Вероятностный подход для задачи предсказания биологической активности ядерных рецепторов

Володин С. Е., Попова М., Стрижов В. В.
sergei.volodin@phystech.edu, maria_popova@phystech.edu, strijov@ccas.ru

Цель исследования

Предсказание взаимодействия двух типов молекул: лиганд и рецепторов. Из-за нехватки данных биохимическое моделирование [1] неприменимо.

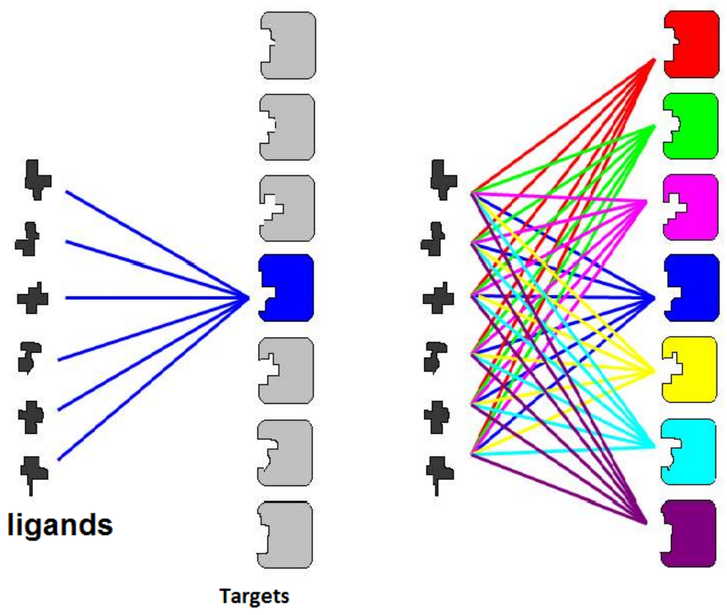
Проблема

События реакции лиганда с различными рецепторами не независимы. Классификатор, не учитывающий их, имеет неоптимальный результат. [2]

Задача

Необходимо построить

1. вероятностную модель, учитывающую зависимости
2. бинарный классификатор



Постановка задачи

Задана выборка $\mathfrak{D} = \{(\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i)\} = \mathfrak{L} \sqcup \mathfrak{T}$.
$\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^n$. $\mathbf{y}_i \in \{0, 1, \square\}^l$ (задача класса MLC)
$\mathbf{X}, \mathbf{Y}$ — случайные величины

1. Восстановление плотности

$\mathrm{f}(\mathbf{x}, \mathbf{y}|\mathbf{w}) = P(\mathbf{Y} = \mathbf{y}|\mathbf{X} = \mathbf{x}; \mathbf{w})$ — модель классификации.
Максимизируется правдоподобие выборки:

$$\mathbf{w}^* = \arg\max_{\mathbf{w} \in \mathbf{W}} \ln Q(\mathrm{f}|\mathbf{w}, \mathfrak{L})$$

2. Бинарный классификатор

$L(\mathbf{y}, \mathbf{y}')$ — функция потерь

$$h(x) = \arg\min_{\mathbf{y} \in \mathbf{Y}} \mathbb{E}_{\mathbf{Y}|\mathbf{X}=\mathbf{x}} L(\mathbf{Y}, \mathbf{y})$$

Восстановление плотности

Probabilistic Classifier Chains [3]

1. Выразим искомую величину $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$:

$$P(\mathbf{y}|\mathbf{x}) = P(y_1|\mathbf{x}) \prod_{i=2}^{l} P(y_i|y_1, ..., y_{i-1}, \mathbf{x})$$

2. Задача распадается на n задач поиска

$P(y_1|\mathbf{x})$, $P(y_2|y_1, \mathbf{x})$..., $P(y_l|y_1, ..., y_{l-1}, \mathbf{x})$

3. Каждую оцениваем при помощи логистической регрессии.
4. Признаки для i-й: $\mathbf{x}$, **а также** $y_1, ..., y_{i-1}$

Бинарный классификатор

Байесовское решающее правило:

$$h(x) = \arg\min_{\mathbf{y} \in \mathbf{Y}} \mathbb{E}_{\mathbf{Y}|\mathbf{X}=\mathbf{x}} L(\mathbf{Y}, \mathbf{y})$$

Все зависит от $L(\mathbf{y}, \mathbf{y}')$. Какая лучше? [4]

1. Hamming Loss: $L(\mathbf{y}, \mathbf{y}') = \sum_{i=1}^{l} [y_i \neq y'_i]$.
   $h(x)$ не учитывает зависимости!
2. Subset Loss: $L(\mathbf{y}, \mathbf{y}') = [\mathbf{y} \neq \mathbf{y}']$
3. $L(\mathbf{y}, \mathbf{y}') = q(\sum_{i=1}^{l} [y_i \neq y'_i])$

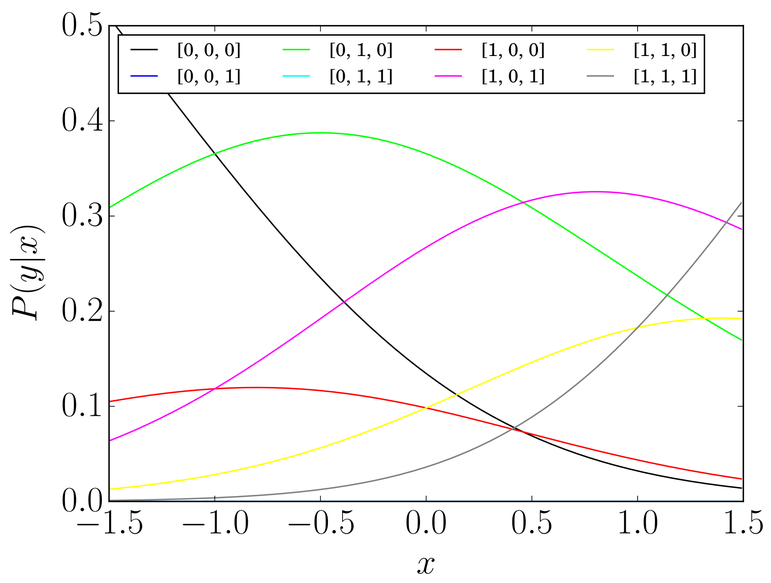
Решения для разных существенно различны.

y_1	y_2	y_3	y_4	$P(\mathbf{y})$
0	0	0	0	0.30
0	1	1	1	0.17
1	0	1	1	0.18
1	1	0	1	0.17
1	1	1	0	0.18

Лучший по Subset Loss: $(0, 0, 0, 0)$
Лучший по Hamming Loss: $(1, 1, 1, 1)$

Модельные данные

1 признак, $l = 3$ класса. Плотность:



Модели:

1. PCC + решающее правило
2. Binary Relevance — l лог. регрессий

Результаты:

1. Есть улучшение по Subset Loss
2. Нет улучшений по Hamming Loss
3. Нет улучшений по метрикам отдельных классов

Реальные данные

Взаимодействие лиганд и рецепторов. Признаки сгенерированы программой биохимической симуляции, ответы — результаты экспериментов.

1. 165 признаков, 8000 объектов
2. 12 классов (рецепторов), используется 3.
3. Высокая мультиколлинеарность

В ответах имеется большое количество пропусков.
Результаты:

1. Небольшое улучшение по Subset Loss
2. Нет улучшений по Hamming Loss
3. Нет улучшений по метрикам отдельных классов

Результаты

1. Предложена модель для предсказания взаимодействия, учитывающая зависимости между классами
2. Проведено сравнение модели с базовой
3. PCC лучше BR по метрике Subset Loss
4. Нет улучшений по отдельным классам

Дальнейшее развитие

1. Улучшение показателей по классам
2. Замена логистической регрессии на лучший алгоритм
3. Вычисление для всей выборки

Список литературы

[1] Tong Q Xie XQ Myint KZ, Wang L. Molecular fingerprint-based artificial neural networks qsar for ligand biological activity predictions. *Molecular Pharmaceutics*, 2012.

[2] M. Popova. Feature selection and multi-task prediction of biological activity for nuclear receptors. 11(1):111–112, 2015.

[3] Eyke H.0 Krzysztof Dembczynski, Weiwei Cheng. Bayes optimal multilabel classification via probabilistic classifier chains. 2010.

[4] Krzysztof Dembczynski. Multi-label classification: Label dependence, loss minimization, and reduction algorithms, 2013.

Вычислительный эксперимент

Использованы модельные данные, BR, PCC с различными $L(\mathbf{y}, \mathbf{y}')$

Метрика	BR	PCC (H)	PCC (M)	PCC (S)
Hamming	0.37 ± 0.009	0.36 ± 0.02	0.36 ± 0.02	0.38 ± 0.04
Hamming 1	0.31 ± 0.03	0.31 ± 0.03	0.31 ± 0.02	0.31 ± 0.05
Hamming 2	0.45 ± 0.04	0.45 ± 0.04	0.45 ± 0.03	0.49 ± 0.05
Hamming 3	0.34 ± 0.03	0.3 ± 0.03	0.31 ± 0.04	0.34 ± 0.03
Precision 1	0.7 ± 0.06	0.7 ± 0.06	0.73 ± 0.05	0.64 ± 0.05
Precision 2	0.55 ± 0.04	0.51 ± 0.01	0.47 ± 0.04	0.46 ± 0.07
Precision 3	0.7 ± 0.06	0.56 ± 0.05	0.5 ± 0.1	0.66 ± 0.05
Recall 1	0.68 ± 0.04	0.68 ± 0.04	0.68 ± 0.03	0.71 ± 0.05
Recall 2	0.52 ± 0.1	0.53 ± 0.1	0.54 ± 0.09	0.48 ± 0.05
Recall 3	0.48 ± 0.1	0.53 ± 0.06	0.52 ± 0.07	0.49 ± 0.09
Subset	0.78 ± 0.03	0.77 ± 0.05	0.77 ± 0.05	0.62 ± 0.06