



دانشکده علوم رایانه و فناوری اطلاعات

مهندسی کامپیوتر - هوش مصنوعی

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

پایاننامه‌ی کارشناسی ارشد

سمانه طجرلو

استاد راهنما: زهرا نریمانی

۱۴۰۴ آذر ۲۲

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

تقدیم به آنها یک که می خواهند بیشتر بدانند.

# مشکر 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 پایان یافتن پژوهه توالی‌یابی ژنوم انسان و ورود به دوره‌ی پسازنی، 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 ماذول‌های پروتئین در شبکه‌های تعامل پروتئین-پروتئین است. کشف این ماذول‌ها معادل مسئله‌ی کشف انجمن در گراف است. در بسیاری از کاربردهای بیوانفورماتیکی کشف ماذول‌های 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 ماذول‌ها 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 ماذول‌های 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 مأذول‌های عملکردی، خوشه‌بندی گراف‌های دارای ویژگی

# فهرست مطالب

چکیده	.....	پنج
پیشگفتار	.....	۱
۱ مقدمه	.....	۲
۱.۱ بیان مسئله	.....	۲
۲.۱ مفاهیم بنیادی	.....	۵
۲.۱.۱ خوشه بندی در گراف های با گره های دارای ویژگی	.....	۵
۲.۲.۱ دسته بندی و روش های کلی خوشه بندی گراف	.....	۵
۳.۲.۱ پایگاه داده هستی شناسی ژن	.....	۶
۴.۲.۱ شبکه های PPI و ویژگی های آنها	.....	۷
۲ بررسی منابع	.....	۹
۱.۲ خوشه بندی گراف های دارای گره ویژگی	.....	۹
۲.۲ پیش بینی مجموعه های پروتئینی	.....	۱۲
واژه نامه انگلیسی به فارسی	.....	۲۱
واژه نامه فارسی به انگلیسی	.....	۲۲

## پیش‌گفتار

در پژوهش حاضر اقدام به معرفی یک روش به منظور شناسایی مجموعه‌های عملکردی در شبکه‌های تعامل پروتئین-پروتئین به کمک شبکه‌های عصبی گرافی کردایم. 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

## مقدمه

بیوانفورماتیک سعی بر پاسخ به مسائل و پرسش‌های زیست‌شناسی به کمک ابزارهای محاسباتی و مدل‌سازی‌های آماری دارد. یافتن پاسخ مناسب برای هر یک از این مسائل می‌تواند تاثیر به سزایی در فهم بیشتر ما از عملکردهای زیستی داشته باشد. در این پژوهش، ما بر روی پروتئین‌ها تمرکز کرده و هدف شناسایی مجموعه‌های پروتئینی، به کمک شبکه تعاملات پروتئین-پروتئین می‌باشد. در ادامه این بخش به بیان بهتر مسئله پیش‌رو و همچنین مفاهیم بنیادی مورد نیاز می‌پردازیم.

### ۱.۱ بیان مسئله<sup>۲</sup>

بیوانفورماتیک<sup>۳</sup> یک حوزه میان‌رشته‌ای است که با استفاده از علوم زیست‌شناسی، کامپیوتر، ریاضیات و آمار به ذخیره‌سازی و تحلیل داده‌های زیستی می‌پردازد. این علم با بهره‌گیری از فناوری‌های کامپیوتری، داده‌های مربوط به توالی‌های RNA و پروتئین‌ها را مدیریت و تفسیر می‌کند و به دلیل حجم بالای داده‌ها و اهمیت استخراج اطلاعات کاربردی، جایگاه ویژه‌ای دارد [۱].

---

Problem statement <sup>۲</sup>  
Bioinformatic <sup>۳</sup>

با پایان یافتن پژوهش توالی‌یابی ژنوم انسان و ورود به دوره‌ی پساژنی<sup>۱</sup>، تحقیقات پروتئومیک<sup>۲</sup> 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 پروتئین-پروتئین<sup>۳</sup> در فرآیندهای مهمی مانند تکثیر ژنتیکی<sup>۴</sup>، کنترل بیان ژن<sup>۵</sup>، انتقال سیگنال‌های سلولی<sup>۶</sup> و مرگ سلولی<sup>۷</sup> نقش کلیدی دارند. تحلیل شبکه‌های PPI برای درک بهتر سازماندهی و عملکرد سلولی ضروری است [۲].

تحقیقات زیستی نشان می‌دهد که یک مجموعه پروتئینی<sup>۸</sup> 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 [۲]. به صورت شهودی نیز، در شبکه‌های PPI اگر دو پروتئین با هم تعامل داشته باشند، به احتمال بیشتری از نظر کارایی سلولی نیز شبیه به یکدیگر هستند. از این رو پیدا کردن زیرشبکه‌های به هم متصل با تراکم بالا از پروتئین‌ها می‌تواند به عنوان مازولهای عملکردی<sup>۹</sup> و یا یک مجموعه پروتئینی در نظر گرفته شوند که در فرآیندهای ویژه‌ای در سلول نقش دارند [۳]. همینطور بر این اساس می‌توان تعامل و ارتباط بین مجموعه‌های پروتئینی مختلف را بررسی کرد و یا حتی مجموعه‌های پروتئینی ناشناخته‌ای را کشف کرد [۲].

یکی از بهترین روش‌ها برای مطالعه شبکه‌های PPI نگاه به آن‌ها از دید تحلیل شبکه‌های پیچیده و دید گرافی است. با این دید و به دلیل حجم عظیم داده‌های این شبکه‌ها، یکی از چالش‌های اساسی در دوره

---

Postgenomic era	<sup>۱</sup>
Proteomics	<sup>۲</sup>
Protein-protein interactions (PPI)	<sup>۳</sup>
Gene substance copy	<sup>۴</sup>
Gene expression control	<sup>۵</sup>
Cellular signal transduction	<sup>۶</sup>
Cell apoptosis	<sup>۷</sup>
Protein complex	<sup>۸</sup>
Functional module	<sup>۹</sup>

پسازنی، ارائه الگوریتم‌های بهینه به منظور شناسایی مؤثر ماذول‌های عملکردی زیستی و مجموعه‌های پروتئینی است [۴].

از آنجایی که پروتئین‌های یک مجموعه پروتئینی در شبکه PPI دارای تعاملات زیادی بین خودشان هستند و این موضوع باعث کارکرد مشابه آن‌ها می‌شود، در نتیجه نواحی پر تراکم در شبکه PPI را می‌توان به عنوان یک مجموعه پروتئینی احتمالی در نظر گرفت و شناسایی مجموعه‌های پروتئینی بسیار شبیه به پیدا کردن خوش‌ها در یک شبکه پیچیده است [۵]، از این رو می‌توان این مسئله را معادل خوشبندی در گراف‌ها در نظر گرفت.

بیشتر پژوهش‌های پیشین در این حوزه تنها از اطلاعات ساختاری شبکه‌های PPI [۶، ۷] استفاده کرده‌اند در حالی که امروزه ما به داده‌های غنی و مناسبی برای توصیف پروتئین‌ها دسترسی داریم. به عنوان مثال می‌توان به بانک اطلاعاتی GO<sup>۱</sup> اشاره کرد که اطلاعاتی درباره ژن‌ها و پروتئین‌ها از دیدهای مختلف شامل فرآیندهای زیستی، عملکرد مولکولی و مولفه‌های سلولی فراهم کرده و مورد بررسی و توصیف قرار می‌دهد [۸]. همچنین از آنجایی که پروتئین‌ها محصولات ژنی هستند برخی از پژوهش‌ها از بیان ژنی مربوط به هر پروتئین نیز به منظور توصیف آن‌ها در شبکه PPI بهره برده‌اند [۹]. استفاده از این اطلاعات در کنار ساختار شبکه PPI می‌تواند منجر به تشخیص بهینه و موثرتر مجموعه‌های پروتئینی شود. برای استفاده مناسب از اطلاعات تکمیلی نیاز به الگوریتم‌های خوشبندی گرافی داریم که به طور مناسب ویژگی‌های پروتئین‌ها را در کنار ساختار شبکه برای خوشبندی مجموعه‌های پروتئینی در نظر گیرد، به این دسته از الگوریتم‌ها، خوشبندی گراف‌های دارای ویژگی<sup>۲</sup> می‌گویند [۱۰].

به طور خلاصه ما سعی در ارائه یک الگوریتم جهت کشف مجموعه‌های پروتئینی و ماذول‌های عملکردی با دید گرافی به شبکه PPI در کنار استفاده از داده‌های تکمیلی بانک داده‌های زیستی با روش خوشبندی گراف با گره‌های ویژگی داریم. در بخش بعد مفاهیم بنیادی را معرفی می‌کنیم و به پژوهش‌های قبلی

Gene Ontology <sup>۱</sup>  
Attributed graph clustering <sup>۲</sup>

که در این زمینه انجام شده است می‌پردازیم، روش پیشنهادی را مطرح می‌کنیم و در نهایت به بررسی معیارهای ارزیابی می‌پردازیم.

## ۲.۱ مفاهیم بنیادی

در مفاهیم بنیادی ابتدا به فرمول بندی مسئله خوشبندی گراف‌های با گره‌های دارای ویژگی می‌پردازیم.

### ۱.۲.۱ خوشبندی در گراف‌های با گره‌های دارای ویژگی

با فرض گراف  $G = (V, E, F)$  که در آن  $V$  مجموعه گره‌ها،  $E$  مجموعه یال‌ها است و  $F$  ماتریس ویژگی‌های گره‌ها می‌باشد، یک خوشبندی از گراف  $G$  را می‌توان با  $C$  نشان داد که مجموعه ای از زیرمجموعه‌های  $V$  است، به صورتی که  $C_i \in C$ ;  $C_i \subset V$ . هدف از خوشبندی این است که خوشبندی‌هایی که هم از نظر ساختاری و هم از نظر ویژگی‌های گره‌ها بهم بیشترین شباهت را دارند، پیدا کنیم. همچنین خوشبندی‌های ایجاد شده باید از نظر ارتباط یال‌های داخل خوشبندی چگال و در ارتباط یال‌ها با دیگر خوشبندی‌ها تنک باشند.

### ۲.۲.۱ دسته‌بندی و روش‌های کلی خوشبندی گراف

روش‌های خوشبندی 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 خوشبندی گراف‌های PPI با گره‌های دارای ویژگی را داریم، روش‌های خوشبندی را بر اساس روش مورد استفاده تقسیم‌بندی می‌کنیم:

- روش‌های طیفی<sup>۱</sup> : از مقادیر ویژه<sup>۲</sup> ماتریس لایپلاسین یا مجاورت برای یافتن خوشه‌ها استفاده می‌کنند.
- روش‌های فاکتورگیری ماتریسی<sup>۳</sup> : از روش‌های تجزیه ماتریسی مانند تجزیه نامنفی ماتریس<sup>۴</sup> یا تجزیه مقدار تکین<sup>۵</sup> برای ایجاد امبدینگ و خوشه‌بندی استفاده می‌کنند.
- روش‌های سلسله‌مراتبی<sup>۶</sup> : گراف را به صورت سلسله مراتبی خوشه‌بندی می‌کنند که به دو روش تقسیمی و تجمعی دسته‌بندی می‌شوند.
- روش‌های مبتنی بر امبدینگ<sup>۷</sup> : ابتدا گره‌ها به فضای برداری کم‌بعد نگاشت می‌شوند و سپس خوشه‌بندی روی این فضای برداری انجام می‌شود و تمرکز اصلی در این روش‌ها یافتن بازنمایی مناسب برای خوشه‌بندی گراف است. (Node2Vec, DeepWalk, GCN, GNN).
- روش‌های بدون امبدینگ<sup>۸</sup> : مستقیماً از ساختار گراف برای خوشه‌بندی استفاده می‌شود بدون اینکه گره‌ها به فضای برداری منتقل شوند (Louvain, graph - cut based).

### ۳.۲.۱ پایگاه داده هستی‌شناسی ژن

GO 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 سیستم شامل سه بخش اصلی است که هر یک از آنها یک جنبه خاصی از عملکرد زیستی را توصیف می‌کنند:

---

Spectral clustering	<sup>۱</sup>
Eigenvalues	<sup>۲</sup>
Matrix factorization	<sup>۳</sup>
Non-negative matrix factorization	<sup>۴</sup>
Singular value factorization	<sup>۵</sup>
Hierarchical clustering	<sup>۶</sup>
Embedding-based methods	<sup>۷</sup>
Non-embedding methods	<sup>۸</sup>

فرآیند زیستی<sup>۱</sup> : این بخش به فرآیندهای زیستی اشاره دارد که ژن و یا پروتئین خاصی در آن نقش دارد.

عملکرد مولکولی<sup>۲</sup> : این بخش عملکرد دقیق مولکولی ژن یا پروتئین را توصیف می‌کند.

مولفه‌ی سلولی<sup>۳</sup> : 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].

## ۴.۲.۱ شبکه‌های PPI و ویژگی‌های آنها

یک شبکه PPI معمولاً به صورت یک گراف بدون جهت  $G = (V, E)$  نشان داده می‌شود که  $V$  و  $E$  به ترتیب نمایانگر پروتئین‌ها و تعاملات بین آنها می‌باشند. وزن‌های روی یال‌ها را می‌توان برای توصیف ویژگی‌های شبکه PPI، مانند ویژگی‌های توپولوژیکی یا عملکردی استفاده کرد. شبکه‌های PPI سه ویژگی توپولوژیکی زیر را دارند:

- توزیع بدون مقیاس<sup>۴</sup> :  $P(k)$  مفهوم توزیع درجه یعنی احتمال اینکه یک گره در یک شبکه دقیقاً  $k$  پیوند داشته باشد را نشان می‌دهد. یک شبکه PPI دارای توزیع درجه توانی  $\sim k^{-\lambda}$  می‌باشد [۱۱]. این ویژگی به این معنی است که پروتئین‌های تعامل‌دار در شبکه‌های PPI به طور یکنواخت توزیع نمی‌شوند، بیشتر پروتئین‌ها تنها در چند تعامل شرکت می‌کنند در حالی که مجموعه کوچکی از پروتئین‌ها در ده‌ها تعامل (تشکیل گره هاب<sup>۵</sup>) شرکت می‌کنند.

- ویژگی جهان کوچک<sup>۶</sup> : پروتئین‌های یک شبکه PPI دارای میانگین طول مسیر کم و ضرایب خوش‌های بالا هستند [۱۲] که سیگنال‌های هر گره در شبکه PPI را قادر می‌سازد تا از طریق چند

Biological process<sup>۱</sup>

Molecular function<sup>۲</sup>

Cellular component<sup>۳</sup>

Scale-free distribution<sup>۴</sup>

Hub<sup>۵</sup>

Small-world property<sup>۶</sup>

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 مازول‌های عملکردی<sup>۱</sup> : شبکه PPI یک شبکه مازولار و سلسله مراتبی می‌باشد. یک مازول عملکردی در یک شبکه PPI یک مجموعه با بیشترین تعداد پروتئین که عملکرد یکسانی دارند، می‌باشد. بارزترین مشخصه مازول عملکردی، ارتباط بین ساختار توپولوژیکی شبکه PPI و عملکرد پروتئین‌های آن است که مبنای بسیاری از روش‌های تشخیص مازول عملکردی است [۱۳] [۱۴].

## فصل ۲

### 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.

#### ۱.۲ خوشه‌بندی گراف‌های دارای گره ویژگی

پژوهش وحید جان‌ثاری و همکارانش [۱۵]، یک الگوریتم بر پایه تجزیه نامنفی ماتریسی<sup>۲</sup> به منظور خوشه‌بندی گراف‌های ویژگی‌دار معرفی می‌کند. روش آن‌ها ابتدا اطلاعات ساختاری که توسط ماتریس

---

Non-negative matrix factorization <sup>۲</sup>

همسایگی<sup>۱</sup> نشان داده می شود را به کمک تجزیه نامنفی متقارن ماتریس<sup>۲</sup> و اطلاعات ویژگی های گره ها را به کمک تجزیه نامنفی بازتابی ماتریس<sup>۳</sup> به یک فضای کم بعد مختص خوش بندی (هم بعد با تعداد خوش بندی) به صورت جداگانه انتقال می دهد که درجه عضویت هر گره به هر خوش بندی را نمایش می دهد. همینطور به منظور حفظ ثبات در خوش بندی در هر دو فضای اقدام به نزدیک کردن این دو ماتریس به کمک تابع هدف می کند که به صورت مقابل تعریف شده است:

$$J_{of} = \min \left\| A - VV^T \right\|_F^2 + \alpha \left\| VV^T - UU^T \right\|_F^2 + \left\| F - UU^T F \right\|_F^2 \quad (1.2)$$

$$s.t. \quad V \geq 0, \quad U \geq 0, \quad V^T V = I, \quad U^T U = I.$$

که در تابع هدف،  $A$  ماتریس همسایگی،  $V \in R^{n \times k}$  ماتریس حاصل از تجزیه نامنفی متقارن ماتریس است. همینطور با در نظر گرفتن  $M$  (ماتریس شباهت<sup>۴</sup> گره ها براساس ماتریس ویژگی ها) به صورت  $A = UU^T; U \in R^{n \times k}$  و عبارت سوم در بهینه سازی که به صورت مقابل بیان شده است:  $|F - UU^T F|$  در واقع اقدام به استفاده از ویژگی خودبیانگری<sup>۵</sup> داده ها کرده اند، که در نتیجه روش بیان شده را  $MF$  می توان یک روش ترکیبی از خوش بندی زیر فضا<sup>۶</sup> و تجزیه نامنفی ماتریس در نظر گرفت.

در پژوهشی دیگر توسط کانگ و همکارانش [۱۶]، یک روش بر پایه شبکه های پیچشی گرافی<sup>۷</sup> و خوش بندی طیفی ارائه شده است. ایده اصلی در این روش بر پایه پردازش سیگنالی گراف است که در آن یک فیلتر پایین گذر<sup>۸</sup> را به منظور نزدیک کردن و ادغام ویژگی های گره ها و ساختار گراف به ماتریس

---

Adjacency matrix	<sup>۱</sup>
Symmetric non-negative matrix factorization	<sup>۲</sup>
Projective non-negative matrix factorization	<sup>۳</sup>
Similarity matrix	<sup>۴</sup>
Self-expression	<sup>۵</sup>
Subspace clustering	<sup>۶</sup>
Graph convolutional networks	<sup>۷</sup>
Low-pass filter	<sup>۸</sup>

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

$$\bar{X} = (I - 1/2L)^k X \quad (2.2)$$

همچنین در فرمول بالا  $k$  یک هایپر پارامتر است که میزان مرتبه مجاورت بازنمایی به دست آمده را مشخص می‌کند به عبارت دیگر مقادیر کوچک‌تر  $k$  دید محلی تری به ساختار گراف دارند و بالعکس.  $L$  که  $L = I - A$  ماتریس لaplaci نرمال شده<sup>۱</sup> می‌باشد. در مرحله بعد برای اعمال خوشبندی طیفی، نیاز به محاسبه ماتریس شباهت بین گره‌ها است که به صورت مقابل عمل کرده‌اند.

$$\min_S ||\bar{X}^T - \bar{X}^T S||_F^2 + ||S - f(A)||_F^2 \quad (3.2)$$

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 خوشبندی طیفی روی آن اعمال می‌شود. یکی از مشکلات این روش انتخاب مناسب هایپر پارامتر  $K$  است که به طور مستقیم برخروجی الگوریتم تاثیر می‌گذارد که توسط پژوهش دیگری که توسط ژانگ و همکارانش [۱۷] انجام شده است، دو استراتژی AGC و IAGC برای پیدا کردن مقدار مناسب  $k$  ارائه شده است.

یکی از مشکلات روش‌های بر پایه بازنمایی این است که دو فرآیند بازنمایی‌ها داده‌ها و خوشبندی از یکدیگر مستقل‌اند در نتیجه نمی‌توان اطمینان داشت که بازنمایی‌های ایجاد شده برای وظیفه موردنظر (در اینجا خوشبندی) مناسب هستند و همچنین نمی‌توان الگوریتم بازنمایی را بر اساس خطای خوشبندی به طور مناسب به روزرسانی نمود. از این روی، وانگ و همکاران [۱۸] یک روش خوش

بندی یکپارچه توجه محور بر پایه شبکه عصبی گراف ارائه داده‌اند که مرحله بازنمایی و خوشبندی را با هم ترکیب می‌کند. در این پژوهش از یک شبکه گرافی توجه محور<sup>۱</sup> به عنوان کدگذار استفاده شده است. ضرایب توجه کدگذار<sup>۲</sup> با استفاده از یک ماتریس مجاورت با مرتبه بالا همانند پژوهش قبلی محاسبه می‌شوند. قسمت کدگشا<sup>۳</sup> نیز از ضرب داخلی بردارهای بازنمایی 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 بازنمایی خود بهینه‌ساز است که در آن به طور مکرر نقاط مربوط به هر خوش برا اساس مقدار اطمینان تعلق به خوش بروزرسانی می‌شود و به طور همزمان بازنمایی‌ها را نیز به وسیله آن اصلاح می‌کند.

## ۲.۲ 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. به طور کلی الگوریتم‌های پیش‌بینی مجموعه‌های پروتئینی را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد:

روش‌های بر پایه شبکه<sup>۴</sup>:

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

- روش‌های تقسیمی<sup>۵</sup>: این دسته از روش‌ها، شبکه را به زیر شبکه‌ها تقسیم می‌کنند و این عمل را تا رسیدن به درجه دلخواه خوش بندی تکرار می‌کنند. معروف ترین الگوریتم این دسته الگوریتم

Graph attentional<sup>۱</sup>

Decoder<sup>۲</sup>

Encoder<sup>۳</sup>

Network-based methods<sup>۴</sup>

Divisive methods<sup>۵</sup>

خوشبندی مارکوف<sup>۱</sup> [۱۹] است که زیر شبکه‌ها را به کمک قدم تصادفی<sup>۲</sup> در شبکه پیدا می‌کند.

● روش‌های تجمعی<sup>۳</sup>: با مجموعه کوچکی از پروتئین‌ها شروع کرده و با ترکیب آن‌ها اقدام به پیدا کردن مجموعه‌های پروتئینی نهایی می‌کند. الگوریتم CPNM [۲۰] یکی از الگوریتم‌های این دسته است که از امبینگ موتیف‌های<sup>۴</sup> شبکه به منظور پیدا کردن نقش پروتئین‌ها استفاده 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 [۲۱] است. این الگوریتم ابتدا پروتئین‌های با درجه بالاتر را به عنوان پروتئین‌های هسته<sup>۵</sup> (پروتئین‌های آغازین) در نظر گرفته می‌گیرد. سپس زیرگروه‌هایی از گره‌ها با بیشترین انسجام برای گره‌های هسته انتخاب می‌شوند. در انتهای 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<sup>۶</sup> [۲۲] است که در سه مرحله انجام می‌شود. این الگوریتم ابتدا گره‌ها را وزن دهی می‌کند، سپس به شناسایی مجموعه‌ها می‌پردازد و در انتهای نیز اقدام به اضافه / حذف کردن پروتئین‌ها به/از مجموعه‌های شناسایی شده با توجه به یک معیار اتصال می‌کند.

### روش‌های مبتنی بر آگاهی از زمینه‌های زیستی<sup>۷</sup>:

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 [۲۳]، الگوریتم

<sup>۱</sup> Markov clustering algorithm

<sup>۲</sup> Random walk

<sup>۳</sup> Agglomerative methods

<sup>۴</sup> Motif

<sup>۵</sup> Seed

<sup>۶</sup> detection complex olemecularM

<sup>۷</sup> Biological-context-aware-based methods

PCIA را توسعه داده‌اند که از ترکیب اطلاعات GO در کنار ساختار شبکه استفاده می‌کند. پژوهش دیگر ژانگ و همکارانش [۲۴] رابطه‌ی بین شکل گیری مجموعه‌های پروتئینی و هم بیانی پروتئین‌ها را نشان داده است.

● روش‌های هسته-اتصال<sup>۱</sup>: روش‌های هسته-اتصال بر پایه این ایده هستند که هر مجموعه پروتئینی از یک هسته تشکیل شده است که شامل پروتئین‌هایی با هم بیانی بالا می‌باشند. الگوریتم COACH [۲۵] 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 [۲۶] 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. اخیراً نیز الگوریتم CO-DPC از این دسته بنده ارائه شده است که از نمایه بیان ثنی در کنار شبکه PPI استفاده می‌کند.

● الگوریتم‌های مبتنی بر اطلاعات عملکردی<sup>۲</sup>: 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 [۲۷] است که از اطلاعات ساختاری به منظور وزن‌دهی شبکه PPI استفاده می‌کند. سپس ابتدا اقدام به شناسایی کلیک‌های بیشینه<sup>۳</sup> در شبکه PPI کرده، در مرحله بعد چگالی بین خوشه‌ها را محاسبه می‌کند و در نهایت اقدام به ترکیب جزئی کلیک‌ها می‌کند.

لازم به ذکر 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

---

Core-attachment<sup>۱</sup>  
Functional-information-based<sup>۲</sup>  
Maximal clique<sup>۳</sup>

امبینگ [۲۸] و تجزیه ماتریسی [۳۰] اشاره کرد که به منظور شناسایی مجموعه‌های پروتئینی نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

# كتاب نامه

- [1] V, Manila M. A Literature Survey on Bioinformatics. *IJIREEICE International Journal of Innovative Research in Electrical, Electronics, Instrumentation and Control Engineering*, February 2023.
- [2] Ji, Junzhong, Zhang, Aidong, Liu, Chunian, 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.
- [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] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Wagner, Günter P, Pavlicev, Mihaela, and Cheverud, James M. The road to modularity. *Nature Reviews Genetics*, 8(12):921–931, 2007.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.

- [19] 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.
- [20] Patra, Sabyasachi and Mohapatra, Anjali. Protein complex prediction in interaction network based on network motif. *Computational Biology and Chemistry*, 89:107399, 2020.
- [21] Nepusz, Tamás, Yu, Haiyuan, and Paccanaro, Alberto. Detecting overlapping protein complexes in protein-protein interaction networks. *Nature methods*, 9(5):471–472, 2012.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.

# واژه‌نامه انگلیسی به فارسی

Example ..... مثال

module ..... مدول

# واژه‌نامه فارسی به انگلیسی

Example ..... مثال

module ..... مدول

## Abstract

Keywords: *Keyword1, Keyword2, Keyword3*



**Institute for Advanced Studies  
in Basic Sciences**

Gava Zang, Zanjan, Iran

Department of Mathematics

Mathematics-Algebra

# Title of the thesis

Master's Thesis

First Name Last Name

Supervisor: Name of Supervisor

Advisor: Name of Advisor

December 13, 2025