

Вероятностный подход для задачи предсказания биологической активности ядерных рецепторов*

Володин С. Е., Попова М., Стрижов В. В.

sergei.volodin@phystech.edu

Московский физико-технический институт

Решается задача предсказания биологической активности молекул протеинов (лиганд) с рецепторами: по признакам лиганда необходимо оценить вероятность связывания этой молекулы с одним или несколькими клеточными рецепторами и построить бинарный классификатор. Экспертные знания в области биохимии и фармакологии дают основания предполагать, что факты связывания одних и тех же молекул с различными рецепторами не независимы. В данной работе предлагается модель, позволяющая строить предсказания сразу для группы рецепторов, учитывая их схожесть. В работе проводится вычислительный эксперимент на реальных данных, в ходе которого предложенная модель сравнивается с независимыми моделями в терминах нескольких функционалов качества.

Ключевые слова: классификация, вероятность, *classifier chains*, *multi-label*, логистическая регрессия.

Введение

Проблема предсказания биологической активности лигандов и рецепторов является актуальной задачей в области биохимии и фармакологии [1], [2], [3], [4], [5], [6]. Данная статья посвящена решению этой задачи методами машинного обучения.

Компьютерное моделирование взаимодействия молекул является распространенным методом предсказания биологической активности клеточных рецепторов [4], [1]. Однако такой способ требует знания точной структуры лиганд, которая не всегда известна. По этой причине развитие методов машинного обучения [7], позволяющих делать предсказания на основании только числовых признаков лиганд, является актуальным.

Существует два основных подхода к решению описанной задачи. В рамках первого из них для каждого клеточного рецептора строятся независимые модели. Так, например в [8], [5] применяется метод опорных векторов, в [2] и [3] — нейронные сети, а в [9] — метод к ближайших соседей. Второй подход подразумевает построение одной модели для предсказания активности группы рецепторов. Такой подход позволяет строить более сложные модели, учитывающие информацию о схожести рецепторов [6]. В [10] проведен сравнительный анализ обоих подходов.

Таким образом, данная задача решена многими способами. Тем не менее, как показывает сопоставление результатов [10], лучшим оказывается второй подход, т.е. классификаторы, учитывающие при обучении все рецепторы сразу, а не независимо друг от друга. В данном случае это означает использование нескольких классификаторов и объединение их в «цепочку» [11], [12], [13]. Как показывает практика, обучение нескольким задачам сразу дает существенный прирост в качестве конечного алгоритма по сравнению с рассмотрением этих задач по-отдельности [14], [15], [13].

В данной работе предлагается усовершенствованный метод *classifier chains* [13] — вероятностная модель последовательного вывода для предсказания биологической активно-

сти рецепторов [16], [14]. Предложенный алгоритм относится ко второму подходу, то есть позволяет строить предсказания для группы рецепторов, а также допускает добавление новых без необходимости повторного обучения. Проведен вычислительный эксперимент на реальных данных, в котором набор независимых моделей сравнивался с моделью последовательного вывода. Построенные модели сравнивались по нескольким критериям качества.

Постановка задачи классификации

Задана выборка $\mathcal{D} = \{(\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i)\}_{i \in \mathcal{L}}$, $\mathcal{L} = \{1, \dots, m\}$ — m пар объект-ответ. Каждый из объектов $\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^n$ — вектор действительных чисел. Объект может принадлежать каждому из l , что представляется вектором ответов $\mathbf{y}_i \in \{0, 1, \square\}^l$, 1 означает принадлежность классу, а \square означает пропуск в данных. Выборка разбита на обучающую и контрольную: $\mathcal{D} = \mathcal{L} \sqcup \mathcal{T}$

Определяются \mathbf{X}, \mathbf{Y} — случайные величины. Считается, что между классами есть зависимости:

$$P(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) \neq \prod_{j=1}^l P(y_j|\mathbf{X})$$

Вводится предположение, что условное распределение $P(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ принадлежит семейству экспоненциальных распределений.

Моделью классификации называется функция $f: \mathbf{W} \times \mathbf{X} \times \mathbf{Y} \rightarrow [0, 1]$, где \mathbf{W} — множество параметров, $\mathbf{w} \in \mathbf{W}$ — вектор параметров модели. Значение f — апостериорная вероятность:

$$f(\mathbf{w}, \mathbf{x}, \mathbf{y}) = P(\mathbf{Y} = \mathbf{y} | \mathbf{X} = \mathbf{x}; \mathbf{w})$$

Функция потерь для значения параметра \mathbf{w} и подвыборки \mathcal{Z} определяется через функцию правдоподобия модельного распределения:

$$Q(f|\mathbf{w}, \mathcal{Z}) = - \sum_{(\mathbf{x}, \mathbf{y}) \in \mathcal{Z}} \log f(\mathbf{w}, \mathbf{x}, \mathbf{y}) P(\mathbf{X} = \mathbf{x})$$

Требуется найти вектор параметров $\mathbf{w}^* \in \mathbf{W}$, минимизирующий Q на обучающей выборке \mathcal{L} :

$$\mathbf{w}^* = \arg \min_{\mathbf{w} \in \mathbf{W}} Q(f|\mathbf{w}, \mathcal{L})$$

Поскольку выборка содержит пропуски, разбиения должны быть построены таким образом, чтобы в каждой подвыборке было достаточное количество объектов с известным значением каждого признака.

В качестве дополнительного критерия качества модели используются значения функционала AUC для каждого класса j на контрольной выборке \mathcal{T} при 5 различных разбиениях.

Описание алгоритма

Решим поставленную задачу, используя метод, описанный в [14].

Докажем равенство $P(\mathbf{y}|\mathbf{x}) = \prod_{i=1}^l P(y_i|y_1, \dots, y_{i-1}, \mathbf{x})$. Рассмотрим величину $P(y_i|y_1, \dots, y_{i-1}, \mathbf{x}) = \frac{P(y_1, \dots, y_i, \mathbf{x})}{P(y_1, \dots, y_{i-1}, \mathbf{x})}$. Подставим их в произведение, получим: $P(\mathbf{y}|\mathbf{x}) = \frac{P(y_1, \mathbf{x})}{P(\mathbf{x})} \frac{P(y_1, y_2, \mathbf{x})}{P(y_1, \mathbf{x})} \cdot \dots \cdot \frac{P(y_1, \dots, y_l, \mathbf{x})}{P(y_1, \dots, y_{l-1}, \mathbf{x})} = P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ ■

Таким образом, для моделирования вероятности $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ можно использовать условные вероятности $P(y_1|\mathbf{x})$, $P(y_2|y_1, \mathbf{x})$, ..., $P(y_l|y_1, \dots, y_{l-1}, \mathbf{x})$

Покажем, как получить из вероятности $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ вероятности классов, а также как построить бинарный классификатор, основываясь на различных функциях потерь (см. [14]).

1. Hamming Loss. Получаем $h_i(\mathbf{x}) = \text{sign}(P(y_i = 1|\mathbf{x}) - \frac{1}{2})$
2. Subset 0/1 Loss. Получаем $\mathbf{y} = \arg \max_{\mathbf{y} \in Y} P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$
3. Rank Loss. Получаем $f_i(\mathbf{x}) = P(y_i = 1|\mathbf{x})$

Получим вероятность $P(y_i = 1|\mathbf{x})$ из известного распределения $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$: $P(y_i = 1|\mathbf{x}) = \sum_{\mathbf{y} \in \{0,1\}^l} [y_i = 1] P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$. Таким образом, искомые вероятности выражаются через распределение $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$.

$$\text{Обозначим } (x)_y = \begin{cases} x, & y = 1 \\ 1 - x & y = 0 \end{cases}.$$

Обозначим $g_i(y_1, \dots, y_{i-1}, \mathbf{x}) = P(y_i = 1|y_1, \dots, y_{i-1}, \mathbf{x})$

$$\begin{aligned} &\text{Получаем выражение вероятности } P(\mathbf{y}|\mathbf{x}) \text{ через функции } g_i: P(\mathbf{y}|\mathbf{x}) = \prod_{i=1}^l P(y_i|y_1, \dots, y_{i-1}, \mathbf{x}) = \\ &= \prod_{i=1}^l (g_i(y_1, \dots, y_{i-1}, \mathbf{x}))_{y_i} \end{aligned}$$

Вероятности $P(y_i = 1|y_1, \dots, y_{i-1}, \mathbf{x}) = g_i(y_1, \dots, y_{i-1}, \mathbf{x})$ предсказываются при помощи логистической регрессии, т.е. $g_i(y_1, \dots, y_{i-1}, \mathbf{x}) = \sigma(\mathbf{w}_i^T \|y_1 \dots y_{i-1} \mathbf{x}^T\|^T + w_i^0)$, где $\sigma(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$.

$$\text{Получаем семейство моделей } P(\mathbf{y}|\mathbf{x}) = \prod_{i=1}^l (\sigma(\mathbf{w}_i^T \|y_1 \dots y_{i-1} \mathbf{x}^T\|^T + w_i^0))_{y_i}.$$

Описать, как решается проблема с пропусками при обучении и придумать нормальный алгоритм (классификация уже имеющимися звеньями)

Описать, как производить разбиение

Описать, как выбирать порог логистической регрессии $\frac{\lambda_+}{\lambda_-}$ по точке на ROC-кривой.

Алгоритмы

Алгоритм 1 Обучение РСС для выборок без пропусков

Вход: Обучающая выборка $\mathcal{L} = \{(\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i)\}_{i \in L}$

Выход: Векторы $\mathbf{w}_i \in \mathbb{R}^{n+i-1}$, $i \in \overline{1, l}$

1: $u_j \leftarrow j$ -й столбец матрицы y_{ij} , $j \in \overline{1, l}$

2: для $i = 1, \dots, l$

3: $X^i \leftarrow \|X y_1 \dots y_{i-1}\|^\square$. Эта матрица имеет строки X_j^i

4: $\mathbf{w}_i = \arg \max_{\mathbf{w}} \prod_{j \in L} (\sigma(\mathbf{w}_i^T X_j^i))_{y_{ij}}$ — обучение логистической регрессии

вернуть $\mathbf{w}_1, \dots, \mathbf{w}_l$

Алгоритм 2 Предсказание $\mathbf{y} \in \{0, 1\}^l$ для объекта

Вход: Объект $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$, векторы \mathbf{w}_i , пороги w_i^0 , вектор $\mathbf{y} \in \{0, 1\}^m$

Выход: Условная вероятность $P(\mathbf{y}|\mathbf{x}) \in [0, 1]$

```

1:  $P \leftarrow 1$ 
2: для  $i = 1, \dots, l$ 
3:    $\mathbf{x}' \leftarrow \|\mathbf{x}^T y_1 \dots y_{i-1}\|^{\square T}$ 
4:    $P \leftarrow P \cdot \sigma'(\mathbf{w}_i^T \mathbf{x}' + w_i^0)$ 
  вернуть  $P$ 
  
```

Вычислительный эксперимент

Целью эксперимента является получение характеристик простого алгоритма для дальнейшего сравнения его с предлагаемым в статье. Базовый алгоритм использует подход Binary Relevance [14], в котором зависимости между классами не учитываются. Таким образом, алгоритм представляет собой l независимых логистических регрессий, по одному классификатору для каждого класса.

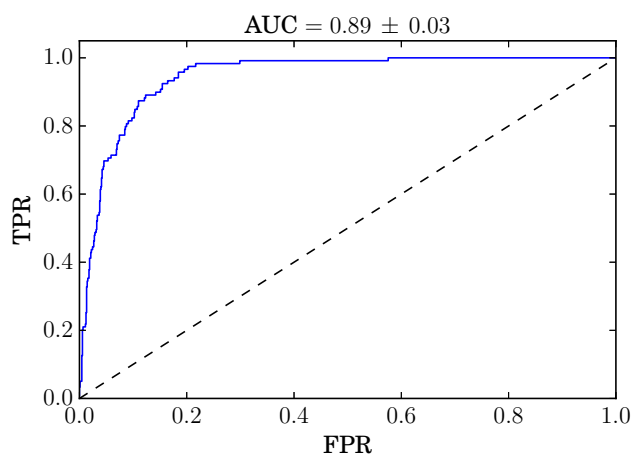
Эксперимент проведен на реальных данных, имеющих двойное происхождение. Объектами являются лиганды, их признаки \mathbf{x}_i смоделированы при помощи специальной программы. Ответы $\mathbf{y}_i = (y_{i1}, \dots, y_{il})$ являются результатами биохимических экспериментов, показывающих, связывается ли данный лиганд с рецептором j . Пропуск в ответах означает, что эксперимент либо не был проведен, либо не позволяет с достаточной уверенностью говорить о каком-либо результате. Каждый объект имеет 165 признаков. Признаки являются химическими параметрами молекулы. В выборке содержится 8513 объектов, количество объектов с измеренным ответом j составляет около половины. В таблице 1 указано точное распределение ответов по классам.

Таблица 1. Количество связывающихся с рецепторами лигандов

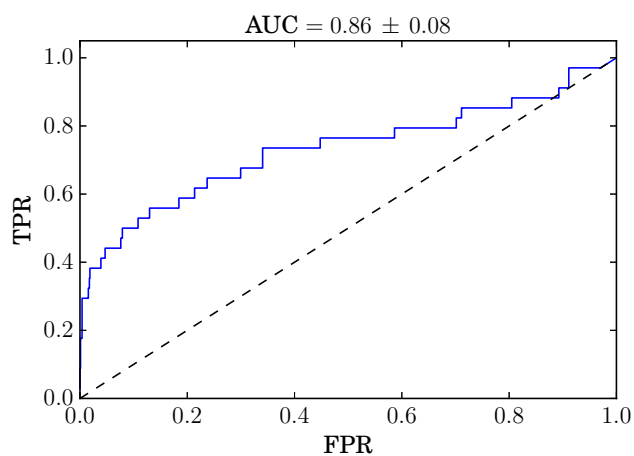
Рецептор	Неизвестно	Не связывается	Связывается
NR-AhR	3413 (40%)	4503 (52%)	597 (7%)
NR-AR-LBD	3213 (37%)	5129 (60%)	171 (2%)
NR-AR	2904 (34%)	5398 (63%)	211 (2%)
SR-MMP	3925 (46%)	3870 (45%)	718 (8%)
NR-ER	3746 (44%)	4232 (49%)	535 (6%)
SR-HSE	3309 (38%)	4961 (58%)	243 (2%)
SR-p53	3174 (37%)	5029 (59%)	310 (3%)
NR-PPAR-gamma	3393 (39%)	4987 (58%)	133 (1%)
SR-ARE	3791 (44%)	4029 (47%)	693 (8%)
NR-Aromatase	4544 (53%)	3835 (45%)	134 (1%)
SR-ATAD5	2951 (34%)	5360 (62%)	202 (2%)
NR-ER-LBD	3107 (36%)	5168 (60%)	238 (2%)

Для определения эффективности данного метода вычисляются значения функционала AUC для каждого из разбиений $\mathcal{D} = \mathcal{L} \sqcup \mathcal{T}$ на тестовую и контрольную выборку. Разбиения выполнены по методу k-fold, где $k = 5$. Вычисляется среднее значение AUC, а также стандартное отклонение.

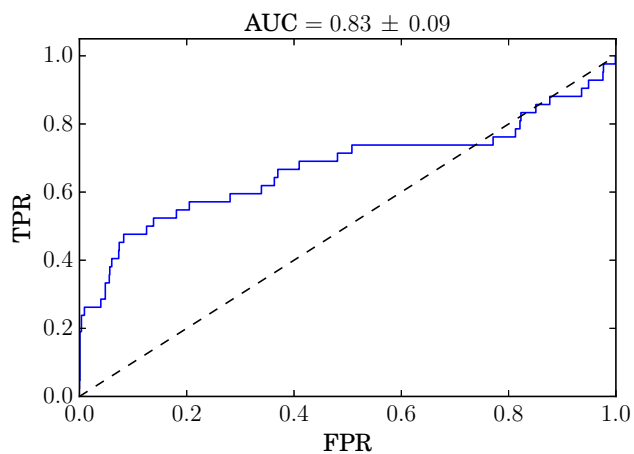
На графиках (1, 2) показаны ROC-кривые классов для одного из разбиений, а также значение функционала AUC.



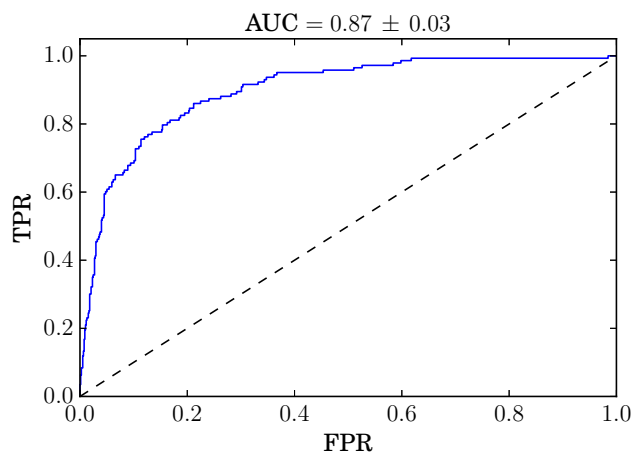
(a) Рецептор NR-AhR



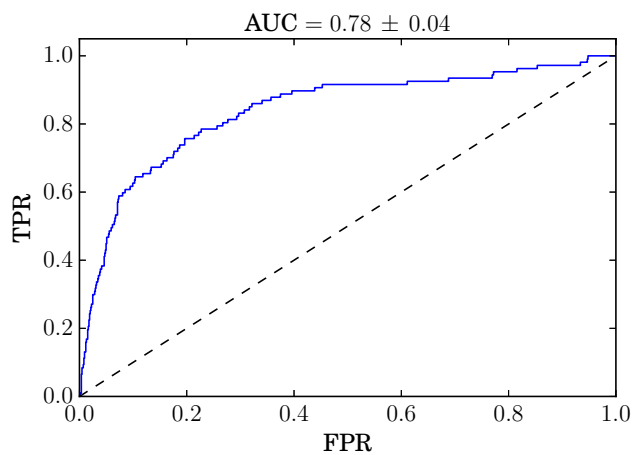
(b) Рецептор NR-AR-LBD



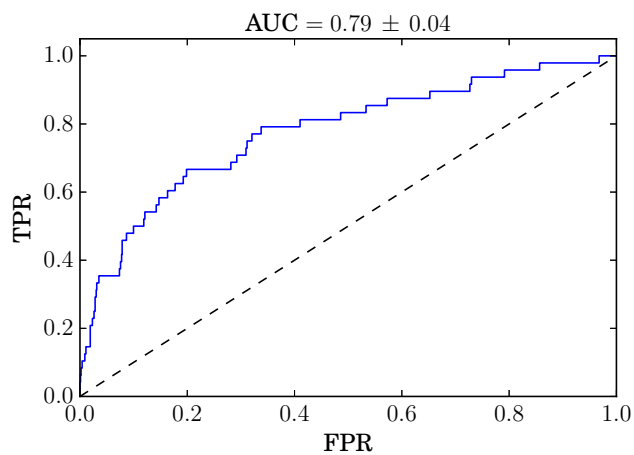
(c) Рецептор NR-AR



(d) Рецептор SR-MMP



(e) Рецептор NR-ER



(f) Рецептор SR-HSE

Рис. 1. ROC-кривая и значения функционала AUC для классов 1-6, метод Binary Relevance

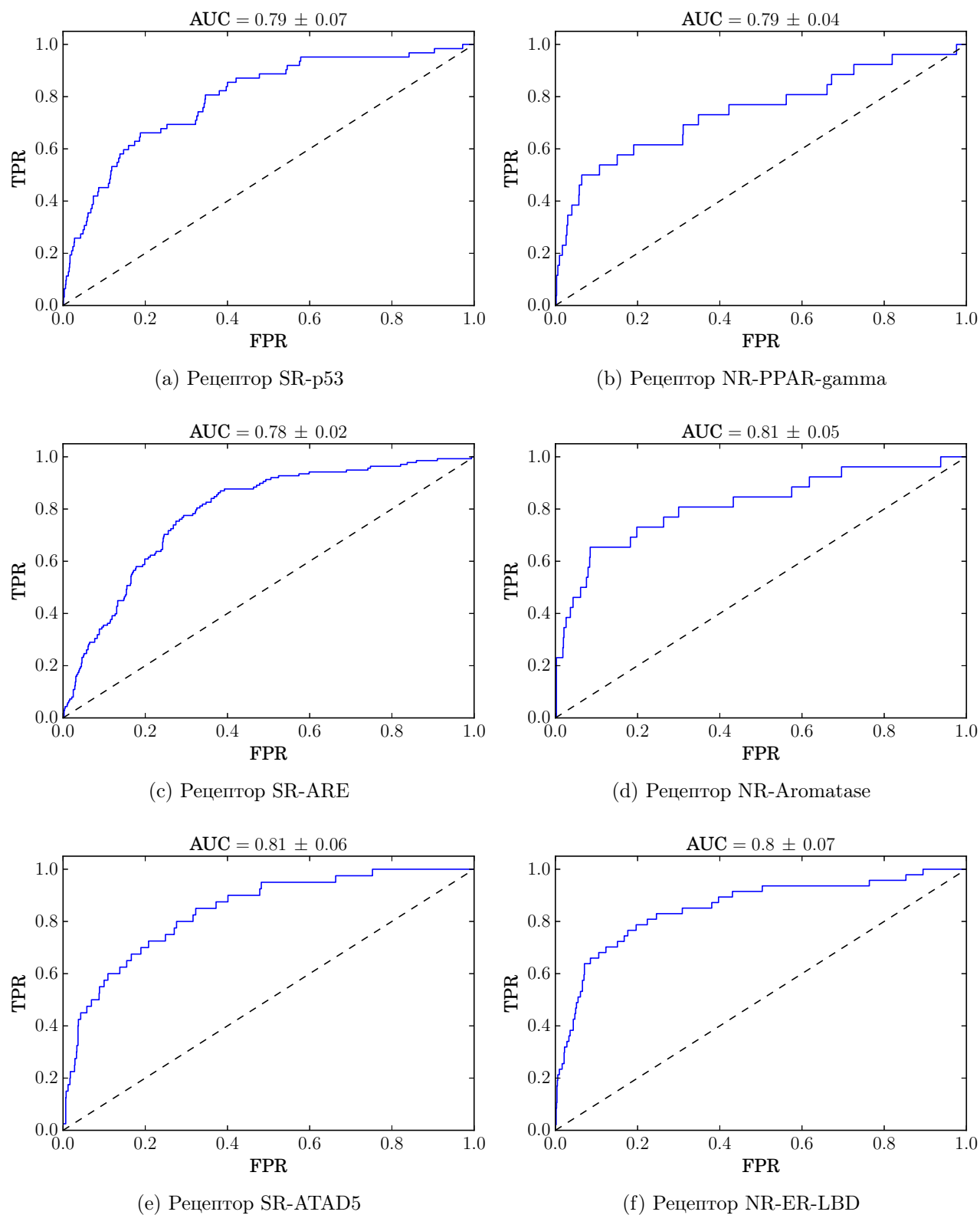


Рис. 2. ROC-кривая и значения функционала AUC для классов 6-12, метод Binary Relevance

В таблице 2 приведено сравнение метода Binary Relevance с результатами из [17], для получения которых использовались те же данные и способ разбиения, что и в данной работе.

Таблица 2. Значение AUC для различных рецепторов и моделей классификации

Рецептор	Binary Relevance	Random Forest [17]
NR-AhR	0.83 ± 0.03	0.93
NR-AR-LBD	0.86 ± 0.08	0.88
NR-AR	0.83 ± 0.09	0.83
SR-MMP	0.87 ± 0.03	0.95
NR-ER	0.78 ± 0.04	0.81
SR-HSE	0.79 ± 0.04	0.86
SR-p53	0.79 ± 0.07	0.88
NR-PPAR-gamma	0.79 ± 0.04	0.86
SR-ARE	0.78 ± 0.02	0.84
NR-Aromatase	0.81 ± 0.05	0.84
SR-ATAD5	0.81 ± 0.06	0.83
NR-ER-LBD	0.80 ± 0.07	0.83

Сравнение результатов показывает, что простой алгоритм уступает в качестве классификации методу Random Forest. Для некоторых рецепторов эта разница значительна.

Заключение

Литература

- [1] R. DVORSKÝ V HORŇÁK and E. ŠTURDÍK. Receptor-ligand interaction and molecular modelling.
- [2] Tong Q Xie XQ Myint KZ, Wang L. Molecular fingerprint-based artificial neural networks qsar for ligand biological activity predictions. *Molecular Pharmaceutics*, 2012.
- [3] Xie XQ Myint KZ. Ligand biological activity predictions using fingerprint-based artificial neural networks (fann-qsar). *Methods Mol. Biol.*, 2015.
- [4] Bonnie Berger Vinay Pulim, Jadwiga Bienkowska. Lthreder: Prediction of extracellular ligand–receptor interactions in cytokines using localized threading. *Protein Science*, 2008.
- [5] Changhong Zhou Wenjun Zhang Zhengjun Cheng, Yuntao Zhang and Shibo Gao. Classification of 5-ht1a receptor ligands on the basis of their binding affinities by using pso-adaboost-svm.
- [6] Laurent Jacob and Jean-Philippe Vert. Protein–ligand interaction prediction: an improved chemogenomics approach. *BIOINFORMATICS*, 2008.
- [7] Peter Willett. Chemical similarity searching. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 1998.
- [8] Yusuke Komiyama et al. Masayuki Yarimizu, Cao Wei. Tyrosine kinase ligand-receptor pair prediction by using support vector machine. *Advances in Bioinformatics*, 2015.
- [9] Nagamani Sukumar Curt Breneman Scott Oloff†, Shuxing Zhang and Alexander Tropsha. Chemometric analysis of ligand receptor complementarity: Identifying complementary ligands based on receptor information (colibri). *J. Chem. Inf. Model.*, 2006.
- [10] M. Popova. Feature selection and multi-task prediction of biological activity for nuclear receptors. 11(1):111–112, 2015.
- [11] Jose Barranqueroa José Ramón Quevedoa Juan José del Coza Eyke Hüllermeierb Elena Montañesa, Robin Sengeb. Dependent binary relevance models for multi-label classification. *Pattern Recognition*, 2013.
- [12] Ivor W. Tsang Weiwei Liu. On the optimality of classifier chain for multi-label classification.
- [13] Geoff Holmes Eibe Frank Jesse Read, Bernhard Pfahringer. Classifier chains for multi-label classification.
- [14] Eyke H.0 Krzysztof Dembczynski, Weiwei Cheng. Bayes optimal multilabel classification via probabilistic classifier chains. 2010.
- [15] Haytham Elghazel Maxime Gasse, Alex Aussem. On the optimality of multi-label classification under subset zero-one loss for distributions satisfying the composition property. 2015.
- [16] Eduardo F. Morales Pablo Hernandez-Leal Julio H. Zaragoza Pedro Larrañaga L. Enrique Sucar, Concha Bielza. Multi-label classification with bayesian network-based chain classifiers.
- [17] Olexandr Isayev Sherif Farag Stephen J. Capuzzi, Regina Politi and Alexander Tropsha. Qsar modeling of tox21 challenge stress response and nuclear receptor signaling toxicity assays.