A k legközelebbi szomszéd probléma közelítő megoldása molekulák fingerprintjein

Fekete István **(ELTE)**

BME *Matematikai Modellalkotás Szeminárium*

2018. November 6.

Tartalom

- Bevezetés (előzmények)
- Molekulák kódolása
- Fingerprintek előállítása
- Hasonlósági keresés és a *k-NN* probléma
- Helyzetérzékeny hashelés (*LSH*)
- A *k-NN* program
- Véletlen bitsorozatok és az *NN* probléma
- Szabályosan tömörödő bitsorozatok és az *LSH*
- Valós fingerprint adatbázis és az *LSH*
- A keresés pontosságának javítása konvergencia figyeléssel

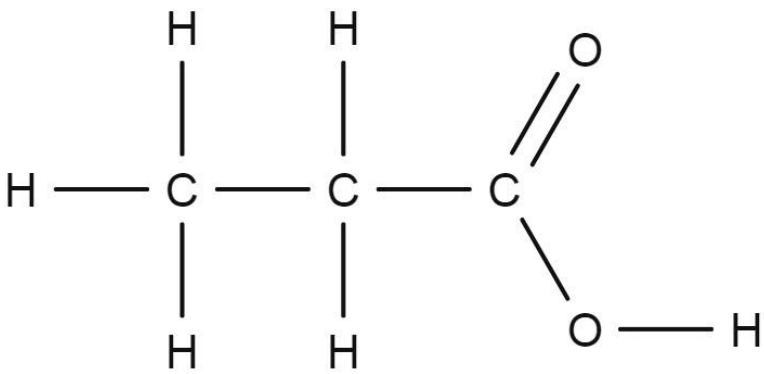
1. Bevezetés

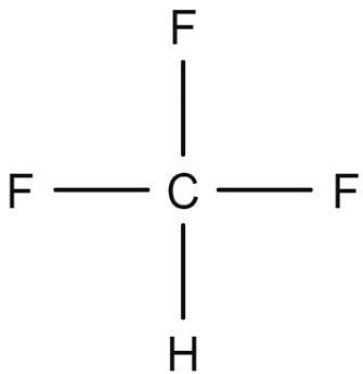
Időbeli előzmények:

- 2010 elején két alkalmazott matematikus hallgató, *Kovács Balázs* és *Tamaga István*, TDK témát keresett.
- Témakiírás, ChemAxon Kft: *„Molekulagráfok leíróinak vizsgálata a hasonlósági keresés szempontjából”* témavezetők: *Kovács Péter* (ChemAxon), *Fekete István* (ELTE).
- A TDK dolgozat 2010-ben elkészült: Kari 1. díj, OTDK 3. díj (2011)
- TÁMOP 2010-12 pályázat egyik projektje: *„Keresési feladatok molekulagráfokon”* (Fekete I., Kovács P., Tichler K. és 8 hallgató).
- Elkészült: a fenti TDK dolgozat, hét szakdolgozat (2010-2012), később egy cikk és egy diplomamunka, majd egy PhD értekezés (egyik fele).

2. Molekulák kódolása

- Szerkezeti gráfok (propionsav: $C_3H_6O_2$ és fluoroform: CHF_3)





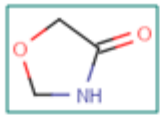
- *SMILES* kód:

$$CCC(=O)O \qquad\qquad C(F)(F)F$$

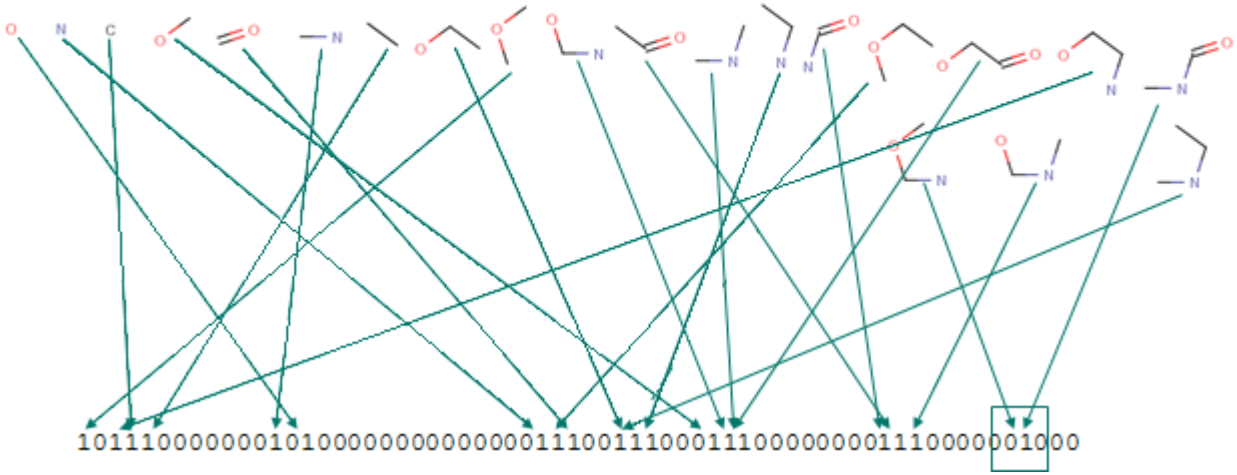
- A *SMILES* kód a molekulát reprezentáló gráf mélységi bejárásával (a *H* atomok elhagyásával) kapható. Ez a legtömörebb vissza-fejthető kódolás.

3. Fingerprintek előállítása

- Fingerprint: a molekulákat kódoló hosszú 0-1 sorozat.
- Az 1-es biteket a gráfbeli legf. *s* hosszú utak alapján állítjuk be (pl. *s*=7).
- A fingerprint megőriz bizonyos szerkezeti tulajdonságokat.
- A fingerprintek összehasonlítása egyszerű és távolságuk közelítően tükrözi a kémiai hasonlóságot.



- Példa: *oxazolidin*, *PBFP* 64-5-1



4. Hasonlósági keresés és a *k-NN* probléma

- Gyakorlati alapfeladat:
  - Egy *q* lekérdező fingerprinthez megtalálni a *k* számú legközelebbi fingerprintet (a gyakorlatban *k* = 8..20).
  - Valós feladat paraméterei *n*=236.617, *d*=1024 (*NCI* adatbázis). Vannak több tízmilliós adatbázisok is.
- Leggyakoribb a távolságalapú megközelítés.
- *Hamming*-távolsággal: az eltérő értékű bitpozíciók száma:

q =	1	0	0	1	0	1	1	0	**0**	
x =	0	0	1	1	0	0	1	1	**4**	$= d_H(q, x)$
y =	0	1	1	0	0	0	1	1	**6**	$= d_H(q, y)$

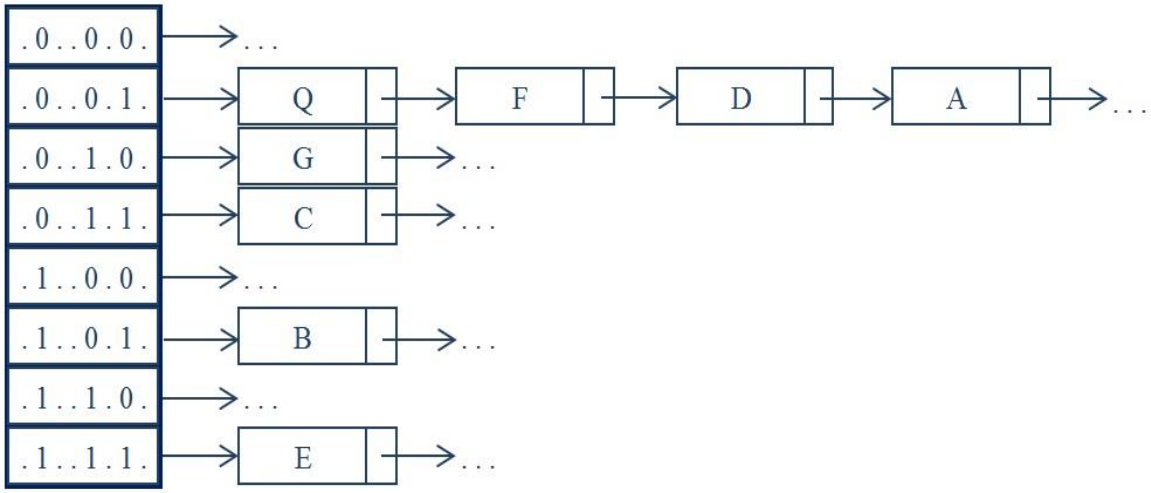
5. Helyzetérzékeny hashelés (*LSH*) (1/3)

- Hashelés: *FP*-ek elhelyezése *r* számú véletlen pozíció alapján 2^r vödörbe.
- A példában $n = 8$, $d = 8$ és $r = 3$, random pozíciók: 2, 5, 7.
- A *k-NN* keresés (*k*=3) pontos eredménye: *D*, *C*, *F.*
- Az *LSH* keresés közelítő eredménye: *D*, *A*, *F.* (Lásd: következő dia!)

		↓			↓		↓		
Q	1	0	0	1	0	1	1	0	**0**
A	0	0	1	1	0	0	1	1	**4**
B	0	1	1	0	0	0	1	1	**6**
C	0	0	1	1	1	1	1	0	**3**
D	1	0	1	0	0	1	1	0	**2**
E	0	1	0	0	1	1	1	1	**5**
F	0	0	1	1	0	1	1	1	**3**
G	0	0	0	1	1	1	0	1	**4**

5. Helyzetérzékeny hashelés (*LSH*) (2/3)

- A példa folytatása: a véletlen módon választott 2, 5 és 7. pozíciók alapján történő hash-elés eredménye:

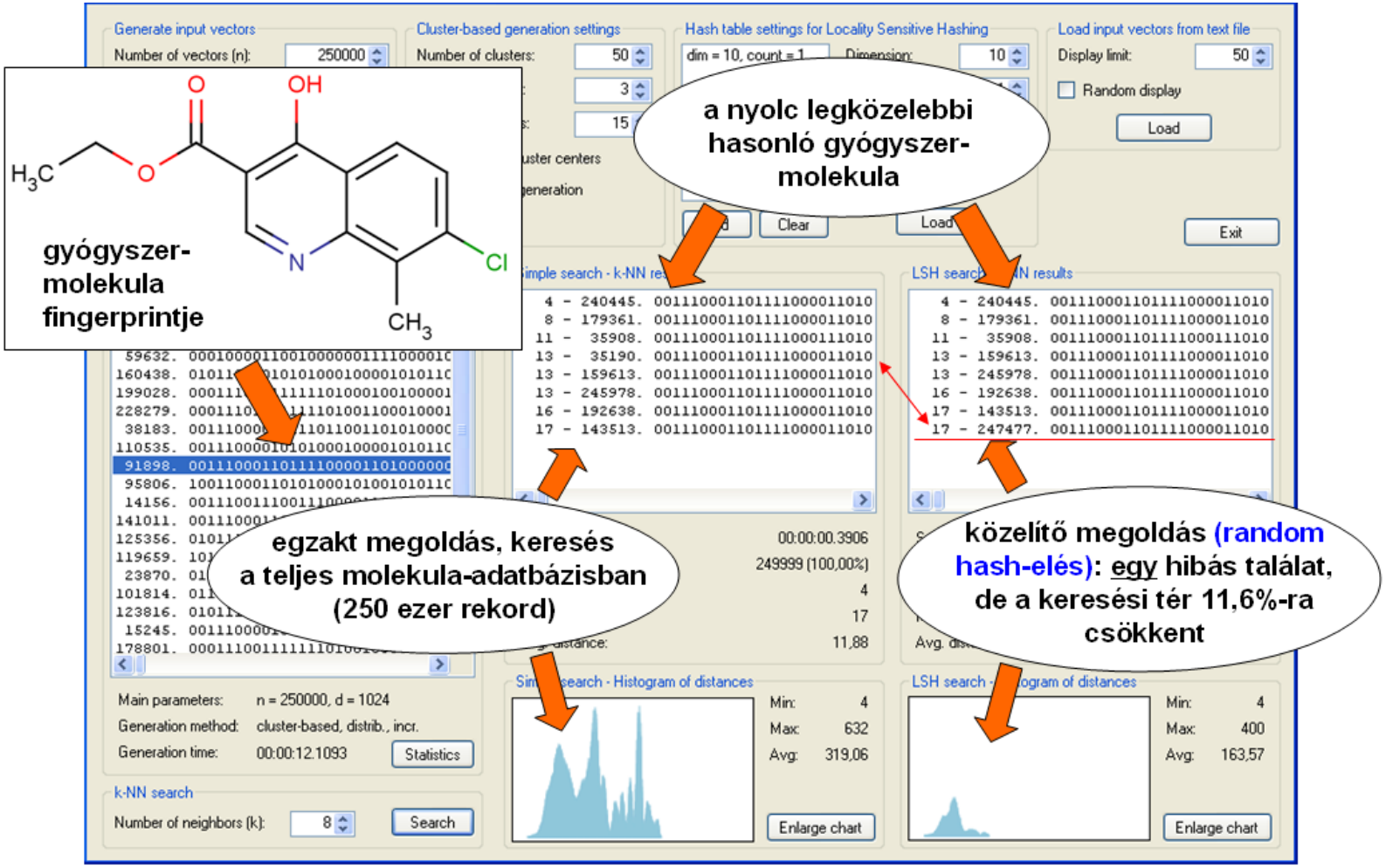


- A három (*k*=3), *Q*-hoz legközelebbi *FP* keresése kizárólag abban a vödörben, amelyik *Q*-t tartalmazza! (Hatékonyabb, de tévedhet.)
- Közelítő eredmény: *F*, *D*, *A*. Elveszítettük *C*-t, mivel az egyik hash-pozíció az egyik különbség-bitre esett.

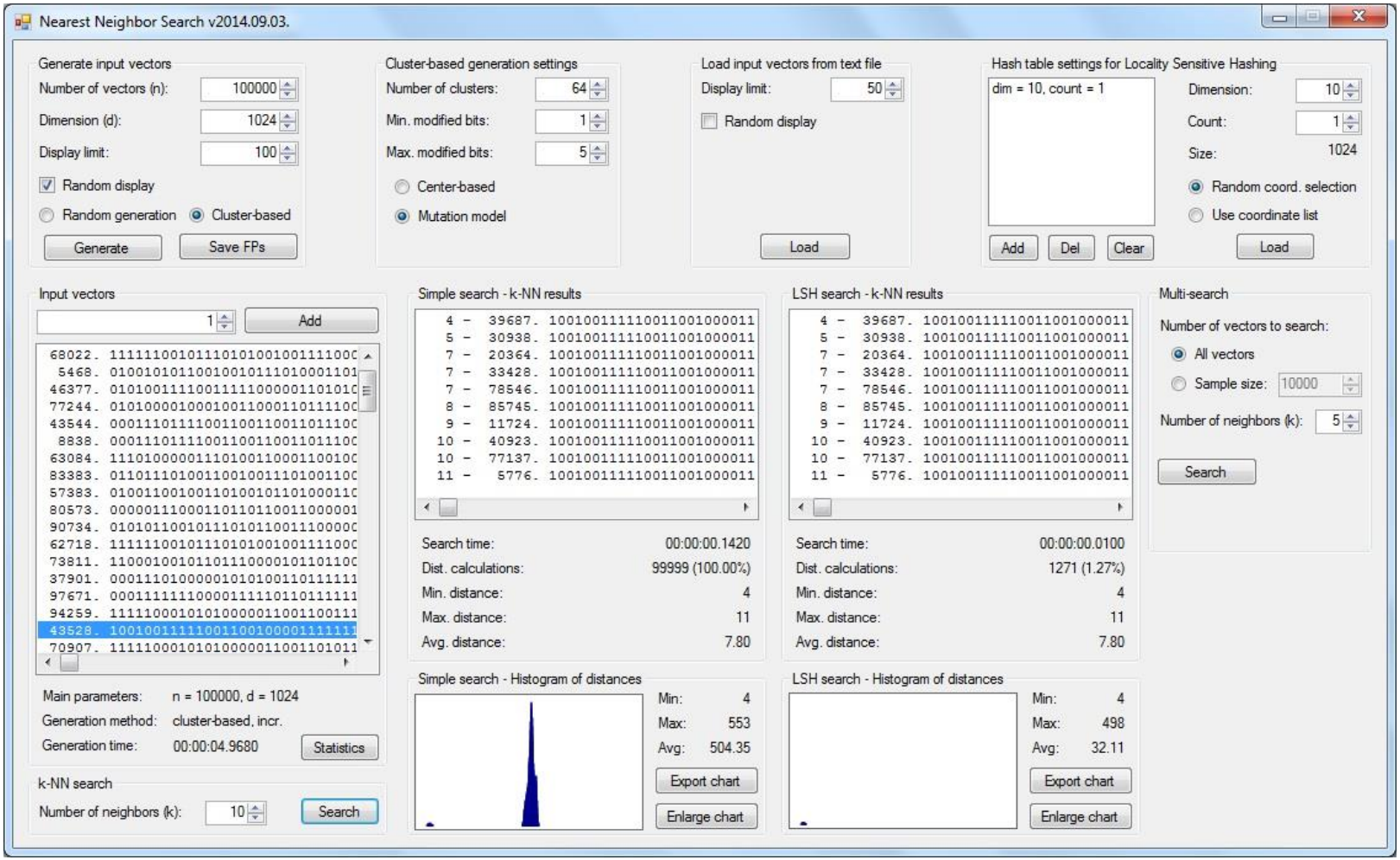
5. Helyzetérzékeny hashelés (LSH) (3/3)

- Az *LSH* hibája (valós *NCI* adatok: d =1024, r =10, $\delta \approx 40$):
  - Egy közeli szomszéd megtalálásának a valószínűsége: $P_M = 0{,}6646$ (részletes becslés a dolgozatban!)
  - Egy közeli szomszéd elveszítésének a valószínűsége: $P_E = 1 - P_M = 0{,}3354$
- Az elveszített szomszéd visszanyerése több hasheléssel:
  - Kétszeres hashelés: $P_M^{(2)} = P_M + P_E P_M = 0{,}8875$
  - Háromszoros hash: $P_M^{(3)} = P_M\,(1 + P_E + P_E^2) = 0{,}9836$
  - Hash-sorozat határértéke: $\lim_{j\to\infty} P_M^{(j)} = \lim_{j\to\infty} P_M\left(1 + P_E + P_E^2 \ldots + P_E^{j-1}\right) = P_M \cdot \frac{1}{1-P_E} = 1$

6. A *k-NN* program (1/2)



6. A *k-NN* program (2/2)

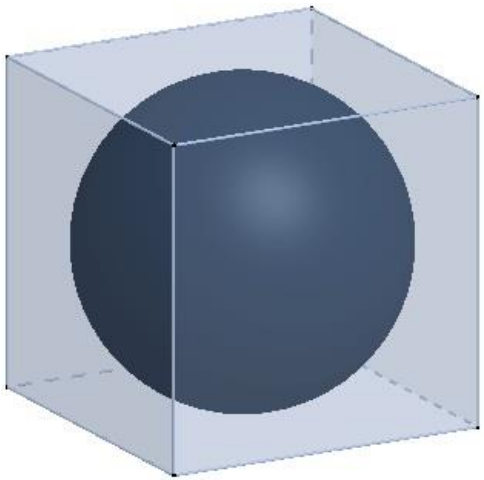


7. Véletlen bitsorozatok és a legközelebbi szomszéd probléma (1/3)

- Generáljunk *n*=236.617, *d*=1024 hosszú véletlen 0-1 sorozatot
  - Ezek az „adatpontok” kevesen vannak 2^{1024} elemű térben.
  - Várhatóan 512 távolságra helyezkednek el egymástól, páronként.
  - A legközelebbi szomszéd bármelyik lehet, esetleges, hogy éppen melyik az $\Rightarrow$ nincs értelme az *NN* problémának.
- Keressük annak valószínűségét, hogy legfeljebb *l* távolságra van *q* a *p*-től: $P(d_H(p,q) \leq l)$. Legyen l=512−5·16=432.
- Binomiális eloszlás mellett:
  - $P(d_H(p,q) \leq 432) \leq \frac{1}{2^{1024}} \binom{1024}{432} \frac{593}{161} = 3.29 \cdot 10^{-7}$
- Normális eloszlás mellett, 5-szigma szabállyal:
  - $P(d_H(p,q) \leq 432) = 2.867 \cdot 10^{-7}$

7. Véletlen bitsorozatok és a legközelebbi szomszéd probléma (2/3)

- Dimenziószám növekedésével az adattér mérete exponenciálisan növekszik.
- Nagy adatmennyiség mellett is ritka kitöltést eredményez.
- Ez a jelenség a „*dimenzionalitás bosszúja*” (*curse of dimensionality*).



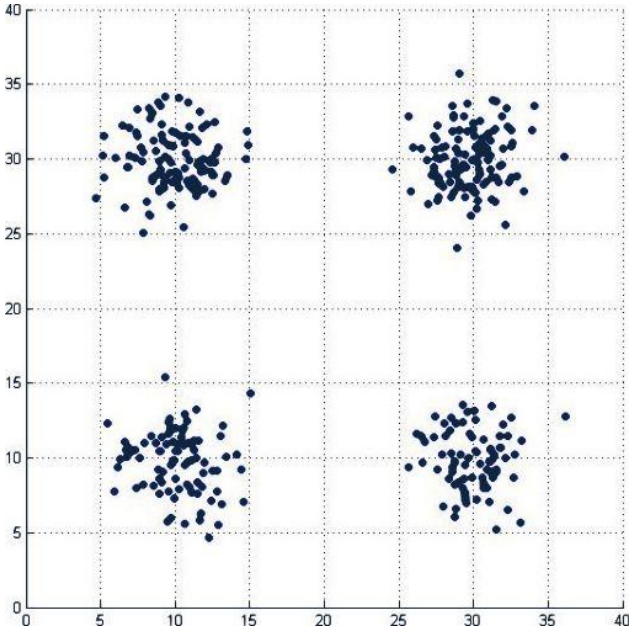
- Szemléltetése a kockába írt gömbbel. (A tér nagy része „távol van” a középponttól, a „sarkok felé” helyezkedik el.)
- A térfogatok aránya drasztikusan csökken
  - d=3 esetén 0.523599
  - d=8 esetén 0.015854
  - d=14 esetén 0.000037

7. Véletlen bitsorozatok és a legközelebbi szomszéd probléma (3/3)

- Az *LSH*-megoldás létezik ugyan, de esetleges:
  - Nincs gyakorlati haszna.
  - 4.5 szigma szabályra alapozva, annak valószínűsége, hogy két elem közti távolság legalább 446: $\mathrm{P}(d_H(p,q) \leq 446) = 0{,}804$
  - Annak valószínűsége, hogy a keresett szomszéd egy másik edénybe kerül: $\mathrm{P} = 1 - (578/1024)^{10} = 0{,}9967$
- Hasító pozíciók számának csökkentése:
  - A *p* és *q* fingerprintek két edény (*r*=1) esetén is közel 0,5 valószínűséggel kerülnek különböző edénybe.
- A program igazolja a számításokat:
  - Gyakorlatilag soha nem kapjuk vissza az egzakt eredményt.

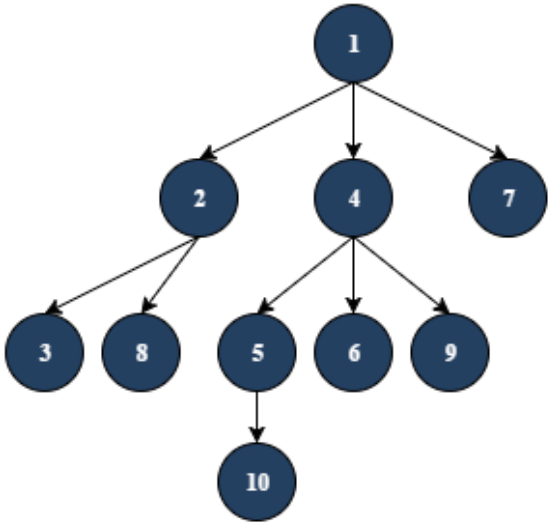
8. Szabályosan tömörödő bitsorozatok és az *LSH* (1/3)

- Mesterségesen generált adatok másik „véglete”: szabályszerű klaszterek.
- Azt várjuk, hogy a helyzetérzékeny hasítás (*LSH*) magas találati aránnyal működik a szabályos klaszterek esetén.
- A generált klaszterek centrumait egyenletes eloszlás szerint vesszük fel.
- A klaszterek generálásának paraméterei:
  - n a bitsorozatok száma
  - d a bitsorozatok hossza
  - m a tömörödések száma
  - t_1, t_2 a távolságok alsó és felső korlátjai
- A klaszterek generálása több véletlen választás hierarchikus szekvenciája:
  klaszter - szülő sorozat - t távolság ($t_1 \le t \le t_2$) - átbillentendő pozíciók.
- A középpontok várható távolsága $d/2$.

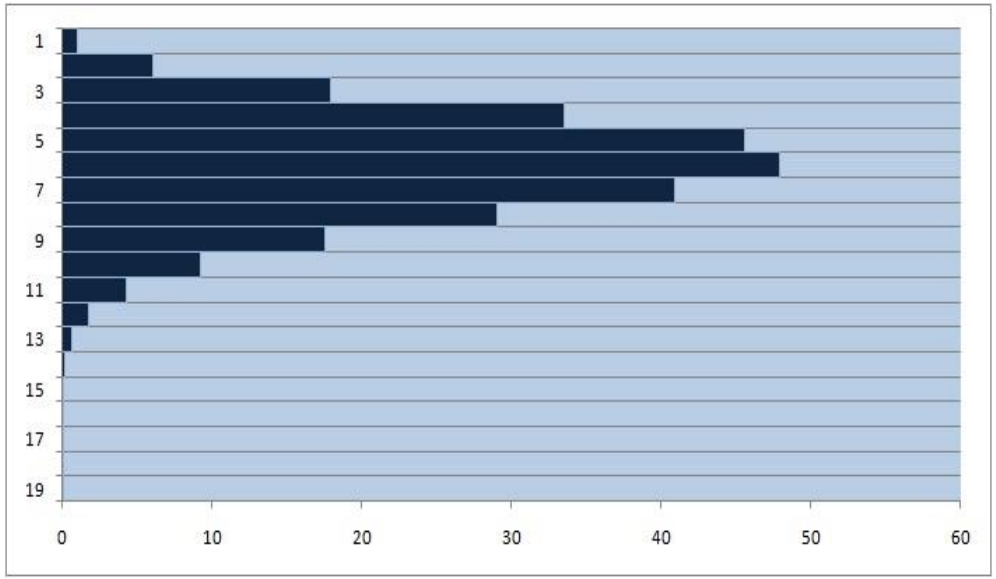


8. Szabályosan tömörödő bitsorozatok és az *LSH* (2/3)

- Egy klaszter előállításának alapját a rekurzív fa képezi.
- A következő csúcs bármelyik előzőnek a gyereke lehet.



- A rekurzív fa „egyben marad, nem csúszik szét”. Számos szimuláció igazolja!



- Általánosítás: ha új csúcsot generálunk, akkor a szülő és az új gyerek csúcs közötti távolságot is sorsoljuk (adott határok között).

8. Szabályosan tömörödő bitsorozatok és az *LSH* (3/3)

- Az *LSH* a lekérdező *q* fingerprintnek mind a *k* számú közeli szomszédját megtalálja: a „0-s” oszlopban a valószínűségek.
- További oszlopokban a növekvő hibázások valószínűségei; a sorok egyre nagyobb szülő-gyerek távolságoknak felelnek meg.

Távolság	*0*	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
1-1	92.15	5.05	0.77	0.45	0.25	0.26	0.23	0.24	0.33
1-2	89.23	6.48	1.22	0.60	0.45	0.36	0.43	0.48	0.51
1-3	86.95	7.45	1.59	0.81	0.55	0.55	0.53	0.55	0.81
1-4	84.75	8.47	1.97	0.97	0.61	0.61	0.76	0.64	1.10
1-5	81.87	9.81	2.47	1.26	0.79	0.78	0.73	0.96	1.25
1-10	70.60	13.77	4.61	2.15	1.64	1.46	1.48	1.82	2.44
1-20	54.03	18.75	7.34	3.81	2.96	2.63	2.54	3.34	4.59
1-30	40.68	20.75	10.10	5.86	4.01	3.75	3.82	4.87	6.16
1-40	31.29	20.73	11.73	7.15	5.13	4.81	4.78	5.98	8.41
5-10	57.69	21.07	7.02	3.22	1.92	1.77	1.80	2.21	3.30
10-40	18.30	21.01	15.30	9.70	6.99	5.67	5.81	7.22	9.99
20-40	10.94	18.12	16.53	11.54	8.31	7.06	6.79	8.69	12.02

9. Valós fingerprint adatbázis és az *LSH* (1/2)

- A valós fingerprint adatbázis paraméterei:

  n=236.617, d=1024, k=8, r=10

- Nagymennyiségű k-NN keresés:
  - Az adathalmazt véletlenszerűen 24 db 1000 elemű fájlra tagoljuk.
  - 5 db random állomány minden *FP*-jére 10 független *k-NN* keresés.
  - Az 5 fájlra 1-1 átlag sort kapunk, majd ezeket is átlagoljuk.
  - Egy fingerprintre végrehajtott egy *k-NN* keresés outputja, alatta az alsó sor: 10 keresés hibázási összesítése.

```
Fingerprint id: 69642, Exact search results: id 69630 dist
24, id 69640 dist 39, id 17309 dist 45, id 97332 dist 48, id
186037 dist 48, id 69649 dist 53, id 69652 dist 53, id 69644
dist 54

2 3 1 1 0 0 1 2 0
```

9. Valós fingerprint adatbázis és az *LSH* (2/2)

- A két táblázat leírása az előző dián szerepel.
- Az *LSH* keresés találati aránya viszonylag alacsony
  - Az A legfeljebb két hibával végződő keresések találati aránya nem teszik ki a keresések 45%-át sem.

0	1	2	3	4	5	6	7	8
22.53%	11.75%	8.82%	8.46%	7.76%	7.92%	8.35%	10.60%	13.81%
22.57%	10.64%	9.39%	8.08%	8.14%	8.35%	8.82%	10.03%	13.98%
22.70%	10.83%	9.46%	8.50%	8.28%	8.22%	8.77%	10.44%	12.80%
22.90%	11.63%	9.29%	8.61%	8.00%	7.74%	8.13%	10.23%	13.47%
22.21%	12.21%	9.50%	8.02%	7.38%	7.81%	8.39%	10.26%	14.22%

$\overline{0}$	$\overline{1}$	$\overline{2}$	$\overline{3}$	$\overline{4}$	$\overline{5}$	$\overline{6}$	$\overline{7}$	$\overline{8}$
22.58%	11.41%	9.29 %	8.33%	7.91%	8.01%	8.49%	10.31%	13.66%

10. A keresés pontosságának javítása konvergencia figyelésével (1/5)

- Az Felhasználói szoftver esetén az egzakt megoldása (a teljes *k-NN* keresés) nem kerül feltüntetésre.
- Az *LSH* keresés közelítő eredményének pontossága önmagában nem becsülhető.
- Iteratív keresést végzünk az eredmény konvergenciájának figyelésével.
- A hatékonyság miatt az iterációk száma max. 5, a keresési tér a teljes tér max. 15%-a.
- Példa egy iterált *k-NN* keresésre:

az 5. lépésben már nincs javulás, a összes keresés a teljes tér 13,63 %-ára terjedt ki.

	1	2	3	4	5	6	7	8	**0.00%**
1	80	100	100	103	103	104	106	106	**0.21%**
2	80	80	87	89	100	100	103	103	**1.53%**
3	66	80	80	87	89	100	100	103	**2.60%**
4	66	80	80	87	89	99	100	100	**4.60%**
5	66	80	80	87	89	99	100	100	**4.69%**

10. A keresés pontosságának javítása konvergencia figyelésével (2/5)

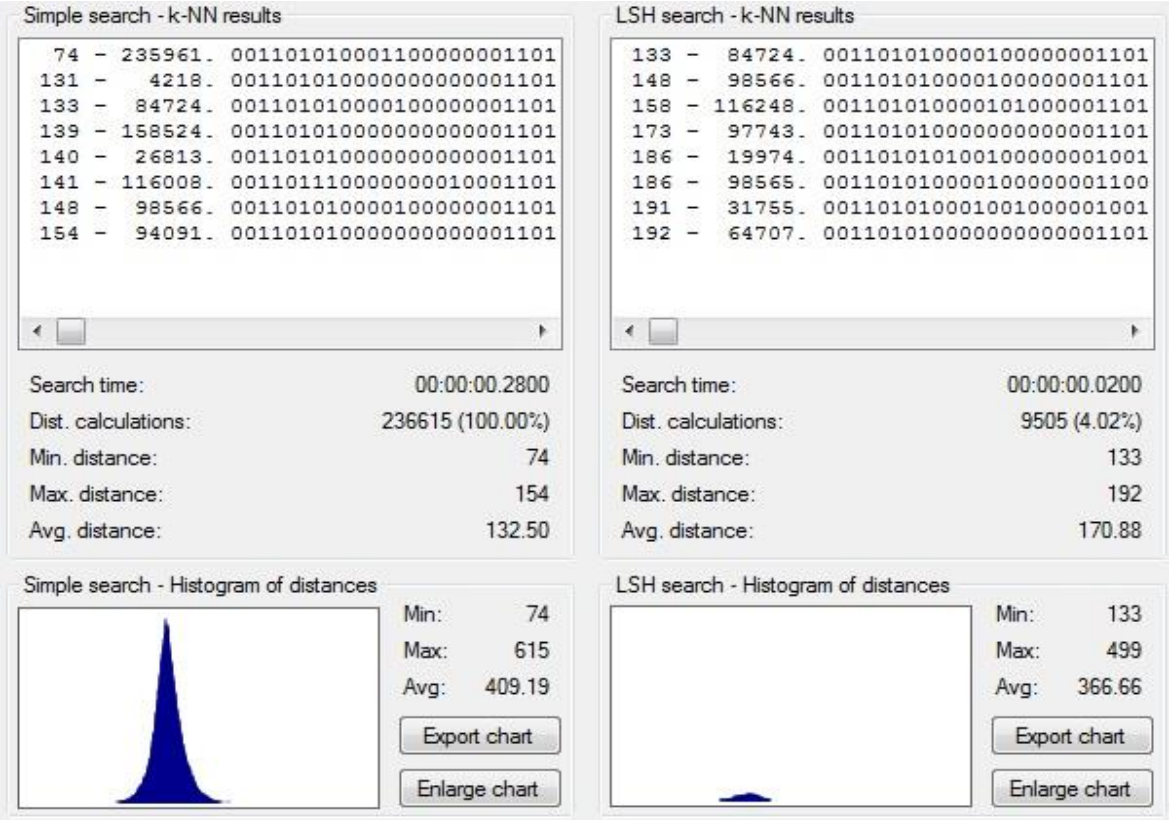
- Iteráció: egy közeli fingerprint elvesztésének valószínűsége csökken, ha az eredményt több hasítás uniója adja.
- A lekérdező *q* fingerprintet tartalmazó edények unióját képezzük, iterált módon, az újabb hashelések alapján.
- Példa: az *LSH* két iterációjával pontos eredményt kapunk: *D, C, F* (lásd: 6. dia).

Q	1	0	0	1	0	1	1	0
A	0	0	1	1	0	0	1	1
B	0	1	1	0	0	0	1	1
C	0	0	1	1	1	1	1	0
D	1	0	1	0	0	1	1	0
E	0	1	0	0	1	1	1	1
F	0	0	1	1	0	1	1	1
G	0	0	0	1	1	1	0	1

Q	1	0	0	1	0	1	1	0
A	0	0	1	1	0	0	1	1
B	0	1	1	0	0	0	1	1
C	0	0	1	1	1	1	1	0
D	1	0	1	0	0	1	1	0
E	0	1	0	0	1	1	1	1
F	0	0	1	1	0	1	1	1
G	0	0	0	1	1	1	0	1

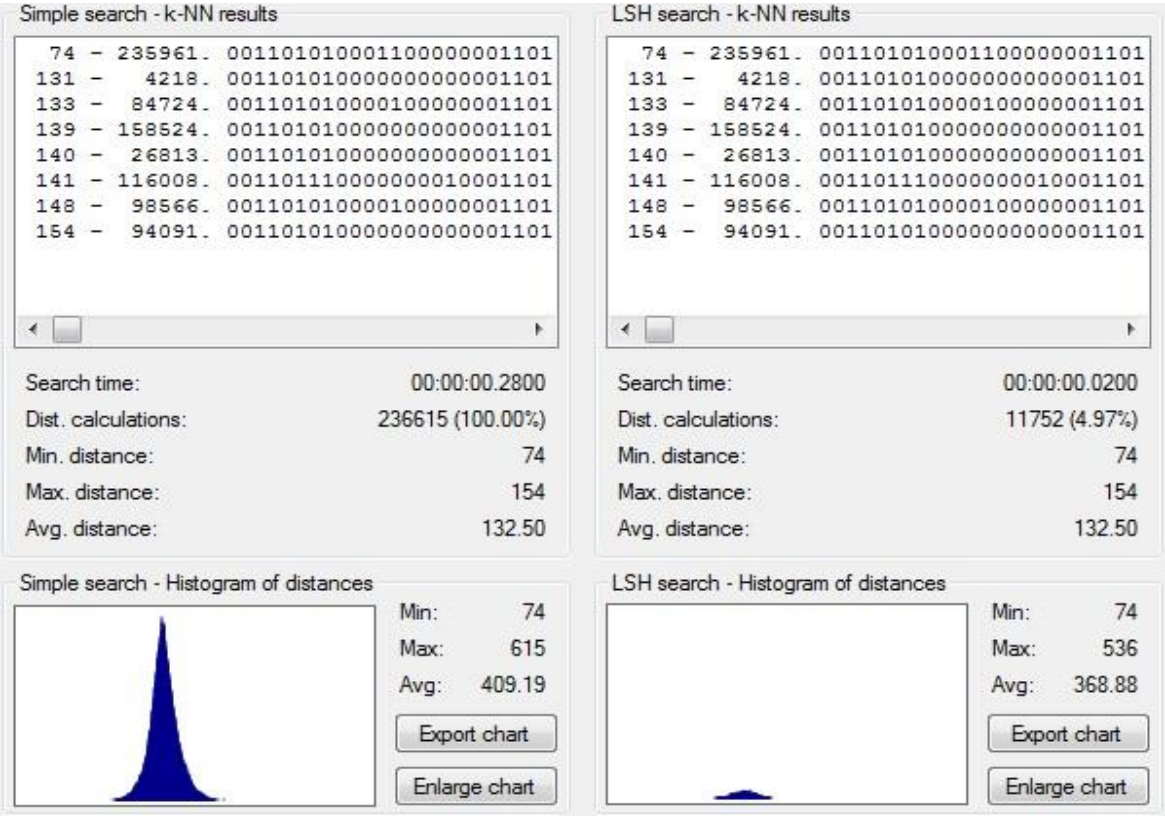
10. A keresés pontosságának javítása konvergencia figyelésével (3/5)

- Iterált *LSH* keresés: 1. lépés: 2 legközelebbi szomszédot talál meg.



10. A keresés pontosságának javítása konvergencia figyelésével (4/5)

- Iterált *LSH* keresés: 4. lépés: mind a 8 legközelebbi szomszédot megtalálja; a keresés tér korlátot is elérte közben.



10. A keresés pontosságának javítása konvergencia figyelésével (5/5)

- A várakozásnak megfelelően javul a hatékonyság:
  A legfeljebb két hibával végződő keresések találati aránya 75% fölé emelkedett (vesd össze: 16. dia).

0	1	2	3	4	5	6	7	8
53.04%	15.98%	8.63%	5.63%	4.69%	3.82%	3.21%	2.54%	2.46%
55.10%	15.23%	8.04%	5.05%	4.50%	3.43%	3.28%	2.67%	2.70%
53.39%	14.76%	8.11%	6.00%	5.02%	3.90%	3.08%	2.67%	3.07%
52.81%	15.30%	8.21%	5.61%	4.35%	4.00%	3.24%	3.35%	3.13%
54.07%	15.04%	8.34%	5.81%	4.14%	3.56%	2.96%	3.10%	2.98%

$\overline{0}$	$\overline{1}$	$\overline{2}$	$\overline{3}$	$\overline{4}$	$\overline{5}$	$\overline{6}$	$\overline{7}$	$\overline{8}$
53.68%	15.26%	8.27%	5.62%	4.54%	3.74%	3.15%	2.87%	2.87%