



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

Relatore

*Prof. Giorgio Valentini*

Correlatore

*Dr. Marco Notaro*

Candidato

*Marco Odore*

10 Luglio 2018

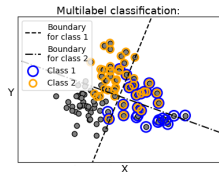
## Il problema della predizione della funzione delle proteine

- Identificare la funzione delle proteine attraverso le analisi di laboratorio è **costosa** e richiede **molto tempo**



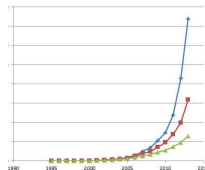
## Il problema della predizione della funzione delle proteine

- Identificare la funzione delle proteine attraverso le analisi di laboratorio è **costosa** e richiede **molto tempo**
- Esistono centinaia di funzioni a cui poter associare un gene/proteina, anche contemporaneamente (**problema multiclasse e multietichetta**)



## Il problema della predizione della funzione delle proteine

- Identificare la funzione delle proteine attraverso le analisi di laboratorio è **costosa** e richiede **molto tempo**
- Esistono centinaia di funzioni a cui poter associare un gene/proteina, anche contemporaneamente (**problema multiclasse e multietichetta**)
- Il quantitativo di dati genomici cresce molto rapidamente.

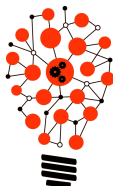


## Il problema della predizione della funzione delle proteine

---

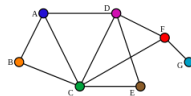
- Identificare la funzione delle proteine attraverso le analisi di laboratorio è **costosa** e richiede **molto tempo**
- Esistono centinaia di funzioni a cui poter associare un gene/proteina, anche contemporaneamente (**problema multiclasse e multietichetta**)
- Il quantitativo di dati genomici cresce molto rapidamente.
- La **classificazione manuale** delle proteine è quindi infattibile. È necessario quindi un approccio **automatico**.

MACHINE  
LEARNING



## Il problema della predizione della funzione delle proteine

- Identificare la funzione delle proteine attraverso le analisi di laboratorio è **costosa** e richiede **molto tempo**
- Esistono centinaia di funzioni a cui poter associare un gene/proteina, anche contemporaneamente (**problema multiclasse e multietichetta**)
- Il quantitativo di dati genomici cresce molto rapidamente.
- La **classificazione manuale** delle proteine è quindi infattibile. È necessario quindi un approccio **automatico**.
- A complicare ulteriormente il problema è il modo in cui sono *relazionate* tra loro le funzioni delle proteine.



## Tassonomie per le funzioni delle proteine

---

- Esistono infatti due tassonomie principali per l'organizzazione delle funzioni:

## Tassonomie per le funzioni delle proteine

---

- Esistono infatti due tassonomie principali per l'organizzazione delle funzioni:
  - **Gene Ontology** (GO): che organizza le funzioni come un grafo diretto aciclico (DAG), varia per ogni specie, e possiede tre ontologie differenti (e quindi 3 DAG), e cioè *Biological Process* (BP), *Molecular Function* (MF) e *Cellular Component* (CC).



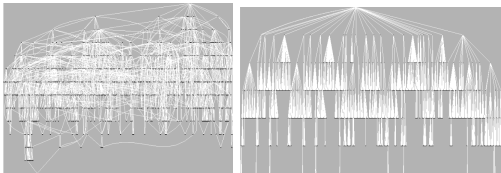
## Tassonomie per le funzioni delle proteine

---

- Esistono infatti due tassonomie principali per l'organizzazione delle funzioni:
  - **Gene Ontology** (GO): che organizza le funzioni come un grafo diretto aciclico (DAG), varia per ogni specie, e possiede tre ontologie differenti (e quindi 3 DAG), e cioè *Biological Process* (BP), *Molecular Function* (MF) e *Cellular Component* (CC).
  - **Functional Catalogue** (FunCat): che è organizzato invece come un albero, non varia in base alle specie, e descrive le funzioni in maniera più sintetica rispetto alla Gene Ontology.

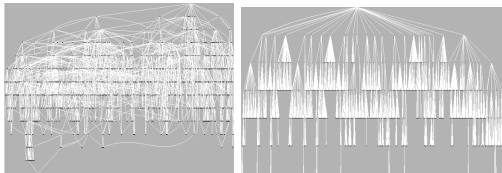
## Tassonomie per le funzioni delle proteine

- Esistono infatti due tassonomie principali per l'organizzazione delle funzioni:
  - **Gene Ontology** (GO): che organizza le funzioni come un grafo diretto aciclico (DAG), varia per ogni specie, e possiede tre ontologie differenti (e quindi 3 DAG), e cioè *Biological Process* (BP), *Molecular Function* (MF) e *Cellular Component* (CC).
  - **Functional Catalogue** (FunCat): che è organizzato invece come un albero, non varia in base alle specie, e descrive le funzioni in maniera più sintetica rispetto alla Gene Ontology.



## Tassonomie per le funzioni delle proteine

- Esistono infatti due tassonomie principali per l'organizzazione delle funzioni:
  - **Gene Ontology** (GO): che organizza le funzioni come un grafo diretto aciclico (DAG), varia per ogni specie, e possiede tre ontologie differenti (e quindi 3 DAG), e cioè *Biological Process* (BP), *Molecular Function* (MF) e *Cellular Component* (CC).
  - **Functional Catalogue** (FunCat): che è organizzato invece come un albero, non varia in base alle specie, e descrive le funzioni in maniera più sintetica rispetto alla Gene Ontology.



- 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.

## La predizione della funzione delle proteine tramite metodi automatici

---

I metodi più noti in letteratura per effettuare predizioni della funzione delle proteine in maniera automatica sono:

## La predizione della funzione delle proteine tramite metodi automatici

---

I metodi più noti in letteratura per effettuare predizioni della funzione delle proteine in maniera automatica sono:

- I metodi basati sulla **comparazione di biosequenze**: si basano sull'idea che sequenze simili condividano funzioni simili.

## La predizione della funzione delle proteine tramite metodi automatici

---

I metodi più noti in letteratura per effettuare predizioni della funzione delle proteine in maniera automatica sono:

- I metodi basati sulla **comparazione di biosequenze**: si basano sull'idea che sequenze simili condividano funzioni simili.
- I metodi **basati su reti**: sono metodi applicati a dati rappresentati sotto forma di reti, che si basano sugli algoritmi di propagazione delle etichette.

## La predizione della funzione delle proteine tramite metodi automatici

---

I metodi più noti in letteratura per effettuare predizioni della funzione delle proteine in maniera automatica sono:

- I metodi basati sulla **comparazione di biosequenze**: si basano sull'idea che sequenze simili condividano funzioni simili.
- I metodi **basati su reti**: sono metodi applicati a dati rappresentati sotto forma di reti, che si basano sugli algoritmi di propagazione delle etichette.
- I metodi **Kernel per spazi di output strutturato**: sono metodi che sfruttano funzioni kernel congiunte per predire in spazi di output strutturato.

# La predizione della funzione delle proteine tramite metodi automatici

---

I metodi più noti in letteratura per effettuare predizioni della funzione delle proteine in maniera automatica sono:

- I metodi basati sulla **comparazione di biosequenze**: si basano sull'idea che sequenze simili condividano funzioni simili.
- I metodi **basati su reti**: sono metodi applicati a dati rappresentati sotto forma di reti, che si basano sugli algoritmi di propagazione delle etichette.
- I metodi **Kernel per spazi di output strutturato**: sono metodi che sfruttano funzioni kernel congiunte per predire in spazi di output strutturato.
- I metodi **Ensemble Gerarchici**: i metodi trattati in questa tesi.



## Metodi Ensemble Gerarchici 1/2

---

I Metodi di Ensemble Gerarchici sono metodi caratterizzati da due step principali:

## Metodi Ensemble Gerarchici 1/2

---

I Metodi di Ensemble Gerarchici sono metodi caratterizzati da due step principali:

1. **Predizione flat** delle diverse classi dell'ontologia, generando diversi predittori *indipendenti*.

## Metodi Ensemble Gerarchici 1/2

---

I Metodi di Ensemble Gerarchici sono metodi caratterizzati da due step principali:

1. **Predizione flat** delle diverse classi dell'ontologia, generando diversi predittori *indipendenti*.
2. **Combinazione e correzione gerarchica delle predizioni** sfruttando il DAG dei termini della GO.

## Metodi Ensemble Gerarchici 1/2

---

I Metodi di Ensemble Gerarchici sono metodi caratterizzati da due step principali:

1. **Predizione flat** delle diverse classi dell'ontologia, generando diversi predittori *indipendenti*.
2. **Combinazione e correzione gerarchica delle predizioni** sfruttando il DAG dei termini della GO.

Il secondo step rappresenta la componente *ensemble* del metodo. Tale step si rende necessario in quanto le predizioni flat non tengono in considerazione la struttura gerarchica dei DAG della GO, portando a risultati *inconsistenti*.

## Metodi Ensemble Gerarchici 1/2

I Metodi di Ensemble Gerarchici sono metodi caratterizzati da due step principali:

1. **Predizione flat** delle diverse classi dell'ontologia, generando diversi predittori *indipendenti*.
2. **Combinazione e correzione gerarchica delle predizioni** sfruttando il DAG dei termini della GO.

Il secondo step rappresenta la componente *ensemble* del metodo. Tale step si rende necessario in quanto le predizioni flat non tengono in considerazione la struttura gerarchica dei DAG della GO, portando a risultati *inconsistenti*.

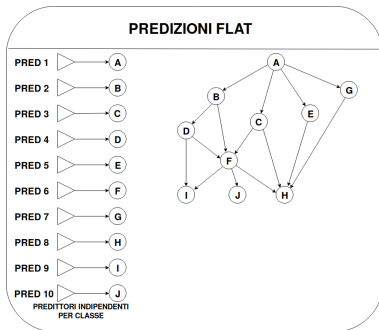
### Consistenza & True Path Rule

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:

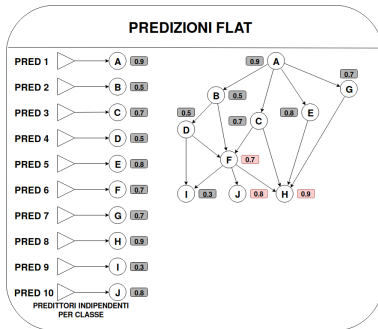
$$y \text{ consistente} \leftrightarrow \forall i \in N, j \in \text{par}(i) \rightarrow y_j \geq y_i$$

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

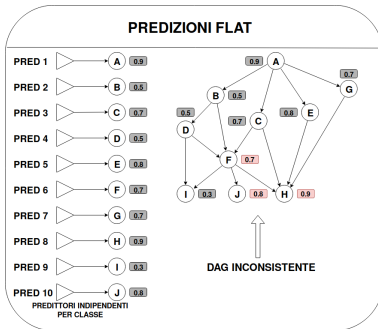
## Metodi Ensemble Gerarchici (Esempio) 2/2



## Metodi Ensemble Gerarchici (Esempio) 2/2

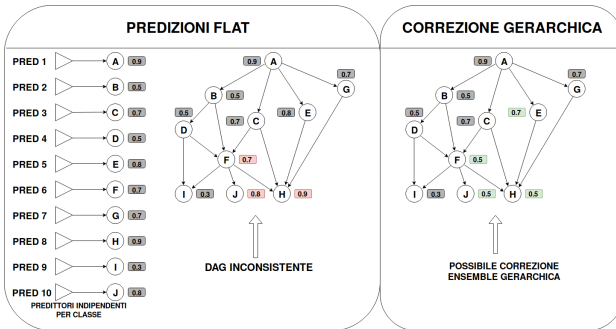


## Metodi Ensemble Gerarchici (Esempio) 2/2





## Metodi Ensemble Gerarchici (Esempio) 2/2



## Metodi Ensemble Gerarchici: Approcci

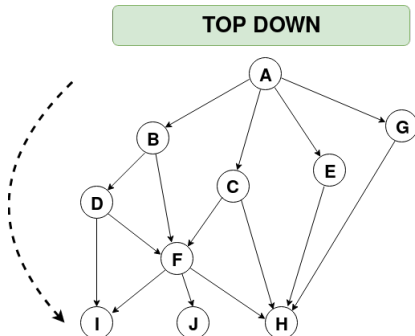
---

Esistono fondamentalmente due approcci per la correzione:

## Metodi Ensemble Gerarchici: Approcci

Esistono fondamentalmente due approcci per la correzione:

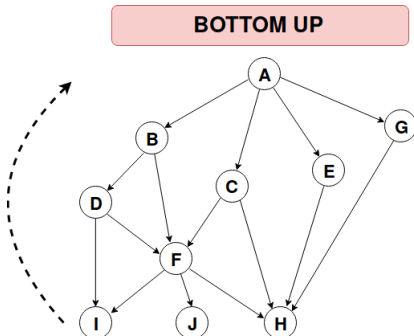
- *Top-down*: le predizioni vengono corrette dai nodi più generali a quelli più specifici.



## Metodi Ensemble Gerarchici: Approcci

Esistono fondamentalmente due approcci per la correzione:

- *Top-down*: le predizioni vengono corrette dai nodi più generali a quelli più specifici.
- *Bottom-up*: Le predizioni vengono corrette dai nodi più specifici verso quelli più generali.



## Metodo Top-Down Gerarchico (HTD-DAG)

---

- È un metodo che utilizza l'approccio *Top-Down*.

---

<sup>1</sup>Dove il livello è quello del cammino massimo dalla radice

## Metodo Top-Down Gerarchico (HTD-DAG)

- È un metodo che utilizza l'approccio *Top-Down*.
- La correzione avviene ricorsivamente, percorrendo il grafo per *livelli*<sup>1</sup>. 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:

### Aggiornamento con HTD-DAG

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

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

---

<sup>1</sup>Dove il livello è quello del cammino massimo dalla radice

## Metodo True Path Rule per DAG (TPR-DAG)

---

- È un metodo che combina gli approcci top-down e bottom-up per la correzione delle predizioni flat.

## Metodo True Path Rule per DAG (TPR-DAG)

---

- È un metodo che combina gli approcci top-down e bottom-up per la correzione delle predizioni flat.
- È suddiviso in due step sequenziali:



## Metodo True Path Rule per DAG (TPR-DAG)

---

- È un metodo che combina gli approcci top-down e bottom-up per la correzione delle predizioni flat.
- È suddiviso in due step sequenziali:
  1. **Step bottom-up**: che partendo dai nodi più specifici del DAG, propaga quelle predizioni flat che sono considerate *positive*.

## Metodo True Path Rule per DAG (TPR-DAG)

---

- È un metodo che combina gli approcci top-down e bottom-up per la correzione delle predizioni flat.
- È suddiviso in due step sequenziali:
  1. **Step bottom-up**: che partendo dai nodi più specifici del DAG, propaga quelle predizioni flat che sono considerate *positive*.
  2. **Step top-down**: È il medesimo step utilizzato dal metodo HTD-DAG.

## Metodo True Path Rule per DAG (TPR-DAG)

---

- È un metodo che combina gli approcci top-down e bottom-up per la correzione delle predizioni flat.
- È suddiviso in due step sequenziali:
  1. **Step bottom-up**: che partendo dai nodi più specifici del DAG, propaga quelle predizioni flat che sono considerate *positive*.
  2. **Step top-down**: È il medesimo step utilizzato dal metodo HTD-DAG.
- Lo step top down si rende necessario in quanto la propagazione delle predizioni positive dal basso verso l'alto non garantisce la consistenza delle predizioni necessarie alla True Path Rule.

## Metodo True Path Rule per DAG (TPR-DAG)

---

- È un metodo che combina gli approcci top-down e bottom-up per la correzione delle predizioni flat.
- È suddiviso in due step sequenziali:
  1. **Step bottom-up**: che partendo dai nodi più specifici del DAG, propaga quelle predizioni flat che sono considerate *positive*.
  2. **Step top-down**: È il medesimo step utilizzato dal metodo HTD-DAG.
- Lo step top down si rende necessario in quanto la propagazione delle predizioni positive dal basso verso l'alto non garantisce la consistenza delle predizioni necessarie alla True Path Rule.
- La selezione dei nodi considerati *positivi* può avvenire in diverse maniere: con *soglia adattiva*, *senza soglia* e con *soglia fissa*.

## Generalized Pool Adjacent Violator (GPAV) (1/4)

- Per il passo Top-Down dell'algoritmo TPR-DAG (e HTD) è stato sviluppato un nuovo metodo all'interno di questa tesi, e cioè **Generalized Pool Adjacent Violator** (GPAV), un algoritmo che permette di risolvere i problemi di **Isotonic Regression**, definiti come:

### Isotonic Regression (caso generale con ordinamento parziale)

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:

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

such that  $x_i \leq x_j \ \forall (i, j) \in E$

## Generalized Pool Adjacent Violator (GPAV) (1/4)

- Per il passo Top-Down dell'algoritmo TPR-DAG (e HTD) è stato sviluppato un nuovo metodo all'interno di questa tesi, e cioè **Generalized Pool Adjacent Violator** (GPAV), un algoritmo che permette di risolvere i problemi di **Isotonic Regression**, definiti come:

### Isotonic Regression (caso generale con ordinamento parziale)

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:

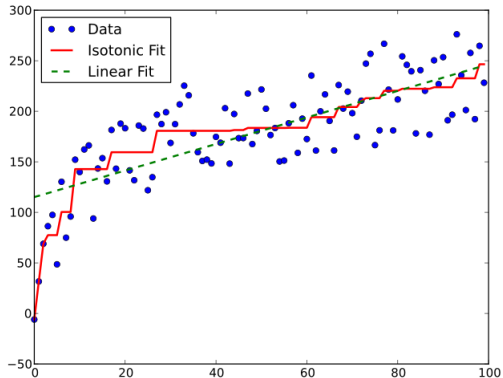
$$\min \sum_{i=1}^n w_i (x_i - a_i)^2$$

such that  $x_i \leq x_j \ \forall (i, j) \in E$

- Con una complessità pari a  $O(n^2)$ .

## Generalized Pool Adjacent Violator (GPAV) (2/4)

Esempio di Isotonic Regression con *ordinamento totale*:



## Generalized Pool Adjacent Violator (GPAV) (3/4)

---

Funzionamento Generale:



## Generalized Pool Adjacent Violator (GPAV) (3/4)

---

Funzionamento Generale:

- Per far funzionare l'algoritmo è necessario effettuare un *ordinamento topologico* del grafo.

## Generalized Pool Adjacent Violator (GPAV) (3/4)

---

Funzionamento Generale:

- Per far funzionare l'algoritmo è necessario effettuare un *ordinamento topologico* del grafo.
- L'algoritmo genera uno split del set di nodi  $N$  del DAG, in un insieme di *blocchi disgiunti definiti da  $H$*  (inizialmente  $H = N$ ).

## Generalized Pool Adjacent Violator (GPAV) (3/4)

---

Funzionamento Generale:

- Per far funzionare l'algoritmo è necessario effettuare un *ordinamento topologico* del grafo.
- L'algoritmo genera uno split del set di nodi  $N$  del DAG, in un insieme di *blocchi disgiunti definiti da  $H$*  (inizialmente  $H = N$ ).
- Seguendo l'ordinamento topologico del grafo, un blocco *assorbe* un suo blocco *predecessore* se si verificano determinate condizioni.

## Generalized Pool Adjacent Violator (GPAV) (3/4)

---

### Funzionamento Generale:

- Per far funzionare l'algoritmo è necessario effettuare un *ordinamento topologico* del grafo.
- L'algoritmo genera uno split del set di nodi  $N$  del DAG, in un insieme di *blocchi disgiunti definiti da  $H$*  (inizialmente  $H = N$ ).
- Seguendo l'ordinamento topologico del grafo, un blocco *assorbe* un suo blocco *predecessore* se si verificano determinate condizioni.
- I nodi presenti nel medesimo blocco  $B_i$  *condividono il medesimo valore*  $x_i$ , e quindi a seguito dell'assorbimento sarà necessario un aggiornamento di tale valore.

## Generalized Pool Adjacent Violator (GPAV e ISO-TPR) (4/4)

---

**Algorithm 1** GPAV

---

```
1: procedure GPAV
2:    $H = N$ 
3:   for (each  $i \in N$ ) do
4:      $B_i = \{i\}$ 
5:      $B_i^- = i^-$ 
6:      $x_i = \hat{y}_i$ 
7:      $W_i = w_i$ 
8:   for  $k = 1, 2, \dots, n$  do
9:     //finché esiste un predecessore di  $B_k$  che viola la monotonicità
10:    while  $\{i \in B_k^- : x_i > x_k\} \neq \emptyset$  do
11:      // Trova l'elemento che viola maggiormente il vincolo
12:      Find  $j \in B_k^- : x_j = \max\{x_i : i \in B_k^-\}$ 
13:      Absorb( $k, j$ ) //  $j$  viene assorbito da  $B_k$ 
```

---

## Generalized Pool Adjacent Violator (GPAV e ISO-TPR) (4/4)

---

**Algorithm 2** GPAV

---

```
1: procedure GPAV
2:    $H = N$ 
3:   for (each  $i \in N$ ) do
4:      $B_i = \{i\}$ 
5:      $B_i^- = i^-$ 
6:      $x_i = \hat{y}_i$ 
7:      $W_i = w_i$ 
8:   for  $k = 1, 2, \dots, n$  do
9:     //finché esiste un predecessore di  $B_k$  che viola la monotonicità
10:    while  $\{i \in B_k^- : x_i > x_k\} \neq \emptyset$  do
11:      // Trova l'elemento che viola maggiormente il vincolo
12:      Find  $j \in B_k^- : x_j = \max\{x_i : i \in B_k^-\}$ 
13:      Absorb( $k, j$ ) //  $j$  viene assorbito da  $B_k$ 
```

---

- 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.

## Generalized Pool Adjacent Violator (GPAV e ISO-TPR) (4/4)

---

### Algorithm 3 GPAV

---

```
1: procedure GPAV
2:    $H = N$ 
3:   for (each  $i \in N$ ) do
4:      $B_i = \{i\}$ 
5:      $B_i^- = i^-$ 
6:      $x_i = \hat{y}_i$ 
7:      $W_i = w_i$ 
8:   for  $k = 1, 2, \dots, n$  do
9:     //finché esiste un predecessore di  $B_k$  che viola la monotonicità
10:    while  $\{i \in B_k^- : x_i > x_k\} \neq \emptyset$  do
11:      // Trova l'elemento che viola maggiormente il vincolo
12:      Find  $j \in B_k^- : x_j = \max\{x_i : i \in B_k^-\}$ 
13:      Absorb( $k, j$ ) //  $j$  viene assorbito da  $B_k$ 
```

---

- 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.
- Sostituendo GPAV allo step Top-Down dell'algoritmo TPR-DAG visto in precedenza (invece che HTD), si ottiene l'algoritmo **ISO-TPR**, un altro nuovo metodo utilizzato in questa tesi.

## Predizione della funzione delle proteine in C.elegans (WORM)

---

- Si è eseguita la sperimentazione sul genoma della specie *Caenorhabditis elegans* (WORM), utilizzando come insieme delle istanze e input del problema una matrice simmetrica generata dal network di interazione proteina-proteina *STRING*<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup>Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins



## Predizione della funzione delle proteine in *C.elegans* (WORM)

---

- Si è eseguita la sperimentazione sul genoma della specie *Caenorhabditis elegans* (WORM), utilizzando come insieme delle istanze e input del problema una matrice simmetrica generata dal network di interazione proteina-proteina *STRING*<sup>2</sup>.
- Tale matrice STRING ha dimensione  $15752 \times 15752$  (WORM). Il nostro problema ha quindi 15752 istanze.

---

<sup>2</sup>Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins

## Predizione della funzione delle proteine in *C.elegans* (WORM)

---

- Si è eseguita la sperimentazione sul genoma della specie *Caenorhabditis elegans* (WORM), utilizzando come insieme delle istanze e input del problema una matrice simmetrica generata dal network di interazione proteina-proteina *STRING*<sup>2</sup>.
- Tale matrice STRING ha dimensione  $15752 \times 15752$  (WORM). Il nostro problema ha quindi 15752 istanze.
- In base al tipo di ontologia, si hanno DAG con un quantitativo diverso di nodi(termini) e archi(relazioni):

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

---

<sup>2</sup>Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins

## Annotazioni per il dataset C.elegans (WORM)

---

Per evitare di avere problemi nella fase di cross-validazione, i DAG sono stati ridotti a quei termini per cui si hanno almeno 10 annotazioni. Un po' di statistiche a seguito della selezione:

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:** 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.

## Algoritmi di ML per le predizioni flat

---

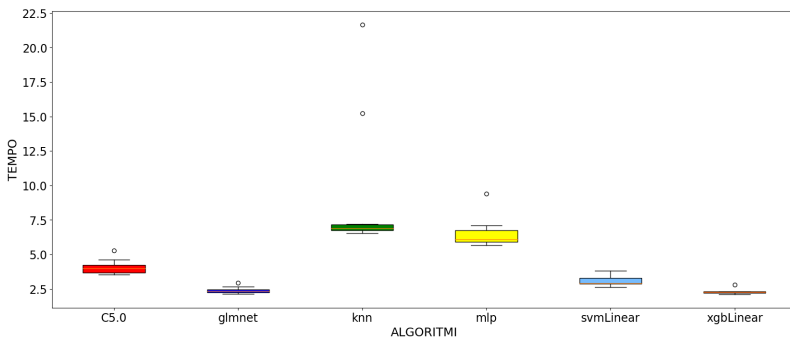
- Per quanto riguarda gli algoritmi di apprendimento automatico da utilizzare per le predizioni flat, si sono considerati i seguenti metodi:
  1. *K-Nearest Neighbors*
  2. *Logit Boost*
  3. *Linear Discriminant Analysis*
  4. *eXtreme Gradient Boosting*
  5. *C5.0* (Alberi di decisione)
  6. *Random Forest*
  7. *Multilayer Perceptron*
  8. *Support Vector Machine lineare*
  9. *Bagged CART* (Bagged ensemble di alberi di decisione)
  10. *AdaBoost.M1*
  11. *Naive Bayes*
  12. *Glmnet*

## Algoritmi di ML 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*
  2. *Logit Boost*
  3. *Linear Discriminant Analysis*
  4. *eXtreme Gradient Boosting*
  5. *C5.0* (Alberi di decisione)
  6. *Random Forest*
  7. *Multilayer Perceptron*
  8. *Support Vector Machine lineare*
  9. *Bagged CART* (Bagged ensemble di alberi di decisione)
  10. *AdaBoost.M1*
  11. *Naive Bayes*
  12. *Glmnet*
- 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.

## Stima preliminare dei tempi di calcolo degli algoritmi flat



**Figura:** Il box plot dei tempi di esecuzione, con cross-validation a 10 fold per l' ontologia BP. I tempi sono da intendersi in ore e per classe, per un campione di 10 classi.