Аналитический отчет по курсовому проекту

"Прогноз эффективности противовирусных соединений с использованием методов машинного обучения"

Проблематика

В современной фармацевтической индустрии разработка новых препаратов – сложный, многоступенчатый процесс, который требует значительных временных, интеллектуальных и финансовых ресурсов. Дополнительным вызовом является необходимость комплексного тестирования препаратов на различных этапах разработки.

Временные затраты - классический процесс разработки лекарственного препарата может занимать от 10 до 15 лет, что существенно замедляет появление жизненно важных медикаментов на рынке.

Высокая стоимость исследований - экспериментальное тестирование тысяч химических соединений требует колоссальных финансовых вложений, при этом большинство кандидатов оказываются неэффективными.

Неопределенность прогнозирования – сложность предсказания эффективности и безопасности соединений в краткосрочной и долгосрочной перспективе без проведения дорогостоящих экспериментов.

Учитывая данную проблематику, применение методов машинного обучения на различных этапах разработки лекарственных соединений может существенно дополнить традиционные методы и улучшить результаты. Это достигается за счет синергии подходов, замены части дорогостоящих реальных исследований математическим прогнозированием, эффективной обработки и систематизации больших объемов информации, а также минимизации влияния субъективного восприятия исследователя на процесс отбора перспективных соединений.

Постановка задачи

Для анализа предоставлены данные о 1000 химических соединениях с указанием их эффективности против вируса гриппа. Параметры, характеризующие эффективность, обозначаются как IC50 (концентрация полумаксимального ингибирования), CC50 (концентрация полумаксимальной цитотоксичности) и SI (индекс селективности).

На основании предоставленных данных от химиков необходимо построить прогноз, позволяющий подобрать наиболее эффективное сочетание параметров для создания лекарственных препаратов.

Основные задачи:

1. Провести исследовательский анализ данных (EDA)
2. Построить модели регрессии для прогнозирования IC50, CC50 и SI
3. Построить модели классификации для определения превышения медианных значений IC50, CC50 и SI
4. Построить модель классификации для определения SI > 8

Ожидаемые результаты:

EDA – провести и описать комплексный анализ данных, выявить значимые признаки и закономерности, на их основе подготовить данные для эффективного решения поставленных задач.

Решение задач регрессии и классификации – сравнить различные модели с настройкой гиперпараметров, сделать выводы о применимости методов, дать рекомендации по улучшению качества прогнозирования и практическому применению результатов.

Предварительная обработка данных

Датасет (размерностью 1001x214) содержит данные по 1001 химическому соединению, каждая строка соответствует определенному веществу, 3 столбца – целевые характеристики вещества, остальные столбцы – его характеристики (структурные, химические, физические и молекулярные).

	Unnamed: 0	IC50, mM	CC50, mM	SI	MaxAbsEStateIndex	MaxEStateIndex	MinAbsEStateIndex	MinEStateIndex	qed	SPS	...	fr_sulfide	fr_sulfonamd	fr_sulfone
0	0	6.239374	175.482382	28.125000	5.094096	5.094096	0.387225	0.387225	0.417362	42.928571	...	0	0	0
1	1	0.771831	5.402819	7.000000	3.961417	3.961417	0.533868	0.533868	0.462473	45.214286	...	0	0	0
2	2	223.808778	161.142320	0.720000	2.627117	2.627117	0.543231	0.543231	0.260923	42.187500	...	0	0	0
3	3	1.705624	107.855654	63.235294	5.097360	5.097360	0.390603	0.390603	0.377846	41.862069	...	0	0	0
4	4	107.131532	139.270991	1.300000	5.150510	5.150510	0.270476	0.270476	0.429038	36.514286	...	0	0	0

5 rows × 214 columns

Выполнена проверка данных на наличие пропусков

Первоначальна форма: (1001, 214)
Форма после удаления пропущенных данных: (998, 214)

Анализ целевых переменных IC50, CC50, SI

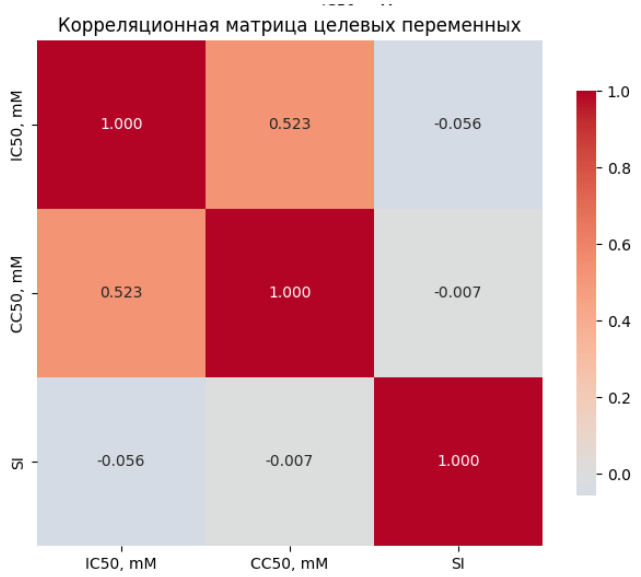
IC50 — это концентрация вещества, при которой оно ингибирует 50% активности целевого белка/фермента/процесса. Чем меньше IC50, тем выше активность соединения.

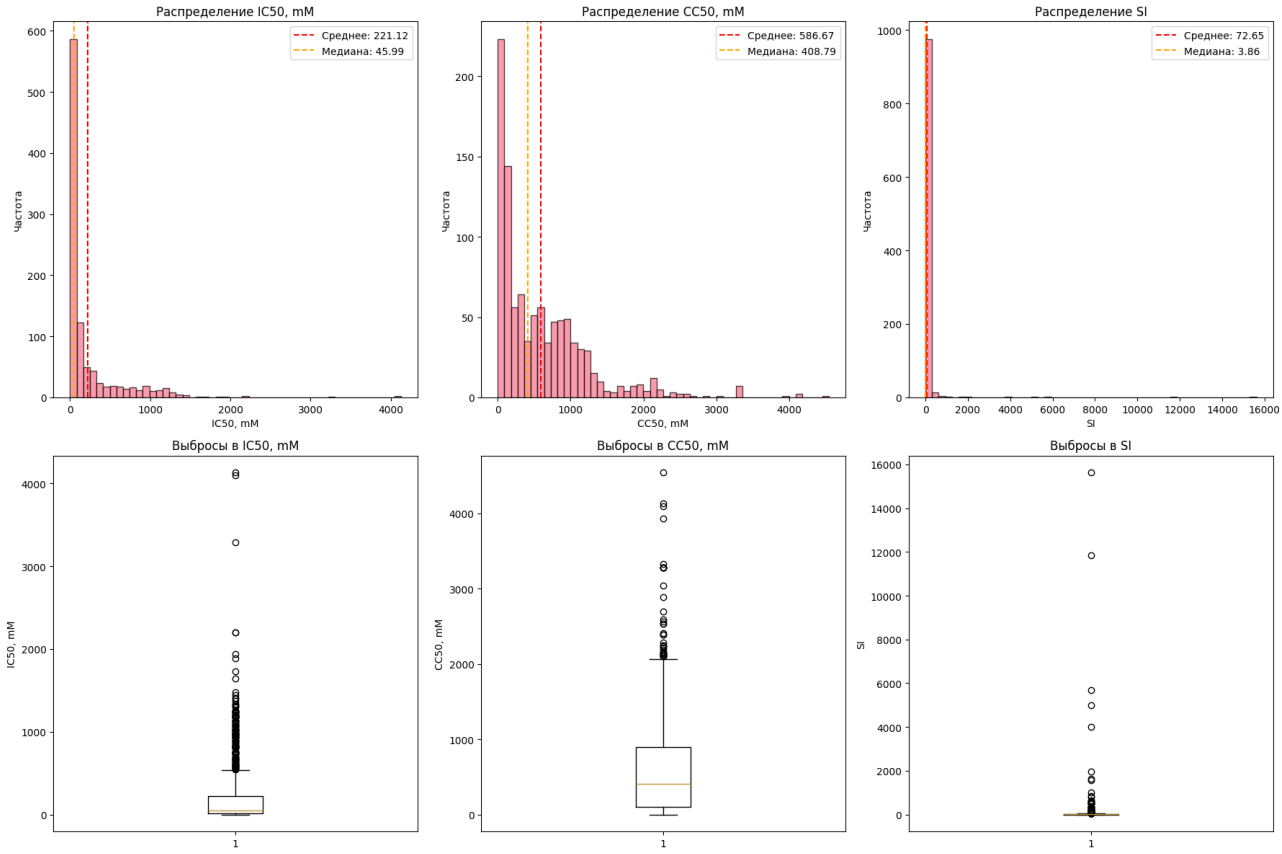
CC50 – это 50% Cytotoxic Concentration — это концентрация вещества, при которой оно вызывает гибель 50% клеток в клеточной культуре. Этот показатель используется для оценки цитотоксичности (токсичности для клеток) химического соединения или лекарства.

SI - Индекс селективности

Для целевых переменны датасета выполняется соотношение IS = CC50 / IC50

	IC50, mM	CC50, mM	SI
count	998.000000	998.000000	998.000000
mean	221.118757	586.668414	72.650005
std	400.510657	642.016454	685.504279
min	0.003517	0.700808	0.011489
25%	12.491340	99.999036	1.457233
50%	45.992006	408.793314	3.856410
75%	224.408630	891.770961	16.525000
max	4128.529377	4538.976189	15620.600000





Анализ выбросов данных:

```
IC50, mM:
  Q1: 12.491, Q3: 224.409, IQR: 211.917
  Границы выбросов: [-305.385, 542.285]
  Количество выбросов: 145 (14.5%)
  Максимальное значение: 4128.529
  Минимальное значение: 0.004

CC50, mM:
  Q1: 99.999, Q3: 891.771, IQR: 791.772
  Границы выбросов: [-1087.659, 2079.429]
  Количество выбросов: 39 (3.9%)
  Максимальное значение: 4538.976
  Минимальное значение: 0.701

SI:
  Q1: 1.457, Q3: 16.525, IQR: 15.068
  Границы выбросов: [-21.144, 39.127]
  Количество выбросов: 124 (12.4%)
  Максимальное значение: 15620.600
  Минимальное значение: 0.011
```

Выполнен **анализ вариативности признаков** - диапазона изменений признака, что поможет исключить константы и почти стабильные признаки. Если некоторые компоненты или характеристики химических соединений практически не меняются, то это не поможет нам найти различия в целевых переменных (хотя возможна, например,ситуация, когда химическое вещество работает как катализатор)

```
Общее количество признаков: 211
Числовые признаки: 211
Признаки с нулевой вариативностью: 18
Признаки с низкой вариативностью: 0
```

Из 211 числовых признаков 18 имеют нулевую вариативность, что делает их непригодными для моделирования и требует удаления. Низкой вариативности не обнаружено.

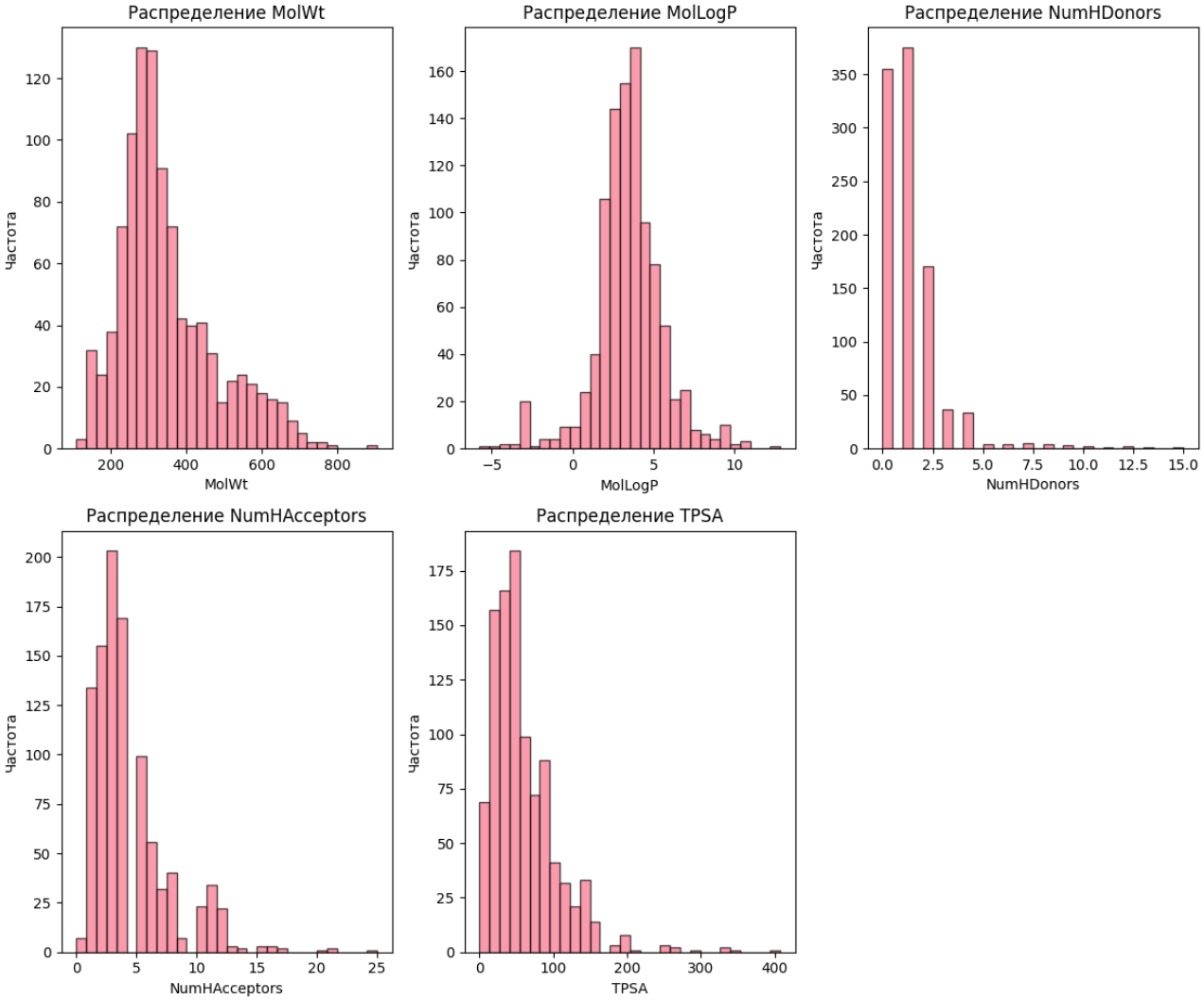
Проанализированы распределения некоторых признаков, например:

MolWt Молекулярная масса (Molecular Weight) - Слишком большие молекулы хуже проникают через клеточные мембраны и плохо абсорбируются

MolLogP - Логарифм распределения между октанолом и водой (гидрофобность) - растворимость и проницаемость вещества.

NumHDonors Количество доноров водородных связей и NumHAcceptors Количество акцепторов водородных связей влияют на биодоступность вещества

TPSA Полярная поверхность (Topological Polar Surface Area) - Связана с способностью к абсорбции и проникновению через биомембраны (включая гематоэнцефалический барьер)



Вывод: Из-за асимметричного распределения и наличия выбросов рекомендуется использовать модели, устойчивые к шуму и выбросам (например, градиентный бустинг, деревья решений) и применять масштабирование и/или преобразование признаков (логарифмирование)

Корреляционный анализ

Топ-10 признаков, наиболее коррелирующих с IC50, mM:

VSA_EState4	0.271743
Chi2n	0.252705
PEOE_VSA7	0.250772

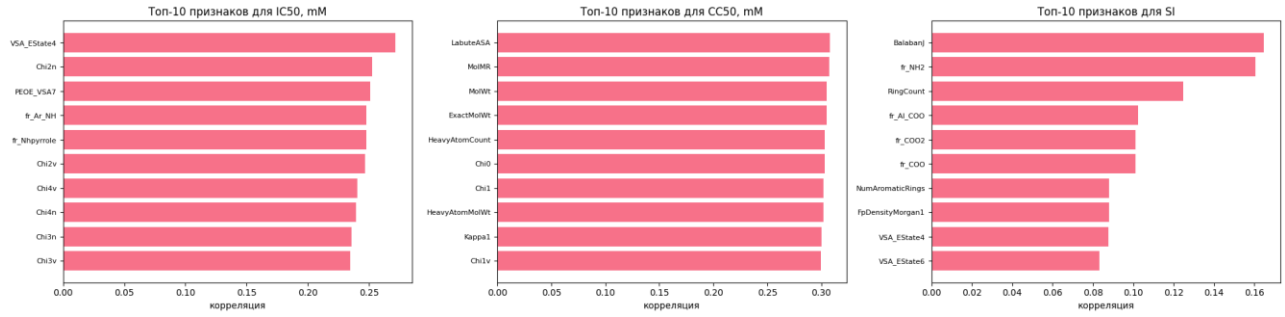
```
fr_Ar_NH         0.247728
fr_Nhpyrrole     0.247728
Chi2v            0.246602
Chi4v            0.240485
Chi4n            0.239209
Chi3n            0.235491
Chi3v            0.234816
```

Топ-10 признаков, наиболее коррелирующих с CC50, mM:

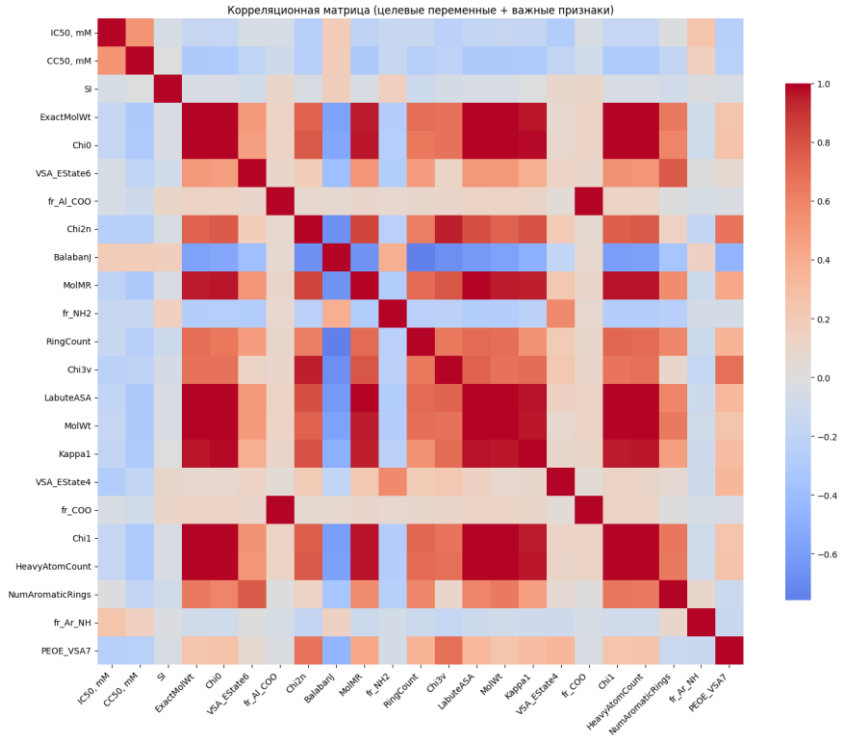
```
LabuteASA          0.307774
MolMR              0.307252
MolWt              0.304940
ExactMolWt         0.304883
HeavyAtomCount     0.303065
Chi0               0.302859
Chi1               0.302238
HeavyAtomMolWt     0.302112
Kappa1             0.300393
Chi1v              0.299828
```

Топ-10 признаков, наиболее коррелирующих с SI:

```
BalabanJ             0.164715
fr_NH2               0.160428
RingCount            0.124835
fr_Al_COO            0.102374
fr_COO2              0.101075
fr_COO               0.101075
NumAromaticRings     0.088006
FpDensityMorgan1     0.087894
VSA_EState4          0.087770
VSA_EState6          0.083298
```



- IC50, mM: Наибольшие корреляции у VSA_EState4 (0.271743), Chi2n (0.252705) и PEOE_VSA7 (0.250772).
- CC50, mM: Наиболее коррелирующие признаки включают LabuteASA (0.307774), MolMR (0.307252) и MolWt (0.304940).
- SI: Имеет значительно более низкие корреляции с признаками, среди которых BalabanJ (0.164715), fr_NH2 (0.160428) и RingCount (0.124835). Общий уровень корреляции признаков с SI ниже, чем с IC50 и CC50, что может указывать на более сложную нелинейную зависимость



По итогам EDA выполнен отбор признаков для каждой целевой переменной:

1. убраны признаки с нулевой и низкой вариативностью и низкой корреляцией с целевой переменной
2. удалены мультиколлинеарные признаки
3. отобраны признаки с помощью модели Random Forest.

Признаки, отобранные для всех целевых переменных

	IC50, mM	CC50, mM	SI
BCUT2D_LOGPLOW	1	1	1
BalabanJ	1	1	1
FpDensityMorgan1	1	1	1
MolLogP	1	1	1
VSA_EState4	1	1	1

На выходе получим датасет для каждой из 3-х целевых переменных с отобранными признаками

```
IC50, mM -  selected_features_IC50, mM.csv
CC50, mM -  selected_features_CC50, mM.csv
SI -        selected_features_SI.csv
```

Вывод

- Исходный датасет очищен и сокращён до релевантных признаков.
- Были удалены шумовые и дублирующие признаки, учтена мультиколлинеарность.

- Подготовлены 3 оптимизированных датасета (selected_features_SI.csv, selected_features_IC50_mM.csv, selected_features_CC50_mM.csv) по каждому таргету для построения моделей

Решение задач регрессии IC50, CC50 и SI

В качестве исходных данных для решения задач **регрессии IC50, CC50 и SI** использовались датасеты, подготовленные на этапе анализа данных (EDA). Выполнено предварительно логарифмирование целевых переменных.

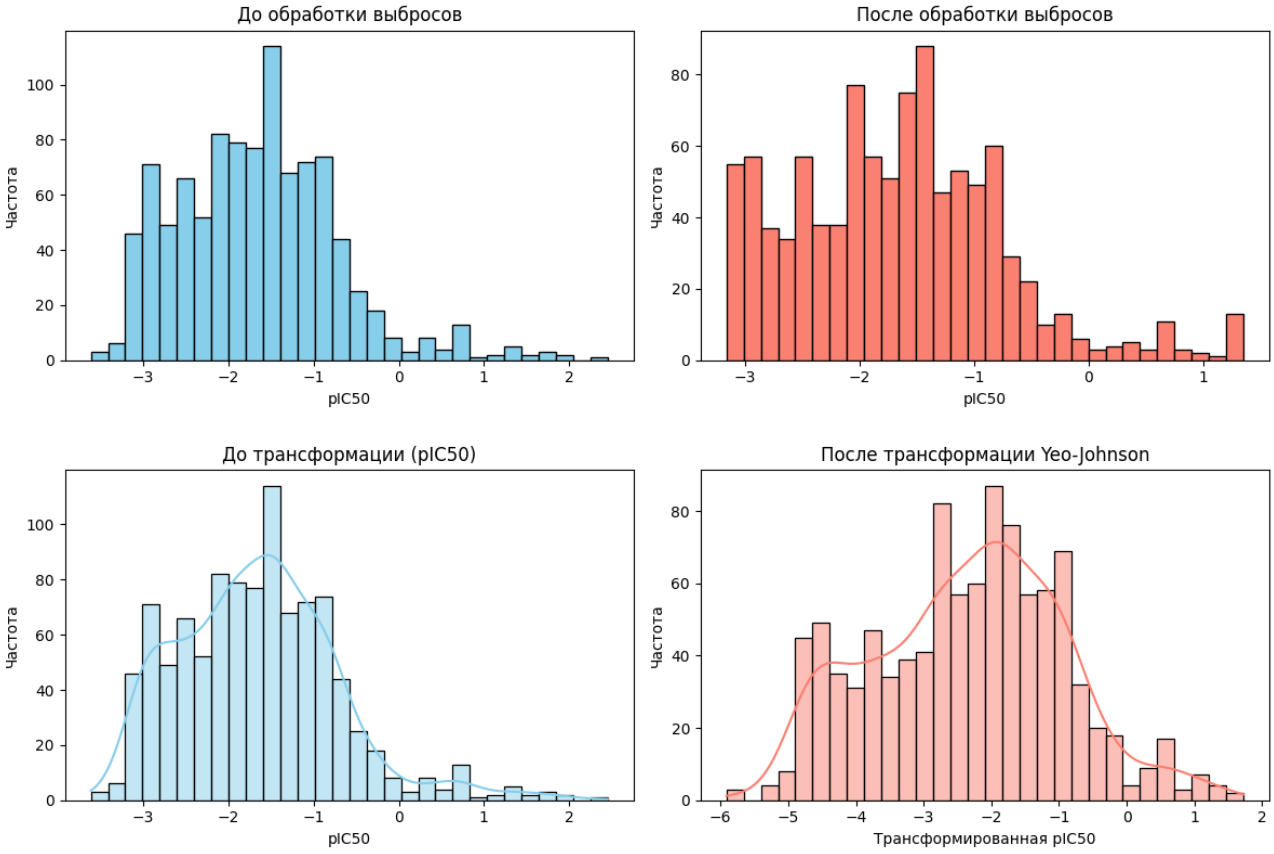
Регрессия для IC50

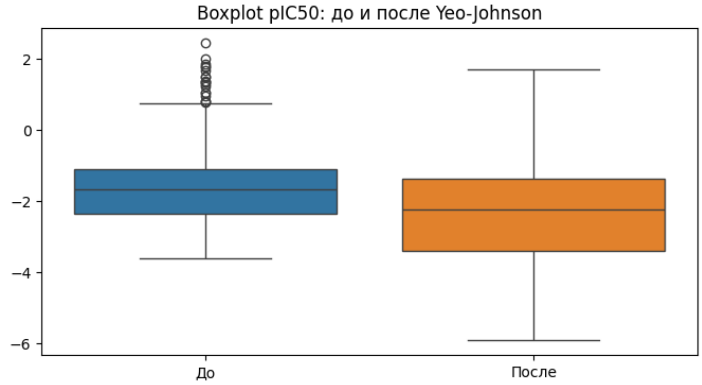
На основе логарифмированных данных проведено исследование влияния дополнительных трансформаций на распределение целевой переменной, включая устранение экстремальных значений через обрезку по процентилям 1%-99% и нормализующее преобразование Yeo-Johnson.

Нормализация распределения целевой переменной критически важна для параметрических моделей (линейная регрессия, Ridge, Lasso), которые основаны на предположениях о нормальности остатков.

Эти методы чувствительны к выбросам и асимметрии данных, поэтому качественная предобработка напрямую влияет на их производительность.

В то же время, непараметрические алгоритмы машинного обучения, включая случайный лес, градиентный бустинг и нейронные сети, способны эффективно работать с исходными нетрансформированными данными, поскольку они не делают строгих предположений о распределении целевой переменной и могут самостоятельно адаптироваться к сложным нелинейным зависимостям в данных.

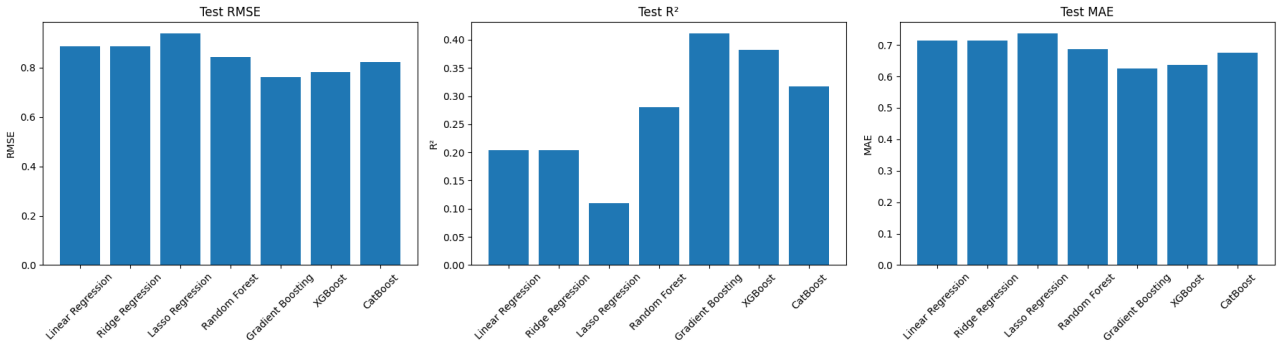




Результат работы моделей с первоначально заданными параметрами:

	Model	Train_RMSE	Test_RMSE	Train_MAE	Test_MAE	Train_R2	\
0	Linear Regression	0.7917	0.8869	0.6332	0.7147	0.2320	
1	Ridge Regression	0.7917	0.8869	0.6332	0.7147	0.2320	
2	Lasso Regression	0.8509	0.9375	0.6739	0.7357	0.1129	
3	Random Forest	0.7047	0.8433	0.5744	0.6873	0.3915	
4	Gradient Boosting	0.6235	0.7631	0.5142	0.6258	0.5236	
5	XGBoost	0.6325	0.7811	0.5198	0.6375	0.5097	
6	CatBoost	0.7153	0.8217	0.5837	0.6755	0.3731	

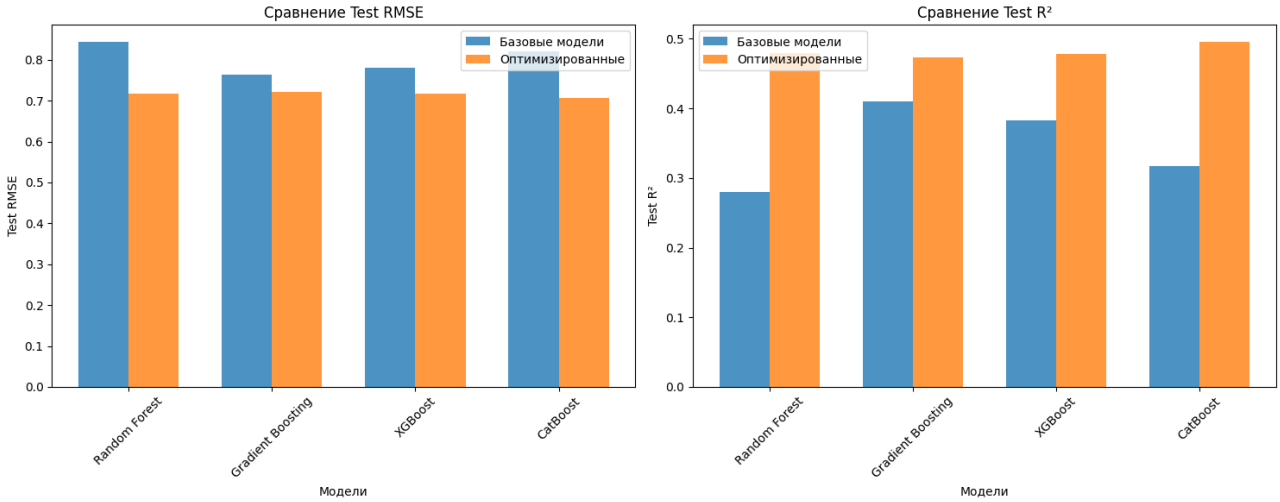
	Test_R2	Test_Acc(±0.5)	CV_RMSE
0	0.2039	0.410	0.8231
1	0.2040	0.405	0.8228
2	0.1105	0.400	0.8589
3	0.2802	0.425	0.7443
4	0.4107	0.440	0.7157
5	0.3826	0.455	0.7139
6	0.3167	0.420	0.7517



В результате анализа работы различных моделей регрессии с заданными параметрами, можно выделить Gradient Boosting и XGBoost как наиболее эффективные. Эти модели показали наименьшие значения метрик Test RMSE и Test MAE, а также наивысшие значения Test R2, что указывает на их лучшую способность предсказывать целевую переменную и объяснять дисперсию данных.

В частности, Gradient Boosting демонстрирует Test RMSE 0.6235, Test MAE 0.6258 и Test R2 0.5231, что является лучшим результатом среди всех моделей. XGBoost также показывает очень хорошие результаты, уступая Gradient Boosting лишь незначительно. Остальные модели, такие как Linear Regression, Ridge Regression, Lasso Regression и Random Forest, показали худшие результаты по сравнению с бустинговыми алгоритмами. CatBoost также показал себя хуже, чем Gradient Boosting и XGBoost.

Подбор гиперпараметров с использованием Optuna



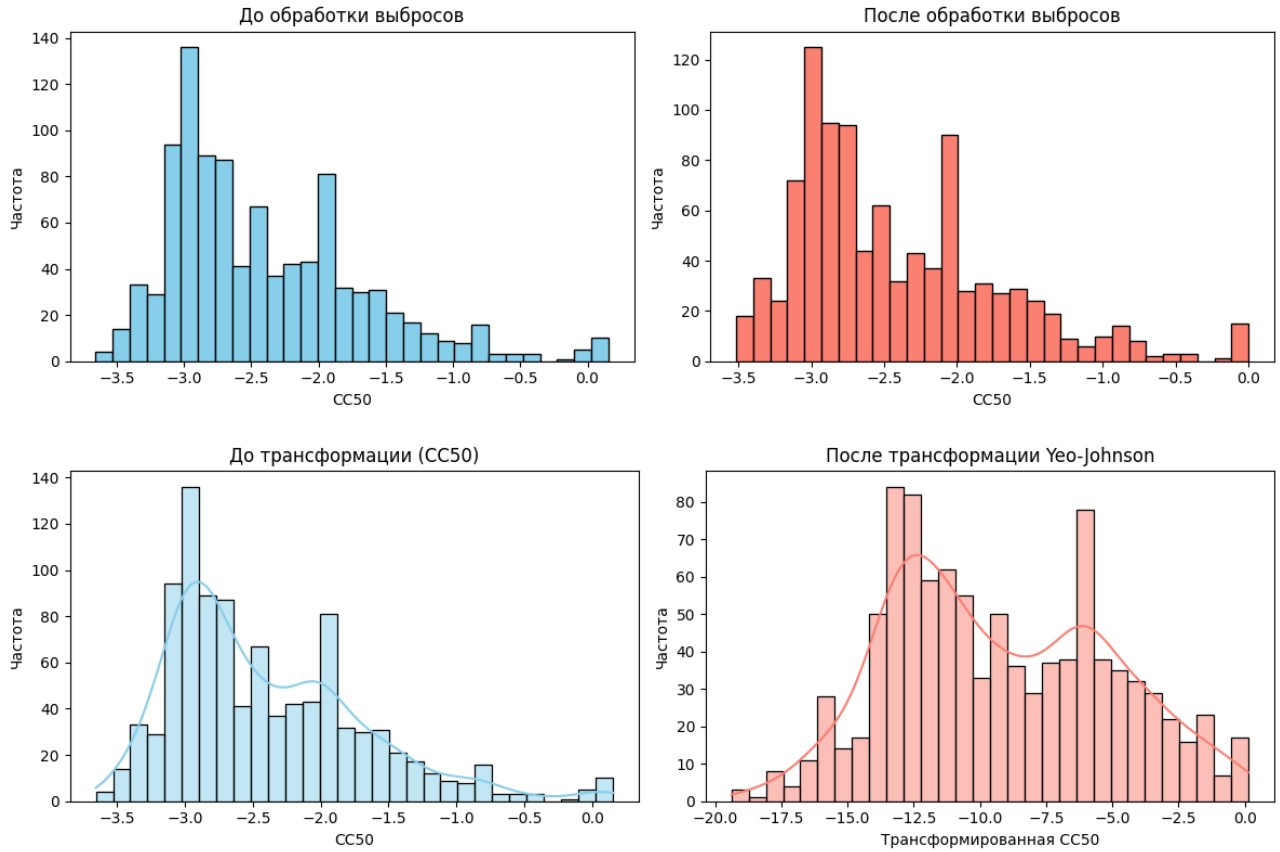
Результат ясно демонстрируют критическую важность оптимизации гиперпараметров. **Gradient Boosting** и **XGBoost** улучшили производительность после настройки. CatBoost, который ранее отставал, показывает значительный скачок в производительности после оптимизации, что приближает его к лучшим моделям бустинга.

Т.о., для данной задачи **XGBoost** и **Gradient Boosting** (после оптимизации) являются лучшими моделями. Они показывают наименьший **Test RMSE** и наибольший **Test R2**.

CatBoost после оптимизации также может быть рассмотрен.

Регрессия для CC50

Исследование влияния дополнительных трансформаций на распределение целевой переменной, включая устранение экстремальных значений через обрезку по процентилям 1%-99% и нормализующее преобразование Yeo-Johnson.



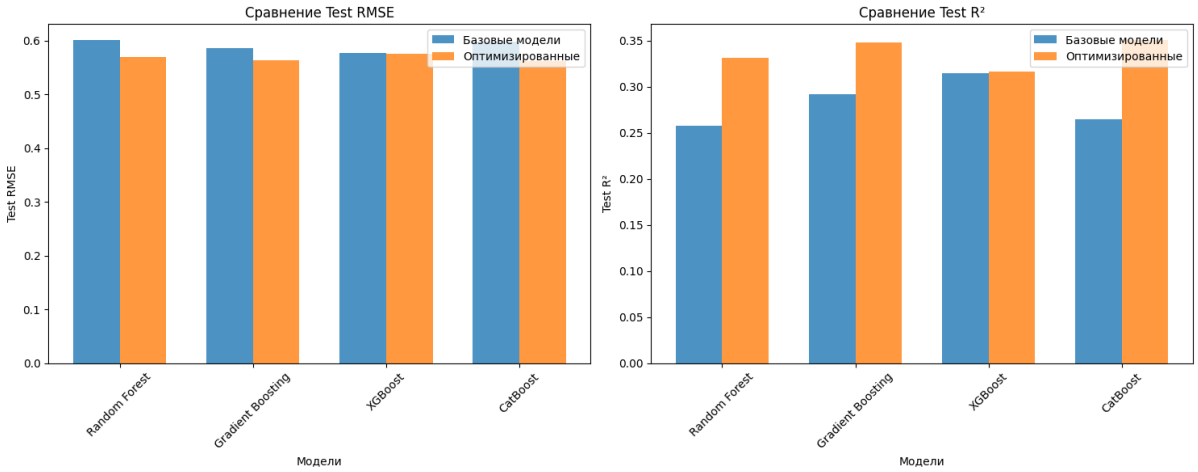
Результат работы базовых моделей

```
Model  Train_RMSE  Test_RMSE  Train_MAE  Test_MAE  Train_R2  \
```

0	Linear Regression	0.5956	0.6044	0.4516	0.4803	0.3037
1	Ridge Regression	0.5956	0.6043	0.4517	0.4807	0.3036
2	Lasso Regression	0.6742	0.6704	0.5361	0.5542	0.1078
3	Random Forest	0.5648	0.6006	0.4429	0.4852	0.3739
4	Gradient Boosting	0.4999	0.5865	0.3864	0.4600	0.5094
5	XGBoost	0.5014	0.5771	0.3834	0.4481	0.5065
6	CatBoost	0.5732	0.5979	0.4509	0.4851	0.3550

	Test_R2	Test_Acc(±0.5)	CV_RMSE
0	0.2482	0.605	0.6156
1	0.2484	0.615	0.6153
2	0.0749	0.515	0.6769
3	0.2577	0.635	0.6000
4	0.2920	0.640	0.5630
5	0.3147	0.655	0.5662
6	0.2643	0.620	0.5984

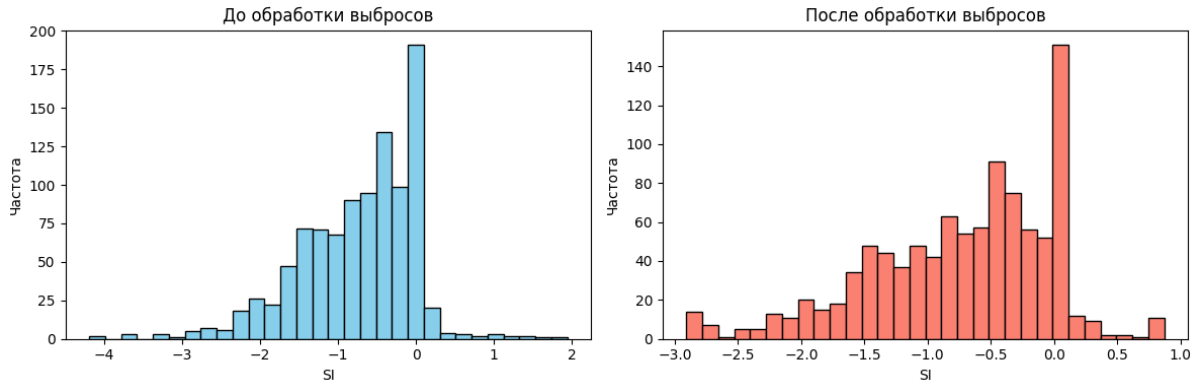
Подбор гиперпараметров с использованием Optuna

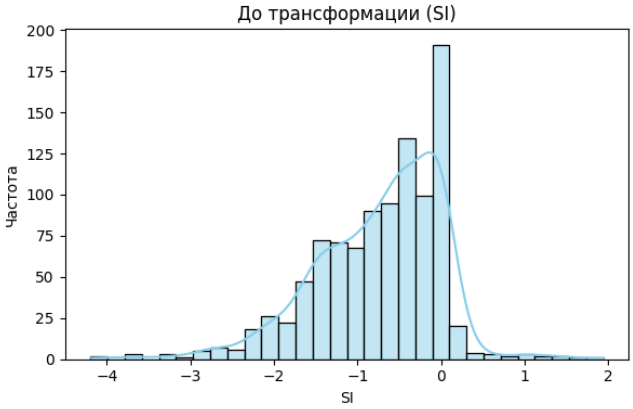


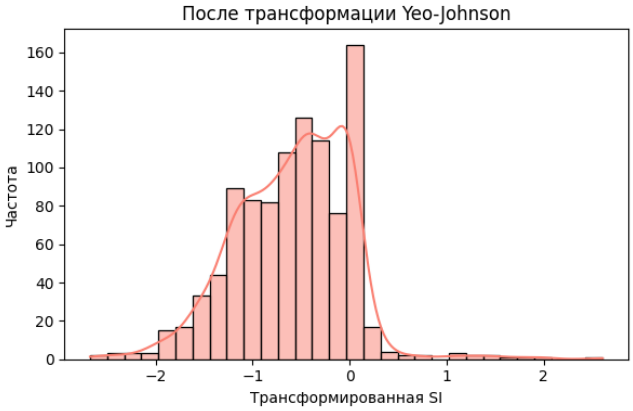
Аналогично регрессии для IC50 данные результаты показывают, что оптимизация гиперпараметров улучшила результаты моделей **Gradient Boosting и XGBoost. CatBoost,** после оптимизации гиперпараметров значительно улучшил результат.

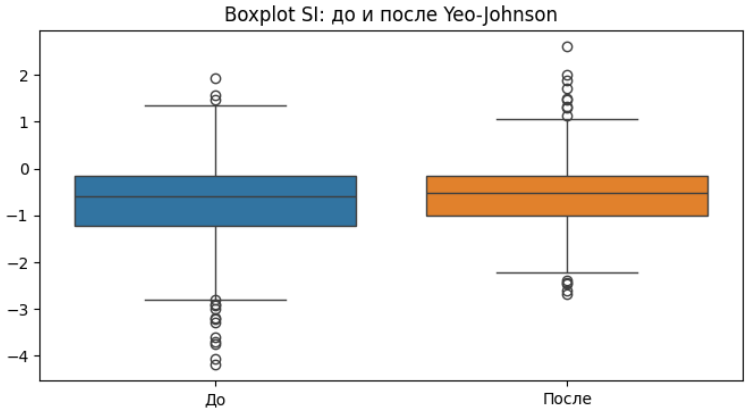
Регрессия для IS

Исследование распределение целевой переменной







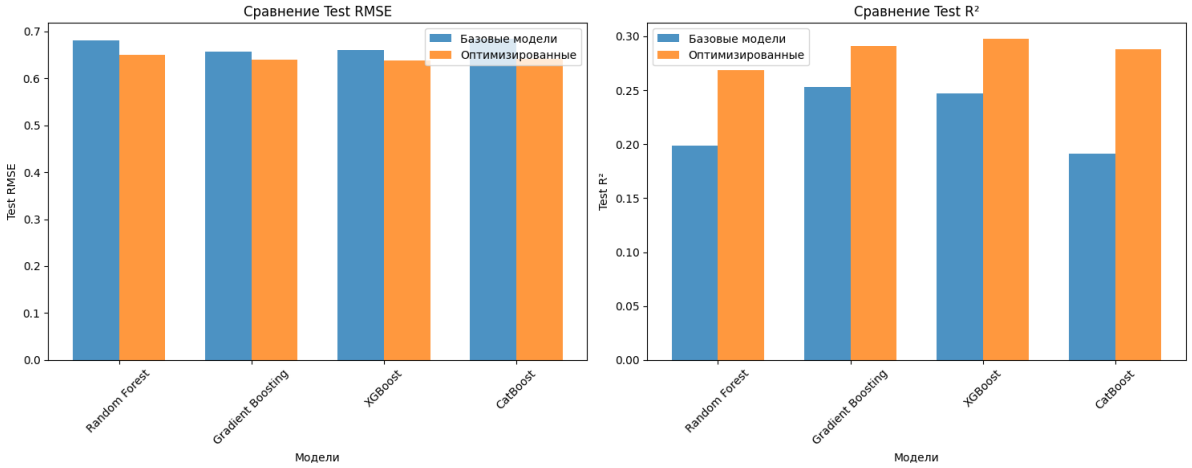


Результат работы моделей с первоначально заданными параметрами:

	Model	Train_RMSE	Test_RMSE	Train_MAE	Test_MAE	Train_R2	Test_R2	Test_Acc(±0.5)	CV_RMSE
0	Linear Regression	0.6469	0.7057	0.5131	0.5638	0.1729	0.1381	0.540	0.6673
1	Ridge Regression	0.6469	0.7057	0.5131	0.5639	0.1729	0.1380	0.540	0.6670
2	Lasso Regression	0.6945	0.7461	0.5608	0.6112	0.0468	0.0366	0.445	0.6964
3	Random Forest	0.6038	0.6805	0.4791	0.5429	0.2795	0.1984	0.515	0.6391
4	Gradient Boosting	0.5497	0.6569	0.4324	0.5217	0.4027	0.2531	0.555	0.6186
5	XGBoost	0.5560	0.6594	0.4357	0.5256	0.3890	0.2475	0.565	0.6211
6	CatBoost	0.6102	0.6835	0.4853	0.5500	0.2642	0.1914	0.500	0.6408

Подбор гиперпараметров с использованием Optuna

Способность распознавать (предсказывать) тестовые данные улучшилась у всех моделей, для которых был проведен подбор гиперпараметров. Уменшилась среднеквадратичная ошибка на тестовых данных **Test RMSE** и звеличилось значение **Test R^2 -** что доля дисперсии целевой переменной, объясняемая моделью на тестовых данных, стала больше.



Выводы:

1. Непараметрические алгоритмы машинного обучения показали лучшие результаты, чем параметрические модели. Этот результат ожидаем, поскольку данные физико-химических исследований, как правило, имеют нелинейные зависимости и распределения, далекие от нормального.

2. Подбор гиперпараметров является критическим шагом для построения эффективной модели. Каким бы тщательным ни был ручной подбор первичных параметров, после автоматического подбора гиперпараметров модели стали более точными в своих предсказаниях на новых данных (ниже RMSE) и лучше объясняют их вариативность (выше R^2).

3. При построении регрессии для всех целевых переменных в ряде случаев наблюдалось критическое снижение метрики R^2 на тестовых данных. Это говорит о наличии переобучения модели, а также об избыточной архитектуре (например, слишком большое количество деревьев) для данной задачи, когда модель не учится, а запоминает примеры. Целесообразно провести дальнейшую работу по оптимизации архитектуры применяемых моделей.

4. В данной работе умышленно использовалось небольшое количество параметров (24) по сравнению с исходным набором (211) для экономии времени и вычислительных ресурсов. Для практического применения необходимо расширить этот перечень и использовать приемы создания новых признаков (Feature Engineering) на основе предоставленных даннях.