مجله تحقیق در عملیات در کاربردهای آن، سال دهم، شماره چهارم (پیاپی ۳۹)، زمستان ۹۲، ص ص ۸۳-۶۹
شاپا ۷۲۸۶-۲۲۵۱

یک مدل بازی مشارکتی برای تحلیل داده‌های بیان ژنی آزمایش ریزآرایه

یونس کردوندی*[1]، حمیدرضا نویدی[2]، مجید حسن پور عزتی[3]
۱-کارشناس ارشد ریاضی کاربردی، گرایش تحقیق در عملیات، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۲- دانشیار دانشگاه شاهد، گروه ریاضی کاربردی، تهران، ایران
۳- استادیار دانشگاه شاهد، گروه زیست شناسی، 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 عمده مورد بحث در ریزآرایه‌ها، چگونگی انتخاب مارکرهای ژنی می‌باشد، تشخیص مارکرهای ژنی می‌تواند تشخیص زودتر، درمان و پیش بینی دقیق‌تر نتیجه بیماری ومتعاقب آن استفاده از درمان‌های مناسب وکاهش هزینه‌ها را در پی داشته باشد.با استفاده از نظریه‌های آماری برای پردازش داده‌های ریزآرایه، تنهاقادر به شناسایی تعداد معدودی از ژن‌های با نظم متفاوت در نمونه‌های تحت بررسی خواهیم بود. به منظور تقویت سیگنال‌های حاوی اطلاعات مفید بیولوژیکی، اخیراً محققان نظریه بازی توانسته‌اند روشی را ابداع نمایند که با به‌کارگیری 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 دچارتغییر شده‌است، پرداخته می‌شود. . در این تحقیق، مدل مذکور با ترکیب حلی مفهوم ارزش شیپلی از بازی‌های همکارانه با قابلیت انتقال سودمندی به همراه مفهوم بوت‌استرپ آماری، گزینشی از ژن‌های با تاثیرگذاری مضاعف در بروز یک اختلال مورد بررسی قرار گرفته است. در یک مطالعه موردی، این مدل‌سازی روی داده‌های به‌دست آمده از افراد مبتلا به بیماری اوتیسم اجرا شده است. نتایج به‌دست آمده از این پژوهش همخوانی بالایی با نتایج تحقیقات بیولوژیک از خود نشان می‌دهد.

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

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

*عهده‌دار مکاتبات
آدرس الکترونیکی: younes.kord@yahoo.com

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

به‌طور گسترده در تحقیقات پزشکی 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 لزوما اشاره به یک سیگنال بیولوژیکی ندارند، از طرف دیگر پردازش‌های آماری برای تحلیل p-value ها، اغلب برای تصحیح یک کشف نادرست به‌کار 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 معدودی از ژن‌های موثر در بروز یک اختلال بیولوژیکی هستند. با انگیزه نیاز به یک نظریه قوی‌تر جهت شناسایی سیگنال های 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]. دراین 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 بوت‌استرپ آماری، گزینشی از ژن‌های با تاثیرگذاری مضاعف در بروز یک اختلال را نتیجه می‌دهد [۳]. آزمون t برای تحلیل داده های 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 هرژن تحت دو حالت مختلف در نظر گرفته می‌شود، اما ارزش افزوده مقدار شیپلی، قادر به برجسته کردن نقش آن‌دسته اززن‌هایی است که به‌طور پیوسته‌ای، با ژن‌های دیگر در تعامل‌اند.این روش، رابطه از ژن‌ها را به‌عنوان سهم حاشیه‌ای میانگین از بین تمام جایگشت‌های ممکن از ژن‌ها محاسبه می‌کند، از این‌رو 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 نظرگرفتن 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 به‌کارگرفته می‌شود، نتایج حاصل از به‌کارگیری این روش روی داده‌های بیان ژنی به‌دست 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].

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

بازی توصیفی از تعاملات استراتژیکی است که بین افراد تصمیم‌گیرنده رخ می‌دهد، بنابراین هر الگوی بازی متشکل از مجموعه بازیگران، استراتژی‌های ممکن برای هر بازیگر وتوابع 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 متحد 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 قابل‌انتقال 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 یابه‌طور خلاصه یک بازیTU، به صورت دوتایی (N,v)، تعریف می‌شود که N مجموعه متناهی از بازیکنان را نمایش می‌دهدو $v:2^N \to \mathbb{R}$ تابع مشخصه با $v(\varnothing)=0$ است. گروه بازیکنان $T \subseteq N$ 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 بازیTU تابعی است که به هر بازییک تخصیص نسبت می‌دهد. معروف‌ترین جواب در خانواده بازی‌های همکارانه با مطلوبیت قابل انتقال، ارزش شیپلی است که به هر بازیکن، سهم حاشیه‌ای میانگین‌اش را از میان تمام جایگشت‌های ممکن بازیکنان اختصاص می‌دهد [۶].

فرض کنید، (N,υ) یک بازی با مطلوبیت قابل انتقال بوده، و σ جایگشتی از مجموعه بازیکنان باشد، تصور کنید بازیکنان یک به یک ، به ترتیب $\sigma(1)$، $\sigma(2)$ و ... $\sigma(n)$ وارد یک اتاق شده و به هرکدام 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:

$$m_i{}^\sigma = \upsilon\left(p_\sigma(i)\cup\{i\}\right)-\upsilon\left(p_\sigma(i)\right) \qquad (۱)$$

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

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

$$\phi_i(\upsilon)=\frac{1}{n!}\sum_{\sigma\in\Pi(N)} m_i{}^\sigma \qquad (۲)$$

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

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

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 به‌کارگیری یک روش تفکیک‌کننده، 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 ومعلولی تابع مشخصه بازی را می‌یابیم[۷].

فرض کنید $G=\{۱,۲,...,n\}$ مجموعه n ژن و $S_R=\{۱,۲,...,r\}$ مجموعه r نمونه سالم و $S_D=\{۱,۲,...,d\}$ 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 $A^{S_R}=(A^j)_{j\in S_R}$ و $A^{S_D}=(A^j)_{j\in S_D}$ نشان داده شود که در آن اندیس نمایانگر یک ستون است. به‌طور خلاصه چندتایی $E=<G,S_R,S_D,A^{S_R},A^{S_D}>$ را به‌عنوان یک وضعیت آزمایشگاهی ریزآرایه (MES) می‌شناسیم.

وضعیت آزمایشگاهی ریزآرایهE را درنظر بگیرید. برای پی بردن به این مساله که چه ژن‌هایی در نمونه‌های بیمار به طور غیر نرمال بیان شده‌اند از یک روش تفکیک‌کننده استفاده می‌کنیم و به هر ژن $i\in G$ که در نمونه $j\in S_D$ بیان غیر نرمال دارد، مقدار یک وبه ژنی که بیان نرمال دارد، مقدار صفر نسبت می‌دهیم ($B^{E,m}\in\{۰,۱\}^{G\times S_D}$). 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 $a\in\{۰,۱\}^n$ که $n\in\{۱,۲,...\}$، دراینصورت محمل a که با sp(a) نمایش داده می‌شود به‌صورت مجموعه $\mathrm{sp}(a)=\{i\in\{۱,...,n\}\mid a_i=۱\}$ 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 $T\in۲^N\setminus\{\varnothing\}$ به‌صورت زیر تعیین می‌کنیم:

$$v(T)=\frac{|\Theta(T)|}{|S_D|} \qquad (۳)$$

که در آن $|\Theta(T)|$، کاردینالیتی مجموعه $\Theta(T)=\{k\in S_D\mid \mathrm{sp}(B^{E,m}(k))\subseteq T,\mathrm{sp}(B^{E,m}(k))\neq\varnothing\}$ است و هم‌چنین $v(\varnothing)=0$ [۸].

اکنون بازی TU متناظر با وضعیت ریزآرایه MESرا می‌توان به صورت زیر تعریف کرد:

مجموعه بازیکنان، مجموعه ژن های G هستند، و تابع مشخصه بازی، در معادله (۳) آمده است.

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

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

$$\phi_i(v) = \frac{1}{|S_D|} \sum_{S \subseteq N : i \in S} \frac{\bar{\lambda}_S}{|S|}. \qquad (۴)$$

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، به‌دست 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].

٤ 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 بوت‌استرپ آماری، برای یک تحلیل مقایسه‌ای از رفتار ژن‌ها تحت حالت‌های مختلف، به منظور شناسایی آن‌دسته از ژن‌هایی استفاده می‌شود که نقش مهمی را در ارتباط با بروز یک اختلال بیولوژیکی خاص ایفا می‌کنند.

بوت‌استرپ، روشی ساده، اما در عین حال قوی از روش‌های بازنمونه‌گیری مونت‌کارلو است که برای تعیین دقت آماری یا برآورد کردن توزیع از روی آماره‌های نمونه می‌باشد.

بوت‌استرپ، نمونه‌گیری‌ای است که با تبدیل از یک نمونه به دست می‌آید.یا به عبارت دیگر بوت استرپ نمونه گیری‌ای است درون یک نمونه. روش بوت‌استرپ با تکیه برنمونه شخصی انجام می‌شود که اغلب، آن نمونه شخصی تنها منبعی است که یک محقق برای تحقیق دارد و این براهمیت 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 ژن ها 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 بوت‌استرپ، به‌کار 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 $G = \{1,2,...,n\}$، که تحت دو حالت مختلف،(به عنوان مثال، سالم و بیمار) جمع آوری شده‌اند را در نظر بگیرید؛ فرض کنید $B^1 \in \{0,1\}^{n \times k}$ و $B^2 \in \{0,1\}^{n \times h}$، دو ماتریس بولی باشند، به‌طوری‌که B^1 توسط یک روش جداسازی از یک مجموعه داده بیان با k نمونه بیولوژیکی تحت حالت ۱ و B^2 توسط یک روش جداسازی از مجموعه داده بیان از h نمونه

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

بیولوژیکی تحت شرایط ۲ به‌دست آمده باشد؛ فرض $\overline{\upsilon_1}$ و $\overline{\upsilon^2}$ بازی های ریزآرایه مطابق با ماتریس‌های بولی B^1 و B^2 باشند $\phi(\overline{V}^1)$ و ارزش شیپلی روی بازی $\overline{\upsilon_1}$ و $\phi(\overline{V}^2)$ ارزش شیپلی روی بازی $\overline{\upsilon^2}$ باشد؛تفاضل مطلق ارزش شیپلی زیر را در نظر بگیرید:

$$\delta_i\left(\phi(\overline{V}^1),\phi(\overline{V}^2)\right)=|\phi_i(\overline{V}^1)-\phi_i(\overline{V}^2)| \qquad (۵)$$

جایی‌که $\phi_i(\overline{V}^1)$ ارزش شیپلی ژن i در بازی ریزآرایه متناظر با ماتریس بولی B^1 و $\phi_i(\overline{V}^2)$ ارزش شیپلی ژن i در بازی ریزآرایه متناظر با ماتریس بولی B^2 می‌باشد.

حال الگوریتم ۱ را برای تست این فرض اولیه که آیا هر ژن $i \in N$، ارزش شیپلی یکسانی میان دو حالت بیولوژیکی ۱ و ۲ دارد یا خیر، به‌کارمی‌بریم، در حقیقت ما می‌خواهیم فرض صفر $\delta_i\left(\phi(\overline{V}^1),\phi(\overline{V}^2)\right)=0$ را در برابر فرض مقابل $\delta_i\left(\phi(\overline{V}^1),\phi(\overline{V}^2)\right)\neq 0$ مورد آزمون قرار دهیم. به طور دقیق‌تر یک روش آزمون، بر پایه روش بوت‌استرپ غیرپارامتری با جای‌گذاری 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 $B^1 \in \{0,1\}^{n\times k}$ و $B^2 \in \{0,1\}^{n\times h}$ با $n,k,h \in \{1,2,...,n\}$
- عدد صحیح b از بازنمونه گیری بوت استرپ با جای‌گذاری.

خروجی الگوریتم:

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

شروع الگوریتم:

- تفاوت مطلق ارزش شیپلی برای هر ژن i میان دو حالت ۱ و۲ را محاسبه کنید:

$$\delta_i\left(\phi(\overline{V}^1),\phi(\overline{V}^2)\right)=\left|\phi_i(\overline{V}^1)-\phi_i(\overline{V}^2)\right| \qquad (۶)$$

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

o r^1- امین بازنمونه‌گیری بوت‌استرپ (با جای‌گذاری) را روی اندیس‌های ستونی $B^1 \in \{1,2,,\cdots,k\}$ محاسبه کنید.

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

- $r^{۲}-$ امین بازنمونه گیری بوت‌استرپ (با جای‌گذاری) را روی اندیس‌های ستونی $B^{۲} \in \{۱,۲,,\cdots,h\}$ را محاسبه کنید.
- ماتریس‌های بولی $B^{s^{r,۱}} \in \{۰,۱\}^{n\times k}$ متناظر با $r^{۱}-$ امین بازنمونه‌گیری بوت استرپ و $B^{s^{r,۲}} \in \{۰,۱\}^{n\times h}$ متناظر با $r^{۲}-$ امین بازنمونه گیری را تعریف کنید.
- برای هر $i \in N$، تفاضل مطلق ارزش شیپلی بوت‌استرپ را از طریق رابطه زیر محاسبه کنید:

$$\beta_i^r\left(\phi(\overline{V}_r^{۱}),\phi(\overline{V}_r^{۲})\right)=\left|\left(\phi_i(\overline{V}_r^{۱})-\phi_i(\overline{V}^{۱})\right)-\left(\phi_i(\overline{V}_r^{۲})-\phi_i(\overline{V}^{۲})\right)\right| \quad (۷)$$

به‌طوری‌که $\overline{V}_r^{۱}$ و $\overline{V}_r^{۲}$، به ترتیب بازی‌های ریزآرایه متناظر با ماتریس‌های بولی $B^{s^{r,۱}}$ و $B^{s^{r,۲}}$ می‌باشند.

پایان حلقه تکرار

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

$$p_i=\frac{card\left(\left\{r:\beta_i^r\left(\phi(\overline{V}_r^{۱}),\phi(\overline{V}_r^{۲})\right)\geq\delta_i\left(\phi(\overline{V}^{۱}),\phi(\overline{V}^{۲})\right)\right\}\right)}{b} \quad (۸)$$

پایان الگوریتم

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

- P-value تولیدشده توسط الگوریتم ۱، کمتر از یک جداسازی از پیش تعریف شده(معمولاً ۰/۰۵)،
- تفاضلات مطلق ارزش شیپلی 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 شیپلی 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، حایز اهمیت است.

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

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

جدول ۱. ماتریس بولی $\overline{B^{1}}$

	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
ژن۸	۰	۰	۰	۰	۰	۱	۱

به عنوان مثال، ائتلاف $\{۱,۳,۸\}$ را در نظر بگیرید، در این‌صورت داریم: $\overline{\nu^{1}}(\{۱,۳,۸\}) = \frac{۲}{۷}$، چون $\{۱,۳,۸\}$ دو بار به عنوان ائتلاف برنده از میان هفت ستون ماتریس $\overline{B^{1}}$ می‌باشد (ستون‌های متناظر با نمونه‌های ۱ و ۷).

ارزش شیپلی بازی ریزآرایه $\left(N, \overline{\upsilon^{1}}\right)$ در ستون دوم جدول ۳ محاسبه شده است (محاسبات مربوط به ارزش شیپلی از یک بازی ریزآرایه و هم‌چنین محاسبات الگوریتم، توسط کدهای نوشته شده در محیط نرم افزارهایR و MATLAB، انجام شده است).

حال ماتریس بولی $\overline{B^{2}}$ از جدول ۲ را در نظر بگیرید، به‌طوریکه سطر i – ام آن، یک جایگشت از عناصر iامین سطر جدول ۱ می‌باشد.

جدول ۲. ماتریس بولی $\overline{B^{2}}$

	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
ژن۸	۱	۰	۱	۰	۰	۰	۰

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

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 و۲ نمی‌باشد، اما ما در اینجا به کمک روش نظریه بازی، ثابت می‌کنیم نقش این ژن در تبیین تفاوت میان دو حالت ۱و۲ ، بسیار تعیین کننده است.با توجه به ماتریس بیان $\overline{B}^{۲}$ ، می توان به اهمیت ژن ۳ پی برد، این ژن نقش مهمی را در نمونه های ۴، ۵، ۶، و ۷ بازی می‌کند، زیرا در این نمونه‌ها، این ژن ، تنها ژن با بیان غیرنرمال می‌باشد.

با توجه به مطالبی که درباره ارزش شیپلی یک بازی ریزآرایه عنوان شد، این ژن باید دارای بیشترین ارزش شیپلی در حالت ۲ باشد، با توجه به محاسبات انجام شده از بازی $\overline{v}^{۲}$ در ستون دوم جدول۳، نقش تعیین کننده این ژن در ارتباط با حالت ۱، با ارزش شیپلی بسیار بالای این ژن، در مقایسه با بقیه ژن‌ها، نشان داده شده است.

جدول ۳. ستون های $\phi_i(\overline{v}^{۱})$ و $\phi_i(\overline{v}^{۲})$ ارزش‌های شیپلی بازی های ریزآرایه، به ترتیب متناظر با ماتریس‌های بولی $\overline{B}^{۱}$ و $\overline{B}^{۲}$ ، ستون $\delta_i(\phi(\overline{v}^{۱}),\phi(\overline{v}^{۲}))$ تفاضل مطلق ارزش شیپلی میان دو حالت ۱ و ۲، و ستون پنجم، p-value های به‌دست آمده از الگوریتم ۱ برای هر کدام از ژن‌ها را نمایش می‌دهد.

	$\phi_i(\overline{v}^{۱})$	$\phi_i(\overline{v}^{۲})$	$\delta_i(\phi(\overline{v}^{۱}),\phi(\overline{v}^{۲}))$	p-value
ژن ۱	۰/۱۹۰۴۷۶۱۹	۰/۰۵۲۳۸۰۹۵	۰/۱۳۸۰۹۵۲۴	۰/۳۳۶
ژن ۲	۰/۰۶۴۲۸۵۷۱	۰/۰۷۶۱۹۰۴۸	۰/۰۱۱۹۰۴۴۷	۰/۸۵۷
ژن ۳	۰/۱۵۹۵۲۳۸۱	۰/۵۷۱۴۲۸۵۷	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
ژن۸	۰/۰۷۶۱۹۰۴۸	۰/۰۵۲۳۸۰۹۵	۰/۰۲۳۸۰۹۵۳	۰/۷۰۶

از طرف دیگر، با مقایسه ارزش شیپلی ژن‌ها تحت دو حالت ۱ و۲، ملاحظه می‌شود که ارزش شیپلی ژن ۳ حدود ۴ برابر شده است، این افزایش قابل توجه، با در نظر گرفتن ماتریس بولی $\overline{B}^{۲}$ و نقش ژن ۳ در این ماتریس، و مقایسه آن با نقش این ژن در ارتباط با حالت ۱ و ماتریس بولی $\overline{B}^{۱}$، قابل توجیه است.

حال الگوریتم ۱ را روی ماتریس های $\overline{B}^{۱}$ و $\overline{B}^{۲}$ با تعداد تکرار بازنمونه گیری بوت استرپ ۱۰۰۰به‌کار می‌گیریم، در ستون ۴ از جدول ۳،p-value های به‌دست آمده از الگوریتم ۱ نشان داده است، در سطح معناداری ۰/۰۵، فرض صفر نبود تفاوت میان ارزش شیپلی بین حات های ۱ و۲، تنها برای ژن ۳ می‌تواند رد شود.

نکته جالب توجه اینجاست که ژن ۳ دارای رفتار بیان یکسانی میان دوحالت ۱ و ۲ دارد، با این وجود در حالت ۲، این ژن تنها ژن با بیان غیرنرمال برای نمونه‌های ۴، ۵، ۶، و ۷ می‌باشد.

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

در نتیجه نقش ژن ۳ در مشخص کردن تفاوت میان دو حالت، بسیار تعیین کننده است، این واقعیت توسط تفاوت ارزش شیپلی این ژن، بین دو حالت ۱و ۲ ارایه شده است، یک تفاوت که منجر به نتایج قابل توجهی در سطح معناداری ۰/۰۵، 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، به‌دست آمده از افراد مبتلا به طیف اختلالات اوتیسم و افراد سالم، به‌کاربریم؛ داده‌های این پردازش از سایت جامع بیان ژن (GEO) گرفته شده است، این زیر مجموعه از داده‌های بیان ژن در ۱۷ نمونه بیمار اوتیسمی و۱۲ 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 به‌دست آمده است.

همان‌طور که در مقدمه عنوان شد، از آزمون آماری t به منظور شناسایی ژن‌هایی استفاده می شود که سطح بیان متفاوتی از بقیه ژن‌ها دارند، ژن‌های به‌دست 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 ماتریسشامل 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 این‌صورت که ژن‌های با بیان غیر نرمال را به دو دسته ژن‌های با بیان بیش از حد نرمال و ژن های 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 $X_i = \{x_{i1}, x_{i2}, ..., x_{i29}\}$ از ماتریس Bبه‌کار می‌بریم (mean مخفف میانگین و stdv مخفف انحراف معیار می‌باشد):

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

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

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

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

بدین ترتیب ماتریس باینری B^{-} با ۴۹۶ سطر و ۲۹ ستون با مقادیر $\{0,1\}$ از Xبه‌دست می‌آید. با توجه به تمایز نمونه‌های سالم و بیمار، ماتریس بولی B^{+} به دو ماتریس بولی $B^{c^{+}}$ و $B^{AnR^{+}}$، و ماتریس بولی B^{-} به دو ماتریس بولی $B^{c^{-}}$ و $B^{AnR^{-}}$ تقسیم می‌شود. با توجه به رابطه۳ 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 ائتلافی خاص با ۴۹۶ ژن به عنوان بازیکن‌ها و تابع 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 پیداکردن ژن‌هایی می باشد 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 به‌دست آمده از این مرحله را برای حالت‌های بیان بیش از حد نرمال و کمتر از حد نرمال، با مقادیر زیر نمایش می‌دهیم:

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

در این مرحله ۱۰۹ و ۷۲ ژن دارای تفاضل 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 به‌کار می‌گیریم، در این مرحله برای هر ژن یک مقدار احتمال p-value به دست می‌آید.

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

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 ژن های با بیان کمتر از حد منظم، مقداراحتمال $p-value \leq ۰/۰۵$ را کسب کردند.

به عنوان گام نهایی از مراحل فیلترینگ ژن، با توجه به توضیحاتی که در الگوریتم ۱عنوان شد، ژن‌های نشان دهنده دو ویژگی:

- $p-value \leq ۰/۰۵$ به‌دست 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(جدول۴).

جدول٤. ژن‌های مرتبط با بیماری اوتیسم که به‌کارگیری از الگوریتم ۱به‌دست آمده‌اند

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 به‌دست‌آمده از آزمونt، به عنوان ژن متفاوت وعامل بیماری به‌دست آمده بود، در میان ژن‌های نهاییبه‌دست‌آمده توسط راه‌حل نظریه بازی،قرار دارد.

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

با توجه به تحقیقاتی که وال و همکارانش [۱۰] در سال ۲۰۰۸، روی داده‌های بیان ژنی کودکان مبتلا به اوتیسم انجام دادندتعداد ۱۹ ژن به طور چشم‌گیری با بیماری های عصبی رابطه داشتند که این ۱۹ ژن مشمول در ۷۸ ژن نهایی به‌دست آمده در الگوریتم ۱ می‌باشند(جدول۵).

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 به‌دست آمده در الگوریتم ۱ می‌باشند

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

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

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 (جدول۶).

جدول ٦. ژن‌های به‌دست آمده از تحقیقات آقای گریگ که تمامی آن‌ها، در بین ۷۸ ژن نهایی به‌دست‌آمده 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

٦ جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

فناوری ریزآرایه، یک ابزار تحلیلی کوچک است که به کمک آن می‌توان بیان ده‌ها 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 سطرها نشان‌دهنده ژن‌ها وستون‌ها، نمونه‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهند،مقادیر این ماتریس ارزش‌های بیان ژن در نمونه‌های مختلف را نمایش می‌دهند؛از آزمون‌های آماری متفاوتی برای تجزیه وتحلیل داده‌های بیان ژنی به‌دست‌آمده از آزمایشات ریزآرایه استفاده می‌شود،متاسفانه مشکل مهم در انتخاب اینکه کدام نظریه آماری برای تحلیل داده‌های ریزآرایه استفاده شود، این‌است که اغلب روش‌های آماری استفاده شده، رابطه مناسبی با یک تفسیر بیولوژیکی درست ندارند، در این روش‌ها ژن ها معمولاً براساس مقادیر احتمالp-value شان، رتبه‌بندی می‌شوند؛ از آنجا که هیچ معنای بیولوژیکی‌ای، لزوما مرتبط با مفهومp-value ها نمی‌باشد، از این‌رو تفسیر از p-value های جداگانه، درون سیستم‌های بیولوژیکی که در آن‌ها چندین ژن در تعامل متقابل با یکدیگر هستند، کار دشواریست، هم‌چنین پردازش‌های آماری ازp-value ها، نظیر روش‌های تصحیح آزمون چندگانه،اغلب برای تصحیح کشف‌های نادرست به‌کار می‌روند،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 معدودی 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 می‌باشنددر این روش، از یک الگوریتم بکاربرده شده روی آماره نمونه ارزش شیپلی، به منظور یک تجزیه

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

وتحلیل مقایسه‌ای ارزش شیپلی میان دو حالت مختلف، استفاده شد. از نتایج بکارگیری این روش، شناسائی آن‌دسته از ژن‌هائی 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 کامپیوتری خاص امکان‌پذیر است. در اکثر مقالات معتبر در این زمینه، محققان با ارایه صورت کلی از روش، تنها به ذکر نتایج به‌دست‌آمده از تحقیقات خود اکتفا کرده و از ذکر کدهای کامپیوتری استفاده شده در طی مراحل روش، که هسته اصلی محاسبات را تشکیل می‌دهند، خودداری می‌کنند. در این صورت عملا امکان استفاده مستقیم محققان دیگر (از جمله محققان داخلی)، جهت به‌کارگیری 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 t، روش‌های تفکیک‌سازی اولیه داده‌ها و هم‌چنین محاسبات مربوط به الگوریتم روش، با نوشتن کدهای کامپیوتری، امکان استفاده عملی از روش را روی داده‌های آزمایش ریزآرایه فراهم کرده‌ایم.

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 موردی، روی داده‌های بیان ژنی از افراد دچار طیف اختلالات اوتیسم، نتایج جالب‌توجهی از کاربرد این روش در شناسائی مارکرهای ژنی به‌دست آمد. اهمیت بیولوژیکی از کاندیداهای نهائی به‌دست‌آمده از روش نظریه بازی و همچنین کارآئی این روش در تحلیل داده های بیان ژنی، می‌تواند به توجه به نتایج اساسی به‌دست آمده محرز شود، در تجزیه وتحلیل‌های عملکردی روی ژن‌های نهائی به‌دست 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 به‌دست‌آمده به‌کمک روش نظریه بازی می‌باشند.

۷ 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 حسن‌پورعزتی، به خاطر زحمات و مشاوره‌های ارزشمندشان کمال تشکر را دارم، هم‌چنین شایسته است از دوست عزیزم آقای محمد

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]

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

منابع

[۱] نودسن، س.، نقوی، م.، رامشینی، ح.، (۱۳۸۵). تجزیه داده‌های ریزآرایهDNA ، تهران، نقش مهر.

[۴] نویدی، ح. و همکاران، (۱۳۹۰). مدخلی بر نظریه‌ی بازی‌ها، انتشارات دانشگاه شاهد.

[۵] عبدلی، ق.، (۱۳۸۶). نظریه بازی‌ها و کاربردهای آن، انتشارات جهاد دانشگاهی واحد تهران.

[۱۲] آزادی، ن.، (۱۳۸۲). کاربرد مدل‌های آماری در تحلیل داده‌های بیان ژنی به‌دست آمده از تکنولوژیDNA میکرواری، پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشکده 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] Moreeti, 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 clases 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.

[Downloaded from jorlu.ir on 2026-11-29]