Predviđanje funkcije proteina metodama binarne klasifikacije

Anja Bukurov

Matematički fakultet

26.06.2019.

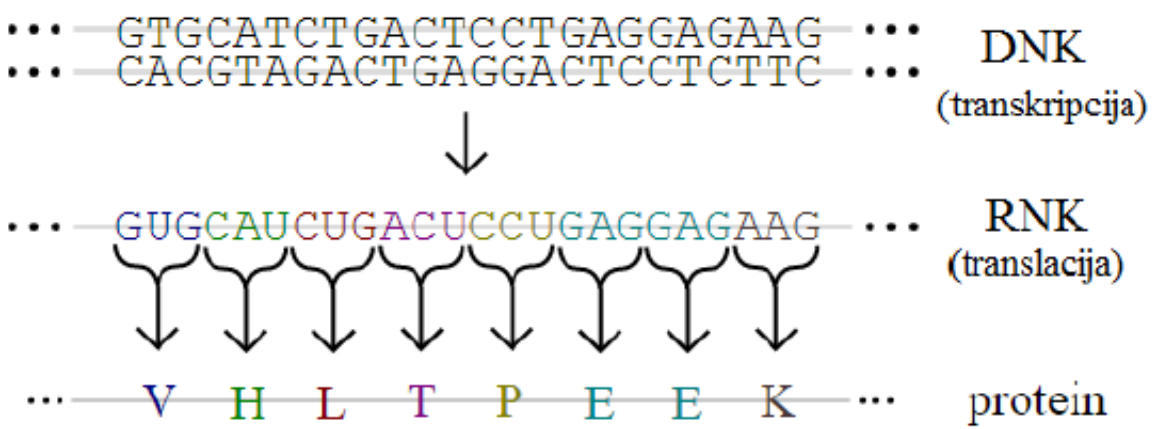
Sadržaj

Motivacija

- Svake godine sekvencira se veliki broj novih genoma
- Eksperimentalno određivanje funkcije je skup i spor proces
- Ulaže se veliki trud u razvoj računarskih metoda koji mogu da predvide funkciju proteina
- Mnogi postojeći pristupi koriste informacije o sekvenci proteina na neki način

Sinteza proteina

- Makromolekuli koji igraju mnoge kritične uloge u organizmu
- Sačinjavaju više od 50% suvog dela ćelije i važni su za njenu izgradnju i funkcionisanje
- Sinteza proteina sastoji se iz dva koraka: transkripcije i translacije



Struktura proteina

- Proteini su izgrađeni od 20 standarnih aminokiselina
- Aminokiseline su jedinjenja koja sadrže jednu karboksilnu grupu, jednu amino grupu i bočni R-lanac
- Dve aminokiseline se vezuju peptidnom vezom koja se formira između ugljenika iz karboksilne i azota iz amino grupe
- Redosled aminokiselina jedinstven je za svaki protein i čini njegovu primarnu strukturu

Binarna klasifikacija

- Zadatak dodeljivanja objekta jednoj od dve predefinisane kategorije
- Svaki klasifikator koristi algoritam za učenje kako bi odredio model koji najbolje odgovara vezi između skupa atributa i kategorija ulaznih podataka
- Model bi trebalo da odgovara ulaznim podacima i da tačno predviđa klasu slogova koje ranije nije video

Metod potpornih vektora

- Tehnika zasnovana na pronalasku razdvajajuće hiperravni
- Sve instance iste klase treba da se nađu sa iste strane hiperravni
- Takvih ravni može biti mnogo, ali nisu sve podjednako dobre
- Traži se ona koja maksimizuje rastojanje između instanci dve klase

Logistička regresija

- Statistički zasnovana metoda
- Zadatak je pronaći hiperravan koja deli podatke tako da sa jedne strane budu instance iste klase
- Računa se verovatnoća da instanca pripada jednoj od klasa
- Verovatnoća je veća što je instanca dalja od hiperravni sa odgovarajuće strane

Slučajne šume

- Metod asambla dizajniran za stabla odlučivanja
- Čvorovi stabla sadrže pitanja, a grane su odgovori na njih
- Listovi sadrže oznake klasa
- Klasifikacija se vrši glasanjem - svako stabla klasifikuje instancu, a prebrojavanjem se odlučuje koja je klasa

Evaluacija modela

- Tačnost
- Preciznost
- Odziv
- f_1
- Površina ispod ROC krive

Predstavljanje proteina

- Aminokiseline su u računaru predstavljene kao jedan karakter
- Sekvenca je predstavljena kao niska aminokiselina
- Protein je predstavljen kao niz dimenzije 20^3 gde svaki element predstavlja broj pojavljivanja odgovarajućeg trigrama
- Trigram se preslikava u broj po formuli

$$trigram\_broj = ak_1 * 20^2 + ak_2 * 20 + ak_3$$

pri čemu svaka aminokiselina ima dodeljen broj iz intervala $[0, 19]$

Predstavljanje funkcija

- Sistem za predstavljanje funkcije proteina koji se trenutno najviše koristi je *Gene Ontology*
- Funkcije proteina podeljene su na tri ontologije: biološki procesi (BPO), molekulske funkcije (MFO) i ćelijske komponente (CCO).
- Ontologija je predstavljena kao usmereni aciklički graf gde su čvorovima pridruženi nazivi funkcija, a grane koje ih povezuju definišu relaciju *is_a*
- Svaki čvor ima specifičniju funkciju od roditeljskog čvora
- U korenu svake ontologije nalazi se funkcija sa nazivom te ontologije, a u listovima su najspecifičnije fukcije

Skupovi za obučavanje i evaluaciju

- Početni skup od 20960 proteina podeljen je na trening i test skup
- Za trening je izdvojeno 20860 proteina koji su korišćeni za obučavanje pojedinačnih binarnih modela
- Na test skupu od 100 proteina upoređeni su konačni prediktori čiji odgovor predstavlja uniju odgovora svih binarnih klasifikatora

Obučavanje modela

- Korišćene su implementacije iz Python biblioteke *sklearn*
- Za svaku funkciju trenirano je više modela sa različitim parametrima i odabran je najbolji po f_1-meri
- Svaki model je obučen na 75% trening skupa koji je prethodno podeljen na pozitivne i negativne instance
- 25% skupa korišćeno je za validaciju i odabir modela

Parametri

- Metod potpornih vektora: $C \in \{0.01, 0.1, 1, 10\}$ i $kernel \in \{linear, rbf\}$
- Logistička regresija: $C \in \{0.0001.0.001, 0.01, 0.1, 1\}$
- Slučajne šume: $n\_estimatoris \in \{100, 400, 700, 1000\}$

Objedinjavanje modela

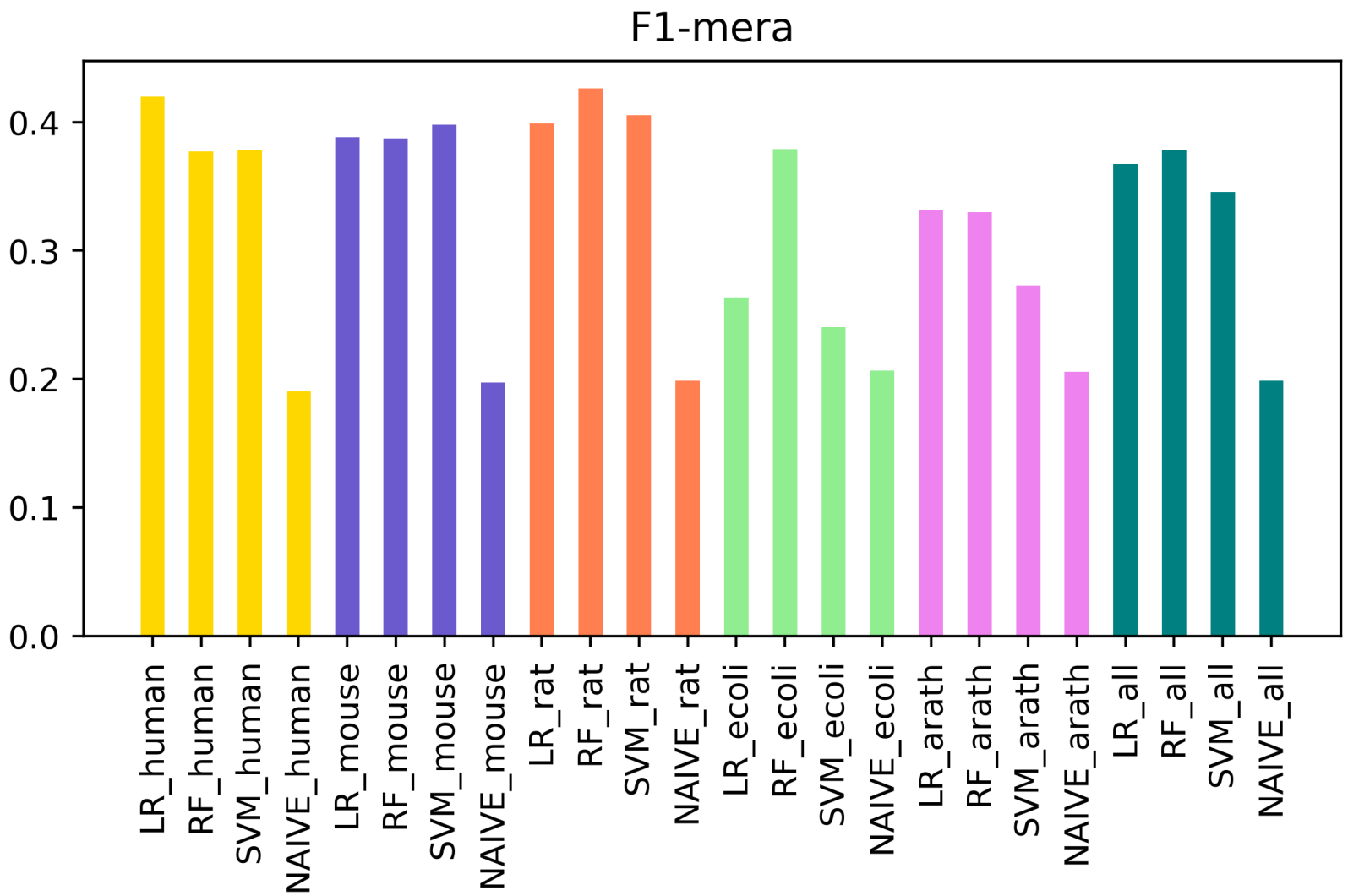
- Za svaku od tri metode napravljen je jedan prediktor
- Prediktor kao ulaz prima jednu proteinsku sekvencu, a izlaz je podgraf ontologije koji predstavlja funkciju zadatog proteina
- Svaki je fomiran na osnovu prethodno obučenih binarnih modela
- Tokom klasifikacije jednog proteina, sekvenca se prosleđuje svakom od modela koji daju odgovor za konkretnu funkciju
- Svi odgovori se spajaju u konačan odgovor prediktora - podgraf ontologije

Evaluacija prediktora

- Svi odgovori se spajaju u jedan niz čime se dobija oznaka za svaku od funkcija
- Za svaki protein iz test skupa je eksperimentalno određena funkcija na osnovu čega je formiran i niz stvarnih klasa
- Na osnovu ovih nizova - stvarne i predviđene klase, lako se određuju sve mere kvaliteta preditkora

Poređenje 3 preditkora

- Prediktori su testirani nad skupom od 100 proteina i međusobno upoređeni
- Implementiran je i naivan klasifikator kao osnovni metod za poređenje
- Vrednosti za svaku meru kvaliteta su računate na nivou svih organizama, i na pojedinačnim organizmima (čovek, miš, pacov, ešerihija i arabidopsis)

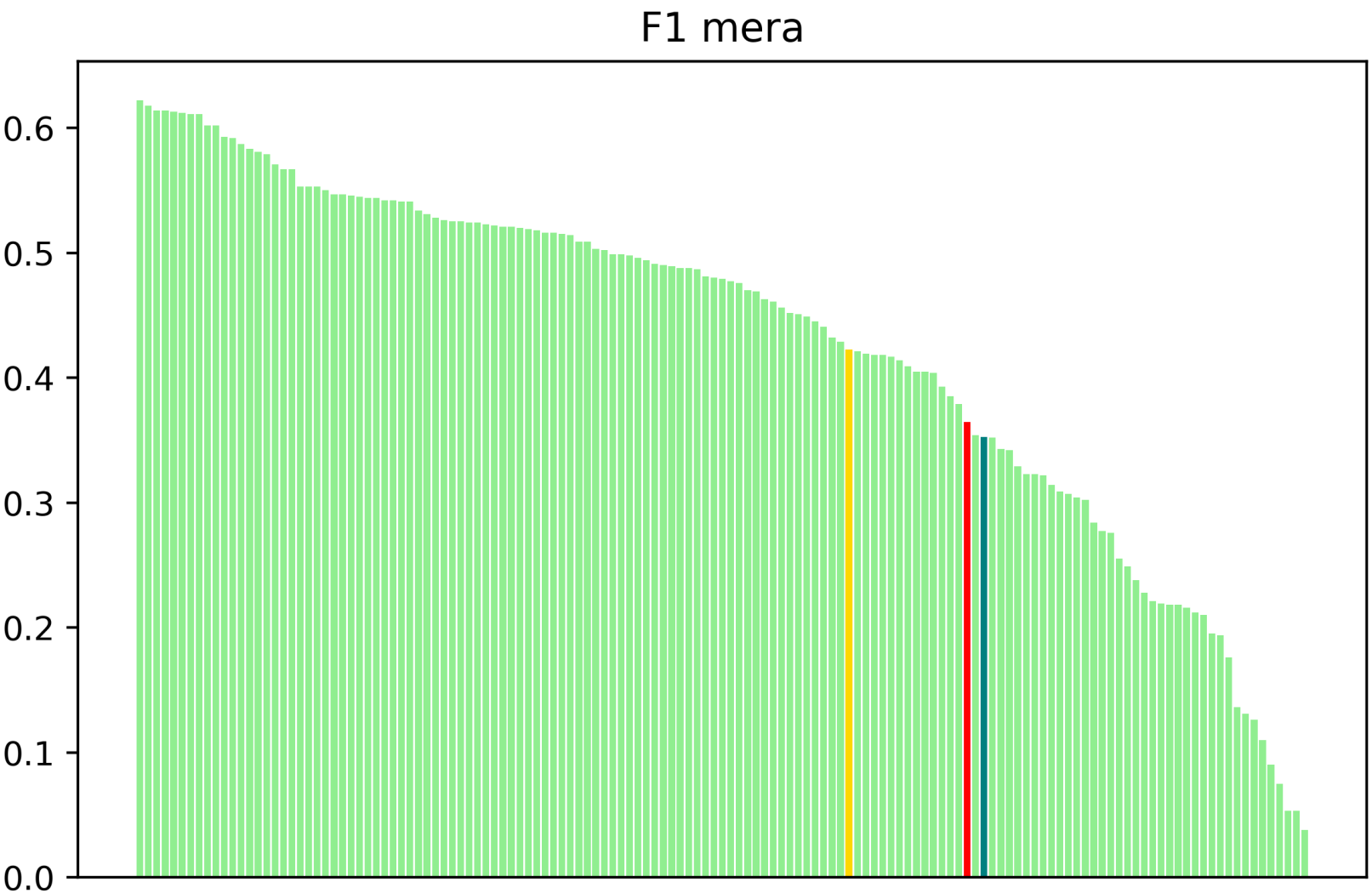

F1-mera
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
LR_human
RF_human
SVM_human
NAIVE_human
LR_mouse
RF_mouse
SVM_mouse
NAIVE_mouse
LR_rat
RF_rat
SVM_rat
NAIVE_rat
LR_ecoli
RF_ecoli
SVM_ecoli
NAIVE_ecoli
LR_arath
RF_arath
SVM_arath
NAIVE_arath
LR_all
RF_all
SVM_all
NAIVE_all

f_1-mere najboljih binarnih modela

Oznaka funkcije	LR	RF	SVM
GO:0003824	0.71	0.52	**0.72**
GO:0005488	0.76	**0.84**	0.78
GO:0016787	0.46	0.23	**0.48**
GO:0140096	**0.59**	0.42	**0.59**
GO:0016740	0.53	0.36	**0.55**
GO:0016825	0.69	0.56	**0.71**
GO:0016772	**0.67**	0.46	**0.67**
GO:0017171	0.69	0.57	**0.71**
GO:0016773	**0.77**	0.51	0.76
GO:0008236	**0.7**	0.54	**0.7**
GO:0004672	**0.82**	0.53	0.81
GO:0004674	0.74	0.44	**0.75**

Poređenje sa CAFA

- Prediktori su dodatno testirani na *benchmark* skupu koji je korišćen u okviru CAFA3 takmičenja
- Skup sadrži 453 proteina
- Poređenje je izvršeno na osnovu f_1-mere


F1 mera
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0

Zaključak

- Trenirani prediktori nemaju približnu moć predviđanja u poređenju sa rezultatima prikazanim na poslednjem CAFA takmičenju
- Planovi za njihovo poboljšanje uključuju treniranje pojedinačnih modela i prediktora za svaki organizam pojedinačno, povećanje trening skupa, izmenu ulaznih podataka, korišćenje raznovrsnijih metoda binarne klasifikacije

Hvala na pažnji!