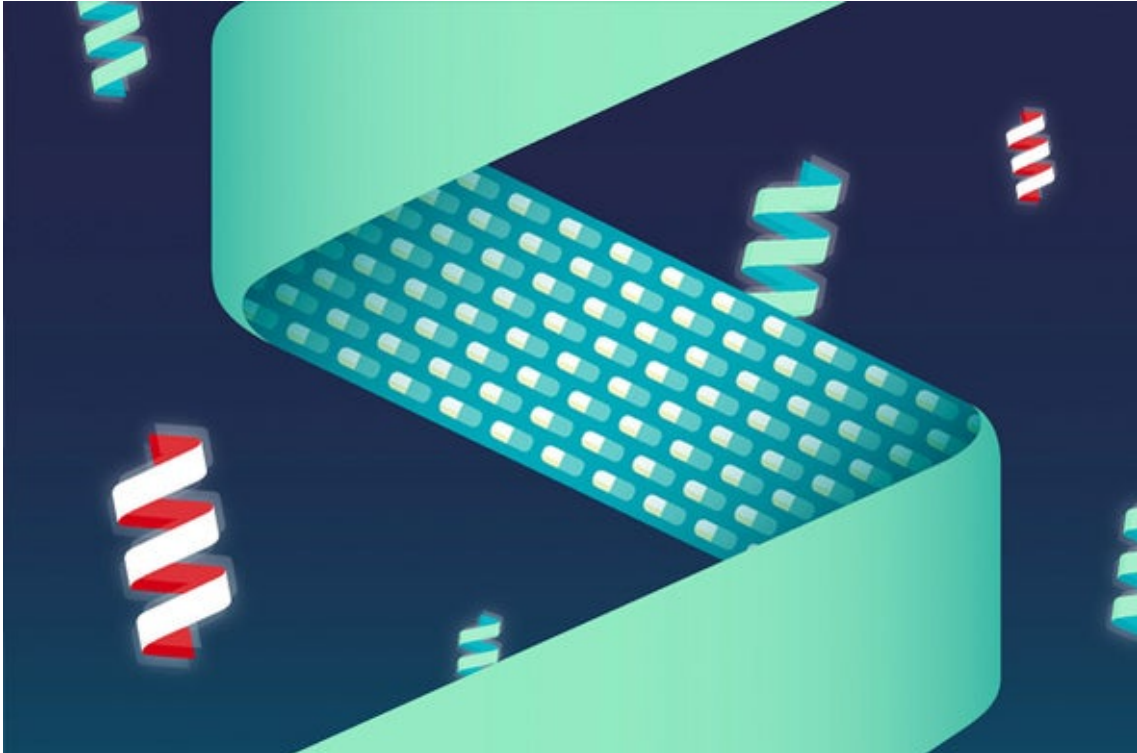




UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

# Proteins-Recommendation System for Drugs



Progetto di Big Data Management  
Corso di Laurea Magistrale in Informatica  
A.A. 2019/2020

Simone Contini

# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Progettazione</b>	<b>4</b>
2.1	Librerie e Settaggi . . . . .	4
2.2	Creazione e pulizia dei DataFrame . . . . .	5
2.3	Creazione del DataFrame da usare per il sistema di raccomandazione . . . . .	9
2.4	Conversione dei valori di tipo String in Indici . . . . .	13
2.5	Creazione del modello ALS e fitting dei dati . . . . .	14
2.6	Esecuzione del Sistema di Raccomandazione . . . . .	15
2.7	Conversione degli indici nelle stringhe originali . . . . .	16
2.8	Visualizzazione del Sistema di Raccomandazione . . . . .	16
2.9	Generazione e visualizzazione dei Grafi . . . . .	17
<b>3</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>23</b>

# 1 Introduzione

In questo progetto viene implementato un sistema di raccomandazione che, considerata la rete Protein-Protein Interaction (PPI) dal database *Intact* (<https://www.ebi.ac.uk/intact/search>) e considerate le associazioni tra drugs e targets dal database *DrugBank* (<https://www.drugbank.ca/>), in funzione di come sono collegate le proteine sulle rete PPI, data una drug suggerisce nuovi target.

Viene, infine, effettuata un'analisi accurata dei risultati attraverso l'implementazione di grafi interattivi che raffigurano in maniera intuitiva le interazioni tra le proteine predette e le proteine che hanno una relazione diretta con la drug scelta per il sistema di raccomandazione. Dai risultati mostrati su grafi si evince come le proteine predette dal sistema per una determinata drug possano essere effettivamente dei target appropriati per la stessa.

## 2 Progettazione

L'intero lavoro è stato implementato nel linguaggio di programmazione *Python*, utilizzando *Atom* e *Jupyter Notebook* come IDE.

Le fasi di progettazione sono le seguenti:

- Importazione delle librerie necessarie e configurazione per l'inizializzazione di Spark;
- Creazione e pulitura dei DataFrame della rete PPI e di DrugBank;
- Creazione del DataFrame da utilizzare per il sistema di raccomandazione;
- Conversione dei valori di tipo String in indici, necessari per il sistema di raccomandazione;
- Creazione del modello ALS ed addestramento dei dati;
- Esecuzione del sistema di raccomandazione;
- Conversione degli indici nelle stringhe di origine;
- Visualizzazione del sistema di raccomandazione;
- Generazione e visualizzazione dei grafi.

### 2.1 Librerie e Settaggi

Per il seguente lavoro, sono state sfruttate le seguenti librerie:

- PySpark;
- Pandas;
- Numpy;
- NetworkX;
- PyVis.

```
import networkx as nx
#import matplotlib.pyplot as plt
import os
import pandas
import numpy as np

from pyspark.sql import SparkSession
from pyspark.ml.evaluation import RegressionEvaluator
from pyspark.ml.recommendation import ALS
from pyspark.ml.tuning import TrainValidationSplit, ParamGridBuilder
from pyspark.sql.functions import *
from pyspark.sql.types import *
from pyspark.ml.feature import StringIndexer, IndexToString
from pyspark.ml import Pipeline
from pyspark.sql.functions import explode
from pyspark.sql.functions import arrays_overlap, array
from pyspark.sql.functions import col,array_contains
from pyspark.sql.functions import expr
from pyvis.network import Network

spark = SparkSession.builder.appName('Recommendation_system').getOrCreate()
```

## 2.2 Creazione e pulizia dei DataFrame

Due sono i dataset utilizzati per questo lavoro: per la rete Protein-Protein Interaction dell'uomo è stato considerato il database *Intact* (<https://www.ebi.ac.uk/intact/search>), contenente 15 feature (ID(s) interactor A, ID(s) interactor B, Alt. ID(s) interactor A, Alt. ID(s) interactor B, Alias(es) interactor A, Alias(es) interactor B, Interaction detection method(s), Publication 1st author(s), Publication Identifier(s), Taxid interactor A, Taxid interactor B, Interaction type(s), Source database(s), Interaction identifier(s), Confidence values(s)) e 1054920 record; infine, per le associazioni dirette tra drug e target è stato utilizzato il database *DrugBank* (<https://www.drugbank.ca/>), contenente 5 feature (DrugBank ID, Name, Type, UniProt ID, UniProt Name) e 20941 record.

Entrambi i file sono stati scaricati in formato CSV e sono stati caricati in forma di DataFrame (utilizzando apposite funzioni della libreria PySpark) per poter essere elaborati.

```
ppiDF = spark.read.csv("DATA/species_13.csv", header=True, inferSchema=True, sep='\t')
ppiDF.show()
```

```
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
+-----+
|#ID(s) interactor A|ID(s) interactor B|Alt. ID(s) interactor A|Alt. ID(s) interactor B|Alias(es) interactor A|Ali
as(es) interactor B|Interaction detection method(s)|Publication 1st author(s)|Publication Identifier(s)| Taxid in
teractor A| Taxid interactor B| Interaction type(s)| Source database(s)|Interaction identifier(s)|Confidence val
ue(s)|
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
+-----+
| uniprotkb:P38764| uniprotkb:P40016| intact:EBI-15913|...| intact:EBI-15927|...| psi-mi:rpn1 yeast...| p
si-mi:rpn3 yeast...| psi-mi:"MI:0676"|...| Krogan et al. (2006)| pubmed:16554755|i...|taxid:5592
92(yeas...|taxid:559292(yeas...|psi-mi:"MI:0915"|...|psi-mi:"MI:0471"|...| intact:EBI-694186...|intact-miscor
e:0.76|
| uniprotkb:Q01939| uniprotkb:P40016| intact:EBI-13914|...| intact:EBI-15927|...| psi-mi:prs8 yeast...| p
si-mi:rpn3 yeast...| psi-mi:"MI:0676"|...| Krogan et al. (2006)| pubmed:16554755|i...|taxid:5592
92(yeas...|taxid:559292(yeas...|psi-mi:"MI:0915"|...|psi-mi:"MI:0471"|...| intact:EBI-694187...|intact-miscor
e:0.40|
| uniprotkb:P33299| uniprotkb:P40016| intact:EBI-13910|...| intact:EBI-15927|...| psi-mi:prs7 yeast...| p
si-mi:rpn3 yeast...| psi-mi:"MI:0676"|...| Krogan et al. (2006)| pubmed:16554755|i...|taxid:5592
92(yeas...|taxid:559292(yeas...|psi-mi:"MI:0915"|...|psi-mi:"MI:0471"|...| intact:EBI-694190...|intact-miscor
e:0.69|
| uniprotkb:Q06103| uniprotkb:P40016| intact:EBI-15940|...| intact:EBI-15927|...| psi-mi:rpn7 yeast...| p
si-mi:rpn3 yeast...| psi-mi:"MI:0676"|...| Krogan et al. (2006)| pubmed:16554755|i...|taxid:5592
92(yeas...|taxid:559292(yeas...|psi-mi:"MI:0915"|...|psi-mi:"MI:0471"|...| intact:EBI-694189...|intact-miscor
e:0.81|
```

```
drugBankDF = spark.read.csv("DATA/uniprot links.csv", header=True, inferSchema=True)
drugBankDF.show()
```

```
+-----+-----+-----+-----+-----+
|DrugBank ID| Name| Type|UniProt ID| UniProt Name|
+-----+-----+-----+-----+-----+
| DB00001| Lepirudin| BiotechDrug| P00734| Prothrombin|
| DB00002| Cetuximab| BiotechDrug| P00533| Epidermal growth ...|
| DB00002| Cetuximab| BiotechDrug| 075015| Low affinity immu...|
| DB00002| Cetuximab| BiotechDrug| P00736| Complement C1r su...|
| DB00002| Cetuximab| BiotechDrug| P02745| Complement C1q su...|
| DB00002| Cetuximab| BiotechDrug| P02746| Complement C1q su...|
| DB00002| Cetuximab| BiotechDrug| P02747| Complement C1q su...|
| DB00002| Cetuximab| BiotechDrug| P08637| Low affinity immu...|
| DB00002| Cetuximab| BiotechDrug| P09871| Complement C1s su...|
| DB00002| Cetuximab| BiotechDrug| P12314| High affinity imm...|
| DB00002| Cetuximab| BiotechDrug| P12318| Low affinity immu...|
| DB00002| Cetuximab| BiotechDrug| P31994| Low affinity immu...|
| DB00002| Cetuximab| BiotechDrug| P31995| Low affinity immu...|
| DB00004| Denileukin diftitox| BiotechDrug| P01589| Interleukin-2 rec...|
| DB00004| Denileukin diftitox| BiotechDrug| P14784| Interleukin-2 rec...|
| DB00004| Denileukin diftitox| BiotechDrug| P31785| Cytokine receptor...|
| DB00005| Etanercept| BiotechDrug| P01375| Tumor necrosis fa...|
| DB00005| Etanercept| BiotechDrug| P20333| Tumor necrosis fa...|
| DB00005| Etanercept| BiotechDrug| P12314| High affinity imm...|
| DB00005| Etanercept| BiotechDrug| P08637| Low affinity immu...|
```

only showing top 20 rows

Dal momento che molte feature, in entrambi i DataFrame, non sono utili ai fini del progetto, sono state selezionate soltanto quelle necessarie:

```
drugBankDF = drugBankDF.select(drugBankDF["DrugBank ID"], drugBankDF["UniProt ID"])
drugBankDF.show()
```

```
+-----+-----+
|DrugBank ID|UniProt ID|
+-----+-----+
|DB00001|P00734|
|DB00002|P00533|
|DB00002|075015|
|DB00002|P00736|
|DB00002|P02745|
|DB00002|P02746|
|DB00002|P02747|
|DB00002|P08637|
|DB00002|P09871|
|DB00002|P12314|
|DB00002|P12318|
|DB00002|P31994|
|DB00002|P31995|
|DB00004|P01589|
|DB00004|P14784|
|DB00004|P31785|
|DB00005|P01375|
|DB00005|P20333|
|DB00005|P12314|
|DB00005|P08637|
+-----+-----+
only showing top 20 rows
```

```
ppiDF = ppiDF.select(ppiDF['#ID(s) interactor A'], ppiDF['ID(s) interactor B'], ppiDF['Confidence value(s)'])
ppiDF.show()
```

```
+-----+-----+-----+
|#ID(s) interactor A|ID(s) interactor B|Confidence value(s)|
+-----+-----+-----+
|uniprotkb:P38764|uniprotkb:P40016|intact-miscore:0.76|
|uniprotkb:Q01939|uniprotkb:P40016|intact-miscore:0.40|
|uniprotkb:P33299|uniprotkb:P40016|intact-miscore:0.69|
|uniprotkb:Q06103|uniprotkb:P40016|intact-miscore:0.81|
|uniprotkb:P38764|uniprotkb:P40016|intact-miscore:0.76|
|uniprotkb:P40016|uniprotkb:P38764|intact-miscore:0.76|
|uniprotkb:P53549|uniprotkb:P40016|intact-miscore:0.55|
|uniprotkb:P40016|uniprotkb:Q08723|intact-miscore:0.70|
|uniprotkb:Q08723|uniprotkb:P40016|intact-miscore:0.70|
|uniprotkb:P40016|uniprotkb:P38886|intact-miscore:0.76|
|uniprotkb:P40016|uniprotkb:P43588|intact-miscore:0.76|
|uniprotkb:P40016|uniprotkb:P38764|intact-miscore:0.76|
|uniprotkb:P40016|uniprotkb:Q06103|intact-miscore:0.81|
|uniprotkb:P53008|uniprotkb:P40016|intact-miscore:0.40|
|uniprotkb:P32565|uniprotkb:P40016|intact-miscore:0.40|
|uniprotkb:P40016|uniprotkb:P32565|intact-miscore:0.40|
|uniprotkb:P38764|uniprotkb:P40016|intact-miscore:0.76|
|uniprotkb:P53549|uniprotkb:P40016|intact-miscore:0.55|
|uniprotkb:P40016|uniprotkb:P38764|intact-miscore:0.76|
|uniprotkb:Q08723|uniprotkb:P40016|intact-miscore:0.70|
+-----+-----+-----+
only showing top 20 rows
```

Come si può ben vedere in ppiDF, i record di ciascuna feature presentano valori "sporchi" (presenza delle parole uniprotkb:, chebi:, ensembl:, ensemblgenomes:, intact:, refseq:, intact-miscore:). Sia per una questione di pulizia visuale, sia, soprattutto, perchè i record di Confidence values(s) serviranno successivamente come valori di tipo Float, viene effettuata l'eliminazione di tali parole in ciascun record di ciascuna feature del DataFrame. Inoltre, vengono ridenominati i nomi delle colonne:

```
ppiDF = ppiDF.withColumn('#ID(s) interactor A', regexp_replace('#ID(s) interactor A', 'uniprotkb:', ''))
ppiDF = ppiDF.withColumn('#ID(s) interactor A', regexp_replace('#ID(s) interactor A', 'chebi:', ''))
ppiDF = ppiDF.withColumn('#ID(s) interactor A', regexp_replace('#ID(s) interactor A', 'ensembl:', ''))
ppiDF = ppiDF.withColumn('#ID(s) interactor A', regexp_replace('#ID(s) interactor A', 'ensemblgenomes:', ''))
ppiDF = ppiDF.withColumn('#ID(s) interactor A', regexp_replace('#ID(s) interactor A', 'intact:', ''))
ppiDF = ppiDF.withColumn('#ID(s) interactor A', regexp_replace('#ID(s) interactor A', 'refseq:', ''))

ppiDF = ppiDF.withColumn('ID(s) interactor B', regexp_replace('ID(s) interactor B', 'uniprotkb:', ''))
ppiDF = ppiDF.withColumn('ID(s) interactor B', regexp_replace('ID(s) interactor B', 'chebi:', ''))
ppiDF = ppiDF.withColumn('ID(s) interactor B', regexp_replace('ID(s) interactor B', 'ensembl:', ''))
ppiDF = ppiDF.withColumn('ID(s) interactor B', regexp_replace('ID(s) interactor B', 'ensemblgenomes:', ''))
ppiDF = ppiDF.withColumn('ID(s) interactor B', regexp_replace('ID(s) interactor B', 'intact:', ''))
ppiDF = ppiDF.withColumn('ID(s) interactor B', regexp_replace('ID(s) interactor B', 'refseq:', ''))

ppiDF = ppiDF.withColumn('Confidence value(s)', regexp_replace('Confidence value(s)', 'intact-miscore:', ''))
```

```
ppiDF = ppiDF.withColumnRenamed("#ID(s) interactor A", "Interactor_A")
ppiDF = ppiDF.withColumnRenamed("ID(s) interactor B", "Interactor_B")
ppiDF = ppiDF.withColumnRenamed("Confidence value(s)", "Confidence")
```

```
ppiDF.show()
```

```
+-----+-----+-----+
|Interactor_A|Interactor_B|Confidence|
+-----+-----+-----+
|P38764|P40016|0.76|
|Q01939|P40016|0.40|
|P33299|P40016|0.69|
|Q06103|P40016|0.81|
|P38764|P40016|0.76|
|P40016|P38764|0.76|
|P53549|P40016|0.55|
|P40016|Q08723|0.70|
|Q08723|P40016|0.70|
|P40016|P38886|0.76|
|P40016|P43588|0.76|
|P40016|P38764|0.76|
|P40016|Q06103|0.81|
|P53008|P40016|0.40|
|P32565|P40016|0.40|
|P40016|P32565|0.40|
|P38764|P40016|0.76|
|P53549|P40016|0.55|
|P40016|P38764|0.76|
|Q08723|P40016|0.70|
+-----+-----+-----+
```

only showing top 20 rows

Allo stesso modo, vengono ridenominati i nomi delle feature in drugBankDF:

```
drugBankDF = drugBankDF.withColumnRenamed("DrugBank ID", "ID_DrugBank")
drugBankDF = drugBankDF.withColumnRenamed("UniProt ID", "ID_UniProt")
```

```
drugBankDF.show()
```

```
+-----+-----+
|ID_DrugBank|ID_UniProt|
+-----+-----+
|DB00001|P00734|
|DB00002|P00533|
|DB00002|O75015|
|DB00002|P00736|
|DB00002|P02745|
|DB00002|P02746|
|DB00002|P02747|
|DB00002|P08637|
|DB00002|P09871|
|DB00002|P12314|
|DB00002|P12318|
|DB00002|P31994|
|DB00002|P31995|
|DB00004|P01589|
|DB00004|P14784|
|DB00004|P31785|
|DB00005|P01375|
|DB00005|P20333|
|DB00005|P12314|
|DB00005|P08637|
+-----+-----+
```

only showing top 20 rows



Il passo successivo consiste nel convertire i record di Confidence in ppiDF (valori di tipo String) in valori di tipo Float. Inoltre, vengono eliminati tutti i record che presentano valori di Confidence pari a *Null*:

```
ppiDF = ppiDF.na.drop(subset=["Confidence"])
ppiDF.filter(ppiDF["Confidence"].isNull()).show()
```

```
+-----+-----+-----+
|Interactor_A|Interactor_B|Confidence|
+-----+-----+-----+
+-----+-----+-----+
```

```
ppiDF = ppiDF.withColumn("Confidence", ppiDF["Confidence"].cast(FloatType()))
ppiDF.printSchema()
```

```
root
|-- Interactor_A: string (nullable = true)
|-- Interactor_B: string (nullable = true)
|-- Confidence: float (nullable = true)
```

I DataFrame ppiDF e drugBankDF opportunamente puliti sono, dunque, i seguenti:

```
ppiDF.show()
```

```
+-----+-----+-----+
|Interactor_A|Interactor_B|Confidence|
+-----+-----+-----+
|P38764|P40016|0.76|
|Q01939|P40016|0.4|
|P33299|P40016|0.69|
|Q06103|P40016|0.81|
|P38764|P40016|0.76|
|P40016|P38764|0.76|
|P53549|P40016|0.55|
|P40016|Q08723|0.7|
|Q08723|P40016|0.7|
|P40016|P38886|0.76|
|P40016|P43588|0.76|
|P40016|P38764|0.76|
|P40016|Q06103|0.81|
|P53008|P40016|0.4|
|P32565|P40016|0.4|
|P40016|P32565|0.4|
|P38764|P40016|0.76|
|P53549|P40016|0.55|
|P40016|P38764|0.76|
|Q08723|P40016|0.7|
+-----+-----+-----+
```

only showing top 20 rows

```
drugBankDF.show()
```

```
+-----+-----+
|ID_DrugBank|ID_UniProt|
+-----+-----+
|DB00001|P00734|
|DB00002|P00533|
|DB00002|O75015|
|DB00002|P00736|
|DB00002|P02745|
|DB00002|P02746|
|DB00002|P02747|
|DB00002|P08637|
|DB00002|P09871|
|DB00002|P12314|
|DB00002|P12318|
|DB00002|P31994|
|DB00002|P31995|
|DB00004|P01589|
|DB00004|P14784|
|DB00004|P31785|
|DB00005|P01375|
|DB00005|P20333|
|DB00005|P12314|
|DB00005|P08637|
+-----+-----+
```

only showing top 20 rows

Viene, dunque, effettuata l'esportazione del DataFrame ppiDF (utilizzando una apposita funzione della libreria Pandas), utile in seguito per la generazione dei grafi:



```
ppiDF.toPandas().to_csv('ppi.csv', index=False, header=False)
```

Infine, è stato creato un terzo DataFrame, drugTargetsDF, in cui, per ciascuna drug, è presente la lista delle proteine associate. Questo sarà utile per far sì che il sistema in seguito possa raccomandare, per ciascuna drug, proteine che non sono presenti in questa lista per quella specifica drug:

```
drugTargetsDF = drugBankDF.groupBy("ID_DrugBank").agg(collect_list("ID_UniProt").alias("Proteins")) \
    .orderBy('ID_DrugBank')
drugTargetsDF.show()
```

```
+-----+-----+
|ID_DrugBank|Proteins|
+-----+-----+
|DB00001|[P00734]|
|DB00002|[P00533, 075015, ...]|
|DB00004|[P01589, P14784, ...]|
|DB00005|[P01375, P20333, ...]|
|DB00006|[P00734]|
|DB00007|[P30968]|
|DB00008|[P48551, P17181]|
|DB00009|[P00747, P02671, ...]|
|DB00010|[Q02643]|
|DB00011|[P48551, P17181]|
|DB00012|[P19235]|
|DB00013|[P00747, Q03405, ...]|
|DB00014|[P22888, P30968]|
|DB00015|[P00747, P02671, ...]|
|DB00016|[P19235]|
|DB00017|[P30988]|
|DB00018|[P48551, P17181]|
|DB00019|[Q99062]|
|DB00020|[P15509, P26951, ...]|
|DB00022|[P48551, P17181]|
+-----+-----+
only showing top 20 rows
```

## 2.3 Creazione del DataFrame da usare per il sistema di raccomandazione

In questa sezione viene generato e raffinato il DataFrame che sarà utilizzato dal sistema di raccomandazione. A tale proposito, viene creato un DataFrame, joinedDF, frutto del join tra gli ID\_UniProt di drugBankDF e gli Interactor\_A di ppiDF, filtrando soltanto quelle proteine di ppiDF che hanno un valore di Confidence  $\geq 0.5$ :

```
joinedDF = drugBankDF.join(ppiDF, (drugBankDF.ID_UniProt == ppiDF.Interactor_A) & (ppiDF.Confidence >= 0.5))
joinedDF.orderBy('ID_DrugBank').show()
```

```
+-----+-----+-----+-----+-----+
|ID_DrugBank|ID_UniProt|Interactor_A|Interactor_B|Confidence|
+-----+-----+-----+-----+-----+
|DB00001|P00734|P00734|EBI-941456|0.56|
|DB00001|P00734|P00734|Q846V4|0.73|
|DB00001|P00734|P00734|Q846V4|0.73|
|DB00001|P00734|P00734|Q846V4|0.73|
|DB00001|P00734|P00734|EBI-941456|0.56|
|DB00002|P00533|P00533|P00533|0.98|
|DB00002|P12314|P12314|Q9BXN2-6|0.56|
|DB00002|P00533|P00533|P62994|0.56|
|DB00002|P31994|P31994|P01857|0.56|
|DB00002|P31994|P31994|P01857|0.56|
|DB00002|P12314|P12314|Q8N6F1-2|0.56|
|DB00002|P31994|P31994|P01857|0.56|
|DB00002|P00533|P00533|P07948|0.82|
|DB00002|P31994|P31994|P01857|0.56|
|DB00002|P00533|P00533|P07948-1|0.54|
|DB00002|P12318|P12318|Q9UMX0|0.56|
|DB00002|P12314|P12314|P07306|0.56|
|DB00002|P00533|P00533|P00533|0.98|
|DB00002|P31994|P31994|P01857|0.56|
|DB00002|P12314|P12314|Q6UX27-3|0.56|
+-----+-----+-----+-----+-----+
only showing top 20 rows
```

In questo modo, ciascun record di `joinedDF` contiene una proteina `ID_UniProt = Interactor_A` che è associata direttamente con la drug `ID_DrugBank`, e una proteina `Interactor_B` che ha una interazione con la proteina `ID_UniProt` e che potenzialmente potrebbe essere una proteina raccomandata dal sistema per la drug `ID_DrugBank`, con un valore di `Confidence` tra `ID_UniProt` e `Interactor_B` sufficientemente alto. Il criterio per il quale raccomandare una proteina `Interactor_B` per una determinata `ID_DrugBank` sarà presto spiegato.

A `joinedDF` viene, dunque, aggiunta la feature della lista delle proteine associate in modo diretto alla drug `ID_DrugBank`:

```
joinedDF = joinedDF.withColumnRenamed("ID_DrugBank", "ID_Drug")
joinedDF = joinedDF.join(drugTargetsDF, drugTargetsDF.ID_DrugBank == joinedDF.ID_Drug)
joinedDF = joinedDF.select(joinedDF['ID_Drug'], joinedDF['ID_UniProt'], joinedDF['Interactor_A'],
                           joinedDF['Interactor_B'], joinedDF['Proteins'])

joinedDF.orderBy('ID_Drug').show()
```

ID_Drug	ID_UniProt	Interactor_A	Interactor_B	Proteins
DB00001	P00734	P00734	EBI-941456	[P00734]
DB00001	P00734	P00734	Q846V4	[P00734]
DB00001	P00734	P00734	Q846V4	[P00734]
DB00001	P00734	P00734	Q846V4	[P00734]
DB00001	P00734	P00734	EBI-941456	[P00734]
DB00002	P00533	P00533	P62993	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	P06493	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	P38646	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	P11142	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	P22681	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P09871	P09871	P00736	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	P31943	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	P62993	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	Q06124	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	Q05397	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	P29353	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	Q71U36	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	P62993	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	P10599	[P00533, 075015, ...]
DB00002	P00533	P00533	P63104	[P00533, 075015, ...]

only showing top 20 rows

La feature `Confidence` è stata eliminata dalla selezione in quanto non più utile.

In ciascun record, se una proteina `Interactor_B` dovesse essere presente nella lista `Proteins` di proteine associate direttamente alla drug `ID_Drug`, allora questa sarà scartata per il sistema di raccomandazione.

Viene aggiunta a `joinedDF` una ulteriore feature, `Interaction`, con tutti i valori settati ad 1, utile in seguito per stabilire il criterio di raccomandazione:

```
joinedDF = joinedDF.withColumn("Interaction", lit(1))
joinedDF.orderBy('ID_Drug').show()
```

ID_Drug	ID_UniProt	Interactor_A	Interactor_B	Proteins	Interaction
DB00001	P00734	P00734	EBI-941456	[P00734]	1
DB00001	P00734	P00734	Q846V4	[P00734]	1
DB00001	P00734	P00734	Q846V4	[P00734]	1
DB00001	P00734	P00734	Q846V4	[P00734]	1
DB00001	P00734	P00734	EBI-941456	[P00734]	1
DB00002	P00533	P00533	P62993	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	P06493	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	P38646	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	P11142	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	P22681	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P09871	P09871	P00736	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	P31943	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	P62993	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	Q06124	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	Q05397	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	P29353	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	Q71U36	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	P62993	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	P10599	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	P63104	[P00533, 075015, ...]	1

only showing top 20 rows

Dal momento che joinedDF presenta duplicati, questi vengono eliminati, insieme a quei record che presentano in Interactor\_B valori "-":

```
joinedDF = joinedDF.filter(joinedDF.Interactor_B != "-")
joinedDF = joinedDF.dropDuplicates()
```

```
joinedDF.orderBy('ID_DrugBank', 'Interactor_B').show()
```

ID_Drug	ID_UniProt	Interactor_A	Interactor_B	Proteins	Interaction
DB00001	P00734	P00734	EBI-941456	[P00734]	1
DB00001	P00734	P00734	Q846V4	[P00734]	1
DB00002	P00533	P00533	A4FU49	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	EBI-4399559	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	NP_059022	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	000170	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	000401	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	000459	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P12314	P12314	000526	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	000750	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	014543	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	014544	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	014818	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	014944	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	014965	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	015511	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P12314	P12314	043491	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	043561	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	043639	[P00533, 075015, ...]	1
DB00002	P00533	P00533	043707	[P00533, 075015, ...]	1

only showing top 20 rows

Viene, dunque, aggiunta in joinedDF una nuova feature di tipo booleana, Interactor\_drug\_target, con valore *true* se la proteina Interactor\_B è presente nella lista Proteins (e, dunque, ha una associazione diretta con la drug ID\_Drug), *false* altrimenti:

```
joinedDF = joinedDF.withColumn("Interactor_drug_target", expr("array_contains(Proteins, Interactor_B)"))
joinedDF.orderBy('ID_DrugBank', 'Interactor_B').show(50)
```

ID_Drug	ID_UniProt	Interactor_A	Interactor_B	Proteins	Interaction	Interactor_drug_target
DB000001	P00734	P00734	EBI-941456	[P00734]	1	false
DB000001	P00734	P00734	Q846V4	[P00734]	1	false
DB000002	P00533	P00533	A4FU49	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	EBI-4399559	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	NP_059022	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	000170	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	000401	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	000459	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P12314	P12314	000526	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	000750	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	014543	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	014544	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	014818	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	014944	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	014965	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	015511	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P12314	P12314	043491	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	043561	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	043639	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	043707	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P12314	P12314	043736	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	060603	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	060716	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	060884	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	075095	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	075368	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	075674	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	075791	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	094875	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P12314	P12314	095393	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	095433	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	095782	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	P00533	[P00533, 075015, ...]	1	true
DB000002	P09871	P09871	P00736	[P00533, 075015, ...]	1	true
DB000002	P00736	P00736	P00736	[P00533, 075015, ...]	1	true
DB000002	P00533	P00533	P01133	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	P01135	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P12314	P12314	P01857	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P31994	P31994	P01857	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P02747	P02747	P02745	[P00533, 075015, ...]	1	true
DB000002	P02746	P02746	P02745	[P00533, 075015, ...]	1	true
DB000002	P02745	P02745	P02746	[P00533, 075015, ...]	1	true
DB000002	P02745	P02745	P02747	[P00533, 075015, ...]	1	true
DB000002	P00533	P00533	P03372-4	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	P04083	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	P04406	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	P04626	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	P04792	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	P05067	[P00533, 075015, ...]	1	false
DB000002	P00533	P00533	P06493	[P00533, 075015, ...]	1	false

only showing top 50 rows

Infine, per stabilire il criterio da adottare per il sistema di raccomandazione, viene effettuato un raggruppamento di tutti quei record aventi medesimo ID\_Drug e Interactor\_B e Interactor\_drug\_target settato a *false*, con Interactions contenente il numero dei conteggi di ciascuno di questi raggruppamenti. In questo modo, la feature Interactions verrà usata come rating per il sistema di raccomandazione.

Dunque, per ciascun record, Interactions altro non è che il numero di proteine che sono direttamente associate alla drug ID\_Drug che hanno una interazione con la proteina Interactor\_B (non associata direttamente alla drug ID\_Drug e, dunque, potenziale raccomandata).

```
joinedDF = joinedDF.filter(joinedDF.Interactor_drug_target == 'false').groupBy("ID_Drug", "Interactor_B").count()
joinedDF = joinedDF.withColumnRenamed("count", "Interactions")

joinedDF.orderBy('Interactions', ascending=False).show()
```

ID_Drug	Interactor_B	Interactions
DB12010	P08238	47
DB12010	Q16543	19
DB12010	P63104	18
DB12010	P61981	15
DB12010	P62993	14
DB09130	P00533	13
DB12010	Q12933	11
DB12010	Q04917	11
DB12010	P27986	10
DB12010	P31946	10
DB15035	P08238	10
DB11638	P00533	10
DB12010	P31947	9
DB12010	P19174	9
DB12010	P46108	9
DB12010	P07900	9
DB12010	P22681	8
DB12010	P04637	8
DB12010	Q06124	8
DB12695	P00533	8

only showing top 20 rows

## 2.4 Conversione dei valori di tipo String in Indici

Dal momento che i valori da usare per addestrare il modello di raccomandazione possono essere soltanto di tipo *Intero* o *Float* (in questo caso, ID\_Drug e Interactor\_B sono di tipo *Stringa*), viene utilizzata la funzione *StringIndexer* di PySpark per codificare tutti i valori di tipo stringa. Dal momento che tale funzione può essere usata una colonna per volta, e dal momento che gli indici devono poter essere distinti in tutte le colonne, viene utilizzata la funzione *Pipeline* di PySpark per ovviare a questo problema. Viene dunque, creato il DataFrame *indexedDF* che aggiunge alle feature di *joinedDF* le feature *ID\_Drug\_Index* e *Interactor\_B\_Index* utilizzando queste due funzioni:

```
drugIndexer = StringIndexer(inputCol='ID_Drug', outputCol='ID_Drug_index').fit(joinedDF)
proteinIndexer = StringIndexer(inputCol='Interactor_B', outputCol='Interactor_B_index').fit(joinedDF)

pipeline = Pipeline(stages=[drugIndexer, proteinIndexer])

indexedDF = pipeline.fit(joinedDF).transform(joinedDF)

indexedDF.show()
```

ID_Drug	Interactor_B	Interactions	ID_Drug_index	Interactor_B_index
DB11712	P12956	1	329.0	551.0
DB00114	Q9NVD7	1	200.0	4935.0
DB04988	P04406	2	41.0	256.0
DB07529	O75496	1	525.0	102.0
DB00823	P78362	1	150.0	147.0
DB12010	Q9GZT8	2	0.0	3232.0
DB00624	Q15084	1	81.0	122.0
DB00074	O43491	1	1220.0	1123.0
DB14487	O75182-2	1	1.0	1540.0
DB00907	P30825	1	214.0	736.0
DB06870	Q9BY66-3	1	619.0	317.0
DB04573	Q9B039	1	102.0	200.0
DB01412	O15354	1	1605.0	263.0
DB07126	Q00526	2	377.0	74.0
DB12267	P00QD2	1	17.0	1363.0
DB06454	P47211	1	2544.0	266.0
DB01169	Q92793	2	15.0	7.0
DB01108	EBI-11177835	1	101.0	463.0
DB06492	O95967	1	2399.0	1488.0
DB00527	O43303	1	864.0	852.0

only showing top 20 rows



## 2.5 Creazione del modello ALS e fitting dei dati

In questa sezione viene effettuato il training e la valutazione del nostro modello. Vengono provati diversi settaggi per trovare il più piccolo valore di RMSE, usato per testare l'accuracy delle predizioni del nostro modello.

Per l'addestramento, viene dapprima splittato randomicamente indexedDF (80% per il training, 20% per il test), dopodichè è stata usata la funzione *ALS* di PySpark, i cui parametri implementati sono:

- *maxIter*: Numero massimo di iterazioni da eseguire (default: 10);
- *regParam*: Parametro di regolarizzazione. Riduce l'overfitting del modello, il che porta ad una riduzione della varianza nelle stime (default: 0.01);
- *rank*: Dimensioni dei feature vectors da usare. Grandi rank possono portare a modelli migliori, ma sono molto più costosi da calcolare (default: 10);
- *alpha*: Costante usata per calcolare la confidence con dataset impliciti (default: 1.0)
- *coldStartStrategy*: Strategia per gestire nuovi o sconosciuti items/users. Impostandolo su 'drop' si escludono questi item dai risultati (default: nan).

Infine, la funzione *RegressionEvaluator* di PySpark ci permette di valutare il valore di RMSE per i paramentri di regParam, rank e alpha scelti.

```
(training,test) = indexedDF.randomSplit([0.8, 0.2])

regParams = [0.01, 0.1]
ranks = [25]
alphas = [10.0, 20.0, 40.0, 60.0, 80.0]

aus_regParam = 0.0
aus_rank = 0
aus_alpha = 0.0
aus_rmse = 0.0

print('Creating ALS model ...')
for regParam in regParams:
    for rank in ranks:
        for alpha in alphas:
            aus_als = ALS(maxIter=10, regParam=regParam, rank=rank, alpha=alpha, userCol='ID_Drug_index',
                           itemCol="Interactor_B_index", ratingCol="Interactions", coldStartStrategy="drop")
            aus_model = aus_als.fit(training)
            predictions = aus_model.transform(test)
            evaluator = RegressionEvaluator(metricName="rmse", labelCol="Interactions", predictionCol="prediction")
            rmse = evaluator.evaluate(predictions)

            if(aus_rmse == 0.0 or rmse < aus_rmse):
                aus_regParam = regParam
                aus_rank = rank
                aus_alpha = alpha
                aus_rmse = rmse
                model = aus_model

        print("For regParam: {0}, rank: {1}, alpha: {2}, RMSE: {3}".format(regParam, rank, alpha, rmse))

print('Chosen parameters: regParam = {0}, rank = {1}, alpha = {2}'.format(aus_regParam, aus_rank, aus_alpha))

Creating ALS model ...
For regParam: 0.01, rank: 25, alpha: 10.0, RMSE: 0.2846906755205193
For regParam: 0.01, rank: 25, alpha: 20.0, RMSE: 0.2846906755205193
For regParam: 0.01, rank: 25, alpha: 40.0, RMSE: 0.2846906755205193
For regParam: 0.01, rank: 25, alpha: 60.0, RMSE: 0.2846906755205193
For regParam: 0.01, rank: 25, alpha: 80.0, RMSE: 0.2846906755205193
For regParam: 0.1, rank: 25, alpha: 10.0, RMSE: 0.2689031685224229
For regParam: 0.1, rank: 25, alpha: 20.0, RMSE: 0.2689031685224229
For regParam: 0.1, rank: 25, alpha: 40.0, RMSE: 0.2689031685224229
For regParam: 0.1, rank: 25, alpha: 60.0, RMSE: 0.2689031685224229
For regParam: 0.1, rank: 25, alpha: 80.0, RMSE: 0.2689031685224229
Chosen parameters: regParam = 0.1, rank = 25, alpha = 10.0
```

Il modello creato con una combinazione di regParam, rank e alpha che genera il valore di RMSE più basso sarà quello scelto per il sistema di raccomandazione.

## 2.6 Esecuzione del Sistema di Raccomandazione

Generato il modello, viene utilizzata la funzione `recommendForAllUsers()` di PySpark che prende a parametro un numero `n` di proteine che si vuole che il sistema raccomandi per ciascuna drug, e restituisce, per ciascuna `ID_Drug_index`, `n` coppie `[Interactor_B_index, rating]` raccomandate:

```
print("Insert a number of recommendations per drug:")
n = int(input())

protein_recs = model.recommendForAllUsers(n)

protein_recs.show()
```

Insert a number of recommendations per drug:

5

ID_Drug_index	recommendations
1580	[[5263, 3.0869117...]
471	[[5263, 3.0935702...]
1591	[[3543, 3.6073778...]
4101	[[5263, 3.1222749...]
1342	[[5263, 3.0735283...]
2122	[[5263, 3.1680398...]
2142	[[5263, 3.194394]...]
463	[[5263, 2.9468124...]
833	[[5263, 3.0409713...]
3794	[[5263, 2.6746826...]
1645	[[5263, 3.204765]...]
3175	[[5263, 2.935325]...]
496	[[3543, 2.74789]...]
2366	[[5263, 3.0821824...]
2866	[[5263, 3.0592232...]
3997	[[3543, 2.924361]...]
148	[[5263, 2.983145]...]
1088	[[5263, 2.9785137...]
1238	[[5263, 3.1817076...]
3918	[[5263, 3.1363788...]

only showing top 20 rows

Infine, viene divisa la colonna `recommendations` nelle due colonne `Interactor_B_index` e `rating`:

```
flatDrugRecs = protein_recs.withColumn('proteinAndRating', explode(protein_recs.recommendations))\
    .select('ID_Drug_index', 'proteinAndRating.*')

flatDrugRecs.show()
```

ID_Drug_index	Interactor_B_index	rating
1580	5263	3.0869117
1580	6119	3.0869117
1580	3543	2.8562443
1580	6280	2.3151839
1580	1137	1.9725999
471	5263	3.0935702
471	6119	3.0935702
471	3543	2.849777
471	6280	2.3201783
471	1137	2.0504289
1591	3543	3.6073778
1591	5263	3.2085395
1591	6119	3.2085395
1591	6280	2.4064047
1591	3937	2.0296333
4101	5263	3.1222749
4101	6119	3.1222749
4101	3543	2.8859322
4101	6280	2.3417063
4101	1137	1.9761636

only showing top 20 rows



## 2.7 Conversione degli indici nelle stringhe originali

Dal momento che non è intuitivo stabilire a quale ID\_Drug si riferisce un valore di ID\_Drug\_index (rispettivamente a quale Interactor\_B si riferisce un valore di Interactor\_B\_index), vengono utilizzate le funzioni *IndexToString* e *Pipeline* di PySpark per convertire gli indici nelle loro stringhe di origine:

```
drugString = IndexToString(inputCol='ID_Drug_index', outputCol='ID_Drug', labels=drugIndexer.labels)
proteinString = IndexToString(inputCol='Interactor_B_index', outputCol='ID_Protein', labels=proteinIndexer.labels)

convertedDrugRecs = Pipeline(stages=[drugString, proteinString]).fit(indexedDF).transform(flatDrugRecs)
convertedDrugRecs = convertedDrugRecs.select(convertedDrugRecs['ID_Drug'], convertedDrugRecs['ID_Protein'],
                                             convertedDrugRecs['rating'])

convertedDrugRecs.select('ID_Drug', 'ID_Protein', 'rating').orderBy('rating', ascending=False).show()
```

```
+-----+-----+-----+
|ID_Drug|ID_Protein|  rating|
+-----+-----+-----+
|DB12010|P08238|12.920674|
|DB12010|P63104| 8.531653|
|DB12010|P61981| 7.272068|
|DB12010|Q16543|6.8025374|
|DB12010|Q04917|6.7631745|
|DB08236|Q9BPX5| 4.915586|
|DB08235|Q9BPX5|4.8028083|
|DB08515|Q9Y244|4.7891808|
|DB07728|Q9Y375| 4.620285|
|DB07728|Q9P032| 4.620285|
|DB04160|Q9P032| 4.534795|
|DB04160|Q9Y375| 4.534795|
|DB08236|Q9P032| 4.426154|
|DB08236|Q9Y375| 4.426154|
|DB08358|Q9P032|4.2863016|
|DB08358|Q9Y375|4.2863016|
|DB12695|Q9UQL6| 4.26186|
|DB12695|P30305| 4.26186|
|DB07080|Q9Y244|4.1399984|
|DB00162|Q9P032|4.0918837|
+-----+-----+-----+
only showing top 20 rows
```

## 2.8 Visualizzazione del Sistema di Raccomandazione

In questa sezione, dato un ID\_Drug, vengono visualizzate le n proteine raccomandate per quella specifica ID\_Drug e viene creato un file csv 'rec.csv' contenenti questi record, utile in seguito per la generazione dei grafi. Inoltre, viene affiancata anche la visualizzazione di joinedDF filtrata con ID\_Drug uguale alla ID\_Drug inserito in ordine discendente di Interactions. In questo modo è possibile stabilire se le proteine predette sono effettivamente quelle con i valori di Interactions più alti.

```

print("Insert an id_drug: ")
id_drug = input()

print('Recommended Proteins for {}'.format(id_drug))
convertedDrugRecs.filter(convertedDrugRecs.ID_Drug.isin(id_drug)).select(convertedDrugRecs['ID_Protein'],
                                                                           convertedDrugRecs['rating']).show(n)

csvDF = convertedDrugRecs.filter(convertedDrugRecs.ID_Drug.isin(id_drug)).select(convertedDrugRecs['ID_Protein'],
                                                                           convertedDrugRecs['rating'])
csvDF.toPandas().to_csv('rec.csv', index=False)

print('joinedDF')
joinedDF.filter(joinedDF.ID_Drug.isin(id_drug)).orderBy('Interactions', 'Interactor_B', ascending=False).show()

```

```

Insert an id_drug:
DB12010
Recommended Proteins for DB12010

```

ID_Protein	rating
P08238	12.920674
P63104	8.531653
P61981	7.272068
Q16543	6.8025374
Q04917	6.7631745

```

joinedDF

```

ID_Drug	Interactor_B	Interactions
DB12010	P08238	47
DB12010	Q16543	19
DB12010	P63104	18
DB12010	P61981	15
DB12010	P62993	14
DB12010	Q12933	11
DB12010	Q04917	11
DB12010	P31946	10
DB12010	P27986	10
DB12010	P46108	9
DB12010	P31947	9
DB12010	P19174	9
DB12010	P07900	9
DB12010	Q06124	8
DB12010	P22681	8
DB12010	P04637	8
DB12010	P61962	7
DB12010	P60953	7
DB12010	P40763	7
DB12010	Q72359	6

only showing top 20 rows

## 2.9 Generazione e visualizzazione dei Grafi

In questa sezione, vengono generati i grafi per un'analisi più accurata e visualmente più intuitiva dei risultati.

Prima di tutto, dal file "rec.csv" creato in precedenza contenente le proteine raccomandate dal sistema per una specifica drug, viene generata una lista *rec\_list* contenente queste proteine:

```

rec_list = []

rec_prot_DF = spark.read.csv("rec.csv", header=True, inferSchema=True)
rec_prot_array = np.array(rec_prot_DF.select("ID_Protein").collect())

for rec in rec_prot_array:
    rec_list.append(rec[0])

```

Allo stesso modo, viene creata una lista *dir\_list* contenente le proteine che interagiscono in modo diretto con la drug inserita per il sistema di raccomandazione:

```
dir_list = []

dir_prot_DF = drugBankDF.filter(drugBankDF.ID_DrugBank.isin(id_drug))
dir_prot_array = np.array(dir_prot_DF.select("ID_UniProt").collect())

for dir in dir_prot_array:
    dir_list.append(dir[0])
```

Sfruttando, dunque, la libreria NetworkX, mediante le funzioni *DiGraph()* e *add\_edge()* viene generato il grafo G contenente tutte le PPI prese dal file precedentemente creato "ppi.csv":

```
G = nx.DiGraph()

f = open("ppi.csv", "r")

for line in f:
    node1, node2, weight = line.split(",")
    G.add_edge(node1, node2, weight=float(weight))
```

Il grafo viene dunque filtrato in modo tale da contenere soltanto i nodi collegati con una specifica proteina (raccomandata dal sistema) ad una certa distanza. Per fare questo, è stata usata la funzione *ego\_graph* della libreria NetworkX, che prende come parametri il grafo di riferimento, il nodo centrale ed il raggio. Quindi, viene creata una nuova lista, *nodes\_list*, contenente questi nodi con il loro relativo peso.

```
print("Insert the center node ")
node = input()
print("Insert the radius ")
radius = input()
G = nx.generators.ego_graph(G, node, radius=int(radius))

nodes_list = []

for line in G.edges():
    nodes_list.append([line[0], line[1], G.edges[line[0], line[1]]["weight"]])

Insert the center node
P61981
Insert the radius
1
```

Per la rappresentazione dei grafi interattivi, sono state utilizzate opportune funzioni della libreria PyVis. In particolare, per una data proteina raccomandata, sono stati generati due tipi di grafi: uno completo, contenente tutte le interazioni di questa proteina, ed uno parziale, contenente soltanto le interazioni di questa proteina con le proteine che sono associate direttamente alla drug di riferimento ed eventuali interazioni con altre proteine raccomandate. Questo perchè nella rete PPI ciascuna proteina può avere tantissime interazioni, e spesso una rappresentazione completa del grafo, seppur interattiva, non è molto intuitiva.

```

def partial_graph(nodes_list):
    net = Network(height="100%", width="100%", bgcolor="#222222", font_color="white")

    for i in range(len(nodes_list)):
        node1 = nodes_list[i][0]
        node2 = nodes_list[i][1]
        w = float(nodes_list[i][2])

        if node1 in rec_list:
            if node2 in rec_list:
                net.add_node(node1, color="#ff4d4d")
                net.add_node(node2, color="#ff4d4d")
                net.add_edge(node1, node2, value=w, title=w, color="#ff3300", width=float(w))
            elif node2 in dir_list:
                net.add_node(node1, color="#ff4d4d")
                net.add_node(node2, color="#80ff80")
                net.add_edge(node1, node2, title=w, color="#ffcc66", width=float(w))
            else:
                continue
        elif node1 in dir_list:
            if node2 in rec_list:
                net.add_node(node1, color="#80ff80")
                net.add_node(node2, color="#ff4d4d")
                net.add_edge(node1, node2, value=w, title=w, color="#ffcc66", width=float(w))
            elif node2 in dir_list:
                net.add_node(node1, color="#80ff80")
                net.add_node(node2, color="#80ff80")
                net.add_edge(node1, node2, value=w, title=w, color="#66ff66", width=float(w))
            else:
                continue
        else:
            continue

    #net.show_buttons(filter_=['physics'])
    #net.show_buttons(filter_=['nodes'])

    net.set_options(
    """
    var options = {
      "physics": {
        "forceAtlas2Based": {
          "gravitationalConstant": -268,
          "centralGravity": 0.025,
          "springLength": 265,
          "springConstant": 0.14,
          "damping": 0.17
        },
        "maxVelocity": 0,
        "minVelocity": 0.01,
        "solver": "forceAtlas2Based",
        "timestep": 0.01
      },
      "nodes": {
        "borderWidthSelected": 4
      }
    }
    """
    )

    net.show("{0}_partial_network_for_{1}_IDdrug.html".format(node ,id_drug))

```

```

def complete_graph(nodes_list):
    net = Network(height="100%", width="100%", bgcolor="#222222", font_color="white")

    for i in range(len(nodes_list)):
        node1 = nodes_list[i][0]
        node2 = nodes_list[i][1]
        w = float(nodes_list[i][2])

        if node1 in rec_list:
            if node2 in rec_list:
                net.add_node(node1, color="#ff4d4d")
                net.add_node(node2, color="#ff4d4d")
                net.add_edge(node1, node2, value=w, title=w, color="#ff3300", width=float(w))
            elif node2 in dir_list:
                net.add_node(node1, color="#ff4d4d")
                net.add_node(node2, color="#80ff80")
                net.add_edge(node1, node2, title=w, color="#ffcc66", width=float(w))
            else:
                net.add_node(node1, color="#ff4d4d")
                net.add_node(node2)
                net.add_edge(node1, node2, value=w, title=w, color='black', width=float(w))
        elif node1 in dir_list:
            if node2 in rec_list:
                net.add_node(node1, color="#80ff80")
                net.add_node(node2, color="#ff4d4d")
                net.add_edge(node1, node2, value=w, title=w, color="#ffcc66", width=float(w))
            elif node2 in dir_list:
                net.add_node(node1, color="#80ff80")
                net.add_node(node2, color="#80ff80")
                net.add_edge(node1, node2, value=w, title=w, color="#66ff66", width=float(w))
            else:
                net.add_node(node1, color="#80ff80")
                net.add_node(node2)
                net.add_edge(node1, node2, value=w, title=w, color='black', width=float(w))
        else:
            if node2 in rec_list:
                net.add_node(node1)
                net.add_node(node2, color="#ff4d4d")
                net.add_edge(node1, node2, value=w, title=w, color='black', width=float(w))
            elif node2 in dir_list:
                net.add_node(node1)
                net.add_node(node2, color="#80ff80")
                net.add_edge(node1, node2, value=w, title=w, color='black', width=float(w))
            else:
                net.add_node(node1)
                net.add_node(node2)
                net.add_edge(node1, node2, value=w, title=w, color='black', width=float(w))

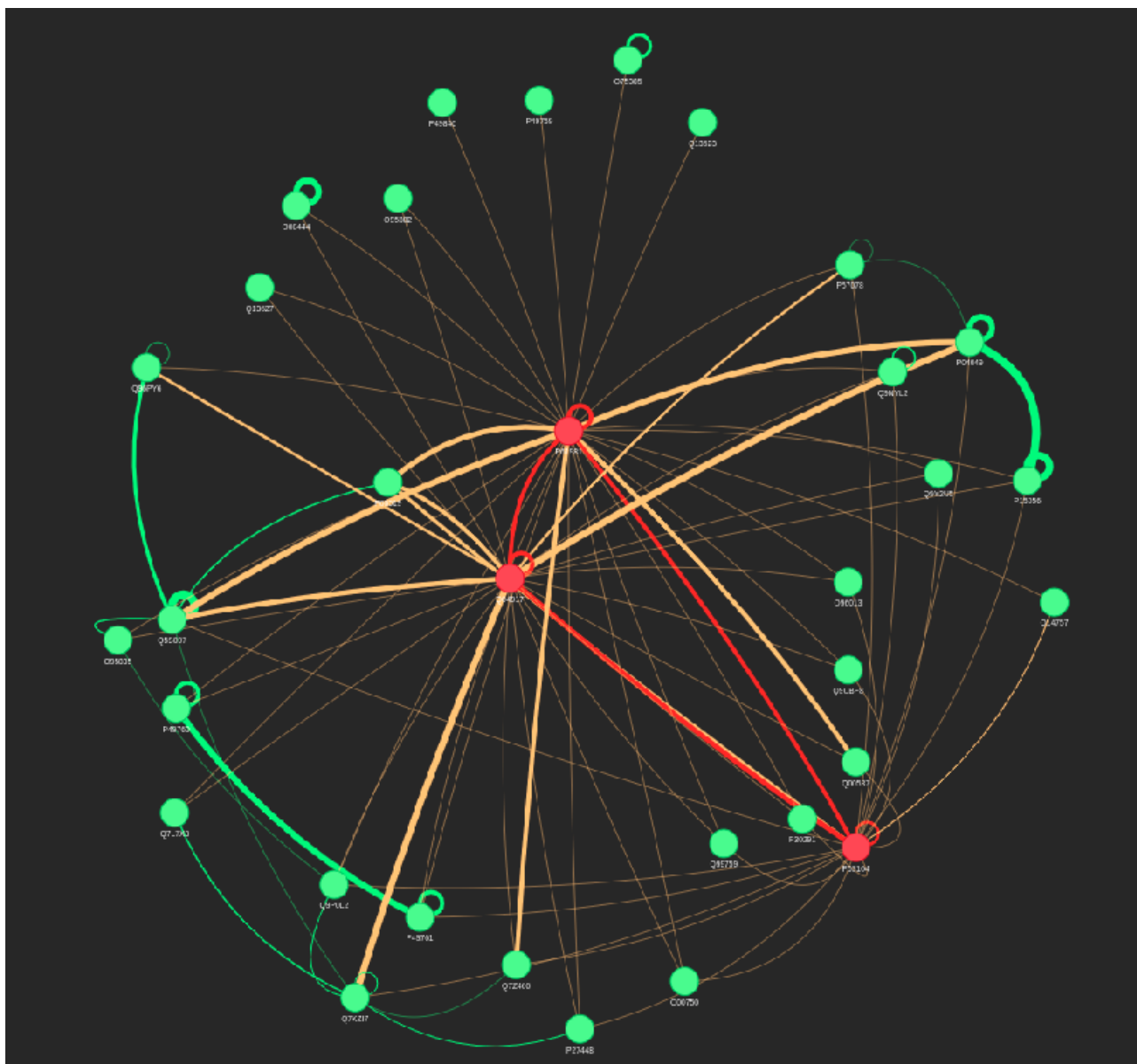
    #net.show_buttons(filter_=['physics'])
    #net.show_buttons(filter_=['nodes'])

    net.set_options(
        """
var options = {
  "physics": {
    "forceAtlas2Based": {
      "gravitationalConstant": -268,
      "centralGravity": 0.025,
      "springLength": 265,
      "springConstant": 0.14,
      "damping": 0.17
    },
    "maxVelocity": 0,
    "minVelocity": 0.01,
    "solver": "forceAtlas2Based",
    "timestep": 0.01
  },
  "nodes": {
    "borderWidthSelected": 4
  }
}
"""
    )

    net.show("{0}_complete_network_for_{1}_IDdrug.html".format(node ,id_drug))

```

A seguire, un esempio di grafo avente come nodo centrale la proteina P61981 raccomandata dal sistema per la drug DB12010, con raggio impostato ad 1 (valore consigliato):



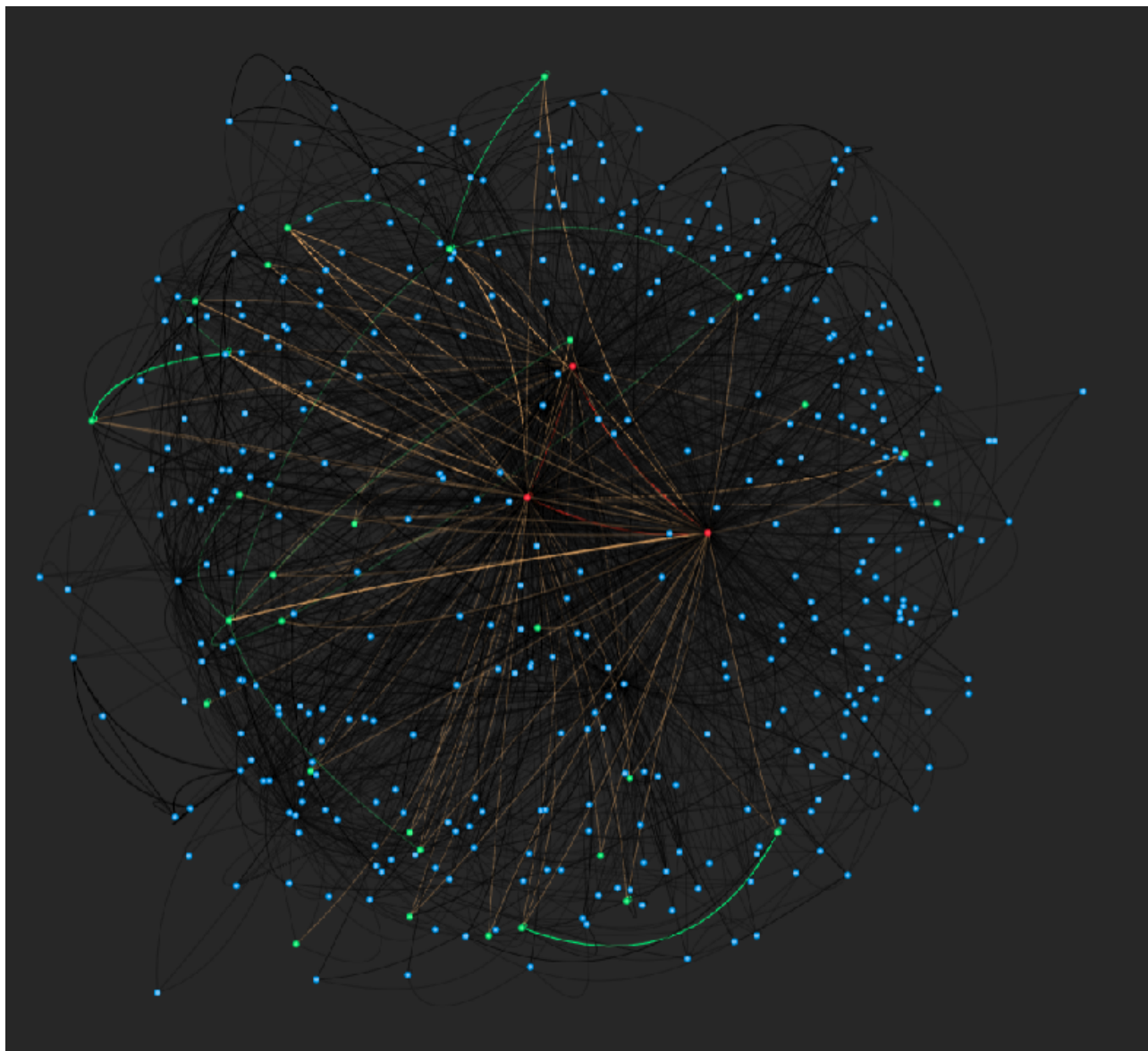
In rosso sono riportate le proteine consigliate dal sistema per la drug DB12010 (da questo esempio, infatti, si vede come la proteina P61981 ha interazione con altre due proteine raccomandate dal sistema), mentre in verde sono rappresentate le proteine che hanno una associazione diretta con la drug DB12010 e che sono collegate allo stesso tempo con la proteina P61981. La dimensione degli archi si riferisce al valore di confidenza tra le due proteine: più è grande questo valore, maggiore sarà la dimensione dell'arco (portando, inoltre, il puntatore del mouse nell'arco desiderato, è possibile visualizzare il valore effettivo di confidenza per quell'arco); gli archi colorati di rosso sono gli archi che mettono in relazione due proteine raccomandate, gli archi colorati in arancione mettono in relazione le proteine raccomandate con le proteine che hanno una associazione diretta con la drug, infine, gli archi colorati in verde mettono in relazione due proteine associate direttamente con la drug.

In questo specifico esempio, le tre proteine raccomandate sono collegate tra loro. In particolare P61981 è collegata con Q04917 (confidence = 0.64) e con P63104 (confidence =



0.64), infine Q04917 è collegata con P63104 (confidence = 0.73). Dal momento che tre proteine raccomandate dal sistema interagiscono tra loro nella rete PPI con valori di confidence piuttosto elevati e dal momento che interagiscono in comune (con anche valori di confidence elevati) con numerose proteine associate direttamente alla drug, è possibile concludere che queste proteine raccomandate sono effettivamente delle ottime candidate per la drug DB12010.

Di seguito, viene mostrato il grafo completo avente sempre come nodo centrale la proteina P61981 raccomandata dal sistema per la drug DB12010:



In questo grafo, in aggiunta alle proteine raccomandate in rosso e alle proteine con associazione diretta in verde, vengono aggiunte anche tutte quelle proteine che hanno una relazione con le proteine raccomandate e associate direttamente con la drug, ma che non sono nessuna delle due.



### 3 Conclusioni

Nel realizzare questo progetto è stata analizzata la rete PPI dell'uomo e sono state considerate le associazioni tra drugs e targets. È stato, dunque, costruito un sistema di raccomandazione tale che, in funzione a come le proteine sono collegate sulla rete PPI, data una drug suggerisce nuovi target.

Dai risultati ottenuti, mostrati nei grafi interattivi implementati per questo lavoro, è possibile stabilire come le proteine suggerite dal sistema possono essere delle ottime candidate per una data drug.