Вероятностный подход для задачи предсказания биологической активности ядерных рецепторов

Володин Сергей
МФТИ, Skoltech
sergei.volodin@phystech.edu

Попова Мария
МФТИ
maria_popova@phystech.edu

Аннотация

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. Модель оценивает условные вероятности принадлежности классам. В работе проводится вычислительный эксперимент на реальных данных, в ходе которого предложенная модель сравнивается с независимыми моделями в терминах нескольких функционалов качества.

1. 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, 3] — нейронные сети, а в [9] — метод k 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 решается 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 активности 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.

2. Постановка задачи классификации

Задана выборка $\mathfrak{D} = \{(\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i)\}_{i \in \mathscr{L}}, \mathscr{L} = \{1, \ldots, m\}$ — 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: $\mathfrak{D} = \mathfrak{L} \sqcup \mathfrak{T}$

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

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

Моделью классификации называется функция

$$\mathrm{f}\colon \mathbf{W} \times \mathbf{X} \times \mathbf{Y} \to [0,1],$$

где $\mathbf{W}$ — множество параметров, $\mathbf{w} \in \mathbf{W}$ — вектор параметров модели. Значение f — апостериорая вероятность ответов $\mathbf{y}$ при фиксированном $\mathbf{x}$:

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

Функция потерь для значения параметра $\mathbf{w}$ и подвыборки $\mathscr{L}$ определяется через функцию правдоподобия модельного распределения:

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

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

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

Для вывода бинарного классификатора из вероятностной модели $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ вводится функция потерь, т.е. штраф за ответ $\mathbf{y}$ при правильном ответе $\mathbf{y}' \in \mathbf{Y}$:

$$L\colon Y \times Y \to \mathbb{R}$$

Бинарный классификатор $\mathbf{h}\colon \mathbf{X} \to \mathbf{Y}$ получается [14] при помощи Байесовского решающего правила:

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

В качестве дополнительного критерия качества модели используются значения Subset Loss для векторов ответов, а также значения Hamming Loss и других метрик для каждого класса j на контрольной выборке $\mathfrak{T}$ при 5 различных разбиениях.

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

3. Описание алгоритма

Таким образом, задача предсказания разбивается на два этапа:

1. Поиск параметра модели $\mathbf{w}$ максимизацией правдоподобия выборки на семействе распределений $P(\mathbf{y}|\mathbf{x};\mathbf{w})$. В результате решения задачи получается модель $P_{\mathbf{w}^*}(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ как функция двух переменных

2. Поиск оптимального бинарного классификатора $h\colon \mathbf{X} \to \mathbf{Y}$, использующего найденное распределение $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$. Конкретная функция получается применением Байесовского решающего правила для каждого $\mathbf{x}$, подлежащего классификации. Конкретный классификатор зависит от выбранной функции потерь L.

4. Часть 1. Предлагаемый вид модели

Решим первую часть поставленной задачи, используя метод, описанный в [14].

Рассмотрим искомую величину

$$P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$$

.

Докажем равенство

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

Рассмотрим величину

$$P(y_i|y_1, ..., y_{i-1}, \mathbf{x}) = \frac{P(y_1, ..., y_i, \mathbf{x})}{P(y_1, ..., y_{i-1}, \mathbf{x})}$$

Подставим их в произведение, получим телескопическое произведение:

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

$$= \frac{\cancel{P(y_1, \mathbf{x})}}{P(\mathbf{x})} \frac{\cancel{P(y_1, y_2, \mathbf{x})}}{\cancel{P(y_1, \mathbf{x})}} \cdot \ldots \cdot \frac{P(y_1, ..., y_l, \mathbf{x})}{\cancel{P(y_1, ..., y_{l-1}, \mathbf{x})}} = P(\mathbf{y}|\mathbf{x}) \blacksquare$$

Таким образом, для моделирования вероятности $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ можно использовать условные вероятности классов

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

Каждую из l этих вероятностей будем оценивать при помощи логистической регрессии.

Обозначим

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

Обозначим

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

Получаем выражение вероятности $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ через функции g_i:

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

Вероятности

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

предсказываются при помощи логистической регрессии, т.е.

$$g_i(y_1,...,y_{i-1},\mathbf{x}) = \sigma(\mathbf{w}_i^T ||y_1...y_{i-1}\mathbf{x}^T||^T + w_i^0)$$

где

$$\sigma(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$$

Получаем семейство моделей

$$P(\mathbf{y}|\mathbf{x}) = (\sigma(\mathbf{w}_1^T\mathbf{x} + w_1^0))_{y_1} \prod_{i=2}^{l} (\sigma(\mathbf{w}_i^T ||y_1...y_{i-1}\mathbf{x}^T||^T + w_i^0))_{y_i}$$

Таким образом, общая задача оптимизации $\mathbf{w}^*$ распадается на l независимых оптимизационных задач максимизации правдоподобия, т.е. на обучение l логистических регрессий. i-я логистическая регрессия принимает в качестве признаков $\mathbf{x}$, а также ответы $y_1,...,y_{i-1}$

Данный алгоритм называется PCC (Probabilistic Classifier Chain) [14]

5. Часть 2. Бинарный классификатор

Решим вторую часть задачи, т.е. построим бинарный классификатор по известному распределению $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$, выбирая некоторую функцию потерь (см. [14]).

При фиксированной функции потерь L и объекте $\mathbf{x} \in \mathbf{X}$ оптимальное предсказание $\mathbf{h}(\mathbf{x}) \in \mathbf{Y}$ в соответствии с Байесовским решающим правилом имеет вид [14]:

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

В качестве примеров рассмотрим следующие функции потерь $L(\mathbf{y},\mathbf{y}')$ и приведем полученный алгоритм $h(\mathbf{x})$ [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 $h(\mathbf{x}) = \arg\max_{y\in Y} P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$
3. Rank Loss. Получаем $f_i(\mathbf{x}) = P(y_i = 1|\mathbf{x})$

Используемая вероятность $P(y_i = 1|\mathbf{x})$ может быть получена из известного распределения $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ по формуле полной вероятности:

$$P(y_i = 1|\mathbf{x}) = \sum_{y\in\{0,1\}^l} [y_i = 1] P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$$

Таким образом, искомые вероятности выражаются через известное распределение $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$.

6. Часть 3. Работа с пропусками

Приведенный выше алгоритм PCC построения $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ по имеющейся обучающей выборке неприменим для выборок, для которых в ответах могут содержаться пропуски: $y_i \in \{0,1,\square\}$. Эта проблема решается следующим образом:

1. Логистические регрессии $1,...,l$ обучаются последовательно
2. Для обучения i-й логистической регрессии берутся объекты с известным значением признака y_i
3. Предыдущие неизвестные значения признаков $y_1,..,y_{i-1}$ предсказываются частично уже построенным PCC для классов $1,...,i-1$.

6.1. Алгоритмы

Algorithm 1 Обучение PCC для выборок без пропусков

Require: Обучающая выборка $\mathfrak{L} = \{(\mathbf{x}_i,\mathbf{y}_i)\}_{i\in L}$
Ensure: Векторы $\mathbf{w}_i \in \mathbb{R}^{n+i-1}$, $i \in \overline{1,l}$

```
u_j ← j-й столбец матрицы y_ij, j ∈ 1,l
for i = 1,...,l do
    X^i ← ||X y_1...y_{i-1}||^□. Эта матрица имеет строки X^i_j
    w_i = arg max ∏_{j∈L} (σ(w_i^T X^i_j))_{y_ij} — обучение логистической регрессии
end for
return w_1,...,w_l
```

Algorithm 2 Предсказание вероятности $P(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ для пары объект-ответ

Require: Объект $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$, векторы $\mathbf{w}_i$, пороги w_i^0, вектор $\mathbf{y} \in \{0,1\}^m$
Ensure: Условная вероятность $P(\mathbf{y}|\mathbf{x}) \in [0,1]$

```
P ← 1
for i = 1,...,l do
    x' ← ||x^T y_1...y_{i-1}||^{□T}
    P ← P · (σ(w_i^T x' + w_i^0))_{y_i}
end for
return P
```

7. Вычислительный эксперимент

Целью эксперимента является получение характеристик предложенного алгоритма и сравнение результатов с базовым алгоритмом. Также в ходе эксперимента находятся значения гиперпараметров исходя из оптимизации функций ошибок.

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. Предлагаемый алгоритм, PCC, учитывает зависимости между классами.

Для решения второй части задачи в предлагаемом алгоритме рассматриваются следующие функции потерь:

1. Subset 0/1 loss: $L(\mathbf{y},\mathbf{y}') = [\mathbf{y} \neq \mathbf{y}']$
2. Hamming loss: $L(\mathbf{y},\mathbf{y}') = \sum\limits_{i=1}^{l} [y_i \neq y'_i]$
3. Функционал $L(\mathbf{y},\mathbf{y}') = q\left(\sum\limits_{i=1}^{l} [y_i \neq y'_i]\right)$, где $q(t)$ задана в натуральных точках $t \in \overline{0,l}$ и подлежит оптимизации.

Для полученных результатов бинарных классификаторов также сравниваются значения Precision, Recall, Hamming loss и AUC для каждого класса, а также Hamming Loss и Subset Loss вцелом. Для оценки стандартного отклонения используется 5-fold разбиение. Эксперимент проведен на модельных и реальных данных.

7.1. Модельные данные

Используется следующая вероятностная модель для генерации выборки:

Выборка $\mathfrak{D} = \{(x_i,\mathbf{y}_i)\}_{i\in\mathscr{L}}, \mathscr{L} = \{1,\ldots,m\}$ — m пар объект-ответ. Каждый из объектов $x_i \in [-1.5,1.5]$ — действительное число. Объект может принадлежать каждому из $l = 3$ классов, что представляется вектором ответов $\mathbf{y}_i \in \{0,1\}^l$, 1 означает принадлежность классу. В модельных данных пропуски в ответах отсутствуют.

Вероятность принадлежности объекта x к классам $\mathbf{y} \in \{0,1\}^3$ $P(\mathbf{y}|x)$ задается по формуле [14]:

$$P(y_1,y_2,y_3|x) = (f_1(x))_{y_1}(f_2(x,y_1))_{y_2}(f_3(x,y_1,y_2))_{y_3},$$

где f_1, f_2, f_3 заданы следующим образом:

$$\begin{aligned} f_1(x) &= \sigma(x) \\ f_2(x,y_1) &= \sigma(x-2y_1+1) \\ f_3(x,y_1,y_2) &= \sigma(x+12y_1-2y_2-11) \end{aligned}$$

Выборка содержит 500 объектов. Генерация производится следующим образом:

1. Выбирается $x \sim u[-1.5,1.5]$ — из равномерного распределения
2. Выбирается $\mathbf{y}$ для данного x в соответствии с формулой.

Полученные плотности $P(\mathbf{y}|x)$ изображены на графике 2.

Для сравнения алгоритмов использовались следующие метрики: AUC_i — AUC для каждого класса, H_i — Hamming Loss для каждого класса, P_i — Precision, R_i — Recall, S — Subset Loss, H — общий Hamming Loss.

Для контроля переобучения используется 5-fold кросс-валидация.

В качестве функций потерь для PCC использовались следующие: H (Hamming Loss), S (Subset Loss), а также M — функция вида

$$L(\mathbf{y},\mathbf{y}') = q\left(\sum_{i=1}^{l} [y_i \neq y'_i]\right),$$

Функция q определена в точках $\overline{0,l} = \overline{0,3}$. Проведена оптимизация q по различным метрикам итогового алгоритма. Значения q в точках $(0,1,2,3)$ имеют вид $(0,a_1,a_2,10)$, где a_1,a_2 подлежат перебору.

Оптимальная функция q зависит от метрики и класса, для которого вычисляется данная метрика.

Показано, что для оптимизации Subset Loss $a_1 = 10, a_2 = 10$, а для оптимизации суммарного Hamming Loss $a_1 = 2, a_2 = 5$. В качестве q_M взята последняя.

Результаты представлены в таблице 2. Наблюдается серьезное улучшение в Subset Loss для PCC (S). Остальные изменения в пределах погрешности.

График 2 показывает зависимость функции ошибки Subset Loss на обучающей и контрольной выборке от мощности обучающей выборки. Видно, что при $|\mathfrak{L}| < 100$ ошибка на контроле сильно больше ошибки на обучении, т.е. возникает переобучение. При $|\mathfrak{L}| \gtrsim 150$ этот эффект уходит, и ошибки становятся примерно равны. На графике 3 представлена зависимость Subset Loss на обучении и контроле от коэффициента регуляризации C. В силу тривиальности выборки Subset Loss слабо зависит от этого коэффициента.

Графики 3 показывают время выполнения алгоритмов обучения и предсказания в зависимости от размера выборки. Оценим время предсказания как $2^{2l} \cdot n$, где n — размер выборки, l — количество классов. По n эта зависимость линейна.

7.2. Реальные данные

Эксперимент проведен на реальных данных, имеющих двойное происхождение. Объектами являются лиганды, их признаки $\mathbf{x}_i$ смоделированы при помощи специальной программы. Ответы $\mathbf{y}_i =$

$(y_{i1},...,y_{il})$ 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. График 3 показывает распределение объектов по значениям всех 165 признаков. Видно, что большинство распределений унимодальные.

График 1 показывает распределение признаков по значению $R^2 = 1 - \frac{1}{\mathrm{VIF}}$. Видно, что данные обладают высокой мультиколлинеарностью (большинство признаков имеют R^2, близкий к 1)

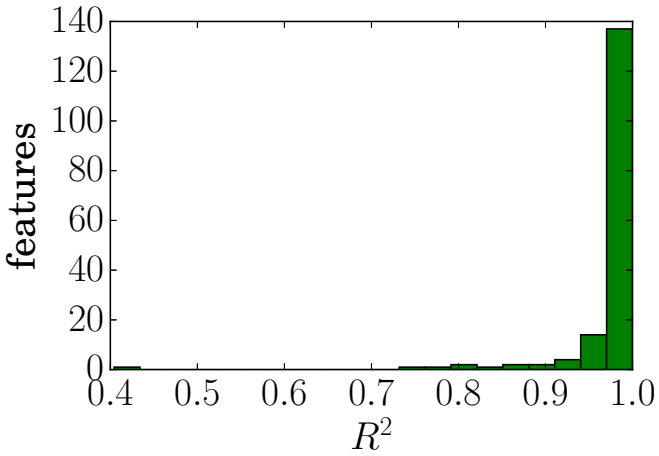
На графиках (4) показаны ROC-кривые классов для одного из разбиений, построенные по предсказаниям Binary Relevance, а также значение функционала AUC. В таблице 2 приведено сравнение метода Binary Relevance с результатами из [17], для получения которых использовались те же данные, что и в данной работе. Сравнение результатов показывает, что логистическая регрессия уступает в качестве классификации методу Random Forest. Для некоторых рецепторов эта разница значительна.

Для определения эффективности методов вычисляются значения метрик Hamming Loss, Subset Loss, Precision, Recall для каждого из разбиений $\mathfrak{D} = \mathfrak{L} \sqcup \mathfrak{T}$ на тестовую и контрольную выборку. Вычисляются средние значения и стандартные отклонения. Разбиения выполнены по методу Shuffle Split с размером тестовой выборки 0.1 и количеством разбиений 5 из-за разреженности данных. Используются функции потерь для PCC, аналогичные таковым для модельных данных. В эксперименте использованы только данные по рецепторам NR-AhR, NR-AR-LBD, NR-Aromatase. Использованы только объекты со всеми тремя известными ответами.

Результаты сравнения PCC и BR представлены в таблице 4. Как и для модельных данных, заметно существенное улучшения Subset Loss для PCC (S). Также имеется незначительное улучшение Hamming Loss (H) для класса 2 (NR-AR-LBD).

8. Заключение

В работе применен алгоритм Probabilistic Classifier Chains для решения задачи предсказания взаимодействия рецепторов и лигандов. Алгоритм сравнивается с базовым алгоритмом, не учитывающим зависимости между классами. Вычислительный эксперимент показал, что как для модельных, так и для реальных данных PCC позволяет существенно улучшить показатели Subset Loss, т.е. качество предсказания всего вектора. При использовании Hamming Loss результаты сходны с результатами независимого классификатора. Предложена функция потерь для алгоритма PCC, позволяющая незначительно улучшить показатели Hamming Loss для отдельных классов.

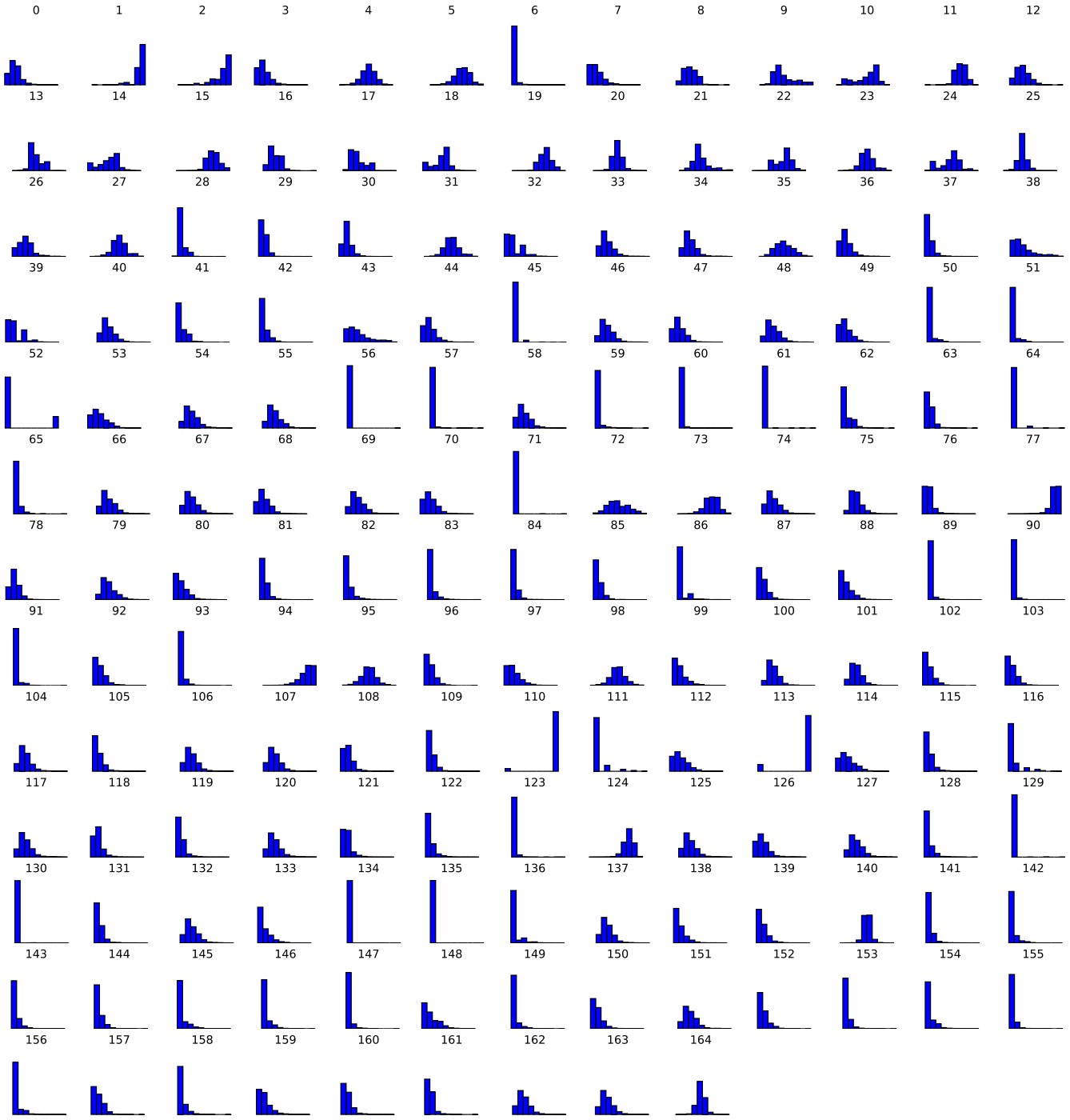


(а) Гистограмма R^2 для реальных данных

Рис. 1: Реальные данные

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**



(а) Распределение объектов по значениям признаков для реальных данных

Рис. 3: Распределение объектов по значениям признаков

Таблица 1: Количество связывающихся с рецепторами лигандов

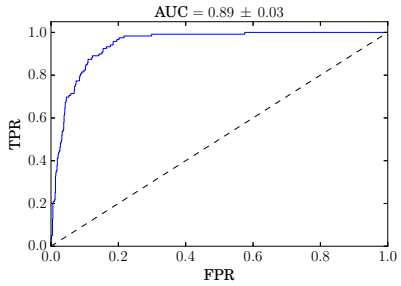
Рецептор	Неизвестно	Не связывается	Связывается
NR-AhR	**3413** (40%)	**4503** (52%)	**597** (7%)
NR-AR-LBD	**3213** (37%)	**5129** (60%)	**171** (2%)
NR-AR	**2904** (34%)	**5398** (63%)	**211** (2%)
SR-MMP	**3925** (46%)	**3870** (45%)	**718** (8%)
NR-ER	**3746** (44%)	**4232** (49%)	**535** (6%)
SR-HSE	**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%)

Таблица 3: Сравнение алгоритмов на модельных данных

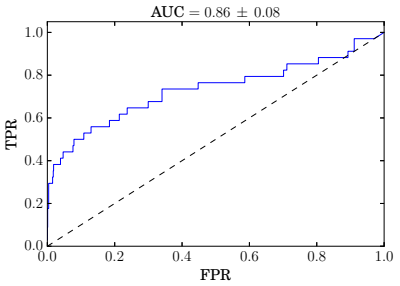
Метрика	BR	PCC (H)	PCC (M)	PCC (S)
AUC 1	0.69 ± 0.03	0.69 ± 0.03	0.69 ± 0.02	0.69 ± 0.05
AUC 2	0.55 ± 0.04	0.55 ± 0.04	0.56 ± 0.03	0.51 ± 0.04
AUC 3	0.65 ± 0.04	0.66 ± 0.02	0.64 ± 0.04	0.64 ± 0.04
H	0.37 ± 0.01	0.36 ± 0.02	0.36 ± 0.02	0.38 ± 0.04
H 1	0.31 ± 0.03	0.31 ± 0.03	0.31 ± 0.02	0.31 ± 0.05
H 2	0.45 ± 0.04	0.45 ± 0.04	0.45 ± 0.03	0.49 ± 0.05
H 3	0.34 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.31 ± 0.04	0.34 ± 0.03
P 1	0.70 ± 0.06	0.70 ± 0.06	0.73 ± 0.05	0.64 ± 0.05
P 2	0.55 ± 0.04	0.51 ± 0.01	0.47 ± 0.04	0.46 ± 0.07
P 3	0.70 ± 0.06	0.56 ± 0.05	0.50 ± 0.10	0.66 ± 0.05
R 1	0.68 ± 0.04	0.68 ± 0.04	0.68 ± 0.03	0.71 ± 0.05
R 2	0.52 ± 0.10	0.53 ± 0.10	0.54 ± 0.09	0.48 ± 0.05
R 3	0.48 ± 0.10	0.53 ± 0.06	0.52 ± 0.07	0.49 ± 0.09
S	0.78 ± 0.03	0.77 ± 0.05	0.77 ± 0.05	0.62 ± 0.06

Таблица 4: Сравнение алгоритмов на реальных данных. Рецепторы 1,2,3 = NR-AhR, NR-AR-LBD, NR-Aromatase

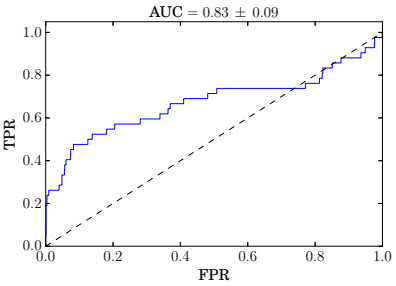
Метрика	BR	PCC (H)	PCC (M)	PCC (S)
AUC 1	0.58 ± 0.03	0.58 ± 0.03	0.57 ± 0.02	0.58 ± 0.02
AUC 2	0.61 ± 0.06	0.61 ± 0.06	0.62 ± 0.06	0.61 ± 0.05
AUC 3	0.55 ± 0.01	0.54 ± 0.01	0.53 ± 0.01	0.54 ± 0.01
H	0.15 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.19 ± 0.02	0.17 ± 0.02
H 1	0.21 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.24 ± 0.02	0.21 ± 0.03
H 2	0.05 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01
H 3	0.20 ± 0.02	0.25 ± 0.01	0.29 ± 0.03	0.25 ± 0.03
P 1	0.79 ± 0.10	0.79 ± 0.10	0.79 ± 0.10	0.82 ± 0.10
P 2	0.91 ± 0.10	0.88 ± 0.10	0.91 ± 0.10	0.88 ± 0.10
P 3	0.76 ± 0.07	0.82 ± 0.09	0.78 ± 0.09	0.82 ± 0.08
R 1	0.17 ± 0.06	0.17 ± 0.06	0.15 ± 0.04	0.18 ± 0.05
R 2	0.22 ± 0.10	0.23 ± 0.10	0.24 ± 0.10	0.23 ± 0.10
R 3	0.10 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.09 ± 0.02
S	0.32 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.46 ± 0.03	0.30 ± 0.03



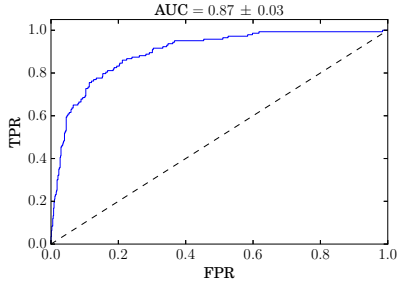
(a) Рецептор NR-AhR



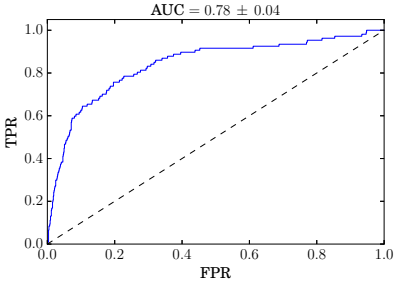
(b) Рецептор NR-AR-LBD



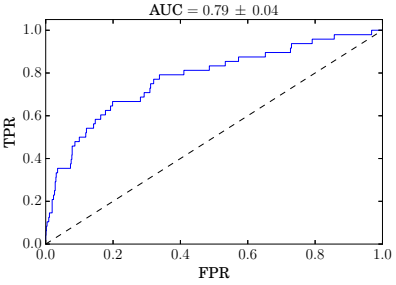
(c) Рецептор NR-AR



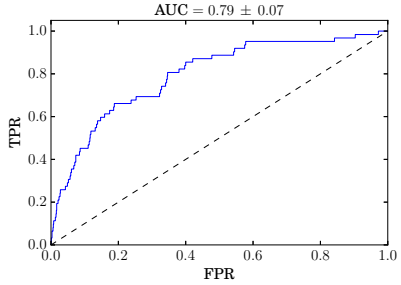
(d) Рецептор SR-MMP



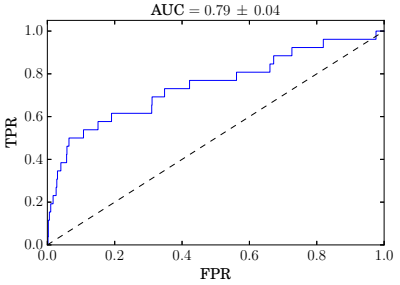
(e) Рецептор NR-ER



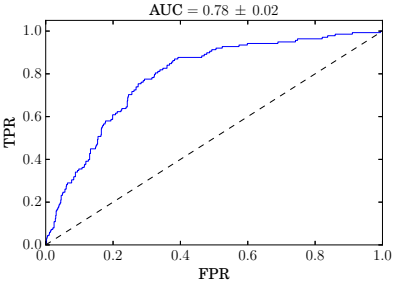
(f) Рецептор SR-HSE



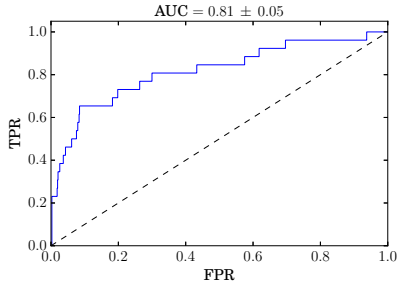
(g) Рецептор SR-p53



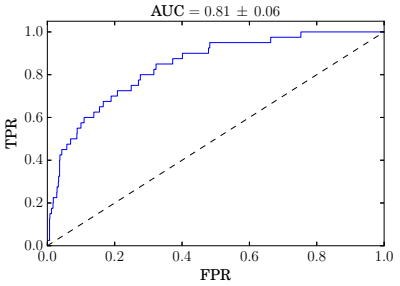
(h) Рецептор NR-PPAR-gamma



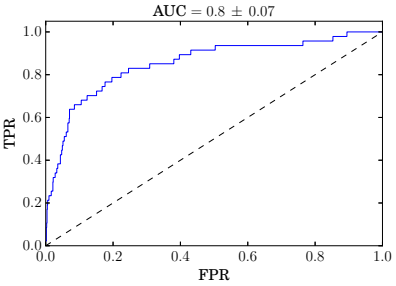
(i) Рецептор SR-ARE



(j) Рецептор NR-Aromatase

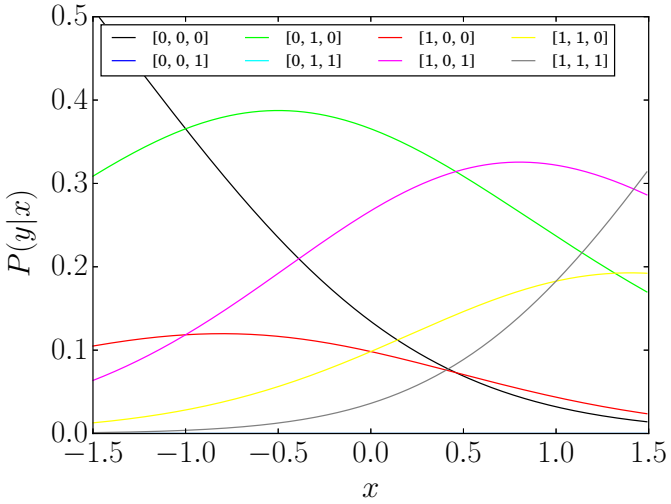


(k) Рецептор SR-ATAD5

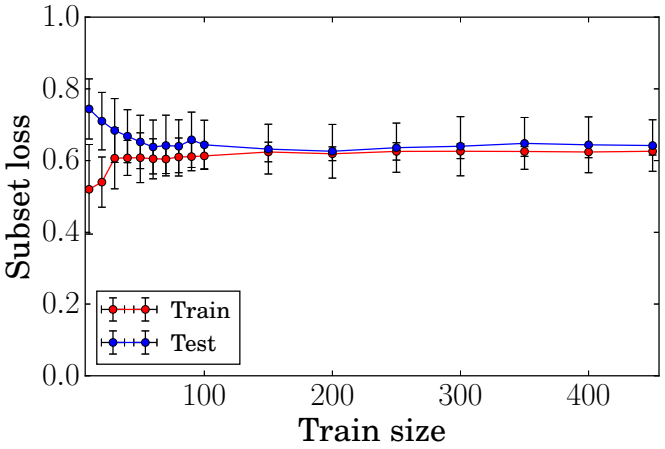


(l) Рецептор NR-ER-LBD

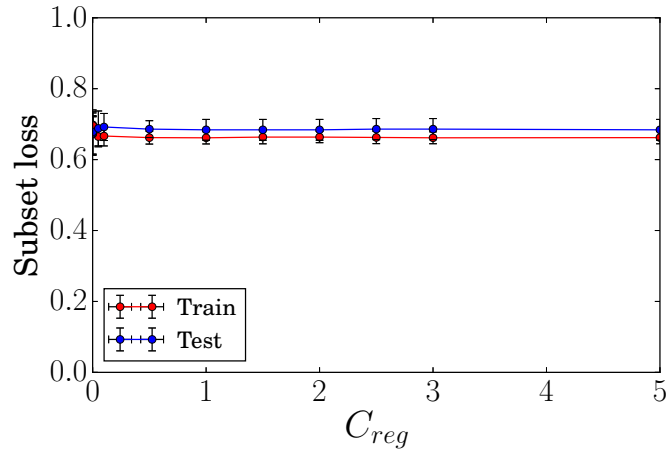
Рис. 4: ROC-кривая и значения функционала AUC для классов 1-12, метод Binary Relevance



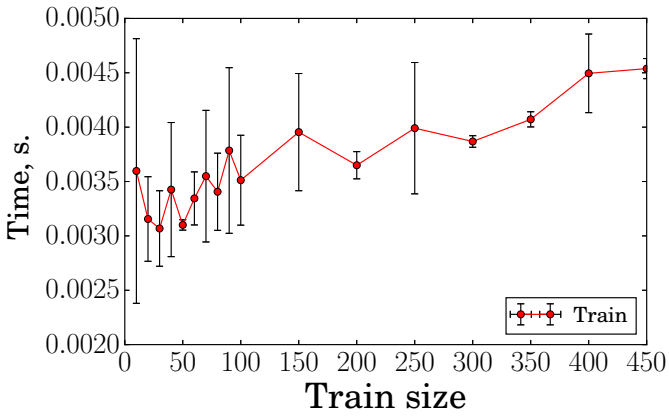
(a) Плотность модельных данных



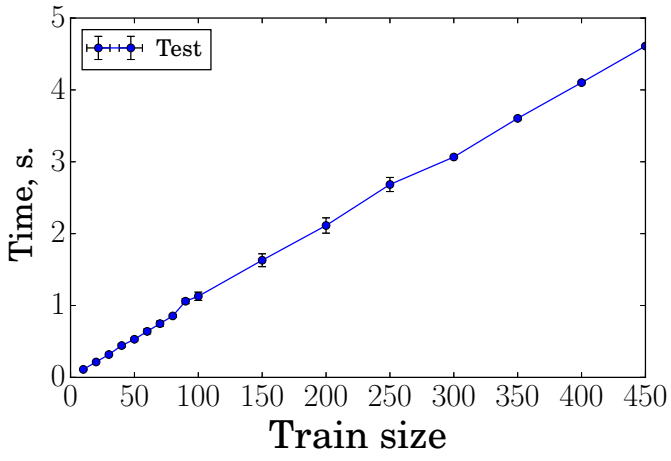
(b) Зависимость ошибки на обучении и контроле от размера обучающей выборки



(c) Зависимость ошибки на обучении и контроле от коэффициента регуляризации



(d) Время обучения в зависимости от размера выборки



(e) Время предсказания в зависимости от размера выборки

Рис. 2: Модельные данные

Список литературы

[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. Lthreader: 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.