Riconoscimento e recupero dell’informazione per bioinformatica

Clustering: introduzione

Manuele Bicego

Corso di Laurea in Bioinformatica

Dipartimento di Informatica - Università di Verona

Una definizione possibile

[Jain *et al.*, ACM Computing Surveys, 1999]

- Il clustering rappresenta l'organizzazione di un insieme di patterns (entità) in gruppi (clusters) sulla base della similarità
  - Pattern: entità di interesse, come sequenze di geni, spettri di risonanza, …
  - i pattern in un gruppo sono tutti simili tra loro, i pattern di gruppi diversi sono invece differenti tra di loro
- I cluster sono insiemi di pattern simili
- Il processo è completamente "non supervisionato"
  - Non è data nessuna informazione a priori sui gruppi

Nota

- Il termine “data clustering” rappresenta un concetto utilizzato in molte comunità:
  - Pattern Recognition, Statistical Data Analysis, Machine Learning, Knowledge and Data Engineering, Psychology, Geology
  - In ogni contesto ci sono diverse terminologie, assunzioni, ipotesi
- In generale, il significato comune è quello di “metodi per raggruppare dati *non etichettati* (dati di cui non si conosce la categoria/la classe)”
- In questo corso: il punto di visto della Pattern recognition
  - Il più vicino alla bioinformatica / il più utilizzato in questo contesto

Intrinsecamente un problema mal posto

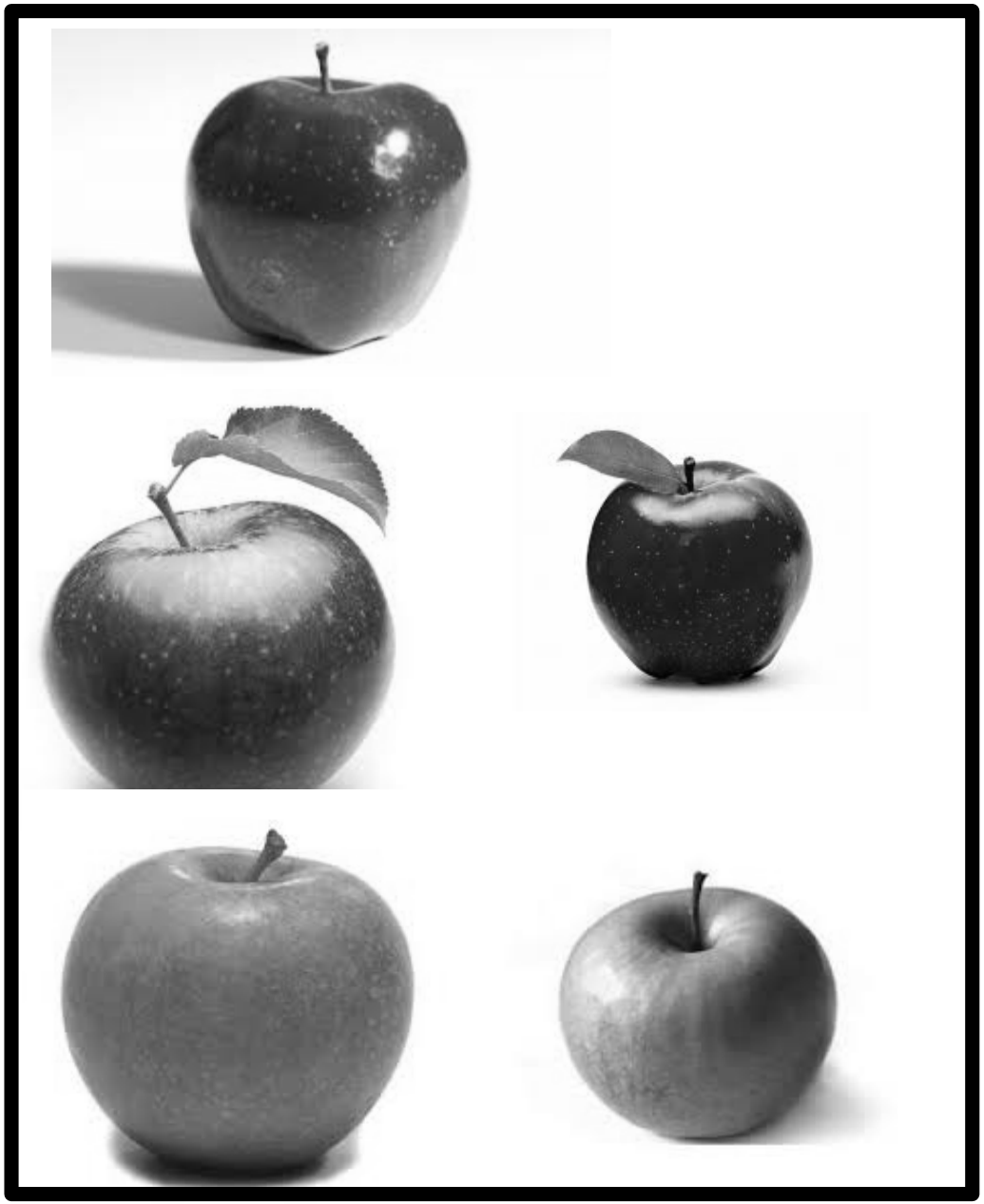
- “Il clustering rappresenta l’organizzazione di un insieme di patterns (entità) in gruppi (clusters) sulla base della similarità”

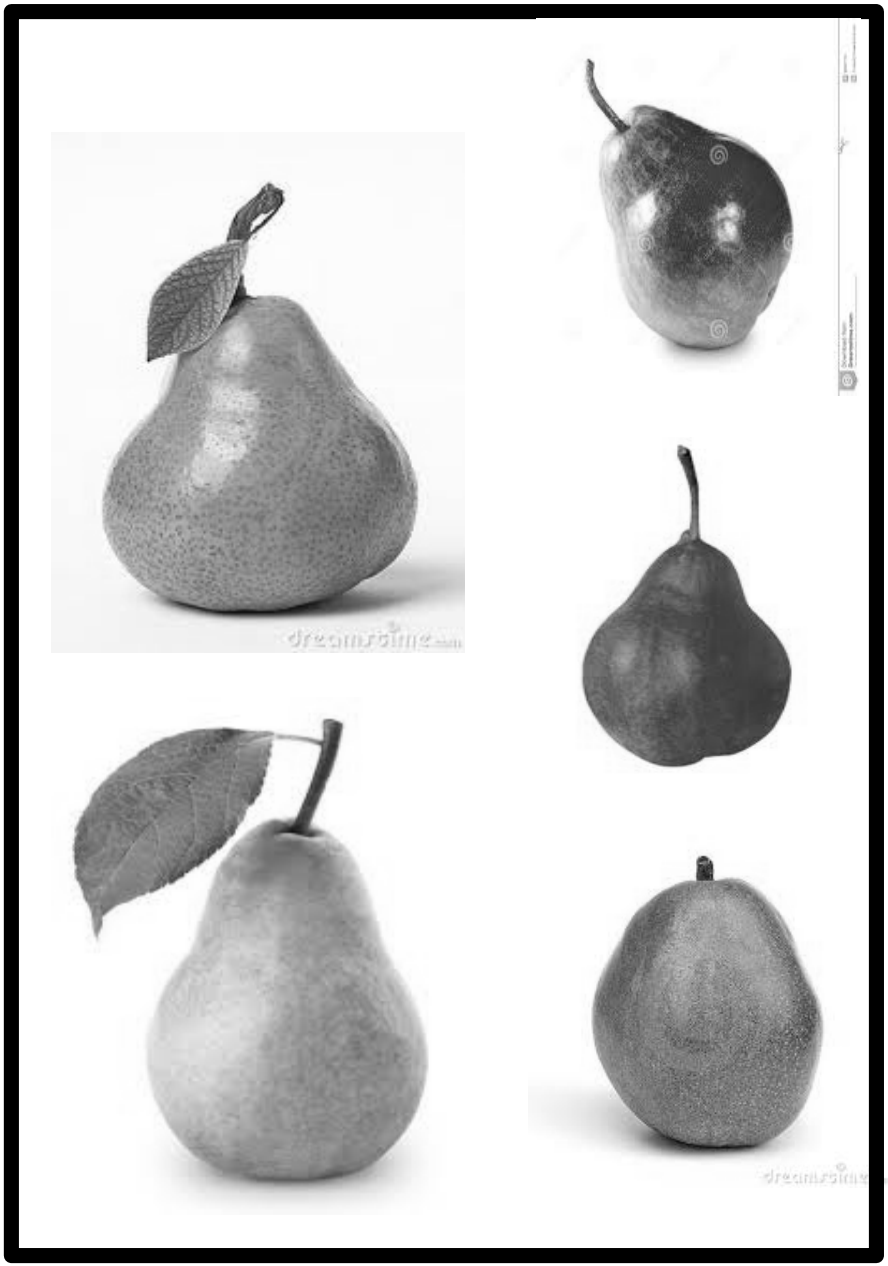
- Qual’è la similarità più appropriata?
  - Cambiare la similarità cambia il risultato

- Cosa deve rappresentare un “buon gruppo”?
  - Il concetto di gruppo è definito in modo vago e assolutamente soggettivo
  - Il processo è non supervisionato: non sappiamo se facciamo giusto! (differentemente dalla classificazione)

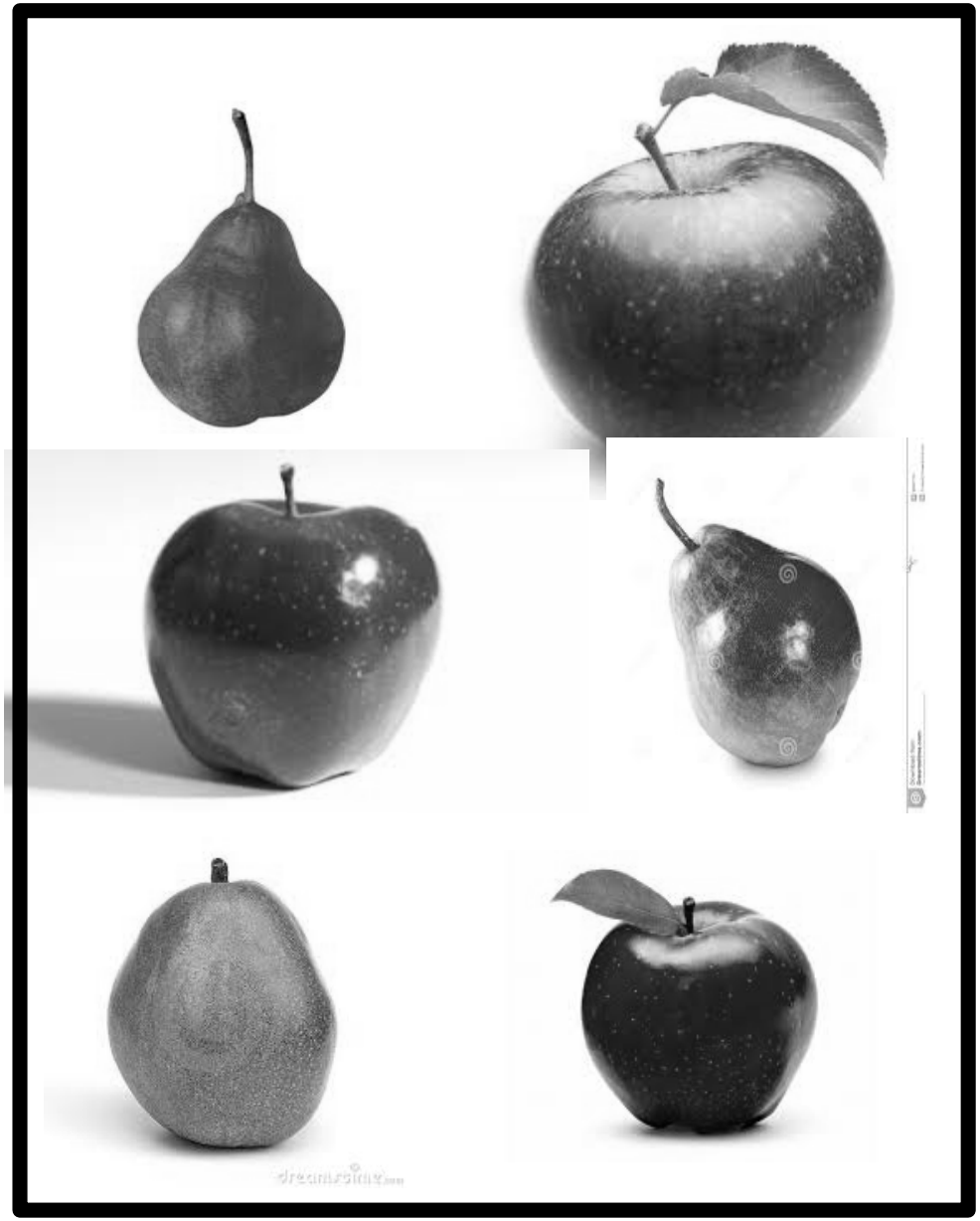
Esempio: Oggetti da clusterizzare

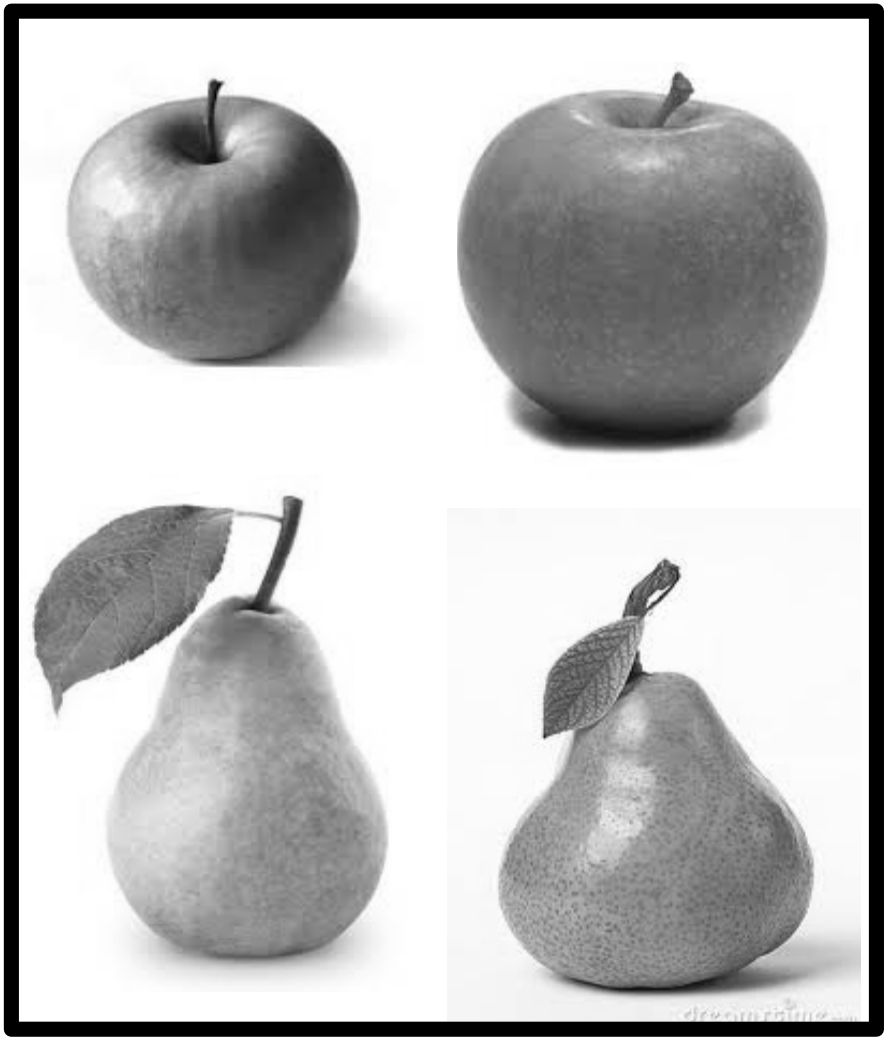
Ci sono 2 gruppi: mele e pere





Altra possibilità: frutta rossa e frutta verde



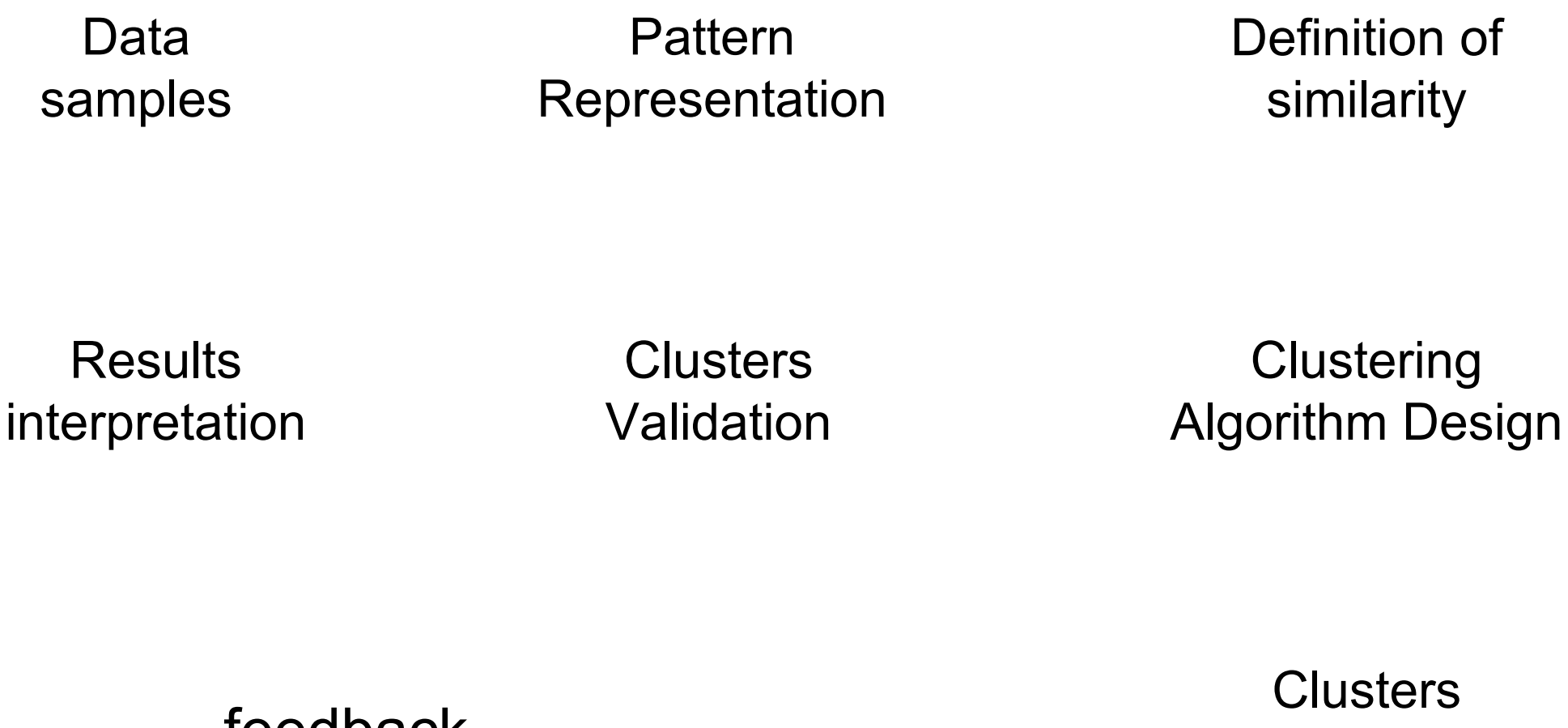


Quindi

- Il concetto di cluster è vago:
- Dipendentemente dalle misure di similarità utilizzate cambia il risultato
- La scelta della misura di similarità è cruciale.
  - Dovrebbe essere fatta in modo da inglobare la maggior quantità possibile di informazione a priori.
- Il risultato può cambiare anche a seconda della metodologia utilizzata per fare clustering (il concetto sarà più chiaro in seguito)

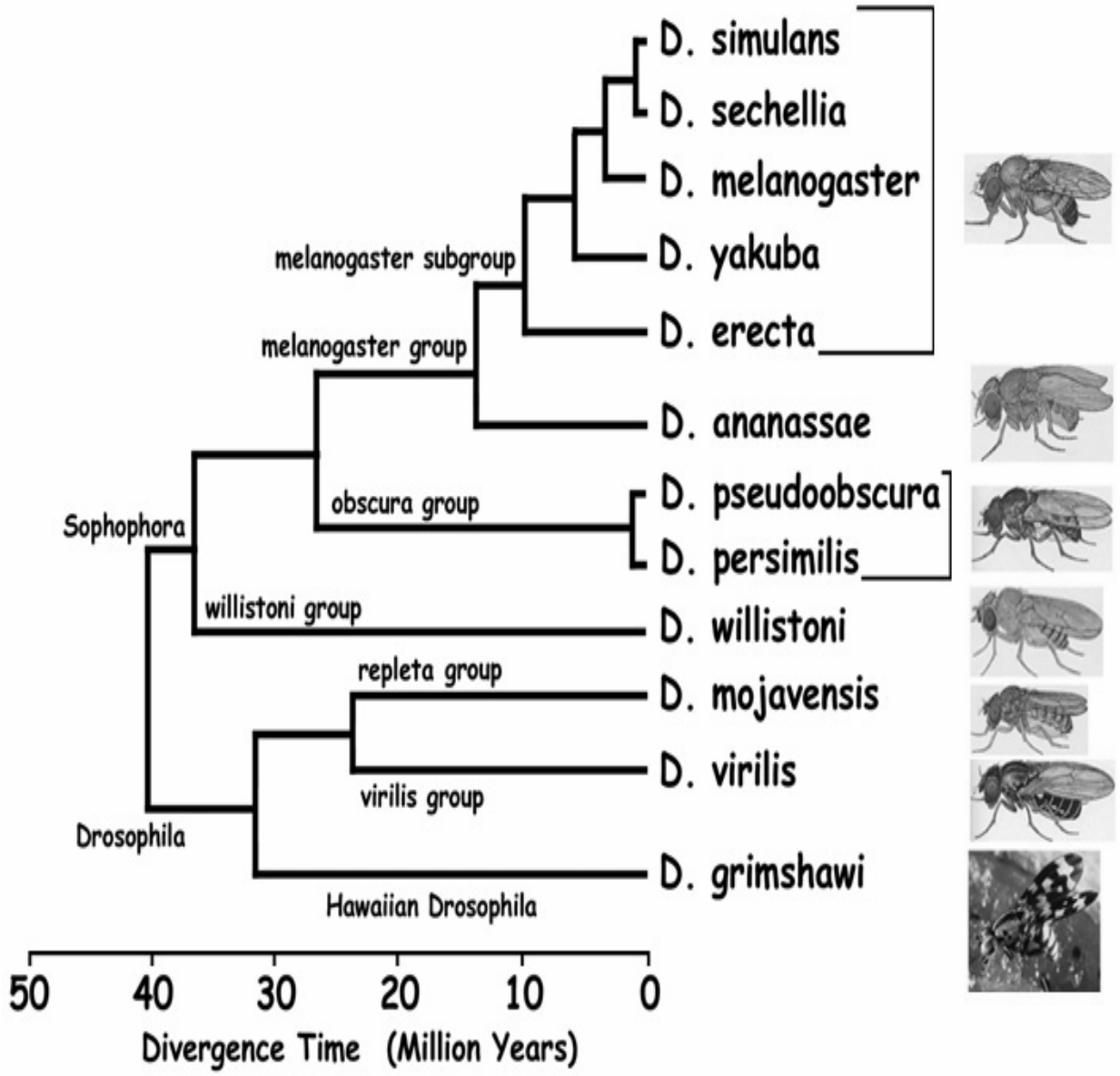
Un tipico sistema di clustering

Un tipico sistema di clustering



Esempio guida: la filogenesi

- Filogenesi: inferire le relazioni genealogiche tra gli organismi
  - clustering di sequenze geniche o proteiche



Rappresentazione dei Pattern

- Descrizione digitale del pattern
  - (già vista)
- Concetti di tipo di pattern, tipo di dato, preprocessing, estrazione di features, selezione di features...

Esempio

- Insetti da clusterizzare

- Dati grezzi: le sequenze di DNA relative ad un determinato gene

```
CAGATCTTGACGATCCCAAGTGGTTCATTGGCTTTAGATGAAG
TACCGATCTTGACGATCCCAAGTCATTGGCTTTAGATGAAG
CAGATCTTGACGATCCCAAGTGGTTCATTGGCTTTAGATGAAG
CAGATCTTCACGATCCCAAGTGGTTCATTGGCTTTAGAT
```

- Pre-processing: allineamento delle sequenze

```
CA--GATCTTGACGATCCCAAGTGGTTCATTGGCTTTAGATGAAG
TACCGATCTTGACGATCCCAAG----TCATTGGCTTTAGATGAAG
CA--GATCTTGACGATCCCAAGTGGTTCATTGGCTTTAGATGAAG
CA--GATCTTCACGATCCCAAGTGGTTCATTGGCTTTAGAT----
```

Similarità

- Il concetto di similarità è strettamente incapsulato nella definizione di cluster
  - la maggior parte degli algoritmi di clustering dipendono strettamente dalla definizione di questa misura

- Esistono molte definizioni diverse
  - dipendentemente dal dominio
  - dipendentemente dal tipo di feature
  - dipendentemente dalla conoscenza a priori

- similarità / distanza

Esempio

- Misura di similarità:
  - la distanza tra due sequenze è rappresentata dal numero di "sostituzioni" che ci sono, pesate in un certo modo

  ESEMPIO:

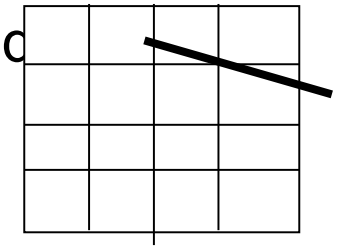
  - misura di Jukes-Cantor (p = proporzione di nucleotidi dove le due sequenze differiscono)

$$d(S_1, S_2) = -\log\left(1 - \frac{4}{3}p\right)$$

- Si calcola la distanza tra tutte le coppie di sequenze

Matrice di d

4×4



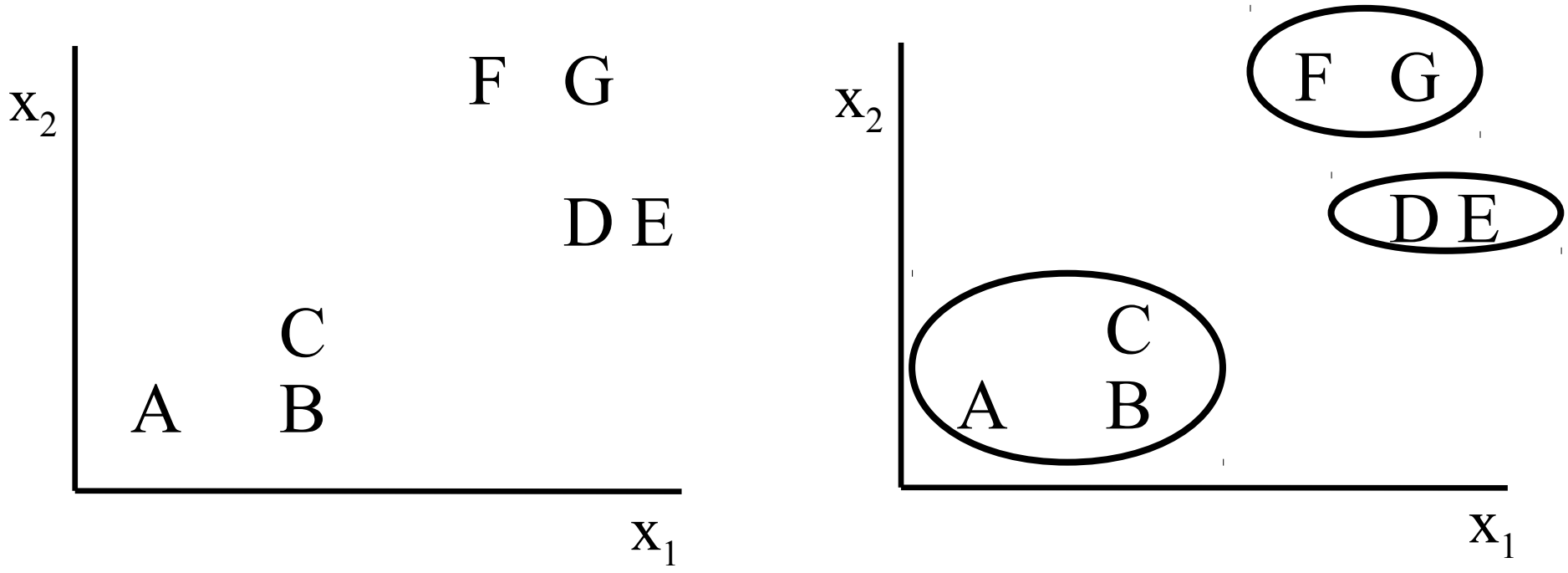
Distanza tra la prima e la seconda sequenza

Metodologie di Clustering

- Obiettivo: trovare i gruppi data la definizione di similarità
- Non esiste un'unica metodologia appropriata per tutti i problemi
  - la scelta di un algoritmo appropriato dipende dal dominio, dal processo di acquisizione, dalla conoscenza a priori, dalla quantità di dati a disposizione
- Ci sono molti metodi in letteratura
  - Diversi criteri di ottimizzazione, assunzioni, modelli, requisiti computazionali
- Principale suddivisione: metodi partizionali o gerarchici

Metodi partizionali

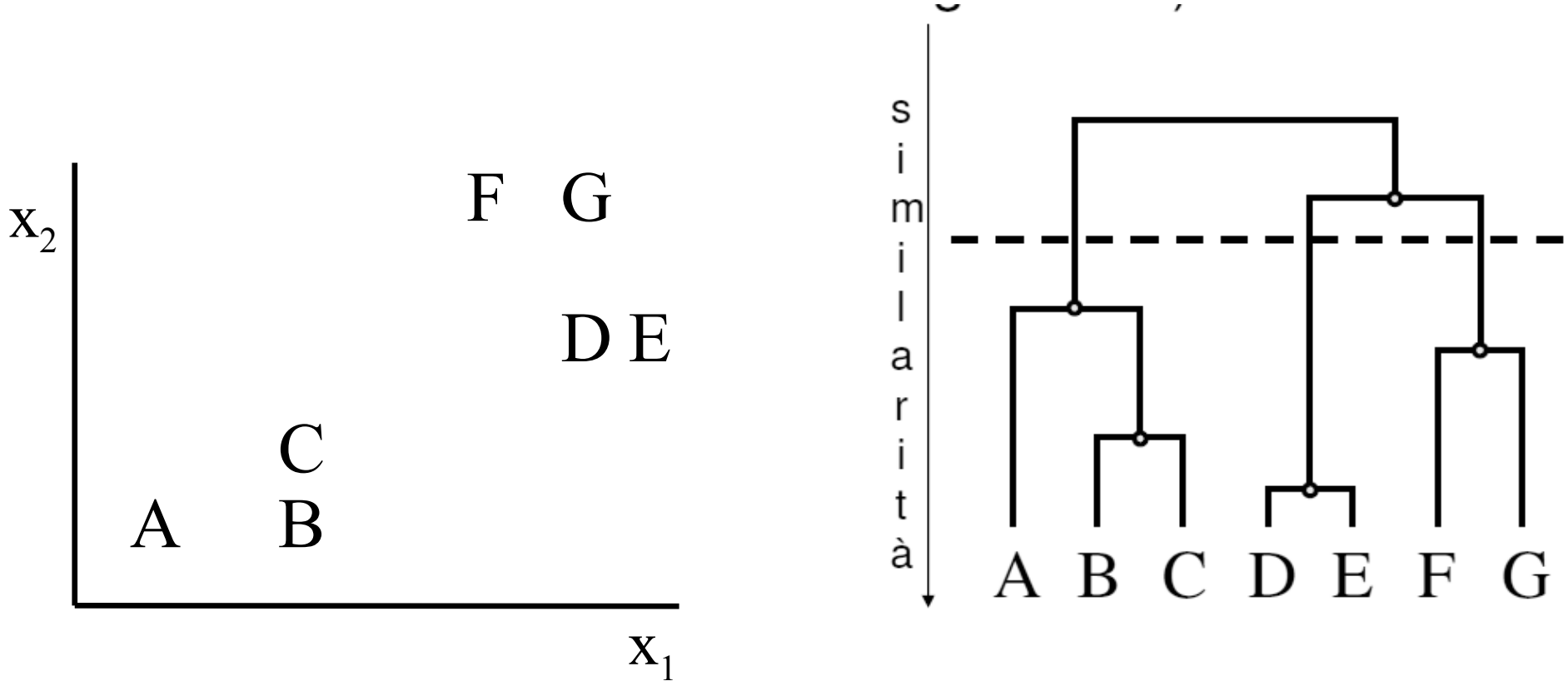
il risultato è una singola partizione del dataset (il numero di cluster è dato a priori)



Esempi: K-means (e le sue varianti), ISODATA, PAM, ...

Metodi gerarchici

il risultato è una serie di partizioni innestate (un albero binario detto “dendrogramma”)

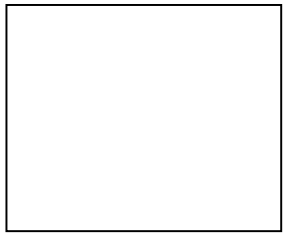


Esempi: Complete Link, Single Link, Ward, ...

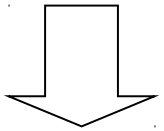
Esempio

⇨ Clustering

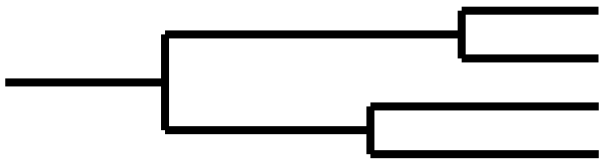
4×4



Similarity matrix



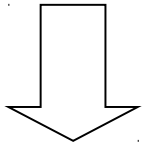
Clustering gerarchico



Albero filogenetico

Validazione del clustering

- Ogni algoritmo di clustering genera SEMPRE un risultato
- Approcci differenti tipicamente portano a differenti clusters
- Non c'è il "ground truth", il processo è non supervisionato



La validazione dei cluster è fondamentale

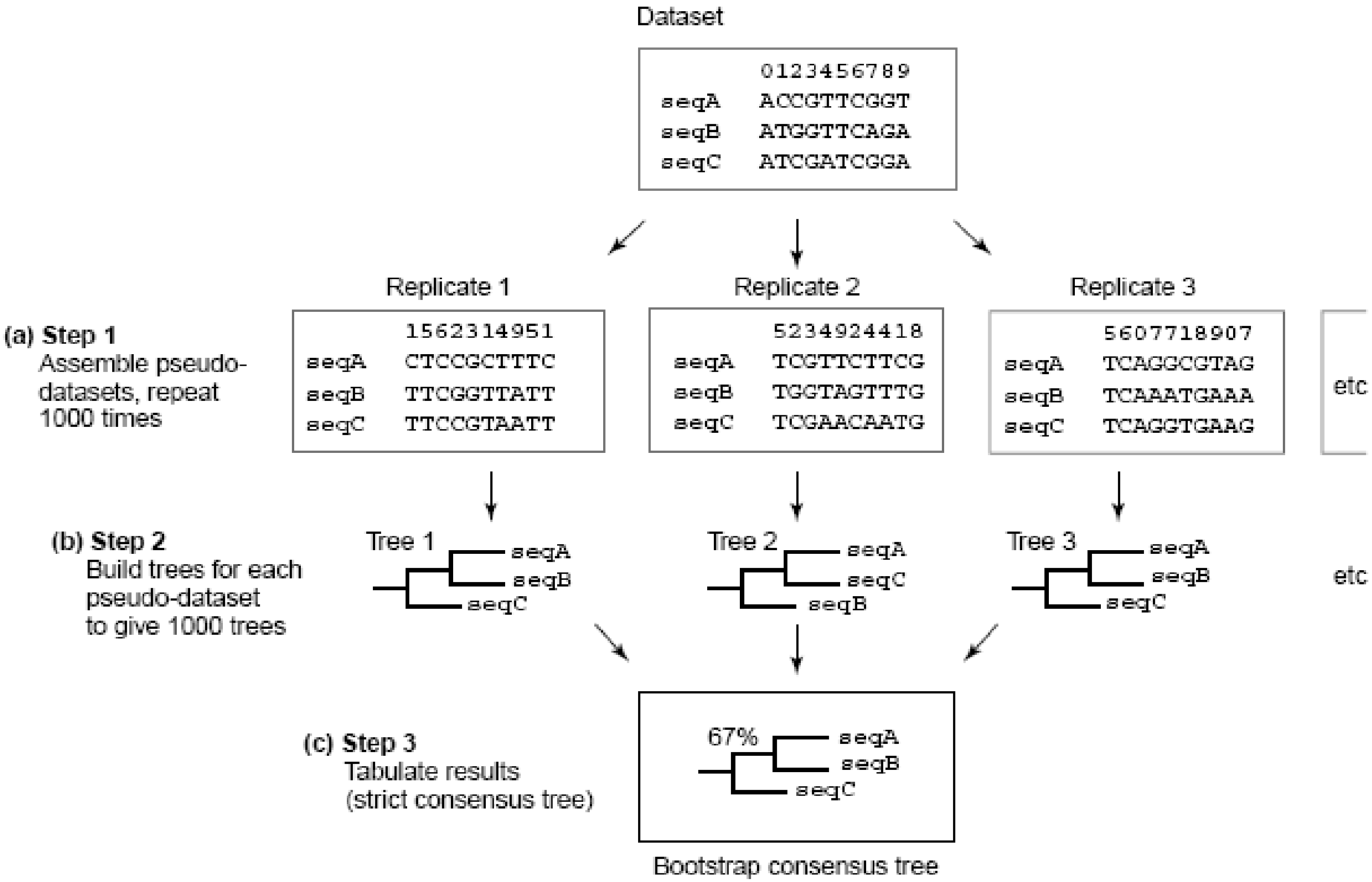
- Domande:
  - I dati sono casuali o esiste qualche giustificazione per il clustering?
  - I cluster che determino sono ottimali? E in che senso?

Esempio

- Validazione del clustering

Analisi della robustezza del clustering: BOOTSTRAP

- Vengono creati N nuovi data set (per esempio 1000) campionando casualmente N colonne (con rimpiazzo)
  - in questo modo in ogni dataset generato contiene lo stesso insieme di specie, con alcuni dei nucleotidi duplicati e con altri rimossi
- Per ogni data set viene costruito l'albero (clustering)
- Viene calcolata la frequenza con cui ogni sottogruppo dell'albero viene ripetuta
- Questa indica la robustezza di un raggruppamento

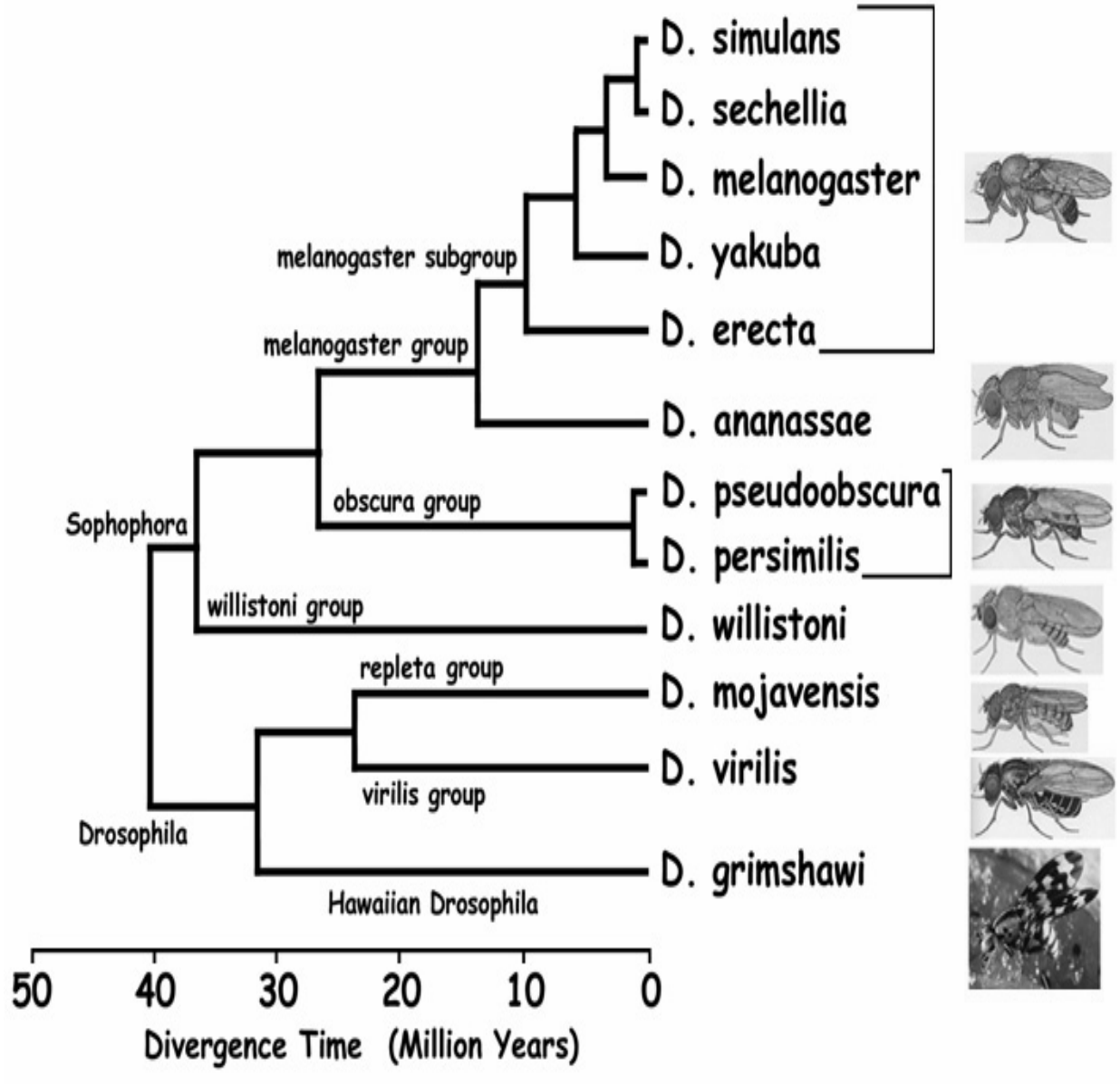

Dataset
0123456789
seqA ACCGTTCGGT
seqB ATGGTTCAGA
seqC ATCGATCGGA
Replicate 1
Replicate 2
Replicate 3
(a) Step 1
Assemble pseudo-datasets, repeat 1000 times
1562314951
seqA CTCCGCTTTC
seqB TTCGGTTATT
seqC TTCCGTAATT
5234924418
seqA TCGTTCTTCG
seqB TGGTAGTTTG
seqC TCGAACAATG
5607718907
seqA TCAGGCGTAG
seqB TCAAATGAAA
seqC TCAGGTGAAG
etc
(b) Step 2
Build trees for each pseudo-dataset to give 1000 trees
Tree 1
seqA
seqB
seqC
Tree 2
seqA
seqC
seqB
Tree 3
seqA
seqB
seqC
etc
(c) Step 3
Tabulate results (strict consensus tree)
67%
seqA
seqB
seqC
Bootstrap consensus tree
TRENDS in Genetics

Interpretazione dei risultati

- L’obiettivo finale è quella di estrarre / recuperare conoscenza
  - ottenere intuizioni dal data set

- Il fuoco deve essere sulla ”interpretabilità” dei prodotti
  - interpretabilità dei metodi
    - mette a proprio agio l’utente
  - interpretabilità delle soluzioni
    - permette di capire gli errori

Esempio



- D. simulans and D. sechellia sono più simili tra di loro che rispetto agli altri
- divergenza evolutiva più recente