فراهم می‌کند. با استفاده از نمونه بیولوژیکی به عنوان ورودی این تکنولوژی‌ها، توالی‌های کوتاه نوکلئوتیدی تولید می‌شود (که به آن خوانش^{۱۶} گفته می‌شود). سپس خوانش با استفاده از الگوریتم هم‌ترازی^{۱۷}

¹⁵Next generation sequencing

¹⁶Read

¹⁷Alignment

متنوعی مانند الگوریتم تبدیل Burrows-Wheeler با ژنوم مرجع تراز می‌شوند. پس از ترازبندی، می‌توان با جمع‌آوری خوانش‌های همپوشانی^{۱۸}، توالی اجماعی^{۱۹} ایجاد کرد (شکل ۶.۲). در موقعیتی از توالی اجماع به دلیل همپوشانی خوانش‌ها، ممکن است بیش از یک نوع خوانش از نوکلئوتید تراز شده وجود داشته باشد (تعداد کل قرائت مرتبط با یک نوع جهش، را پوشش خوانش^{۲۰} نامیده می‌شود). نوکلئوتید موجود در این موقعیت به عنوان رایج‌ترین نوکلئوتید تراز شده، مشخص می‌شود. به عنوان مثال، در شکل ۶.۲، سه آدنین، (A) یک گوانین (G) و یک تیمین (T) در موقعیت سوم توالی اجماع تراز می‌شوند، سپس نوکلئوتید در آن موقعیت به عنوان آدنین (A) تعیین می‌شود. پس از ایجاد توالی اجماع، نوکلئوتیدهای موجود در آن توالی، که متفاوت از ژنوم مرجع هستند، شناسایی شده و به عنوان تغییرات بدنه تک نوکلئوتیدی^{۲۱} شناخته می‌شود. با استفاده از نمونه‌های متعدد استخراج شده از یک نمونه تومور، ما می‌توانیم تغییرات بدنه تک نوکلئوتیدی را در هر نمونه با فناوری تعیین توالی یابی تشخیص دهیم. نسبت تعداد سلول‌های موجود در یک نمونه حاوی تغییرات بدنه تک نوکلئوتیدی به کل سلول‌ها، فراوانی تغییرات آلل یک تغییر بدنه تک نوکلئوتیدی در این نمونه نامیده می‌شود. مقادیر فراوانی تغییرات آلل برای هر تغییر بدنه تک نوکلئوتیدی در هر نمونه تومور قابل محاسبه است. ابزارهای زیادی برای بازسازی درخت فیلورژنتیک تومور از مقادیر فراوانی تغییرات آلل تومور به عنوان ورودی الگوریتم استفاده می‌کنند.



شکل ۶.۲: تشخیص تغییر بدنه تک نوکلئوتیدی از طریق خوانش هم‌ترازی

¹⁸Overlapping read

¹⁹Consensus

²⁰Read coverage

²¹Somatic single nucleotide variation

۴.۲ ناهمگنی ژنومی تومور

سرطان بیماری‌ای است که بدلیل ایجاد ناهنجاری‌های اساسی در فرآیندهای بنیادی سلول مانند تکثیر^{۲۲}، تمایز^{۲۳} و مرگ^{۲۴} سلول ایجاد می‌شود [۴۰]. این ناهنجاری منجر به رشد کنترل نشده تومور و به کارگیری بافت غیرسرطانی برای حمایت از این رشد می‌شود. علت اصلی این تغییرات جهش است. جهش یک اصطلاح گسترده است که چندین دسته از تغییرات ژنتیکی را پوشش می‌دهد. هنگام حاملگی، یک جنین دارای یک ژنوم خاص و منحصر به فرد است. این ژنوم که به ژنوم جوانه‌زنی^{۲۵} معروف است، می‌تواند با ژنوم انسانی مرجع مقایسه شود. ژنوم انسانی مرجع یک نمونه از ژنوم انسان است و از دی‌ان‌ای چند نفر تشکیل شده است. تفاوت بین ژنوم جوانه‌زنی و ژنوم مرجع به عنوان جهش ژنوم جوانه‌زنی شناخته می‌شود. جهش‌های جوانه‌زنی می‌توانند مسئول افزایش خطر ابتلا به سرطان باشند [۶۵]، اما بندررت خود مسئول مستقیم توسعه تومور هستند.

معمولًاً تومورها در اثر جهش‌های اکتساب شده پس از لقاح، که معروف به جهش‌های بدنی هستند، ایجاد می‌شوند. جهش‌های بدنی نتیجه اشتباهات در تکثیر دی‌ان‌ای [۱۱]، قرار گرفتن در معرض جهش‌های با منشأ داخلی یا خارجی یا واردشدن توالی‌های دی‌ان‌ای با منشأ بیرونی بدلیل قرار گرفتن در معرض ویروس است [۶۶]. غالباً در سرطان، جهش‌های بدنی باعث ایجاد اختلال در روند تکثیر دی‌ان‌ای یا ترمیم آن می‌شوند و حتی جهش‌های بدنی بیشتری ایجاد می‌کنند [۶۶]. نظریه کلونی بودن سرطان [۵۴] سرطان را به عنوان یک تک سلولی با منشأ غیرجنسي در نظر می‌گیرد که در اثر تولید مثل فراوان، یک توده متشكل از کلون‌های سلولی گوناگون را ایجاد می‌کند. در این مدل سلولهای توموری با یکدیگر در رقابت هستند و جهش‌های بدنی که مزیت رشد را ایجاد می‌کنند در جمعیت سلول‌های توموری از نسبت بیشتری برخوردار خواهند بود. جهش‌های بدنی که باعث رشد تومور شده و از سلولی به سلولی دیگر منتقل می‌شوند به عنوان جهش‌های راننده^{۲۶} شناخته می‌شوند. اولین سلولی که دارای جهش راننده بوده و آن را به جهش‌های بعدی منتقل می‌کند به عنوان سلول بنیانگذار شناخته می‌شود. همه فرزندان این سلول بنیانگذار، جهش راننده و هر جهش دیگری را که سلول بنیانگذار قبل از به دست آوردن جهش راننده بدست آورده است، دارند. این جهش‌های دیگر، که مزیتی برای رشد و گسترش تنوع توموری

²²Replication

²³Differentiation

²⁴Death

²⁵Germline genome

²⁶Driver mutation

ندارند، به عنوان جهش‌های مسافر^{۲۷} شناخته می‌شوند. شایان ذکر است که تعریف جهش رانده و مسافر به زمینه ژنتیکی و محیطی بستگی دارد. به عنوان مثال، شیمی درمانی داروهای سمیت سلولی (سیتوتوکسیک) می‌تواند باعث تغییر جهش از مسافر به جهش رانده شود و عامل اصلی مقاومت در برابر درمان باشد. همچنین جهش‌ها را می‌توان بر اساس نوع تغییری که در دی‌ان‌ای ایجاد می‌شود، به طبقات متمازی تقسیم کرد. حذف و تغییر تکنولوژیدها^{۲۸} جهش‌هایی هستند که یک پایه در ژنوم را به پایه دیگری تغییر می‌دهند. ایندل^{۲۹} درج یا حذف یک بخش دی‌ان‌ای است که می‌تواند کوتاه یا طولانی باشد. از ایندل کوتاه و تغییرات تک نوکلئوتیدی در مجموع به عنوان جهش‌های ساده بدنه^{۳۰} یاد می‌شود. در همه قسمت‌های یک ژنوم، از جمله کل کروموزوم‌ها، قابلیت حذف یا کپی شدن قسمتی از ژنوم وجود دارد. تغییرات شماره کپی به جهشی اتلاع می‌شود که منجر به حذف یا کپی شدن قسمتی از ژنوم می‌شود. تغییرات شماره کپی^{۳۱} نوعی تغییر ساختاری هستند که شامل وارونگی (وقتی قسمت بزرگی از ژنوم معکوس شده باشد) و انتقال متعادل (جایی که دو بخش ژنومی مکان‌های خود را با یکدیگر تعویض می‌کنند) می‌باشند^[۶۶]. این گونه‌های مختلف جهش مستقل از یکدیگر نیستند و می‌توانند در رابطه با یکدیگر اتفاق بیفتد (به عنوان مثال یک جهش می‌تواند منجر به تقویت یک وارونگی شود).

تکنیک توالی یابی نسل بعدی این امکان را فراهم کرده است تا با صرف هزینه بسیار کم و با استفاده از یک نمونه توموری، توالی یابی از دی‌ان‌ای صورت پذیرد و همین امر منجر به تحول گسترهای در زمینه مطالعه تکامل تومور شده زیر امکان نمونه‌برداری در تعداد بسیار بالا را از تومور فراهم می‌کند. نمونه‌گیری در حجم بالا این امکان را فراهم آورده است تا ناهمگنی تومور از نقطه منظر ژنتیکی مورد بررسی قرار گیرد و پاسخ به درمان بیماران سرطانی با جزئیات بیشتری مورد ارزیابی قرار گیرد.

نحویاً^{۳۲} همه نمونه‌های استخراج شده از تومور ترکیبی از سلول‌ها با ژنتیک‌های مختلف را شامل می‌شود. یک نمونه توموری به ندرت فقط شامل بافت سرطانی است زیرا شامل سلول‌های غیر سرطانی از استرومای اطراف^{۳۳} یا سلول‌های ایمنی نفوذی^{۳۴} است. مطالعات ژنومیک نشان داده است که حتی در میان سلولهای سرطانی، غالباً زیرجمعیت‌های متعدد سرطانی نیز وجود دارد. به عنوان مثال، در یک مطالعه مهم در سال ۲۰۱۲، گرلینگر و همکارانش^[۳۴] توالی یابی ژنوم و تغییرات شماره کپی را از طریق نمونه‌های مکانی مجزا استخراج شده از سرطان

²⁷Passenger mutation

²⁸Single nucleotide variants (SNV)

²⁹Indel

³⁰Single Somatic Mutation

³¹Copy number alteration

³²Surrounding stroma

³³Infiltrating immune cell

کلیه اولیه و نقاط متاستاز ثانویه بدست آورده‌اند. با بررسی این نمونه‌های متعدد، مشخص شد که یک ناهمگنی ژنتیکی قابل توجهی در تومور وجود دارد. تعداد بسیار زیادی از جهش‌های شناسایی شده در همه سلول‌های توموری مشاهده نشدند و این بدان معناست که این جهش‌ها بیش از آن‌که یک ناحیه کلونی باشند، به صورت یک ناحیه زیر کلونی بوده‌اند. با استفاده از روش‌های پردازش غیراتوماتیک، تغییرات تک نوکلئوتیدی‌ها و تغییرات شماره کپی بر اساس نمونه‌هایی که از آن استخراج شده‌اند، به خوش‌های مجزا دسته‌بندی شده و یک درخت فیلوژنی به آن‌ها نسبت داده شد. بازسازی درخت فیلوژنیک تومور این امکان را فراهم آورد تا سیر تکاملی تومور با استفاده از شاخه‌های مختلف درخت فیلوژنی شامل جهش‌هایی با عملکرد یکسان از سه ژن متفاوت مورد بررسی قرار گیرد.

در همان سال، یک مطالعه مهم دیگر، "تاریخچه زندگی ۲۱ سرطان پستان" [۵۲]، حضور ITH را نیز نشان داد. در این مطالعه آنها توالی یابی کامل ژنوم را در عمق متوسط ۱۸۸X بر روی تومور پستان a PD4120a انجام دادند. این عمق اجازه می‌دهد تا جمعیت‌های شیوع تا ۵٪ کم باشد. آنها مشاهده کردند که تغییرات تک نوکلئوتیدی‌ها در تعداد کمی از خوش‌های مجزا مشاهده می‌شوند که با توجه به کسر نوع آلل (VAF) آنها مشاهده می‌شود، نسبت خواندن‌ها در یک مکان متفاوت شامل آلل نوع. علاوه بر این، آنها توانستند نشان دهند که برخی از این خوش‌های مجزا را نمی‌توان با جهش‌های موجود در تمام جمعیت‌های سرطانی توضیح داد، که این نشان دهنده حضور تغییرات تک نوکلئوتیدی‌های تحت کلونال است. در همان زمان، آنها دریافتند که بسیاری از جهش‌ها در تمام سلول‌های سرطانی موجود در نمونه وجود دارد، که نشان می‌دهد جد مشترک اخیر نسبتاً دیر در زمان تکامل رشد کرده است. مشاهده اینکه جهش‌های زیر کلونال به جای توزیع یکنواخت یا مطابق قانون قدرت در خوش‌های متمایز پیدا شده است، شواهدی را نشان می‌دهد که این جهش‌های زیرکلونالی بیش از آنکه ناشی از تکامل خشی یا مصنوعات فنی باشد، در زیرمجموعه‌های متمایز ناشی از فشارهای انتخابی یافت می‌شود. نویسنده‌گان همچنین با تأیید اینکه جهش‌های زیر کلونال محدود به تغییرات تک نوکلئوتیدی نیستند، توانستند حضور تغییرات شماره کپی‌های کلونال و زیرکلونال را تأیید کنند. نویسنده‌گان یک الگوریتم خوش‌بندی غیر پارامتریک (یک مدل مخلوط فرآیند دیریشله (DPM)) را با استدلال قابل توجه دستی برای استباط فیلوژنی شاخه‌ای از چهار زیر جمعیت سرطانی در آن نمونه منفرد تومور ترکیب کردند. درک معماری ژنتیکی این زیر جمعیت‌ها می‌تواند به مطالعه زیست‌شناسی سرطان کمک کند و نشان داده شده است که در پیش‌بینی بقا در بسیاری از انواع سرطان مفید است [۵۳]. به عنوان مثال، زیر جمعیت‌های مختلف، که توسط مجموعه جهش‌های جسمی حمل شده تعریف می‌شوند، توانایی‌های مختلفی در مقاومت در برابر درمان و متاستاز دارند. برای انجام این کار، باید از یک یا تعداد کمی از

نمونه‌های تومور فله، ژنوتیپ‌های موجود در نمونه را شناسایی کرد. این مسئله، تحت عنوان بازسازی زیر کلونال، موضوع اصلی این پایان‌نامه است. مطالعات پیشگام که نشان داد ITH برای انجام این بازسازی به استدلال دستی قابل توجهی نیاز دارد. استدلال دستی کند، مستعد خطا است و به تخصص قابل توجهی نیاز دارد. مزایای بازسازی کاملاً خودکار بدیهی است. این بخش پیش زمینه مشکل بازسازی زیر کلونال، چگونگی پرداختن به آن برای انواع مختلف جهش، خصوصیات اصلی الگوریتم‌های بازسازی زیر کلونال و خلاصه‌ای از کارهای موجود در این زمینه را توصیف می‌کند.

۵.۲ بازسازی زیر کلونال

بازسازی زیر کلونال سعی دارد ژنوتیپ‌های موجود در تومور را از تعداد کمی از نمونه‌های توالی دی‌ان‌ای از آن تومور استنباط کند. تعداد ژنوتیپ‌های موجود در تومور از قبل مشخص نیست. این ژنوتیپ‌های زیر کلونال به طور معمول با جهش‌هایی که در مقایسه با ژنوم خط جوانه‌ای دارند، توصیف می‌شوند. ژنوم جوانه‌زنی علاوه بر نمونه‌(های) تومور، با تعیین توالی یک نمونه غیرسرطانی تعیین می‌شود. در حال حاضر در هنگام تعریف این جمعیت از دونوع جهش به طور معمول استفاده می‌شود: جهش‌های بدنی‌های متتشکل از تغییض‌ها و درج / حذف کوچک (ایندل) و تغییرات شماره کپی حاصل از تغییرات ساختاری بزرگتر. مشاهده انواع جهش‌های دیگر، مانند مجموعه گسترده‌ای از SV‌ها که شامل بازآرایی هستند، مشاهده آنها دشوارتر است و روش‌های شناسایی آنها در مراحل اولیه رشد است.

به طور متوسط، حتی در شرایط ایده‌آل، هر سلول در هر بخش یک جهش پیدا می‌کند [۱۱]، به همین ترتیب، بیشتر سلول‌های تومور ژنوتیپ منحصر به فردی خواهند داشت. بنابراین، به طور دقیق، اکثر سلول‌های تومور می‌توانند به طور بالقوه نمایانگر زیر جمعیت منحصر به فرد خود باشند. با این حال، به طور عملی، جهش‌هایی که مختص سلول‌های منفرد است یا فقط تعداد کمی از سلول‌ها آنها را به اشتراک می‌گذارند، در حین فراخوانی نوع شناسایی نمی‌شوند. علاوه، سلول‌هایی که بخش عمده‌ای از جهش‌های خود را به اشتراک می‌گذارند، خصوصاً جهش‌های راننده، صفات مشابهی دارند. به همین ترتیب، من قرارداد گسترده‌ای را اتخاذ کرده و یک زیر جمعیت را به عنوان تمام سلول‌هایی که دارای زیر مجموعه یکسان جهش‌های بدنی در هنگام فراخوانی نوع هستند، تعریف می‌کنم.

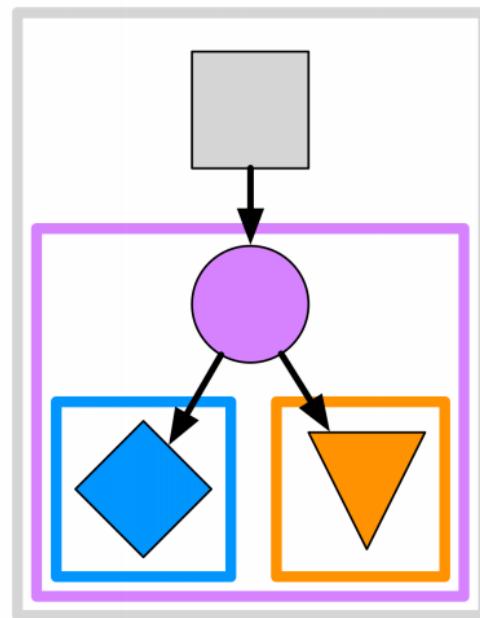
یک گام مهم در بازسازی زیرکلونال محاسبه شیوع سلولی تبارهای زیرکلونال وسپس، در نهایت، زیرجمعیت‌های سرطانی است. شیوع سلولی یک زیرجمعیت، نسبت سلول‌های نمونه توالی شده متعلق به آن است. غالباً، شیوع سلولی با تقسیم بر خلوص نمونه، یعنی نسبت سلول‌های سرطانی در نمونه، به بخش سلول‌های سرطانی، نسبت سلول‌های سرطانی، تبدیل می‌شود. هر سلول دقیقاً به یک زیرمجموعه تعلق دارد، بنابراین این شیوع باید در یک جمع باشد. به طور کلی، سلول‌های غیر سرطانی در یک زیرمجموعه واحد قرار می‌گیرند. با این حال، از آنجا که جهش‌ها اغلب در زیرجمعیت‌های متعدد وجود دارند، شیوع سلولی بسیاری از زیرجمعیت‌ها را نمی‌توان مستقیماً از جهش‌های آن استنباط کرد. برای پرداختن به این موضوع، ما یک نسب زیرکلونال برای یک جهش به عنوان مجموعه زیرجمعیت‌هایی که در آن وجود دارد، تعریف می‌کنیم. به طور رسمی، دودمان^{۳۴}‌های زیرکلونال از زیرجمعیت بنیانگذار تشکیل می‌شود (جایی که جهش برای اولین بار ظاهر می‌شود) و همه زیرجمعیت‌های بعدی آن (که وراثت جهش) علاوه بر جهش‌های خاص خود، این زیرمجموعه‌های فرزندی حاوی تمام جهش‌های موجود در نژاد تعریف کننده زیر جمعیت هستند (به جز در صورت حذف محل منبع جهش، برای جزئیات بیشتر به فصل ۳ مراجعه کنید). نسب مربوط به یک زیر درخت (یا کلاد) از درخت کلون تومور است. شیوع سلولی یک تبار مجموع شیوع سلولی زیر جمعیت‌هایی است که متعلق به آن تبار هستند. از آنجا که سلول‌ها می‌توانند در چندین نژاد زیرکلونال وجود داشته باشند، شیوع نسب در یک جمع نیست.

شکل ۷.۲ تصویری از یک درخت کلون نمونه را ارائه می‌دهد. گره‌های موجود در درخت، همانطور که در بالا تعریف شد، نشان دهنده زیر جمعیت است. فلش‌ها از جمعیت والدین به سمت فرزندانشان هدایت می‌شوند. دودمانهای زیرکلونال به صورت مستطیل نشان داده می‌شوند و با توجه به زیرمجموعه بنیادی آنها که در ریشه تیغه یافت می‌شوند، رنگی هستند.

۶.۲ تغییرات تعداد کپی

بیشتر ژنوم انسان دیپلوبید است، به این معنی که دو نسخه از توالی دی‌ان‌ای ما در سلول‌های ما وجود دارد، یکی از پدر و دیگری از مادر. تغییرات شماره کپی این تغییر را می‌دهند، یا با تغییر در تعداد نسخه‌ها (مثلاً از طریق تکثیر کل ژنوم)، نسبت کپی‌های مادر به پدر (مثلاً از دست دادن خنثی هتروزیگوزیته در تعداد کپی‌ها، جایی که برای همان منطقه یک ژنوم والدین تکثیر می‌شود و دیگری حذف شده است) یا هر دو (به عنوان مثال

^{۳۴}Ancestry



شکل ۷.۲: درخت کلون تومور

کپی کروموزوم مادر). بیشتر این تغییرات (به استثنای تکثیر کل ژنوم) دامنه محدودی از ژنوم را تحت تأثیر قرار می‌دهد، اما می‌تواند از تأثیر یک ژن تا یک کروموزوم کامل باشد. این بخش از ژنوم تغییر یافته به عنوان یک بخش شناخته می‌شود.

تغییرات شماره کپی می‌توانند تعداد کپی کل یک بخش و/یا تعداد نسبی دو کروموزوم والدین را تغییر دهند. هر یک از این تغییرات توسط توالی یابی ژنومی هسته قابل تشخیص است. تغییر در تعداد کپی کل یک بخش را می‌توان تشخیص داد زیرا نسبت خواندن آن نقشه به آن بخش بین خط جوانه زنی و نمونه تومور متفاوت خواهد بود. بخش از یک قطعه نسبت ورود خوانده شده است که به یک قطعه در یک نمونه غیر سرطانی ترسیم شده است به نسبت خوانده شده که به یک بخش در یک نمونه سرطانی ترسیم شده است. از نسبت نسبت‌ها برای محاسبه این واقعیت استفاده می‌شود که تعداد کل قرائت‌ها اغلب بین توالی یابی سرطانی و غیرسرطانی متفاوت است، در مناطق مختلف ژنوم عمق خواندن بیشتر یا پایین‌تر ناشی از محتوای GC یا نقشه برداری وجود دارد و تردستی یک تومور با بافت طبیعی متفاوت است. تکرر یک ژنوم، میانگین تعداد کپی از هر کروموزوم است که برای طول کروموزوم نرمال می‌شود.

با تغییر در کسر آلل می‌توان عدم تعادل در تعداد نسخه‌های مادری و پدری این بخش را تشخیص داد. در

مناطق دیپلوئید ژنوم‌ها، اگر یک بازه بین کپی‌های مادر و پدر متفاوت باشد، موقعیت هتروزیگوت^{۳۵} نامیده می‌شود. جهش‌های تک پایه، خط جوانه زنی همچنین به عنوان چند شکلی تک هسته‌ای نامیده می‌شوند. وقتی یک ژنوم توالی یابی شود، حدود نیمی از قرائت آن مکان هتروزیگوت حاوی هر یک از بازها خواهد بود، در نتیجه کسر آل ۵۰ است. این امر تا زمانی که نسبتی برابر با نسخه‌های مادرانه و پدری وجود داشته باشد، صادق خواهد بود. اگر این نسبت تغییر کند، کسر آل تمام چندریختی^{۳۶} تک هسته‌ای در بخش آسیب دیده تغییر می‌کند. چندریختی نک هسته‌ای هتروزیگوت به طور متوسط هر ۱۵۰۰ باز [۱۷] رخ می‌دهد و بنابراین برای بخش‌های طولانی بسیاری از چندریختی تک هسته ایی هتروزیگوت تحت تأثیر قرار می‌گیرند. توزیع کسر آل S تمام چندریختی تک هسته‌ای در بخش، حالت دوگانه‌ای پیدا می‌کند که هر حالت نشان دهنده نسبت نسخه‌های آن بخش از هر والد است.

۱۰.۲ روش‌های مطالعه

فراخوانی CNA چالش برانگیز است زیرا با مشاهده مستقل هر بخش، مسئله هنوز مشخص نشده است. حتی با فرض اینکه هر بخش فقط توسط یک CNA تحت تأثیر قرار گیرد، CNA موسوم به سه پارامتر (نسبت سلولهای حاوی CNA، تعداد کپی‌های مادر و تعداد کپی‌های پدری) وجود دارد و فقط دو مشاهده برای توضیح وجود دارد. همه روش‌ها با فرض اینکه تعداد کمی از نژادهای زیرکلونال مسئول بیشتر یا تمام تغییرات شماره کپی هستند، این ابهام را برطرف می‌کنند. روشی که توسط الگوریتم بتبرگ [۵۳] به کار رفته است، به بیشتر تغییرات شماره کپی وابسته به یک نژاد زیر کلونال منفرد و شایع به نام تبار^{۳۷} کلونال متکی است. تحت این روش، شیوع این تبار، همراه با تعداد کپی اصلی و جزئی در تمام تغییرات تعداد کپی کلونال، می‌تواند با یک فرآیند دو مرحله‌ای تخمین زده شود. در گام اول، این روش با فرض شیوع نژاد کلون^c^f آغاز می‌شود. شیوع تبار کلونال در بیشتر موارد با خلوص نمونه تومور برابر است. با توجه به شیوع کلونال، هر بخش پس از آن فقط دو متغیر برای توضیح دارد (تعداد کپی بزرگ و جزئی). از آنجا که هر بخش دارای دو مشاهدات است، اکنون مسئله هنوز به درستی تعیین نشده است و بهترین کپی اصلی و جزئی متناسب است. سپس، ترکیب کلی مقدار^c فرض شده با ترکیب مناسب در تمام بخش‌ها تعیین می‌شود. الگوریتم با بهینه‌سازی این تناسب بهترین مقدار^c Φ را انتخاب می‌کند. سپس برای هر بخش، شماره کپی اصلی و جزئی با بهینه‌سازی متناسب بودن قطعه با بهترین مقدار^c Φ انتخاب می‌شود.

³⁵Heterozygous

³⁶Polymorphism

³⁷Lineage

این روش فرض می‌کند که تمام تغییرات شماره کپی به نژاد کلونال تعلق دارد، که همیشه درست نیست. در مرحله بعدی، بخش‌هایی که حاوی تغییرات تعداد کپی تحت کلونال هستند با جستجوی بخش‌هایی با اطلاعات مناسب ضعیف با استفاده از Φ ³⁸ استنباط شده مشخص می‌شوند. در این بخش‌ها، روش به طور همزمان و مستقل از هر بخش دیگر، عدد Φ و عدد کپی بزرگ و جزئی را استنباط می‌کند.

از آنجا که سه متغیر وجود دارد و تنها دو مشاهده وجود دارد، راه حل‌های بسیاری با تناسب داده برابر وجود دارد که از نظر زیست شناختی برای این تغییرات تعداد کپی زیر کلونال قابل قبول است. این ابهام با انتخاب راه حلی که نزدیکترین شماره به شماره نسخه طبیعی است برطرف می‌شود، اما تعدادی از موارد متداول وجود دارد که این ابتکار عمل ناموفق است. سپس این روش‌ها انتساب تغییرات تعداد کپی زیرکلونال به دودمان و تمام استنباط‌های فیلوزنیک را برای روش‌های پایین دست رها می‌کنند.

یکی روش دیگر برای تشخیص این تعداد کپی‌ها و تغییرات آن‌ها aCGH³⁸ می‌باشد [۱۵]. در این روش نمونه‌های دی‌ان‌ای را به همراه نمونه‌ای از یک موجود سالم و طبیعی بارنگ‌های فلئورستن مختلف برچسب‌گذاری می‌کنند. سپس هرکدام از این‌ها با یک دی‌ان‌ای به نام Cot1 (نمونه‌ای که قسمت‌های تکراری ژنوم در آن مسدود شده است) که برچسب‌گذاری نشده است ترکیب می‌شوند. هرچه که قسمت‌های تکراری بیشتری بر روی نمونه‌های اولیه وجود داشته باشد به این نمونه بدون برچسب اتصال پیدا می‌کنند و در نتیجه آن شدت نورهای متفاوتی از رنگ‌های فلئورستن ضمیمه شده به آن‌ها ساطع می‌شود. این اختلاف شدت رنگ‌ها در واقع تابعی از میزان تغییرات کپی قسمت‌های تکراری ژنوم بین نمونه مورد مطالعه و نمونه مرجع خواهد بود. بنابرین با تغییراتی در آن‌ها و قراردادن‌شان بر روی آرایه‌ای از کلون‌های ژنومی از آن‌ها با ابزارهای دقیق تصویربرداری می‌کنند و سپس با نرم‌افزارهایی به آنالیز این تصاویر می‌پردازند تا با مقایسه شدت رنگ‌ها بتوانند نسبت تعداد کپی‌های نمونه مورد مطالعه و تغییرات بوجود آمده در آن‌ها را با نمونه مرجع در هر قسمت از برش‌های ژنوم بدست آوردن.³⁸

رویکرد عمده دیگر این است که فرض کنیم همه تغییرات شماره کپی از تعداد کمی تبارزیر کلونال به وجود می‌آیند. الگوریتم‌هایی که از این روش استفاده می‌کنند به طور مشترک شیوع این نژادها و تعداد کپی بزرگ و جزئی را برای هر بخش استنتاج می‌کنند (به عنوان مثال THetA³⁸، TITAN³⁸ و TITAN³⁸). تعداد دودمان‌های زیر کلونال معمولاً با استفاده از احتمال جریمه شده‌ای مانند معیار اطلاعات بیزی (BIC) یا انواع BIC تعیین می‌شود (به عنوان مثال BIC از THetA اصلاح شده با پارامتر مقیاس گذاری استفاده می‌کند [۷۷]). بنابراین این روش‌ها هم تغییرات شماره کپی را فراخوانی می‌کنند و هم آنها را به دودمان‌های زیرکلونال اختصاص می‌دهند. هیچ روش

³⁸array-based Comparative Genomic Hybridization

موجود این دودمان‌ها را در یک درخت فیلوژنتیک قرار نمی‌دهد.

٧.٢ جهش‌های ساده بدنی

جهش‌های ساده بدنی جهش‌های کوچکی هستند که می‌توانند مستقیماً از طریق توالی یابی و نسبت کروموزوم‌های موجود در نمونه حاوی آنها از تعداد قرائت‌های حاوی جهش و تعداد کل خوانده‌ها در آن مکان، مشاهده شوند. نسبت قرائت‌های حاوی جهش به کل قرائت‌ها به عنوان VAF جهش شناخته می‌شود. جهش‌های ساده بدنی‌ها معمولاً با بررسی مشترک ترازها و یک نمونه غیرسرطانی خوانده می‌شوند. این استنباط مشترک برای جداسازی انواع بدنی و ژرمنیال مورد نیاز است.

این فرآیند به دلیل انواع مختلف خطاهای و تعصبات که در داده‌های NGS وجود دارد، دشوار می‌شود^[٢٩]. یک مشکل اساسی در تشخیص جهش‌های ساده بدنی این است که به نظر می‌رسد خطاهای توالی جهش‌های ساده بدنی شیوع کمی دارند. به طور خاص، در Illumina Hiseq2000 که به طور گسترده استفاده می‌شود، از هر ۱۰۰۰ پایه یکی از آنها دارای یک خط است (به طور معمول یک تعویض) ^[٥٧]. به همین ترتیب، در طول سه میلیارد پایه ژنوم انسانی، یک احتمال غیر قابل اغماض وجود دارد که در بعضی موقعیت‌ها، چندین بار خواندن دقیقاً شامل خطای توالی دقیقاً در همان موقعیت‌ها است. به نظر می‌رسد این خطاهای شیوع کم جهش‌های ساده بدنی دارند. تمایز بین این خطاهای و شیوع کم واقعی جهش‌های ساده بدنی‌ها شامل یک معامله بین حساسیت و ویژگی و در حالت ایده‌آل، یک مدل نویز بسیار دقیق است. حل این مشکل امتداد طبیعی کار گسترده‌ای است که در زمینه فرآخوانی جهش‌های جوانه‌زنی انجام شده است و الگوریتم‌های زیادی برای انجام این کار وجود دارد (به عنوان مثال ^[٢٩، ٢٢])

٨.٢ توالی یابی سلول منفرد

تکنیک توالی یابی تک-سلولی به فرآیندهای توالی یابی ژنوم یا ترانسکریپتوم^{٣٩} یک تک سلول اشاره می‌کند، به طوری که نتیجه آن حصول به اطلاعات ژنوم، ترانسکریپتوم یا هر multi-omics باشد که به منظور آشکارسازی

³⁹Transcriptome

تفاوت‌های جمعیتی سلولی و روابط تکاملی سلولی مورد استفاده قرار می‌گیرند. روش‌های توالی یابی سنتی تنها می‌توانند به اطلاعاتی کلی در مورد این سلول‌ها برسند بطوری که این اطلاعات برابر با اطلاعاتی کلی و به نحوی برآیندی از یه زیر جمعیت کوچک مشکل از بسیارها تک سلول است و در نتیجه این روش‌ها قادر به آنالیز و بررسی تک نمونه‌ها و یا حتی زیر جمعیت‌های کوچک که همراه با ناهمگنی در سلول‌های آن هستند، نیست. اما در مقایسه با این روش‌های سنتی، توالی یابی تک سلولی که روشی نوین در این حوزه است، قادر به تشخیص این ناهمگونی‌ها در میان تک سلول‌ها [۷۳]، تمیز دادن^{۴۰} یک دسته کوچکی از سلول‌های متفاوت و ترسیم کردن^{۴۱} نقشه سلولی است که در سال ۲۰۱۳ به نام Nature Methods در یک رویداد سالانه تکنولوژی نام‌گذاری شد [۵۵]. با این حال پیشتر تعیین توالی تک سلولی به دلیل هزینه‌های زیاد، استفاده گسترده از آن را محدود کرد. اما با پیشرفت تحقیقات، بسیاری از روش‌های توالی یابی تک سلولی جدید ایجاد شد که آستانه هزینه آن را کاهش داد. امروزه فناوری توالی یابی تک سلولی به طور فرآیندهای در زمینه‌های مختلفی مورد استفاده قرار می‌گیرد که بکارگیری استفاده از این تکنیک‌ها، اهمیت آن را در تحقیقات اساسی و بالینی روشن می‌کند.

۱.۸.۲ خطاهای توالی یابی سلول منفرد

اگرچه این روش با مزایای بسیاری همراه است اما مشکلات مربوط به خود را دارد که برای نمونه می‌توان به حساسیت بسیار بالا به کیفیت نمونه‌های اولیه در آن اشاره کرد. همچنین به علت نیاز به تکثیر هر کدام از سلول‌ها تا تعداد قابل قبول، خطاهای متفاوتی در این بین می‌تواند بوجود آید که نتیجهنه نهایی را همراه با خطأ کند که از جمله آن‌ها می‌توان به تکثیر نا متعادل در قسمت‌های مختلف ژنوم و بایاس سیستماتیک در تکثیر نواحی با GC% مختلف اشاره کرد. در ادامه به بررسی برخی از نتایج این فرآیند و خطاهای پس از تکثیر در حین توالی یابی می‌پردازیم.

۱.۱.۸.۲ عدم و یا حداقلی پوشش دهنی

اگر در توالی یابی نتوان تمام ژنوم را پوشش داد در این صورت قسمت‌هایی از ژنوم هستند که دیده نشده‌اند و در نتیجه نمی‌توانیم آن قسمت‌ها را با ژنوم مرجع مقایسه کنیم و کشف جهش انجام دهیم. در این حالت مشخص

⁴⁰Distinguish

⁴¹Delineate

است که هرچیزی برای آن نواحی درنظر بگیریم با خطاب همراه خواهد بود. همچنین در برخی نواحی نیز ممکن است میزان پوشش دهی حداقل باشد. یعنی بر تکه‌های مختلف ژنوم از نمونه مورد مطالعه به فرض تنها یک خوانش داشته باشیم. در این حالت تمام خطای آن خوانش به کل نتیجه برای آن قسمت از ژنوم در تصمیم‌گیری منتقل خواهد شد [۱۶].

۲.۱.۸.۲ خطای غیریکنواختی پوشش دهی

حالت دیگر برای بوجود آمدن خطاب در توالی یابی به نحوه پوشش دهی خوانش‌ها از قسمت‌های مختلف ژنوم بازمی‌گردد. در حالتی که خوانش‌ها و پوشش دهی‌ها به صورت غیر یکنواخت از ژنوم باشند اما در هنگام توالی یابی با فرض یکنواختی آن‌ها انتصابات به ژنوم مرجع انجام شود. در این حالت نیز به علت غیریکنواختی پوشش دهی ممکن است خروجی توالی یابی و کشف یا عدم کشف جهش‌ها متفاوت از حقیقت ماجرا و همراه با خطاب باشد [۴۹، ۳۲].

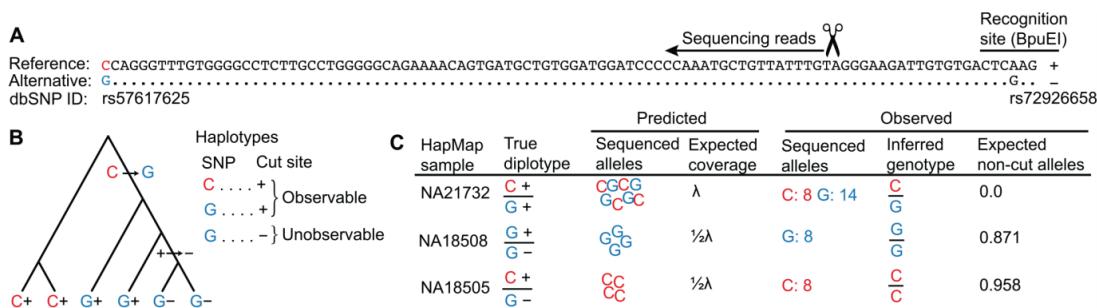
۳.۱.۸.۲ رانش آللی

اگرچه روش‌های تعیین توالی با بازدهی بالا [۴۴] ارزان هستند، اما تحت تاثیر مقدار بایاس هستند و مارکرهای ژنتیکی ای تولید می‌کنند که تقریباً به طور تصادفی در کل ژنوم تقسیم می‌شوند. این روش‌ها با موقیت در نگاشت^{۴۲} صفات [۳۶، ۵۴]، ساخت نقشه پیوندی [۵۸، ۲۶]، اسکن انتخاب [۲۳، ۷۲]، و برآورد تنوع ژنتیکی [۲۱] استفاده شده است. یکی از این روش‌ها، تعیین ژنتیک براساس توالی [GBS] (GBS) است. در GBS، هدف توالی یابی فقط با اتصال آدپتورهای توالی به محل‌های برش آنزیم محدود کننده، به کمتر از ۵٪ از ژنوم کاهش می‌یابد (شکل ۸.۲). قرائت GBS همچنین می‌تواند به صورت کانکت‌های کوتاه موتاژ شود، که بدون نیاز به توالی ژنوم فرآخوانی یک نوع تغییر تک هسته‌ای (تغییرات تک نوکلئوتیدی) را امکان پذیر می‌کند [۳۹]. از این رو، GBS یک روش محبوب در سیستم‌های غیر مدلی است که به طور معمول فاقد منابعی مانند مجموعه ژنوم و ریزآرایه‌ها است.

بر خلاف توالی یابی کل ژنوم (WGS)، GBS مستعد ابتلا به خطاهای مختلف تماس به دلیل محدودیت چندشکلی‌های سایت است (کاهش آللیک). کاهش آللیک در GBS می‌تواند برنامه‌هایی را که به فرآخوانی دقیق

⁴²Mapping

تغییرات نادر، از جمله تخمین طیف فرکانس سایت در ژنتیک جمعیت متکی هستند، را دچار اختلال کند. یک رویکرد آماری سیستماتیک برای تشخیص کاهش آللیک در داده‌های توالی GBS، اجرا شده و در بسته نرم افزاری منبع باز GBStools وجود دارد. این روش مبتنی بر این واقعیت است که کاهش آللیک متناسب با تعداد آلهای سایت محدود کننده بدون برش که در آنجا حمل می‌کند، میزان خوانش نمونه را در یک سایت خاص کاهش می‌دهد. بنابراین GBStools پوشش هر نمونه را در یک سایت خاص به عنوان یک متغیر تصادفی پواسون مورد استفاده قرار می‌دهد که از توزیع با میانگین λ (آللیک‌های بدون برش صفر)، توزیع با میانگین $\lambda/2$ (یک آللیک بدون برش)، یا با میانگین صفر (دو آللیک بدون برش). GBStools حداکثر احتمال پارامتر λ را با استفاده از تعداد واقعی آللیک‌های بدون برش در هر نمونه که به عنوان متغیرهای نهفته (مشاهده نشده) در نظر رفته می‌شود و از طریق حداکثر رساندن مقدار چشم انتظاری (EM)، محاسبه می‌کند. از مقادیر مورد انتظار این متغیرهای نهفته می‌توان برای تخمین اینکه کدام نمونه‌ها یک آللیک بدون برش دارند استفاده کرد. به طور همزمان، GBStools فرکانس سایت آلل‌های SNP مرجع قابل مشاهده و جایگزین، φ_1 و φ_2 ، و آللیک بدون برش، φ_3 ، که در آن جایگزین می‌کند. GBStools در اجرای فعلی خود نمی‌تواند ژنوتیپ‌های واقعی پنهان شده توسط کاهش آللیک را استبطاط کند، اما می‌توان با فیلتر کردن سایت‌هایی که نسبت احتمال آنها زیاد است خطاها را حذف کند.



شکل ۲.۲: نمایی از تطابق ژنتیکی

در شکل بالا، آلل BpuEI بدون برش ناشی از SNP rs72926658 با برچسب “+” و آلل برش با “-” برچسب گذاری شده است. آلل “-” در هاپلوتیپ با آلل G مشتق شده بوجود آمده و باعث شده تا برخی از آلل‌های G توسط GBS قابل مشاهده نباشند. نمونه‌های نشان داده شده دارای سه دیپلوتیپ هتروزیگوت است. نتایج توالی با پیش‌بینی‌ها مطابقت داشت و نمونه NA18505 به اشتباه هموزیگوت نامیده می‌شد، اما انتظار می‌رود تعداد آلل‌های کاهشی محاسبه شده توسط (0.958) GBStools با تعداد واقعی (۱) مطابقت داشته باشد،

و آن را به عنوان یک تماس اشتباه احتمالی مشخص کند.

٤.١.٨.٢ خطای مثبت کاذب و منفی کاذب

در نهایت با توجه به مواردی که در بخش‌های قبل بیان شد ممکن است داده‌های نهایی که به عنوان جهش‌ها قرار است به عنوان خروجی گزارش باشند با حقیقت ماجرا متفاوت باشند. در این حالت اگر بخواهیم نمونه‌های مختلف را به همراه جهش‌هایی که داشته‌اند نمایش دهیم می‌توان آن‌ها را در یک ماتریس قرار داد که ستون‌ها و سطرها هر کدام نماینده سلول‌ها و جهش‌ها خواهند بود و درایه‌های این ماتریس نیز مقادیر 1 و 0 به خود می‌گیرند که به ترتیب به معنی وجود و عدم وجود آن جهش در آن سلول است. در نتیجه خطاهایی که به علت اشتباه در روش‌های تکثیر و نمونه‌گیری، خطای محاسباتی و غیره بوجود می‌آیند در چنین حالتی خود را به صورت مقادیر دودویی متفاوت با مقدار واقعی نشان می‌دهند. اگر نتیجه خطاب باعث به اشتباه 1 شدن باشد آن را مثبت کاذب و اگر باعث به اشتباه 0 شدن باشد آن را منفی کاذب می‌گوییم.

٩.٢ درخت فیلوژنتیک

درخت فیلوژنتیک (همچنین فیلوژنی، تبارزایشی یا درخت تکاملی^{٤٣}) یک نمودار شاخه‌ای یا درختی است که روابط تکاملی بین ژن‌ها، گونه‌های مختلف بیولوژیکی یا موجودات دیگر را بر اساس شباهت‌ها و تفاوت‌های ویژگی‌های فیزیکی یا ژنتیکی آنها نشان می‌دهد [٢٠]. در مسئله پیش روی این پایان‌نامه قرار است تا به استنتاج درخت فیلوژنی پرداخته شود که در آن انشعاب شاخه‌ها، دودمان‌ها در طی گذر زمان نمایش می‌دهد. نقطه‌هایی را که در آنها دودمان‌ها واگرا می‌شوند گره می‌نامند که هر گره نشان‌دهنده جد مشترکی برای فرزندان آن گره و گونه‌های واگرا شده در گره می‌باشد. انتهای شاخه‌ها بیان‌گر گونه‌هایی است که امروزه ممکن است زنده باشند و یا حتی منقرض شده باشند. ریشه درخت فیلوژنتیک نیز نشان‌دهنده قدیمی‌ترین جد مشترک همه گروه‌های نشان داده شده روی درخت است. در برخی حالات نیز طول اتصالات نشان‌دهنده‌ای از گذر زمان است. همچنین اگر دو گونه خاص در درخت، وابستگی بیشتری داشته باشند آنگاه اجداد مشترک بیشتری نیز خواهند داشت و بالعکس [٣٥]. در نهایت می‌توان گفت هر گره از این درخت بیان‌گر یک ژن از نمونه‌های سلول‌های مختلف مورد بررسی

⁴³Evolutionary tree

خواهد بود، به طوری که ساختار این ژن‌ها در این درخت مشخص کننده تقدم و تاخر بین جهش‌هایی می‌باشد که در طی فرآیند تکاملی درون تومور برای سلول‌های درون آن اتفاق افتاده است.

۱۰.۲ مقدمه‌ای بر مدل‌سازی احتمالی

وظیفه اصلی یادگیری ماشین، یادگیری از داده‌ها است، کاری که به عنوان استنباط شناخته می‌شود. برای یادگیری از داده‌ها، باید فرضیاتی را مطرح کرد. توصیف رسمی فرضیات صورت گرفته به عنوان یک مدل ذکر می‌شود. یک مدل احتمالی مفروضات ارائه شده را تعریف می‌کند که اطلاعات آموخته شده را با استفاده از متغیرهای تصادفی و توزیع‌های احتمال به داده‌های مشاهده شده پیوند می‌دهد. توزیع‌های احتمال توابع ریاضی هستند که یک رویداد را ورودی می‌کنند و احتمال آن واقعه را بیرون می‌آورند. توزیع احتمال می‌تواند تابع بیش از واقعه باشد و این متغیرهای اضافی به عنوان پارامترهای توزیع شناخته می‌شوند [۳۴]. رویکرد بیزی در یادگیری ماشین شامل استنباط احتمالی مقادیر پارامترهای منوط به مشاهدات است [۴۰]. چهار مولفه دارد:

- احتمال: احتمال مشاهده داده‌ها است، مشروط به تنظیم پارامتر $P(\text{data} | \text{parameters})$
- پارامترهای احتمال
- پارامترهای قبلی
- داده‌های مشاهده شده

پارامترها خود مجموعه‌ای از متغیرهای تصادفی هستند که از توزیع قبلی P (پارامترها) گرفته شده‌اند، که باورهای ما را در مورد احتمال حالت‌های مختلف پارامتر در غیاب مشاهده مشاهده می‌کند. این اصطلاحات با استفاده از قانون بیز با هم ترکیب می‌شوند:

$$P(\text{parameters}|\text{data}) = P(\text{data}|\text{parameters}) * P(\text{parameters}) / P(\text{data}) \quad •$$

$$\text{Posterior} \propto \text{likelihood} * \text{prior} \quad •$$

پس زمینه توزیع پارامترهای مشروط به مشاهده داده‌ها است و خروجی اصلی استنتاج بیزی است. از توزیع پسین می‌توان برای انجام کارهایی مانند پیش‌بینی مشاهدات آینده استفاده کرد.

۱.۱۰.۲ زنجیره مارکوف مونت کارلو

برای انجام استنتاج بیزی^{۴۴}، ما اغلب می خواهیم در توزیع پسین ادغام شده، پیش‌بینی کنیم یا خلاصه‌هایی پیدا کنیم، به عنوان مثال میانگین پارامتر پسین. به طور کلی، انجام چنین ادغامی (جمع بندی در مورد متغیرهای گستته) از نظر تحلیلی غیرقابل حل است. با این حال، می‌توان چنین ادغام‌هایی را با استفاده از نمونه‌هایی که از قسمت پسین ترسیم شده‌اند تقریبی داد:

$$E[f] = \int f(x)p(x)dx \approx 1/N \sum_{i=1..N} f(x_i) \quad (1.2)$$

که در آن x_i نمونه i از $p(x)$ و $f(x)$ به ترتیب توزیع و عملکرد مورد نظر ما است. به ندرت می‌توان مستقیماً از توزیع پسین نمونه برداری کرد. برای تولید موثر نمونه‌ها از توزیع، حتی در ابعاد بالا، می‌توان از تکنیک زنجیره مارکوف مونت کارلو استفاده کرد. زنجیره مارکوف مونت کارلو یک زنجیره مارکوف می‌سازد که در آن توزیع تعادل توزیع پسین است. سپس مقادیر زنجیره می‌تواند به عنوان نمونه از پسین با توجه به همگرایی کافی به توزیع تعادل مورد استفاده قرار گیرد. برای انجام زنجیره مارکوف مونت کارلو، تاز زمانی که بتوان $p(x) \propto p(x)$ را محاسبه کرد، نیازی به محاسبه $p(x)$ نیست. این زنجیره مارکوف مونت کارلو را قادر می‌سازد تا از محاسبه ثابت‌های نرمال سازی، که اغلب غیرقابل حل هستند، خودداری کند. یک زنجیره مارکوف به عنوان یک سری متغیرهای تصادفی تعریف می‌شود که دارای ویژگی استقلال شرطی زیر هستند:

$$p(z^{N+1} | z^1..z^N) = p(z^{N+1} | z^N) \quad (2.2)$$

نمونه‌ای از الگوریتم زنجیره مارکوف مونت کارلو الگوریتم Metropolis-Hastings (MH) است [۴۲]. الگوریتم MH از حالت دلخواه Z^t شروع می‌شود. سپس یک حالت پیشنهادی z از توزیع پروپوزال $q(z|z^t)$ ترسیم می‌شود. این حالت پیشنهادی z با احتمال زیر پذیرفته می‌شود:

$$\min \left(1, \hat{p}(z^*) q(z^t | z^*) / \hat{p}(z^t) q(z^* | z^t) \right) \quad (3.2)$$

⁴⁴Bayesian

می‌توان نشان داد که الگوریتم MH تعادل دقیق را برآورده می‌کند و از این رو، $(x)p$ توزیع تعادل است [۱۳]. در حالی که توازن دقیق برای اثبات اینکه در محدوده نمونه‌های بی‌نهایت زنجیره به توزیع مورد نظر همگراست کافی است، اما در عمل فقط تعداد محدودی از نمونه‌ها را می‌توان ترسیم کرد. واضح است که نمونه‌های ابتدای زنجیره، که از یک مکان دلخواه در فضای حالت شروع می‌شوند، بعيد است از توزیع تعادل باشد. این نمونه‌ها به عنوان نمونه‌های سوختنی کنار گذاشته می‌شوند. هرچه همگرایی زنجیره مارکوف سریعتر باشد، نمونه‌های کمتری باید کنار گذاشته شوند و می‌توان از تعداد بیشتری برای محاسبه انتظارات استفاده کرد. با بررسی اثری از مقادیر مهم پارامتر یا احتمال همگرایی می‌توان نظارت کرد، اما این امر ممکن است چند حالت را از دست بدهد. متأسفانه دانستن اینکه آیا همگرایی حاصل شده است غیرممکن است، فقط گاهی اوقات می‌توان همگرایی را رد کرد [۲۳]. گذشته از همگرایی، یکی دیگر از خصوصیات اصلی یک زنجیره مارکوف میزان اختلاط زنجیره است. با توجه به n نمونه مستقل از توزیع، واریانس میانگین پارامتر برآورده σ_n است که σ انحراف استاندارد توزیع خلفی پارامتر است. نمونه‌های گرفته شده از زنجیره مارکوف مستقل نیستند، زیرا به وضعیت فعلی زنجیره بستگی دارند (یعنی فقط از نظر شرطی مستقل هستند). برای تخمین اندازه نمونه موثر یک زنجیره مارکوف، یعنی تعداد نمونه‌های مستقل با همان خطای استاندارد همان زنجیره، می‌توان از معادله زیر استفاده کرد:

$$ESS = \frac{n}{1 + 2 \sum_{j=0}^{\infty} \rho_j} \quad (4.2)$$

حاصل جمع بی‌نهایت محاسبه ESS را می‌توان با استفاده از برآوردهای پریودوگرام کوتاه تطبیقی Sokal [۶۳] تخمین زد.

۱۱.۲ یادگیری عمیق و یادگیری تقویتی

آنالیز داده‌های بالینی یک حوزه مهم تحقیقاتی در انفورماتیک، علوم کامپیوتر و پزشکی است که توسط محققان شاغل در دانشگاه‌ها، صنعت و مراکز بالینی انجام می‌شود. یکی از بزرگ‌ترین چالش‌ها در تجزیه و تحلیل داده‌های پزشکی، استخراج و تجزیه و تحلیل داده‌های توالی یابی است. در چند سال اخیر روش‌های

یادگیری ماشین^{۴۵} انقلابی بزرگ در بینایی کامپیوتر^{۴۶} به وجود آورده است که راه حل های جدید و کارآمدی را در مورد خیلی از مسائل و مشکلات موجود در آنالیز سیگنال های دو بعدی که مدت زمان طولانی است حل نشده باقی مانده اند معرفی می کنند.

برای اینکه این قدرت بتواند وارد حوزه بایوانفورماتیک شود باید رویکردها و روش های اختصاصی ای طراحی شوند تا خاص بودن دادگان این حوزه را بتوانند در نظر بگیرند. سیستم های کامپیوتری هوشمند چندین دهه است که در دنیا جایگاه برجسته ای پیدا کرده اند. در حال حاضر، به خاطر تکنیک های جدید هوش مصنوعی^{۴۷}، قابلیت پردازش کامپیوتری بالا و رشد گسترده استخراج داده ها و ذخیره سازی دیجیتالی آن ها، کاربرد هوش مصنوعی در حال انتقال به حوزه های گوناگون می باشد. حوزه بایوانفورماتیک نیز از این قاعده مستثنی نیست و تکنیک های هوش مصنوعی در آن به روز به روز بیشتر از گذشته جایگزین روش های غیر هوشمند محاسباتی می شوند.

یادگیری عمیق مجموعه ای از الگوریتم های ماشین است که قادر به مدل سازی الگوهای طور مستقیم از داده های خام می باشد. الگوریتم های یادگیری عمیق از مجموعه ای از لایه های چندگانه با واحد های پردازنده غیر خطی برای استخراج و تبدیل ویژگی استفاده می کنند. هر لایه از خروجی لایه قبل به عنوان ورودی استفاده می کند. این مفهوم با بسیاری از روش های دیگر یادگیری ماشین که نیاز به استخراج ویژگی دارند متفاوت است. به همین ترتیب این الگوریتم ها حتی در مسائلی که دانش بسیار کمی در مورد شناس وجود دارد، می توانند مورد استفاده قرار گیرند. اگرچه در دهه ۱۹۹۰ این الگوریتم ها در برخی از مطالعات مورد استفاده قرار گرفته اند، اما در چند سال اخیر شاهد نتایج بسیار چشمگیر این الگوریتم ها هستیم. با توجه به وجود داده های بیشتر و همچنین قدرت محاسباتی بالا، این روش ها در بسیاری از زمینه ها توانسته اند به عملکرد انسان یا بهتر از انسان دست یابند^[۵]. شبکه های عصبی مصنوعی نوع خاصی از مدل های یادگیری عمیق هستند.

اما در ادامه به توضیح شبکه های عصبی کانولوشنی خواهیم پرداخت. شبکه عصبی کانولوشن نوعی شبکه عصبی است که عمدتاً در برنامه های پردازش تصویر استفاده می شود. اما دیگر کاربردهای آن در داده های متوالی مانند صدا، سری زمانی و NLP است. که در این پایان نامه نیز ما قصد داریم از این ساختار شبکه به عنوان یک ساختار رمزگذار^{۴۸} در جهت تغییر فضای نمونه ها و استخراج ویژگی از آن ها برآییم. کانولوشن^{۴۹} یکی از اجزای

⁴⁵Machine learning

⁴⁶Computer Vision

⁴⁷Artificial Intelligence (AI)

⁴⁸Encoder

⁴⁹Convolution

اصلی CNN^{۵۰} است. واژه کانولوشن به ترکیب ریاضی دوتابع برای تولید تابع سوم اشاره دارد. در واقع این عملگر دو مجموعه اطلاعات را هم ادغام می‌کند.

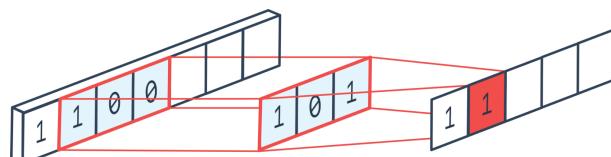
عملیات کانولوشن در این عملیات دوتابع که یکی را فیلتر می‌نامیم بر روی قسمتی از داده ورودی(ویژگی) به سایز فیلتر اعمال خواهد شد که نتیجه به صورت رابطه زیر محاسبه می‌شود.

$$(f * g)[n] = \sum_{m=-k/2}^{k/2} f[n-m]g[m] \quad (5.2)$$

همچنین بعد خروجی را پس از یک چرخش می‌توانیم به صورت رابطه‌ای که در ادامه آمده است در نظر بگیریم.

$$n_{out} = \left\lceil \frac{n_{in} + 2p - k}{s} \right\rceil + 1 \quad (6.2)$$

که در آن n_{in} برابر با تعداد ویژگی‌های ورودی، n_{out} برابر با تعداد ویژگی‌های خروجی، k برابر با سایز فیلتر، p برابر با سایز padding و s برابر با سایز stride می‌باشد.



شکل ۹.۲: نمونه‌ای از کانولوشن ۱ بعدی بر روی داده ۱ بعدی

در پیوست ب توضیحات کاملی در خصوص نحوه کارکرد شبکه‌های عصبی کانولوشنی آورده شده است. برای درک بهتر نحوه کارکرد این شبکه‌ها پیوست اشاره شده به توضیح این ساختار در قالب تحلیل داده‌های دو بعدی می‌پردازد که البته در مسئله پیش روی این پایان‌نامه داده‌های ورودی و روابط سادتر به صورت یک‌بعدی خواهد بود.

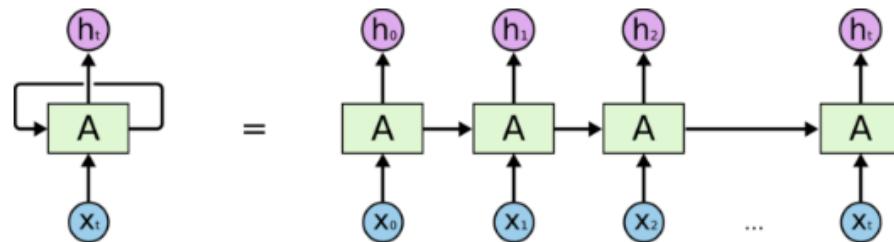
⁵⁰Convolutional neural network

۱۲.۲ شبکه‌های عصبی بازگشتی

قبل از آشنا شدن با شبکه‌های عصبی بازگشتی بهتر است مروری بر مفهوم شبکه عصبی داشته باشیم. شبکه‌های عصبی مجموعه‌ای از الگوریتم‌ها هستند که شباهت نزدیکی به معز انسان داشته و به منظور تشخیص الگوها طراحی شده‌اند. شبکه‌ی عصبی داده‌های حسی را از طریق ادراک ماشینی، برچسب زدن یا خوش بندی ورودی‌های خام تفسیر می‌کند. شبکه می‌تواند الگوهای عددی را شناسایی کند؛ این الگوها بردارهایی هستند که همه‌ی داده‌های دنیای واقعی (تصویر، صدا، متن یا سری‌های زمانی) برای تفسیر باید به شکل آن‌ها درآیند. شبکه‌های عصبی مصنوعی از تعداد زیادی مؤلفه‌ی پردازشی (نورون) تشکیل شده‌اند که اتصالات زیادی بینشان وجود دارد و برای حل یک مسئله با یکدیگر همکاری دارند. شبکه‌ی عصبی مصنوعی معمولاً تعداد زیادی پردازشگر دارد که به صورت موازی کار می‌کنند و در ردیف‌هایی کنار هم قرار می‌گیرند. ردیف اول، همچون عصب‌های بینایی انسان در پردازش بصری، اطلاعات ورودی‌های خام را دریافت می‌کند. سپس هر کدام از ردیف‌های بعدی، به جای ورودی خام، خروجی ردیف قبلی را دریافت می‌کند؛ در پردازش بصری نیز نورون‌هایی که از عصب بینایی فاصله دارند، سیگنال را از نورون‌های نزدیک‌تر می‌گیرند. ردیف آخر خروجی کل سیستم را تولید می‌کند.

۱.۱۲.۲ شبکه عصبی بازگشتی چیست؟

شبکه‌ی عصبی بازگشتی شکلی از شبکه‌ی عصبی پیشخور است که یک حافظه‌ی داخلی دارد. شبکه عصبی بازگشتی ذاتا بازگشتی است، زیرا یک تابع یکسان را برای همه‌ی داده‌های ورودی اجرا می‌کند، اما خروجی داده‌ی (ورودی) فعلی به محاسبات ورودی قبلی بستگی دارد. خروجی بعد از تولید، کپی شده و مجدداً به شبکه‌ی بازگشتی فرستاده می‌شود. این شبکه برای تصمیم‌گیری، هم ورودی فعلی و هم خروجی که از ورودی قبلی آموخته شده را در نظر می‌گیرد. شبکه عصبی بازگشتی برخلاف شبکه‌های عصبی پیشخور می‌توانند از حالت (حافظه‌ی) درونی خود برای پردازش دنباله‌هایی از ورودی‌ها استفاده کنند. این خاصیت باعث می‌شود در مسائلی همچون تشخیص دست خط زنجیره‌ای یا تشخیص گفتار کاربرد داشته باشند. در سایر شبکه‌های عصبی، ورودی‌ها از یکدیگر مستقل هستند، اما در شبکه عصبی بازگشتی ورودی‌ها به هم مرتبط می‌باشند. به شکل ۱۰.۲ توجه کنید، این شبکه ابتدا X را از دنباله‌ی ورودی‌ها گرفته و خروجی h را تولید می‌کند که همراه با X_1 ورودی گام بعدی محسوب خواهد شد. یعنی h و X_1 ورودی گام بعدی هستند. به همین صورت h_1 بعدی همراه با X_1 ورودی



An unrolled recurrent neural network.

شکل ۱۰.۲: یک نمونه بازشده شبکه عصبی بازگشتی

گام بعدی خواهند بود. شبکه عصبی بازگشتی بدین طریق می‌تواند هنگام آموزش زمینه را به خاطر داشته باشد.
فرمول حالت^{۵۱} کنونی به صورت رابطه ۷.۲ خواهد بود که در آن،

$$h_t = f(h_{t-1}, x_t) \quad (7.2)$$

خواهد بود که در آن h_t برابر است با،

$$h_t = \tanh(W_{hh}h_{t-1} + W_{hx}x_t) \quad (8.2)$$

در این فرمول W وزن، h تکبردار نهان، W_{hh} وزن حالت نهان قبلی، W_{hx} وزن حالت ورودی کنونی و \tanh تابع فعالیت است که با استفاده از تابعی غیرخطی، خروجی را فشرده می‌کند تا در بازه‌ی $[1, -1]$ جای گیرند. در نهایت حالت خروجی Y_t از طریق رابطه ۹.۲ بدست می‌آید،

$$y_t = W_{hy}h_t \quad (9.2)$$

که در آن W_{hy} برابر وزن در حالت تولید شده را نشان می‌دهد.

^{۵۱}State

۲.۱۲.۲ مزایای شبکه عصبی بازگشتی

شبکه عصبی بازگشتی می‌تواند دنباله‌ای از داده‌ها را به شکلی مدل‌سازی کند که هر نمونه وابسته به نمونه‌های قبلی به نظر برسد. شبکه عصبی بازگشتی را می‌توان با لایه‌های پیچشی نیز به کار برد تا گسترده‌ی همسایگی پیکسلی را افزایش داد.

۳.۱۲.۲ معایب شبکه عصبی بازگشتی

- گرادیان کاهشی و مشکلات ناشی از آن
- آموزش بسیار دشوار
- ناتوانی در پردازش دنباله‌های طولانی از ورودی در صورت استفاده از تابع فعالیت tanh یا ReLU

۴.۱۲.۲ کاربردهای شبکه عصبی بازگشتی

- شرح نویسی عکس^{۵۲}: شبکه عصبی بازگشتی با تحلیل حالت کنونی عکس، برای شرح نویسی عکس به کار می‌رود
- پیش‌بینی سری‌های زمانی^{۵۳}: هر مسئله سری زمانی مانند پیش‌بینی قیمت یک سهام در یک ماه خاص، با شبکه عصبی بازگشتی قابل انجام است
- پردازش زبان طبیعی^{۵۴}: کاوش متن و تحلیل احساسات می‌تواند با استفاده از شبکه عصبی بازگشتی انجام شود
- ترجمه ماشینی^{۵۵}: شبکه عصبی بازگشتی می‌تواند ورودی خود را از یک زبان دریافت و آن را به عنوان خروجی به زبان دیگری ترجمه کند

⁵²Image Captioning

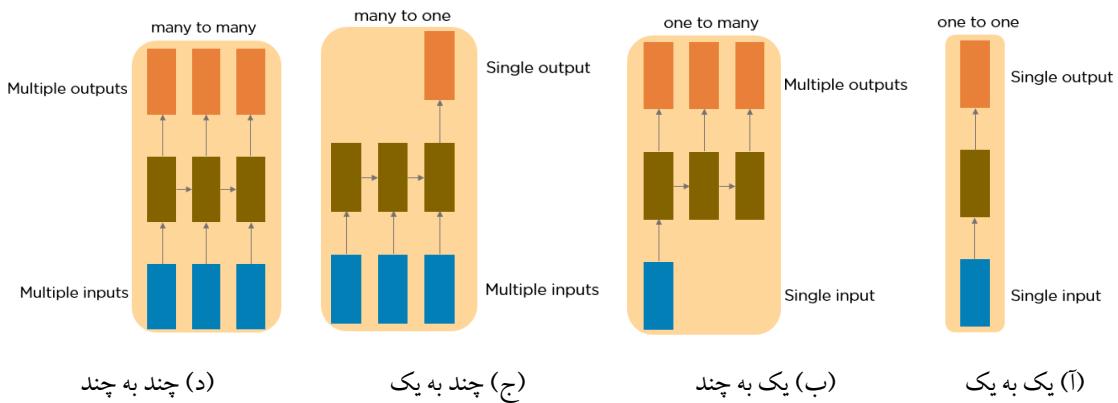
⁵³Time Series Prediction

⁵⁴Natural Language Processing

⁵⁵Machine Translation

۱۲.۲ انواع شبکه عصبی بازگشتی

به طور کلی ۴ نوع شبکه عصبی بازگشتی داریم:
 یک به یک (one to one) : این نوع شبکه عصبی به عنوان شبکه عصبی وانیلی نیز شناخته می شود و برای مسائل یادگیری ماشین که یک ورودی و یک خروجی دارند به کار می رود.



شکل ۱۱.۲: ساختار شبکه عصبی بازگشتی

یک به چند (one to many): این شبکه عصبی بازگشتی دارای یک ورودی و چند خروجی است. یک نمونه آن، شرح نویسی عکس است.

چند به یک (many to one): این نوع از شبکه عصبی بازگشتی، دنباله ایی از ورودی ها را می گیرد و یک خروجی تولید می کند. تحلیل احساسات مثال خوبی از این نوع شبکه است که یک جمله را به عنوان ورودی می گیرد و آن را با احساس مثبت یا منفی طبقه بندی می کند.

چند به چند (many to many): دنباله ایی از ورودی ها را می گیرد و دنباله ایی از خروجی ها را تولید می کند. ترجمه ماشینی نمونه ایی از این نوع شبکه است.

در پیوست پ شبکه های حافظه کوتاه مدت بلند به تفضیل توضیح داده شده است. این شبکه ها یکی از گونه های شبکه های عصبی بازگشتی هستند که در سال ۱۹۹۷ معرفی شدند.

۱۳.۲ یادگیری تقویتی

۱.۱۳.۲ مقدمه و بیشینه تاریخی

شاید ریچارد بلمن^{۵۶} (مختصر الگوریتم بلمن-فورد) را بتوان اولین کسی دانست که یادگیری تقویتی را وارد هوش مصنوعی ساخت. در اوایل دهه ۱۹۵۰ بلمن مسئله‌ای با عنوان «کنترل بهینه» را مطرح ساخت که با استفاده از روش‌های پویا در برنامه‌ریزی پویا کنترل کننده‌ها را به سمت نتیجه بهینه رهنمون می‌شد. در اواخر دهه ۵۰ میلادی مینسکی در پایان نامه دکتری خود روش‌های محاسبات آزمون و خطأ توسط مفهوم یادگیری تقویتی را مطرح نمود و الگوریتم‌های یادگیری تقویتی را پایه ریزی کرد. در کل دهه ۵۰ میلادی را میتوان دهه تشکیل الگوریتم‌های محاسباتی اولیه یادگیری تقویتی دانست. در دهه ۶۰ میلادی اولین کابردهای یادگیری تقویتی به وقوع پیوستند. در اولین تلاش‌ها فارلی و کلارک از یادگیری تقویتی برای تشخیص الگ استفاده کردند بدین صورت که هر بار برنامه نتیجه بهتری به دست می‌آمد او را تشویق می‌کردند. در اواخر دهه ۶۰ میلادی، یادگیری نظارتی از یادگیری تقویتی، مشتق شد. در یادگیری نظارتی طراح نتیجه نهایی را در دست دارد و از هوش مصنوعی می‌خواهد هر بار مسیر بین ورودی و نتیجه را طراحی کرده و هر بار که برنامه، مسیر بهتری به دست می‌آورد، تشویق می‌شود. همچنین طراح نظارت مستقیم بر عملکرد عامل دارد.

۲.۱۳.۲ مفاهیم و تعاریف

در اینجا در ابتدا مروری بر مطالب پیشین شده و سپس به سرفصل اصلی پرداخته شده است. یادگیری تقویتی چیست؟ تفاوت یادگیری تقویتی با یادگیری با ناظر^{۵۷} و بدون ناظر^{۵۸} در دو نقطه است:

۱. محیط^{۵۹}: محیطی همانند هزارتو، بازی ویدیویی، بازار سهام و ...

۲. عامل^{۶۰}: همان هوش مصنوعی است که یاد می‌گیرد، چگونه عمل کند و در محیط به صورت موفقیت‌آمیز عمل کند.

⁵⁶Richard E. Bellman

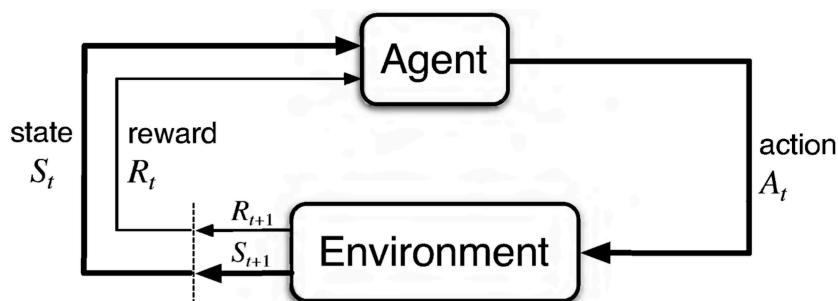
⁵⁷Supervised learning

⁵⁸Unsupervised

⁵⁹Environment

⁶⁰Agent

عامل از طریق تعامل تکراری با محیط، یاد می‌گیرد چگونه در محیط عمل کند. عامل یاد می‌گیرد که کدام اعمال در حالت مشخصی ارزشمندتر و مطلوب‌تر هستند. با انجام دادن عمل توسط عامل و دریافت نتایج، حالت محیط براساس پاداش دریافتی تغییر خواهد کرد. حلقه تکرار اعمال، حالات‌های پاداش به شکل ۱۲.۲ قابل تصور است.



شکل ۱۲.۲: تعامل عامل–محیط در یک فرآیند تصمیم مارکوف.

هدف عامل این است که پاداش تجمعی دریافتی مورد انتظارش را به حداقل برساند.

۱۲.۱۳.۲ معادله بلمن

این معادله یک مفهوم اساسی در یادگیری تقویتی است:

$$\text{فакتور تخفیف یا کاهش: } \gamma \quad \text{پاداش: } R \quad \text{عمل: } a \quad \text{حالت: } s$$

ارزش انجام عمل با به تاخیر افتادن آن کاهش پیدا می‌کند.

به منظور حل یک مسئله در یادگیری تقویتی با روش Q-learning باید جدول Q متناظر با حالات مسئله را ساخت. این جدول یک جدول جستجو^{۶۱} است که پاداش آتی مورد انتظار برای هر عمل در هر حالت را نشان می‌دهد. با استفاده از این جدول می‌توان بهترین عمل را در هر حالتی انتخاب کرد. چگونه باید حداقل پاداش مورد انتظار در هر حالت را حساب کرد؟ به عبارت دیگر چگونه می‌توان مقادیر جدول Q را تعیین کرد؟

مقادیر این جدول با استفاده از الگوریتم Q-learning به صورت تکرار به روزرسانی خواهند شد. رابطه مورد نیاز برای بهروزرسانی این جدول در محیط‌های قطعی به صورت زیر است. در این رابطه از معادله بلمن استفاده شده

⁶¹lookup-table

است.

$$V(s) = \max_a (R(s, a) + \gamma V(s')) \quad (10.2)$$

طبق معادله داده شده:

- ارزش حالت مشخص برابر است با انتخاب عملی (از میان تمام اعمال موجود) که منجر به بیشترین ارزش خواهد شد.

- با انجام عمل a در حالت s و جمع کردن آن با ضریب کاهش γ می‌توان به ارزش انجام عمل رسید.
- با انجام عمل a عامل به حالت جدید s' انتقال می‌یابد.

۲.۲.۱۳.۲ فرآیندهای تصمیمات مارکوف

در ابتدا تفاوت جستجوی قطعی و غیر قطعی را شرح می‌دهیم.

جستجوی قطعی: در این نوع اکتشاف اگر عامل، عمل a را انتخاب کند با احتمال 100% آن را انجام خواهد داد.

جستجوی غیر قطعی: به نوعی در محیط تصادفی است و در این نوع اکتشاف اگر عامل عمل a را انتخاب کند ممکن است با احتمال $0 < \epsilon$ اعمال دیگر را انجام دهد.

فرآیندهای مارکوف

فرآیند تصمیم مارکوف خاصیت مارکوف را دارد، اگر توزیع احتمال شرطی حالات آینده فرایند (به شرط حالات گذشته و حالات فعلی) تنها وابسته به حالت فعلی باشد و نه دنباله‌ای از رویدادهای پیشین آن. به منظور ساده‌سازی آن، آن چیزی که در آینده اتفاق می‌افتد به ان چیزی که در گذشته روی داده وابسته نیست.

فرآیند تصمیم مارکوف چهارچوبی است که عامل به منظور عمل کردن در محیط نسبتاً تصادفی از آن استفاده می‌کند. به دلیل اینکه محیط تصادفی است، به صورت دقیق حالت بعدی s' معلوم نیست. پس از مقدار مورد انتظار یا امید ریاضی حالت بعد استفاده می‌شود که در این صورت معادله بلمن برای حالت یک محیط غیر قطعی

به صورت رابطه زیر خواهد بود.

$$V(s) = \max_a \left(R(s, a) + \gamma \sum_{s'} P(s, a, s') V(s') \right) \quad (11.2)$$

۳.۱۳.۲ یادگیری-Q

یک الگوریتم یادگیری مبتنی بر ارزش در یادگیری تقویتی است. یادگیری-Q به عامل اجازه می‌دهد که از پاداش محیط برای یادگیری استفاده کند و به مرور زمان بهترین عمل در حالت داده شده انتخاب شود. عامل از جدول پاداش برای یادگیری استفاده می‌کند. عامل براساس عملی که انجام می‌دهد، پاداشی را در حالت فعلی دریافت خواهد کرد، سپس ارزش-Q را بهروزرسانی می‌کند تا بداند که این عمل مفید بوده است. مقادیر ذخیره شده در جدول Q، ارزش-Q نامیده می‌شوند. این مقادیر را می‌توان به صورت زوج مرتب (حالت، عمل) نگاشت داد. ارزش-Q برای ترکیب حالت-عمل نمایانگر "کیفیت" عملی است که می‌توان در آن حالت انجام داد. مقادیر بهتر ارزش-Q نشان دهنده شانس بیشتر برای دریافت پاداش بیشتر است. این مقادیر در ابتدا می‌توانند به صورت تصادفی مقداردهی اولیه شوند. عامل با در معرض محیط قرار گرفتن و دریافت پادash های مختلف از محیط و انجام اعمال مختلف، میتواند مقادیر ارزش-Q را بهروزرسانی کند.

در بخش قبل به معادله ۱۱.۲ توجه کنید. در این معادله، در یادگیری-Q، در عوض اینکه از $V(s)$ ارزش هر حالت استفاده شود از ارزش زوج حالت-عمل $Q(s, a)$ استفاده می‌شود. می‌توان گفت که ارزش-Q به معنای کیفیت هر عمل است.

برای بدست آوردن معادله $Q(s, a)$:

با انجام دادن یک عمل پاداش دریافتی در حالت s برابر است با $R(s, a)$

عامل به حالت' s' انتقال یافته و از آنجایی که عامل می‌تواند در چندین حالت قرار بگیرد، مقدار مورد انتظار حالت بعدی به پاداش اضافه خواهد شد.

$$Q(s, a) = R(s, a) + \gamma \sum_{s'} P(s, a, s') V(s') \quad (12.2)$$

شباهت معادله بالا با معادله بلمن به این دلیل است که ارزش حالت s برابر است با حداکثر تمام مقادیر ارزش-Q

با جایگزین کردن (s', a') با $V(s', a')$ معادله زیر بدست می‌آید:

$$V(s) = R(s, a) + \gamma \sum_{s'} P(s, a, s') \max_{a'} (Q(s', a')) \quad (13.2)$$

این معادله بازگشتی ارزش- Q است.

۱۳.۲ تفاضل زمانی

از انجایی که به دلیل غیرقطعی بودن محیط، محاسبه کردن ارزش هر حالت بسیار مشکل است، از تفاضل زمانی برای حل این مشکل استفاده می‌شود. به منظور راحتی، از معادله قطعی بلمن استفاده می‌شود اما کماکان محیط غیرقطعی است،

$$V(s) = R(s, a) + \gamma \max_{a'} (Q(s', a')) \quad (14.2)$$

تفاضل زمانی به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$TD(s, a) = \max_a (R(s, a) + \gamma V(s')) - Q_{t-1}(s, a) \quad (15.2)$$

جمله سمت راست در رابطه بالا، مقدار ارزش- Q -پیشین است و دو جمله سمت چپ بیان‌گر پاداش دریافتی پس از انجام عمل a می‌باشد (که مقدار جدید ارزش- Q است). سوالی که اینجا مطرح می‌شود این است که آیا بین این مقادیر در زمان تفاوتی وجود دارد؟ بله و از این اختلاف استفاده می‌شود که به صورت رابطه تفاضل زمانی برای محاسبه ارزش- Q -

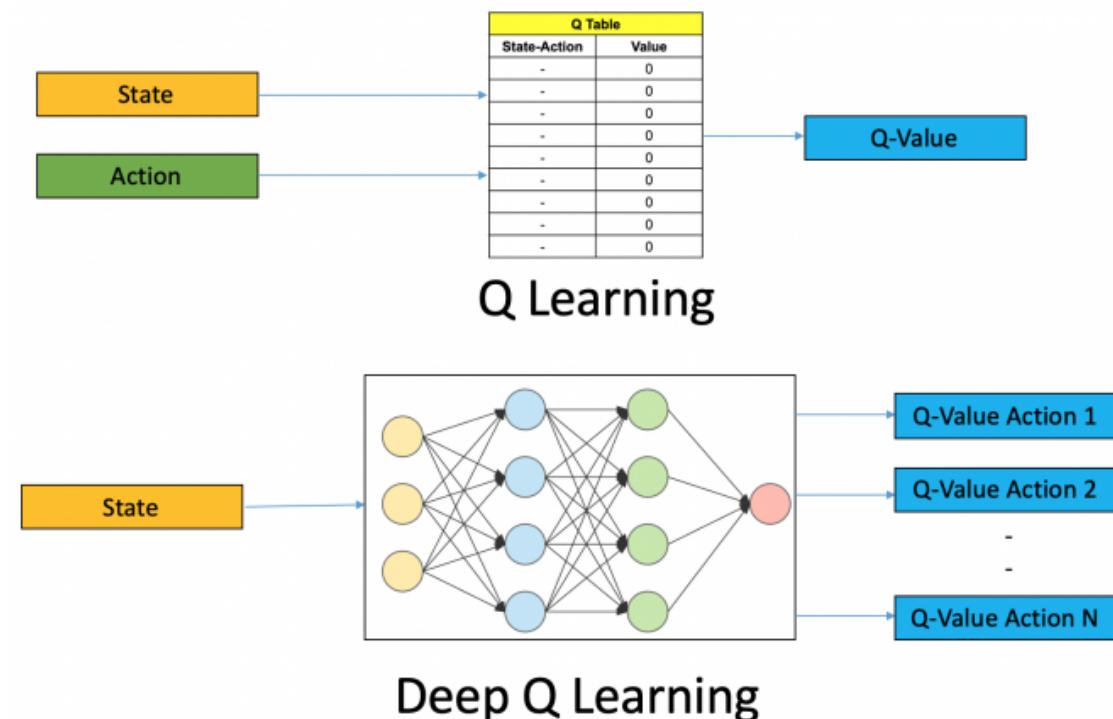
$$Q_t(s, a) = Q_{t-1}(s, a) - \alpha TD_t(s, a) \quad (16.2)$$

می‌باشد، که در اینجا α نرخ یادگیری است. این رابطه نحوه آپدیت ارزش- Q -در زمان را نشان می‌دهد. با جایگزین کردن تفاضل زمانی در معادله بالا معادله زیر بدست می‌آید.

$$Q_t(s, a) = Q_{t-1}(s, a) - \alpha \left(\max_a (R(s, a) + \gamma V(s')) - Q_{t-1}(s, a) \right) \quad (17.2)$$

۴.۱۳.۲ یادگیری تقویتی عمیق

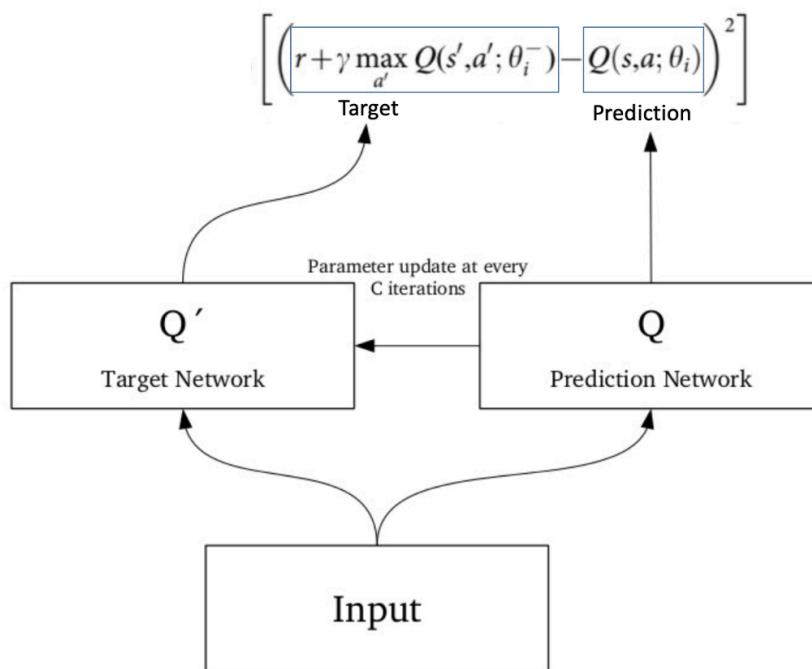
استفاده از شبکه‌های عصبی برای مسائل یادگیری تقویتی: حالت مورد نظر را از چندین لایه شبکه عبور داده و خروجی ارزش- Q بدست خواهد آمد. در شکل ۱۳.۲ مقایسه‌ای از Deep Q-learning با Q-learning انجام داده شده است. در حالت عادی هدف به طور پیوسته در هر تکرار تغییر خواهد کرد. اما در مسائل یادگیری عمیق



شکل ۱۳.۲: مقایسه‌ای از Deep Q-learning با Q-learning

این تغییر وجود ندارد و یادگیری پایدار است. از انجایی که از یک شبکه برای محاسبه ارزش پیش‌بینی شده و ارزش هدف استفاده می‌شود، ممکن است واگرایی زیادی بین این دو وجود داشته باشد. پس در یادگیری تقویتی عمیق از دو شبکه به جای یک شبکه استفاده می‌شود. از شبکه دیگری برای تخمین هدف استفاده می‌شود. این

شبکه معماري يكسانی دارد و به عنوانتابع تخمین استفاده می شود که پارامترها ييش ثابت شده‌اند و تغيير نخواهند کرد. شکل ۱۴.۲ شمایی از اين دو شبکه را در اين موضوع نشان می‌دهد. پس از هر C تکرار، پارامترهای شبکه



شکل ۱۴.۲: نمایی از ساختار یادگیری تقویتی عمیق

پیش‌بینی به شبکه هدف کپی می‌شوند. این کار منجر به روال آموزش پایدار خواهد شد. در ادامه در الگوریتم ۱.۲ شبکه یادگیری تقویتی عمیق آورده شده است.

در ادامه دلیل استفاده از یادگیری تقویتی عمیق و مزیت آن بر یادگیری-Q را بیان می‌کنیم. در صورتی که محیط نسبتاً ساده باشد الگوریتم یادگیری-Q به خوبی عمل می‌کند، اما در صورتی که تعداد حالات و اعمال انتخابی توسط عامل زیاد شوند، از یادگیری عمیق به عنوان تابع تخمین زن استفاده می‌شود. نحوه تغییر معادله بلمن با استفاده از یادگیری تقویتی عمیق در ادامه توضیح داده شده است.

در مساله هزارتو چهار جهت حرکتی بالا، پایین، چپ و راست امکان‌پذیر است پس شبکه عصبی باید ۴ مقدار Q_1 را پیش‌بینی کند. شبکه می‌تواند ۴ مقدار محاسبه شده فعلی را با ۴ مقدار محاسبه شده در قبل مقایسه کند: Q_1 با Q_2 یا $Q_{Target1}$ و ... از انجایی که شبکه های عصبی با بهروزرسانی وزن‌های کار می‌کنند، باید

الگوریتم ۱.۲ یادگیری تقویتی عمیق به همراه بازآزمایش

Initialize replay memory \mathcal{D} to capacity N
 Initialize action-value function Q with random weights
for episode = 1, M **do**
 Initialise sequence $s_1 = \{x_1\}$ and preprocessed sequenced $\phi_1 = \phi(s_1)$
 for $t = 1, T$ **do**
 With probability ϵ select a random action a_t
 otherwise select $a_t = \max_a Q^*(\phi(s_t), a; \theta)$
 Execute action a_t in emulator and observe reward r_t and image x_{t+1}
 Set $s_{t+1} = s_t, a_t, x_{t+1}$ and preprocess $\phi_{t+1} = \phi(s_{t+1})$
 Store transition $(\phi_t, a_t, r_t, \phi_{t+1})$ in \mathcal{D}
 Sample random minibatch of transitions $(\phi_j, a_j, r_j, \phi_{j+1})$ from \mathcal{D}
 Set $y_j = \begin{cases} r_j & \text{for terminal } \phi_{j+1} \\ r_j + \gamma \max_{a'} Q(\phi_{j+1}, a'; \theta) & \text{for non-terminal } \phi_{j+1} \end{cases}$
 Perform a gradient descent step on $(y_j - Q(\phi_j, a_j; \theta))^2$ according to equation 3
 end for
end for

معادله تفاضل زمانی را با این بهروزرسانی‌ها تطبیق داد. پس می‌توان با محاسبه کردن خطای،

$$L = \sum (Q - Q_{Target})^2 \quad (18.2)$$

و سپس از بکپروپگیشن^{۶۲} یا گرادیان نزولی تصادفی^{۶۳} برای آپدیت وزن‌ها استفاده کرد. با توجه به ارزش-Q ازتابع softmax برای انتخاب بهترین عمل استفاده می‌شود. با قرارگیری عامل در هر حالت جدید این فرایند تکرار خواهد شد.

سیاست‌های مختلفی برای انتخاب بهترین عمل در هر حالت امکان‌پذیر است. در ادامه سه نمونه از این موارد ارائه شده است.

- ϵ -greedy
- ϵ -soft
- Softmax

⁶²Back-propagation

⁶³Stochastic gradient descent

هر کدام از موارد ذکر شده در بالا برای تاثیرگذاری بیشتر در مسئله استثمار-بهره‌برداری^{۶۴} است. در صورتی که از بالاترین مقدار ممکن ارزش-Q در هر حالت یا حالت-عمل استفاده شود، مسئله استثمار در برابر بهره‌برداری پیش خواهد آمد. عامل باید بین دانش فعلی اش از محیط و آنچه که در آینده می‌خواهد کشف کند مصالحه کند.

^{۶۴}Exploration-exploitation

فصل ۳

روش‌های پیشین

۱.۳ مقدمه

در فصل گذشته به معرفی مفاهیم و موضوعات مرتبط با این حوزه پرداخته شد. در ادامه در این فصل با توجه به اطلاعاتی که کسب کرده‌اید به معرفی و بررسی روش‌هایی که مرتبط با موضوع این پایان‌نامه است پرداخته خواهد شد و نتایج آن‌ها را برای فرض‌ها و داده‌های ورودی خود مشاهده خواهیم نمود. در این بین تا جایی که ممکن باشد به بررسی نقاط قوت و ضعف آن‌ها نیز خواهیم پرداخت و در انتهای این فصل یک جدول مقایسه بین روش‌هایی که تا به حال معرفی شده‌اند را ارائه خواهیم داد.

۲.۳ مدل کیم و سایمون [۴۶]

این مدل در سال ۲۰۱۴ با تمرکز بر ساخت درخت فیلوجنی^۱ از طریق رابطه ترکیبی میان جهش‌های ایجاد شده در داده‌های توالی‌یابی تکسلولی دی‌ان‌ای ارائه گردید. بررسی رابطه‌ی ترتیبی هر یک از جهش‌های رخ داده با یکدیگر، این امکان را فراهم می‌آورد تا اطلاعاتی در مورد نحوه تشکیل کلون‌ها و ترتیب زمانی رخ دادن جهش‌های گوناگون بدست آید. همچنین امکان محاسبه نسبت زمانی سپری شده میان جهش‌های اولیه موجود در داده‌های توالی‌یابی تکسلولی تا نزدیک‌ترین جد مشترک وجود دارد. استنباط درخت فیلوجنی از طریق لگوریتم کیم و

¹Phylogeny tree

جدول ۱.۳: مثالی از چند نمونه با بررسی وجود یا عدم وجود دو جهش X و Y

Sample	1	2	3	4	5	6	7
X mutation	0	0	0	0	1	1	0
Y mutation	0	0	1	1	1	1	1

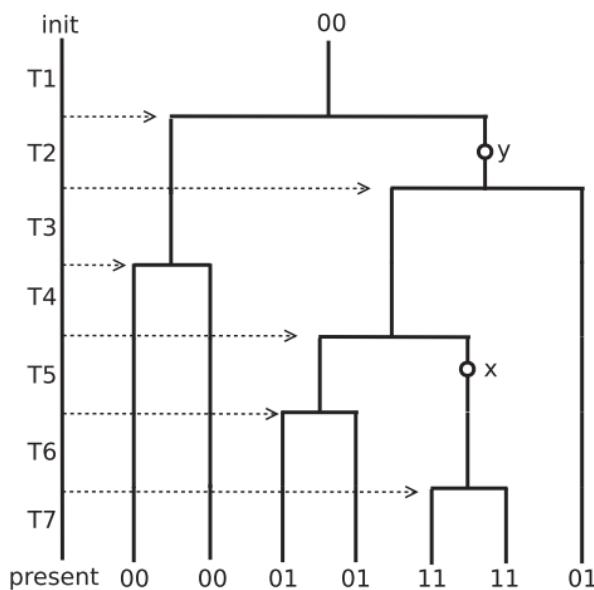
سايمون، بر مبناي منطق بيزى است، يعني از اين منطق به منظور تعين رابطه ترتيبی بين هر دو جهش گوناگون استفاده شده است. در ادامه مقدار بيшиنه درست‌نمايی^۲ درخت استباط شده بر مبناي احتمال ترتيبی دوبه‌دوي بين هر دو جهش مختلف در دو جايگاه از يك دنباله، که از طريق ژنولوژي متفاوت با جهش‌های گوناگون در گره‌های درخت به هم مرتبط می‌شوند، محاسبه می‌شود. سرانجام مقادير بيшиنه احتمالات با شرط کمينه کردن ميزان تفاوت با داده‌های مشاهده شده محاسبه می‌گردد.

از نکات قوت اين الگوريتم در نظر گرفتن خطاي توالى‌یابي و رانش آلل^۳ است. اين عدم قطعیت در داده‌ها از طريق محاسبه بيшиنه درست‌نمايی ترتيبی هر يك از جهش‌ها بدست خواهد آمد. به عنوان مثال در نظر بگيريد که هفت زوج مرتب از جهش‌های يك دی‌ان‌ای موجود است. برای سادگي بيشر مولفه اول را با X و مولفه دوم را با Y نشان داده می‌شود. داده‌های نمونه‌گيري شده از اين دی‌ان‌ای در جدول ۱.۳ نشان داده شده است. در اين جدول صفر بيانگر عدم وجود جهش و يك بيانگر وجود جهش است. تعداد رخداد جهش‌ها با فرض عدم وجود خطا در توالى‌یابي داده‌ها، برابر يك در نظر گرفته می‌شود، يعني در هر موقعیت تنها يکبار جهش رخ داده است. همچنان ترتیب زمانی رخداد جهش‌ها يك ترتیب جزئی است، به اين معنی که زوج (۱،۰) بيانگر اين است که يا جهش X مقدم بوده است یا جهش Y . زوج (۰،۱) بيانگر آن است که جهش X وجود نداشته است ولی جهش Y وجود داشته و با فرض اينکه هيچ جهشی از بين نمی‌رود، در نتيجه می‌توان استباط کرد که Y نسبت به X قدیمی‌تر است و به عنوان يكی از اجداد X در درخت فيلوژني تومور قرار می‌گيرد. در نتيجه با استفاده از جدول داده‌های نمونه‌برداری شده، استباط يك رابطه زمانی ميان جهش‌های صورت گرفته امکان پذير است.

شكل ۱.۳ يك درخت فيلوژنيک تومور را نشان می‌دهد که از داده‌های جدول بالا استباط شده است. در اين همه هفت نمونه به عنوان برگ‌های درخت مشاهده می‌شود و ريشه درخت زوج (۰،۰) می‌باشد به اين معنی که در ابتدا هيچ جهشی رخ نداده است. محور عمودی بيانگر سير زمانی تکامل تومور است که به تعداد نمونه‌ها تقسيم شده

²Maximum-likelihood³Allele dropout

است. برای استنباط درخت فیلوژنی تومور، الگوریتم کیم و سایمون از سه بخش اصلی تشکیل شده است. طبق



شکل ۱.۳: نمایی از یک درخت فیلوژنیک تومور

قضیه بیز برای محاسبه هر یک از این سه احتمال به مقادیر درست‌نمایی^۴ نیاز داریم. مقدار احتمال رخداد طبق رابطه زیر محاسبه می‌گردد:

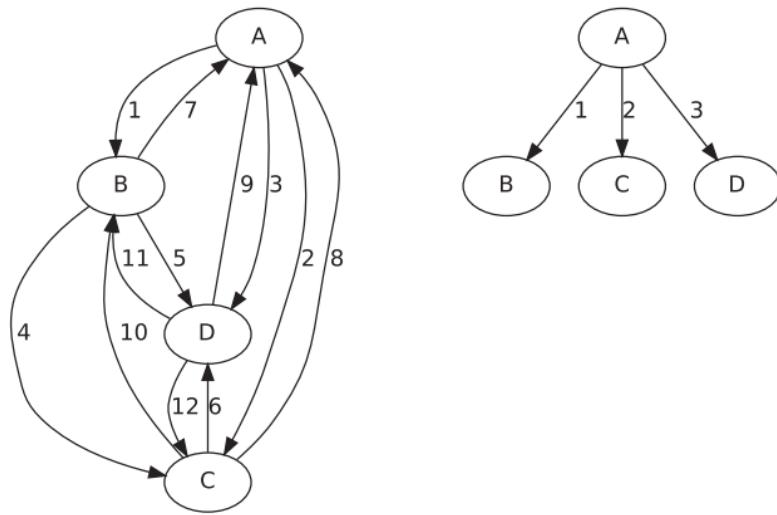
$$P(x \sim y | D) \propto L(x \sim y) P(x \sim y), \quad L(x \sim y) = P(D | x \sim y) \quad (1.3)$$

طبق این رابطه و با توجه به اینکه رابطه زمانی میان جهش‌های x و y دارای ۳ حالت،

$$x \rightarrow y, \quad y \rightarrow x \quad \text{و} \quad x \not\rightarrow y$$

است، مقدار احتمال محاسبه شده از رابطه فوق به ازای یکی از این سه حالت بیشینه است و به ازای آن حالت یک مسیر جهت‌دار در درخت فیلوژنی قرار خواهد گرفت. طبق آنچه گفته شد یک گراف جهت دار فیلوژنی بلقوه مشابه آنچه در شکل ۲.۳ نشان داده شده است استنباط خواهد شد. در نهایت از این گراف جهت دار، یک درخت به طوری که روابط میان جهش‌ها از آن استنباط شود ساخته خواهد شد. در ابتدا یال‌های گراف از طریق رابطه‌ای

⁴Likelihood



شکل ۲.۳: یک گراف جهت دار فیلوژنی

که در ادامه آمده است وزن‌دهی می‌شوند،

$$w_{x \sim y} = -\log P(x \sim y | D) \quad (2.3)$$

که در آن $(x \sim y)$ رابطه بین جهش‌های x و y است و D نمونه یا سمپل‌های موجود در داده است. بهترین درخت \hat{T} از طریق کمینه کردن وزن‌های گراف بدست می‌آید.

$$\hat{T} = \arg \min \left(\sum_{x \sim y \in T} w_{x \sim y} \right) = \arg \max \left(\prod_{x \sim y \in T} P(x \sim y | D) \right) \quad (3.3)$$

در شکل ۲.۳ محتمل‌ترین درخت فیلوژنی با بیشینه درست‌نمایی بر اساس اطلاعات نمونه‌برداری شده بدست می‌آید. در این شکل گراف اولیه و درخت متناظر آن مشاهده می‌شود. مجموع همه وزن‌ها در درخت نهایی با شرط کمینه سازی برابر هفت است که این مقدار کمترین مقدار ممکن است.

۱.۲.۳ پایگاه داده

در این مقاله از پایگاه داده تولی یابی تک سلولی هو و همکاران [۴۳] استفاده شده است. این مجموع داده از توالی یابی تکسلولی دی‌ان‌ای نمونه‌های توموری یک نوع خاص از سرطان خون^۵ جمع‌آوری شده است. این مجموعه داده شامل ۵۸ سلول منفرد و ۱۸ نوع جهش یکتا است. اطلاعات کامل در مورد این پایگاه داده از جمله، نام و نوع جهش‌های موجود در دیتابیس، نوع روش نمونه‌برداری و اطلاعاتی دیگر در پایگاه داده COSMIC در دسرس عموم قرار دارد. ماتریس ژنوتایپی این پایگاه داده شامل سه مقدار صفر، یک و دو می‌باشد که در آن صفر بیانگر عدم وجود جهش، یک بیانگر جهش هتروزیگوت و دو نمایانگر جهش هموزیگوت است. یکی از معایب این پایگاه داده نرخ بالای خطای توالی یابی تکسلولی و بالا بودن نرخ داده‌های از دست رفته (در حدود ۴۵ درصد کل داده‌ها) می‌باشد. همین امر سبب می‌شود تنوع درخت فیلوژنی نسبت داده شده به این پایگاه داده زیاد باشد. در واقع با در نظر گرفتن حالت‌های مختلف روابط دوبعدی جهش‌های گوناگون، می‌توان درخت‌های جهشی متنوعی از داده‌ها استنباط کرد.

۲.۲.۳ معیار ارزیابی

ارزیابی درخت‌های جهشی گوناگون از طریق روش LOOCV⁶ صورت می‌گیرد. این روش همانند روش ارزیابی‌های متقابل^۷ با K قسمت می‌باشد با این تفاوت که در آن k برابر تعداد جهش‌ها (تعداد ستون‌های ماتریس ژنوتایپ) می‌باشد. در هر یک از درخت‌های استنباط شده، یکبار یک جهش حذف شده و میزان دقیق مدل محاسبه می‌گردد. سپس این کار برای همه جهش‌های موجود تکرار می‌شود و در نهایت میانگین دقیق مدل در حالت‌های مختلف محاسبه می‌شود و به عنوان دقیق نهایی مدل گزارش می‌شود.

⁵Thrombocythemia

⁶Leave one out cross validation

⁷Cross validation

۳.۳ الگوریتم Bitphylogeny [۷۵]

این الگوریتم در سال ۲۰۱۵ ارائه شد و مانند الگوریتم کیم و سایمون از منطق بیزی بهره می‌برد. هدف این الگوریتم در کنار ساخت درخت جهشی تومور، پیدا کردن روابط بین کلون‌های مختلف درون یک تومور است. در داده‌های توالی‌یابی تکسلولی، بدلیل کمبود میزان نمونه‌گیری و در نتیجه محتمل بودن عدم حضور گونه‌های ژنومی جهش‌یافته در نمونه‌ها، برای تشخیص ناممکنی‌های درون توموری باید رویکرد متفاوتی را برگزید. شاید یکی از دلایلی که هنوز از داده‌های توالی‌یابی انبوه^۸ برای استنباط درخت فیلوژنی استفاده می‌شود همین باشد. در هر صورت در این مقاله سعی بر این است تا هر ۲ چالش زیر مورد بررسی قرار گیرد:

- تشخیص زیرنواحی یا کلون‌های درون یک تومور

- کشف روابط تکاملی کلون‌های درون یک تومور با یکدیگر

ماتریس ورودی (ماتریس ژنتوتایپی) این الگوریتم تعدادی سطر و ستون است که در آن سطرها بیانگر سلولها و ستونها نمایانگر انواع جهش‌های مختلف است. این ماتریس، یک ماتریس دودویی‌ها^۹ است که در آن بودن درایه z و \bar{z} بیانگر آن است که در سطر z ام جهشی از نوع z ام وجود ندارد. متعاقباً، اگر مقدار درایه z و \bar{z} برابر یک باشد در سطر z ام جهشی از نوع z ام وجود دارد.

در این مقاله برای جستجو درختی که بیشترین تطابق با داده‌های ورودی را داشته باشد از الگوریتم زنجیره مارکوف مونت کارلو استفاده می‌شود. این الگوریتم سلول‌ها با ژنتوتایپ مشابه را درون یک گروه قرار می‌دهد و به این گروه‌ها کلون گفته می‌شود. در طی دسته‌بندی سلول‌ها کلون‌هایی ایجاد می‌شود که با احتمال زیاد توموری بوده ولی در نمونه‌گیری از بافت توموری حضور نداشته‌اند. شناسایی این گونه از کلون‌ها با توجه به روند گسترش و تکامل تومور، که به مرور زمان صورت می‌گیرد، امکان پذیر است. این الگوریتم قادر است تا یک تخمین زمانی از انتقال جهش از سطوح بالای درخت فیلوژنی به سطوح پایین‌تر را محاسبه کند. در این الگوریتم از داده‌های تغییرات تک نوکلئوتید استفاده شده‌است اما این روش این قابلیت را دارد تا بدون در نظر گفتن فرض مکان‌های بینهایت برای داده‌های متیلاسیون دی‌ان‌ای استفاده شود. از نکات قوت این الگوریتم می‌توان به محاسبه رخداد هر جهش در درخت فیلوژنی تومور اشاره کرد اما این مقدار احتمال بدلیل تعداد بالای داده‌های از دست رفته و نرخ بالای خطای مثبت کاذب و منفی کاذب، بیش از مقدار واقعی است.

⁸Bulk sequencing

⁹Binary

شایان ذکر است که این الگوریتم محدودیت‌های خاص خود را دارد. به عنوان مثال، در نظر گرفتن فرض مکان‌های بینهایت برای رخداد جهش‌ها و زمان محاسباتی بسیار بالا الگوریتم زنجیره مارکوف مونت کارلو برای استنباط درخت فیلوزنی از جمله این محدودیت‌ها می‌باشد. از دیگر محدودیت‌های این الگوریتم می‌توان به عدم تشخیص کلون‌های هموژنی و هتروژنی در یک نوع جهش از یکدیگر اشاره کرد. منظور از کلون‌های هموژنی در یک جهش معین آن است که اجزای تشکیل دهنده آن با توزیع یکنواخت در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند و این بدان معناست که احتمال رخداد هر جهش در این توده برابر با احتمال رخداد دیگر جهش‌هاست. در مقابل، یک توده دارای خاصیت هتروژنی است اگر اجزای تشکیل دهنده آن توزیع غیریکنواخت داشته باشد و به همین امر سبب می‌شود تا بدلیل حضور سلول‌های مختلف با توزیع گوناگون، احتمال رخداد جهش‌های مختلف متفاوت باشد.

۱.۳.۳ پایگاه داده

به منظور ارزیابی مدل استنباط کننده درخت تکاملی تومور، از دو پایگاه داده متفاوت در این مقاله استفاده شده است:

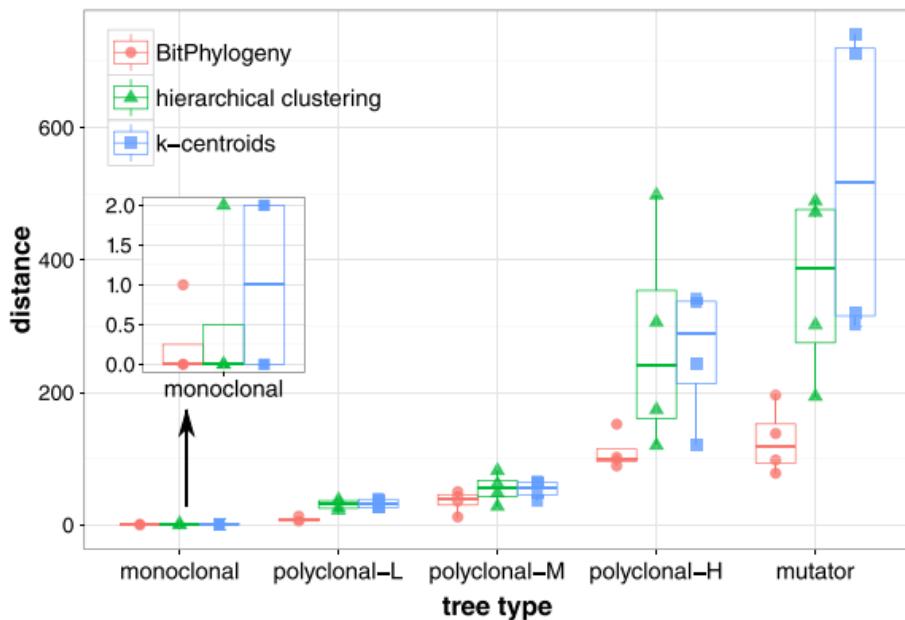
- دادگان مربوط به الگوهای متیلاسیون سرطان روده بزرگ
- دادگان شبیه‌سازی شده مربوط به سرطان خون

۲.۳.۳ معیار ارزیابی

به منظور ارزیابی عملکرد الگوریتم بیت‌فیلوزنی یک مقایسه بین خروجی این الگوریتم و خروجی‌های الگوریتم‌های خوش‌بندی k هسته‌ای و دسته‌بندی سلسله مراتبی صورت گرفته است. این مقایسه از طریق محاسبه معیار بیشینه عمق درخت تکاملی استنباط شده و مقدار درست‌نمایی صورت گرفته است. نتایج گزارش شده در این مقاله گواه از پایداری^{۱۰} و دقت^{۱۱} بسیار بهتر الگوریتم بیت‌فیلوزنی نسبت به دو الگوریتم دیگر است. در شکل ۳.۳ میزان خطای عملکرد الگوریتم بیت‌فیلوزنی نسبت به دو الگوریتم خوش‌بندی k هسته‌ای و دسته‌بندی سلسله مراتبی در سطوح مختلف درخت در حالت‌های تک‌کلونی و چندکلونی قابل مشاهده است.

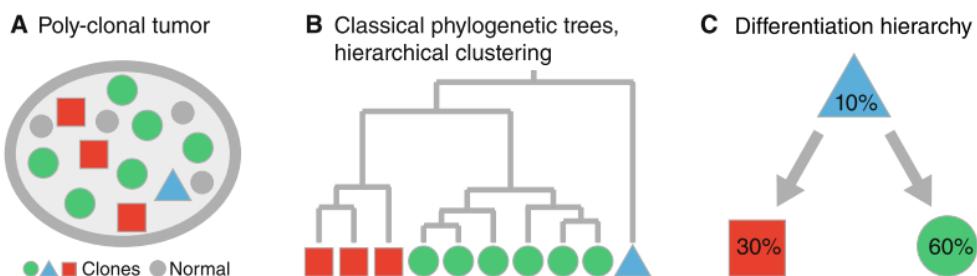
¹⁰Consistency

¹¹Accuracy



شکل ۳.۳: میزان خطای عملکرد الگوریتم بیت‌فیلوجنی نسبت به دو الگوریتم خوشبندی k هسته‌ای و دسته‌بندی سلسه مراتبی در سطوح مختلف درخت در حالت‌های تک‌کلونی و چندکلونی [۷۵]

در شکل ۴.۳ به طور کلی مراحل عملکرد الگوریتم بیت‌فیلوجنی را مشاهده می‌کنید. این شکل تومور چندکلونی A را نشان می‌دهد که به روش توالی‌یابی نمونه‌گیری شده است. این تومور شامل سه کلون مجزا و سلول‌های سالم (دایره‌های خاکستری رنگ) است. در تصویر میانی یک درخت بلقوه که نشان‌دهنده سیر تکاملی تومور است نشان داده شده است. در تصویر سمت راست درخت کلونی بدست آمده از درخت تکاملی تومور گفته شده با الگوریتم بیت‌فیلوجنی مشاهده می‌شود که در آن کلون‌ها و فراوانی هر یک مشهود است.



شکل ۴.۳: مراحل عملکرد الگوریتم بیت‌فیلوجنی

٤.٣ الگوریتم SCITE [٤٥]

این الگوریتم با استفاده از داده‌های توالی یابی تک سلولی سعی در استباط درخت فیلوژنی تومور دارد. همانطور که پیشتر نیز اشاره شد، یک تومور ناشی از تجمع تعدادی سلول با ویژگی‌های ژنی متفاوت است و این سلول‌ها سعی دارند تا این ویژگی‌های ژنی منحصر به فرد را از طریق تکثیر سلولی به سلول‌های بعدی منتقل کنند. [٢٠]

وجود سلول‌ها با جهش‌های متفاوت سبب می‌شود که تومور از زیرنواحی گوناگون، که به کلون مشهور هستند، تشکیل شود. هر چه تومور از تعداد کمتری زیرکلون تشکیل شده باشد درمان آن ساده‌تر خواهد بود. در نظر گرفتن هر کلون به صورت یک تومور جداگانه، مطالعه و بررسی هر یک از این زیرتومورها به صورت دقیق‌تر و یافتن سیر تکاملی آنها سبب می‌شود تا درمان تومور به صورت کارآمدتری انجام شود. [١٥]

یکی از چالش‌های بزرگ در زمینه تشخیص و مطالعه کلون‌های درون تومور، توالی یابی قسمت‌های مشترک دنباله‌های دی‌ان‌ای است، زیرا شامل ترکیب‌های بسیار زیادی (در حدود میلیون‌ها ترکیب) از ژنهای سلول‌های گوناگون است. جهش‌های بدست آمده از ترکیب توالی سلول‌های مختلف، با تعداد زیرنواحی توموری (کلون) متناسب است و با استفاده از تعداد زیرنواحی می‌توان تخمین نزدیکی از جهش‌های درون یک نمونه را بدست آورد [٥١]. به همین دلیل به منظور شناسایی دقیق هر یک از زیرنواحی توموری (کلون‌ها) لازم است تا اطلاعات حاصل از نواحی مشترک کلون‌ها به دقت مورد تحلیل و تجزیه قرار گیرد. [٥٩]

الگوریتم Scite از طریق داده‌های توالی یابی تک سلولی قادر است سیر تکاملی تومور را از طریق درخت جهشی تومور که در آن ترتیب وقوع جهش‌ها مشخص است یا از طریق استباط درخت فیلوژنیک تومور که در آن هر برگ نشان دهنده یک سلول است، نشان دهد. خروجی مدل Scite نتیجه ارزیابی بهتری در مقایسه با الگوریتم بیت‌فیلوژنی بر روی داده‌های واقعی داراست. الگوریتم Scite از طریق معیار پیشینه درست‌نمایی و احتمال رخداد هر جهش و با استفاده از ماتریس ژنتایپ ورودی تعیین می‌کند که کدام درخت استباط بهتری از سیر تکاملی تومور است. در حالتی که تعداد جهش‌ها بسیار زیاد باشد یعنی تعداد ستون‌های ماتریس ژنتایپ ورودی زیاد باشد، ساخت درخت فیلوژنیک راحت‌تر خواهد بود، اما در حالتی که تعداد سلول‌ها زیاد باشد (تعداد سطرهای ماتریس ژنتایپ بالا باشد) ساخت درخت جهشی تومور (ترتیب وقوع جهش‌ها) راحت‌تر است. به طور خلاصه اینکه کدام نوع درخت (جهشی یا فیلوژنیک) در نهایت بیان‌کننده سیر تکاملی تومور باشد به نزد جهش‌های توموری و روش توالی یابی داده‌ها بستگی دارد.

در الگوریتم Scite از دو فرض اصلی استفاده می‌شود:

- فرض مکان‌های بی‌نهایت^{۱۲} که بر طبق آن هر جهش تنها یکبار در هر موقعیت از ژنوم رخ می‌دهد.

- فرض جهش‌های نقطه‌ای یعنی مدل تکاملی تومور به جهش‌های نقطه‌ای محدود می‌شود.

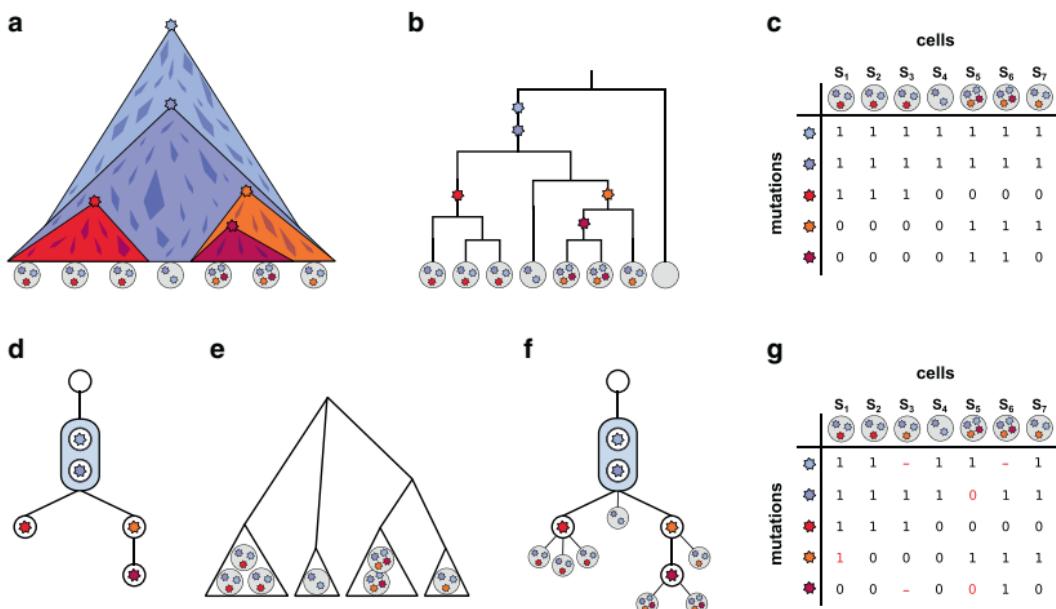
مانند الگوریتم بیت‌فیلوژنی از یک ماتریس ژنوتایپ (ماتریس دودویی‌ها که سطرها نمایانگر نمونه‌ها و ستون‌ها بیانگر جهش‌هایست) به عنوان ورودی الگوریتم استفاده می‌شود. موقعیت هر جهش به صورت درایه z و ز از ماتریس $m \times n$ مشخص می‌شود. به این صورت که مقدار صفر در سطر z ام و درایه z ام بیانگر آن است که جهش از نوع z در سطر z وجود ندارد. یک ماتریس ژنوتایپ را ماتریس فیلوژنی کامل^{۱۳} گوییم هر گاه به ازای آن یک درخت فیلوژنیک متناظر باشد. در الگوریتم scite همانند الگوریتم بیت‌فیلوژنی از الگوریتم زنجیره مارکوف مونت‌کارلو برای اسنباط درخت تکاملی تومور از داده‌های توالی‌یابی تک سلولی استفاده می‌شود، با این تفاوت که فضای جستجو برای انتخاب پارامترها بسیار محدودتر از حالت بیت‌فیلوژنی است و نرخ خطاهای داده (مثبت کاذب و منفی کاذب) برای همه جهش‌ها یکسان در نظر گرفته شده است. محدود کردن فضای جستجو برای انتخاب پارامترها از طریق نمونه‌برداری در این فضای سبب می‌شود تا بر اساس سیر زمانی جهش، بیشینه درست‌نمایی از روی توزیع احتمال پیشین نمونه‌ها بدست آید. یکی از مزایای این روش محاسبه نرخ خطاهای توالی‌یابی است. شکل ۵.۳ یک استنتاج تکاملی از داده‌های توالی‌یابی تک سلولی را نشان می‌دهد. در این شکل، a یک ماتریس فیلوژنی کامل است اما b ماتریس داده‌های واقعی است که شامل مقادیر از دست‌رفته، خطای مثبت کاذب و خطای منفی کاذب است. ماتریس داده‌های واقعی با D و ماتریس فیلوژنی کامل را با E نشان داده شده است.

منظور از خطای مثبت کاذب این است که به عنوان مثال در یک موقعیت خاص از ماتریس E جهشی وجود ندارد (مقدار ماتریس برابر صفر است) اما در همین موقعیت مقدار یک (وجود جهش) در ماتریس D وجود دارد. نرخ خطای مثبت کاذب با α و نرخ خطای منفی کاذب با β نشان داده می‌شود. مقادیر α و β از طریق روابط ۴.۳ تعریف می‌گردند.

$$\begin{aligned} P(D_{ij} = 1 | E_{ij} = 0) &= \alpha, & P(D_{ij} = 0 | E_{ij} = 0) &= 1 - \alpha \\ P(D_{ij} = 0 | E_{ij} = 1) &= \beta, & P(D_{ij} = 1 | E_{ij} = 1) &= 1 - \beta \end{aligned} \quad (4.3)$$

¹²Infinite sites

¹³Perfect phylogenetic matrix



شکل ۵.۳: یک استنتاج تکاملی از داده‌های توالی‌یابی تک سلولی [۴۵]

در این معادلات فرض بر استقلال نرخ خطاهای مشاهده شده است. مقدار درست‌نمایی درخت جهشی T با بردار ضمیمه ∂ و نرخ خطای (α, β) به صورت زیر محاسبه می‌گردد.

$$P(D | T, \sigma, \theta) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^m P(D_{ij} | E_{ij}) \quad (5.3)$$

در معادله بالا E ماتریس جهش‌دار است که با درخت جهشی T و بردار ضمیمه ∂ تعریف می‌گردد. توزیع احتمال پسین به صورت زیر محاسبه می‌گردد:

$$P(T, \sigma, \theta | D) \propto P(D | T, \sigma, \theta) P(T, \sigma, \theta) \quad (6.3)$$

به منظور بالا رفتن سرعت همگرایی مدل زنجیره مارکوف مونت کارلو فرض می‌شود که بردار ضمیمه ∂ توزیع یکنواخت دارد. در نتیجه:

$$P(T, \theta | D) = \sum P(T, \sigma, \theta | D) \quad (7.3)$$

اندازه فضای جستجو برای دو پارامتر درخت جهشی T و بردار ضمیمه ∂ برابر با $(n+1)^{n-1} \times (n+1)^m$ می‌باشد. این فضای جستجو با فرض یکنواخت بودن توزیع بردار ضمیمه ∂ و طبق معادله بالا و حذف بردار ضمیمه به $(n+1)^{n-1}$ انتخاب کاهش می‌یابد. پس از همگرایی با استفاده از الگوریتم زنجیره مارکوف مونت کارلو و احتمال پسین، بهترین ترکیب درخت جهشی T با بردار ضمیمه ∂ با بیشینه درست‌نمایی بدست می‌آید:

$$(T, \theta)_{\text{MAP}} = \operatorname{argmax}_{(T, \theta)} P(T, \theta \mid D) \quad (8.3)$$

منظور از MAP در این معادله حالتی است که بیشینه درست‌نمایی رخ داده است.

۱.۴.۳ پایگاه داده

به منظور ارزیابی عملکرد الگوریتم Scite برای استباط درخت تکاملی تومور از داده‌های توالی‌یابی تک سلولی از داده‌های واقعی و شبیه‌سازی شده، استفاده شده است. مجموعه داده‌های استفاده شده جهت ارزیابی الگوریتم عبارتند از:

- داده‌های توالی‌یابی تک سلولی از یک نمونه تومور مغز استخوان با ۵۸ سلول سرطانی و ۱۸ نوع جهش با نرخ خطای مثبت کاذب 4×10^{-4} و نرخ خطای منفی کاذب 9×10^{-4} .
- داده‌های توالی‌یابی تک سلولی یک نوع خاص از سرطان کبد با ۱۷ سلول سرطانی و ۵۰ نوع جهش با مقادیر نرخ خطای مثبت کاذب 5×10^{-5} و نرخ خطای منفی کاذب 3×10^{-5} و نرخ داده‌های از دست رفته ۲۲ درصد.
- داده‌های توالی‌یابی تک سلولی نمونه‌گیری شده از سرطان سینه با ۴۷ سلول سرطانی و ۴۰ نوع جهش و با نرخ خطای رانش آلل 24×10^{-6} درصد و نرخ خطای مثبت کاذب 24×10^{-6} .

شایان ذکر است که مدت زمان استباط یک درخت فیلورژنی تا حد زیادی به پیچیدگی داده‌های ورودی بستگی دارد بطوریکه برای ساخت یک درخت با ۵۰ تا ۱۰۰ سلول، مدت زمانی در حدود چندین دقیقه طول می‌کشد. از مهمترین محدودیت‌های این الگوریتم می‌توان به فرض مکان‌های بی‌نهایت اشاره کرد، زیرا این امکان وجود دارد که در یک محل مشخص از یک دنباله دی‌ان‌ای، یک جهش مشخص چندین بار رخداد و یا در محل‌های مختلف

از یک دنباله ژنی جهش‌های مشابه رخ دهد که این موارد در فرض مکان‌های بی‌نهایت در نظر گرفته نمی‌شود. از دیگر محدودیت‌های این روش آن است که جهش‌هایی که در همه سلول‌ها وجود دارند یا جهش‌هایی که فقط در یک سلول مشاهده شده‌اند (سطری با مقادیر تماماً یک در ماتریس ورودی) در روند استنباط درخت مورد استفاده قرار نمی‌گیرند.

۵.۳ الگوریتم Onconem [۵۶]

این الگوریتم در سال ۲۰۱۶ با هدف یافتن تاریخچه تکاملی ناحیه‌های درون توموری با استفاده از داده‌های توالی یابی تک سلولی ارائه گردید. این الگوریتم قادر است تا ناحیه‌های درون توموری مشابه را درون یک دسته قرار دهد و برای آنها یک ژنتوتایپ یکتا در نظر بگیرد. این الگوریتم بر مبنای تغییرات تک نوکلئوتیدی، درخت تکاملی تومور را استنباط می‌کند و قادر به یافتن خطاهای ژنتوتایپی می‌باشد. در نهایت با ارزیابی بر روی داده‌های آزمایش، مدل نهایی سنجیده شده و سلول‌ها با جهش‌های یکسان در یک گروه دسته‌بندی شده و در انتهای رابطه میان جهش‌ها و ژنتوتایپ‌های مشاهده شده و مشاهده نشده (پیش‌بینی شده) مشخص می‌گردد. این الگوریتم هم می‌تواند درخت کلونال توموری و هم درخت فیلوژنیک توموری (قرارگرفتن سلول‌ها به عنوان برگهای درخت) را به عنوان خروجی بدست دهد. ورودی این الگوریتم ماتریس دودوبی ژنتوتایپ به همراه نرخ خطاب مثبت کاذب و نرخ خطاب منفی کاذب و نرخ خطاب داده‌های از دست رفته است. در ادامه، الگوریتم سعی می‌کند تا سلول‌ها با ژنتوتایپ‌های مشابه را در یک گروه قرار دهد و در نهایت درختی که بیشترین شباهت را با دسته‌بندی صورت گرفته را دارد به عنوان درخت تکاملی تومور استنباط کند. از نکات قوت این الگوریتم آن است که قادر است کلون‌هایی را که احتمال وجود آنها بالاست اما در داده‌های نمونه‌گیری شده حضور ندارند حدس بزند. این الگوریتم از دو قسمت اصلی تشکیل شده است:

- ایجاد یک مدل احتمالاتی به منظور مدل کردن جمعیت جهش‌ها بر مبنای داده‌های نویزی و روابط میان داده‌ها

- پیدا کردن درخت‌هایی با بیشترین میزان درست‌نمایی در فضای جستجو

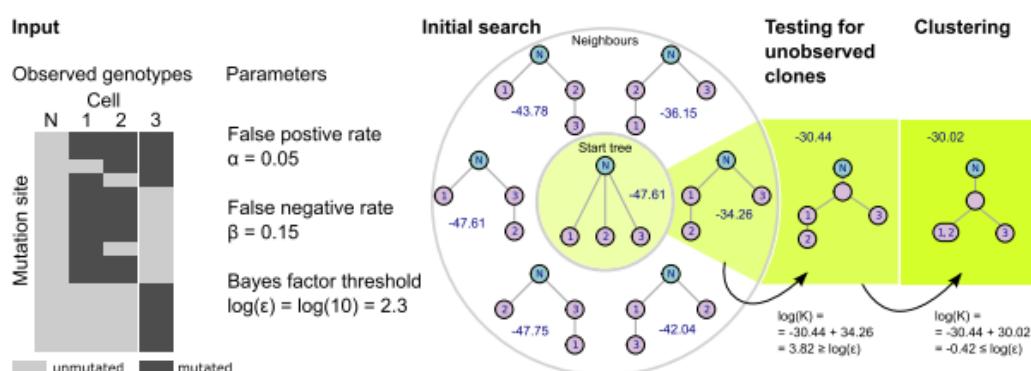
توزیع احتمال پسین با فرض D به عنوان مجموعه داده‌های مدل به صورت زیر محاسبه می‌گردد

$$P(\tau, \Theta | D) = \frac{P(D | \tau, \Theta)P(\Theta | \tau)P(\tau)}{P(D)} \quad (9.3)$$

که در آن τ نمایانگر یک درخت جهش‌دار (که نباید حتماً دودویی باشد) است که ریشه آن یک گره سالم و بدون جهش است و θ یک بردار رخداد است. در این رابطه فرض بر آن است که $p(\tau)$ دارای توزیع یکنواخت است. رابطه بالا می‌تواند به شکل زیر بازنویسی شود

$$P(\tau, \Theta | D) \propto P(D | \tau, \Theta)P(\Theta | \tau) \quad (10.3)$$

بر طبق این رابطه، برای درختی با n راس، فضای جستجو شامل n^{n-2} انتخاب است که هزینه محاسباتی بسیار بالایی برای درختانی با راس‌های بیشتر از ۹ دارد. طبق شکل ۹.۳، برای محدود کردن فضای جستجو از یک الگوریتم اکتشافی استفاده می‌شود تا اطمینان حاصل شود که خروجی الگوریتم یک نقطه بهینه محلی نباشد. نقطه قوت این الگوریتم سرعت بالای استنباط درخت برای داده‌های کم است ولی در مقابل از محدودیت‌های آن می‌توان به فرض بینهایت اشاره کرد.



شکل ۶.۳: نمای شماتیکی از الگوریتم [۵۶] Onconem

رونده کلی الگوریتم Onconem در شکل بالا توضیح داده است. طبق این شکل، ماتریس دودویی ژنتوپاپی به همراه نرخ خطاهای α و β به عنوان ورودی الگوریتم استفاده می‌شوند. طبق شکل بالا میزان درست‌نمایی اولیه برابر $61/47$ – محاسبه شده است اما از میان همه درخت‌های همسایه درخت اولیه، آن درختی که بیشترین

درست‌نمایی را دارد به عنوان درخت اولیه انتخاب می‌شود (با درست‌نمایی ۲۶، ۳۶). در ادامه یک گرهای که احتمال رخداد آن طبق ماتریس ورودی بالاست ولی در داده‌های ورودی وجود ندارد به درخت اضافه می‌شود. در این حالت مقدار درست‌نمایی به ۸۲/۳ افزایش می‌یابد و این کلون مشاهده نشده بدلیل بزرگتر بودن مقدار درست‌نمایی از آستانه تعیین شده، به مدل افزوده می‌شود. در نهایت گرهای یک شاخه تا جایی که سبب کاهش میزان درست‌نمایی نشوند، در یک کلون تجمعی می‌شوند.

۱.۵.۳ پایگاه داده

به منظور ارزیابی عملکرد الگوریتم Onconem از دو پایگاه داده مجزا استفاده شده است

- داده‌های توالی یابی تک سلولی مربوط به سرطان مثانه که شامل ۴۴ سلول سرطانی است. در حدود ۵۵ درصد از انواع جهش‌های موجود در این پایگاه داده، اطلاعاتی در دسترس نیست یعنی بیش از نیمی از داده‌های موجود از اطلاعات از دست رفته^{۱۴} اند. خروجی الگوریتم Onconem برای این پایگاه داده یک درخت فیلوژنی با سه کلون اصلی می‌باشد و یک چهارم سلول‌های جهش‌یافته را شامل می‌شود.
- داده‌های مربوط به سرطان خون که در مدل کیم و سایمون و الگوریتم بیتفیلوژنی از آن استفاده شده بود، در این ارزیابی مورد استفاده قرار گرفت. میزان لگاریتم درست‌نمایی الگوریتم Onconem برای این مجموع داده برابر ۹۹۶۴ – گزارش شده است که بالاتر از مقداری است که الگوریتم بیتفیلوژنی به آن رسیده بود (۱۱۵۸۴).

۶.۳ الگوریتم [۱۸] Sasc

سرطان ناشی از جهش‌های ژنومیک یک سلول است که این جهش‌ها به مرور زمان رشد و تکثیر می‌یابند و زیرنواحی متفاوتی را ایجاد می‌کنند. این زیرنواحی، که به آنها کلون نیز گفته می‌شود، خصوصیات متفاوتی دارند و در کنار هم یک توده سرطانی را تشکیل می‌دهند. بررسی تاریخچه تکاملی تومور می‌تواند کارآمدی درمان‌های موجود را بهبود بخشد و امکان عود مجدد تومور را تا حد زیادی کاهش دهد. به منظور درک بهتر تاریخچه تکاملی

¹⁴Missing data

تومور فرض‌های گوناگونی جهت ساده‌سازی مسئله صورت می‌گیرد، مثل فرض مکان‌های بی‌نهایت که طبق آن هر جهش یکتاپی تنها یکبار رخ می‌دهد. مطالعات زیادی صورت گرفته است که نشان می‌دهد در نظر گرفتن فرض مکان‌های بی‌نهایت به تنها ی برای استنباط روند تکاملی تومور کافی نیست و محدودیت‌هایی دارد، به همین منظور برای درک بهتر نواحی ناهمگن توموری باید فرض‌های دیگری را به مسئله اضافه کنیم. به همین دلیل یک فرضیه جدید تحت عنوان k -dollo ارائه گردید که بر طبق آن و بر خلاف فرض مکان‌های بی‌نهایت، هر جهشی تنها یکبار رخ می‌دهد اما امکان از دست دادن این جهش به تعداد k در تاریخچه تکاملی تومور وجود دارد. الگوریتم Sasc که در سال ۲۰۱۸ ارائه گردید، از اولین الگوریتم‌هایی بود که از فرض k -dollo جهت استنباط درخت تکاملی تومور بهره برد. به مانند الگوریتم Onconem، این الگوریتم به منظور محدود کردن فضای جستجو از یک الگوریتم درخت اکتشافی بهره می‌برد. الگوریتم اکتشافی استفاده شده در این روش، الگوریتم شبیه‌سازی ذوب فلزات است و هدف آن پیدا کردن بیشینه درست‌نمایی برای تابع احتمال رخداد پسین در فضا جستجو است. طبق این الگوریتم، ابتدا از طریق مجموعه‌ای از انتخاب‌های نمونه‌برداری شده از فضا جستجو یک راه حل برای مسئله ارائه می‌گردد. اگر مقدار درست‌نمایی نسبت به حالت اولیه بهبود یافته بود، با احتمال یک پذیرفته می‌شود در غیر این صورت احتمال رخداد آن حالت صفر در نظر گرفته می‌شود. این الگوریتم سعی دارد تا بیشینه درست‌نمایی ماتریس ژنوتایپ ورودی را حساب کند. ورودی این الگوریتم در کنار ماتریس ژنوتایپ، نرخ خطای مشتبه کاذب، نرخ خطای منفی کاذب و نرخ خطای اطلاعات از دست رفته است و بیشینه درست‌نمایی از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$\max P(I \mid E) = \prod_i^n \prod_j^m P(I_{ij} \cdot E_{ij}) \quad (11.3)$$

۱.۶.۳ پایگاه داده:

به منظور ارزیابی عملکرد الگوریتم Sasc از دو پایگاه داده معجزا استفاده شده است:

- داده‌های توالی یابی تک سلولی سرطان مثانه

- داده‌های شبیه‌سازی شده سرطان خون

خروجی الگوریتم در مقایسه با الگوریتم Scite از مقدار بیشینه درست‌نمایی بیشتری برای مدل کردن داده‌ها برخوردار است.

۷.۳ الگوریتم SCARLET [۶]

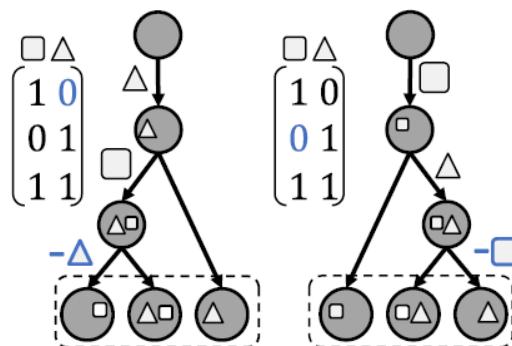
مدل ارائه شده در این مقاله که در سال ۲۰۲۰ به چاپ رسیده است، یک مدل تکاملی است که امکان حذف هر نوع جهشی را با در نظر گرفتن حذف خط^{۱۵} در نظر می‌گیرد. این مدل اجازه حذف دگرگونی تک‌هسته‌ای^{۱۶} را تنها هنگامی که با شواهد داده توالی یابی تک سلولی دی‌ان‌ای از یک حذف در همان مکان هندسی^{۱۷} همراه شده باشد، می‌دهد. این مدل پایه الگوریتم اسکارلت خواهد بود که فیلوژنی تومور را از داده توالی یابی تک سلولی دی‌ان‌ای با احتساب هر دوی خطای توالی یابی و حذف جهش‌ها نتیجه می‌دهد. تعداد کمی از جهش‌های سوماتیک منجر به پیشروی سرطان می‌شوند، اما تمام جهش‌های سوماتیک نشانگرهای زیستی تاریخچه تکامل تومور هستند. روش‌های غالب ساخت فیلوژنی داده توالی یابی تک سلولی دی‌ان‌ای از دگرگونی تک‌هسته‌ای‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی استفاده می‌کنند اما در به حساب آوردن تغییر تعداد کپی، که ممکن است با دگرگونی تک‌هسته‌ای همپوشانی داشته باشد و منجر به حذف دگرگونی تک‌هسته‌ای شود، ناتوان است. الگوریتم پیشنهادی اسکارلت، فیلوژنی تومور را از داده توالی یابی تک سلولی دی‌ان‌ای، خطای توالی یابی و حذف دگرگونی تک‌هسته‌ای از طریق تغییر تعداد کپی را لاحظ می‌کند. این الگوریتم عملکرد بهتری نسبت به روش‌های موجود بر روی داده‌های شبیه‌سازی شده دارد. توالی یابی تک سلولی دی‌ان‌ای از تومور بدلیل افزایش بازدهی الگوریتم و کاهش هزینه ایزوله کردن، نشانه‌گذاری و توالی یابی سلول‌های انفرادی از محبویت روزافزونی برخوردار است.

شکل ۷.۳ فیلوژنی با فرض دولورا نشان می‌دهد. این مدل با شناسایی حذف جهش‌ها به منظور رفع تناقض مدل مکان‌های بی‌نهایت می‌تواند درخت‌های ۷.۳ را بسازد. هر دو مدل دولورا و مکان‌های بی‌نهایت می‌توانند چندین درخت ممکن را بسازند. حتی در حالت‌های ساده‌ای که خطای وجود ندارد، استثبات چندین فیلوژنی سازگار با داده‌ها ممکن است وجود داشته باشند. در صورتی که خطای وجود داشته باشد و عدم قطعیت در ماتریس جهش وجود داشته باشد، تعداد این درخت‌های احتمالی بسیار بیشتر خواهد شد. خطای داده توالی یابی تک سلولی دی‌ان‌ای و حذف جهش‌ها منجر به پیچیدگی مسئله و ابهام در استنباط فیلوژنی خواهد شد. به عنوان مثال

¹⁵loss-supported

¹⁶Single nucleotide variant (SNV)

¹⁷Loci



شکل ۳.۳: تشکیل درخت فیلوژنی با فرض دلو

با مشاهده کردن ^۰ در ماتریس جهش به جای ۱ نمی‌توان براحتی بین خطاهای داده‌ها و حذف جهش‌ها تفاوتی قائل شد. عمله محدودیت الگوریتم‌های دلو یا مکان‌های بی‌نهایت‌یابی که اجازه حذف جهش‌ها را می‌دهند این است که هیچ‌کدام از این روش‌ها شواهد تغییر تعداد کپی در حذف جهش‌ها را در یک مکان هندسی در نظر نمی‌گیرند. مدل‌های چند حالته ^{۱۸} از تکامل تومور که از داده‌های توالی‌یافته با نمونه‌های زیادی از تومور استفاده می‌کنند. این نگرش‌ها نه خطای موجود در داده توالی‌یابی تک سلولی دی‌ان‌ای را مدل می‌کنند و نه در ابعاد صدها یا هزاران سلول قابلیت مدل کردن را دارند.

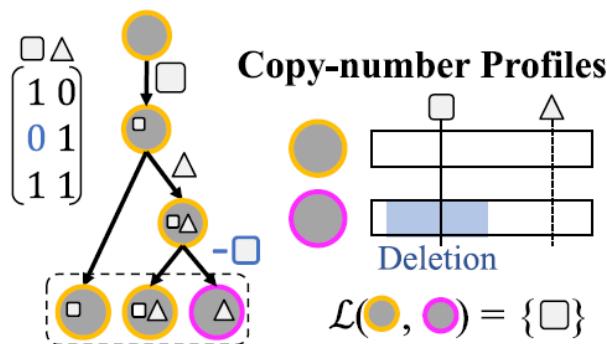
از آنجایی که حذف جهش‌ها پیچیده‌ترین قسمت در تکامل دگرگونی تک‌هسته‌ای است و مسئول اکثر تناقضات در مدل مکان‌های بی‌نهایت در داده‌های توالی‌یابی تک سلولی دی‌ان‌ای هستند، در نگرش ارائه شده در این الگوریتم، حذف جهش‌ها را با استفاده از داده‌های جهش‌های تغییر تعداد کپی از همان سلول‌ها محدود خواهد کرد. در نتیجه الگوریتم اسکارلت با یکپارچه کردن دگرگونی تک‌هسته‌ای و داده‌های حذف و تغییر تعداد کپی ^{۱۹}، درخت فیلوژنی را براساس داده توالی‌یابی تک سلولی دی‌ان‌ای می‌سازد. الگوریتم اسکارلت براساس مدل فیلوژنی با در نظر گرفتن حذف خط است که حذف جهش‌ها را محدود به مکان‌های هندسی خواهد کرد. به عنوان مثال در این الگوریتم داده تغییر تعداد کپی گواه یک حذف است. شکل ۸.۳ مدل فیلوژنی با در نظر گرفتن خط حذف را نشان می‌دهد که با استفاده از داده تغییر تعداد کپی سعی در محدود کردن حذف جهش‌ها دارد تا بتواند ابهام ^{۲۰} ایجاد شده را رفع کند.

مدل فیلوژنی با در نظر گرفتن حذف خط، مدلی از تکامل دگرگونی تک‌هسته‌ای است که جهش حداکثر یکبار

¹⁸Multi-state

¹⁹Copy number variation (CNV)

²⁰conflict



شکل ۸.۳: مدل فیلوژنی با در نظر گرفتن خطای حذف جهش

رخ خواهد داد ($1 \rightarrow 0$) اما حذف جهش‌ها ($0 \rightarrow 1$) توسط مجموعه \mathcal{L} از مقدار خطا حذف که توسط تغییر تعداد کپی‌ها تعریف می‌شوند محدود خواهد شد. برای هر جفت سلول (c, c') از مجموعه جهش‌های تغییرات تعداد کپی، مجموعه خطای خطا به صورت $\mathcal{L}(c, c')$ تعریف خواهد شد. مدل فیلوژنی با در نظر گرفتن حذف خطای توسعه‌دهنده مدل‌های مکان‌های بی‌نهایت و دولو می‌باشد. ضمناً الگوریتم اسکارلت متکی بر مدل احتمالاتی تعداد خوانش‌ها برای هر دگرگونی تک‌هسته‌ای است تا خطاهای و داده‌های از بین رفته، که در توالی‌یابی تک سلولی دی‌ان‌ای معمول هستند، را مورد توجه قرار می‌دهد.

اسکارلت سه ویژگی مهم دارد:

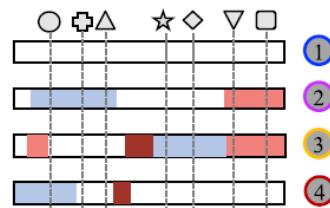
- مدل فیلوژنی با در نظر گرفتن حذف خطای خطا، حذف جهش‌ها را محدود به مکان‌هایی می‌کند که کاهش متناظر با آن در تعداد جهش‌های کپی وجود داشته باشد.
- این الگوریتم با استفاده از مدل فیلوژنی با در نظر گرفتن حذف خطای خطا، ابتدا درخت فیلوژنی اولیه استنتاج شده را پایش و سپس از طریق داده‌های تغییر تعداد کپی، فیلوژنی نهایی را استنباط می‌کند.
- استنتاج مبتنی بر بیشینه درست‌نمایی از دگرگونی‌های تک‌هسته‌ای با استفاده از مدل احتمالاتی تعداد خوانش‌های مشاهده شده در داده‌های توالی‌یابی تک سلولی دی‌ان‌ای توسط الگوریتم اسکارلت اجرا می‌شود.

اگر تعدادی جهش‌های حذف و تغییر تعداد کپی موجود باشند و وضعیت جهش‌های تغییر تعداد کپی را با رنگ قرمز و حذف نواحی زنوم در طول کل ژنوم را با رنگ آبی نشان دهیم: آنگاه مجموعه خطای مدل فیلوژنی با در نظر گرفتن حذف خطای خطا، توسط مجموعه‌های ؟؟ نمایش داده خواهد شد: الگوریتم اسکارلت به صورت مستقیم

CNAs

Copy-number profiles

Mutations



شکل ۹.۳: پروفایل تعداد کپی برای نمونه‌های مختلف و تغییرات آنها در موقع جهش‌های مختلف

Supported losses \mathcal{L}

$$\mathcal{L}(1, 2) = \{O, \square, \Delta\}$$

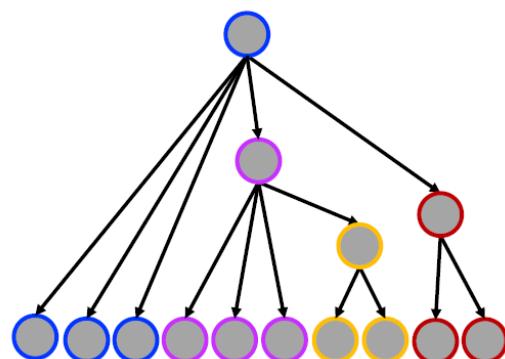
$$\mathcal{L}(1, 4) = \{O\}$$

$$\mathcal{L}(2, 3) = \{\star, \diamond\}$$

شکل ۱۰.۳: مجموعه‌های پشتیبان برای قابلیت حذف جهش‌ها با توجه به شکل ۹.۳

وضعیت جهش‌های حذف و تغییر تعداد کپی سلول‌های پدری را نشان نخواهد داد. به منظور غلبه بر این موضوع یک درخت برای جهش‌های حذف و تغییر تعداد کپی زیر را در نظر خواهد گرفت که از روی وضعیت جهش‌های حذف و تغییر تعداد کپی سلول‌های مشاهده شده، ساخته شده است. دو ورودی برای الگوریتم اسکارلت در نظر

Copy-number tree T



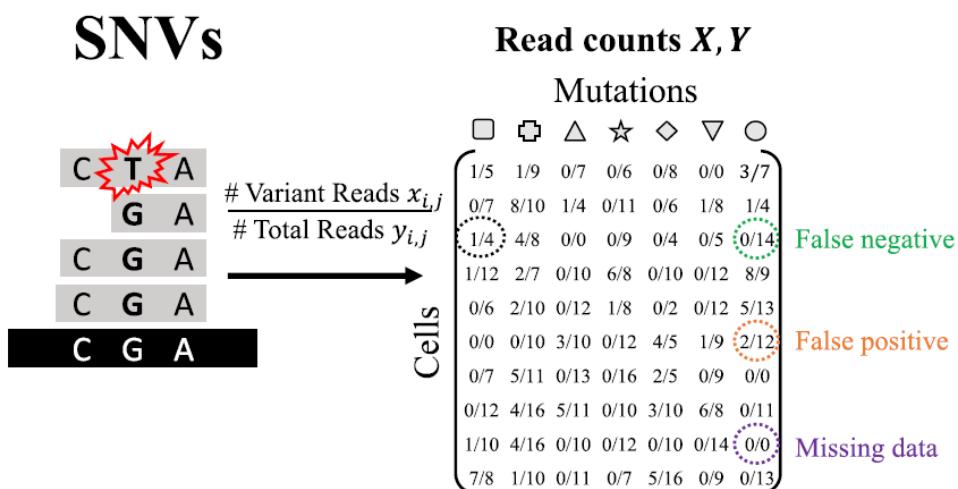
شکل ۱۱.۳: نمونه‌ای از درخت تشکیل شده با توجه به پروفایل‌های شماره کپی

گرفته می‌شود:

- مجموعه خطاهای ناشی از حذف جهش‌ها است، که مجموعه‌های تهی در آن نمایش داده نمی‌شوند. این مجموعه جهش‌هایی که تحت تاثیر حذف قرار می‌گیرند را نشان می‌دهند.

- یک درخت فیلوژنی برای جهش‌های تغییر تعداد کپی، که با استفاده از آن می‌توان روابط بین سلول‌های مشاهده شده (برگ‌ها) را آنگونه که توسط وضعیت جهش‌های تغییر تعداد کپی تعیین شده، نشان داد.

برای دگرگونی‌های تک‌هسته‌ای تنوع^{۲۱} X و مجموع^{۲۲} Y از تعداد خوانش‌ها^{۲۳} برای هر سلول و هر جهش مطابق ماتریس شکل ۱۲.۳ تهیه شده است.



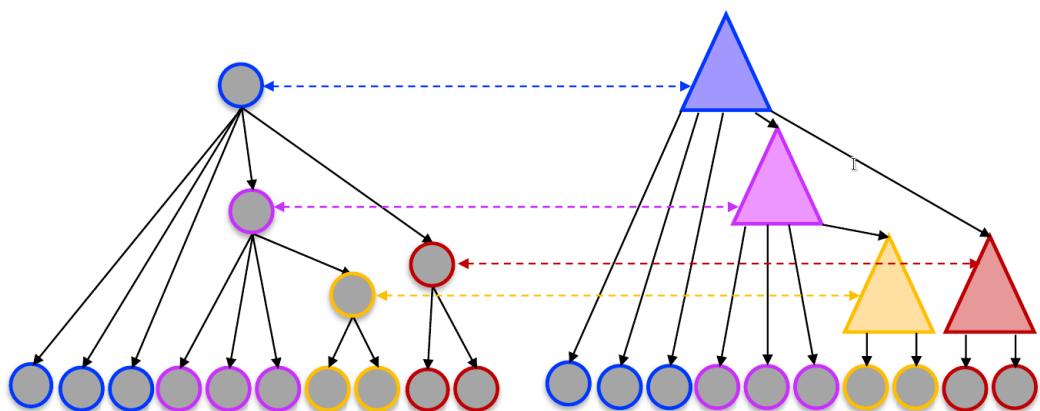
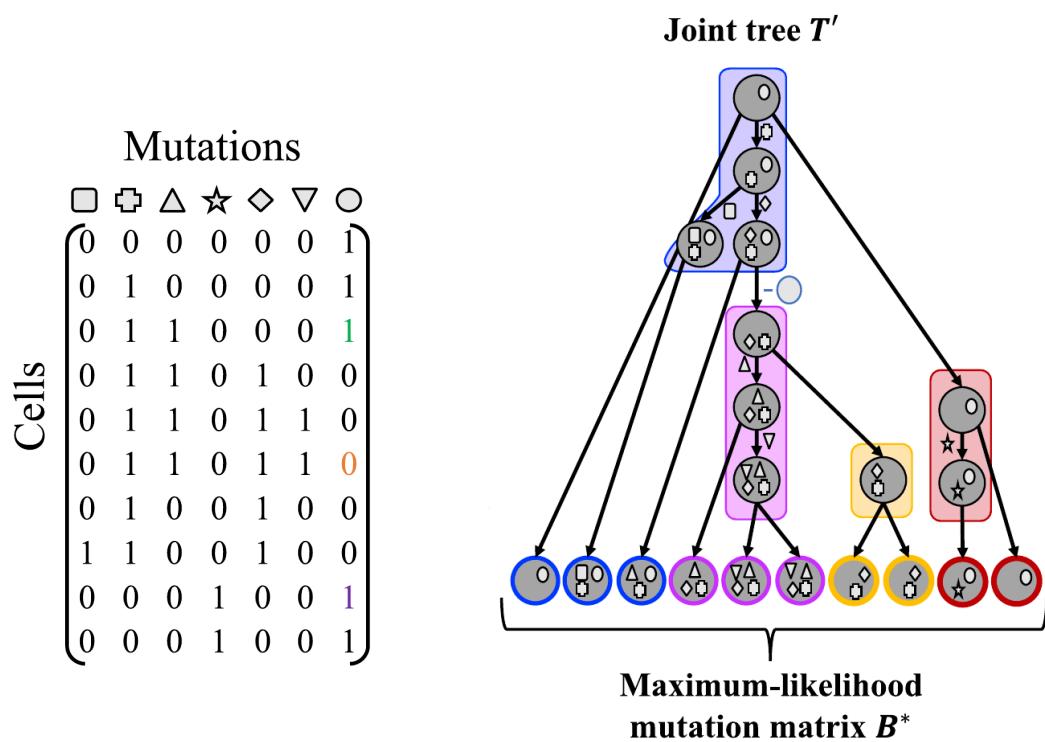
شکل ۱۲.۳: فازی‌سازی ماتریس جهش‌ها با توجه به تفاوت مشاهدات جهش‌ها در خوانش‌های موجود

در ادامه الگوریتم اسکارلت، روابط بین اتصال سلول‌ها (T') را از سلول‌های مشاهده شده (برگ‌ها) و ماتریس جهش بیشینه درست‌نمایی^{*} B^* را با محدود کردن حذف جهش‌ها به مجموعه \mathcal{L} از خطاهای احتمالی حساب می‌کند. سپس با مقایسه T' با T و انتخاب بیشینه درست‌نمایی^{*} B^* را با استفاده از مدل احتمالاتی برای حضور ($b_{i,j} = 1$) و یا عدم حضور (0) هر دگرگونی تک‌هسته‌ای در هر سلول را انجام می‌دهد. همچنین شکل ۱۳.۳^{۲۴} نمایی از مقایسه T' و تناظر آن با T را نمایش می‌دهد. و در نهایت شکل ۱۴.۳.ب^{۲۵} که ماتریس جهش‌ها با بیشینه درست‌نمایی را نمایش می‌دهد.

²¹ Variant

²² Total

²³ Read counts

شکل ۱۳.۳: نمایی از مقایسه بین T' و تناظر آن با(ب) ماتریس جهش‌ها B^* با بیشینه درست‌نمایی(ا) ساختن درخت اتصالات T'

شکل ۱۴.۳: ساخت درخت اسکارلت از روی درخت تعداد کپی به همراه نتیجه نهایی آن

الگوریتم اسکارلت باید مسئله بیشینه درست‌نمایی همراه با انتخاب بهترین حذف‌ها حل کند. این الگوریتم از طریق یافتن ماتریس جهش با بیشینه درست‌نمایی B^* انجام خواهد گرفت. در اینجا $L(T)$ مجموعه برگ‌های

درخت T را بیان می‌کند.

$$\mathbf{B}^* = [\mathbf{b}'_v]_{v \in \mathbf{L}(\mathbf{T})} \quad (12.3)$$

اگر بخواهیم جمع‌بندی کنیم و با بیان روابط بخواهیم تشریح این روش را به پایان برسانیم می‌توان گفت که این الگوریتم از ۲ قسمت اصلی‌ای که در ادامه آمده است تشکیل شده است.

۱. محاسبه وضعیت‌های جهش با بیشینه درست‌نمایی R^* از زیردرخت‌ها^{۲۴}

۲. استنتاج هر زیردرخت به صورت مستقل با هدف بیشینه درست‌نمایی با شرط داشتن R^* .

در اینجا $I(T)$ مجموعه نودهای داخلی درخت T را بیان می‌کند.

$$\mathbf{R} = [\mathbf{b}'_{\mathbf{r}(v)}]_{v \in \mathbf{I}(\mathbf{T})} \quad (13.3)$$

مرحله اول:

$$\Pr(X \mid Y, R) = \prod_{a=1}^m \prod_{v=1}^n \Pr(x_{v',a} \mid y_{v',a}, R) \quad (14.3)$$

$$\begin{aligned} & \Pr(x_{v',a} \mid y_{v',a}, \mathbf{R}) \\ &= \begin{cases} \Pr(x_{v',a} \mid y_{v',a}, b_{v'a} = 0) & C_{v'} = C_v, v \notin T_a \\ \Pr(x_{v',a} \mid y_{v',a}, b_{v'a} = 1) & C_{v'} = C_v, v \in T_a, v \neq \text{root}(T_a) \\ \frac{1}{2} (\Pr(x_{v',a} \mid y_{v',a}, b_{v'a} = 1) + \Pr(x_{v',a} \mid y_{v',a}, b_{v'a} = 0)) & \text{o.w} \end{cases} \quad (15.3) \end{aligned}$$

در اینجا با فرض داشتن R راست نمایی محاسبه خواهد شد و R^* با شمارش حالت جهش‌های معتبر برای هر موقعیت مکانی جهش a محاسبه شده و سپس بیشینه راست نمایی بالا حساب خواهد شد.

²⁴Subtrees

مرحله دوم:

یافتن زیردرخت‌ها پایش شده:

تعریف ماتریس سه‌تایی (ternary): مولفه‌های این ماتریس مقادیر \circ و ? و ! می‌باشند.

$$\bar{B}'_v = \left[\bar{b}'_w \right]_{w \in L(\mathbf{T}'_v)} \quad (16.3)$$

و در نهایت حل معادله برنامه‌ریزی خطی عدد صحیح زیر:

$$\underset{w,a}{\text{maximize}} \sum b'_{w,a} \cdot C_{w,a} \quad (17.3)$$

منوط به شروط زیر:

$$F_{a,b} + G_{a,b} + H_{a,b} \leq \text{!} \quad \forall a, b$$

$$b'_{w,a} + b'_{w,b} - \text{!} \leq F_{w,a,b} \leq \min(b'_{w,a}, b'_{w,b}) \quad \forall a, b, w$$

$$\max_w F_{w,a,b} \leq F_{a,b} \leq \sum_w F_{w,a,b} \quad \forall a, b$$

$$-b'_{w,a} + b'_{w,b} \leq G_{w,a,b} \leq \min(\text{!} - b'_{w,a}, b'_{w,b}) \quad \forall a, b, w \quad (18.3)$$

$$\max_w G_{w,a,b} \leq G_{a,b} \leq \sum_w G_{w,a,b} \quad \forall a, b$$

$$b'_{w,a} - b'_{w,b} \leq H_{w,a,b} \leq \min(b'_{w,a}, \text{!} - b'_{w,b}) \quad \forall a, b, w$$

$$\max_w H_{w,a,b} \leq H_{a,b} \leq \sum_w H_{w,a,b} \quad \forall a, b$$

با فرض اینکه M عدد ثابت و بزرگی است:

$$C_{w,a} = \begin{cases} M & \bar{b}'_{w,a} = \text{!} \\ -M & \bar{b}'_{w,a} = \circ \\ \circ & \bar{b}'_{w,a} = \text{?} \end{cases} \quad (19.3)$$

نقض $F_{w,a,b}$

$$(b'_{w,a}, b'_{w,b}) = (1, 1) \quad (20.3)$$

نقض $G_{w,a,b}$

$$(b'_{w,a}, b'_{w,b}) = (0, 1) \quad (21.3)$$

نقض $H_{w,a,b}$

$$(b'_{w,a}, b'_{w,b}) = (1, 0) \quad (22.3)$$

۸.۳ الگوریتم [۹] DeepPhylo

این روش در سال ۲۰۲۰ ارائه شده است و طبق ادعایی که داشته است، این مقاله اولین مقاله استتباط درخت فیلوژنی تومور مبتنی بر رویکردهای داده محور است. در این مقاله، اولین روش‌های بازسازی فیلوژنی تومور مبتنی بر داده را برای رفع محدودیت‌های استراتژی‌های موجود ارائه شده است. نویسنده‌ان این مقاله از داده‌های توالی یابی تک سلولی در کنار شبکه‌های عصبی عمیق و یادگیری تقویتی برای استتباط ویژگی‌های توپولوژیکی فیلوژنی تومور و همچنین محتمل‌ترین سابقه تکاملی تومور استفاده شده است که برای رسیدن به این هدف، چندین چالش موجود را به شرحی که در ادامه آمده است مطرح کرده‌اند.

۱. شبکه عصبی در حالت ایده‌آل باید طوری طراحی شود که بتواند تعداد متفاوتی از سلول‌ها و جهش‌ها را کنترل کند. متناوباً، برای مدل‌هایی با ورودی‌هایی با اندازه ثابت، بهتر است که از دانش خود در زمینه تهیه داده استفاده شود تا داده‌ها به روشهای تهیه شود تا موفقیت در پیش‌بینی‌ها را تسهیل کند.

۲. با توجه به استفاده از شبکه‌های عصبی، برای آموزش مناسب به تعداد زیادی نمونه نیاز است. متأسفانه، تعداد مجموعه داده‌های توالی یابی تک سلولی تومور در دسترس عموم برای آموزش مدل‌های یادگیری

عمیق به اندازه کافی زیاد نیست. بنابراین، نیاز به تولید تعداد زیادی مجموعه داده شبیه‌سازی شده داده‌های توالی یابی تک سلولی وجود دارد.

۳. نویز و خطاهای موجود در داده‌های توالی یابی تک سلولی پیچیدگی بیشتری را به این مسئله می‌افزاید و چارچوب پیشنهادی یادگیری عمیق باید از نظر تحمل نویز ارزیابی شود.

۴. معماری انتخاب شده مستلزم نوع خاصی از نظارت است که ما باید قادر به تامین آن باشیم.

به منظور کاهش یا حذف نویز در ورودی "ماتریس ژنوتیپ" استخراج شده از داده‌های توالی یابی تک سلولی، می‌توان نظارت را به صورت مجموعه داده‌ای از ورودی‌های نویزدار به همراه با ورودی‌های بدون نویز ارائه داد. یک نظارت جایگزین و ارزان‌تر توسط مکانیزم بازخورد^{۲۵} است که تعیین می‌کند که آیا یک خروجی از شبکه عصبی با موفقیت بدون نویز شده است یا خیر. گزینه سوم توسط یکتابع هزینه ارائه می‌شود که به طور غیرمستقیم کمک به نظارت بر فرایند یادگیری تقویتی می‌کند.

در این مقاله با الهام از رویکردهای جدید یادگیری عمیق برای مسائل گوناگون مانند "الگوریتم گرادیان سیاست تقویتی" برای مساله فروشنده دوره گرد^[۷۴] [۶۱]، رویکرد NeuroSAT برای مساله رضایتمندی با استفاده از نظارت تک‌بیتی، یک چارچوب محاسباتی ایجاد شد تا همه چالش‌های فوق را به شرح زیر با موفقیت حل کند.

۱. یک رویکرد مبتنی بر یادگیری تقویتی به منظور آموزش مدلی جهت از بین بردن نویز داده‌ها بدون نیاز به استاندارد مرجع^{۲۶} به کار گرفته شد. تابع هزینه استفاده شده در این مدل یکتابع هزینه خاص برای رفع مساله از بین بردن نویز بود.

$$\text{NumberOfConflicts}(X) = \sum_{c_1, c_r \in [m], c_1 < c_r} \left(\sum_{r_1 \in [n]} [(x_{r_1, c_1}, x_{r_1, c_r}) = (0, 1)] \right. \\ \left. \sum_{r_r \in [n]} [(x_{r_r, c_1}, x_{r_r, c_r}) = (1, 0)] \right) \quad (۲۳.۳) \\ \left. \sum_{r_r \in [n]} [(x_{r_r, c_1}, x_{r_r, c_r}) = (1, 1)] \right)$$

²⁵Feedback

²⁶Gold standard

$$\text{Cost}(X) = \text{NumberOfConflicts}(X) - \gamma \cdot \ln(P(A'|A = X, \alpha, \beta)) \quad (24.3)$$

که در آن X ماتریس خروجی ناشی از ورودی A' است که در ادامه توضیح داده خواهد شد.

۲. داده‌های ماتریس ورودی، که از مجموعه دادگان نویزی توالی یابی تک سلولی استخراج شده، در کنار نرخ نویز و موقعیت مکانی به عنوان ورودی به شبکه داده شده است. این رویکرد در مجموعه دادگانی با سایز متفاوت همچنان کارآمد است و مستقل از جابجایی در سطر و ستون ماتریس ورودی است.

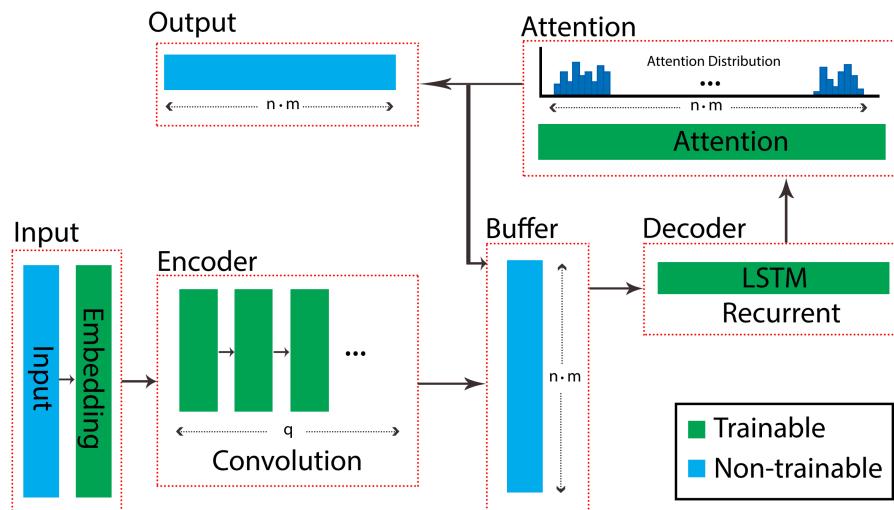
۳. یک مرحله پیش‌پردازش دیتا، به منظور به کارگیری دانش حاصل از تجربه در نظر گفته شده است تا هر گونه عملکردی را که می‌تواند پیش‌بینی مدل را بهبود بخشد، بر روی داده‌ها اعمال گردد.

۴. داده‌های شبیه‌سازی شده ورودی مدل از طریق یک چارچوبی که راستی آزمایی شده است، توسعه یافته است.

در واقع برای پاسخ به سوال سوم در این مقاله که حذف نویزها از ماتریس ورودی است، روش ارائه شده در این مقاله به این صورت است که چون ورودی‌ها دو حالت 0 و 1 را دارند بنابرین تصحیح نویز فقط عملیات تغییر به مقدار تقيض موجود در هر درایه است. به همین دلیل برای این کار کافی است این تغییر درایه‌ها انجام شوند تا به حالتی از ماتریس ورودی برسیم که نحوه قرارگیری جهش‌ها در ماتریس بعد از تغییرات به صورتی است که آن را می‌توان بدون هیچ تغییری با خطای صفر به یک درخت فیلوژنی یکتا کامل تبدیل کرد. این حالت در این مقاله به کمک شمارش ابهام که به صورت مسئله 3-gametes معرفی شده است قابل انجام است به صورتی که اگر تعداد این ابهام صفر شود یعنی آن ماتریس دقیقاً خروجی متناظر یک درخت فیلوژنی کامل است که به راحتی قابل استنتاج است. پس کاهش تعداد این تناقضات را می‌توان به عنوان مقدار تابع هزینه شبکه درنظر گرفت. اما از طرفی نیاز به یک پارامتر کنترلی است که برای حذف این ابهام کل دایه‌ها را تغییر ندهد و تغییرات که همان نویز درنظر گرفته می‌شوند با پارامترهای تعیین شده α و β سازگاری داشته باشند. به همین دلیل بخش دیگری به تابع هزینه اضافه می‌کنیم که این کار را انجام دهد و آن مقدار احتمال مشاهده ماتریس ورودی با توجه به ماتریس تخمین زده شده بدون نویز با پارامترهای خطا است که اهمیت آن در تابع هزینه با یک پارامتر کنترلی γ تعیین می‌شود که همان رابطه 24.3 می‌باشد.

برای آموزش شبکه نیز از یک معماری عملگر-نقاد²⁷ به صورت ساختار شکل ۱۵.۳ استفاده شد.

²⁷Actor-Critic



شکل ۱۵.۳: ساختار شبکه ارائه شده در مقاله [۹].

در این معماری مدل عملگر سعی می‌کند تا درایه‌ها را برای تغییر انتخاب کند و از خروجی این انتخاب مدل نقاد سعی می‌کند تا مقدار تابع هزینه تعریف شده را کاهش دهد که این فرایند منجر به انتخاب‌های بهینه مدل عملگر خواهد شد. این انتخاب نیز از طبق شکل با توجه به استفاده از یک ماثول LSTM به عنوان حافظه به عنوان حالت محیط است که لایه توجه^{۲۸} با توجه به خوانش درایه‌ها در فضای لیست^{۲۹} در نهایت یک خروجی احتمالی از انتخاب درایه مناسب برای تغییر بدست می‌آورد.

برای استفاده از شبکه، ماتریس داده نویزی ما برابر ماتریس A' است که ابعادی برابر $n \times m$ دارد که آن را طبق رابطه ۸.۳ به فرم ماتریس A'' برای ورود به شبکه تبدیل می‌کنیم.

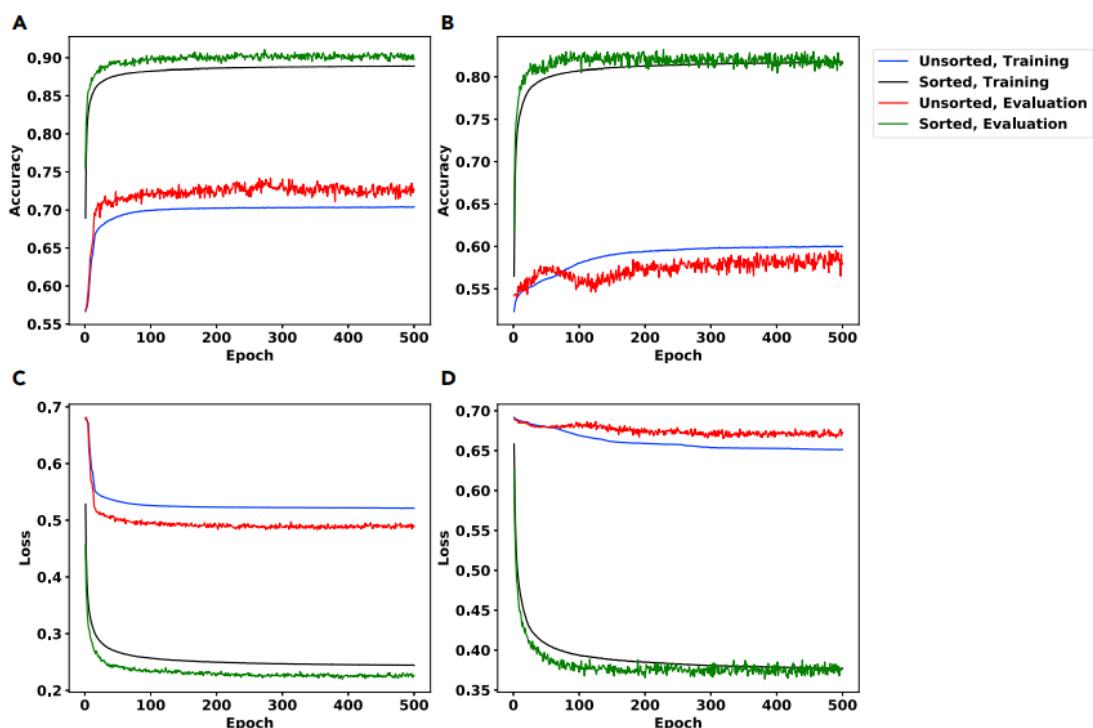
$$\begin{bmatrix}
 a'_{1,1} & a'_{1,2} & \dots & a'_{1,j} & \dots & a'_{1,m} \\
 \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\
 a'_{i,1} & a'_{i,2} & \dots & a'_{i,j} & \dots & a'_{i,m} \\
 \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\
 a'_{n,1} & a'_{n,2} & \dots & a'_{n,j} & \dots & a'_{n,m}
 \end{bmatrix}_{A'_{n \times m}} \rightarrow
 \begin{bmatrix}
 1 & 1 & f(a'_{1,1}) & a'_{1,1} \\
 1 & 2 & f(a'_{1,2}) & a'_{1,2} \\
 \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\
 i & j & f(a'_{i,j}) & a'_{i,j} \\
 \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\
 n & m & f(a'_{n,m}) & a'_{n,m}
 \end{bmatrix}_{A''_{n \cdot m \times 4}}$$

²⁸Attention-layer²⁹Latent space

در صورتی که

$$f(a'_{i,j}) = \begin{cases} \alpha & \text{if } a'_{i,j} = 1 \\ \beta & \text{if } a'_{i,j} = 0 \end{cases} \quad (25.3)$$

در نمودار ۱۶.۳، میزان دقت علمکرد شبکه در حذف نویز داده ورودی و تاثیر مرحله پیش‌پردازش بر خروجی الگوریتم را مشاهده می‌کنید. همچنین تاثیر میزان نرخ نویزی بودن داده‌ها در خروجی شبکه قابل توجه است. تصاویر A و C میزان دقت شبکه در حذف نویز داده‌هایی را نشان می‌دهد که با نرخ نویزهای $\alpha = 0.02$ و $\beta = 0.1$ نمونه‌برداری شده‌اند اما تصاویر B و D میزان دقت شبکه در حذف نویز داده‌هایی را نشان می‌دهد که با نرخ‌های کاذب مثبت $\alpha = 0.00004$ و کاذب منفی $\beta = 0.002$ نمونه‌برداری شده است. همچنین در جدول



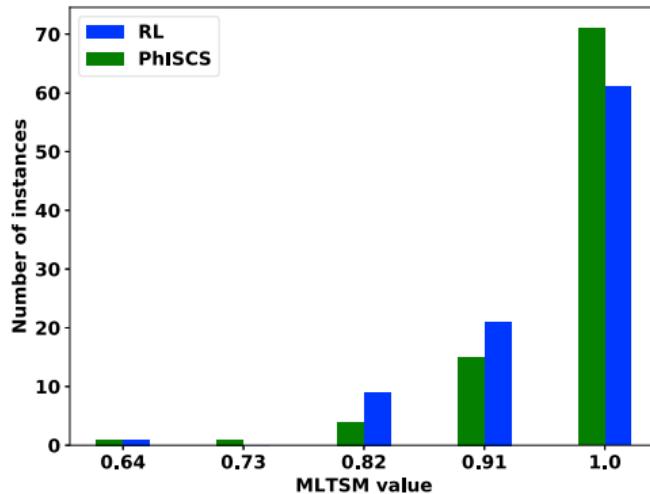
شکل ۱۶.۳: میزان دقت و خطای عملکرد شبکه در حذف نویز داده‌های ورودی

۲.۳ تاثیر مرحله پیش‌پردازش دیتا در دقت خروجی مدل در حذف نویز از دیتا را مشاهده می‌کنید که میزان دقت حذف نویز بهبود قابل قبولی داشته است.

جدول ۲.۳: تاثیر مرحله پیش‌پردازش داده‌ها در دقت خروجی نهایی مدل حذف نویز

Sorted	دقت در حالت	Unsorted	دقت در حالت	β	α	ابعاد ماتریس ورودی
۹۰	۷۲	۷۲	۵۱	۰/۱	۰/۰۰۲	۱۰*۱۰
۸۱	۶۰	۶۰	۰/۰۲	۴ * ۱۰ ^{-۴}	۱۰*۱۰	
۷۷	۵۰	۵۰	۰/۰۱۶	۳/۲ * ۱۰ ^{-۴}	۲۵*۲۵	
۶۵	۵۲	۵۲	۰/۰۰۳۲	۶/۴ * ۱۰ ^{-۴}	۲۵*۲۵	

در نهایت مقایسه بین عملکرد الگوریتم پیشنهادی در این مقاله و الگوریتم PhISCS با استفاده از معیار شباهت MLTSM84 انجام شد که نتیجه این مقایسه در شکل ۱۷.۳ آمده است. همانطور که در این شکل مشهود است عملکرد الگوریتم پیشنهادی در میزان شباهت‌های مشابه، تعداد استنباط‌های بیشتری از فیلوژنی تومور را شامل می‌شود.



شکل ۱۷.۳: مقایسه بین عملکرد الگوریتم پیشنهادی مقاله DeepPhylo و الگوریتم PhISCS با استفاده از معیار شباهت MLTSM84

۹.۳ جمع‌بندی

در این فصل مشاهده کردیم که روش‌های مختلف طی سال‌های اخیر با استنبط به این نکته که جهش‌های سومایتک تومورها در تمام مقیاس‌های ژنومی، از دگرگونی‌های تک‌هسته‌ای (SNV) گرفته تا جهش‌های حذف و تغییر تعداد کپی (CNA) همگی در دوره تکامل سلول‌های سرطانی وجود دارند. بنابراین هرچه به زمان حال نزدیکتر شدیم مشاهده کردیم که روش‌های مختلف ابتدا با داده‌های ساده و فرضیات ساده و پایه‌ای به دنبال یافتن درخت فیلوژنی بودند و فقط از داده‌های دگرگونی تک‌هسته‌ای برای مقصود خود استفاده می‌کردند [۶۲، ۵۰، ۵۲، ۲۵]. اما رفته رفته پس از قوت گرفتن روش‌ها تصمیم گرفتند تا مشاهدات بیشتری را به مفروضات خود داشته باشند که با مدل‌سازی‌های پیچیده‌تر بتوان از اطلاعات آن‌ها برای یافتن درختی مطلوب‌تر به داده‌های در دسترس بهره برد. به همین دلیل به دنبال روش‌های جدیدی بودند که بتوانند در حین استفاده از داده‌های دگرگونی‌های تک‌هسته‌ای به بهره‌گیری از تغییراتی که در بطن ساختار دی‌ان‌ای بوجود آمده می‌آید در قالب مشاهدات پروفایل شماره کپی پردازنند و مانند گذشته پروفایل شماره کپی که یکی از مهمترین اطلاعات مهم استنبط فیلوژنیک تومور است را نادیده نگیرند. از این روش‌های آخر که برای سال‌های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۱ استفاده از این اطلاعات را نیز به روش خود افزوده‌اند و همچنین با استفاده از ابزارهای قدرتمند نوین مانند روش‌های یادگیری عمیق به دنبال افزایش قدرت، دقت و سرعت اجرا هستند تا بتوانند حجم‌های بزرگتری از دادگان را در آینده پردازش کنند.

مانیز در این پایان‌نامه در بخش بعد نشان خواهیم داد که این رویه را طی خواهیم کرد تا با استفاده از روش‌های به روز و قدرتمند بتوانیم از هر دو داده حذف و تغییر تک‌نوکلئوتیدها و پروفایل شماره کپی برای استنتاج درخت فیلوژنی استفاده کنیم زیرا که پیدا کردن سیر زمانی تکامل تومور با استفاده از داده‌های توالی یابی تک سلولی چالشی است که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است که نهایتاً در جدول ۳.۳ خلاصه‌ای از روش‌هایی که در این فصل مورد بررسی قرار گرفته‌اند، مشاهده می‌شود.

جدول ۳: مقایسه روش‌های گذشته بازسازی دخت فیلوزنی با استفاده از داده‌های توالی‌یابی سلول منفرد

Method & Year	Dataset	Algorithm	Output	Evaluation Method	Limitation
Kim & Simon approach (2014)	Thrombocythemia Essential (TE)	Minimal spanning tree of the Edmonds' algorithm	Phylogenetic tree	Leave one out cross validation	high computational time and excluding uncertainty dataset error
BitPhylogeny (2015)	JAK2 negative myeloproliferative	TSSB, MCMC	Evolutionary clonal tree	V measure comparison with K-Centroids and Hierarchical Clustering	High computational time, infinite sites assumption and homozigosity differentiation
SCITE (2016)	JAK2 negative myeloproliferative, clear cell and renal cell carcinoma, estrogen-receptor positive breast cancer	Maximum bayesian MCMC likelihood,	Phylogenetic tree	Better performance in real dataset in comparison with biphylogeny algorithm	Infinite sites assumption
ONCONEM (2016)	Muscle invasive bladder transitional cell carcinoma	Neighbor joining, MCMC	Phylogenetic tree, evolutionary clonal tree	Score function extracted from nested model	Infinite sites assumption, homozigosity differentiation
SASC (2018 BioRxiv, 2021[18])	Muscle invasive bladder transitional cell carcinoma, Thrombocythemia Essential (TE) Robust approach based on scDNA-seq data from a metastatic colorectal cancer patient	Simulated annealing	Phylogenetic tree	Better performance in real dataset in comparison with SCITE algorithm	Limited mutation assumption
SCARLET (2020)	scDNA-seq data from a metastatic colorectal cancer patient	Loss-Supported phylogeny model	Phylogenetic tree	Mutation matrix error and pairwise ancestral relationship error	Mutation loss due to the dollo assumption
DeepPhylo (2020)	Acute Lymphoblastic Leukemia, TNBC dataset	Actor-Critic reinforcement learning	Phylogenetic tree	Accuracy, maximum likelihood	Fixed input dimension, lack of empirical experiment

فصل ۴

روش پیشنهادی

۱.۴ مقدمه

پس از آشنایی با روش‌های پیشین که برای حل مسئله مشابه مورد استفاده قرار گرفته‌اند، حال می‌توانیم به معرفی و تشریح روش پیشنهادی خود برای حل مسئله پیش رو پردازیم. در این فصل ابتدا داده‌های ورودی مسئله را همراه با فرضیات در نظر گرفته شده بیان می‌کنیم و پس از آن روش پیشنهاد خود را بیان خواهیم نمود. این روش با الهام از ۳ روش قبلی متفاوت تنظیم شده است. در ابتدا پایه و بنیان آن به یکی از رویکردهای پیشین نزدیک‌تر است که با تغییری از جنس روش‌های نوین در مراحل میانی به یک روش جدید می‌رسیم که به علت افزایش سرعت همگرایی می‌توان فرض و داده‌های جدیدی را از طریق حذف و تغییر تعداد کپی به آن افزود و پاسخ گرفت که این عمل با بهره‌گیری از رویکردی جدید در حوزه یادگیری ماشین همراه است که به کمک یادگیری تقویتی به حل مسئله مورد نظر می‌بردارد.

۲.۴ معرفی دادگان ورودی

قبل از وارد شدن به بخش روش‌های پیشنهادی نیاز است تا دادگان ورودی را مشخص و معرفی نماییم. دادگان ورودی در این پایان‌نامه همگی به صورت فایل‌های خام اسکی^۱ هستند که حاوی اطلاعات جهش‌های ماتریسی

¹Ascii

ژن-سلول (SNV) و اطلاعات مربوط به حذف و تغییر تعداد کپی هستند.

در ادامه جدول ۱.۴ را برای معرفی اندیس‌های بکار گرفته شده در روابط مربوط به روش پیشنهادی اول معرفی می‌نماییم.

جدول ۱.۴: اندیس‌های به کار رفته در روابط روش پیشنهادی

ماتریس داده نویزی در دسترس که مقادیر ۰ و ۱ در آن قرار دارد	D
ماتریس داده حقیقی بدون نویز که به دنبال آن هستیم	E
درخت فیلوزنی جهش‌ها	T
پروفایل تعداد کپی نمونه‌ها	C
بردار انتصابات	σ
بردار پذیرش فقدان	\wp
ماتریس متناظر درخت	X_T
تعداد سلول‌های نمونه	N
تعداد جهش‌ها	M
مجموعه سلول‌های متمایز از هم	\mathcal{N}
مجموعه جهش‌های متمایز از هم	\mathcal{M}
مجموعه جهش‌های با پتانسیل حذف	\mathcal{L}
نرخ خطای مثبت کاذب	α
نرخ خطای منفی کاذب	β

۳.۴ روش پیشنهادی برای مدیریت داده‌های از دست رفته

در ادامه این بخش به معرفی روش‌های پیشنهادی پرداخته خواهد شد اما در ابتدا به دلیل وجود داده‌های از دست رفته در پایگاه‌داده‌های مورد استفاده لازم است تا به بررسی و ارائه رویکردی برای حل این مشکل پرداخته شود و در ادامه پس از معرفی روش پیشنهادی برای مدیریت این داده‌های از دست رفته، هر کدام از روش‌های پیشنهادی به تفضیل شرح داده شود.

همان‌گونه که در داده‌های حقیقی مشاهده شد در پایگاه داده‌های حقیقی ما با اطلاعات از دست رفته مواجه هستیم و به همین دلیل نیز سعی کردیم تا در پایگاه داده مجازی تولید شده نیز به مشابه داده‌های حقیقی، شامل اطلاعات از دست رفته باشد. در این بخش به رویکرد روش محاسبه استاتیک برای مدیریت این داده‌های از دست

رفته می‌پردازیم و در بخش بعد به معنی روشنی برای بدست آوردن درخت فیلوژنی پرداخته خواهد شد. همان‌گونه که در ادامه بررسی خواهد شد، این اطلاعات از دست رفته در پایگاه داده‌های مختلف نرخ‌های متفاوتی دارد که تاثیر این تغییرات نیز در روشنی پیشنهادی بررسی خواهد شد.

۱۰.۳.۴ روش محاسبه استاتیک

در این روش قصد داریم تا به یکباره بتوانیم مقادیر مناسب برای داده‌هایی که از دست رفته‌اند را تخمین بزنیم. در این روش باید توجه شود که ما لزوماً به دنبال جایگذاری مقدار از دست رفته با مقدار درست واقعی نیستیم. اگرچه چنین بیانی در نگاه اول ممکن است تعجب‌آور باشد اما با دقت بیشتر متوجه خواهیم شد که ما در آینده برای خطاهای موجود در پایگاه داده مدل‌سازی‌های محدودی داریم. مدل‌هایی که بهترین آن‌ها نیز ممکن است با واقعیت نویز افزوده شده به دادگان متفاوت باشد. در نتیجه اگر مطمئن بودیم که تمام داده‌هایی که موجود می‌باشند بدون خطأ هستند در آن صورت ما نیز به دنبال یافتن جایگذاری با مقدار واقعی بودیم اما در حال حاضر که درصدی از داده‌های در دسترس خود همراه با خطأ می‌باشند، ما به دنبال جایگذاری‌ای هستیم که بتواند در مجموع با مدل‌سازی خطایی که در نظر می‌گیریم بیشترین سازگاری را داشته باشد کما اینکه ممکن است در حقیقت جایگذاری اشتباہی انجام داده باشیم. حال با توجه به توضیحی که بیان شد به تشریح این روش می‌پردازیم.

با توجه به فرض مدل مکان‌های بی‌نهایت می‌دانیم که جهش‌های اتفاق افتاده در والد در تمامی نسل‌های آینده باقی خواهد ماند. بنابرین اگر تمامی جهش‌های نمونه (سلول) a در نمونه‌ای دیگر مانند b قرار داشته باشد، بنابرین می‌توان نتیجه گرفت که a یکی از اجداد b خواهد بود. همین فرضیه هسته اصلی روش پیشنهادی در نظر گرفته شده را تشکیل می‌دهد. بنابرین اگر جهش i در سلول a از دست رفته است، با توجه به اینکه آن جهش در سلول b چه وضعیتی دارد می‌توان تصمیم‌گیری کرد. اگر $i = b$ باشد، در این صورت (i) حتماً باید a باشد و گرنه فرض اولیه مدل مکان‌های بی‌نهایت نقض خواهد شد. اما اگر $i = b$ باشد، آنگاه نتیجه خاصی نمی‌توان گرفت و باید به دنبال نمونه والد a یعنی نمونه d باشیم. حال اگر $i = d$ باشد، آنگاه (i) حتماً باید 1 باشد. اما اگر $i = d$ باشد آنگاه انتخاب هر مقداری برای (i) تقریباً آزاد خواهد بود زیرا با فرض اولیه تناقضی ندارد و اینکه ساختار فیلوژنی را تغییر نمی‌دهد. اما از آنجایی که خود داده‌های در دسترس شامل خطأ می‌باشند و هر نمونه‌ای که حاوی اطلاعات از دست رفته است لزوماً یک نواده یا یک والد ندارد، مجموعه‌ای از سلول‌های فرزند

یا والد خواهند بود که متناسب با پارامترهای خطایی که در نظر می‌گیریم و فاصله ژنی‌ای که دارند می‌توانند در تصمیم‌گیری تاثیرگذار باشند. صورت دقیق‌تر توضیحات داده شده را می‌توان به صورت فرمولی که در ادامه آمده است به نمایش درآورد.

در ابتدا تابعی به نام $F_s(D_{ij})$ تعریف می‌کنیم که به نوعی با توجه به ارزشی که به سلول‌های نواده شده از سلول j می‌دهد سعی دارد تا اطمینان ۰ بودن داده از دست رفته D_{ij} را بیان کند.

برای محاسبه این تابع می‌دانیم که ابتدا سلول‌های مختلف با توجه به احتمال نواده بودنشان باید رتبه‌بندی شوند و وزن بگیرند. پس از آن هر سلول متناسب با ارزش تاثیرگذاری خود می‌تواند در مورد جایگاه جهش i برای سلول j نظر دهد.

$$F_s(D_{ij}) = \sum_{n \in \mathcal{N}} (1 - D_{nj}) \prod_{m=1}^M W(D_{mn}, D_{mj}) \quad (1.4)$$

در فرمول ۱.۴ مجموعه \mathcal{N} برابر با مجموعه سلول‌های متمایز از هم است. زیرا که در بسیاری از پایگاه‌داده‌ها از یک نمونه سلول ممکن است چندین نمونه وجود داشته باشد که وجود آن‌ها باعث بایس در محاسبات ما خواهد شد. همچنین تابع $W_s(c, p)$ به ارزش‌دهی جهش c در برابر p به عنوان نواده بودن می‌پردازد که در فرمول ۲.۴ تعریف شده است.

$$W(c, p) = \begin{cases} 1 & \text{if } c = 1, p = 1 \\ 1 - \xi & \text{if } c = 1, p = 0 \\ \epsilon & \text{if } c = 0, p = 1 \\ 1 & \text{if } c = 0, p = 0 \end{cases} \quad (2.4)$$

مقدار ξ عددی بین $(0, 1)$ است که پارامتری در جهت میزان ارزش‌دهی به نوادگان با فواصل مختلف می‌باشد. هرچه این عدد بزرگتر باشد به معنی کم ارزش‌تر شدن نوادگان با فواصل بیشتر است و بلافاصله. به همین صورت برای اولاد سلول j نیز می‌توان مشابه حالت قبل عمل کرد که روابط آن به صورت فرمول ۳.۴

خواهد شد.

$$F_a(D_{ij}) = \sum_{n \in \mathcal{N}} D_{nj} \prod_{m=1}^M W(D_{mj}, D_{mn}) \quad (3.4)$$

حال دو نکته در استفاده از روابط بالا باقی خواهد ماند.

نکته اول وجود داده‌های دیگر از دست رفته در محاسبه توابع است که به دو صورت می‌توان با آن‌ها برخورد نمود.

رویکرد اول این است که در آن جایگاه ثالثی از محاسبه آن خود داری شود و رویکرد دوم استفاده از مقدار ρ یا فراوانی نسبی آن جهش در محاسبات است که ما رویکرد اول را در این گزارش استفاده خواهیم کرد.

نکته دوم وجود خطأ در داده‌های است. برای مدیریت این مشکل می‌توان با مدل‌سازی خطأ که به صورت فرمول ۴.۴ بیان می‌شود، برخورد کرد.

$$\begin{aligned} P(D_{ij} = 1 | E_{ij} = 0) &= \alpha, & P(D_{ij} = 0 | E_{ij} = 0) &= 1 - \alpha \\ P(D_{ij} = 0 | E_{ij} = 1) &= \beta, & P(D_{ij} = 1 | E_{ij} = 1) &= 1 - \beta \end{aligned} \quad (4.4)$$

پس از تعریف مدل‌سازی خطأ می‌توان روابط قبلی را مجدداً به صورتی که در ادامه آمده است بازنویسی کرد.

$$W_e(c, p) = \sum_{i,j \in \{0,1\}} P(c|E_c = i) P(p|E_p = j) W(i, j) \quad (5.4)$$

که در این صورت توابع F_p و F_a نیز به صورت زیر همراه با مدل‌سازی خطأ بازتعریف خواهند شد.

$$\begin{aligned} \hat{F}_s(D_{ij}) &= \sum_{n \in \mathcal{N}} [(\mathbf{1} - D_{nj})(\mathbf{1} - \alpha)] \prod_{m=1}^M W_e(D_{mn}, D_{mj}) \\ \hat{F}_a(D_{ij}) &= \sum_{n \in \mathcal{N}} D_{nj} (\mathbf{1} - \beta) \prod_{m=1}^M W_e(D_{mj}, D_{mn}) \end{aligned} \quad (6.4)$$

حال پس از محاسبه مقادیر \hat{F}_s و \hat{F}_a می‌توان در مورد داده نامعلوم D_{ij} به صورت فرمول ۷.۴ تصمیم گرفت.

$$D_{ij} = \begin{cases} 0 & \text{if } \hat{F}_s \geq \hat{F}_a \\ 1 & \text{if } \hat{F}_s < \hat{F}_a \end{cases} \quad (7.4)$$

همچنین با کمی دقت در فرمول‌بندی انجام شده اگر برای تمام j, i ‌های ماتریس D این مقادیر توابع \hat{F} محاسبه شوند، خود می‌توانند معیاری برای ارزیابی پایگاهداده در دسترس و احتمال درستی فرض مدل مکان‌های بی‌نهایت باشند.

۲.۳.۴ تصادفی

پر کردن کاملاً تصادفی داده‌های از دست رفته. در این روش به صورت تصادفی مقادیر از دست رفته را مقداردهی می‌کنیم. تنها نکته‌ای که در این روش وجود دارد این است که نباید این پرکردن تصادفی داده‌های از دست رفته باعث شود تا پارامترهای مدل‌سازی‌ای که از قبل در نظر گرفته بودیم با این روش ناکارآمد شوند.

۴.۴ روش پیشنهادی

در این روش ما بر حسب بهتر کردن یک پاسخی که از پیش داشتیم به دنبال رسیدن به بهترین پاسخ ممکن در طی تکرار^۲ پشت سر هم هستیم.

۱.۴.۴ پیش‌پردازش

قبل از شروع باید بر روی داده‌ها یک پیش‌پردازش اعمال کنیم که وابسته به سیاست درنظر گفته شده می‌تواند باعث تغییر در پاسخ نهایی نیز شود. به این منظور داده‌هایی که مقدار آن‌ها از دست رفته است با یکی از دوره‌شی که معرفی شد تخمین زده می‌شوند و برای ورود به مرحله بعد آماده می‌شوند.

²Iteration

۲.۴.۴ اولین پاسخ (درخت تصادفی)

همان‌گونه که از قبل می‌دانستیم خروجی نهایی ما برابر با درختی خواهد بود که نودهای آن برابر با جهش‌های ماتریس ورودی ما و برگ‌های آن برابر با نمونه‌های مشاهده شده خواهند بود. در روش پیشنهادی ما به دنبال بهتر کردن این درخت به عنوان پاسخ هستیم. در نتیجه ما همواره پاسخی به عنوان جواب نهایی داریم که تلاش خواهیم نمود تا با استفاده از ابزرهایی بتوانیم با ایجاد تغییری در این پاسخ به پاسخی جدید بررسیم که قابل مقایسه با پاسخ فعلی برای انجام مراحل بعدی باشد.

با توجه به توضیحاتی که داده شد ما برای شروع الگوریتم پیشنهادی اول خود نیاز به یک پاسخ داریم. این پاسخ که درخت فیلوژنی هست با توجه پارامترهای ورودی و انتخاب یک نود (زن) $root$ به عنوان ریشه این درخت به صورت زیر حاصل می‌شود.

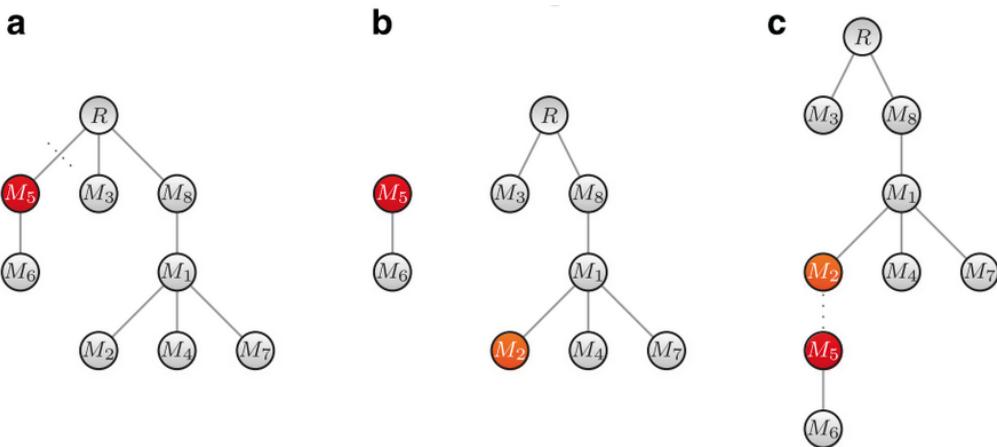
$$\begin{aligned} \mathcal{M} &= \{1 \dots M\} \\ \hat{B}_{T_i} &= [R_1(\mathcal{M} - |1|), R_2(\mathcal{M} - |2|), \dots, R_{root}(\{\}), \dots, R_M(\mathcal{M} - |M|)] \end{aligned} \quad (8.4)$$

که در این رابطه \mathcal{M} برابر با مجموعه تمامی جهش‌های متمایز از شماره ۱ تا M است و \hat{B} مشخص‌کننده نود پدر در درخت برای جهش i ام در این لیست خود است که توسطتابع $R_i(X)$ به صورت کاملاً یکنواخت^۳ از اعضای مجموعه X انتخاب می‌شود.

۳.۴.۴ پاسخی جدید

تا به اینجا ما یک درخت فیلوژنی به عنوان پاسخ داریم که در این بخش می‌خواهیم با انجام تغییراتی بر روی آن به یک پاسخ جدید بررسیم تا در گام‌های بعدی بتوانیم با مقایسه آن‌ها تصمیمات لازم را برای ادامه الگوریتم بگیریم. به همین منظور تقریباً مشابه با روش [۲۰] به صورت هرس و اتصال دوباره قصد داریم تا درخت پاسخ فعلی را برای رسیدن به یک پاسخ دیگر تغییر دهیم. در شکل ۱.۴ مثالی از این روش آورده شده است. در این شکل مطابق با قسمت a یکی از نودهای درخت (به جز ریشه) انتخاب می‌شود (در اینجا نود_۵) و اتصال از

³Uniform



شکل ۱.۴: نحوه انجام کار روش هرس و اتصال دوباره [۲۰].

پدرش قطع می‌شود. در این حالت به دو درخت مشابه با شکل b می‌رسیم. حال در درخت باقی مانده یک نod دیگر (M_2) به عنوان پدری جدید انتخاب می‌شود تا با این تغییر به درخت جدید شکل c برسیم.

در نتیجه با این تکنیک می‌توان به پاسخ‌های جدید رسید اما سوالی که باقی ماند این است که این دو نod چگونه باید انتخاب شوند؟ این دو انتخاب به صورت هوشمند با استفاده از خروجی یک شبکه عمیق گرفته می‌شود. این شبکه که در اصل در دسته شبکه‌های یادگیری تقویتی عمیق است، از پیش برای این منظور آموزش داده شده است. شبکه مورد نظر برای انتخاب محل برش (هرس) و مکان مناسب برای بازاتصال را ارزش‌گذاری می‌کند. ساختار این شبکه در قسمت ۲.۷.۴.۴ به تفضیل شرح داده شده است.

۴.۴.۴ مقایسه و ارزیابی پاسخ‌ها

پس از اینکه از پاسخ فعلی به یک پاسخ جدید رسیدیم حال می‌توان کیفیت این دو پاسخ را باهم مقایسه کرد و پس از آن با توجه به امتیاز دو پاسخ در مورد پذیرش یا عدم پذیرش پاسخ جدید در برابر پاسخ فعلی تصمیم گرفت. این فرآیند شامل دو بخش اصلی است که در دو زیربخشی که در ادامه آمده است بیان شده‌اند.

۱.۴.۴.۴ تبدیل درخت پاسخ به ماتریس

برای ادامه روش پیشنهادی و مقایسات لازم است تا درخت پاسخ را به ماتریس X تبدیل کنیم که قابل بررسی با داده‌های مشاهده شده D باشد. ماتریس X مشابه با ماتریس D مشتمل از مقادیر ۰ و ۱ خواهد بود که به عنوان

مثال ۱ $X_{i,j} = 1$ به این معنی است که طبق درخت T در سلول i جهش j مشاهده نشده است. ما هر درخت T را می‌توانیم با مقادیر مختلفی از σ و ρ مزین کنیم و به ماتریس‌های مختلفی برسیم. اما در نهایت مهمترین پارامترها که بیشترین امتیاز را برای درخت ما بوجود می‌آورند مطلوب ما خواهد بود و ماتریس متناظر با آن حالت X می‌نامیم و به مراحل بعدی برای محاسبات انتقال می‌دهیم. در نتیجه کار ما در این بخش این خواهد بود که به ازای درخت دلخواه T بتوانیم بهترین σ و ρ را بدست آوریم و از روی آن‌ها ماتریس متناظر X را بدست آوریم. از پیش با بررسی پروفایل‌های شماره کپی در بخش ۵.۴.۴ به \mathcal{L} رسیده‌ایم که مشخص می‌کند چه جهش‌هایی پتانسیل حذف را دارند و در این بخش زمان استفاده از این اطلاعات است. در ادامه ماتریس B را به صورت رابطه ۹.۴ تعریف می‌کیم که برای انتخاب بهینه σ مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

$$B_{i,j} = \begin{cases} 1 & \text{if } j = i \text{ یا } j \text{ یکی از نوادگان } j \text{ باشد که در } \mathcal{L} \text{ نباشد} \\ x & \text{if } i \text{ یکی از نوادگان } j \text{ باشد و همچنین در } \mathcal{L} \text{ باشد} \\ 0 & \text{در صورتی که دو مورد بالایی نباشد} \end{cases} \quad (9.4)$$

در رابطه بیان شده x به معنای این است که هم می‌تواند مقدار 0 و هم مقدار 1 را داشته باشد. حال می‌توانیم برای هر سلول (نمونه) c_i در ماتریس مشاهده شده D امتیاز اتصال را در هر قسمت از درخت T حساب می‌کنیم که از طریق رابطه ۱۰.۴ بدست می‌آید.

$$S(c_i, T, k) = \prod_{j=0}^M P(D_{i,j} | B_{j,k}) \quad (10.4)$$

در این رابطه $S(c_i, T, k)$ برابر امتیاز اتصال نمونه i در درخت T در مکان k (جهش) است. ناگفته نماند که،

$$P(D = 1 | B = x) = 1 - \beta, \quad P(D = 0 | B = x) = 1 - \alpha \quad (11.4)$$

بنابرین به ازای هر x ما دو حالت را می‌توانیم داشته باشیم که آن‌ها همان پذیرش یا عدم پذیرش حذف جهش‌های در مجموعه \mathcal{L} است. برای اینکه بهترین σ را داشته باشیم باید بتوانیم این امتیازاتی که با پذیرش‌های مختلف x بدست می‌آیند را به ازای تمام نمونه‌های در دسترس ثبت و بررسی کنیم. برای این منظور رابطه ۹.۴ را به صورت

رابطه ۱۲.۴ بازنویسی می‌کنیم.

$$B_{i,j} = \begin{cases} 1 & \text{if } \text{اگر } i \text{ یکی از نوادگان } j \text{ باشد که در } \mathcal{L} \text{ نباشد} \\ x_i^{\text{dist}(i,j)} & \text{if } \text{اگر } i \text{ یکی از نوادگان } j \text{ باشد و همچنین در } \mathcal{L} \text{ باشد} \\ 0 & \text{در صورتی که دو مورد قبلی نباشد} \end{cases} \quad (12.4)$$

همان‌گونه که در این رابطه بیان شده همچنان مقادیر نامشخص وجود دارد. برای مشخص کردن این مقادیر نامشخص از \varnothing استفاده می‌کنیم. \varnothing یک لیست به طول تعداد ژن‌هایی است که در مجموعه \mathcal{L} قرار دارند. نتیجه اعمال \varnothing بر B ماتریس A را نتیجه خواهد داد که به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$A_{i,j} = \begin{cases} 1 & \text{if } \varnothing_i < \text{dist}(i,j) \text{ یا } B_{i,j} = 1 \\ 0 & \text{شرط بالا درست نباشد} \end{cases} \quad (13.4)$$

این مقادیر نامشخص که در اتصال به ژن i و نوادگان آن در درخت مشخص شده‌اند با توجه به فاصله تعیین شده از این ژن i برای نوادگان حذف خواهد شد که این فاصله در \varnothing_i مشخص شده است. پس حال با تعیین مقادیر بردار \varnothing می‌توانیم بهترین B نامعلوم را به A معلوم تبدیل کنیم. به رابطه ۱۰.۴ توجه کنید. این رابطه امتیاز اتصال نمونه i را به مکان k در درخت بیان می‌کند. ما به دنبال محلی هستیم که ضمیمه کردن نمونه به آن محل بالاترین امتیاز را بدست آورد. بنابرین σ را به صورت یک بردار به طول N (تعداد نمونه‌ها) تعریف می‌کنیم به طوری که شماره اندیس i در آن متناظر با i امین نمونه در ماتریس D باشد و مقداری که در آن خانه از σ قرار می‌گیرد برابر با شماره یکی از ستون‌های ماتریس A باشد که نشان‌دهنده بهترین محلی است که در درخت T می‌تواند به آن ضمیمه شود. حال می‌توانیم جایگاه هر اتصال به درخت را که بالاترین امتیاز را به ارمغان می‌آورد مشخص کنیم و پس از آن به تبدیل درخت T به ماتریس X پردازیم.

$$\begin{aligned} S(c_i, T) &= \max_{k \in \{0, \dots, M\}} S(c_i, T, k) \\ &= \max_{j^*} \left(\prod_{k=0}^M P(D_{i,k} | A_{k,j^*}) \right) = S(c_i, T, \sigma_i) \end{aligned} \quad (14.4)$$

رابطه ۱۴.۴ همان‌طور که مشاهده می‌شود به راحتی قابل حل می‌باشد و نمونه‌ها مستقل از هم هستند و می‌توانند به درخت اتصال یابند اما ما تا به اینجا بهترین σ را به ازای یک $\hat{\phi}$ یافته‌ایم. آیا مقدار $\hat{\phi}$ نیز بهینه است؟ برای مشخص کردن مقدار بهینه $\hat{\phi}$ برای درخت دلخواه T از رابطه‌ای که در ادامه آمده است کمک می‌گیریم.

$$\langle \hat{\phi}, \hat{\sigma} \rangle = \arg \max_{\phi, \sigma} \prod_{i=1}^N S(c_i, T) \quad (15.4)$$

در واقع این مقادیر $\hat{\phi}$ باید به گونه‌ای انتخاب شوند تا مجموع امتیازات همه اتصالات به درخت در حالت بیشینه خود باشد که برابر با امتیاز درخت می‌شود که در این حالت به $\hat{\phi}$ می‌رسیم که ماتریس A حاصل از آن را \hat{A} می‌نامیم. در نهایت که بهترین مقادیر به ازای درخت مشخص شدنده پس می‌توان X را به صورت رابطه ۱۶.۴ تشکیل داد.

$$X_{i,j} = \hat{A}_{i,\hat{\sigma}_j} \quad (16.4)$$

۵.۴.۴ یافتن جهش‌های با پتانسیل حذف

همان‌گونه که از ابتدا می‌دانیم ما به دنبال درخت فیلوژنی حقیقی داده‌های نویزی مشاهده شده D هستیم. این درخت در این روش برابر با درختی است که،

- نحوه قرارگیری ژن‌ها در ساختار درخت (T)
- محل‌هایی در درخت که جهش‌های قبلی در آن‌ها حذف می‌شوند (ϕ)
- نحوه انتصاب نمونه‌های مشاهده شده به درخت (σ)
- و در نهایت پارامترهایی که برای مدل‌سازی خطای بوجود آمده در داده‌های در دسترس مان تعیین شده است

(θ)

به گونه‌ای انتخاب شوند که محتمل‌ترین حالت را برای مشاهده داده‌های D بوجود آورند که در این حالت رابطه علت توضیحات مجدد این موارد به این دلیل است که یکی از تفاوت‌های مهم با روش‌های مشابه گذشته در همین بخش و نحوه استفاده از داده‌های حذف و تغییر تعداد کپی است. این مرحله در هر تکرار باید انجام شود

و متناسب با درختی که در اختیار داریم نمونه‌ها و پروفایل تکرارها را بررسی کنیم تا در ساختار آن درخت بتوانیم تقریبی یابیم که کدام نمونه‌ها به ژن‌های پایین‌تر و کدام بالاتر منتصب می‌شوند تا پس از آن پروفایلشان را بنگریم که آیا تعداد تکرارها کاهشی است یا افزایشی که بتوانیم لیست \mathcal{L} را بسازیم.

با توجه به توضیحات داده شده هر ژن^۴ i را در درخت فعلی T انتخاب می‌کنیم. پس از آن طبق رابطه ۱۷.۴ ما سه دسته از ژن‌ها را به ازای ژن در درخت T خواهیم داشت.

$$\begin{aligned} Pa(T, i) &= \{g | g \in T, g \in \text{path}(i, \text{root})\} \\ Ch(T, i) &= \{g | g \in T, i \in \text{path}(g, \text{root})\} \\ Br(T, i) &= \{g | g \in T, g \notin (Pa(T, i) \cup Ch(T, i))\} \end{aligned} \quad (17.4)$$

این سه دسته برابر با دسته اجداد ژن i به نام $Pa(T, i)$ ، دسته نوادگان ژن i به نام $Ch(T, i)$ و در نهایت دسته برادران ژن i به نام $Br(T, i)$ در T می‌باشند. حال از پس مشخص کردن این دسته‌ها با انتساب نمونه‌ها به آن‌ها می‌توان امتیازی را به عنوان پتانسیل قابلیت حذف ژن i در درخت فعلی T محاسبه کرد. این نحوه انتساب نمونه‌ها به گروه‌ها از طریق رابطه ۱۸.۴ انجام می‌شود.

$$\begin{aligned} S_{Pa}(x, \theta) &= \left(\prod_{j \in Pa} P(x_j | 1) \right) \times \left(\prod_{j \in Ch} P(x_j | 0) \right) \times \left(\prod_{j \in Br} P(x_j | 0) \right) \\ S_{Ch}(x, , \theta) &= \left(\prod_{j \in Pa} P(x_j | 1) \right) \times \left(\prod_{j \in Ch} P(x_j | 1) \right) \times \left(\prod_{j \in Br} P(x_j | 0) \right) \\ S_{Br}(x, , \theta) &= \left(\prod_{j \in Pa} P(x_j | 1) \right) \times \left(\prod_{j \in Ch} P(x_j | 0) \right) \times \left(\prod_{j \in Br} P(x_j | 1) \right) \end{aligned} \quad (18.4)$$

در این رابطه همانطور که مشخص است به ازای هر نمونه یک امتیاز به منظور متعلق بودن به دسته‌های تعریفی رابطه ۱۷.۴ بدست می‌آید. پس از این مرحله کافی است تا طبق رابطه ۱۹.۴ نمونه‌هایی که در گروه $Ch(T, i)$ قرار گرفته‌اند را برمی‌گزینیم و بقیه را کنار می‌گذاریم. پس از آن ژن‌هایی که در این گروه قرار گرفته‌اند را به عنوان زیر درختی جدید به ریشه^۴ در نظر می‌گیریم و برای تمامی نودهای آن این گروه‌ها را مجدداً تشکیل می‌دهیم. حال باید در این زیر درخت تغییرات تعداد کپی را در محل قرارگیری ژن بررسی کنیم که آیا کاهشی است یا افزایشی و

⁴Gene

به این تغییرات امتیاز دهیم و با توجه به امتیازهای کسب شده و آستانه‌گذاری برای آن‌ها تصمیم‌گیری می‌کنیم که در مجموعه \mathcal{L} قرار می‌گیرند یا خیر.

$$DPS(T, i) = \frac{1}{N} \sum_{p \in Pa, c \in Ch} \left(\max(0, C_c^i - C_p^i) \ln \frac{S_{Pa}(p)}{S_{Ch}(c)} \right) \quad (19.4)$$

اگر تغییرات در بین نمونه‌ها به نحوی بود که مشاهداتی از کاهش تعداد کپی از گروه اجداد زیردرخت به نوادگان زیردرخت بود در آن صورت به ازای هر مشاهده متناسب با قدرت مشاهده که از میزان فاصله تغییرات و نزدیکی نمونه‌ها به محل ژن در درخت نشات می‌گیرد، به امتیاز ژن \mathcal{L} اضافه می‌کنیم و در غیر این صورت هیچ. در نهایت امتیاز بدست آمده را بر تعداد کل مشاهدات تقسیم می‌کنیم که امتیاز نهایی برای این ژن در این درخت T با توجه به نمونه‌های در دسترس بدست می‌آید.

در بخش‌های دیگر نحوه استفاده از این لیست \mathcal{L} برای ادامه علمیات و ارزش‌گذاری درخت به تفضیل شرح داده شده است.

۱۰.۴.۴ مقایسه پاسخ فعلی با پاسخ آرمانی

پس از استخراج ماتریس مناسب از درخت می‌توان به ارزش‌گذاری و محاسبه درست‌نمایی پرداخت. این عمل به صورت رابطه ۲۰.۴ محاسبه می‌شود.

$$L : P(D|T, \sigma, \varphi, \theta) = \prod_{n=1}^{n=N} \prod_{m=1}^{m=M} P(D_{nm}|X_{nm}) \quad (20.4)$$

که X برابر ماتریس بدست آمده از درخت T با توجه به بردارهای σ و φ است. این رابطه بیانگر احتمال مشاهده ماتریس داده ورودی D در صورتی است که درخت فیلوژنی صحیح T و پارامترهای حقیقی θ باشد که توسط بردارهای σ و φ ثابت شده است. هرچه این احتمال بالاتر باشد نمایانگر این است که درخت، پارامترها و بردارهای کنترلی ما بگونه‌ای انتخاب شده‌اند که محتمل‌ترین حالت برای مشاهده داده‌های ورودی ما هست و در این صورت بهترین پاسخ برای ما همان پاسخی خواهد بود که محتمل‌ترین باشد. از این رو با دانستن θ ما به دنبال

ای به همراه بردارهای مربوطه آن هستیم که پاسخ رابطه باشد.

$$(T, \sigma, \varphi)_{\text{ML}} = \arg \max_{(T, \sigma, \varphi)} P(D|T, \sigma, \varphi, \theta) \quad (21.4)$$

اما همانگونه که می‌دانیم ما به دنبال بهترین درخت T هستیم که σ و φ در آن درخت برای ما اهمیت دارند. در واقع هر درخت T دارای امتیاز $S(T)$ است که به صورت رابطه تعریف می‌شود.

$$S(T) = P(D|T, \sigma^*, \varphi^*) \quad (22.4)$$

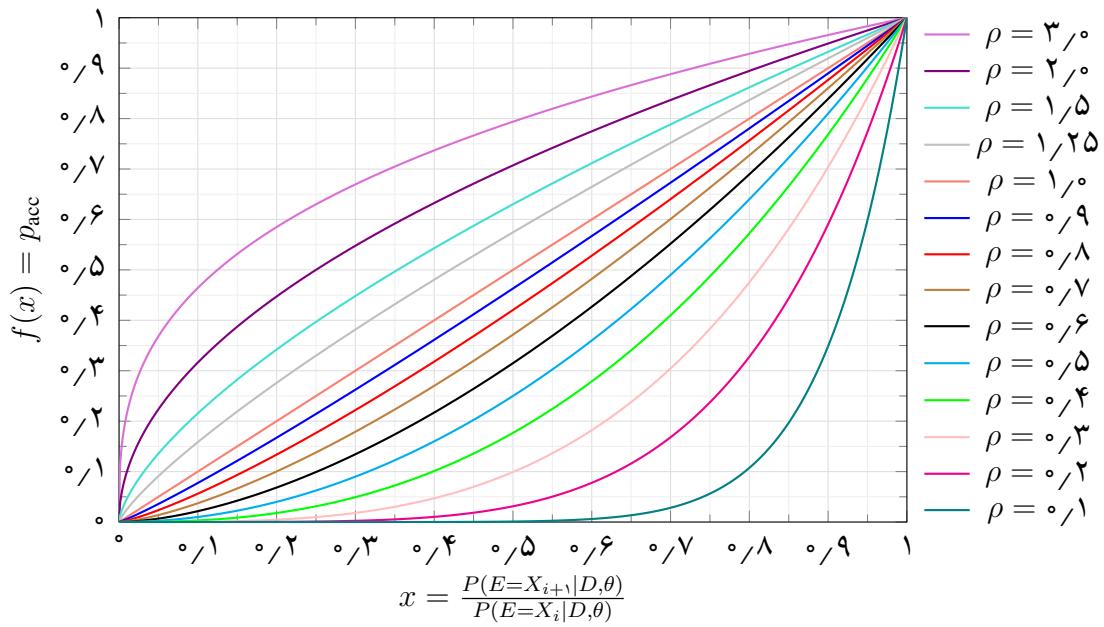
۶.۴.۴ پذیرش پاسخ‌های جدید و یافتن بهترین پاسخ

در این مرحله ما دو پاسخ با امتیاز‌هایشان در اختیار داریم که می‌توانیم برحسب آن‌ها برای ورود به تکرار بعد تصمیم‌گیری نماییم. این فرآیند توسط رابطه‌ای که در ادامه آمده است انجام می‌شود.

$$p_{\text{acc}} = \min \left[1, \left(\frac{P(E = X_{i+1}|D, \theta)}{P(E = X_i|D, \theta)} \right)^{\rho^{-1}} \right] \quad (23.4)$$

در رابطه ۲۳.۴، اگر پاسخ جدید بهتر از پاسخ فعلی باشد بیان می‌کند که افزایش بهینگی در پاسخ جدید باعث می‌شود تا صورت کسر مقداری بیش از مخرج بگیرید که در این صورت p_{acc} که برابر با احتمال پذیرش پاسخ جدید است، برابر ۱ خواهد شد که یعنی حتماً پاسخ جدید به عنوان پاسخ پابرجا برای ورود به تکرار بعد در نظر گرفته می‌شود. اما اگر پاسخ جدید (درخت جدید) بهتر از پاسخ فعلی ارزیابی نشود ما آن را مستقیماً رد نمی‌کنیم و به احتمالی کمتر از ۱ ممکن است آن را پذیریم. دلیل این پذیرش جلوگیری از به دام افتادن الگوریتم در پاسخ‌مان در بیشینه‌های محلی^۵ است. در شکل تاثیر تغییر پارامتر ρ در احتمال پذیرش پاسخ‌های جدیدی که مطلوب‌تر از پاسخ فعلی نیستند نمایش داده شده است.

⁵Local maxima



شکل ۲.۴: نمودار تغییر احتمال پذیرش پاسخ جدید نامطلوب‌تر با توجه به مقدار پارامتر ρ .

۷.۴.۴ شبکه هرس‌کننده و بازاتصال کننده

در روش‌های گذشته مانند روش‌های ارائه شده در [۴۵] و [۷۶] در هر تکرار رویکرد MCMC از یک انتخاب کننده با توزیع یکنواخت برای انتخاب محل برش در درخت فعلی استفاده شده است. اما در روش پیشنهادی ارائه شده، سعی شده است تا این روش با یک روش هوشمند جایگزین شود که این عمل توسط یک شبکه عمیق یادگیری تقویتی انجام خواهد شد تا بتواند با انتخاب‌های هوشمند خود نسبت به حالت تصادفی فضای جستجو را کاهش داده و در نتیجه توانایی رسیدن به پاسخ مطلوب را با سرعت همگرایی بیشتر فراهم می‌کند. در ادامه این بخش به تشریح ساختار شبکه‌ای که برای مهم در نظر گرفته شده است پرداخته می‌شود.

۱.۷.۴.۴ ورودی

ورودی شبکه برابر ماتریس $|X - D|$ است که آن را I می‌نامیم. این ورودی که ابعادی برابر $N \times M$ دارد را به صورتی که در رابطه ۱.۷.۴.۴ آمده است به ماتریس جدید I' تبدیل می‌کنیم.

$$\begin{bmatrix} I_{1,1} & I_{1,2} & \dots & I_{1,j} & \dots & I_{1,M} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ I_{i,1} & I_{i,2} & \dots & I_{i,j} & \dots & I_{i,M} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ I_{N,1} & I_{N,2} & \dots & I_{N,j} & \dots & I_{N,M} \end{bmatrix}_{N \times M} \rightarrow \begin{bmatrix} 1 & 1 & f(1,1) & I_{1,1} \\ 1 & 2 & f(1,2) & I_{1,2} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ i & j & f(i,j) & I_{i,j} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ N & M & f(N,M) & I_{N,M} \end{bmatrix}_{N \times M \times 4}$$

در صورتی که

$$f(i,j) = \begin{cases} \alpha & \text{if } X_{i,j} - D_{i,j} = -1 \text{ (False Positive)} \\ 1 - \alpha & \text{if } X_{i,j} + D_{i,j} = 0 \text{ (True Negetive)} \\ \beta & \text{if } X_{i,j} - D_{i,j} = 1 \text{ (False Negetive)} \\ 1 - \beta & \text{if } X_{i,j} + D_{i,j} = 2 \text{ (True Positive)} \end{cases}. \quad (۲۴.۴)$$

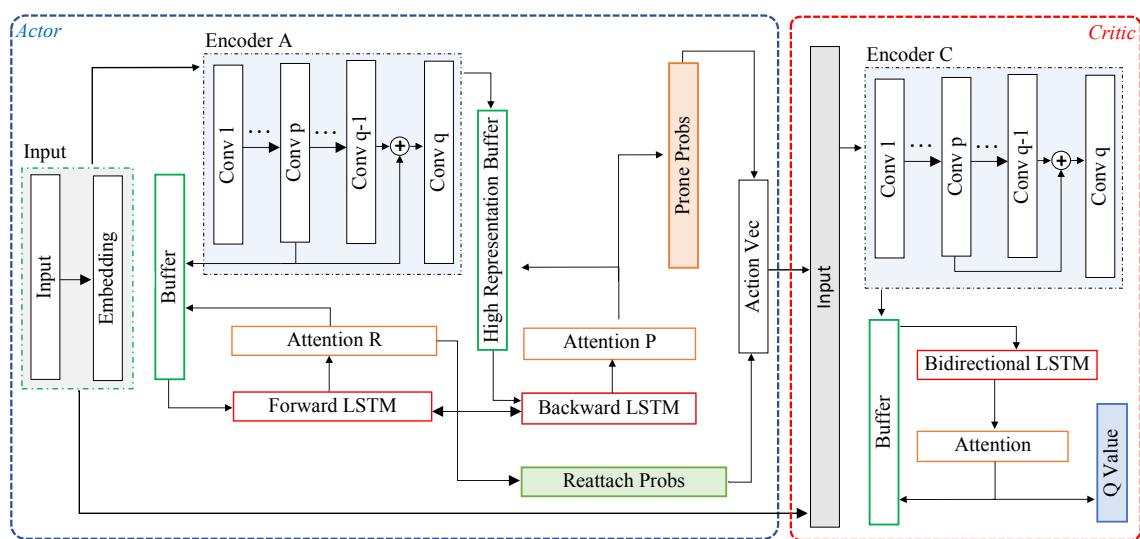
همان‌گونه که مشخص است هر سطر از ماتریس I' دقیقاً برابر با یکی از درایه‌های ماتریس I است. دو ستون اول ماتریس I' متناظر با اندیس‌های درایه‌های ماتریس I می‌باشد که ستون اول برابر با شماره سطر و ستون دوم برابر با شماره ستون است. ستون سوم ماتریس I' به احتمال وقوع و به نوعی تشریح کننده حقیقت ماجرا هست و حد خطا را مشخص می‌کند. به عبارت ساده‌تر مقادیر ممکن در ستون سوم چهار حالت مختلف می‌توانند داشته باشند که مقادیر α , $1 - \alpha$, β و $1 - \beta$ هستند که بر حسب همچنین ستون آخر ماتریس I' برابر با مقدار درایه‌های ماتریس I است که دو مقدار 0 و 1 را خواهد داشت. بنابرین یا این روش توانستیم هر سطر از ماتریس جدید I' را متناظر با یک درایه از ماتریس ابتدایی درنظر بگیریم به طوری که حال تمام سطرها با یک دیگر متفاوت خواهند بود (بخاطر دو ستون اول که یکی به نمونه اشاره می‌کند و دیگری به جهش) در صورتی که در حالت اولیه در ماتریس

ابتداًی درایه‌ها فقط دو یا نهایتاً چهار حالت مختلف می‌توانستند داشته باشند. این همان کلیدی هست که باعث می‌شود در ادامه شبکه قادر به یادگیری و دادن خروجی‌های مطلوب باشد.

۲.۷.۴.۴ ساختار شبکه

پس از مشخص شدن ورودی‌های شبکه نوبت به مشخص کردن ساختار شبکه و مأذول‌های استفاده شده در آن است. به همین منظور در ادامه این بخش به تشریح ساختار شبکه یادگیری تقویتی عمیق استفاده شده در این بخش می‌پردازیم. شکل ۳.۴ ساختار معماری شبکه پیشنهادی را برای انتقال از هر حالت به حالت بعد را برای درخت نمایش می‌دهد.

در ابتدا یک بخش input خواهیم داشت که ورودی‌ها را دریافت و آن‌ها را به فرمی قابل بررسی از بردار ویژگی^۶



شکل ۳.۴: ساختار معماری شبکه پیشنهادی

تبديل خواهد کرد. اگر ماتریس D ما به تعداد N نمونه (سطر) و M جهش (ستون) داشته باشد در آن صورت

⁶Feature vector

ماتریس I' ما دارای ابعاد $(4 \times N \times M)$ خواهد بود که در کل فضای حالت MN^4 را خواهند داشت که I' است که هر سطر با دیگری متفاوت است و 4 بخاطر دو ستون انتهایی ماتریس I' است که هر کدام 4 حالت مختلف را می‌توانند داشته باشند که در مجموع فضای حالت MN^4 را می‌توانند اختیار کنند. هر داده از این ماتریس ورودی را به برداری به طول 2 embed می‌کنیم که خروجی برداری به ابعاد $(M \times N, 4, 2)$ خواهد شد که حال این اعداد شناور^۵ که در یک رنج و ارزش هستند، بعد از یک تغییر بعد به صورت $(M, N, 8)$ نمایش می‌دهیم. حال این داده‌ها آماده استخراج ویژگی و اعمال عملیات کانولوشنی بر رویشان هستند.

پس از آن وارد بخش رمزگذار می‌شویم. در این بخش دو خروجی با سایز ماتریس ورودی I' خواهیم داشت که یکی از آن‌ها ویژگی‌های با فرکانس بالاتر در آن قرار دارد و دیگری به علت عمیق‌تر بودن عملیات استخراج ویژگی شامل اطاعتی با توصیف‌های سطح بالاتر از داده‌ها می‌باشد. سپس از این دو خروجی به صورت خوانش‌های در جهت عکس یکدیگر استفاده خواهد شد. در این خوانش‌ها با کمک گرفتن از ماثوله‌ای LSTM به عنوان حافظه‌هایی که مدل‌سازی تبدیل فضای ماتریس به حالت درخت را بر عهده خواهند داشت، اطلاعات را در هر محله با یکدیگر به اشتراک می‌گذارند. در ادامه یک لایه توجه با افزایش خوانش‌ها از یک حالت تصادفی به مرور به این صورت آموزش می‌یابد که در آن فضای ابعاد متفاوت داده‌ها چگونه ارزش‌گذاری شوند که جهش‌های مورد نظر در نهایت مورد توجه قرار گیرند. پس از آن، هر کدام از این هدرها برای یک منظور به کمک اطلاعات استخراجی درون LSTM‌ها، خروجی‌های احتمالاتی ای تولید خواهند کرد که یکی برای انتخاب محل برش و دیگری به عنوان مکانی برای گسترش و اتصال مناسب، مورد استفاده قرار خواهند گرفت.

این مجموعه به طور کلی ماثول عملگر^۶ ما را شامل می‌شود که خروجی‌های تصمیم‌گیری برای ما تولید می‌کند. در ادامه در ماثول نقاد^۷ این خروجی‌های تولید شده به همراه شرایط فعلی به عنوان ورودی با یکدیگر ادغام می‌شوند تا از اطلاعاتی که از آن‌ها استخراج می‌شود شبکه بتواند این تصمیم‌گیری را در جهت رسیدن به پاسخ مطلوب ارزش‌گذاری کند که این بخش نیز مشابه با بخش ابتدایی شامل یک رمزگذار است که از خروجی حاصل با استفاده از دو خوانش به صورت دوجهته^۸ مقدار ارزش-Q-Tخمین زده می‌شود.

⁷Float number

⁸Actor

⁹Critic

¹⁰Bidirectional

۵.۴ جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

در این فصل روش پیشنهادی خود را به تفضیل شرح دادیم که الگو گرفته شده از روش ارائه شده در مقاله scite بود. با این تفاوت که در آن روش، مبنای محاسبات و نتایج بر حسب فرض مکان‌های بی‌نهایت بود. اما در این پایان‌نامه این فرض با فرضی که در روش scarlet معرفی شده است جایگزین شده که اجازه می‌دهد تا با توجه به شواهدی که از داده‌های مکمل حذف و تغییر تعداد کپی استخراج می‌شود، بعضی از ژن‌ها پس از وقوع حذف شوند. در این بین چون فضای جست و جو بزرگ‌تر می‌شود در نتیجه مجبور هستیم که نحوه برداشتن گام‌های خود را تغییر دهیم و هوشمندانه‌تر پیش رویم که نهایتاً در این فضای بزرگ‌تر بتوانیم به جواب مناسب‌تری بررسیم. در scite برای رسیدن به درخت بهتر به دنبال تنظیم کردن پارامترهای خطأ بود در حالی که ممکن بود با جواب واقعی فاصله داشته باشد اما چون بدبناج جواب با امتیاز بالا بود در نتیجه این پارامتری بودن و جست و جو برای مقادیر بهینه خطأ در روش آن وجود داشت اما برای بهتر کردن امتیاز به جای تغییر پارامترهای خطأ به ازای یک درخت، جست و جوی ضمیمه کردن‌های مختلف سلول‌ها و امکان فقدانشان را پس از وقوع در درخت جست و جو می‌کنیم.

فصل ۵

نتایج تجربی

تا به اینجا مسئله پیش رو و ابعاد پیچیدگی آن مشخص شده است. همچنین حوزه‌های درگیر و مفاهیم مرتبط را نیز بازگو شده است و پس از آن مفروضات و روش‌های مختلف مرتبط برای حل مسئله بررسی شد. در نهایت در فصل گذشته نیز رویکرد پیشنهادی در این پایان‌نامه برای پاسخ به این مسئله ارائه گشت. حال در این فصل قصد داریم تا در عمل روش پیشنهادی خود را بسنجیم و نتایج حاصل از آن را مشاهده نماییم. به همین منظور در این فصل ابتدا پایگاه داده‌ای مجازی تهیه می‌کنیم و در ادامه نحوه استفاده از روش پیشنهادی و آموزش و استفاده از شبکه طراحی شده را خواهیم گفت. پس از آن به نتایج بدست آمده بر روی پایگاه داده مصنوعی می‌پردازیم و حالات مختلف آن را مورد ارزیابی قرار می‌دهیم و در نهایت نتیجه اجرای روش پیشنهادی خود را بر روی یک داده حقیقی مشاهده خواهیم نمود.

۱.۵ پایگاه داده‌های ورودی

قبل از اینکه وارد روش پیشنهادی شویم به تشریح وردی‌های مسئله و داده‌هایی که مورد استفاده قرار خواهیم داد می‌پردازیم. داده‌های ورودی برابر ماتریس $D_{m \times n}$ می‌باشد که بعد اول M برابر با \mathbf{z} نهادها و بعد دوم N برابر سلول‌های نمونه‌برداری شده می‌باشد. در هر خانه $d_{i,j}$ یک بردار داده قرار دارد که حاوی اطلاعات \mathbf{z} در سلول i می‌باشد.

۱.۱.۵ پایگاه داده مصنوعی^۱

با توجه به این نکته که از درخت فیلوژنی حقیقی^۲ داده‌های حقیقی موجود اطلاعی نداریم، به سراغ ساخت پایگاه داده مصنوعی می‌رویم. با استفاده از این پایگاه داده مصنوعی می‌توانیم در مورد روش‌هایی که در ادامه بیان خواهیم کرد یک معیار ارزیابی نسبتاً مناسبی داشته باشیم و تا حدودی از مشکلات روش‌های پیشنهادی آگاه شویم و به تصحیح آن پردازیم. برای ساخت پایگاه داده مصنوعی که همان ماتریس ورودی $D_{m \times n}$ می‌باشد، از دو روش مختلف با دو فرض مختلف استفاده خواهیم کرد که در ادامه به تشریح هر کدام خواهیم پرداخت. در ادامه جدول ۱.۵ را برای معرفی اندیس‌های بکار گرفته شده در روابط مربوط به تولید پایگاه داده مجازی بیان می‌نماییم.

جدول ۱.۵: اندیس‌های به کار رفته در تولید پایگاه داده مجازی

D	ماتریس داده نویزی در دسترس که مقادیر ${}_0, {}_1$ و ${}_3$ (به عنوان داده از رفته) در آن قرار دارد
E	ماتریس داده حقیقی بدون نویز که به دنبال آن هستیم
T	درخت فیلوژنی جهش‌ها
C	پروفایل تعداد کپی نمونه‌ها
N	تعداد سلول‌های نمونه
M	تعداد جهش‌ها
α	نرخ خطای مثبت کاذب
β	نرخ خطای منفی کاذب
ζ	پارامتر تعیین‌کننده میزان چاقی و لاغری درخت
γ	پارامتر تعیین‌کننده میزان ادغام جهش‌ها در یک گره (عدم مشاهده نمونه بیانشان)
ψ	تعیین‌کننده احتمال فقدان یک جهش
ϑ	تعیین‌کننده میزان تاثیر در وقوع فقدان متناسب با فاصله از وقوع جهش
ϱ	احتمال کاهش تعداد کپی بدون از دست رفتن جهش

برای ایجاد پایگاه داده در این حالت ابتدا درختی تصادفی با پارامترهای n, ζ ایجاد می‌کنیم که n تعداد ژن‌ها (جهش‌ها) بوده و ζ عددی در بازه $(0, \infty)$ است که یک پارامتر کنترلی است که وظیفه اش کنترل کلی تعداد نسل‌های مختلف را از یک جمعیت در درخت فیلوژنی می‌باشد. حال برای تولید پایگاه داده مصنوعی به ترتیب چهار گام زیر باید انجام شود.

¹Synthetic Dataset

²Ground-truth Phylogeny Tree

- ایجاد یک درخت فیلوژنی تصادفی

- مشخص کردن برخی ژن‌ها برای حذف در ادامه و تولید پروفایل تعداد کمی

- تبدیل درخت فیلوژنی حاصل به ماتریس اطلاعات سلول-ژن (E)

- اضافه کردن نویز به ماتریس E و تبدیل آن به ماتریس نویزی D

در ادامه هر بخش به صورت جداگانه به تفضیل شرح داده خواهد شد.

1.1.1.5 ساخت درخت تصادفی

برای ساخت درخت تصادفی از دو روش مختلف استفاده شده است که هر کدام جداگانه توضیح داده شده است.

روش اول: با استفاده از درخت تصادفی دودویی ژنولوژی^۳

در این روش همان‌گونه که از نام آن مشخص است با استفاده از درخت تصادفی دودویی ژنولوژی به ساخت ماتریس داده ورودی مسئله می‌پردازیم که برای ساخت این دادگان از فرض‌های که در ادامه آمده است استفاده خواهیم کرد.

در مرحله اول که ساخت درخت است به این صورت عمل می‌کنیم که به تعداد n گونه (سلول) در نظر می‌گیریم. سپس به ترتیب مراحل زیر را انجام می‌دهیم تا به درخت تصادفی مورد نظر برسیم.

- به هر کدام از n گونه متمایز در ابتدا وزن $1 = w_i$ را اختصاص می‌دهیم که متناسب با احتمال انتخاب هر گونه در مراحل بعدی خواهد بود.

- برای هر گونه i تابع جرم احتمال را در ادامه به صورت $F_i = \frac{w_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$ در نظر می‌گیریم

- با استفاده از F دو گونه متمایز u, v را انتخاب می‌کنیم و به هم متصل می‌کنیم

- به جای دو گونه u, v یک گونه جدید uv با وزن $\frac{w_u + w_v}{\sqrt{\zeta}}$ را قرار می‌دهیم.

³Random binary genealogical tree

- تعداد گونه‌ها یک واحد کم شده است. بررسی می‌کنیم اگر تعداد گونه‌های باقیمانده از ۲ کمتر باشد درخت تصادفی ساخته شده است و پایان کار است. در غیر این صورت به مرحله اول بازمی‌گردیم.

پارامتر γ به گونه‌ای کنترل کننده میزان ناپایداری در طی نسل‌ها می‌باشد. بطوریکه نمونه‌ای از نتایج مقادیر مختلف آن برای $n = 20$ در شکل ۱.۵ آورده شده است. پس از ساخت درخت تصادفی به سراغ مرحله بعد یعنی تبدیل درخت به ماتریس ژن-سلول E می‌رویم.

در ادامه با توجه به اینکه تعداد دلخواه جهش‌ها چه عددی بوده است یکی از گام‌های زیر را برمی‌داریم:

- اگر تعداد جهش‌ها $M > N$ بوده باشد در آن صورت به صورت تصادفی به تعداد دفعات اختلاف یکی از انسعاب‌ها در درخت را به صورت تصادفی انتخاب کرده و آن جهش اضافه شده را تا تمامی نوادگان پیش خواهیم برد.

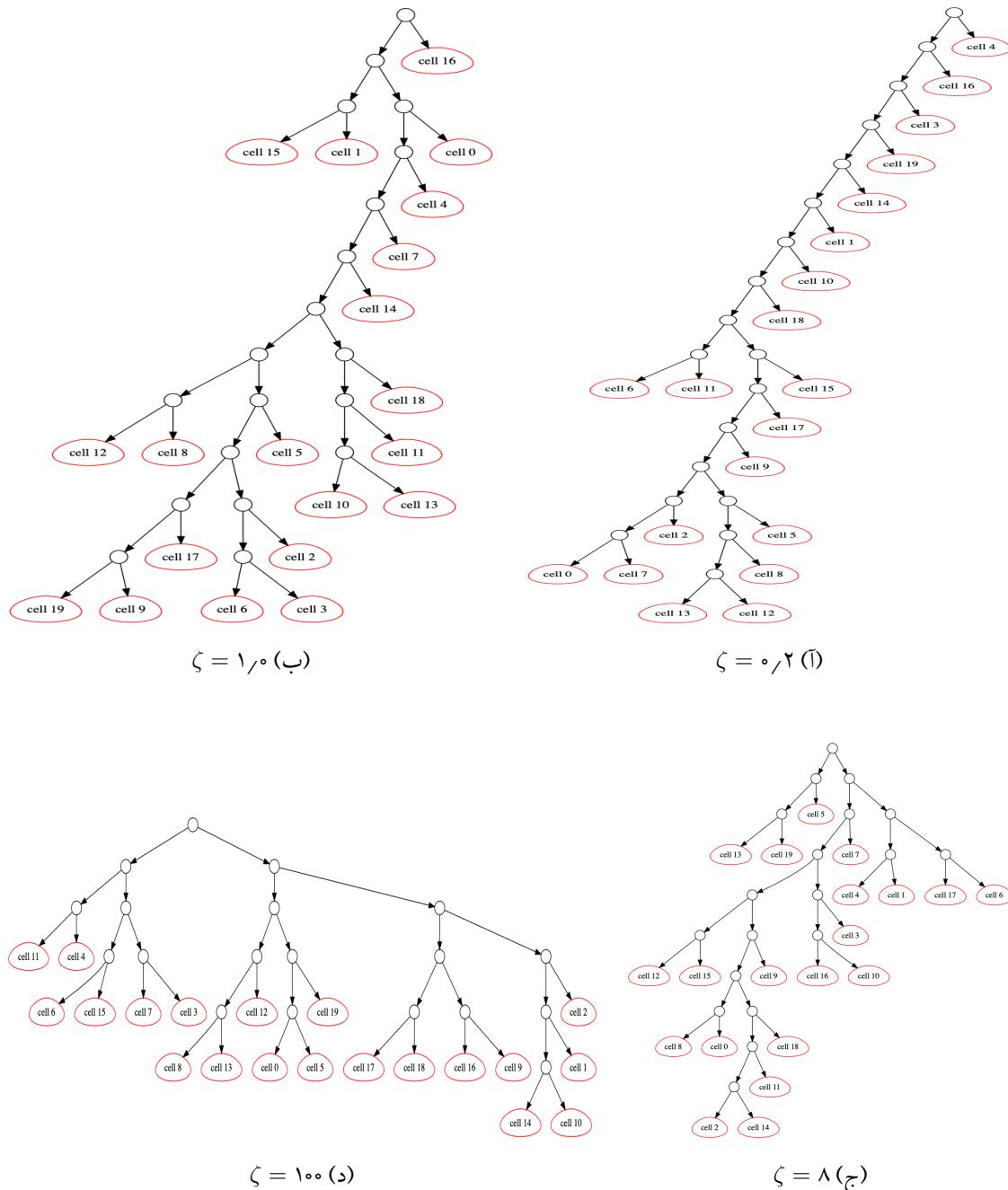
- اگر تعداد جهش‌ها $N < M$ بوده باشد آنگاه مجدداً به اندازه تعداد اختلاف انسعاب‌هایی را انتخاب کرده و این بار جهش در آن انسعاب را تا تمامی نوادگان حذف می‌کنیم.

به این ترتیب تمامی سلول‌ها را با تعداد جهش‌های انتخابی خواهیم داشت. در نهایت برای اخیرین تغییر در جهش‌ها می‌توان یک گام دیگر برداشت که آن تولید یه عدد تصادفی کوچکتر از $\frac{M}{2}$ است که به آن تعداد می‌توان جهش‌های موجود را از انسعابی برداشت و بر روی انسعابی دیگر قرار داد. با این کار ممکن است تعداد جهش‌ها در انسعاب‌های مختلف تغییر کند و چه بسا به مدل‌های واقعی نزدیکتر شود که البته در این پایان‌نامه از گام آخر صرف نظر کرده‌ایم.

حال کار ما با پخش تصادفی جهش‌ها در پایگاه‌داده مجازی پایان یافته است. تا به اینجا ما در فرض خود از هر نمونه جمعیت مختلف یک سلول داشته‌ایم. اما در بعضی مواقع در پایگاه داده‌های واقعی ممکن است از یک جمعیت بیش از یک نمونه وجود داشته باشد که البته این امر لزوماً درست نیست به این دلیل که بعد از افروزه شدن نویز به داده‌ها ممکن است برخی سلول‌ها جهش‌هایشان مشابه هم شود. اما به هر حال اگر چنین چیزی را بخواهیم که داشته باشیم با انتخاب تصادفی برخی سلول‌ها (برگ‌ها) در درخت و کپی کردن آن‌ها می‌توان به چنین مقصودی رسید.

روش دوم: با استفاده از درخت تصادفی جهش‌های ژنی^۴

⁴Random Mutation History Tree

شکل ۱.۵: درخت فیلوژنی تصادفی تولید شده برای $n = 20$ و ζ های مختلف

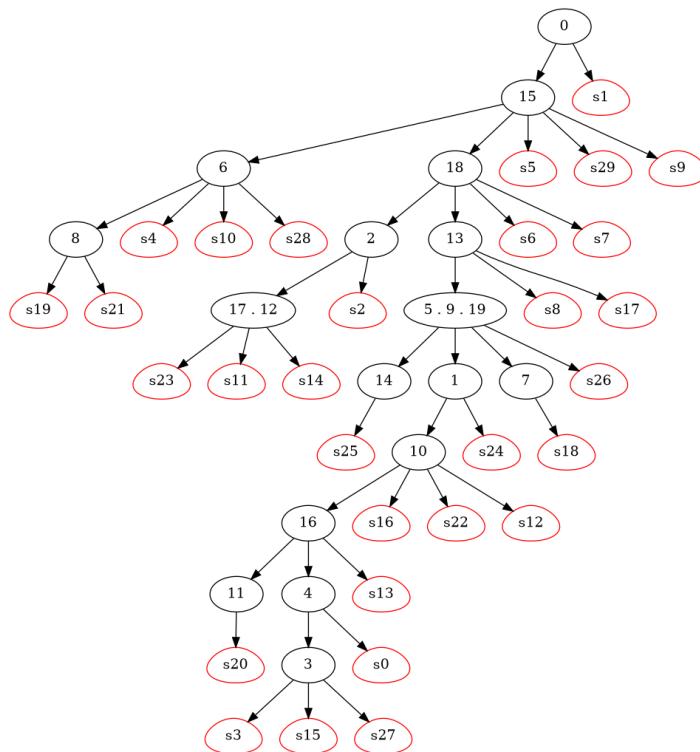
این روش نیز تا حدود زیادی مشابه روش قبل است با این تفاوت که در اینجا به جای اینکه درخت تصادفی را با توجه سلول‌ها از پایین به بالا بسازیم، ابتدا یک درخت تصادفی بدون در نظر گرفتن سلول‌ها ایجاد می‌کنیم و سپس به تخصیص جهش‌ها به آن می‌پردازیم. در نهایت برای آخرین مرحله به تعداد دلخواه سلول را به درخت

اضافه کرده و درخت را تکمیل می‌کنیم. در گام اول به تعداد $1 + M$ نود در نظر می‌گیریم. مشابه حالت قبل با طی مراحلی که در ادامه آمده است به ساختار یک درخت تصادفی می‌رسیم.

- به هر کدام از m نود متمایز در ابتدا وزن $1 = w_i$ را اختصاص می‌دهیم که متناسب با روند حرکتی تومور به سمت آن جهش‌ها در مراحل بعدی خواهد بود.
- برای هر نود i تابع جرم احتمال را در ادامه به صورت $F_i = \frac{w_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$ بیان می‌شود در نظر می‌گیریم.
- با استفاده از F دو نود متمایز v, u را انتخاب می‌کنیم و به هم متصل می‌کنیم.
- به جای دو گونه v, u یک نود جدید uv با وزن $w_{uv} = \frac{w_u + w_v}{\sqrt{\zeta}}$ را قرار می‌دهیم.
- تعداد نودها یک واحد کم شده است. بررسی می‌کنیم اگر تعداد نودهای باقیمانده از ۲ کمتر باشد به مرحله بعد می‌رویم و در غیر این صورت به مرحله اول بازمی‌گردیم.
- در این مرحله تمامی برگ‌های درخت ساخته شده را حذف می‌کنیم و تنه باقیمانده را به عنوان درخت تصادفی جهش‌ها در نظر می‌گیریم.

پس از به پایان رسیدن مراحلی که بیان شد درخت تصادفی آماده است و حال نوبت به تخصیص دادن خود ژن‌ها به هر کدام از این نودهای درخت است. برای این منظور به هر کدام از M نود یک ژن را به صورت تصادفی تخصیص می‌دهیم. پس از آن برای نهایی سازی درخت جهش‌ها از پارامتر دلخواه $A = \lfloor \gamma * (M - 1) \rfloor$ استفاده می‌کنیم که γ عددی بین $(1, 0)$ است و A تعداد یال‌هایی است که در درخت باید برداشته شود و دو نود آن با یکدیگر ادغام شود. این کار باعث می‌شود تا در درخت جهش‌ها در برخی نودها به جای یک جهش چند جهش داشته باشیم که بتواند به مدل داده‌های واقعی نزدیکتر باشد.

پس از تکمیل درخت جهش‌ها نوبت قرار دادن نمونه‌هایی بر روی آن است. به همین منظور با فرض اینکه $N \geq M$ است. به تعداد M تا از سلول‌های را به هر کدام از نودهای درخت جهش به عنوان برگ‌های جدید اضافه می‌کنیم و برای $N - m$ سلول باقیمانده همین کار را این‌بار به صورت تصادفی انجام می‌دهیم. در نهایت درخت تصادفی جهش‌ها ساخته شده است که نمونه‌ای از آن را در شکل ۲.۵ قابل مشاهده است.



شکل ۲.۵: درخت جهش تصادفی با پارامترهای $N = 30$, $M = 20$, $\zeta = 1$, $\gamma = 0.15$

۲.۱.۱.۵ تبدیل درخت به ماتریس ژن-سلول

با داشتن درخت (تولید شده با هر کدام از روش‌ها تفاوتی ندارد) در ادامه ابتدا از روش مدل‌سازی مکان‌های بی‌نهایت ماتریس را تشکیل می‌دهیم و پس از آن فرض حذف برخی از جهش‌ها را در آن مشابه با مقاله scarlet اضافه می‌کنیم و پروفایل‌های تغییر تعداد کپی را به عنوان داده‌های تکمیلی برای درخت و داده‌های حذف و تغییر تکنولوژی‌ها می‌سازیم.

فرض مدل مکان‌های بی‌نهایت^۵

در این حالت فرض می‌کنیم که هر جهش اتفاق افتاده در درخت فیلوژنی در تمامی نسل‌های پس از آن باقی می‌ماند و هیچ‌گاه از بین نمی‌رود. در چنین حالتی درخت حاصل از این روش درختی یکتا بوده که به نام درخت فیلوژنی کامل^۶ شناخته می‌شود.

در این قسمت باید با استفاده از درخت تصادفی تولید بتوانیم ماتریس جهش‌ها را برای سلول‌های مختلف با فرض

⁵Infinite Sites Model

⁶Perfect Phylogeny Tree

مکان‌های بی‌نهایت بدست آوریم. در ابتدا ماتریس E را به ابعاد $M \times N$ ایجاد می‌کنیم و برای هر درایه j, i در آن که i شماره جهش و j شماره سلول است به صورت فرمولی که در ادامه آمده است مقداردهی می‌کنیم.

$$E_{i,j} = \begin{cases} 1 & \text{if } \text{mutation } i \text{ is an ancestor of cell } j \\ 0 & \text{o.w} \end{cases} \quad (1.5)$$

به این ترتیب با فرض مدل مکان‌های بی‌نهایت ماتریس بدون خط E را داریم که در گام بعد آن‌ها ممکن است این فرض برایشان نقض شود و جهش‌هایی پس از وقوع حذف شوند.

۳.۱.۱.۵ تولید پروفایل‌های تعداد کمی و تعیین جهش‌های مسافر

پس از ساخت درخت و تبدیل آن به ماتریس E طبق فرض مدل مکان‌های بی‌نهایت، حال با توجه به مقدار پارامترهای ψ , θ و ϱ به تغییر در ساختار ماتریس E و ساخت داده‌های پروفایل تعداد کمی پردازیم. پارامتر ψ تعیین کننده احتمال فقدان یک جهش، پارامتر θ میزان تاثیر در وقوع فقدان متناسب با فاصله از وقوع جهش و پارامتر ϱ احتمال کاهش تعداد کمی بدون از دست رفتن جهش را کنترل می‌کنند.

حال که درخت را داریم کافی است تا برگ‌ها را کنار بگذاریم و از بین نودهای باقی مانده در درخت T , با احتمال مشخص شده ψ جهش‌ها را برای حذف انتخاب کنیم. دلیل کنار گذاشته شدن برگ‌ها نیز مشخص است زیرا که اگر آن‌ها قرار باشد حذف شوند چون برگ هستند دیگر زیر درختی ندارند که بخواهند حذف خود را در آن جا رقم بزنند. پس در نتیجه دقت شود که از روی این پارامتر تعداد جهش‌های حذف شونده را نمی‌توان حدس زد و تعداد آن‌ها به چاقی یا لاغری درخت بستگی دارد بطوریکه هرچه درخت لاغرتر باشد در آن صورت این احتمال به تعداد حذف شده‌ها نزدیکتر خواهد بود و بلاعکس.

پس از مشخص شدن جهش‌های حذف شونده حال زیردرخت‌های آن‌ها را جدا می‌کنیم و متناسب با پارامتر ϱ یکی از نودهای نوادگان را به عنوان محل فقدان انتخاب می‌کنیم. این عمل طبق رابطه ۲.۵ انجام می‌شود.

$$P_l(x|i) = \vartheta e^{-\vartheta * \text{dist}(x,i)} \quad (2.5)$$

این رابطه همان توزیع نمایی است که برای فضای پیوسته تعریف شده است. ما فاصله نودهای زیردرخت (x) را به جهش انتخاب شده α در زیر درخت آن ژن در نظر می‌گیریم و متناسب با این رابطه و احتمال یکی از آن‌ها را به عنوان محل فقدان انتخاب می‌کنیم. مشخص است که هر چه این مقدار پارامتر کوچکتر باشد این انتخاب محل فقدان به فاصله تا ژن انتخابی کمتر تاثیرگذار می‌شود.

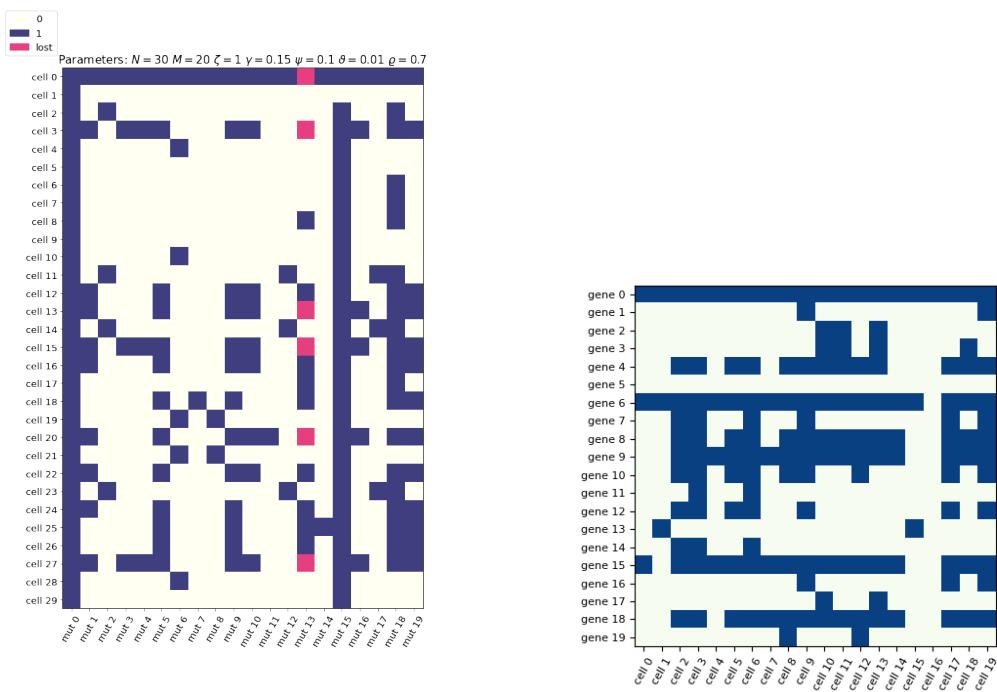
در نهایت پس از این مرحله نوبت به تولید پروفایل‌های تعداد تکرار برای نمونه‌ها می‌رسد. ما بردار پروفایل تکرار را C واحد درنظر می‌گیریم و ژن‌ها را در بین آن‌ها توزیع می‌کنیم. در این پایگاه داده تمرکز ما در تولید این پروفایل‌ها به مقادیر کپی‌ها نیست بلکه به نحوه تغییر آنهاست که افزایشی است یا کاهشی. بنابرین با یک مقدار اولیه تصادفی نمونه‌های اولیه که به ریشه متصل شده‌اند را مقداردهی می‌کنیم و در ادامه با توجه به اینکه محل اتصال نمونه‌ها کجاست آن‌ها را بدون تغییر باقی می‌گذاریم یا فقط افزایش می‌دهیم. پس از این کار ژن‌های انتخاب شده برای حذف را به همراه درصدی که پارامتر β مشخص می‌کند را درون یک لیست می‌گذاریم و تمام نمونه‌های مرتبط با آن‌ها را به صورت تصادفی بین ۱ تا ۳ واحد کاهش می‌دهیم تا پروفایل‌های C برای نمونه‌ها ساخته شود. مشخص است که این عملیات هیچ تغییری در ساختار درخت ایجاد نمی‌کند و صرفاً کافی است در کنار داده‌های ساخته شده C ، در درخت، نودهای حذف شونده و محل حذف آن‌ها را مشخص کنیم تا آماده ورود به مرحله بعد که ساخت ماتریس از روی این درخت است برویم.

در نهایت خروجی این بخش برای تصاویر درختان تولید شده قبل در شکل ۳.۵ قابل مشاهده می‌باشند. همانطور که مشخص است برای یکی از درختان فقدان یک جهش بوجود آمده است و برای دیگری نه.

۴.۱.۱.۵ اضافه کردن نویز به ماتریس ژن-جهش

برای قسمت نهایی آماده‌سازی پایگاه داده مجازی نیاز است تا به ماتریس E با پارامتر (α, β, m_r) نویز اضافه کنیم و آن را به ماتریس D تبدیل کنیم که $P(D_{ij} = 1 | E_{ij} = 0) = \alpha$ و $P(D_{ij} = 0 | E_{ij} = 0) = \beta$ است و همچنین $m_r \in (0, 1)$ که نرخ داده‌های از دست رفته را مشخص می‌کند.

برای این منظور به ازای تمامی درایه‌های E ماتریس هر بار یک عدد تصادفی با توزیع یکنواخت بین $(0, 1)$ بوجود می‌آوریم و اگر عدد تولید شده کوچکتر از α بود آنگاه ان درایه در ماتریس D را برابر با ۱ قرار می‌دهیم. به همین ترتیب مجدداً این بار برای درایه‌های E ماتریس D این کار را تکرار می‌کنیم و اگر عدد تصادفی تولید شده کوچکتر از β شد، درایه متناظر را در ماتریس D برابر با ۰ قرار می‌دهیم.



(ب) ماتریس درخت شکل ۲.۵

(ا) ماتریس درخت شکل ۱.۵ ب

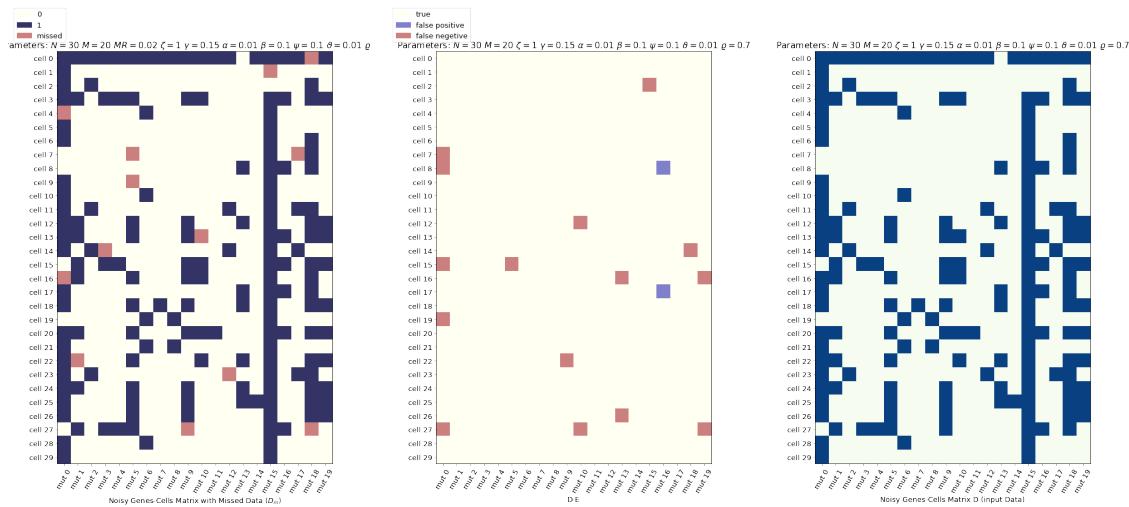
شکل ۳.۵: ماتریس‌های ژن-سلول (E) بدست آمده از درخت‌های تصادفی ساخته شده

پس از اتمام کار نوبت به اضافه کردن داده‌های از دست رفته است. برای این منظور با نرخ m_r بعضی از درایه‌های ماتریس D را برابر با ۲ قرار می‌دهیم که به منزله در دسترس نبودن اطلاعات است. نام ماتریس نهایی را که شامل داده‌های از دست رفته است D_m می‌گذاریم. در ادامه تصاویر اضافه شدن نویز به ماتریس شکل ۳.۵ ب در شکل ۴.۵ آمده است.

۲.۱.۵ پایگاه داده حقیقی^۷

به عنوان پایگاه داده حقیقی از پایگاه داده استفاده شده در مقاله SCITE به عنوان پایگاه داده حقیقی اصلی استفاده خواهیم کرد [۲۰].

⁷Real Dataset



(ا) ماتریس نویزی با $\alpha = 0.1, \beta = 0.1, \gamma = 0.1, \delta = 0.01, \rho = 0.7$ (ب) نویزی اضافه شده با پارامترهای $\alpha = 0.1, \beta = 0.1, \gamma = 0.1, \delta = 0.01, \rho = 0.7$ (ج) ماتریس نویزی به همراه داده‌های از دست رفته با پارامترهای $\alpha = 0.1, \beta = 0.1, \gamma = 0.1, \delta = 0.01, \rho = 0.7$

شکل ۴.۵: ماتریس‌های زن-سلول همراه با نویز و داده‌های از دست رفته شکل ۳.۵ ب که برای ورودی مسئله آماده شده است.

۳.۱.۵ آموزش شبکه

پس از ساخت پایگاه داده مجازی حال می‌توان به آموزش شبکه معروفی شده در ۲.۷.۴.۴ پرداخت. به شکل ۵.۵ توجه کنید.

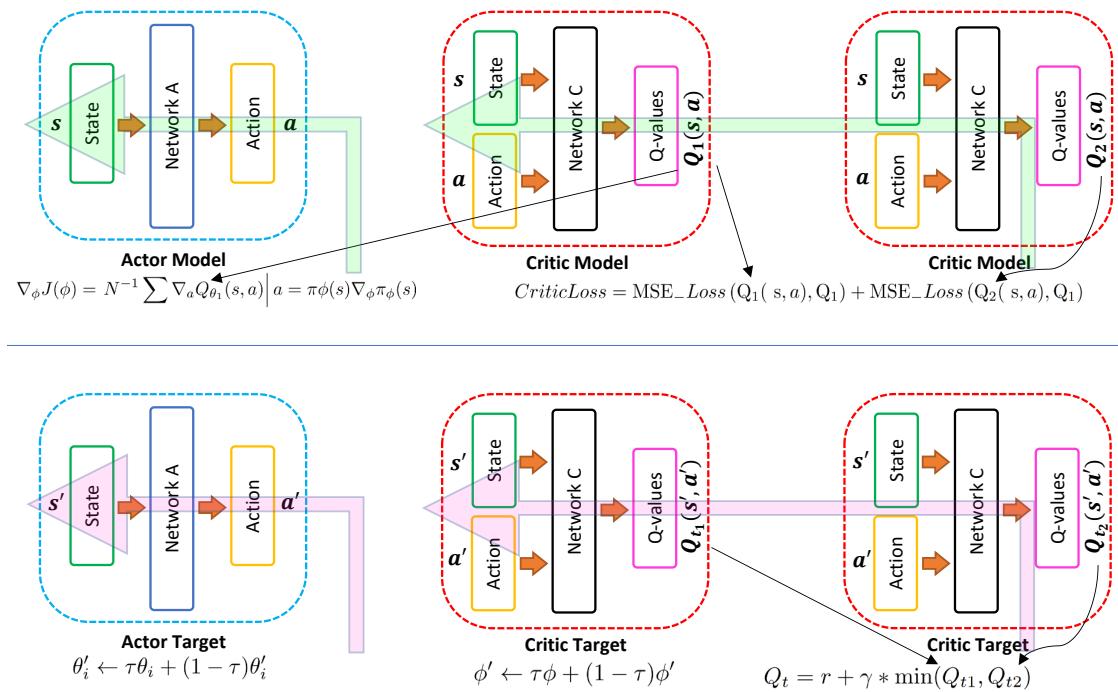
شکل ۵.۵ متد ارائه شده در [۳] رانمایش می‌دهد که شامل ۱۵ مرحله برای آموزش است که شبکه پیشنهادی خود را به این فرم آموزش دادیم. این مراحل به شرح زیر می‌باشد.

۱. مایک حافظه ۵۰ هزارتایی به عنوان حافظه‌ای از تجربیات انتخاب عمل‌های مختلف^۸ را در نظر می‌گیریم که در هر انتقال (تکرار) آن را مقداردهی خواهیم کرد.

۲. ساخت یک شبکه برای عملگر هدف (actor target) و یک شبکه برای عملگر هدف (critic target) و دو شبکه برای نقاد هدف (critic model) و دو شبکه برای نقاد هدف (critic model)

۳. ساخت دو شبکه برای نقاد هدف (critic target) و دو شبکه برای نقاد هدف (critic model)

⁸Experience replay memory



شکل ۵: نحوه آموزش شبکه با استفاده از ساختار TD3 [۳۰].

۴. در این مرحله یک دسته از انتقال های (s, s', a, r) را از حافظه انتخاب می کنیم. سپس برای هر نمونه از این دسته موارد بعدی را انجام می دهیم.
۵. از شرایط حالت بعدی s' , عملگر هدف عملیات a' را انجام خواهد داد.
۶. ما یک نویز گوسی (نرمال) به این عملیات بعدی a' اضافه خواهیم کرد و البته نمی گذاریم نتیجه حاصله خارج از محدوده قابل قبول قرار بگیرد.
۷. دو شبکه نقاد هدف مقادیر (s', a') را به عنوان ورودی دریافت می کنند و در خروجی مقادیر Q-values، $Q_{t1}(s', a')$ و $Q_{t2}(s', a')$ را تولید می کنند.
۸. ما کوچکترین مقدار Q-values تولید شده را برمی گزینیم: $\min(Q_{t1}, Q_{t2})$. این مقدار در واقع ارزش حالت بعد را تخمین می زند.
۹. ما مقدار

$$Q_t = r + \gamma \min(Q_{t1}, Q_{t2})$$

را از خروجی شبکه‌های نقاد هدف محاسبه می‌کنیم

۱۰. دو شبکه نقاد مدل مقدار (s, a) را دریافت می‌کنند و خروجی‌های $(Q_1(s, a), Q_2(s, a))$ را تولید می‌کنند.

۱۱. ما مقدار خطای شبکه‌های نقاد مدل به صورت

$$\text{critic loss} = \text{MSE}(Q_1, Q_t) + \text{MSE}(Q_2, Q_t)$$

محاسبه می‌کنیم.

۱۲. خطای محاسبه شده را برای شبکه‌های نقاد مدل با یک بهینه‌ساز SDG، بکپروپگیت^۹ می‌کنیم

۱۳. در هر ۲ تکرار یکبار، شبکه عملگر مدل را با استفاده از gradient ascent بروی خروجی حاصل از شبکه نقاد مدل اول به صورت

$$\nabla_{\phi} J(\phi) = N^{-1} \sum \nabla_a Q_{\theta_1}(s, a) |_{a=\pi_{\phi}(s)} \nabla_{\phi} \pi_{\phi}(s)$$

به روزرسانی می‌کنیم. جایی که ϕ و θ_1 به وزن‌های شبکه عملگر و نقاد اشاره می‌کند.

۱۴. در هر ۲ تکرار یکبار، ما وزن‌های شبکه عملگر هدف را به روش میانگین پلیاک^{۱۰} به صورت

$$\theta'_i \leftarrow \tau \theta_i + (1 - \tau) \theta'_i$$

به روزرسانی می‌کنیم.

۱۵. در هر ۲ تکرار یکبار، ما وزن‌های شبکه نقاد هدف را به روش میانگین پلیاک به صورت

$$\phi'_i \leftarrow \tau \phi_i + (1 - \tau) \phi'_i$$

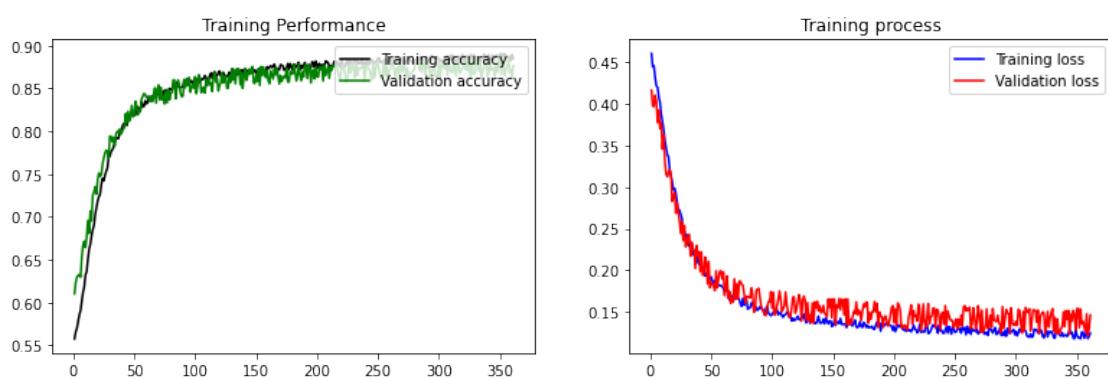
⁹Back-propagate

¹⁰Polyak averaging

به روزرسانی می کنیم.

برای آموزش با توجه نتایجی که در [۴] بدست آمده است، یک مرحله پیش پردازش را که در آن ماتریس ورودی طبق روش [۳۷] مرتب سازی می شود را انتخاب می کنیم و در ادامه نتایج گزارش شده همگی با این پیش پردازش خواهند بود.

در ادامه در شکل ۶.۵ نتایج آموزش شبکه برای ماتریس های با سایز ورودی 12×15 قابل مشاهده است.



(آ) پارامترهای حذف جهش $\alpha = 0.003$, $\beta = 0.05$, $\psi = 0.1$, $\vartheta = 0.01$, $\varrho = 0.7$

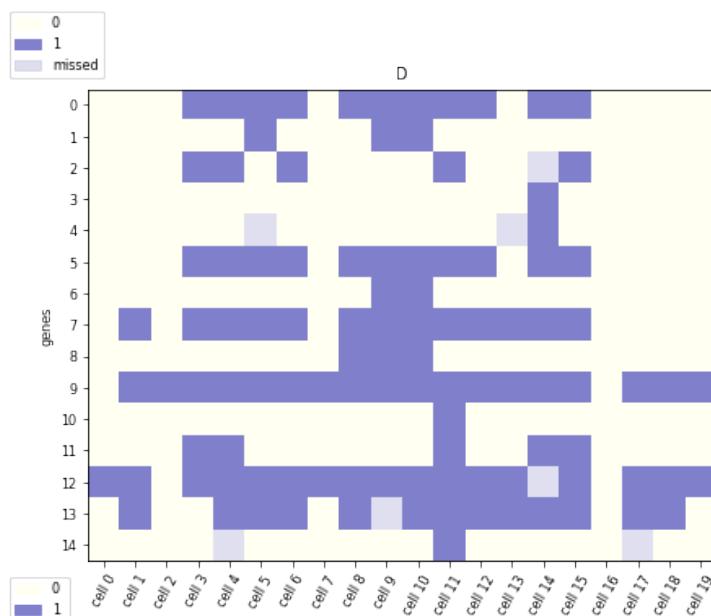
شکل ۶.۵: نتیجه آموزش شبکه برای ماتریس های ورودی با ابعاد 12×15 .

۲.۵ نتایج تجربی

در این بخش به نتایج بدست آمده برای روش پیشنهادی می‌پردازیم و برای هر دو داده مصنوعی و حقیقی نتایج بدست آمده را نمایش خواهیم داد.

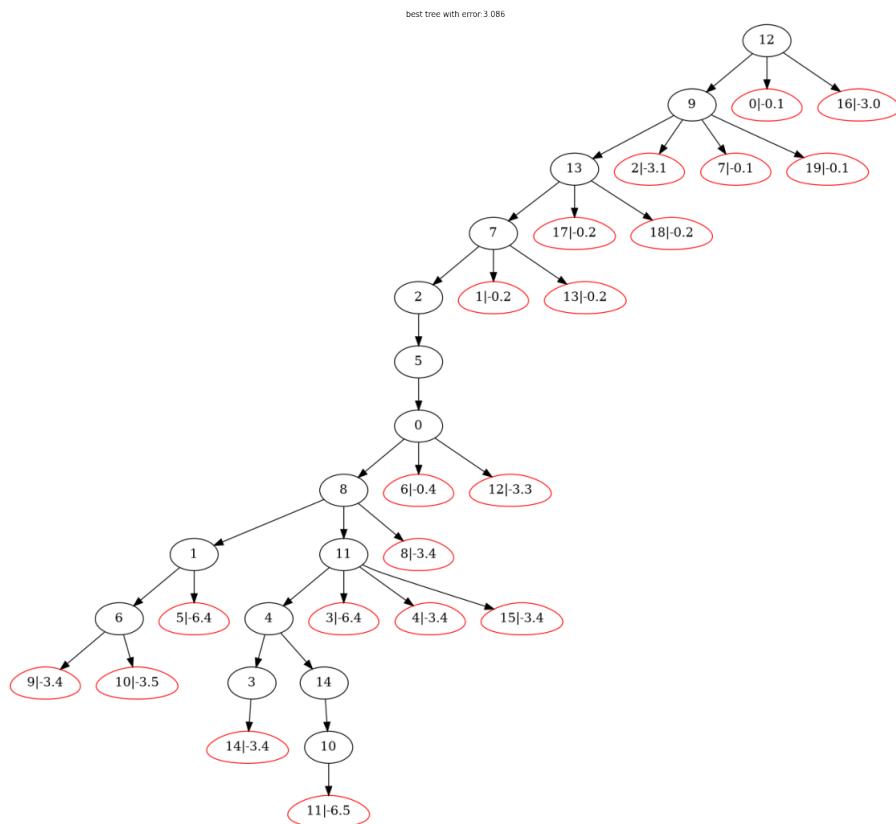
۱۰.۵ نتایج بر روی پایگاه داده مصنوعی

همان‌گونه که در بخش دوم توضیح داده شد با توجه به سختی دسترسی به پایگاه داده‌های حقیقی و اینکه در آن‌ها نیز حقیقت داده‌ها (E) وجود ندارد تصمیم به ایجاد پایگاه داده‌ای مصنوعی گرفته شد که با کمک آن بتوان ارزیابی مناسبی از روش پیشنهادی و میزان کارایی و مقاومت روش را نسبت به تغییر پارامترها سنجید. فرض کنید ماتریس ورودی شکل ۷.۵ را در اختیار داریم و می‌خواهیم بهترین درخت فیلوژنی را برای آن بیابیم.



شکل ۷.۵: نمونه‌ای تصادفی از ماتریس ورودی D

حال یک درخت تصادفی به صورت شکل ۸.۵ می‌سازیم. در درخت شکل ۸.۵ نمونه‌ها (سلول‌ها) با رنگ قرمز به درخت متصل شده‌اند که البته این ضمیمه بهترین ضمیمه ممکن است و ضریبی از میزان خطای هر ضمیمه نیز در کادر قرمز رنگ سلول‌ها به صورتی عددی منفی نوشته شده است.



شکل ۸.۵: درخت تصادفی ایجاد شده به عنوان درخت اولیه شکل ۷.۵

برای مشاهده خروجی روش پیشنهادی و مقایسه آن با حالت پایه می‌توان نتیجه حاصله برای ماتریس ورودی ۷.۵ را در شکل ۹.۵ مشاهده کرد.

در این شکل دو درخت وجود دارد که درخت سمت راستی درخت حقیقی است که به دنبال آن بودیم و درخت سمت چپ بهترین درخت یافته شده است. همچنانی در پایین شکل، ۹ ماتریس مشاهده می‌شود که ماتریس‌ها سمت راست و پایین به نوعی بیان‌کننده میزان خطای ۴ ماتریس سمت چپ بالا می‌باشند. در بالای هر ماتریس نام آن نوشته شده است و در نهایت در انتهای تصویر نیز روند کاهش خطای تلاش‌های روش پایه ما که SCITE نام داشته است و در گام‌های مختلف قابل مشاهده است. فقط نکته‌ای که وجود دارد این است که خطای نوشته شده در تصاویر برابر ضریبی از خطای اصلی می‌باشد و خود آن نیست.

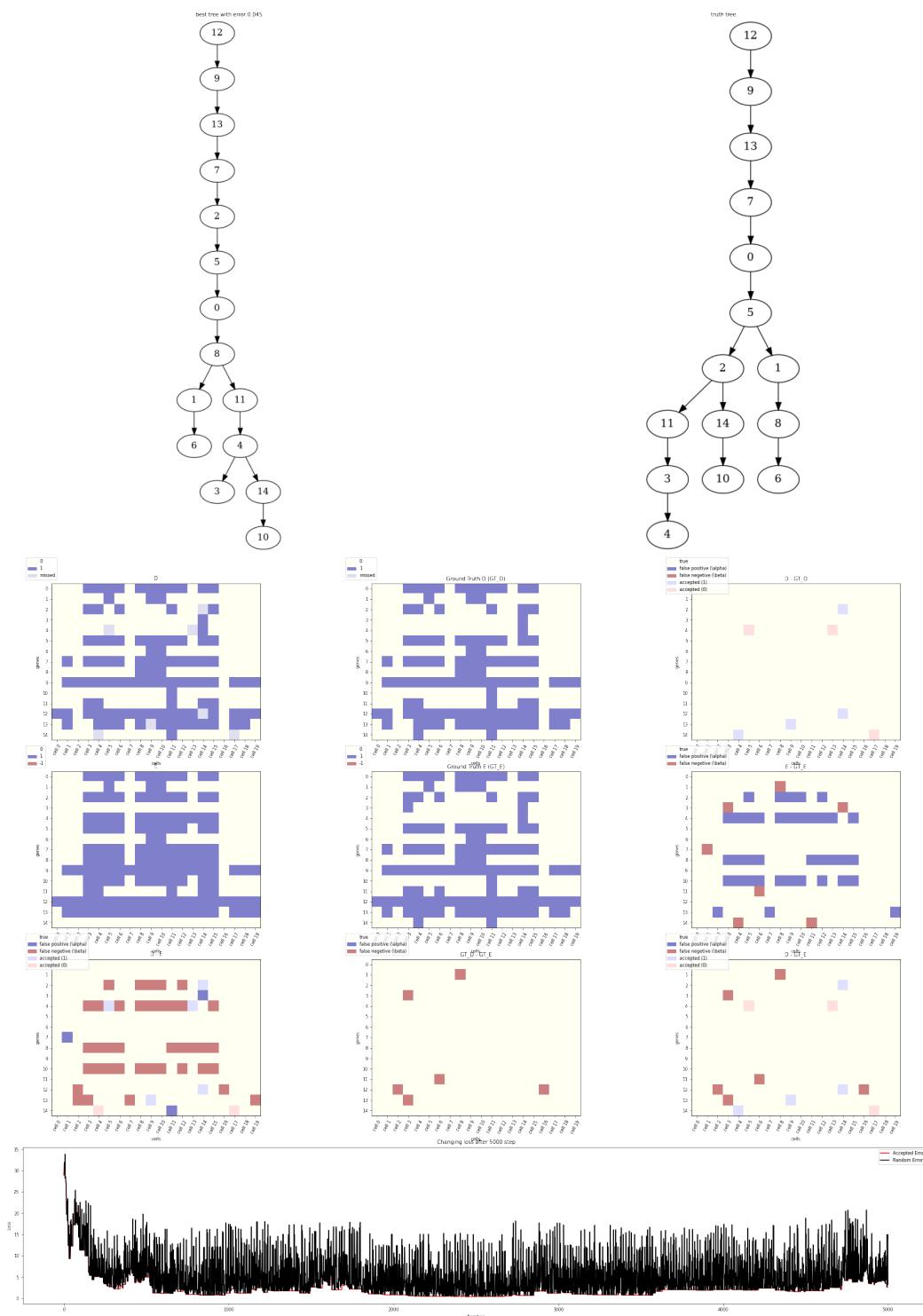
همان‌گونه که مشخص است در ماتریس D هفت داده از دست رفته وجود دارد که چهار تا از آن‌ها در حقیقت جهش یافته و بقیه خیر. اگر ما در محاسبات خود این هفت داده را در محاسبه خطای نظر نگیریم و با تغییر ۶ داده دیگر می‌توانیم به ماتریس \hat{E} (در شکل به نام E نوشته شده است) بررسیم که معادل بهترین درخت بدست

آمده است. که این یعنی ماتریس D ما با بیش از 40% تغییر بدست ما رسیده است. حال اگر حقیقت داده‌ها و درخت اصلی را مشاهده کنیم می‌بینیم که در آنجا فقط 6 خطای وارد شده است که فقط 4 مورد از آن‌ها درست کشف شده است و در عوض تعداد بسیار زیادی از داده‌ها را خراب کرده است. بنابرین الگوریتم بدون اطلاع از حقیقت توانسته با 45 خطای یک درخت فیلوژنی مناسب دست بیابد. بنابرین روش پایه توانسته درخت فیلوژنی را با صحت $85.3\% = \frac{15*20-45}{15*20}$ بازسازی کند که عددی جالبی با توجه به 5000 تکرار نمی‌باشد.

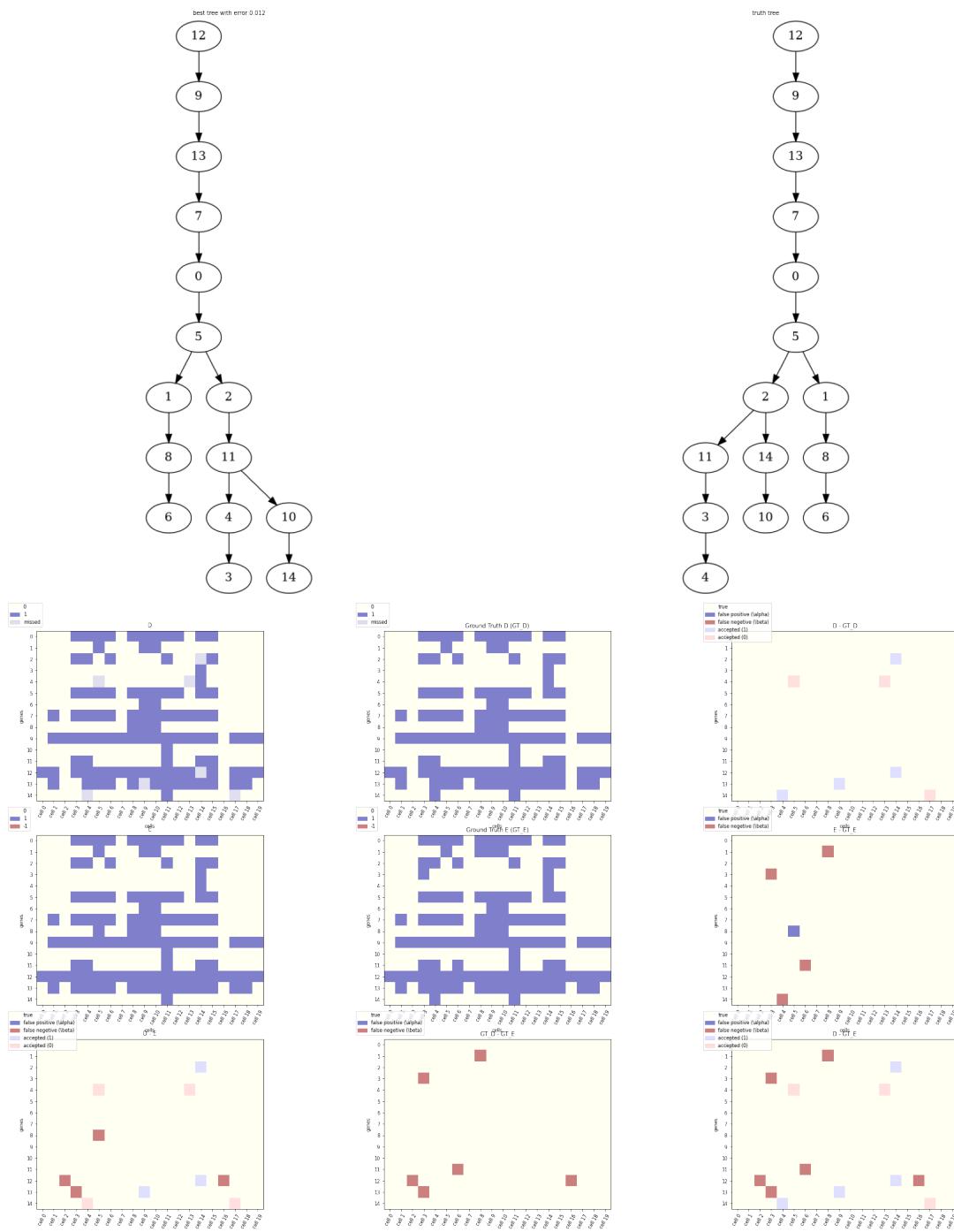
اما نتیجه روش پیشنهادی خود بر روی همین داده ورودی در شکل ۱۰.۵ قابل مشاهده است. حال اگر به پاسخی که روش ارائه شده برای این ورودی بدست آورده است را دقیق‌تر کنیم متوجه خواهیم شد که بازسازی نسبت به حالت قبل با دقیق‌تر انجام شده است که هم به صورت چشمی با مقایسه درخت و هم به صورت محاسبه تعداد بازسازی‌های درست که برابر با $98.3\% = \frac{15*20-5}{15*20}$ می‌شود، که نشان دهنده مطلوبیت و قدرت روش پیشنهادی است. مخصوصاً اگر شکل ۱۱.۵ را مشاهده نمایید و متوجه شوید که برخلاف روش پایه این استنتاج تنها با استفاده از 377 تکرار انجام شده که دلیل آن همان استفاده از یک شبکه با انتخاب‌های هوشمند در کنار فرض حذف جهش‌های مسافر است. البته باید اذعان کنیم که هر تکرار ما بخاطر بهینه‌سازی‌ای که به ازای هر درخت دارد چندین برابر زمان هر اجرای روش پایه می‌باشد که در قسمت‌های بعدی بیشتر در خصوص این موارد صحبت خواهیم نمود.

۱.۱.۲.۵ مقایسه دقیق‌تری بازسازی با توجه به تغییر پارامترها

برای اینکه بتوانیم ارزیابی مناسب‌تری از روش پیشنهادی داشته باشیم و آن را با حالت پایه مقایسه کنیم در ادامه نتایج اجرا را برای تغییر یکی از پارامترهای اصلی در حین ثابت نگه داشتن بقیه پارامترها آورده‌ایم. در ابتدا با ثابت نگه داشتن تعداد جهش‌ها به افزایش تعداد نمونه‌ها با پذیرش دو جهش به عنوان جهش‌های مسافر و پارامترهای $M = 15, \beta = 0.03, \alpha = 0.005$ می‌پردازیم که نتیجه بازسازی درخت فیلوژنی به صورت شکل ۱۲.۵ می‌باشد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، با افزایش تعداد نمونه‌ها ضمن حفظ تعداد جهش‌ها، بازسازی به صورت دقیق‌تری برای هر دو روش همراه است که روش پیشنهادی مشاهده می‌شود با تعداد تکرارهای برابر برای تعداد نمونه‌های یکسان از روش scite پاسخ‌های دقیق‌تری ارائه می‌دهد. همچنین تغییر پارامترها و اجرای مجدد خروجی تصویر ۱۳.۵ را به همراه دارد که در این تصویر، نمودار سمت چپ برابر میانگین خطای فاصله به ازای هر دو زن در درخت بازسازی شده با درخت واقعی می‌باشد. همچنین

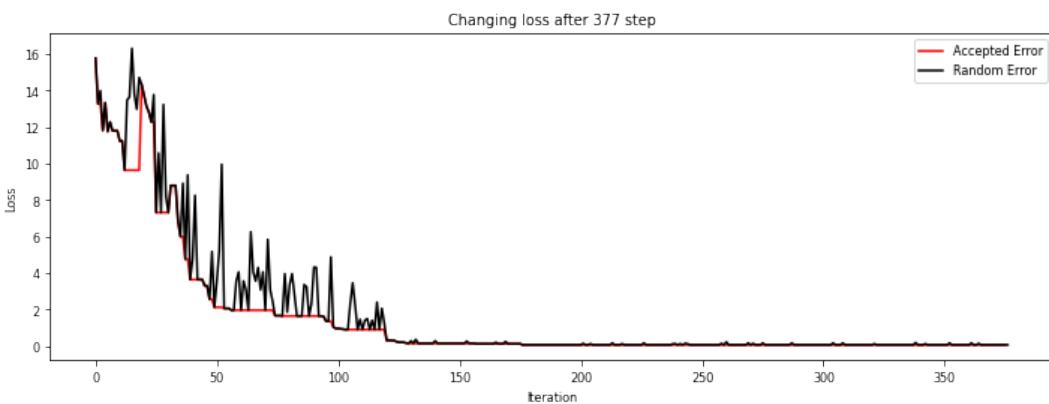


شکل ۹.۵: نتیجه استنتاج درخت فیلوزنی با روش پایه مشابه به مقاله scite برای ماتریس شکل ۷.۵

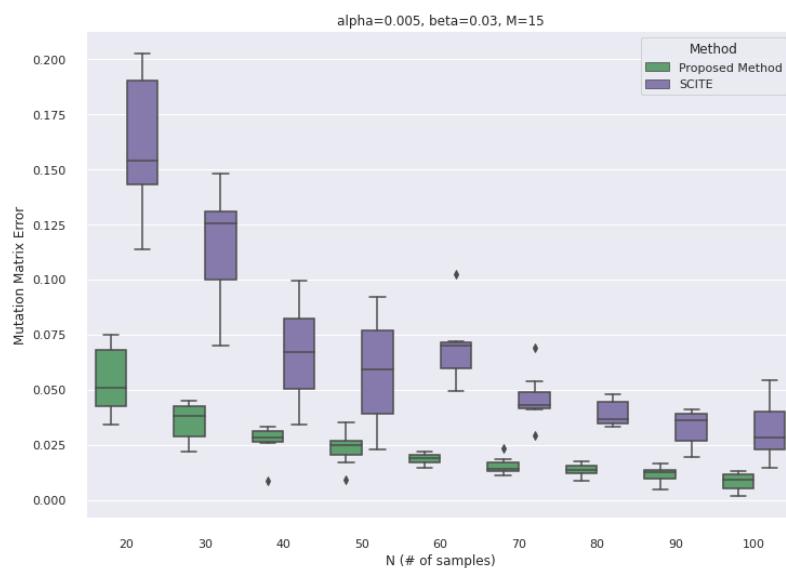


شکل ۱۰.۵: نتیجه استنتاج درخت فیلوزنی با روش پیشنهادی ارائه شده برای ماتریس شکل ۷.۵

در نمودار سمت راست نیز میانگین خطای نمایش داده شده است که این معیار خطای تابعی از خطای اصلی است که برای اینکه در تصاویر به همراه معیار فاصله در یک رنج قرار بگیرند به صورت $(-\sum \ln(P)) / A)^{1/3}$ مورد

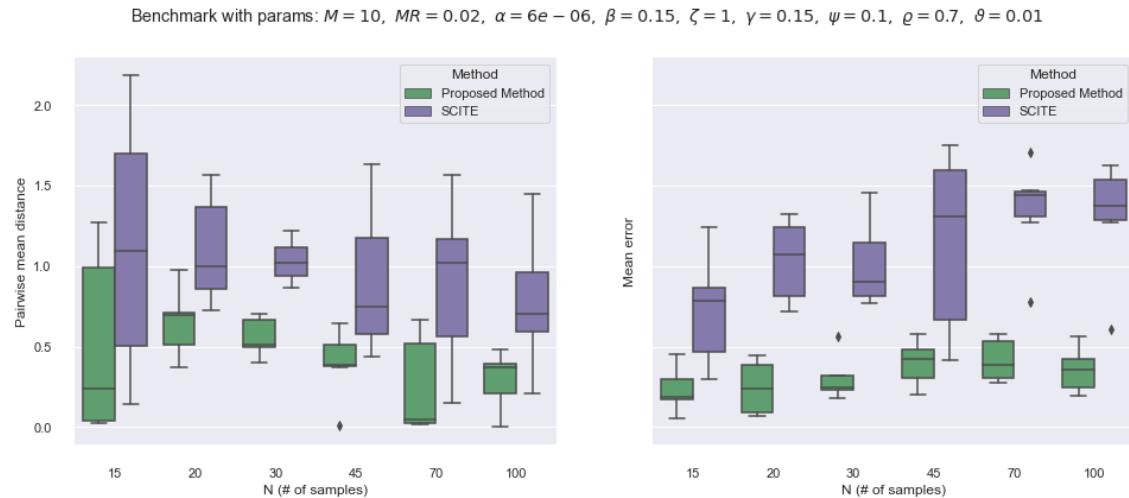


شکل ۱۱.۵: نتیجه اجرای روش پیشنهادی ارائه شده برای ماتریس شکل ۷.۵

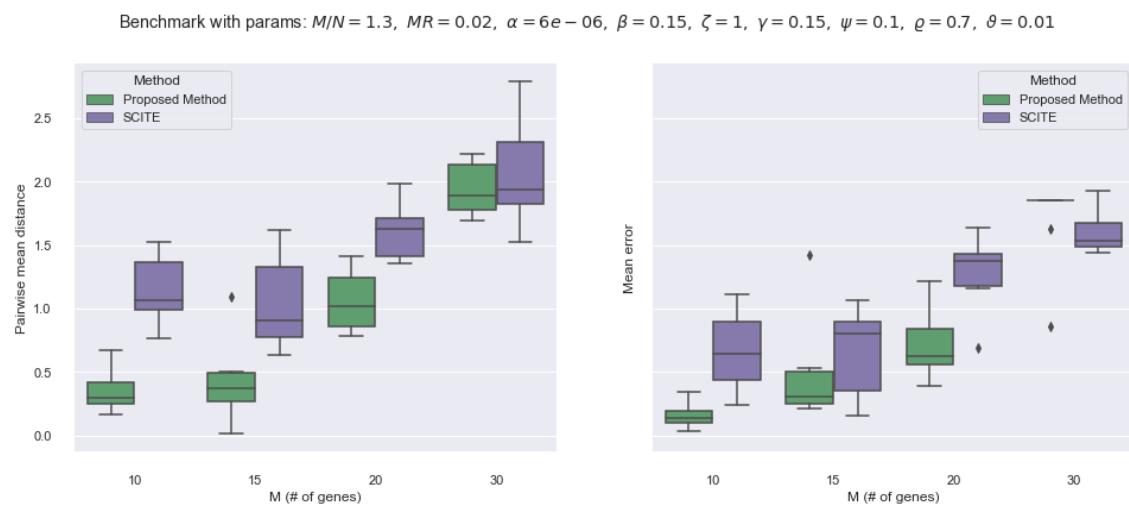
شکل ۱۲.۵: مقایسه روش پیشنهادی با روش پایه scite با پارامترهای $\alpha = 0.005$, $\beta = 0.03$, $M = 15$

استفاده قرار گرفته است.

در این نمودار نیز کاهش دقیق بسرعت می‌رسد با سرعت بیشتری برای روش پایه همراه است. همچنین در نمودارهای تصویر ۱۴.۵ نتیجه اجرا برای حالتی است که تعداد جهش‌ها در حال افزایش است و نسبت $\frac{M}{N} = \frac{1}{3}$ در تمامی حالات برابر است. دیگر پارامترها بر روی تصویر ذکر شده قابل مشاهده است. در این نمودارها نیز با افزایش ابعاد ماتریس ورودی همچنان روش پیشنهادی نسبت به روش پایه از عملکرد مطلوب‌تری برخوردار است تا زمانی که تعداد جهش‌ها به 30% می‌رسد که در این زمان خطای روش پایه‌ای بهتر از روش پیشنهادی بود که یکی از دلایل آن می‌تواند به اندازه کافی آموزش ندیدن شبکه باشد اما با این حال با توجه به این نکته که روش پیشنهادی فرض

شکل ۱۳.۵: مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر N

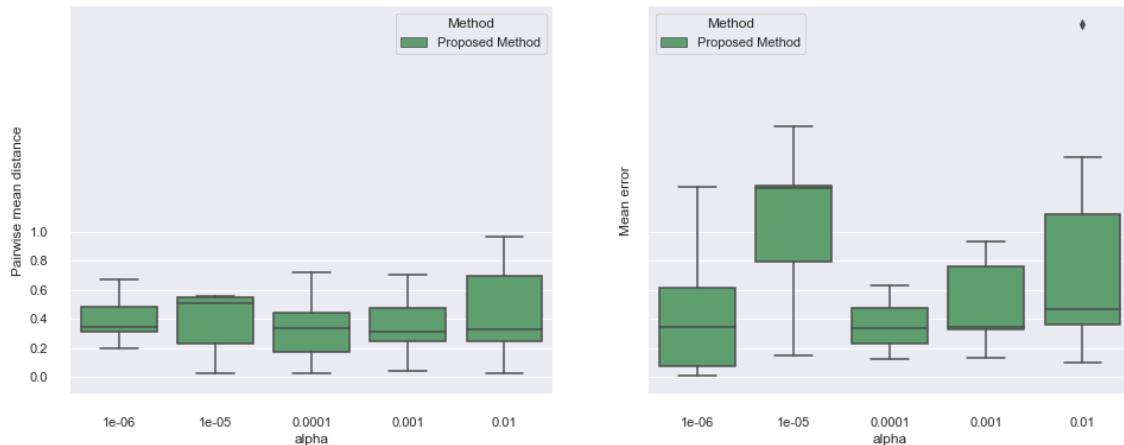
فقدان جهش را در خود دارد توانست همچنان میانگین فواصل بهتری را بین جفت جهش‌ها در درخت حاصل کند. پس از مشاهده نتایج با توجه به تغییرات تعداد جهش‌ها و نمونه‌ها (ابعاد ماتریس) حال به بررسی تغییرات

شکل ۱۴.۵: مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر M

دیگر پارامترها خواهیم پرداخت. در ادامه نمودار شکل تغییرات خطای میانگین فواصل بین ژن‌ها را با توجه به تغییر پارامتر α نمایش می‌دهد.

در این شکل با توجه به این که مقدار α عدد کوچکی است، تغییرات ایجاد شده توسط آن در ماتریس ورودی برای الگوریتم پیشنهادی نیز به طبع کم تاثیر خواهد بود اما در نهایت با کمی دقت قابل استنتاج است که این افزایش با

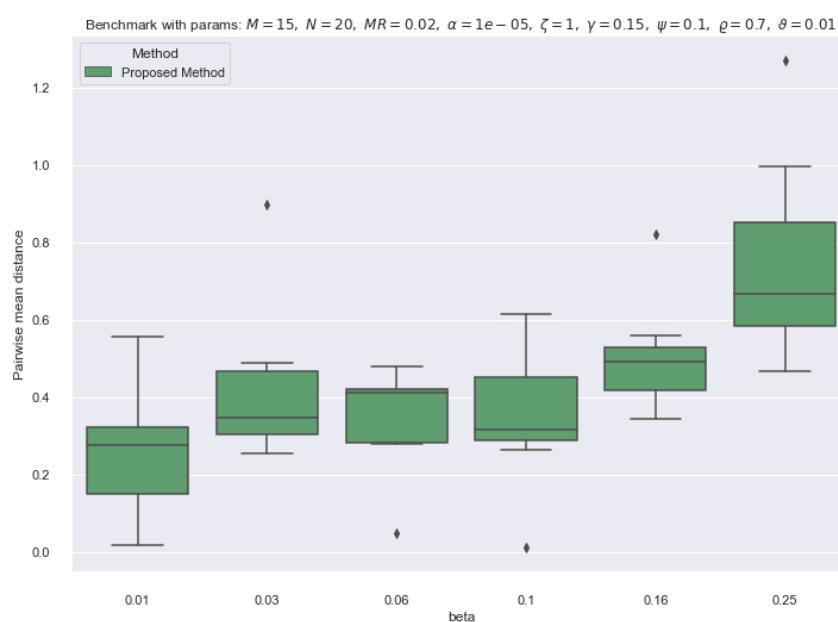
Benchmark with params: $M = 15$, $N = 20$, $MR = 0.02$, $\beta = 0.05$, $\zeta = 1$, $\gamma = 0.15$, $\psi = 0.1$, $\varrho = 0.7$, $\theta = 0.01$



شکل ۱۵.۵: مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر α

شیب کمی به افزایش خطأ و کاهش دقت منجر خواهد شد.

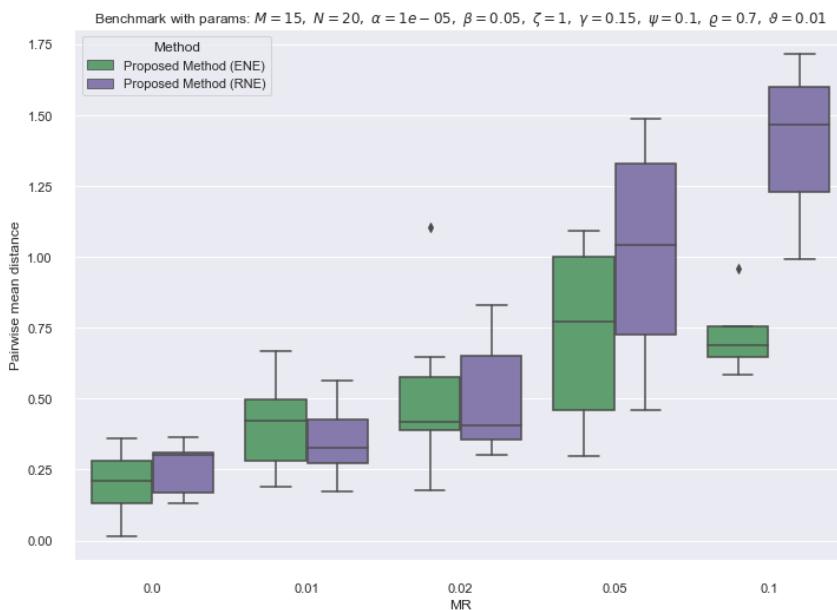
به همین ترتیب نتایج برای تغییرات پارامتر β نیز در شکل ۱۶.۵ قابل مشاهده می‌باشد.



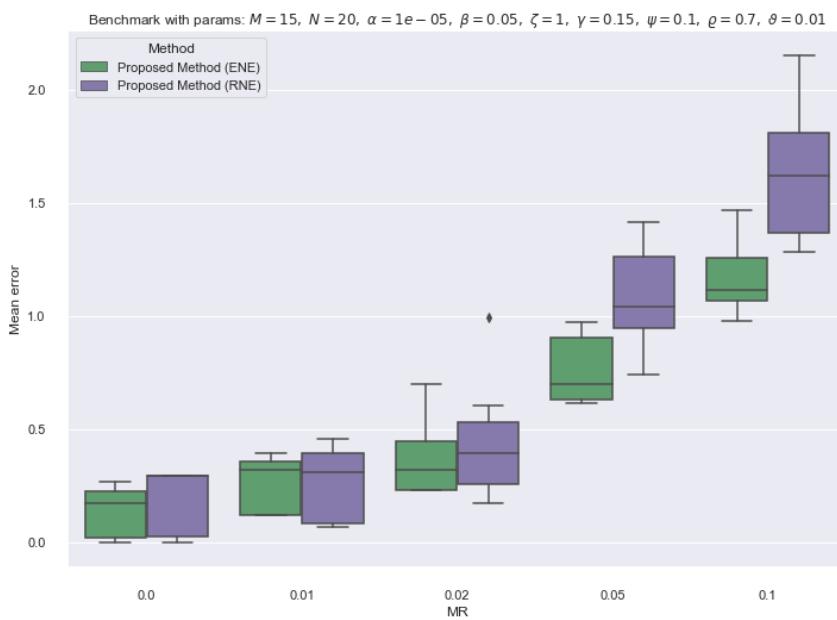
شکل ۱۶.۵: مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر β

اما به جز پارامترها که در روابط مدل‌سازی شده‌اند یکی از مشکلات اصلی وجود داده‌های از دست رفته بود که دو رویکرد برای مدیریت آن‌ها مطرح کردیم. در تصاویر ۱۷.۵ و ۱۸.۵ نتایج حال از این دو رویکرد نشان داده شده

است.



شکل ۱۷.۵: مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر MR در دقت میانگین فواصل بین جهش‌ها در درخت فیلوژنی



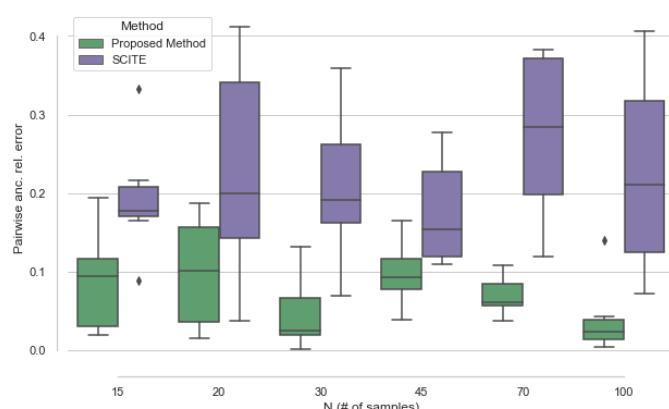
شکل ۱۸.۵: مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر MR در مقدار میانگین خطأ

همانگونه که در این دو تصویر ذکر شده هنگامی که نرخ داده‌های از دست رفته کم است هر دو حالت تقریباً

عملکردی مشابه دارند. زیرا که پایین بودن این نرخ به منزله کمتر بودن تعداد داده‌های نامعلوم است که در این تعدادهای کم تفاوت مشخص نیست و خطاهای بوجود آمده نیز در قالب همان پارامترهای α و β خود را نشان می‌دهد و مقادیر آن‌ها را نیز برای داده‌ها خراب نمی‌کند. اما رفته رفته هرچه این نرخ افزایش پیدا می‌کند، این اختلاف بیشتر شده و تاثیر خود را در رویکردهای مختلف بازسازی نمایش می‌دهد.

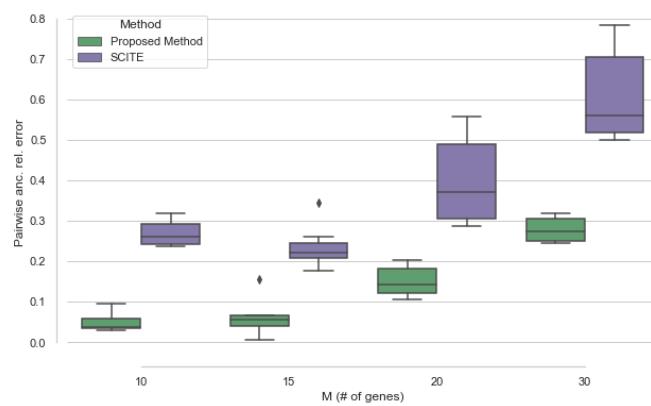
برای مقایسه آخر روش پیشنهادی با روش پایه، تصاویر ۱۹.۵ و ۲۰.۵ نمایش داده شده است. در این

Benchmark with params: $M = 10$, $MR = 0.02$, $\alpha = 6e - 06$, $\beta = 0.15$, $\zeta = 1$, $\gamma = 0.15$, $\psi = 0.1$, $\varrho = 0.7$, $\theta = 0.01$



شکل ۱۹.۵: مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر N با معیار Pairwise Ancestral Distance

Benchmark with params: $M/N = 1.3$, $MR = 0.02$, $\alpha = 6e - 06$, $\beta = 0.15$, $\zeta = 1$, $\gamma = 0.15$, $\psi = 0.1$, $\varrho = 0.7$, $\theta = 0.01$



شکل ۲۰.۵: مقایسه روش پیشنهادی با توجه به تغییر پارامتر M با معیار Pairwise Ancestral Distance

تصاویر همان‌گونه که مشخص است مانند مقایسات قبل حاکی از بهبود محسوس روش پیشنهادی در بازسازی درخت پیشنهادی با تعداد گام‌های برابر می‌باشد

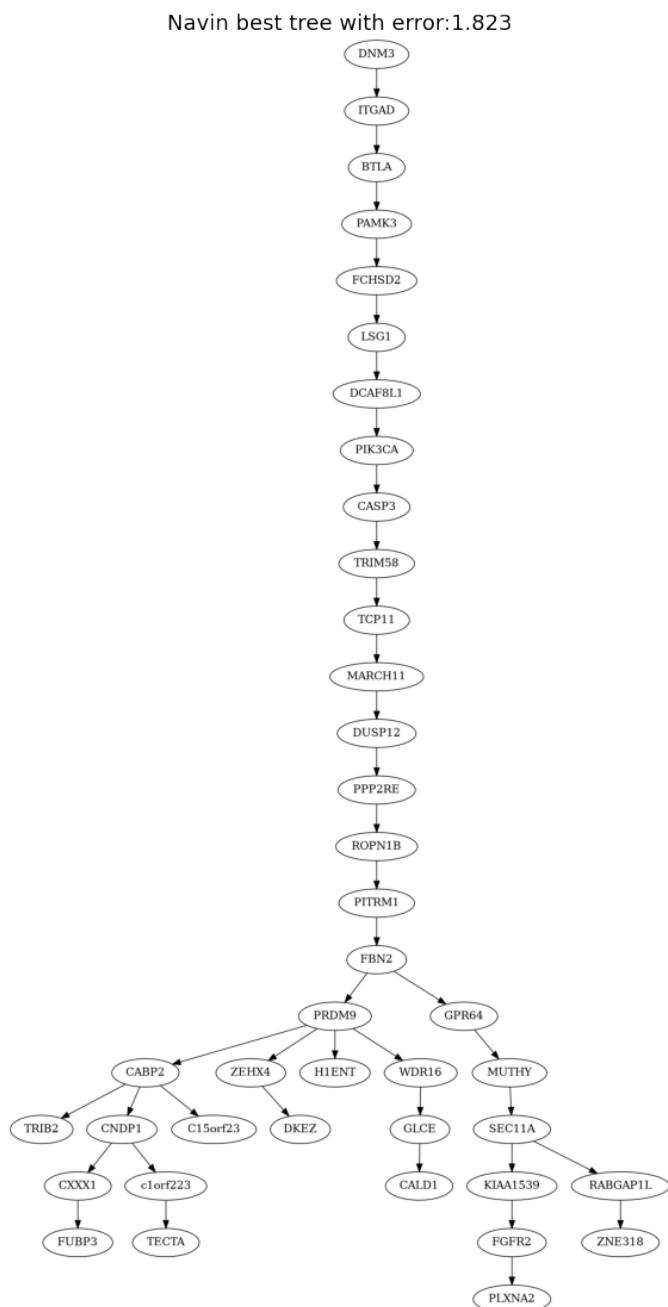
۲.۲.۵ نتایج بر روی داده‌های حقیقی

در نهایت در این بخش روش پیشنهادی خود را بر روی دادگان حقیقی [۲۰] اجرا کردیم که نتیجه بدست آمده از آن در شکل ۲۱.۵ قابل مشاهده است.

پارامترهای مورد استفاده برای این دادگان برابر با $\alpha = ۰, ۱۳$ و $\beta = ۰, ۱۵$ بودند. همچنین نتیجه بدست آمده بهترین نتیجه ممکن برای اجرای ۱۰۰ بار الگوریتم به ازای ترکیب دو جهش مختلف جهت در مجموعه جهش‌های قابل حذف می‌باشد. ساختار درخت ارائه شده توسط خود مقاله نیز در شکل ۲۲.۵ قابل مشاهده است. همان‌طور که مشخص است مقدار خطای بدست آمده برای خروجی الگوریتم پیشنهادی بهتر (کمتر) از خطای درخت SCITE می‌باشد.



شکل ۲۱.۵: درخت بدست داده‌های حقیقی مورد استفاده مقاله [۲۰] توسط روش پیشنهادی



شکل ۲۲.۵: درخت بدست آمده در مقاله SCITE

فصل ۶

بحث و نتیجه‌گیری

در ابتدا با تعاریف مربوط به حوزه سرطان و دلیل بوجود آمدن آن در بدن فصل اول این پایان‌نامه را آغاز کردیم و در ادامه ارزش و اهمیت این حوزه را بیان کردیم که مطالعات بر روی آن به سرعت در حال گسترش و پیشرفت هستند تا بتوانند با اطلاعات جدیدی که بدست می‌آورند بیش از پیش به نحوه درمان سرطان نزدیک شوند. از این رو ارزش کشف روابط و فیلوژنی بین سلول‌های تومور سرطانی را بازگو کردیم که یکی از مهم‌ترین نیازمندی‌ها برای مواجهه با این بیماری و نحوه پیش‌بینی آن است که اخیراً با معرفی توالی‌یابی‌های تک سلولی به طور چشمگیری دقت مشاهدات جهش‌ها و تغییرات ساختاری بوجود آمده در دی‌ان‌ای سلول‌ها افزایش یافته است. این شرایط فرصت مناسبی را برای کشف ارتباطات این تغییرات با یکدیگر فراهم ساخته است که ما در این پایان‌نامه به کمک این اطلاعات که شامل اطلاعات جهش‌های تک‌نوکلئوتیدی و تغییرات تعداد کپی بود، مسئله خود را برای استنتاج درخت فیلوژنی شروع کردیم. در فصل دوم به ادبیات موضوعی مورد نیاز پرداختیم و مفاهیم مورد نیاز بین رشته‌ای را که در ادامه به آن‌ها نیاز داشتیم بیان نمودیم. پس از ان‌آماده شدیم تا با مرور روش‌های پیشین دریابیم که با یک مسئله NP-Hard سرکار داریم که یکی از روش‌های پر استفاده و پایه‌ای آن جست و جو در بین پاسخ‌های ممکن به جای استنباط یکباره پاسخ نهایی است. به همین دلیل در فصل پس از آن روشی را ارائه دادیم که با حفظ همین رویکرد سعی داشت تا ابزارهای جدیدی را به آن اضافه کند تا بتواند با قدرت این ماثوله‌های جدید ضمن کاستن از ضعف‌های روش‌های کلاسیک از مزايا و سادگی آن‌ها در حل مسئله استفاده کرد. به همین دلیل دو قسمت را برای تغییر انتخاب کردیم. یعنی جایی که برای جست‌وجو تصمیم‌گیری می‌شد و دوم جایی که آن تصمیم و استراتژی از آن نشأت می‌گرفت که در واقع آستانه حداکثری را برای دقت و ارزش یک روش مشخص

می‌کرد. در روش‌های قبلی جست‌وجوها در فضای پاسخ اکثراً یا به صورت تصادفی انجام می‌شد و یا اینکه در بهترین حالت با توجه به فرمولی با قیدهای متفاوت نیازمند یک بهینه‌سازی معمولاً سخت برای انتخاب گام بعدی می‌شد. این انواع تصمیم‌گیری در واقع دو لبه تیغ هستند. جایی که سرعت با انجام بهینه‌سازی‌هایی که قابلیت گسترش و تعمیم روش را محدود می‌کنند فدای دقت می‌شود و حالت دیگر که بدون هیچ هوشمندی‌ای فقط به دنبال یک تصمیم جدید برای ورود به آن است. ما به دنبال راه حلی بودیم که همزمان بتواند هر دوی این‌ها را داشته باشد. یعنی در عین حال که نمی‌خواهیم درگیر بهینه‌سازی‌های سنگین برای بهترین پاسخ ممکن در هر مرحله شود از طرفی هم مایل به تصمیم‌گیری حریصانه نیستیم. به همین جهت تصمیم گرفتیم تا از ابزار یادگیری تقویتی عمیق برای این منظور بهره گیریم. این ابزار که برای یادگیری و حل مسائل پیچیده بدون درگیر شدن در پیچیدگی‌های آن توسعه یافته است یکی از بهترین انتخاب‌ها برای این منظور بود. به همین جهت این ابزار را در یکی از چارچوب‌های جدید آن که TD3¹ است بکار گرفتیم تا بتواند با درنظر گرفتن سیاست مناسب برای رسیدن به یک درخت فیلوژنی با بیشترین درست‌نمایی تصمیمات مناسب در طی گام‌ها اتخاذ کند حتی اگر در این بین مجبور باشد تغییری در درخت بوجود آورد که برای مدت کوتاهی در حالات میانی ساختار درخت را نسبت به پاسخ بهینه دگرگون سازد. برای قسمت بعدی نیز مشاهده کردیم که اطلاعات جدید بدست آمده حاکی از نقص فرض مدل مکان‌های بی‌نهایت است و ممکن است شرایطی در تومور و داده‌های استخراجی از آن‌ها بوجود بیاید که یک جهش بتواند پس از مدتی از بوجود آمدن حذف شود. بنابراین از فرض جدیدی که اجازه می‌داد برخی از جهش‌ها با توجه پروفایل تغییر تعداد کپی در درخت جهش داشته باشند، به جای فرض مدل مکان‌های بی‌نهایت استفاده کردیم که مجموعه جهش‌های با پتانسیل حذف را با توجه به ساختار درخت تشکیل می‌داد. در ادامه در فصل بعد برای ارزیابی روش پیشنهادی و اینکه بتوانیم شبکه خود را آموزش دهیم پایگاه داده‌ای را با پارامترهای متنوعی تعریف کردیم و پس از تشریح نحوه آموزش شبکه به اجرای روش پیشنهادی خود در مقایسه با روش پایه‌ای که تغییرات خود را در آن ایجاد کرده بودیم پرداختیم و نشان دادیم که این تغییرات در روش پایه منجر به افزایش قابل ملاحظه دقت استنتاج درخت فیلوژنی همراه با کاهش گام‌های مورد نیاز برای حصول آن است. در ادامه این فصل به بررسی نقاط ضعف و قدرت روش پیشنهادی می‌پردازیم و در انتها پیشنهاداتی را به عنوان کارهایی که می‌توان در ادامه برای بهبود این روش داشت بیان خواهیم نمود.

¹Twin Delayed DDGP

۱.۶ نقاط ضعف و قوت روش پیشنهادی

در این قسمت به بررسی نقاط ضعف و قوت روش پیشنهادی می‌پردازیم.

همان‌طور که در فصل گذشته مشاهده کردیم روش پیشنهادی قادر بود تا تصمیمات دقیق‌تری را برای ورود به مرحله بعد اتخاذ کند. به همین جهت کاهش خطأ و افزایش دقت با سرعت بیشتری انجام می‌شود که نتیجه آن پیمودن گام‌های کمتر برای رسیدن به یک دقت مشخص است. همچنین لحاظ کردن جهش‌هایی که مسافر هستند و پس از مدتی از وقوع شان حذف می‌شوند کمک‌کننده این روش است که به اشتباه با اصرار بر فرض مدل مکان‌های بی‌نهایت سعی در تخریب داده‌های درست ماتریس ورودی نداشته باشد و بتواند به این فرض جدید به درختی دست یابد که درست‌نمایی بیشتری را نسبت به حالت روش پایه داشته باشد.

گذشته از تمامی موارد بیان شده این روش پیشنهادی یک مزیت خاص نسبت به دیگر روش‌های معرفی شده قبل‌تر دارد و آن برداشتن پیچیدگی‌های مسئله از دوش پاسخ‌دهنده مسئله است. اگر دقت شود متوجه خواهیم شد که این سختی و پیچیدگی‌ها و مفروضات (که البته باعث تحمیل بایاس هم در حل مسئله می‌شد) از قسمت روش پیشنهادی به سمت داده‌های آموزش رانده شده است. برای مثال به جای آنکه بخواهیم به صورت جداگانه طول شاخه‌ها را در پاسخ پیشنهادی با فرض‌های متنوع به فرمول بهینه‌سازی اضافه و مدل‌سازی کنیم، در حال حاضر فقط کافی است که این‌ها را در داده‌های تولید شده آموزشی لحاظ کنیم و خود شبکه می‌تواند تشخیص دهد که از چه ویژگی‌های متمایز کننده‌ای برای حل مسئله استفاده کند. این مورد باعث می‌شود تا به جای ویژگی‌های تحمیلی دست‌ساز این فرصت به شبکه پیشنهادی در روش معرفی شده داده شود تا بتواند خود تصمیم‌گیری و مدل‌سازی را انجام دهد که طبعاً فرآیندی بسیار پرازش‌تر و مطلوب‌تر خواهد بود.

اما در خصوص نقض‌های این روش باید گفت به جز مواردی که به عنوان نقطه قوت این روش معرفی شدند نقض‌های روش‌های جست و جو در فضای پاسخ را دارد و این روش هم از این قاعده مستثنی نیست. اما شاید این روش دو ضعف بزرگ نسبت به روش پایه‌ای خود داشته باشد که آن‌ها را در زیربخش بعد بیان خواهیم نمود.

۱.۶ محدودیت‌ها

بزرگترین محدودیت این روش همان نقطه قوت این روش است، یعنی شبکه یادگیری تقویتی آن. زیرا که همانظور که وجود آن می‌تواند تصمیمات هوشمندانه را در مدت زمان کوتاهی با استفاده از داده‌های خام بگیرد،

همان طور هم اگر این شبکه به طور مناسب آموزش ندیده باشد نمی‌تواند فضای پاسخ را به صورت مناسب تحت پوشش قرار دهد و ممکن است به محلی که پاسخ بهینه در آن قسمت وجود دارد اصلاً نزدیک نشود. به همین دلیل وجود همین شبکه یکی از محدودیت‌های این روش است زیرا برای هر تعداد جهشی که مایل به استفاده از داده آن‌ها هستیم لازم است تا شبکه برای آن آموزش ببینند.

همچنین طولانی شدن هر تکرار در این روش نسبت به روش پایه یکی دیگر از محدودیت‌های این روش است زیرا همانطور که تعداد گام‌ها را برای رسیدن به یک پاسخ مناسب کوتاه می‌کند اما در عوض در هر مرحله و تکرار برای ساخت بردار \mathcal{L} و چک کردن ژن‌های حذف شونده زمان و انرژی قابل ملاحظه‌ای هزینه می‌شود که بهتر است در روش‌های آینده با مازولی مناسب‌تر جایگزین شود.

۲.۶ گام‌های آتی

در این بخش پیشنهاداتی را برای بهبود روش پیشنهادی ارائه شده بیان خواهیم نمود.

در ادامه سه مورد را برای این منظور بیان خواهیم نمود که اولی مربوط به ساخت درخت اولیه، دومی مربوط به استفاده از خود مازول یادگیری تقویتی به جای MCMC و سومی ارائه یک راهکار مناسب برای به روزرسانی بردار جهش‌های مسافر به جای بازسازی دوباره آن است.

۱.۲.۶ بهبود در ساخت درخت اولیه

در حال حاضر ما درخت اولیه را به صورت تصادفی انتخاب می‌کنیم که می‌توان در این مرحله درخت اولیه را با استفاده از مفروضات مدل مکان‌های بی‌نهایت و با توجه به ماتریس ورودی بهبود بخشید. این کار باعث می‌شود تا شروع الگوریتم از نقطه بهتری باشد که در این صورت هم گام‌های لازم برای رسیدن به درخت بهینه می‌تواند کمتر شود و هم اینکه احتمال قرار گرفتن در نقاط اکسترمم نسبی را کاهش می‌دهیم.

۲.۲.۶ استفاده از ماثول یادگیری تقویتی به جای MCMC

در این روش به جای اینکه برای خروجی‌های تولید شده از شبکه یادگیری تقویتی خود شرط پذیرش بگذاریم، می‌توان با تقویت این شبکه و اعتماد به آن تمام پاسخ‌های آن را پذیرفت تا خود این ماثول ما را به سمت درخت بهینه هدایت کند و نه شرایطی که در آن قرار گرفته شده است. این کار اگر میسر شود تعداد گام‌ها همچنان برای حصول درخت فیلوژنی بهینه کاهشی خواهد شد و در این صورت حتی می‌توان امیدوار بود که به جای یک پاسخ بهینه مناسب به بهینه‌ترین پاسخ ممکن دست یافت.

۳.۲.۶ ارائه یک راهکار مناسب برای به روزرسانی بردار \mathcal{M}

یکی از بزرگترین مراحل پر هزینه در این روش پیشنهادی بازنمایی بردار \mathcal{M} به ازای هر تکرار است. این کار هزینه بسیار زیادی دارد و به نوعی در عوض هر چند تعداد گام‌ها برای رسیدن به پاسخ نهایی کمتر می‌شوند اما زمان هر گام به صورت نمایی با افزایش تعداد ژن‌های واجد شرایط حذف افزایش می‌یابد. اما از طرفی می‌دانیم که هر گام در واقع همان درخت قبلی است با یک تغییر و حتماً باید راهی وجود داشته باشد که پس از ساخت بردار \mathcal{M} بتوان با توجه به تغییر درخت این بردار را به جای بازنمایی، به روزرسانی کرد. در این صورت ممکن است زمان هر گام بسیار نسبت به حالت فعلی کاهش یابد که در نتیجه می‌توان با همان مقدار زمان و انرژی فضای بزرگتری را برای پاسخ بهینه جست‌وجو کرد که این عمل منجر به کارایی بیشتر روش پیشنهادی خواهد شد.

مراجع

- [1] Nci dictionary of cancer terms: somatic mutation definition. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/somatic-mutation?redirect=true>.
- [2] Ii neoplasms. 19 June 2014.
- [3] Cancer - activity 1 - glossary. page page 4 of 5, 2008.
- [4] Abrams, Gerald. Neoplasia i. 23 January 2012.
- [5] Akselrod-Ballin, Ayelet, Karlinsky, Leonid, Hazan, Alon, Bakalo, Ran, Horesh, Ami Ben, Shoshan, Yoel, and Barkan, Ella. Deep learning for automatic detection of abnormal findings in breast mammography. In *Deep learning in medical image analysis and multimodal learning for clinical decision support*, pages 321–329. Springer, 2017.
- [6] Alberts, Bruce, Johnson, Alexander, Lewis, Julian, Raff, Martin, Roberts, Keith, and Walter, Peter. Molecular biology of the cell 4th edition. New York: Garland Science, 1463, 2002.
- [7] Anderson, Kristina, Lutz, Christoph, Van Delft, Frederik W, Bateman, Caroline M, Guo, Yanping, Colman, Susan M, Kempski, Helena, Moorman, Anthony V, Titley, Ian, Swansbury, John, et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. *Nature*, 469(7330):356–361, 2011.
- [8] Andor, Noemi, Graham, Trevor A, Jansen, Marnix, Xia, Li C, Aktipis, C Athena, Petritsch, Claudia, Ji, Hanlee P, and Maley, Carlo C. Pan-cancer analysis of the extent and consequences of intratumor heterogeneity. *Nature medicine*, 22(1):105–113, 2016.
- [9] Azer, Erfan Sadeqi, Ebrahimabadi, Mohammad Haghiri, Malikić, Salem, Khardon, Roni, and Sahinalp, S Cenk. Tumor phylogeny topology inference via deep learning. *Iscience*, 23(11):101655, 2020.

- [10] Beerenwinkel, Niko, Schwarz, Roland F, Gerstung, Moritz, and Markowetz, Florian. Cancer evolution: mathematical models and computational inference. *Systematic biology*, 64(1):e1–e25, 2015.
- [11] Behjati, Sam, Huch, Meritxell, van Boxtel, Ruben, Karthaus, Wouter, Wedge, David C, Tamuri, Asif U, Martincorena, Iñigo, Petljak, Mia, Alexandrov, Ludmil B, Gundem, Gunes, et al. Genome sequencing of normal cells reveals developmental lineages and mutational processes. *Nature*, 513(7518):422–425, 2014.
- [12] Birbrair, Alexander, Zhang, Tan, Wang, Zhong-Min, Messi, Maria Laura, Olson, John D, Mintz, Akiva, and Delbono, Osvaldo. Type-2 pericytes participate in normal and tumoral angiogenesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 307(1):C25–C38, 2014.
- [13] Bishop, Christopher M. Pattern recognition. *Machine learning*, 128(9), 2006.
- [14] Burrell, Rebecca A and Swanton, Charles. Tumour heterogeneity and the evolution of polyclonal drug resistance. *Molecular oncology*, 8(6):1095–1111, 2014.
- [15] Butler, Merlin G, Fischer, William, Kibiryeva, Nataliya, and Bittel, Douglas C. Array comparative genomic hybridization (acgh) analysis in prader-willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146(7):854–860, 2008.
- [16] Chan, Thalia E, Stumpf, Michael PH, and Babtie, Ann C. Gene regulatory network inference from single-cell data using multivariate information measures. *Cell systems*, 5(3):251–267, 2017.
- [17] Chen, Rui, Mias, George I, Li-Pook-Than, Jennifer, Jiang, Lihua, Lam, Hugo YK, Chen, Rong, Miriami, Elana, Karczewski, Konrad J, Hariharan, Manoj, Dewey, Frederick E, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell*, 148(6):1293–1307, 2012.
- [18] Ciccolella, Simone, Ricketts, Camir, Soto Gomez, Mauricio, Patterson, Murray, Silverbush, Dana, Bonizzoni, Paola, Hajirasouliha, Iman, and Della Vedova, Gianluca. Inferring cancer progression from single-cell sequencing while allowing mutation losses. *Bioinformatics*, 37(3):326–333, 2021.
- [19] Cooper, Geoffrey M. *Elements of human cancer*. Jones & Bartlett Learning, 1992.
- [20] Davis, Alexander and Navin, Nicholas E. Computing tumor trees from single cells. *Genome biology*, 17(1):1–4, 2016.

- [21] de Visser, J Arjan GM and Rozen, Daniel E. Clonal interference and the periodic selection of new beneficial mutations in escherichia coli. *Genetics*, 172(4):2093–2100, 2006.
- [22] Demichelis, R, Retsky, MW, Hrushesky, WJM, Baum, M, and Gukas, ID. The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations. *Annals of oncology*, 19(11):1821–1828, 2008.
- [23] Dentro, Stefan C, Leshchiner, Ignaty, Haase, Kerstin, Tarabichi, Maxime, Wintersinger, Jeff, Deshwar, Amit G, Yu, Kaixian, Rubanova, Yulia, Macintyre, Geoff, Vázquez-García, Ignacio, et al. Portraits of genetic intra-tumour heterogeneity and subclonal selection across cancer types. *BioRxiv*, page 312041, 2018.
- [24] Dhungel, Neeraj, Carneiro, Gustavo, and Bradley, Andrew P. Fully automated classification of mammograms using deep residual neural networks. In *2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017)*, pages 310–314. IEEE, 2017.
- [25] El-Kebir, Mohammed. Sphyr: tumor phylogeny estimation from single-cell sequencing data under loss and error. *Bioinformatics*, 34(17):i671–i679, 2018.
- [26] Fearon, Eric R and Vogelstein, Bert. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *cell*, 61(5):759–767, 1990.
- [27] Fedele, Clare, Tothill, Richard W, and McArthur, Grant A. Navigating the challenge of tumor heterogeneity in cancer therapy. *Cancer discovery*, 4(2):146–148, 2014.
- [28] Fisher, Rosie, Pusztai, Lazos, and Swanton, C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *British journal of cancer*, 108(3):479–485, 2013.
- [29] Friedl, Peter and Wolf, Katarina. Plasticity of cell migration: a multiscale tuning model. *Journal of Cell Biology*, 188(1):11–19, 2010.
- [30] Fujimoto, Scott, Hoof, Herke, and Meger, David. Addressing function approximation error in actor-critic methods. In *International Conference on Machine Learning*, pages 1587–1596. PMLR, 2018.
- [31] Fukushima, Kunihiko. Neocognitron. *Scholarpedia*, 2(1):1717, 2007.
- [32] Garvin, Tyler, Aboukhalil, Robert, Kendall, Jude, Baslan, Timour, Atwal, Gurinder S, Hicks, James, Wigler, Michael, and Schatz, Michael C. Interactive analysis and assessment of single-cell copy-number variations. *Nature methods*, 12(11):1058–1060, 2015.
- [33] Gelman, Andrew, Shirley, Kenneth, et al. Inference from simulations and monitoring convergence. *Handbook of markov chain monte carlo*, 6:163–174, 2011.

- [34] Gerlinger, Marco, Rowan, Andrew J, Horswell, Stuart, Larkin, James, Endesfelder, David, Gronroos, Eva, Martinez, Pierre, Matthews, Nicholas, Stewart, Aengus, Tarpey, Patrick, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl j Med*, 366:883–892, 2012.
- [35] Gori, Kevin, Suchan, Tomasz, Alvarez, Nadir, Goldman, Nick, and Dessimoz, Christophe. Clustering genes of common evolutionary history. *Molecular biology and evolution*, 33(6):1590–1605, 2016.
- [36] Greaves, Mel and Maley, Carlo C. Clonal evolution in cancer. *Nature*, 481(7381):306–313, 2012.
- [37] Gusfield, Dan. Algorithms on strings, trees, and sequences: Computer science and computational biology. *Acm Sigact News*, 28(4):41–60, 1997.
- [38] Halford, S, Rowan, A, Sawyer, E, Talbot, I, and Tomlinson, Ian. O6-methylguanine methyltransferase in colorectal cancers: detection of mutations, loss of expression, and weak association with g: C> a: T transitions. *Gut*, 54(6):797–802, 2005.
- [39] Hanahan, Douglas and Weinberg, Robert A. The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1):57–70, 2000.
- [40] Hanahan, Douglas and Weinberg, Robert A. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5):646–674, 2011.
- [41] Handa, Osamu, Naito, Yuji, and Yoshikawa, Toshikazu. Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of helicobacter pylori. *Redox Report*, 16(1):1–7, 2011.
- [42] Hastings, W Keith. Monte carlo sampling methods using markov chains and their applications. 1970.
- [43] Hou, Yong, Song, Luting, Zhu, Ping, Zhang, Bo, Tao, Ye, Xu, Xun, Li, Fuqiang, Wu, Kui, Liang, Jie, Shao, Di, et al. Single-cell exome sequencing and monoclonal evolution of a jak2-negative myeloproliferative neoplasm. *Cell*, 148(5):873–885, 2012.
- [44] Hugo, Honor, Ackland, M Leigh, Blick, Tony, Lawrence, Mitchell G, Clements, Judith A, Williams, Elizabeth D, and Thompson, Erik W. Epithelial—mesenchymal and mesenchymal—epithelial transitions in carcinoma progression. *Journal of cellular physiology*, 213(2):374–383, 2007.
- [45] Jahn, Katharina, Kuipers, Jack, and Beerenwinkel, Niko. Tree inference for single-cell data. *Genome biology*, 17(1):1–17, 2016.

- [46] Kim, Kyung In and Simon, Richard. Using single cell sequencing data to model the evolutionary history of a tumor. *BMC bioinformatics*, 15(1):1–13, 2014.
- [47] LeCun, Yann, Bengio, Yoshua, and Hinton, Geoffrey. Deep learning. *nature*, 521(7553):436–444, 2015.
- [48] Lee, Kyung-Hwa, Lee, Ji-Shin, Nam, Jong-Hee, Choi, Chan, Lee, Min-Cheol, Park, Chang-Soo, Juhng, Sang-Woo, and Lee, Jae-Hyuk. Promoter methylation status of hmlh1, hmsh2, and mgmt genes in colorectal cancer associated with adenoma–carcinoma sequence. *Langenbeck's archives of surgery*, 396(7):1017–1026, 2011.
- [49] Lemey, Philippe, Salemi, Marco, and Vandamme, Anne-Mieke. *The phylogenetic handbook: a practical approach to phylogenetic analysis and hypothesis testing*. Cambridge University Press, 2009.
- [50] Malikic, Salem, McPherson, Andrew W, Donmez, Nilgun, and Sahinalp, Cenk S. Clonality inference in multiple tumor samples using phylogeny. *Bioinformatics*, 31(9):1349–1356, 2015.
- [51] McGranahan, Nicholas and Swanton, Charles. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. *Cell*, 168(4):613–628, 2017.
- [52] McPherson, Andrew, Roth, Andrew, Laks, Emma, Masud, Tehmina, Bashashati, Ali, Zhang, Allen W, Ha, Gavin, Biele, Justina, Yap, Damian, Wan, Adrian, et al. Divergent modes of clonal spread and intraperitoneal mixing in high-grade serous ovarian cancer. *Nature genetics*, 48(7):758, 2016.
- [53] Nik-Zainal, Serena, Van Loo, Peter, Wedge, David C, Alexandrov, Ludmil B, Greenman, Christopher D, Lau, King Wai, Raine, Keiran, Jones, David, Marshall, John, Ramakrishna, Manasa, et al. The life history of 21 breast cancers. *Cell*, 149(5):994–1007, 2012.
- [54] Nowell, Peter C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*, 194(4260):23–28, 1976.
- [55] Pennisi, Elizabeth. Single-cell sequencing tackles basic and biomedical questions, 2012.
- [56] Ross, Edith M and Markowetz, Florian. Onconem: inferring tumor evolution from single-cell sequencing data. *Genome biology*, 17(1):1–14, 2016.
- [57] Sabeh, Farideh, Shimizu-Hirota, Ryoko, and Weiss, Stephen J. Protease-dependent versus-independent cancer cell invasion programs: three-dimensional amoeboid movement revisited. *Journal of Cell Biology*, 185(1):11–19, 2009.

- [58] Sakr, WA, Haas, GP, Cassin, BF, Pontes, JE, and Crissman, JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *The Journal of urology*, 150(2):379–385, 1993.
- [59] Salehi, Sohrab, Steif, Adi, Roth, Andrew, Aparicio, Samuel, Bouchard-Côté, Alexandre, and Shah, Sohrab P. ddclone: joint statistical inference of clonal populations from single cell and bulk tumour sequencing data. *Genome biology*, 18(1):1–18, 2017.
- [60] Satas, Gryte, Zaccaria, Simone, Mon, Geoffrey, and Raphael, Benjamin J. Scarlet: Single-cell tumor phylogeny inference with copy-number constrained mutation losses. *Cell Systems*, 10(4):323–332, 2020.
- [61] Selsam, Daniel, Lamm, Matthew, Bünz, Benedikt, Liang, Percy, de Moura, Leonardo, and Dill, David L. Learning a sat solver from single-bit supervision. *arXiv preprint arXiv:1802.03685*, 2018.
- [62] Singer, Jochen, Kuipers, Jack, Jahn, Katharina, and Beerenwinkel, Niko. Single-cell mutation identification via phylogenetic inference. *Nature communications*, 9(1):1–8, 2018.
- [63] Sokal, Alan. Monte carlo methods in statistical mechanics: foundations and new algorithms. In *Functional integration*, pages 131–192. Springer, 1997.
- [64] Srivastava, Nitish, Hinton, Geoffrey, Krizhevsky, Alex, Sutskever, Ilya, and Salakhutdinov, Ruslan. Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting. *The journal of machine learning research*, 15(1):1929–1958, 2014.
- [65] Stewart, BWKP and Wild, CP. World cancer report 2014. health, 2017.
- [66] Stratton, Michael R, Campbell, Peter J, and Futreal, P Andrew. The cancer genome. *Nature*, 458(7239):719–724, 2009.
- [67] Sun, Xiao-xiao and Yu, Qiang. Intra-tumor heterogeneity of cancer cells and its implications for cancer treatment. *Acta Pharmacologica Sinica*, 36(10):1219–1227, 2015.
- [68] Sutherland, NS. Outlines of a theory of visual pattern recognition in animals and man. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 171(1024):297–317, 1968.
- [69] Talbot, Simon J and Crawford, Dorothy H. Viruses and tumours—an update. *European Journal of Cancer*, 40(13):1998–2005, 2004.

- [70] Truninger, Kaspar, Menigatti, Mirco, Luz, Judith, Russell, Anna, Haider, Ritva, Gebbers, Jan-Olaf, Bannwart, Fridolin, Yurtsever, Hueseyin, Neuweiler, Joerg, Riehle, Hans-Martin, et al. Immunohistochemical analysis reveals high frequency of pms2 defects in colorectal cancer. *Gastroenterology*, 128(5):1160–1171, 2005.
- [71] Vander Heiden, Matthew G, Cantley, Lewis C, and Thompson, Craig B. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *science*, 324(5930):1029–1033, 2009.
- [72] Waclaw, Bartlomiej, Bozic, Ivana, Pittman, Meredith E, Hruban, Ralph H, Vogelstein, Bert, and Nowak, Martin A. A spatial model predicts that dispersal and cell turnover limit intratumour heterogeneity. *Nature*, 525(7568):261–264, 2015.
- [73] Wen, Lu and Tang, Fuchou. Boosting the power of single-cell analysis. *Nature biotechnology*, 36(5):408–409, 2018.
- [74] Williams, Ronald J. Simple statistical gradient-following algorithms for connectionist reinforcement learning. *Machine learning*, 8(3-4):229–256, 1992.
- [75] Yuan, Ke, Sakoparnig, Thomas, Markowetz, Florian, and Beerenwinkel, Niko. Bitphylogeny: a probabilistic framework for reconstructing intra-tumor phylogenies. *Genome biology*, 16(1):1–16, 2015.
- [76] Zaccaria, Simone, El-Kebir, Mohammed, Klau, Gunnar W, and Raphael, Benjamin J. The copy-number tree mixture deconvolution problem and applications to multi-sample bulk sequencing tumor data. In *International Conference on Research in Computational Molecular Biology*, pages 318–335. Springer, 2017.
- [77] Zhu, Aizhi, Lee, Daniel, and Shim, Hyunsuk. Metabolic positron emission tomography imaging in cancer detection and therapy response. In *Seminars in oncology*, volume 38, pages 55–69. Elsevier, 2011.

پیوست آـ

الگوریتم Twin Delayed DDGP

فصل آ: الگوریتم Delayed DDGP با Twin

Algorithm 1 Twin Delayed DDPG

```

1: Input: initial policy parameters  $\theta$ , Q-function parameters  $\phi_1, \phi_2$ , empty replay buffer  $\mathcal{D}$ 
2: Set target parameters equal to main parameters  $\theta_{\text{targ}} \leftarrow \theta, \phi_{\text{targ},1} \leftarrow \phi_1, \phi_{\text{targ},2} \leftarrow \phi_2$ 
3: repeat
4:   Observe state  $s$  and select action  $a = \text{clip}(\mu_\theta(s) + \epsilon, a_{\text{Low}}, a_{\text{High}})$ , where  $\epsilon \sim \mathcal{N}$ 
5:   Execute  $a$  in the environment
6:   Observe next state  $s'$ , reward  $r$ , and done signal  $d$  to indicate whether  $s'$  is terminal
7:   Store  $(s, a, r, s', d)$  in replay buffer  $\mathcal{D}$ 
8:   If  $s'$  is terminal, reset environment state.
9:   if it's time to update then
10:    for  $j$  in range(however many updates) do
11:      Randomly sample a batch of transitions,  $B = \{(s, a, r, s', d)\}$  from  $\mathcal{D}$ 
12:      Compute target actions

$$a'(s') = \text{clip}(\mu_{\theta_{\text{targ}}}(s') + \text{clip}(\epsilon, -c, c), a_{\text{Low}}, a_{\text{High}}), \quad \epsilon \sim \mathcal{N}(0, \sigma)$$

13:      Compute targets

$$y(r, s', d) = r + \gamma(1 - d) \min_{i=1,2} Q_{\phi_{\text{targ},i}}(s', a'(s'))$$

14:      Update Q-functions by one step of gradient descent using

$$\nabla_{\phi_i} \frac{1}{|B|} \sum_{(s,a,r,s',d) \in B} (Q_{\phi_i}(s, a) - y(r, s', d))^2 \quad \text{for } i = 1, 2$$

15:      if  $j \bmod \text{policy\_delay} = 0$  then
16:        Update policy by one step of gradient ascent using

$$\nabla_\theta \frac{1}{|B|} \sum_{s \in B} Q_{\phi_1}(s, \mu_\theta(s))$$

17:      Update target networks with

$$\begin{aligned} \phi_{\text{targ},i} &\leftarrow \rho \phi_{\text{targ},i} + (1 - \rho) \phi_i && \text{for } i = 1, 2 \\ \theta_{\text{targ}} &\leftarrow \rho \theta_{\text{targ}} + (1 - \rho) \theta \end{aligned}$$

18:      end if
19:    end for
20:  end if
21: until convergence

```

شکل آ: الگوریتم OpenAI [۲۰] Twin Delayed DDGP برگرفته از

پیوست ب

شبکه‌های عصبی کانلوشنی

شبکه‌های عصبی مصنوعی مدل‌هایی هستند که در بسیاری از زمینه‌های تحقیقاتی از جمله یادگیری ماشین کاربرد دارند. یک شبکه عصبی مصنوعی از واحدهای ساده ای به نام نورون^۱ تشکیل شده است که در یک سیستم پیچیده سازمان یافته اند. هر نورون بر اساس ورودی‌های خود، یک خروجی (فعال‌سازی^۲) را محاسبه می‌کند که می‌تواند فعالیت‌ها یا داده‌های سایر نورون باشد. متداول‌ترین نوع شبکه عصبی، شبکه عصبی کاملاً متصل شبکه عصبی کاملاً متصل پیش‌خور^۳ است. این شبکه‌ها دارای ورودی (جایی که داده‌ها وارد می‌شوند) و خروجی هستند. به طور معمول، هدف از استفاده از این مدل‌ها حل رگرسیون^۴ یا طبقه‌بندی^۵، توسط تقریب فعال‌سازی خروجی با مقدار هدف، برای هر داده ورودی است. این شبکه‌ها به صورت لایه^۶ متواالی سازماندهی شده اند که یک نورون (واحد) از لایه k تمام نورون لایه $1 - k$ را به عنوان ورودی دریافت می‌کند، ترکیبی خطی از این مقادیر را محاسبه کرده و آن را از طریق تابع غیر خطی عبور می‌دهد

محاسبه خروجی نورون i ام لایه k

$$O_{k,i} = \text{actv} (\mathbf{W}_{k,i} \cdot \mathbf{l}_{k-1} + b_{k,i}) \quad (b.1)$$

¹Neuron

²Activation

³Fully-connected feed forward neural network

⁴Regression

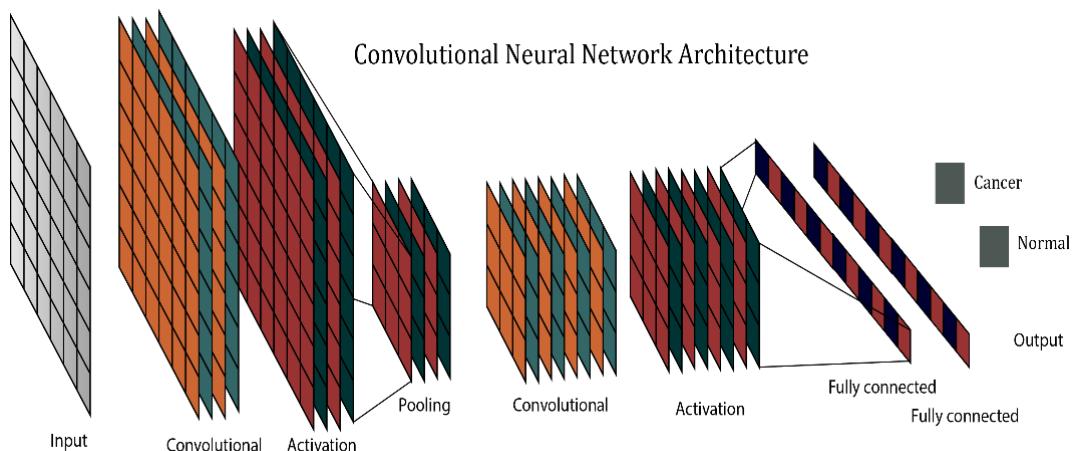
⁵Classification

⁶Layer

فصل ب: شبکه‌های عصبی کانولوشنی‌بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از تنوع تعداد تکرار در توالی یابی سلول منفرد

که واحد i ام لایه k و l_{k-1} بردار تمام فعال‌سازهای لایه $1 - k$ است. بردار $b_{k,i}$ و عدد $W_{k,i}$ پارامترهای ما هستند که اغلب به آنها وزن شبکه^۷ گفته می‌شود که برای یک وظیفه خاص آموخته می‌شوند.تابع فعال‌سازی غیرخطی $actv$ می‌تواند اشکال مختلفی به خود بگیرد. هر مدل با یک لایه پنهان و تعداد مشخصی نورون اگر پارامترهای کافی داشته باشد می‌تواند هر تابع پیوسته ای را با خطأ دلخواه تقریب بزند [۲۴].

شبکه‌های عصبی کانولوشنی یک نوع شبکه عصبی مصنوعی هستند که از نورون‌ها، لایه‌ها و وزن‌ها تشکیل شده‌اند. مطالعه‌ای که در سال ۱۹۶۸ میلادی صورت گرفت نشان داد که قشر بینایی مغز برای پردازش اطلاعات از تصاویر از الگوی پیچیده‌ای استفاده می‌نماید [۶۸]. نواحی ادراکی که قشر بینایی در آن قرار دارد، همانند فیلترهای محلی بر روی اطلاعات تصویر اعمال می‌شود. سلول‌های ساده‌تر برای تشخیص ویژگی‌های ادراکی سطح پایین‌تر در نواحی ادراکی مانند لبه‌ها کاربرد دارند، همچنین سلول‌های پیچیده قادر به تشخیص ویژگی‌های مهم‌تر و اختصاصی‌تر و در سطوح بالاتر می‌باشند. تشخیص ویژگی‌های اختصاصی‌تر نتیجه و ترکیبی از ویژگی‌های سطح پایین می‌باشد. این عملکرد مغز الهام بخش شبکه‌های عصبی عمیق امروزی می‌باشد. مفهوم شبکه کانولوشن نخستین بار در سال ۱۹۸۰ توسط فکوشیما مطرح گردید [۳۱]. اما به دلیل نیاز به سخت افزارها و پردازشگرهای گرافیکی قوی استفاده از این شبکه‌ها برای تشخیص تا سال ۲۰۱۲ که به شکل اختصاصی برای تشخیص تصاویر ارایه و معرفی گردیدی به تعویق افتاد [۴۷].



شکل ب.1: معماری یک شبکه عصبی کانولوشنی

همانطور که قبل^۷ بیان شد، شبکه‌های عصبی کانولوشنی مدل‌های شبکه عصبی کاملاً متصل پیش‌خور هستند

⁷Network weight

بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از تنوع تعداد تکرار در توالی یابی سلول منفرفصل ب: شبکه‌های عصبی کانولوشنی

که از لایه‌های زیادی تشکیل شده‌اند. بسیاری از این مدل‌ها محدودیت‌های پارامتر و مکانی دارند که در ادامه توضیح داده خواهد شد. با این حال، آنها در تغییراتی که بر ورودی‌شان اعمال می‌کنند تفاوت دارند. در اینجا تمام لایه‌های یک شبکه کانولوشنی و توابع مورد استفاده در آموزش آن‌ها را شرح می‌دهیم. یک معماری می‌تواند یاد بگیرد که مسائل بسیار متفاوتی را حل کند تا زمانی که پارامترها برای هر یک از مسائل به خوبی بهینه شوند.

لایه ورودی فقط نمایشی از داده خام است که به مدل داده می‌شود که نیاز به شکل ورودی ثابت دارد. در رایج ترین حالت، یک تصویر به یک آرایه^۳ بعدی^۴ تبدیل می‌شود با ابعاد $[w, h, 3]$ که w و h عرض و ارتفاع هستند. بعد آخر به دلیل استفاده از تصاویر رنگی^۹ RGB اغلب ۳ است. وقتی از تصاویر اشعه ایکس^{۱۰} استفاده می‌کنیم چون دارای یک کanal^{۱۱} شدت^{۱۲} هستند بعد سوم برابر با ۱ است.

این لایه اصلی ترین لایه شبکه‌های عصبی کانولوشنی است و این شبکه‌ها نام خود را از این لایه‌ها دریافت می‌کنند. وظیفه این لایه استخراج ویژگی‌ها است. این لایه عملیات کانولوشن را بر روی داده ورودی اعمال می‌کند و خروجی‌هایی به نام نقشه ویژگی^{۱۳} از این لایه به دست می‌آید. در نتیجه تمامی نورون‌ها در یک نقشه ویژگی، وزن‌ها و بایاس‌ها^{۱۴} مشابه و مشترکی دارند که باعث می‌شود، ویژگی‌های تصویر در موقعیت‌های مختلف قابل شناسایی باشند. از طرف دیگر این اشتراک وزن‌ها باعث کاهش تعداد پارامترهای مورد نیاز برای آموزش می‌شود. در شبکه‌های کانولوشن اتصالات به صورت نواحی کوچک و محلی صورت می‌گیرد. به بیان دیگر هر نورون در نخستین لایه مخفی به ناحیه کوچکی از نورون‌های ورودی متصل می‌شود. برای مثال اگر این ناحیه 5×5 باشد این ناحیه کوچک 25 پیکسلی ناحیه ادراک محلی^{۱۵} یا کرنل کانولوشن نامیده می‌شود. با توجه به شکل ب.^۲ یک تصویر ورودی 28×28 داریم که یک کرنل 5×5 بر روی پیکسل‌های ورودی از چپ به راست حرکت می‌کند هر پنجره به نورونی در لایه مخفی متصل می‌شود. بنابراین همان طور که در شکل ب.^۲ مشخص است لایه مخفی شامل یک شبکه 24×24 نورونی خواهد بود.

در شکل ب.^۲ هر نورون لایه مخفی دارای یک بایاس و تعداد 5×5 وزن می‌باشد که به ناحیه ادراکی خود متصل شده است. تمامی نورون‌های لایه مخفی مذکور که دارای ابعاد 24×24 هستند، دارای وزن‌ها و

⁸Dimension

⁹Red Green Blue

¹⁰X-ray

¹¹Channel

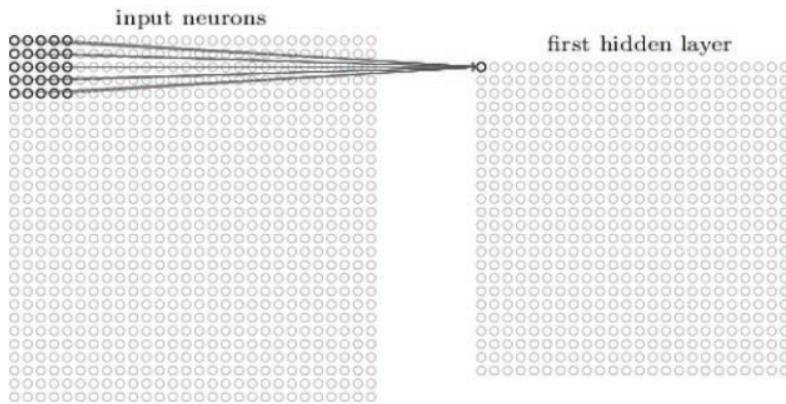
¹²Intensity

¹³Feature map

¹⁴Bias

¹⁵Local receptive field

فصل ب: شبکه‌های عصبی کانولوشنی‌بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از تنوع تعداد تکرار در توالی یابی سلول منفرد



شکل ب.۲: عملیات کانولوشن در یک شبکه عصبی کانولوشنی با کرنل 5×5

بایاس‌های مشترکی می‌باشند. به عبارت دیگر خروجی نورون لایه کانولوشن $y_{w,h,m}$ در طول و عرض w, h و عمق m به صورت رابطه ب.۲ است.

$$y_{w,h,m} = f \left(\sum_{i=(w-1)S+1}^{(w-1)S+K} \sum_{j=(h-1)S+1}^{(h-1)S+K} \sum_{k=1}^N W_{k,m}(x_{i,j,k}) + b_m \right) \quad (\text{ب.۲})$$

که در این رابطه f تابع فعالیت، b_m بایاس مشترک نورون‌ها، $W_{k,m}$ وزن‌های 5×5 مشترک نورون‌ها و $x_{i,j,k}$ ورودی در موقعیت k, i, j می‌باشد. بنابراین تمامی نورون‌های واقع در لایه مخفی اول به طور دقیق ویژگی‌های مشابهی را در نواحی مختلف تصویر شناسایی می‌کنند. در نهایت خروجی لایه ورودی یا نورون‌های لایه مخفی به عنوان نقشه ویژگی شناخته می‌شوند. ابعاد مربوط به ماتریس خروجی لایه کانولوشن $W_2 \times H_2 \times D_2$ که از ماتریس ورودی با ابعاد $W_1 \times H_1 \times D_1$ است، به صورت رابطه ب.۳ به دست می‌آید.

$$W_2 = \frac{W_1 - F + 2P}{S + 1}, \quad H_2 = \frac{H_1 - F + 2P}{S + 1}, \quad D_2 = K \quad (\text{ب.۳})$$

در روابط ب.۳ که بیانگر نحوه محاسبه ابعاد ماتریس خروجی کانولوشن است، F, P, S و k به ترتیب نشان دهنده اندازه کرنل، مدار لایه‌گذاری صفر^{۱۶}، اندازه اندازه گام^{۱۷} و تعداد فیلترها می‌باشد. طبق این روابط به ازای هر فیلتر

¹⁶Zero padding

¹⁷Stride

بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از نوع تعداد تکرار در توالی یا بی سلول منفرفصل ب: شبکه‌های عصبی کانولوشنی

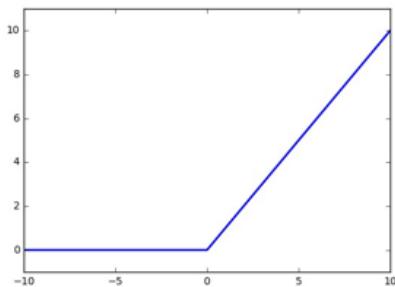
تعداد $D_1 \times F \times F \times D_1$ وزن داریم و با توجه به تعداد k فیلتر موجود، در مجموع تعداد $(F \times F \times D_1)k$ وزن k بایاس ایجاد می‌شود. بنابراین تعداد پارامترهایی که شبکه در یک لایه کانولوشن خود می‌باشد آموزش بینند زیاد است.

بکارگیری تابع فعالیت در لایه کانولوشن باعث ایجاد خصوصیات غیر خطی در خروجی می‌شود و باعث می‌شود عملکرد مدل متمایز کننده‌تر شود. این توابع با حفظ اندازه لایه، بدون نیاز به پارامترهای آموخته شده، یک عملکرد ساده عنصرگونه در مدل انجام می‌دهند. تابع تابع واحد اصلاح شده خطی^{۱۸} متداول ترین تابع مورد استفاده به خاطر آسان کردن مرحله آموزش است. مثال‌های دیگر شامل تابع سیگموید و هایپربولیک^{۱۹} است.

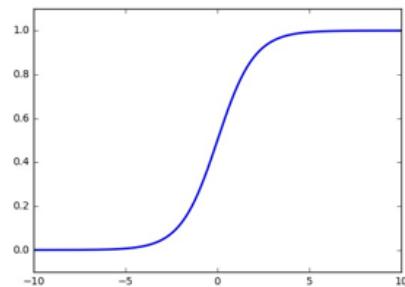
$$\text{ReLU: } r_{m,n,c} = \max\{\circ, l_{x,y,z}\} \quad (\text{ب.4})$$

$$\text{Sigmoid: } s_{m,n,c} = \frac{1}{1 - \exp(-l_{x,y,z})}$$

در یک شبکه عصبی کانولوشن معمولاً پس از هر لایه کانولوشن یک لایه pooling قرار می‌گیرد. این لایه از آن



(a) ReLU



(b) Sigmoid

شکل ب.۳: (a) تابع فعالیت ReLU و (b) تابع فعالیت سیگموید

جهت اهمیت دارد که باعث کاهش تعداد پارامترهایی می‌شود که باید آموزش بینند. بنابراین با بکارگیری این لایه ضمن کاهش محاسبات مورد نیاز در بخش آموزش، باعث کنترل بیش‌پردازش^{۲۰} احتمالی در شبکه می‌شود. این لایه بر روی هر عمق از ورودی اعمال می‌شود و اندازه آن را تغییر می‌دهد. دو تابع عملکردی معروف این لایه نام دارند که تابع اول دارای کاربرد بیشتری در شبکه‌های عصبی کانولوشنی mean-pooling و max-pooling

¹⁸Rectified linear unit (ReLU)

¹⁹Hyperbolic tangent

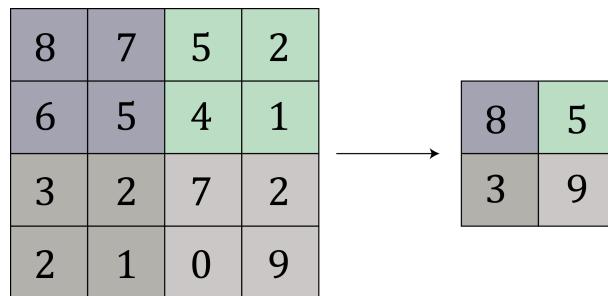
²⁰Over-fitting

فصل ب: شبکه‌های عصبی کانولوشنی‌بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از تنوع تعداد تکرار در توالی یابی سلول منفرد

است. طریقه عملکرد max-pooling به این صورت است که در هر پنجره بزرگترین پیکسل^{۲۱} را به خروجی می‌فرستد. این پنجره بر روی تصویر مانند تابع کانولوشن از چپ به راست و از بالا به پایین با انداه گام‌های مشخص حرکت می‌کند و نتیجه را به خروجی می‌فرستد. به دلیل اینکه این عملیات بر روی تمامی عمق‌ها اعمال می‌گردد، عمق خروجی همان عمق ورودی به لایه pooling است. یک مثال از عمل max-pooling در شکل ب.۴ به نمایش گذاشته شده است.

$$\text{with } l \in [s \times x, s \times x + m], j \in [s \times y, s \times y + m], \quad R_{x,y,x} = \max\{l_{i,j,z}\} \quad (\text{ب.5})$$

لایه کاملاً متصل لایه آخر یک شبکه عصبی کانولوشنی محسوب می‌شود و اتصالات کاملی با خروجی لایه قبلی



شکل ب.۴: تابع max-pooling بر روی آرایه دو بعدی کوچک $s = 2$ و $m = 2$

ایجاد می-کند. این لایه ورودی را دریافت و سپس خروجی را به صورت برداری با N مولفه تولید می‌کند که N تعداد کلاس‌هایی که شبکه باید طبقه بندی کند است. در واقع یک شبکه عصبی کانولوشنی جهت تولید یک بردار خروجی با N مولفه عددی طراحی می‌شود که هر عدد در این بردار خروجی درصد احتمال تعلق به کلاس مورد نظر را نشان می‌دهد. برای یک مسئله با تعداد k کلاس، k نورون خروجی داریم که هر احتمال را با تابع SoftMax محاسبه می‌کنند

$$P(C)_j = \frac{e^{c_j}}{\sum_{k=1}^K e^{c_k}} \quad (\text{ب.6})$$

اگر دو کلاس داشته باشیم می‌توانیم از تابع SoftMax با دو خروجی استفاده کنیم یا از یک نورون استفاده کنیم و

²¹Pixel

تابع سیگموید را محاسبه کنیم. برای دو کلاس احتمال توسط معادله σ ؟ محاسبه می‌شود

$$P(1) = \frac{1}{1 + e^{-i}} \quad P(0) = 1 - P(1) \quad (\text{ب.} 7)$$

حذف تصادفی یک روش بسیار رایج برای جلوگیری از بیش‌پردازش شبکه عصبی مصنوعی از جمله مدل‌های یادگیری عمیق است [۶۴]. ایده این تکنیک این است که با جلوگیری از هماهنگی نورون‌ها، ویژگی‌های قوی تری ایجاد شود. اجرای آن ساده است تها نیاز به بهم چسباندن لایه‌های اضافی در شبکه معمولاً پس از توابع فعال‌سازی است. این مازول بطور تصادفی برخی از نقاط نقشه ویژگی ورودی را صفر می‌کند. هریک از مازول‌ها دارای یک احتمال مستقل σ برای نگهداری نقاط هستند و در صورت بروز چنین اتفاقی، توسط $\frac{1}{\sigma}$ مقیاس بندی می‌شوند. نقاطی که نگهداری نمی‌شوند بر روی صفر تنظیم می‌شوند. این لایه فقط یک پارامتر σ دارد، که برای آموزش در فاصله $[0, 1]$ قرار دارد و برای آزمایش روی ۱ قرار می‌گیرد. به طور شهودی، می‌توان این فرآیند را به عنوان حذف برخی از نورون‌های شبکه عصبی، به طور موقت، همراه با اتصالات ورودی و خروجی آن تصور کرد. مکانیزم حذف، نورون‌هایی را که به اتصالات ورودی کمتری متکی هستند را در نظر می‌گیرد. زیرا افت یک زیر مجموعه از ورودی‌ها در مقایسه با یک نورون که به بسیاری از ورودی‌ها متکی است، قابل توجه‌تر خواهد بود و به این ترتیب ویژگی‌های کلی تر مهم‌تر می‌شوند. شکل ب.۵ یک مثال از لایه حذف تصادفی را نمایش می‌دهد. نرمال‌سازی دسته^{۲۲} یک تکنیک جدید ولی خیلی کارآمد است. در طی آموزش مدل‌های عمیق، وزن‌ها در هر

8	7	5	2
6	5	4	1
3	2	7	2
2	1	0	9

→

0	14	0	4
0	10	0	2
6	0	14	0
4	2	0	18

During training

8	7	5	2
6	5	4	1
3	2	7	2
2	1	0	9

During testing

شکل ب.۵: لایه حذف تصادفی با $\sigma = 0.5$

²²Batch normalization

فصل ب: شبکه‌های عصبی کانلوزنی‌بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از نوع تعداد تکرار در توالی یابی سلول منفرد

تکرار به روز می‌شوند. یک اثر جانی این است که در هر لایه توزیع‌های ورودی تغییر می‌کند، پدیده‌ای که به آن تغییر همبستگی داخلی^{۲۳} می‌گویند. این پدیده فرایند آموزش را کند می‌کند، به مقدار دهی دقیق‌تر وزن احتیاج دارد و مانع بهینه‌سازی^{۲۴} مدل‌های غیرخطی اشباع، مانند مماس‌های سیگموید یا هایپربولیک می‌شود. برای حل این مشکل نرم‌السازی دسته را پیشنهاد می‌شود که مشابه با حذف تصادفی، به عنوان لایه‌ای در شبکه با رفتارهای متفاوت در حین آموزش و آزمون پیاده سازی می‌شود. برای رفع مشکل تغییر کواریانس^{۲۵} داخلی، این لایه برای هر دسته آموزش با کم کردن میانگین و تقسیم بر انحراف استاندارد^{۲۶} همه نورون‌های عمق مشابه، ورودی خود را نرم‌ال می‌کند. به میانگین و انحراف استاندارد آمار mini-batch گفته می‌شود. برای اطمینان از اینکه مدل می‌تواند دقیقاً همان تابع را با یا بدون نرم‌السازی دسته عادی نشان دهد، دو وزن جدید قابل تمرین γ و β اضافه می‌شوند که خروجی را اندازه‌گیری و جبران می‌کنند. بنابراین خروجی به صورت معادله ب.^۸ است.

$$\begin{aligned} \text{در طی آموزش} &: I_c = \gamma \left(\frac{I_c - \text{mean}(I_c)}{\text{std}(I_c)} \right) + \beta \\ \text{در طی آزمایش} &: I_c = \gamma \left(\frac{I_c - u_c}{v_c} \right) + \beta \end{aligned} \quad (\text{ب.۸})$$

که u_c و v_c متوسط‌های در حال اجرا (I_c) و $\text{std}(I_c)$ هستند. نشان داده شده است که نرم‌السازی دسته باعث آهنگ یادگیری بالاتر می‌شود و مدل در تکرارهای کمتری همگرا خواهد شد. این روش دارای اثر رگولاrizیشن^{۲۷} است. مدل با استفاده از تابع هزینه^{۲۸} یاد می‌گیرد. این روشی است برای ارزیابی اینکه تا چه میزان خوب یک الگوریتم داده‌های مشاهده شده را می‌تواند مدل سازی کند. اگر پیش‌بینی‌ها بیش از حد از نتایج واقعی منحرف شوند، تابع هزینه مقدار بالایی خواهد داشت. به تدریج، با کمک برخی توابع بهینه سازی، تابع هزینه می‌آموزد تا خطأ در پیش‌بینی را کاهش دهد.

بهینه‌سازی مهمترین بخش در الگوریتم‌های یادگیری عمیق است. این کار با تعریف تابع هزینه شروع می‌شود و با به حداقل رساندن آن با استفاده از یک روش بهینه سازی به پایان می‌رسد. فرض کنید یک مجموعه داده D با تعداد I تصویر داریم. این تصاویر می‌توانند ضایعه باشند یا نباشند، بنابراین دارای برچسب $\{0, 1\} \in \mathcal{Y}$ هستند. باید مدلی بسازیم که با توجه به یک تصویر ورودی I_i ، یک احتمال (I_i) p تولید کند که تا حد ممکن به

²³Internal covariate shift

²⁴Optimization

²⁵Covariance

²⁶Standard deviation

²⁷Regularization

²⁸Cost function

بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از تنوع تعداد تکرار در توالی یابی سلول منفرفصل ب: شبکه‌های عصبی کانلوشنی

برچسب مربوط به آن تصویر (y_i) نزدیک باشد. برای این منظور الگوریتم‌های بهینه سازی متفاوتی وجود دارد مانند Adam^{۲۹} و SGD^{۳۰}.

به حداقل رساندن تابع هزینه با کاهش گرادیان تقریباً رایج ترین الگوریتم برای بهینه سازی شبکه‌های عصبی است. اگر تابع هزینه آتروپی متقطع دودویی^{۳۱} باشد و بخواهیم محاسبه کنیم که $(I_i | p)$ تا چه حد خوب می‌تواند برچسب y_i را تقریب بزند از معادله ب.^{۳۲} استفاده می‌شود.

$$L = \frac{1}{|\mathcal{D}|} \sum_i^{|\mathcal{D}|} \left(y_i \log(P(I_i)) + (1 - y_i) \log(1 - P(I_i)) \right) \quad (\text{ب.۹})$$

احتمال برای یک ورودی به وزن‌های آن (θ) بستگی دارد و با (I, θ) نمایش داده می‌شود. با توجه به θ می‌توان $L(\theta)$ را با اجرای مدل بر روی مجموعه داده به دست آورد.

بکپروپگیشن اساس آموزش شبکه عصبی است. این عمل تنظیم-دقیق وزن‌های یک شبکه عصبی بر اساس میزان خطای^{۳۳} در هر دوره^{۳۴} قبلی است که این امر با محاسبه مشتق‌های تابع خطای^{۳۵} بر اساس وزن‌ها $\nabla_{\theta} L(\theta)$ در زمان آموزش امکان پذیراست. تنظیم مناسب وزن‌ها باعث کاهش میزان خطای^{۳۶} می‌شود. در فرایند بکپروپگیشن ابتدا ورودی در سراسر شبکه انتشار داده می‌شود سپس $L(\theta)$ محاسبه شده و در نهایت این خطای^{۳۷} تمام وزن‌ها در شبکه را به عقب منتشر می‌شود. مشتق تابع هزینه از خروجی توسط معادله ب.^{۳۸} محاسبه می‌شود.

$$\frac{\partial L}{\partial P} = \frac{\partial \left(-y_i \log(p) - (1 - y_i) \log(1 - p) \right)}{\partial P} = \frac{P - y}{P(1 - P)} \quad (\text{ب.۱۰})$$

همچنین محاسبه مشتق تابع هزینه L از ورودی i به صورت معادله ب.^{۱۱} محاسبه می‌شود.

$$\frac{\partial L}{\partial i} = \frac{\partial L}{\partial P} \frac{\partial P}{\partial i} = P - y \quad (\text{ب.۱۱})$$

²⁹Stochastic gradient descent

³⁰Binary cross-entropy

³¹Loss

³²Epoch

فصل ب: شبکه‌های عصبی کانلوشنی‌بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از نوع تعداد تکرار در توالی یابی سلول منفرد

همچنین محاسبه مشتق تابع هزینه بر اساس وزن‌های لایه آخر w به صورت،

$$\frac{\partial L}{\partial w} = \frac{\partial L}{\partial P} \frac{\partial P}{\partial i} \frac{\partial i}{\partial w} = (P - y)a \quad (ب.12)$$

می‌باشد که a در آن برابر با ترکیب خطی از ورودی‌های لایه آخر است. این کار را می‌توان به راحتی به لایه‌های قبلی تعمیم داد، بنابراین می‌توان $\nabla_{\theta} L(\theta)$ را محاسبه کرد.

پیوست ب

حافظه‌ی کوتاه‌مدت بلند (LSTM)

شبکه‌های حافظه‌ی کوتاه‌مدت بلند^۱ یا LSTM نسخه‌ی تغییریافته‌ای از شبکه‌های عصبی بازگشتنی هستند که یادآوری داده‌های گذشته در آن‌ها تسهیل شده است. مشکل گرادیان کاهشی که در شبکه عصبی بازگشتنی وجود داشت نیز در این شبکه‌ها حل شده است. شبکه‌های LSTM برای مسائل رده‌بندی، پردازش و پیش‌بینی سری‌های زمانی با استفاده از برقسب‌های زمانی مدت‌های نامعلوم مناسب هستند. این شبکه‌ها مدل را با استفاده از انتشار رو به عقب آموزش می‌دهند.

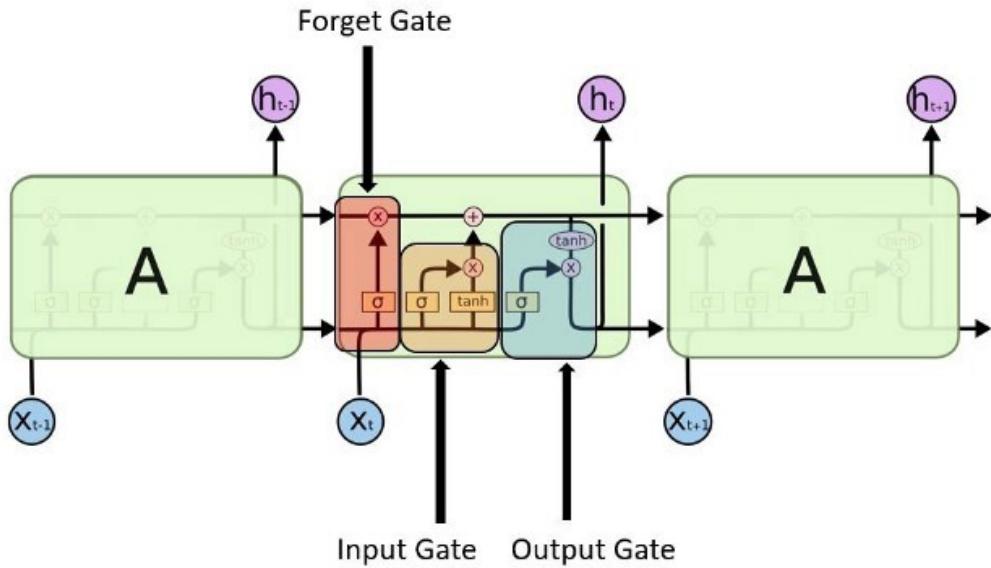
همان‌طور که در شکل پ.۱ نمایش داده شده است، در یک شبکه‌ی LSTM سه دریچه وجود دارد:

دریچه‌های LSTM

(۱) دریچه‌ی ورودی: با استفاده از این دریچه می‌توان دریافت کدام مقدار از ورودی را باید برای تغییر حافظه به کار برد.تابع سیگموید تصمیم می‌گیرد مقادیر بین ۰ و ۱ اجازه‌ی ورود دارند و تابع \tanh با ضریب‌دهی (بین -1 تا $+1$) به مقادیر، در مورد اهمیت آن‌ها تصمیم می‌گیرد.

$$i_t = \sigma(W_i \cdot [h_{t-1}, x_t] + b_i) \quad (\text{پ.۱})$$
$$\tilde{C}_t = \tanh(W_C \cdot [h_{t-1}, x_t] + b_C)$$

^۱Long Short Term Memory (LSTM)



شکل پ.۱: ساختار LSTM

۲) دریچه‌ی فراموشی: از طریق این دریچه می‌توان جزئیاتی را که باید از بلوک حذف شوند، تشخیص داد. تصمیم‌گیری در این مورد بر عهده‌ی تابع سیگموید است. این تابع با توجه به حالت قبلی h_{t-1} و ورودی محتوا X_t ، عددی بین ۰ تا ۱ به هر کدام از اعداد موجود در حالت سلولی C_{t-1} اختصاص می‌دهد؛ ۰ نشان‌دهنده‌ی حذف آن عدد و ۱ به معنی نگه داشتن آن است.

$$f_t = \sigma(W_f \cdot [h_{t-1}, x_t] + b_f) \quad (\text{پ.} ۲)$$

۳) دریچه‌ی خروجی: ورودی و حافظه‌ی بلوک برای تصمیم‌گیری در مورد خروجی مورد استفاده قرار می‌گیرند. تابع سیگموئید تصمیم می‌گیرد مقادیر بین ۰ و ۱ اجازه‌ی ورود دارند و تابع \tanh با ضریب‌دهی (بین ۱ تا ۱+) به مقادیر و ضرب آنها در خروجی تابع سیگموید در مورد اهمیت آنها تصمیم‌گیری می‌کند.

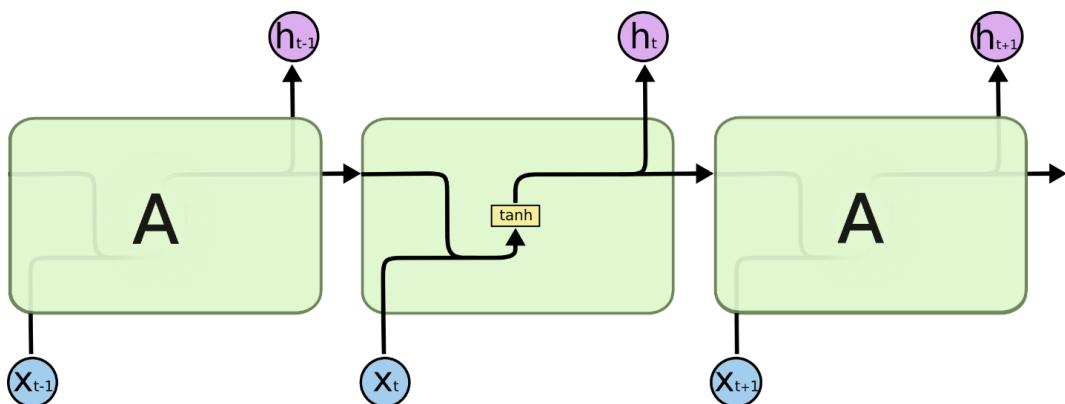
$$o_t = \sigma(W_o \cdot [h_{t-1}, x_t] + b_o) \quad (\text{پ.} ۳)$$

$$h_t = o_t * \tanh(C_t)$$

بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از تنوع تعداد تکرار در توالی یا بی سفوله نپد حافظه‌ی کوتاه‌مدت بلند (LSTM)

در حقیقت هدف از طراحی شبکه‌های LSTM، حل کردن مشکل وابستگی بلندمدت بود. به این نکته مهم توجه کنید که به یاد سپاری اطلاعات برای بازه‌های زمانی بلند مدت، رفتار پیش‌فرض و عادی شبکه‌های LSTM است و ساختار آن‌ها به صورتی است که اطلاعات خیلی دور را به خوبی یاد می‌گیرند که این ویژگی در ساختار آن‌ها نهفته است.

همه شبکه‌های عصبی بازگشتی به شکل دنباله‌ای (زنجیره‌ای) تکرار شونده از مازول‌های (واحدهای) شبکه‌های عصبی هستند. در شبکه‌های عصبی بازگشتی استاندارد، این مازول‌های تکرار شونده ساختار ساده‌ای دارند، برای مثال تنها شامل یک لایه تائزانتِ هایپربولیک (tanh) هستند.

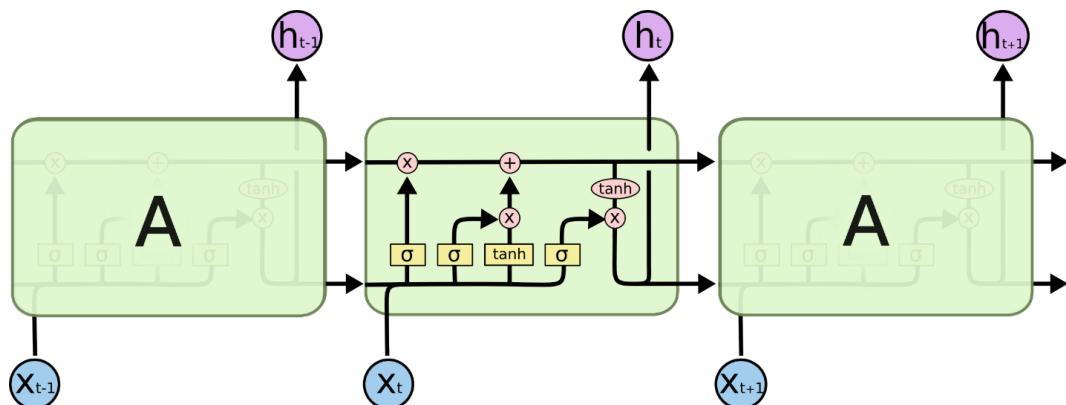


شکل پ.۲: مازول‌های تکرار شونده در شبکه‌های عصبی بازگشتی استاندارد فقط دارای یک لایه هستند.

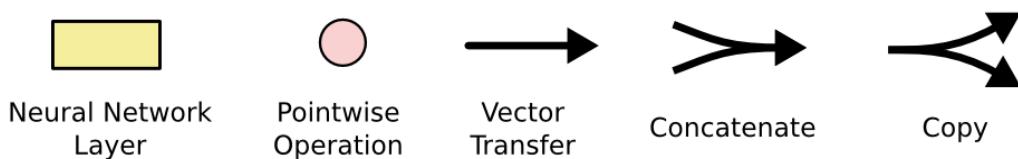
شبکه‌های LSTM نیز چنین ساختار دنباله یا زنجیره‌مانندی دارند ولی مازول تکرار شونده ساختار متفاوتی دارد. به جای داشتن تنها یک لایه شبکه عصبی،^۴ لایه دارند که طبق ساختار ویژه‌ای با یکدیگر در تعامل و ارتباط هستند. در ادامه قدم به قدم ساختار شبکه‌های حافظه‌ی کوتاه‌مدت بلند را توضیح خواهیم داد. اما در ابتدا معنی هر کدام از شکل و علامت‌هایی را که از آن‌ها استفاده خواهیم کرد توضیح می‌دهیم. در شکل پ.^۴، هر خط یک بردار را به صورت کامل از خروجی یک گره به ورودی گره دیگر انتقال می‌دهد. دایره‌های صورتی نمایش دهنده عملیات‌های نقطه به نقطه مانند «جمع کردن دو بردار» هستند. مستطیل‌های زرد، لایه‌های شبکه‌های عصبی هستند که شبکه پارامترهای آن‌ها را یاد می‌گیرد. خط‌هایی که با هم ادغام می‌شوند نشان‌دهنده الحاق^۲ و خط‌هایی که چند شاخه می‌شوند نشان‌دهنده‌ای این موضوع است که محتوای آن‌ها کپی و به بخش‌های مختلف ارسال می‌شود.

²Concatenation

فصل پ: حافظه‌ی کوتاه‌مدت بلند (Long Short-Term Memory) یا LSTM

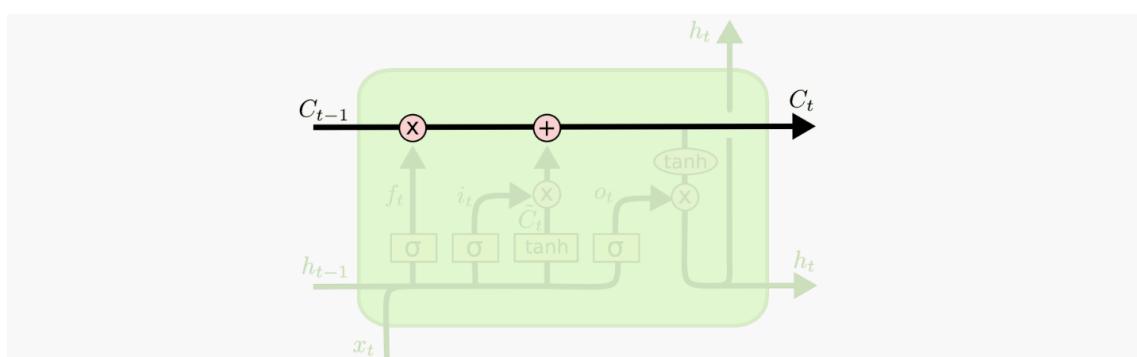


شکل پ.۳: مازول‌های تکرار شونده در LSTM‌ها دارای ۴ لایه هستند که با هم در تعامل می‌باشند.



شکل پ.۴: اشکال از راست به چپ به ترتیب برابر هستند با: کپی کردن، وصل کردن، بردار انتقال، عملیات نقطه به نقطه، یک لایه شبکه عصبی.

عنصر اصلی LSTM‌ها سلول حالت^۳ است که در حقیقت یک خط افقی است که در بالای شکل پ.۵ قرار دارد. سلول حالت را می‌توان به صورت یک تسمه نقاله تصور کرد که از اول تا آخر دنباله یا همان زنجیره با تعاملات خطی جزئی در حرکت است (یعنی ساختار آن بسیار ساده است و تغییرات کمی در آن اتفاق می‌افتد).



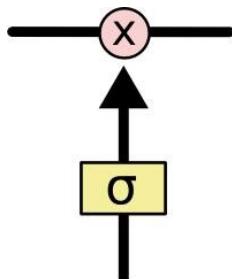
شکل پ.۵: سلول حالت در مازول

LSTM این توانائی را دارد که اطلاعات جدیدی را به سلول حالت اضافه یا اطلاعات آن را حذف کنید. این کار

³Cell state

بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از تنوع تعداد تکرار در توالی یا بی سقوط‌منفیت حافظه‌ی کوتاه‌مدت بلند (LSTM)

توسط ساختارهای دقیقی به نام دروازه‌ها^۴ انجام می‌شود. دروازه‌ها راهی هستند برای ورود اختیاری اطلاعات. آن‌ها از یک لایه شبکه عصبی سیگموید به همراه یک عملگر ضرب نقطه به نقطه تشکیل شده‌اند.



شکل پ.۶: نمایی از نحوه تاثیر و ورود اطلاعات به سلول حالت

خروجی لایه سیگموید عددی بین صفر و یک است، که نشان می‌دهد چه مقدار از ورودی باید به خروجی ارسال شود. مقدار صفر یعنی هیچ اطلاعاتی نباید به خروجی ارسال شود در حالی که مقدار یک یعنی تمام ورودی به خروجی ارسال شود!

LSTM دارای ۳ دروازه مشابه برای کنترل مقدار سلول حالت است که در ادامه به بررسی قدم به قدم آن‌ها از لحظه ورود تا خروج اطلاعات خواهیم پرداخت.

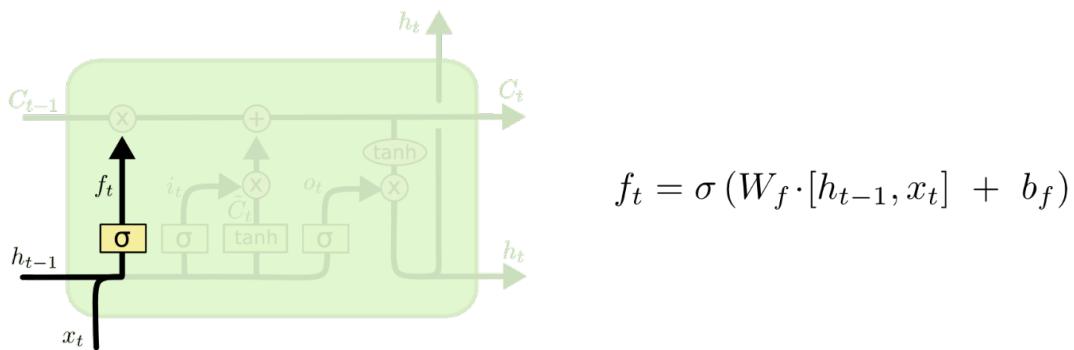
قدم اول در LSTM تصمیم در مورد اطلاعاتی است که می‌خواهیم آن‌ها را از سلول حالت پاک کنیم. این تصمیم توسط یک لایه سیگموید به نام «دروازه فراموشی»^۵ انجام می‌شود. این دروازه با توجه به مقادیر h_{t-1} و x_t ، برای هر عدد، مقدار صفر یا یک را در سلول حالت C_{t-1} به خروجی می‌برد. مقدار یک یعنی به صورت کامل مقدار حال حاضر سلول حالت C_{t-1} را به C_t انتقال داده شود و مقدار صفر یعنی به صورت کامل اطلاعات سلول حالت کنونی $_1 C_{t-1}$ را پاک شود و هیچ مقداری از آن به C_t برد نشود. باید به مثال قبلی مان که یک مدل زبانی‌ای بود که در آن تلاش داشتیم کلمه بعدی را بر اساس همه کلمه‌های قبلی حدس بزنیم، برگردیم. در چنین مسئله‌ای، سلول حالت ممکن است در بردارنده جنسیت فاعل کنونی باشد، که با توجه به آن می‌توانیم تشخیص دهیم از چه ضمیری باید استفاده کنیم. زمانی که یک فاعل جدید در جمله ظاهر می‌شود، می‌بایست جنسیت فاعل قبلی حذف شود.

قدم بعدی این است که تصمیم بگیریم چه اطلاعات جدیدی را می‌خواهیم در سلول حالت ذخیره کنیم. این

⁴Gate

⁵Forget gate

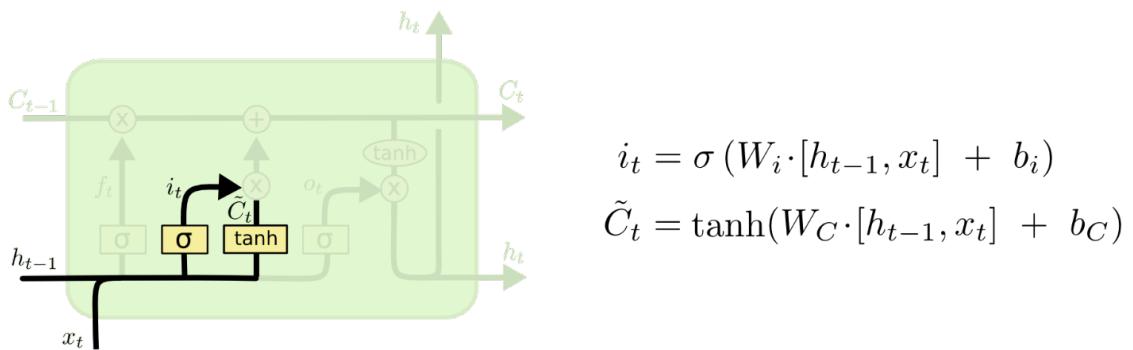
فصل پ: حافظه‌ی کوتاه‌مدت بلند (LSTM) ۱



شکل پ.۷: قدم اول در پاک کردن اطلاعات از سلول حالت در وضعیت ورودی

تصمیم دو بخشی است. ابتدا یک لایه سیگموید به نام دروازه ورودی^۶ داریم که تصمیم می‌گیرد چه مقادیری به روز خواهند شد. مرحله بعدی یک لایه تانژانت هایپربولیک است که برداری از مقادیر از نام \tilde{C}_t می‌سازد که می‌توان آن‌ها را به سلول حالت اضافه کرد. در مرحله بعد، ما این دو مرحله را با هم ترکیب می‌کنیم تا مقدار سلول حالت را به روز کنیم.

در مثال مدل زبانی‌ای که پیش‌تر داشتیم، قصد داریم جنسیت فاعل جدید را به سلول حالت اضافه کنیم تا جایگزین جنسیت فاعل قبلی شود که در مرحله قبلی تصمیم گرفتیم آن را فراموش کنیم.



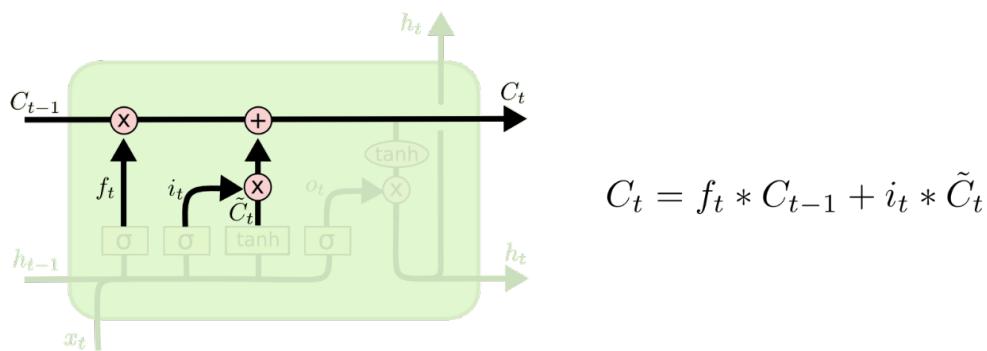
شکل پ.۸: قدم دوم در اضافه کردن اطلاعات جدید به سلول حالت

حال زمان آن فراسیده است که سلول حالت قدیمی یعنی C_{t-1} را سلول حالت جدید یعنی C_t به روز کنیم. در مراحل قبلی تصمیم گرفته شد که چه کنیم و در حال حاضر تنها لازم است تصمیماتی را که گرفته شد عملی کنیم. ما مقدار قبلی سلول حالت را در f_t ضرب می‌کنیم که یعنی فراموش کردن اطلاعاتی که پیش‌تر تصمیم گرفتیم آن‌ها را فراموش کنیم. سپس $i_t * \tilde{C}_t$ را به آن اضافه می‌کنیم. در حال حاضر مقادیر جدید سلول حالت با توجه به

⁶Input gate

بازسازی درخت تبارزایی تومور بر اساس استفاده از تنوع تعداد تکرار در توالی یا بی سقوط‌منفیت حافظه‌ی کوتاه‌مدت بلند (LSTM)

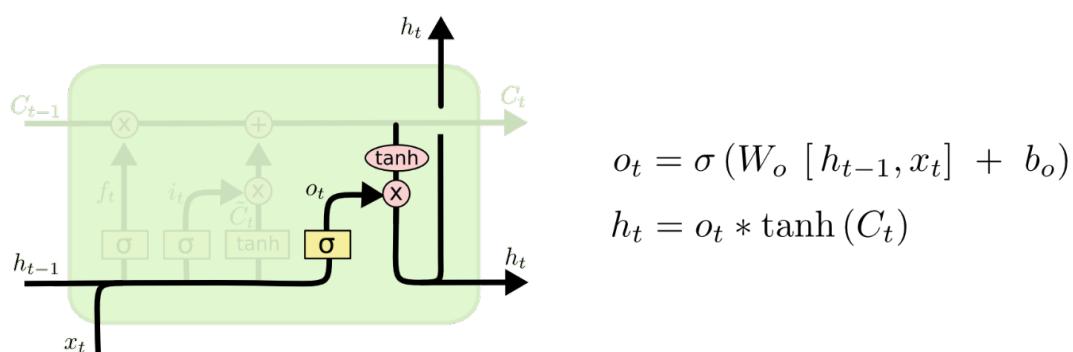
تصمیماتی که پیش‌تر گرفته شده بود بدست آمده‌اند. در مثال مدل زبانی، اینجا دقیقاً جائی است که اطلاعاتی که در مورد جنسیت قبلی داشتیم را دور می‌ریزیم و اطلاعات جدید را اضافه می‌کنیم.



شکل پ.۹: بهروز رسانی اطلاعات در سلول حالت

در نهایت باید تصمیم بگیریم قرار است چه اطلاعاتی را به خروجی ببریم. این خروجی با در نظر گرفتن مقدار سلول حالت خواهد بود، ولی از فیلتر مشخصی عبور خواهد کرد. در ابتدا، یک لایه سیگموید داریم که تصمیم می‌گیرد چه بخشی از سلول حالت قرار است به خروجی بردشود. سپس مقدار سلول حالت (پس از بهروز شدن در مراحل قبلی) را به یک لایه تانژانت هایپربولیک (تا مقادیر بین -1 و $+1$ باشند) می‌دهیم و مقدار آن را در خروجی لایه سیگموید قبلی ضرب می‌کنیم تا تنها بخش‌هایی که مد نظرمان است به خروجی برود.

در مثال مدل زبانی، با توجه به اینکه تنها فاعل را دیده‌است، در صورتی که بخواهیم کلمه بعدی را حدس بزنیم، ممکن است بخواهد اطلاعاتی در ارتباط با فعل را به خروجی ببرد. برای مثال ممکن است اینکه فاعل مفرد یا جمع است را به خروجی ببرد، که ما با توجه به آن بدانیم فعل به چه فرمی خواهد بود.



شکل پ.۱۰: قدم نهایی برای تولید خروجی ماذول LSTM

واژه‌نامهٔ فارسی به انگلیسی

reversion	برگشت	۱
Dimension	بعد	
Back-propagate	بک پروپگیت	
Back-propagation	بک پروپگیشن	
Optimization	بهینه‌سازی	
Bayesian	بیزی	
Over-fitting	بیش‌پردازش	
Maximum-likelihood	بیشینه درست‌نمایی	
Local maxima	بیشینه‌های محلی	
Computer Vision	بینایی کامپیوتر	

پ

Consistency	پایداری	
Copy number profile	پروفایل شماره کپی	
Read coverage	پوشش خوانش	
Coverage	پوشش‌دهی	
Spontaneous	پیشرونده	
Pixel	پیکسل	

ت

Activation function	تابع فعالیت	
Rectified linear unit	تابع واحد اصلاح‌شده خطی (ReLU)	
Cost function	تابع هزینه	
loss-supported	با در نظر گرفتن حذف خطا	
Feedback	بازخورد	
Bias	بایاس	
Unsupervised	بدون ناظر	
Feature vector	بردار ویژگی	

Single Somatic Mutation	جهش ساده بدنی	تبار
Passenger mutation	جهش مسافر	ترسیم کردن
Point mutation	جهش نقطه‌ای	ترنسکرپتوم
		تشخیص به کمک کامپیوتر
		diagnosis
	چ	
Multi-state	چند حالت	تعداد خوانش‌ها
Polymorphism	چندریختی	تغییر ساختاری
		تغییر همبستگی داخلی
		تغییرات بدنه تک نوکلئوتیدی
		nucleotide variation
	ح	
Long Short Term Memory (LSTM)	حافظه‌ی کوتاه‌مدت بلند	تغییرات شماره کپی
State	حالت	تفاضل زمانی
Deletion	حذف	تکامل تومور
Dropout	حذف تصادفی	تکثیر
Copy number variation	حذف و تغییر تعداد کپی (CNV)	تکرار
Single nucleotide variants (SNV)	حذف و تغییر تک نوکلئوتیدها	تمایز
		Differentiation
		Distinguish
		تمیز دادن
		تنوع
		Bulk sequencing
		توالی‌یابی انبوه
		Single cell sequencing
		توالی‌یابی تک سلولی
		توالی‌یابی نسل بعدی
		sequencing
	خ	
Melanocytic nevi	حال ملانوسیتیک	تومور
Loss	خطا	تومور بالقوه بدخیم
Read	خوانش	tumor
Overlapping read	خوانش همپوشانی	تومور بدخیم
K-Centroids	خوشبندی k-هسته‌ای	تیمین
		ج
	د	
Cytotoxic	داروهای سمیت سلولی	somatic
		جسمی
		جهش تک نوکلئوتیدی
		mutation
		جهش راننده
		Driver mutation

Subtrees	زیردرخت‌ها	Insertion	درج
		Random binary	درخت تصادفی دودویی ژنولوژی

ژ

phylogeny tree	درخت فیلوجنی
Likelihood	درست‌نمایی
Gate	دوازه
Hierarchical clustering	دسته‌بندی سلسله مراتبی
Accuracy	دقت
Single nucleotide variant (SNV)	دگرگونی تک‌هسته‌ای (SNV)

Gene	ژن	Phylogeny tree	درخت فیلوجنی
Germline genome	ژنوم جوانه‌زنی	Likelihood	درست‌نمایی

س

Cancer	سرطان	Bidirectional	دوچهته
Thrombocythemia	سرطان خون	Ancestry	دودمان
Carcinoma In Situ	سرطان در محل	Binary	دودویی‌ها
Breast cancer	سرطان سینه	Epoch	دوره
Infiltrating immune cell	سلول ایمنی نفوذی	Dollo	دولو
Cytosine	سیتوزین	DNA	دی‌ان‌ای
Sigmoid	سیگموید		

ر

ش

Recurrent Neural Network	شبکه عصبی بازگشتی	Radiologist	رادیولوژیست
Fully-connected feed forward neural network	شبکه عصبی کاملاً متصل پیش‌خور	Allele dropout	رانش آلل
Convolutional neural network	شبکه عصبی کانولوشنی	Allelec dropout	رانش آللي
Intensity	شدت	Regression	رگرسیون
Recognition	شناسایی	Angiogenic	رگ‌زایی
		Regularization	رگولاریزیشن
Classification	طبقه‌بندی	Encoder	رمزگذار
		Colorectal carcinoma	روهه بزرگ
		Data driven	رویکرد مبتنی بر داده

ز

ط

Markov Chain	زنجیره مارکوف مونت کارلو
Classification	Monte Carlo (MCMC)

ع

Layer	لایه	Agent	عامل
Attention-layer	لایه توجه	Float number	عدد شناور
Zero padding	لایه‌گذاری صفر	Actor	عملگر
		Actor-Critic	عملگر-نقاد

م

Perfect phylogenetic	ماتریس فیلوزنی کامل	matrix	فرآیند تصمیم مارکوف
Mammogram	ماموگرام	Variant allele frequency	فراوانی تغییرات آلل ..
Metastases	متاستاز	Latent space	فضای لیتنس
False positive	مثبت کاذب	Activation	فعالسازی
Total	مجموع	Uterine fibroid	فیبرویید رحمی
Local	محلى		
Environment	محیط		
Imaging modality	مدالیته تصویربرداری		

ق

Death	مرگ	Segmentation	قطعه‌بندی
Loci	مکان هندسی		
Infinite sites	مکان‌های بینهایت		
False negative	منفی کاذب		
Antiparallel	موازی		
Polyak averaging	میانگین پلیاک		

ک

Local receptive field	ناحیه ادراک محلی	Channel	کanal
Heterogenetic	ناهمگن	Convolution	کانولوشن
Tumor heterogeneity	ناهمگنی تومور	Kernel	کرنل
Batch normalization	نرمال‌سازی دسته	Clonal	کلونی
Biomarker	نشانگر زیستی	Covariance	کواریانس

گ

Critic	نقاد	Stochastic gradient	گرادیان نزولی تصادفی
Feature map	نقشه ویژگی	descent	descent
Mapping	نگاشت	Glioblastomas	گلیوبالستوم
		Guanine	گوانین

نورون Neuron
 نوکلئوتید Nucleotid

و

وزن شبکه Network weight

ه

هایپربولیک Hyperbolic tangent
 هتروزیگوت Heterozygous
 هرس و اتصال دوباره Prune and reattach
 همترازی Alignment
 هوش مصنوعی Artificial Intelligence (AI)

ی

یادگیری با ناظر Supervised learning
 یادگیری تقویتی Reinforcement learning
 یادگیری تقویتی عمیق Deep Q-learning
 یادگیری عمیق Deep learning
 یادگیری ماشین Machine learning
 یکنواخت Uniform

L

Leave one out cross validation .. LOOCV

واژه‌نامه انگلیسی به فارسی

Binary	دودویی‌ها	A
Binary cross-entropy	آنتروپی مقاطع دودویی	دقت
Biomarker	نشانگر زیستی	فعال‌سازی
Breast cancer	سرطان سینه	تابع فعالیت
Bulk sequencing	توالی‌یابی انبوه	عملگر
C		عملگر-نقد
Cancer	سرطان	آدنین
Carcinoma In Situ	سرطان در محل	عامل
Channel	کanal	هم‌ترازی
Classification	طبقه‌بندی	رانش آلل
Clonal	کلونی	رانش آلکلی
Colorectal carcinoma	روده بزرگ	دودمان
Computer Vision	بینایی کامپیوتر	رگ‌زایی
Computer-aided	تشخیص به کمک کامپیوتر	موازی
	diagnosis	هوش مصنوعی (AI)
Concatenation	الحاق	اسکی
conflict	ابهام	لایه توجه
Consensus	اجماعی	
Consistency	پایداری	B
Convolution	کانولوشن	Back-propagate
Convolutional neural	شبکه عصبی کانولوشنی	Back-propagation
	network	Batch normalization
Copy number alteration	تغییرات شماره کپی	Bayesian
Copy number profile	بروفایل، شماره کیوی	Bias
		Bidirectional

F	Copy number variation (CNV)	حذف و تغییر تعداد کپی
False negative	منفی کاذب	
False positive	مثبت کاذب	
Feature map	نقشه ویژگی	
Feature vector	بردار ویژگی	
Feedback	بازخورد	
Float number	عدد شناور	
Fully-connected feed forward neural network	شبکه عصبی کاملاً متصل پیش خور	
G		D
Gate	دروازه	Data driven
Gene	ژن	مرگ
Germline genome	ژنوم جوانه‌زنی	یادگیری عمیق
Glioblastomas	گلیوبالستوم	یادگیری تقویتی عمیق
Gold standard	استاندارد مرجع	حذف
Guanine	گوانین	Delineate
H		Detection
Heterogenetic	ناهمگن	Differentiation
Heterozygous	هتروزیگوت	تمایز
Hierarchical clustering	دسته‌بندی سلسله مراتبی	بعد
Hyperbolic tangent	هاپربولیک	Dimension
I		Distinguish
Imaging modality	مدالیته تصویربرداری	DNA
Indel	ایندل	Dollo
Infiltrating immune cell	سلول ایمنی نفوذی	جهش راننده
Infinite sites	مکان‌های بینهایت	حذف تصادفی
E		
Imaging modality	مدالیته تصویربرداری	رمزگذار
Indel	ایندل	Encoder
Infiltrating immune cell	سلول ایمنی نفوذی	محیط
Infinite sites	مکان‌های بینهایت	دوره

Markov Chain	زنگیره مارکوف مونت کارلو	Insertion	درج
Monte Carlo (MCMC)		Intensity	شدت
Markov decision process	فرآیند تصمیم مارکوف	Internal covariate shift	تغییر همبستگی داخلی .
Maximum-likelihood	بیشینه درست‌نمایی	Iteration	تکرار
Melanocytic nevi	خال ملانوسیتیک		
Metastases	متاستاز		
Missing data	اطلاعات از دست رفته	K	
Multi-state	چند حالته		
		K-Centroids	خوشبندی k هسته‌ای
		Kernel	کرnel
N			
Network weight	وزن شبکه	L	
Neuron	نورون		
Next generation sequencing	توالی یابی نسل بعدی	Latent space	فضای لیتنت
Nucleotid	نوکلئوتید	Layer	لایه
		Leave one out cross validation	LOOCV
Oncogene	انکوژن	Likelihood	درست‌نمایی
Optimization	بهینه‌سازی	Lineage	تبار
Over-fitting	بیش‌پردازش	Local	محلی
Overlapping read	خوانش همپوشانی	Local maxima	بیشینه‌های محلی
		Local receptive field	ناحیه ادراک محلی
		Loci	مکان هندسی
		Long Short Term Memory (LSTM)	حافظه‌ی کوتاه‌مدت بلند
		Loss	خطا
P			با در نظر گرفتن حذف خطا
Passenger mutation	جهش مسافر		
Pathology	آسیب‌شناسی	M	
Perfect phylogenetic matrix	ماتریس فیلوجنی کامل	Machine learning	یادگیری ماشین
Phylogeny tree	درخت فیلوجنی	Malignant tumor	تومور بدخیم
Pixel	پیکسل	Mammogram	ماموگرام
Point mutation	جهش نقطه‌ای	Mapping	نگاشت

Single nucleotide variant	دگرگونی تک‌هسته‌ای (SNV)	Polyak averaging چندریختی
Single nucleotide	حذف و تغییر تک‌نوکلئوتیدها . variants (SNV)	Potentially malignant tumor
Single Somatic Mutation	جهش ساده بدنی . . .	Proliferative
Single variant	تغییر ساختاری somatic	Prune and reattach
Somatic single	تغییرات بدنی تک نوکلئوتیدی . . . nucleotide variation	تکثیر
Spontaneous	پیشرونده	هرس و اتصال دوباره
Standard deviation	انحراف استاندارد	Radiologist
State	حالت	Random binary genealogical tree
Stochastic gradient	گرادیان نزولی تصادفی descent	خوانش
Stride	اندازه گام	تعداد خوانش‌ها
Subtrees	زیردرخت‌ها	پوشش خوانش
Supervised learning	یادگیری با ناظر	شناسایی
Surrounding stroma	استرومای اطراف	تابع واحد اصلاح شده خطی (ReLU)
		شبکه عصبی بازگشتی Network
T		Regression
Temporal Difference	تفاضل زمانی	رگرسیون
Thrombocythemia	سرطان خون	رگولاریزیشن
Thymine	تیمین	یادگیری تقویتی
Total	مجموع	تکثیر
Transcriptome	ترنسکریپتوم	برگشت
Tumor	تومور	
Tumor Evolution	تمامی تومور	S
Tumor heterogeneity	ناهمگنی تومور	قطعه‌بندی
Uniform	یکنواخت	Sigmoid
		Single cell sequencing
		Single nucleotide mutation

بدون ناظر Unsupervised
فیرویید رحمی Uterine fibroid

V

تنوع Variant
فراوانی تغییرات آلل .. Variant allele frequency

X

اشعه ایکس X-ray

Z

لایه‌گذاری صفر Zero padding

Abstract

Single-cell sequencing data contains critical information for cancer treatment and prevention. These informative data can be used to reconstruct the evolutionary history of tumors progress. In recent years, Several methods developed in the literature to model the phylogenetic tree inference for effective cancer treatment. The golden methods for phylogenetic tree modeling often consider the distance and adjacency metrics to build the inference tree in an iterative manner. However, these methods usually fail to model the complex structure hidden inside the phylogenetic structure and often suffer from exhaustive search. To tackle the problem of time complexity, an optimization method needs to be defined to reduce the search space. To this end, recent approaches model the posterior distribution of the generated tree using the mutation matrix alongside copy number information. Although these methods can gradually converge to the optimal solution, a recent study suggests that the infinite site assumption does not hold in a real-world scenario. More precisely, in a recent survey, the copy number is associated with the evolution of tumor cells, leading to novel hypotheses that contradict the infinite site assumption for phylogenetic tree construction. Thus, copy number variation data and single nucleotide variants can provide a more robust hypothesis for accurately reconstructing phylogenetic trees. In this paper, we model the phylogenetic tree reconstruction using both copay number and nucleotide variants. In our pipeline, we use the copy number abbreviation at each stage of the tree reconstruction to model the loss function. We define our loss function based on the genes conflict matrix and iteratively build the tree to minimize the loss function. We further model the problem using the deep reinforcement model to prune the search space and optimize the search direction. Our utilized network uses the twin delayed structure to estimate the optimal branching and produce the conflictless phylogenetic tree. It is also worth mentioning that our method does not rely on any assumption and solves the problem in general. Finally, we evaluate the proposed method with the well-known decision-based approach to highlight its effectiveness. Our experimental results demonstrate that the proposed method outperforms the baseline method in convergence speed and accuracy.

Keywords Phylogenetic Tree, Single-Cell Sequencing, Single-Nucleotide Variant, Copy Number Variation, Reinforcement Learning, Deep Learning



University of Tehran
Faculty of New Sciences and Technologies
Network Group

Reconstruction of Tumor Phylogenetic Tree based on SNV and CNV

A Thesis submitted to the Graduate Studies Office
In partial fulfillment of the requirements for
The degree of Master of Science
in Information Technology - Networked System Engineering

By:
Afshin Bozorgpour

Supervisors:
Dr. Saman Haratizadeh and Dr. Abolfazl Motahari

Aug 2021