وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه
گاوازنگ - زنجان

**دانشکده علوم رایانه و فناوری اطلاعات**

**مهندسی کامپیوتر - هوش مصنوعی**

# کشف ماژول‌ها در شبکه‌های پروتئین – پروتئین با رویکردهای شبکه‌های عصبی گرافی

**پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد**

سمانه طجرلو

استاد راهنما: **زهرا نریمانی**

۷ بهمن ۱۴۰۴


بسم الله الرحمن الرحیم

تقدیم به آنهایی که می خواهند بیشتر بدانند.

# تشکر و قدردانی

در اینجا از همه دوستانم که در این سال ها به من کمک کرده اند تشکر می کنم.

# چکیده

بیوانفورماتیک یک حوزه میان‌رشته‌ای است که با استفاده از علوم زیست‌شناسی، کامپیوتر، ریاضیات و آمار به ذخیره‌سازی و تحلیل داده‌های زیستی می‌پردازد. با پایان‌یافتن پروژه توالی‌یابی ژنوم انسان و ورود به دوره‌ی پساژنی، تحقیقات پروتئومیک به یکی از مهم‌ترین حوزه‌های علوم زیستی تبدیل شده است. پروتئومیک به مطالعه ویژگی‌های پروتئین‌ها برای توصیف ساختار، عملکرد و کنترل سیستم‌های زیستی می‌پردازد. پروتئین‌ها اغلب به تنهایی عمل نمی‌کنند، بلکه با هم تعامل دارند و برای انجام وظایف زیستی، به مولکول‌های بزرگ‌تری تبدیل می‌شوند. تعاملات بین پروتئین‌ها را به کمک ساختار شبکه‌ای به نام شبکه تعامل پروتئین_پروتئین نمایش می‌دهند. یک ترکیب پروتئینی در شبکه‌های PPI یک ساختار مولکولی است که هم از نظر ویژگی و هم از نظر ساختاری از پروتئین‌های سازگار با هم تشکیل شده است. با تحلیل شبکه‌های PPI می‌توانیم این مجموعه از پروتئین‌ها را شناسایی کنیم. یکی از مسائل مهم در بیوانفورماتیک کشف ماژول‌های پروتئین در شبکه‌های تعامل پروتئین_پروتئین است. کشف این ماژول‌ها معادل مسئله‌ی کشف انجمن در گراف است. در بسیاری از کاربردهای بیوانفورماتیکی کشف ماژول‌های پروتئینی با استفاده از الگوریتم‌های کشف انجمن در گراف انجام می‌شود. در این پژوهش ما قصد داریم روشی ویژه برای کشف انجمن در شبکه‌های تعامل پروتئینی طراحی کنیم که علاوه بر در نظر گرفتن ساختار گرافی برای شناسایی ماژول‌ها به ویژگی‌های زیستی پروتئین‌ها نیز توجه دارد. برای مثال، استفاده از اطلاعات زیستی پروتئین‌ها که در پایگاه‌های داده‌ای مانند GO و KEGG ذخیره شده‌اند، همراه با داده‌های بیان ژنی و ترکیب این اطلاعات با شبکه PPI می‌تواند به شناسایی دقیق‌تر و کارآمدتر ماژول‌های پروتئینی کمک کند. از این روی، در این پژوهش ما قصد معرفی یک الگوریتم خوشه‌بندی برای شبکه‌های PPI بر پایه شبکه‌های عصبی گرافی و با در نظر گرفتن ویژگی‌های گره‌ها داریم.

**واژه‌های کلیدی:** *شبکه‌های عصبی گرافی، تعامل پروتئین- پروتئین، شناسایی ماژول‌های عملکردی، خوشه‌بندی گراف‌های دارای ویژگی*

# فهرست مطالب

# پیش‌گفتار

در پژوهش حاضر اقدام به معرفی یک روش به منظور شناسایی مجموعه‌های عملکردی در شبکه‌های تعامل پروتئین_پروتئین به کمک شبکه‌های عصبی گرافی کرده‌ایم. در طول این پژوهش مطالعه و فهم مفاهیم زیستی یکی از چالش‌های اصلی این تحقیق بوده است. همچنین توسعه یک روش جدید برپایه شبکه‌های عصبی گرافی نیازمند فهم عمیق از نحوه عملکرد این شبکه‌ها است. مدل پیشنهادی عملکرد بهتری نسبت به روش‌های موجود نشان داده و امکان پژوهش و بررسی این روش بر روی سایر مجموعه داده‌ها (به جز شبکه‌های پروتئین_پروتئین) می‌تواند مورد مطالعه قرار بگیرد.

# فصل ۱

# معرفی پژوهش

## ۱.۱ مقدمه

پروتئین‌ها مولکول‌های بزرگ و پیچیده‌ای هستند که وظایف زیستی حیاتی‌ای مانند نقش ساختاری و حمایتی از سلول‌ها، عملکرد پادتنی، نقش‌های پیام رسانی و یا نقش آنزیمی را عهده دار هستند. بسیاری از فرآیندهای زیستی به وسیله مجموعه‌ای از پروتئین‌ها انجام می‌گیرد که ماژول‌های عملکردی نامیده می‌شوند. شناخت هر چه بهتر این مجموعه‌های پروتئینی به درک بهتر ما از فرآیندهای زیستی و همچین درک نقش پروتئین‌های کمتر شناخته شده کمک شایانی می‌کند. تشخیص این ماژول‌ها به کمک روش‌های آزمایشگاهی سخت و هزینه‌بر است از این روی تلاش‌های بسیاری (مقاله سایت بزنیم) در جهت ارائه روش‌های محاسباتی کارا به منظور شناسایی این مجموعه‌های پروتئینی انجام شده است. در ادامه این بخش به بیان بهتر مسئله پیش‌رو و همچنین مفاهیم بنیادی مورد نیاز می‌پردازیم.

زیست‌انفورماتیک سعی بر پاسخ به مسائل و پرسش‌های زیست شناسی به کمک ابزارهای محاسباتی و مدل‌سازی‌های آماری دارد. یافتن پاسخ مناسب برای هر یک از این مسائل می‌تواند تأثیر به سزایی در

فهم بیشتر ما از عملکردهای زیستی داشته باشد. در این پژوهش، ما بر روی پروتئین‌ها تمرکز کرده‌ایم و هدف شناسایی مجموعه‌های پروتئینی، به کمک شبکه برهم‌کنش پروتئین_پروتئین می‌باشد.

## ۲.۱ بیان مسئله

با پایان یافتن پروژه توالی‌یابی ژنوم انسان و ورود به دوره‌ی پساژنی[۱]، پژوهش‌های پروتئومیک[۲] به یکی از مهم‌ترین و فعال‌ترین حوزه‌های علوم زیستی تبدیل شده‌اند. پروتئومیک به مطالعه جامع ویژگی‌های پروتئین‌ها با هدف توصیف ساختار، عملکرد و سازوکارهای کنترلی سیستم‌های زیستی می‌پردازد. پروتئین‌ها عموماً به صورت منفرد عمل نمی‌کنند، بلکه از طریق تعامل با یکدیگر مجموعه‌هایی را تشکیل می‌دهند که انجام بسیاری از وظایف حیاتی سلولی را امکان‌پذیر می‌سازند. تعاملات پروتئین_پروتئین[۳] نقشی اساسی در فرآیندهایی نظیر تکثیر ماده ژنتیکی[۴]، کنترل بیان ژن[۵]، انتقال سیگنال‌های سلولی[۶] و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی[۷] ایفا می‌کنند. از این‌رو، تحلیل شبکه‌های PPI برای درک عمیق‌تر سازماندهی و عملکرد سلولی امری ضروری محسوب می‌شود [۱].

زیست‌انفورماتیک[۸] به عنوان یک حوزه میان‌رشته‌ای، با تلفیق دانش زیست‌شناسی، علوم کامپیوتر، ریاضیات و آمار، به ذخیره‌سازی، مدیریت و تحلیل داده‌های زیستی می‌پردازد. این علم با بهره‌گیری از ابزارها و فناوری‌های محاسباتی، داده‌های مرتبط با توالی‌های دی‌اِن‌اِی[۹]، آر‌اِن‌اِی[۱۰] و پروتئین‌ها را پردازش و تفسیر می‌کند و با توجه به حجم عظیم داده‌ها و اهمیت استخراج دانش کاربردی از آن‌ها،

[1] Postgenomic era
[2] Proteomics
[3] Protein–protein interactions (PPI)
[4] Gene substance copy
[5] Gene expression control
[6] Cellular signal transduction
[7] Cell apoptosis
[8] Bioinformatic
[9] DNA
[10] RNA

جایگاهی کلیدی در پژوهش‌های نوین زیستی یافته است [۲].

مطالعات زیستی نشان می‌دهد که یک مجموعه پروتئینی[1] در شبکه‌های PPI به صورت یک ساختار مولکولی منسجم تعریف می‌شود که از پروتئین‌هایی با سازگاری عملکردی و ساختاری تشکیل شده است [۱]. به بیان دیگر، پروتئین‌هایی که در شبکه PPI با یکدیگر تعامل دارند، غالباً از منظر کارکردهای زیستی نیز شباهت‌های معناداری از خود نشان می‌دهند. بر این اساس، زیرشبکه‌های به‌هم‌پیوسته و با تراکم بالای پروتئین‌ها می‌توانند به عنوان ماژول‌های عملکردی[2] یا مجموعه‌های پروتئینی در نظر گرفته شوند که در انجام فرآیندهای زیستی خاص نقش دارند [۳]. شناسایی این ساختارها علاوه بر امکان بررسی تعامل میان مجموعه‌های پروتئینی مختلف، می‌تواند به کشف مجموعه‌های پروتئینی ناشناخته نیز منجر شود [۱].

یکی از رویکردهای کارآمد برای مطالعه شبکه‌های PPI، مدل‌سازی و تحلیل آن‌ها از منظر نظریه گراف و شبکه‌های پیچیده است. با اتخاذ این دیدگاه و با توجه به مقیاس بزرگ داده‌های زیستی، یکی از چالش‌های اساسی در دوره پساژنی، طراحی الگوریتم‌های بهینه و مقیاس‌پذیر به منظور شناسایی مؤثر ماژول‌های عملکردی و مجموعه‌های پروتئینی زیستی است [۴]. از آن‌جایی که پروتئین‌های یک مجموعه پروتئینی در شبکه PPI دارای تعاملات متراکم و فراوانی با یکدیگر هستند، این نواحی متراکم در شبکه را می‌توان به عنوان مجموعه‌های پروتئینی احتمالی در نظر گرفت. در نتیجه، مسئله شناسایی مجموعه‌های پروتئینی شباهت زیادی به مسئله خوشه‌بندی در شبکه‌های پیچیده دارد [۵] و می‌توان آن را به صورت یک مسئله خوشه‌بندی گرافی مدل‌سازی کرد.

بخش عمده‌ای از پژوهش‌های پیشین در این حوزه صرفاً بر پایه اطلاعات ساختاری شبکه‌های PPI ارائه شده‌اند [۶]، [۷]، در حالی که امروزه داده‌های غنی و متنوعی برای توصیف ویژگی‌های پروتئین‌ها در دسترس است. به عنوان نمونه، پایگاه داده هستی شناسی ژن[3] اطلاعات جامعی درباره ژن‌ها و پروتئین‌ها

[1] Protein complex
[2] Functional module
[3] Gene Ontology

از منظر فرآیندهای زیستی، عملکردهای مولکولی و مؤلفه‌های سلولی فراهم می‌کند و به طور گسترده مورد استفاده پژوهشگران قرار گرفته است [۸]. افزون بر این، از آن‌جایی که پروتئین‌ها محصولات بیان ژن هستند، برخی مطالعات از داده‌های بیان ژنی مرتبط با هر پروتئین نیز به منظور توصیف دقیق‌تر آن‌ها در شبکه‌های PPI بهره برده‌اند [۹]. ترکیب این اطلاعات تکمیلی با ساختار شبکه PPI می‌تواند به شناسایی دقیق‌تر و مؤثرتر مجموعه‌های پروتئینی منجر شود.

برای بهره‌برداری مناسب از این اطلاعات، نیاز به الگوریتم‌های خوشه‌بندی گرافی وجود دارد که بتوانند به صورت هم‌زمان ساختار شبکه و ویژگی‌های گره‌ها را در فرآیند خوشه‌بندی در نظر بگیرند. به این دسته از روش‌ها، خوشه‌بندی گراف‌های دارای ویژگی[1] گفته می‌شود [۱۰]. از سوی دیگر، با توجه به این‌که یک پروتئین می‌تواند در چندین فرآیند زیستی مختلف مشارکت داشته باشد، بسیاری از مجموعه‌های پروتئینی دارای هم‌پوشانی هستند؛ بنابراین الگوریتم مورد نظر باید قادر به شناسایی مجموعه‌های پروتئینی هم‌پوشان نیز باشد.

اگرچه بسیاری از پژوهش‌های پیشین تنها با تکیه بر ساختار شبکه‌های PPI و بدون در نظر گرفتن ویژگی‌های شناخته‌شده پروتئین‌ها، الگوریتم‌های کلاسیکی را برای شناسایی ماژول‌های عملکردی ارائه کرده‌اند، اما با پیشرفت‌های اخیر در حوزه هوش مصنوعی و الگوریتم‌های یادگیری ماشین، به‌ویژه یادگیری عمیق، ضرورت بررسی توانمندی شبکه‌های عصبی، به‌خصوص شبکه‌های عصبی گرافی، در این زمینه بیش از پیش احساس می‌شود. هرچند در برخی مطالعات، ترکیبی از روش‌های کلاسیک و شبکه‌های عصبی مورد استفاده قرار گرفته است، اما تاکنون یک رویکرد کاملاً مبتنی بر یادگیری عمیق و به صورت یکپارچه[2] به طور جدی مورد توجه قرار نگرفته است.

در مجموع، هدف این پژوهش ارائه یک الگوریتم گراف‌محور برای کشف مجموعه‌های پروتئینی و ماژول‌های عملکردی هم‌پوشان در شبکه‌های PPI، با بهره‌گیری هم‌زمان از ساختار شبکه و داده‌های

[1] Attributed graph clustering

[2] End-to-end

تکمیلی استخراج‌شده از پایگاه‌های داده زیستی، در قالب چارچوب خوشه‌بندی گراف‌های دارای گره‌های ویژگی‌دار است. در ادامه، اهمیت موضوع، پرسش‌های اصلی پژوهش و روش پیشنهادی به صورت خلاصه مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

## ۳.۱ اهمیت و ضرورت انجام پژوهش

در حال حاضر زیست شناسان توجه خود را از مطالعه ساختار و عملکرد انفرادی پروتئین‌ها به سمت مطالعه ساختاری و عملکردی مجموعه‌های پروتئینی تغییر داده‌اند و مولکول‌های پروتئین‌ها را درون یک شبکه زیستی کلی بررسی می‌کنند [۱۱]. دلیل این موضوع این است که بررسی یک پروتئین باید در ارتباط با سایر پروتئین‌ها و مجموعه‌های پروتئینی که به آن‌ها تعلق دارد، انجام شود. از سوی دیگر، جهش‌های موجود در دی‌اِن‌اِی می‌توانند نحوه برهم‌کنش پروتئین‌ها را در یک مجموعه پروتئینی تغییر دهند و به این ترتیب باعث تغییر در عملکرد و رفتار آن مجموعه شوند. این تغییرات نقش مهمی در بررسی فرآیند توسعه داروها و همچنین شناخت علل بروز بیماری‌ها دارند [۱۲،۱۳]. به عنوان مثال پژوهش‌های [۱۱،۱۴]، نشان داده‌اند که برخی از بیماری‌های ژنتیکی به وسیله پروتئین‌های با برهم‌کنش‌های عملکردی مشابه به وجود می‌آیند. همچنین مجموعه‌های پروتئینی به واسطه ارتباط‌شان با مسیرهای زیستی[1]، برای فهم بهتر نحوه توزیع، جذب، متابولیسم و دفع دارو ضروری هستند. از این روی شناسایی مجموعه‌های پروتئینی برای کشف و توسعه داروها اهمیت زیادی دارند. با وجود اهمیت کشف مجموعه‌های پروتئینی، چالش اصلی زمان‌بر و هزینه‌بر بودن فرآیند کشف آن‌ها در آزمایشگاه است که سبب توجه بیشتر محققان به روش‌های محاسباتی جهت کشف ماژول‌های عملکردی شده است [۱۵].

[1] Pathway

## ۴.۱ پرسش‌های پژوهش

بعد از تکمیل قسمت روش

## ۵.۱ روش پژوهش

بعدا تکمیل شود

## ۶.۱ جمع‌بندی

در این فصل به تعریف مسئله پژوهش و اهمیت آن پرداختیم. همچنین به صورت کلی روش پیشنهادی و سوالات پیش‌روی پژوهش را مورد بررسی قرار دادیم.

در ادامه، در فصل دوم به مبانی پایه مورد نیاز جهت فهم بهتر پژوهش اشاره خواهد شد. فصل سوم به معرفی پژوهش‌های پیشین که در زمینه شناسایی ماژول‌های عملکردی و مجموعه پروتئینی برپایه روش‌های محاسباتی هستند اختصاص دارد. فصل چهارم مربوط به روش شناسی و پژوهش است که در ابتدا داده‌های استفاده شده در این پژوهش سپس روش پیشنهادی خود را مطرح می‌کنیم. در فصل پنجم، به بررسی پیاده‌سازی روش پیشنهادی و نتایج حاصل بر اساس معیارهای ارزیابی می‌پردازیم. همچنین عملکرد روش پیشنهادی را با دیگر روش‌های پیشین مقایسه کرده و برتری روش خود را شرح می‌دهیم. در نهایت، در فصل آخر، پژوهش حاضر را جمع‌بندی می‌کنیم و ایده‌هایی را برای ادامه‌ی مسیر این پژوهش مطرح می‌کنیم.

# فصل ۲

# مفاهیم بنیادی

## ۱.۲ مقدمه

در این فصل، مفاهیم بنیادی و پیش‌نیازهایی که برای درک بهتر پژوهش حاضر ضروری هستند معرفی می‌شوند. از آنجا که این پایان‌نامه در تقاطع علوم زیستی و روش‌های محاسباتی قرار دارد، آشنایی با مفاهیم هر دو حوزه برای دنبال‌کردن مطالب فصل‌های بعدی اهمیت ویژه‌ای دارد. بر همین اساس، در بخش نخست این فصل، مفاهیم زیستی مرتبط با موضوع پژوهش مورد بررسی قرار می‌گیرند. سپس در بخش دوم، به معرفی مفاهیم محاسباتی مورد استفاده پرداخته می‌شود و تمرکز اصلی بر مباحث مرتبط با شبکه‌های عصبی گرافی و چارچوب‌های یادگیری مبتنی بر گراف خواهد بود. در نهایت، در بخش پایانی این فصل، معیارهای ارزیابی به‌کاررفته در این پژوهش برای سنجش کیفیت شناسایی ماژول‌های عملکردی معرفی شده و به‌طور خلاصه تشریح می‌شوند تا زمینه لازم برای تحلیل نتایج در فصل‌های بعدی فراهم شود.

## ۲.۲ مفاهیم زیستی

در این پژوهش، یک روش محاسباتی به‌منظور شناسایی مجموعه‌های پروتئینی ارائه می‌شود. در این راستا، با برخی مفاهیم زیستی مرتبط مواجه می‌شویم که در این بخش، توضیحات مختصر و روشنی از هر یک با هدف تسهیل درک موضوع پژوهش ارائه شده است.

### ۱.۲.۲ پروتئین

پروتئین‌ها از مهم‌ترین درشت مولکول‌های زیستی در سلول‌های زنده به‌شمار می‌آیند که از تکرار واحدهای اسید آمینه ساخته شده‌اند و نقش‌های حیاتی و متنوعی را در ساختار و عملکرد سلول ایفا می‌کنند. این مولکول‌ها به‌طور ویژه به‌عنوان کارگزاران مولکولی سلول شناخته می‌شوند، زیرا در فرآیندهایی مانند کاتالیز واکنش‌های شیمیایی (از طریق آنزیم‌ها)، انتقال مولکول‌ها، پیام‌رسانی درون‌سلولی، ایجاد حرکت و حفظ یکپارچگی ساختار سلولی نقش اساسی دارند. توالی اسیدهای آمینه هر پروتئین توسط ژن مربوطه تعیین شده و طی فرآیند ترجمه از روی آران‌ای (ریبونوکلئیک اسید)[1] پیام‌رسان سنتز می‌شود. پس از سنتز، پروتئین‌ها از طریق فرآیند تاخوردگی[2] به ساختارهای سه‌بعدی مشخصی دست می‌یابند که برای عملکرد زیستی آن‌ها ضروری است. ویژگی‌های عملکردی هر پروتئین به ترتیب خاص اسیدهای آمینه و برهم‌کنش‌های فضایی میان آن‌ها وابسته است. گستردگی و تنوع عملکردهای پروتئین‌ها به‌گونه‌ای است که تقریباً تمامی فرآیندهای زیستی سلول، به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم، تحت تأثیر یا کنترل آن‌ها قرار دارند [۱۶].

[1] mRNA: messenger ribonucleic acid

[2] Folding

### ۲.۲.۲ ماژول‌های عملکردی

فعالیت‌های زیستی در سلول و به‌طور کلی در بدن، معمولاً حاصل عملکرد یک پروتئین منفرد نیستند، بلکه نتیجه‌ی همکاری هماهنگ مجموعه‌ای از پروتئین‌ها می‌باشند که به‌صورت سازمان‌یافته با یکدیگر در ارتباط هستند. این پروتئین‌ها از طریق تعاملات مختلف، به‌ویژه تعاملات فیزیکی، در انجام یک یا چند وظیفه‌ی زیستی مشخص مشارکت می‌کنند [۱۵].

شکل ۱.۲: ساختار شماتیک یک گراف تعامل پروتئین_پروتئین، که نواحی رنگی ماژول‌های عملکردی را نشان می‌دهند.

به چنین مجموعه‌ای از پروتئین‌ها که به‌صورت هماهنگ برای انجام یک عملکرد زیستی مشترک عمل می‌کنند، مجموعه‌ی پروتئینی یا ماژول عملکردی[1] گفته می‌شود. هر ماژول عملکردی معمولاً بیانگر یک فرآیند زیستی، مسیر مولکولی یا سازوکار تنظیمی خاص در سلول است و اجزای آن، از نظر عملکردی به یکدیگر وابسته‌اند [۱۷].

تعامل فیزیکی میان پروتئین‌ها که تحت عنوان تعامل پروتئین_پروتئین شناخته می‌شود، نقش محوری

[1] Functional Module

در شکل‌گیری و پایداری این ماژول‌های عملکردی ایفا می‌کند. این تعاملات امکان انتقال سیگنال، تنظیم فعالیت‌های آنزیمی و هماهنگی زمانی و مکانی پروتئین‌ها را فراهم می‌سازند و از این رو، برای درک صحیح بسیاری از فعالیت‌های زیستی ضروری هستند [۱۸].

از جمله فرآیندهای زیستی مهمی که مبتنی بر ماژول‌های عملکردی هستند می‌توان به رونوشت دی‌اِن‌اِی، رونوشت آر‌اِن‌اِی پیام‌رسان و تنظیم چرخه‌ی سلولی اشاره کرد. در هر یک از این فرآیندها، گروه مشخصی از پروتئین‌ها به‌صورت شبکه‌ای از تعاملات عمل می‌کنند و اختلال در هر یک از اجزای این شبکه می‌تواند منجر به بروز نقص عملکردی در کل فرآیند شود.

در سال‌های اخیر، پیشرفت در شناسایی و تحلیل ماژول‌های عملکردی، به یکی از موضوعات مهم در زیست‌شناسی سامانه‌ای و زیست‌انفورماتیک تبدیل شده است. شناسایی دقیق این ماژول‌ها کاربردهای گسترده‌ای از جمله پیش‌بینی عملکرد پروتئین‌های ناشناخته [۱۹]، درک سازوکارهای مولکولی بیماری‌ها [۲۰] و کشف اهداف دارویی جدید [۲۱] دارد. از این رو، مطالعه و مدل‌سازی ماژول‌های عملکردی نقش کلیدی در توسعه روش‌های نوین تشخیصی و درمانی ایفا می‌کند.

### ۳.۲.۲ بیان ژن

بیان ژن[1] فرآیندی است که طی آن اطلاعات نهفته در توالی دی‌اِن‌اِی به محصولات عملکردی، عمدتاً آر‌اِن‌اِی و پروتئین، تبدیل می‌شود. این فرآیند شامل مراحل متعددی از جمله رونوشت دی‌اِن‌اِی به آر‌اِن‌اِی و در بسیاری از موارد ترجمه آر‌اِن‌اِی به پروتئین است و نقش اساسی در تعیین ساختار، عملکرد و رفتار سلول ایفا می‌کند. سطح بیان هر ژن نشان‌دهنده‌ی میزان فعالیت آن ژن در یک شرایط زیستی خاص بوده و به‌طور دقیق تحت تأثیر سازوکارهای تنظیمی مختلفی مانند عوامل رونویسی، تغییرات اپی‌ژنتیکی و سیگنال‌های درون‌سلولی و برون‌سلولی قرار دارد. تفاوت در الگوهای بیان ژن میان سلول‌ها، بافت‌ها یا شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک مختلف، عامل اصلی تنوع عملکردی سلول‌ها محسوب می‌شود. از

[1] Gene expression

این رو، تحلیل داده‌های بیان ژن ابزار مهمی برای درک فرآیندهای زیستی، شناسایی مسیرهای مولکولی مختل‌شده در بیماری‌ها و استخراج نشانگرهای زیستی به‌شمار می‌رود [۲۲].

### ۴.۲.۲ پایگاه داده هستی‌شناسی ژن

پایگاه داده هستی‌شناسی ژن یک بانک داده و سیستم طبقه‌بندی است که با هدف ایجاد یک زبان استاندارد برای توصیف ژن‌ها و محصولات ژنی (که پروتئین‌ها نیز جزو آنها هستند) ایجاد شده است. این پروژه اطلاعات ساختاریافته و قابل پرداش از فرآیندهای زیستی، عملکرد مولکولی و مؤلفه‌ی سلولی ژن‌ها فراهم می‌کند. داده‌های پروژه GO به صورت گسترده‌ای در تحقیقات مربوط به علوم زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرد و همینطور همواره اطلاعات آن از نظر کمیت و کیفیت درحال تغییر است [۲۳].

**Accession** GO:0016597
**Name** amino acid binding
**Ontology** molecular_function
**Synonyms** None
**Alternate IDs** None
**Definition** Interacting selectively and non-covalently with an amino acid, organic acids containing one or more amino substituents. *Source:* GOC:ai
**Comment** None
**History** See term history for GO:0016597 at QuickGO
**Subset** goslim_metagenomics
goslim_pir
**Related** Link to all **genes and gene products** annotated to amino acid binding.
Link to all direct and indirect **annotations** to amino acid binding.
Link to all direct and indirect **annotations download** (limited to first 10,000) for amino acid binding.

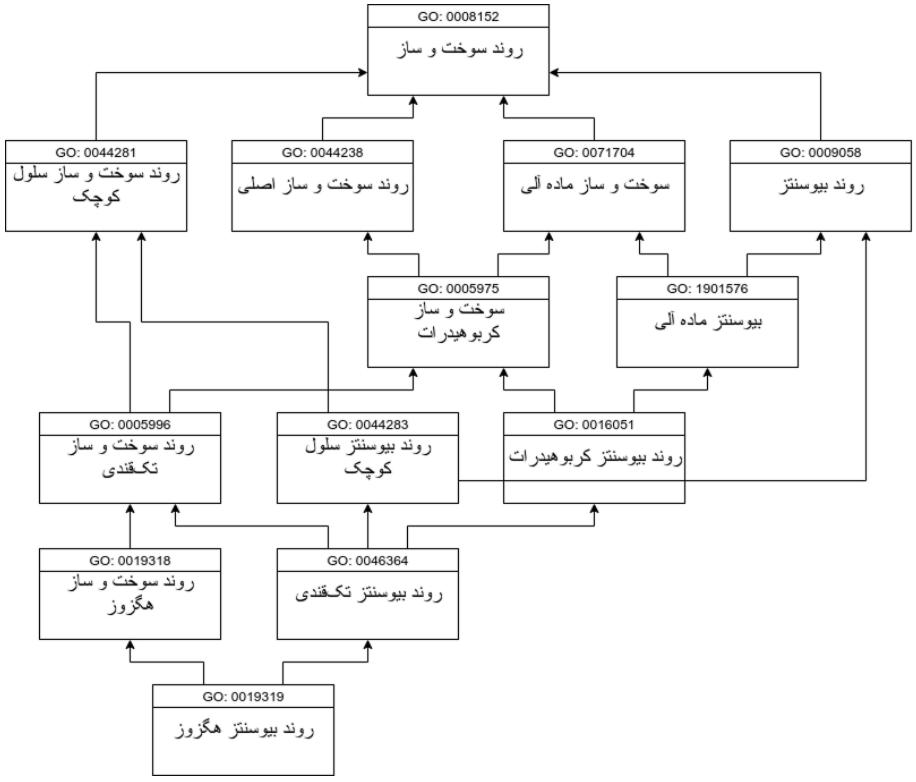
شکل ۲.۲: ویژگی‌های عبارت GO:0016597 [۲۴]

هر عبارت GO شامل موارد زیر می‌شود [۲۵]:

- یک نام که برای انسان قابل فهم باشد.
- یک شناساگر مختص آن عبارت که با پیشوند :GO آغاز می‌شود.
- یک تعریف مختصر از مفاهیمی که توسط این عبارت GO نمایش داده می‌شود.
- ارتباط آن با سایر عبارات GO ؛ که در گراف GO هر عبارت (به جز عبارات ریشه‌ای) فرزند

یک عبارت GO دیگر است.

اطلاعات موجود در بانک داده GO به صورت ساختمان داده گرافی ذخیره شده‌اند. هر عبارت داری یک یا چند فرزند است که در نتیجه ساختار گراف GO، یک گراف جهت‌دار بدون دور[1] است .




شکل ۳.۲: ساختار هستی‌شناسی ژن [۲۴]

گراف GO شامل چهار نوع یال `is_a`، `part_of`، `regulates` و `has_part` است که هر یک به‌ترتیب بیانگر رابطهٔ «نوعی از»، «جزئی از»، «نقش تنظیم‌کنندگی» و «دارا بودن جزء» میان مفاهیم مختلف در این هستی‌شناسی می‌باشند [۲۶]. این سیستم شامل سه زیرگراف جهت‌دار بدون دور اصلی است که هر یک از آنها جنبه خاصی از عملکرد زیستی را توصیف می‌کنند:

- **فرآیند زیستی**[2] : این بخش به فرآیندهای زیستی اشاره دارد که ژن و یا پروتئین خاصی در آن

[1] Directed acyclic graph

[2] Biological process

نقش دارد.

- **عملکرد مولکولی**[1] : این بخش عملکرد دقیق مولکولی ژن یا پروتئین را توصیف می‌کند.
- **مؤلفه‌ی سلولی**[2] : این بخش به مکانی که ژن یا پروتئین در آن قرار دارد اشاره می‌کند. از ویژگی‌های دیگر این بانک داده نمایش اطلاعات به صورت سازماندهی شده و سلسله مراتبی است که شامل شبکه‌های بدون دور می‌شود و ویژگی‌ها به این صورت مرتب شده‌اند [۸].

### ۵.۲.۲ شبکه‌های PPI و ویژگی‌های آنها

یک شبکه PPI معمولا به صورت یک گراف بدون جهت $G = (V, E)$ نشان داده می شود که $V$ و $E$ به ترتیب نمایانگر پروتئین ها و تعاملات بین آنها می باشند. وزن های روی یال ها را می توان برای توصیف ویژگی های شبکه PPI، مانند ویژگی‌های توپولوژیکی یا عملکردی استفاده کرد. شبکه های PPI سه ویژگی توپولوژیکی زیر را دارند:

- توزیع بدون مقیاس[3] : $P(k)$ مفهوم توزیع درجه یعنی احتمال اینکه یک گره در یک شبکه دقیقاً k پیوند داشته باشد را نشان می دهد. یک شبکه PPI دارای توزیع درجه توانی $P(k) \sim k^{-\lambda}$ می باشد [۲۷] . این ویژگی به این معنی است که پروتئین‌های تعامل‌دار در شبکه‌های PPI به طور یکنواخت توزیع نمی شوند، بیشتر پروتئین‌ها تنها در چند تعامل شرکت می‌کنند در حالی که مجموعه کوچکی از پروتئین‌ها در ده‌ها تعامل (تشکیل گره هاب[4]) شرکت می‌کنند.
- ویژگی جهان کوچک[5] : پروتئین‌های یک شبکه PPI دارای میانگین طول مسیر کم و ضرایب خوشه‌ای بالا هستند [۲۸] که سیگنال‌های هر گره در شبکه PPI را قادر می‌سازد تا از طریق چند

[1] Molecular function
[2] Cellular component
[3] Scale-free distribution
[4] Hub
[5] Small-world property

جهش به سرعت به هر گره دیگری برسند. در نتیجه شبکه‌های PPI هم زمان انتقال سیگنال و هم زمان پاسخ کوتاهی خواهند داشت.

- شبکه با ماژول‌های عملکردی[1] : شبکه PPI یک شبکه ماژولار و سلسله مراتبی می‌باشد. یک ماژول عملکردی در یک شبکه PPI یک مجموعه با بیشترین تعداد پروتئین که عملکرد یکسانی دارند، می‌باشد. بارزترین مشخصه ماژول عملکردی، ارتباط بین ساختار توپولوژیکی شبکه PPI و عملکرد پروتئین‌های آن است که مبنای بسیاری از روش‌های تشخیص ماژول عملکردی است [۲۹] [۳۰].

## ۳.۲ مفاهیم محاسباتی

در این بخش، مفاهیم محاسباتی مورد استفاده در این پایان‌نامه معرفی می‌شوند. از آن‌جا که روش پیشنهادی این پژوهش بر پایه تحلیل شبکه‌ها و یادگیری عمیق استوار است، آشنایی با مبانی نظری مرتبط با گراف‌ها، الگوریتم‌های یادگیری عمیق و شبکه‌های عصبی گرافی برای درک بهتر مراحل روش ارائه شده ضروری است. بدین منظور، در ادامه مروری اجمالی بر مفاهیم و تعاریف اصلی ارائه می‌شود تا چارچوب محاسباتی پژوهش به‌صورت منسجم و شفاف تبیین گردد.

### ۱.۳.۲ یادگیری ماشین

یادگیری ماشین[2] یکی از شاخه‌های هوش مصنوعی[3] است که به رایانه‌ها امکان می‌دهد بدون تعریف صریح قوانین، الگوها و روابط موجود در داده‌ها را شناسایی کرده و بر اساس آن‌ها به پیش‌بینی یا تصمیم‌گیری بپردازند. در این رویکرد، مدل‌ها با استفاده از داده‌های آموزشی، دانش لازم را استخراج

[1] Functional modular network
[2] Machine Learning
[3] Artificial Intelligence

کرده و قادر خواهند بود این دانش را به داده‌های جدید تعمیم دهند. امروزه یادگیری ماشین در بسیاری از حوزه‌های پژوهشی و صنعتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به‌طور کلی، روش‌های یادگیری ماشین به سه دسته‌ی اصلی یادگیری نظارت‌شده[1]، یادگیری بدون نظارت[2] و یادگیری تقویتی[3] تقسیم می‌شوند که هر یک متناسب با نوع داده‌ها و هدف مسئله به‌کار گرفته می‌شوند [۳۱، ۳۲].

### ۲.۳.۲ یادگیری عمیق

یادگیری عمیق را می‌توان یکی از زیرشاخه‌های یادگیری ماشین دانست که بر پایه‌ی مدل‌هایی با چندین لایه‌ی پردازشی بنا شده است. این مدل‌ها معمولاً از لایه‌های متصل به‌هم یا لایه‌های پیچیده‌تر تشکیل می‌شوند و به‌دلیل ساختار چندلایه‌ی خود، دارای تعداد پارامترهای قابل یادگیری بیشتری نسبت به الگوریتم‌های کلاسیک یادگیری ماشین هستند. همین ویژگی موجب می‌شود که یادگیری عمیق توانایی بالاتری در مدل‌سازی روابط پیچیده میان داده‌ها داشته باشد.

تفاوت اصلی یادگیری عمیق با روش‌های سنتی یادگیری ماشین در نحوه‌ی استخراج ویژگی‌ها است. در الگوریتم‌های کلاسیک، ویژگی‌ها معمولاً به‌صورت دستی و با دخالت متخصص تعیین می‌شوند، در حالی که روش‌های یادگیری عمیق قادرند با توجه به داده‌های موجود و ماهیت مسئله، ویژگی‌های مناسب را به‌صورت خودکار استخراج کنند. این قابلیت باعث شده است که یادگیری عمیق در مسائل پیچیده و داده‌محور عملکرد بهتری از خود نشان دهد [۳۳].

---

[1] Supervised Learning

[2] Unsupervised Learning

[3] Reinforcement Learning

### ۳.۳.۲ یادگیری نظارت شده

یادگیری نظارت‌شده یکی از رایج‌ترین انواع یادگیری ماشین است که در آن الگوریتم با استفاده از داده‌های ورودی به‌همراه برچسب[۱] متناظر با هر نمونه آموزش می‌بیند. هدف از این فرآیند، ساخت مدلی است که بتواند رابطه میان داده‌ها و برچسب‌ها را آموخته و برای داده‌های جدید و دیده نشده عملکرد مناسبی داشته باشد. در این نوع یادگیری، داده‌ها معمولاً به دو مجموعه‌ی آموزشی[۲] و آزمایشی[۳] تقسیم می‌شوند؛ بدین‌صورت که مدل با استفاده از داده‌های آموزشی ساخته شده و سپس با داده‌های آزمایشی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. به بیان ساده، وجود برچسب در کنار هر داده، ویژگی اصلی یادگیری نظارت‌شده محسوب می‌شود [۳۴].

### ۴.۳.۲ یادگیری بدون نظارت

یادگیری بدون نظارت نوعی از یادگیری ماشین است که در آن الگوریتم‌ها با داده‌های بدون برچسب سروکار دارند و هدف اصلی آن‌ها کشف الگوها و ساختارهای پنهان موجود در داده‌ها است. برخلاف یادگیری نظارت‌شده، در این روش اطلاعاتی از خروجی مطلوب در اختیار مدل قرار نمی‌گیرد و الگوریتم تلاش می‌کند بر اساس شباهت‌ها و ویژگی‌های ذاتی داده‌ها، آن‌ها را سازمان‌دهی کند. از شناخته‌شده‌ترین الگوریتم‌های یادگیری بدون نظارت می‌توان به روش‌های خوشه‌بندی اشاره کرد که با هدف قرار دادن داده‌های مشابه در خوشه‌های یکسان به‌کار می‌روند [۳۵].

### ۵.۳.۲ گراف

یک گراف از مجموعه‌ای غیر خالی از اشیا به نام رأس تشکیل شده، که آن را با $V$ نشان می‌دهیم، و مجموعه‌ای شامل یال‌ها، که رأس‌ها را به هم وصل می‌کنند و با $E$ نمایش می‌دهیم. یک چنین

[1] Label

[2] Train dataset

[3] Test dataset

گرافی را با $G = (V, E)$ نشان می‌دهیم. اگر یال $e$ دو رأس $v_1$ و $v_2$ را به هم وصل کند می‌نویسیم $e = \{v_1, v_2\}$ [۳۶]. تعریف ارائه شده، تعریف گراف ساده است. اما انواع مختلفی از گراف موجود می‌باشد که در ادامه به بررسی دو نوع از آن‌ها (گراف جهت‌دار و گراف وزن‌دار) می‌پردازیم:

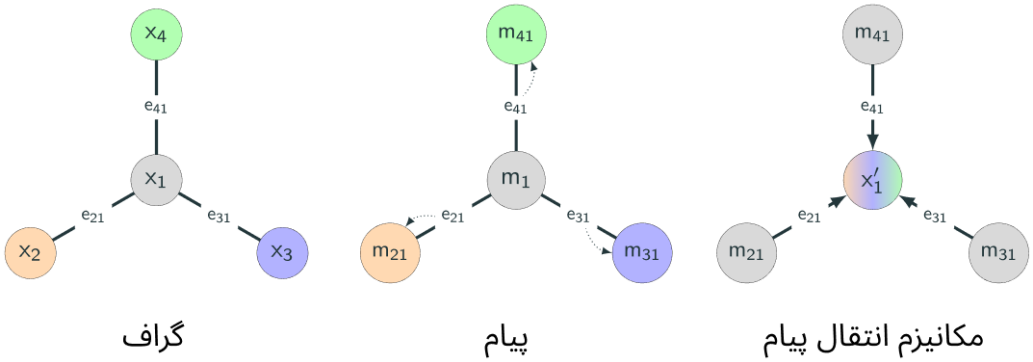
- **گراف جهت‌دار:** گراف $G(V, E)$ زمانی جهت‌دار است که مجموعه $E$، از جفت اعضایی همانند $(u, v);\ u, v \in V$ تشکیل شده باشد و ترتیب این دوتایی‌ها نشان‌دهنده جهت یال مربوطه باشد. به این صورت برای هر یال جهت نیز درنظر گرفته می‌شود که به گراف حاصل، گراف جهت‌دار می‌گوییم.
- **گراف وزن‌دار:** گراف $G(V, E, W)$ که $W \in R^{|E|}$ یک مقدار عددی به هر یک از یال‌ها اختصاص می‌دهد که میزان وزن آن یال است.

### ۶.۳.۲ شبکه‌های عصبی گرافی

شبکه‌های عصبی گرافی[1] اولین بار در سال ۲۰۰۵ پیشنهاد شدند [۳۷]. شبکه‌های عصبی گرافی، دسته‌ای از شبکه‌های عصبی هستند که برای مدیریت داده‌های سازمان‌دهی شده در ساختارهای گراف طراحی شده‌اند. شبکه‌های عصبی گرافی بر پایه سازوکار انتقال پیام[2] هستند.

در ابتدا یک گراف با ماتریس ویژگی گره‌ها $X \in R^{|V| \times d}$ به عنوان ورودی در نظر گرفته می‌شود که $|v|$ تعداد گره‌های گراف و $d$ بعد ویژگی‌های گراف می‌باشد. در شبکه‌های عصبی گرافی از این ویژگی‌ها در کنار ساختار گراف برای تولید تعبیه‌های هر گره استفاده می‌شود. در هر تکرار، هر گره اطلاعاتی را از گره‌های همسایگی خود جمع‌آوری می‌کند که این عمل را به صورت کلی جمع‌آوری[3] می‌نامند. در مرحله بعد شبکه باید اطلاعات جمع‌آوری شده را با اطلاعات موجود گره ادغام کند و تعبیه جدیدی

[1] Graph neural networks - GNNs
[2] Message passing
[3] Aggregate




شکل ۴.۲: شماتیک سازوکار انتقال پیام در شبکه‌های عصبی گرافی [۳۸]

از گره مورد نظر ارائه دهد. به صورت کلی این مرحله از انتقال پیام را نیز بروزرسانی[1] می‌نامند. به طورخلاصه در یکبار انتقال پیام مراحل زیر طی می‌شوند:

$$h_u^{(k+1)} = UPDATE^{(k)}(h_u^{(k)}, AGGREGATE(\{h_v^{(k)}, \forall_v \in N(u)\})) \qquad (۱.۲)$$

در فرمول ۱.۲ نمادهای AGGREGATE و UPDATE، دو تابع دلخواه مشتق‌پذیر (به عنوان مثال یک شبکه عصبی) هستند و $N(u)$ نشانگر مجموعه همسایگان گره $u$ است. همچنین $h_u^{(k)}$ نشان‌دهنده تعبیه گره $u$ در مرحله $k$ام است.

با افزایش این مراحل، تعبیه هر گره داده‌های بیشتری از گره‌های دورتر از خود در گراف خواهد داشت. پس از اولین تکرار ( $k = ۱$ )، هر تعبیه گره اطلاعات مربوز به همسایگی تک گامی خود را حفظ می‌کند، که ممکن است در گراف از طریق مسیری به طول ۱ قابل دسترسی باشد [۳۹]. بعد از دومین تکرار ( $k = ۲$ )، تعبیه هر گره شامل اطلاعاتی از همسایگی با دو گام است؛ به طور کلی، پس از $k$

[1] Update

مرحله، تعبیه هر گره می‌تواند شامل داده‌هایی از گره‌هایی با فاصله $k - hop$ از خود باشد. براساس سازوکار انتقال پیام در شبکه‌های عصبی گرافی، این شبکه‌ها در تولید تعبیه‌هایی که هم اطلاعات مربوط به ساختار گراف و هم ویژگی‌های گره‌ها را حفظ کنند بسیار موفق بوده‌اند. به همین دلیل در بسیاری از مسائل مورد استفاده قرار گرفته‌اند. بنابر توابع استفاده شده به عنوان تابع جمع آوری و بروزرسانی، شبکه‌های عصبی گرافی به انواع مختلفی همانند شبکه‌های عصبی گرافی پیچشی، شبکه‌های عصبی گرافی توجه محور و دیگر دسته‌ها تقسیم بندی می‌شوند [۴۰].

### ۷.۳.۲ شبکه‌های عصبی گرافی پیچشی

پژوهش کیف و ولینگ [۴۱] با هدف ارائه مدلی ساده، مقیاس‌پذیر و قابل‌اجرا برای یادگیری روی گراف‌های بزرگ، شبکه‌های عصبی گرافی پیچشی را معرفی کرد. روش‌های طیفی پیشین مبتنی بر تجزیه‌ی لاپلاسین گراف بوده و نیازمند محاسبه‌ی مقادیر ویژه و بردارهای ویژه بودند که این امر هزینه‌ی محاسباتی بالایی داشته و استفاده از آن‌ها را در گراف‌های بزرگ محدود می‌کرد. شبکه گرافی پیشنهاد شده از معادله ۲.۲ برای انتقال پیام استفاده می‌کند.

$$H^{(k+1)} = \sigma(\tilde{D}^{-\frac{1}{2}}\tilde{A}\tilde{D}^{-\frac{1}{2}}H^{k}W^{k}) \qquad (۲.۲)$$

در اینجا، $\tilde{A} = A + I_N$ ماتریس مجاورت گراف بدون‌جهت $G$ با در نظر گرفتن یال‌های خودی[1] است. $I_N$ ماتریس همانی بوده و $\tilde{D}_{ii} = \sum_j \tilde{A}_{ij}$ عناصر قطری ماتریس درجه متناظر را تشکیل می‌دهد. همچنین، $W^{(k)}$ یک ماتریس وزن قابل‌آموزش مخصوص لایه $k$ام است. تابع $\sigma(\cdot)$ نشان‌دهنده یک تابع فعال‌سازی است که برای مثال می‌تواند تابع ReLU به‌صورت $\mathrm{ReLU}(\cdot) = \max(0, \cdot)$ باشد. ماتریس $H^{(k)} \in \mathbb{R}^{N \times D}$ نمایش‌دهنده فعال‌سازی‌ها در لایه $k$ام بوده و $H^{(0)} = X$ به‌عنوان ورودی اولیه شبکه در نظر گرفته می‌شود. با توجه به تعریف ارائه شده در بخش شبکه‌های عصبی گرافی و سازوکار

[1] Self-connections

انتقال پیام، توابع AGGREGATE و UPDATE، به ترتیب از معادله‌های $S = \tilde{D}^{-\frac{1}{2}}\tilde{A}\tilde{D}^{-\frac{1}{2}}H^{(k)}$ و $\sigma(SW^{(k)})$ پیروی می‌کنند.

با وجود سادگی و کارایی بالا، شبکه‌های عصبی گرافی پیچشی دارای محدودیت‌هایی نیز هستند. از جمله این محدودیت‌ها می‌توان به پدیده‌ی هموارسازی بیش‌ازحد[1] در صورت افزایش تعداد لایه‌ها اشاره کرد که در آن بردار تعبیه گره‌ها به مرور شباهت زیادی به یکدیگر پیدا می‌کنند و توان تفکیک مدل کاهش می‌یابد. علاوه براین، در این شبکه‌ها، تمامی گره‌های همسایه به یک اندازه در تشکیل تعبیه جدید نقش دارند و این در حالی است که در بسیاری از گراف‌ها میزان اهمیت تمامی گره‌ها یکسان نیست. این محدودیت‌ها انگیزه‌ای برای توسعه‌ی مدل‌های پیشرفته‌تر شبکه‌های عصبی گرافی در پژوهش‌های بعدی بوده است.

### ۸.۳.۲ شبکه‌های عصبی گرافی توجه محور

ولیکویک و همکاران [۴۲]، با هدف رفع محدودیت‌های شبکه‌های عصبی گرافی پیچشی در تخصیص وزن یکسان به تمامی همسایه‌ها، مدل شبکه‌های عصبی گرافی با سازوکار توجه[2] را معرفی کردند. این مدل امکان یادگیری وزن‌های متفاوت برای هر یال همسایگی را فراهم می‌کند و بدین ترتیب اهمیت نسبی گره‌های همسایه در تشکیل بردار تعبیه هر گره به صورت داده‌محور تعیین می‌شود. این ویژگی باعث می‌شود GAT توانایی مدل‌سازی پیچیدگی‌های ساختاری گراف‌هایی با ارتباطات غیرهمگن را داشته باشد، در حالی که GCN تمامی همسایه‌ها را با وزن یکسان در نظر می‌گیرد.

در GAT، انتقال پیام با استفاده از سازوکار توجه خود_توجهی[3] در معادله ۳.۲ تعریف می‌شود.

[1] Over-smoothing

[2] Graph Attention Network — GAT

[3] Self-attention

$$h_i^{(k+1)} = \sigma\Big( \sum_{j \in \mathcal{N}(i)} \alpha_{ij} W h_j^{(k)} \Big) \tag{۳.۲}$$

که در آن، $h_i^{(k+1)}$ نمایش به‌روزشده گره $i$، $h_j^{(k)}$ ویژگی‌های گره همسایه $j$، $W$ ماتریس وزن قابل‌آموزش و $\sigma(\cdot)$ تابع فعال‌سازی است. ضریب توجه $\alpha_{ij}$ اهمیت گره $j$ را نسبت به گره $i$ مشخص می‌کند و با استفاده از یک شبکه کوچک خطی و تابع LeakyReLU مطابق معادله ۴.۲ محاسبه می‌شود.

$$\alpha_{ij} = \frac{\exp(\text{LeakyReLU}(a^T [W h_i^{(k)} | W h_j^{(k)}]))}{\sum_{n \in \mathcal{N}(i)} \exp(\text{LeakyReLU}(a^T [W h_i^{(k)} | W h_n^{(k)}]))} \tag{۴.۲}$$

که در آن $a$ بردار وزن قابل‌آموزش برای سازوکار توجه و $|$ عملگر ادغام ویژگی‌های گره‌ها است. به این ترتیب، تابع AGGREGATE در GAT به صورت جمع‌وزنی گره‌های همسایه با ضرایب توجه بوده و تابع UPDATE شامل اعمال ماتریس وزن و تابع فعال‌سازی روی مقدار جمع‌وزنی شده است.

یکی از نوآوری‌های مهم GAT استفاده از توجه چندسر[1] است. در این روش، $K$ سازوکار توجه مستقل بر روی همان لایه اعمال می‌شود و نتایج هر سر یا با هم ادغام می‌شوند (الحاق[2] یا میانگین‌گیری) تا نمایی غنی‌تر و پایدارتر از ویژگی‌های گره‌ها تولید شود که در معادله ۵.۲ نمایش داده شده است.

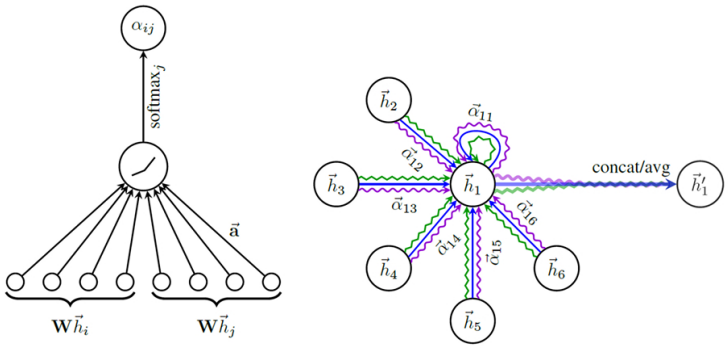
$$h_i^{(k+1)} = \Big\|_{m=1}^{M} \sigma\Big( \sum_{j \in \mathcal{N}(i)} \alpha_{ij}^{(m)} W^{(m)} h_j^{(k)} \Big) \tag{۵.۲}$$

استفاده از سازوکار توجه چند سر، علاوه بر افزایش ظرفیت مدل، باعث کاهش حساسیت شبکه به نویز

[1] Multi-head attention

[2] Concat

و نوسانات محلی گراف می‌شود و کمک می‌کند تا مدل بتواند اطلاعات مفیدی از همسایگان مختلف در سطوح گوناگون استخراج کند.




شکل ۵.۲: سازوکار توجه در شبکه‌های عصبی گرافی [۴۲]

با وجود مزایای قابل‌توجه، GAT نیز محدودیت‌هایی دارد. پیچیدگی محاسباتی آن نسبت به GCN بالاتر است، به ویژه در گراف‌های بزرگ با درجه بالا. همچنین، انتخاب تعداد سرهای توجه و تنظیمات مربوط به آنها می‌تواند تأثیر زیادی بر عملکرد شبکه داشته باشد و نیازمند تنظیمات دقیق است. با این حال، GAT به‌خوبی امکان مدل‌سازی اهمیت متفاوت همسایگان، کاهش اثرات هموارسازی بیش‌ازحد و استخراج ویژگی‌های غیرهمگن را فراهم می‌کند و به همین دلیل در بسیاری از مسائل یادگیری روی گراف، نتایج بهتری نسبت به GCN ارائه می‌دهد.

### ۹.۳.۲ شبکه‌های عصبی گرافی با انتقال دانش بین لایه‌ها

شبکه‌های عصبی گرافی با انتقال دانش بین لایه‌ها[1] برای نخستین بار در پژوهش ژو و همکاران [۴۳] معرفی شدند. این پژوهش به یکی از چالش‌های اساسی در شبکه‌های عصبی گرافی اشاره می‌کند که ناشی از استفاده از تعبیه‌های مبتنی بر فاصله‌های ثابت همسایگی برای تمام گره‌ها است. در چنین رویکردی، تمامی گره‌ها صرف‌نظر از موقعیت ساختاری خود در گراف، با تعداد یکسانی از لایه‌ها پردازش می‌شوند؛ در حالی که ساختار زیرگرافی گره‌ها می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی با یکدیگر متفاوت

[1] Jumping Knowledge Graph Neural Networks - JKNets

باشد. نویسندگان این پژوهش بر این باورند که به‌منظور استخراج تعبیه مناسب‌تر برای هر گره، لازم است مرتبه‌ی تعبیه آن متناسب با ویژگی‌های ساختاری همان گره انتخاب شود. به بیان دیگر، برخی گره‌ها برای دستیابی به تعبیه معنادار به اطلاعات محلی نیاز دارند، در حالی که برای برخی دیگر، بهره‌گیری از همسایگی‌های دورتر ضروری است.

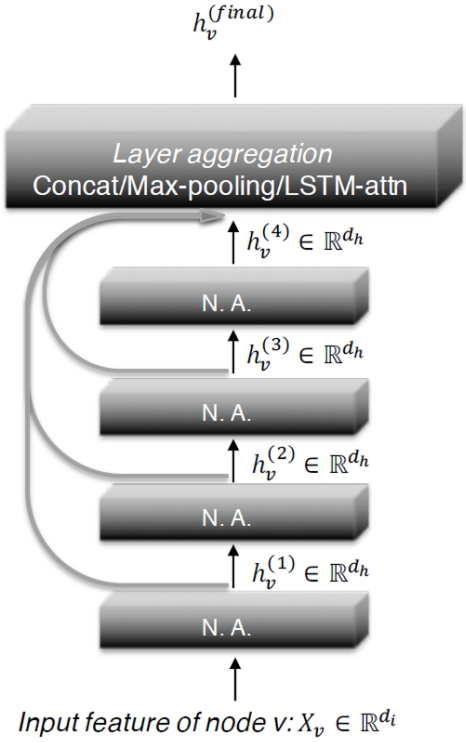
برای نمونه، در پژوهش کیف و همکاران [۴۱] که منجر به معرفی شبکه‌های عصبی گرافی پیچشی شد، نتایج تجربی نشان می‌دهد که استفاده از دو لایه بهترین عملکرد را به همراه دارد. این در حالی است که از منظر تئوری، افزایش تعداد لایه‌ها باید امکان تجمیع اطلاعات گسترده‌تر و یادگیری تعبیه‌های غنی‌تر را فراهم کند. این ناسازگاری بیانگر وجود محدودیت‌هایی در تعمیق شبکه‌های عصبی گرافی است. در حوزه‌ی بینایی ماشین، مشکل تعمیق شبکه‌ها با بهره‌گیری از سازوکار اتصال باقیمانده[1] تا حد زیادی برطرف شده است [۴۴]. با این حال، در شبکه‌های عصبی گرافی، حتی با وجود استفاده از اتصال‌های باقیمانده، مسئله‌ی هموار شدن بیش‌ازحد تعبیه گره‌ها و محدودیت شعاع همسایگی همچنان باقی می‌ماند. در همین راستا، ژو و همکاران با هدف رفع مشکل شعاع ثابت همسایگی و افزایش انعطاف‌پذیری در استخراج بردار تعبیه گره‌ها، سازوکار انتقال دانش بین لایه‌ها را پیشنهاد کردند. این سازوکار امکان ترکیب تطبیقی اطلاعات حاصل از لایه‌های مختلف شبکه را برای هر گره فراهم می‌کند و بدین ترتیب، هر گره می‌تواند از سطح مناسبی از اطلاعات محلی یا سراسری بهره‌مند شود.

سازوکار انتقال دانش بین لایه‌ها مستقل از نوع معماری بوده و قابلیت اعمال بر روی انواع شبکه‌های عصبی گرافی را دارد. با در نظر گرفتن تعبیه‌های استخراج‌شده از لایه‌های مختلف شبکه برای گره $v$ به‌صورت $h_v^{(1)}, h_v^{(2)}, \ldots, h_v^{(k)}$ ، این سازوکار اقدام به ترکیب این تعبیه‌ها با استفاده از روش‌های مختلفی نظیر بیشینه‌گیری[2]، الحاق[3]، یا به‌کارگیری شبکه‌های حافظه‌ی کوتاه‌مدت بلندمدت مبتنی بر

[1] Residual Connection

[2] Max Pooling

[3] Concatenation




شکل ۶.۲: شماتیک پرش دانش در شبکه‌های عصبی گرافی [۴۳]

سازوکار توجه[1] می‌کند. بدین ترتیب، بردار تعبیه نهایی هر گره به‌صورت تطبیقی و متناسب با ساختار آن در گراف شکل می‌گیرد.

### ۱۰.۳.۲ تعبیه گره‌ها به روش Node2Vec

روش Node2Vec یک الگوریتم مقیاس پذیر[2] نیمه نظارتی[3] برای یادگیری ویژگی‌ها از روی گراف است. این الگوریتم به طور مستقیم از الگوریتم یادگیری تعبیه کلمات Word2Vec [۴۵] که در زمینه پردازش زبان طبیعی[4] استفاده می‌شود، ایده گرفته است. در این روش هدف تابع بهینه‌سازی، بیشینه کردن احتمال مشاهده گره‌های همسایه یک گره به شرط مشاهده خود آن گره است. هدف نهایی

[1] LSTM-attention
[2] Scalable
[3] Semi-Supervised
[4] Natural Language Processing - NLP

این الگوریتم یادگیری یک بردار تعبیه $d$ بعدی برای هر گره است [۴۶]. این روش در ابتدا اقدام به جایگشت تصادفی بر روی گراف به کمک الگوریتم‌های نمونه برداری اول سطح[1] و اول عمق[2] می‌کند. انتخاب روش مناسب نمونه‌برداری از اهمیت بالایی برخوردار است. در نمونه‌برداری اول سطح، هدف اصلی استخراج تعبیه‌های مشابه برای گره‌هایی است که از قوانین ساختاری یکسانی پیروی می‌کنند؛ در حالی‌که نمونه‌برداری اول عمق بر ایجاد تعبیه‌های مشابه برای گره‌هایی تمرکز دارد که به‌صورت چگال به یکدیگر متصل هستند. در عمل، بهترین راهکار استفاده از یک روش ترکیبی است؛ به‌گونه‌ای که بخشی از توالی‌ها با استفاده از نمونه‌برداری اول عمق و بخش دیگری با استفاده از نمونه‌برداری اول سطح تولید شوند. سپس یک شبکه عصبی آموزش داده می‌شود تا با استفاده از مشاهده مسیرهای پیشین، گره بعدی را پیش‌بینی کند (مشابه فرآیند آموزش در روش Word2Vec). بدین منظور، تابع هزینه[3] مطابق با معادله ۶.۲ تعریف می‌شود.

$$\max_{f} \sum_{u \in V} \log Pr(N_S(u) \mid f(u)) \tag{۶.۲}$$

### ۱۱.۳.۲ خوشه‌بندی گراف با گره‌های ویژگی‌دار

با فرض گراف $G = (V, E, F)$ که در آن $V$ مجموعه گره ها، $E$ مجموعه یال ها است و $F$ ماتریس ویژگی های گره ها می باشد، یک خوشه بندی از گراف $G$ را می توان با $C$ نشان داد که مجموعه ای از زیر مجموعه های $V$ است، به صورتی که $C_i \in C \; ; \; C_i \subset V$. هدف از خوشه بندی این است که خوشه هایی که هم از نظر ساختاری و هم از نظر ویژگی های گره‌ها بهم بیشترین شباهت را دارند، پیدا کنیم. همچنین خوشه‌های ایجاد شده باید از نظر ارتباط یال‌های داخل خوشه چگال و در ارتباط یال‌ها با دیگر خوشه‌ها تنک باشند. نکته مهم دیگر در این قسمت وجود و یا عدم وجود همپوشانی در

[1] Breadth-first sampling - BFS
[2] Depth-first sampling - DFS
[3] Loss function

بین خوشه‌ها می‌باشد که به خوشه بندی بدون همپوشانی، افرازبندی[1] نیز می‌گویند. به عبارت دیگر در افرازبندی شرط:

$$\forall i,j;\ i \neq j;\ C_i \in C\ \ and\ \ C_j \in C;\ C_i \cap C_j \subseteq \phi$$

باید حتما رعایت شود این در حالیست که در خوشه‌بندی با همپوشانی چنین شرطی الزامی نیست.

### ۱۲.۳.۲ دسته‌بندی و روش‌های کلی خوشه‌بندی گراف

روش‌های خوشه‌بندی گراف را می‌توان از دیدگاه‌های مختلفی تقسیم‌بندی کرد. این تقسیم‌بندی‌ها بر اساس معیارها و ویژگی‌های خاصی صورت می‌گیرند که به نحوه برخورد با داده‌های گرافی، نوع اطلاعات استفاده شده، و تکنیک‌های به کار گرفته شده بستگی دارد. در این پژوهش از آن‌جایی که نوع گراف ورودی مشخص است و قصد خوشه‌بندی گراف‌های PPI با گره‌های دارای ویژگی را داریم، روش‌های خوشه بندی را بر اساس روش مورد استفاده تقسیم‌بندی می‌کنیم:

- روش‌های طیفی[2] : از مقادیر ویژه[3] ماتریس لاپلاسین یا مجاورت برای یافتن خوشه‌ها استفاده می‌کنند.
- روش‌های فاکتورگیری ماتریسی[4] : از روش‌های تجزیه ماتریسی مانند تجزیه نامنفی ماتریس[5] یا تجزیه مقدار تکین[6] برای ایجاد بردار تعبیه و خوشه‌بندی استفاده می‌کنند.
- روش‌های سلسله‌مراتبی[7] : گراف را به صورت سلسله مراتبی خوشه‌بندی می‌کنند که به دو روش تقسیمی و تجمعی دسته‌بندی می‌شوند.

---

1 Partitioning
2 Spectral clustering
3 Eigenvalues
4 Matrix factorization
5 Non-negative matrix factorization
6 Singular value factorization
7 Hierarchical clustering

- روش‌های مبتنی بر تعبیه[1] : ابتدا گره‌ها به فضای برداری کم‌بعد نگاشت می‌شوند و سپس خوشه‌بندی روی این فضای برداری انجام می‌شود و تمرکز اصلی در این روش‌ها یافتن بردار تعبیه مناسب برای خوشه‌بندی گراف است. الگوریتم های CNN، GCN، Deep Walk و Node2Vec جزء این دسته محسوب می‌شوند.
- روش‌های بدون تعبیه[2] : مستقیماً از ساختار گراف برای خوشه‌بندی استفاده می‌شود بدون اینکه گره‌ها به فضای برداری منتقل شوند. به عنوان مثال می‌توان روش‌های مبتنی بر graph-cut و یا روش Louvain را نام برد.

## ۴.۲ معیارهای ارزیابی

در این قسمت به بررسی معیارهای ارزیابی عملکرد الگوریتم‌های شناسایی مجموعه‌های پروتئینی می‌پردازیم. در بین معیارهای موجود، معیارهای دقت[3]، بازیابی[4]، صحت[5]، امتیاز F ، بیشترین استفاده را در بین پژوهش‌ها داشته‌اند که ما نیز به منظور تحلیل و مقایسه عملکرد روش خود از آنها استفاده می‌کنیم. در ابتدا برای شروع به معیار شباهت همسایگی که برای محاسبه تمامی معیارهای مذکور مورد نیاز است، می‌پردازیم:

### ۱.۴.۲ شباهت همسایگی

در تعریف شباهت همسایگی[6]، با در نظر گرفتن $P$ به عنوان مجموعه‌ای از مجموعه‌های پروتئینی شناسایی شده توسط الگوریتم، عملکرد الگوریتم به وسیله تعداد مجموعه‌های پروتئینی مشترک بین

[1] Embedding-based methods
[2] Non-embedding methods
[3] Precision
[4] Recall
[5] Accuracy
[6] Neighborhood affinity

$P$ و مجموعه‌ای از مجموعه پروتئین‌های مرجع[1] $B$ بدست می‌آید. برای مشخص کردن اینکه آیا یک مجموعه پروتئین شناسایی شده $p \in P$ با یک مجموعه پروتئین مرجع $b \in B$ یکسان هستند یا خیر ما اقدام به محاسبه معیار شباهت همسایگی به صورت مقابل می‌کنیم:

$$NA(p,b) = \frac{|V_p \cap V_b|^2}{|V_p| \times |V_b|} \quad (۷.۲)$$

که $V_p$ مجموعه پروتئین‌های حاضر در ترکیب $p$ و به طور مشابه $V_b$ مجموعه پروتئین‌های حاضر در $b$ هستند. برای تفسیر شباهت همسایگی یک آستانه[2] از قبل تعیین شده (معمولا ۰/۲۵) در نظر گرفته می‌شود که شباهت همسایگی‌های بالاتر از آستانه به معنی یکسانی دو مجموعه است. همچنین تعداد مجموعه‌های شناسایی شده‌ای که حداقل با یک مجموعه مرجع یکسان در نظر گرفته می‌شوند را با $N_{cp}$ و تعداد مجموعه های مرجعی که حداقل با یکی از مجموعه‌های شناسایی شده الگوریتمی یکسان در نظر گرفته می‌شوند را با $N_{cb}$ نمایش می‌دهیم [۴].

$$N_{cp} = \{p | p \in P, \exists b \in B, NA(p,b) \geq \omega\} \quad (۸.۲)$$

$$N_{cb} = \{b | b \in B, \exists p \in P, NA(p,b) \geq \omega\} \quad (۹.۲)$$

[1] Reference protein complex

[2] Threshold

### ۲.۴.۲ دقت

دقت یک معیار ارزیابی مجموعه پروتئینی‌های شناسایی شده است که نشان می‌دهد چند مورد از مجموعه‌های پیش‌بینی شده الگوریتم به درستی انتخاب شده‌اند.

$$Precision = \frac{N_{cp}}{|P|} \tag{۱۰.۲}$$

### ۳.۴.۲ بازیابی

بازیابی دیگر معیار مورد توجه است که نشان می‌دهد چند مورد از مجموعه پروتئینی‌های مرجع توسط الگوریتم پیش‌بینی شده‌اند. به دیگر عبارت میزان پوشش الگوریتم از مجموعه پروتئینی‌های مرجع را اندازه‌گیری می‌کند.

$$Recall = \frac{N_{cb}}{|B|} \tag{۱۱.۲}$$

### ۴.۴.۲ امتیاز F

معیار امتیاز F میانگین همساز[1] بین دو معیار دقت و بازیابی می‌باشد که به صورت مقابل محاسبه می‌شود:

$$F - score = \frac{۲ \times Precision \times Recall}{Precision + Recall} \tag{۱۲.۲}$$

[1] Harmonic mean

### ۵.۴.۲ صحت

معیار صحت به کمک دو معیار دیگر حساسیت خوشه‌بندی[1] و ارزش پیش‌بینی مثبت خوشه‌بندی[2] محاسبه می‌شود. با در نظر گرفتن $T_{i,j}$ به عنوان تعداد پروتئین‌هایی که هم در مجموعه پروتئینی $i$ ام و هم در مجموعه پروتئینی پیش‌بینی $j$ ام یافت می‌شوند و همچنین $N$ به عنوان تعداد پروتئین‌های مجموعه پروتئینی مرجع $i$، می‌توانیم $Sn$ و $PPV$ را با معادله ۱۳.۲ تعریف کنیم.

$$\begin{aligned} PPV &= \frac{\sum_{j=1}^{|P|} max_{i=1}^{|B|} |T_{ij}|}{\sum_{j=1}^{|P|} \sum_{i=1}^{|B|} T_{ij}} \\ Sn &= \frac{\sum_{i=1}^{|B|} max_{j=1}^{|P|} |T_{ij}|}{\sum_{i=1}^{|B|} N_i} \end{aligned} \qquad (۱۳.۲)$$

از نظر مفهومی، معیار $PPV$ نشان‌دهنده‌ی نسبت مجموع بیشینه پروتئین‌های تطبیق‌یافته هر مجموعه پیش‌بینی شده با مجموعه‌های پروتئینی مرجع، به تعداد کل پروتئین‌های تطبیق‌یافته در مجموعه‌های پروتئینی پیش‌بینی‌شده است. از سوی دیگر، معیار $Sn$ بیان‌کننده‌ی نسبت مجموع بیشینه پروتئین‌های تطبیق‌یافته هر مجموعه پروتئینی مرجع با مجموعه‌های پروتئینی پیش‌بینی‌شده، به تعداد کل پروتئین‌های موجود در مجموعه‌های پروتئینی مرجع است. در نهایت به کمک این دو معیار می‌توان معیار صحت را به صورت مقابل محاسبه نمود:

$$Acc = \sqrt{Sn.PPV}$$

[1] Clustering-wise sensitivity (Sn)

[2] Clustering-wise positive predictive value (PPV)

# فصل ۳

# بررسی منابع

در این قسمت به بررسی پژوهش‌های پیشینی که به منظور پیدا کردن مجموعه‌های پروتئینی در شبکه‌های PPI انجام شده‌اند، می‌پردازیم. همان‌طور که در بخش‌های پیشین بررسی شد، تمرکز این پژوهش بر روی دید گرافی به شبکه‌های PPI و ادغام اطلاعات زیست‌شناسی پروتئین‌ها به منظور تشخیص دقیق‌تر مجموعه‌های پروتئینی است. از آن‌جایی که پیدا کردن مجموعه‌های پروتئینی در شبکه‌های PPI معادل خوشه‌بندی این شبکه‌ها می‌باشد، ما ابتدا چند نمونه از پژوهش‌های مرتبط با خوشه‌بندی گراف‌های دارای گره ویژگی که بیشترین ارتباط را با هدف پژوهش ما دارند را بررسی می‌کنیم.

## ۱.۳ خوشه‌بندی گراف با گره‌های ویژگی‌دار

پژوهش وحید جان‌نثاری و همکارانش [۴۷]، یک الگوریتم بر پایه تجزیه نامنفی ماتریسی[۲] به منظور خوشه‌بندی گراف‌های ویژگی‌دار معرفی می‌کند. روش آن‌ها ابتدا اطلاعات ساختاری که توسط ماتریس

[2] Non-negative matrix factorization

همسایگی[1] نشان داده می‌شود را به کمک تجزیه نامنفی متقارن ماتریس[2] و اطلاعات ویژگی‌های گره‌ها را به کمک تجزیه نامنفی بازتابی ماتریس[3] به یک فضای کم بعد مختص خوشه‌بندی (هم بعد با تعداد خوشه‌ها) به صورت جداگانه انتقال می‌دهد که درجه عضویت هر گره به هر خوشه را نمایش می‌دهد. همین‌طور به منظور حفظ ثبات در خوشه بندی در هر دو فضا اقدام به نزدیک کردن این دو ماتریس به کمک تابع هدف می‌کند که به صورت مقابل تعریف شده است:

$$J_{of} = min||A - VV^T||_F^2 + \alpha||VV^T - UU^T||_F^2 + ||F - UU^T F||_F^2 \qquad (۱.۳)$$
$$s.t.\ V \geq 0,\ U \geq 0,\ V^T V = I,\ U^T U = I.$$

که در تابع هدف، A ماتریس همسایگی، $V \in R^{n\times k}$ ماتریس حاصل از تجزیه نامنفی متقارن ماتریس A است. همینطور با در نظر گرفتن M (ماتریس شباهت[4] گره‌ها براساس ماتریس ویژگی‌ها) به صورت $M = UU^T; U \in R^{n\times k}$ و عبارت سوم در بهینه سازی که به صورت مقابل بیان شده است: $|F - MF|$ در واقع اقدام به استفاده از ویژگی خودبیانگری[5] داده‌ها کرده‌اند، که در نتیجه روش بیان شده را می‌توان یک روش ترکیبی از خوشه‌بندی زیر فضا[6] و تجزیه نامنفی ماتریس در نظر گرفت.

در پژوهشی دیگر توسط کانگ و همکارانش [۴۸] ، یک روش بر پایه شبکه‌های پیچشی گرافی[7] و خوشه‌بندی طیفی ارائه شده است. ایده اصلی در این روش بر پایه پردازش سیگنالی گراف است که در آن یک فیلتر پایین گذر[8] را به منظور نزدیک کردن و ادغام ویژگی‌های گره‌ها و ساختار گراف به ماتریس

[1] Adjacency matrix
[2] Symmetric non-negative matrix factorization
[3] Projective non-negative matrix factorization
[4] Similarity matrix
[5] Self-expression
[6] Subspace clustering
[7] Graph convolutional networks
[8] Low-pass filter

ویژگی‌ها اعمال می‌کنند. در نتیجه یک تعبیه جدید بر این اساس را برای گره‌ها بدست می‌آورند:

$$\bar{X} = (I - ۱/۲L)^k X \tag{۲.۳}$$

همچنین در معادله بالا k یک هایپر پارامتر است که میزان مرتبه مجاورت تعبیه به دست آمده را مشخص می‌کند به عبارت دیگر مقادیر کوچک‌تر k دید محلی تری به ساختار گراف دارند و بالعکس. L ماتریس لاپلاسی نرمال شده[1] است که به صورت $L = I - A$ تعریف می‌شود. در مرحله بعد برای اعمال خوشه‌بندی طیفی، نیاز به محاسبه ماتریس شباهت بین گره‌ها است که به صورت مقابل عمل کرده‌اند.

$$\min_S ||\bar{X}^T - \bar{X}^T S||_F^۲ + ||S - f(A)||_F^۲ \tag{۳.۳}$$

که در اینجا ماتریس شباهت S از بهینه سازی تابع هدف بالا بدست می‌آید و سپس با یک انتقال به یک ماتریس متقارن نامنفی تبدیل شده و در نهایت نیز خوشه‌بندی طیفی روی آن اعمال می‌شود. یکی از مشکلات این روش انتخاب مناسب هایپر پارامتر K است که به طور مستقیم بر خروجی الگوریتم تأثیر می‌گذارد که توسط پژوهش دیگری که توسط ژانگ و همکارانش [۴۹] انجام شده است، دو استراتژی AGC و IAGC برای پیدا کردن مقدار مناسب k ارائه شده است.

بهومیک و همکاران [۵۰] روشی مبتنی بر بیشینه‌سازی ماژولاریتی با عنوان DGCluster ارائه داده‌اند که در آن از شبکه‌های عصبی گرافی برای خوشه‌بندی گراف‌های ویژگی‌دار استفاده می‌شود. در این چارچوب، ابتدا یک شبکه عصبی گرافی پیچشی دولایه با تابع فعال‌ساز SELU به‌منظور ایجاد بردارهای تعبیه گره‌ها به‌کار گرفته می‌شود. سپس با اعمال مجموعه‌ای از تبدیلات غیرخطی و نرمال‌سازی، تعبیه‌های حاصل به فضای مختصات مثبت محدود می‌گردند تا محاسبه شباهت بین گره‌ها تسهیل شود. در ادامه، با استفاده از شباهت کسینوسی میان بردارهای تعبیه گره‌ها، نسخه تغییر یافته‌ای از

[1] Normalized Laplacian matrix

ماژولاریتی تعریف شده و تابع هزینه متناظر با آن به‌صورت منفی ماژولاریتی معادله‌بندی می‌شود.

$$L_۱ = -\hat{Q} = \frac{۱}{۲m} Tr(BXX^T) \qquad (۴.۳)$$

که در آن هر درایه ماتریس $B$ به صورت $B_{ij} = (A_{ij} - \frac{d_i d_j}{۲m})$ و $X$ ماتریس تعبیه هر گره حاصل از شبکه عصبی گرافی بعد می‌باشد. پس از آموزش شبکه عصبی با هدف بیشینه‌سازی ماژولاریتی، فرآیند خوشه‌بندی نهایی بر روی بردارهای تعبیه آموخته‌شده و با استفاده از الگوریتم خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی BIRCH انجام می‌گیردکه نیازی به تعیین تعداد خوشه‌ها از قبل ندارد [۵۱].

در پژوهش هی و همکاران [۵۲]، یک چارچوب یکپارچه با عنوان SSAGCN[1] برای خوشه‌بندی گراف‌ها معرفی شده است. در این روش، ابتدا گراف ورودی ویژگی‌دار به‌صورت $G(V, E, A, X)$ در نظر گرفته می‌شود. سپس گراف کمکی دیگری به‌شکل $G(V, E_a, A_a, X)$ ساخته می‌شود که تفاوت آن با گراف اولیه در مجموعه یال‌ها و ماتریس مجاورت است. این گراف کمکی بر اساس محاسبه شباهت بین ویژگی‌های گره‌ها با استفاده از معیار شباهت کسینوسی تشکیل شده و در آن هر گره به $k$ گره مشابه خود متصل می‌شود. در ادامه، هر دو گراف به دو شبکه عصبی گرافی پیچشی با وزن‌های به‌اشتراک‌گذاشته‌شده وارد شده و بردارهای تعبیه حاصل از آن‌ها با بهره‌گیری از یک مکانیزم توجه برای هر گره ترکیب می‌شوند. تابع هزینه پیشنهادی به‌صورت ترکیب خطی و مبتنی بر بیشینه‌سازی ماژولاریتی، بازسازی ماتریس مجاورت و بازسازی ماتریس ویژگی‌ها تعریف شده است که از آن با عنوان مکانیزم رمزگشای دوگانه[2] یاد می‌شود. در نهایت، با استفاده از تعبیه‌های نهایی به‌دست‌آمده، میزان تعلق هر گره به خوشه‌های مختلف محاسبه شده و هر گره به خوشه‌ای اختصاص می‌یابد که بیشترین میزان تعلق را داشته باشد.

یکی از مشکلات روش‌های بر پایه تعبیه این است که دو فرآیند تعبیه داده‌ها و خوشه‌بندی از یکدیگر

[1] Self-Supervised Adaptive Graph Convolutional Network

[2] Dual Decoder

مستقل‌اند در نتیجه نمی‌توان اطمینان داشت که تعبیه‌های ایجاد شده برای وظیفه موردنظر (در اینجا خوشه‌بندی) مناسب هستند و همچنین نمی‌توان الگوریتم تعبیه را بر اساس خطای خوشه‌بندی به طور مناسب به روزرسانی نمود. از این روی، وانگ و همکاران [۵۳] یک روش خوشه بندی یکپارچه توجه محور بر پایه شبکه عصبی گراف ارائه داده‌اند که مرحله تعبیه و خوشه‌بندی را با هم ترکیب می‌کند. در این پژوهش از یک شبکه گرافی توجه محور[۱] به عنوان کدگذار استفاده شده است. ضرایب توجه کدگذار[۲] با استفاده از یک ماتریس مجاورت با مرتبه بالا همانند پژوهش قبلی محاسبه می‌شوند. قسمت کدگشا[۳] نیز از ضرب داخلی بردارهای تعبیه کدگذار به منظور بازسازی ماتریس مجاورت گراف استفاده می‌کند که برای خروجی این قسمت تابع هزینه بازسازی در نظر گرفته شده است. نوآوری این مقاله در معرفی مفهوم تعبیه خود بهینه‌ساز است که در آن به طور مکرر نقاط مربوط به هر خوشه براساس مقدار اطمینان تعلق به خوشه به‌روزرسانی می‌شود و به طور همزمان تعبیه‌ها را نیز به وسیله آن اصلاح می‌کند.

از جمله پژوهش‌های شاخص در زمینه خوشه‌بندی گراف‌های ویژگی‌دار[۴] می‌توان به کار شچور[۵] و گانمن[۶] اشاره نمود [۵۴] که به‌عنوان مبنای اصلی این پایان‌نامه نیز مورد استفاده قرار گرفته است. در این پژوهش، یک الگوریتم یکپارچه برای شناسایی خوشه‌های هم‌پوشان در گراف‌ها ارائه شده است که ایده اصلی آن بر تلفیق توانمندی‌های شبکه‌های عصبی گرافی با یک مدل مولد احتمالی برنولی‌ـ پواسون[۷] استوار است.

در چارچوب این روش، گراف ورودی به‌صورت $G(A, X)$ در نظر گرفته می‌شود که در آن ماتریس مجاورت به صورت $A \in \{۰, ۱\}^{n \times n}$ و $X \in \mathbb{R}^{n \times d}$ ماتریس ویژگی گره‌ها است. هدف، آموزش یک شبکه عصبی گرافی با پارامترهای $\theta$، موسوم به $GNN_\theta$، به‌منظور استخراج ماتریس عضویت خوشه‌ای

[1] Graph attentional
[2] Decoder
[3] Encoder
[4] Attributed Graphs
[5] Shchur
[6] Günnemann
[7] Probabilistic Bernoulli–Poisson Generative Model

$F$ می‌باشد:

$$F = GNN_\theta(A, X) \tag{۵.۳}$$

در این رابطه، $F \in \mathbb{R}^{n \times C}_{\geq ۰}$ ماتریس انتساب گره‌ها به خوشه‌ها بوده و هر مؤلفه $F_{uc}$ بیانگر میزان یا شدت تعلق گره $u$ به خوشه $c$ است. شبکه عصبی گرافی به‌کاررفته در این پژوهش، یک شبکه گرافی پیچشی دولایه با تابع فعال‌ساز ReLU است که مطابق معادله ۶.۳ تعریف می‌شود. در این ساختار، با افزودن یال‌های خوداتصالی و نرمال‌سازی ماتریس مجاورت، اطلاعات ساختاری و ویژگی‌های گره‌ها به‌صورت همزمان در فرآیند یادگیری مورد استفاده قرار می‌گیرند.

$$\begin{aligned}
&\tilde{A} = A + I_N \\
&\tilde{D}_{ii} = \sum_j \tilde{A}_{ij} \\
&\hat{A} = \tilde{D}^{-۱/۲} \tilde{A} \tilde{D}^{-۱/۲} \\
&F = ReLU(\hat{A} ReLU(\hat{A} X W^{(۱)}) W^{(۲)})
\end{aligned} \tag{۶.۳}$$

پس از استخراج ماتریس $F$، یک مدل مولد برنولی‌ـ‌پواسون به‌عنوان رمزگشا به‌کار گرفته می‌شود که هدف آن بازسازی ماتریس مجاورت گراف است. در این مدل، وجود یال میان دو گره $u$ و $v$ به‌صورت یک متغیر تصادفی برنولی با پارامتر $۱ - e^{-F_u F_v^T}$ مدل‌سازی می‌شود:

$$A_{uv} \sim Bernoulli(۱ - e^{-F_u F_v^T}) \tag{۷.۳}$$

بر این اساس، احتمال مشاهده ماتریس مجاورت $A$ با شرط دانستن ماتریس عضویت $F$ به صورت

ضرب احتمال‌ها بر روی یال‌های موجود و ناموجود محاسبه می‌شود:

$$P(A|F) = \prod_{A_{uv} \in E} ۱ - e^{-F_u F_v^T} \times \prod_{A_{uv} \notin E} e^{-F_u F_v^T} \qquad (۸.۳)$$

در نهایت، تابع هزینه مدل به صورت $-log^{p(A|F)}$ تعریف شده و به شکل زیر قابل بیان است:

$$L(F) = -\sum_{A_{uv} \in E} log(۱ - exp(-F_u F_v^T)) + \sum_{A_{uv} \notin E} F_u F_v^T \qquad (۹.۳)$$

پژوهشگران در این مقاله به یک چالش اساسی در تابع هزینه فوق اشاره می‌کنند. از آن‌جا که گراف‌های واقعی عموماً تنک[1] هستند، تعداد جفت‌گره‌هایی که بین آن‌ها یال وجود ندارد به‌مراتب بیشتر از یال‌های موجود است؛ در نتیجه، عبارت دوم تابع هزینه غالب شده و می‌تواند فرآیند یادگیری را تحت تأثیر قرار دهد. به‌منظور رفع این مشکل، نویسندگان با استفاده از امید ریاضی هر یک از عبارات تابع هزینه و فرض یک توزیع یکنواخت بر روی یال‌ها، نسخه اصلاح‌شده‌ای از تابع هزینه را ارائه می‌دهند که منجر به پایداری بیشتر و بهبود عملکرد مدل در گراف‌های تنک می‌شود.

$$L(F) = -E_{(U,V) \sim P_E}[log(۱ - exp(-F_u F_v^T))] + E_{(u,v) \sim P_N}[F_u F_v^T] \qquad (۱۰.۳)$$

که در این معادله عبارت $P_E$ توزیع یکنواخت بر روی یال‌ها و $P_N$ توزیع یکنواخت بر روی گره‌هایی است که یالی بین آن‌ها وجود ندارد. پس از آموزش شبکه عصبی، برای پیدا کردن خوشه‌ها با استفاده

[1] Sparse

از ماتریس وابستگی $F$ از آستانه $\varphi$ استفاده می‌شود.

$$F_{uc} = \begin{cases} ۱ & \text{if } F_{uc} > \varphi \\ ۰ & \text{otherwise} \end{cases} \quad (۱۱.۳)$$

## ۲.۳ پیش‌بینی مجموعه‌های پروتئینی

در ادامه به بررسی روش‌های استفاده شده به منظور پیش‌بینی مجموعه‌های پروتئینی در شبکه‌های PPI می‌پردازیم و یک دسته‌بندی برای این روش‌ها ارائه می‌دهیم.

### ۱.۲.۳ روش‌های بر پایه شبکه

این روش‌ها تنها بر ساختار شبکه PPI تمرکز می‌کنند. که به دو زیر دسته تقسیم می‌شوند:

- روش‌های تقسیمی [۱]: این دسته از روش‌ها، شبکه را به زیر شبکه‌ها تقسیم می‌کنند و این عمل را تا رسیدن به درجه دلخواه خوشه بندی تکرار می‌کنند. معروف ترین الگوریتم این دسته الگوریتم خوشه‌بندی مارکوف[۲] [۵۵] است که زیر شبکه‌ها را به کمک ولگشت تصادفی[۳] در شبکه پیدا می‌کند.
- روش‌های تجمعی [۴]: با مجموعه کوچکی از پروتئین‌ها شروع کرده و با ترکیب آن‌ها اقدام به پیدا کردن مجموعه‌های پروتئینی نهایی می‌کند. الگوریتم CPNM [۵۶] یکی از الگوریتم‌های این دسته است که از تعبیه موتیف‌های[۵] شبکه به منظور پیدا کردن نقش پروتئین‌ها استفاده

[1] Divisive methods
[2] Markov clustering algorithm
[3] Random walk
[4] Agglomerative methods
[5] Motif

می‌کند. سپس به منظور ایجاد بردار ویژگی پروتئین‌ها از آن‌ها استفاده می‌شود. در نهایت نیز از روش پیدا کردن همسایگان به منظور شناسایی مجموعه‌های پروتئینی استفاده می‌کند. یکی دیگر از الگوریتم‌های تجمعی معروف الگوریتم ClusterONE [۵۷] است. این الگوریتم ابتدا پروتئین‌های با درجه بالاتر را به عنوان پروتین‌های هسته[1] (پروتین‌های آغازین) در نظر می‌گیرد. سپس زیرگروه‌هایی از گره‌ها با بیشترین انسجام برای گره‌های هسته انتخاب می‌شوند. در انتها نیز گره هسته از بین گره‌هایی که مربوط به یک ترکیب شناخته شده نیستند انتخاب می‌شوند و این مراحل تکرار می‌شوند تا همه پروتئین‌ها به یک ترکیب مرتبط شوند. الگوریتم دیگر، MCODE[2] [۵۸] است که در سه مرحله انجام می‌شود. این الگوریتم ابتدا گره‌ها را وزن دهی می‌کند، سپس به شناسایی مجموعه‌ها می‌پردازد و در انتها نیز اقدام به اضافه / حذف کردن پروتئین‌ها به/از مجموعه‌های شناسایی شده با توجه به یک معیار اتصال می‌کند.

### ۲.۲.۳ روش‌های مبتنی بر آگاهی از زمینه‌های زیستی

اگرچه روش‌های بر پایه شبکه عملکرد خوبی دارند، اما عملکرد آنها می‌تواند با به کارگیری اطلاعات تکمیلی بهبود یابد. این اطلاعات می‌توانند از منابع گوناگونی مثل اطلاعات دامنه‌ای پروتئین‌ها، برچسب‌های ژن شناسی، نمایه بیان ژنی جمع آوری شوند. پژوهش آلن و همکارانش [۵۹]، الگوریتم PCIA را توسعه داده‌اند که از ترکیب اطلاعات GO در کنار ساختار شبکه استفاده می‌کند. پژوهش دیگر ژانگ و همکارانش [۶۰] رابطه‌ی بین شکل گیری مجموعه‌های پروتئینی و هم بیانی پروتئین‌ها را نشان داده است.

- روش‌های هسته_اتصال[3]: روش‌های هسته_اتصال بر پایه این ایده هستند که هر مجموعه پروتئینی از یک هسته تشکیل شده است که شامل پروتئین‌هایی با هم‌بیانی بالا می‌باشند. الگوریتم

[1] Seed
[2] Molecular complex detection
[3] Core-attachment

COACH [۶۱] یکی از شناخته شده‌ترین الگوریتم‌های این دسته است که از دو مرحله شناسایی پروتئین‌های هسته‌ای و اضافه کردن پروتئین‌ها به پروتئین‌های هسته‌ای تشکیل شده است. تمرکز این الگوریتم بر ایجاد مجموعه‌های پروتئینی است که از نظر زیستی نیز با معنی باشند. الگوریتم CORE [۶۲] نیز از سه مرحله، پیش‌بینی پروتئین‌های هسته‌ای، حذف هسته‌های با اهمیت پایین (بر اساس یک معیار اتصال)، و محاسبه اهمیت مجموعه‌های شناسایی شده، تشکیل شده است. اخیرا نیز الگوریتم CO-DPC از این دسته بندی ارائه شده است که از نمایه بیان ژنی در کنار شبکه PPI استفاده می‌کند.

- الگوریتم‌های مبتنی بر اطلاعات عملکردی[1]: دسته دوم الگوریتم‌ها روش‌های مبتنی بر اطلاعات عملکردی هستند که از اطلاعات ناهمگون پروتئین‌ها به منظور شناسایی مجموعه‌های با معنی استفاده می‌کنند. یکی از الگوریتم‌های این دسته، الگوریتم PCP [۶۳] است که از اطلاعات ساختاری به منظور وزن‌دهی شبکه PPI استفاده می‌کند. سپس ابتدا اقدام به شناسایی کلیک‌های بیشینه[2] در شبکه PPI کرده، در مرحله بعد چگالی بین خوشه‌ها را محاسبه می‌کند و در نهایت اقدام به ترکیب جزئی کلیک‌ها می‌کند. از دیگر پژوهش‌های شاخص در این بخش می‌توان به پژوهش برهمند و همکارانش [۶۴] اشاره کرد. این پژوهش با تأکید بر این نکته که شناسایی دقیق‌تر ماژول‌های عملکردی مستلزم بهره‌گیری همزمان از ساختار شبکه و ویژگی‌های زیستی پروتئین‌هاست، روشی با عنوان TADW-SC را پیشنهاد کرده‌اند. در این روش، علاوه بر ساختار شبکه PPI، از ویژگی‌های استخراج‌شده از GO نیز استفاده می‌شود. بدین منظور، در گام نخست با بهره‌گیری از روش TADW[3] [۶۵] ، بردارهای تعبیه‌ای برای هر گره محاسبه می‌شوند که به‌گونه‌ای طراحی شده‌اند تا همزمان اطلاعات ساختاری گراف و ویژگی‌های گره‌ها را حفظ کنند. در مرحله بعد، با استفاده از بردارهای تعبیه آموخته‌شده، یک ماتریس شباهت بین گره‌ها

[1] Functional-information-based
[2] Maximal clique
[3] Text Associated Deep Walk

ایجاد می‌شود. سپس الگوریتم خوشه‌بندی طیفی بر روی این ماتریس شباهت اعمال شده و ماژول‌های عملکردی استخراج می‌گردند. نتایج تجربی نشان می‌دهد که روش TADW-SC با وجود ساختار ساده، در بسیاری از شبکه‌های PPI عملکرد قابل قبولی از خود نشان داده و می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد کارا برای شناسایی ماژول‌های عملکردی مورد استفاده قرار گیرد.

لازم به ذکر است که استراتژی‌های دیگری که در سایر پژوهش‌های مربوط به پردازش گراف‌ها و خوشه‌بندی آنها خوب عمل کرده‌اند نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند که از جمله آنها می‌توان به روش‌های بر پایه تعبیه [۶۶] [۶۷] و تجزیه ماتریسی [۶۸] اشاره کرد که به منظور شناسایی مجموعه‌های پروتئینی نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

### ۳.۲.۳ روش‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی گرافی

در این میان، روش‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی گرافی برای شناسایی مجموعه‌های پروتئینی به‌طور محدود مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و بررسی و توسعه این دسته از روش‌ها یکی از اهداف اصلی پژوهش حاضر به‌شمار می‌رود. با این حال، نتایج امیدوارکننده‌ای از به‌کارگیری شبکه‌های عصبی گرافی در این حوزه گزارش شده است؛ به‌گونه‌ای که روش پیشنهادی چن و همکاران [۶۹] در مقایسه با بسیاری از رویکردهای پیشین، بهترین عملکرد را در شناسایی ماژول‌های عملکردی شبکه‌های PPI نشان داده است. در پژوهش چن و همکاران، چارچوبی با عنوان AdaPPI را برای شناسایی مجموعه‌های پروتئینی در شبکه‌های برهم‌کنش PPI معرفی می‌کند. این چارچوب ترکیبی از یک شبکه عصبی گرافی پیچشی و یک راهبرد یادگیری تعبیه تطبیقی در سطح گره است که با هدف استخراج تعبیه‌هایی متناسب با ساختار محلی و سراسری شبکه طراحی شده است. در این روش، پس از استخراج تعبیه‌های گره‌ها، شناسایی ماژول‌های عملکردی با بهره‌گیری از تعبیه‌های آموخته‌شده و با استفاده از الگوریتم کلاسیک یافتن کلیک‌های هسته‌ای و گسترش آن‌ها انجام می‌شود.

در AdaPPI، ویژگی‌های مربوط به GO هر پروتئین شامل فرآیندهای زیستی و عملکردهای مولکولی،

از زیرگراف‌های متناظر استخراج شده و به‌صورت بردارهای دودویی کدگذاری می‌شوند. این ویژگی‌ها به‌عنوان ورودی اولیه به شبکه عصبی گرافی پیچشی داده می‌شوند. در ادامه، خروجی هر لایه از شبکه عصبی گرافی به یک شبکه عصبی بازگشتی وارد می‌شود که وظیفه آن پیش‌بینی میزان هموارسازی مناسب برای تعبیه هر گره است. این شبکه بازگشتی[1] به‌صورت همزمان با شبکه عصبی گرافی آموزش داده می‌شود.

ایده اصلی این سازوکار بر این فرض استوار است که گره‌های مختلف در شبکه PPI به سطوح متفاوتی از اطلاعات همسایگی نیاز دارند. به‌طور خاص، گره‌های با درجه بالا عمدتاً از اطلاعات همسایگان مرتبه پایین‌تر بهره می‌برند، در حالی که گره‌های با درجه پایین‌تر برای به‌روزرسانی تعبیه خود نیازمند دسترسی به اطلاعات همسایگان با مراتب بالاتر هستند. راهبرد یادگیری تعبیه تطبیقی در AdaPPI از بروز پدیده‌ی هموارسازی بیش از حد یا کمتر از حد تعبیه‌ها جلوگیری کرده و امکان استخراج تعبیه‌های گره‌ای متمایزتر را فراهم می‌سازد. پس از یادگیری تعبیه‌ها، با استفاده از ساختار گراف و تعبیه‌های حاصل، کلیک‌های هسته‌ای در شبکه شناسایی شده و سپس از طریق الگوریتم گسترش کلیک، ماژول‌های عملکردی نهایی استخراج می‌شوند. تابع هزینه مورد استفاده در این پژوهش به‌گونه‌ای طراحی شده است که فاصله بین تعبیه گره‌های متعلق به یک خوشه را کاهش داده و همزمان فاصله تعبیه گره‌های متعلق به خوشه‌های متفاوت را افزایش دهد. این تابع هزینه به‌صورت معادله ۱۲.۳ تعریف می‌شود:

$$
\begin{aligned}
L_{\text{intra}} &= \frac{1}{|C|}\sum_{c\in C}\frac{1}{|c|(|c|-1)}\sum_{i,j\in c,\, i\neq j}\|\bar{X}_i-\bar{X}_j\|_2 \\
L_{\text{inter}} &= \frac{1}{|C|}\sum_{c\in C}\frac{1}{|c|(n-|c|)}\sum_{i\in c,\, j\notin c}\|\bar{X}_i-\bar{X}_j\|_2 \\
L &= L_{\text{intra}}+\beta\frac{1}{L_{\text{inter}}}
\end{aligned}
\tag{۱۲.۳}
$$

با توجه به اینکه چارچوب پیشنهادی AdaPPI از ترکیب شبکه‌های عصبی و الگوریتم‌های کلاسیک

[1] Recurrent Neural Network - RNN

خوشه‌بندی بهره می‌برد و فرآیند شناسایی ماژول‌های عملکردی در دو مرحله مجزا انجام می‌شود، این روش در دسته الگوریتم‌های یکپارچه قرار نمی‌گیرد.  با این حال، نتایج تجربی نشان می‌دهد که این روش در بسیاری از شبکه‌های PPI عملکرد بهتری نسبت به روش‌های پیشین داشته و به‌عنوان یکی از مؤثرترین الگوریتم‌ها برای شناسایی ماژول‌های عملکردی در این حوزه مطرح است.

# فصل ۴

# روش شناسی پژوهش

## ۱.۴ مقدمه

پژوهش حاضر به شناسایی ماژول‌های عملکردی پروتئینی در شبکه‌های PPI با بهره‌گیری از شبکه‌های عصبی گرافی می‌پردازد. همان‌گونه که در بخش بیان مسئله مطرح شد، مسئله شناسایی ماژول‌های عملکردی پروتئینی را می‌توان به‌صورت یک مسئله خوشه‌بندی در شبکه‌های PPI مدل‌سازی کرد. از این رو، در فصل پژوهش‌های پیشین، مروری بر مطالعات مرتبط با خوشه‌بندی گراف و روش‌های شناسایی ماژول‌های عملکردی ارائه شد.

بررسی مطالعات پیشین نشان می‌دهد که با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در حوزه خوشه‌بندی شبکه‌های زیستی، تعداد پژوهش‌هایی که به‌طور مستقیم از روش‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی گرافی برای تحلیل شبکه‌های PPI استفاده کرده‌اند، همچنان محدود است. افزون بر این، تاکنون چارچوب یادگیری یکپارچه و منسجمی که به‌صورت خاص برای شناسایی ماژول‌های عملکردی در شبکه‌های PPI طراحی شده باشد، به‌طور کامل مورد توجه قرار نگرفته است. این پژوهش در پی آن است تا با بررسی دقیق‌تر

ظرفیت‌ها و قابلیت‌های شبکه‌های عصبی گرافی، گامی در جهت پر کردن این خلأ پژوهشی بردارد.

از آن‌جا که مسئله شناسایی ماژول‌های عملکردی ذاتاً یک مسئله یادگیری بدون نظارت به شمار می‌رود، انتخاب تابع هزینه مناسب و تعیین معیارهای توقف مؤثر نقش بسزایی در تضمین همگرایی و کارایی فرآیند یادگیری ایفا می‌کنند. علاوه بر این، روش پیشنهادی باید قادر باشد به‌صورت هم‌زمان اطلاعات ساختاری شبکه و ویژگی‌های زیستی پروتئین‌ها را به‌طور مؤثر مدل‌سازی کند. در این راستا، در نظر گرفتن همپوشانی میان خوشه‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است؛ چرا که در شبکه‌های زیستی واقعی، ماژول‌های عملکردی پروتئینی اغلب دارای همپوشانی قابل توجهی با یکدیگر هستند.

این فصل به دو بخش کلی تقسیم می‌شود. در بخش نخست، مجموعه‌داده‌های مورد استفاده معرفی می‌شوند که شامل شبکه‌های PPI مورد بررسی، پایگاه داده هستی‌شناسی ژن، مراحل پیش‌پردازش داده‌ها و فرآیند آماده‌سازی آن‌ها است. در بخش دوم، روش پیشنهادی این پژوهش به‌طور جامع ارائه شده و اجزای مختلف آن به‌صورت دقیق مورد تحلیل و بررسی قرار می‌گیرند.

## ۲.۴ مجموعه داده

در دهه‌های اخیر، شبکه‌های برهم‌کنش پروتئین–پروتئین به‌واسطه توسعه روش‌های آزمایشگاهی با توان عملیاتی بالا[1] به‌طور قابل توجهی گسترش یافته‌اند. از جمله این روش‌ها می‌توان به سیستم‌های دوگانه هیبریدی[2] [۷۰] و طیف‌سنجی جرمی[3] [۷۱] اشاره کرد. افزون بر این، روش‌های مبتنی بر متن‌کاوی[4] نیز به‌صورت گسترده برای استخراج تعاملات پروتئینی و ایجاد شبکه‌های PPI مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۸، ۷۲، ۷۳].

از منظر مدل‌سازی گرافی، این منابع داده امکان نمایش شبکه‌های PPI را به‌صورت یک گراف بدون

[1] High-throughput
[2] Two-hybrid systems
[3] Mass spectrometry
[4] Text mining

جهت $G = (V, E)$ فراهم می‌کنند که در آن هر گره $v \in V$ متناظر با یک پروتئین و هر یال $e \in E$ بیانگر وجود تعامل میان دو پروتئین است. در حالت کلی، منابع داده PPI را می‌توان به سه دسته شامل داده‌های آزمایشگاهی، پایگاه‌های داده مبتنی بر روش‌های محاسباتی، و پایگاه‌های داده ادغام شده تقسیم‌بندی کرد. شبکه‌های PPI برای گونه‌های زیستی مختلفی نظیر انسان، موش و مخمر در دسترس هستند. با این حال، در این پژوهش تمرکز صرفاً بر شبکه‌های مربوط به گونه مخمر نان[1] قرار دارد؛ چرا که بخش عمده‌ای از داده‌های مرجع، مطالعات پیشین و ماژول‌های عملکردی تأیید شده برای این گونه زیستی فراهم شده‌اند. تمامی مجموعه داده‌های مورد استفاده مربوط به این گونه بوده و تفاوت آن‌ها عمدتاً در تعداد گره‌ها و یال‌ها و نیز نوع روش استخراج تعاملات است. از جمله پایگاه‌های داده شناخته شده مربوط به گونه مخمرنان می‌توان به BioGRID [۷۴]، DIP [۷۵] و Collins [۷۶] اشاره کرد.

در این پژوهش، شبکه‌های PPI نه تنها به‌عنوان یک ساختار گرافی، بلکه به‌عنوان ورودی اصلی مدل‌های یادگیری مبتنی بر شبکه‌های عصبی گرافی در نظر گرفته می‌شوند. از این رو، علاوه بر توپولوژی شبکه، وجود وزن یال‌ها و ویژگی‌های معنایی گره‌ها نقش کلیدی در فرآیند یادگیری و استخراج نمایش‌های نهفته ایفا می‌کند. همچنین، به‌منظور ارزیابی عملکرد روش پیشنهادی در شناسایی ماژول‌های عملکردی، از مجموعه‌های مرجع شامل ماژول‌های پروتئینی شناخته‌شده نظیر CYC2008 و MIPS[۷۷] به‌عنوان معیار صحت‌سنجی استفاده می‌شود.

### ۱.۲.۴ مجموعه داده شبکه‌های PPI

شبکه‌های PPI مورد استفاده در این پژوهش به‌صورت گراف‌های بدون جهت و وزن‌دار مدل‌سازی می‌شوند که به‌طور رسمی به شکل $G = (V, E, W, X)$ قابل نمایش هستند. در این نمایش، $V$ مجموعه گره‌ها (پروتئین‌ها)، $E$ مجموعه یال‌ها (تعاملات پروتئینی)، $W$ ماتریس وزن یال‌ها و $X$

[1] Saccharomyces cerevisiae

ماتریس ویژگی‌های گره‌ها است. این چارچوب نمایش، مستقیماً با الزامات ورودی شبکه‌های عصبی گرافی مورد استفاده در روش پیشنهادی سازگار است.

مجموعه داده‌های Collins، Gavin، Krogan-Core و Krogan-Extended از مقاله مربوط به الگوریتم IMHRC [۷۸] که توسط پژوهشگاه دانش‌های بنیادی (IPM) منتشر شده است، دریافت شده‌اند. این مجموعه داده‌ها شامل وزن یال‌ها بوده و بنابراین مستقیماً به‌عنوان گراف‌های وزن‌دار در مدل‌های عصبی گرافی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

در مقابل، برای شبکه‌هایی نظیر BioGRID و DIP که فاقد وزن یال هستند، داده‌ها از پژوهش AdaPPI استخراج شده‌اند. از آن‌جا که روش پیشنهادی مبتنی بر یادگیری پیام در شبکه‌های عصبی گرافی نیازمند وزن یال‌ها به‌منظور تنظیم شدت انتشار اطلاعات میان گره‌ها است، وزن هر یال با استفاده از شباهت کسینوسی بین بردارهای ویژگی مبتنی بر عبارات هستی‌شناسی ژن مربوط به هر جفت پروتئین محاسبه شده است. این بردارها ماتریس ویژگی گره‌ها $X$ را تشکیل داده و نحوه استخراج آن‌ها در بخش بعدی تشریح خواهد شد.

به منظور شفاف‌سازی ساختار داده‌ها، مجموعه داده Collins به‌عنوان نمونه بررسی می‌شود. هر مجموعه داده به‌صورت یک فایل جدولی با فرمت CSV ارائه شده و شامل فیلدهای زیر است:

- **protein1**: شناسه یا نام معنایی[1] پروتئین اول (گره مبدأ).
- **protein2**: شناسه یا نام معنایی پروتئین دوم (گره مقصد).
- **weight**: وزن یال بین دو پروتئین که شدت تعامل یا میزان شباهت زیستی را مدل‌سازی می‌کند.

[1] Semantic name

### ۲.۲.۴ استخراج ویژگی‌ها از پایگاه هستی‌شناسی ژن

در این بخش، نحوه‌ی استخراج ویژگی‌های زیستی مربوط به هر پروتئین با استفاده از پایگاه داده هستی‌شناسی ژن تشریح می‌شود. ویژگی‌های استخراج شده، ماتریس ویژگی گره‌ها $X$ را در نمایش گرافی شبکه‌های PPI تشکیل داده و به‌عنوان ورودی اصلی شبکه عصبی گرافی در روش پیشنهادی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

پایگاه داده GO شامل سه نسخه اصلی go-basic، go و go-plus است که هر یک از نظر سطح جزئیات و نوع روابط موجود میان عبارات تفاوت دارند. در این پژوهش، نسخه go-basic به‌عنوان منبع اصلی استخراج ویژگی‌ها انتخاب شده است؛ چرا که این نسخه شامل روابط سلسله‌مراتبی اصلی بوده و از ایجاد چرخه‌های منطقی جلوگیری می‌کند، که این امر برای استخراج ویژگی‌های پایدار و قابل تفسیر اهمیت دارد. خلاصه‌ای از تفاوت این نسخه‌ها در جدول ۱.۴ ارائه شده است.

برای هر گونه‌ی زیستی، یک فایل حاشیه‌نویسی ژن[1] وجود دارد که نگاشت میان ژن‌ها و عبارات GO را مشخص می‌کند. در این پژوهش، تمرکز بر گونه مخمر نان است و برای هر ژن، شناسه اختصاصی آن موسوم به SGD ID مورد استفاده قرار می‌گیرد. این شناسه امکان استخراج عبارات GO متناظر با هر ژن را در سه زیرهستی‌شناسی شامل فرآیند زیستی، عملکرد مولکولی و مؤلفه سلولی فراهم می‌کند.

از آن‌جا که در شبکه‌های PPI، پروتئین‌ها اغلب با نام‌های معنایی معرفی می‌شوند، یک گام پیش‌پردازشی برای نگاشت این نام‌ها به SGD ID متناظر آن‌ها ضروری است. بدین منظور، از ابزار ارائه‌شده در وب‌سایت yeastgenome.org استفاده شده است که امکان تبدیل نام‌های معنایی پروتئین‌های مخمر به شناسه‌های SGD را به‌صورت خودکار فراهم می‌کند. پس از انجام این نگاشت، تمامی عبارات GO مرتبط با هر پروتئین از فایل حاشیه نویسی ژن استخراج می‌شوند.

در ساده‌ترین حالت، می‌توان هر پروتئین را به‌صورت یک بردار دودویی با بعدی برابر تعداد کل عبارات

[1] Gene Annotation File (GAF)

جدول ۱.۴: تفاوت نسخه‌های هستی شناسی ژن

| نوع | توضیحات |
|---|---|
| **go-basic** | نسخهٔ فیلترشدهٔ GO که به‌صورت قطعی بدون دور است. در این نسخه، به دلیل عدم وجود دور، برچسب‌ها به‌راحتی به گره‌های والد نسبت داده می‌شوند. انواع یال‌ها در این نسخه شامل part_of، regulates، positively regulates و neg-atively regulates هستند. همچنین، در این نسخه سه زیرگراف MF، BP و CC به‌طور کامل از یکدیگر جدا بوده و هیچ یالی میان گره‌های این زیرگراف‌ها وجود ندارد. |
| **go** | هستهٔ اصلی GO است که نسبت به نسخهٔ پایه، دو نوع یال has_part و occurs_in را نیز شامل می‌شود. وجود این روابط باعث ایجاد دور در گراف شده و میان زیرگراف‌ها ارتباط برقرار می‌کند. |
| **go-plus** | نسخهٔ کامل‌تری از GO است که ارتباط با سایر هستی‌شناسی‌ها، از جمله ChEBI، Cell Ontology و Uberon را نیز شامل می‌شود و دارای مجموعهٔ کاملی از روابط است که صرفاً به GO محدود نمی‌شود. |

GO نمایش داد، به‌طوری‌که هر مؤلفه نشان‌دهنده وجود یا عدم وجود یک عبارت GO برای آن پروتئین باشد. به‌عنوان نمونه، شبکه PPI مربوط به مجموعه داده Collins شامل ۲۲۴۸ عبارت GO متمایز است و در نتیجه، نمایش دودویی ویژگی‌های پروتئین‌ها دارای همین بعد خواهد بود. با وجود آن‌که نمایش‌های دودویی مبتنی بر GO به‌دلیل سادگی و تفسیرپذیری، در بسیاری از پژوهش‌های پیشین مورد استفاده قرار گرفته‌اند، این بردارها به‌طور ذاتی تنک و دارای بعد بالا هستند که می‌تواند منجر به کاهش کارایی یادگیری در مدل‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی گرافی شود.

بر این اساس، در این پژوهش علاوه بر استفاده از بردارهای ویژگی دودویی، از بردارهای تعبیه‌شده حاصل از روش‌های یادگیری تعبیه گراف، نظیر Node2Vec، نیز بهره گرفته شده است تا اطلاعات معنایی و ساختاری نهفته در روابط میان عبارات GO به‌صورت فشرده‌تری در نمایش ویژگی‌ها منعکس شود.

به‌منظور دستیابی به نمایش‌های غنی‌تر و کم‌بعدتر، از رویکرد تعبیه‌سازی عبارات GO مشابه روش ارائه‌شده در [۷۹] استفاده شده است. بدین منظور، ابتدا الگوریتم Node2Vec بر روی گراف GO

اعمال شده و برای هر عبارت GO یک بردار تعبیه‌ای استخراج می‌شود. سپس، برای هر پروتئین و در هر یک از سه زیرهستی‌شناسی فرآیند زیستی، عملکرد مولکولی و مؤلفه سلولی، بردارهای تعبیه‌ای عبارات GO متناظر با آن پروتئین میانگین‌گیری می‌شوند. در نتیجه، برای هر زیرهستی‌شناسی یک بردار ویژگی با بعد ۱۲۸ به‌دست می‌آید.

در نهایت، بردارهای حاصل از سه زیرهستی‌شناسی با یکدیگر الحاق شده و یک بردار ویژگی نهایی با بعد ۳۸۴ برای هر پروتئین تشکیل می‌شود. این بردار به‌عنوان نمایش ویژگی گره متناظر با هر پروتئین در ماتریس $X$ قرار گرفته و به‌صورت یکپارچه در فرآیند یادگیری شبکه عصبی گرافی روش پیشنهادی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

این جا یه جدول برای ویژگی‌های دیتاست‌ها

### ۳.۲.۴ مجموعه‌های پروتئینی مرجع و پروتکل ارزیابی

به‌منظور ارزیابی و صحت‌سنجی عملکرد الگوریتم پیشنهادی در شناسایی ماژول‌های عملکردی پروتئینی، استفاده از مجموعه‌های پروتئینی مرجع ضروری است تا بتوان نتایج به دست آمده را با دانش زیستی موجود مقایسه کرد. مجموعه‌های پروتئینی مرجع وابسته به گونه زیستی بوده و برای گونه مخمر نان چندین مجموعه مرجع شناخته شده در دسترس است که از جمله مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به MIPS و CYC2008 اشاره کرد. در مقایسه روش‌های محاسباتی مختلف، انتخاب مجموعه پروتئینی مرجع مورد استفاده نقش تعیین‌کننده‌ای در تفسیر نتایج ایفا می‌کند. از این رو، با توجه به این‌که روش پایه مورد استفاده برای مقایسه با روش پیشنهادی، چارچوب AdaPPI است، در این پژوهش نیز از همان مجموعه‌های پروتئینی مرجع به‌کاررفته در آن مطالعه استفاده شده است. این مجموعه ترکیبی از سایر مجموعه‌های پروتئینی شامل MIPS، CYC2008، Aloy، SGD و TAP06 می‌باشد.

این مجموعه پروتئینی مرجع به‌صورت یک فایل متنی ذخیره شده است که در آن، هر خط متناظر با یک ماژول پروتئینی بوده و شامل نام‌های معنایی پروتئین‌های عضو آن ماژول است که با خط فاصله از

یکدیگر جدا شده‌اند. شکل ؟؟ نمونه‌ای از ساختار این مجموعه مرجع را نشان می‌دهد.

تصویر

به‌منظور ارزیابی مجموعه‌های پروتئینی استخراج شده از هر شبکه PPI، ابتدا تنها پروتئین‌هایی که در شبکه PPI متناظر حضور دارند در هر مجموعه مرجع حفظ می‌شوند. سپس، مجموعه‌هایی که تعداد پروتئین‌های آن‌ها کمتر از سه عضو باشد حذف می‌گردند. این فرآیند پیش‌پردازش، مطابق با پروتکل ارزیابی به‌کاررفته در روش AdaPPI انجام شده و امکان مقایسه منصفانه و سازگار نتایج روش پیشنهادی با روش‌های مرجع را فراهم می‌کند.

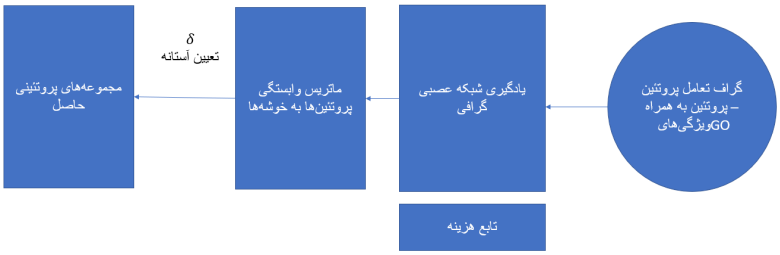
## ۳.۴ روش پیشنهادی

در بخش پیشین، مجموعه‌داده‌های مورد استفاده در این پژوهش و نیز فرآیند استخراج ویژگی‌ها به‌صورت جامع مورد بررسی قرار گرفت. در این بخش، ابتدا چارچوب کلی روش پیشنهادی برای شناسایی ماژول‌های عملکردی پروتئینی معرفی می‌شود و سپس پیاده‌سازی‌ها و تغییرات اعمال‌شده بر این چارچوب مورد تحلیل قرار می‌گیرند. بدین منظور، ابتدا چارچوب کلی روش پیشنهادی و نحوهٔ توسعهٔ آن بر پایهٔ مدل NOCD تشریح می‌شود. در ادامه، معماری‌های مختلف شبکه‌های عصبی گرافی به‌کاررفته در این پژوهش معرفی و تحلیل خواهند شد. در گام بعد، تأثیر انواع ویژگی‌های ورودی بر عملکرد مدل مورد بررسی قرار می‌گیرد و در نهایت، روش ترکیبی پیشنهادی ارائه و تشریح می‌شود.

### ۱.۳.۴ چارچوب کلی روش پیشنهادی

در چارچوب پیشنهادی، همان‌گونه که در شکل ۱.۴ مشاهده می‌شود، ابتدا گراف تعامل پروتئین–پروتئین به همراه ویژگی‌های متناظر با هر پروتئین به‌عنوان ورودی به یک شبکه عصبی گرافی داده می‌شود. خروجی این شبکه، یک ماتریس وابستگی به‌صورت $F \in \mathbb{R}^{n \times c}$ است که در آن $n$ نشان‌دهنده

تعداد پروتئین‌ها و $c$ بیانگر تعداد خوشه‌ها می‌باشد. هر سطر از این ماتریس میزان تعلق یک پروتئین به خوشه‌های مختلف را نشان می‌دهد.




شکل ۱.۴: نمایی از چارچوب کلی روش پیشنهادی

انتخاب ویژگی‌های ورودی نیز نقش مهمی در عملکرد مدل ایفا می‌کند. در این پژوهش، انواع مختلف ویژگی‌های ورودی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند که شامل ویژگی‌های باینری مبتنی بر اصطلاحات GO، تعبیه برداری اصطلاحات GO و همچنین استفاده همزمان از هر دو نوع ویژگی می‌باشد. نتایج حاصل از این بررسی‌ها در بخش‌های بعدی ارائه و تحلیل خواهند شد.

همچنین، به منظور آموزش شبکه عصبی گرافی، تعریف یک تابع هزینه مناسب امری ضروری است. در روش پیشنهادی، تابع هزینه پایه مشابه روش NOCD در نظر گرفته شده است، با این تفاوت که در این پژوهش نسخه‌ای وزن‌دار از آن معرفی شده است. اعمال وزن در تابع هزینه موجب بهبود عملکرد مدل در شناسایی ساختارهای همپوشان در گراف تعامل پروتئین‌ـ‌پروتئین شده است که جزئیات آن در ادامه این فصل تشریح خواهد شد. علاوه بر این، انتخاب معماری مناسب برای شبکه عصبی گرافی یکی از چالش‌های اصلی این پژوهش بوده است. در این تحقیق، تأثیر معماری‌های مختلف شبکه‌های عصبی گرافی بر عملکرد شناسایی مجموعه‌های پروتئینی مورد بررسی و مقایسه قرار گرفته است.

در انتها، روش NOCD برای استخراج خوشه‌ها نیاز به تعیین یک مقدار آستانه مشخص بر روی ماتریس وابستگی دارد. با این حال، انتخاب آستانه مناسب همواره چالش‌برانگیز بوده و می‌تواند بر نتایج نهایی تأثیر قابل توجهی داشته باشد. از این رو، در روش پیشنهادی این محدودیت حذف شده و خوشه‌ها بر اساس مجموعه‌ای از آستانه‌های مختلف استخراج می‌شوند. این رویکرد امکان تحلیل پایداری خوشه‌ها

و کاهش وابستگی نتایج به یک مقدار آستانه خاص را فراهم می‌کند که دلایل و مزایای آن در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

### ۲.۳.۴ تابع هزینه

در این بخش، تابع هزینه پیشنهادی این پژوهش تشریح می‌شود. به‌عنوان نقطه شروع، از تابع هزینه روش NOCD استفاده می‌کنیم که سازوکار آن به‌طور مفصل در فصل پژوهش‌های پیشین مورد بررسی قرار گرفته است. این تابع هزینه مبتنی بر یک مدل مولد احتمالی بوده و هدف آن یادگیری ماتریس وابستگی هم‌پوشان گره‌ها به ماژول‌ها است.

تابع هزینه NOCD به‌صورت زیر تعریف می‌شود:

$$L(F) = -\sum_{(u,v)\in E} \log\left(1 - \exp(-F_u F_v^\top)\right) + \sum_{(u,v)\notin E} F_u F_v^\top, \qquad (۱.۴)$$

که در آن $F \in \mathbb{R}^{|V|\times K}$ ماتریس وابستگی گره‌ها به $K$ ماژول پنهان است، $F_u$ بردار وابستگی گره $u$، و $E$ مجموعه یال‌های موجود در گراف می‌باشد. جمله اول تابع هزینه متناظر با جفت گره‌هایی است که بین آن‌ها یال وجود دارد و احتمال مشاهده تعامل را بیشینه می‌کند، در حالی که جمله دوم به جفت گره‌های بدون یال مربوط بوده و به‌عنوان یک منظم‌کننده برای جلوگیری از ایجاد تعاملات کاذب عمل می‌کند.

به‌منظور بهبود عملکرد این تابع هزینه در زمینه شناسایی ماژول‌های عملکردی پروتئینی در شبکه‌های PPI، در این پژوهش دو توسعه متفاوت بر روی تابع هزینه NOCD مورد بررسی قرار گرفته است. توسعه نخست مبتنی بر بازسازی ماتریس همسایگی مرتبه دوم به‌جای ماتریس همسایگی مرتبه اول است و توسعه دوم به وارد کردن وزن تعاملات پروتئین‌ـ‌پروتئین در فرمول‌بندی تابع هزینه اختصاص دارد. در ادامه، هر یک از این توسعه‌ها به‌تفصیل تشریح می‌شوند.

**بازسازی ماتریس همسایگی مرتبه دوم**

ایده استفاده از ماتریس همسایگی مرتبه دوم از تحلیل ساختار شبکه‌های PPI و بررسی مجموعه‌های پروتئینی مرجع الهام گرفته شده است. بررسی تجربی این شبکه‌ها نشان می‌دهد که پروتئین‌های عضو یک ماژول عملکردی لزوماً دارای تعامل مستقیم (یال مرتبه اول) با یکدیگر نیستند، بلکه در بسیاری از موارد، ارتباط آن‌ها از طریق مسیرهای کوتاه با طول دو یا حتی سه یال برقرار می‌شود. به‌ویژه، وجود تعاملات مرتبه دوم میان پروتئین‌های یک ماژول به‌طور گسترده مشاهده می‌شود.

بر این اساس، به‌جای استفاده صرف از ماتریس همسایگی مرتبه اول $A$، از ماتریس همسایگی مرتبه دوم برای تعریف ساختار تعاملات استفاده می‌شود. ماتریس همسایگی مرتبه دوم به‌صورت $A^۲ = AA$ محاسبه شده و سپس به‌صورت یک ماتریس دودویی آستانه‌گذاری می‌شود:

$$\hat{A}_{ij} = \begin{cases} ۱ & \text{if } A^۲_{ij} > ۰, \\ ۰ & \text{otherwise} \end{cases} \tag{۲.۴}$$

در این حالت، وجود یک مقدار غیرصفر در $A^۲_{ij}$ نشان‌دهنده وجود حداقل یک مسیر با طول دو میان گره‌های $i$ و $j$ است. در نسخه اصلاح شده تابع هزینه، به‌جای استفاده از ماتریس همسایگی $A$ برای تعیین مجموعه یال‌ها $E$، از ماتریس $\hat{A}$ استفاده می‌شود. این تغییر امکان مدل‌سازی تعاملات غیرمستقیم اما زیستیِ معنادار را در فرآیند یادگیری فراهم می‌کند.

علاوه بر این، به‌منظور ایجاد تعادل میان اطلاعات تعاملات مستقیم و غیرمستقیم، یک نسخه ترکیبی از تابع هزینه نیز در نظر گرفته شده است که به‌صورت یک ترکیب محدب از دو تابع هزینه مبتنی بر $A$ و $A^۲$ تعریف می‌شود:

$$L(F) = (۱ - \lambda)\, L_A(F) + \lambda\, L_{A^۲}(F), \tag{۳.۴}$$

که در آن $\lambda \in (۰, ۱)$ یک ابرپارامتر تنظیم‌کننده است و میزان تأثیر تعاملات مرتبه دوم را در فرآیند یادگیری کنترل می‌کند. این فرمول‌بندی انعطاف‌پذیری لازم را برای سازگاری تابع هزینه با ساختارهای متفاوت شبکه‌های PPI فراهم می‌آورد.

**استفاده از وزن تعاملات**

یکی دیگر از توسعه‌های اعمال شده در این پژوهش، وزن‌دار کردن تعاملات پروتئین‌ـ‌پروتئین در فرآیند یادگیری ماتریس وابستگی $F$ است. انگیزه اصلی این رویکرد، در نظر گرفتن میزان اطمینان و شدت تعاملات زیستی و کاهش اثر یال‌های ضعیف یا نویزی در فرآیند شناسایی ماژول‌های عملکردی می‌باشد.

بدین منظور، همان‌گونه که در بخش مجموعه داده‌ها توضیح داده شد، برای شبکه‌های PPI وزن‌دار از وزن‌های ارائه شده در خود مجموعه داده استفاده شده است. در مقابل، برای شبکه‌هایی که فاقد وزن تعاملات هستند، وزن هر تعامل به کمک شباهت کسینوسی میان بردارهای تعبیه‌ی ویژگی‌های GO مربوط به دو پروتئین محاسبه شده است. این رویکرد امکان وارد کردن دانش عملکردی زیستی مستقل از ساختار گراف را به تابع هزینه فراهم می‌سازد و به‌ویژه در شبکه‌های بدون وزن، نقش مؤثری در هدایت فرآیند یادگیری ایفا می‌کند.

به‌منظور لحاظ کردن وزن تعاملات در چارچوب NOCD، تابع هزینه این روش به صورت وزن‌دار و مطابق با معادله ۴.۴ بازنویسی شده است. در این فرمول‌بندی، وزن $w_{uv}$ بیانگر قدرت یا میزان اطمینان تعامل بین دو پروتئین $u$ و $v$ می‌باشد. بدیهی است در صورتی که بین دو پروتئین $u, v \in V$ هیچ‌گونه تعامل ثبت‌شده‌ای وجود نداشته باشد، مقدار $w_{uv} = ۰$ در نظر گرفته می‌شود.

$$L(F) = -\sum_{u,v \in V} w_{uv} \log\left(۱ - \exp\left(-F_u F_v^T\right)\right) + \sum_{u,v \in V} (۱ - w_{uv}) F_u F_v^T \qquad (۴.۴)$$

در این تابع هزینه، تعاملاتی با وزن بالاتر سهم بیشتری در جمله نخست داشته و مدل را به بازسازی

دقیق‌تر این یال‌ها ترغیب می‌کنند، در حالی که تعاملات با وزن پایین یا صفر، تأثیر کمتری در فرآیند یادگیری داشته و عملاً مشابه یال‌های غایب در نظر گرفته می‌شوند. برخلاف تابع هزینه NOCD که تمامی تعاملات مشاهده شده را به‌صورت هم‌ارزش مدل‌سازی می‌کند، نسخه وزن‌دار پیشنهادی امکان تمایز بین تعاملات با درجات مختلف اعتبار زیستی را فراهم کرده و به بهبود کیفیت شناسایی ماژول‌های عملکردی در شبکه‌های PPI منجر می‌شود.

در پایان باید ذکر کرد که در فصل بعد یعنی فصل نتایج، عملکرد تجربی هر یک از نسخه‌های معرفی شده از تابع هزینه NOCD به صورت کمی مورد بررسی و مقایسه قرار می‌گیرند.

### ۳.۳.۴ شبکه‌های عصبی گرافی

انتخاب معماری مناسب شبکه عصبی گرافی نقش تعیین‌کننده‌ای در عملکرد الگوریتم شناسایی ماژول‌های عملکردی ایفا می‌کند، چرا که نوع مدل گرافی به‌طور مستقیم بر نحوه استخراج و انتشار اطلاعات ساختاری و ویژگی‌محور در شبکه اثرگذار است. از همین رو، در این پژوهش به بررسی و مقایسه چندین معماری متداول و پیشرفته از شبکه‌های عصبی گرافی پرداخته شده است. معماری‌های مورد مطالعه شامل شبکه‌های عصبی گرافی مبتنی بر کانولوشن، مدل‌های توجه‌محور و شبکه‌های دارای سازوکار پرش دانش می‌باشند. در ادامه، نقش هر یک از این معماری‌ها در بهبود فرآیند شناسایی ماژول‌های عملکردی به‌صورت مجزا در شبکه‌های PPI مورد بررسی قرار می‌گیرد.

#### شبکه عصبی گرافی پیچشی

نحوه‌ی عملکرد شبکه‌های عصبی گرافی پیچشی در فصل مفاهیم بنیادی و به‌ویژه در بخش مفاهیم محاسباتی به‌صورت تفصیلی مورد بررسی قرار گرفته است. در این بخش، تمرکز اصلی بر معرفی و تحلیل ابرپارامترهایی است که برای معماری شبکه‌ی پیشنهادی در نظر گرفته شده‌اند. یکی از مهم‌ترین ابرپارامترهای این معماری، تعداد لایه‌های شبکه است؛ زیرا این پارامتر به‌صورت مستقیم با پدیده‌ی

هموارسازی بیش‌ازحد[1] یا هموارسازی ناکافی[2] در ارتباط است. علاوه بر آن، ابعاد بازنمایی ویژگی‌ها نیز یکی از دیگر ابرپارامترهای کلیدی محسوب می‌شود که نقش مهمی در کیفیت استخراج ویژگی‌ها از گراف ایفا می‌کند.

در مجموعه‌ای از آزمایش‌های تکمیلی، تأثیر استفاده از لایه‌ی نرمال‌سازی دسته‌ای[3]، عبارت منظم‌سازی L2[4] در تابع هزینه، استفاده از اتصالات باقیمانده[5] و نیز دراپ‌اوت[6] در ساختار شبکه مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج این ارزیابی‌ها نشان داد که افزودن هر یک از این اجزا به معماری پیشنهادی، منجر به کاهش نسبی عملکرد مدل شده است. در فصل نتایج و تحلیل، تأثیر کیفی و کمی هر یک از این ابرپارامترها بر عملکرد نهایی روش پیشنهادی به‌صورت دقیق‌تر مورد بحث و مقایسه قرار خواهد گرفت.

### شبکه‌های عصبی گرافی توجه‌محور

در شبکه‌های عصبی گرافی توجه‌محور، افزون بر ابرپارامترهایی چون تعداد لایه‌ها و ابعاد بازنمایی، تعداد سرهای سازوکار توجه نیز نقش بسیار مهمی در عملکرد مدل ایفا می‌کند. بر این اساس، در مجموعه آزمایش‌های انجام شده، تأثیر تعداد سرهای متفاوت شامل ۱، ۴ و ۸ سر توجه به‌طور جداگانه نیز بررسی شده است.

به‌طور کلی، انتظار می‌رود که عملکرد شبکه‌های عصبی گرافی توجه‌محور در مقایسه با شبکه‌های عصبی گرافی پیچشی بهبود قابل‌توجهی داشته باشد. دلیل این امر آن است که در شبکه‌های عصبی گرافی پیچشی، در فرآیند به‌روزرسانی بازنمایی یک پروتئین، تمامی همسایگان با وزن یکسان در نظر

---

1 Over-smoothing
2 Under-smoothing
3 Batch Normalization Layer
4 L2 Regularization Term
5 Residual Connections
6 Dropout

گرفته می‌شوند. در مقابل، شبکه‌های عصبی گرافی توجه‌محور با یادگیری ضرایب توجه، میزان اهمیت نسبی هر یک از همسایگان را به‌صورت پویا مدل‌سازی می‌کنند و در نتیجه، بازنمایی غنی‌تر و دقیق‌تری بر اساس میزان تأثیر هر همسایه ایجاد می‌نمایند.

علاوه بر نسخه‌ی پایه‌ی شبکه‌ی عصبی گرافی توجه‌محور، در این بخش معماری‌های پیشرفته‌تری از این خانواده، از جمله SuperGAT و GATv2، نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند تا تأثیر این ساختارهای بهبودیافته بر عملکرد مدل به‌صورت دقیق و نظام‌مند ارزیابی شود.

**شبکه عصبی گرافی دارای سازوکار پرش دانش**

با توجه به این واقعیت که در شبکه‌های PPI، پروتئین‌های مختلف برای دستیابی به بازنمایی‌های مؤثر، به اطلاعات همسایگی در مرتبه‌های متفاوتی نیاز دارند، بررسی عملکرد سازوکار JKNet در این پژوهش ضروری به نظر می‌رسد. این سازوکار امکان تجمیع بازنمایی‌های حاصل از لایه‌های مختلف شبکه عصبی گرافی را فراهم می‌کند و بدین ترتیب، وابستگی هر گره به عمق‌های متفاوت شبکه به‌طور تطبیقی مدل‌سازی می‌شود. در این راستا، نسخه‌های گوناگونی از JKNet شامل Max Pooling، Concatenation و Bi-LSTM Attention مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفته‌اند. در ادامه، مروری کلی بر هر یک از این روش‌ها ارائه می‌شود:

- **بیشینه‌گیری:** در این روش، بردارهای بازنمایی حاصل از هر لایه شبکه عصبی برای هر پروتئین، به‌صورت مؤلفه‌به‌مؤلفه با یکدیگر بیشینه‌گیری می‌شوند و بردار حاصل به‌عنوان بازنمایی نهایی آن پروتئین در نظر گرفته می‌شود.
- **الحاق:** در این رویکرد، بازنمایی‌های تولید شده در لایه‌های مختلف شبکه عصبی گرافی با یکدیگر الحاق شده و بردار به‌دست‌آمده به‌عنوان بازنمایی نهایی پروتئین مورد استفاده قرار می‌گیرد.
- **سازوکار توجه مبتنی بر شبکه عصبی Bi-LSTM:** در این روش، برای هر پروتئین، بازنمایی‌های

حاصل از لایه‌های مختلف شبکه به‌صورت یک توالی به یک شبکه عصبی بازگشتی دوسویه از نوع Bi-LSTM داده می‌شوند. سپس با بهره‌گیری از سازوکار توجه، میزان اهمیت هر بازنمایی لایه‌ای به‌صورت تطبیقی یاد گرفته شده و در نهایت، با ترکیب وزن‌دار این بازنمایی‌ها، بازنمایی نهایی هر پروتئین تولید می‌شود.

شایان ذکر است که سازوکار JKNet مستقل از معماری شبکه عصبی گرافی پایه بوده و قابلیت ترکیب با مدل‌های مختلف را دارد. در این پژوهش، شبکه عصبی گرافی پایه از نوع GAT در نظر گرفته شده است.

### ۴.۳.۴ توابع فعال‌سازی

توابع فعال‌سازی نقش اساسی در شبکه‌های عصبی ایفا می‌کنند، زیرا با ایجاد غیرخطی‌بودن در مدل، امکان یادگیری الگوها و روابط پیچیده میان داده‌ها را فراهم می‌سازند. ازاین‌رو، در این پژوهش تأثیر انتخاب تابع فعال‌سازی بر عملکرد روش پیشنهادی مورد بررسی و تحلیل قرار گرفته است. توابع فعال‌سازی ارزیابی‌شده در این مطالعه شامل موارد زیر هستند:

- **ReLU**[1]: این تابع با صفر کردن مقادیر منفی و عبور مستقیم مقادیر مثبت، به یادگیری پایدار و کاهش مشکل ناپدیدشدن گرادیان کمک می‌کند:

$$\mathrm{ReLU}(x) = \max(0, x) \tag{۵.۴}$$

- **GELU**[2]: تابع GELU با وزن‌دهی نرم به ورودی‌ها بر اساس توزیع نرمال، رفتار غیرخطی

[1] Rectified Linear Unit

[2] Gaussian Error Linear Unit

پیوسته‌تری نسبت به ReLU ایجاد می‌کند:

$$\begin{aligned} \mathrm{GELU}(x) &= x\,\Phi(x) = x \cdot \frac{۱}{۲}\left(۱ + \mathrm{erf}\left(\frac{x}{\sqrt{۲}}\right)\right) \\ erf(x) &= \frac{۲}{\sqrt{\pi}} \int_{۰}^{x} e^{-t^{۲}} dt \end{aligned} \tag{۶.۴}$$

- **ELU**[1]: این تابع با اختصاص مقادیر منفی اشباع‌شده برای ورودی‌های منفی، میانگین خروجی‌ها را به صفر نزدیک کرده و همگرایی شبکه را بهبود می‌بخشد:

$$\mathrm{ELU}(x) = \begin{cases} x, & x > ۰, \\ \alpha\left(e^{x} - ۱\right), & x \leq ۰ \end{cases} \tag{۷.۴}$$

شایان ذکر است که با توجه به ماهیت تابع هزینه پایه مورد استفاده در این پژوهش، یعنی NOCD، که نیازمند ماتریس وابستگی $F$ با شرط نامنفی بودن عناصر آن به‌صورت $\forall i, j;\ F_{ij} \geq ۰$ می‌باشد، تابع فعال‌سازی لایه نهایی شبکه در تمامی آزمایش‌ها به‌صورت ثابت از نوع ReLU در نظر گرفته شده است.

### ۵.۳.۴ استخراج مجموعه‌های پروتئینی و تعیین آستانه

### ۶.۳.۴ ویژگی‌های ورودی

[1] Exponential Linear Unit

## ۴.۴ جمع‌بندی

# کتاب‌نامه


[1] Ji, Junzhong, Zhang, Aidong, Liu, Chunnian, Quan, Xiaomei, and Liu, Zhijun. Survey: Functional module detection from protein-protein interaction networks. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 26(2):261–277, 2012.

[2] V, Manila M. A literature survey on bioinformatics. *IJIREEICE International Journal of Innovative Research in Electrical, Electronics, Instrumentation and Control Engineering*, February 2023.

[3] Wang, Yijie and Qian, Xiaoning. Functional module identification in protein interaction networks by interaction patterns. *Bioinformatics*, 30(1):81–93, 2014.

[4] Berahmand, Kamal, Nasiri, Elahe, Li, Yuefeng, et al. Spectral clustering on protein-protein interaction networks via constructing affinity matrix using attributed graph embedding. *Computers in Biology and Medicine*, 138:104933, 2021.

[5] Li, Xiaoli, Wu, Min, Kwoh, Chee-Keong, and Ng, See-Kiong. Computational approaches for detecting protein complexes from protein interaction networks: a survey. *BMC genomics*, 11:1–19, 2010.

[6] Bader, Gary D and Hogue, Christopher WV. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. *BMC bioinformatics*, 4:1–27, 2003.

[7] Nepusz, Tamás, Yu, Haiyuan, and Paccanaro, Alberto. Detecting overlapping protein complexes in protein-protein interaction networks. *Nature methods*, 9(5):471–472, 2012.

[8] Consortium, Gene Ontology. The gene ontology (go) project in 2006. *Nucleic acids research*, 34(suppl_1):D322–D326, 2006.

[9] Su, Lili, Liu, Guang, Guo, Ying, Zhang, Xuanping, Zhu, Xiaoyan, and Wang, Jiayin. Integration of protein-protein interaction networks and gene expression profiles helps detect pancreatic adenocarcinoma candidate genes. *Frontiers in Genetics*, 13:854661, 2022.

[10] Bothorel, Cécile, Cruz, Juan David, Magnani, Matteo, and Micenkova, Barbora. Clustering attributed graphs: models, measures and methods. *Network Science*, 3(3):408–444, 2015.

[11] Farutin, Victor, Robison, Keith, Lightcap, Eric, Dancik, Vlado, Ruttenberg, Alan, Letovsky, Stanley, and Pradines, Joel. Edge-count probabilities for the identification of local protein communities and their organization. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 62(3):800–818, 2006.

[12] Altaf-Ul-Amin, Md, Shinbo, Yoko, Mihara, Kenji, Kurokawa, Ken, and Kanaya, Shigehiko. Development and implementation of an algorithm for de-

tection of protein complexes in large interaction networks. *BMC bioinformatics*, 7(1):207, 2006.

[13] Zaki, Nazar and Alashwal, Hany. Improving the detection of protein complexes by predicting novel missing interactome links in the protein-protein interaction network. in *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pp. 5041–5044. IEEE, 2018.

[14] Macropol, Kathy, Can, Tolga, and Singh, Ambuj K. Rrw: repeated random walks on genome-scale protein networks for local cluster discovery. *BMC bioinformatics*, 10(1):283, 2009.

[15] Chen, Hongwei, Cai, Yunpeng, Ji, Chaojie, Selvaraj, Gurudeeban, Wei, Dongqing, and Wu, Hongyan. Adappi: identification of novel protein functional modules via adaptive graph convolution networks in a protein–protein interaction network. *Briefings in Bioinformatics*, 24(1):bbac523, 2023.

[16] Alberts, Bruce, Heald, Rebecca, Johnson, Alexander, Morgan, David, Raff, Martin, Roberts, Keith, and Walter, Peter. *Molecular Biology of the Cell*. W. W. Norton & Company, New York, 7th ed. , 2022. International Student Edition.

[17] Dilmaghani, Saharnaz, Brust, Matthias R, Ribeiro, Carlos HC, Kieffer, Emmanuel, Danoy, Grégoire, and Bouvry, Pascal. From communities to protein complexes: a local community detection algorithm on ppi networks. *Plos one*, 17(1):e0260484, 2022.

[18] Hartwell, Leland H, Hopfield, John J, Leibler, Stanislas, and Murray, An-

drew W. From molecular to modular cell biology. *Nature*, 402(Suppl 6761):C47–C52, 1999.

[19] Li, Min, Wu, Xuehong, Wang, Jianxin, and Pan, Yi. Towards the identification of protein complexes and functional modules by integrating ppi network and gene expression data. *BMC bioinformatics*, 13(1):109, 2012.

[20] Safari-Alighiarloo, Nahid, Taghizadeh, Mohammad, Rezaei-Tavirani, Mostafa, Goliaei, Bahram, and Peyvandi, Ali Asghar. Protein-protein interaction networks (ppi) and complex diseases. *Gastroenterology and Hepatology from bed to bench*, 7(1):17, 2014.

[21] Mujawar, Shama, Mishra, Rohit, Pawar, Shrikant, Gatherer, Derek, and Lahiri, Chandrajit. Delineating the plausible molecular vaccine candidates and drug targets of multidrug-resistant acinetobacter baumannii. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 9:203, 2019.

[22] Gélard, Maxence, Richard, Guillaume, Pierrot, Thomas, and Cournède, Paul-Henry. Bulkrnabert: Cancer prognosis from bulk rna-seq based language models. *bioRxiv*, pp. 2024–06, 2024.

[23] Consortium, Gene Ontology. The gene ontology resource: 20 years and still going strong. *Nucleic acids research*, 47(D1):D330–D338, 2019.

[24] Wikipedia contributors. ژن مستی‌شناسی — Wikipedia, the free encyclopedia, 2024. [Online; accessed 20-December-2024].

[25] Gene Ontology overview, December 2025. [Online; accessed 17. Dec. 2025].

[26] Ashburner, Michael, Ball, Catherine A, Blake, Judith A, Botstein, David, Butler, Heather, Cherry, J Michael, Davis, Allan P, Dolinski, Kara, Dwight, Selina S, Eppig, Janan T, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. *Nature genetics*, 25(1):25–29, 2000.

[27] Stumpf, Michael PH, Kelly, William P, Thorne, Thomas, and Wiuf, Carsten. Evolution at the system level: the natural history of protein interaction networks. *Trends in Ecology & Evolution*, 22(7):366–373, 2007.

[28] Li, Dong, Li, Jianqi, Ouyang, Shuguang, Wang, Jian, Wu, Songfeng, Wan, Ping, Zhu, Yunping, Xu, Xiaojie, and He, Fuchu. Protein interaction networks of saccharomyces cerevisiae, caenorhabditis elegans and drosophila melanogaster: Large-scale organization and robustness. *Proteomics*, 6(2):456–461, 2006.

[29] Hartwell, Leland H, Hopfield, John J, Leibler, Stanislas, and Murray, Andrew W. From molecular to modular cell biology. *Nature*, 402(Suppl 6761):C47–C52, 1999.

[30] Wagner, Günter P, Pavlicev, Mihaela, and Cheverud, James M. The road to modularity. *Nature Reviews Genetics*, 8(12):921–931, 2007.

[31] Islam, Rakibul, Sultana, Azrin, and Islam, Mohammad Rashedul. A comprehensive review for chronic disease prediction using machine learning algorithms. *Journal of Electrical Systems and Information Technology*, 11(1):27, 2024.

[32] Bishop, Christopher M and Nasrabadi, Nasser M. *Pattern recognition and machine learning*, vol. 4. Springer, 2006.

[33] Janiesch, Christian, Zschech, Patrick, and Heinrich, Kai. Machine learning and deep learning. *Electronic markets*, 31(3):685–695, 2021.

[34] Dridi, Salim. Supervised learning-a systematic literature review. *preprint, Dec*, 2021.

[35] Wu, Xiangdong, Liu, Xiaoyan, and Zhou, Yimin. Review of unsupervised learning techniques. in *Proceedings of 2021 Chinese Intelligent Systems Conference: Volume II*, pp. 576–590. Springer, 2021.

[۳۶] Esmail. Babalian، *Mathematics Discrete in Topics*. Tehran، Mobtakeran، ۲۰۰۷.

[37] Scarselli, Franco, Gori, Marco, Tsoi, Ah Chung, Hagenbuchner, Markus, and Monfardini, Gabriele. The graph neural network model. *IEEE transactions on neural networks*, 20(1):61–80, 2008.

[38] Grattarola, Daniele. A practical introduction to GNNs - Part 2: Message passing and gather-scatter. Daniele Grattarola's Blog, March 2021. Accessed: 2024-12-20.

[39] Rong, Yu, Huang, Wenbing, Xu, Tingyang, and Huang, Junzhou. Dropedge: Towards deep graph convolutional networks on node classification. *arXiv preprint arXiv:1907.10903*, 2019.

[40] Khemani, Bharti, Patil, Shruti, Kotecha, Ketan, and Tanwar, Sudeep. A review of graph neural networks: concepts, architectures, techniques, challenges,

datasets, applications, and future directions. *Journal of Big Data*, 11(1):18, 2024.

[41] Kipf, TN. Semi-supervised classification with graph convolutional networks. *arXiv preprint arXiv:1609.02907*, 2016.

[42] Veličković, Petar, Cucurull, Guillem, Casanova, Arantxa, Romero, Adriana, Lio, Pietro, and Bengio, Yoshua. Graph attention networks. *arXiv preprint arXiv:1710.10903*, 2017.

[43] Xu, Keyulu, Li, Chengtao, Tian, Yonglong, Sonobe, Tomohiro, Kawarabayashi, Ken-ichi, and Jegelka, Stefanie. Representation learning on graphs with jumping knowledge networks. in *International conference on machine learning*, pp. 5453–5462. pmlr, 2018.

[44] He, Kaiming, Zhang, Xiangyu, Ren, Shaoqing, and Sun, Jian. Deep residual learning for image recognition. in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pp. 770–778, 2016.

[45] Mikolov, Tomas, Chen, Kai, Corrado, Greg, and Dean, Jeffrey. Efficient estimation of word representations in vector space. *arXiv preprint arXiv:1301.3781*, 2013.

[46] Grover, Aditya and Leskovec, Jure. node2vec: Scalable feature learning for networks. in *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining*, pp. 855–864, 2016.

[47] Jannesari, Vahid, Keshvari, Maryam, and Berahmand, Kamal. A novel non-negative matrix factorization-based model for attributed graph clustering by incorporating complementary information. *Expert Systems with Applications*, 242:122799, 2024.

[48] Kang, Zhao, Liu, Zhanyu, Pan, Shirui, and Tian, Ling. Fine-grained attributed graph clustering. in *Proceedings of the 2022 SIAM International Conference on Data Mining (SDM)*, pp. 370–378. SIAM, 2022.

[49] Zhang, Xiaotong, Liu, Han, Li, Qimai, Wu, Xiao-Ming, and Zhang, Xianchao. Adaptive graph convolution methods for attributed graph clustering. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 35(12):12384–12399, 2023.

[50] Bhowmick, Aritra, Kosan, Mert, Huang, Zexi, Singh, Ambuj, and Medya, Sourav. Dgcluster: A neural framework for attributed graph clustering via modularity maximization. in *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence*, vol. 38, pp. 11069–11077, 2024.

[51] Zhang, Tian, Ramakrishnan, Raghu, and Livny, Miron. Birch: an efficient data clustering method for very large databases. *ACM sigmod record*, 25(2):103–114, 1996.

[52] He, Chaobo, Cheng, Junwei, Chen, Guohua, Guan, Quanlong, Fei, Xiang, and Tang, Yong. Detecting communities with multiple topics in attributed networks via self-supervised adaptive graph convolutional network. *Information Fusion*, 105:102254, 2024.

[53] Wang, Chun, Pan, Shirui, Hu, Ruiqi, Long, Guodong, Jiang, Jing, and Zhang, Chengqi. Attributed graph clustering: A deep attentional embedding approach. *arXiv preprint arXiv:1906.06532*, 2019.

[54] Shchur, Oleksandr and Günnemann, Stephan. Overlapping community detection with graph neural networks. *arXiv preprint arXiv:1909.12201*, 2019.

[55] Srihari, Sriganesh and Leong, Hon Wai. Employing functional interactions for characterisation and detection of sparse complexes from yeast ppi networks. *International journal of bioinformatics research and applications*, 8(3-4):286–304, 2012.

[56] Patra, Sabyasachi and Mohapatra, Anjali. Protein complex prediction in interaction network based on network motif. *Computational Biology and Chemistry*, 89:107399, 2020.

[57] Nepusz, Tamás, Yu, Haiyuan, and Paccanaro, Alberto. Detecting overlapping protein complexes in protein-protein interaction networks. *Nature methods*, 9(5):471–472, 2012.

[58] Bader, Gary D and Hogue, Christopher WV. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. *BMC bioinformatics*, 4:1–27, 2003.

[59] Hu, Allen L and Chan, Keith CC. Utilizing both topological and attribute information for protein complex identification in ppi networks. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*, 10(3):780–792, 2013.

[60] Zhang, Wei, Xu, Jia, Li, Yuanyuan, and Zou, Xiufen. Integrating network topology, gene expression data and go annotation information for protein complex prediction. *Journal of bioinformatics and computational biology*, 17(01):1950001, 2019.

[61] Wu, Min, Li, Xiaoli, Kwoh, Chee-Keong, and Ng, See-Kiong. A core-attachment based method to detect protein complexes in ppi networks. *BMC bioinformatics*, 10:1–16, 2009.

[62] Leung, Henry CM, Xiang, Qian, Yiu, Siu-Ming, and Chin, Francis YL. Predicting protein complexes from ppi data: a core-attachment approach. *Journal of Computational Biology*, 16(2):133–144, 2009.

[63] Chua, Hon Nian, Ning, Kang, Sung, Wing-Kin, Leong, Hon Wai, and Wong, Limsoon. Using indirect protein–protein interactions for protein complex prediction. *Journal of bioinformatics and computational biology*, 6(03):435–466, 2008.

[64] Berahmand, Kamal, Nasiri, Elahe, Li, Yuefeng, et al. Spectral clustering on protein-protein interaction networks via constructing affinity matrix using attributed graph embedding. *Computers in Biology and Medicine*, 138:104933, 2021.

[65] Yang, Cheng, Liu, Zhiyuan, Zhao, Deli, Sun, Maosong, and Chang, Edward Y. Network representation learning with rich text information. in *IJCAI*, vol. 2015, pp. 2111–2117, 2015.

[66] Meng, Xiangmao, Peng, Xiaoqing, Wu, Fang-Xiang, and Li, Min. Detecting protein complex based on hierarchical compressing network embedding. in *2019 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, pp. 215–218. IEEE, 2019.

[67] Xu, Bo, Li, Kun, Zheng, Wei, Liu, Xiaoxia, Zhang, Yijia, Zhao, Zhehuan, and He, Zengyou. Protein complexes identification based on go attributed network embedding. *BMC bioinformatics*, 19:1–10, 2018.

[68] Ma, Xiaoke, Sun, Penggang, and Gong, Maoguo. An integrative framework of heterogeneous genomic data for cancer dynamic modules based on matrix decomposition. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 19(1):305–316, 2020.

[69] Chen, Hongwei, Cai, Yunpeng, Ji, Chaojie, Selvaraj, Gurudeeban, Wei, Dongqing, and Wu, Hongyan. Adappi: identification of novel protein functional modules via adaptive graph convolution networks in a protein–protein interaction network. *Briefings in Bioinformatics*, 24(1):bbac523, 2023.

[70] Bhowmick, Sourav S and Seah, Boon Siew. Clustering and summarizing protein-protein interaction networks: A survey. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 28(3):638–658, 2015.

[71] Berahmand, Kamal, Bouyer, Asgarali, and Vasighi, Mahdi. Community detection in complex networks by detecting and expanding core nodes through extended local similarity of nodes. *IEEE Transactions on Computational Social*

*Systems*, 5(4):1021–1033, 2018.

[72] Zhou, Zhixin and Amini, Arash A. Analysis of spectral clustering algorithms for community detection: the general bipartite setting. *Journal of Machine Learning Research*, 20(47):1–47, 2019.

[73] Gulikers, Lennart, Lelarge, Marc, and Massoulié, Laurent. A spectral method for community detection in moderately sparse degree-corrected stochastic block models. *Advances in Applied Probability*, 49(3):686–721, 2017.

[74] Stark, Chris, Breitkreutz, Bobby-Joe, Reguly, Teresa, Boucher, Lorrie, Breitkreutz, Ashton, and Tyers, Mike. Biogrid: a general repository for interaction datasets. *Nucleic acids research*, 34(suppl_1):D535–D539, 2006.

[75] Xenarios, Ioannis, Salwinski, Lukasz, Duan, Xiaoqun Joyce, Higney, Patrick, Kim, Sul-Min, and Eisenberg, David. Dip, the database of interacting proteins: a research tool for studying cellular networks of protein interactions. *Nucleic acids research*, 30(1):303–305, 2002.

[76] Collins, Sean R, Kemmeren, Patrick, Zhao, Xue-Chu, Greenblatt, Jack F, Spencer, Forrest, Holstege, Frank CP, Weissman, Jonathan S, and Krogan, Nevan J. Toward a comprehensive atlas of the physical interactome of saccharomyces cerevisiae. *Molecular & Cellular Proteomics*, 6(3):439–450, 2007.

[77] Pagel, Philipp, Kovac, Stefan, Oesterheld, Matthias, Brauner, Barbara, Dunger-Kaltenbach, Irmtraud, Frishman, Goar, Montrone, Corinna, Mark, Pekka,

Stümpflen, Volker, Mewes, Hans-Werner, et al. The mips mammalian protein–protein interaction database. *Bioinformatics*, 21(6):832–834, 2005.

[78] Maddi, AMA and Eslahchi, Ch. Discovering overlapped protein complexes from weighted ppi networks by removing inter-module hubs. *Scientific reports*, 7(1):3247, 2017.

[79] Ieremie, Ioan, Ewing, Rob M, and Niranjan, Mahesan. Transformergo: predicting protein–protein interactions by modelling the attention between sets of gene ontology terms. *Bioinformatics*, 38(8):2269–2277, 2022.

# واژه‌نامه انگلیسی به فارسی

مثال ..... Example

مدول ..... module

# واژه‌نامه فارسی به انگلیسی

مثال ..... Example

مدول ..... module

## Abstract

Bioinformatics is an interdisciplinary field that utilizes biology, computer science, mathematics, and statistics to store and analyze biological data. With the completion of the Human Genome Project and the advent of the post-genomic era, proteomics research has become one of the most important areas of life sciences. Proteomics involves studying the characteristics of proteins to describe their structure, function, and role in regulating biological systems. Proteins often do not act alone but interact with each other, forming larger molecular complexes to perform biological functions. These interactions are represented using a network structure called the protein-protein interaction (PPI) network. A protein complex in PPI networks is a molecular structure composed of proteins that are functionally and structurally compatible. By analyzing PPI networks, we can identify these groups of proteins.

One of the key challenges in bioinformatics is the discovery of protein modules in protein-protein interaction networks. Identifying these modules is equivalent to the problem of community detection in graphs. In many bioinformatics applications, protein module discovery is performed using community detection algorithms in graphs. In this study, we aim to design a specialized method for community detection in protein interaction networks that, in addition to considering the graph structure for module identification, also takes into account the biological characteristics of proteins.

For example, integrating biological information about proteins stored in databases such as GO and KEGG with gene expression data and combining this information with

the PPI network can enhance the accuracy and efficiency of protein module identification. Therefore, in this research, we aim to introduce a clustering algorithm for PPI networks based on graph neural networks while incorporating node-specific features.

**Keywords:** *Graph Neural Networks, Protein-Protein Interactions, Functional Module Identification, Clustering Attributed Graphs*

**Institute for Advanced Studies in Basic Sciences**
Gava Zang, Zanjan, Iran

**Computer Science and Information Technology**

**Artificial Intelligence**

# Discovery of Modules in Protein-Protein Interaction Networks using Graph Neural Network Approaches

Master's Thesis

Samaneh Tejerloo

Supervisor: Dr. Zahra Narimani

January 27, 2026