



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI SCIENZE E TECNOLOGIE

Corso di Laurea Magistrale in Informatica

**Metodi di Ensemble Gerarchici
per la Predizione Strutturata
della Funzione delle Proteine**

RELATORE

Prof. Giorgio Valentini
CORRELATORE

Dr. Marco NOTARO

TESI DI LAUREA DI

Marco ODORE

Matr. 868906

Anno Accademico 2017/2018

ABSTRACT

Il problema della predizione della funzione delle proteine è uno dei problemi centrali della Biologia Computazionale e presenta diversi problemi aperti sia da un punto visto computazionale sia da un punto di vista biologico.

Uno dei problemi rilevanti in questo ambito è rappresentato dal fatto che ad ogni proteina possono essere associate funzioni molteplici e tali funzioni possono essere rappresentate tramite classe funzionali (termini) a loro volta strutturate secondo un grafo diretto aciclico (DAG). Dal punto di vista dell'apprendimento automatico questo problema può essere modellato con un problema di classificazione multi-label strutturato, in cui le predizioni associate ad ogni proteina sono insiemi di termini della Gene Ontology (GO) strutturate secondo un DAG.

Recentemente sono stati proposti diversi metodi di ensemble gerarchici, progettati proprio per la predizione strettamente strutturata dei termini della Gene Ontology (e più in generale per tassonomie organizzate secondo un DAG). Tali metodi si caratterizzano per procedure di learning a due passi, caratterizzate da un primo passo di “flat learning” in cui le classi della GO sono apprese in modo indipendente, e da un secondo passo in cui le predizioni flat sono combinate opportunamente tramite un metodo di ensemble gerarchico.

L'obiettivo primario della tesi consiste nel confrontare metodi di machine learning flat con i metodi di ensemble gerarchici, in modo da valutare se ed in quali condizioni tali metodi possono migliorare significativamente le predizioni flat. Tale confronto è effettuato utilizzando le proteine di un piccolo verme nematode, *Cae-norhabditis Elegans*, un organismo modello molto usato per studi di biologia dello sviluppo, il cui genoma è costituito da circa 20000 geni. I risultati mostrano che i metodi gerarchici sono in grado di migliorare sistematicamente le performance di classificazione ottenuti con un ampio spettro di metodi di apprendimento automatico e suggeriscono che tali metodi, sfruttando la loro modularità, potrebbero essere utilizzati per migliorare le prestazioni di qualsiasi algoritmo di apprendimento flat, a condizione che le predizioni flat su cui si basano gli algoritmi gerarchici non siano quasi totalmente casuali.

Nella tesi viene inoltre proposto un nuovo algoritmo di apprendimento gerarchico basato sulla isotonic regression, chiamato *True Path Rule con Isotonic Regression* (ISO-TPR), basato sull'applicazione dell'algoritmo *Generalized Pool Adjacent Violators* (GPAV) nella fase “top-down” di apprendimento dell'algoritmo di ensemble gerarchico *True Path Rule*. I risultati ottenuti con tale metodo sono risultati essere competitivi con i metodi di ensemble gerarchici allo stato dell'arte per la predizione della funzione delle proteine.

La tesi è suddivisa in diverse sezioni:

- Una parte introduttiva, in cui sono affrontate le criticità e caratteristiche del problema della predizione della funzione delle proteine (capitolo 1).
- Una parte metodologica, in cui si analizzano i metodi ensemble utilizzati allo stato dell'arte, e le nuove proposte (GPAV e ISO-TPR) (capitolo 2).
- Una parte di analisi preliminare del problema specifico di classificazione (Predizione della funzione delle proteine per la specie *C. Elegans*), in cui viene descritto il dataset utilizzato, gli algoritmi di machine learning utilizzati per implementare i base learner dei metodi ensemble, le metriche di valutazione, le stime dei tempi di calcolo, e i metodi per la riduzione della complessità temporale risultante da un problema di classificaione strutturata con migliaia di classi. (Capitolo 3, fino al paragrafo 3.6).
- Una parte sperimentale di classificazione delle classi GO di *C. Elegans*, in cui sono comparati ed applicati i metodi di machine learning flat ed i metodi di ensemble gerarchici su tutto il dataset, valutandone i risultati in relazione a metriche “per-classe” e “per-proteina”. (Capitolo 3, dal paragrafo 3.6 fino al 3.9).
- Una parte conclusiva in cui si riassumono i risultati ottenuti, evidenziando in che misura e quando i metodi ensemble sono risultati efficaci e proponendo eventuali lavori futuri. (Capitolo 4).

Indice

1 Il problema della predizione della funzione delle proteine tramite metodi automatici	5
1.1 Metodi basati sulla comparazione di biosequenze	8
1.2 Metodi basati su reti	8
1.3 Metodi Kernel per spazi di output strutturati	8
1.4 Metodi ensemble gerarchici	10
2 Metodi di ensemble gerarchici per predizioni strutturate	11
2.1 Predizione flat	11
2.2 Metodi ensemble	12
2.2.1 Metodo Top-Down gerarchico (HTD-DAG)	13
2.2.2 Metodo True Path Rule (TPR-DAG)	13
2.2.3 Metodo True Path Rule con Isotonic Regression (ISO-TPR)	16
3 Predizione della funzione delle proteine della specie C.elegans	21
3.1 Dataset	21
3.2 Classi/Annotazioni	23
3.3 Algoritmi di apprendimento automatico utilizzati per le predizioni flat	24
3.4 Valutazione delle performance	25
3.5 Stime preliminari dei tempi di calcolo e delle performance	28
3.5.1 Risultati delle stime iniziali	28
3.6 Riduzione della complessità del problema	31
3.6.1 Selezione delle Feature	32
3.6.2 Analisi delle componenti principali	33
3.6.3 Stime dei tempi di calcolo e performance con selezione delle feature	34
3.6.4 Stime dei tempi di calcolo e performance con PCA	38
3.7 Organizzazione degli esperimenti	42
3.8 Predizioni flat	43
3.9 Predizioni strutturate	47

3.9.1	Metodi Flat vs Metodi Ensemble Gerarchici	47
3.9.2	Confronto fra Metodi Ensemble Gerarchici	52
4	Conclusioni	55
	Appendices	57
A	Codice	57
B	Boxplot	60
C	Tabelle	73

Capitolo 1

Il problema della predizione della funzione delle proteine tramite metodi automatici

La predizione della funzione delle proteine costituisce uno dei problemi fondamentali nell'ambito della *biologia computazionale*[1]. Oltre ad essere di importanza fondamentale nell'ambito della *biologia molecolare*, costituisce inoltre un problema rilevante anche per la *medicina genomica*[2].

La classificazione delle proteine effettuata in maniera *automatica*[3], nasce dall'esigenza di gestire la grossa mole di nuovi dati genomici e proteomici non categorizzati, che oggi giorno risulta essere in continua crescita. A causa di questo incremento, l'etichettatura manuale risulta infatti estremamente costosa in termini di tempo e risorse diventando di fatto impraticabile.

Nel caso specifico della predizione della funzione delle proteine¹, vi sono due tassonomie principali che relazionano le diverse classi²:

1. La *Gene Ontology* (GO)[4]: Definisce l'universo di concetti in relazione alle funzioni dei geni e alla loro localizzazione nella cellula.
2. Il *Functional Catalogue* (FunCat)[5]: Definisce uno schema alternativo e più sintetico per la classificazione funzionale delle proteine.

¹All'interno della tesi la parola *gene* verrà utilizzata in maniera intercambiabile con la parola *proteina*, dato che associare una funzione (o più funzioni) ad una proteina, equivale ad associare la stessa al gene che la codifica.

²All'interno della tesi, le parole *classe*, *annotazione*, *funzione* e *termine* verranno utilizzate in maniera intercambiabile, volendo identificare lo stesso concetto.

La GO presenta una granularità fine, mentre quella di FunCat è più grossolana, ma la principale differenza è nel modo in cui sono messe in relazione le classi all'interno delle rispettive gerarchie. La GO è infatti strutturata come un *grafo diretto aciclico* (DAG), e ogni singolo arco indica diversi tipi di relazione tra le classi[6], e cioè:

- *is a*: relazione di sotto-tipo.
- *a part of*: relazione di composizione
- *regulates*: relazione di influenza/regolazione

Mentre FunCat è organizzato come un *albero*³. Degli esempi di DAG per la GO e albero per FunCat sono mostrati nella figura 1.1.

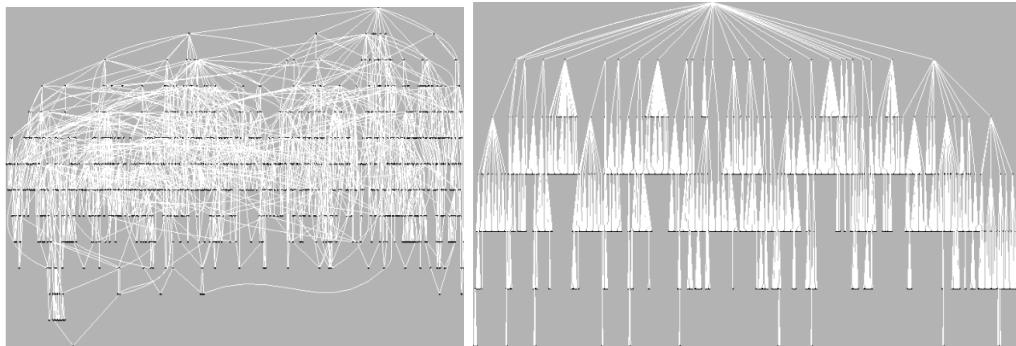


Figura 1.1: A sinistra un DAG della GO per la specie *S. cerevisiae*. A destra FunCat.

Inoltre la GO presenta una caratterizzazione ulteriore, poiché viene suddivisa in 3 diverse ontologie:

- *Biological Process*: descrive i processi ad alto livello, come insieme di diverse attività molecolari.
- *Molecular Function*: descrive le funzioni di specifici prodotti genici.
- *Cellular Component*: il luogo all'interno della cellula (nello specifico le strutture cellulari) nelle quali avviene la funzione genica.

³Sia il DAG che l'albero sono grafi, ma il DAG è un grafo diretto aciclico, dove un nodo può avere più genitori, a differenza dell'albero in cui ogni nodo ha al più un genitore.

FunCat possiede un albero fisso, con 1362 categorie funzionali, suddivise su 6 livelli di diversa specificità. È comparabile alle classi delle ontologie Molecular Function e Biological Process della GO.

Le annotazioni dei geni per FunCat e la GO sono governate dalla *True Path Rule* (anche conosciuta come *annotation propagation rule*)^[7], una regola che garantisce la consistenza delle annotazioni. Se un gene è annotato con un determinato termine (funzione) della GO o di FunCat, allora risulta annotato anche per i predecessori (avi e genitori) di tale termine, in maniera ricorsiva. Al contrario, se un gene non è annotato per un termine, non può esserlo per i discendenti di quest'ultimo. Nella figura 1.2 sono mostrati alcuni esempi esplicativi sulla True Path Rule.

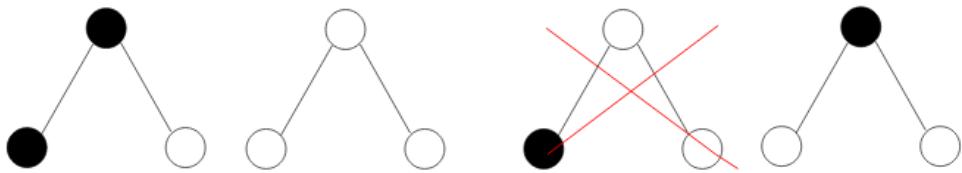


Figura 1.2: Esempi che mostrano come viene applicata la True Path Rule. I nodi in nero indicano l'annotazione, quelli in bianco l'assenza di annotazione. Il primo, il secondo e l'ultimo esempio risultano essere consistenti, mentre il terzo no. In quanto il gene risulta essere annotato per un termine, ma non per il suo genitore.

Data la granularità e specificità superiori della GO e il suo largo utilizzo nella comunità scientifica, all'interno della tesi ci si è soffermati sulla predizione delle sue funzioni.

In letteratura sono noti diversi metodi per la predizione della funzione delle proteine^[8], che possiamo raggruppare in quattro macro categorie:

1. Metodi basati sulla *biosequenza*.
2. Metodi basati su *reti*.
3. Metodi *kernel per spazi di output strutturati*.
4. Metodi *ensemble gerarchici*.

1.1 Metodi basati sulla comparazione di biosequenze

I metodi basati sull'allineamento di biosequenze⁴ rappresentano un primo tentativo di predire computazionalmente la funzione delle proteine. L'idea di questa tecnica si basa sul fatto che sequenze simili condividono funzioni comuni.

Esistono diversi metodi ed euristiche per la ricerca di biosequenze simile. Degli esempi sono ad esempio gli algoritmi euristici *FASTA*[9] e *BLAST*[10].

1.2 Metodi basati su reti

Questi metodi sono applicati a dati rappresentati sotto forma di grafo non direzionato $G = (V, E)$, dove i nodi $v \in V$ corrispondono ai geni e i lati $e \in E$ sono pesati in relazione al grado di co-funzionalità specificata dalla sorgente dati.

Tramite delle *relazioni di prossimità* tra i nodi connessi, questi metodi sono capaci di trasferire annotazioni da nodi precedentemente annotati a quelli che non lo sono.

Esistono diversi *algoritmi di propagazione delle etichette*(o annotazioni), come ad esempio:

- Metodi che valutano il flusso funzionale dei grafi. [11]
- Metodi semi-supervisionati come le reti di *HopField*[12].
- Metodi basati su *Markov* [13].
- Metodi basati sui *Campi Gaussiani Aleatori* [14].
- Metodi *Guilty-by-association* [15].
- Metodi basati su funzioni obiettivo con kernel. [16]

1.3 Metodi Kernel per spazi di output strutturati

I metodi *kernel* sono metodi molto utilizzati per problemi di classificazione. Tramite una mappatura *non lineare* dello spazio di partenza delle feature è infatti

⁴Esistono diversi tipi di sequenze, ad esempio quelle degli amminoacidi o dei nucleotidi.

possibile ottenere un predittore non lineare, sfruttando algoritmi nati per la separazione lineare. L'idea base è quella di sfruttare quindi un predittore lineare, del tipo:

$$f(x) = w^T \phi(x)$$

Dove x rappresenta il vettore istanza in input, e w è un vettore di pesi. ϕ è la funzione di mapping, che trasforma lo spazio di partenza R^{d^5} , in un nuovo spazio R^k , con $k >> d$

$$\phi : R^d \rightarrow R^k.$$

Dato poi che il vettore w , ottenuto dall'apprendimento di algoritmi come il *percettrone*[17], può essere rappresentato come una somma pesata del tipo:

$$w = \sum_{i \in S} y_i \phi(x_i)$$

dove S è l'insieme delle istanze di training e le y_i sono le etichette, possiamo trasformare il predittore come

$$f(x) = \sum_{i \in S} y_i \phi(x_i)^T \phi(x)$$

L'idea del metodo consiste infine di rendere computazionalmente gestibile il prodotto $\phi(x_i)^T \phi(x)$, sostituendolo con una funzione kernel:

$$\phi(x_i)^T \phi(x) = K(x_i, x)$$

trasformando quindi il predittore lineare in una funzione del tipo:

$$f(x) = \sum_{i \in S} y_i K(x_i, x)$$

La criticità di questo approccio è che risulta non applicabile a problemi con output strutturato, come nel caso del problema della predizione della funzione delle proteine. Per ovviare a questa situazione, si può utilizzare una funzione kernel congiunta del tipo:

$$K : (x \times y) \times (x \times y) \rightarrow R$$

che tiene conto sia degli input (x) che degli output (y), computando la compatibilità di una data coppia di input-output. Il predittore finale si occuperà infine di selezionare l'etichetta con la maggior compatibilità.

Esempi di metodi di questo tipo sono:

- *Percettrone strutturato* [18]
- Algoritmi di *margine massimo* per output strutturati [19]

⁵Dove d è il numero di feature dello spazio di partenza.

1.4 Metodi ensemble gerarchici

Sono metodi che tengono in considerazione esplicitamente le relazioni gerarchiche tra i termini funzionali. Sono definiti metodi *ensemble*⁶ perché vengono addestrati indipendentemente diversi predittori (uno per classe funzionale della gerarchia), le cui predizioni vengono poi *combinate* in una seconda fase. Questa fase, definita di ensemble o di correzione, si rende necessaria in quanto ogni predittore non è a conoscenza della struttura gerarchica dell'output (essendo addestrato indipendentemente) e può quindi generare risultati errati e inconsistenti rispetto alla gerarchia delle classi. Un esempio generale di ensemble di predittori, lo troviamo in figura 1.3.

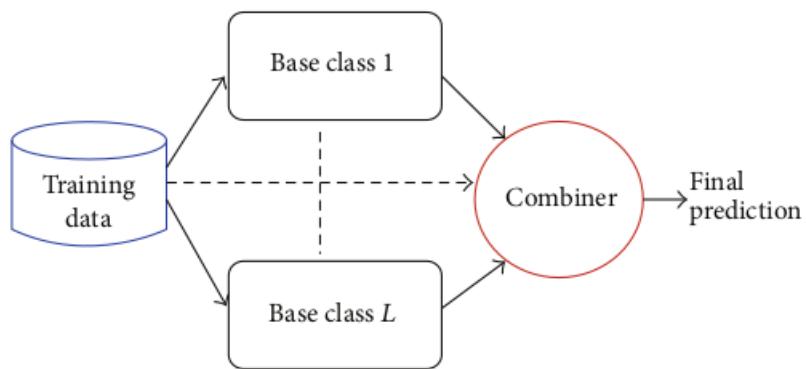


Figura 1.3: Schema generale di un metodo di ensemble. I diversi classificatori base (Base Class) sono addestrati e le loro predizioni sono combinate per ottenere una predizione "consensus" dell'ensemble.

Esistono diversi tipi di metodi ensemble gerarchici, ad esempio:

- Metodi *Top-Down* [7]
- Metodi *Bayesiani* [20]
- Metodi di *Riconciliazione* [21]
- Metodi basati sulla *True Path Rule* [7]
- Metodi basati sugli *alberi di decisione* [22]

In questa tesi ci si è soffermati allo studio di alcuni metodi di Ensemble Gerarchici (Top-Down e basati sulla True Path Rule).

⁶Gli ensemble di classificatori sono insiemi di predittori che lavorano assieme per risolvere un problema di classificazione.

Capitolo 2

Metodi di ensemble gerarchici per predizioni strutturate

I *Metodi di Ensemble Gerarchici*[8] sono metodi caratterizzati da due step principali:

1. Predizione flat delle diverse classi dell'ontologia, in maniera indipendente.
2. Combinazione e correzione delle predizioni sfruttando la relazione gerarchica tra i termini della GO.

Il secondo step rappresenta la componente *ensemble* del metodo, in quanto sfrutta gli score ottenuti dai diversi predittori generati in fase di learning, modificandoli e tendendo in considerazione la struttura dell'output. Questo permette di migliorare l'accuratezza e di rendere consistenti le predizioni fatte precedentemente. Un esempio in cui vengono mostrate le due fasi dei metodi ensemble gerarchici, lo troviamo in figura 2.1.

2.1 Predizione flat

La predizione *flat* consiste nel trattare ogni annotazione del grafo come un problema di classificazione indipendente e slegato dagli altri termini. Questa tipologia di predizione non tiene quindi in considerazione la struttura dell'ontologia su cui viene applicata.

Questo porta ad avere delle predizioni *inconsistenti* (che non rispettano la *True Path Rule*), ma portando un vantaggio in termini di semplicità e applicazione.

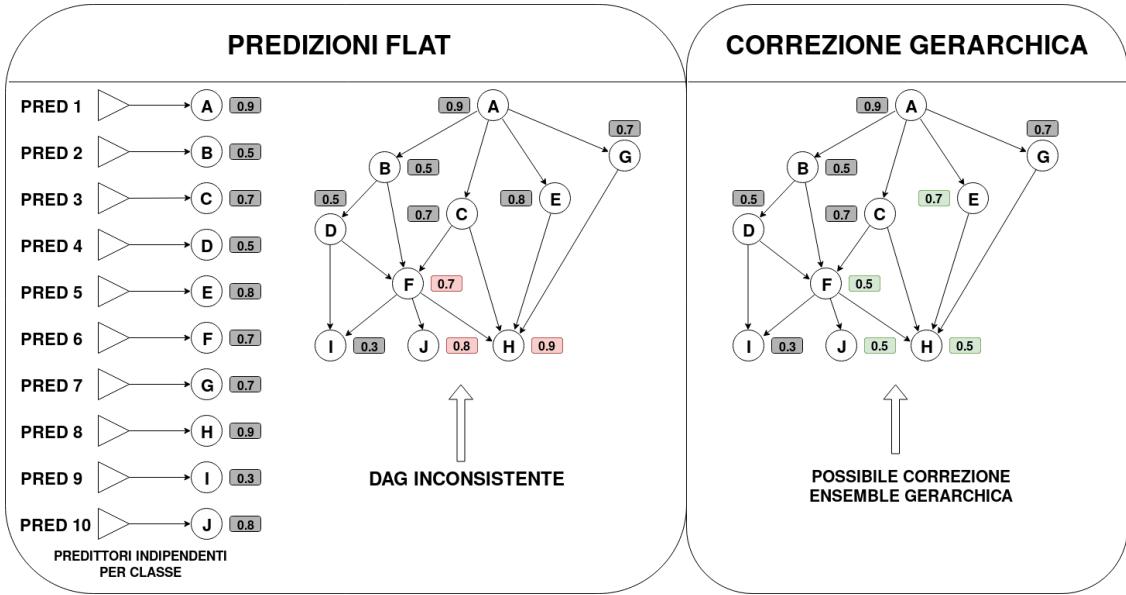


Figura 2.1: Esempio in cui vengono mostrati i due step dei metodi ensemble gerarchici. Nel primo step vengono generati gli score flat, che per alcuni nodi/termini risultano inconsistenti (F, J, H), secondo la *True Path Rule*, che verrà spiegata nel dettaglio in seguito. Nello step gerarchico ensemble vengono corretti alcuni score in modo da rendere il risultato globale consistente.

Consistenza & True Path Rule

Un insieme di predizioni $\hat{y} = \langle \hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_{|N|} \rangle$, dove $|N|$ è la cardinalità dei termini della gerarchia, è definito *consistente*, se rispetta la *True Path Rule*, e cioè:

$$y \text{ consistente} \leftrightarrow \forall i \in N, j \in \text{par}(i) \rightarrow y_j \geq y_i$$

Dove $\text{par}(i)$ indica l'insieme dei termini genitori del nodo i nella gerarchia.

Essendo i problemi slegati dal grafo e gestiti indipendentemente, questi possono essere trattati con diversi algoritmi di apprendimento automatico, scegliendo in base alla situazione e necessità i metodi più idonei.

2.2 Metodi ensemble

Tra le diverse tecniche ensemble utilizzate per la correzione delle predizioni flat, in questa tesi descriviamo quelle che sfruttano l'approccio *Top Down* e la *True Path Rule*. Per quest'ultima verrà descritto un nuovo metodo, che implementa in modo efficiente la *isotonic regression* per il passo top-down dell'algoritmo True Path Rule per DAG.

2.2.1 Metodo Top-Down gerarchico (HTD-DAG)

L'approccio Top-Down[23] consiste nel modificare le predizioni base dei predittori dall'alto verso il basso, e cioè dalle classi più generali a quelle più specifiche.

La correzione avviene ricorsivamente, percorrendo il grafo per *livelli*. Più precisamente, dato il grafo $G = (N, E)$, gli score flat $f(x) = \hat{y}$ sono corretti gerarchicamente a \bar{y} , applicando la seguente regola:

$$\bar{y}_i := \begin{cases} \hat{y}_i & \text{if } i \in \text{root}(G) \\ \min_{j \in \text{par}(i)} \bar{y}_j & \text{if } \min_{j \in \text{par}(i)} \bar{y}_j < \hat{y}_i \\ \hat{y}_i & \text{altrimenti} \end{cases}$$

Dove $\text{par}(i)$ specifica i genitori del nodo i .

Per garantire la correttezza e consistenza delle correzioni, i *livelli* del grafo sono definiti come *cammino massimo dalla radice*. Più formalmente, dobbiamo definire una funzione ψ che, applicata ad un nodo $i \in N$, restituisce il livello associato al cammino massimo, cioè:

$$\psi(i) = \max_{p(i,r)} l(p(r,i))$$

dove la funzione $p(r,i)$ calcola il cammino dalla radice r al nodo i e la funzione l restituisce il livello associato ad un cammino.

Come algoritmi per il calcolo del cammino massimo si possono utilizzare ad esempio quello di *Bellman-Ford* o i metodi basati sull'ordinamento topologico[24].

Nello pseudocodice 1 è mostrato il funzionamento dell'algoritmo HTD-DAG.

La consistenza delle predizioni per il metodo HTD-DAG è dimostrata dal teorema 1¹.

Teorema 1. *Dato un grafo diretto aciclico $G = (N, E)$, la funzione ψ che assegna a un nodo il suo livello in relazione al suo cammino massimo dalla radice, e l'insieme delle predizioni $\hat{y} = \langle \hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_{|N|} \rangle$, la correzione dell'algoritmo HTD-DAG assicura che il set di predizioni ensemble $\bar{y} = \langle \bar{y}_1, \bar{y}_2, \dots, \bar{y}_{|N|} \rangle$ soddisfi la seguente proprietà: $\forall i \in N, j \in \text{par}(i) \rightarrow y_j \geq y_i$.*

2.2.2 Metodo True Path Rule (TPR-DAG)

La correzione basata sulla True Path Rule[23], integra la correzione HTD, introducendo uno step ulteriore, e cioè quello che corregge le predizioni flat dalle classi

¹Per la dimostrazione del teorema si rimanda al paper [23]

Pseudocodice 1 HTD-DAG

```
1: Input:
2:  $G = (N, E)$ 
3:  $N = \{1, 2, \dots, |N|\}$ 
4:  $\hat{y} = \langle \hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_{|N|} \rangle$ 
5: procedure HTD-DAG
6:   dist := computeMaxDistances(G)
7:   // Correzione Top-Down
8:    $\bar{y}_r := \hat{y}_r$  // nodo radice
9:   for each  $d$  from 1 to max(dist) do
10:     $N_d := \{i \mid dist(i) = d\}$  // nodi a distanza  $d$ 
11:    for each  $i \in N_d$  do
12:       $x := \min_{j \in par(i)} \bar{y}_j$ 
13:      if  $x < \hat{y}_i$  then
14:         $\bar{y}_i := x$ 
15:      else
16:         $\bar{y}_i := \hat{y}_i$ 
17: Output:
18:  $\bar{y} = \langle \bar{y}_1, \bar{y}_2, \dots, \bar{y}_{|N|} \rangle$ 
```

più specifiche a quelle più generali, in maniera quindi *bottom-up*. Lo step top-down è invece effettuato alla stessa maniera del metodo HTD.

Lo step bottom-up permette di trasferire informazione dalle predizioni che sono considerate *positive*. Più specificatamente, data una predizione \hat{y}_i per il nodo $i \in N$, questa può essere aggiornata come:

$$\bar{y}_i = \frac{1}{1 + |\phi_i|} (\hat{y}_i + \sum_{j \in \phi_i} \bar{y}_j)$$

Dove ϕ_i rappresenta l'insieme dei figli del nodo i che sono considerati *positivi* in relazione alla predizione. In tal senso, esistono diverse strategie per la selezione dei figli positivi di un nodo i , come ad esempio:

- Selezione con soglia costante: la predizione viene considerata positiva se supera una soglia.
- Selezione con soglia adattiva: la soglia è selezionata per massimizzare una metrica.
- Selezione priva di soglia: vengono considerati positivi quei nodi che incrementano il valore della predizione del genitore.

A seguito dello step bottom-up, deve poi essere eseguito lo step top-down della strategia HTD, in quanto la propagazione delle predizioni positive dal basso verso l'alto non garantisce la *consistenza* delle predizioni necessarie alla TPR. Nello pseudocodice 2 sono specificati tutti i passaggi del metodo TPR-DAG.

Pseudocodice 2 TPR-DAG

```

1: Input:
2:  $G = (N, E)$ 
3:  $N = \{1, 2, \dots, |N|\}$ 
4:  $\hat{y} = < \hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_{|N|} >$ 
5: procedure TPR-DAG
6:   dist := computeMaxDistances(G)
7:   // Step Bottom-Up
8:   for each  $d$  from max(dist) to 0 do
9:      $N_d := \{i | dist(i) = d\}$  // nodi a distanza  $d$ 
10:    for each  $i \in N_d$  do
11:       $\phi_i := \text{getPositiveChildren}(i)$  // seleziona i figli con un metodo
12:       $\bar{y}_i = \frac{1}{1+|\phi_i|} (\hat{y}_i + \sum_{j \in \phi_i} \bar{y}_j)$ 
13:     $\hat{y} = \bar{y}$ 
14:    // Step Top-Down
15:     $\bar{y}_r := \hat{y}_r$  // nodo radice
16:    for each  $d$  from 1 to max(dist) do
17:       $N_d := \{i | dist(i) = d\}$  // nodi a distanza  $d$ 
18:      for each  $i \in N_d$  do
19:         $x := \min_{j \in par(i)} \bar{y}_j$ 
20:        if  $x < \hat{y}_i$  then
21:           $\bar{y}_i := x$ 
22:        else
23:           $\bar{y}_i := \hat{y}_i$ 
24: Output:
25:  $\bar{y} = < \bar{y}_1, \bar{y}_2, \dots, \bar{y}_{|N|} >$ 

```

Per l'algoritmo TPR-DAG valgono i seguenti teoremi²:

Teorema 2. *Dato un grafo diretto aciclico $G = (N, E)$ e l'insieme delle predizioni flat $\hat{y} = < \hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_{|N|} >$, la correzione dell'algoritmo TPR-DAG assicura che il set di predizioni ensemble $\bar{y} = < \bar{y}_1, \bar{y}_2, \dots, \bar{y}_{|N|} >$ soddisfi la seguente proprietà: $\forall i \in N, j \in anc(i) \rightarrow y_j \geq y_i$, dove $anc(i)$ è l'insieme di tutti i predecessori del nodo i nella gerarchia (compresi i genitori).*

²Per la dimostrazione dei teoremi si rimanda al paper [23]

Teorema 3. *L’algoritmo ensemble TPR-DAG con la selezione dei positivi ϕ_i , tale che $\phi_i := \{j \in \text{child}(i) | \bar{y}_j > \hat{y}_i\}$, ottiene sempre una Recal³ uguale o maggiore dell’algoritmo ensemble HTD-DAG.*

Non è garantita invece che la *Precision*⁴ dell’algoritmo TPR-DAG sia sempre migliore o uguale a quella dell’algoritmo HTD-DAG.

2.2.3 Metodo True Path Rule con Isotonic Regression (ISO-TPR)

Per il passo Top-Down dell’algoritmo TPR-DAG è possibile sfruttare gli algoritmi per la risoluzione dei problemi di *Isotonic Regression* (IR) (chiamati anche di *Monotonic Regression*). In questa sezione discuteremo di uno di questi metodi, noto come *Pool-Adjacent-Violators*, capace di risolvere il problema in maniera efficiente.

Pool-Adjacent-Violators (PAV)

L’algoritmo PAV è utilizzato per la risoluzione dei problemi di IR, in cui si esegue il fitting di una linea (senza vincolo di forma) ad una sequenza di osservazioni, rispettando dei vincoli di *ordinamento totale*. Questi vincoli fanno in modo cioè che i punti della linea, output della regressione, siano crescenti. Più formalmente, PAV risolve problemi di minimo del tipo:

$$\min_x \sum_{i=1}^n w_i (x_i - a_i)^2$$

$$\text{such that } x_1 \leq x_2 \leq \dots \leq x_n$$

Dove le a_i , sono le nostre n osservazioni e le x_i i valori ricercati. I valori w_i sono degli eventuali pesi associati all’equazione (generalmente settati a 1).

Un esempio di isotonic regression con ordinamento totale messo a confronto con una regressione lineare[26], lo troviamo nella figura 2.2.

Essendo un problema quadratico (quindi convesso), la soluzione è unica. Per la sua risoluzione, PAV ha una complessità computazionale pari a $O(n)$.

³Per i dettagli della metrica si rimanda al capitolo 3.4.

⁴Per i dettagli della metrica si rimanda al capitolo 3.4.

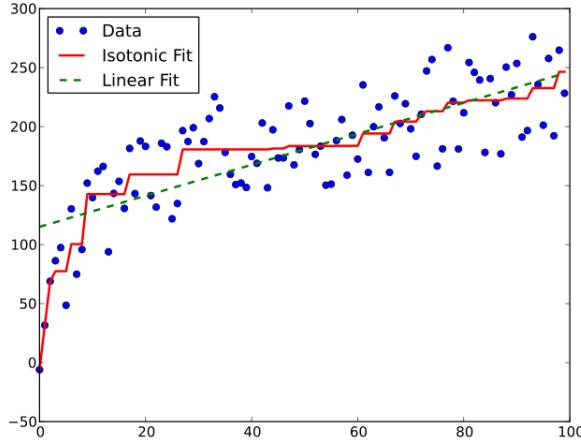


Figura 2.2: Un esempio di IR (linea rossa) a confronto con una regressione lineare (linea tratteggiata).

Generalizzazione dell'algoritmo PAV (GPAV)

Generalizzando la isotonic regression, e cioè non avendo necessariamente un vincolo di ordinamento totale, il problema può essere riformulato sotto forma di grafo aciclico diretto (DAG). Più formalmente, dato un DAG, $G(N, E)$, con il set di nodi $N = \{1, 2, \dots, n\}$, si deve trovare il vettore $x^* \in R^n$ tale che:

$$\min \sum_{i=1}^n w_i (x_i - a_i)^2$$

$$\text{such that } x_i \leq x_j \quad \forall (i, j) \in E$$

Dove diciamo che x_i è *adiacente* alla componente x_j se $(i, j) \in E$.

Tale problema è risolvibile dalla versione generalizzata di PAV (GPAV) con un complessità computazionale pari a $O(n^2)$ [25].

L'algoritmo GPAV genera uno split del set di nodi N , in blocchi disgiunti. Il valore dei nodi all'interno di questi blocchi è il medesimo e per questa motivazione ognuno dei blocchi è rappresentato da un singolo elemento, chiamato *head*. Formalizzando, il blocco rappresentato dal nodo (head) $i \in N$, viene denotato dal simbolo B_i . Il set di blocchi è invece rappresentato dall'insieme H , per cui valgono le seguenti proprietà:

$$H \subseteq N, \quad \forall i \in H$$

$$\begin{aligned}\cup_{i \in H} B_i &= N \\ B_i \cap B_j &= 0, \quad \forall i, j \in H,\end{aligned}$$

Ogni componente di x , associato ad un blocco $B_i \in H$, ha il medesimo valore, calcolato come segue:

$$x_j = \frac{\sum_{k \in B_i} w_k a_k}{W_i}, \quad \forall j \in B_i$$

Dove W_i , peso del blocco B_i , è calcolato come:

$$W_i = \sum_{k \in B_i} w_k$$

Per il caso specifico in cui $w_k = 1, \forall k \in B_i$, si ottiene

$$x_j = \frac{\sum_{k \in B_i} a_k}{|B_i|}$$

Dove $|B_i|$ è la cardinalità del blocco B_i .

Dato poi un nodo $i \in N$, l'insieme dei suoi predecessori immediati j , e cioè, tali che, $\{j \in N : (j, i) \in E\}$, viene denotato con i^- . Il blocco B_i è detto *adiacente* al blocco B_j , o immediato predecessore, se esiste un $k \in B_i$ e un $l \in B_j$ tali che $k \in l^-$. Sia infine B_i^- il set di nodi immediatamente adiacenti a B_i .

L'algoritmo GPAV assegna nella fase iniziale $B_i = \{i\}$ e $B_i^- = i^-$, $\forall i \in N$. Successivamente tali blocchi si possono ridurre, in quanto un blocco ne può *assorbire* uno adiacente se questo rispetta determinate condizioni. Nello pseudocodice 3 sono specificati i passaggi per la procedura di assorbimento di un blocco B_i da parte di un blocco B_j .

Pseudocodice 3 Absorb

```

1: procedure ABSORB( $j, i$ )
2:    $H = H \setminus \{i\}$ 
3:    $B_j^- = B_j^- \cup B_i^- \setminus \{i\}$ 
4:    $x_j = \frac{W_j x_j + W_i x_i}{W_j + W_i}$ 
5:    $B_j = B_j \cup B_i$ 
6:    $W_j = W_j + W_i$ 
7:   for (each  $k \in H$  s.t.  $i \in B_k^-$ ) do
8:      $B_k^- = B_k^- \setminus \{i\} \cup \{j\}$ 
```

Assumendo che i nodi siano stati pre ordinati topologicamente⁵, GPAV esegue le operazioni specificate nello pseudocodice 4

Pseudocodice 4 GPAV

```

1: Input:
2:  $G = (N, E)$ 
3:  $N = \{1, 2, \dots, |N|\}$ 
4:  $\hat{y} = \langle \hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_{|N|} \rangle$ 
5: procedure GPAV
6:    $H = N$ 
7:   for (each  $i \in N$ ) do
8:      $B_i = \{i\}$ 
9:      $B_i^- = i^-$ 
10:     $x_i = \hat{y}_i$ 
11:     $W_i = w_i$ 
12:   for  $k = 1, 2, \dots, n$  do
13:     // finché esiste un predecessore di  $B_k$  che viola la monotonicità
14:     while  $\{i \in B_k^- : x_i > x_k\} \neq \emptyset$  do
15:       // Trova l'elemento che viola maggiormente il vincolo
16:       Find  $j \in B_k : U_j = \max\{U_i : i \in B_k^-\}$ 
17:       Absorb(i, j) //  $j$  viene assorbito da  $B_i$ 
18:   // Aggiornamento per soluzione finale
19:   for each  $k \in H$  do
20:     for each  $i \in B_k$  do
21:        $\bar{y}_i = x_i$ 
22: Output:
23:  $\bar{y} = \langle \bar{y}_1, \bar{y}_2, \dots, \bar{y}_{|N|} \rangle$ 
```

Riassumendo, l'algoritmo effettua degli assorbimenti di blocchi adiacenti, finché questi violano i vincoli del problema quadratico, generando di fatto una partizione dei nodi, in cui le parti condividono lo stesso valore.

ISO-TPR

Sostituendo quindi il secondo step del metodo TPR-DAG, e cioè quello top down, con GPAV, otteniamo l'algoritmo ISO-TPR. Lo schema di tale algoritmo è riassunto nello pseudocodice 5.

⁵Esiste una soluzione esatta per determinati ordinamenti topologici del grafo[27].

Pseudocodice 5 ISO-TPR

1: **Input:**

2: $G = (N, E)$

3: $N = \{1, 2, \dots, |N|\}$

4: $\hat{y} = \langle \hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_{|N|} \rangle$

5: **procedure** ISO-TPR

6: dist := **computeMaxDistances**(G)

7: // Step Bottom-Up

8: **for** each d from max(dist) to 0 **do**

9: $N_d := \{i | dist(i) = d\}$ // nodi a distanza d

10: **for** each $i \in N_d$ **do**

11: $\phi_i := \text{getPositiveChildren}(i)$ // seleziona i figli con un metodo

12: $\bar{y}_i = \frac{1}{1+|\phi_i|} (\hat{y}_i + \sum_{j \in \phi_i} \bar{y}_j)$

13: $\hat{y} = \bar{y}$

14: // Step Top-Down

15: $H = N$

16: **for** (each $i \in N$) **do**

17: $B_i = \{i\}$

18: $B_i^- = i^-$

19: $x_i = \hat{y}_i$

20: $W_i = w_i$

21: **for** $k = 1, 2, \dots, n$ **do**

22: // finché esiste un predecessore di B_k che viola la monotonicità

23: **while** $\{i \in B_k^- : x_i > x_k\} \neq 0$ **do**

24: // Trova l'elemento che viola maggiormente il vincolo

25: **Find** $j \in B_k : U_j = \max\{U_i : i \in B_k^-\}$

26: **Absorb**(i, j) // j viene assorbito da B_i

27: // Aggiornamento per soluzione finale

28: **for** each $k \in H$ **do**

29: **for** each $i \in B_k$ **do**

30: $\bar{y}_i = x_i$

31: **Output:**

32: $\bar{y} = \langle \bar{y}_1, \bar{y}_2, \dots, \bar{y}_{|N|} \rangle$

Capitolo 3

Predizione della funzione delle proteine della specie C.elegans

Per questa tesi sono stati eseguiti degli esperimenti al fine di verificare empiricamente, tramite un problema reale di classificazione delle proteine, se ed in quali circostanze le predizioni flat possono essere migliorate da metodi di ensemble gerarchici. Nello specifico si è eseguito la sperimentazione sul genoma della specie *Caenorhabditis elegans*, un organismo modello molto semplice, utilizzato frequentemente in biologia, soprattutto per studi di biologia dello sviluppo[28].

3.1 Dataset

L'insieme delle istanze utilizzato come input dai diversi algoritmi di apprendimento automatico per il nostro problema, è dato dall'insieme dei geni della specie oggetto della sperimentazione, il quale è rappresentato da una matrice simmetrica generata dal network di interazione *proteina-proteina* estratto dal database *STRING* (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins)¹[29]. Le interazioni tra le proteine aiutano a descrivere e a identificare le loro funzioni: ad esempio, la struttura tridimensionale di una proteina acquisisce significato solo nel contesto di una più grande combinazione di proteine. Il database STRING integra diversi tipi *canali di evidenza*² proteina-proteina, in base alla specie di riferimento. Un network di esempio è dato dalla figura 3.1.

¹La versione del network di interazioni proteina-proteina è la v10.5 del 20 Dicembre 2017.

²https://string-db.org/help/getting_started/#evidence

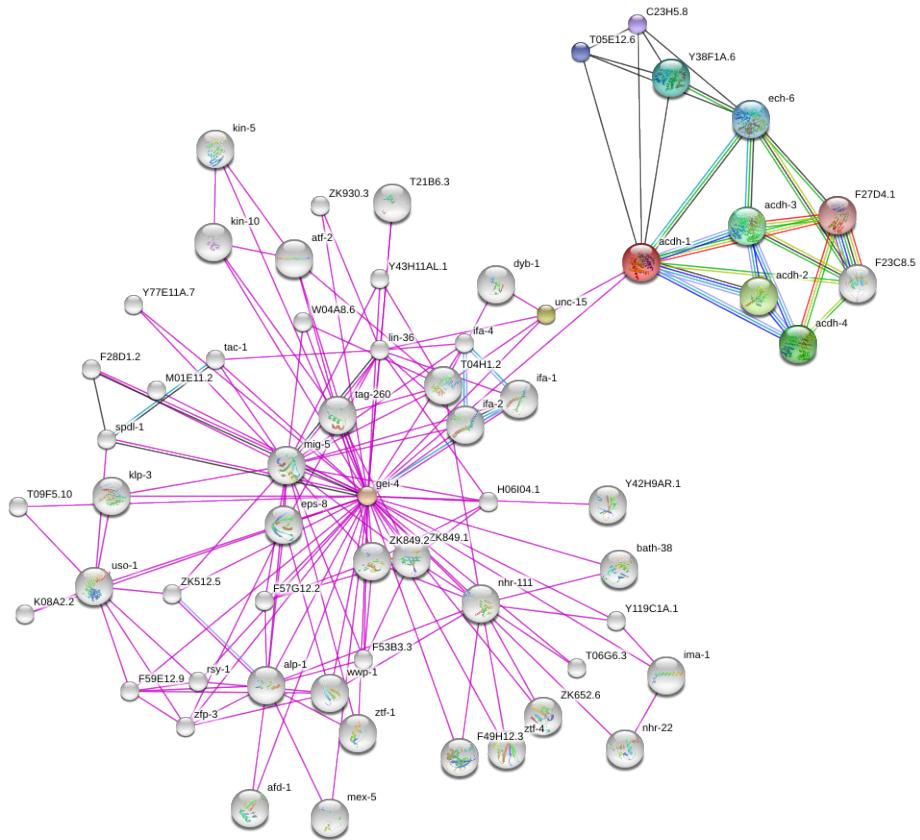


Figura 3.1: Una porzione del network proteina-proteina per la specie *C.elegans*. I nodi rappresentano le proteine, e gli archi colorati le differenti relazioni tra queste.

Nel caso della nostra matrice, il valore della relazione proteina-proteina è dato da uno score combinato³ di differenti sorgenti, e cioè:

- Le interazioni proteiche verificate sperimentalmente, presenti in database primari.
- Le informazioni del pathway⁴ ottenute da database curati.
- I collegamenti semanticci e/o statistici fra le proteine, ottenuti dall'analisi effettuata tramite text-mining di sommari MedLine e da grosse collezioni documentali.

³<https://string-db.org/help/faq/#how-are-the-scores-computed>

⁴La via metabolica (spesso chiamata pathway metabolico o più semplicemente pathway) è l'insieme delle reazioni chimiche coinvolte in uno o più processi di anabolismo o catabolismo all'interno di una cellula.

- Le interazioni ottenute tramite diversi algoritmi sulle informazioni genetiche.
- Le interazioni dei geni ortologhi, e cioè geni che sono presenti in specie diverse ma correlate, che codificano per proteine con strutture e funzioni simili.

Questi score combinati proteina-proteina rappresentano di fatto le *feature* (o *caratteristiche*) delle istanze, e sono espressi con un valore intero in $[0, 1000]$, dove 1000 indica il massimo livello interazione e 0 la sua assenza.

Nel caso specifico della specie C.elegans, la matrice STRING ha dimensione 15752×15752 .

3.2 Classi/Annotazioni

Il numero di classi per la specie C.elegans, varia di molto in base all'ontologia di riferimento della GO. Il numero delle classi (termini) aventi almeno 1 annotazione sperimentale per una proteina di C. Elegans ed i relativi archi, sono mostrati nella tabella 3.1.

ontologia	numero di termini	numero di archi
BP	4068	8066
MF	1163	1567
CC	578	1082

Tabella 3.1: Statistiche relative ai DAG delle annotazioni della specie C.elegans.

Come si può vedere dalla precedente tabella, l'ontologia più problematica e onerosa risulta essere la BP, che oltre ad avere un numero considerevole di classi, possiede un DAG molto più complesso rispetto alle altre due gerarchie.

Al fine di garantire che nella cross-validation non vengano generati fold privi di esempi annotati, in fase sperimentale sono state selezionate solo quelle classi che hanno almeno 10 annotazioni tra le istanze. Nella tabella 3.2 sono mostrate il numero di classi per ontologia, a seguito della riduzione, con annesse alcune statistiche.

Onto	numero di termini	media	d.std.	massimo	minimo
BP	1335	71,33	151,68	2597	10
MF	186	61,23	191,84	1806	10
CC	221	131,9	302,25	1924	10

Tabella 3.2: La colonna *numero di termini* indica il numero di termini ottenuti dopo la selezione, *media* la media delle annotazioni per classe, per l’ontologia di riferimento, *d.std.* la deviazione standard delle annotazioni per l’ontologia di riferimento, *massimo* e *minimo* rispettivamente il massimo e minimo numero di annotazioni.

3.3 Algoritmi di apprendimento automatico utilizzati per le predizioni flat

Per quanto riguarda gli algoritmi di apprendimento automatico da utilizzare per le predizioni flat, si sono considerati i seguenti metodi:

1. *K-Nearest Neighbors*[30]
2. *Logit Boost*[31]
3. *Linear Discriminant Analysis*[32]
4. *eXtreme Gradient Boosting* [33]
5. *C5.0* (Alberi di decisione)[34]
6. *Random Forest*[35]
7. *Multilayer Perceptron*[36]
8. *Support Vector Machine lineare*[37]
9. *Bagged CART* (Bagged ensemble di alberi di decisione) [38]
10. *AdaBoost.M1*[39]
11. *Naive Bayes*[40]
12. *Glmnet*[41]

Dato l’elevato numero di algoritmi selezionati per la sperimentazione, si è deciso di non effettuare il tuning dei parametri, questo per evitare di allungare ulteriormente i tempi dell’intero processo di valutazione e generazione degli score flat.

Per ogni metodo si sono utilizzati valori prefissati dei parametri degli algoritmi

di apprendimento. Tali valori sono riassunti nello script A.1 in appendice.

Per quanto riguarda l'implementazione degli algoritmi di apprendimento si è utilizzato il package *Caret*[42] di R. In appendice è presente uno script (A.2) di esempio di training e test dei metodi flat con cross-validation.

Tutti i test e l'intera sperimentazione sono stati eseguiti su una macchina che dispone di:

- 12 Processori Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2630 v2 @ 2.60GHz.
- 128 GB di Memoria RAM.

3.4 Valutazione delle performance

Come metriche relative alla valutazione della qualità dei predittori sono state utilizzate due tipologie di metriche:

- Basate sui termini/classi.
- Basate sui geni.

Per le metriche basate sui termini, si sono utilizzate l'*Area Under Precision Recall Curve* (AUPRC) e l'*Area Under Receiver Operating Characteristic Curve* (AUROC).

La AUROC è una misura di *robustezza* del classificatore, e mette in relazione le misure di *Recall* e *False Positive Rate*(FPR), al variare di una *soglia* applicata all'output del modello⁵. La Recall è calcolata come:

$$Recall = \frac{TruePositive}{TruePositive + FalseNegative}$$

mentre la FPR come:

$$FPR = \frac{FalsePositive}{TrueNegative + FalsePositive}$$

Entrambe sono definite in $[0, 1]$. La Recall ci indica quanti elementi sono stati classificati correttamente come *rilevanti* (*TruePositive*), appartenenti cioè alla classe che si sta osservando, sul totale delle istanze appartenenti alla classe

⁵La soglia funge da discriminante per l'output del predittore e ci permette di decidere se classificare l'istanza come appartenente alla classe di riferimento o meno. Ex. if *output*>=soglia then 1 else 0.

(*TruePositive* + *FalseNegative*). La FPR invece ci da una stima della frequenza (*rate*) di istanze che sbagliamo a classificare come appartenenti alla classe (*FalsePositive*) sul totale delle istanze non appartenenti alla classe (*FalsePositive*+*TrueNegative*). Facendo un plot dei valori di queste metriche al variare della soglia è possibile generare una curva, la cui area sottesa rappresenta la misura ricercata. Più il valore di quest'area si avvicina a 1, più il classificatore è considerato affidabile. Al contrario, più il risultato è vicino a 0.5 più il predittore è vicino ad un predittore casuale.⁶. Un esempio di plot per i risultati di un predittore sono mostrati nella figura 3.2.

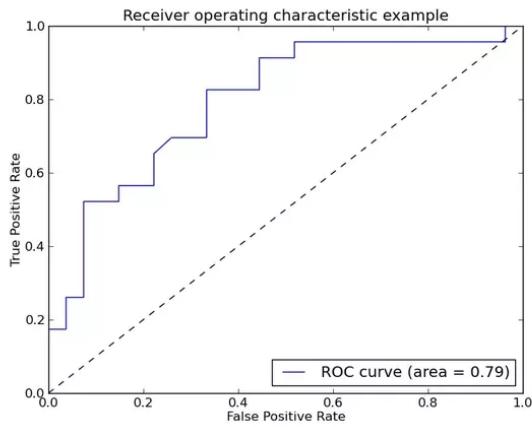


Figura 3.2: Un grafico generato dai diversi valori di Recall (True Positive Rate) e di False Positive Rate.

La metrica di AUPRC si rende invece necessaria in quanto il problema della predizione della funzione delle proteine risulta generalmente *sbilanciato*. Per problemi sbilanciati ci ri riferisce a quei problemi che presentano un numero di istanze annotate di molto inferiore al numero di quelle che non lo sono. La AUPRC mette in relazione la variazione di *Precision* al variare della *Recall*. La Precision è una misura calcolata come:

$$Precision = \frac{TruePositive}{TruePositive + FalsePositive}$$

Anche questa definita in $[0, 1]$. Tale metrica esprime la frazione delle predizioni positive corretta rispetto all'insieme delle predizioni positive.

⁶Valori vicini a 0.5 indicano che il predittore non è tanto diverso da un predittore ottenuto con il lancio di una moneta, che predice ad esempio positivo con testa, negativo con croce. È quindi da considerarsi simile ad un predittore casuale.

La variazione di Recall e Precision è ottenuta sempre modificando una soglia applicata sull'output del classificatore, generando così diversi punti del grafico. L'area al di sotto del grafico (sempre compresa in $[0, 1]$) ci da poi un'indicazione della performance del predittore. Infatti più il valore di tale area è grande, più il predittore è da considerarsi affidabile. Un esempio di plot delle curve per due algoritmi/predittori è mostrato in figura 3.3.

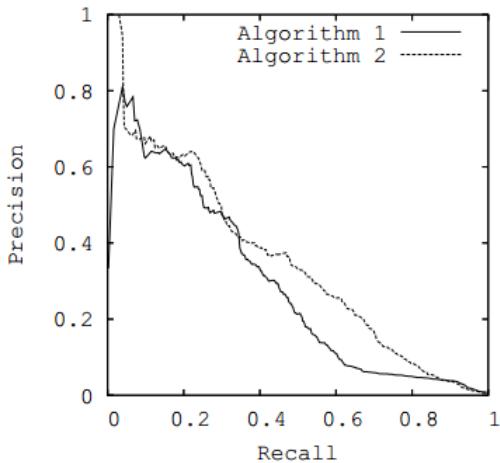


Figura 3.3: Due curve di due diversi algoritmi, generate dai diversi valori di Precision e Recall.

Per quanto riguarda le metriche centrate sui geni, si sono utilizzate la F_{max} (F-score gerarchica), massimizzata al variare di una soglia t in $(0, 1)$. Tale misura si basa sulla Precisione e Recall centrate sui geni, che sono calcolate come:

$$Precision(t) = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \frac{TruePositive_j(t)}{TruePositive_j(t) + FalsePositive_j(t)}$$

$$Recall(t) = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \frac{TruePositive_j(t)}{TruePositive_j(t) + FalseNegative_j(t)}$$

dove n è il numero di proteine/geni e t è una soglia in $(0, 1)$. In sostanza sono delle Precision/Recall multi-etichetta mediate su tutti gli esempi. La F_{max} viene poi calcolata come

$$F_{max} = \max_t \frac{2Precision(t)Recall(t)}{Precision(t) + Recall(t)}$$

3.5 Stime preliminari dei tempi di calcolo e delle performance

Al fine di identificare delle configurazioni per gli esperimenti, capaci di terminare in tempi ragionevoli l'apprendimento e la valutazione delle performance, si sono eseguite delle stime preliminari sulla complessità temporale empirica dei modelli stessi.

La stima è stata effettuata su di un campione casuale di 10 classi (mostrate nella tabella 3.3) su ciascuno dei tre domini della Gene Ontology⁷, eseguendo una *cross-validation*[43] a 10 fold.

Biological Process		Molecular Function		Cellular Component	
Classe	annotazioni	Classe	annotazioni	Classe	annotazioni
GO:0015031	44	GO:0005261	33	GO:0005929	80
GO:0031325	216	GO:0008237	12	GO:0030424	105
GO:0045176	10	GO:0016818	56	GO:0043226	995
GO:1901565	48	GO:0060089	53	GO:0098687	13
GO:0009792	278	GO:0004857	13	GO:0005829	56
GO:1901046	26	GO:0046872	15	GO:0098562	14
GO:1903507	71	GO:0097159	198	GO:0098802	10
GO:0048814	10	GO:0019887	12	GO:0044422	588
GO:0048489	19	GO:0017048	12	GO:0043234	201
GO:0006508	53	GO:0001664	12	GO:0000932	13

Tabella 3.3: Le classi selezionate nella fase preliminare, per ontologia

Per evitare di generare fold privi di esempi positivi, questi sono stati generati in maniera stratificata.⁸.

3.5.1 Risultati delle stime iniziali

Le stime iniziali per l'intero processo di valutazione del learning, hanno evidenziato tempi di calcolo molto lunghi, nonostante sia stato escluso il tuning dei parametri

⁷Biological Process, Molecular Function and Cellular Component.

⁸Per generare i fold in maniera stratificata, si è sfruttata la funzione di R, *do.stratified.cv.data.single.class*[44], presente nella libreria HEMDAG.

di ogni algoritmo.

Come mostrato nelle tabelle 3.4, 3.5 e 3.6, i tempi, che riguardano l’intero processo di cross-validation per alcuni algoritmi, sono sull’ordine delle ore per classe. Mantenendo questo set-up, prendendo ad esempio in considerazione solo le classi della BP ontology con almeno 10 annotazioni (1335), utilizzando l’algoritmo K-NN, servirebbero tra i 16 e i 17 mesi di computazione con i sistemi di calcolo disponibili per questo esperimento⁹.

Dati i tempi molto lunghi riscontrati per i primi 6 algoritmi utilizzati¹⁰, si è preferito non proseguire ulteriormente con questa configurazione per le stime dei tempi di calcolo dei metodi rimanenti.

⁹ $9.16h \times 1335 = 1228.9h = 510gg = 17months$
¹⁰C5.0, glmnet, knn, mlp, svmLinear, xgbLinear

Algo	TempoMassimo	TempoMinimo	TempoMedio	DevSt.Tempo
C5.0	5.29	3.53	4.07	0.52
glmnet	2.94	2.12	2.4	0.23
knn	21.66	6.55	9.16	4.86
mlp	9.4	5.67	6.51	1.06
svmLinear	3.8	2.62	3.06	0.37
xgbLinear	2.79	2.11	2.29	0.18

Tabella 3.4: Alcune statistiche dei vari algoritmi per l'ontologia BP. I tempi sono da intendersi in ore e per classe, per un campione di 10 classi.

Algo	TempoMassimo	TempoMinimo	TempoMedio	DevSt.Tempo
C5.0	3.75	3.17	3.44	0.18
glmnet	2.46	2.16	2.33	0.11
knn	7.44	6.39	6.59	0.29
mlp	7.9	5.05	5.68	0.81
svmLinear	2.92	2.42	2.64	0.16
xgbLinear	2.5	2.06	2.24	0.12

Tabella 3.5: Alcune statistiche dei vari algoritmi per l'ontologia MF. I tempi sono da intendersi in ore e per classe, per un campione di 10 classi.

Algo	TempoMassimo	TempoMinimo	TempoMedio	DevSt.Tempo
C5.0	5.29	3.53	4.07	0.52
glmnet	2.94	2.12	2.4	0.23
knn	21.66	6.55	9.16	4.86
mlp	9.4	5.67	6.51	1.06
svmLinear	3.8	2.62	3.06	0.37
xgbLinear	2.79	2.11	2.29	0.18

Tabella 3.6: Alcune statistiche dei vari algoritmi per l'ontologia CC. I tempi sono da intendersi in ore e per classe, per un campione di 10 classi.

Nei boxplot nella figura 3.4, è possibile vedere come i tempi di calcolo varino (anche di molto) in base all'algoritmo utilizzato.

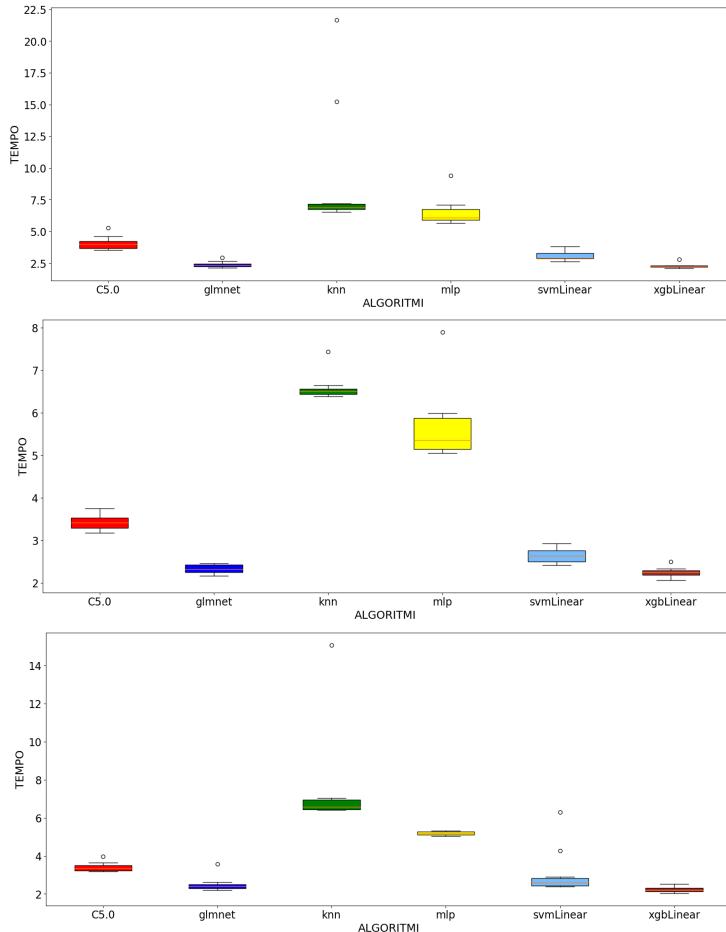


Figura 3.4: I box plot dei tempi di esecuzione, con cross-validation a 10 fold per le ontologie BP, MF e CC. I tempi sono da intendersi in ore e per classe, per un campione di 10 classi.

Considerato quindi l'elevato numero di classi per ontologia, si è deciso di effettuare diverse operazioni volte a ridurre la complessità del problema, come la riduzione del numero di fold nella cross-validation e delle feature da utilizzare nel processo di learning.

3.6 Riduzione della complessità del problema

Verificati i tempi proibitivi nella fase iniziale esplorativa, si è deciso di effettuare due principali operazioni per ridurre la complessità dell'esperimento, e cioè:

- Introdurre la *cross-validation a 5 fold* anziché a 10 fold per la stima delle performance.
- Ridurre la complessità del learning con due metodi alternativi: *Selezione delle feature* e *PCA*.

La riduzione della complessità non solo è utile a ridurre i tempi di calcolo dell'intero esperimento, ma ha lo scopo inoltre di ridurre il rischio di *overfitting* dei modelli. Nel nostro caso specifico infatti, il numero di istanze del dataset risulta essere limitato in relazione al numero di feature (15752 istanze x 15752 feature) e parametri dei diversi modelli[45].

3.6.1 Selezione delle Feature

Per la selezione delle feature si è deciso di utilizzare una selezione basata sulla *Correlazione di Pearson*[49], che ci permette di capire quanto una feature/caratteristica è *correlata* con la classe di riferimento.

Il calcolo della correlazione avviene tramite la seguente formula:

$$\text{corr}_{X,Y} = \frac{\text{COV}(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y}$$

Dove X è ad esempio la variabile aleatoria che rappresenta l'annotazione delle istanze in relazione alla classe e Y la variabile aleatoria che rappresenta il valore della feature (al variare delle istanze). $\text{COV}(X, Y)$ indica il valore di covarianza tra le variabili aleatorie e σ la deviazione standard.

In questa maniera è possibile realizzare un *ranking* (ordinamento) delle feature, in base al loro potenziale informativo. Un'alta correlazione, in valore assoluto, è infatti *spesso*¹¹ associata ad un grossa capacità predittiva della caratteristica.

Un altro motivo che ha portato all'utilizzo di questo tipo di selezione è la ridotta complessità temporale associata al calcolo della correlazione. Infatti, al fine di effettuare una selezione *unbiased*[46]¹², tale selezione delle feature deve essere effettuata per ogni training set generato nella cross-validation. È chiaro quindi che se tale operazione diventa onerosa dal punto di vista computazionale¹³, il vantaggio che ne deriva si riduce.

¹¹Non sempre un'alta correlazione implica una causalità, ma anzi può essere casuale.

¹²Effettuare una selezione delle feature a monte della cross-validation, porterebbe a dei problemi di *data leakage*, in quanto si trasmetterebbe l'informazione presente nei test set dei diversi fold, nei training set, portando a delle stime delle performance con *bias*.

¹³TempoFeatureSelection × NumeroClassi × NumeroFoldCrossValidation

3.6.2 Analisi delle componenti principali

La *PCA* è una tecnica che ci permette di individuare il sotto-spazio *k-dimensional*o di R^d ¹⁴ in cui è massimizzata la varianza della componente principale[45]. Quindi fissato un k , il procedimento ci permette di estrarre le k feature (in questo caso chiamate *componenti*) del nuovo spazio. In questa maniera si può passare da uno spazio ad elevata dimensionalità (d feature), ad uno con dimensionalità ridotta (k componenti), con $k << d$.

Concretamente il metodo genera le nuove k componenti come combinazione lineare delle d feature di partenza, in maniera tale da massimizzare la *varianza spiegata*. Tutto ciò è reso possibile grazie ad un metodo di scomposizione matriciale, chiamato *Singular Value Decomposition*[45], che ci permette di individuare l'operatore lineare P_k , che risolve questo problema di minimo:

$$\min_{P_k \in P} \|X - P_k X\|_F^2$$

Dove X è la matrice che rappresenta le nostre istanze, e l'operatore $\|\cdot\|_F^2$ è la *norma di Frobenius*, calcolata su di una matrice come:

$$\|X\|_F^2 = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m x_{ij}^2$$

Un piccolo esempio di PCA lo possiamo vedere in figura 3.5[48].

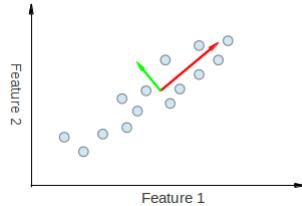


Figura 3.5: Le feature iniziali sono la Feature 1 e la Feature 2. Le componenti ottenute dalla PCA sono il vettore in rosso e quello in verde. Se volessimo ridurre la dimensionalità di questo piccolo dataset, potremmo proiettare i punti sulla componente rossa (quella che massimizza la varianza) eliminando la componente verde.

Le componenti risultate dall'analisi, si possono poi ordinare per varianza, la quale rappresenta il *ranking* delle componenti del nuovo spazio vettoriale, e quindi il criterio di selezione per la riduzione della dimensionalità del problema.

¹⁴Spazio di partenza in cui si trova il nostro dataset, con d feature.

3.6.3 Stime dei tempi di calcolo e performance con selezione delle feature

Per la selezione delle feature si è deciso di stimare i tempi di calcolo e le performance per 3 differenti livelli di selezione delle feature con cross-validation a 5 fold:

- Le prime 1000 feature nel ranking
- Le prime 500 feature nel ranking
- Le prime 100 feature nel ranking

Come si può vedere dalla tabella C.1 in appendice, i tempi di calcolo ottenuti, sempre selezionando 10 classi per ognuna delle 3 ontologie (BP, MF, CC), per le selezioni delle feature a 1000 e 500 feature, risultano particolarmente alti, soprattutto per alcuni algoritmi (*AdaBoost.M1*, *SVM*, *LogitBoost* e *Bagged CART*).

Per questa motivazione si è deciso di optare per la selezione delle prime 100 feature nel ranking ottenuto dal calcolo della correlazione di Pearson. Nei boxplot in figura 3.6, è possibile vedere come i tempi di calcolo si siano ridotti di molto a seguito della selezione delle prime 100 feature e con cross-validation a 5 fold.

Considerato il tempo medio per classe stimato e il numero totale delle classi, gli algoritmi più problematici a livello di tempo di calcolo risultano essere *K-NN* (6 giorni di computazione), *Adaboost.M1* (3 gg di computazione) e *SVM* (meno di 3 giorni di computazione). Mentre a livello di performance non mostrano buoni risultati, vicino ad un predittore casuale, gli algoritmi *glmnet*, *C5.0*, *K-NN*. Questo è probabilmente dovuto al fatto che si sono utilizzati i parametri di default delle librerie di caret senza effettuare una ricerca dei valori ottimali per lo specifico problema¹⁵. *Naive Bayes* mostra risultati scadenti per la metrica AUPRC, ma non per la AUROC, dove anzi ha risultati molto buoni. Nella figura 3.7 sono messe a confronto le performance stimate degli algoritmi, relative alla metrica AUROC, tramite boxplot, per le ontologie BP, MF e CC. Nella figura 3.8 troviamo invece i boxplot per le stime della AUPRC.

¹⁵Lo scopo della tesi è di dimostrare empiricamente l'efficacia dei metodi ensemble a prescindere dei risultati flat.

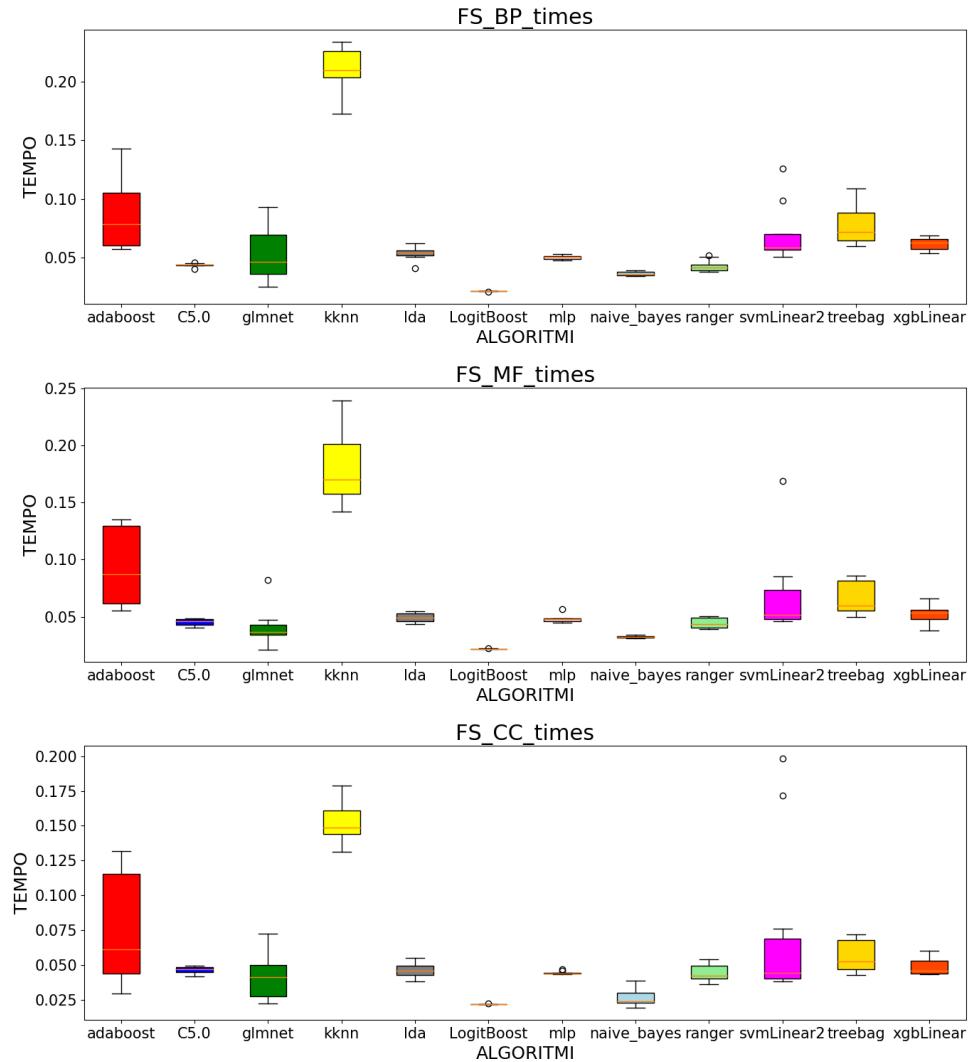


Figura 3.6: Boxplot dei tempi di calcolo dei diversi algoritmi per classe, su un campione di 10 classi, con selezione del prime 100 feature (correlazione di Pearson) e cross-validation a 5 fold, ontologie BP, MF e CC. I tempi sono da intendersi in ore.

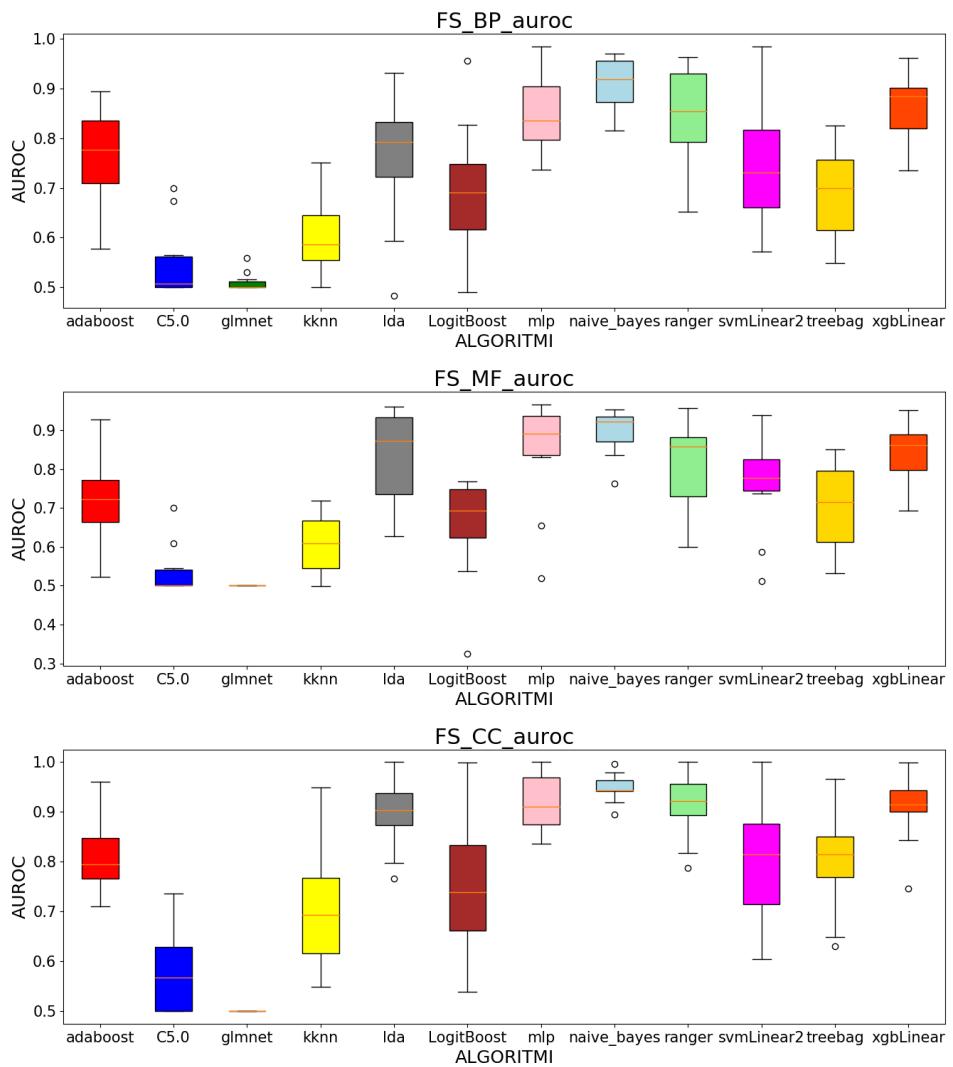


Figura 3.7: Boxplot delle performance di AUROC per classe dei diversi algoritmi, su un campione di 10 classi, con selezione del prime 100 feature (correlazione di Pearson) e cross-validation a 5 fold, per le ontologie BP, MF, CC. Sono evidenti le performance scadenti di *C5.0*, *glmnet* e *K-NN*.

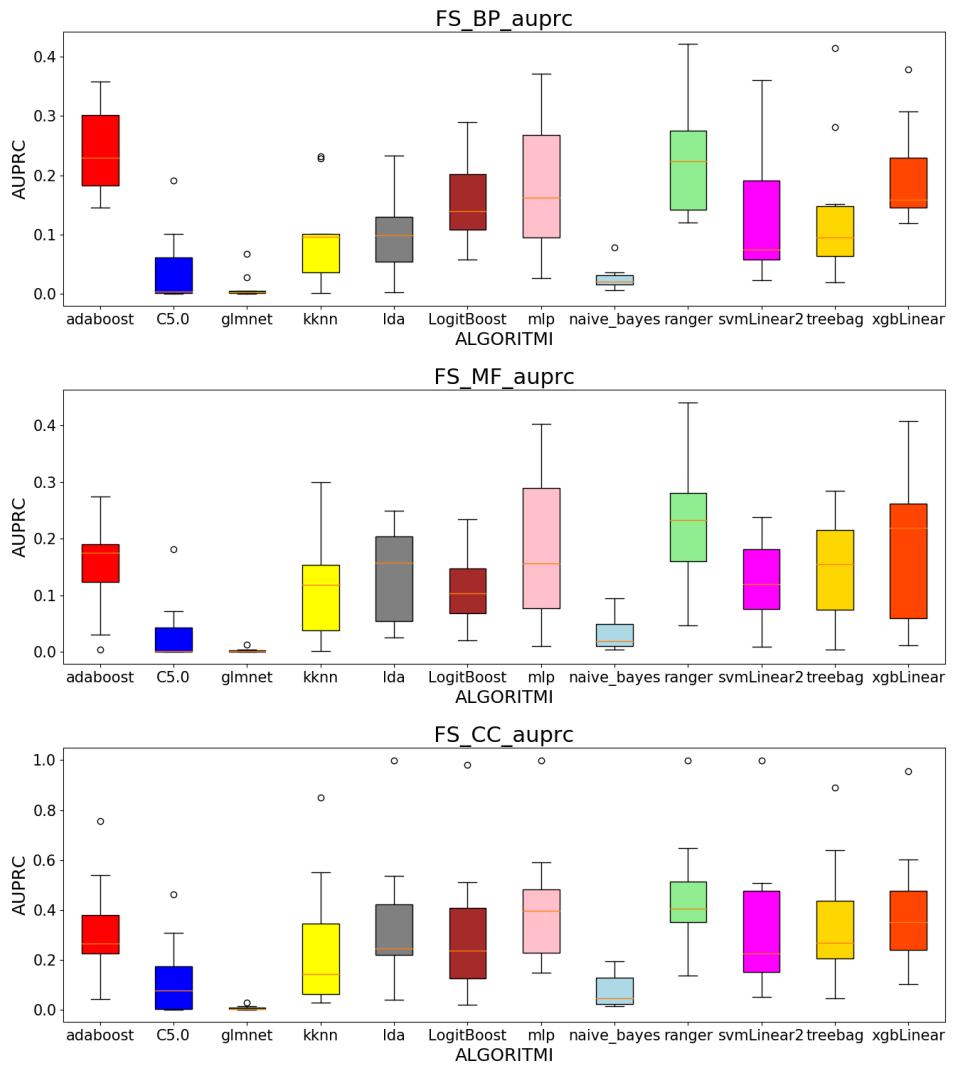


Figura 3.8: Boxplot delle performance di AUPRC per classe dei diversi algoritmi, su un campione di 10 classi, con selezione del prime 100 feature (correlazione di Pearson) e cross-validation a 5 fold, per le ontologie BP, MF, CC. Sono evidenti le performance scadenti di *C5.0*, *glmnet* e *K-NN*, ma anche per l'algoritmo *Naive Bayes*.

3.6.4 Stime dei tempi di calcolo e performance con PCA

L'operazione di generazione delle nuove componenti tramite PCA è stata effettuata per comodità sull'intera matrice delle istanze e non in maniera *unbiased* come per la selezione delle feature, in quanto il *data leakage* può essere trascurato, con una certa approssimazione, essendo l'analisi non supervisionata¹⁶. Dall'analisi dei risultati della PCA, mostrata nella figura 3.9, emerge che gran parte della varianza può essere spiegata dalle prime componenti ottenute, le quali racchiudono gran parte dell'informazione.

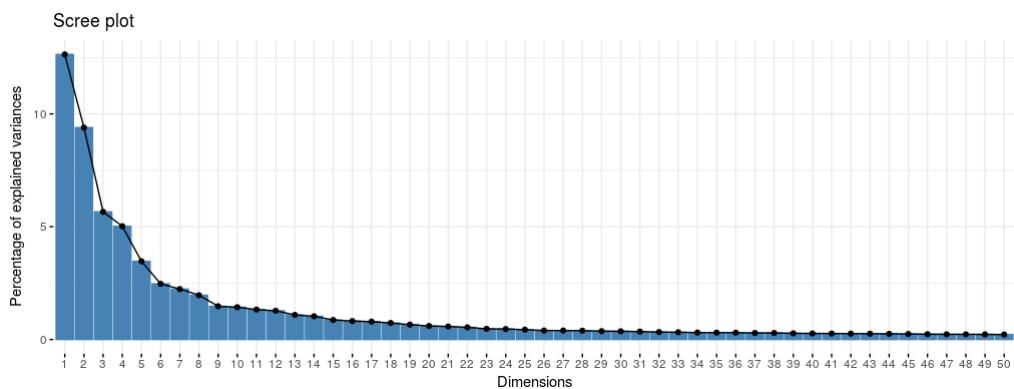


Figura 3.9: La varianza spiegata delle prime componenti. Come si può vedere dal grafico, l'informazione/varianza decresce piuttosto rapidamente.

Per completezza si sono provati a stimare i tempi di calcolo e le performance di alcuni algoritmi, con 3 diversi livelli di varianza spiegata (con cross-validation a 10 fold), e cioè:

- 90% di varianza spiegata: 1000 componenti
- 70% di varianza spiegata: 100 componenti
- 50% di varianza spiegata: 15 componenti

Come si può vedere dalla tabella C.2 in appendice , nella quale sono mostrate le stime, basate sempre sulla selezione di 10 classi per ontologia, le tempistiche diventano particolarmente lunghe sia per quanto riguarda la selezione con 1000 componenti, che con quella a 100 componenti.

Per questo motivo, si è deciso di selezionare le prime 15 componenti, che racchiudono circa il 50% della varianza spiegata.

¹⁶Le classi sono escluse dall'analisi delle componenti.

Effettuando le stime con questo tipo di selezione, introducendo inoltre una cross-validation a 5 fold, selezionando 10 classi randomicamente, i tempi si abbassano drasticamente, anche rispetto alla selezione di 100 feature con Pearson, come si può vedere dai box plot in figura 3.10. Le performance non sono invece altrettanto positive, e anzi mostrano un netto calo generale, sia a livello di AUROC che AUPRC. Le stime sono mostrate nella tabella C.3.

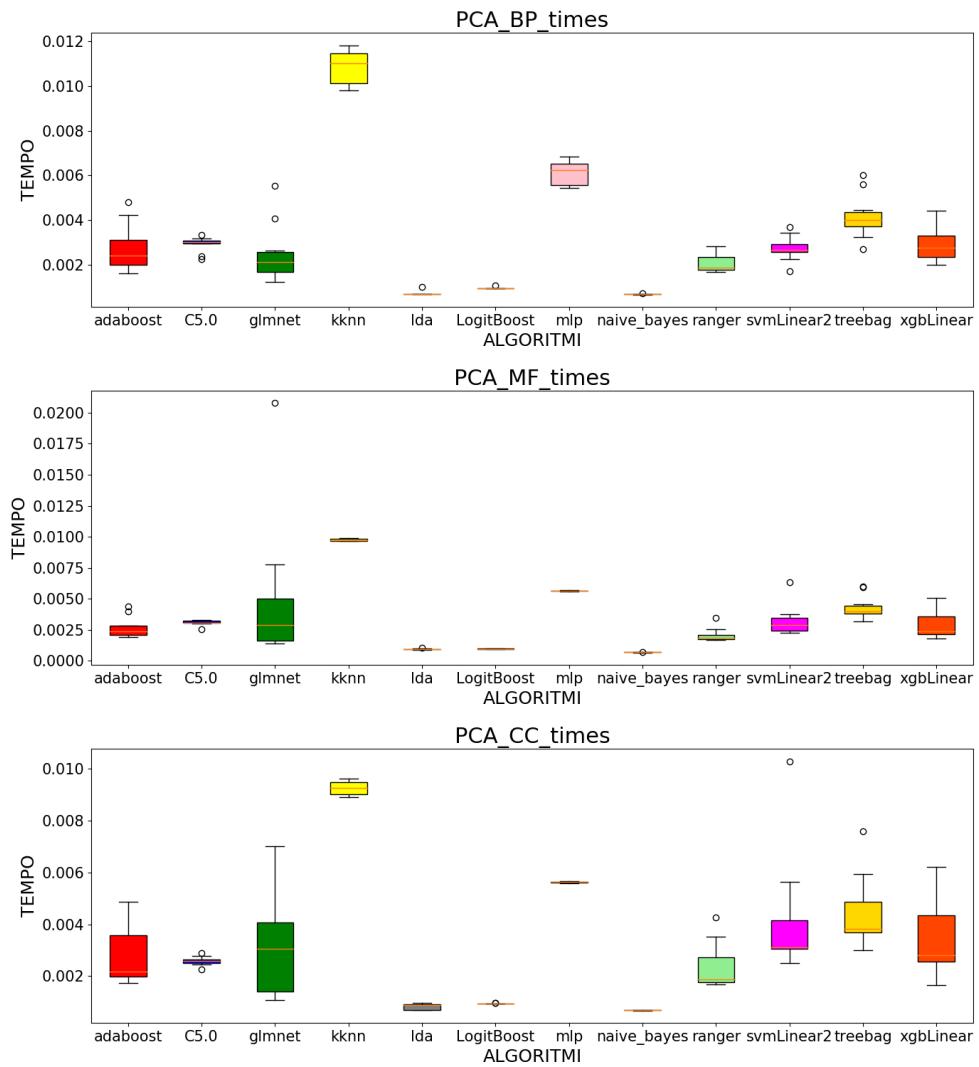


Figura 3.10: Boxplot dei tempi di calcolo dei diversi algoritmi per classe, su un campione di 10 classi, con selezione delle prime 15 componenti della PCA e cross-validation a 5 fold, ontologie BP, MF e CC. I tempi sono da intendersi in ore.

Nelle figure 3.11 e 3.12 sono mostrati i boxplot relativi alle performance di AUROC e AUPRC per gli algoritmi dell'esperimento.

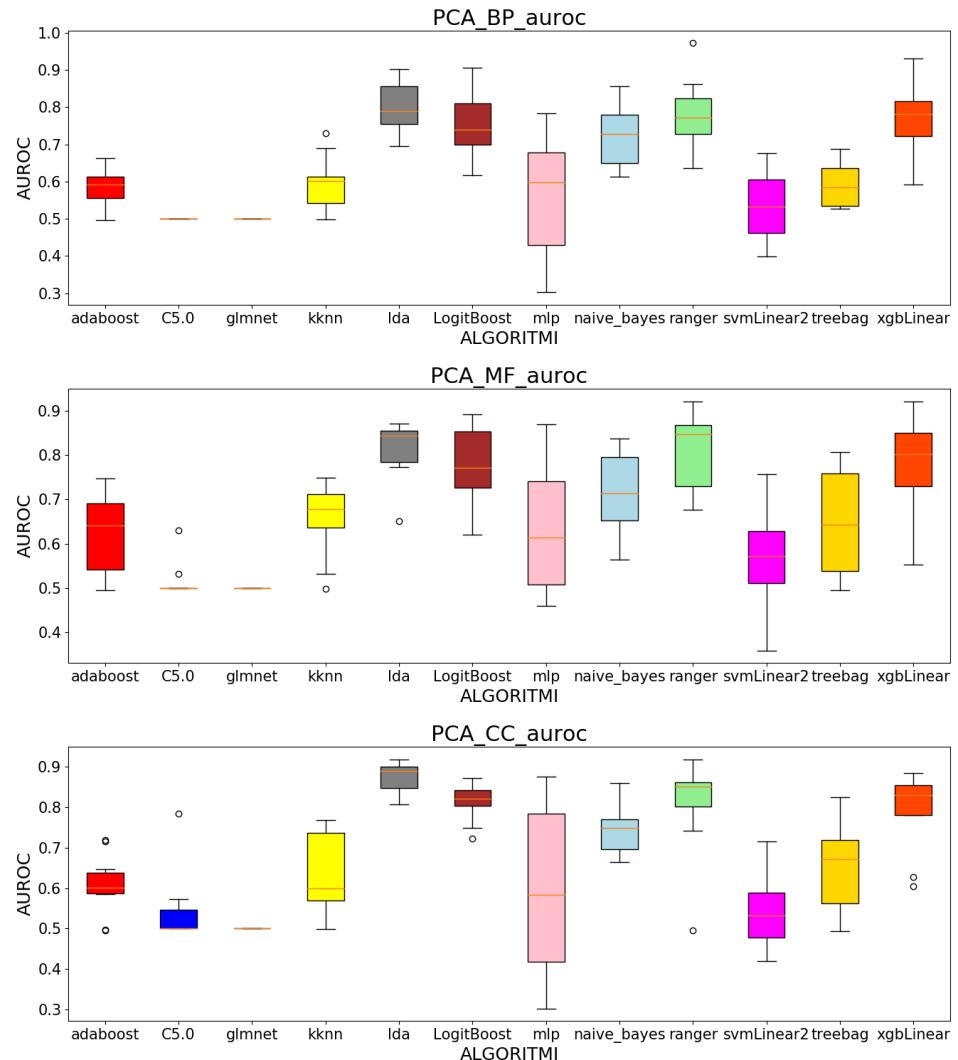


Figura 3.11: Boxplot delle performance di AUROC per classe dei diversi algoritmi, su un campione di 10 classi, con selezione delle prime 15 componenti e cross-validation a 5 fold, per le ontologie BP, MF, CC.

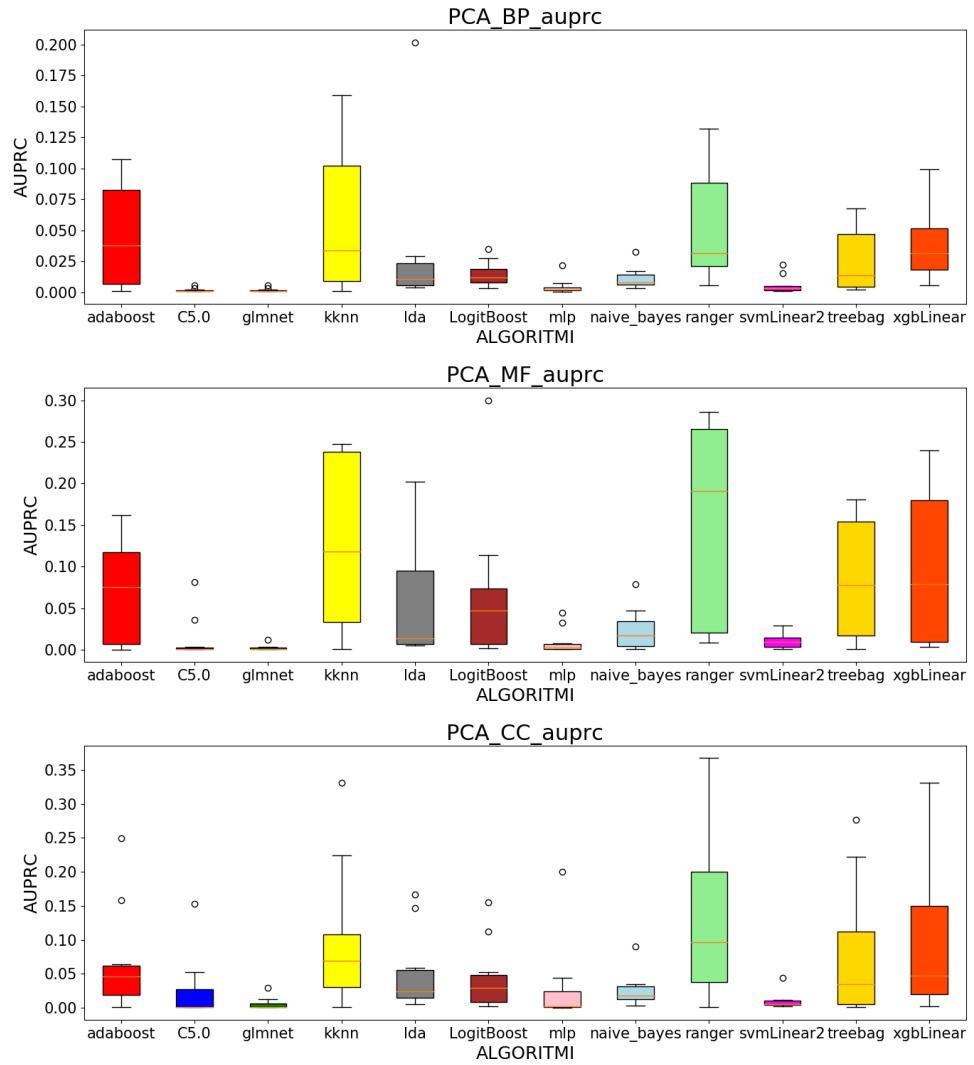


Figura 3.12: Boxplot delle performance di AUPRC per classe dei diversi algoritmi, su un campione di 10 classi, con selezione delle prime 15 componenti e cross-validation a 5 fold, per le ontologie BP, MF, CC.

3.7 Organizzazione degli esperimenti

Si sono divisi gli esperimenti in due blocchi principali:

1. Predizioni flat con i 12 diversi algoritmi di apprendimento specificati in partenza.
2. Applicazione di diversi metodi di correzione gerarchica.

Data l'analisi precedente effettuata sugli algoritmi di apprendimento flat, che ha evidenziato, tramite delle stime, tempi di calcolo troppo elevati, si è deciso di generare le predizioni flat di tutte le classi delle tre ontologie¹⁷, con due configurazioni principali:

- cross-validation 5 fold + Selezione delle prime 100 feature con Correlazione di Pearson.
- cross-validation 5 fold + Selezione delle prime 15 componenti della PCA.

Si è deciso per queste selezioni in quanto le stime iniziali hanno evidenziato un buon compromesso tra tempi di esecuzione e performance.

A seguito della generazione dei risultati flat, si è effettuata poi la correzione gerarchica tramite i seguenti metodi di ensemble gerarchico:

1. HTD-DAG (top-down)
2. GPAV (top-down)
3. TPR-DAG (bottom-up + top-down)
4. ISO-TPR (bottom-up + top-down)

Per gli ultimi due metodi (TPR-DAG, ISO-TPR), si sono considerate le seguenti varianti di selezioni dei figli e aggiornamento delle predizioni:

- Senza soglia (*Threshold Free* - TF)
- Con soglia variabile (*Adaptive Threshold* - AT)
- Con pesi (*Weighted* - W)

¹⁷Come si è specificato in precedenza, si sono escluse dal grafo delle ontologie quelle classi che hanno meno di 10 annotazioni.

La selezione senza soglia genera l'insieme dei figli ϕ di un nodo i tale che

$$\phi_i = \{j \in \text{child}(i) | \bar{y}_j > \hat{y}_i\}$$

e cioè comprende tutti quei figli che hanno un valore per la predizione superiore a quella del genitore.

La selezione dei figli con soglia variabile si ottiene cercando di massimizzare una metrica M , che valuta le performance del metodo gerarchico, al variare di una soglia t in $(0, 1)$, come

$$\phi_i = \{j \in \text{child}(i) | \bar{y}_j \geq t_j^*, t_j^* = \arg \max_t M(j, t)\}$$

. Nel nostro caso come metrica M è stata utilizzata la F_{max} , i cui valori ottimali t^* si sono ottenuti tramite cross-validation (con 5 fold) sul training set.

Infine, l'aggiornamento pesato comporta l'introduzione di un peso w , che ci indica in che misura il genitore e i figli contribuiscono alla correzione \bar{y}_i della predizione \hat{y}_i , che viene calcolata come

$$\bar{y}_i = w\hat{y}_i + \frac{(1-w)}{|\phi_i|} \sum_{j \in \phi_i} \bar{y}_j$$

Così come per la soglia t per la metrica M nella soglia adattiva, anche per il peso w è stata eseguita una cross-validation a 5 fold per l'individuazione dei suoi valori ottimali. Per mantenere bassa la complessità del problema, l'insieme dei figli ϕ_i nel metodo pesato è ottenuto con il metodo di selezione senza soglia (TF). Per diminuire il carico computazionale, l'aggiornamento con peso è stato applicato al solo metodo gerarchico TPR-DAG.

3.8 Predizioni flat

La generazione di tutti gli score flat, per entrambi i metodi di riduzione della complessità, ha evidenziato delle performance generalmente migliori per la selezione delle feature effettuata con la correlazione di Pearson. Le performance migliori sono probabilmente da ricondurre al fatto che il tipo di riduzione per la correlazione è *supervisionato* a differenza della PCA.

Nella figura 3.13 sono messi a confronto i risultati degli algoritmi a coppie, con feature selection e con PCA, per la metrica AUROC, tramite dei boxplot. Nella figura 3.14 troviamo invece i risultati per la AUPRC, sempre tramite boxplot.

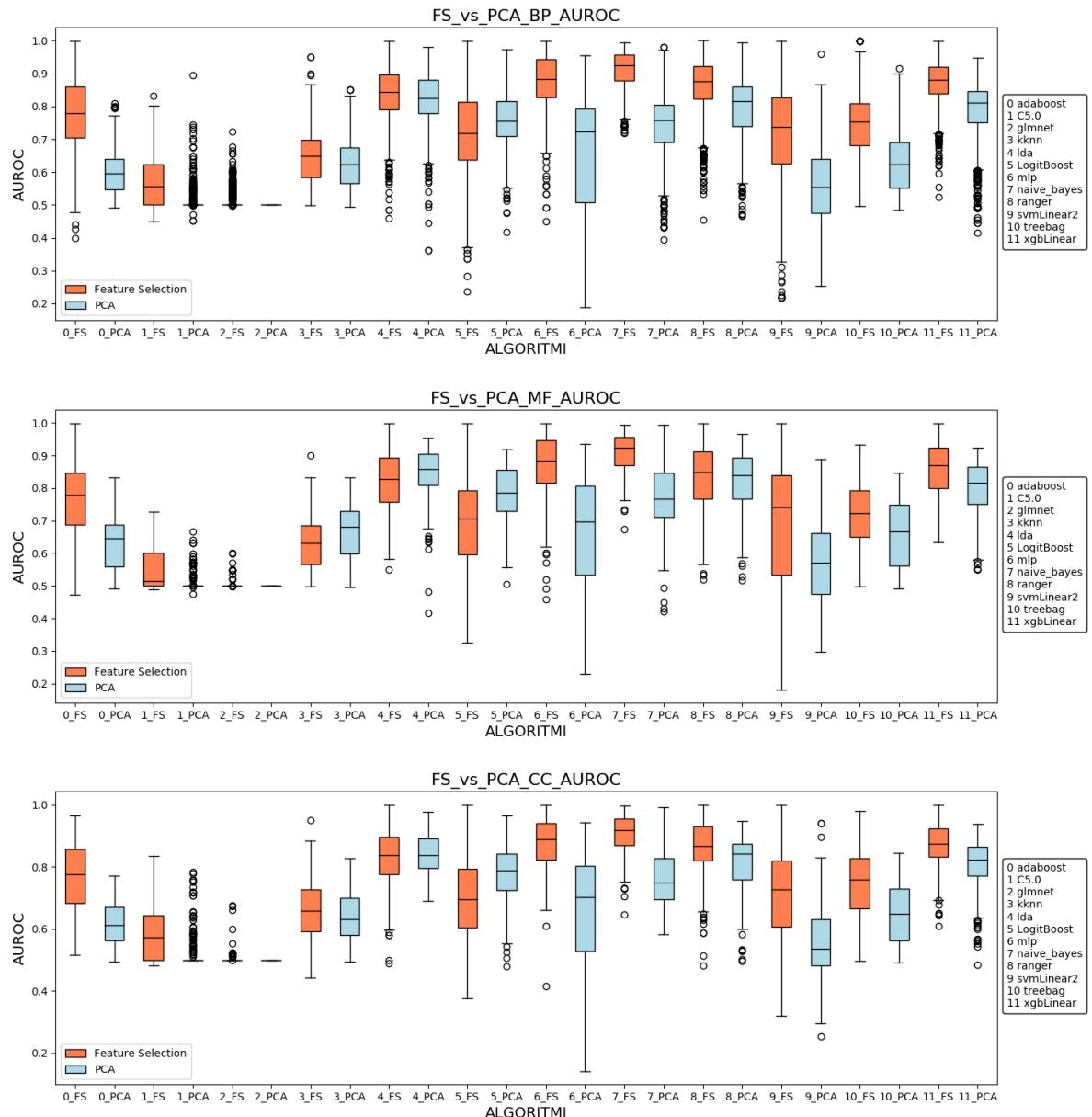


Figura 3.13: I risultati della AUROC per algoritmo, alternando selezione delle feature a PCA, per le tre ontologie in sequenza (BP, MF, CC). In ordine abbiamo: Adaboost, C5.0, glmnet, knn, lda, Logit Boost, mlp, naive bayes, ranger, svmLinear , treebag, xgbLinear.

Le differenze maggiori sono evidenti soprattutto per la metrica AUPRC, dove difficilmente la PCA (con selezione della varianza al 50%) riesce a essere competitiva.

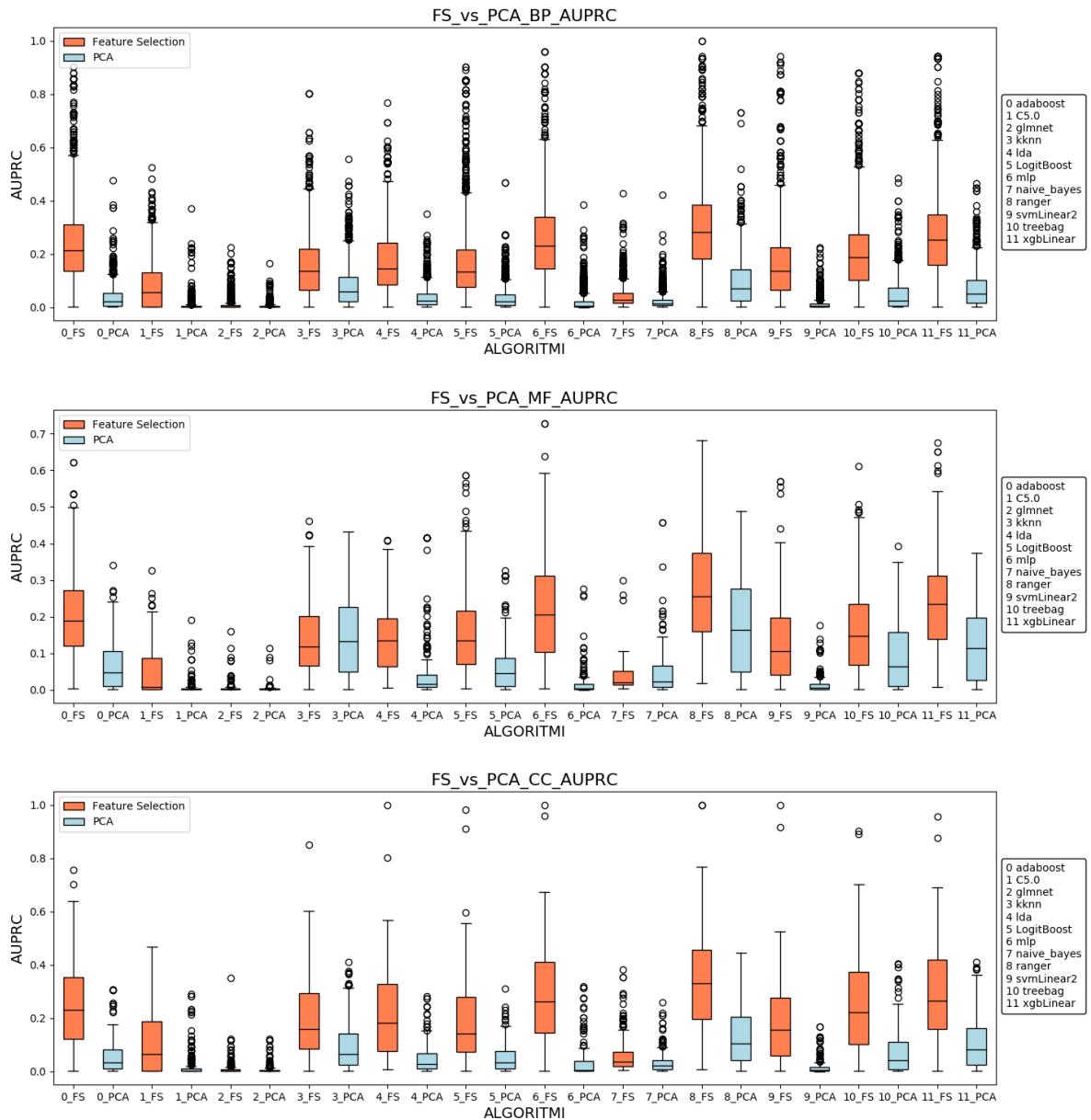


Figura 3.14: I risultati della AUPRC per algoritmo, alternando selezione delle feature a PCA, per le tre ontologie in sequenza (BP, MF, CC). In ordine abbiamo: Adaboost, C5.0, glmnet, knn, lda, Logit Boost, mlp, naive bayes, ranger, svmLinear , treebag, xgbLinear

Per verificare inoltre se la differenza in performance tra selezione delle feature e PCA è statisticamente significativa, sono stati effettuati dei test di ipotesi sui campioni dei risultati ottenuti dai due metodi di riduzione della dimensionalità del problema.

Come test di ipotesi è stato utilizzato quello dei ranghi con segno di Wilcoxon[50] (*Paired Wilcoxon signed-rank test*). Tale test è *non parametrico*, in quanto non fa assunzioni sulla distribuzione delle differenze di performance tra gli, ma assume ci sia dipendenza tra le coppie estratte dalla popolazione.

Dato il livello di significatività del test $a = 0.01$ e come ipotesi nulla H_0 l'appartenenza dei due campioni alla medesima popolazione, sono quindi stati effettuati dei test a due a due sui campioni ottenuti variando il metodo di riduzione della dimensionalità del problema, fissato un algoritmo. Come si può vedere dalle tabelle 3.7 e 3.8, che mostrano rispettivamente i p-value ottenuti per la metrica AUROC e per la metrica AUPRC, i casi in cui l'ipotesi nulla non viene scartata (p-value $\geq a$), fanno riferimento all'algoritmo *lda* per le ontologie MF e CC (AUROC), l'algoritmo *Random Forest* (*ranger*) per l'ontologia MF (AUROC), l'algoritmo *K-NN* per l'ontologia MF (AUPRC) e l'algoritmo *Naive Bayes* per l'ontologia MF (AUPRC). In tutti gli altri casi si può dire, con una confidenza del 99%, che gli algoritmi producono popolazioni (e quindi risultati) differenti. Consequenzialmente si può affermare che in generale il metodo di selezione delle feature genera performance migliori.

Wilcoxon p-value tra le performance con FS e con PCA (AUROC).

Onto\Algo	adaboost	C5.0	glmnet	kknn	lda	LogitBoost
BP	0	0	0	0	0	0
MF	0	0	0.00084	0	0,02849	0
CC	0	0	0.00053	0	0,33815	0
Onto\Algo	mlp	naive.bayes	ranger	svmLinear2	treebag	xgbLinear
BP	0	0	0	0	0	0
MF	0	0	0.06289	0	0	0
CC	0	0	0	0	0	0

Tabella 3.7: P-value ottenuti dal Wilcoxon rank sum test per la metrica AUROC. Fissato l'algoritmo (colonna) si può identificare il p-value relativo ad una specifica ontologia (riga). Il p-value fa riferimento ai due campioni delle performance (AUROC) ottenuti dallo stesso algoritmo, variando il tipo di riduzione della dimensionalità (Selezione delle feature e PCA).

Wilcoxon p-value tra le performance con FS e con PCA (AUPRC).

Onto\Algo	adaboost	C5.0	glmnet	knn	lda	LogitBoost
BP	0	0	0	0	0	0
MF	0	0	0,00084	0,3661	0	0
CC	0	0	0,00053	0	0	0
Onto\Algo	mlp	naive_bayes	ranger	svmLinear2	treebag	xgbLinear
BP	0	0	0	0	0	0
MF	0	0,1689	0	0	0	0
CC	0	0	0	0	0	0

Tabella 3.8: P-value ottenuti dal Wilcoxon rank sum test per la metrica AUPRC. Fissato l’algoritmo (colonna) si può identificare il p-value relativo ad una specifica ontologia (riga). Il p-value fa riferimento ai due campioni delle performance (AUPRC) ottenuti dallo stesso algoritmo, variando il tipo di riduzione della dimensionalità (Selezione delle feature e PCA).

3.9 Predizioni strutturate

Nelle figure B.1, B.2, B.3, B.4, B.5 e B.6 in appendice, sono mostrati i boxplot delle performance dei diversi metodi, in relazione alla metrica AUROC, fissati gli algoritmi, al variare dell’ontologia e del metodo di riduzione della dimensionalità del problema. Visivamente è possibile intuire come i metodi ensemble tendano a migliorare i risultati flat, e ad essere più efficaci, quando è utilizzata la selezione delle feature come metodo di riduzione della dimensionalità. Questo è dovuto probabilmente al fatto che i risultati flat ottenuti con selezione delle feature siano migliori rispetto a quelli ottenuti con PCA, come si è verificato empiricamente nel capitolo precedente delle predizioni flat. Non è invece facile comprendere se esiste, in questo contesto, un metodo gerarchico generalmente superiore ad un altro. Sono evidenti invece le scarse performance del metodo HTD, che anzi, spesso risulta essere peggiorativo anche rispetto ai metodi flat.

La situazione è visivamente del tutto simile all’AUROC per la metrica AUPRC, come mostrato nei box plot B.7, B.8, B.9, B.10, B.11 e B.12 in appendice. Non vi è infatti un metodo ensemble dominante, e anzi dipende dal contesto (ontologia, algoritmo di ML e metodo di riduzione della dimensionalità). Anche qui HTD mostra risultati non del tutto positivi, e, come per l’AUROC, ci sono situazioni in cui la performance del metodo risulta peggiorativa in relazione agli score flat.

3.9.1 Metodi Flat vs Metodi Ensemble Gerarchici

Per verificare se esistono differenze statisticamente significative tra le performance dei metodi gerarchici e quelle degli algoritmi flat, si è eseguito, anche in questo caso, il test dei ranghi con segno di Wilcoxon[50].

Nelle tabelle 3.9 e 3.10 sono mostrati i risultati dei metodi ensemble relativi ai migliori predittori flat per metrica(AUROC e AUPRC), considerando la selezione delle feature con correlazione di Pearson (FS) come metodo di riduzione della dimensionalità del problema. È interessante notare come i metodi di ensemble gerarchici riescano sempre a migliorare le predizioni del classificatore flat (in relazione al valore atteso), a differenza del metodo HTD che non sembra apportare migliorie statisticamente significative. In appendice, nelle tabelle C.6 e C.7 sono invece mostrati i risultati dei metodi ensemble gerarchici in relazione alla riduzione della dimensionalità con PCA, sempre selezionando i due migliori algoritmi flat per metrica.

Risultati della AUROC ottenuti per Extreme gradient boosting (FS)

onto	flat	HTD	GPAV	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
BP	0.8699±0.002	0.8729±0.0021	0.9121±0.0016	0.9081±0.0016	0.9118±0.0016	0.8818±0.0019	0.9122±0.0016	0.9069±0.0016
MF	0.8535±0.0066	0.8475±0.0078	0.8875±0.0059	0.8848±0.0061	0.887±0.006	0.8563±0.0071	0.8875±0.0059	0.8818±0.0062
CC	0.86±0.0053	0.8593±0.0058	0.8946±0.0049	0.8897±0.0049	0.8913±0.005	0.8652±0.0054	0.8946±0.0049	0.8912±0.0047

Risultati della AUROC ottenuti per Naive Bayes (FS)

onto	flat	HTD	GPAV	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
BP	0.9048±0.0016	0.9024±0.0017	0.9187±0.0014	0.9169±0.0014	0.9185±0.0014	0.9132±0.0015	0.9181±0.0014	0.917±0.0014
MF	0.8985±0.0049	0.8918±0.0054	0.9153±0.0044	0.9144±0.0044	0.9151±0.0044	0.903±0.0051	0.9146±0.0044	0.9145±0.0044
CC	0.8992±0.0043	0.894±0.0049	0.9134±0.004	0.9115±0.004	0.9127±0.004	0.9068±0.0041	0.9124±0.004	0.9095±0.0041

Tabella 3.9: Le performance relative all'AUROC media dei metodi ensemble per i due migliori algoritmi flat (selezionati per AUROC), considerando la selezione delle feature con la correlazione di Pearson. I valori in grassetto sono quei valori che differiscono dai risultati del predittore flat in maniera statisticamente significativa (Wilcoxon rank sum test con $\alpha = 0.01$).

Risultati della AUPRC ottenuti per Extreme gradient boosting (FS)

onto	flat	HTD	GPAV	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
BP	0.2255±0.0041	0.1971±0.0039	0.259±0.0044	0.2511±0.0043	0.2565±0.0043	0.2475±0.0043	0.2574±0.0043	0.2463±0.0042
MF	0.1853±0.0094	0.1808±0.0104	0.2114±0.01	0.2055±0.0101	0.2072±0.0098	0.197±0.0101	0.2065±0.0098	0.1976±0.0102
CC	0.25±0.0116	0.2305±0.0118	0.2739±0.012	0.2635±0.0119	0.2751±0.0122	0.2545±0.0119	0.2765±0.0121	0.2558±0.0118

Risultati della AUPRC ottenuti per Random Forest (FS)

onto	flat	HTD	GPAV	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
BP	0.2531±0.0047	0.2115±0.004	0.2738±0.0046	0.2618±0.0045	0.274±0.0046	0.2532±0.0044	0.2727±0.0046	0.2632±0.0044
MF	0.2089±0.0098	0.1996±0.0102	0.2231±0.0103	0.2245±0.0106	0.2208±0.01	0.2158±0.0097	0.2229±0.0101	0.228±0.0105
CC	0.2962±0.0127	0.2581±0.0124	0.3139±0.0127	0.3015±0.0126	0.3149±0.0128	0.2933±0.0123	0.3115±0.0128	0.3041±0.013

Tabella 3.10: Le performance relative all'AUPRC media dei metodi ensemble per i due migliori algoritmi flat (selezionati per AUPRC), considerando la selezione delle feature con la correlazione di Pearson. I valori in grassetto sono quei valori che differiscono dai risultati del predittore flat in maniera statisticamente significativa (Wilcoxon rank sum test con $\alpha = 0.01$).

Volendo effettuare un'analisi più generale su tutti gli algoritmi flat, si sono raggruppati i risultati per ontologia e metodo di riduzione della dimensionalità, e si sono confrontate le performance dei metodi flat e dei diversi metodi di correzione gerarchica, assumendo come ipotesi nulla H_0 la condizione che i due campioni provengano dalla stessa popolazione.

Dato il numero di test di ipotesi elevato da effettuare per gruppo (12 per algoritmo flat base), al fine di evitare di identificare dei falsi positivi, si è applicata la correzione di Bonferroni[51] al p-value. Data quindi una significatività finale desiderata $\alpha = 0.01$, ogni test i è stato effettuato con un livello di significatività α_i pari a $\alpha/12$ ¹⁸.

Effettuando i confronti per ontologia, metodo di riduzione della dimensionalità e metrica osservata, si sono generate quindi le tabelle 3.11(AUROC) e 3.12(AUPRC), nelle quali è mostrato il numero di volte in cui l'ipotesi nulla viene rifiutata (performance metodo flat \neq performance metodo gerarchico) e il metodo gerarchico risulta essere superiore al metodo flat. Per stabilire se un metodo gerarchico è superiore ad un metodo flat a livello di performance si è confrontato il valore atteso stimato (media campionaria) delle due popolazioni per la metrica osservata.

È interessante notare come i metodi gerarchici risultino più efficaci quando la riduzione della dimensionalità è avvenuta tramite l'utilizzo della correlazione di Pearson, per entrambe le metriche AUROC e AUPRC. Infatti, ad eccezione del metodo gerarchico HTD, i metodi gerarchici risultano essere molto spesso¹⁹ migliorativi rispetto agli algoritmi flat base, quando la selezione è avvenuta tramite la correlazione di Pearson. Guardando invece al solo algoritmo TPR-AT (TPR-DAG con soglia adattiva), questo sembra essere più efficace quando si osserva la metrica AUPRC, ma risulta non sempre migliorativo quando si guarda alla AUROC.

¹⁸Senza correzione di Bonferroni, la probabilità di identificare un falso positivo con una significatività $\alpha = 0.01$ e 12 test di ipotesi, è pari a $1 - (0.99^{12}) = 0.11 > 0.01$.

¹⁹In un range che va tra le 10, 11, 12 volte su 12

Confronto fra metodi gerarchici e metodi flat (AUROC).

(a) [AUC] [BP] [FS]			(b) [AUC] [BP] [PCA]		
WIN-TIE-LOSS	flat		WIN-TIE-LOSS	flat	
GPAV	12-0-0		GPAV	8-1-3	
HTD	1-4-7		HTD	7-0-5	
TPR-TF	11-1-0		TPR-TF	8-1-3	
ISO-TPR-TF	12-0-0		ISO-TPR-TF	6-2-4	
TPR-AT	5-1-6		TPR-AT	6-2-4	
ISO-TPR-AT	11-1-0		ISO-TPR-AT	6-1-5	
TPR-W	11-1-0		TPR-W	10-0-2	

(c) [AUC] [MF] [FS]			(d) [AUC] [MF] [PCA]		
WIN-TIE-LOSS	flat		WIN-TIE-LOSS	flat	
GPAV	11-1-0		GPAV	6-3-3	
HTD	1-5-6		HTD	5-3-4	
TPR-TF	11-1-0		TPR-TF	8-2-2	
ISO-TPR-TF	11-1-0		ISO-TPR-TF	6-3-3	
TPR-AT	4-7-1		TPR-AT	5-4-3	
ISO-TPR-AT	11-1-0		ISO-TPR-AT	6-2-4	
TPR-W	11-1-0		TPR-W	7-3-2	

(e) [AUC] [CC] [FS]			(f) [AUC] [CC] [PCA]		
WIN-TIE-LOSS	flat		WIN-TIE-LOSS	flat	
GPAV	11-1-0		GPAV	8-2-2	
HTD	0-5-7		HTD	6-1-5	
TPR-TF	11-1-0		TPR-TF	8-4-0	
ISO-TPR-TF	11-1-0		ISO-TPR-TF	7-2-3	
TPR-AT	4-6-2		TPR-AT	5-4-3	
ISO-TPR-AT	11-1-0		ISO-TPR-AT	8-1-3	
TPR-W	9-3-0		TPR-W	9-1-2	

Tabella 3.11: Confronto tra i diversi metodi di correzione gerarchica e i metodi flat, per la metrica AUROC, date le diverse ontologie (BP, MF, CC) e i due metodi di riduzione della dimensionalità usati (FS, PCA). Le tabelle contano le volte in cui, fissato un algoritmo di ML, un metodo ensemble (riga) supera un altro metodo (colonna) a livello di performance (win), risulta equivalente (tie) o performa peggio (loss). Un metodo viene considerato migliorativo rispetto al metodo flat, se il test di Wilcoxon rifiuta l'ipotesi nulla ($p\text{-value} < 0.01$ con correzione di Bonferroni) e se la media della performance per classe è maggiore. Da tali tabelle si desume che in generale in metodi ensemble gerarchici migliorano significativamente le performance rispetto ai metodi flat. Tale differenza è più marcata quando si usa la selezione delle feature con correlazione di Pearson. I metodi TPR e ISO-TPR ottengono i risultati migliori.

Volendo analizzare la situazione dal punto di vista degli algoritmi flat di partenza utilizzati dal metodo gerarchico, si sono generate la tabella C.4 per la metrica AUROC e la tabella C.5 per la metrica AUPRC, mostrate in appendice. Tali tabelle contano le volte in cui le performance del metodo gerarchico sono migliorative rispetto all'algoritmo flat di partenza²⁰, a seconda del metodo di riduzione

²⁰Verificato sempre tramite test di ipotesi di Wilcoxon.

Confronto fra metodi gerarchici e metodi flat (AUPRC).

(a) [PRC] [BP] [FS]			(b) [PRC] [BP] [PCA]		
WIN-TIE-LOSS	flat		WIN-TIE-LOSS	flat	
GPAV	12-0-0		GPAV	8-3-1	
HTD	3-1-8		HTD	6-2-4	
TPR-TF	12-0-0		TPR-TF	10-1-1	
ISO-TPR-TF	12-0-0		ISO-TPR-TF	7-2-3	
TPR-AT	9-2-1		TPR-AT	8-2-2	
ISO-TPR-AT	12-0-0		ISO-TPR-AT	6-2-4	
TPR-W	11-1-0		TPR-W	10-0-2	

(c) [PRC] [MF] [FS]			(d) [PRC] [MF] [PCA]		
WIN-TIE-LOSS	flat		WIN-TIE-LOSS	flat	
GPAV	11-1-0		GPAV	7-3-2	
HTD	3-7-2		HTD	5-6-1	
TPR-TF	10-2-0		TPR-TF	7-3-2	
ISO-TPR-TF	11-1-0		ISO-TPR-TF	7-1-4	
TPR-AT	9-3-0		TPR-AT	7-2-3	
ISO-TPR-AT	11-1-0		ISO-TPR-AT	7-0-5	
TPR-W	10-2-0		TPR-W	7-4-1	

(e) [PRC] [CC] [FS]			(f) [PRC] [CC] [PCA]		
WIN-TIE-LOSS	flat		WIN-TIE-LOSS	flat	
GPAV	11-1-0		GPAV	7-4-1	
HTD	2-3-7		HTD	4-6-2	
TPR-TF	11-1-0		TPR-TF	8-3-1	
ISO-TPR-TF	11-1-0		ISO-TPR-TF	6-3-3	
TPR-AT	8-4-0		TPR-AT	6-4-2	
ISO-TPR-AT	11-1-0		ISO-TPR-AT	5-4-3	
TPR-W	10-2-0		TPR-W	7-3-2	

Tabella 3.12: Confronto tra i diversi metodi di correzione gerarchica e i metodi flat, per la metrica PRC, date le diverse ontologie (BP, MF, CC) e i due metodi di riduzione della dimensionalità usati (FS, PCA). Le tabelle contano le volte in cui, fissato un algoritmo di ML, un metodo ensemble (riga) supera un altro metodo (colonna) a livello di performance (win), risulta equivalente (tie) o performa peggio (loss). Un metodo viene considerato migliorativo rispetto al metodo flat, se il test di Wilcoxon rifiuta l'ipotesi nulla ($p\text{-value} < 0.01$ con correzione di Bonferroni) e se la media della performance per classe è maggiore. Da tali tabelle si desume che in generale in metodi ensemble gerarchici migliorano significativamente le performance rispetto ai metodi flat. Tale differenza è più marcata quando si usa la selezione delle feature con correlazione di Pearson. I metodi TPR e ISO-TPR ottengono i risultati migliori.

della dimensionalità e del metodo gerarchico utilizzato. Si può notare come per determinati algoritmi flat di partenza, i metodi gerarchici portino spesso a dei miglioramenti, sia per AUROC che per AUPRC. È il caso ad esempio degli algoritmi *Adaboost.M1*, *C5.0*, *K-NN*, *Logit Boost*, *Random Forest* (ranger), *Bagged CART*(treebag) e *eXtreme Gradient Boosting* (xgbLinear). Casi particolari sono invece *lda*, *SVM* (svmLinear) e *Naive Bayes*, che hanno dei sostanziali miglioramenti con i metodi gerarchici più frequentemente quando è stata eseguita la

selezione delle feature tramite Pearson, mentre con PCA tendono ad avere performance invariate o peggiori. Per l'algoritmo *glmnet* invece, i metodi gerarchici risultano generalmente poco efficaci, sia che sia stata eseguita la selezione delle feature che la PCA. Questo è dovuto probabilmente alla scarsa informazione di partenza che produce l'algoritmo (con la configurazione base utilizzata), che come si è avuto modo di verificare in partenza, nella fase di sperimentazione flat, produce risultati molto vicini a quelli di un predittore casuale.

3.9.2 Confronto fra Metodi Ensemble Gerarchici

Sempre introducendo il test dei ranghi con segno di Wilcoxon, questa volta si sono confrontati fra loro i Metodi Ensemble Gerarchici, per verificare se esistono differenze statisticamente significative tra i metodi considerati.

In tal senso si sono realizzate le tabelle C.8 (FS), C.9(PCA) per la metrica AUROC, e le tabelle C.10(FS), C.11(PCA) per la metrica AUPRC, mostrate in appendice, che mettono a confronto i metodi gerarchici ensemble. In tali tabelle viene contato il numero di volte in cui un metodo ensemble (riga) ne supera un altro (colonna) a livello di performance (win), risulta equivalente (tie) o risulta peggiore (loss). Come è stato fatto in precedenza, per stabilire se un metodo ensemble ne supera un altro, viene effettuato il test di ipotesi di Wilcoxon, valutata la differenza tra i valori attesi stimati. Analizzando il contesto in cui è utilizzata la selezione delle feature con correlazione di Pearson per i metodi flat, si può notare che il metodo HTD ottiene le performance peggiori per AUROC e per AUPRC. I metodi migliori risultano essere invece i metodi ISO-TPR e GPAV che usano il metodo di Isotonic Regression per ottenere predizioni consistenti. Tali risultati sono evidenziati negli scatter plot mostrati in figura 3.15 (FS).

La situazione diventa molto più complessa da decifrare quando invece viene utilizzata la riduzione della dimensionalità tramite PCA per i metodi flat. Dagli scatter plot in figura 3.16 si può intuire infatti che non esistono metodi migliori in senso assoluto in questo frangente, e che anzi, le performance sono dipendenti dal metodo flat e dall'ontologia considerate.

SCATTER FS AUROC & AUPRC

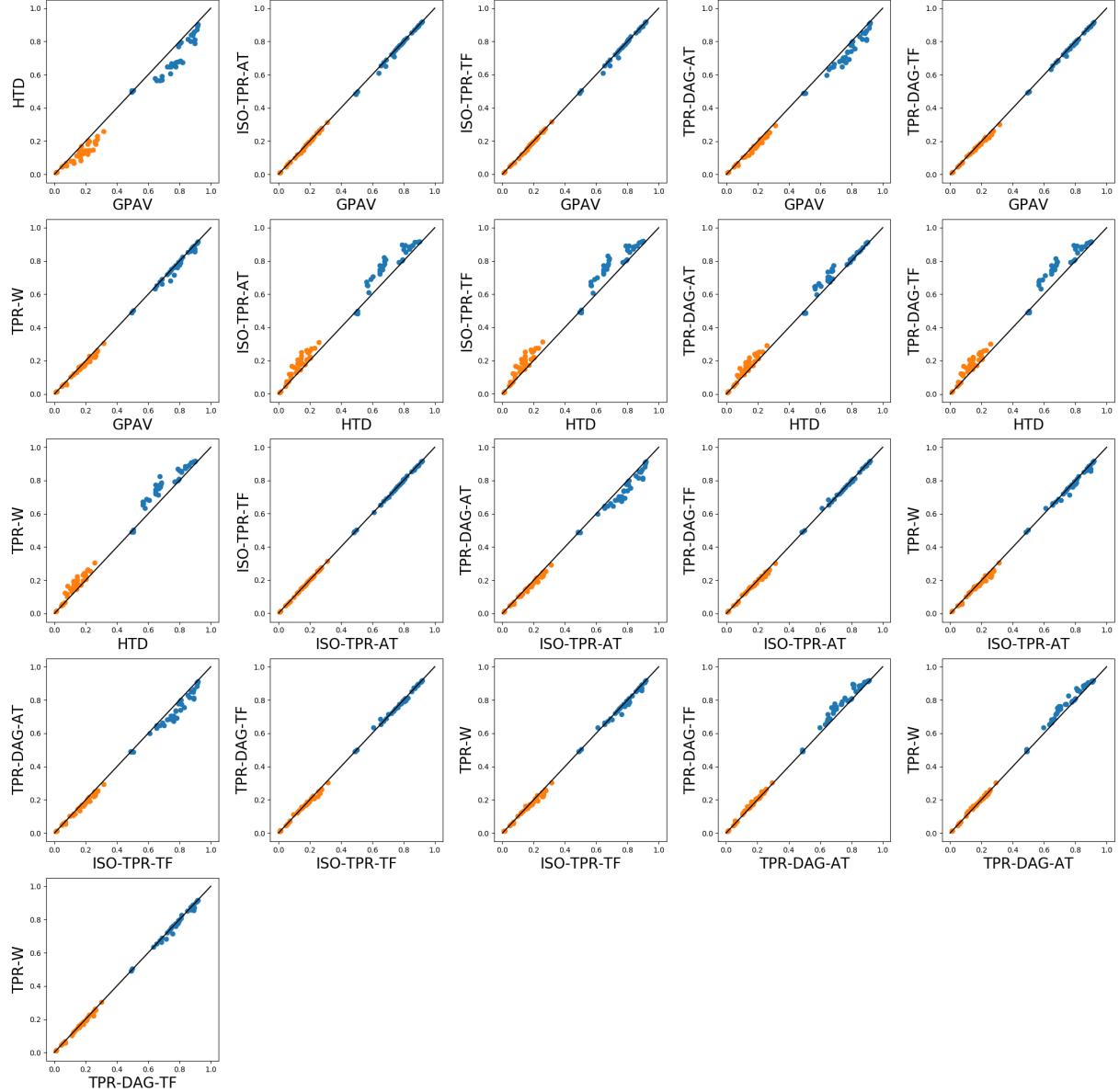


Figura 3.15: Scatter plot del valore atteso stimato per AUROC (pallini blu) e AUPRC (pallini arancioni) a seconda del metodo di ensemble gerarchico (ascisse e ordinate), per la riduzione della dimensionalità con correlazione di Pearson e tutte e tre le ontologie (BP, MF, CC).

SCATTER PCA AUROC & AUPRC

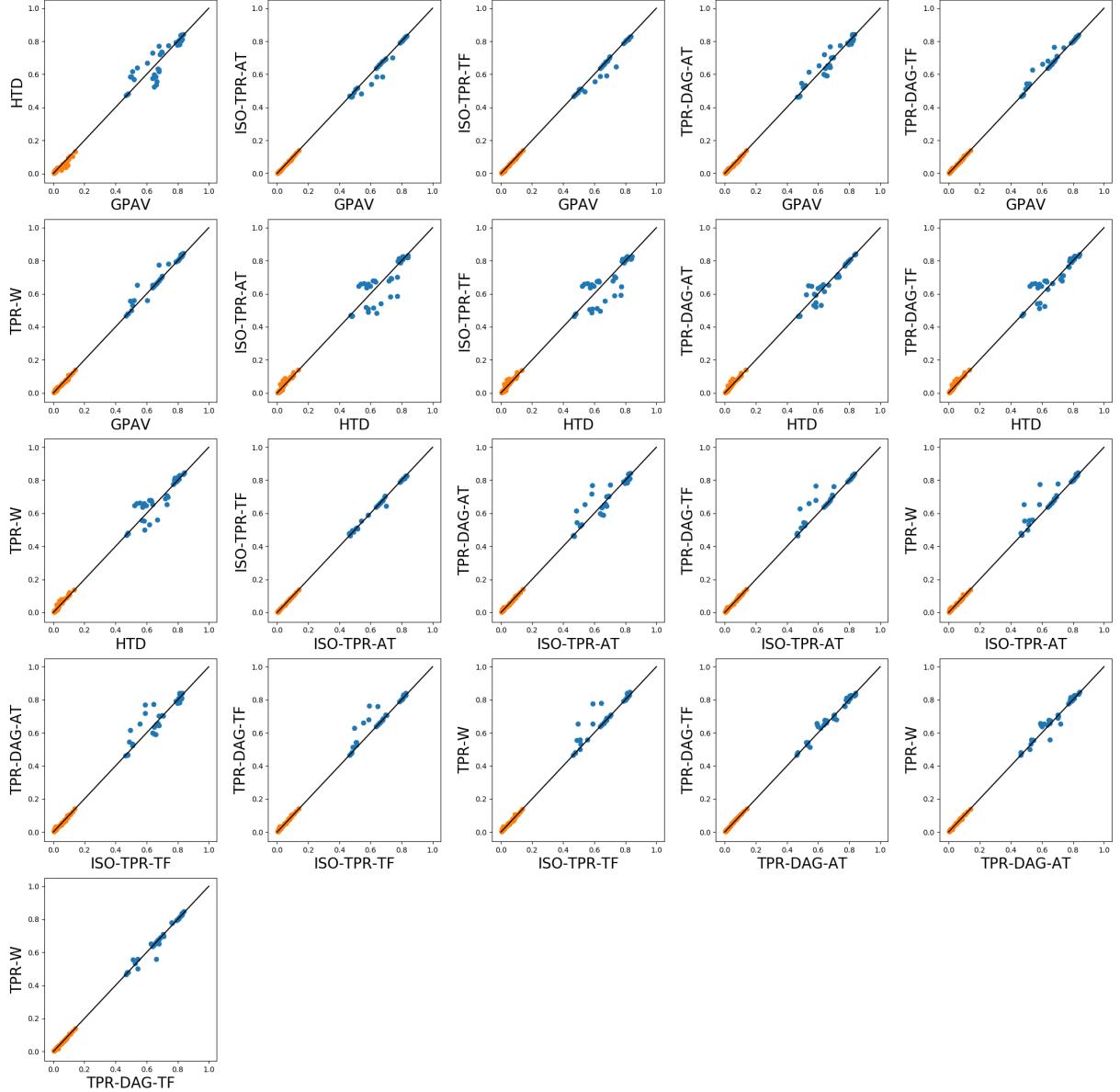


Figura 3.16: Scatter plot del valore atteso stimato per AUROC (pallini blu) e AUPRC (pallini arancioni) a seconda del metodo di ensemble gerarchico (ascisse e ordinate), per la riduzione della dimensionalità con PCA e tutte e tre le ontologie (BP, MF, CC).

Capitolo 4

Conclusioni

A seguito del lavoro sperimentale si è giunti alla conclusione che i metodi ensemble gerarchici riescono ad apportare miglioramenti statisticamente significativi alle performance dei predittori flat, addestrati sulle singole classi di un output strutturato, a patto di avere delle predizioni di partenza *sufficientemente* accurate. Infatti, a seguito di due diverse tipologie di riduzione della dimensionalità, e cioè selezione delle feature tramite correlazione di Pearson e selezione delle componenti con PCA, si sono osservate performance nettamente migliori per i metodi ensemble gerarchici a seguito della prima selezione, che conduce a predizioni più accurate per i predittori flat.

Anche se in teoria le tecniche di riduzione della dimensionalità possono essere utilizzate per portare a sensibili miglioramenti delle performance di un preditore, l'introduzione di queste due tipologie di selezione delle feature si è resa necessaria principalmente a causa dei tempi di calcolo eccessivamente lunghi per l'addestramento dei classificatori flat. La selezione delle feature con correlazione di Pearson richiede tempi decisamente più lunghi della selezione con PCA, ma determina un vantaggio statisticamente significativo a livello di performance rispetto a quest'ultima.

Anche il tuning degli algoritmi di machine learning di partenza svolge un ruolo importante per il successo dei metodi ensemble gerarchici. Infatti, a parità di selezione delle feature (PCA o FS), alcuni algoritmi hanno prodotto predittori flat scadenti, che non hanno consentito ai metodi di ensemble gerarchici di migliorare le performance. È il caso ad esempio dell'algoritmo *glmnet*, che, senza un'adeguata configurazione, ha prodotto risultati vicini a quelli di un preditore casuale, che in fase di correzione gerarchica hanno portato a risultati scadenti.

I nuovi metodi ensemble gerarchici introdotti in questa tesi, e cioè quelli basati sul-

la *Isotonic Regression*, si sono dimostrati competitivi rispetto ai metodi ensemble gerarchici allo stato dell'arte, e in alcuni contesti (selezione delle feature con correlazione di Pearson) hanno prodotto risultati significativamente migliori rispetto agli algoritmi allo stato dell'arte.

Alcune future linee di ricerca che si potrebbero perseguire per valutare più approfonditamente e migliorare le prestazioni dei metodi di ensemble gerarchici, sono le seguenti:

- Ampliare il numero di specie su cui effettuare l'analisi.
- Effettuare un tuning più accurato degli algoritmi di machine learning selezionati, tenendo in considerazione che le classi dell'output strutturato sono spesso sbilanciate all'interno dei dataset per la GO.
- Introdurre nuove tecniche di riduzione della dimensionalità, sia per ridurre i tempi di calcolo (complessità) che per migliorare i risultati dei classificatori base (performance).
- Utilizzare altre tipologie di selezione dei figli per lo step bottom-up della True Path Rule, in combinazione e non (a esempio effettuando una selezione dei figli pesata con soglia adattiva).
- Analizzare in maniera più approfondita le performance, ad esempio in relazione ad altre metriche, come la F-score gerarchica.
- Confrontare i metodi ensemble con i diversi metodi per la predizione su output strutturati, come ad esempio i metodi Kernel o i metodi basati su reti.

Appendice A

Codice

```
1 algorithm <- "ranger"
2 defGrid <- data.frame(mtry=trunc(sqrt(nfeature)), splitrule="gini",
3   min.node.size=1);
4 # ftp://cran.r-project.org/pub/R/web/packages/ranger/ranger.pdf
5
6 algorithm <- "kknn"
7 defGrid <- data.frame(kmax=19, distance=2, kernel="optimal");
8 # https://cran.r-project.org/web/packages/kknn/kknn.pdf
9
10 algorithm <- "mlp"
11 defGrid <- data.frame(size=5);
12 # https://cran.r-project.org/web/packages/RSNNS/RSNNS.pdf
13
14 algorithm <- "xgbLinear"
15 defGrid <- data.frame(nrounds=15, lambda=1, alpha=0, eta=0.3);
16 # https://cran.r-project.org/web/packages/xgboost/xgboost.pdf (pag
17   38)
18
19 algorithm <- "LogitBoost"
20 defGrid <- data.frame(nIter=nfeature);
21 # https://cran.r-project.org/web/packages/caTools/caTools.pdf (pag
22   10)
23
24 algorithm <- "treebag"
25 defGrid <- data.frame(parameter="none");
26 # https://cran.r-project.org/web/packages/ipred/ipred.pdf
27 # NOTE: no tuning parameter
28
29 algorithm <- "lda"
30 defGrid <- data.frame(parameter="none");
31 # https://cran.r-project.org/web/packages/MASS/MASS.pdf
32 # NOTE: no tuning parameter
```

```

31 algorithm <- "C5.0"
32 defGrid <- data.frame(trials=1, model="tree", winnow=FALSE);
33 # https://cran.r-project.org/web/packages/C50/C50.pdf (pag 2)
34
35 algorithm <- "glmnet"
36 defGrid <- data.frame(alpha=1, lambda=100);
37 # https://cran.r-project.org/web/packages/glmnet/glmnet.pdf
38
39 algorithm <- "naive_bayes"
40 defGrid <- data.frame(laplace=0, usekernel=FALSE, adjust=1);
41 # https://cran.r-project.org/web/packages/naivebayes/naivebayes.pdf
42
43 algorithm <- "svmLinear2"
44 defGrid <- data.frame(cost=1);
45 # https://cran.r-project.org/web/packages/e1071/e1071.pdf
46
47 algorithm <- "adaboost"
48 defGrid <- data.frame(nIter=trunc(sqrt(nfeature)), method="Adaboost.M1");
49 # https://cran.r-project.org/web/packages/fastAdaboost/fastAdaboost.pdf

```

Listing A.1: Le configurazioni di default utilizzate per i diversi algoritmi di apprendimento

```

1 ## EXAMPLE TRAINING AND TEST ###
2
3 ## annotation vector of the current GO class
4 y <- ann[, i];
5 indices <- 1:length(y);
6 positives <- which(y==1);
7 #stratified partitioning
8 folds <- do.stratified.cv.data.single.class(indices, positives,
9                                     kk=kk, seed=seed);
10 testIndex <- mapply(c, folds$fold.positives,
11                      folds$fold.negatives, SIMPLIFY=FALSE);
12 model <- vector(mode="list", length=kk);
13 charpos <- "annotated";
14 charneg <- "not_annotated";
15 y[which(y==1)] <- charpos;
16 y[which(y==0)] <- charneg;
17 y <- as.factor(y);
18 ## setting caret parameter
19 fitControl <- trainControl(method="none", classProbs=TRUE,
20                             returnData=TRUE, sampling=NULL,
21                             seeds=seed,
22                             summaryFunction=summaryFunction);
23 #cross-validation
24 for(k in 1:kk){
25   ## training set
26   W.training <- W[-testIndex [[k]], ];
27   # model tuning
28   model[[k]] <- train(
29     x=as.data.frame(W.training),
30     y=y[-testIndex [[k]]],
31     method=algorithm,
32     trControl=fitControl,
33     tuneGrid=defGrid,
34     tuneLength=1,
35     metric=metric
36   );
37   ## test
38   W.test <- W[testIndex [[k]], ];
39   ## test model
40   model.prob <- predict(model[[k]], newdata=as.data.frame(W.test),
41                         type="prob");
42   ## true labels
43   obs <- y[testIndex [[k]]];
44   ## computing predicted labels at a given cutoff
45   pred <- factor(ifelse(model.prob[[charpos]] >= cutoff, charpos,
46                         charneg), levels=levels(y));
}

```

Listing A.2: Script di esempio per il train e test dei metodi flat con cross-validation

Appendice B

Boxplot

Nelle seguenti pagine è mostrata una serie di boxplot volte a evidenziare le differenze di performance dei diversi Metodi di Ensemble Gerarchici, in relazione alle metriche AUROC e AUPRC, al variare del tipo di selezione delle feature (FS o PCA) e degli algoritmi flat di partenza.

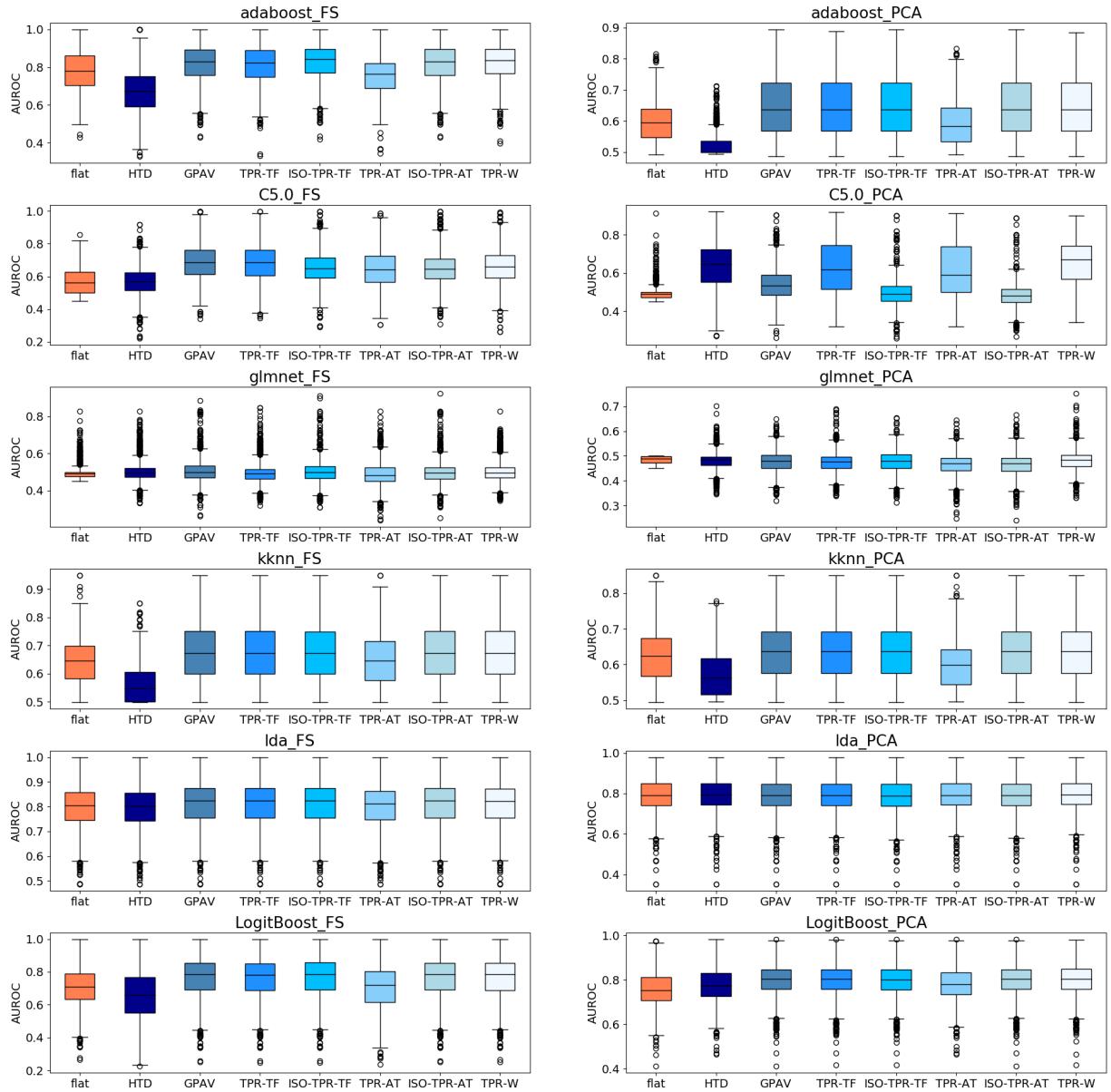


Figura B.1: Boxplot per l'ontologia BP, relativi alla metrica AUROC al variare di: metodi gerarchici utilizzati, algoritmi di ML (primi 6) e metodo di riduzione della dimensionalità.

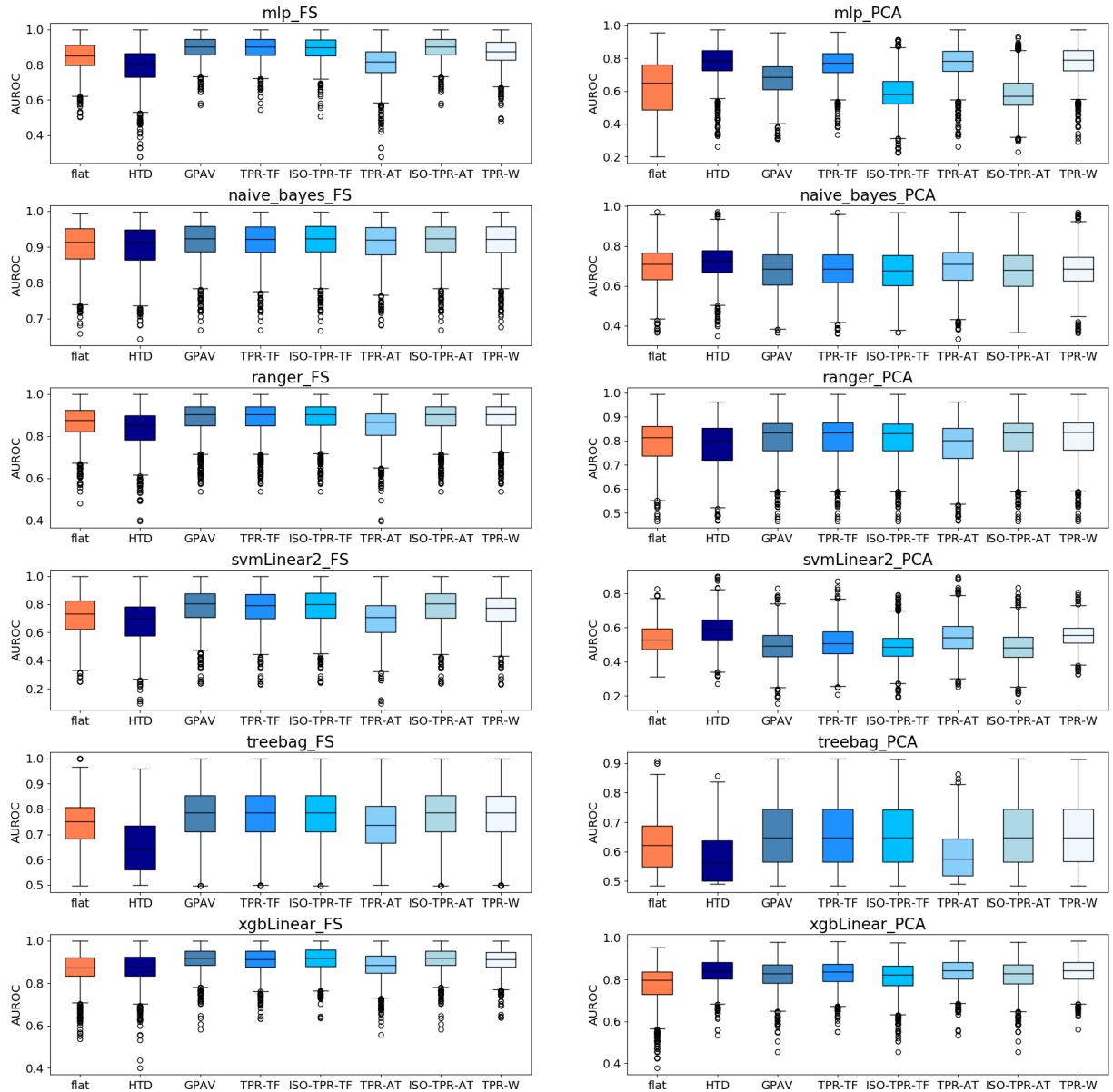


Figura B.2: Boxplot per l'ontologia BP, relativi alla metrica AUROC al variare di: metodi gerarchici utilizzati, algoritmi di ML (ultimi 6) e metodo di riduzione della dimensionalità.

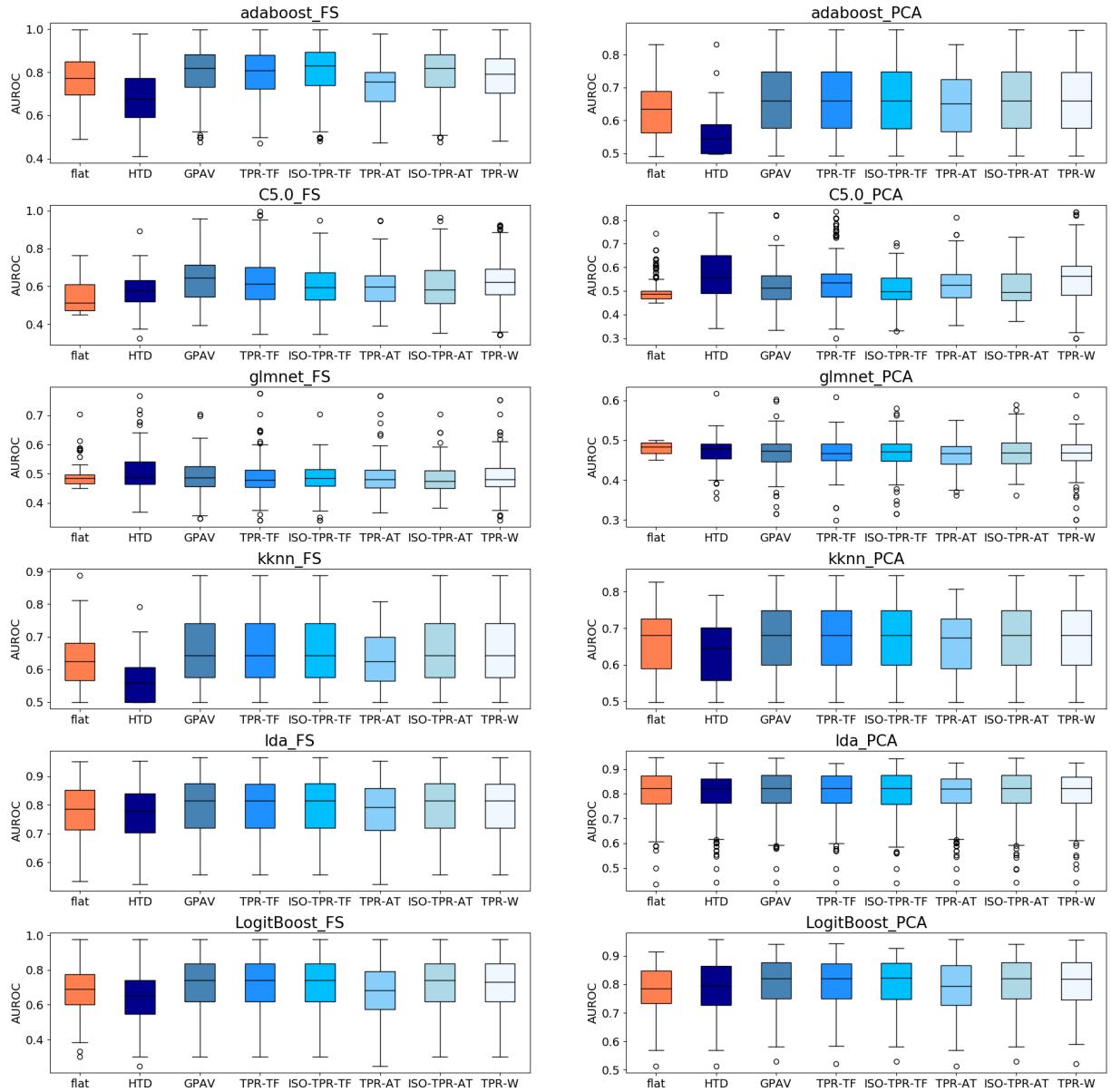


Figura B.3: Boxplot per l'ontologia MF, relativi alla metrica AUROC al variare di: metodi gerarchici utilizzati, algoritmi di ML (primi 6) e metodo di riduzione della dimensionalità.

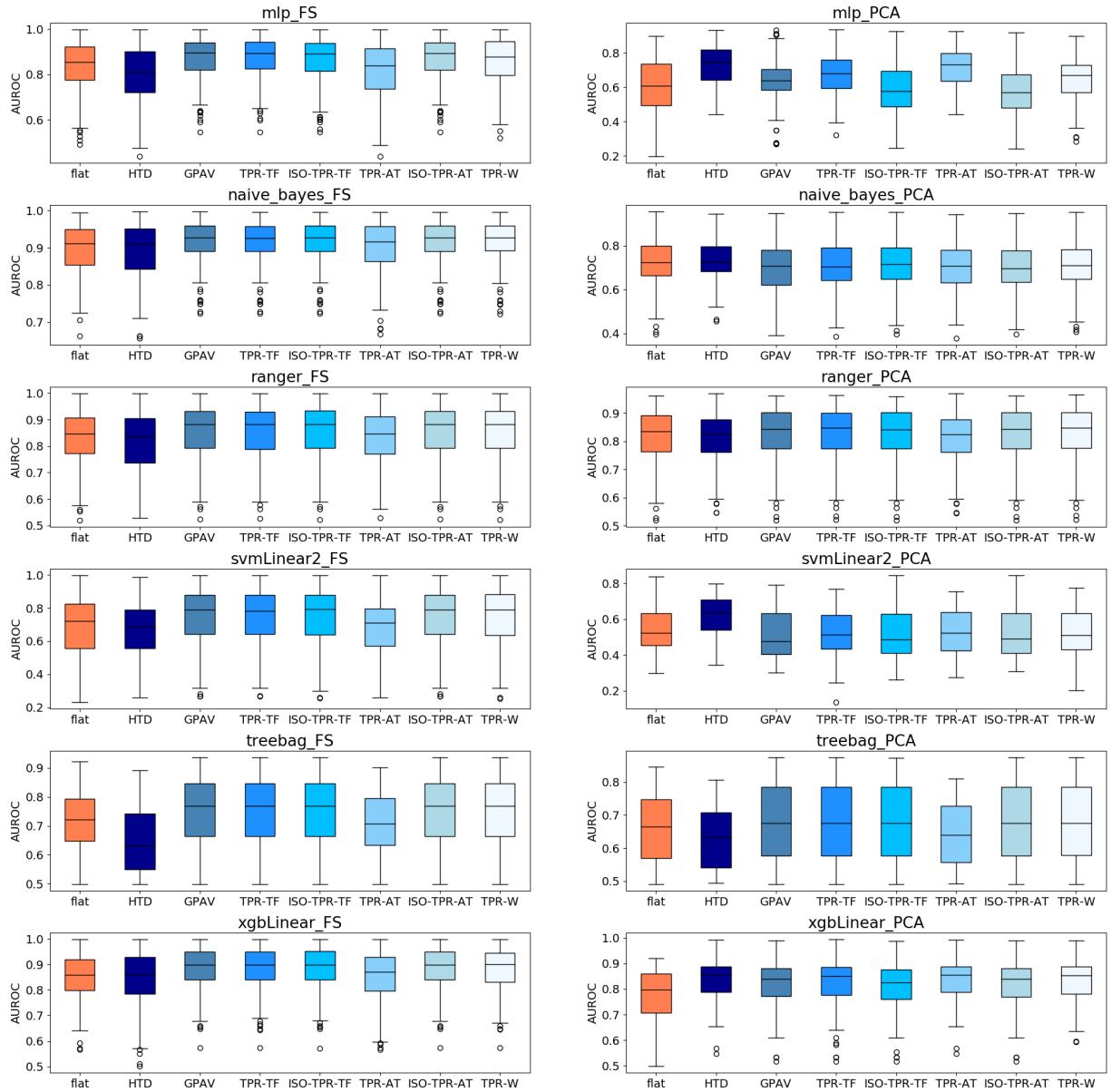


Figura B.4: Boxplot per l'ontologia MF, relativi alla metrica AUROC al variare di: metodi gerarchici utilizzati, algoritmi di ML (ultimi 6) e metodo di riduzione della dimensionalità.

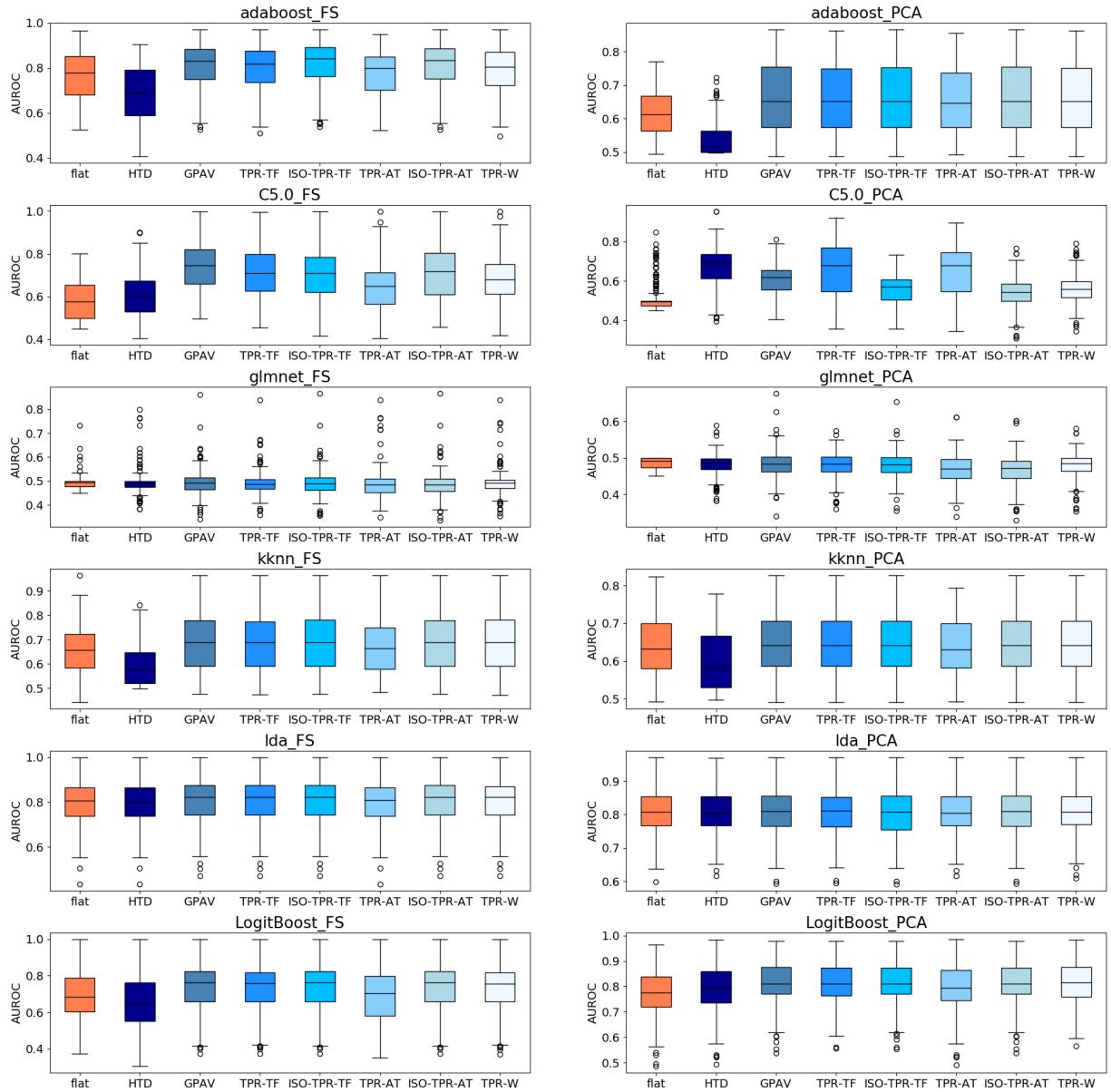


Figura B.5: Boxplot per l'ontologia CC, relativi alla metrica AUROC al variare di: metodi gerarchici utilizzati, algoritmi di ML (primi 6) e metodo di riduzione della dimensionalità.

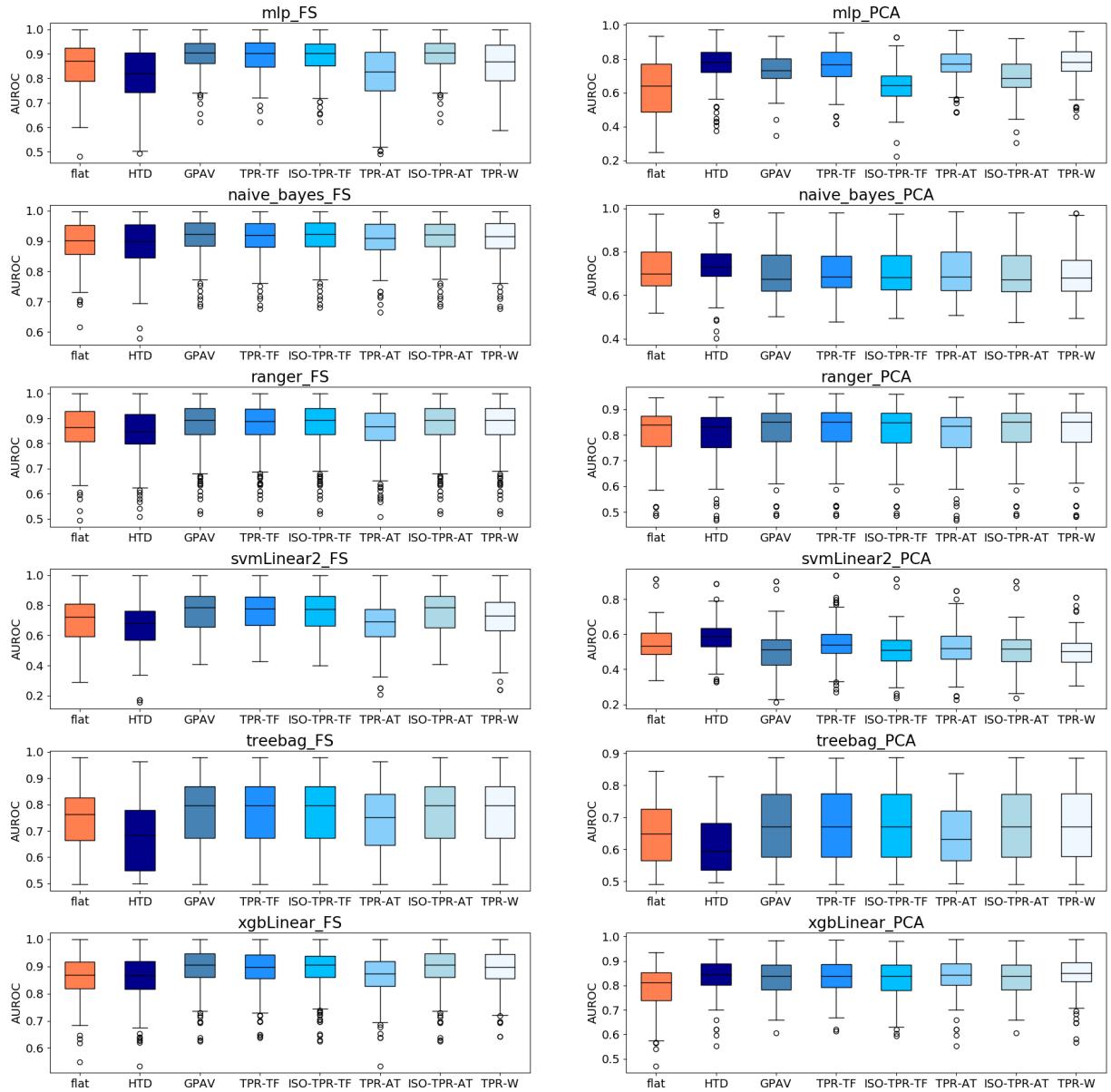


Figura B.6: Boxplot per l'ontologia CC, relativi alla metrica AUROC al variare di: metodi gerarchici utilizzati, algoritmi di ML (ultimi 6) e metodo di riduzione della dimensionalità.

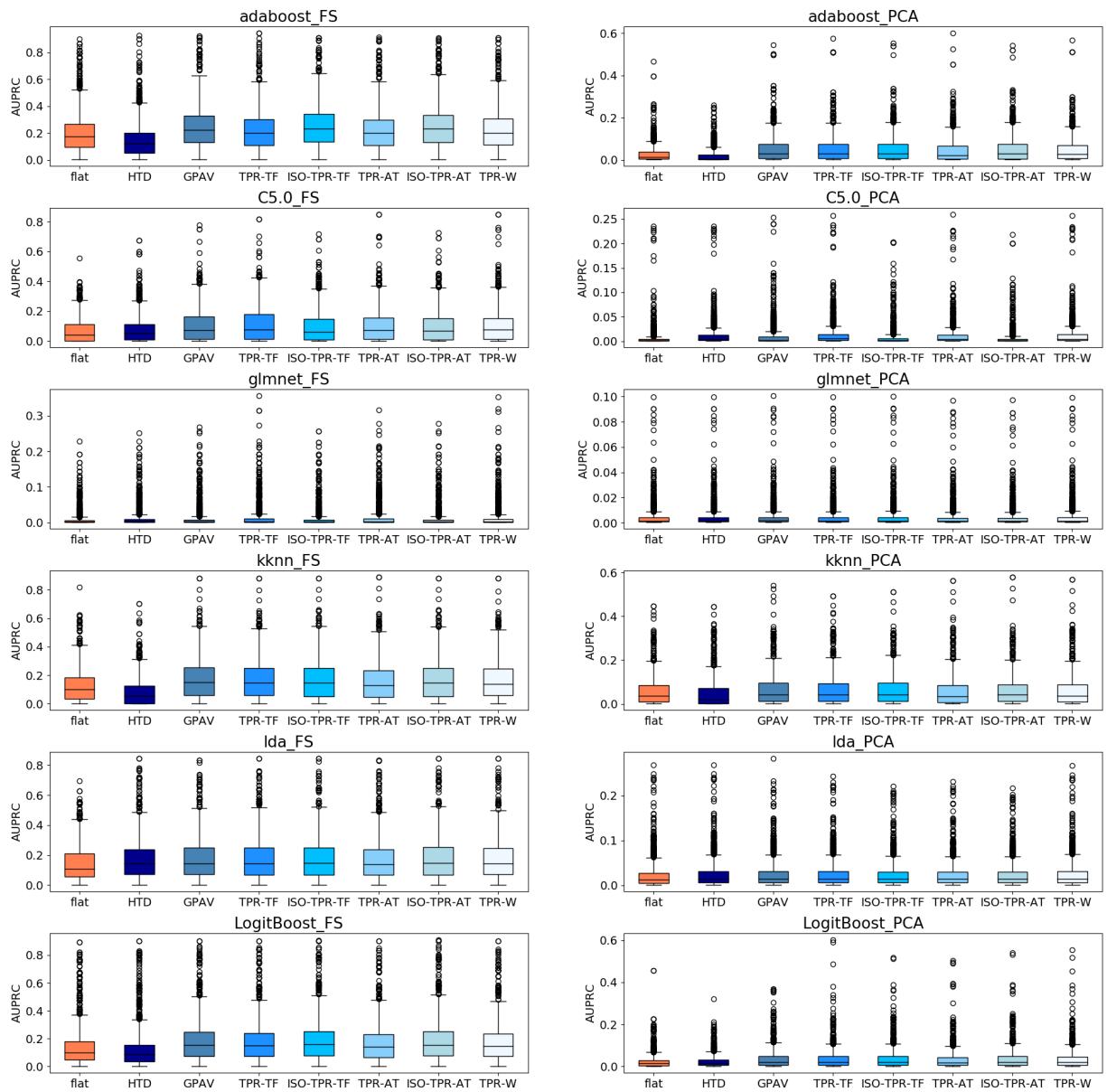


Figura B.7: Boxplot per l'ontologia BP, relativi alla metrica AUPRC al variare di: metodi gerarchici utilizzati, algoritmi di ML (primi 6) e metodo di riduzione della dimensionalità.

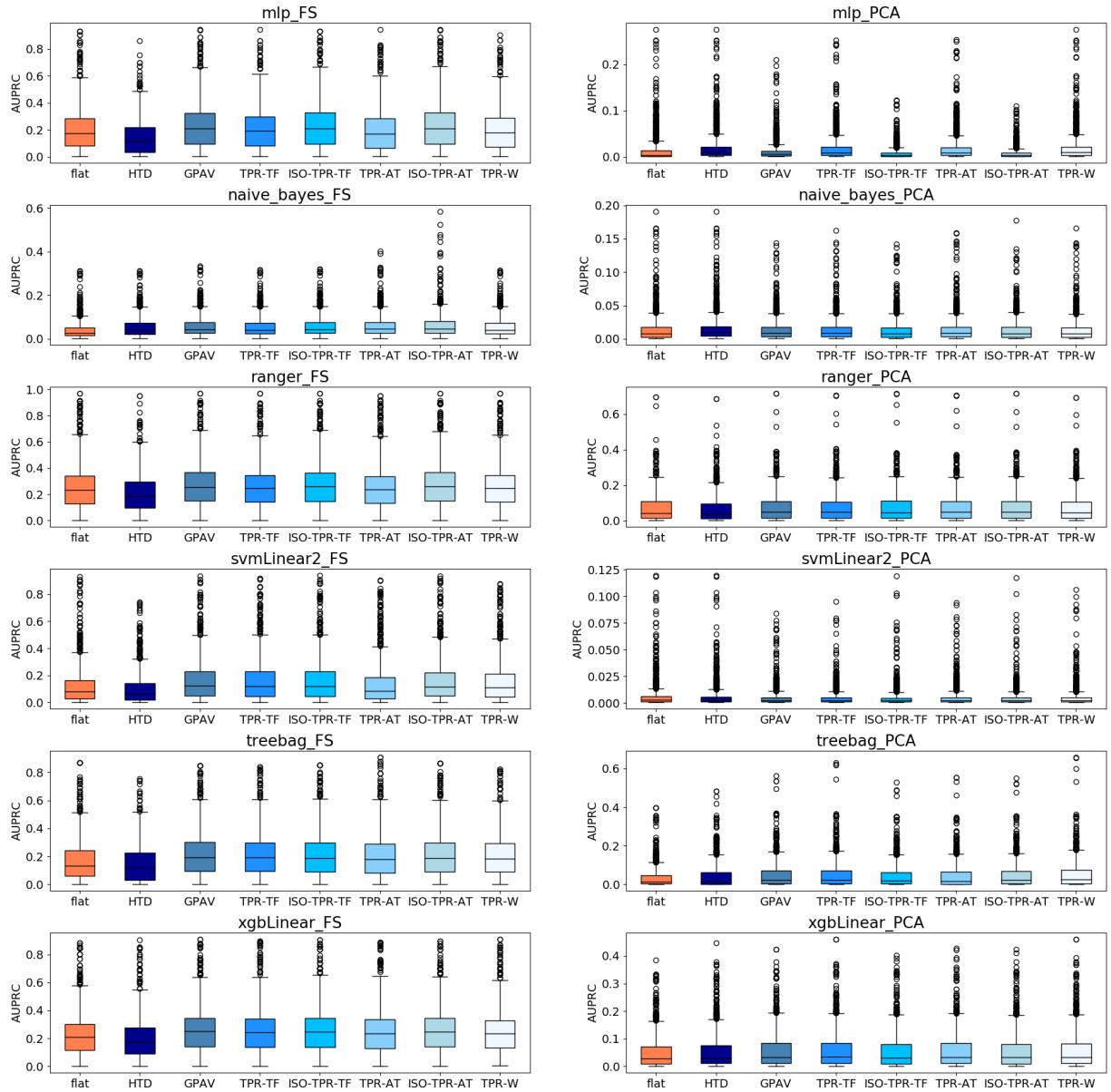


Figura B.8: Boxplot per l'ontologia BP, relativi alla metrica AUPRC al variare di: metodi gerarchici utilizzati, algoritmi di ML (ultimi 6) e metodo di riduzione della dimensionalità.

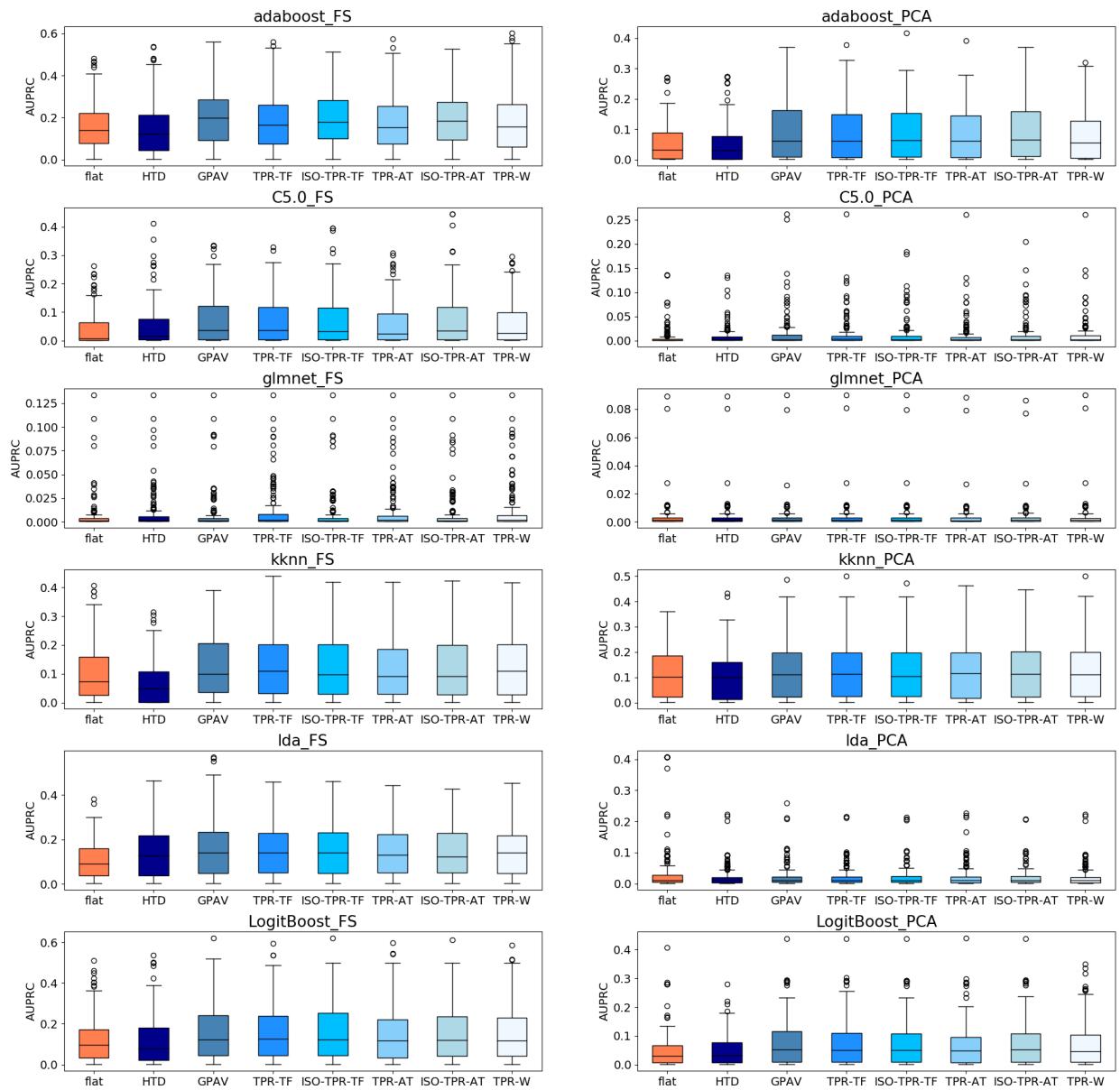


Figura B.9: Boxplot per l'ontologia MF, relativi alla metrica AUPRC al variare di: metodi gerarchici utilizzati, algoritmi di ML (primi 6) e metodo di riduzione della dimensionalità.

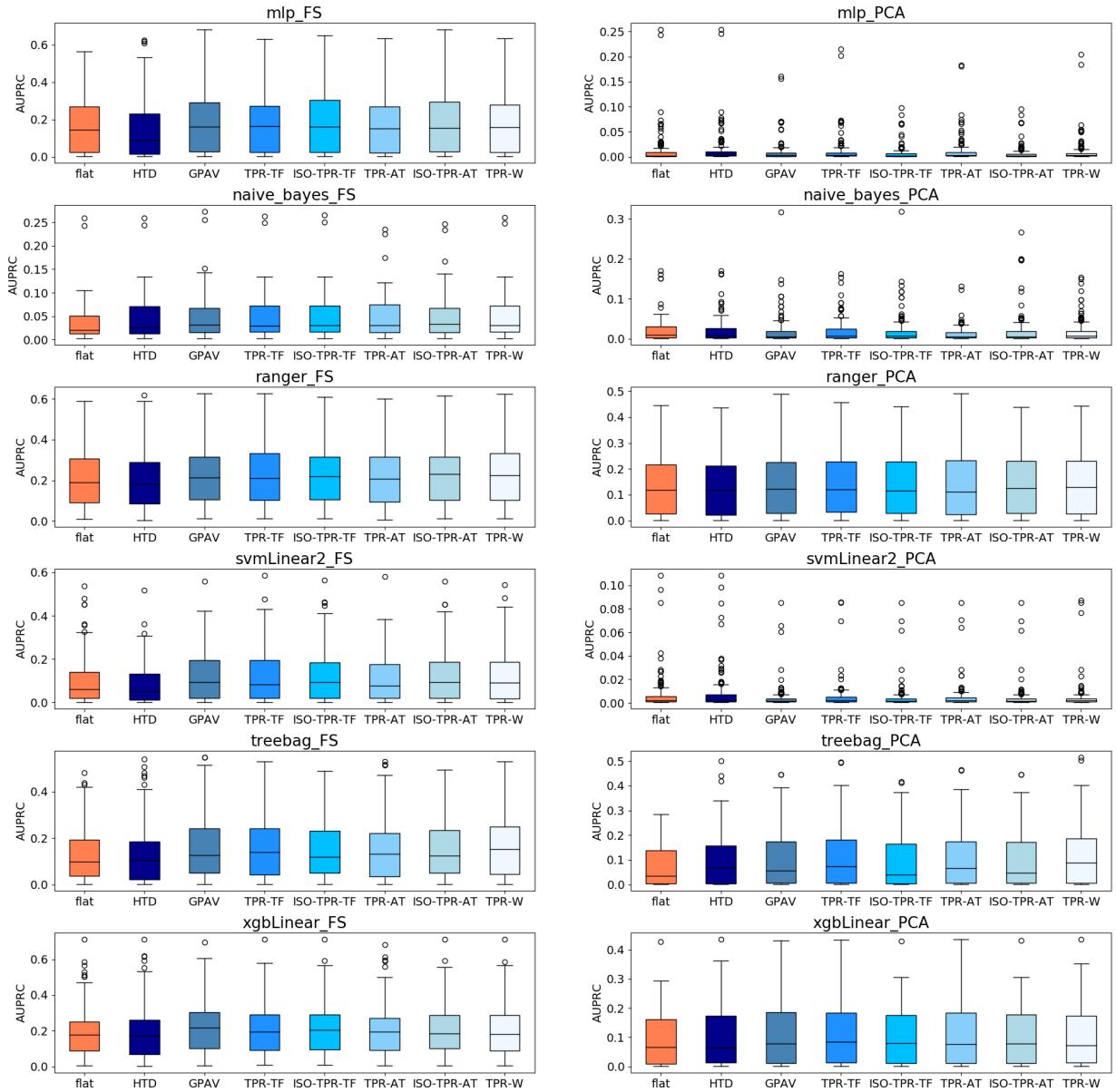


Figura B.10: Boxplot per l'ontologia MF, relativi alla metrica AUPRC al variare di: metodi gerarchici utilizzati, algoritmi di ML (ultimi 6) e metodo di riduzione della dimensionalità.

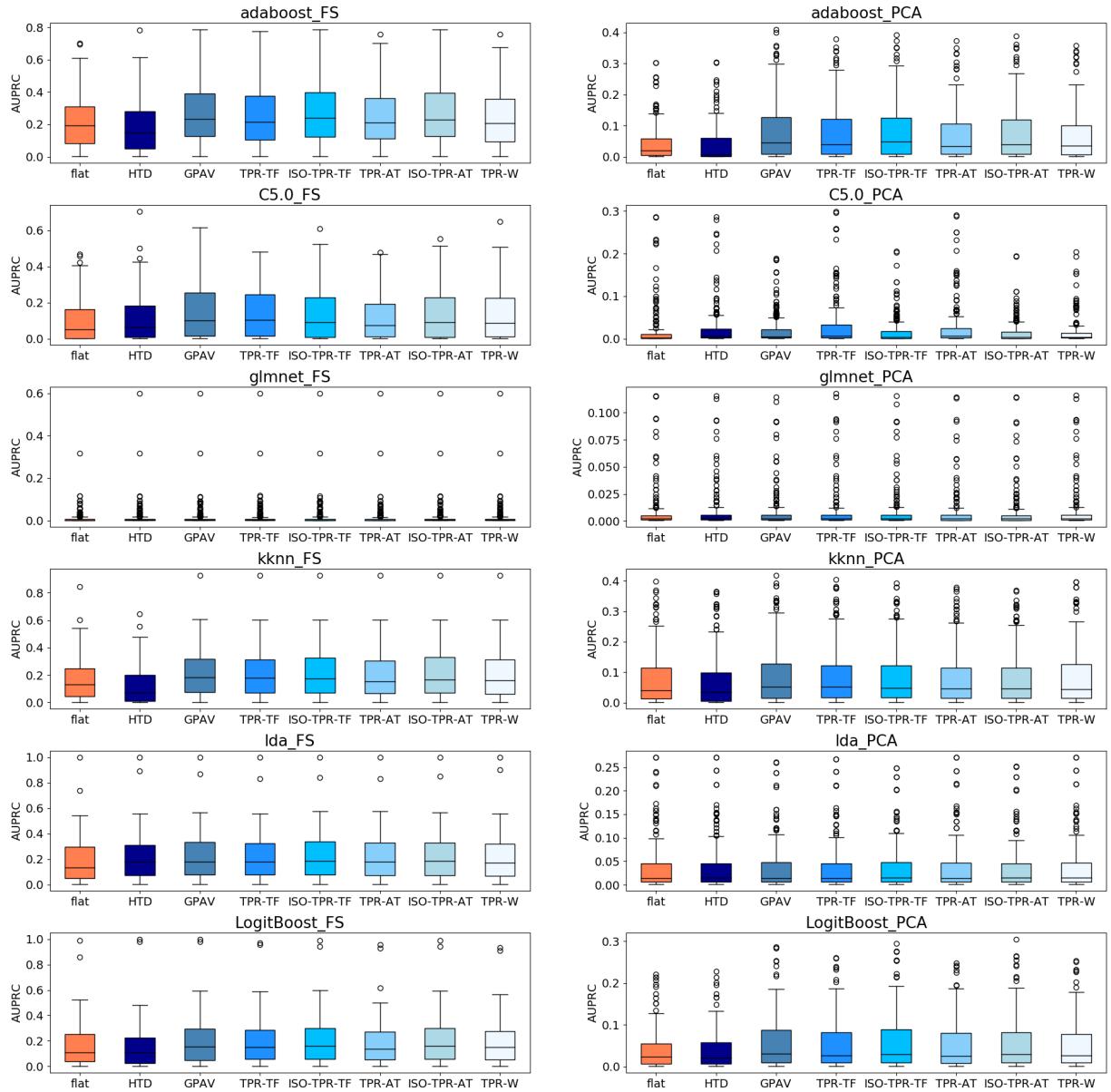


Figura B.11: Boxplot per l'ontologia CC, relativi alla metrica AUPRC al variare di: metodi gerarchici utilizzati, algoritmi di ML (primi 6) e metodo di riduzione della dimensionalità.

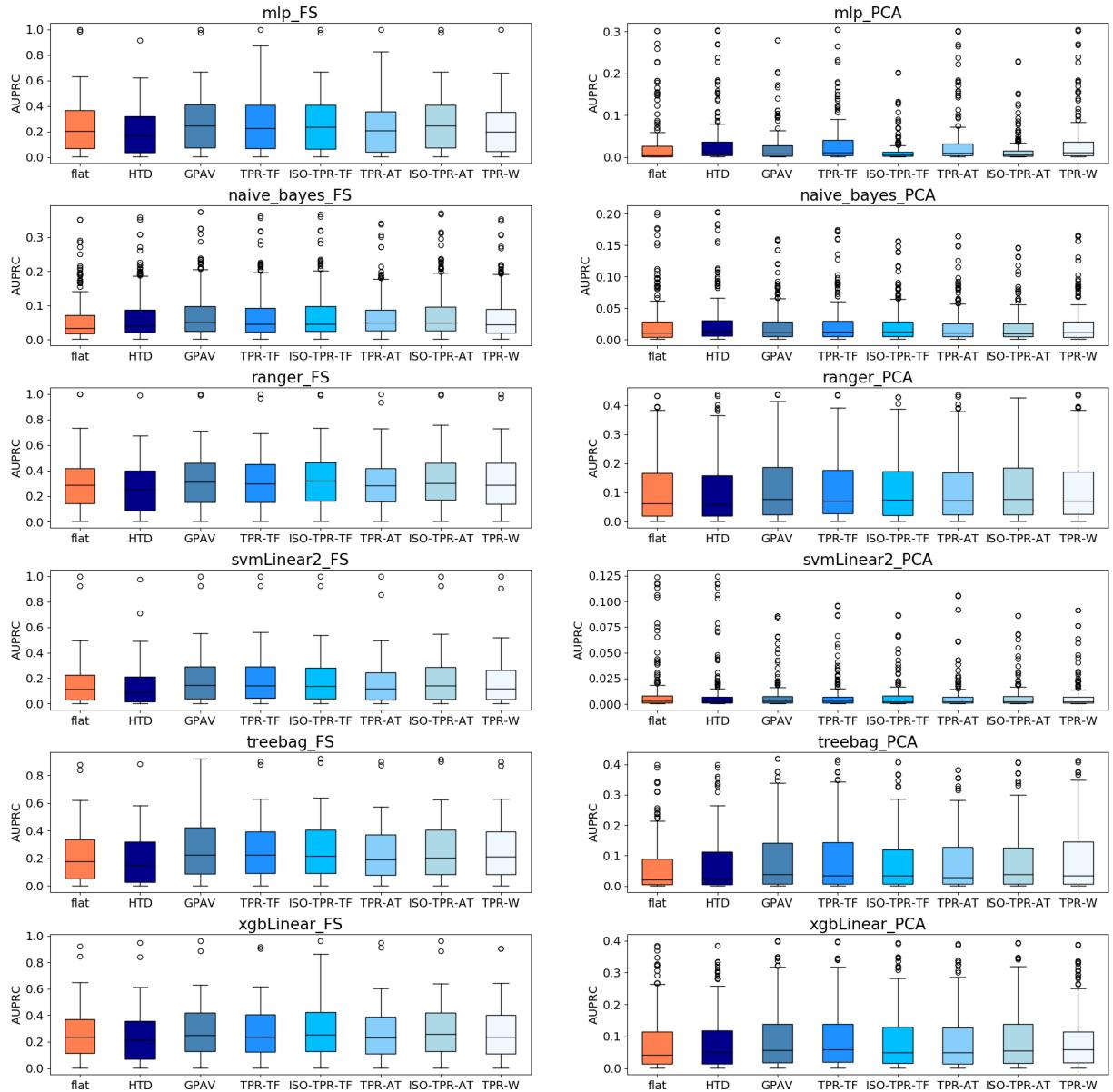


Figura B.12: Boxplot per l'ontologia CC, relativi alla metrica AUPRC al variare di: metodi gerarchici utilizzati, algoritmi di ML (ultimi 6) e metodo di riduzione della dimensionalità.

Appendice C

Tabella

Algoritmo	Onto	feature	AUPRC	AUROC	TempoMedio	TempoTotale
adaboost	BP	1000	0,2279	0,8429	1,44	1919,73
adaboost	BP	500	0,1969	0,8207	0,50	666,61
adaboost	BP	100	0,1759	0,715	0,05	64,97
adaboost	CC	1000	0,2002	0,8007	1,73	381,74
adaboost	CC	500	0,2032	0,8037	0,47	102,99
adaboost	CC	100	0,1566	0,6931	0,05	11,49
adaboost	MF	1000	0,2121	0,8094	1,30	242,17
adaboost	MF	500	0,1912	0,7661	0,47	88,04
adaboost	MF	100	0,1227	0,6183	0,06	10,29
C5.0	BP	1000	0,27	0,8732	0,06	78,32
C5.0	BP	500	0,2694	0,8686	0,03	43,61
C5.0	BP	100	0,2336	0,7731	0,01	14,24
C5.0	CC	1000	0,2049	0,8612	0,09	19,30
C5.0	CC	500	0,2137	0,8452	0,03	7,51
C5.0	CC	100	0,2067	0,7798	0,01	2,65
C5.0	MF	1000	0,2686	0,8536	0,06	10,42
C5.0	MF	500	0,2767	0,8338	0,03	5,70
C5.0	MF	100	0,2299	0,7299	0,01	1,98
glmnet	BP	1000	0,0083	0,7448	0,08	104,13
glmnet	BP	500	0,0112	0,8176	0,05	67,64
glmnet	BP	100	0,0288	0,8863	0,03	42,72
glmnet	CC	1000	0,011	0,7373	0,09	20,18
glmnet	CC	500	0,0137	0,8113	0,05	10,02
glmnet	CC	100	0,0311	0,9124	0,03	7,07
glmnet	MF	1000	0,0044	0,7148	0,06	10,42

glmnet	MF	500	0,0067	0,7951	0,06	11,28
glmnet	MF	100	0,0252	0,8743	0,04	7,44
kknn	BP	1000	0,0709	0,5618	1,01	1343,01
kknn	BP	500	0,0828	0,5727	0,49	659,49
kknn	BP	100	0,0874	0,564	0,14	190,46
kknn	CC	1000	0,0694	0,5565	1,22	270,36
kknn	CC	500	0,0727	0,5617	0,72	158,38
kknn	CC	100	0,085	0,5666	0,06	12,97
kknn	MF	1000	0,0217	0,5228	0,90	166,66
kknn	MF	500	0,0265	0,5245	0,52	95,98
kknn	MF	100	0,0289	0,5283	0,08	15,00
lda	BP	1000	0,0137	0,5167	0,04	48,95
lda	BP	500	0,0137	0,5167	0,02	22,25
lda	BP	100	0,0137	0,5167	0,01	8,01
lda	CC	1000	0,006	0,5045	0,04	9,72
lda	CC	500	0,006	0,5045	0,01	3,24
lda	CC	100	0,006	0,5045	0,01	1,47
lda	MF	1000	0,0026	0,5005	0,04	6,57
lda	MF	500	0,0026	0,5005	0,01	2,60
lda	MF	100	0,0026	0,5005	0,01	1,12
LogitBoost	BP	1000	0,1018	0,6046	0,66	882,88
LogitBoost	BP	500	0,1092	0,6031	0,17	229,62
LogitBoost	BP	100	0,1748	0,668	0,01	16,91
LogitBoost	CC	1000	0,1095	0,593	1,24	275,07
LogitBoost	CC	500	0,1142	0,6058	0,19	41,99
LogitBoost	CC	100	0,15	0,6633	0,01	3,09
LogitBoost	MF	1000	0,1875	0,6279	0,65	120,65
LogitBoost	MF	500	0,1954	0,6333	0,17	31,00
LogitBoost	MF	100	0,1683	0,6482	0,01	2,36
mlp	BP	1000	0,1612	0,783	0,08	104,13
mlp	BP	500	0,1729	0,812	0,04	49,84
mlp	BP	100	0,167	0,8486	0,02	20,47
mlp	CC	1000	0,1468	0,7221	0,08	17,68
mlp	CC	500	0,1591	0,78	0,04	9,13
mlp	CC	100	0,1695	0,8237	0,01	2,95
mlp	MF	1000	0,181	0,7663	0,07	13,76
mlp	MF	500	0,1712	0,7862	0,04	7,19
mlp	MF	100	0,1584	0,7698	0,01	2,48

naive_bayes	BP	1000	0,1924	0,7537	0,01	12,46
naive_bayes	BP	500	0,1939	0,7467	0,01	11,57
naive_bayes	BP	100	0,1825	0,7393	0,01	8,01
naive_bayes	CC	1000	0,1705	0,7111	0,01	2,06
naive_bayes	CC	500	0,1634	0,7103	0,01	1,92
naive_bayes	CC	100	0,1893	0,7226	0,01	1,62
naive_bayes	MF	1000	0,1766	0,7057	0,01	1,74
naive_bayes	MF	500	0,1725	0,7069	0,01	1,74
naive_bayes	MF	100	0,1815	0,7023	0,01	1,49
ranger	BP	1000	0,1947	0,7029	0,02	25,81
ranger	BP	500	0,1673	0,681	0,01	18,69
ranger	BP	100	0,1479	0,7174	0,01	13,35
ranger	CC	1000	0,1715	0,7141	0,02	4,71
ranger	CC	500	0,1676	0,6938	0,02	5,45
ranger	CC	100	0,1559	0,719	0,01	1,77
ranger	MF	1000	0,2376	0,709	0,01	2,23
ranger	MF	500	0,2633	0,6915	0,01	2,23
ranger	MF	100	0,1717	0,6487	0,01	1,61
svmLinear	BP	1000	0,292	0,8868	0,09	121,04
svmLinear	BP	500	0,281	0,8765	0,06	85,44
svmLinear	BP	100	0,2623	0,8881	0,02	25,81
svmLinear	CC	1000	0,2277	0,8911	0,38	83,39
svmLinear	CC	500	0,2314	0,8961	0,17	36,83
svmLinear	CC	100	0,2419	0,9082	0,04	8,40
svmLinear	MF	1000	0,2398	0,7886	0,02	4,46
svmLinear	MF	500	0,2428	0,8112	0,02	3,60
svmLinear	MF	100	0,2305	0,8192	0,05	8,43
treebag	BP	1000	0,2688	0,9047	0,17	220,72
treebag	BP	500	0,2951	0,8985	0,08	110,36
treebag	BP	100	0,2794	0,8452	0,02	28,48
treebag	CC	1000	0,2464	0,8899	0,16	35,80
treebag	CC	500	0,2596	0,8751	0,08	17,24
treebag	CC	100	0,2583	0,8557	0,02	4,86
treebag	MF	1000	0,2967	0,8607	0,13	24,43
treebag	MF	500	0,2978	0,8483	0,07	12,52
treebag	MF	100	0,2697	0,7833	0,02	3,84
xgbLinear	BP	1000	0,2575	0,9007	0,01	15,13
xgbLinear	BP	500	0,2661	0,8911	0,01	13,35

xgbLinear	BP	100	0,2664	0,8489	0,01	10,68
xgbLinear	CC	1000	0,2407	0,8998	0,05	11,49
xgbLinear	CC	500	0,2378	0,8879	0,01	2,36
xgbLinear	CC	100	0,2502	0,8685	0,01	2,21
xgbLinear	MF	1000	0,282	0,8549	0,01	1,36
xgbLinear	MF	500	0,2742	0,8507	0,01	1,12
xgbLinear	MF	100	0,2671	0,8045	0,01	1,61

Tabella C.1: Le stime per classe (ad eccezione di Tempo Totale, che considera tutte le classi) ottenute dalla selezione delle feature a 5 fold con 3 differenti configurazioni per le feature (100, 500, 1000) su un campione di 10 classi per ontologia. I tempi sono espressi in ore.

Algoritmo	Onto	Var	#comp	AUPRC	AUROC	TempoMed	TempoTot
adaboost	BP	90	1000	0,1442	0,8245	3,642	4862,07
adaboost	BP	70	100	0,1695	0,8016	0,485	647,475
adaboost	BP	50	15	0,0857	0,7363	0,212	283,02
adaboost	CC	90	1000	0,1887	0,808	4,348	960,908
adaboost	CC	70	100	0,2059	0,7873	0,759	167,739
adaboost	CC	50	15	0,1152	0,7227	0,306	67,626
adaboost	MF	90	1000	0,1859	0,7783	2,999	557,814
adaboost	MF	70	100	0,1962	0,7844	0,763	141,918
adaboost	MF	50	15	0,1533	0,7213	0,133	24,738
C5.0	BP	90	1000	0,0378	0,545	0,398	531,33
C5.0	BP	70	100	0,0367	0,5328	0,034	45,39
C5.0	BP	50	15	0,0062	0,5098	0,007	9,345
C5.0	CC	90	1000	0,0578	0,5672	0,53	117,13
C5.0	CC	70	100	0,0625	0,571	0,044	9,724
C5.0	CC	50	15	0,0305	0,5356	0,01	2,21
C5.0	MF	90	1000	0,0325	0,5365	0,608	113,088
C5.0	MF	70	100	0,0472	0,5469	0,024	4,464
C5.0	MF	50	15	0,0088	0,5202	0,006	1,116
glmnet	BP	90	1000	0,0049	0,5	0,145	193,575
glmnet	BP	70	100	0,0049	0,5	0,126	168,21
glmnet	BP	50	15	0,0049	0,5	0,005	6,675
glmnet	CC	90	1000	0,0132	0,5	0,461	101,881
glmnet	CC	70	100	0,0132	0,5	0,424	93,704
glmnet	CC	50	15	0,0132	0,5	0,01	2,21
glmnet	MF	90	1000	0,0026	0,5	0,159	29,574

glmnet	MF	70	100	0,0026	0,5	0,459	85,374
glmnet	MF	50	15	0,0026	0,5	0,014	2,604
knn	BP	90	1000	0,1701	0,6747	0,573	764,955
knn	BP	70	100	0,1443	0,6831	0,049	65,415
knn	BP	50	15	0,076	0,6482	0,004	5,34
knn	CC	90	1000	0,1608	0,6947	0,714	157,794
knn	CC	70	100	0,1314	0,6656	0,061	13,481
knn	CC	50	15	0,0835	0,6307	0,007	1,547
knn	MF	90	1000	0,1929	0,7106	0,858	159,588
knn	MF	70	100	0,1874	0,7182	0,039	7,254
knn	MF	50	15	0,1292	0,6952	0,003	0,558
lda	BP	90	1000	0,1988	0,8459	0,113	150,855
lda	BP	70	100	0,1381	0,8859	0,004	5,34
lda	BP	50	15	0,0337	0,8168	0,002	2,67
lda	CC	90	1000	0,2697	0,8493	0,167	36,907
lda	CC	70	100	0,1803	0,8725	0,007	1,547
lda	CC	50	15	0,0638	0,8064	0,003	0,663
lda	MF	90	1000	0,2238	0,883	0,099	18,414
lda	MF	70	100	0,1245	0,8594	0,003	0,558
lda	MF	50	15	0,0706	0,8061	0,001	0,186
mlp	BP	90	1000	0,0607	0,7629	0,183	244,305
mlp	BP	70	100	0,0626	0,7026	0,026	34,71
mlp	BP	50	15	0,0208	0,666	0,017	22,695
mlp	CC	90	1000	0,1301	0,7017	0,246	54,366
mlp	CC	70	100	0,1045	0,6157	0,032	7,072
mlp	CC	50	15	0,049	0,6289	0,02	4,42
mlp	MF	90	1000	0,027	0,7138	0,354	65,844
mlp	MF	70	100	0,0154	0,6251	0,024	4,464
mlp	MF	50	15	0,0139	0,6594	0,014	2,604
svmLinear	BP	90	1000	0,2228	0,8118	0,106	141,51
svmLinear	BP	70	100	0,1333	0,7555	0,017	22,695
svmLinear	BP	50	15	0,0136	0,5497	0,007	9,345
svmLinear	CC	90	1000	0,262	0,8075	0,23	50,83
svmLinear	CC	70	100	0,1595	0,6955	0,027	5,967
svmLinear	CC	50	15	0,0229	0,5534	0,011	2,431
svmLinear	MF	90	1000	0,2567	0,8545	0,162	30,132
svmLinear	MF	70	100	0,1286	0,7354	0,011	2,046
svmLinear	MF	50	15	0,0329	0,6031	0,005	0,93

treebag	BP	90	1000	0,0894	0,664	1,281	1710,135
treebag	BP	70	100	0,1033	0,6849	0,12	160,2
treebag	BP	50	15	0,0572	0,6412	0,015	20,025
treebag	CC	90	1000	0,1175	0,664	2,032	449,072
treebag	CC	70	100	0,1577	0,6879	0,173	38,233
treebag	CC	50	15	0,089	0,6378	0,022	4,862
treebag	MF	90	1000	0,1426	0,6601	1,041	193,626
treebag	MF	70	100	0,1655	0,6715	0,093	17,298
treebag	MF	50	15	0,1071	0,6448	0,011	2,046
xgbLinear	BP	90	1000	0,1855	0,832	0,048	64,08
xgbLinear	BP	70	100	0,1866	0,821	0,02	26,7
xgbLinear	BP	50	15	0,0991	0,7935	0,015	20,025
xgbLinear	CC	90	1000	0,2078	0,8172	0,065	14,365
xgbLinear	CC	70	100	0,2073	0,7934	0,029	6,409
xgbLinear	CC	50	15	0,1168	0,75	0,021	4,641
xgbLinear	MF	90	1000	0,1982	0,8123	0,04	7,44
xgbLinear	MF	70	100	0,1987	0,7825	0,009	1,674
xgbLinear	MF	50	15	0,1297	0,7722	0,009	1,674

Tabella C.2: Le stime per classe (ad eccezione di Tempo Totale, che considera tutte le classi) ottenute con cross-validation a 10 fold, con diversi livelli di selezione della varianza (90%, 70% e 50%) su un campione di 10 classi per ontologia. I tempi sono espressi in ore.

Algoritmo	Onto	AUPRC	AUROC	TempoMedio	TempoTotale
adaboost	BP	0,0447	0,5861	0,0028	3,6718
adaboost	CC	0,066	0,6071	0,0028	0,6093
adaboost	MF	0,0707	0,6205	0,0027	0,4996
C5.0	BP	0,0017	0,5	0,0029	3,9018
C5.0	CC	0,0257	0,5419	0,0026	0,5707
C5.0	MF	0,0128	0,5161	0,0031	0,5705
glmnet	BP	0,0017	0,5	0,0025	3,3391
glmnet	CC	0,0059	0,5	0,0031	0,6764
glmnet	MF	0,0026	0,5	0,005	0,9216
kknn	BP	0,0554	0,5949	0,0109	14,49
kknn	CC	0,0973	0,6333	0,0093	2,0456
kknn	MF	0,1305	0,6555	0,0098	1,8138
lda	BP	0,0317	0,8018	0,0007	0,9604
lda	CC	0,0513	0,8743	0,0008	0,1819
lda	MF	0,0528	0,8124	0,0009	0,1756
LogitBoost	BP	0,0147	0,7486	0,001	1,2772
LogitBoost	CC	0,0441	0,8127	0,001	0,2107
LogitBoost	MF	0,0677	0,7781	0,001	0,178
mlp	BP	0,0045	0,5683	0,0061	8,1541
mlp	CC	0,0298	0,5963	0,0056	1,2439
mlp	MF	0,0099	0,6305	0,0056	1,0506
naive_bayes	BP	0,011	0,7224	0,0007	0,9106
naive_bayes	CC	0,0259	0,7417	0,0007	0,1505
naive_bayes	MF	0,0243	0,7163	0,0007	0,1271
ranger	BP	0,052	0,7826	0,0021	2,7632
ranger	CC	0,1288	0,8092	0,0024	0,522
ranger	MF	0,1522	0,8124	0,0021	0,3854
svmLinear2	BP	0,0058	0,537	0,0027	3,6499
svmLinear2	CC	0,01	0,5413	0,0042	0,9206
svmLinear2	MF	0,0113	0,5697	0,0032	0,6006
treebag	BP	0,0246	0,5897	0,0042	5,5443
treebag	CC	0,0773	0,6521	0,0044	0,974
treebag	MF	0,086	0,6488	0,0043	0,7982
xgbLinear	BP	0,0365	0,7677	0,0029	3,89
xgbLinear	CC	0,0966	0,7919	0,0034	0,7607
xgbLinear	MF	0,0976	0,7863	0,0029	0,5453

Tabella C.3: Le stime per classe (ad eccezione di Tempo Totale, che considera tutte le classi) per PCA con selezione di 15 componenti (50% di varianza spiegata) e cross-validation 5 fold , su un campione di 10 classi per ontologia. I tempi sono espressi in ore.

Confronto fra metodi gerarchici e metodi flat specifici con FS (AUROC).

AUROC	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W	SommeXrighe
adaboost	3	0	3	3	0	3	3	15/21
C5.0	3	2	3	3	3	3	3	20/21
glmnet	1	0	0	1	0	0	0	2/21
kknn	3	0	3	3	2	3	3	17/21
lda	3	0	3	3	3	3	3	18/21
LogitBoost	3	0	3	3	0	3	3	15/21
mlp	3	0	3	3	0	3	2	14/21
naive_bayes	3	0	3	3	3	3	3	18/21
ranger	3	0	3	3	0	3	3	15/21
svmLinear2	3	0	3	3	0	3	2	14/21
treebag	3	0	3	3	0	3	3	15/21
xgbLinear	3	0	3	3	2	3	3	17/21
SommeXcolonne	34/36	2/34	33/36	34/36	13/36	33/36	31/36	

Confronto fra metodi gerarchici e metodi flat specifici con PCA (AUROC).

AUROC	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W	SommeXrighe
adaboost	3	0	3	3	2	3	3	17/21
C5.0	2	3	3	1	3	1	3	16/21
glmnet	0	0	0	0	0	0	0	0/21
kknn	3	0	3	3	0	3	3	15/21
lda	0	1	0	0	1	0	2	4/21
LogitBoost	3	3	3	3	3	3	3	21/21
mlp	2	3	3	0	3	1	2	14/21
naive_bayes	0	2	0	0	1	0	0	3/21
ranger	3	0	3	3	0	3	3	15/21
svmLinear2	0	3	0	0	0	0	1	4/21
treebag	3	0	3	3	0	3	3	15/21
xgbLinear	3	3	3	3	3	3	3	21/21
SommeXcolonne	22/36	18/36	24/36	19/36	16/36	20/36	26/36	

Tabella C.4: Confronto delle performance (AUROC) metodi flat - metodi gerarchici per ogni metodo flat utilizzato. Ogni entry delle tabelle conta per quante ontologie (BP, MF, CC) esiste una differenza significativa fra il metodo gerarchico ed il metodo flat, e il valore atteso della metrica risulta superiore per il metodo ensemble (Wilcoxon rank sum test, $\alpha = 0.01$).

Confronto fra metodi gerarchici e metodi flat specifici con FS (AUPRC).

AUPRC	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W	SommeXrighe
adaboost	3	0	3	3	3	3	3	18/21
C5.0	3	0	3	3	3	3	3	18/21
glmnet	1	2	1	1	0	1	1	7/21
kknn	3	0	3	3	3	3	3	18/21
lda	3	3	3	3	3	3	3	21/21
LogitBoost	3	0	3	3	3	3	3	18/21
mlp	3	0	2	3	0	3	0	11/21
naive_bayes	3	3	3	3	3	3	3	21/21
ranger	3	0	3	3	0	3	3	15/21
svmLinear2	3	0	3	3	3	3	3	18/21
treebag	3	0	3	3	3	3	3	18/21
xgbLinear	3	0	3	3	2	3	3	17/21
SommeXcolonne	34/36	8/36	33/36	34/36	26/36	34/36	31/36	

Confronto fra metodi gerarchici e metodi flat specifici con PCA (AUPRC).

AUPRC	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W	SommeXrighe
adaboost	3	0	3	3	3	3	3	18/21
C5.0	3	3	3	2	3	1	2	17/21
glmnet	0	0	1	0	0	0	1	2/21
kknn	3	0	3	3	1	2	3	15/21
lda	1	1	1	0	0	0	1	4/21
LogitBoost	3	0	3	3	3	3	3	18/21
mlp	0	3	2	0	2	0	2	9/21
naive_bayes	0	2	0	0	1	0	0	3/21
ranger	3	0	3	3	2	3	3	17/21
svmLinear2	0	1	0	0	0	0	0	1/21
treebag	3	3	3	3	3	3	3	21/21
xgbLinear	3	2	3	3	3	3	3	20/21
SommeXcolonne	22/36	15/36	25/36	20/36	21/36	18/36	24/36	

Tabella C.5: Confronto delle performance (AUPRC) metodi flat - metodi gerarchici per ogni metodo flat utilizzato. Ogni entry delle tabelle conta per quante ontologie (BP, MF, CC) esiste una differenza significativa fra il metodo gerarchico ed il metodo flat, e il valore atteso della metrica risulta superiore per il metodo ensemble (Wilcoxon rank sum test, $\alpha = 0.01$).

Risultati della AUROC ottenuti per lda (PCA)

onto	flat	HTD	GPAV	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
BP	0.7891±0.0024	0.7925±0.0023	0.7895±0.0024	0.7903±0.0024	0.7872±0.0024	0.792±0.0023	0.7893±0.0024	0.793±0.0023
MF	0.8042±0.0065	0.797±0.0068	0.802±0.007	0.8003±0.0069	0.8006±0.0071	0.797±0.0068	0.8014±0.0072	0.7996±0.0067
CC	0.8085±0.0045	0.8082±0.0045	0.809±0.0046	0.8091±0.0046	0.8064±0.0047	0.8081±0.0045	0.8087±0.0046	0.8095±0.0045

Risultati della AUROC ottenuti per Random Forest (PCA)

onto	flat	HTD	GPAV	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
BP	0.7942±0.0025	0.7814±0.0026	0.8122±0.0024	0.8127±0.0024	0.8105±0.0024	0.7842±0.0026	0.8122±0.0024	0.8134±0.0024
MF	0.8182±0.0066	0.8116±0.0068	0.8281±0.0067	0.829±0.0067	0.8271±0.0067	0.8119±0.0068	0.8281±0.0067	0.8292±0.0067
CC	0.8098±0.0064	0.8044±0.0063	0.8223±0.0065	0.8232±0.0065	0.8206±0.0064	0.8046±0.0063	0.8222±0.0065	0.8233±0.0064

Tabella C.6: Le performance relative all’AUROC media dei metodi ensemble per i due migliori algoritmi flat (selezionati per AUROC), considerando la PCA. I valori in grassetto sono quei valori che differiscono dai risultati del predittore flat in maniera statisticamente significativa (Wilcoxon rank sum test con $\alpha = 0.01$).

Risultati della AUPRC ottenuti per Extreme gradient boosting (PCA)

onto	flat	HTD	GPAV	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
BP	0.0515±0.0016	0.0548±0.0017	0.0581±0.0018	0.0589±0.0018	0.0558±0.0017	0.0582±0.0018	0.0565±0.0018	0.0589±0.0018
MF	0.0948±0.0068	0.103±0.0074	0.1049±0.0071	0.1095±0.0075	0.1039±0.0072	0.1061±0.0074	0.1051±0.0072	0.1065±0.0076
CC	0.0823±0.0061	0.0858±0.0061	0.0948±0.0065	0.0939±0.0064	0.0924±0.0065	0.0866±0.0062	0.0939±0.0065	0.0893±0.0062

Risultati della AUPRC ottenuti per Random Forest (PCA)

onto	flat	HTD	GPAV	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
BP	0.0711±0.0021	0.0668±0.0021	0.0745±0.0022	0.0737±0.0022	0.0734±0.0022	0.0736±0.0022	0.0744±0.0022	0.0727±0.0022
MF	0.134±0.0082	0.1338±0.0085	0.1395±0.0087	0.141±0.0086	0.1383±0.0084	0.1408±0.0089	0.139±0.0083	0.1388±0.0086
CC	0.1053±0.007	0.0999±0.007	0.1114±0.0071	0.11±0.007	0.1097±0.0069	0.1073±0.007	0.1109±0.007	0.1074±0.0071

Tabella C.7: Le performance relative all’AUPRC media dei metodi ensemble per i due migliori algoritmi flat (selezionati per AUPRC), considerando la PCA. I valori in grassetto sono quei valori che differiscono dai risultati del predittore flat in maniera statisticamente significativa (Wilcoxon rank sum test con $\alpha = 0.01$).

(a) [AUROC] [BP] [FS]

WIN-TIE-LOSS	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
GPAV	-	11-1-0	8-4-0	6-3-3	12-0-0	8-2-2	8-2-2
HTD	-	-	1-0-11	0-1-11	1-0-11	0-1-11	0-1-11
TPR-TF	-	-	-	3-1-8	12-0-0	1-5-6	7-2-3
ISO-TPR-TF	-	-	-	-	11-1-0	5-3-4	9-2-1
TPR-AT	-	-	-	-	-	0-1-11	0-0-12
ISO-TPR-AT	-	-	-	-	-	-	6-4-2
TPR-W	-	-	-	-	-	-	-

(b) [AUROC] [MF] [FS]

WIN-TIE-LOSS	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
GPAV	-	11-1-0	2-10-0	4-7-1	11-1-0	7-5-0	2-9-1
HTD	-	-	1-0-11	1-0-11	1-1-10	1-1-10	1-0-11
TPR-TF	-	-	-	2-8-2	11-1-0	3-8-1	2-10-0
ISO-TPR-TF	-	-	-	-	10-2-0	3-7-2	2-8-2
TPR-AT	-	-	-	-	-	0-2-10	0-1-11
ISO-TPR-AT	-	-	-	-	-	-	2-7-3
TPR-W	-	-	-	-	-	-	-

(c) [AUROC] [CC] [FS]

WIN-TIE-LOSS	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
GPAV	-	11-1-0	8-4-0	4-5-3	11-1-0	6-5-1	7-3-2
HTD	-	-	0-1-11	0-1-11	0-1-11	0-1-11	0-1-11
TPR-TF	-	-	-	0-6-6	11-1-0	0-8-4	7-4-1
ISO-TPR-TF	-	-	-	-	11-1-0	5-6-1	8-4-0
TPR-AT	-	-	-	-	-	0-1-11	0-2-10
ISO-TPR-AT	-	-	-	-	-	-	7-4-1
TPR-W	-	-	-	-	-	-	-

Tabella C.8: Confronto tra i diversi metodi di correzione gerarchica, per la metrica AUROC, date le diverse ontologie (BP, MF, CC) e la selezione delle feature come metodo di riduzione della dimensionalità. Le tabelle contano le volte in cui, fissato un algoritmo di ML, un metodo ensemble(riga) ne supera un altro(colonna) a livello di performance (win), è equivalente (tie) o risulta peggiore (loss). Un metodo viene considerato migliorativo rispetto al metodo flat, se il test di Wilcoxon rifiuta l'ipotesi nulla (p-value < 0.01 con correzione di Bonferroni) e se la media della performance per classe è maggiore.

(a) [AUROC] [BP] [PCA]

WIN-TIE-LOSS	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
GPAV	-	5-1-6	3-1-8	11-1-0	6-0-6	12-0-0	2-1-9
HTD	-	-	6-1-5	6-1-5	6-1-5	7-0-5	2-2-8
TPR-TF	-	-	-	9-1-2	7-0-5	10-1-1	2-1-9
ISO-TPR-TF	-	-	-	-	6-0-6	4-2-6	2-1-9
TPR-AT	-	-	-	-	-	6-1-5	1-3-8
ISO-TPR-AT	-	-	-	-	-	-	2-0-10
TPR-W	-	-	-	-	-	-	-

(b) [AUROC] [MF] [PCA]

WIN-TIE-LOSS	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
GPAV	-	5-3-4	1-4-7	6-6-0	5-4-3	7-5-0	2-6-4
HTD	-	-	4-3-5	6-1-5	5-2-5	4-3-5	3-4-5
TPR-TF	-	-	-	6-6-0	5-6-1	6-6-0	3-7-2
ISO-TPR-TF	-	-	-	-	5-3-4	1-7-4	2-4-6
TPR-AT	-	-	-	-	-	4-3-5	1-5-6
ISO-TPR-AT	-	-	-	-	-	-	2-4-6
TPR-W	-	-	-	-	-	-	-

(c) [AUROC] [CC] [PCA]

WIN-TIE-LOSS	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
GPAV	-	5-3-4	1-6-5	9-3-0	6-4-2	11-1-0	3-5-4
HTD	-	-	2-5-5	5-2-5	4-3-5	5-2-5	3-3-6
TPR-TF	-	-	-	8-4-0	7-5-0	9-3-0	5-5-2
ISO-TPR-TF	-	-	-	-	6-3-3	4-2-6	1-6-5
TPR-AT	-	-	-	-	-	3-5-4	1-5-6
ISO-TPR-AT	-	-	-	-	-	-	1-5-6
TPR-W	-	-	-	-	-	-	-

Tabella C.9: Confronto tra i diversi metodi di correzione gerarchica, per la metrica AUROC, date le diverse ontologie (BP, MF, CC) e la PCA come metodo di riduzione della dimensionalità. Le tabelle contano le volte in cui, fissato un algoritmo di ML, un metodo ensemble(riga) ne supera un altro(colonna) a livello di performance (win), è equivalente (tie) o risulta peggiore (loss). Un metodo viene considerato migliorativo rispetto al metodo flat, se il test di Wilcoxon rifiuta l'ipotesi nulla (p-value < 0.01 con correzione di Bonferroni) e se la media della performance per classe è maggiore.

(a) [AUPRC] [BP] [FS]

WIN-TIE-LOSS	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
GPAV	-	11-1-0	9-2-1	6-4-2	10-1-1	5-5-2	10-2-0
HTD	-	-	0-1-11	0-1-11	0-1-11	0-1-11	0-0-12
TPR-TF	-	-	-	1-4-7	11-1-0	1-4-7	9-3-0
ISO-TPR-TF	-	-	-	-	9-1-2	2-7-3	8-3-1
TPR-AT	-	-	-	-	-	0-3-9	1-2-9
ISO-TPR-AT	-	-	-	-	-	-	9-3-0
TPR-W	-	-	-	-	-	-	-

(b) [AUPRC] [MF] [FS]

WIN-TIE-LOSS	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
GPAV	-	11-1-0	3-9-0	3-9-0	8-4-0	5-6-1	5-6-1
HTD	-	-	0-1-11	1-0-11	0-3-9	1-2-9	0-1-11
TPR-TF	-	-	-	2-8-2	9-3-0	3-8-1	4-7-1
ISO-TPR-TF	-	-	-	-	6-5-1	3-7-2	4-5-3
TPR-AT	-	-	-	-	-	1-5-6	0-8-4
ISO-TPR-AT	-	-	-	-	-	-	4-5-3
TPR-W	-	-	-	-	-	-	-

(c) [AUPRC] [CC] [FS]

WIN-TIE-LOSS	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
GPAV	-	11-1-0	9-3-0	5-7-0	10-2-0	4-8-0	10-2-0
HTD	-	-	0-1-11	0-1-11	0-2-10	0-1-11	0-1-11
TPR-TF	-	-	-	0-5-7	9-3-0	0-8-4	9-3-0
ISO-TPR-TF	-	-	-	-	10-2-0	1-11-0	10-2-0
TPR-AT	-	-	-	-	-	0-2-10	2-5-5
ISO-TPR-AT	-	-	-	-	-	-	7-5-0
TPR-W	-	-	-	-	-	-	-

Tabella C.10: Confronto tra i diversi metodi di correzione gerarchica, per la metrica AUPRC, date le diverse ontologie (BP, MF, CC) e la selezione delle feature come metodo di riduzione della dimensionalità. Le tabelle contano le volte in cui, fissato un algoritmo di ML, un metodo ensemble(riga) ne supera un altro(colonna) a livello di performance (win), è equivalente (tie) o risulta peggiore (loss). Un metodo viene considerato migliorativo rispetto al metodo flat, se il test di Wilcoxon rifiuta l'ipotesi nulla (p-value < 0.01 con correzione di Bonferroni) e se la media della performance per classe è maggiore.

(a) [AUPRC] [BP] [PCA]

WIN-TIE-LOSS	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
GPAV	-	6-1-5	4-3-5	10-1-1	6-2-4	11-0-1	4-3-5
HTD	-	-	5-0-7	5-2-5	5-2-5	6-1-5	3-0-9
TPR-TF	-	-	-	7-2-3	8-2-2	9-3-0	4-3-5
ISO-TPR-TF	-	-	-	-	5-1-6	4-5-3	3-3-6
TPR-AT	-	-	-	-	-	7-1-4	1-2-9
ISO-TPR-AT	-	-	-	-	-	-	2-3-7
TPR-W	-	-	-	-	-	-	-

(b) [AUPRC] [MF] [PCA]

WIN-TIE-LOSS	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
GPAV	-	3-6-3	2-6-4	8-3-1	3-7-2	5-6-1	1-9-2
HTD	-	-	3-3-6	2-7-3	4-5-3	3-6-3	3-2-7
TPR-TF	-	-	-	6-6-0	5-7-0	4-7-1	4-7-1
ISO-TPR-TF	-	-	-	-	2-7-3	1-7-4	2-7-3
TPR-AT	-	-	-	-	-	3-8-1	2-7-3
ISO-TPR-AT	-	-	-	-	-	-	3-6-3
TPR-W	-	-	-	-	-	-	-

(c) [AUPRC] [CC] [PCA]

WIN-TIE-LOSS	GPAV	HTD	TPR-TF	ISO-TPR-TF	TPR-AT	ISO-TPR-AT	TPR-W
GPAV	-	6-3-3	2-8-2	7-5-0	7-3-2	10-2-0	5-6-1
HTD	-	-	3-2-7	5-1-6	4-4-4	5-1-6	4-1-7
TPR-TF	-	-	-	5-6-1	9-2-1	6-6-0	7-4-1
ISO-TPR-TF	-	-	-	-	4-5-3	4-4-4	2-7-3
TPR-AT	-	-	-	-	-	2-6-4	1-7-4
ISO-TPR-AT	-	-	-	-	-	-	2-5-5
TPR-W	-	-	-	-	-	-	-

Tabella C.11: Confronto tra i diversi metodi di correzione gerarchica, per la metrica AUPRC, date le diverse ontologie (BP, MF, CC) e la PCA come metodo di riduzione della dimensionalità. Le tabelle contano le volte in cui, fissato un algoritmo di ML, un metodo ensemble(riga) ne supera un altro(colonna) a livello di performance (win), è equivalente (tie) o risulta peggiore (loss). Un metodo viene considerato migliorativo rispetto al metodo flat, se il test di Wilcoxon rifiuta l'ipotesi nulla (p-value < 0.01 con correzione di Bonferroni) e se la media della performance per classe è maggiore.

Bibliografia

- [1] Jiang, Y., et al., *An expanded evaluation of protein function prediction methods shows an improvement in accuracy*, Genome Biology 17, anno 2016.
- [2] M. Leung, A. Delong, B. Alipanahi, B. Frey, *Machine Learning in Genomic Medicine: A Review of Computational Problems and Data Sets*, Proceeding of the IEEE 104(1), anno 2016.
- [3] Giorgio Valentini, *Machine learning methods for gene/protein function prediction*, <https://homes.di.unimi.it/valenti/SlideCorsi/Bioinformatica1617/IntroGFP.pdf>, ultimo accesso Aprile 2018.
- [4] *Gene Ontology* <http://www.geneontology.org/page/ontology-documentation>, ultimo accesso Aprile 2018.
- [5] *Functional Catalogue* <https://www.helmholtz-muenchen.de/ibis/resourceservices/genomics/funcat-the-functional-catalogue/index.html>, ultimo accesso Aprile 2018.
- [6] *Gene Ontology DAG Relations* <http://geneontology.org/page/ontology-relations>, ultimo accesso Maggio 2018.
- [7] G. Valentini, *True path rule hierarchical ensembles for genome-wide gene function prediction*, IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, vol.8, no. 3, pp. 832–847, anno 2011.
- [8] G. Valentini, *Hierarchical Ensemble Methods for Protein Function Prediction*, ISRN Bioinformatics, anno 2014.
- [9] Lipman, DJ; Pearson, WR ,*Rapid and sensitive protein similarity searches*, Science. 227 (4693): 1435–41, anno 1985.
- [10] Altschul, Stephen; Gish, Warren; Miller, Webb; Myers, Eugene; Lipman, David , *Basic local alignment search tool*, Journal of Molecular Biology. 215 (3), 403–410, anno 1990.

- [11] Vazquez A, Flammini A, Maritan A, Vespignani A. *Global protein function prediction from protein-protein interaction networks*. Nat Biotechnol. 2003 Jun;21(6):697-700. Epub 2003 May 12. PubMed PMID: 12740586.
- [12] Bertoni A., Frasca M., Valentini G. (2011) *COSNet: A Cost Sensitive Neural Network for Semi-supervised Learning in Graphs*. In: Gunopulos D., Hofmann T., Malerba D., Vazirgiannis M. (eds) Machine Learning and Knowledge Discovery in Databases. ECML PKDD 2011. Lecture Notes in Computer Science, vol 6911. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [13] Azran, Arik, *The Rendezvous Algorithm: Multiclass Semi-supervised Learning with Markov Random Walks*, Proceedings of the 24th International Conference on Machine Learning, ICML '07, ACM, New York, NY, USA, anno 2007.
- [14] Mostafavi S, Morris Q. *Fast integration of heterogeneous data sources for predicting gene function with limited annotation.*, Bioinformatics; 26(14):1759-1765, anno 2010.
- [15] Oliver S., *Guilt-by-association goes global.*, Nature, 2000 Feb 10;403(6770):601-3, PubMed PMID: 10688178.
- [16] Valentini G, Armano G, Frasca M, Lin J, Mesiti M, Re M. *RANKS: a flexible tool for node label ranking and classification in biological networks.*, Bioinformatics. 2016 Sep 15;32(18):2872-4. doi: 10.1093/bioinformatics/btw235. Epub 2016 Jun 2. PubMed PMID: 27256314.
- [17] Rosenblatt, Frank, *The Perceptron—a perceiving and recognizing automaton*. Report 85-460-1, Cornell Aeronautical Laboratory, anno 1957.
- [18] Tschantaridis, T. Joachims, T. Hofmann, and Y. Altun, *Large margin methods for structured and interdependent output variables*, Journal of Machine Learning Research, vol.6,pp. 1453–1484, anno 2005.
- [19] K.Astikainen, L.Holm, E.Pitkanen, S.Szedmak, and J.Rousu, *Towards structured output prediction of enzyme function*, BMC Proceedings, vol. 2, supplement 4, article S2, anno 2008.
- [20] Z. Barutcuoglu, R. E. Schapire, and O. G. Troyanskaya, *Hierarchical multi-label prediction of gene function*, Bioinformatics, vol.22,no.7,pp.830–836, anno 2006.
- [21] G. Obozinski, G. Lanckriet, C. Grant, M. I. Jordan, and W. S. Noble, *Consistent probabilistic outputs for protein function prediction*, Genome Biology, vol.9, no.1, articleS6, anno 2008.

- [22] J. R. Quinlan, *Induction of decision trees*, Machine Learning, vol.1,no.1,pp.81–106, anno 1986.
- [23] M. Notaro, M. Schubach, P. N. Robinson e Giorgio Valentini, *Prediction of Human Phenotype Ontology terms by means of hierarchical ensemble methods*, BMC Bioinformatics, vol 18, numero 1, pagine 449, 12 Ottobre, anno 2017.
- [24] Cormen T, Leiserson C, Rivest R, RL S. *Introduction to Algorithms*. Boston: MIT Press; anno 2009.
- [25] Burdakov O., Sysoev O., Grimvall A., Hussian M. *An $O(n^2)$ Algorithm for Isotonic Regression.*, Large-Scale Nonlinear Optimization. Nonconvex Optimization and Its Applications, vol 83. Springer, anno 2006.
- [26] *Isotonic Regression*, https://en.wikipedia.org/wiki/Isotonic_regression, Wikipedia, ultimo accesso maggio 2018.
- [27] Oleg Burdakov, Anders Grimvall and Oleg Sysoev, *Data Preording in Generalized PAV algorithm for monotonic regression*, Journal of Computational Mathematics, Vol. 24, No. 6, 771–790, anno 2006, .
- [28] Hodgkin, Jonathan and Horvitz, H. Robert and Jasny, Barbara R. and Kimble, Judith, *C. elegans: Sequence to Biology*, American Association for the Advancement of Science, <http://science.sciencemag.org/content/282/5396/2011>, vol. 282, anno 1998.
- [29] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, *STRING v10: protein–protein interaction networks, integrated over the tree of life*, Nucleic Acids Research, anno 2015.
- [30] Hechenbichler K. and Schliep K.P., *Weighted k-Nearest-Neighbor Techniques and Ordinal Classification*, Discussion Paper 399, SFB 386, Ludwig-Maximilians University Munich <http://www.stat.uni-muenchen.de/sfb386/papers/dsp/paper399.ps>, anno 2004.
- [31] Dettling and Bühlmann, *Boosting for Tumor Classification of Gene Expression Data*, disponibile sulla pagina <http://stat.ethz.ch/~dettling/boosting.html>, anno 2002.
- [32] Hastie T., Tibshirani R., Friedman J., *The Elements of Statistical Learning*, Section 4.3, p.106-119, anno 2008.
- [33] Chen, Tianqi and Guestrin, Carlos, *XGBoost: A Scalable Tree Boosting System*, Proceedings of the 22Nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, KDD '16, editore ACM, anno 2016.

- [34] Quinlan, J. R. *C4.5: Programs for Machine Learning* Morgan Kaufmann Publishers, anno 1993.
- [35] Xu, R., Nettleton, D. e Nordman, D.J., *Case-specific random forests*, Journal of Computational and Graphical Statistics, anno 2014.
- [36] Dreyfus, Stuart E. *Artificial neural networks, back propagation, and the Kelley-Bryson gradient procedure*. Journal of Guidance, Control, and Dynamics. 13 (5): 926–928, anno 1990.
- [37] Boser, Bernhard E.; Guyon, Isabelle M.; Vapnik, Vladimir N., *A training algorithm for optimal margin classifiers*. Proceedings of the fifth annual workshop on Computational learning theory – COLT, p. 144, anno 1992.
- [38] Leo Breiman , *Bagging Predictors*, Machine Learning 24, 123-40 anno1996.
- [39] Freund, Y. and Schapire, R.E. *Experiments with a new boosting algorithm*, In Proceedings of the Thirteenth International Conference on Machine Learning, pp. 148–156, Morgan Kaufmann, anno 1996.
- [40] Langley, P., W. Iba, & K. Thompson, *An analysis of Bayesian classifiers*, da Proceedings, Tenth National Conference on Artificial Intelligence (pp. 223–228). Menlo Park, CA: AAAI Press, anno 1992.
- [41] Friedman, J., Hastie, T. and Tibshirani, R. *Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent*, <https://web.stanford.edu/~hastie/Papers/glmnet.pdf> Journal of Statistical Software, Vol. 33(1), 1-22 Feb anno 2010.
- [42] R Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, <https://www.R-project.org/>, R Foundation for Statistical Computing, anno 2018.
- [43] Nicolò Cesa-Bianchi, *Dispense del corso di Metodi Statistici per l’Apprendimento: Cross-validation*, <http://homes.dsi.unimi.it/~cesabian/MSA/Note/4-cv.pdf>, ultimo accesso maggio 2018.
- [44] *HEMDAG*, <https://www.rdocumentation.org/packages/HEMDAG/versions/1.1.1/topics/stratified.cross.validation>, ultimo accesso Gennaio 2018.
- [45] Nicolò Cesa-Bianchi, *Dispense del corso di Metodi Statistici per l’Apprendimento: Riduzione dimensionalità.*, <http://homes.dsi.unimi.it/~cesabian/MSA/Note/17-svd.pdf>, ultimo accesso maggio 2018.

- [46] Christophe Ambroise, Geoffrey J. McLachlan, *Selection bias in gene extraction on the basis of microarray gene-expression data*, <http://www.pnas.org/content/99/10/6562>, PNAS May 14, anno 2002.
- [47] Sheldon M. Ross, *Introduzione alla statistica*, 2^a ed., Maggioli Editore, anno 2014.
- [48] *OPENCV* https://docs.opencv.org/3.1.0/d1/dee/tutorial_introduction_to_pca.html, ultimo accesso maggio 2018.
- [49] Ross, S.M., *Introduction to Probability and Statistics for Engineers and Scientists*, Elsevier Science, anno 2004.
- [50] Wilcoxon, Frank, *Individual comparisons by ranking methods*, Biometrics Bulletin. 1 (6): 80–83, anno 1945.
- [51] Bonferroni, C. E., *Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilità*, Pubblicazioni del R Istituto Superiore di Scienze Economiche e Commerciali di Firenze, anno 1936.