

یک مدل بازی مشارکتی برای تحلیل داده‌های بیان ژنی آزمایش ریزآرایه

یونس کردوندی^{*}، حمیدرضا نوبدی^۱، مجید حسن پور عزتی^۲

۱- کارشناس ارشد ریاضی کاربردی، گروه تحقیق در عملیات، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲- دانشیار دانشگاه شاهد، گروه ریاضی کاربردی، تهران، ایران

۳- استادیار دانشگاه شاهد، گروه زیست‌شناسی، تهران، ایران

رسید مقاله: ۶ خرداد ۱۳۹۲

پذیرش مقاله: ۲۲ مهر ۱۳۹۲

چکیده

فناوری ریزآرایه یک ابزار تحلیلی کوچک است که به کمک آن می‌توان بیان دهها هزار ژن را، به طور همزمان مورد کاوش قرار داد. سوال عمدۀ مورد بحث در ریزآرایه‌ها، چگونگی انتخاب مارکرهای ژنی می‌باشد، تشخیص مارکرهای ژنی می‌تواند تشخیص زودتر، درمان و پیش‌بینی دقیق‌تر نتیجه بیماری و متعاقب آن استفاده از درمان‌های مناسب و کاهش هزینه‌ها را در پی داشته باشد. با استفاده از نظریه‌های آماری برای پردازش داده‌های ریزآرایه، تهاقادر به شناسایی تعداد معددی از ژن‌های با نظم متفاوت در نمونه‌های تحت بررسی خواهیم بود. به منظور تقویت سیگنال‌های حاوی اطلاعات مفید بیولوژیکی، اخیراً محققان نظریه بازی توانسته‌اند روشهای ابداع نمایند که با کارگیری آن روی داده‌های بیان ژنی آزمایش ریزآرایه، قادر خواهیم بود گروهی از ژن‌های با تاثیرگذاری مضاعف در بروز یک اختلال را شناسایی کنیم. در این روش، با استفاده از نظریه بازی‌های همکارانه، به مدل‌سازی سهم مشارکت هر یک از ژن‌های دخیل در بروز یک اختلال که بیان‌شان دچار تغییر شده‌است، پرداخته می‌شود. در این تحقیق، مدل مذکور با ترکیب حلی مفهوم ارزش‌شیپلی از بازی‌های همکارانه با قابلیت انتقال سودمندی به همراه مفهوم بوتاسترب آماری، گرینشی از ژن‌های با تاثیرگذاری مضاعف در بروز یک اختلال مورد بررسی قرار گرفته است. در یک مطالعه موردنی، این مدل‌سازی روی داده‌های به دست آمده از افراد مبتلا به بیماری اویسم اجرا شده است. نتایج به دست آمده از این پژوهش همخوانی بالایی با نتایج تحقیقات بیولوژیک از خود نشان می‌دهد.

کلمات کلیدی: نظریه‌بازی‌های همکارانه، بازی ریزآرایه، تحلیل مقایسه‌ای ارزش‌شیپلی، بیان ژن

۱ مقدمه

فناوری ریزآرایه یک ابزار تحلیلی کوچک است که اجزاها می‌دهد تجزیه و تحلیل ژنومی با سرعت و دقت انجام شود؛ به کمک این فناوری می‌توان بیان دهها هزار ژن را به طور همزمان مورد بررسی قرار داد [۱]. این فناوری

* عهده‌دار مکاتبات

آدرس الکترونیکی: younes.kord@yahoo.com

به طور گسترده در تحقیقات پژوهشی برای شناسایی بیان ژنی خاص که عامل ایجاد بیماری است، مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آزمون‌های آماری متفاوتی برای اندازه‌گیری تفاوت سطح بیان ژن‌ها، در آزمایشات ریزآرایه استفاده می‌شود، در تعدادی از این آزمون‌ها (از جمله آزمون t ، ژن‌ها براساس مقدار احتمال p -value که به دست می‌آورند رتبه‌بندی می‌شوند، اما p -value ها لزوماً اشاره به یک سیگنال بیولوژیکی ندارند، از طرف دیگر پردازش‌های آماری برای تحلیل p -value ها، اغلب برای تصحیح یک کشف نادرست به کار می‌روند و در بسیاری از موارد، این تصحیح‌ها، برای شناسایی سیگنال‌های حاوی اطلاعات مفید بیولوژیکی، محافظه‌کارانه عمل می‌کنند. از طرف دیگر، اکثر روش‌های کلاسیک آماری برای شناخت مارکرهای ژنی یک بیماری قادر به شناسایی تعداد محدودی از ژن‌های موثر در بروز یک اختلال بیولوژیکی هستند. با انجیزه نیاز به یک نظریه قوی تر جهت شناسایی سیگنال‌های مفید بیولوژیکی، اخیراً یک نظریه جدید بر پایه مفاهیمی از تئوری بازی‌ها ارایه شده است. امتیاز مهم این روش، محاسبه یک شاخص عددی برای ژن‌ها می‌باشد، که ارزش شیپلی نام دارد، این شاخص رابطه هر ژن را تحت یک حالت بیولوژیکی خاص مشخص می‌کند، حال آنکه به‌طور همزمان، رفتارهای بیان بقیه ژن‌ها را نیز، تحت همان حالت یکسان در نظر می‌گیرد [۲]. در این پژوهش، یک روش جدید برای تحلیل داده‌های بیان ژنی، بر پایه مقایسه ارزش‌های شیپلی هر ژن در دو حالت مختلف، توصیف می‌شود. این روش با ترکیب مفهوم ارزش شیپلی از بازی‌های همکارانه با مفهوم بوت استرپ آماری، گزینشی از ژن‌های با تاثیرگذاری مضاعف در بروز یک اختلال را نتیجه می‌دهد [۳]. آزمون t برای تحلیل داده‌های ریزآرایه، ژن‌ها را براساس تفاوت بیان فردی‌شان میان دو حالت مورد مطالعه انتخاب می‌کند، در روش نظریه بازی برای تحلیل داده‌های بیان ژنی آزمایش ریزآرایه نیز، بیان از هر ژن تحت دو حالت مختلف در نظر گرفته می‌شود، اما ارزش افزوده مقدار شیپلی، قادر به برجسته کردن نقش آن دسته از ژن‌هایی است که به‌طور پیوسته‌ای، با ژن‌های دیگر در تعامل اند. این روش، رابطه از ژن‌ها را به عنوان سهم حاشیه‌ای میانگین از بین تمام جایگشت‌های ممکن از ژن‌ها محاسبه می‌کند، از این رو ژن‌های دارای رابطه بالا، آنهایی هستند که با احتمال زیاد، تبیین کننده تفاوت میان دو حالت می‌باشند، زیرا این ژن‌ها، نقش مهمی را (روی میانگین) در میان تمام جایگشت‌های ممکن از ژن‌ها، نه صرفاً با در نظر گرفتن تفاوت بیان فردی‌شان، بازی می‌کنند [۲]. در این مقاله، در جهت مشخص نمودن میزان کارآیی، این روش نوین روی داده‌های بیان ژنی افراد مبتلا به بیماری اوتیسم به کار گرفته می‌شود، نتایج حاصل از به کار گیری این روش روی داده‌های بیان ژنی به دست آمده از افراد دچار اختلالات طیف اوتیسم، مزیت‌های مهم استفاده از روش نظریه بازی را آشکار می‌سازد.

۲ نظریه بازی‌های همکارانه با قابلیت انتقال سودمندی

نظریه بازی شاخه‌ای از تحقیق در عملیات است که در بستر علم اقتصاد توسعه یافته و به بررسی رفتار استراتژیک بین عوامل عقلانی بازی می‌پردازد. رفتار استراتژیک زمانی بروز می‌کند که مطلوبیت هر عامل، نه فقط به استراتژی انتخاب شده توسط وی بلکه به استراتژی انتخاب شده توسط بازیگران دیگر هم بستگی داشته باشد [۴].

بازی توصیفی از تعاملات استراتژیکی است که بین افراد تصمیم‌گیرنده رخ می‌دهد، بنابراین هر الگوی بازی مشکل از مجموعه بازیگران، استراتژی‌های ممکن برای هر بازیگر و توابع بازدهی (تابعی از کنش فرد و قیمت‌ها و کنش دیگران) می‌باشد. بازی‌ها دارای ابعاد مختلفی می‌باشند و به همین خاطر طبقه‌بندی‌های مختلفی از آنها ارایه شده است، یکی از مهمترین این طبقه‌بندی‌ها، طبقه‌بندی براساس همکاری و عدم همکاری میان بازیکنان است، اگر بازیکنان پیرامون انتخاب یک استراتژی با هم متعدد شوند و این استراتژی بین آنها قابل اجرا و عملی باشد، بازی را همکارانه و در غیر اینصورت بازی را غیر همکارانه می‌نامند [۵].

بازی‌های با مطلوبیت قابل انتقال نوع خاصی از بازی‌های همکارانه است که در آن درآمد ائتلاف، می‌تواند به شکل دلخواهی بین اعضایش تقسیم شود. یک بازی با مطلوبیت قابل انتقال یا به طور خلاصه یک بازی TU ، به صورت دوتایی (N, v) ، تعریف می‌شود که N مجموعه متناهی از بازیکنان را نمایش می‌دهد و $\mathbb{R}^N \rightarrow 2^V$ تابع مشخصه با $x_i = 0$ است. گروه بازیکنان $N \subseteq T$ یک ائتلاف نامیده می‌شود. تخصیص یا بردار بازدهی $(x_i)_{i \in N}$ در بازی، برداری است که بازدهی بازیکنان را توصیف می‌کند. یک جواب برای بازی TU تابعی است که به هر بازیکن تخصیص نسبت می‌دهد. معروف‌ترین جواب در خانواده بازی‌های همکارانه با مطلوبیت قابل انتقال، ارزش شیلی است که به هر بازیکن، سهم حاشیه‌ای میانگین اش را از میان تمام جایگشت‌های ممکن بازیکنان اختصاص می‌دهد [۶].

فرض کنید، (N, v) یک بازی با مطلوبیت قابل انتقال بوده، و σ جایگشتی از مجموعه بازیکنان باشد، تصور کنید بازیکنان یک به یک، به ترتیب $(1), (2), \dots, (n)$ وارد یک اتاق شده و به هر کدام سهم حاشیه‌اش را که در بازی ایجاد کرده پرداخت می‌شود، مجموعه بازیکنان ماقبل i در σ را به صورت ائتلاف $p_\sigma(i)$ تعریف می‌کنیم، بردار حاشیه‌ای m^σ را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$m_i^\sigma = v(p_\sigma(i) \setminus \{i\}) - v(p_\sigma(i)) \quad (1)$$

بدین ترتیب بردار حاشیه‌ای m^σ ، سهم حاشیه‌ای هر بازیکن را در ائتلافی که با ورود او شکل گرفته براساس ترتیب σ پرداخت می‌کند.

بازی مشارکتی (N, v) را در نظر بگیرید، برای هر بازیکن $i \in N$ ارزش شیلی v_i به صورت میانگین بردارهای حاشیه‌ای بازی تعریف می‌شود:

$$\phi_i(v) = \frac{1}{n!} \sum_{\sigma \in \Pi(N)} m_i^\sigma \quad (2)$$

(در این تعریف $\Pi(N)$ نمایانگر مجموعه جایگشت‌های N است).

۳ مدل بازی ریزآرایه

ایده اساسی مدل بازی ریزآرایه، از نظریه بازی‌های همکارانه با مطلوبیت قابل انتقال نشات می‌گیرد، به طور خاص از چارچوب بازی‌های ساده که نوعی بازی TU است استفاده می‌کنیم که به طور گسترده‌ای در تجزیه و تحلیل توان بازیکنان در موقعیت‌های تعاملی مانند شورا، مجلس و ... کاربرد دارد.

این مدل بازی از مقایسه دو ماتریس بیان ژن که یکی نمونه‌های توموری و دیگری نمونه‌های سالم است، حاصل می‌شود. این مقایسه در واقع به کارگیری یک روش تفکیک کننده، روی هر نمونه برای تقسیم مجموعه تمام ژن‌ها به دو نمونه است؛ یعنی آن ژن‌هایی که سطح بیان متفاوتی از نمونه‌های سالم دارد و آن ژن‌هایی که سطح بیان شان با نمونه‌های سالم متناظر است؛ سپس با استفاده از یک رابطه علت و معلولی تابع مشخصه بازی را می‌یابیم [۷].

فرض کنید $G = \{1, 2, \dots, n\}$ مجموعه $S_D = \{1, 2, \dots, d\}$ نمونه سالم و $S_R = \{1, 2, \dots, r\}$ مجموعه R نمونه آزمایش مجموعه d نمونه بیمار باشد؛ هدف آزمایش ریزآرایه، نسبت دادن یک پروفایل بیان $(a_{ij})_{i \in G}$ به هر نمونه $j \in S_R \cup S_D$ است؛ یعنی $a_{ij} \in \mathbb{R}$ مقدار بیان مربوطه هر ژن i در نمونه j است. مجموعه داده‌های آزمایش می‌تواند به شکل دو ماتریس بیان $A^{S_D} = (A^j)_{j \in S_D}$ و $A^{S_R} = (A^j)_{j \in S_R}$ نشان داده شود که در آن اندیس نمایانگریک ستون است. به طور خلاصه چندتایی $E = \langle G, S_R, S_D, A^{S_R}, A^{S_D} \rangle$ را به عنوان یک وضعیت آزمایشگاهی ریزآرایه (MES) می‌شناسیم.

وضعیت آزمایشگاهی ریزآرایه E را درنظر بگیرید. برای پی بردن به این مساله که چه ژن‌هایی در نمونه‌های بیمار به طور غیر نرمال بیان شده‌اند از یک روش تفکیک کننده استفاده می‌کنیم و به هر ژن $i \in G$ که در نمونه $j \in S_D$ بیان غیر نرمال دارد، مقدار یک و به ژنی که بیان نرمال دارد، مقدار صفر نسبت می‌دهیم ($B^{E,m} \in \{0, 1\}^{G \times S_D}$). در ادامه میانگین تعداد نمونه‌های توموری که به علت بیان غیرنرمال گروهی از ژن‌ها ایجاد شده‌اند، را تعیین کرده و از این مفهوم به عنوان تابع مشخصه بازی استفاده می‌کنیم.

فرض کنید $a \in \{0, 1\}^n$ که $\{1, 2, \dots, n\}$ در اینصورت محمل a که با $sp(a)$ نمایش داده می‌شود به صورت مجموعه $\{i \in \{1, \dots, n\} \mid a_i = 1\}$ تعریف می‌شود. بازی ریزآرایه به صورت بازی (N, v) تعریف می‌شود که مجموعه بازیکنان را مجموعه ژن‌ها در نظر گرفته و تابع مشخصه را برای هر ائتلاف $\emptyset \neq T \subseteq 2^N$ به صورت زیر تعیین می‌کنیم:

$$v(T) = \frac{|\Theta(T)|}{|S_D|} \quad (3)$$

که در آن $|\Theta(T)|$ ، کار دینالیتی مجموعه $\Theta(T) = \{k \in S_D \mid sp(B^{E,m}(k)) \subseteq T, sp(B^{E,m}(k)) \neq \emptyset\}$ است و هم‌چنین $[\Lambda v](\emptyset) = 0$.

اکنون بازی TU متناظر با وضعیت ریزآرایه MES را می‌توان به صورت زیر تعریف کرد: مجموعه بازیکنان، مجموعه ژن‌های G هستند، و تابع مشخصه بازی، در معادله (۳) آمده است.

ارزش شیپلی یک بازی ریزآرایه از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$\phi_i(V) = \frac{1}{|S_D|} \sum_{S \subseteq N : i \in S} \frac{\bar{\lambda}_S}{|S|}. \quad (4)$$

$$\text{که در آن: } |\bar{\lambda}_S| = |\{k \in S_D : sp(B^{E,m}(k)) = S\}|.$$

ارزش شیپلی یک بازی ریزآرایه، امکان محاسبه یک شاخص عددی برای هر ژن را در اختیار ما قرار می‌دهد، این شاخص، ارتباط هر ژن را تحت یک حالت بیولوژیکی خاص، با در نظر گرفتن رفتارهای بیان ژن‌های دیگر تحت همان حالت، به دست می‌آورد. ارزش شیپلی بالای برای هر ژن، در یک بازی ریزآرایه، در واقع نشان دهنده ژن‌های با تاثیرگذاری مضاعف در بروز بیماری مورد مطالعه می‌باشد [۷].

۴ تحلیل مقایسه‌ای ارزش شیپلی

در این قسمت یک روش نوین برای تحلیل رابطه از ژن‌ها شده تحت دو حالت مختلف، معرفی می‌شود، در این روش از یک الگوریتم بر مبنای مفهوم بوت استرپ آماری، برای یک تحلیل مقایسه‌ای از رفتار ژن‌ها تحت حالت‌های مختلف، به منظور شناسایی آن دسته از ژن‌هایی استفاده می‌شود که نقش مهمی را در ارتباط با بروز یک اختلال بیولوژیکی خاص ایفا می‌کنند.

بوت استرپ، روشی ساده، اما در عین حال قوی از روش‌های بازنمونه گیری مونت کارلو است که برای تعیین دقت آماری یا برآورد کردن توزیع از روی آماره‌های نمونه می‌باشد.

بوت استرپ، نمونه گیری‌ای است که با تبدیل از یک نمونه به دست می‌آید. یا به عبارت دیگر بوت استرپ نمونه گیری‌ای است درون یک نمونه. روش بوت استرپ با تکیه بر نمونه شخصی انجام می‌شود که اغلب، آن نمونه شخصی تنها منبعی است که یک محقق برای تحقیق دارد و این برآهمیت روش بوت استرپ می‌افزاید [۹]. این روش که از مدل بازی ریزآرایه نشأت می‌گیرد، امکان مقایسه شاخص‌های ارتباط هر ژن (ارزش‌های شیپلی برای هر ژن در بازی ریزآرایه) میان دو حالت مختلف را فراهم می‌سازد، هدف از این مقایسه مشخص کردن گروهی از ژن‌های با تاثیرگذاری مضاعف در بروز یک اختلال بیولوژیکی، و همچنین شناسایی آن دسته از ژن‌هایی می‌باشد که دارای بیشترین ارزش شیپلی می‌باشند، این ژن‌ها می‌توانند به عنوان ژن‌هایی مطرح شوند که با بیشترین احتمال، ژن‌های با تاثیرگذاری مضاعف در بروز یک اختلال بیولوژیکی می‌باشند.

همان‌طور که عنوان شد، در این روش، از یک الگوریتم اصلاح شده مبتنی بر بوت استرپ، به کار گرفته شده روی آماره‌های نمونه ارزش شیپلی، به منظور یک تحلیل مقایسه‌ای از ارزش شیپلی استفاده می‌شود [۳].

دو گروه از داده‌های آزمایش ریزآرایه روی مجموعه یکسان از ژن‌های $\{1, 2, \dots, n\}$ ، $G = \{B^1, B^2, \dots, B^n\}$ و مختلف، (به عنوان مثال، سالم و بیمار) جمع آوری شده‌اند را در نظر بگیرید؛ فرض کنید $B^1 \in \{0, 1\}^{n \times h}$ و $B^n \in \{0, 1\}^{n \times h}$ ، دو ماتریس بولی باشند، به طوری که B^1 توسط یک روش جداسازی از یک مجموعه داده بیان با k نمونه بیولوژیکی تحت حالت ۱ و B^n توسط یک روش جداسازی از مجموعه داده بیان از h نمونه

بیولوژیکی تحت شرایط ۲ به دست آمده باشد؛ فرض \bar{v}_i و \bar{v}^* بازی‌های ریزآرایه مطابق با ماتریس‌های بولی B^* و B باشند $(\bar{v})\phi$ و ارزش شیپلی روی بازی \bar{v} و $(\bar{v}^*)\phi$ ارزش شیپلی روی بازی \bar{v}^* باشد؛ تفاضل مطلق ارزش شیپلی زیر را در نظر بگیرید:

$$\delta_i(\phi(\bar{v}^*), \phi(\bar{v})) = |\phi_i(\bar{v}^*) - \phi_i(\bar{v})| \quad (5)$$

جایی که $(\bar{v})\phi$ ارزش شیپلی ژن i در بازی ریزآرایه متناظر با ماتریس بولی B^* و $(\bar{v}^*)\phi$ ارزش شیپلی ژن i در بازی ریزآرایه متناظر با ماتریس بولی B می‌باشد.

حال الگوریتم ۱ را برای تست این فرض اولیه که آیا هر ژن $N \in i$ ، ارزش شیپلی یکسانی میان دو حالت بیولوژیکی ۱ و ۲ دارد یا خیر، به کار می‌بریم، در حقیقت ما می‌خواهیم فرض صفر $= 0$ $(\phi(\bar{v}^*), \phi(\bar{v})) = \delta_i$ را در برابر فرض مقابل $\neq 0$ $(\phi(\bar{v}^*), \phi(\bar{v})) = \delta_i$ مورد آزمون قرار دهیم. به طور دقیق‌تر یک روش آزمون، بر پایه روش بوت استرپ غیرپارامتری با جای گذاری را ارایه می‌دهیم که قادر می‌باشد فرض اولیه نبود تفاوت میان ارزش شیپلی دو نمونه تصادفی را مورد آزمایش قرار دهد.

الگوریتم ۱

ورودی الگوریتم:

- دو ماتریس بولی $n, k, h \in \{1, 2, \dots, n\}^{n \times h}$ و $B^* \in \{0, 1\}^{n \times k}$
- عدد صحیح b از بازنمونه گیری بوت استرپ با جای گذاری.

خروجی الگوریتم:

- برآورد بوت استرپ از توزیع صفر تفاضل ارزش شیپلی روی n ژن.
- بردار n تایی از سطح معناداری برای هر ژن از به دست آمده الگوریتم ۱.

شروع الگوریتم:

- تفاوت مطلق ارزش شیپلی برای هر ژن i میان دو حالت ۱ و ۲ را محاسبه کنید:

$$\delta_i(\phi(\bar{v}^*), \phi(\bar{v})) = |\phi_i(\bar{v}^*) - \phi_i(\bar{v})| \quad (6)$$

- برای $b = 1, 2, \dots, r$ مراحل زیر را انجام دهید:

- امین بازنمونه گیری بوت استرپ (با جای گذاری) را روی اندیس‌های ستونی $B^* \in \{1, 2, \dots, k\}^{n \times r}$ محاسبه کنید.

- r° -امین بازنمونه گیری بوت استرپ (با جایگذاری) را روی اندیس‌های ستونی $B^{\circ} \in \{1, 2, \dots, h\}$ را محاسبه کنید.

$B^{s^{r,i}} \in \{0, 1\}^{n \times k}$ متناظر با r° -امین بازنمونه گیری بوت استرپ و متناظر با r° -امین بازنمونه گیری را تعریف کنید.

- برای هر $i \in N$ ، تفاضل مطلق ارزش شیلی بوت استرپ را از طریق رابطه زیر محاسبه کنید:

$$\beta_i^r (\phi(\bar{V}_r), \phi(\bar{V}_r^*)) = |\phi_i(\bar{V}_r) - \phi_i(\bar{V}^*)| - |\phi_i(\bar{V}_r^*) - \phi_i(\bar{V}^*)| \quad (7)$$

به طوری که \bar{V}_r و \bar{V}_r^* ، به ترتیب بازی‌های ریزآرایه متناظر با ماتریس‌های بولی $B^{s^{r,i}}$ و $B^{s^{r,i}}$ می‌باشند.

پایان حلقه تکرار

- برای هر ژن $i \in N$ ، سطح معناداری به دست آمده یا مقدار احتمال p-value را از رابطه زیر به دست آورید:

$$p_i = \frac{\text{card} \left(\left\{ r : \beta_i^r (\phi(\bar{V}_r), \phi(\bar{V}_r^*)) \geq \delta_i (\phi(\bar{V}^*), \phi(\bar{V}^*)) \right\} \right)}{b} \quad (8)$$

پایان الگوریتم

با به کارگیری الگوریتم ۱ روی داده‌های بیان ژنی، برای هر کدام از ژن‌ها، یک سطح معناداری آماری یا p -value به دست می‌آید؛ در مرحله نهایی، ژن‌های واجد شرایط:

- P-value تولید شده توسط الگوریتم ۱، کمتر از یک جداسازی از پیش تعریف شده (معمولًاً < 0.05)،
 - تفاضلات مطلق ارزش شیلی بزرگ‌تر از انحراف معیار به علاوه میانگین برای هر گروه؛
- برای تحلیل‌های نهایی انتخاب می‌شوند.

مثال ۱:

در این قسمت، یک فهم شهودی از مفهوم ارزش شیلی در یک بازی ریزآرایه، در قالب یک مثال ارایه می‌شود، هم‌چنین این مثال در فهمیدن این مساله که چگونه روش توصیفی در الگوریتم ۱، برای تحلیل تفاوت‌های بیان ژن میان دو حالت عمل می‌کند، حائز اهمیت است.

ماتریس بولی \bar{B} از جدول ۱ و بازی ریزآرایه (N, \bar{v}) متناظر با آن را در نظر بگیرید، تابع مشخصه \bar{v} ، ارزشی را به هر کدام از زیرمجموعه‌های غیر تهی N نسبت می‌دهد.

جدول ۱. ماتریس بولی \bar{B}

	نمونه ۱	نمونه ۲	نمونه ۳	نمونه ۴	نمونه ۵	نمونه ۶	نمونه ۷
ژن ۱	۱	۰	۰	۰	۰	۰	۱
ژن ۲	۰	۰	۰	۱	۰	۱	۰
ژن ۳	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱
ژن ۴	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۰
ژن ۵	۰	۰	۱	۱	۰	۰	۰
ژن ۶	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۰
ژن ۷	۰	۱	۰	۱	۰	۰	۰
ژن ۸	۰	۰	۰	۰	۰	۱	۱

به عنوان مثال، ائتلاف $\{1, 3, 8\}$ را در نظر بگیرید، در این صورت داریم: $\bar{v}^T \bar{B} \{1, 3, 8\} = \frac{2}{\sqrt{7}}$ چون $\{1, 3, 8\}$ دو بار به عنوان ائتلاف برنده از میان هفت ستون ماتریس \bar{B} می‌باشد (ستون‌های متناظر با نمونه‌های ۱ و ۷).

ارزش شیلی بازی ریزآرایه (N, \bar{v}) در ستون دوم جدول ۳ محاسبه شده است (محاسبات مربوط به ارزش شیلی از یک بازی ریزآرایه و همچنین محاسبات الگوریتم، توسط کدهای نوشته شده در محیط نرم افزارهای R و MATLAB، انجام شده است).

حال ماتریس بولی \bar{B} از جدول ۲ را در نظر بگیرید، به طوریکه سطر ۱ - ام آن، یک جایگشت از عناصر - آمین سطر جدول ۱ می‌باشد.

جدول ۲. ماتریس بولی \bar{B}

	نمونه ۱	نمونه ۲	نمونه ۳	نمونه ۴	نمونه ۵	نمونه ۶	نمونه ۷
ژن ۱	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۰
ژن ۲	۱	۱	۰	۰	۰	۰	۰
ژن ۳	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۱
ژن ۴	۰	۱	۱	۰	۰	۰	۰
ژن ۵	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۰
ژن ۶	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۰
ژن ۷	۰	۱	۱	۰	۰	۰	۰
ژن ۸	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۰

نکته اینکه تنها عناصر بولی متناظر با سطر سوم بدون هیچ تغییری باقی می‌ماند، بنابراین هیچ آنالیز آماری ژن-ژنی، قادر به تمایز رفتار ژن^۳ میان دو حالت ۱ و ۲ نمی‌باشد، اما ما در اینجا به کمک روش نظریه بازی، ثابت می‌کنیم نقش این ژن در تبیین تفاوت میان دو حالت ۱ و ۲، بسیار تعیین کننده است. با توجه به ماتریس بیان \bar{B} ، می‌توان به اهمیت ژن^۳ پی برد، این ژن نقش مهمی را در نمونه‌های ۴، ۵، ۶، و ۷ بازی می‌کند، زیرا در این نمونه‌ها، این ژن، تنها ژن با بیان غیرنرم مال می‌باشد.

با توجه به مطالبی که درباره ارزش شیلی یک بازی ریزآرایه عنوان شد، این ژن باید دارای بیشترین ارزش شیلی در حالت ۲ باشد، با توجه به محاسبات انجام شده از بازی \bar{U} در ستون دوم جدول^۳، نقش تعیین کننده این ژن در ارتباط با حالت ۱، با ارزش شیلی بسیار بالای این ژن، در مقایسه با بقیه ژن‌ها، نشان داده شده است.

جدول ۳. ستون های $(\bar{V})_i \phi$ و $(\bar{V}^\top)_i \phi$ ارزش‌های شیلی بازی‌های ریزآرایه، به ترتیب متناظر با ماتریس‌های بولی \bar{B} و \bar{B}^\top ، ستون $\delta_i(\phi(\bar{V}), \phi(\bar{V}^\top))$ تفاضل مطلق ارزش شیلی میان دو حالت ۱ و ۲، و ستون پنجم، p-value های به دست آمده از الگوریتم ۱ برای هر کدام از ژن‌ها رانمایش می‌دهد.

	$\phi_i(\bar{V})$	$\phi_i(\bar{V}^\top)$	$\delta_i(\phi(\bar{V}), \phi(\bar{V}^\top))$	p-value
ژن ۱	۰/۱۹۴۷۶۱۹	۰/۰۵۲۳۸۰۹۵	۰/۱۳۸۰۹۵۲۴	۰/۳۳۶
ژن ۲	۰/۰۶۴۲۸۵۷۱	۰/۰۷۶۱۹۰۴۸	۰/۰۱۱۹۰۴۴۷	۰/۸۵۷
ژن ۳	۰/۱۵۹۵۲۳۸۱	۰/۰۵۷۱۴۲۸۵۷	۰/۴۱۱۹۰۴۷۶	۰/۰۳۹
ژن ۴	۰/۰۷۶۱۹۰۴۸	۰/۰۷۱۴۲۸۵۷	۰/۰۰۴۷۶۱۹۱	۰/۹۳۳
ژن ۵	۰/۱۷۸۵۷۱۴۳	۰/۰۵۲۳۸۰۹۵	۰/۱۲۶۱۹۰۴۸	۰/۴۰۷
ژن ۶	۰/۰۷۶۱۹۰۴۸	۰/۰۵۲۳۸۰۹۵	۰/۰۲۳۸۰۹۵۳	۰/۶۹۱
ژن ۷	۰/۱۷۸۵۷۱۴۳	۰/۰۷۱۴۲۸۵۷	۰/۱۰۷۱۴۲۸۶	۰/۴۵۸
ژن ۸	۰/۰۷۶۱۹۰۴۸	۰/۰۵۲۳۸۰۹۵	۰/۰۲۳۸۰۹۵۳	۰/۷۰۶

از طرف دیگر، با مقایسه ارزش شیلی ژن‌ها تحت دو حالت ۱ و ۲، ملاحظه می‌شود که ارزش شیلی ژن^۳ حدود ۴ برابر شده است، این افزایش قابل توجه، با در نظر گرفتن ماتریس بولی \bar{B} و نقش ژن^۳ در این ماتریس، و مقایسه آن با نقش این ژن در ارتباط با حالت ۱ و ماتریس بولی \bar{B}^\top ، قابل توجیه است.

حال الگوریتم ۱ را روی ماتریس‌های \bar{B} و \bar{B}^\top با تعداد تکرار بازنمone گیری بوت استرپ ۱۰۰۰ به کار می‌گیریم، در ستون ۴ از جدول^۳ p-value های به دست آمده از الگوریتم ۱ نشان داده است، در سطح معناداری ۰/۰۵، فرض صفر نبود تفاوت میان ارزش شیلی بین حالت‌های ۱ و ۲، تنها برای ژن^۳ می‌تواند رد شود. نکته جالب توجه اینجاست که ژن^۳ دارای رفتار بیان یکسانی میان دو حالت ۱ و ۲ دارد، با این وجود در حالت ۲، این ژن تنها ژن با بیان غیرنرم مال برای نمونه‌های ۴، ۵، ۶، و ۷ می‌باشد.

در نتیجه نقش ژن ۳ در مشخص کردن تفاوت میان دو حالت، بسیار تعین کننده است، این واقعیت توسط تفاوت ارزش شیپلی این ژن، بین دو حالت ۱ و ۲ ارایه شده است، یک تفاوت که منجر به نتایج قابل توجهی در سطح معناداری ۵٪، با توجه به روش آزمون توصیف شده در الگوریتم ۱، شده است. مثال ارایه شده بر این مساله تاکید دارد که به کمک الگوریتم ۱، ما می‌توانیم ژن‌های دارای بیشترین ارتباط ممکن با یک حالت بیولوژیکی خاص را شناسایی کنیم.

۵ مطالعه موردی

در این قسمت قصد داریم، در جهت مشخص کردن کارآیی روش نظریه بازی در شناسایی ژن‌های موثر در بروز یک اختلال، روش توصیف شده در الگوریتم ۱ را روی داده‌های آزمایش ریزآرایه، به دست آمده از افراد مبتلا به طیف اختلالات اوتیسم و افراد سالم، به کاربریم؛ داده‌های این پردازش از سایت جامع بیان ژن (GEO) گرفته شده است، این زیر مجموعه از داده‌های بیان ژن در ۱۷ نمونه بیمار اوتیسمی و ۱۲ نمونه از کودکان سالم تشکیل شده است، تمامی محاسبات مربوط به این پردازش و تحلیل روابط بین ژن‌ها، در محیط نرم افزاری R اجرا و به دست آمده است.

همان‌طور که در مقدمه عنوان شد، از آزمون آماری t به منظور شناسایی ژن‌هایی استفاده می‌شود که سطح بیان متفاوتی از بقیه ژن‌ها دارند، ژن‌های به دست آمده از این پردازش آماری، ژن‌هایی هستند که با بیشترین احتمال ممکن، مارکرهای ژنی یک اختلال خاص به حساب می‌آیند.

ما در اینجا به منظور دستیابی به نتایج دقیق‌تر، داده‌های اولیه حاصل از آزمایش ریزآرایه را به کمک آزمون t مورد پردازش قرار داده شده است، بدین ترتیب روش توصیف شده در الگوریتم ۱، روی ژن‌هایی اعمال می‌شود که با بیشترین احتمال ممکن، حاوی سیگنال‌های معنادار بیولوژیکی می‌باشند، پس از اعمال آزمون t، ماتریس نهایی شامل سطح بیان از ۴۹۶ ژنی بودند که با استفاده از آزمون t، p-value اولیه کمتر از ۰/۰۱ را احراز نمودند. این ماتریس شامل سطح بیان از ۴۹۶ ژن، در ۲۹ نمونه از افراد بود که از این تعداد ۱۷ نمونه بیمار اوتیسمی (AnR) و ۱۲ نمونه از کودکان سالم (C) می‌باشند. در ادامه در جهت رسیدن به نتایج دقیق‌تر، تغییرات اندکی را مراحل روش اعمال می‌کنیم، به این صورت که ژن‌های با بیان غیر نرمال را به دو دسته ژن‌های با بیان بیش از حد نرمال و ژن‌های با بیان کمتر از حد نرمال تقسیم می‌کنیم، بدین منظور، با توجه به بیان‌های ژن اندازه گیری شده در کودکان سالم، روش تفکیک کننده m را روی بردارهای سطری $\{x_{i,1}, x_{i,2}, \dots, x_{i,m}\}$ از ماتریس B به کار می‌بریم (mean مخفف میانگین و stdv مخفف انحراف معیار می‌باشد):

$$(m(X_i, B))_i = \begin{cases} 1 & X_{ij} \geq mean[x^c_i] + stdv[x^c_i] \\ 0 & O.W. \end{cases} \quad (8)$$

بنابراین ماتریس بولی B^+ با ۴۹۶ سطر و ۲۹ ستون با مقادیر $\{0, 1\}$ به دست می‌آید، همچنین به طور جداگانه جداسازی زیر را جهت تفکیک ژن‌های با بیان کمتر از حد نرمال، روی بردارهای سطري $X_i = \{x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{i29}\}$ از ماتریس B به کار می‌بریم:

$$(m(X_i, B))_i = \begin{cases} 1 & X_{ij} \leq \text{mean}[x_{i1}^c] - \text{stdv}[x_{i1}^c] \\ 0 & \text{O.W.} \end{cases} \quad (9)$$

بدین ترتیب ماتریس باینری B^- با ۴۹۶ سطر و ۲۹ ستون با مقادیر $\{0, 1\}$ از X به دست می‌آید. با توجه به تمایز نمونه‌های سالم و بیمار، ماتریس بولی B^+ به دو ماتریس بولی B^{AnR^+} و B^{AnR^-} و ماتریس بولی B^- به دو ماتریس بولی B^{AnR^-} و B^{AnR^+} تقسیم می‌شود. با توجه به رابطه^۳ در بخش ۳، روی ماتریس بولی B^{AnR^+} بازی ریزآرایه W^{AnR^+} و روی ماتریس بولی B^{AnR^-} بازی ریزآرایه W^{AnR^-} را تعریف می‌کنیم، در واقع یک بازی اثلافی خاص با ۴۹۶ ژن به عنوان بازیکن‌ها وتابع مشخصه رابطه^۳ به عنوان سهم مشارکت هر زیرمجموعه از ژن‌ها، روی داده‌های ماتریس B^{AnR^-} تعریف می‌کنیم، سپس ارزش‌های شیپلی متناظر با هر ژن در هر دو حالت را نیز محاسبه می‌کنیم. در بخش قبل شرح دادیم که هدف از ارایه الگوریتم ۱، مقایسه میان ارزش‌های شیپلی هر ژن، تحت دو حالت متفاوت، به منظور پیدا کردن ژن‌هایی می‌باشد که دارای بیشترین شاخص ارتباط (ارزش شیپلی) میان دو حالت متفاوت می‌باشند.

بدین منظور ابتدا برای هر ژن، سطح تفاوت مطلق ارزش شیپلی میان دو حالت را محاسبه می‌کنیم، مقادیر به دست آمده از این مرحله را برای حالت‌های بیش از حد نرمال و کمتر از حد نرمال، با مقادیر زیر نمایش می‌دهیم:

$$\left\{ \begin{array}{ll} \delta_i(\phi(w^{c^+}), \phi(w^{AnR^+})) = |\phi_i(w^{c^+}) - \phi_i(w^{AnR^+})| & \text{حالت بیش از حد نرمال} \\ \delta_i(\phi(w^{c^-}), \phi(w^{AnR^-})) = |\phi_i(w^{c^-}) - \phi_i(w^{AnR^-})| & \text{حالت کمتر از حد نرمال} \end{array} \right. \quad (10)$$

در این مرحله ۱۰۹ و ۷۲ ژن دارای تفاصل مطلق ارزش شیپلی، بیش از میانگین به علاوه انحراف معیار، به ترتیب برای بازی‌های میکروواری W^{AnR^+} و W^{AnR^-} بودند. حال الگوریتم ۱ را با تعداد تکرار بوت استرپ ۱۰۰۰، جهت مقایسه ارزش‌های شیپلی هر ژن میان دو حالت سالم و بیمار، در دو وضعیت جداگانه حالت بیش از حد نرمال و حالت کمتر از حد نرمال به کار می‌گیریم، در این مرحله برای هر ژن یک مقدار احتمال p-value به دست می‌آید.

با توجه به محاسبات نرم افزاری انجام شده در این مرحله ۸۵ ژن در گروه ژن‌های با بیان بیش از حد منظم و ۸۴ ژن در گروه ژن‌های با بیان کمتر از حد منظم، مقدار احتمال $P-value \leq 0.05$ را کسب کردند. به عنوان گام نهایی از مراحل فیلترینگ ژن، با توجه به توضیحاتی که در الگوریتم ۱ عنوان شد، ژن‌های نشان دهنده دو ویژگی:

- $p-value \leq 0.05$ به دست آمده از الگوریتم ۱.
- تفاضل مطلق ارزش شیپلی (روابط ۱۰) بزرگتر از میانگین به علاوه انحراف معیار برای هر گروه، برای تحلیل‌های نهایی انتخاب شدند (جدول ۴).

جدول ۴. ژن‌های مرتبط با بیماری اوتیسم که به کارگیری از الگوریتم ۱ به دست آمدند

ADCY7, AK3L1, APEH, ARIH2, ATP2A2, ATP5A1, ATP6AP2, BYSL, C21orf23, C9orf114, CD3Z, CHAF1B, CHST2, CHTF18, CKLFSF3, CLIC3, CREB1, CX3CR1, CXorf12, DCTN5, DDX56, DST, ECRG4, FLJ23441, FLJ38984, FXN, GFM1, GLE1L, GPSN2, GTF3C4, GUSB, GZMB, HERPUD1, HNRPA1, IL18R1, IL2RB, ITGB2, KBTBD4, KCNIP4, KIR3DL1, KIR3DL3, KSP37, LARS2, LECT2, LHFP, LOC129138, LOC143381, LOC284409, LOC285749, LOC339448, LOC440350, LRP1B, MCM3, MORF4L1, NCALD, NKG7, NMT2, NONO, PCDH17, PDPR, PMM1, PRF1, RFC2, RNASEH2A, SAMD3, SH2D1B, SMYD3, SPON2, TRA@, UNC5A, UTP11L, VMD2L2, WDR70, YIPF5, YWHAE, ZNF330, ZNF618, ZW10.

نکته جالب توجه اینجاست که ژن c21orf23، که یکی از دو ژنی بود که در آزمون تصحیح فرضیات چندگانه روی ژن‌های به دست آمده از آزمون، به عنوان ژن متفاوت و عامل بیماری به دست آمده بود، در میان ژن‌های نهایی به دست آمده توسط راه حل نظریه بازی، قرار دارد.

اهمیت بیولوژیکی کاندیداهای نهایی به دست آمده از الگوریتم ۱، و همچنین سادگی و مناسب بودن نظریه بازی ریزآرایه برای تحلیل داده‌های بیان ژنی، می‌تواند با توجه به نتایج اساسی که در تحلیل‌های عملکردی از ژن‌ها به دست آمده، محرز شود.

با توجه به تحقیقاتی که وال و همکارانش [۱۰] در سال ۲۰۰۸، روی داده‌های بیان ژنی کودکان مبتلا به اوتیسم انجام دادند تعداد ۱۹ ژن به طور چشم‌گیری با بیماری‌های عصبی رابطه داشتند که این ۱۹ ژن مشمول در ۷۸ ژن نهایی به دست آمده در الگوریتم ۱ می‌باشد (جدول ۵).

جدول ۵. ۱۹ ژن مرتبط با بیماری‌های عصبی در افراد مبتلا به اوتیسم در جدول زیر آورده شده است که تمامی این ۱۹ ژن مشمول در ۷۸ ژن نهایی به دست آمده در الگوریتم ۱ می‌باشد

ADCY7, ARIH2, ATP5A1, ATP6AP2, CHAF1B, CLIC3, CREB1, DST, FXN, GFM1, GLE1, IL18R1, IL2RB, ITGB2, NKG7, PRF1, RNASEH2A, TRA@, YWHAE

علاوه بر این، براساس مطالعاتی که روی مجموعه داده یکسان، اما توسط یک روش پردازش متفاوت توسط گریگ و همکارانشان [۱۱] انجام پذیرفته است، ۲۰ ژن مشمول در این ۷۸ ژن نیز، به عنوان ژن‌های عامل بیماری اوتیسم شناسایی شدند (جدول ۶).

جدول ۶. ژن‌های به دست آمده از تحقیقات آقای گریگ که تمامی آن‌ها، در بین ۷۸ ژن نهایی به دست آمده به کمک روش نظریه بازی قرار دارند

CLIC3, CX3CR1, DCTN5, GFM1, GZMB, IL18R1, IL2RB, ITGB2, KIR3DL3,
KSP37, NCALD, NKG7, NMT2, PRF1, SAMD3, SH2D1B, SPON2, WDR70,
YIPF5, ZNF330

۶ جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

فناوری ریزآرایه، یک ابزار تحلیلی کوچک است که به کمک آن می‌توان بیان دهه‌ها هزار ژن را به طور همزمان، میان دو حالت بیولوژیکی مختلف، مورد کاوش قرار داد، این فناوری یک ماتریس از داده‌های بیان ژن را تولید می‌کند که سطراها نشان‌دهنده ژن‌ها و ستون‌ها، نمونه‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهند، مقادیر این ماتریس ارزش‌های بیان ژن در نمونه‌های مختلف را نمایش می‌دهند؛ از آزمون‌های آماری متفاوتی برای تجزیه و تحلیل داده‌های بیان ژنی به دست آمده از آزمایشات ریزآرایه استفاده می‌شود، متساقانه مشکل مهم در انتخاب اینکه کدام نظریه آماری برای تحلیل داده‌های ریزآرایه استفاده شود، این است که اغلب روش‌های آماری استفاده شده، رابطه مناسبی با یک تفسیر بیولوژیکی درست ندارند، در این روش‌ها ژن‌ها معمولاً براساس مقادیر احتمال p-value شان، رتبه‌بندی می‌شوند؛ از آنجا که هیچ معنای بیولوژیکی‌ای، لزوماً مرتبط با مفهوم p-value ها نمی‌باشد، از این رو تفسیر از p-های جداگانه، درون سیستم‌های بیولوژیکی که در آن‌ها چندین ژن در تعامل متقابل با یکدیگر هستند، کار دشوار است، هم‌چنین پردازش‌های آماری از p-value ها، نظیر روش‌های تصحیح آزمون چندگانه، اغلب برای تصحیح کشف‌های نادرست به کار می‌روند، در بسیاری از موارد، این تصحیح‌ها، برای شناسایی سیگنال‌های حاوی اطلاعات مفید بیولوژیکی، محافظه کارانه عمل می‌کنند. از طرف دیگر، اکثر روش‌های کلاسیک آماری برای شناخت مارکرهای ژنی یک بیماری، قادر به شناسایی تعداد محدودی از ژن‌های موثر در بروز یک اختلال بیولوژیکی هستند.

با انگیزه نیاز به یک نظریه قوی‌تر جهت شناسایی سیگنال‌ها، یک روش جدید برای آنالیز بیان‌های ژن، بر پایه مفاهیمی ازنظریه بازی ارایه شده است، امتیاز مهم از این روش، محاسبه یک شاخص عددی برای ژن‌ها می‌باشد که ارزش شیپلی نام دارد، این شاخص، رابطه هر ژن را تحت یک حالت بیولوژیکی خاص مشخص می‌کند، حال آنکه به‌طور همزمان، رفتارهای بیان بقیه ژن‌ها را نیز، تحت همان حالت، در نظر می‌گیرد. مقدار بالای ارزش شیپلی، در یک بازی ریزآرایه، نشان‌دهنده ژن‌های دارای تاثیر بیشتر در بروز یک اختلال مورد نظر می‌باشد در این روش، از یک الگوریتم بکاربرده شده روی آماره نمونه ارزش شیپلی، به منظور یک تجزیه

و تحلیل مقایسه‌ای ارزش شیپلی میان دو حالت مختلف، استفاده شد. از نتایج بکارگیری این روش، شناسائی آن دسته از ژن‌هایی است که نتایج شاخص ارتباط پایداری در برابر اختلالات بیان ژن از خود نشان می‌دهند. روش‌های نوین برای تحلیل داده‌های آزمایش ریزآرایه، بر پایه مفاهیم نظریه بازی، راه را برای دسترسی محققان بیولوژیست به نتایج دقیق‌تر هموار ساخته است. با توجه به حجم زیاد داده‌های آزمایش، محاسبات روش‌های ذکر شده تنها به کمک برنامه‌های کامپیوترا خاص امکان‌پذیر است. در اکثر مقالات معتبر در این زمینه، محققان با ارایه صورت کلی از روش، تنها به ذکر نتایج به دست آمده از تحقیقات خود اکتفا کرده و از ذکر کدهای کامپیوترا استفاده شده در طی مراحل روش، که هسته اصلی محاسبات را تشکیل می‌دهند، خودداری می‌کنند. در این صورت عملاً امکان استفاده مستقیم محققان دیگر (از جمله محققان داخلی)، جهت به کارگیری این روش‌ها در موارد مشابه به حداقل می‌رسد.

در این مقاله، ما ضمن توصیف کامل یک روش نوین برای تحلیل داده‌های آزمایش ریزآرایه، برای تمامی مراحل روش ذکر شده، از جمله محاسبات آزمون χ^2 ، روش‌های تفکیک‌سازی اولیه داده‌ها و همچنین محاسبات مربوط به الگوریتم روش، با نوشتمن کدهای کامپیوترا، امکان استفاده عملی از روش را روی داده‌های آزمایش ریزآرایه فراهم کردیم.

این روش با ترکیب مفهوم شاخص ارتباط از نظریه بازی و مفاهیمی از معناداری آماری، گزینشی از ژن‌های با تاثیرگذاری مضاعف در بروز یک اختلال را نتیجه می‌دهد.

در یک مطالعه موردنی، روی داده‌های بیان ژنی از افراد دچار طیف اختلالات اوتیسم، نتایج جالب توجهی از کاربرد این روش در شناسائی مارکرهای ژنی به دست آمد. اهمیت بیولوژیکی از کاندیداهای نهائی به دست آمده از روش نظریه بازی و همچنین کارآئی این روش در تحلیل داده‌های بیان ژنی، می‌تواند به توجه به نتایج اساسی به دست آمده محرز شود، در تجزیه و تحلیل‌های عملکردی روی ژن‌های نهائی به دست آمده از بکارگیری الگوریتم ۱ روی داده‌های بیان ژنی کودکان مبتلا به اوتیسم، مشاهده می‌شود که چندین گروه از ژن‌های مرتبط با جنبه‌های مختلف بیماری اوتیسم، و همچنین ژن‌هایی که در نتایج پیشین دانشمندان به عنوان ژن‌های عامل اختلالات طیف اوتیسم شناخته شده است، مشمول در این تعداد ژن به دست آمده به کمک روش نظریه بازی می‌باشدند.

۲ سپاسگزاری

در پایان وظیفه خود می‌دانم مراتب تشکر و قدردانی خود را از کلیه عزیزانی که در طول مدت آماده‌سازی مقاله با نظرات، پیشنهادات و حمایت‌های بی‌دریغشان، اینجانب را در جهت رسیدن به اهداف تحقیق یاری نمودند، ابراز نمایم. از زحمات استاد گرانقدر جناب آقای دکتر حمیدرضا نویدی که آماده‌سازی این مقاله بدون یاری و راهنمایی‌های ایشان ممکن نبود تشکر و قدردانی می‌نمایم. از جناب آقای دکتر مجید حسن پورعزتی، به خاطر زحمات و مشاوره‌های ارزشمندان کمال تشکر را دارم، همچنین شایسته است از دوست عزیزم آقای محمد

جواد جعفری که در تحریر و اصلاح کدهای کامپیوتری مقاله با زبان برنامه‌نویسی R، کمک شایانی به بندۀ کردن صمیمانه تشکر کنم.

منابع

- [۱] نودسن، س.، نقوی، م.، رامشینی، ح.، (۱۳۸۵). تجزیه داده‌های ریزآرایه DNA، تهران، نقش مهر.
- [۴] نویدی، ح. و همکاران، (۱۳۹۰). مدخلی بر نظریه‌ی بازی‌ها، انتشارات دانشگاه شاهد.
- [۵] عبدالی، ق.، (۱۳۸۶). نظریه بازی‌ها و کاربردهای آن، انتشارات جهاد دانشگاهی واحد تهران.
- [۱۲] آزادی، ن.، (۱۳۸۲). کاربرد مدل‌های آماری در تحلیل داده‌های ییان ژنی به دست آمده از تکنولوژی DNA میکرواری، پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران.
- [2] Moretti, S., Vasilakos, A.V., (2010). An overview of recent applications of game theory to bioinformatics, *Info Sci*, 180(22), 4312-4322.
- [3] Moretti, S., Van leeuwen, D., et al., (2008). Combining Shapley value and statistics to the analysis of gene expression data in children exposed to air pollution, *BMC Bioinformatics*, 9:361.
- [6] Gilles, P.R., (2009). *The Cooperative Game Theory of Networks and Hierarchies*. Springer.
- [7] Moretti, S., Patrone, F., Bonassi, S., (2007). The classes of microarray games and the relevance index for genes; *Top*, 15:256–80.
- [8] Moretti, S., (2006). Game Theory applied to gene expression analysis, PhD Dissertation, University of Genoa, Italy.
- [9] Efron, E., Tibshirani, R. J., (1993). *An Introduction to the Bootstrap*, New York, Chapman & Hall/CRC.
- [10] Wall, D.P., et al., (2009). Comparative analysis of neurological disorders focuses genome-wide search for autism genes, *Genomics*, 93, 120-129.
- [11] Gregg, J.P., et al., (2008). Gene expression changes in children with autism, *Genomics* 91, 22-29.
- [13] Fragnelli , V., Moretti, S., (2008). A game theoretical approach to the classification problem in gene expression data analysis. *Computers and Mathematics with Applications* 55.
- [14] Moretti, S.,(2009). Statistical analysis of the Shapley value for microarray games, Genoa, Italy, unit of Molecular Epidemiology, National center research institute.
- [15] Peleg, H., Sudhölter, P., (2007). *Introduction to the Theory of Cooperative Games*. Second Edition, Springer.