Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada

Maestría en Ciencias de la Computación

Reconocimiento de Patrones

Biclustering para datos de Expresión Genética utilizando Optimización Multiobjetivo MOEA/D y posterior análisis mediante SOM y PCA.

Estudiantes:

- César Miguel Valdez Córdova
- Luis Enrique García Hernández

Profesor:

- Dr. Hugo H. Hidalgo Silva

Fecha: 20 de abril de 2018

Resumen

Una de áreas de la ciencia beneficiadas por los avances en la capacidad de cómputo y desarrollo de herramientas de medición es la Genómica. Entre los experimentos que han tenido gran popularidad son los Microarreglos de ADN. Dicha técnica permite medir los niveles de expresión génica de cientos o miles de genes bajo distintas condiciones experimentales. Los resultados obtenidos se organizan en una matriz, llamada Matriz de Expresión (*Expression Matrix*) en el que cada uno de los elementos representan el nivel de expresión de un gen bajo una condición experimental específica. Para la interpretación funcional del gran conjunto de datos generados a través de Microarreglos de ADN, se necesita un desarrollo paralelo de métodos computacionales. Sobre estos conjuntos de datos, los algoritmos de construcción de biclusters tratan de identificar asociaciones de genes y condiciones experimentales, donde los genes exhiben una alta correlación para cada condición dada. En el presente artículo describimos la utilización del algoritmo genético multi-objetivo, MOEA/D, para la identificación de biclusters de interés en datos de Microarreglos de ADN. Se presentan los resultados del análisis de los datos mediante técnicas de análisis de componentes principales (PCA) y mapa auto-organizado (SOM).

Contenido

1. Introducción

La Avances tecnológicos han impulsado la creación de experimentos de mayor complejidad y precisión; una de las tantas áreas de la ciencia beneficiadas por los avances en la capacidad de cómputo y desarrollo de herramientas de medición es la Genómica. Uno de los experimentos que ha tenido gran popularidad son los Microarreglos de ADN. Dicha técnica permite medir los niveles de expresión génica de cientos o miles de genes bajo distintas condiciones experimentales. Los resultados obtenidos se organizan en una matriz, llamada Matriz de Expresión (*Expression Matrix*) en el que cada uno de los elementos representa el nivel de expresión de un gen bajo una condición experimental específica.

Para el análisis de la Matriz de Expresión se han utilizado técnicas de aprendizaje máquina y de clustering. Este último busca encontrar grupos de genes que presentan variaciones de niveles de expresión génica similares bajo todas las condiciones experimentales. Si un par de genes muestran una tendencia similar a través de todas las muestras, estos pudieran reflejar algún tipo de interacción o relación entre sus funciones. Pero no necesariamente los genes se tienen que relacionar entre todo el grupo de condiciones, pudiera ser que su semejanza se muestre en un subconjunto de condiciones, razón por la que el clustering debería aplicarse de

forma simultánea entre genes y condiciones. Para esto es usada la técnica de Biclustering, ver figura 1. La técnica fue por primera vez introducida en la década de los 70's por Hartigan, y la primera vez que fue utilizada en el contexto de análisis de datos de expresión génica fue por Cheng y Church en el año 2000 [1]

1.1. Biclustering: un problema NP difícil

1.1.1. Minería de datos y biclustering

Cómo habíamos mencionado antes, avances tecnológicos han hecho posible una mejor medición, captura y almacenaje de datos. El reto al que nos enfrentamos con esta cantidad de información es el llamado "*data avalanche*" en donde tenemos una gran cantidad de datos sobre múltiples variables de un fenómeno complejo, pero aún no podemos determinar cuáles son los parámetros que describen el estado actual del fenómeno. Este tipo de sistemas complejos son fáciles de encontrar en áreas como biología, ecología, sociología, economía [2].

Dentro de las ciencias computacionales, en los campos de minería de datos y aprendizaje de máquina, se han desarrollado una gran variedad de técnicas y enfoques para resolver este problema; en dónde no sólo utilizan métodos estadísticos, sino también utilizan métodos asociados con optimización, métodos algebraicos y redes neuronales [2].

En minería de datos se busca revelar perfiles de similitud entre los datos, descartando aquellos que son irrelevantes para el estado del fenómeno estudiado. Para encontrar patrones, a veces se busca particionar en muestras de datos para un criterio de similitud. Esta tarea se denomina clustering. Dependiendo del tipo de datos (numéricos, categóricos o binarios, es que se selecciona una técnica (k-medias, *self-organizing maps* (SOM), etc.) [2].

Sin embargo, existe la posibilidad de no sólo analizar la similitud entre las muestras bajo todos sus atributos, sino también encontrar similitudes entre atributos. Se pudiera esperar que, por un par de muestras asociadas dentro de un clúster, la asociación sea inducida por los componentes de la muestra. Por lo tanto, si realizamos una asociación por componentes para realizar un clúster pudiéramos encapsular un grupo de muestras. Tal par de clusters, los llamamos bicluster y el problema de particionar datos en biclusters es llamado biclustering [2]. En la figura 1 podemos observar la diferencia entre el método de clustering y biclustering.
.

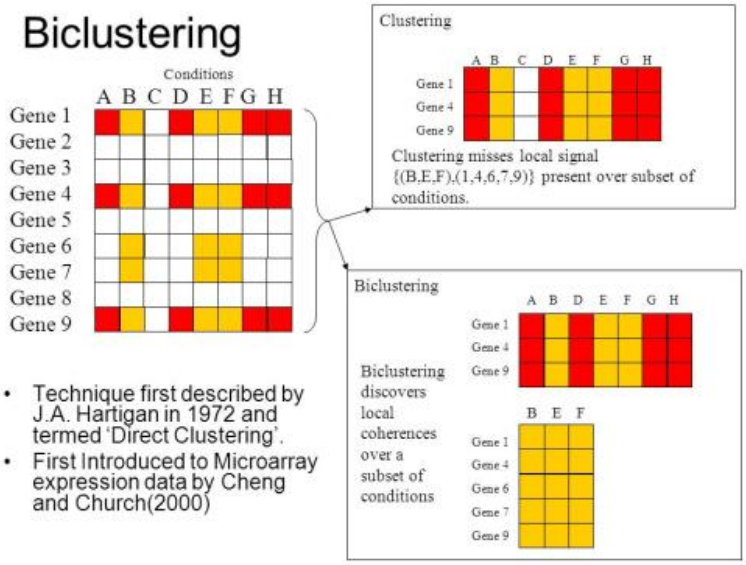


Fig. 1: Comparación entre el método de clustering y biclustering.

1.1.2. Definición de Biclustering

Suponiendo un conjunto de datos de *n* muestras y atributos en una matriz $A = (a_{ij})_{mxn}$ donde el valor de a_{ij} es la expresión de la *i*-ésima atributo en la *j*-ésima muestra. Una herramienta muy utilizada para la visualización de conjuntos de datos son los heatmaps. Un heatmap es una cuadrícula rectangular compuesta de pixeles que corresponden a cada valor del conjunto de datos. El color del pixel entra en un rango de verde (o azul) para denotar los valores menores, mientras que se utiliza un color rojo para valores de mayor intensidad. Esta herramienta hace que la observación de un posible patrón sea más sencilla.

1.2. Complejidad del problema

El biclustering es un problema NP-difícil (Demostrado en el 2002 Tanay et al.), y es por ello que la mayoría de los métodos utilizados se basan en procedimientos de optimización. El que sea NP-difícil implica que una búsqueda exhaustiva en el espacio de decisión no sea factible, pero aplicando una medida de calidad a una solución candidata, el uso de una meta-heurística para la solución del problema parece apropiado. Las meta-heurísticas hacen pocas o ninguna suposición sobre el problema que se desea optimizar y son capaces de hacer una búsqueda en un espacio de soluciones candidatas grande de manera iterativa, en donde cada iteración trata de mejorar la mejor solución candidata encontrada al momento en función de la medida de calidad preestablecida en el algoritmo. Es importante recordar que el uso de las meta-heurísticas no nos garantiza que la solución óptima será encontrada [3].

1.3. Biclustering para datos de expresión génica.

La aplicación de biclustering en minería de datos en la rama de la Biología son variadas, por ejemplo, Busygin et al. [4] señala que la demanda por métodos para el análisis de datos en

ciencias de la vida surge con dos factores importantes. Primero, el proyecto de genoma humano y de otros seres vivos; y segundo, el uso de microarreglos de ADN. Por otro lado, Madeira et al. [3] menciona que muchos de los datos de expresión génica están relacionados con estudios de cáncer. Algunos datos son de tejidos cancerosos en distintas etapas de la enfermedad. Otras analizan muestras de distintos individuos que padecen de diferentes tipos de cáncer y algunas otras bases de datos se tienen muestras de individuos enfermos de un cáncer específico mezcladas con muestras de individuos sanos.

La aplicación de biclustering desea encontrar el poder hacer inferencias sobre el tipo de genes que se presentan en diferentes condiciones y comprender más sobre su función dentro del desarrollo de la enfermedad. También se han analizado datos en el que las condiciones son diferentes etapas del tratamiento de la enfermedad, y encontrar una relación entre el efecto positivo del tratamiento y los genes. También se han hecho estudios en el área de nutrición para identificar subconjuntos de alimentos con otros subconjuntos de sus atributos. En nuestro caso nos enfocaremos en, la utilización de biclustering como técnica de análisis de datos, para analizar Matrices de Expresión.

En una reciente revisión del estado del arte sobre aplicaciones de Biclustering, elaborada por Xie et al. [4] se explica que durante los últimos 17 años se desarrolló una cantidad considerable de métodos biclustering. SAMBA, ISA, BIMAX, QUBIC y FABIA son algunos algoritmos populares para uso general. CCC-biclustering y LateBiclustering están diseñados para el análisis de datos temporales, y BicPAM, BicNET y MCbiclust son tres herramientas recientes. Además, varias herramientas (paquetes R, servidores web, etc.) se han desarrollado para facilitar a los usuarios con un fondo computacional limitado. GEMS es un servidor web para minería de expresión genética basada en un paradigma de muestreo de Gibbs, y biclust y QUBICR son dos paquetes R que integran múltiples algoritmos existentes, funciones de preprocesamiento de datos, su interpretación y visualización de los resultados.

En su artículo Xie et al. [4] señalan que la aplicación de biclustering no ha progresado en paralelo con el diseño de algoritmos. Considerando todas las publicaciones relacionadas con biclustering, la porción de la aplicación los estudios han sido mucho más bajos que los estudios de desarrollo de algoritmos del año 2000-17. Existe una brecha de conocimiento para aplicar herramientas biclustering y elegir el acompañamiento apropiado herramientas analíticas para análisis de datos específicos. Por lo general, Biclustering no es una herramienta de análisis de datos, por sí solo. En cambio, se conecta con otros procesos de anotación de resultados, programas de visualización (por ejemplo, Cytoscape) y métodos estadísticos (por ejemplo, análisis de componentes principales, mapa auto-organizado y análisis de regresión), para derivar una interpretación más completa. Vale la pena señalar que la integración orgánica de un algoritmo biclustering y las herramientas apropiadas que lo acompañan en una tubería no son triviales. La construcción de una tubería unificada requiere una comprensión más profunda de los diseños de algoritmos subyacentes, las entradas de datos y los resultados esperados.

A continuación, definimos la notación de bicluster utilizada comúnmente en el análisis de expresión génica.

Sea *E* un bicluster que consiste de un conjunto *g* de genes con cardinalidad |*g*| y un conjunto de condiciones *c* con cardinalidad |*c*|, y sea e_{ij} el nivel de expresión del gen *i* bajo la condición *j*, entonces el bicluster se representa como:

$$\mathcal{E} = \begin{bmatrix} e_{11} & e_{12} & e_{13} & \cdots & e_{1|c|} \\ e_{21} & e_{22} & e_{23} & \cdots & e_{2|c|} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ e_{|g|1} & e_{|g|2} & e_{|g|3} & \cdots & e_{|g||c|} \end{bmatrix}$$

En el artículo publicado por Pontes et al.[3] clasifican a los algoritmos de Biclustering para expresión génica en dos. Una clase se compone de aquellos que se basan en una medida de calidad del bicluster para dirigir la búsqueda del algoritmo y una segunda clase con aquellos que no dirigen su búsqueda con evaluaciones de calidad del bicluster. Para el propósito de nuestro proyecto, estamos interesados en la primera clase de algoritmos antes mencionada. En la figura 2 se muestran los algoritmos encontrados por Pontes et al.[3] dentro de dicha clase.
Nuestro proyecto se enfoca en las meta-heurística bio-inspiradas y en particular aquellas que resuelven el problema de biclustering como un problema de optimización multi-objetivo (MOP).
Las primeras referencias utilizadas para nuestro estudio fueron las publicaciones elaboradas por Mitra & Banka [5] en 2016 y el trabajo de Brizuela et al.[6] en 2013. El objetivo que se nos propuso fue implementar el algoritmo evolutivo multi-objetivo MOEA/D, para la identificación de biclusters significativos en datos de microarreglos.

Table 1
Biclustering algorithms based on evaluation measures.

Algorithm		Acronym	Ref.
Iterative greedy search	Direct Clustering	DC	[11]
	Cheng and Church	CC	[12]
	SMSR-based Biclustering	SMSR-CC	[19]
	HARP Algorithm	HARP	[20]
	Maximum Similarity Bicluster Algorithm	MSB	[21]
	Weighted Fuzzy-Based Maximum Similarity Bicluster Algorithm	WF-MSB	[22]
	Biclustering by Iteratively Sorting with Weighted Coefficients	BISWC	[23]
	Bic. by Correlated and Large number of Individual Clustered seeds	BICLIC	[26]
	Intensive Correlation Search	ICS	[27]
Stochastic iterative greedy search	FLexible Overlapped biClustering	FLOC	[28]
	Random Walk Biclustering	RWB	[29]
	Reactive GRASP Biclustering	RGRASP-B	[30]
	Pattern-Driven Neighborhood Search	PDNS	[31]
Nature-inspired meta-heuristics	Simulated Annealing Biclustering	SA-B	[34]
	Crowding distance based Multi-objective PSO Biclustering	CMOPSOB	[35]
	Multi-objective Multi-population Artificial Immune Network	MOM-aiNet	[36]
	Evolutionary Algorithms for Biclustering		
	Bleuler Alg.	Bleuler-B	[38]
	SEBI	SEBI	[14]
	BiHEA	BiHEA	[39]
	CBEB	CBEB	[40]
	EvoBexpa	EvoBexpa	[41]
	Multi-objective Evolutionary Algorithms for Biclustering		
	Mitra & Banka Alg.	M&B	[42]
	MOGAB	MOGAB	[44]
	Multiobjective Fuzzy Biclustering	MOFB	[45]
	SMOB	SMOB	[46]
Clustering-based approaches	Biclustering based on related genes and conditions extraction	RGCE-B	[50]
	SVD and Clustering		
	Possibilistic Spectral Biclustering	PSB	[47]
	Biclustering with SVD and Hierarchical Clustering	SVD&HC-B	[49]

Fig. 2: Clasificación de algoritmos que usan una métrica de evaluación de los biclusters.

2. Materiales y Métodos

2.1. Matrices de Expresión utilizadas.

Con el objetivo de validar que nuestra implementación de MOEA/D fuera correcta hemos realizado pruebas con varios conjuntos de datos de expresión genética de referencia, ellos son:

- Levadura Saccharomyces Cerevisiae (con 2884 genes y 17 condiciones, ver en: http://arep.med.harvard.edu/biclustering/yeast.matrix)
- Linfoma de células B humanas (4026 genes y 96 condiciones, ver en: http://arep.med.harvard.edu/biclustering/lymphoma.matrix)
- Datos de expresión de genes de 14 tipos de cáncer. (propuesto por Ramaswamy et. al.[7]) (ver en: https://github.com/probml/pmtk3/tree/master/bigData/14cancer)

La disponibilidad de literatura sobre el rendimiento de los algoritmos relacionados en estos conjuntos de datos, es la causa principal de su selección en este estudio. El problema sugiere, el tamaño de un bicluster extraído debe ser lo más grande posible mientras satisface un criterio de homogeneidad. Comparamos los resultados obtenidos al ejecutar los dos primeros conjuntos de datos con los obtenidos por el algoritmo eMOGB implementado por Mitra & Banka [5] en 2016. Estos datos también fueron analizados la primera vez que un enfoque de biclustering se empleó para matrices de expresión por Cheng & Church; por lo que muchos algoritmos de biclustering (incluyendo a los algoritmos evolutivos multiobjetivo) que se encuentran en la literatura, comparan sus resultados analizando estas matrices.

2.2. Algoritmos Evolutivos Multi-Objetivo

El objetivo de los algoritmos evolutivos multi-objetivo (MOEAs) es encontrar un conjunto representativo de las soluciones del óptimo de Pareto. Los MOEAs son una meta-heurística basada en una población de soluciones candidatas y de forma iterativa buscan mejorar los individuos hasta llegar a un conjunto final de soluciones.
Características generales:

- **Fitness:** El objetivo principal es guiar la búsqueda del algoritmo a un conjunto óptimo de Pareto. Existen evaluaciones que implementan el concepto de dominancia.
- **Preservación de la diversidad:** Los algoritmos buscan generar diversos frentes de Pareto pertenecientes al espacio de decisión.
- **Elitismo:** El uso de soluciones elite agiliza el desempeño del algoritmo.

Para nuestro proyecto se utilizaron 2 funciones objetivo, en donde buscamos maximizar el tamaño del bicluster y minimizar el MSR (*Mean Squared Residue*). El MSR es una medida que evalúa la coherencia entre genes y condiciones; fue planteada por primera vez como medida de evaluación a biclusters por Cheng & Church en el año 2000 [10]. Estas dos funciones se encuentran en conflicto ya que entre más grande sea el bicluster, es más probable que aumente el valor de MSR.

Funciones objetivo:
Definición 2 Función objetivo 1:

$$f(g,c) = |g| \times |c| \quad (1)$$

Definición 3 Función objetivo 2:
Medida de Homogeneidad *Mean Squared Residue* (MSR)

$$G\ (g,c) = \frac{1}{|g| \times |c|} \sum_{i \in g, j \in c} (e_{ij} - e_{ic} - e_{gj} + e_{gc})^2 \quad (2)$$

El límite δ es impuesto para rechazar cualquier bicluster que lo supere.

$$s.a.\, G(g,c) \leq\ \delta\ para\ (g,c) \in X \quad (3)$$

Sea e_{ic} el promedio de los elementos de la i-ésima fila del bicluster.

$$e_{ic} = \frac{1}{|c|} \sum_{j \in c} e_{ij} \quad (4)$$

Sea e_{gj} el promedio de los elementos de la j-ésima fila del bicluster.

$$e_{gj} = \frac{1}{|g|} \sum_{i \in g} e_{ij} \quad (5)$$

Sea e_{gc} el promedio de **todos** los elementos del bicluster.

$$e_{gc} = \frac{1}{|g| \times |c|} \sum_{i \in g, j \in c} e_{ij} \quad (6)$$

2.3. MOEA/D

El desarrollo de algoritmos evolutivos para la solución de problemas de optimización multiobjetivo, ha tenido progresos considerables en los últimos años [3]. Para nuestra implementación analizaremos el algoritmo MOEA/D publicado por Zhang y Li en 2007 [11], tomando en cuenta algunas consideraciones al momento de seleccionar a los padres, como fue publicado también por Zhang y Li en 2009, como el MOEA/D-DE [12].

Un problema de optimización multiobjetivo (MOP) puede ser definido como:

Maximizar $F(x) = \left(f_1(x), \ldots, f_m(x)\right)^T$ sujeto a $x \in \Omega$

donde Ω es el espacio de la variable de decisión, $F: \Omega \rightarrow R^m$ consiste de m funciones objetivo y R^m es llamado el espacio objetivo. Es usual que las funciones objetivo se encuentren en conflicto mutuo, debido a esto, es crucial hacer un balance entre estos. El mejor balance entre objetivos se define en términos de *optimalidad de Pareto*.
Sean $u, v \in R^m$, se dice que u domina a v si y solo si $u_i \geq v_i$ para cada $i \in \{1, \ldots, m\}$ y $u_j > v_j$ para al menos un índice $j \in \{1, \ldots, m\}$. El punto $\tilde{x} \in \Omega$ es Pareto optimo si no existe otro punto $x \in \Omega$ tal que $F(x)$ domina a $F(\tilde{x})$.$F(\tilde{x})$ es llamado el vector objetivo Pareto óptimo [11].

En este trabajo se implementó, en lenguaje C++, un algoritmo evolutivo multiobjetivo basado en descomposición llamado MOEA/D. Dicho algoritmo descompone el MOP en N problemas de optimización mono-objetivo y los resuelve simultáneamente manteniendo una población de soluciones. En cada generación, la población se compone de la mejor solución encontrada hasta ese punto para cada subproblema. La relación de vecindario entre estos subproblemas

se define en función de las distancias entre sus vectores de coeficientes de agregación. Las soluciones óptimas para dos subproblemas vecinos deberían ser muy similares.

Existen muchos enfoques para convertir el problema de aproximación del Frente Pareto en una cantidad de problemas de optimización mono-objetivo, en este trabajo se utilizó la descomposición de Tchebycheff:

minimizar $g^{te}(x \mid \lambda, \tilde{z}) = max_{1 \le i \le m}\{\lambda_i \mid f_i(x) - \tilde{z} \mid .\}$
sujeto a: $x \in \Omega$

donde $\tilde{z} = (\widetilde{z_1}, \ldots, \widetilde{z_m})^T$es el punto de referencia, es decir, $\widetilde{z_i} = max\{f_i(x) \mid x \in \Omega\}$.

El algoritmo implementado se describe a continuación:

1 inicialización

1.1 Definir EP = 0

1.2 Calcular la distancia Euclidiana entre dos vectores de pesos y luego calcular los vectores de peso más cercanos a cada vector de peso.

En este proyecto de distribuyeron los vectores de peso de manera uniforme, dado que tenemos dos objetivos (tamaño del bicluster y MSR), los vectores de pesos serán bidimensionales y deberán cumplir la restricción $\sum_{i=1}^{m} \lambda_i = 1$. Por lo tanto, los vectores de pesos se distribuyen de la siguiente manera:

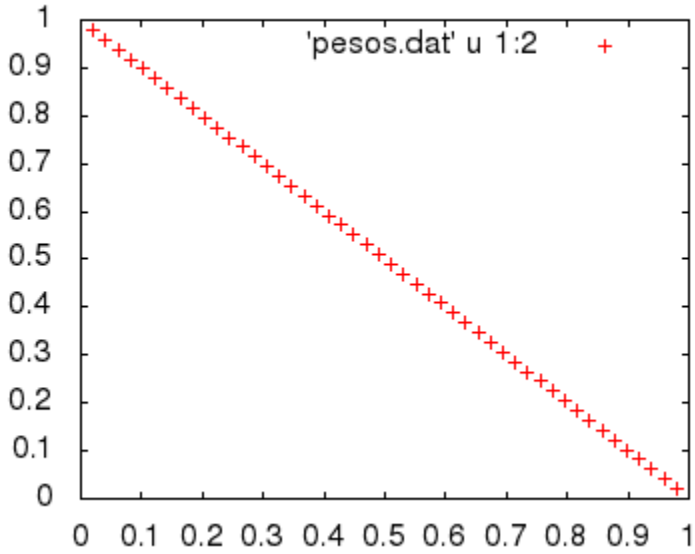


Fig. 3: Distribución uniforme de los pesos.

1.3 Generar una población inicial $x^1, \ldots, x^N$de manera aleatoria.

Un individuo se representa mediante un bicluster por medio de dos secuencias de enteros, uno para los genes(G) y otra para las condiciones (C). Si la secuencia de genes tiene un valor $j$indica que el gen $j$es parate del bicluster, lo mismo aplica para secuencia de condiciones. De esta manera se logra tener individuos de tamaño variable. Un ejemplo de esta representación del bicluster se muestra a continuación:

	1	2	3	4	5
1	130	20	65	31	4
2	38	42	15	16	70
3	20	61	110	83	96
4	92	75	16	105	85
5	48	77	90	113	41
6	17	8	100	37	78
7	101	40	65	33	15
8	28	13	117	38	19
9	121	28	97	43	50
10	72	86	34	97	42
11	24	14	7	102	17
12	93	100	45	30	3
13	48	36	83	63	79
14	86	117	2	55	36
15	95	48	68	41	15

A) Matriz de expresión de genes

G	3	5	6	8	10	12

C	2	3	5

B) Representación

	2	3	5
3	61	110	96
5	77	90	41
6	8	100	78
8	13	117	19
12	100	45	3

C) Bicluster

1.4 Inicializar $z = (z_1, \ldots, z_m)^T$.

Esta inicialización se hace seleccionando el mejor MSR y mejor tamaño que se hayan generado en la población inicial.

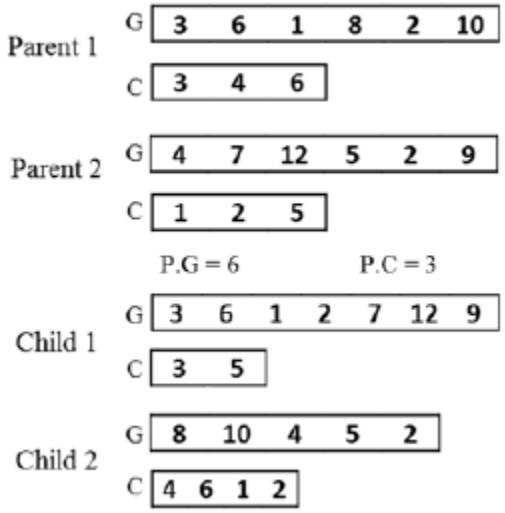
2. Actualización
For $i = 1, \ldots, N$, do

2.1 Reproducción:

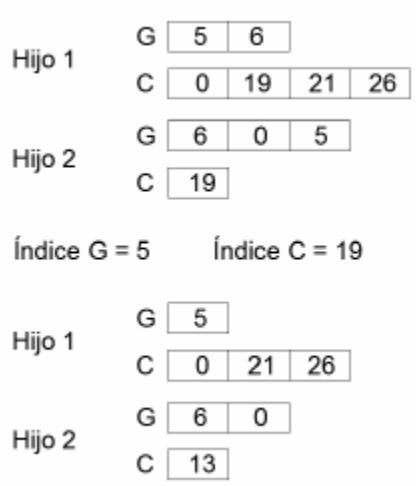
2.1.1 Selección de padres: En este paso se seleccionan dos individuos que serán los padres, esta selección se realiza seleccionando los padres del vecindario del subproblema o del vecindario de cualquier otro subproblema bajo cierta probabilidad, sesgando esta probabilidad a seleccionar padres del mismo vecindario. Esto se hace con el fin de mantener diversidad en la población [6].

2.1.2 Cruzamiento: La cruza se realiza con probabilidad pca los individuos seleccionados en el paso 2.1.1. Para este proceso se toman los dos padres generados y se generan dos nuevos biclusters (hijos). Se seleccionan dos puntos de cruza de manera aleatoria del padre 1, uno para la secuencia de genes y otro para la secuencia de condiciones. Los puntos de cruza seleccionados contienen los alelos que trabajan como pivotes, P.G y P.C, para la secuencia de genes y condiciones respectivamente. El hijo 1 toma del padre 1 los alelos que sean menores o iguales al pivote, mientras que el hijo 2 recibe alelos del padre 1 que sean

mayores al pivote. El hijo 1 es completado con los alelos del padre 2 que sean mayores al pivote, mientras que el hijo 2 es completado con los alelos del padre 2 menores o iguales que el pivote. De esta manera se garantiza que no aparezcan alelos repetidos en la descendencia. En la siguiente figura se muestra un ejemplo de cruza [12].



2.1.3 Mutación: La muta se realiza con probabilidad pm. Se toma un índice de manera aleatoria de la matriz de datos, uno para los genes y otro para las condiciones. Si este índice ya está dentro del arreglo se elimina, si no, se agrega. Si al eliminar, ya sea un gen o una condición del arreglo, hace que quedé un conjunto vacío, se toma un valor de manera aleatoria y se agrega al arreglo. En la siguiente figura se muestra un ejemplo de esta rutina.



2.2 Mejora: En este paso se selecciona uno de los hijos generados, esto se hace seleccionado aquel hijo que domine al otro, si ninguno de los dos lo hace se toma uno de manera aleatoria. Se revisa que el MSR del hijo seleccionado no sobrepase un valor δ establecido, si este no cumple con la condición, se genera un hijo nuevo utilizando los mismos padres. Este proceso se repite hasta lograr generar un hijo que cumpla con la restricción.

2.3 Actualización de $\tilde{z}$: Este vector se actualiza comparando su valor con el del hijo previamente generado, si el hijo mejora a alguno de sus elementos, se actualiza con este valor.

2.4 Actualización de vecindario: Para esto se hace uso del enfoque de Tchebycheff. Para cada índice $j \in B(i)$, si $g^{te}(y' \mid \lambda^i, z) \leq g^{te}(x^j \mid \lambda^j, z)$, entonces establecer $x^j = y'$donde y'es el hijo generado. Esto se hace con el objetivo de ir minimizando la diferencia entre vectores solución y el vector $\tilde{z}$. Esta actualización se limitó un valor establecido para evitar que una buena solución conduzca al algoritmo a estancarse en un óptimo local.

2.5 Actualizar EP: En este paso de actualiza el frente Pareto bajo el concepto de dominancia, un individuo I domina a un individuo j si se cumple cualquiera de las dos condiciones siguientes:

- El MSR de la solución I es menor o igual que el MSR de la solución j, y el tamaño de la solución I es mayor que la solución j.
- El tamaño de la solución I es mayor o igual al tamaño de la solución j, y el MSR de la solución I es menor que el de la solución j.

Bajo este concepto, el frente Pareto se actualiza de la siguiente manera:

- Se remueven de frente aquellos vectores dominados por y'.
- Se agrega y'al frente si no existen vectores en el frente que lo dominen.

2.6 Criterio de parada. El algoritmo se detiene al cumplirse un cierto número de generaciones.

2.4. Análisis de componentes principales (PCA) y Mapas auto-organizados (SOM)

Con el objetivo de complementar nuestro análisis con motivos de contraste, vamos aplicar análisis de componentes principales (PCA) y mapa auto-organizado (SOM).

El análisis de componentes principales (PCA) es una técnica utilizada para reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos. PCA busca la proyección según la cual los datos queden mejor representados en términos de mínimos cuadrados. Esta convierte un conjunto de observaciones de variables posiblemente correlacionadas en un conjunto de valores de variables sin correlación lineal llamadas componentes principales.

Un mapa auto-organizado (SOM) es un tipo de red neuronal artificial, que es entrenada usando aprendizaje no supervisado para producir una representación discreta del espacio de las muestras de entrada, llamado mapa. Los mapas auto-organizados usan una función de vecindad para preservar las propiedades topológicas del espacio de entrada. Los SOMs son útiles para visualizar vistas de baja dimensión de datos de alta dimensión.

3. Resultados

El código fuente, los casos de prueba y la documentación del proyecto están colocados en Github en la url pública https://github.com/legarcia2904/moead_biclustering_microarreglos e incluye:

- El reporte del proyecto en formato editable.
- Código fuente, así como una breve explicación de los detalles de compilación y un ejemplo de línea de comando para su ejecución.
- Biblioteca de casos de prueba, con una breve explicación en formato Jupiter Notebook del procesamiento realizado a los datos originales.

Las pruebas fueron realizadas en un equipo con las siguientes características:

Tabla 1: Características del equipo utilizado.

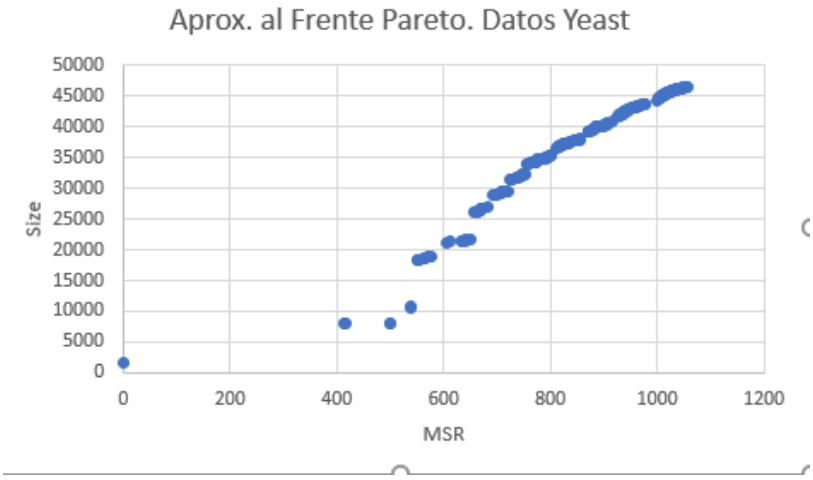
Sistema operativo	GNU/Linux Ubuntu 16.04
RAM	8 Gb
Procesador	Intel i5 1.6 GHz
Lenguaje de Programación	C++ v11

Los parámetros del algoritmo MOEA/D que mejores resultados dieron fueron los mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 2: Parámetros del algoritmo MOEAD/D

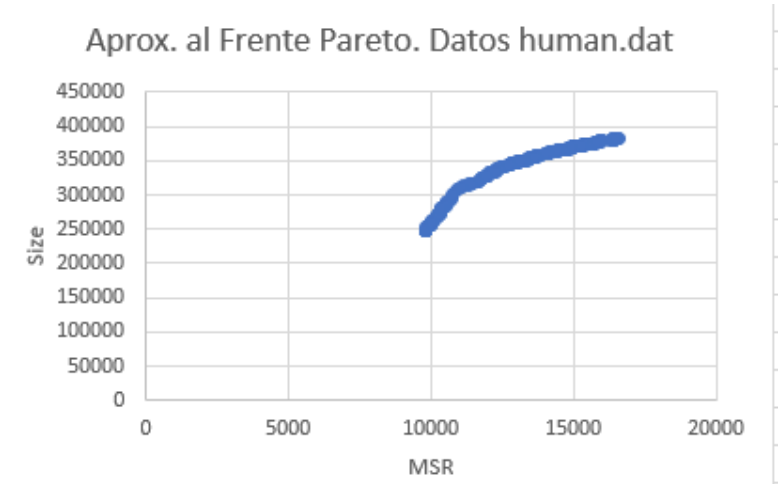
Parámetro	**Valor**
Tamaño de población	300
Generaciones	400
Tamaño de vecindario	30
Límite de soluciones actualizadas	5
δ	200
Probabilidad de cruzamiento	1.0
Probabilidad de mutación	0.4
Probabilidad de mutación de genes	0.8
Probabilidad de mutación de condiciones	0.2

Comprobamos que nuestra implementación de MOEA/D generaba resultados similares al algoritmo eMOGB implementado por Mitra & Banka [5] utilizando en ambos casos los datos de microarreglos de referencia para datos de levadura (ver Fig. 4) y para datos de Linfoma de células B humanas (ver Fig. 5)



Promedio	Resultados	Referencia
Tiempo de ejecución	60 min	70 min
MSR	853	832
Tamaño	39956	40236

Fig. 4: Validación del algoritmo con datos de levadura.

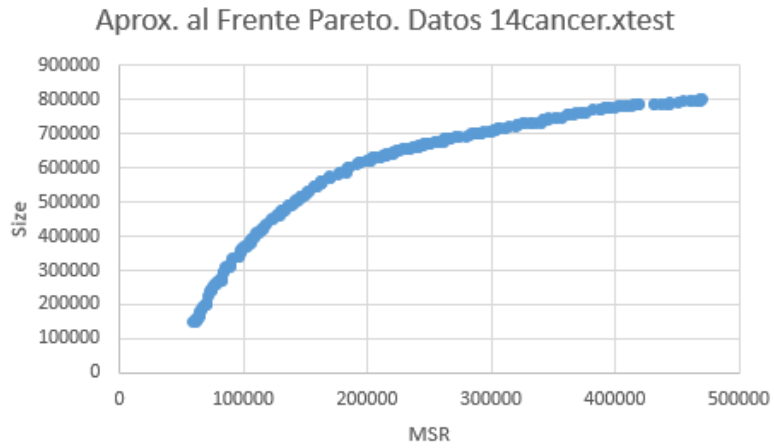


Promedio	Resultados	Referencia
Tiempo de ejecución	75 min	70 min
MSR	13242	13168
Tamaño	338051	349654

Fig. 5: Validación del algoritmo con datos de Linfoma de células B humanas.

Se realizaron pruebas de nuestra implementación del algoritmo genético multi-objetivo, MOEA/D, con los datos de expresión de genes de 14 tipos de cáncer. (propuesto por Ramaswamy et. al.[7]).

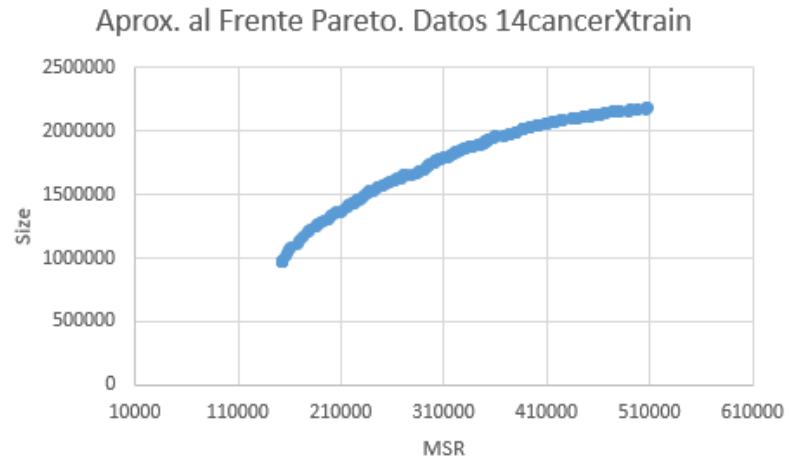
Al ejecutar en nuestra implementación el conjunto de pruebas 14cancer.xtest obtuvimos los siguientes resultados:



Promedio	Resultados	Referencia
Tiempo de ejecución	80 min	75 min
MSR	225780	228980
Tamaño	575659	582398

Fig. 6: Validación del algoritmo con datos de 14cancer.xtest

Al ejecutar en nuestra implementación el conjunto de pruebas 14cancer. Xtrain obtuvimos los siguientes resultados:



Promedio	Resultados	Referencia
Tiempo de ejecución	120 min	115 min
MSR	319595	306987
Tamaño	1728704	1735289

Fig. 7: Validación del algoritmo con datos de 14cancer.xtrain

A continuación, mostramos los resultados obtenidos aplicando técnicas de análisis de componentes principales (PCA) y mapa auto-organizado (SOM) para reducir la dimensionalidad del conjunto de datos y complementar nuestro análisis con motivos de contraste. Comparamos los resultados aplicando PCA y SOM, primero sobre el conjunto de datos originales y luego sobre los biclusters identificados por nuestro algoritmo genético multi-objetivo, MOEA/D.

Varianza Explicada por Componentes Principales 1 & 2 en Datos Originales

	PC1	PC2
Levadura	0.924	0.018
Humano	0.069	0.052
Cáncer	0.459	0.133

Varianza Explicada por Componentes Principales 1 & 2 en Biclusters

	PC1	PC2
Levadura	0.928	0.016
Humano	0.0714	0.050
Cáncer	-	-

Fig. 8: Resultados del Análisis de Componentes Principales (PCA).

Al reducer la dimensionalidad de los datos, notamos que en todos los casos primer componente principal fue marginalmente mejor para explicar la varianza entre los objetos.

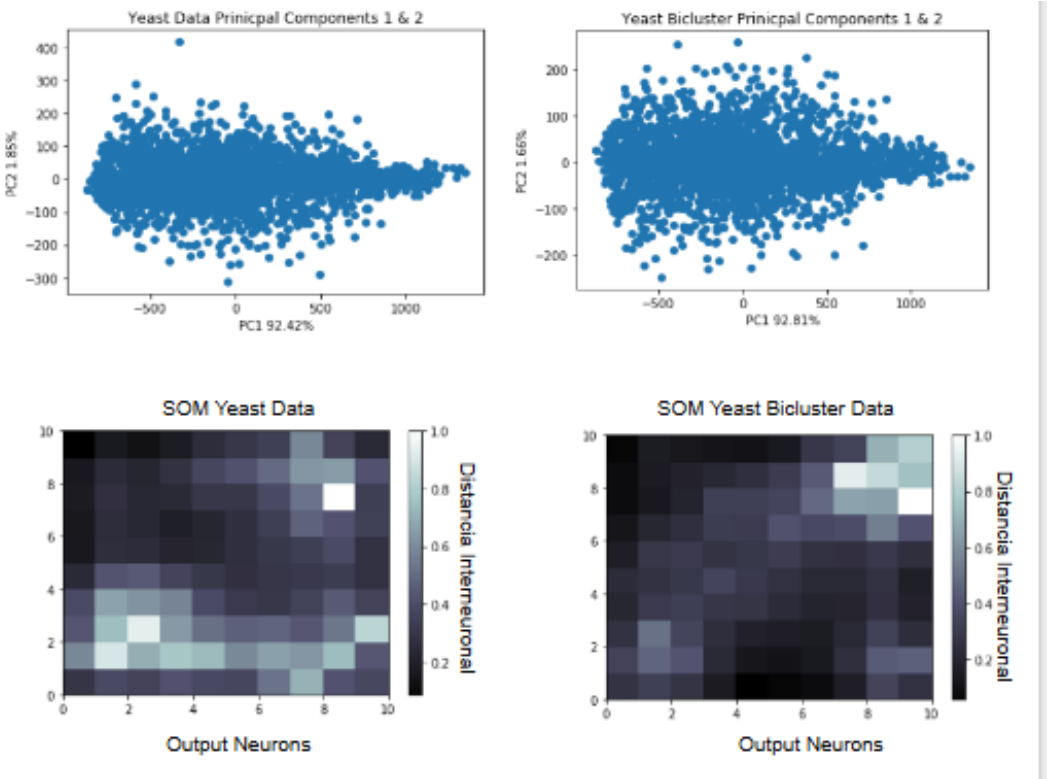


Fig. 9: Aplicando PCA y SOM a los datos de levadura originales y a los biclusters asociados.

En la figura 9 se ve que el uso de PCA sobre los datos de levaduras permitio eliminar las observaciones no representativas de la muestra, por otra parte la utilizacion SOM permitió reducir las zonas de alta distancia inter-neurona, de dos a una. No obstante debido a que los biclusters no se generan de manera ordenada, la posición de estos es variable, puesto que el conjunto de datos del bicluster fue escogido al azar de entre 215 soluciones factibles en el

frente pareto de las levaduras. Cabe resaltar que es posible que no todas las observaciones y condiciones del conjunto de datos original, se encuentren en la reducción del bicluster, por tanto se necesita de un conjunto de etiquetas para transformar este problema en uno supervisado para poder hacer analisis diferencial.

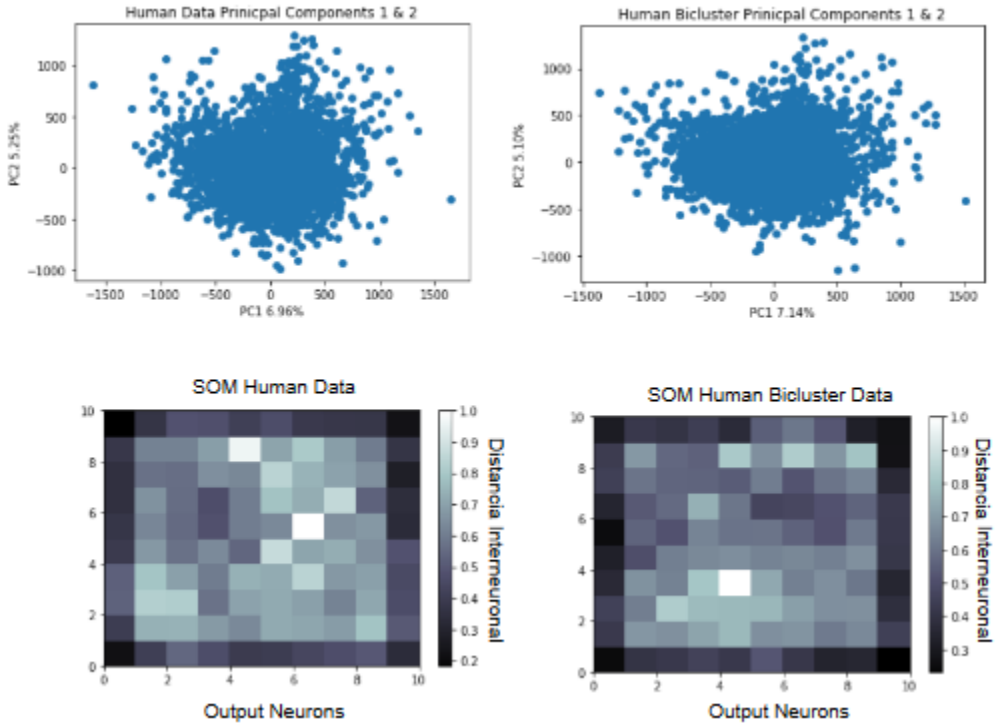


Fig. 10: Aplicando PCA y SOM a los datos de Linfoma de células B humanas originales y a los biclusters asociados.

En la figura 10 se observa que el uso de PCA sobre los datos originales de Linfoma de células B humanas permitio eliminar las observaciones no representativas de la muestra, por otra parte la utilizacion SOM permitió reducir las zonas de alta distancia inter-neurona, de dos a una. No obstante debido a que los biclusters no se generan de manera ordenada, la posición de estos es variable, puesto que el conjunto de datos del bicluster fue escogido al azar de entre 339 soluciones factibles en el frente pareto de las levaduras. Cabe resaltar que es posible que no todas las observaciones y condiciones del conjunto de datos original, se encuentren en la reducción del bicluster, por tanto se necesita de un conjunto de etiquetas para transformar este problema en uno supervisado para poder hacer analisis diferencial.

labels	breast	prostate	lung	collerectal	lymphoma	bladder	melanoma	uterus	leukemia	renal	pancreas	ovary	meso	cns
breast	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
prostate	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	3
lung	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
collerectal	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0
lymphoma	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3
bladder	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
melanoma	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
uterus	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
leukemia	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
renal	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
pancreas	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
ovary	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
meso	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
cns	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4

Fig. 11: Matriz de confusión datos de cáncer

En la figura 9 se muestra la matriz de confusión generada del análisis de los datos de cáncer, en la cual se observa que los tipos de cáncer que fueron identificados con mayor certeza fueron la leucemia, el cáncer del sistema nervioso central y el cáncer de mama. Esto puede ser atribuido al hecho de que estos cánceres pueden presentar un perfil genético sumamente representativo del tejido en el cual se encuentran. Esto sugiere que la caracterización genética de estos tejidos es altamente diferente al resto de los cánceres en otros tejidos.

Conclusiones

Como parte del proyecto realizamos la implementación y validación del algoritmo genético multi-objetivo: MOEA/D para la identificación de biclusters de interés en datos de microarreglos.

Durante el proceso de desarrollo del proyecto pudimos constatar lo sensible que son los algoritmos evolutivos al realizar cambios en la selección de padres y de los descendientes. El primer cambio favorable que se observó durante las primeras pruebas, fue permitir que la selección de padres se realizará también con individuos fuera del vecindario, aunque la probabilidad de esta selección fuera baja (de 0.1) sin duda ayudo a que el algoritmo no se estancara y permitiera explorar aún más es espacio de decisión. Otro de los cambios más importantes realizados fue el criterio para seleccionar a uno de los dos hijos obtenidos por los operadores genéticos; ya que en un inicio se seleccionaba de manera aleatoria, metodología que se modificó en donde ahora se hacía la selección bajo un criterio de dominancia.

Utilizando las técnicas estadísticas: análisis de componentes principales (PCA) y mapa auto-organizado (SOM), se realizó un estudio comparativo de los datos originales y los biclusters encontrados mediante nuestra implementación del algoritmo genético multi-objetivo, MOEA/D.

Los biclusters encontrados contienen datos de interés, con el uso de PCA, el primer componente principal explica un alto por ciento de la varianza de los biclusters, por otra parte, la utilización de SOM permitió reducir las zonas de alta distancia inter-neurona. Cabe resaltar que es posible que no todas las observaciones y condiciones del conjunto de datos original, se encuentren en la reducción del bicluster, por tanto, se necesita de un conjunto de etiquetas para transformar este problema en uno supervisado para poder hacer análisis diferencial. Podemos observar que los tipos de cáncer que fueron identificados con mayor certeza fueron la leucemia, el cáncer del sistema nervioso central y el cáncer de mama. Esto puede ser atribuido al hecho de que estos cánceres pueden presentar un perfil genético sumamente representativo del tejido en el cual se encuentran.

En trabajos futuros se propone validar los biclusters obtenidos, para ver si forman conjuntos válidos de expresión, respecto a los reportados por la comunidad biológica, a través de múltiples conjuntos de datos. Además, extender el MOEA/D a una herramienta que funcione para predecir redes de expresión y/o conjuntos de genes de novo.

4. Referencias

[1] B. Pontes, R. Giráldez, y J. S. Aguilar-Ruiz, «Biclustering on expression data: A review», *J. Biomed. Inform.*, vol. 57, pp. 163-180, 2015.

[2] S. Busygin, O. Prokopyev, y P. M. Pardalos, «Biclustering in data mining», *Comput. Oper. Res.*, vol. 35, n.º 9, pp. 2964-2987, 2008.

[3] S. C. Madeira y A. L. Oliveira, «Biclustering algorithms for biological data analysis: a survey», *IEEEACM Trans. Comput. Biol. Bioinforma. TCBB*, vol. 1, n.º 1, pp. 24-45, 2004.

[4] J. Xie, A. Ma, A. Fennell, Q. Ma, y J. Zhao, «It is time to apply biclustering: a comprehensive review of biclustering applications in biological and biomedical data», *Brief. Bioinform.*, 2018.

[5] S. Mitra y H. Banka, «Multi-objective evolutionary biclustering of gene expression data», *Pattern Recognit.*, vol. 39, n.º 12, pp. 2464-2477, 2006.

[6] C. A. Brizuela, J. E. Luna-Taylor, I. Martinez-Perez, H. A. Guillen, D. O. Rodriguez, y A. Beltran-Verdugo, «Improving an evolutionary multi-objective algorithm for the biclustering of gene expression data», en *Evolutionary Computation (CEC), 2013 IEEE Congress on*, 2013, pp. 221-228.

[7] S. Ramaswamy *et al.*, «Multiclass cancer diagnosis using tumor gene expression signatures», *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 98, n.º 26, pp. 15149-15154, 2001.

[8] L. Collado-Torres *et al.*, «Reproducible RNA-seq analysis using recount2», *Nat. Biotechnol.*, vol. 35, n.º 4, p. 319, 2017.

[9] M. I. Love, W. Huber, y S. Anders, «Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2», *Genome Biol.*, vol. 15, n.º 12, p. 550, 2014.

[10] Y. Cheng y G. M. Church, «Biclustering of expression data.», en *Ismb*, 2000, vol. 8, pp. 93-103.

[11] Q. Zhang y H. Li, «MOEA/D: A multiobjective evolutionary algorithm based on decomposition», *IEEE Trans. Evol. Comput.*, vol. 11, n.º 6, pp. 712-731, 2007.

[12] H. Li y Q. Zhang, «Multiobjective optimization problems with complicated Pareto sets, MOEA/D and NSGA-II», *IEEE Trans. Evol. Comput.*, vol. 13, n.º 2, pp. 284-302, 2009.
[13] K. Mehlhorn, S. Näher, M. Seel, y C. Uhrig, «The LEDA user manual», *Max Plank Inst. Saarbr. Ger.*, 1999.