



Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών

& Μηχανικών Υπολογιστών

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης



Διπλωματική εργασία

# Μάθηση πολλαπλών εργασιών στη μοντελοποίηση διαταραχών με εφαρμογή σε μονοκυτταρικά δεδομένα

Θεόδωρος Κατζάλης  
AEM: 9282

Επιβλέπων: κ. Περικλής Μήτκας, Καθηγητής ΑΠΘ

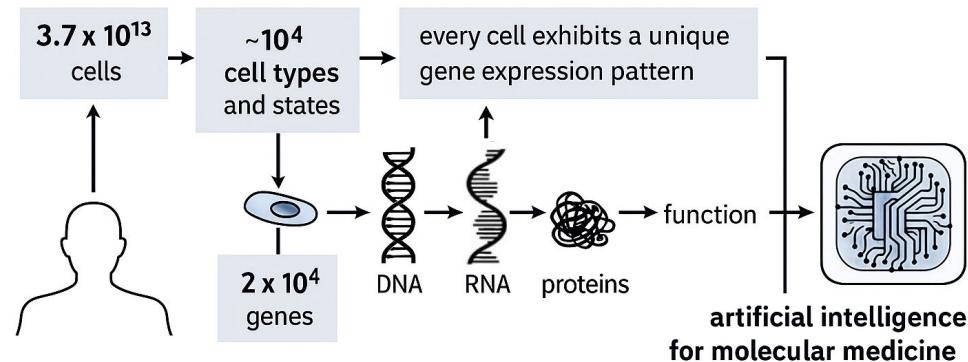
Συνεπιβλέπων: κ. Φώτης Ψωμόπουλος, Ερευνητής INEB-EKETA

Θεσσαλονίκη, 5 Δεκεμβρίου 2025

# Περιεχόμενα

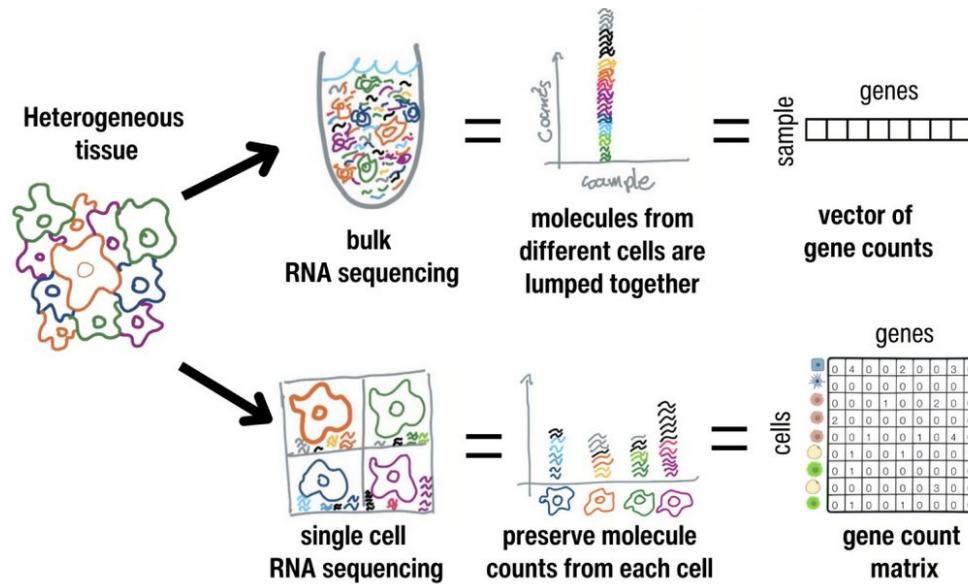
- Μοντελοποίηση μονοκυτταρικών διαταραχών (single-cell perturbation modeling)
- Μάθηση πολλαπλών εργασιών (Multi-task learning, MTL)
- Feature-wise Linear Modulation (FiLM)
- Περιγραφή της προτεινόμενης αρχιτεκτονικής
- Αξιολόγηση αποτελεσμάτων
- Συμπεράσματα και μελλοντικές επεκτάσεις

# Κεντρικό δόγμα της βιολογίας



source: <https://aimm.epfl.ch/research/>

# Τεχνολογίες αλληλούχισης γονιδίων

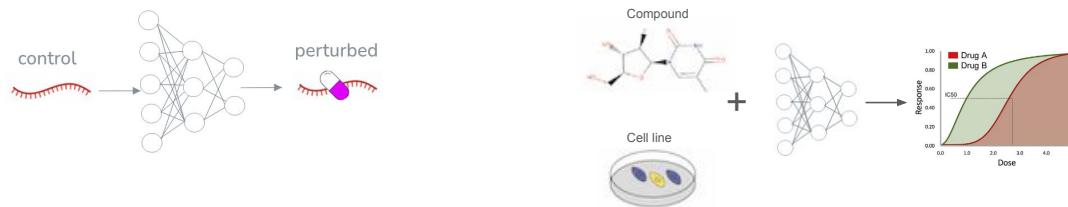


source: <https://mbzuai.ac.ae/news/the-future-of-personalized-medicine/>

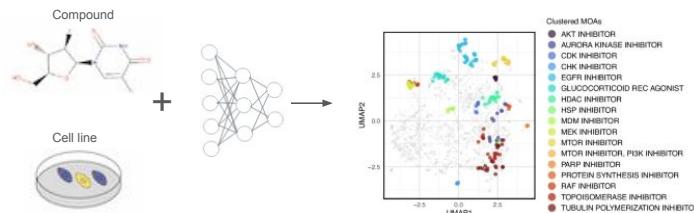
# Τι είναι η μοντελοποίηση διαταραχών

## A. Perturbation response prediction

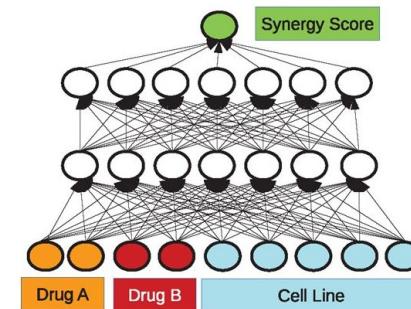
- i. out-of-distribution (OOD) detection
- ii. phenotype



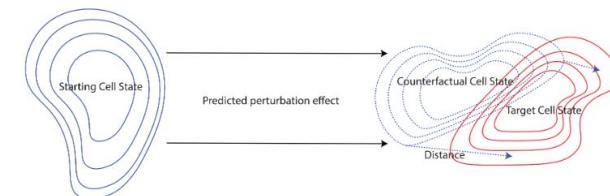
## B. Predicting the Mode of action (MOA)



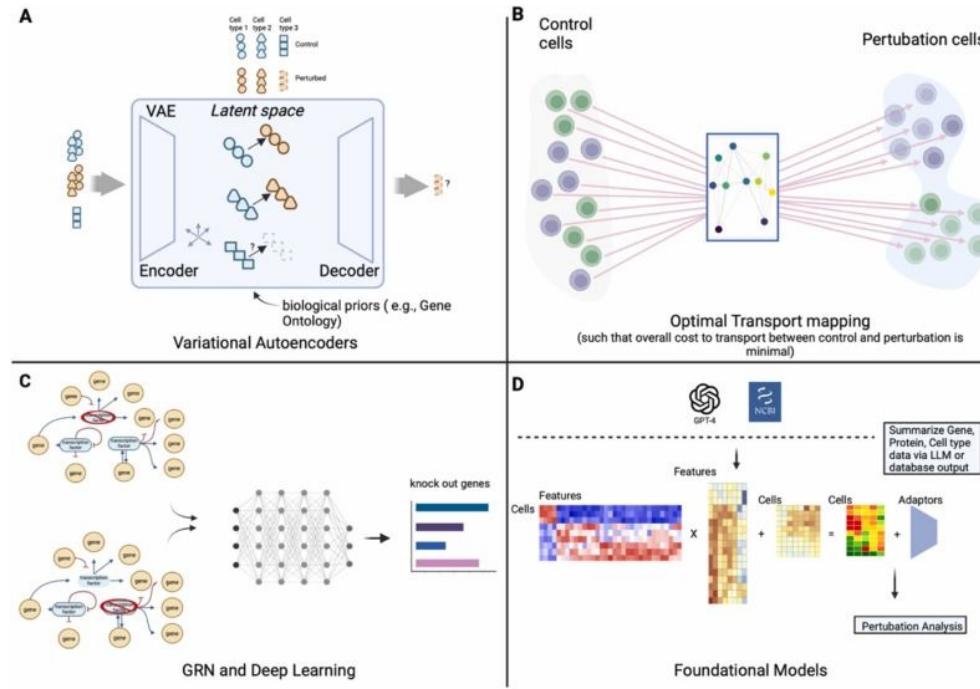
## C. Perturbation interaction prediction



## D. Chemical property prediction



# Βιβλιογραφικές μέθοδοι στη μοντελοποίηση διαταραχών

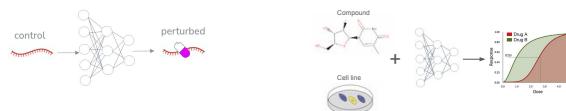


source: Gavriilidis et al. 2024

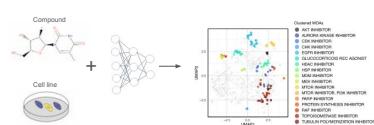
# Κίνητρο χρήσης μάθησης πολλαπλών εργασιών

## A. Perturbation response prediction

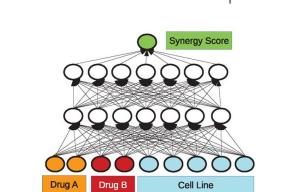
### i. out-of-distribution (OOD) detection      ii. phenotype



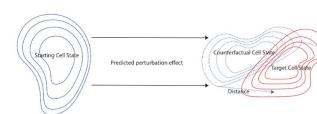
## B. Predicting the Mode of action (MOA)



## C. Perturbation interaction prediction



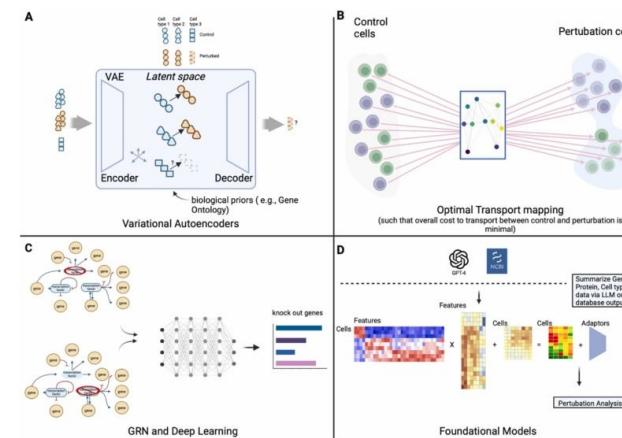
## D. Chemical property prediction



sources: Gavriilidis et al. 2024, Yu et al. 2025, Ji et al. 2021, Sinha et al. 2025, Preuer et al. 2018

“Highly complex single-cell multi-omic data [...] necessitate more powerful ML/DL approaches than ever to glean perturbational knowledge”

Gavriilidis et al. 2025

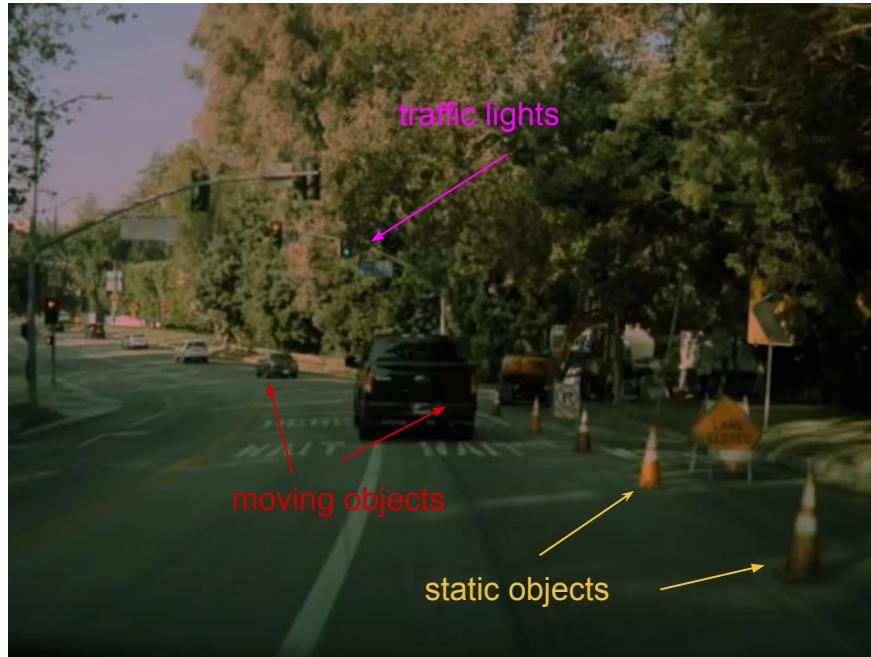


source: Gavriilidis et al. 2024

“[...] we believe multi-task learning will be an important feature of powerful DL models.”

Ji et al. 2021

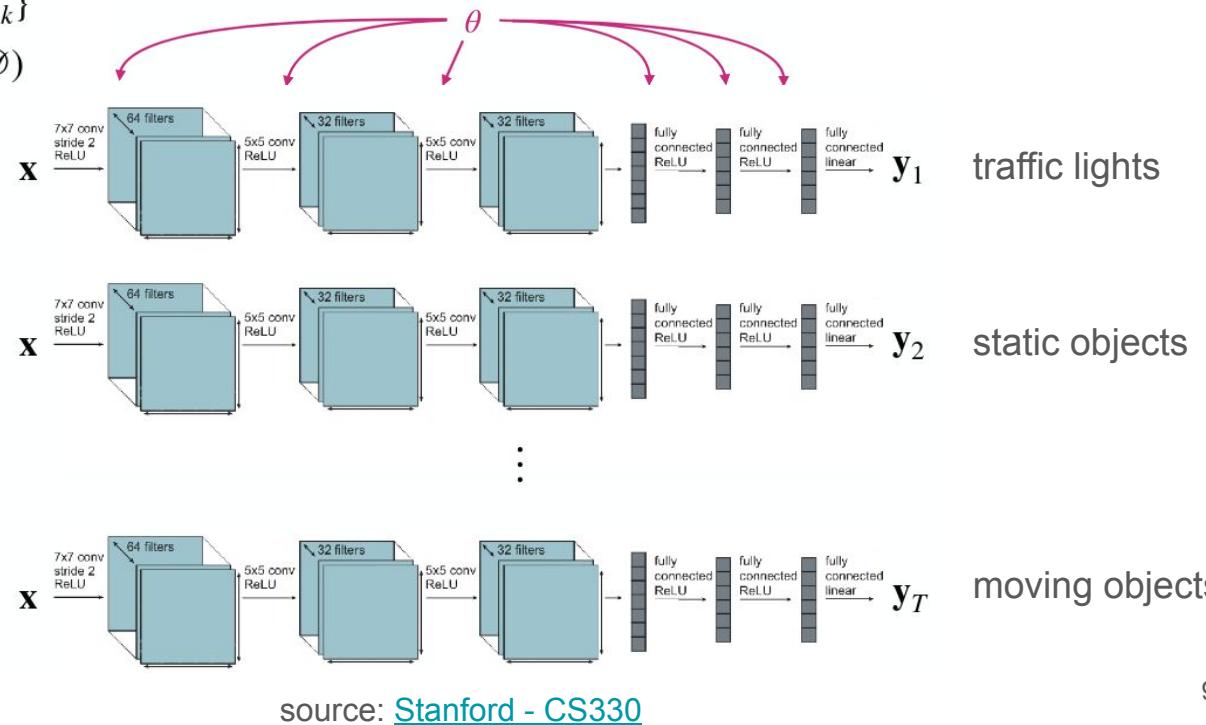
# Μάθηση πολλαπλών εργασιών (Multi-task learning, MTL)



source: [Andrej Karpathy: Tesla Autopilot and Multi-Task Learning for Perception and Prediction](#)

# Μάθηση πολλαπλών εργασιών (Multi-task learning, MTL)

Single-task learning:  $\mathcal{D} = \{(\mathbf{x}, \mathbf{y})_k\}$   
 [supervised]  
 $\min_{\theta} \mathcal{L}(\theta, \mathcal{D})$



# Μάθηση πολλαπλών εργασιών (Multi-task learning, MTL)

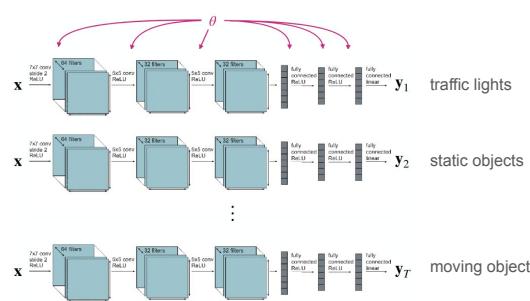
Single-task learning:  $\mathcal{D} = \{(\mathbf{x}, \mathbf{y})_k\}$

[supervised]

$$\min_{\theta} \mathcal{L}(\theta, \mathcal{D})$$



source: [Andrej Karpathy: Tesla Autopilot and Multi-Task Learning for Perception and Prediction](#)



## Προβλήματα

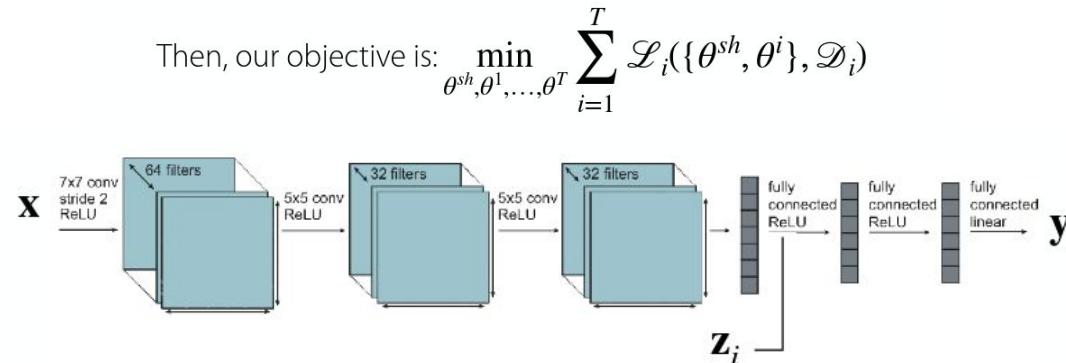
- Αναξιοποίητες κοινές αναπαραστάσεις
- Ποσότητα δεδομένων (data inefficient)
- Υπερπροσαρμογή (overfitting)
- Αυξημένη πολυπλοκότητα
- Επαναφεύρεση τροχού

source: [Stanford - CS330](#)

# Μάθηση πολλαπλών εργασιών (Multi-task learning, MTL)

Split  $\theta$  into shared parameters  $\theta^{sh}$  and task-specific parameters  $\theta^i$

$$\text{Then, our objective is: } \min_{\theta^{sh}, \theta^1, \dots, \theta^T} \sum_{i=1}^T \mathcal{L}_i(\{\theta^{sh}, \theta^i\}, \mathcal{D}_i)$$



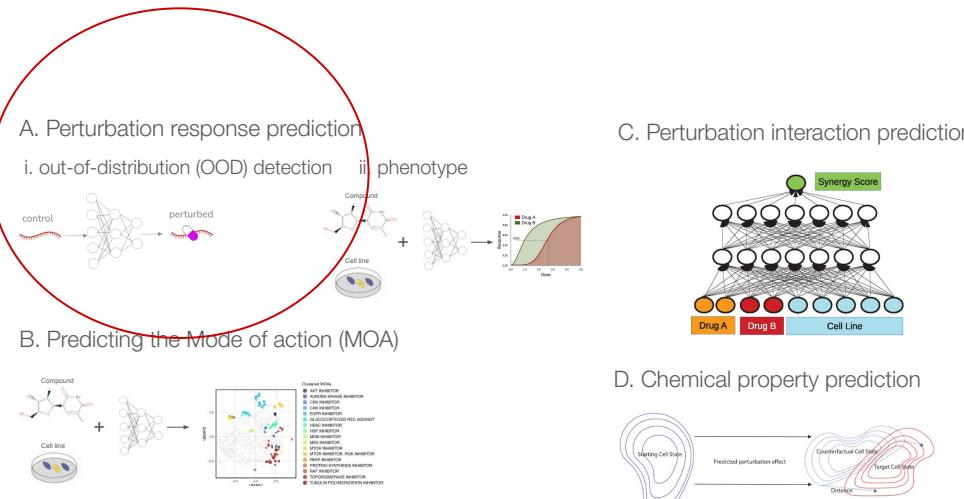
Let's assume  $\mathbf{z}_i$  is the one-hot task index.

Concatenate  $\mathbf{z}_i$  with input and/or activations

source: [Stanford - CS330](#)

Ο τρόπος σχεδίασης του  $\mathbf{z}$  καθορίζει την MTL αρχιτεκτονική

# Επιλογή εργασιών στην μοντελοποίηση διαταραχών για MTL

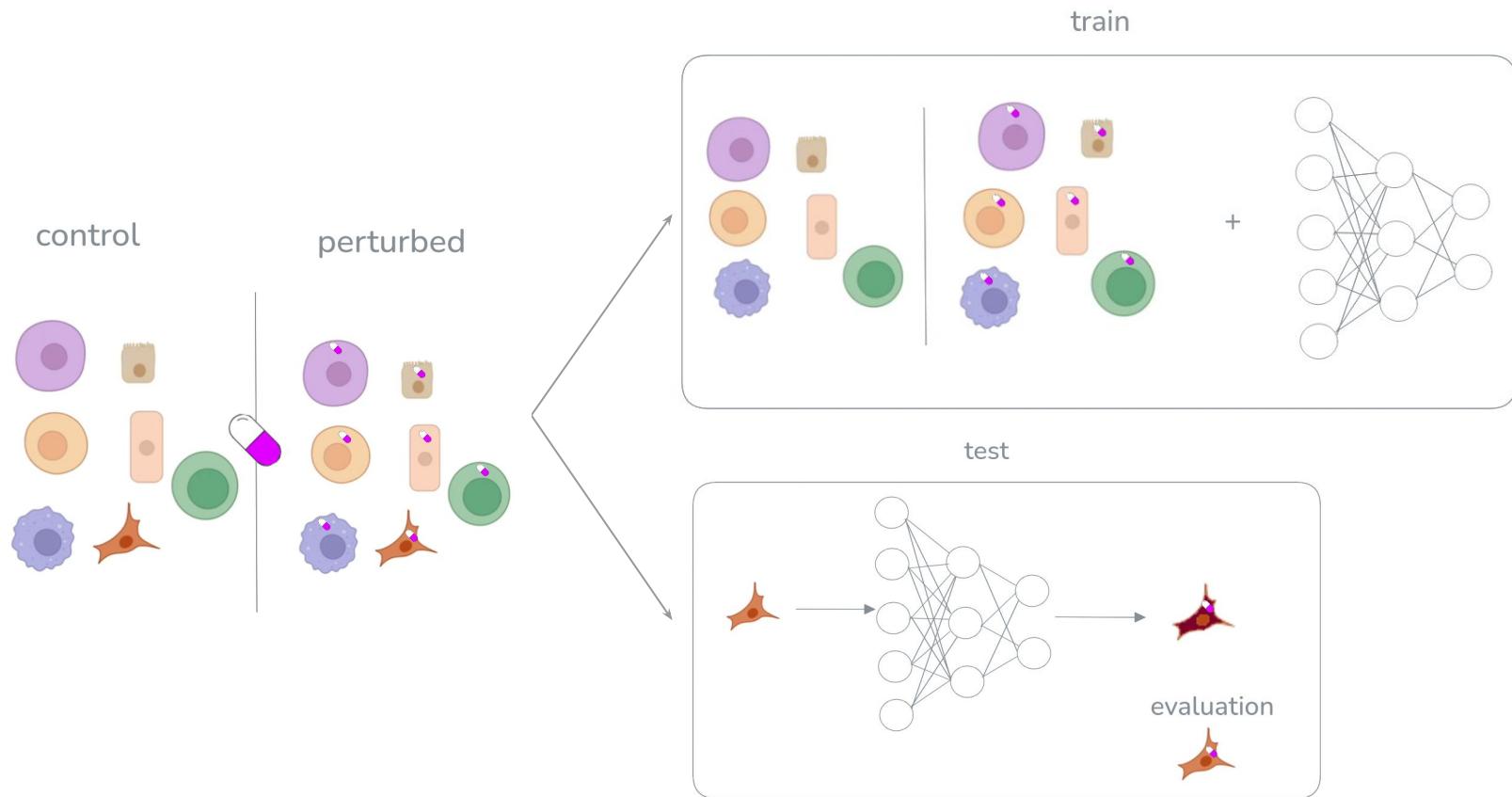


sources: Gavriilidis et al. 2024, Yu et al. 2025, Ji et al. 2021, Sinha et al. 2025, Preuer et al. 2018

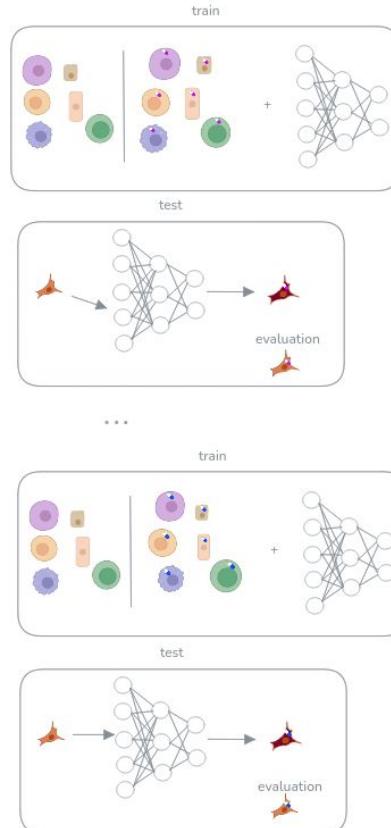
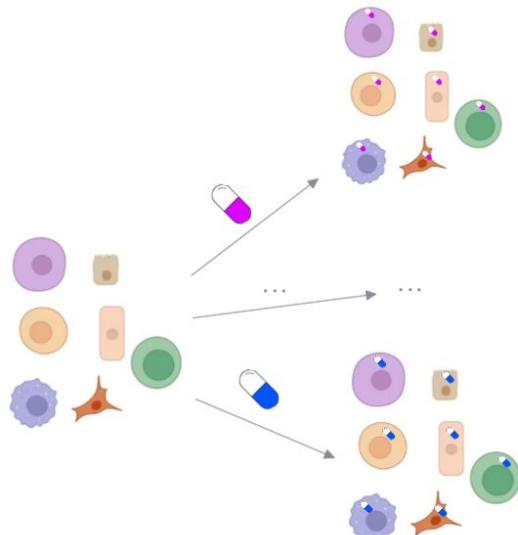
## Προκλήσεις

- Τύπος δεδομένων (Input space)
- Επίπεδο λεπτομέρειας (granularity)
- Συνδυασμός δεδομένων (dataset integration)
- Διάταξη εργασιών (sequential MTL)
- Αυξημένη πολυπλοκότητα

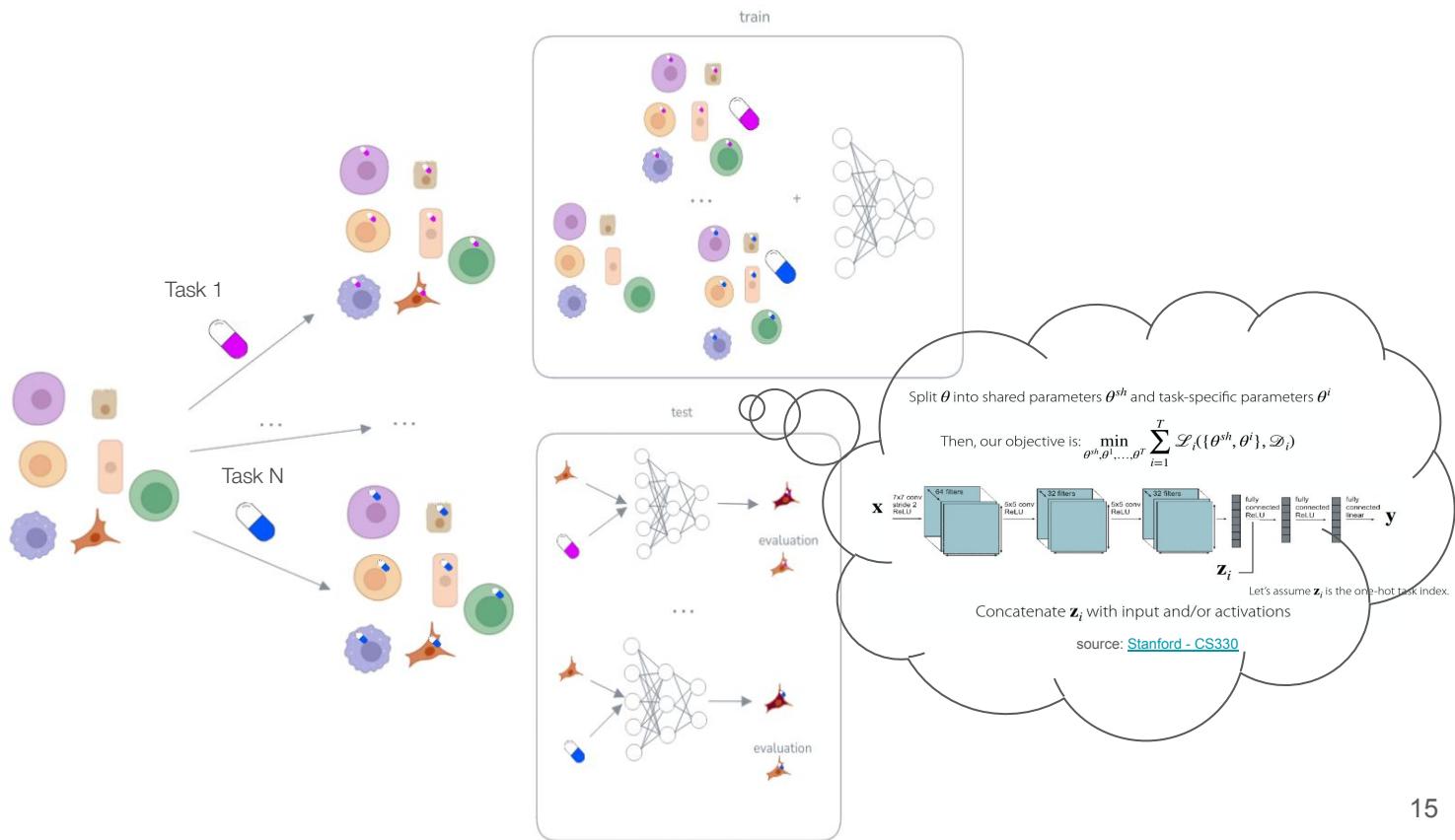
# Προτεινόμενη αρχιτεκτονική



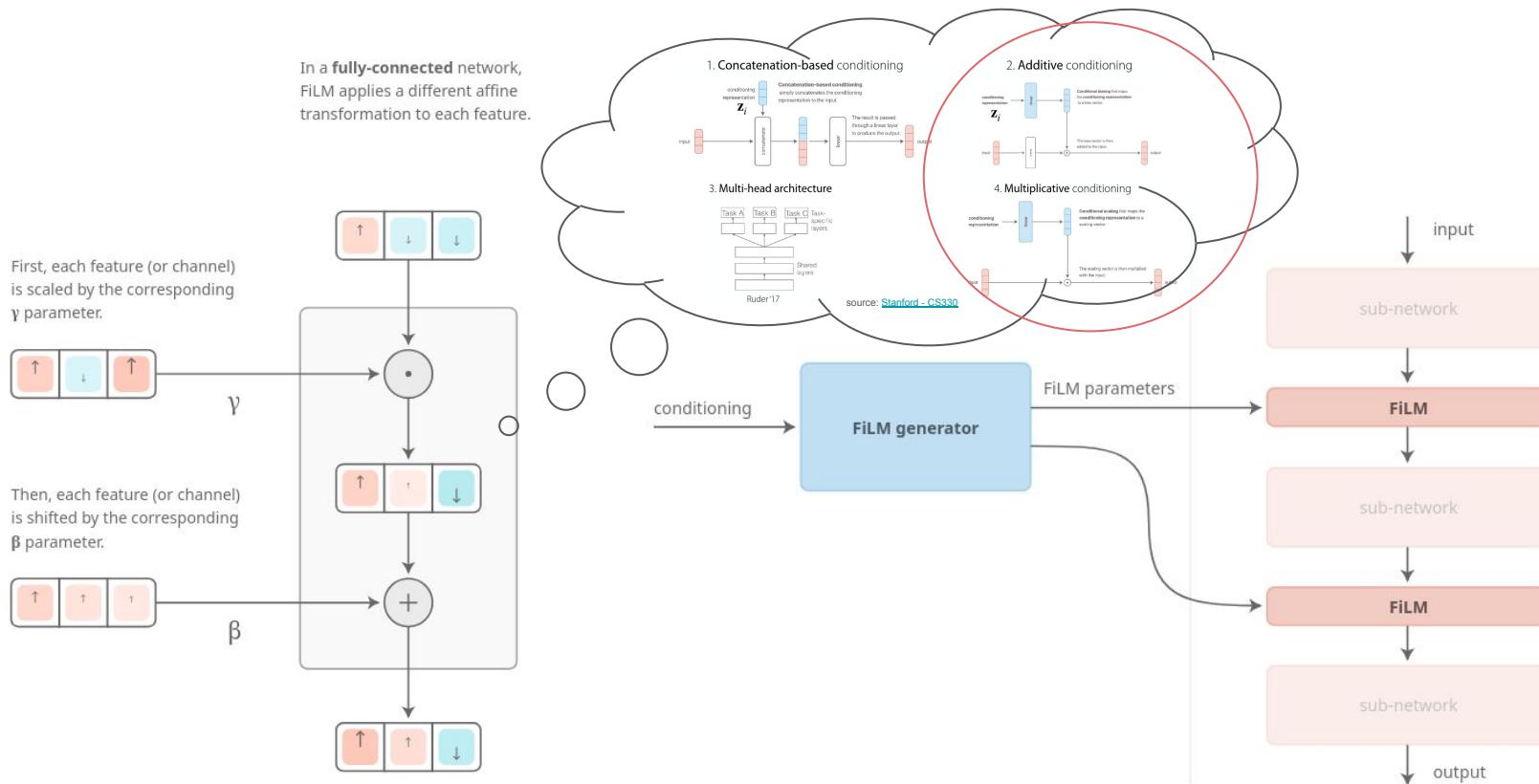
# Προτεινόμενη αρχιτεκτονική



# Προτεινόμενη αρχιτεκτονική

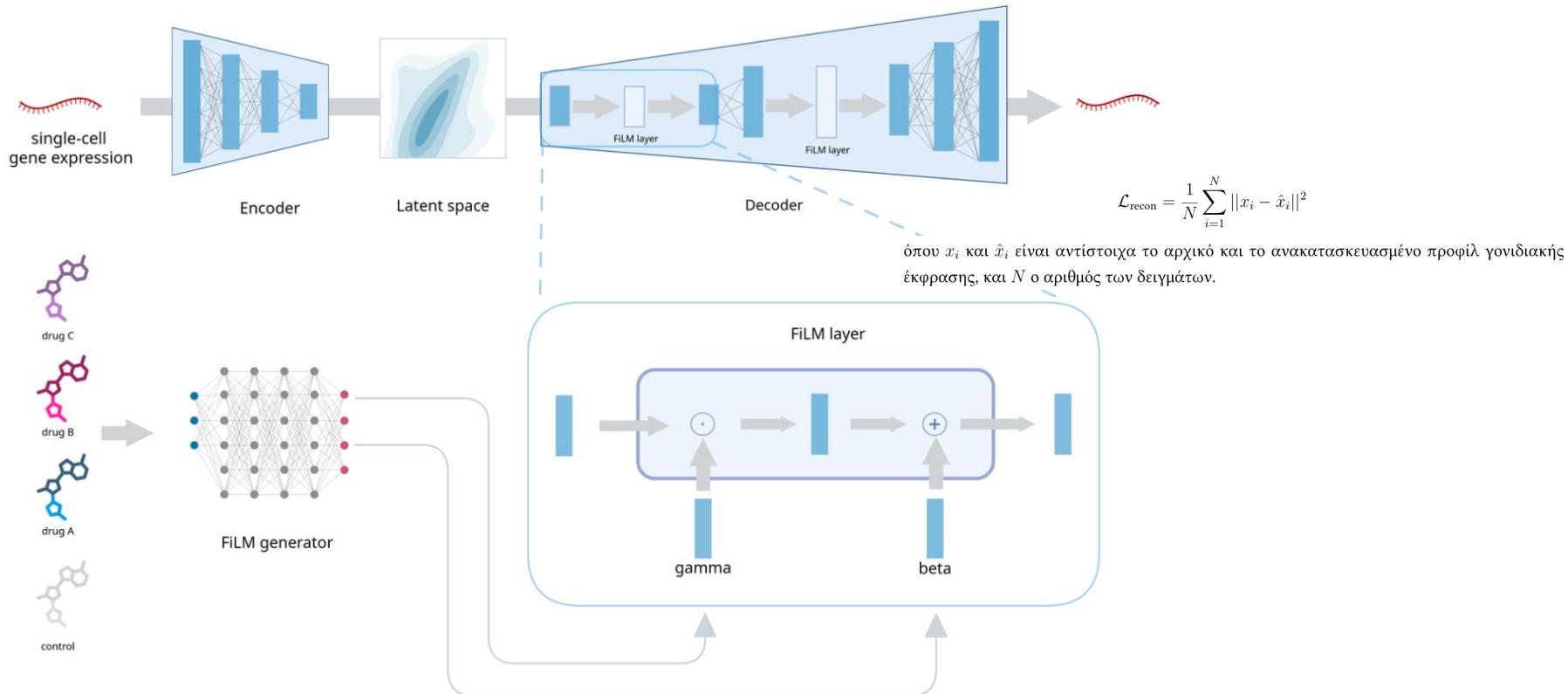


# Feature-wise Linear Modulation (FiLM)

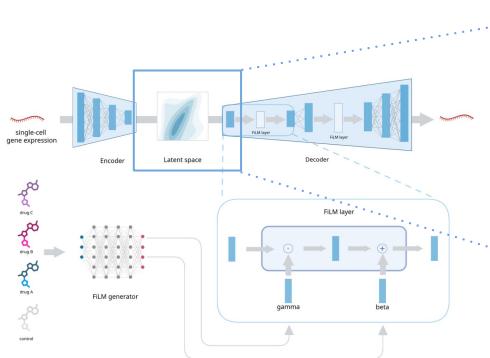


source: Dumoulin, et al., "Feature-wise transformations", Distill, 2018.

# Multi-task autoencoder (MTAe)



# Adversarial autoencoder - Gaussian (MTAeAdvG)



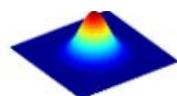
$$\mathcal{L}_{\text{Adv}} = (1 - \lambda)\mathcal{L}_{\text{recon}} + \lambda\mathcal{L}_{\text{adv}}$$

$$\mathcal{L}_{\text{adv}} = -\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [y_i \log(D(z_i)) + (1 - y_i) \log(1 - D(z_i))]$$

όπου  $D(z_i)$  είναι η πρόβλεψη του διακριτή για το  $i$ -οστό λανθάνον διάνυσμα  $z_i$ , και  $y_i$  η αληθινή ετικέτα (1 για gaussian, 0 για predicted)

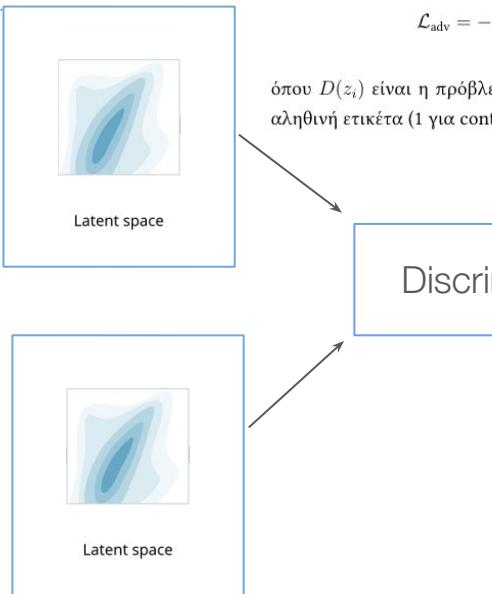
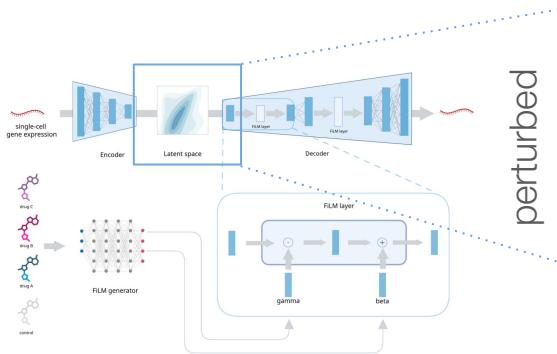
Discriminator

real or fake



sample

# Adversarial autoencoder - Ελεύθερη από διαταραχές (MTAeAdv)



$$\mathcal{L}_{\text{Adv}} = (1 - \lambda)\mathcal{L}_{\text{recon}} + \lambda\mathcal{L}_{\text{adv}}$$

$$\mathcal{L}_{\text{adv}} = -\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [y_i \log(D(z_i)) + (1 - y_i) \log(1 - D(z_i))]$$

όπου  $D(z_i)$  είναι η πρόβλεψη του διακριτή για το  $i$ -οστό λανθάνον διάνυσμα  $z_i$ , και  $y_i$  η αληθινή ετικέτα (1 για control, 0 για perturbed)

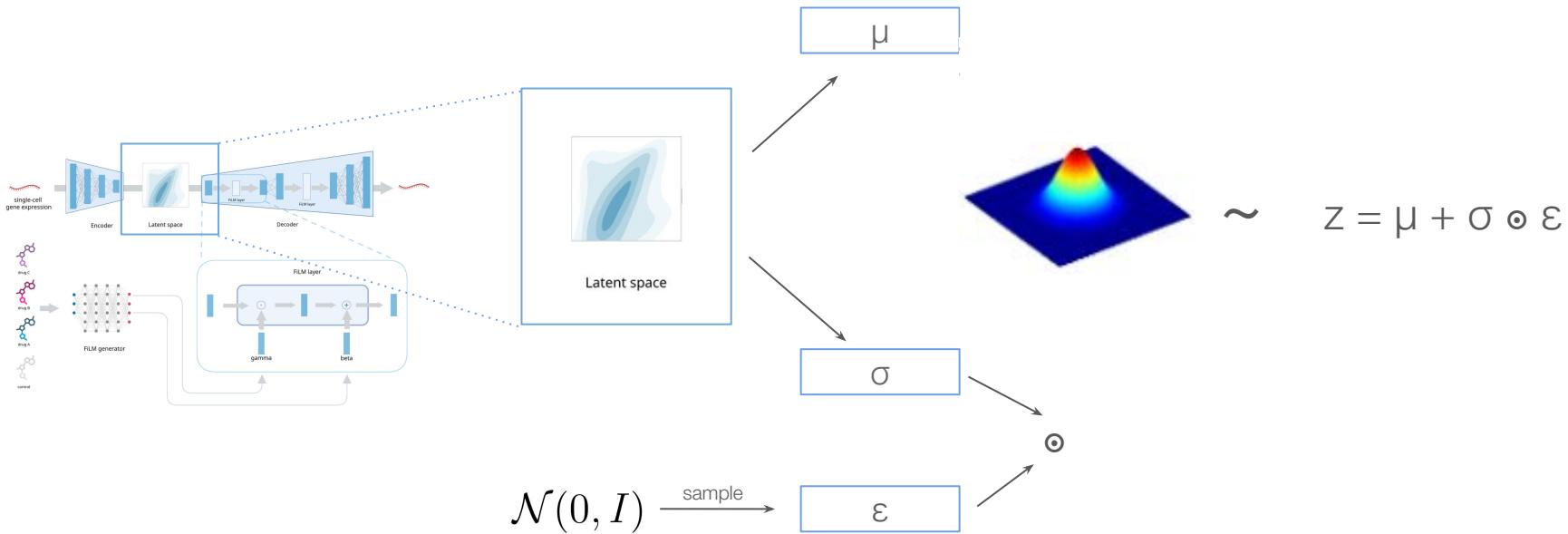
Discriminator

real or fake

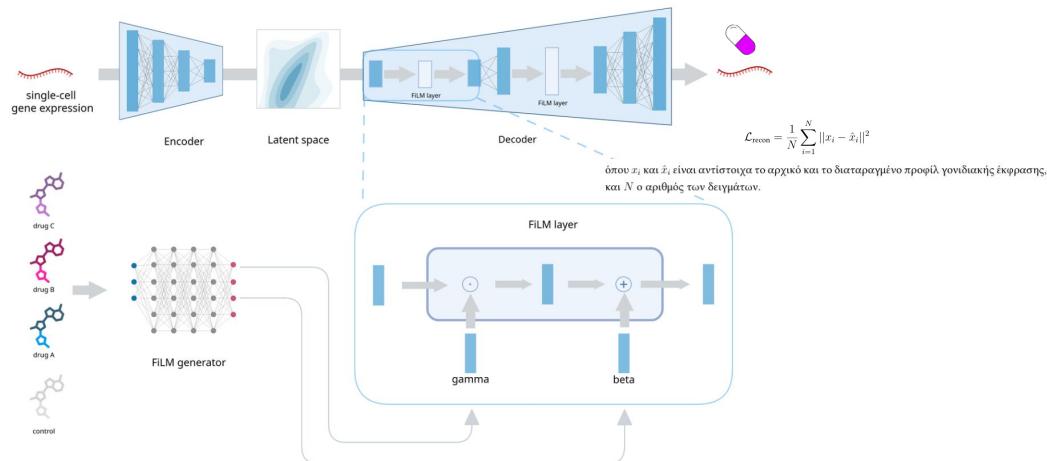
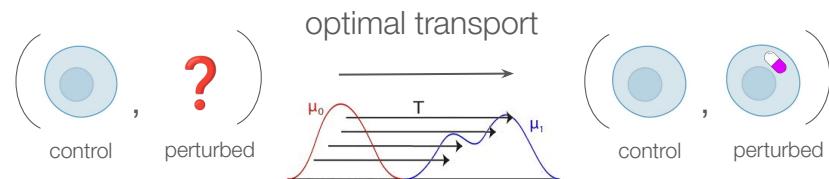
# Variational autoencoder (MTVAe)

$$\mathcal{L}_{\text{VAE}} = -\mathbb{E}_{q_\phi(z|x)}[\log p_\theta(x|z)] + D_{\text{KL}}(q_\phi(z|x) \parallel p(z))$$

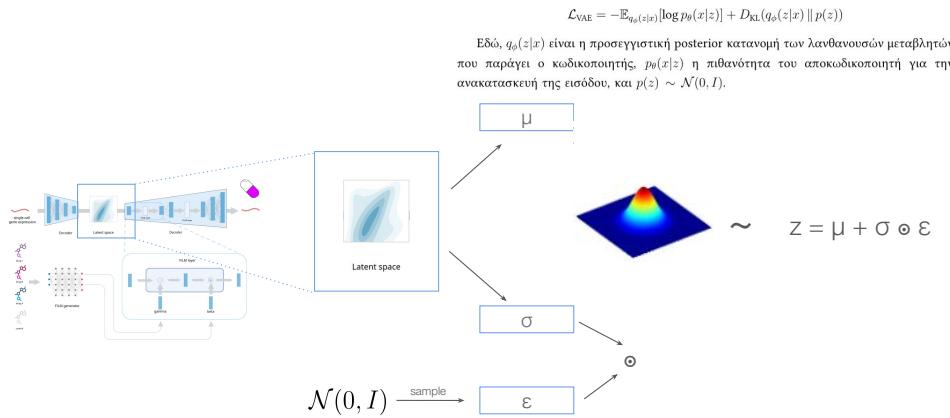
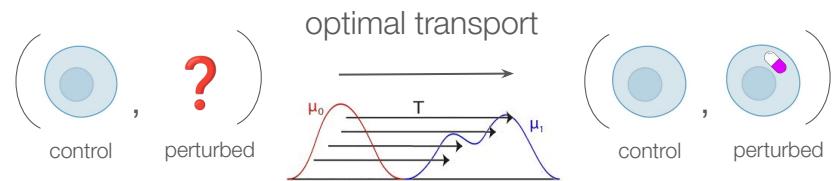
Εδώ,  $q_\phi(z|x)$  είναι η προσεγγιστική posterior κατανομή των λανθανουσών μεταβλητών που παράγει ο κωδικοποιητής,  $p_\theta(x|z)$  η πιθανότητα του αποκωδικοποιητή για την ανακατασκευή της εισόδου, και  $p(z) \sim \mathcal{N}(0, I)$ . Το μοντέλο αυτό ονομάζεται MTVAe, και



# Optimal transport (MTAeOT)



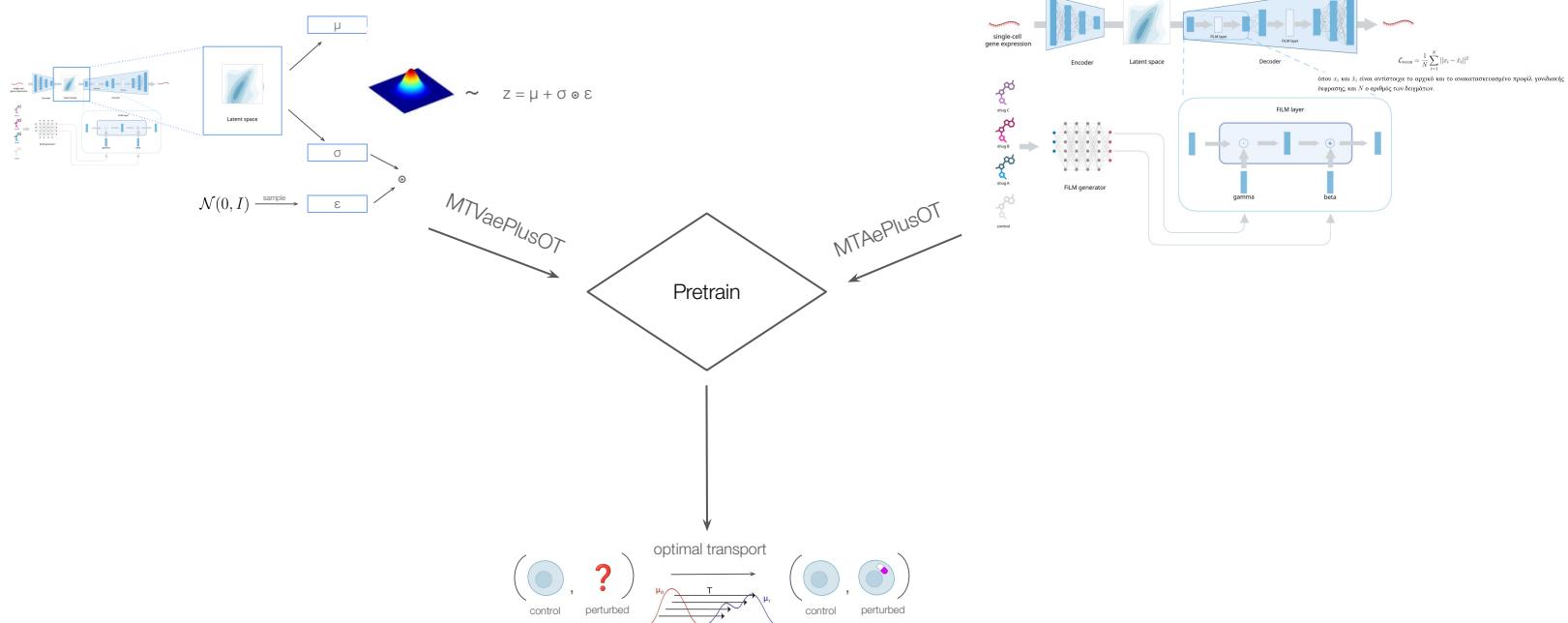
# Optimal transport (MTVaeOT)



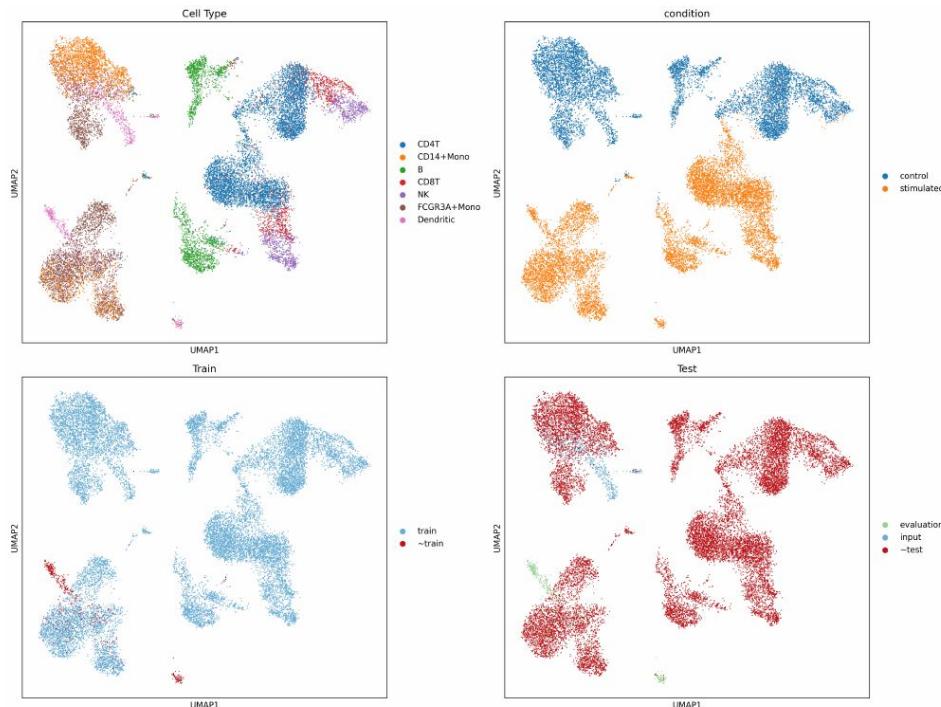
$$\mathcal{L}_{\text{VAE}} = -\mathbb{E}_{q_{\phi}(z|x)} [\log p_{\theta}(x|z)] + D_{\text{KL}}(q_{\phi}(z|x) \parallel p(z))$$

Εδώ,  $q_{\phi}(z|x)$  είναι η προσεγγιστική posterior κατανομή των λανθανουσών μεταβλητών που παρέχει ο κωδικοποιητής,  $p_{\theta}(x|z)$  η πιθανότητα του αποκωδικοποιητή για την ανακατασκευή της εισόδου, και  $p(z) \sim \mathcal{N}(0, I)$ .

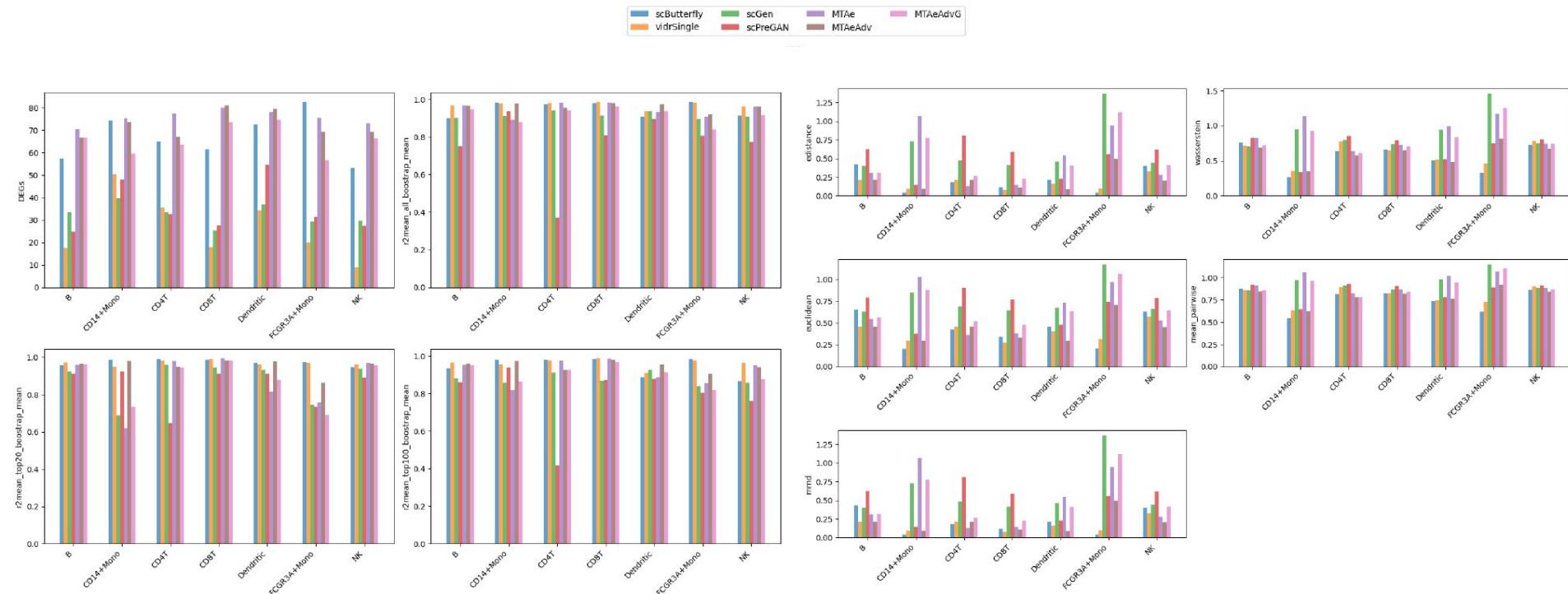
# Optimal transport (MTVaePlusOT, MTAePlusOT)



# Αποτελέσματα - Μονής διαταραχής



# Αποτελέσματα - Μονής διαταραχής



# Αποτελέσματα - Μονής διαταραχής

model	DEGs	$R^2_{\text{HVG}}$	$R^2_{\text{HVG20}}$	$R^2_{\text{HVG100}}$	Euc	Was	E-dist	MPD	MMD
MTAe	<b>75.714</b>	0.946	0.871	0.917	0.488	0.892	0.651	0.949	0.488
MTAeAdv	<b>72.381</b>	0.961	0.955	0.948	0.202	0.604	0.429	0.800	0.202
MTAeAdvG	65.905	0.917	0.878	0.901	0.504	0.828	0.681	0.909	0.504
MTAeOT	41.190	0.657	0.668	0.648	0.811	0.947	0.883	0.963	0.811
MTAePlusOT	37.190	0.670	0.674	0.657	0.810	0.951	0.880	0.966	0.810
MTVae	69.095	0.942	0.954	0.928	0.261	0.621	0.499	0.800	0.261
MTVaeOT	39.571	0.669	0.678	0.663	0.813	0.955	0.883	0.966	0.813
MTVaePlusOT	<b>30.619</b>	0.661	0.670	0.655	0.821	0.958	0.888	0.968	0.821
scButterfly	<b>60.727</b>	0.891	0.914	0.889	0.271	<b>0.601</b>	0.469	<b>0.779</b>	0.271
scGen	<b>32.143</b>	0.910	0.872	0.870	0.627	0.909	0.765	0.946	0.627
scPreGAN	35.750	0.771	0.857	0.799	0.499	0.690	0.682	0.851	0.499
vidrSingle	25.536	<b>0.970</b>	<b>0.971</b>	<b>0.961</b>	<b>0.182</b>	0.606	<b>0.408</b>	0.797	<b>0.182</b>

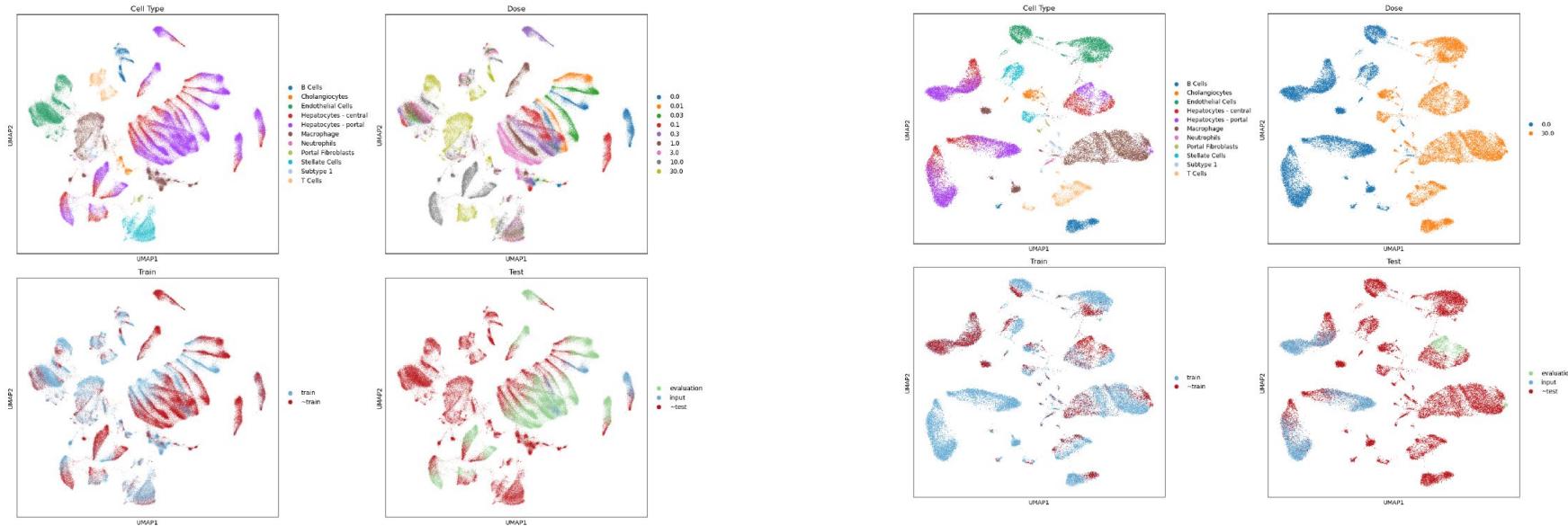
Πίνακας 1: Μέσοι όροι σε όλους τους τύπους κυττάρων (Kang et al. [16])

# Αποτελέσματα - Μονής διαταραχής

model	DEGs	$R^2_{\text{HVG}}$	$R^2_{\text{HVG20}}$	$R^2_{\text{HVG100}}$	Euc	Was	E-dist	MPD	MMD
MTAe	<b>75.714</b>	0.946	0.871	0.917	0.488	0.892	0.651	0.949	0.488
MTAeAdv	72.381	<b>0.961</b>	<b>0.955</b>	<b>0.948</b>	0.202	0.604	<b>0.429</b>	<b>0.800</b>	<b>0.202</b>
MTAeAdvG	65.905	0.917	0.878	0.901	0.504	0.828	0.681	0.909	0.504
MTAeOT	41.190	0.657	0.668	0.648	0.811	0.947	0.883	0.963	0.811
MTAePlusOT	37.190	0.670	0.674	0.657	0.810	0.951	0.880	0.966	0.810
MTVae	69.095	0.942	0.954	0.928	0.261	0.621	0.499	0.800	0.261
MTVaeOT	39.571	0.669	0.678	0.663	0.813	0.955	0.883	0.966	0.813
MTVaePlusOT	30.619	0.661	0.670	0.655	0.821	0.958	<b>0.888</b>	<b>0.968</b>	<b>0.821</b>
scButterfly	60.727	0.891	0.914	0.889	0.271	<b>0.601</b>	0.469	<b>0.779</b>	0.271
scGen	32.143	0.910	0.872	0.870	0.627	0.909	0.765	0.946	0.627
scPreGAN	35.750	0.771	0.857	0.799	0.499	0.690	0.682	0.851	0.499
vidrSingle	25.536	<b>0.970</b>	<b>0.971</b>	<b>0.961</b>	<b>0.182</b>	0.606	<b>0.408</b>	0.797	<b>0.182</b>

Πίνακας 1: Μέσοι όροι σε όλους τους τύπους κυττάρων (Kang et al. [16])

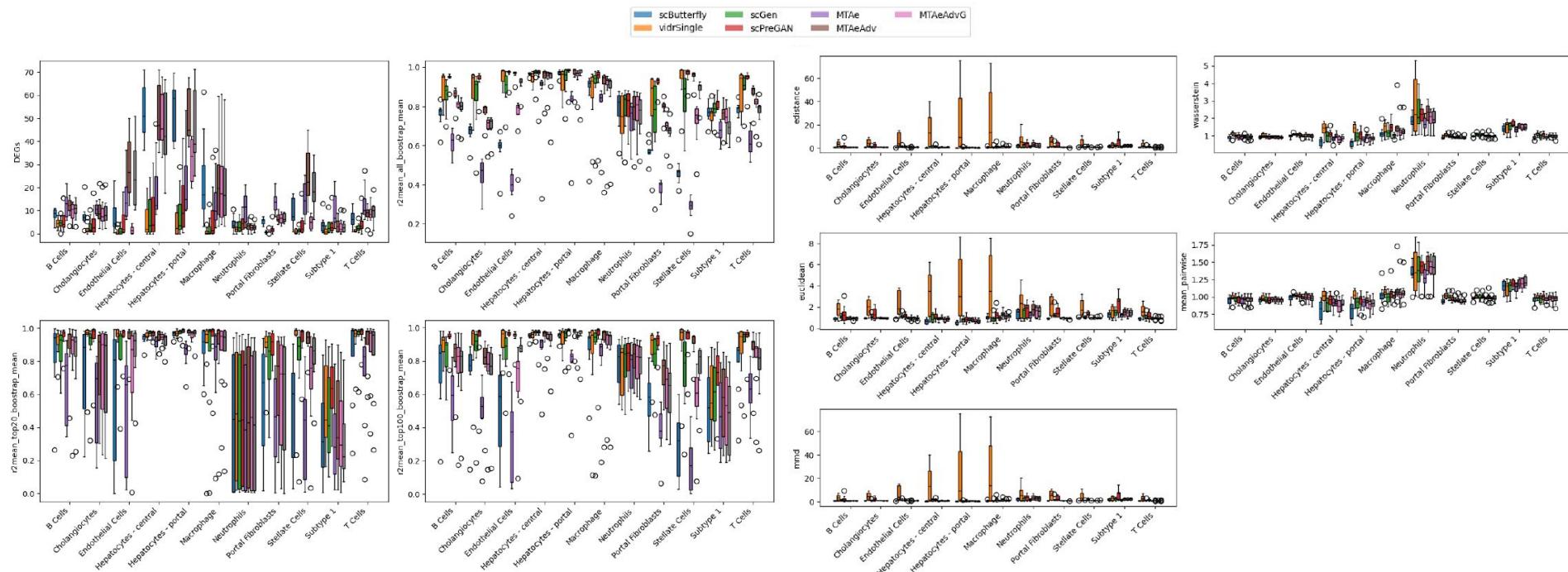
# Αποτελέσματα - Πολλαπλών διαταραχών



Σχήμα 17: Απεικόνιση UMAP του διαχωρισμού των δεδομένων για όλες τις δοσολογίες (Nault et al. [26, 27])

Σχήμα 18: Απεικόνιση UMAP του διαχωρισμού των δεδομένων για τη δοσολογία  $30\mu g/kg$  (Nault et al. [26, 27])

# Αποτελέσματα - Πολλαπλών διαταραχών



Σχήμα 13: Βασικές μετρικές ανά τύπο κυττάρου (Nault et al. [26, 27])

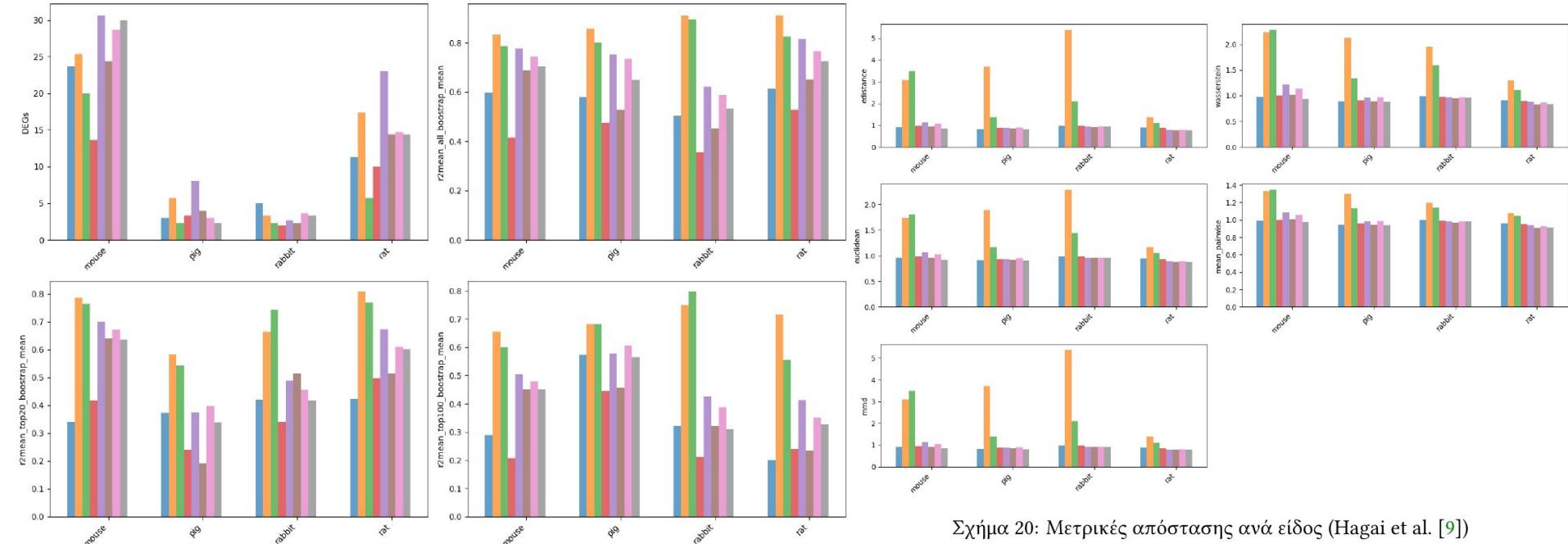
Σχήμα 14: Μετρικές απόστασης ανά τύπο κυττάρου (Nault et al. [26, 27])

# Αποτελέσματα - Πολλαπλών διαταραχών

model	DEGs	$R_{\text{HVG}}^2$	$R_{\text{HVG20}}^2$	$R_{\text{HVG100}}^2$	Euc	Was	E-dist	MPD	MMD
MTAe	<b>20.341</b>	0.862	0.792	0.833	1.386	1.217	1.116	1.050	1.386
MTAeAdv	13.716	0.792	0.725	0.743	1.128	1.091	1.011	1.017	1.128
MTAeAdvG	18.307	0.808	0.736	0.764	1.164	1.107	1.030	1.029	1.164
MTAeOT	8.652	0.608	0.642	0.590	0.925	1.006	0.951	0.998	0.925
MTAePlusOT	8.519	0.613	0.644	0.596	<b>0.917</b>	<b>1.004</b>	0.948	0.996	0.917
MTVae	18.981	0.808	0.724	0.753	1.124	1.100	1.005	1.016	1.124
MTVaeOT	8.163	0.614	0.642	0.593	0.929	1.009	0.952	0.998	0.929
MTVaePlusOT	8.701	0.615	0.645	0.597	0.919	1.006	<b>0.948</b>	0.997	<b>0.919</b>
scButterfly	<b>16.818</b>	0.740	0.694	0.696	0.984	1.014	<b>0.944</b>	<b>0.990</b>	0.984
scGen	6.288	<b>0.915</b>	<b>0.863</b>	<b>0.897</b>	2.408	1.229	1.387	1.041	2.408
scPreGAN	<b>14.511</b>	0.599	0.596	0.562	0.972	1.019	0.969	1.000	0.972
vidrMult	2.352	0.870	0.837	0.852	9.295	1.358	2.425	1.054	9.295
vidrSingle	3.795	0.855	0.797	0.824	1.431	1.174	1.118	1.025	1.431

Πίνακας 2: Μέσοι όροι σε όλους τους τύπους κυττάρων Nault et al. [26, 27]

# Αποτελέσματα - Μεταξύ διαφορετικών ειδών



Σχήμα 20: Μετρικές απόστασης ανά είδος (Hagai et al. [9])

Σχήμα 19: Βασικές μετρικές ανά είδος (Hagai et al. [9])

# Αποτελέσματα - Μεταξύ διαφορετικών ειδών

model	DEGs	$R^2_{\text{HVG}}$	$R^2_{\text{HVG20}}$	$R^2_{\text{HVG100}}$	Euc	Was	E-dist	MPD	MMD
MTAe	<b>16.083</b>	0.740	0.559	0.481	0.930	1.008	0.962	0.995	0.930
MTAeAdv	11.250	0.579	0.465	0.365	0.865	0.919	0.929	0.957	0.865
MTAeAdvG	12.500	0.708	0.533	0.456	0.921	0.985	0.958	0.987	0.921
MTAeOT	7.500	0.483	0.432	0.304	0.899	0.932	0.948	0.966	0.899
MTAePlusOT	8.000	0.480	0.436	0.309	0.876	0.913	0.936	0.956	0.876
MTVae	12.500	0.652	0.498	0.413	<b>0.840</b>	<b>0.903</b>	<b>0.916</b>	<b>0.951</b>	0.840
MTVaeOT	7.417	0.479	0.423	0.302	0.895	0.929	0.946	0.964	0.895
MTVaePlusOT	7.833	0.473	0.431	0.301	0.883	0.919	0.940	0.959	0.883
scButterfly	<b>10.750</b>	0.574	0.389	0.346	0.899	0.942	0.948	0.971	0.899
scGen	<b>7.583</b>	0.826	0.705	0.658	2.014	1.576	1.367	1.165	2.014
scPreGAN	<b>7.250</b>	0.443	0.374	0.276	0.914	0.945	0.955	0.973	0.914
vidrSingle	<b>12.917</b>	<b>0.878</b>	<b>0.711</b>	<b>0.701</b>	3.386	1.905	1.769	1.225	3.386

Πίνακας 3: Μέσοι όροι σε όλους τους τύπους κυττάρων Hagel et al. [9]

## Συμπεράσματα

- Πλεονέκτημα κλιμάκωσης (scalability)
- Χαμηλή πολυπλοκότητα (space complexity)
- Καλύτερη απόδοση σε σύγκριση με μεθόδους αιχμής

## Κατεύθυνση μελλοντικής έρευνας

- Πρόβλεψη σε άγνωστες διαταραχές
- Εξερεύνηση της συμβολής της κάθε εργασίας στη συνολική απόδοση
- Προοπτική για θεωρητικό υπόβαθρο επίλυσης διάφορων εργασιών στην μοντελοποίηση διαταραχών

# Βιβλιογραφική αναφορά

George I Gavrilidis, Vasileios Vasileiou, Aspasia Orfanou, Naveed Ishaque, and Fotis Psomopoulos. A mini-review on perturbation modelling across single-cell omic modalities. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 23:1886, 2024.

Hengshi Yu, Weizhou Qian, Yuxuan Song, and Joshua D Welch. Perturbnet predicts single-cell responses to unseen chemical and genetic perturbations. *Molecular Systems Biology*, 21(8):960–982, 2025.

Yuge Ji, Mohammad Lotfollahi, F Alexander Wolf, and Fabian J Theis. Machine learning for perturbational single-cell omics. *Cell Systems*, 12(6):522–537, 2021.

Kristina Preuer, Richard PI Lewis, Sepp Hochreiter, Andreas Bender, Krishna C Bulusu, and Günter Klambauer. Deepsynergy: predicting anti-cancer drug synergy with deep learning. *Bioinformatics*, 34(9):1538–1546, 2018.

Sinha, S., Sinha, N., Perales, M., Tarrab, A., Nguyen, T., Liu, L., Cantore, T., Alvarez, K., Patiyal, S., Mukherjee, S. and Madan, S., 2025. DeepTarget predicts anti-cancer mechanisms of action of small molecules by integrating drug and genetic screens. *npj Precision Oncology*, 9(1), p.340.

Stanford University. 2023. CS330: *Multi-Task Transfer* 2023. Lecture notes. Stanford University.  
[https://cs330.stanford.edu/materials/cs330\\_multitask\\_transfer\\_2023.pdf](https://cs330.stanford.edu/materials/cs330_multitask_transfer_2023.pdf)

Karpathy, Andrej. 2019. *Andrej Karpathy: Tesla Autopilot and Multi-Task Learning for Perception and Prediction*. YouTube video, June.  
<https://www.youtube.com/watch?v=IHH47nZ7FZU> YouTube

Vincent Dumoulin, Ethan Perez, Nathan Schucher, Florian Strub, Harm de Vries, Aaron Courville, and Yoshua Bengio. Feature-wise transformations. Distill, 2018. <https://distill.pub/2018/feature-wise-transformations>.

# Ευχαριστίες

κ. Περικλή Μήτκα



κ. Φώτη Ψωμόπουλο

και

Γεώργιο Γαβριηλίδη

Βασίλη Βασιλείου

Άσπα Ορφανού



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΒΙΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
INSTITUTE OF APPLIED BIOSCIENCES  
ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ & ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

κ. Anna Kreshuk

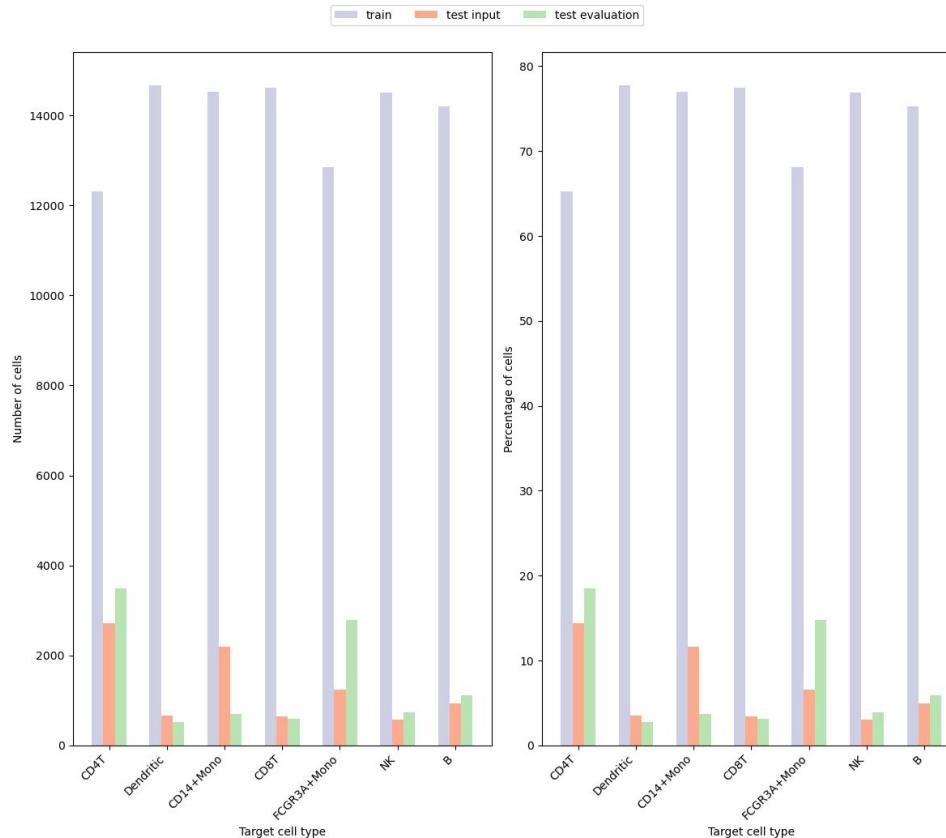


“Biology is 90% experimental καὶ 10% computational”

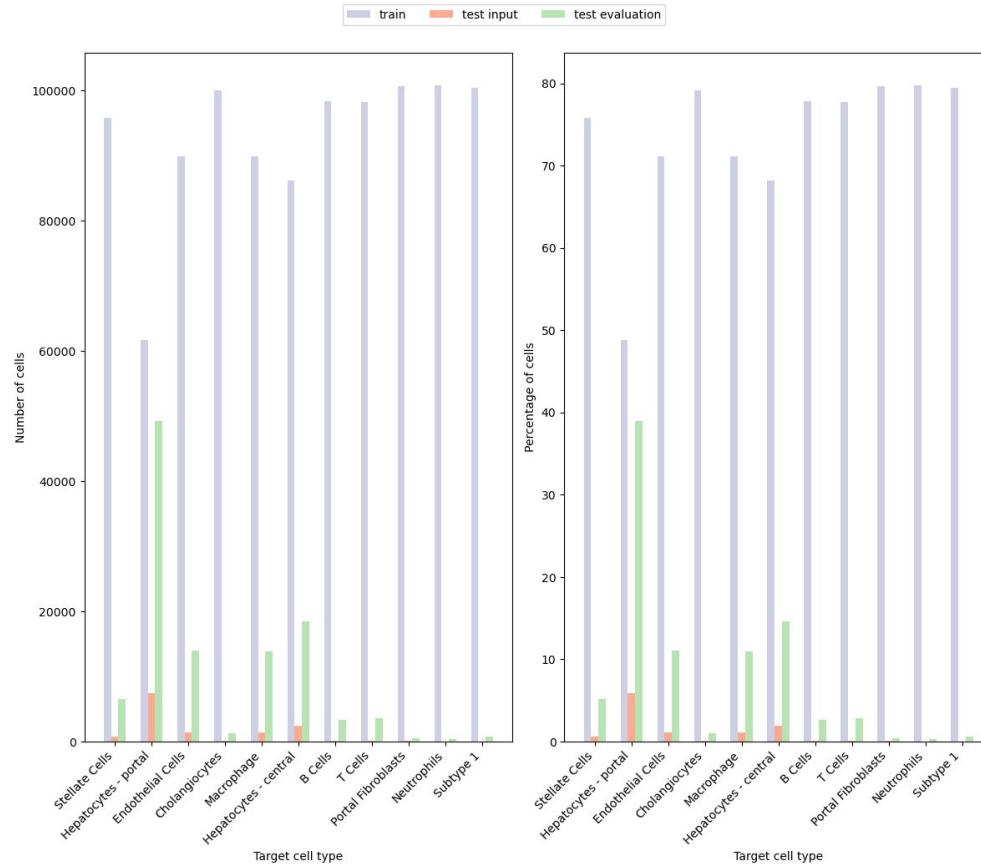
source: Steve Quake, 2025, 03:40 <https://erictopol.substack.com/p/the-holy-grail-of-biology>

# Backup slides

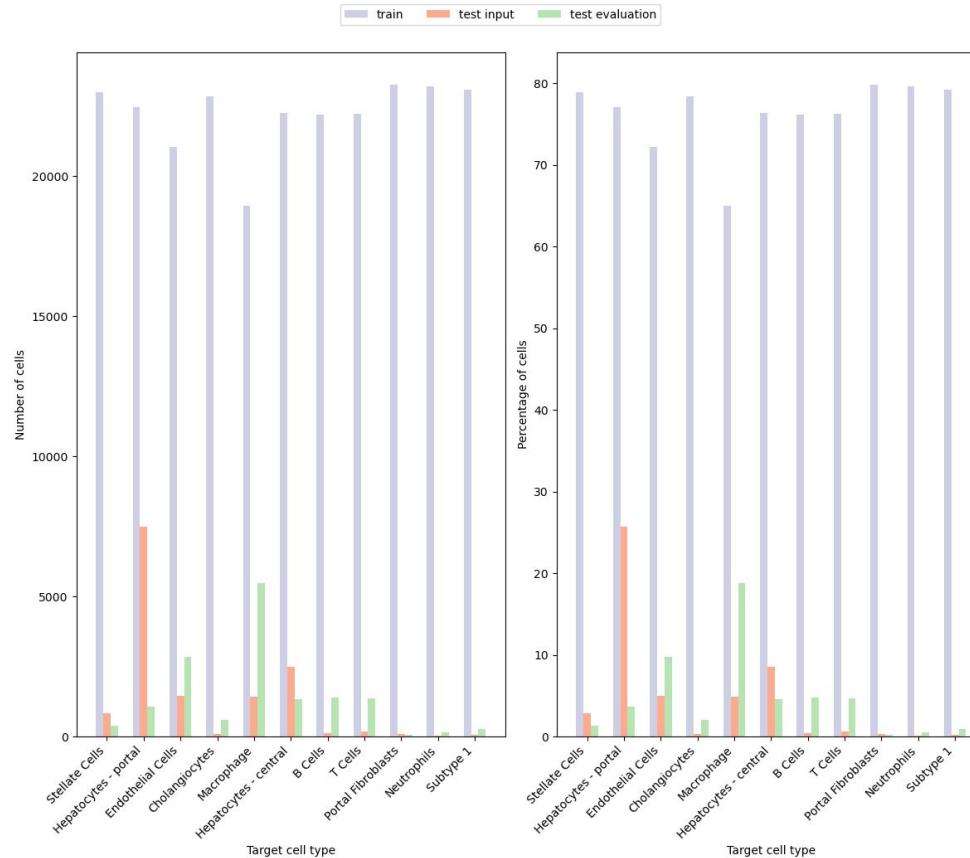
# Train-test split PBMC



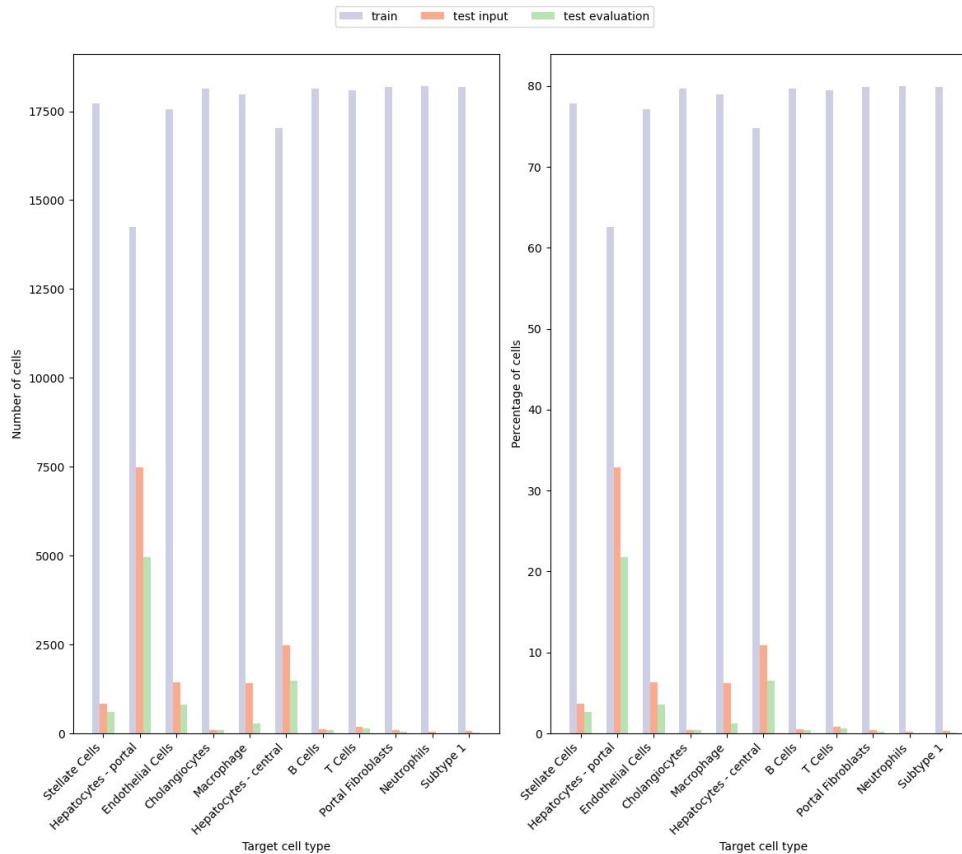
# Train-test split Nault all dosages



# Train-test split Nault 30 dose



# Train-test split Nault 0.01 dose



# Train-test split cross-species

