

Resumen en Extenso del Artículo:
*Logistic Regression: a brief primer: Jill C.
Stoltzfus*

Carlos

Contents

1	Importancia de la regresión en investigación	4
2	Regresión Logística	4
3	Transformación logística y elección de variables independientes	5
3.1	Variables independientes	5
3.2	Estrategias de Construcción del Modelo	7
3.3	Validación Interna y Externa del Modelo	8
3.4	Interpretación de los Resultados del Modelo	9
4	Fundamentos del Modelo de Regresión Logística	10
5	Desarrollo Matemático	21
6	Tema nuevo	25

Resumen

Las técnicas de regresión son versátiles en su aplicación a la investigación médica, ya que permiten medir asociaciones, predecir resultados y controlar efectos de variables de confusión. Como una de estas técnicas, la regresión logística representa una forma eficiente y poderosa de analizar el efecto de un grupo de variables independientes sobre un resultado binario, cuantificando la contribución única de cada variable. Usando componentes de la regresión lineal reflejados en la escala logit, la regresión...

Consideraciones importantes al aplicar regresión logística incluyen: la selección adecuada de variables independientes, el cumplimiento de los supuestos necesarios, y la elección de una estrategia adecuada de construcción del modelo. La selección de variables debe guiarse por teorías aceptadas, investigaciones empíricas previas, consideraciones clínicas y análisis estadísticos univariados, incluyendo el reconocimiento de posibles variables de confusión.

Entre los supuestos básicos que deben cumplirse se encuentran: independencia de errores, linealidad en la escala logit para variables continuas, ausencia de multicolinealidad y falta de valores atípicos con fuerte influencia. Además, debe asegurarse un número adecuado de eventos por variable para evitar el sobreajuste, recomendándose comúnmente entre 10 y 20 eventos por covariable.

En cuanto a las estrategias de modelado, existen tres tipos generales: directa/estándar, secuencial/jerárquica y por pasos/estadística, cada una con distinto énfasis y propósito. Antes de extraer conclusiones definitivas, se recomienda cuantificar formalmente la validez interna del modelo (es decir, su replicabilidad en el mismo conjunto de datos) y su validez externa (generalización a otros conjuntos de datos).

El ajuste general del modelo al conjunto de datos se evalúa mediante diversas medidas de bondad de ajuste, siendo preferible un menor error entre los valores observados y los predichos. También se recomienda el uso de estadísticas diagnósticas para valorar la adecuación del modelo. Finalmente, los resultados para las variables independientes se reportan típicamente como razones de momios (odds ratios, ORs) con intervalos de confianza al 95%.

La regresión logística es una forma eficiente y poderosa de analizar el efecto de un grupo de variables independientes sobre un resultado binario cuantificando la contribución única de cada variable independiente, por otra parte la regresión logística identifica iterativamente la combinación lineal más fuerte de variables con la mayor probabilidad de detectar el resultado observado. La regresión logística tiene sus raíces en el siglo XIX, con los trabajos de Pierre François Verhulst, quien introdujo la *curva logística* para modelar el crecimiento poblacional. Sin embargo, fue en el siglo XX cuando su aplicación estadística tomó forma. En 1944, Joseph Berkson introdujo el *modelo logit* en el contexto de bioestadística, proponiéndolo como alternativa al modelo probit. La Regresión Logística fue adoptada ampliamente en estudios biomédicos a partir de la década de 1960, gracias a su capacidad para manejar variables dicotómicas y ofrecer interpretaciones claras a través del odds ratio. En décadas recientes, la regresión logística se ha convertido en una herramienta fundamental para el análisis de datos en epidemiología, medicina clínica, y ciencias sociales.

La regresión logística es ideal para predecir la probabilidad de ocurrencia de un evento binario (sí/no) y se basa en la transformación logística del *odds ratio* (razón de probabilidades). A diferencia de la regresión lineal, no requiere que las variables independientes sigan una distribución normal ni que la relación con la dependiente sea lineal.

Es importante considerar en una regresión logística la *selección de variables independientes* para esto uno debe guiarse por factores tales como teoría existente, investigaciones empíricas previas, consideraciones clínicas y análisis estadísticos univariados, reconociendo las posibles variables de confusión que deben ser consideradas.

Los supuestos básicos que deben cumplirse para la regresión logística incluyen

- independencia de errores,
- linealidad en el *logit* para variables continuas,
- ausencia de multicolinealidad y
- falta de valores atípicos fuertemente influyentes. Adicionalmente,

- existencia de un número adecuado de eventos por variable independiente para evitar un modelo sobreajustado, con un mínimo comúnmente recomendado de “reglas prácticas” que van de 10 a 20 eventos por covariable.

Respecto a las estrategias de construcción de modelos, los tres tipos generales son:

- directa/estándar,
- secuencial/jerárquica y
- por pasos/estadística,

cada uno con un énfasis y propósito diferente. Antes de llegar a conclusiones definitivas a partir de los resultados de cualquiera de estos métodos, se debe cuantificar formalmente la validez interna del modelo (es decir, su replicabilidad dentro del mismo conjunto de datos) y su validez externa (es decir, su generalizabilidad más allá de la muestra actual).

El ajuste general del modelo de regresión logística a los datos de muestra se evalúa utilizando varias *medidas de bondad de ajuste*, donde un mejor ajuste se caracteriza por una menor diferencia entre los valores observados y los valores predichos por el modelo. También se recomienda el uso de *estadísticas de diagnóstico* para evaluar aún más la adecuación del modelo. Finalmente, los resultados para las variables independientes suelen reportarse como *razones de momios* (odds ratios, ORs) con *intervalos de confianza* (IC) del 95%.

1 Importancia de la regresión en investigación

La **regresión** es un método valioso de investigación debido a su versátil aplicación en diferentes contextos de estudio. Por ejemplo, se puede utilizar para examinar asociaciones entre un resultado y varias variables independientes (también comúnmente conocidas como co-variables, predictores o variables explicativas)[1], o para determinar qué tan bien puede predecirse un resultado a partir de un conjunto de variables independientes[1, 2]. Adicionalmente, uno puede estar interesado en controlar el efecto de variables independientes específicas, particularmente aquellas que actúan como variables de confusión (es decir, cuya relación tanto con el resultado como con otra variable independiente oscurece la relación entre esa variable independiente y el resultado)[1, 3]. Esta última aplicación es especialmente útil en contextos donde no es posible asignar aleatoriamente sujetos a grupos de tratamiento, como sucede en investigaciones observacionales. Con asignación aleatoria, normalmente se puede ejercer un control adecuado sobre las variables de confusión, ya que los grupos aleatorizados tienden a tener una distribución equitativa o balanceada de dichas variables[4].

2 Regresión Logística

Existen diferentes tipos de regresión, dependiendo de los objetivos de investigación y del formato de las variables, siendo la regresión lineal una de las más utilizadas. La *regresión*

lineal analiza resultados continuos (es decir, aquellos que pueden sumarse, restarse, multiplicarse o dividirse de manera significativa, como el peso) y asume que la relación entre el resultado y las variables independientes sigue una forma funcional determinada. Sin embargo, generalmente es más deseable determinar la influencia de múltiples factores al mismo tiempo, ya que de este modo se pueden observar las contribuciones únicas de cada variable después de controlar por los efectos de las demás. En este caso, la regresión lineal multivariada es la opción adecuada.

La ecuación básica para la regresión lineal con múltiples variables independientes es:

$$\hat{Y} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i. \quad (1)$$

Los componentes de esta ecuación son los siguientes:

- \hat{Y} es el resultado continuo estimado.
- $\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i$ es la ecuación de regresión lineal para las variables independientes del modelo, donde:
 - β_0 es la ordenada al origen o punto en el que la línea de regresión toca el eje vertical Y . Se considera un valor constante.
 - $\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i$ es el valor de cada variable independiente (X_i) ponderado por su respectivo coeficiente beta (β). Los coeficientes beta determinan la pendiente de la línea de regresión, cuanto mayor sea el coeficiente beta, más fuerte es la contribución de dicha variable al resultado.

Para una variable binaria, como la mortalidad, la regresión logística es el método usualmente elegido, la regresión logística puede incluir una o múltiples variables independientes, aunque examinar múltiples variables es generalmente más informativo, ya que permite revelar la contribución única de cada variable ajustando por las demás. La regresión logística tiene ecuación:

$$\text{Probabilidad del resultado}(\hat{Y}_i) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i}}. \quad (2)$$

3 Transformación logística y elección de variables independientes

Un aspecto importante de la regresión logística es que conserva muchas características de la regresión lineal en su análisis de resultados binarios. Sin embargo, existen diferencias clave entre las dos ecuaciones:

1. \hat{Y}_i representa la probabilidad estimada de pertenecer a una de las dos categorías binarias del resultado (categoría i) en lugar de representar un resultado continuo estimado.

2. $e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i}$ representa la ecuación de regresión lineal para las variables independientes expresadas en la escala *logit*.

La razón de esta transformación *logit* radica en los parámetros básicos del modelo de regresión logística, un resultado binario expresado como probabilidad debe estar entre 0 y 1 [1]. La escala logit resuelve este problema al transformar matemáticamente la ecuación de regresión lineal original para producir el logit (o logaritmo natural) de las razones de momios (odds) de estar en una categoría (\hat{Y}) frente a la otra categoría ($1 - \hat{Y}$):

$$\text{logit}(\hat{Y}) = \ln \left(\frac{\hat{Y}}{1 - \hat{Y}} \right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i \quad (3)$$

En el contexto de estas ecuaciones, la regresión logística identifica, mediante ciclos iterativos, la combinación lineal más fuerte de variables independientes que aumente la probabilidad de detectar el resultado observado —un proceso conocido como estimación de máxima verosimilitud [2, 3]. Para asegurar que la regresión logística produzca un modelo preciso, se deben considerar factores críticos como la selección de variables independientes y la elección de la estrategia de construcción del modelo.

3.1 Variables independientes

Criterio 1. [Criterio de selección] *Es muy importante seleccionar correctamente las variables independientes. Aunque la regresión logística es bastante flexible y permite distintos tipos de variables (continuas, ordinales y categóricas), siempre debe justificarse la selección de variables utilizando: teoría bien establecida, investigaciones previas, observaciones clínicas, análisis estadístico preliminar, o una combinación razonada de estas opciones.*

Alternativamente, uno podría optar por incluir todas las variables independientes relevantes independientemente de sus resultados univariados, ya que puede haber variables clínicamente importantes que merezcan inclusión a pesar de su desempeño estadístico; sin embargo, incluir demasiadas variables independientes en el modelo puede conducir a un resultado matemáticamente inestable, con menor capacidad de generalización más allá de la muestra actual del estudio [2, 3].

Una parte clave del proceso de selección de variables es reconocer y considerar el papel de los posibles factores de confusión. Como se describió previamente, las variables de confusión son aquellas cuya relación tanto con el resultado como con otra variable independiente oculta la verdadera asociación entre esa variable independiente y el resultado [1, 3].

Independientemente del método para seleccionar las variables independientes, deben cumplirse ciertos supuestos básicos al aplicar regresión logística.

Supuesto 1. [Independencia de los errores] *Todos los resultados del grupo de muestra deben ser independientes entre sí; si los datos incluyen mediciones repetidas u otros resultados correlacionados, los errores también estarán correlacionados y el supuesto se violará.[2] Existen otros métodos para analizar datos correlacionados mediante técnicas de regresión logística, consultar a Stokes et al.,[5] Newgard et al.,[6, 7] y Allison.[8].*

Supuesto 2. [Linealidad en el logit] para las variables continuas independientes, debe existir una relación lineal entre estas variables y sus respectivos resultados transformados en logit. Esto se puede realizar a través de la creación de un término de interacción entre cada variable continua independiente y su logaritmo natural. Si alguno de estos términos es estadísticamente significativo, se considera que el supuesto no se cumple [2, 3]. Las soluciones incluyen codificación dicotómica de la variable independiente,[3] o su transformación estadística a otra escala [2, 3].

Supuesto 3. [Ausencia de multicolinealidad], o redundancia entre variables independientes, un modelo de regresión logística con variables independientes altamente correlacionadas usualmente genera errores estándar grandes para los coeficientes beta (o pendientes) estimados. La solución común es eliminar una o más variables redundantes.[2]

Supuesto 4. [Ausencia de valores atípicos altamente influyentes], es decir, casos en los que el resultado predicho para un miembro de la muestra difiere considerablemente de su valor real, si hay demasiados valores atípicos, la precisión general del modelo puede verse comprometida. La detección de valores atípicos se realiza examinando los residuales (diferencia entre los valores predichos y los resultados reales) junto con estadísticas diagnósticas y gráficas [2, 3]; luego, se puede comparar el ajuste general del modelo y los coeficientes beta estimados con y sin los casos atípicos, dependiendo de la magnitud del cambio, uno podría conservar los valores atípicos cuyo efecto no sea dramático[3] o eliminar aquellos con una influencia particularmente fuerte sobre el modelo [2, 3].

Criterio 2. [Número de variables a incluir] Como parte del proceso de selección de qué variables independientes incluir, también se debe decidir cuántas. El reto es seleccionar el menor número posible de variables independientes que expliquen mejor el resultado sin descuidar las limitaciones del tamaño de muestra [2, 3]. En términos generales, un modelo sobreajustado tiene coeficientes beta estimados para las variables independientes mucho mayores de lo que deberían ser, además de errores estándar más altos de lo esperado [3]. Este tipo de situación genera inestabilidad en el modelo porque la regresión logística requiere más resultados que variables independientes para poder iterar soluciones diferentes en busca del mejor ajuste a través del método de máxima verosimilitud [2, 3].

Aunque no existe un estándar universalmente aceptado, hay algunas reglas generales derivadas en parte de estudios de simulación. Una de estas reglas sugiere que por cada variable independiente, debe haber al menos 10 resultados por cada categoría binaria, siendo el resultado menos frecuente el que determina el número máximo de variables independientes [9, 10]. Algunos estadísticos recomiendan una regla general aún más estricta de 20 resultados por variable independiente, dado que una relación más alta tiende a mejorar la validez del modelo[11].

3.2 Estrategias de Construcción del Modelo

Además de la cuidadosa selección de las variables independientes, se debe elegir el tipo adecuado de modelo de regresión logística para el estudio. De hecho, seleccionar una estrategia de construcción del modelo está estrechamente relacionado con la elección de variables

independientes, por lo que estos dos componentes deben considerarse simultáneamente al planear un análisis de regresión logística.

Existen tres enfoques generales para la construcción del modelo que se aplican a las técnicas de regresión en general, cada uno con un énfasis y propósito diferente:

- **Directo** (es decir, completo, estándar o simultáneo): Este enfoque es una especie de valor por defecto, ya que introduce todas las variables independientes en el modelo al mismo tiempo y no hace suposiciones sobre el orden o la importancia relativa de dichas variables [1, 2]. El enfoque directo es más adecuado si no existen hipótesis previas sobre cuáles variables tienen mayor relevancia que otras.
- **Secuencial** (es decir, jerárquico): las variables se añaden secuencialmente para evaluar si mejoran el modelo de acuerdo a un orden predeterminado de prioridad [1, 2]. Aunque este enfoque es útil para clarificar patrones causales entre variables independientes y resultados, puede volverse complejo conforme aumentan los patrones causales, dificultando así la obtención de conclusiones definitivas sobre los datos en algunos casos [1].
- **Paso a paso** (es decir, estadístico): En contraste con los dos métodos anteriores, la regresión paso a paso identifica variables independientes que deben mantenerse o eliminarse del modelo con base en criterios estadísticos predefinidos que están influenciados por las características únicas de la muestra analizada [2, 3]. Existen distintos tipos de técnicas paso a paso, incluyendo selección hacia adelante y eliminación hacia atrás con una contribución no significativa al resultado son eliminadas una por una hasta que sólo queden las variables estadísticamente significativas.[1, 3] Otra estrategia de construcción del modelo que es conceptualmente similar a la regresión por pasos se llama *selección del mejor subconjunto*, en la que se comparan modelos separados con diferentes números de variables independientes para determinar el mejor ajuste [3]

Estas estrategias de construcción no son necesariamente intercambiables, ya que pueden producir diferentes medidas de ajuste del modelo y diferentes estimaciones puntuales para las variables independientes a partir de los mismos datos. Por lo tanto, identificar el modelo apropiado para los objetivos del estudio es extremadamente importante.

Nota 1. Aunque la regresión por pasos se usa frecuentemente en la investigación clínica, su uso es algo controvertido porque se basa en una selección automatizada de variables que tiende a aprovechar factores aleatorios en una muestra dada. Además, la regresión por pasos puede producir modelos que no parecen completamente razonables desde una perspectiva biológica. Ante estas preocupaciones, algunos argumentan que la regresión por pasos se reserva mejor para el tamizaje preliminar o únicamente para pruebas de hipótesis, como en casos de resultados novedosos y una comprensión limitada de las contribuciones de las variables independientes. Sin embargo, otros señalan que los métodos por pasos no son en sí el problema (y de hecho pueden ser bastante efectivos en ciertos contextos); en cambio, el verdadero problema es una interpretación descuidada de los resultados sin valorar completamente los pros y contras de este enfoque. Por tanto, si uno elige crear un modelo por pasos, es importante validar posteriormente los resultados antes de sacar conclusiones. No obstante, debe destacarse que todos los tipos de modelos requieren validación formal

antes de que se consideren definitivos para uso futuro, ya que se espera que los modelos funcionen mejor con la muestra original que con muestras subsiguientes.[1, 2, 3]

3.3 Validación Interna y Externa del Modelo

Al validar modelos de regresión logística, existen numerosos métodos entre los cuales elegir, cada uno más o menos apropiado según los parámetros del estudio como el tamaño de muestra. Para establecer la validez interna (confirmación de resultados del modelo con el mismo conjunto de datos), los métodos comunes incluyen:

- **método de retención, o división de la muestra en dos subgrupos** antes de la construcción del modelo, con el grupo de *entrenamiento* usado para crear el modelo de regresión logística y el grupo de *prueba* usado para validarlo; [12, 13]
- **validación cruzada k-fold o división de la muestra en k subgrupos de igual tamaño** para propósitos de entrenamiento y validación;[13]
- **validación cruzada *uno fuera* (leave-one-out)**, una variante del método k-fold donde el número de particiones es igual al número de sujetos en la muestra;[13] y
- **bootstrapping** es decir, obtener submuestras repetidas con reemplazo de toda la muestra [13, 14].

Además de validar internamente el modelo, uno debería intentar validarlo externamente en un nuevo entorno de estudio como una prueba adicional de su viabilidad estadística y utilidad clínica [12, 15]. Si los resultados de la validación interna o externa presentan alguna alerta se recomienda hacer ajustes al modelo según sea necesario, o definir explícitamente cualquier restricción para el uso futuro del modelo.[15]

3.4 Interpretación de los Resultados del Modelo

- **Evaluación del Ajuste General del Modelo.** Una vez que se ha creado el modelo de regresión logística, se determina qué tan bien se ajusta a los datos de la muestra en su totalidad. Dos de los métodos más comunes para evaluar el ajuste del modelo son la prueba de chi-cuadrado de Pearson y la desviación residual. Ambas miden la diferencia entre los resultados observados y los resultados predichos por el modelo, donde un mal ajuste del modelo se indica mediante valores de prueba elevados, lo que señala una diferencia mayor [3, 16, 17].

Otra medida comúnmente utilizada del ajuste del modelo es la prueba de bondad de ajuste de *Hosmer-Lemeshow*, que divide a los sujetos en grupos iguales (a menudo de 10) según su probabilidad estimada del resultado. El decil más bajo está compuesto por aquellos que tienen menor probabilidad de experimentar el resultado. Si el modelo tiene buen ajuste, los sujetos que experimentaron el resultado principal caerán en su mayoría en los deciles de mayor riesgo. Un modelo con mal ajuste resultará en sujetos distribuidos de manera más uniforme a lo largo de los deciles de riesgo para ambos resultados binarios [2, 3].

Las ventajas de las pruebas de Hosmer-Lemeshow incluyen su aplicación sencilla y facilidad de interpretación, las limitaciones incluyen la dependencia de las pruebas sobre cómo se definen los puntos de corte de los grupos y los algoritmos computacionales utilizados, así como una menor capacidad para identificar modelos con mal ajuste en ciertas circunstancias. Otras alternativas menos comunes para evaluar el ajuste del modelo son descritas por Hosmer et al [16] y Kuss [17].

Otra opción para ampliar los resultados del ajuste del modelo y de las estadísticas diagnósticas, es evaluando la capacidad del modelo para discriminar entre grupos. Las formas comunes de hacer esto incluyen

1. Tablas de clasificación, donde la pertenencia a un grupo dentro de una categoría binaria del resultado se predice usando probabilidades estimadas y puntos de corte predefinidos, y
2. Área bajo la curva característica operativa del receptor (AUROC), donde un valor de 0.5 significa que el modelo no es mejor que el azar para discriminar entre los sujetos que tienen el resultado y los que no, y un valor de 1.0 indica que el modelo discrimina perfectamente entre sujetos. *El AUROC se usa a menudo cuando se desean considerar diferentes puntos de corte para la clasificación y así maximizar tanto la sensibilidad como la especificidad* [18].

- **Interpretación de los Resultados de Variables Individuales.** Las variables independientes usualmente se presentan como razones de momios (ORs, por sus siglas en inglés), que revelan la fuerza de la contribución de la variable independiente al resultado y se definen como las probabilidades de que ocurra el resultado (\hat{Y}) frente a que no ocurra, $(1 - \hat{Y})$, para cada variable independiente. La relación entre la razón de momios (OR) y el coeficiente beta estimado de la variable independiente se expresa como $OR = e^{\beta_i}$. Con base en esta fórmula, un cambio de una unidad en la variable independiente multiplica la probabilidad del resultado por la cantidad contenida en e^{β_i} .

Para un modelo de regresión logística con solo una variable independiente, la OR se considera “no ajustada” porque no hay otras variables cuya influencia deba ser ajustada o restada. En contraste, si el modelo de regresión logística incluye múltiples variables independientes, las OR ahora son *ajustadas* porque representan la contribución única de la variable independiente después de ajustar (o restar) los efectos de las otras variables en el modelo, en conclusión las OR ajustadas suelen ser menores que sus contrapartes no ajustadas. Interpretar las OR también depende de si la variable independiente es continua o categórica. Para las variables continuas, primero se debe identificar una unidad de medida significativa que exprese mejor el grado de cambio en el resultado asociado con esa variable independiente. Finalmente, los intervalos de confianza (IC) al 95% se informan rutinariamente junto con las OR como una medida de precisión (es decir, si los hallazgos probablemente se mantendrán en la población no observada). Si el IC cruza 1.00, es posible que no haya una diferencia significativa en esa población.

4 Fundamentos del Modelo de Regresión Logística

- La función logística transforma la probabilidad de un evento en **odds**, y posteriormente en **log-odds** (*logit*), acotando los valores entre 0 y 1. Esto asegura interpretaciones coherentes para eventos dicotómicos. El modelo toma la forma:

$$\text{logit}(p) = \log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

- **Evaluación general** Se emplean dos pruebas principales:
 - **Razón de verosimilitudes (likelihood ratio test)**: compara un modelo completo con uno nulo, evaluando si los predictores mejoran significativamente la predicción.
 - **Prueba de Hosmer-Lemeshow**: mide el ajuste entre valores observados y esperados por deciles de riesgo. Un valor $p > 0.05$ indica buen ajuste.
- **Evaluación de predictores** La significancia individual de cada predictor se evalúa con el **estadístico Wald**, basado en la relación entre el coeficiente estimado y su error estándar. También se puede usar la razón de verosimilitudes para cada predictor.
- **Exactitud Predictiva y Discriminación**
 - **Tabla de clasificación**: compara predicciones contra observaciones reales, generando métricas como sensibilidad, especificidad, precisión y valor predictivo.
 - **Curva ROC (Receiver Operating Characteristic)**: representa la sensibilidad frente a 1 - especificidad. El área bajo la curva (AUC) cuantifica la capacidad discriminativa del modelo. Un AUC de 0.5 indica clasificación aleatoria, mientras que 1.0 representa clasificación perfecta.

- **Validación del Modelo**

Se destaca la importancia de validar los modelos, ya sea de manera **interna** (con subconjuntos del mismo conjunto de datos) o **externa** (con nuevos datos). Se discuten métodos como *bootstrap*, *jackknife* y validación cruzada.

También se mencionan medidas como:

- R^2 de Cox & Snell
- R^2 de Nagelkerke

Estas proporcionan información sobre el poder explicativo del modelo, aunque no son equivalentes al R^2 clásico de regresión lineal.

Para una variable binaria $y_i \in \{0, 1\}$, el modelo de regresión logística predice la probabilidad:

$$p_i = \frac{1}{1 + e^{-x_i \beta}}$$

Función de verosimilitud

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n p_i^{y_i} (1 - p_i)^{1-y_i}$$

Log-verosimilitud

$$\ell(\beta) = \sum_{i=1}^n [y_i \ln(p_i) + (1 - y_i) \ln(1 - p_i)]$$

Derivadas

Gradiente:

$$\nabla_{\beta} \ell(\beta) = X^{\top} (y - p)$$

Hessiano (segunda derivada):

$$\nabla_{\beta}^2 \ell(\beta) = -X^{\top} V X, \quad V = \text{diag}(p_i(1 - p_i))$$

Regularización Ridge (L2)

Se añade un término penalizado:

$$\ell_{\lambda}(\beta) = \ell(\beta) - \frac{\lambda}{2} \|\beta\|^2$$

Gradiente regularizado:

$$\nabla_{\beta} \ell_{\lambda}(\beta) = X^{\top} (y - p) - \lambda \beta$$

Hessiano regularizado:

$$\nabla_{\beta}^2 \ell_{\lambda}(\beta) = -X^{\top} V X - \lambda I$$

TR-IRLS (Trust Region IRLS)

Actualización generalizada del paso de Newton:

$$\beta^{(k+1)} = \beta^{(k)} + s$$

Donde s es solución de:

$$(X^{\top} V X + \lambda I) s = X^{\top} V z - \lambda \beta$$

Eventos raros y correcciones

Ajuste del intercepto (King & Zeng)

$$\tilde{\beta}_0 = \hat{\beta}_0 - \ln \left[\left(\frac{1 - \tau}{\tau} \right) \left(\frac{\hat{y}}{1 - \hat{y}} \right) \right]$$

Muestreo estratificado

Peso para observación i :

$$w_i = \frac{Q_i}{H_i}$$

Verosimilitud ponderada:

$$\ell_w(\beta) = \sum_{i=1}^n w_i \ln \left(\frac{e^{x_i \beta}}{1 + e^{x_i \beta}} \right)$$

Corrección de Firth

Se basa en el ajuste de penalización de tipo Jeffreys:

$$\ell^*(\beta) = \ell(\beta) + \frac{1}{2} \log |I(\beta)|$$

Regla de decisión

$$\hat{y}_i = \begin{cases} 1 & \text{si } p_i \geq c \\ 0 & \text{si } p_i < c \end{cases} \quad (\text{usualmente } c = 0.5)$$

Nota 2. • En problemas de clasificación con etiquetas binarias o etiquetas con una cantidad finita de opciones, la evaluación usualmente se realiza por medio de la matriz de confusión: el número de verdaderos/falsos positivos y negativos.

	Positivo	Negativo
Predecido Positivo	TP	FP
Predecido Negativo	FN	TN

- Para problemas de regresión con etiquetas de valores continuos usualmente se calcula la raíz del error cuadrático medio

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y})^2} \quad (4)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y})^2}{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2} \quad (5)$$

En cualquiera de los dos casos la evaluación final se lleva a cabo en el conjunto de prueba, el cuál es esencial dado que el último objetivo es obtener el predictor más general en los datos no utilizados para entrenar el algoritmo.

Nota 3. Las siguientes métricas se utilizan para medir el rendimiento de un modelo en función de su capacidad para predecir correctamente las clases de un conjunto de datos.

- **Recall (Recall o Sensibilidad):** Conocido como sensibilidad o tasa positiva real, mide la capacidad de un modelo para identificar correctamente todos los ejemplos positivos en un conjunto de datos. Se calcula como el número de verdaderos positivos dividido por la suma de verdaderos positivos y falsos negativos:

$$\text{Recall} = \frac{\text{Verdaderos Positivos}}{\text{Verdaderos Positivos} + \text{Falsos Negativos}} \quad (6)$$

Un recall alto significa que el modelo es bueno para detectar los casos positivos, minimizando los falsos negativos. Es importante en situaciones donde los falsos negativos son costosos o críticos.

- **Precision (Precisión):** La precisión mide la capacidad de un modelo para predecir correctamente los casos positivos entre todas las predicciones positivas que realiza. Se calcula como el número de verdaderos positivos dividido por la suma de verdaderos positivos y falsos positivos:

$$\text{Precision} = \frac{\text{Verdaderos Positivos}}{\text{Verdaderos Positivos} + \text{Falsos Positivos}} \quad (7)$$

Una alta precisión significa que el modelo tiene una baja tasa de falsos positivos, es decir, que cuando predice una clase como positiva, es probable que sea correcta. La precisión es importante en situaciones en las que los falsos positivos son costosos o no deseados.

- **Specificity (Especificidad):** La especificidad mide la capacidad de un modelo para predecir correctamente los casos negativos entre todas las predicciones negativas que realiza. También se conoce como tasa negativa real. Se calcula como el número de verdaderos negativos dividido por la suma de verdaderos negativos y falsos positivos:

$$\text{Specificity} = \frac{\text{Verdaderos Negativos}}{\text{Verdaderos Negativos} + \text{Falsos Positivos}} \quad (8)$$

Una alta especificidad indica que el modelo es bueno para identificar correctamente los casos negativos, minimizando los falsos positivos. Esto es importante en situaciones en las que los falsos positivos son costosos o problemáticos.

Estas métricas proporcionan una forma más completa de evaluar el rendimiento de un modelo de clasificación que simplemente mirar la precisión general.

En la ingeniería de proteínas, las similitudes en secuencias en ambos subconjuntos de datos deben ser tenidas en cuenta. Si alguna familia de proteínas está sobre representada en el conjunto de prueba, el predictor resultante puede resultar sesgado hacia la identificación de patrones válidos solamente para esta familia. Si algunas secuencias en el conjunto de prueba son muy cercanas al conjunto de entrenamiento, la evaluación final de desempeño dará resultados sobre optimistas.

En el paso 2 de entrenamiento, es posible ajustar el predictor o seleccionar de entre varios predictores, usualmente por medio de validación $k - fold$. En este caso los datos

de entrenamiento se subdividen en K subconjuntos y el flujo de trabajo se repite K veces, con cada uno de ellos utilizados para la evaluación de los $K - 1$ subconjuntos utilizados para entrenar. El reto principal en el paso 2 para cualquier entrenamiento tipo ML supervisado es evitar el subajuste de los datos (sesgo alto) y el sobre ajuste (varianza grande).

La **subestimación** ocurre cuando un predictor falla en encontrar patrones incluso en los datos de entrenamiento (cuando un modelo lineal simple se utiliza para explicar dependencias no lineales en los datos). El **sobreajuste** ocurre cuando el desempeño de un predictor disminuye notablemente en los datos de prueba en comparación con los datos de prueba, debido al aprendizaje de demasiado detalle y ruido, en lugar de identificar patrones generales. Tanto el subajuste como el sobreajuste pueden ser debido a la insuficiente calidad de los datos: ruido excesivo, características faltantes o irrelevantes, sesgo en los datos, o datos dispersos. También pueden ocurrir como consecuencia de una pobre aplicación del algoritmo: excesiva o insuficiente flexibilidad en la selección de los parámetros, protocolo de entrenamiento inapropiado, o contaminación de los datos de entrenamiento con el conjunto de datos de prueba.

Dado un conjunto de datos (x_i, y_i) para $i = 1, \dots, n$, queremos encontrar los coeficientes β_0 y β_1 que minimicen el error cuadrático:

$$\sum_{i=1}^n (y_i - (\beta_0 + \beta_1 x_i))^2$$

Es más sencillo resolver este problema usando la forma *centralizada*:

$$y_i = \beta_0^* + \beta_1(x_i - \bar{x}) + \varepsilon_i$$

donde:

$$\beta_0 = \beta_0^* - \beta_1 \bar{x}$$

Paso 1: Derivada parcial respecto a β_0^*

Queremos minimizar:

$$L(\beta_0^*, \beta_1) = \sum_{i=1}^n [y_i - (\beta_0^* + \beta_1(x_i - \bar{x}))]^2$$

Calculamos la derivada parcial:

$$\begin{aligned} \frac{\partial L}{\partial \beta_0^*} &= \sum_{i=1}^n 2[y_i - (\beta_0^* + \beta_1(x_i - \bar{x}))](-1) \\ &= -2 \sum_{i=1}^n [y_i - \beta_0^* - \beta_1(x_i - \bar{x})] \end{aligned}$$

Igualamos a cero:

$$\sum_{i=1}^n [y_i - \beta_0^* - \beta_1(x_i - \bar{x})] = 0$$

Distribuimos:

$$n\beta_0^* + \beta_1 \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) = \sum_{i=1}^n y_i$$

Pero:

$$\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) = 0$$

Entonces:

$$n\beta_0^* = \sum_{i=1}^n y_i \Rightarrow \beta_0^* = \bar{y}$$

Paso 2: Derivada parcial respecto a β_1

Nuevamente:

$$L(\beta_0^*, \beta_1) = \sum_{i=1}^n [y_i - \beta_0^* - \beta_1(x_i - \bar{x})]^2$$

Derivamos con respecto a β_1 :

$$\begin{aligned} \frac{\partial L}{\partial \beta_1} &= \sum_{i=1}^n 2[y_i - \beta_0^* - \beta_1(x_i - \bar{x})](-1)(x_i - \bar{x}) \\ &= -2 \sum_{i=1}^n [y_i - \beta_0^* - \beta_1(x_i - \bar{x})](x_i - \bar{x}) \end{aligned}$$

Igualamos a cero:

$$\sum_{i=1}^n [y_i - \beta_0^* - \beta_1(x_i - \bar{x})](x_i - \bar{x}) = 0$$

Sustituimos $\beta_0^* = \bar{y}$:

$$\sum_{i=1}^n [y_i - \bar{y} - \beta_1(x_i - \bar{x})](x_i - \bar{x}) = 0$$

Distribuimos:

$$\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})(x_i - \bar{x}) - \beta_1 \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 = 0$$

Despejamos β_1 :

$$\beta_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})(x_i - \bar{x})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} = \frac{S_{xy}}{S_{xx}}$$

Paso 3: Recuperar β_0

$$\beta_0 = \beta_0^* - \beta_1 \bar{x} = \bar{y} - \beta_1 \bar{x}$$

Para una variable binaria $y_i \in \{0, 1\}$, el modelo de regresión logística predice la probabilidad:

$$p_i = \frac{1}{1 + e^{-x_i \beta}}$$

Función de verosimilitud

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n p_i^{y_i} (1 - p_i)^{1-y_i}$$

Log-verosimilitud

$$\ell(\beta) = \sum_{i=1}^n [y_i \ln(p_i) + (1 - y_i) \ln(1 - p_i)]$$

Usando que $p_i = \frac{1}{1+e^{-x_i\beta}}$, entonces:

$$\ell(\beta) = \sum_{i=1}^n [y_i x_i \beta - \ln(1 + e^{x_i \beta})]$$

Derivadas: Gradiente y Hessiano

Gradiente

Partimos de:

$$\ell(\beta) = \sum_{i=1}^n [y_i x_i \beta - \ln(1 + e^{x_i \beta})]$$

Derivando con respecto a β_j :

$$\frac{\partial \ell(\beta)}{\partial \beta_j} = \sum_{i=1}^n \left[y_i x_{ij} - \frac{e^{x_i \beta}}{1 + e^{x_i \beta}} x_{ij} \right] = \sum_{i=1}^n x_{ij} (y_i - p_i)$$

Forma vectorial del gradiente:

$$\nabla_{\beta} \ell(\beta) = X^{\top} (\mathbf{y} - \mathbf{p})$$

Hessiano

La derivada del gradiente es:

$$\frac{\partial^2 \ell(\beta)}{\partial \beta_j \partial \beta_k} = - \sum_{i=1}^n x_{ij} x_{ik} p_i (1 - p_i)$$

Forma matricial:

$$\nabla_{\beta}^2 \ell(\beta) = -X^{\top} V X, \quad \text{donde } V = \text{diag}(p_i(1 - p_i))$$

Regularización Ridge (L2)

Penalización L2 añadida a la log-verosimilitud:

$$\ell_\lambda(\beta) = \ell(\beta) - \frac{\lambda}{2} \|\beta\|^2$$

Gradiente regularizado:

$$\nabla_\beta \ell_\lambda(\beta) = X^\top (\mathbf{y} - \mathbf{p}) - \lambda \beta$$

Hessiano regularizado:

$$\nabla_\beta^2 \ell_\lambda(\beta) = -X^\top V X - \lambda I$$

TR-IRLS (Trust Region IRLS)

Actualización de Newton truncado:

$$\beta^{(k+1)} = \beta^{(k)} + s$$

Donde s resuelve:

$$(X^\top V X + \lambda I)s = X^\top V z - \lambda \beta$$

Eventos raros y correcciones

Ajuste del intercepto (King & Zeng)

$$\tilde{\beta}_0 = \hat{\beta}_0 - \ln \left[\left(\frac{1 - \tau}{\tau} \right) \left(\frac{\hat{y}}{1 - \hat{y}} \right) \right]$$

Muestreo estratificado y ponderación

Peso para observación i :

$$w_i = \frac{Q_i}{H_i}$$

Verosimilitud ponderada:

$$\ell_w(\beta) = \sum_{i=1}^n w_i \ln \left(\frac{e^{x_i \beta}}{1 + e^{x_i \beta}} \right)$$

Corrección de Firth

Log-verosimilitud penalizada (ajuste de Jeffreys):

$$\ell^*(\beta) = \ell(\beta) + \frac{1}{2} \log |I(\beta)|$$

Regla de decisión

$$\hat{y}_i = \begin{cases} 1 & \text{si } p_i \geq c \\ 0 & \text{si } p_i < c \end{cases}, \quad \text{con } c = 0.5$$

Modelo base de regresión logística

La RL modela la probabilidad de un evento binario $y_i \in \{0, 1\}$ en función de un vector de predictores x_i mediante:

$$p_i = \frac{1}{1 + e^{-x_i \beta}} \quad (9)$$

La verosimilitud del modelo es:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n p_i^{y_i} (1 - p_i)^{1-y_i} \quad (10)$$

Y su log-verosimilitud:

$$\ell(\beta) = \sum_{i=1}^n [y_i \ln(p_i) + (1 - y_i) \ln(1 - p_i)] \quad (11)$$

Derivadas: Gradiente y Hessiano

- Gradiente:

$$\nabla_{\beta} \ell(\beta) = X^T (\mathbf{y} - \mathbf{p}) \quad (12)$$

- Hessiano:

$$\nabla_{\beta}^2 \ell(\beta) = -X^T V X, \quad \text{donde } V = \text{diag}(p_i(1 - p_i)) \quad (13)$$

Regularización

Para evitar el sobreajuste, se añade un término de penalización L2 (ridge):

$$\ell_{\lambda}(\beta) = \ell(\beta) - \frac{\lambda}{2} \|\beta\|^2 \quad (14)$$

- Gradiente regularizado:

$$\nabla_{\beta} \ell_{\lambda}(\beta) = X^T (\mathbf{y} - \mathbf{p}) - \lambda \beta \quad (15)$$

- Hessiano regularizado:

$$\nabla_{\beta}^2 \ell_{\lambda}(\beta) = -X^T V X - \lambda I \quad (16)$$

Algoritmo IRLS (Iteratively Reweighted Least Squares)

Una técnica común para estimar los parámetros del modelo es IRLS, que utiliza pesos $v_i = p_i(1 - p_i)$ y variables ajustadas z_i :

$$z_i = x_i\hat{\beta} + \frac{y_i - p_i}{v_i} \quad (17)$$

En cada iteración, se resuelve:

$$(X^T V X + \lambda I) \hat{\beta}^{(c+1)} = X^T V z^{(c)} \quad (18)$$

Este método es eficiente para bases de datos de tamaño moderado.

Algoritmo CG (Conjugate Gradient)

En problemas a gran escala, se recomienda el método del gradiente conjugado:

- Se inicializa el residuo $r^{(0)} = b - A\beta^{(0)}$.
- Se actualizan las direcciones de búsqueda y pasos óptimos iterativamente.
- Permite resolver sistemas lineales sin invertir matrices.

Es especialmente útil cuando $X^T V X$ es grande o disperso.

Correcciones para eventos raros

- **Ajuste del intercepto:** basado en la tasa real de eventos:

$$\tilde{\beta}_0 = \hat{\beta}_0 - \ln \left(\frac{1 - \tau}{\tau} \cdot \frac{y}{1 - y} \right) \quad (19)$$

- **Ponderación:** modifica la verosimilitud con pesos:

$$\ell(\beta|y, X) = \sum_{i=1}^n w_i \ln \left(\frac{e^{x_i\beta}}{1 + e^{x_i\beta}} \right) \quad (20)$$

Conclusiones clave

- La regresión logística es robusta y se adapta bien a diferentes contextos de datos.
- Las técnicas de regularización y los métodos numéricos como IRLS y CG la hacen escalable.
- Las correcciones para eventos raros mejoran la inferencia en muestras sesgadas.
- Es una herramienta base para modelos más complejos como regresión multinomial o clasificación ordinal.

5 Desarrollo Matemático

El modelo lineal univariado se expresa como:

$$h_{\theta}(x) = \theta_0 + \theta_1 x \quad (21)$$

Función de Costo (SSE - Error Cuadrático medio) está definida por:

$$J(\theta_0, \theta_1) = \frac{1}{2N} \sum_{i=1}^N (h_{\theta}(x^{(i)}) - y^{(i)})^2 \quad (22)$$

Objetivo de Optimización: Nuestro objetivo es encontrar los valores óptimos de θ_0 y θ_1 que minimicen la función de costo

$$\min_{\theta_0, \theta_1} J(\theta_0, \theta_1) \quad (23)$$

Gradiente de la función de costo respecto a θ_0

$$\frac{\partial J(\theta_0, \theta_1)}{\partial \theta_0} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (h_{\theta}(x^{(i)}) - y^{(i)}) \quad (24)$$

Gradiente de la función de costo respecto a θ_1

$$\frac{\partial J(\theta_0, \theta_1)}{\partial \theta_1} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x^{(i)} (h_{\theta}(x^{(i)}) - y^{(i)}) \quad (25)$$

Optimización del Gradiente: Para minimizar $J(\theta_0, \theta_1)$, se pueden utilizar métodos iterativos como el descenso por gradiente

$$\theta_j := \theta_j - \alpha \cdot \frac{\partial J(\theta)}{\partial \theta_j}, \quad j = 0, 1 \quad (26)$$

donde α es la tasa de aprendizaje.

Solución

$$\theta_0 = \frac{1}{N} \left\{ \sum_{i=1}^N y^{(i)} - \theta_1 \sum_{i=1}^N x^{(i)} \right\} \quad (27)$$

$$\theta_1 = \frac{N \sum_{i=1}^N y^{(i)} x^{(i)} - \sum_{i=1}^N y^{(i)} \sum_{i=1}^N x^{(i)}}{N \sum_{i=1}^N (x^{(i)})^2 - (\sum_{i=1}^N x^{(i)})^2} \quad (28)$$

Para el caso multivariado sería

$$h_{\theta}(x) = \sum_{i=1}^d \theta_i x_i + \theta_0 = \sum_{i=0}^d \theta_i x_i, \quad x_0 = 1 \quad (29)$$

es decir,

$$h_{\theta}(x) = \theta^T X, \quad X = \begin{pmatrix} x_0 \\ x_1 \\ \vdots \\ x_d \end{pmatrix} \quad (30)$$

$$J(\theta) = J(\theta_0, \theta_1, \dots, \theta_d) = \frac{1}{2N} \sum_{i=1}^N (\theta^T x^{(i)} - y^{(i)})^2. \quad (31)$$

$$h_{\theta}(\mathbf{X}) = \theta^T \mathbf{X} = \mathbf{X}^T \theta \quad (32)$$

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathbf{X}\theta \Leftrightarrow \begin{bmatrix} \hat{y}^{(1)} \\ \hat{y}^{(2)} \\ \vdots \\ \hat{y}^{(N)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} h_{\theta} \mathbf{x}^{(1)} \\ h_{\theta} \mathbf{x}^{(2)} \\ \vdots \\ h_{\theta} \mathbf{x}^{(N)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_0^{(1)} & x_1^{(1)} & \cdots & x_d^{(1)} \\ x_0^{(2)} & x_1^{(2)} & \cdots & x_d^{(2)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_0^{(N)} & x_1^{(N)} & \cdots & x_d^{(N)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \theta_0 \\ \theta_1 \\ \vdots \\ \theta_d \end{bmatrix} \quad (33)$$

donde $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^{N \times (d+1)}$, $\hat{\mathbf{y}} \in \mathbb{R}^{N \times 1}$ y $\theta \in \mathbb{R}^{(d+1) \times 1}$. Entonces

$$\begin{aligned} J(\theta) &= \frac{1}{2N} \sum_{i=1}^N (\theta^T \mathbf{x}^{(i)} - y^{(i)})^2 = \frac{1}{2N} \sum_{i=1}^N (\hat{y}^{(i)} - y^{(i)})^2 \\ &= \frac{1}{2N} \|\hat{\mathbf{y}} - \mathbf{y}\|_2^2 = \frac{1}{2N} (\hat{\mathbf{y}} - \mathbf{y})^T (\hat{\mathbf{y}} - \mathbf{y}) = \frac{1}{2N} (\mathbf{X}\theta - \mathbf{y})^T (\mathbf{X}\theta - \mathbf{y}) \\ &= \frac{1}{2N} \{ \theta^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X}) \theta - \theta^T \mathbf{X}^T \mathbf{y} - \mathbf{y}^T \mathbf{X} \theta + \mathbf{y}^T \mathbf{y} \} \\ &= \frac{1}{2N} \left\{ \theta^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X}) \theta - (\mathbf{X}^T \mathbf{y})^T \theta - (\mathbf{X}^T \mathbf{y})^T \theta + \mathbf{y}^T \mathbf{y} \right\} \\ &= \frac{1}{2N} \left\{ \theta^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X}) \theta - 2 (\mathbf{X}^T \mathbf{y})^T \theta + \mathbf{y}^T \mathbf{y} \right\} \end{aligned}$$

por lo tanto

$$J(\theta) = \frac{1}{2N} (\mathbf{X}\theta - \mathbf{y})^T (\mathbf{X}\theta - \mathbf{y}).$$

Recordemos que $\theta^T \mathbf{X}^T \mathbf{y} = (\mathbf{X}^T \mathbf{y})^T \theta$, $(\mathbf{X}^T \mathbf{y})^T = \mathbf{y}^T \mathbf{X}$ y $(\mathbf{a}^T \mathbf{b}) = (\mathbf{b}^T \mathbf{a})$, por lo tanto podemos reescribir:

$$J(\theta) = \frac{1}{2N} \left(\theta^\top (\mathbf{X}^\top \mathbf{X}) \theta - 2 (\mathbf{X}^\top \mathbf{y})^\top \theta + \mathbf{y}^\top \mathbf{y} \right). \quad (34)$$

Calculando el gradiente e igualando a cero:

$$\nabla_{\theta} J(\theta) = -\frac{1}{2N} \{ \theta^\top (X^\top X) \theta - 2(X^\top \mathbf{y})^\top \theta + \mathbf{y}^\top \mathbf{y} \} \quad (35)$$

$$= \frac{1}{2N} \{ 2X^\top X \theta - 2X^\top \mathbf{y} \} \nabla_{\theta} \quad (36)$$

$$J(\theta) = 0 \Leftrightarrow X^\top X \theta = X^\top \mathbf{y} \Leftrightarrow \theta = (X^\top X)^{-1} X^\top \mathbf{y} \quad (37)$$

Alternativamente (gradiente descendente)

$$\frac{\partial J(\theta)}{\partial \theta_j} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (h_{\theta}(x^{(i)}) - y^{(i)}) x_j^{(i)} \quad (38)$$

Nota 4. • Resolver por gradiente descendente, y calcular $(X^\top X)^{-1}$ puede ser difícil.

$$\bullet (X^\top X)^\top = X^\top (X^\top)^\top = X^\top X.$$

Ejemplo 1. Ahora calculemos la log-verosimilitud considerando que cada variable se distribuye Bernoulli: $p(x|\theta) = \theta^x (1-\theta)^{1-x}$ para $x = 0, 1$. Sea x_1, x_2, \dots, x_n , $\theta = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$, entonces $\theta = \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n}$ es el valor más probable para estimar θ . La función de verosimilitud conjunta

$$\Psi(x_1, x_2, \dots, x_n; \theta) = \prod_{i=1}^n f(x_i; \theta) = \theta^{\sum_{i=1}^n x_i} (1-\theta)^{n-\sum_{i=1}^n x_i}, \quad (39)$$

entonces la función de Log-verosimilitud está dada por:

$$\log L(\theta) = \sum_{i=1}^n x_i \log \theta + (n - \sum_{i=1}^n x_i) \log(1-\theta), \quad (40)$$

calculando la derivada de la log-verosimilitud

$$\frac{\partial \log L(\theta)}{\partial \theta} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{\theta} - \frac{n - \sum_{i=1}^n x_i}{1-\theta} \quad (41)$$

$$= \frac{(1-\theta) \sum_{i=1}^n x_i - (n - \sum_{i=1}^n x_i) \theta}{\theta(1-\theta)} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i - n\theta}{\theta(1-\theta)}, \quad (42)$$

igualando a cero y resolviendo

$$\frac{\sum_{i=1}^n x_i - n\theta}{\theta(1-\theta)} = 0 \Leftrightarrow \theta = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}. \quad (43)$$

Ejemplo 2. Supongamos que se tienen $\mathcal{D} = \{u^{(1)}, u^{(2)}, \dots, u^{(N)}\}$ observaciones, supongamos además que se tienen datos generados con distribución $U \sim (U; \theta)$. Calculemos la función de verosimilitud.

$$\mathcal{L}(\theta) = \prod_{i=1}^N p(u^{(i)}; \theta) \quad (44)$$

donde

$$\theta_{ML} = \arg \max_{\theta} \mathcal{L}(\theta) = \arg \max_{\theta} \sum_{i=1}^N \log p(u^{(i)}; \theta) \quad (45)$$

donde tanto $\log(f(x))$ y $\arg \max_{\theta}$ son funciones monótonas crecientes. supongamos que se tiene un ruido gaussiano con media 0 y varianza σ^2 , entonces

$$y^{(i)} = h_{\theta}(x^{(i)}) + \epsilon^{(i)} = \theta^{\top} \mathbf{X}^{(i)} + \epsilon^{(i)}, \quad (46)$$

por lo tanto

$$y^{(i)} \sim N(\theta^{\top} \mathbf{X}^{(i)}, \sigma^2), \quad (47)$$

entonces

$$p(y|\mathbf{X}, \theta, \sigma^2) = \prod_{i=1}^N p(y|\mathbf{x}^{(i)}, \theta, \sigma^2) = \prod_{i=1}^N (2\pi\sigma^2)^{-1} e^{-\frac{1}{2\sigma^2}(y^{(i)} - \theta^{\top} \mathbf{x}^{(i)})^2} \quad (48)$$

$$= (2\pi\sigma^2)^{-\frac{N}{2}} e^{-\frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^N (y^{(i)} - \theta^{\top} \mathbf{x}^{(i)})^2} \quad (49)$$

$$= (2\pi\sigma^2)^{-\frac{N}{2}} e^{-\frac{1}{2\sigma^2} (y - \mathbf{X}\theta)^{\top} (y - \mathbf{X}\theta)} \quad (50)$$

entonces la verosimilitud es

$$p(y|\mathbf{X}, \theta, \sigma^2) = (2\pi\sigma^2)^{-\frac{N}{2}} e^{-\frac{1}{2\sigma^2} (y - \mathbf{X}\theta)^{\top} (y - \mathbf{X}\theta)} \quad (51)$$

y la log-verosimilitud es

$$\mathcal{L}(\theta, \sigma^2) = -\frac{N}{2} \log(2\pi\sigma^2) \left[-\frac{1}{2\sigma^2} (y - \mathbf{X}\theta)^{\top} (y - \mathbf{X}\theta) \right]. \quad (52)$$

Maximizar la log-verosimilitud con respecto a θ es equivalente a maximizar $-(y - \mathbf{X}\theta)^{\top} (y - \mathbf{X}\theta)$ que a su vez es equivalente a minimizar $(y - \mathbf{X}\theta)^{\top} (y - \mathbf{X}\theta)$.

6 Tema nuevo

Se define la función sigmoide

$$\sigma(u) = \frac{1}{1 + e^{-u}} \Rightarrow \text{logistic regression classifier} \quad (53)$$

donde la regla de decisión para y

$$y = \sigma(h_{\theta}(x)) = \sigma(\theta^{\top} x) \quad (54)$$

Matemáticamente, la probabilidad de que un ejemplo pertenezca a la clase 1 es:

$$p(y^{(i)} = 1 \mid x^{(i)}; \theta) = \sigma(\theta^{\top} x^{(i)}) \quad (55)$$

$$p(y^{(i)} = 0 \mid x^{(i)}; \theta) = 1 - \sigma(\theta^{\top} x^{(i)}) \quad (56)$$

la probabilidad conjunta en función de $y^{(i)}$

$$p(y^{(i)} \mid x^{(i)}; \theta) = \sigma(\theta^{\top} x^{(i)})^{y^{(i)}} \cdot [1 - \sigma(\theta^{\top} x^{(i)})]^{1-y^{(i)}} \quad (57)$$

mientras que la probabilidad conjunta de todas las etiquetas

$$\prod_{i=1}^N \sigma(\theta^{\top} x^{(i)})^{y^{(i)}} (1 - \sigma(\theta^{\top} x^{(i)}))^{(1-y^{(i)})} \quad (58)$$

La log-verosimilitud para regresión logística está dada por:

$$\ell(\theta) = \sum_{i=1}^N y^{(i)} \log(\sigma(\theta^{\top} x^{(i)})) + (1 - y^{(i)}) \log(1 - \sigma(\theta^{\top} x^{(i)})) \quad (59)$$

Antes de calcular la derivada, recordemos:

$$\sigma(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (60)$$

con derivada

$$\frac{d}{dz} \sigma(z) = \frac{d}{dz} (1 + e^{-z})^{-1} = -(1 + e^{-z})^{-2} \cdot (-e^{-z}) = \frac{e^{-z}}{(1 + e^{-z})^2} \quad (61)$$

además:

$$\sigma(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}} \Rightarrow 1 - \sigma(z) = \frac{e^{-z}}{1 + e^{-z}} \quad (62)$$

$$\Rightarrow \sigma(z)(1 - \sigma(z)) = \frac{e^{-z}}{(1 + e^{-z})^2} \quad (63)$$

$$\therefore \frac{d}{dz} \sigma(z) = \sigma(z)(1 - \sigma(z)) \quad (64)$$

Derivando la log-verosimilitud respecto a θ_j la función $\ell(\boldsymbol{\theta})$:

$$\frac{\partial \ell(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_j} = \sum_{i=1}^N [y^{(i)} \log \sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)}) + (1 - y^{(i)}) \log(1 - \sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)}))] \quad (65)$$

$$= \sum_{i=1}^N \left[\frac{y^{(i)}}{\sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)})} - \frac{1 - y^{(i)}}{1 - \sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)})} \right] \cdot \frac{d}{d\theta_j} \sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)}) \quad (66)$$

$$= \sum_{i=1}^N \left[\frac{y^{(i)}}{\sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)})} - \frac{1 - y^{(i)}}{1 - \sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)})} \right] \cdot \sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)}) \sigma(1 - \boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)}) x_j^{(i)} \quad (67)$$

$$= \sum_{i=1}^N \left[\frac{y^{(i)} - \sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)})}{\sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)}) (1 - \sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)}))} \right] \cdot \sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)}) \sigma(1 - \boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)}) x_j^{(i)} \quad (68)$$

$$= \sum_{i=1}^N [y^{(i)} - \sigma(\boldsymbol{\theta}^\top x^{(i)})] x_j^{(i)} \quad (69)$$

la cual es la función recursiva para calcular el gradiente.

References

- [1] Darlington RB. *Regression and Linear Models*. Columbus, OH: McGraw-Hill Publishing Company, 1990.
- [2] Tabachnick BG, Fidell LS. *Using Multivariate Statistics*. 5th ed. Boston, MA: Pearson Education, Inc., 2007.
- [3] Hosmer DW, Lemeshow SL. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience, 2000.
- [4] Campbell DT, Stanley JC. *Experimental and Quasi-experimental Designs for Research*. Boston, MA: Houghton Mifflin Co., 1963.
- [5] Stokes ME, Davis CS, Koch GG. *Categorical Data Analysis Using the SAS System*. 2nd ed. Cary, NC: SAS Institute, Inc., 2000.
- [6] Newgard CD, Hedges JR, Arthur M, Mullins RJ. Advanced statistics: the propensity score—a method for estimating treatment effect in observational research. *Acad Emerg Med*. 2004; **11**:953–961.
- [7] Newgard CD, Haukoos JS. Advanced statistics: missing data in clinical research—part 2: multiple imputation. *Acad Emerg Med*. 2007; **14**:669–678.
- [8] Allison PD. *Logistic Regression Using the SAS System: Theory and Application*. Cary, NC: SAS Institute, Inc., 1999.
- [9] Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996; **49**:1373–1379.

- [10] Agresti A. *An Introduction to Categorical Data Analysis*. Hoboken, NJ: Wiley, 2007.
- [11] Feinstein AR. *Multivariable Analysis: An Introduction*. New Haven, CT: Yale University Press, 1996.
- [12] Altman DG, Royston P. What Do We Mean by Validating a Prognostic Model? *Stats Med.* 2000; **19**:453–473.
- [13] Kohavi R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. In: *Proceedings of the 14th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI)*. Montreal, Quebec, Canada, August 20–25, 1995. 1995:1137–1143.
- [14] Efron B, Tibshirani R. *An Introduction to the Bootstrap*. New York: Chapman & Hall, 1993.
- [15] Miller ME, Hiu SL, Tierney WM. Validation techniques for logistic regression models. *Stat Med.* 1991; **10**:1213–1226.
- [16] Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med.* 1997; **16**:965–980.
- [17] Kuss O. Global goodness-of-fit tests in logistic regression with sparse data. *Stat Med.* 2002; **21**:3789–3801.
- [18] Zou KH, O’Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation.* 2007; **115**:654–657.
- [19] Mazurenko, S., Prokop, Z., and Damborsky, J. (2019). Machine learning in enzyme engineering. *ACS Catalysis*, 10(2), 1210-1223.
- [20] Yang, Y.; Niroula, A.; Shen, B.; Vihinen, M. PON-Sol: Prediction of Effects of Amino Acid Substitutions on Protein Solubility. *Bioinformatics* 2016, 32, 2032–2034.
- [21] Folkman, L.; Stantic, B.; Sattar, A.; Zhou, Y. EASE-MM: Sequence-Based Prediction of Mutation-Induced Stability Changes with Feature-Based Multiple Models. *J. Mol. Biol.* 2016, 428, 1394–1405.
- [22] Teng, S.; Srivastava, A. K.; Wang, L. Sequence Feature-Based Prediction of Protein Stability Changes upon Amino Acid Substitutions. *BMC Genomics* 2010, 11, S5.
- [23] Huang, L.; Gromiha, M. M.; Ho, S. iPTREE-STAB: Interpretable Decision Tree Based Method for Predicting Protein Stability Changes Upon Mutations. *Bioinformatics* 2007, 23, 1292–1293.
- [24] Koskinen, P.; Toronen, P.; Nokso-Koivisto, J.; Holm, L. PANNZER: High-Throughput Functional Annotation of Uncharacterized Proteins in an Error-Prone Environment. *Bioinformatics* 2015, 31, 1544–1552.
- [25] De Ferrari, L.; Mitchell, J. B. From Sequence to Enzyme Mechanism Using Multi-Label Machine Learning. *BMC Bioinf.* 2014, 15, 150.

- [26] Falda, M.; Toppo, S.; Pescarolo, A.; Lavezzo, E.; Di Camillo, B.; Facchinetti, A.; Cilia, E.; Velasco, R.; Fontana, P. Argot2: A Large Scale Function Prediction Tool Relying on Semantic Similarity of Weighted Gene Ontology Terms. *BMC Bioinf.* 2012, 13, S14.
- [27] Cozzetto, D.; Buchan, D. W.; Bryson, K.; Jones, D. T. Protein Function Prediction by Massive Integration of Evolutionary Analyses and Multiple Data Sources. *BMC Bioinf.* 2013, 14, S1.
- [28] Kulski, J. Next Generation Sequencing: Advances, Applications and Challenges; InTechOpen: London, 2016.
- [29] Straiton, J.; Free, T.; Sawyer, A.; Martin, J. From Sanger Sequencing to Genome Databases and Beyond. *BioTechniques* 2019, 66, 60-63.
- [30] Ardui, S.; Ameer, A.; Vermeesch, J. R.; Hestand, M. S. Single Molecule Real-Time (SMRT) Sequencing Comes of Age: Applications and Utilities for Medical Diagnostics. *Nucleic Acids Res.* 2018, 46, 2159-2168.
- [31] Kono, N., and Arakawa, K. (2019). Nanopore sequencing: Review of potential applications in functional genomics. *Development, growth and differentiation*, 61(5), 316-326.
- [32] Bunzel, H. A., Garrabou, X., Pott, M., and Hilvert, D. (2018). Speeding up enzyme discovery and engineering with ultrahigh-throughput methods. *Current opinion in structural biology*, 48, 149-156.
- [33] Wrenbeck, E. E., Faber, M. S., and Whitehead, T. A. (2017). Deep sequencing methods for protein engineering and design. *Current opinion in structural biology*, 45, 36-44.
- [34] Fowler, D. M., and Fields, S. (2014). Deep mutational scanning: a new style of protein science. *Nature methods*, 11(8), 801-807.
- [35] Gupta, K., and Varadarajan, R. (2018). Insights into protein structure, stability and function from saturation mutagenesis. *Current opinion in structural biology*, 50, 117-125.
- [36] UniProt Consortium. UniProt: A Worldwide Hub of Protein Knowledge. *Nucleic Acids Res.* 2018, 47, D506-D515.
- [37] Evans, R.; Jumper, J.; Kirkpatrick, J.; Sifre, L.; Green, T.; Qin, C.; Zidek, A.; Nelson, A.; Bridgland, A.; Penedones, H.; Petersen, S.; Simonyan, K.; Jones, D. T.; Silver, D.; Kavukcuoglu, K.; Hassabis, D.; Senior, A. W. De Novo Structure Prediction with Deep learning Based Scoring. In *Thirteenth Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction Abstracts*; 2018; pp 11-12.
- [38] Kinch, L. N.; Shi, S.; Cheng, H.; Cong, Q.; Pei, J.; Mariani, V.; Schwede, T.; Grishin, N. V. CASP9 Target Classification. *Proteins: Struct., Funct., Genet.* 2011, 79, 21-36.

- [39] Shehu, A.; Barbará, D.; Molloy, K. A Survey of Computational Methods for Protein Function Prediction. In *Big Data Analytics in Genomics*; Wong, K. C., Ed.; Springer: Cham, 2016; pp 225-298.
- [40] Zhang, C.; Freddolino, P. L.; Zhang, Y. COFACTOR: Improved Protein Function Prediction by Combining Structure, Sequence and Protein-Protein Interaction Information. *Nucleic Acids Res.* 2017, 45, W291-W299.
- [41] Kumar, N.; Skolnick, J. EFICAz2. 5: Application of a High-Precision Enzyme Function Predictor to 396 Proteomes. *Bioinformatics* 2012, 28, 2687-2688.
- [42] Li, Y.; Wang, S.; Umarov, R.; Xie, B.; Fan, M.; Li, L.; Gao, X. DEEPre: Sequence-Based Enzyme EC Number Prediction by Deep Learning. *Bioinformatics* 2018, 34, 760-769.
- [43] Yang, M.; Fehl, C.; Lees, K. V.; Lim, E. K.; Offen, W. A.; Davies, G. J.; Bowles, D. J.; Davidson, M. G.; Roberts, S. J.; Davis, B. G. Functional and Informatics Analysis Enables Glycosyltransferase Activity Prediction. *Nat. Chem. Biol.* 2018, 14, 1109-1117.
- [44] Niwa, T.; Ying, B. W.; Saito, K.; Jin, W.; Takada, S.; Ueda, T.; Taguchi, H. Bimodal Protein Solubility Distribution Revealed by an Aggregation Analysis of the Entire Ensemble of Escherichia Coli Proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009, 106, 4201-4206.
- [45] Klesmith, J. R.; Bacik, J. P.; Wrenbeck, E. E.; Michalczyk, R.; Whitehead, T. A. Trade-Offs Between Enzyme Fitness and Solubility Illuminated by Deep Mutational Scanning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2017, 114, 2265-2270.
- [46] Ruiz-Blanco, Y. B.; Paz, W.; Green, J.; Marrero-Ponce, Y. ProtDCal: A Program to Compute General-Purpose-Numerical Descriptors for Sequences and 3D-Structures of Proteins. *BMC Bioinf.* 2015, 16, 162.
- [47] Han, X.; Wang, X.; Zhou, K. Develop Machine Learning-Based Regression Predictive Models for Engineering Protein Solubility. *Bioinformatics* 2019, 35, 4640-4646.
- [48] Musil, M.; Konegger, H.; Hon, J.; Bednar, D.; Damborsky, J. Computational Design of Stable and Soluble Biocatalysts. *ACS Catal.* 2019, 9, 1033-1054.
- [49] Li, G.; Dong, Y.; Reetz, M. T. Can Machine Learning Revolutionize Directed Evolution of Selective Enzymes? *Adv. Synth. Catal.* 2019, 361, 2377-2386.
- [50] Wu, Z.; Kan, S. B. J.; Lewis, R. D.; Wittmann, B. J.; Arnold, F. H. Machine Learning-Assisted Directed Protein Evolution with Combinatorial Libraries. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2019, 116, 8852-8858.
- [51] Wolpert, D. H.; Macready, W. G. No Free Lunch Theorems for Optimization. *IEEE Trans. Evol. Comput.* 1997, 1, 67-82.

- [52] Wolpert, D. H. The Lack of a Priori Distinctions between Learning Algorithms. *Neural Comput.* 1996, 8, 1341-1390.
- [53] Walsh, I.; Pollastri, G.; Tosatto, S. C. Correct Machine Learning on Protein Sequences: A Peer-Reviewing Perspective. *Briefings Bioinf.* 2016, 17, 831-840.
- [54] Rao, R.; Bhattacharya, N.; Thomas, N.; Duan, Y.; Chen, X.; Canny, J.; Abbeel, P.; Song, Y. S. Evaluating Protein Transfer Learning with TAPE. *arXiv preprint arXiv:1906.08230*, 2019.
- [55] Romero, P. A.; Krause, A.; Arnold, F. H. Navigating the Protein Fitness Landscape with Gaussian Processes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013, 110, E193-E201
- [56] Eraslan, G.; Avsec, Z.; Gagneur, J.; Theis, F. J. Deep Learning: New Computational Modelling Techniques for Genomics. *Nat. Rev. Genet.* 2019, 20, 389-403.
- [57] Repecka, D.; Jauniskis, V.; Karpus, L.; Rembeza, E.; Zrimec, J.; Poviloniene, S.; Rokaitis, I.; Laurynenas, A.; Abuajwa, W.; Savolainen, O.; Meskys, R.; Engqvist, M. K. M.; Zelezniak, A. Expanding Functional Protein Sequence Space Using Generative Adversarial Networks. *bioRxiv* 2019, DOI: 10.1101/789719.
- [58] Riesselman, A. J.; Ingraham, J. B.; Marks, D. S. Deep Generative Models of Genetic Variation Capture the Effects of Mutations. *Nat. Methods* 2018, 15, 816-822.
- [59] Thornton, C.; Hutter, F.; Hoos, H. H.; Leyton-Brown, K. Auto-WEKA: Combined Selection and Hyperparameter Optimization of Classification Algorithms. In *Proceedings of the 19th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining*; 2013; pp 847-855.
- [60] Polikar, R. Ensemble based systems in decision making. *IEEE Circuits and systems magazine* 2006, 6, 21-45.
- [61] Gammernan, A.; Vovk, V. Hedging Predictions in Machine Learning. *Comput. J.* 2007, 50, 151-163.
- [62] Samek, W.; Wiegand, T.; Müller, K. Explainable Artificial Intelligence: Understanding, Visualizing and Interpreting Deep Learning Models. *ITU Journal: ICT Discoveries* 2017, 39-48.
- [63] Shrikumar, A.; Greenside, P.; Kundaje, A. Learning Important Features through Propagating Activation differences. In *Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning*; 2017; Vol. 70, pp 3145-3153.
- [64] Simonyan, K.; Vedaldi, A.; Zisserman, A. Deep Inside Convolutional Networks: Visualising Image Classification Models and Saliency Maps. *arXiv preprint arXiv:1312.6034* 2013.
- [65] Brookes, D. H.; Park, H.; Listgarten, J. Conditioning by Adaptive Sampling for Robust Design. In *Proceedings of the 36th International Conference on Machine Learning*; 2019; Vol. 97, pp 773-782.

- [66] Ribeiro, M. T.; Singh, S.; Guestrin, C. “Why Should I Trust You?” Explaining the Predictions of Any Classifier. In Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD international conference on knowledge discovery and data mining; 2016; pp 1135-1144.
- [67] Szegedy, C.; Zaremba, W.; Sutskever, I.; Bruna, J.; Erhan, D.; Goodfellow, I.; Fergus, R. Intriguing Properties of Neural Networks. arXiv preprint arXiv:1312.6199 201
- [68] Yu, M. K.; Ma, J.; Fisher, J.; Kreisberg, J. F.; Raphael, B. J.; Ideker, T. Visible Machine Learning for Biomedicine. *Cell* 2018, 173, 1562-1565.
- [69] Copley, S. D. Shining a light on enzyme promiscuity. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 47, 167–175 (2017).
- [70] Nobeli, I., Favia, A. D. and Thornton, J. M. Protein promiscuity and its implications for biotechnology. *Nat. Biotechnol.* 27, 157–167 (2009)
- [71] Adrio, J. L. and Demain, A. L. Microbial enzymes: tools for biotechnological processes. *Biomolecules* 4, 117–139 (2014).
- [72] Wang, S. et al. Engineering a synthetic pathway for gentisate in *pseudomonas chlororaphis* p3. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 8, 1588 (2021).
- [73] Wu, M.-C., Law, B., Wilkinson, B. and micklefied, J. Bioengineering natural product biosynthetic pathways for therapeutic applications. *Curr. Opin. Biotechnol.* 23, 931–940 (2012)
- [74] Rembeza, E., Boverio, A., Fraaije, M. W. and Engqvist, M. K. Discovery of two novel oxidases using a high-throughput activity screen. *ChemBioChem* 23, e202100510 (2022).
- [75] Longwell, C. K., Labanieh, L. and Cochran, J. R. High-throughput screening technologies for enzyme engineering. *Curr. Opin. Biotechnol.* 48, 196–202 (2017).
- [76] Black, G. W. et al. A high-throughput screening method for determining the substrate scope of nitrilases. *Chem. Commun.* 51, 2660–2662 (2015).
- [77] Pertusi, D. A. et al. Predicting novel substrates for enzymes with minimal experimental effort with active learning. *Metab. Eng.* 44,171-181 (2017).
- [78] Mou, Z. et al. Machine learning-based prediction of enzyme substrate scope: Application to bacterial nitrilases. *Proteins Struct. Funct. Bioinf.* 89, 336-347 (2021).
- [79] Yang, M. et al. Functional and informatics analysis enables glycosyltransferase activity prediction. *Nat. Chem. Biol.* 14, 1109–1117 (2018).
- [80] Rottig, M., Rausch, C. and Kohlbacher, O. Combining structure and sequence information allows automated prediction of substrate specificities within enzyme families. *PLoS Comput. Biol.* 6, e1000636 (2010).

- [81] Chevrette, M. G., Aicheler, F., Kohlbacher, O., Currie, C. R. and Medema, M. H. Sandpuma: ensemble predictions of nonribosomal peptide chemistry reveal biosynthetic diversity across actinobacteria. *Bioinformatics* 33, 3202-3210 (2017).
- [82] Goldman, S., Das, R., Yang, K. K. and Coley, C. W. Machine learning modeling of family wide enzyme-substrate specificity screens. *PLoS Comput. Biol.* 18, e1009853 (2022).
- [83] Visani, G. M., Hughes, M. C. and Hassoun, S. Enzyme promiscuity prediction using hierarchy-informed multi-label classification *Bioinformatics* 37, 2017-2024 (2021).
- [84] Ryu, J. Y., Kim, H. U. and Lee, S. Y. Deep learning enables high-quality and high-throughput prediction of enzyme commission numbers. *PNAS* 116, 13996-14001 (2019).
- [85] Li, Y. et al. DEEPre: sequence-based enzyme EC number prediction by deep learning. *Bioinformatics* 34, 760-769 (2017).
- [86] Sanderson, T., Bileschi, M. L., Belanger, D. and Colwell, L. J. Proteinfer, deep neural networks for protein functional inference. *eLife* 12, e80942 (2023).
- [87] Bileschi, M. L. et al. Using deep learning to annotate the protein universe. *Nat. Biotechnol.* <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01179-w> (2022).
- [88] Rembeza, E. and Engqvist, M. K. Experimental and computational investigation of enzyme functional annotations uncovers misannotation in the ec 1.1. 3.15 enzyme class. *PLoS Comput. Biol.* 17, e1009446 (2021).
- [89] Ozturk, H., Ozgur, A. and Ozkirimli, E. Deepdta: deep drugtarget binding affinity prediction. *Bioinformatics* 34, i821-i829 (2018).
- [90] Feng, Q., Dueva, E., Cherkasov, A. and Ester, M. Padme: A deep learning-based framework for drug-target interaction prediction. Preprint at <https://doi.org/10.48550/arXiv.1807.09741> (2018).
- [91] Karimi, M., Wu, D., Wang, Z. and Shen, Y. Deep affinity: interpretable deep learning of compound-protein affinity through UNIFIED recurrent and convolutional neural networks. *Bioinformatics* 35, 3329-3338 (2019).
- [92] Kroll, A., Engqvist, M. K., Heckmann, D. and Lercher, M. J. Deep learning allows genome-scale prediction of michaelis constants from structural features. *PLoS Biol.* 19, e3001402 (2021).
- [93] Li, F. et al. Deep learning-based k cat prediction enables improved enzyme-constrained model reconstruction. *Nat. Catal.* 5, 662-672 (2022).
- [94] Weininger, D. SMILES, a chemical language and information system. 1. introduction to methodology and encoding rules. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 28, 31-36 (1988).
- [95] Rogers, D. and Hahn, M. Extended-connectivity fingerprints. *J. Chem. Inf. Model.* 50, 742-754 (2010).

- [96] Zhou, J. et al. Graph neural networks: A review of methods and applications. *AI Open* 1, 57-81 (2020).
- [97] Yang, K. et al. Analyzing learned molecular representations for property prediction. *J. Chem. Inf. Model.* 59, 3370-3388 (2019).
- [98] Rives, A. et al. Biological structure and function emerge from scaling unsupervised learning to 250 million protein sequences. *PNAS* 118, e2016239118 (2021).
- [99] Alley, E. C., Khimulya, G., Biswas, S., AlQuraishi, M. and Church, G. M. Unified rational protein engineering with sequence-based deep representation learning. *Nat. Methods.* 16, 1315-1322 (2019).
- [100] Xu, Y. et al. Deep dive into machine learning models for protein engineering. *J. Chem. Inf. Model.* 60, 2773-2790 (2020).
- [101] Bekker, J. and Davis, J. Learning from positive and unlabeled data: A survey. *Mach. Learn.* 109, 719-760 (2020)
- [102] Kearnes, S., McCloskey, K., Berndl, M., Pande, V. and Riley, P. Molecular graph convolutions: moving beyond fingerprints. *J. Comput. -Aided Mol. Des.* 30, 595-608 (2016).
- [103] Duvenaud, D. K. et al. Convolutional networks on graphs for learning molecular fingerprints. In *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2224-2232 (2015).
- [104] Zhou, J. et al. Graph neural networks: A review of methods and applications. *AI Open* 1, 57-81 (2020).
- [105] Hu, W. et al. Strategies for pre-training graph neural networks. Preprint at <https://doi.org/10.48550/arXiv.1905.12265> (2019).
- [106] Capela, F., Nouchi, V., Van Deursen, R., Tetko, I. V. and Godin, G. Multitask learning on graph neural networks applied to molecular property predictions. Preprint at <https://doi.org/10.48550/arXiv.1910.13124> (2019).
- [107] Vaswani, A. et al. Attention is all you need. In *Advances in neural information processing systems*, 5998-6008 (2017).
- [108] Suzek, B. E. et al. Uniref clusters: a comprehensive and scalable alternative for improving sequence similarity searches. *Bioinformatics* 31, 926-932 (2015).
- [109] Elnaggar, A. et al. Prottrans: Towards cracking the language of life's code through self-supervised deep learning and high performance computing. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* PP <https://doi.org/10.1109/TPAMI.2021.3095381> (2021).
- [110] Wittmann, B. J., Johnston, K. E., Wu, Z., and Arnold, F. H. (2021). Advances in machine learning for directed evolution. *Current opinion in structural biology*, 69, 11-18.