

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
Факультет вычислительной математики и кибернетики

На правах рукописи

Рябенко Евгений Алексеевич

**Выбор функций потерь в задачах неотрицательного матричного
разложения**

05.13.18 — математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель
д.ф.-м.н. К. В. Воронцов

Москва – 2014

Содержание

Введение	4
1 Неотрицательное матричное разложение	13
1.1 Общие сведения	13
1.2 Функционал потерь	15
1.3 Выбор оптимальных параметров α и β АБ-дивергенции	21
1.4 Поиск неотрицательного матричного разложения при фиксированных значениях параметров α и β	27
1.5 Сходимость мультипликативных методов неотрицательного матричного разложения	32
1.5.1 Случай $\alpha = \beta = 1$ (норма Фробениуса)	34
1.5.2 Случай произвольных α и β	39
1.6 Особенности оптимизации	49
1.6.1 Начальное приближение	49
1.6.2 Критерий останова	51
1.6.3 Обработка пропусков и выбросов	53
2 Оценка экспрессии генов по ДНК-микрочипам	55
2.1 Общие сведения	55
2.2 Данные	60
2.3 Модель, учитывающая коэффициенты сродства	63
2.3.1 Критерии качества	64
2.3.1.1 Критерии воспроизводимости на разбиениях выборки	65

2.3.1.2 Критерии качества на данных эксперимента со смесями	65
2.3.2 Результаты экспериментов	67
2.4 Модель, учитывающая альтернативный сплайсинг	70
2.4.1 Результаты экспериментов	72
2.5 Модель, учитывающая кросс-гибридизацию	73
2.5.1 Результаты экспериментов	76
3 Комплекс программ	78
3.1 Модуль неотрицательного матричного разложения с фиксированным функционалом потерь	79
3.2 Модуль адаптивного неотрицательного матричного разложения	81
3.3 Модуль чтения и предобработки данных экспериментов с ДНК-микрочипами	82
3.4 Модуль настройки параметров моделей	84
3.5 Модуль оценки экспрессии генов на основании настроенных моделей	85
Заключение	87
Список иллюстраций	88
Список таблиц	90
Список литературы	91

Введение

Диссертационная работа посвящена проблеме выбора функции потерь в задаче неотрицательного матричного разложения. Предложен способ адаптивного выбора функции потерь из семейства АБ-дивергенций, основанный на методе согласования вклада, а также мультипликативный алгоритм получения неотрицательного матричного разложения с гарантией сходимости. Полученные теоретические результаты применены к задаче анализа данных ДНК-микрочипов, для которой предложены новые модели, и на их основе создан программный комплекс, позволяющий получать более точные оценки экспрессии генов.

Актуальность темы. Развитие сенсорных и компьютерных технологий последних десятилетий привело к увеличению объёмов получаемых экспериментальных данных и возникновению затруднений при использовании многих классических средств их обработки. В связи с этим перед использованием индуктивных методов анализа имеет смысл применить к таким данным преобразования, позволяющие представить их в сжатом виде, снижая тем самым размерность и вычислительные затраты на обработку. В то же время ограниченность динамического диапазона сенсоров, собирающих информацию, приводит к тому, что данные измерены с погрешностью. Во многих практических задачах измеряемый показатель представляет собой результат совместного действия нескольких взаимосвязанных факторов. Если такие факторы и механизмы их функционирования не до конца определены, информация, содержащаяся в получаемых данных, может быть избыточной и противоречивой. В таких случаях также полезно бывает использовать преобразование данных к сжатому виду — это может помочь сделать данные согласованными за счёт потери несущественного количества информации.

Одним из наиболее распространённых способов такого преобразования является переход к аппроксимации данных в некотором подпространстве. Формально, если исходные данные можно записать в виде матрицы (где, например, строки — это различные сенсоры, а столбцы — различные объекты измерения), то их аппроксимация представляет собой произведение двух матриц меньшей размерности, одна из которых задаёт подпространство, а вторая — коэффициенты разложения по нему. Такое представление данных называют факторизованным, а задачу его получения — задачей матричной факторизации.

Факторизованное представление может использоваться с различными целями.

- **Сжатие.** Факторизация позволяет найти компактный способ описания данных, сохраняющий большую часть содержащейся в них информации. Например, один из первых методов получения факторизованного представления данных — метод главных компонент, разработанный в 1901 году Карлом Пирсоном [85], — широко применяется для понижения размерности. Использование низкоразмерных представлений позволяет экономить вычислительные ресурсы и уменьшить число операций в случаях, когда оно зависит от размерности данных, например, экспоненциально.
- **Восстановление сигналов.** Факторизованное представление может иметь смысл разложения данных по скрытым компонентам процесса. Так, факторный анализ был создан в 1904 году Чарльзом Спирменом для анализа психометрических данных — восстановления ненаблюдаемых явно свойств характера людей, определяющих их ответы на серию вопросов при тестировании [93, 94]. В качестве примера современного приложения можно привести полногеномный экспрессионный анализ, целью которого является выявление протекающих в живых системах процессов на основе наблюдаемых уровней экспрессии генов [16].
- **Выявление структурных особенностей.** Матричная факторизация часто используется в контексте обучения без учителя при выявлении структуры набора данных, например, библиотек текстов или изображений. Каждый элемент библиотеки соответствует строке исходной матрицы, а столбцы описывают некоторые свойства элементов (например, встречаемость некоторого слова или цвет пикселя). Факторизованное представление в таком случае может служить для выявления отношений между элементами библиотеки и основных источников вариации в данных. Примеры использования матричной факторизации в этом качестве могут быть найдены, например, в области тематического моделирования коллекций документов [20].
- **Предсказание.** Если матрица данных наблюдается только частично, что типично, к примеру, для задач коллаборативной фильтрации [104], факторизованное представление может использоваться для предсказания значений пропущенных элементов. Пусть, например, исходные данные представляют собой матрицу рейтингов товаров, выстав-

ленных различными пользователями. Можно предположить, что предпочтения пользователей определяются небольшим числом скрытых факторов. Тогда, оценив важность этих факторов для интересующего нас пользователя и их соотношение в имеющемся наборе товаров, мы сможем отобрать те товары, которые с большой вероятностью могут понравиться пользователю, и порекомендовать их.

Приложения, связанные с получением и анализом факторизованных представлений матриц, могут различаться ограничениями, накладываемыми на факторы. Так, в методе главных компонент требуется, чтобы факторы были ортогональными [85], в методе независимых компонент — независимыми [52]. Некоторые другие широко используемые разновидности факторных моделей и их свойства приведены в таблице 1.

В задаче неотрицательного матричного разложения (non-negative matrix factorization, NMF), рассматриваемой в данной работе, ключевую роль играют ограничения на знак матриц-компонент. Впервые подобная задача была рассмотрена в работе [83] в приложении к задаче византийских генералов из теории отказоустойчивости, однако основной интерес к этой теме возник после работ [69, 70], авторы которых обобщили постановку задачи и предложили простой алгоритм получения её приближённого решения. Неотрицательные матричные разложения используются при анализе изображений, текстов, аудиозаписей, финансовых показателей, в вычислительной биологии, медицине и многих других прикладных областях. Подробный обзор применений можно найти в [30].

Задача неотрицательного матричного разложения ставится как оптимизационная: необходимо найти неотрицательные факторы, доставляющие минимум некоторому функционалу потерь. Выбор этого функционала оказывает существенное влияние на получаемое решение [100]. В разных прикладных областях для построения неотрицательного матричного разложения используются разные функции потерь: так, в тематическом моделировании используется дивергенция Кульбака-Лейблера [46], во многих биологических приложениях — норма Фробениуса [84], в анализе аудиозаписей — дивергенция Итакура-Саито [82], в некоторых задачах машинного зрения — метрика EMD [91]. Ясно, что оптимальность той или иной функции потерь в конкретной прикладной задаче зависит от структуры шума, содержащегося в данных, однако часто модель шума в явном виде не задана.

Вопрос оптимального выбора функционала потерь в литературе практически не рас-

считается: как правило, функция потерь считается заданной наперёд. В немногих работах, где поднимается этот вопрос, выбор между различными функциями потерь делается на основе некоторой дополнительной информации, имеющейся о структуре модели. Например, в работе [38] сравниваются результаты использования нормы Фробениуса и дивергенций Кульбака-Лейблера и Итакура-Саито в применении неотрицательного матричного разложения к анализу музыкальных последовательностей. Разложения анализируются с точки зрения интерпретируемости получаемых матриц (ожидается, что восстанавливаемые компоненты будут соответствовать нотам); лучшие результаты показывает дивергенция Итакура-Саито. В работе [25] выбора оптимального функционала потерь делается в параметрическом семействе α -дивергенций, однако и там выбор делается на основе априорной информации. Применение критериев такого рода, как правило, невозможно в большинстве приложений, поскольку информация об ожидаемой структуре модели недоступна. Универсальных методов выбора функционала потерь в задаче неотрицательного матричного разложения, не требующих дополнительной информации о структуре истинной модели, на настоящий момент не существует.

В данной работе рассматриваются неотрицательные матричные разложения с использованием в качестве функции потерь семейства АБ-дивергенций, являющегося одним из наиболее обширных известных на сегодняшний день параметрических семейств функционалов потерь и включающего многие широко применяемые меры близости, оптимальные в условиях шума самой разной структуры. Данное семейство вместе с мультипликативным алгоритмом получения разложения были предложены в работе [28]. Однако предложенный алгоритм не имеет теоретических гарантий сходимости; более того, нетрудно показать, что он может сходиться к нестационарным точкам на границе области неотрицательности параметров. В то же время для нормы Фробениуса были получены более сильные результаты: предложен ε -модифицированный мультипликативный алгоритм, любая предельная точка которого является стационарной точкой отделимой от нуля задачи, и показано, что эта точка близка к стационарной точке исходной задачи [42]. Для других функций потерь аналогичные результаты отсутствуют.

Одна из интересных прикладных задач неотрицательного матричного разложения — задача анализа данных ДНК-микрочипов. Используя неотрицательное матричное разло-

жение, можно построить новые модели таких данных, учитывающие не рассматриваемые в стандартных моделях особенности. В то же время структура экспериментов с ДНК-микрочипами достаточно сложна, что не позволяет явно задать модель шума; в связи с этим вопрос оптимального выбора функционала потерь, с помощью которого будет оцениваться качество моделей, остаётся открытым.

Цель диссертационной работы — разработка метода неотрицательного матричного разложения с адаптивным выбором функции потерь и гарантией сходимости, а также создание на его основе новых моделей и методов анализа экспериментов с ДНК-микрочипами.

Методы исследования. Задача выбора функции потерь была сведена к задаче подбора параметров АБ-дивергенций — обширного семейства, включающего многие широко применяемые функционалы. Для решения последней применялся метод согласования вклада. Для получения неотрицательного матричного разложения с фиксированным функционалом потерь использовался мультипликативный блочно-покоординатный алгоритм.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Метод адаптивного выбора функционала потерь в задаче неотрицательного матричного разложения, основанный на согласовании вклада.
2. Метод получения неотрицательного матричного разложения с АБ-дивергенцией в качестве функции потерь, доказательство его глобальной сходимости к точке, сколь угодно близкой к стационарной.
3. Модели данных экспериментов с ДНК-микрочипами, учитывающие коэффициенты сродства, эффекты альтернативного сплайсинга и кросс-гибридизации, настроенные с помощью метода адаптивного выбора функционала потерь, а также комплекс программ, получающий оценки экспрессии генов на основе этих моделей.

Научная новизна настоящей диссертации заключается в разработке нового подхода к задаче неотрицательного матричного разложения, основанного на адаптивном выборе

функции потерь из семейства АБ-дивергенций; разработке мультипликативного алгоритма неотрицательного матричного разложения и получении ряда теоретических результатов о его сходимости; применении предложенного подхода к задаче анализа данных ДНК-микрочипов, в рамках которой рассматриваются три новых модели, учитывающие ряд не рассматривавшихся ранее особенностей данных.

Теоретическая значимость. В работе впервые предложен универсальный метод выбора функции потерь в задаче неотрицательного матричного разложения; предложен алгоритм разложения и показано, что гарантирована его глобальная сходимость к точке, близкой к стационарной.

Практическая значимость. Полученные результаты позволяют при решении прикладных задач неотрицательного матричного разложения адаптивно определять функционал потерь, оптимальный для имеющихся данных. Предложенные модели данных экспериментов с ДНК-микрочипами дают возможность оценивать экспрессию генов с учётом не рассматривавшихся ранее факторов. Реализованный программный комплекс позволяет использовать результаты настройки моделей для получения более точных оценок экспрессии.

Степень достоверности. Достоверность результатов обеспечивается доказательствами теорем и допускающими воспроизводимость описаниями проведённых экспериментов.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на научных семинарах и конференциях:

- всероссийская конференция «Математические методы распознавания образов» ММРО-15, Петрозаводск, 11–17 сентября 2011 г. [5, 9];
- международная конференция «International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering» ICBBE, Шанхай, 17-20 мая 2012 г. [87];
- совместный семинар Независимого Московского университета и Московского физико-технического института «Стохастический анализ в задачах»;

- семинары отделов интеллектуальных систем и прикладных проблем оптимизации Вычислительного центра им. А. А. Дородницына Российской академии наук.

Публикации по теме диссертации в изданиях списка ВАК: [4, 6, 7, 88, 90]. Другие публикации по теме диссертации: [5, 8, 9, 87]. Отдельные результаты включались в отчёты по проектам РФФИ №12-07-31200, №11-07-00480, министерства образования и науки (ГК №16.522.11.2004) и программы ОМН РАН «Алгебраические и комбинаторные методы математической кибернетики и информационные системы нового поколения».

Личный вклад диссертанта в работы, выполненные с соавторами, заключается в следующем:

- в работе [87] предложены критерии качества моделей ДНК-микрочипов, основанные на данных эксперимента со смесями РНК;
- в работах [5, 9] проведены вычислительные эксперименты для определения минимальной значимой комплементарности нуклеотидных последовательностей в модели данных ДНК-микрочипов, учитывающей кросс-гибридизацию;
- в работах [4, 6, 90, 88] модели ДНК-микрочипов применены для получения оценок экспрессии в проводимых экспериментах.

Структура и объём работы. Работа состоит из оглавления, введения, трёх глав, заключения, списка иллюстраций, списка таблиц и списка литературы. Общий объём работы составляет 101 стр.

Краткое содержание работы по главам.

В главе 1 рассматривается задача неотрицательного матричного разложения. Приводится постановка задачи, вводится определение семейства АБ-дивергенций и рассматриваются его свойства. Ставится задача оптимального подбора параметров АБ-дивергенции и приводится её решение, основанное на методе согласования вклада. Рассматриваются особенности оптимизационной задачи получения неотрицательного матричного разложения, мультипликативные алгоритмы и вопросы их сходимости для нормы Фробениуса и произвольной АБ-

дивергенции. Предлагается ε -модифицированный мультипликативный алгоритм для АБ-дивергенции, доказываются ряд утверждений о его сходимости и свойствах получаемого с помощью ε -прореживания решения.

В главе 2 рассматривается применение описанного в главе 1 метода получения неотрицательных матричных разложений к задаче анализа данных экспериментов с ДНК-микрочипами. Описывается прикладная область и имеющиеся данные, предлагаются модели, учитывающие коэффициенты сродства, эффекты альтернативного сплайсинга и кросс-гибридизации, и критерии оценки их качества. Приводятся результаты численных экспериментов.

В главе 3 описывается программный комплекс, реализующий предложенные в главе 1 методы неотрицательного матричного разложения, а также позволяющий оценивать экспрессию генов по данным эксперимента с ДНК-микрочипами с использованием предложенных в главе 2 моделей.

Благодарности. Автор признателен своему научному руководителю Константину Вячеславовичу Воронцову за внимание и участие в работе, а также коллегам и соавторам Евгению Соколову, Марии Когадеевой и коллективу НТЦ «Биоклиникум» за плодотворное сотрудничество.

Таблица 1. Некоторые широко используемые разновидности задач матричной факторизации.

Метод	$\text{dom } P_{ij}$	Ограниче- ния на A	Ограниче- ния на X	Весы w_{ij}	Функционалы потерь $D(P, Q)$	Типичные алгоритмы получения факторизо- ванного представления
SVD [2]	\mathbb{R}	$A^T A = I$	$XX^T = \Lambda$	1	$\ W \otimes (P - Q)\ _F^2$	Метод Гаусса, степенной метод
W-SVD [95]	\mathbb{R}	$A^T A = I$	$XX^T = \Lambda$	≥ 0	$\ W \otimes (P - Q)\ _F^2$	Градиентные методы, EM
k средних [57]	\mathbb{R}	—	$XX^T = I,$ $x_{ij} \in \{0, 1\}$	1	$\ W \otimes (P - Q)\ _F^2$	EM
k медиан [57]	\mathbb{R}	—	$XX^T = I,$ $x_{ij} \in \{0, 1\}$	1	$\sum_{ij} w_{ij} p_{ij} - q_{ij} $	Блочно-покоординатный спуск
l_1 -SVD [59]	\mathbb{R}	—	—	≥ 0	$\sum_{ij} w_{ij} p_{ij} - q_{ij} $	Блочно-покоординатный спуск
Логистический PCA [92]	$\{0, 1\}$	—	—	1	$\sum_{i,j} w_{ij} \left(p_{ij} \ln \frac{p_{ij}}{q_{ij}} + (1 - p_{ij}) \ln \frac{1-p_{ij}}{1-q_{ij}} \right)$	EM
PLSI [46]	$\mathbf{1}P = 1$	$\mathbf{1}^T A \mathbf{1} = 1,$ $a_{ik} \geq 0$	$X \mathbf{1} = 1,$ $x_{kj} \geq 0$	1	$\sum_{ij} w_{ij} p_{ij} \ln \frac{p_{ij}}{q_{ij}}$	EM
NMF [70]	\mathbb{R}_+	$a_{ik} \geq 0$	$x_{kj} \geq 0$	1	$\sum_{ij} w_{ij} \left(p_{ij} \ln \frac{p_{ij}}{q_{ij}} + q_{ij} - p_{ij} \right)$	Мультипликативный
l_2 -NMF [70]	\mathbb{R}_+	$a_{ik} \geq 0$	$x_{kj} \geq 0$	1	$\ W \otimes (P - Q)\ _F^2$	Мультипликативный

Глава 1

Неотрицательное матричное разложение

1.1 Общие сведения

Задача точного неотрицательного матричного разложения может быть записана следующим образом:

$$P = AX, \quad P \in \mathbb{R}_+^{m \times n}, \quad A \in \mathbb{R}_+^{m \times r}, \quad X \in \mathbb{R}_+^{r \times n}.$$

(здесь и далее за \mathbb{R}_+ будем обозначать множество неотрицательных действительных чисел). Для простоты принято считать, что матрица P не содержит нулевых строк и столбцов (если такие есть, их необходимо удалить перед тем, как решать задачу).

Ясно, что при $r \geq n$ задача (1) всегда имеет точное решение, в частности, тривиальное решение $A = P$, $X = I_n$. Однако больший практический интерес представляет случай $r < \min(m, n)$, когда имеет место понижение размерности данных. В данной работе мы ограничимся рассмотрением этого случая.

Существование нетривиального точного решения для любой матрицы P с неотрицательными элементами и некоторого r : $\text{rank}(A) \leq r \leq \min(m, n)$ было впервые показано в работе [98]. При этом определение минимального ранга, при котором неотрицательное разложение существует, представляет собой сложную задачу, метод решения которой неизвестен. В [98] показано, что проблема нахождения точного неотрицательного матричного разложения минимального ранга может быть сформулирована как выпуклая задача минимизации на множестве вполне положительных матриц¹, которое является конусом, но на практике этот результат не применим, так как подходящего конструктивного описания конуса вполне положительных матриц не существует.

В отсутствие ограничений неотрицательности матричное разложение зачастую может быть найдено за полиномиальное время (например, в методе главных компонент). Найти же точное неотрицательное разложение значительно сложнее. Было показано, что задача является NP-трудной относительно размерности исходной матрицы и ранга r [99], при этом

¹Матрица $A \in \mathbb{R}_+^{n \times n}$ вполне положительна, если для неё существует разложение вида $A = BB^T$, где $B \in \mathbb{R}_+^{n \times k}$.

её сложность при фиксированном r в общем случае неизвестна, за исключением малых r (например, при $r = 1$ задача полиномиально разрешима: применяя теоремы Экхарта-Янга и Фробениуса-Перрона, легко показать, что решением является пара доминирующих векторов сингулярного разложения матрицы P [45]).

В большинстве случаев ставится задача поиска не точного, а приближённого неотрицательного матричного разложения:

$$P = AB + E \equiv Q + E \approx Q, \quad (1)$$

где $Q \in \mathbb{R}_+^{m \times n}$ — модельная матрица, $E \in \mathbb{R}^{m \times n}$ — матрица ошибок аппроксимации.

NMF представляет собой некорректно поставленную задачу со множеством решений [33, 65]: если A_0, X_0 — решение задачи (1), то пара $A = A_0D, X = D^{-1}X_0$ тоже является решением, при условии, что матрица перехода D невырождена и сохраняет неотрицательность компонент разложения. В частности, неотрицательность будет сохраняться в том случае, когда сами D и D^{-1} неотрицательны. Известно, что если невырожденная матрица и обратная к ней неотрицательны, то она представляет собой обобщённую матрицу перестановки вида PS , где P — матрица перестановки, S — диагональная матрица масштабирования. Следовательно, неоднозначность NMF с точностью до масштабирования и перестановок столбцов A и строк X неизбежна. Для устранения неоднозначности масштабирования часто используют дополнительное условие нормировки вида $\|\mathbf{a}_k\|_p = 1$, где \mathbf{a}_k — k -й столбец матрицы A , $\|\cdot\|_p$ — l_p -норма ($p \geq 1$; часто используется норма l_1). Неоднозначность с точностью до перестановок строк X и столбцов A может быть устранена на практике при помощи сортировки столбцов A по некоторой норме.

К сожалению, существуют матрицы перехода D , не являющиеся обобщёнными матрицами перестановок и даже неотрицательными, но сохраняющие при этом неотрицательность преобразованных матриц A и X . То есть, ограничение неотрицательности компонент разложения не обеспечивает само по себе однозначности решения задачи (1) даже с точностью до перестановок и масштабирования.

Условия единственности разложения с точностью до масштабирования и перестановок впервые были рассмотрены в работе [33]. Нетрудно показать, что достаточным условием единственности в таком смысле является наличие в матрицах A и X диагональных подматриц размера r (доказательство можно найти, например, в [45]). В работе [68] приведено

следующее необходимое условие единственности разложения: для любого $c > 0$ и любых $k_1 \neq k_2$, $k_1, k_2 \in \{1, \dots, r\}$ в матрице A должна найтись такая строка \mathbf{a}_i , что $a_{ik_1} < ca_{ik_2}$. Поскольку число строк m конечно, это условие эквивалентно существованию для любых $k_1 \neq k_2$ строки \mathbf{a}_i такой, что $a_{ik_1} = 0$ и $a_{ik_2} \neq 0$.

Приведённые условия единственности разложения являются достаточно жёсткими и зачастую могут не выполняться на практике, что приводит к возникновению большого числа равнозначных локальных минимумов при поиске приближения $P \approx AX$. Несмотря на это, техника неотрицательного матричного разложения широко используется в большом количестве прикладных задач анализа данных, поскольку даже локально оптимальное решение может быть полезно для снижения размерности, выявления скрытых закономерностей и предсказания отсутствующих элементов исходной матрицы P .

1.2 Функционал потерь

Рассмотрим оптимизационную задачу нахождения приближённого неотрицательного матричного разложения фиксированного ранга. Дана матрица P размера $m \times n$ с неотрицательными элементами и некоторое натуральное число $r < \min(m, n)$. Требуется найти матрицы A^* , X^* размеров $m \times r$ и $r \times n$ соответственно, такие, что

$$(A^*, X^*) = \underset{A \geq 0, X \geq 0}{\operatorname{argmin}} D(P, AX). \quad (2)$$

Важнейшей частью постановки задачи нахождения приближённого неотрицательного матричного разложения является определение функционала потерь $D(P, AX)$, при помощи которого оценивается близость исходной матрицы P и её факторизованного представления $Q = AX$. Выбор функционала потерь оказывает существенное влияние на получаемое решение [100]. Наибольший интерес представляют аддитивные функционалы:

$$D(P, Q) = \sum_{i,j} d(p_{ij}, q_{ij}),$$

где $d(p, q) \geq 0$, причём $d(p, q) = 0$ тогда и только тогда, когда $p = q$.

Чаще всего в качестве функционала потерь используется норма Фробениуса:

$$D_F(P, Q) = \sum_{i,j} (p_{ij} - q_{ij})^2.$$

Одной из причин её популярности, наряду с простотой и интуитивной понятностью, является оптимальность оценок, получаемых при её минимизации, для моделей с аддитивным гауссовским шумом. В частности, для таких моделей минимизация нормы Фробениуса даёт оценку, совпадающую с оценкой максимального правдоподобия, которая, в свою очередь, является состоятельной², асимптотически нормальной³ и асимптотически эффективной⁴. Однако для других видов шума, а также в присутствии выбросов, оценки, доставляющие минимум норме Фробениуса, могут оказываться несостоятельными. В модели с аддитивным пуассоновским шумом задача получения оценки максимального правдоподобия эквивалентна задаче минимизации дивергенции Кульбака-Лейблера между данными и моделью [37]:

$$D_{KL}(P, Q) = \sum_{i,j} \left(p_{ij} \ln \frac{p_{ij}}{q_{ij}} - p_{ij} + q_{ij} \right).$$

Для моделей с мультипликативным шумом, имеющим гамма-распределение с единичным средним, оценка максимального правдоподобия совпадает с минимумом дивергенции Итакура-Саито [38]:

$$D_{IS}(P, Q) = \sum_{i,j} \left(\ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} + \frac{p_{ij}}{q_{ij}} - 1 \right).$$

Таким образом, если имеется априорная информация о характере и виде распределении шума, на её основе могут быть сконструированы различные функционалы потерь, минимизация которых приводит к оптимальному решению. В отсутствие такой информации функционал потерь можно выбрать из каких-либо эмпирических соображений. Например, для обеспечения устойчивости разложения можно использовать робастные М-оценки, измеряя отклонение модели от данных при помощи функции Хубера:

$$d_H(p, q) = \begin{cases} \frac{(p-q)^2}{2}, & |p - q| \leq k, \\ k \left(|p - q| - \frac{k}{2} \right), & |p - q| > k, \end{cases} \quad (3)$$

где k — константа, подобранная таким образом, чтобы при применении к стандартному нормальному распределению оценки имели асимптотическую эффективность 95%; или при по-

²Точечная оценка состоятельна, если она сходится по вероятности к оцениваемому параметру.

³Если θ — неизвестный параметр, оцениваемый по выборке размера n , то асимптотическая нормальность оценки $\hat{\theta}$ означает, что $\sqrt{n}(\theta - \hat{\theta}) \xrightarrow{d} N(0, I)$.

⁴Асимптотическая эффективность означает, что асимптотическая ковариационная матрица I является нижней границей для всех состоятельных асимптотически нормальных оценок.

Таблица 2. Некоторые функции из семейства АБ-дивергенций.

(α, β)	Функция потерь $d_{AB}^{(\alpha, \beta)}(p, q)$	Название
$(1, 0)$	$d_{KL}(p, q) = p \ln \frac{p}{q} - p + q$	дивергенция Кульбака-Лейблера
$(1, -1)$	$\bar{d}_{IS}(p, q) = \ln \frac{q}{p} + \frac{p}{q} - 1$	дивергенция Итакура-Саито
$(1, 1)$	$\frac{1}{2}d_F(p, q) = \frac{1}{2}(p - q)^2$	норма Фробениуса
$(0.5, 0.5)$	$2d_H(p, q) = 2(\sqrt{p} - \sqrt{q})^2$	расстояние Хеллингера
$(2, -1)$	$\frac{1}{2}d_P(p, q) = \frac{1}{2}\frac{(p-q)^2}{q}$	χ^2 Пирсона
$(-1, 2)$	$\frac{1}{2}d_N(p, q) = \frac{1}{2}d_P(q, p) = \frac{1}{2}\frac{(p-q)^2}{p}$	χ^2 Неймана
$(0, 0)$	$\frac{1}{2}d_E(\ln p, \ln q) = \frac{1}{2}(\ln(p) - \ln(q))^2$	лог-евклидово расстояние

мощи функции Гемана-Маклуре:

$$d_{GM}(p, q) = \frac{(p - q)^2}{2(1 + (p - q)^2)}. \quad (4)$$

В данной работе предлагается другой вариант: взять достаточно широкий параметрический класс функционалов потерь и выбрать параметры, наилучшие в смысле каких-либо заданных критериев качества. Такими классами являются, например, альфа- [29] и бета-дивергенции [67], задающие непрерывные по параметрам множества сепарабельных функционалов потерь, включающих в том числе норму Фробениуса, дивергенции Кульбака-Лейблера, Итакура-Саито и другие.

В данной работе было решено использовать предложенный в [28] класс альфа-бета-дивергенций, или АБ-дивергенций, обобщающий альфа- и бета-дивергенции и задаваемый в виде двухпараметрического семейства функционалов следующего вида:

$$D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q) = \sum_{i, j} d_{AB}^{(\alpha, \beta)}(p_{ij}, q_{ij}),$$

$$d_{AB}^{(\alpha, \beta)}(p, q) = \begin{cases} \frac{1}{\alpha\beta} \left(\frac{\alpha}{\alpha+\beta} p^{\alpha+\beta} + \frac{\beta}{\alpha+\beta} q^{\alpha+\beta} - p^\alpha q^\beta \right), & \alpha, \beta, \alpha + \beta \neq 0, \\ \frac{1}{\alpha^2} \left(p^\alpha \ln \frac{p^\alpha}{q^\alpha} - p^\alpha + q^\alpha \right), & \alpha \neq 0, \beta = 0, \\ \frac{1}{\alpha^2} \left(\ln \frac{q^\alpha}{p^\alpha} + \left(\frac{q^\alpha}{p^\alpha} \right)^{-1} - 1 \right), & \alpha = -\beta \neq 0, \\ \frac{1}{\beta^2} \left(q^\beta \ln \frac{q^\beta}{p^\beta} - q^\beta + p^\beta \right), & \alpha = 0, \beta \neq 0, \\ \frac{1}{2} (\ln p - \ln q)^2, & \alpha = \beta = 0. \end{cases} \quad (5)$$

АБ-дивергенции — одно из наиболее обширных существующих на сегодняшний день параметрических семейств функционалов потерь. Оно включает многие широко применяемые меры близости (см. таблицу 2). Оценки, получаемые при минимизации функционалов этого класса, являются оценками максимального правдоподобия в условиях самых разнообразных видов распределений шума, как аддитивного и мультипликативного, так и смешанного, состоящего из обеих этих компонент. Выбирая параметры α и β , мы тем самым неявно выбираем модель шума в рассматриваемых данных. Задача определения модели шума путём подбора параметров α и β рассматривается ниже в разделе 1.3.

Отметим, что существуют и более широкие классы функционалов потерь, например, дивергенции Брегмана, измеряющие расстояние между матрицами при помощи функционала следующего вида:

$$D_\phi(P, Q) = \sum_{i,j} d_\phi(p_{ij}, q_{ij}) = \sum_{i,j} (\phi(p_{ij}) - \phi(q_{ij}) + \phi'(q_{ij})(p_{ij} - q_{ij}));$$

здесь $\phi(p)$ — произвольная строго выпуклая вещественная функция, $\phi'(p)$ — её производная. Однако данный класс является непараметрическим, поэтому задачу оценки распределения шума нельзя свести к настройке параметров модели.

При $\alpha + \beta = 1$ АБ-дивергенция сводится к альфа-дивергенции:

$$D_{AB}^{(\alpha, 1-\alpha)}(P, Q) = D_A^\alpha(P, Q) = \begin{cases} \frac{1}{\alpha(\alpha-1)} \sum_{i,j} (p_{ij}^\alpha q_{ij}^{1-\alpha} - \alpha p_{ij} + (\alpha-1) q_{ij}), & \alpha \neq 0, \alpha \neq 1, \\ \sum_{i,j} \left(p_{ij} \ln \frac{p_{ij}}{q_{ij}} - p_{ij} + q_{ij} \right), & \alpha = 1, \\ \sum_{i,j} \left(q_{ij} \ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} - q_{ij} + p_{ij} \right), & \alpha = 0. \end{cases}$$

При $\alpha = 1$ АБ-дивергенция сводится к бета-дивергенции:

$$D_{AB}^{(1, \beta)}(P, Q) = D_B^\beta(P, Q) = \begin{cases} \frac{1}{\beta} \sum_{i,j} \left(\frac{1}{1+\beta} p_{ij}^{1+\beta} + \frac{\beta}{1+\beta} q_{ij}^{1+\beta} - p_{ij} q_{ij}^\beta \right), & \beta \neq 0, \beta \neq -1, \\ \sum_{i,j} \left(p_{ij} \ln \frac{p_{ij}}{q_{ij}} - p_{ij} + q_{ij} \right), & \beta = 0, \\ \sum_{i,j} \left(\ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} + \frac{p_{ij}}{q_{ij}} - 1 \right), & \beta = -1. \end{cases}$$

В частности, при $\alpha = 1$, $\beta = 1$ $D_{AB}^{(1,1)}(P, Q) = D_F(P, Q)$ — получаем норму Фробениуса.

Чтобы оценить роль параметров α и β , сравним АБ-дивергенцию в общем виде с дивергенцией Кульбака-Лейблера (случай $\alpha = 1$, $\beta = 0$). Предположим, что модельная матрица Q , приближающая исходную P , является функцией неизвестного параметра θ , и пусть $q_{ij} > 0$. Оценка $\hat{\theta}$, доставляющая минимум дивергенции Кульбака-Лейблера между P и Q , определяется выражением

$$\frac{\partial D_{KL}(P, Q)}{\partial \theta} = - \sum_{i,j} \frac{\partial q_{ij}}{\partial \theta} \ln \left(\frac{p_{ij}}{q_{ij}} \right) = 0.$$

Соответствующее выражение для бета-дивергенции:

$$\frac{\partial D_B^\beta(P, Q)}{\partial \theta} = - \sum_{i,j} q_{ij}^\beta \frac{\partial q_{ij}}{\partial \theta} \ln \left(\frac{p_{ij}}{q_{ij}} \right) = 0.$$

Приведённые выражения отличаются весами q_{ij}^β , контролирующими влияние отношений правдоподобия $\frac{p_{ij}}{q_{ij}}$. Для бета-дивергенций было показано, что параметр β определяет соотношение между эффективностью получаемых оценок θ при β близких к нулю и их робастностью для $\beta > 0$ [18, 58] (бета-дивергенции с отрицательным параметром в указанных работах не рассматривались). Более подробное обсуждение можно найти в [26].

Определим для удобства функцию деформированного логарифма следующим образом:

$$\ln_{1-\alpha}(z) = \begin{cases} \frac{z^\alpha - 1}{\alpha}, & \alpha \neq 0, \\ \ln z, & \alpha = 0. \end{cases} \quad (6)$$

Для альфа-дивергенции оценка $\hat{\theta}$ определяется следующим выражением:

$$\frac{\partial D_A^\alpha(P, Q)}{\partial \theta} = - \sum_{i,j} \frac{\partial q_{ij}}{\partial \theta} \ln_{1-\alpha} \left(\frac{p_{ij}}{q_{ij}} \right) = 0.$$

Здесь вклад отношений правдоподобия $\frac{p_{ij}}{q_{ij}}$ контролируется не с помощью весов, а с помощью трансформации деформированным логарифмом порядка $1 - \alpha$: при $\alpha > 1$ больший вклад в сумму вносят большие, а при $\alpha < 1$ — меньшие значения $\frac{p_{ij}}{q_{ij}}$. Этим объясняется описанное в [80] свойство альфа-дивергенций при $\alpha < 0$ поощрять, а при $\alpha > 1$ — штрафовать за разреженность модели Q (для $\alpha < 0$ $p_{ij} = 0$ влечёт $q_{ij} = 0$, для $\alpha > 1$ из $p_{ij} > 0$ следует $q_{ij} > 0$, на отрезке $\alpha \in [0, 1]$ поведение модели промежуточное).

Выражение для оценки $\hat{\theta}$, получаемой при минимизации АБ-дивергенции, сочетает в себе оба рассмотренных фактора:

$$\frac{\partial D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q)}{\partial \theta} = - \sum_{i,j} \frac{\partial q_{ij}}{\partial \theta} q_{ij}^{\alpha+\beta-1} \ln_{1-\alpha} \left(\frac{p_{ij}}{q_{ij}} \right) = 0,$$

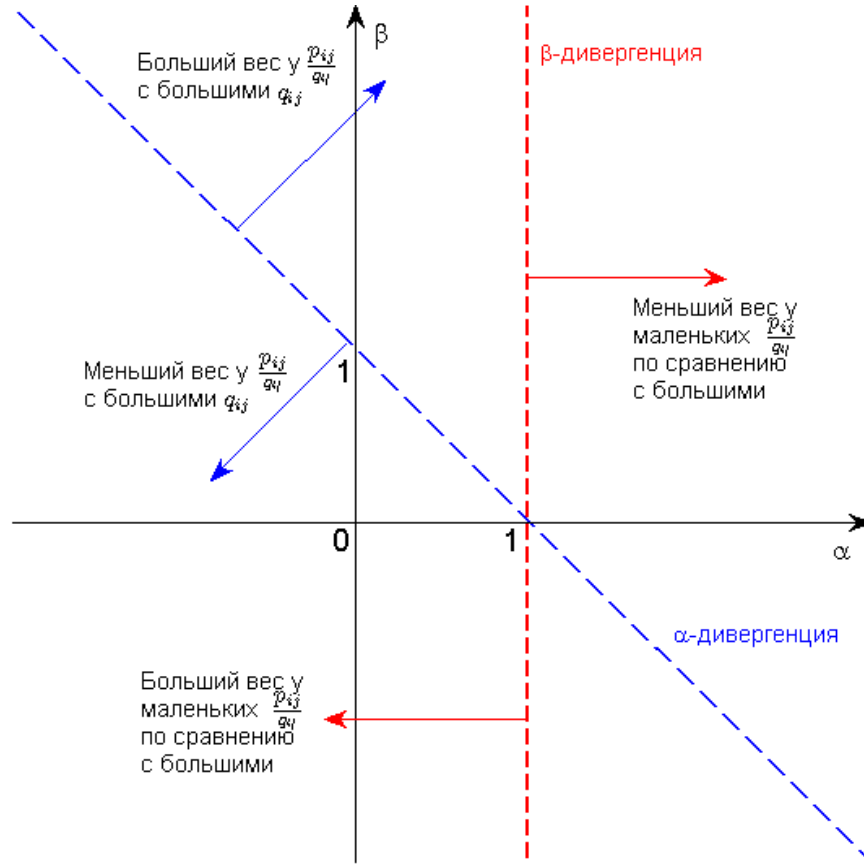


Рис. 1. Влияние параметров α и β на вклад отношений $\frac{p_{ij}}{q_{ij}}$ в получаемые оценки.

что позволяет ей лучше адаптироваться к разнообразным распределениям шума. Как показано на рисунке 1, меняя параметр α , мы можем сконцентрироваться на интересующей нас области значений отношений $\frac{p_{ij}}{q_{ij}}$, в то же время взвешивая эти отношения с весами $q_{ij}^{\alpha+\beta-1}$. Таким образом, параметр α определяет, большие или маленькие отношения $\frac{p_{ij}}{q_{ij}}$ будут в большей степени влиять на оценку, а параметр β задаёт, большие или маленькие значения модели q_{ij} будут играть определяющую роль при оценивании параметра θ .

При построении метода минимизации АБ-дивергенции важное значение будет иметь выпуклость функции потерь. Функция $d_{AB}^{(\alpha,\beta)}(p, q)$ является выпуклой по q при выполнении следующих условий:

$$\begin{cases} \frac{p}{q} \geq c(\alpha, \beta) & \text{при } \beta < \min(1, 1 - \alpha), \\ \forall p, q & \text{при } \beta \in [\min(1, 1 - \alpha), \max(1, 1 - \alpha)], \\ \frac{p}{q} \leq c(\alpha, \beta) & \text{при } \beta > \max(1, 1 - \alpha), \end{cases}$$

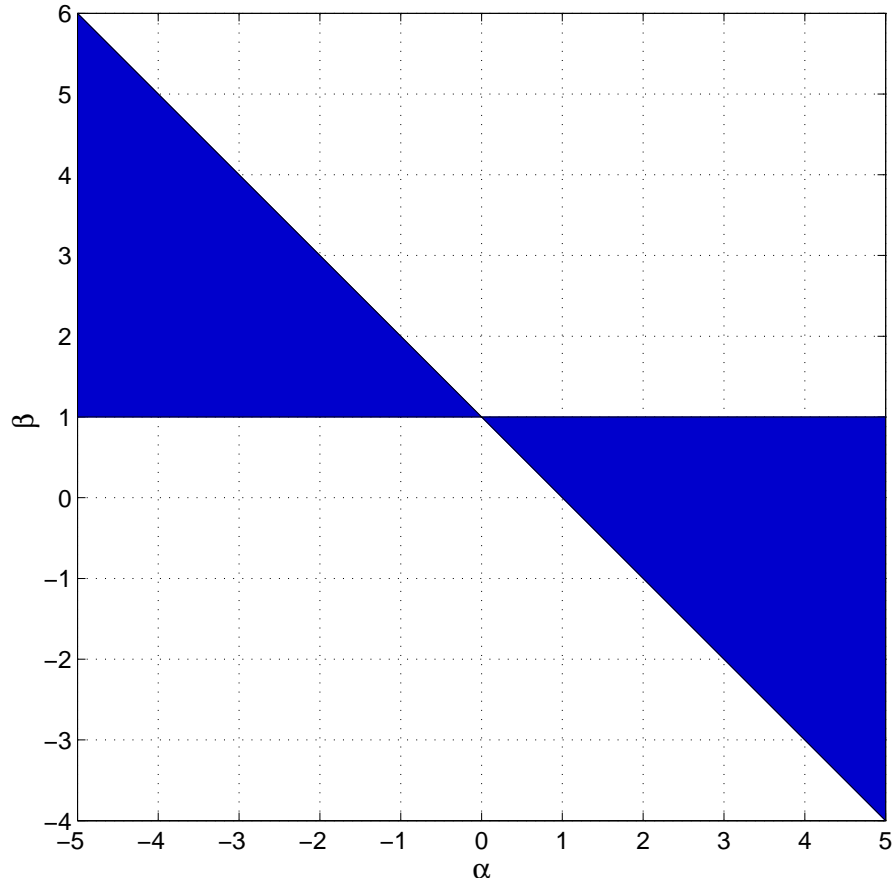


Рис. 2. Область безусловной выпуклости функции $d_{AB}^{(\alpha, \beta)}(p, q)$ по аргументу q .

где $c(\alpha, \beta) = \exp_{1-\alpha}\left(\frac{1}{\beta-1}\right)$, $\exp_{1-\alpha}(z)$ — деформированная экспонента:

$$\exp_{1-\alpha}(z) = \begin{cases} \exp(z), & \alpha = 0, \\ (1 + \alpha z)^{\frac{1}{\alpha}}, & \alpha \neq 0, 1 + \alpha z \geq 0, \\ 0, & \alpha \neq 0, 1 + \alpha z < 0. \end{cases} \quad (7)$$

Область безусловной выпуклости $d_{AB}^{(\alpha, \beta)}(p, q)$ (при отсутствии ограничений на $\frac{p}{q}$) показана на рисунке 2.

1.3 Выбор оптимальных параметров α и β АБ-дивергенции

Множество АБ-дивергенций, подходящих для использования в качестве функционала потерь при решении задачи неотрицательного матричного разложения, достаточно широко. При различных значениях параметров α, β получаемые решения могут существенно отли-

чаться друг от друга. В связи с этим представляется разумным в каждой конкретной задаче каким-то образом выбрать наиболее подходящие значения α и β .

Как уже упоминалось выше, минимизация нормы Фробениуса (представляющей собой АБ-дивергенцию с параметрами $\alpha = 1$, $\beta = 1$) разности между данными и моделью соответствует максимизации правдоподобия в модели с аддитивным Гауссовским шумом. В более общем случае $\alpha = 1$, соответствующем множеству бета-дивергенций, аналогичную связь можно проследить с семейством распределений Твиди [97], которое является подклассом экспоненциального семейства распределений с функцией плотности вероятности следующего вида:

$$p(x, \mu, \phi) = \frac{1}{Z(\phi)} \exp\left(\frac{1}{\phi} (x\theta(\mu) - \kappa(\theta(\mu)))\right),$$

$$\theta(\mu) = \begin{cases} \frac{\mu^{1-p}}{1-p}, & p \neq 1, \\ \ln \mu, & p = 1, \end{cases}$$

$$\kappa(\theta(\mu)) = \begin{cases} \frac{\mu^{2-p}}{2-p}, & p \neq 2, \\ \ln \mu, & p = 2. \end{cases}$$

Минимизация бета-дивергенции даёт оценку максимального правдоподобия в модели с шумом, описываемым соответствующим распределением Твиди с параметром $p = 2 - \beta$ при условии, что такое распределение существует.

Пусть для каждой пары значений α, β матрица $Q = AX$ доставляет минимум $D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q)$; можно считать, что $Q = Q(P, \alpha, \beta)$. Если бы для всех α и β множеству АБ-дивергенций удалось поставить в соответствие некоторое распределение с функцией плотности вероятности $p(P, \alpha, \beta)$, для получения оценки оптимальных α и β можно было бы использовать метод максимального правдоподобия. В общем виде он определяется следующим образом. Пусть случайная величина x , определённая на \mathbb{R}^n , имеет распределение с неизвестной плотностью $p_T(x)$, которую мы хотим приблизить плотностью из параметрического семейства $p(x, \theta)$. Метод максимального правдоподобия даёт следующую оценку для неизвестного параметра θ :

$$\theta^* = \operatorname{argmax}_{\theta} \int_{\xi} p_T(\xi) \ln p(\xi, \theta) d\xi. \quad (8)$$

На практике для конечной выборки x_1, \dots, x_T интеграл заменяется суммой:

$$\theta^* = \operatorname{argmax}_{\theta} \sum_{t=1}^T \ln p(x_t, \theta). \quad (9)$$

Таким образом, при заданном $p(P, \alpha, \beta)$ оценка максимального правдоподобия для параметров α, β определялась бы как

$$(\alpha^*, \beta^*) = \operatorname{argmax}_{\alpha, \beta} \sum_{i,j} \ln p(P_{ij}, \alpha, \beta).$$

Основная сложность заключается в определении семейства плотностей $p(P, \alpha, \beta)$. Зададим $p(P, \alpha, \beta)$ в следующем виде:

$$\begin{aligned} p(P, \alpha, \beta) &= \frac{1}{Z(\alpha, \beta)} p_0(P, \alpha, \beta), \\ p_0(P, \alpha, \beta) &= e^{-D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q)}, \\ Z(\alpha, \beta) &= \int_X p_0(X, \alpha, \beta) dX. \end{aligned} \quad (10)$$

Проблема возникает при попытке определения нормировочного множителя $Z(\alpha, \beta)$. Например, для распределения Твиди, которое соответствует $p(P, 1, \beta)$, выражение для $Z(\alpha, \beta) = Z(\beta)$ в замкнутом виде существует только при $\beta = -1, 0, 1$, причём при $\beta = 0$ — только для неотрицательных целочисленных P ; при $0 < \beta < 1$ выражение для $Z(\beta)$ не существует вообще [75].

Для максимизации правдоподобия необходимо знать распределение $p(P, \alpha, \beta)$ полностью, включая нормировочный множитель; однако, существуют близкие методы, требующие только, чтобы было известно $p_0(P, \alpha, \beta)$. Одним из таких методов является метод согласования вклада (score matching), предложенный в работах [53, 54], в котором оптимальное значение неизвестного параметра распределения определяется следующим образом:

$$\theta^* = \operatorname{argmin}_{\theta} \int_{\xi} p_T(\xi) \|\nabla_{\xi} \ln p_T(\xi) - \nabla_{\xi} \ln p(\xi, \theta)\|^2 d\xi, \quad (11)$$

где ∇_{ξ} — оператор взятия градиента по ξ . Если максимизация логарифма правдоподобия (8) соответствует минимизации дивергенции Кульбака-Лейблера между истинной плотностью распределения данных $p_T(x)$ и модельной $p(x, \theta)$:

$$D_{KL}(p_T(x), p(x, \theta)) = \int_{\xi} p_T(\xi) \ln \frac{p_T(\xi)}{p(\xi, \theta)} d\xi,$$

то согласование вклада (11) эквивалентно минимизации дивергенции Фишера между ними:

$$D_F(p_T(x), p(x, \theta)) = \int_{\xi} p_T(\xi) \left\| \nabla_{\xi} \ln \frac{p_T(\xi)}{p(\xi, \theta)} \right\|^2 d\xi,$$

Главное достоинство метода согласования вклада заключается в том, что распределение $p(x, \theta) = \frac{1}{Z(\theta)} p_0(x, \theta)$ может быть известно лишь с точностью до нормировочного множителя $Z(\theta) = \int_{\xi} p_0(\xi, \theta) d\xi$, поскольку он не влияет на значение градиента:

$$\nabla_x \ln p(x, \theta) = \nabla_x \ln p_0(x, \theta).$$

Более того, как замечено в работе [55], для работы метода не нужно даже предположение о том, что нормировочный множитель существует. Даже если интеграл, определяющий $Z(\theta)$, расходится, и $p(x, \theta)$ не является в строгом смысле плотностью распределения, оптимальное значение параметра θ может быть определено из выражения (11). Для этого необходимо только, чтобы функция $p_0(x, \theta)$ была положительной, а градиент от её логарифма рос не слишком быстро, чтобы интеграл из (11) принимал конечное значение.

Как показано в [54], в случае, когда случайная величина x принимает значения только на \mathbb{R}_+^n , оценка (11) принимает вид

$$\theta^* = \operatorname{argmin}_{\theta} \int_{\xi} p_T(\xi) \left\| \nabla_{\xi} \ln p_T(\xi) \otimes \xi - \nabla_{\xi} \ln p(\xi, \theta) \otimes \xi \right\|^2 d\xi. \quad (12)$$

Введём следующие обозначения:

$$\begin{aligned} \psi_i(\xi, \theta) &= \frac{\partial \ln p(\xi, \theta)}{\partial \xi_i}, \\ \partial_i \psi_i(\xi, \theta) &= \frac{\partial \psi_i(\xi, \theta)}{\partial \xi_i} = \frac{\partial^2 \ln p(\xi, \theta)}{\partial \xi_i^2}, \end{aligned}$$

где $i = 1, \dots, n$. Аналогично (9), выборочная оценка согласования вклада для неотрицательной случайной величины x определяется с помощью замены интеграла в (12) на сумму по элементам выборки x_1, \dots, x_T :

$$\theta^* = \operatorname{argmin}_{\theta} \sum_{t=1}^T \sum_{i=1}^n 2x_{it} \psi_i(x_t, \theta) + x_{it}^2 \partial_i \psi_i(x_t, \theta) + \frac{1}{2} \psi_i^2(x_t, \theta) x_{it}^2.$$

В работе [75] было предложено применять метод согласования вклада для выбора оптимального значения параметра бета-дивергенции; обобщим его на класс АБ-дивергенций.

Теорема 1. Оценка согласования вклада в модели (10) определяется следующим выражением:

$$(\alpha^*, \beta^*) = \underset{\alpha, \beta}{\operatorname{argmin}} J(P, \alpha, \beta),$$

$$J(P, \alpha, \beta) = \begin{cases} \frac{1}{\beta} \sum_{i,j} p_{ij}^\alpha \left(\frac{1}{2\beta} p_{ij}^\alpha (p_{ij}^\beta - q_{ij}^\beta)^2 - p_{ij}^\beta (\alpha + \beta + 1) + q_{ij}^\beta (\alpha + 1) \right), & \beta \neq 0, \\ \sum_{i,j} p_{ij}^\alpha \left(\ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} \left(\frac{p_{ij}^\alpha}{2} \ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} + \alpha + 1 \right) - 1 \right), & \beta = 0. \end{cases} \quad (13)$$

Доказательство. Обозначим $J(P, \alpha, \beta) = \sum_{i,j} (2p_{ij}\psi_{ij} + p_{ij}^2 \partial_{ij}\psi_{ij} + \frac{1}{2}\psi_{ij}^2 p_{ij}^2)$, где, согласно введённым обозначениям, в модели (10)

$$\psi_{ij} = \frac{\partial \ln p(P, \alpha, \beta)}{\partial p_{ij}} = \frac{\partial \ln p_0(P, \alpha, \beta)}{\partial p_{ij}} = -\frac{\partial D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q)}{\partial p_{ij}},$$

$$\partial_{ij}\psi_{ij} = \frac{\partial^2 \ln p(P, \alpha, \beta)}{\partial p_{ij}^2} = \frac{\partial^2 \ln p_0(P, \alpha, \beta)}{\partial p_{ij}^2} = -\frac{\partial^2 D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q)}{\partial p_{ij}^2}.$$

Найдём необходимые выражения.

$\alpha, \beta, \alpha + \beta \neq 0$:

$$\ln p_0(P, \alpha, \beta) = -D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q) = \frac{1}{\alpha\beta} \sum_{i,j} \left(p_{ij}^\alpha q_{ij}^\beta - \frac{\alpha}{\alpha + \beta} p_{ij}^{\alpha+\beta} - \frac{\beta}{\alpha + \beta} q_{ij}^{\alpha+\beta} \right),$$

$$\psi_{ij} = \frac{1}{\beta} p_{ij}^{\alpha-1} (q_{ij}^\beta - p_{ij}^\beta),$$

$$\partial_{ij}\psi_{ij} = \frac{1}{\beta} p_{ij}^{\alpha-2} (q_{ij}^\beta (\alpha - 1) - p_{ij}^\beta (\alpha + \beta - 1)),$$

$$J(P, \alpha, \beta) = \frac{1}{\beta} \sum_{i,j} p_{ij}^\alpha \left(\frac{1}{2\beta} p_{ij}^\alpha (p_{ij}^\beta - q_{ij}^\beta)^2 - p_{ij}^\beta (\alpha + \beta + 1) + q_{ij}^\beta (\alpha + 1) \right).$$

$\alpha \neq 0, \beta = 0$:

$$\ln p_0(P, \alpha, \beta) = -D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q) = \frac{1}{\alpha^2} \sum_{i,j} \left(p_{ij}^\alpha - q_{ij}^\alpha - p_{ij}^\alpha \ln \frac{p_{ij}^\alpha}{q_{ij}^\alpha} \right),$$

$$\psi_{ij} = p_{ij}^{\alpha-1} \ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}},$$

$$\partial_{ij}\psi_{ij} = p_{ij}^{\alpha-2} \left((\alpha - 1) p_{ij} \ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} - 1 \right),$$

$$J(P, \alpha, \beta) = \sum_{i,j} p_{ij}^\alpha \left(\ln \frac{p_{ij}}{q_{ij}} \left(\frac{p_{ij}^\alpha}{2} \ln \frac{p_{ij}}{q_{ij}} - \alpha - 1 \right) - 1 \right).$$

$\alpha = -\beta \neq 0$:

$$\begin{aligned}\ln p_0(P, \alpha, \beta) &= -D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q) = \frac{1}{\alpha^2} \sum_{i,j} \left(1 + \ln \frac{p_{ij}^\alpha}{q_{ij}^\alpha} - \frac{p_{ij}^\alpha}{q_{ij}^\alpha} \right), \\ \psi_{ij} &= \frac{1}{\alpha p_{ij}} \left(1 - \frac{p_{ij}^\alpha}{q_{ij}^\alpha} \right), \\ \partial_{ij} \psi_{ij} &= \frac{1}{\alpha p_{ij}^2} \left(\frac{p_{ij}^\alpha}{q_{ij}^\alpha} (\alpha - 1) - 1 \right), \\ J(P, \alpha, \beta) &= \frac{1}{\alpha} \sum_{i,j} \left(\frac{1}{2\alpha} \left(\frac{p_{ij}^\alpha}{q_{ij}^\alpha} - 1 \right)^2 - \frac{p_{ij}^\alpha}{q_{ij}^\alpha} (\alpha + 1) + 1 \right).\end{aligned}$$

$\alpha = 0, \beta \neq 0$:

$$\begin{aligned}\ln p_0(P, \alpha, \beta) &= -D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q) = \frac{1}{\beta^2} \sum_{i,j} \left(q_{ij}^\beta - p_{ij}^\beta - q_{ij}^\beta \ln \frac{q_{ij}^\beta}{p_{ij}^\beta} \right), \\ \psi_{ij} &= \frac{1}{\beta p_{ij}} \left(q_{ij}^\beta - p_{ij}^\beta \right), \\ \partial_{ij} \psi_{ij} &= \frac{1}{\beta p_{ij}^2} \left(p_{ij}^\beta (1 - \beta) - q_{ij}^\beta \right), \\ J(P, \alpha, \beta) &= \frac{1}{\beta} \sum_{i,j} \left(\frac{1}{2\beta} \left(p_{ij}^\beta - q_{ij}^\beta \right)^2 - p_{ij}^\beta (\beta + 1) + q_{ij}^\beta \right).\end{aligned}$$

$\alpha = 0, \beta = 0$:

$$\begin{aligned}\ln p_0(P, \alpha, \beta) &= -D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q) = -\frac{1}{2} \sum_{i,j} (\ln q_{ij} - \ln p_{ij})^2, \\ \psi_{ij} &= \frac{1}{p_{ij}} \ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}}, \\ \partial_{ij} \psi_{ij} &= -\frac{1}{p_{ij}^2} \left(\ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} + 1 \right), \\ J(P, \alpha, \beta) &= \sum_{i,j} \left(\frac{1}{2} \left(\ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} \right)^2 + \ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} - 1 \right).\end{aligned}$$

Заметим, что при $\alpha = -\beta$ и $\alpha = 0$ функционал $J(P, \alpha, \beta)$ особенностей не имеет, в связи с чем выражение для $J(P, \alpha, \beta)$ можно упростить, получая условие теоремы. \blacksquare

Таким образом, в качестве оптимального функционала потерь в классе АБ-дивергенций в задаче неотрицательного матричного разложения предлагается выбирать $D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q)$ с параметрами α^*, β^* , задаваемыми следующим образом:

$$(\alpha^*, \beta^*) = \underset{\alpha, \beta}{\operatorname{argmin}} J(P, \alpha, \beta),$$

где $J(P, \alpha, \beta)$ определено выражением (13). Вместо явной минимизации функционала $J(P, \alpha, \beta)$ можно вычислять его значения на некоторой сетке параметров α, β и выбирать узел сетки, соответствующий наименьшему значению.

1.4 Поиск неотрицательного матричного разложения при фиксированных значениях параметров α и β

Рассмотрим оптимизационную задачу нахождения приближённого неотрицательно-го матричного разложения (2) с некоторым однозначно заданным функционалом потерь $D(P, Q)$. Поскольку используемые на практике функционалы потерь (в том числе и АБ-дивергенции, включая норму Фробениуса, дивергенцию Кульбака-Лейблера и другие популярные функционалы) не выпуклы по совокупности аргументов A, X , чаще всего задача решается при помощи поочерёдной минимизации $D(P, AX)$ по A и X с помощью алгоритмов следующего вида:

Вход: $A^0 \geq 0, X^0 \geq 0$, функционал $D(P, AX)$

Цикл

зафиксировав A , найдём такое X , что $D(P, AX)$ уменьшилось;

зафиксировав X , найдём такое A , что $D(P, AX)$ уменьшилось;

Отметим, что задача симметрична относительно множителей A и X , поскольку $P = AX$ равносильно $P^T = X^T A^T$. Таким образом, если обновления для X вида $X \leftarrow f(P, A, X)$ уменьшают значение функционала потерь, то же справедливо и для обновлений $A \leftarrow f(P^T, X^T, A^T)^T$. Это наблюдение позволит нам доказывать различные утверждения только относительно обновлений одной из матриц — для второй матрицы выкладки будут аналогичными.

Существуют различные подходы к построению таких обновлений. Можно на каждом шаге находить оптимальное значение матрицы-множителя, минимизирующее $D(P, AX)$, когда вторая матрица-множитель фиксирована. Алгоритм с такими обновлениями будет реализовывать метод блочно-покоординатного спуска (нелинейный аналог метода Гаусса-Зейделя [19]). Показано, что любая предельная точка алгоритма блочно-покоординатного спуска с двумя блоками является стационарной [43]; если блоков больше двух, нужно дополнитель-

но потребовать, чтобы искомый на каждом шаге минимум был единственным ([19], утверждение 2.7.1). Для некоторых функционалов потерь точный минимум по одной из матриц находится легко. Например, когда точность приближения измеряется при помощи нормы Фробениуса, покомпонентные минимумы можно найти аналитически — это свойство лежит в основе метода HALS (hierarchical alternating least squares, [27]). Однако при использовании других функционалов потерь, в том числе и рассматриваемых в данной работе АБ-дивергенций, покомпонентные минимумы можно найти только численно и приближённо. Во-первых, это может потребовать значительных вычислительных затрат. Во-вторых, предельная точка такого алгоритма может и не являться стационарной.

Вместо поиска точного покомпонентного минимума функционала $D(P, AX)$ достаточно на каждой итерации делать только один шаг в направлении его уменьшения. Для таких шагов может использоваться, например, обычный градиентный метод:

Вход: $A^0 \geq 0, X^0 \geq 0$, функционал $D(P, AX)$

Цикл // $t = 0, 1, 2, \dots$

$$\begin{aligned} x_{kj}^{t+1} &= x_{kj}^t - \nu \frac{\partial D(P, AX)}{\partial x_{kj}}, \quad k = 1, \dots, r, \quad j = 1, \dots, n; \\ a_{ik}^{t+1} &= a_{ik}^t - \eta \frac{\partial D(P, AX)}{\partial a_{ik}}, \quad i = 1, \dots, m, \quad k = 1, \dots, r; \\ x_{kj}^{t+1} &= x_{kj}^{t+1} \cdot \|\mathbf{a}_k\|_p, \quad a_{ik}^{t+1} = a_{ik}^{t+1} / \|\mathbf{a}_k\|_p; \end{aligned}$$

где ν, η — некоторые положительные константы, задающие длины шага в направлении градиентного спуска. Нормировка по некоторой норме $\|\cdot\|_p$ позволяет устранить неоднозначность разложения с точностью до масштабирования столбцов A и строк X и не влияет на значение $D(P, A^{t+1}X^{t+1})$.

Существует, например, версия алгоритма, в которой на первой итерации значения ν и η выбираются равными 1, а на каждой последующей итерации уменьшаются в два раза [49]. Ясно, что такой способ выбора ν, η представляет собой грубую эвристику. В общем случае длина шага в направлении спуска может выбираться индивидуально для каждого элемента матриц, а также меняться в зависимости от номера итерации t :

$$\begin{aligned} x_{kj}^{t+1} &= x_{kj}^t - \nu_{kj}^t \frac{\partial D(P, AX)}{\partial x_{kj}}, \\ a_{ik}^{t+1} &= a_{ik}^t - \eta_{ik}^t \frac{\partial D(P, AX)}{\partial a_{ik}}. \end{aligned} \tag{14}$$

Кроме того, градиентный спуск может вестись в трансформированном пространстве параметров:

$$\begin{aligned} x_{kj}^{t+1} &= \phi^{-1} \left(\phi(x_{kj}^t) - \nu_{kj}^t \frac{\partial D(P, AX)}{\partial \phi(x_{kj})} \right), \\ a_{ik}^{t+1} &= \phi^{-1} \left(\phi(a_{ik}^t) - \eta_{ik}^t \frac{\partial D(P, AX)}{\partial \phi(a_{ik})} \right). \end{aligned} \tag{15}$$

Такой вариант спуска был впервые предложен с $\phi(z) = \exp(z)$ в методе экспоненцированного градиента [64]; мы можем рассматривать более общий случай, когда $\phi(z)$ — некоторое биективное отображение. Переход в трансформированное пространство параметров часто позволяет увеличить скорость сходимости за счёт того, что покомпонентные гессианы минимизируемого функционала в нём могут иметь меньшее число обусловленности (известно, что скорость сходимости градиентных методов ограничивается разностью минимального и максимального собственных значений гессиана; подробнее см. в [19]).

Поскольку градиентный спуск не гарантирует сохранения неотрицательности компонент, на каждом шаге необходимо проецировать обновлённые значения A, X на неотрицательную область. В таком случае для того, чтобы обеспечить монотонное убывание функционала потерь, необходимо дополнительно оптимизировать параметры ν_{kj}^t, η_{ik}^t вдоль направления спуска, что может потребовать значительных вычислительных затрат. Вместо этого можно выбрать ν_{kj}^t, η_{ik}^t так, чтобы обновления были мультипликативными, то есть, чтобы x_{kj}, a_{ik} на каждом шаге умножались на некоторое положительное число. Преимущество мультипликативных обновлений заключается в том, что неотрицательность решения сохраняется естественным образом без дополнительных вычислительных затрат. Наиболее распространённые алгоритмы получения неотрицательного матричного разложения основаны именно на этом подходе.

Простейший способ выбора ν_{kj}^t, η_{ik}^t , приводящий к мультипликативным обновлениям в исходном пространстве параметров, заключается в следующем. Пусть ∇_A — градиент $D(P, AX)$ по A , $\nabla_A^+ = \max(\nabla_A, 0)$, $\nabla_A^- = \max(-\nabla_A, 0)$, где максимумы берутся покомпонентно, то есть, $\nabla_A = \frac{\partial D}{\partial A} = \nabla_A^+ - \nabla_A^-$. Выбирая $\eta_{ik}^t = a_{ik}^t / [\nabla_A^+]_{ik}$, получим из (14) мультипликативные обновления вида

$$a_{ik}^{t+1} = a_{ik}^t \frac{[\nabla_A^-]_{ik}}{[\nabla_A^+]_{ik}}.$$

Аналогично для X , взяв $\nu_{kj}^t = x_{kj}^t / [\nabla_X^+]_{kj}$, получаем:

$$x_{kj}^{t+1} = x_{kj}^t \frac{[\nabla_X^-]_{kj}}{[\nabla_X^+]_{kj}};$$

Рассмотрим мультипликативный алгоритм, предложенный в [28] для минимизации АБ-дивергенции (5). Градиент АБ-дивергенции может быть записан при помощи деформированного логарифма (6):

$$\begin{aligned} \left[\nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX) \right]_{kj} &= \frac{\partial D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX)}{\partial x_{kj}} = - \sum_{i=1}^m q_{ij}^{\alpha+\beta-1} a_{ik} \ln_{1-\alpha} \left(\frac{p_{ij}}{q_{ij}} \right), \\ \left[\nabla_A D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX) \right]_{ik} &= \frac{\partial D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX)}{\partial a_{ik}} = - \sum_{j=1}^n q_{ij}^{\alpha+\beta-1} x_{kj} \ln_{1-\alpha} \left(\frac{p_{ij}}{q_{ij}} \right); \end{aligned} \quad (16)$$

при $\alpha \neq 0$:

$$\begin{aligned} \left[\nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX) \right]_{kj} &= \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^m q_{ij}^{\beta-1} a_{ik} (q_{ij}^\alpha - p_{ij}^\alpha), \\ \left[\nabla_A D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX) \right]_{ik} &= \frac{1}{\alpha} \sum_{j=1}^n q_{ij}^{\beta-1} x_{kj} (q_{ij}^\alpha - p_{ij}^\alpha). \end{aligned} \quad (17)$$

Будем вести градиентный спуск в преобразованном пространстве с использованием функции $\phi(z) = \ln_{1-\alpha}(z)$; очевидно, что $\phi^{-1}(z) = \exp_{1-\alpha}(z)$ (деформированная экспонента из (7)). Длины шага вдоль направления спуска выберем следующим образом:

$$\begin{aligned} \nu_{kj} &= \frac{x_{kj}^{2\alpha-1}}{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}}, \\ \eta_{ik} &= \frac{a_{ik}^{2\alpha-1}}{\sum_{j=1}^n x_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}}. \end{aligned}$$

Подставляя в (15), получаем мультипликативный алгоритм с обновлениями следующего вида:

$$\begin{aligned} x_{kj}^{t+1} &= x_{kj}^t \exp_{1-\alpha} \left(\frac{\sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\alpha+\beta-1} \ln_{1-\alpha} \left(\frac{p_{ij}}{q_{ij}^t} \right)}{\sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\alpha+\beta-1}} \right), \\ a_{ik}^{t+1} &= a_{ik}^t \exp_{1-\alpha} \left(\frac{\sum_{j=1}^n x_{kj}^{t+1} (q_{ij}^{t+0.5})^{\alpha+\beta-1} \ln_{1-\alpha} \left(\frac{p_{ij}}{q_{ij}^{t+0.5}} \right)}{\sum_{j=1}^n x_{kj}^{t+1} (q_{ij}^{t+0.5})^{\alpha+\beta-1}} \right), \end{aligned}$$

где $q_{ij}^t = \sum_{k=1}^r a_{ik}^t x_{kj}^t$, $q_{ij}^{t+0.5} = \sum_{k=1}^r a_{ik}^t x_{kj}^{t+1}$.

Для простоты там, где это удобно, будем опускать индекс t , записывая обновления в следующем виде:

$$\begin{aligned} x_{kj} &\leftarrow x_{kj} \exp_{1-\alpha} \left(\frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1} \ln_{1-\alpha} \left(\frac{p_{ij}}{q_{ij}} \right)}{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}} \right), \\ a_{ik} &\leftarrow a_{ik} \exp_{1-\alpha} \left(\frac{\sum_{j=1}^n x_{kj} q_{ij}^{\alpha+\beta-1} \ln_{1-\alpha} \left(\frac{p_{ij}}{q_{ij}} \right)}{\sum_{j=1}^n x_{kj} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}} \right). \end{aligned} \quad (18)$$

При $\alpha \neq 0$ вид обновлений упрощается:

$$\begin{aligned} x_{kj} &\leftarrow x_{kj} \left(\frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} p_{ij}^\alpha q_{ij}^{\beta-1}}{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}} \right)^{\frac{1}{\alpha}}, \\ a_{ik} &\leftarrow a_{ik} \left(\frac{\sum_{j=1}^n x_{kj} p_{ij}^\alpha q_{ij}^{\beta-1}}{\sum_{j=1}^n x_{kj} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}} \right)^{\frac{1}{\alpha}}. \end{aligned}$$

В этом случае их также можно записать в матричном виде:

$$\begin{aligned} X &\leftarrow X \otimes \left((A^T Z) \oslash (A^T Q^{[\alpha+\beta-1]}) \right)^{\left[\frac{1}{\alpha} \right]}, \\ A &\leftarrow A \otimes \left((Z X^T) \oslash (Q^{[\alpha+\beta-1]} X^T) \right)^{\left[\frac{1}{\alpha} \right]}, \end{aligned}$$

где символом \otimes обозначается поэлементное произведение (произведение Адамара) двух матриц, символом \oslash — операция поэлементного деления матриц, $[\cdot]$ — поэлементное возведение в степень, а $Z = P^{[\alpha]} \otimes Q^{[\beta-1]}$.

При различных α и β данный алгоритм совпадает с предложенными ранее мультипликативными алгоритмами для соответствующих функций потерь: при $\alpha = \beta = 1$ и $\alpha = 1$, $\beta = 0$ получаем мультипликативные алгоритмы для нормы Фробениуса и дивергенции Кульбака-Лейблера, предложенные в работах [69, 70], при $\alpha + \beta = 1$ — алгоритм для α -дивергенции из [29], при $\alpha = 1$ — для β -дивергенции [30].

1.5 Сходимость мультипликативных методов неотрицательного матричного разложения

Рассмотрим оптимизационную задачу (2). Соответствующий ей лагранжиан имеет вид $L(A, X, \mu, \nu) = D(P, AX) - \mu \otimes A - \nu \otimes X$, где μ и ν — матрицы множителей Лагранжа, удовлетворяющие условиям неотрицательности и имеющие размеры $m \times r$ и $r \times n$ соответственно. Согласно теореме Каруша-Куна-Таккера [19], если пара (A, X) является локальным минимумом, то найдутся такие матрицы μ и ν с неотрицательными элементами, что выполняются условия

$$\begin{aligned} A &\geq 0, & X &\geq 0, \\ \nabla_A L &= 0, & \nabla_X L &= 0, \\ \mu \otimes A &= 0, & \nu \otimes X &= 0. \end{aligned}$$

Упрощая вторую пару условий, получаем

$$\mu = -\nabla_A D, \quad \nu = -\nabla_X D.$$

С учётом этого, а также требований $\mu_{ik} \geq 0$, $\nu_{kj} \geq 0$, условия Каруша-Куна-Таккера можно записать в следующем виде:

$$A \geq 0, \quad X \geq 0, \tag{19-а}$$

$$\nabla_A D \geq 0, \quad \nabla_X D \geq 0, \tag{19-б}$$

$$A \otimes \nabla_A D = 0, \quad X \otimes \nabla_X D = 0. \tag{19-в}$$

Определение 1. Будем называть (A, X) стационарной точкой задачи неотрицательного матричного разложения с функционалом потерь $D(P, AX)$ тогда и только тогда, когда для A и X выполняются условия Каруша-Куна-Таккера (19-а), (19-б), (19-в).

Поскольку в общем случае $D(P, AX)$ не является выпуклой по совокупности аргументов (A, X) , выполнение (19-а)–(19-в) является только необходимым условием локального минимума. Однако, как правило, в задачах невыпуклой оптимизации, к которым относится и рассматриваемая задача, для большинства алгоритмов удаётся показать только сходимость к стационарной точке, а более сильных утверждений о сходимости доказать не удаётся [48].

На практике при минимизации невыпуклых функционалов именно такой вид сходимости используется как доказательство применимости алгоритма.

Мультипликативные алгоритмы широко используются в неотрицательном матричном разложении несмотря на то, что их сходимость к стационарной точке достаточно сложно показать — для многих алгоритмов она не доказана вообще. Вместо этого как некоторый аналог сходимости зачастую используется тот факт, что на каждой итерации алгоритма с мультипликативными обновлениями значение функционала потерь $D(P, A^t, X^t)$ невозрастает. Поскольку в задаче неотрицательного матричного разложения функционал потерь ограничен снизу (нулём), монотонность её невозрастания позволяет надеяться, что алгоритм сойдётся. При этом в общем случае монотонность невозрастания функционала потерь не является ни необходимым, ни достаточным условием сходимости алгоритма к локальному минимуму [39]: во-первых, не гарантируется, что предельная точка алгоритма с монотонно невозрастающей функционалом потерь является локальным минимумом, во-вторых, нет гарантии, что алгоритм сойдётся к своей предельной точке [17].

Для доказательства монотонности невозрастания функционала потерь чаще всего используются дополнительные функции. Пусть минимизируется $D(X) = D(P, AX)$, где матрица A фиксирована; функция $G(X, Y)$ называется дополнительной для $D(X)$, если

$$G(X, Y) \geq D(X), \quad G(X, X) = D(X) \quad \forall X, Y.$$

Определим

$$X^{t+1} = \underset{X}{\operatorname{argmin}} G(X, X^t). \quad (20)$$

Тогда по построению

$$D(X^t) = G(X^t, X^t) \geq G(X^{t+1}, X^t) \geq G(X^{t+1}, X^{t+1}) = D(X^{t+1}).$$

Отметим, что в силу симметричности задачи факторизации функция $G(X, Y)$, дополнительная для $D(X)$, будет дополнительной и для $D(A^T) = D(P^T, X^T A^T)$:

$$G(A^T, B^T) \geq D(A^T), \quad G(A^T, A^T) = D(A^T) \quad \forall A, B.$$

Таким образом, для доказательства монотонности невозрастания функционала потерь алгоритма неотрицательной матричной факторизации достаточно привести такую функцию

$G(X, Y)$, что обновления X можно представить как решение задачи (20), а обновления A — как решение аналогичной задачи:

$$A^{t+1} = \operatorname{argmin}_A G(A, A^t). \quad (21)$$

Далее рассмотрим вопросы монотонности невозрастания функционала потерь и сходимости к стационарной точке оптимизационной задачи для мультипликативных алгоритмов неотрицательного матричного разложения с нормой Фробениуса и АБ-дивергенцией.

1.5.1 Случай $\alpha = \beta = 1$ (норма Фробениуса)

Рассмотрим сначала наиболее исследованный частный случай $\alpha = 1$, $\beta = 1$, при котором АБ-дивергенция превращается в норму Фробениуса:

$$(A^*, X^*) = \operatorname{argmin}_{A \geq 0, X \geq 0} D_F(P, AX) = \operatorname{argmin}_{A \geq 0, X \geq 0} \|P - AX\|_F^2. \quad (22)$$

Именно для этого случая в одной из первых работ по неотрицательному матричному разложению [69] был впервые предложен мультипликативный алгоритм следующего вида:

$$\begin{aligned} X &\leftarrow X \otimes ((A^T P) \oslash (A^T AX)), \\ A &\leftarrow A \otimes ((PX^T) \oslash (AXX^T)), \end{aligned} \quad (23)$$

а в [70] показано монотонное невозрастание функционала потерь при его использовании. Однако у этого алгоритма существует несколько проблем, возникающих на границе области неотрицательности элементов A, X . Во-первых, чтобы выполнялись условия Каруша-Куна-Таккера (19-б), (19-в), необходимо, чтобы в предельной точке алгоритма не было таких k, j , что $[\nabla_X D_F]_{kj} < 0$ и $x_{kj} = 0$. Если элементы матрицы начального приближения X^0 строго положительны, то это не может произойти, так как, если на шаге с номером t выполняется

$$[\nabla_X D_F]_{kj} = [(A^t)^T A^t X^t]_{kj} - [(A^t)^T P]_{kj} < 0,$$

то

$$x_{kj}^{t+1} = x_{kj}^t \frac{[(A^t)^T P]_{kj}}{[(A^t)^T A^t X^t]_{kj}} > x_{kj}^t > 0.$$

Аналогичные рассуждения справедливы и для матрицы A . Следовательно, чтобы обеспечить выполнение условий стационарности, необходимо, чтобы все элементы искомым матриц были

инициализированы строго положительными, и в ходе мультипликативных обновлений они автоматически будут оставаться такими.

Однако это не избавляет нас от всех проблем: сходимость алгоритма оказывается под вопросом не только тогда, когда какие-то из элементов матриц в точности равны нулю, но и тогда, когда они к нулю стремятся. Оказывается, в этом случае алгоритм также может останавливаться в нестационарных точках. Чтобы показать это, рассмотрим обновление для некоторого столбца \mathbf{x}_j матрицы X , обозначая как \mathbf{p}_j соответствующий столбец матрицы P , и перепишем мультипликативное обновление в аддитивном виде:

$$\begin{aligned} \mathbf{x}_j^{t+1} &= \mathbf{x}_j^t \otimes ((A^T \mathbf{p}_j) \oslash (A^T A \mathbf{x}_j^t)) = \\ &= \mathbf{x}_j^t \otimes ((A^T \mathbf{p}_j + A^T A \mathbf{x}_j^t - A^T A \mathbf{x}_j^t) \oslash (A^T A \mathbf{x}_j^t)) = \\ &= \mathbf{x}_j^t \otimes (\mathbf{1} - (A^T A \mathbf{x}_j^t - A^T \mathbf{p}_j) \oslash (A^T A \mathbf{x}_j^t)) = \\ &= \mathbf{x}_j^t - \mathbf{x}_j^t \oslash (A^T A \mathbf{x}_j^t) \otimes (A^T A \mathbf{x}_j^t - A^T \mathbf{p}_j) = \\ &= \mathbf{x}_j^t - d_{\mathbf{x}_j}^T \nabla_{\mathbf{x}_j} D(\mathbf{p}_j, A \mathbf{x}_j). \end{aligned}$$

Здесь $d_{\mathbf{x}_j} \in \mathbb{R}_+^r$ — вектор-столбец с элементами $d_k = \frac{x_{kj}^t}{[A^T A \mathbf{x}_j^t]_k}$. Чтобы алгоритм обеспечивал достаточный спуск⁵, необходимо, чтобы все d_k (а, следовательно, и x_{kj}^t) были отделены от нуля [19], что в общем случае неверно; поэтому обновления X могут прекращаться в точке, которая не является стационарной.

Чтобы избежать описанных проблем со сходимостью алгоритма, достаточно оказывается явным образом отделить решения от нуля некоторой положительной константой.

Определение 2. Для любого $\varepsilon > 0$ назовём ε -модификацией итерационного алгоритма с обновлениями $x \leftarrow f(x)$ алгоритм с обновлениями $x \leftarrow \max(\varepsilon, f(x))$.

Для алгоритма (23) ε -модификация задаётся следующим образом:

$$\begin{aligned} X &\leftarrow \max(\varepsilon, X \otimes ((A^T P) \oslash (A^T A X))), \\ A &\leftarrow \max(\varepsilon, A \otimes ((P X^T) \oslash (A X X^T))); \end{aligned} \tag{24}$$

максимум здесь берётся покомпонентно.

В работе [42] доказаны следующие свойства ε -модифицированного алгоритма.

⁵В задаче минимизации функции $f(x)$, $x \in \mathbb{R}^n$, направление $d \in \mathbb{R}^n$ является направлением спуска, если $d^T \nabla f(x) < 0$, и направлением достаточного спуска, если существует такая константа C , что $d^T \nabla f(x) \leq -C \|\nabla f(x)\|^2$.

- Для любых $\varepsilon > 0$, $P \geq 0$, $(A^0, X^0) \geq \varepsilon$ функционал потерь $\|P - AX\|_F^2$ монотонно не возрастает в процессе обновлений ε -модифицированного алгоритма (24).
- Любая предельная точка ε -модифицированного алгоритма является стационарной точкой исходной оптимизационной задачи в отделимой от нуля области:

$$(A_\varepsilon^*, X_\varepsilon^*) = \operatorname{argmin}_{A \geq \varepsilon, X \geq \varepsilon} \|P - AX\|_F^2. \quad (25)$$

- Чтобы понять, насколько ε -модификация влияет на значение функционала потерь, определим переменные $A_\varepsilon = \max(\varepsilon, A)$, $X_\varepsilon = \max(\varepsilon, X)$. Для таких переменных справедливо следующее неравенство:

$$\|P - A_\varepsilon X_\varepsilon\|_F \leq \|P - AX\|_F + \varepsilon r (\sqrt{m} + \sqrt{n}) \|A\|_F^{1/2} + \varepsilon^2 r \sqrt{mn}.$$

Таким образом, чтобы относительная ошибка $\frac{\|P - A_\varepsilon X_\varepsilon\|}{\|P\|_F}$ решения, полученного при помощи ε -модифицированного алгоритма, превосходила относительную ошибку $\frac{\|P - AX\|}{\|P\|_F}$ решения, полученного при помощи исходного алгоритма, не более, чем на величину δ , необходимо выбрать ε , удовлетворяющее условию

$$\frac{\varepsilon r (\sqrt{m} + \sqrt{n})}{\|P\|_F^{1/2}} + \frac{\varepsilon^2 r \sqrt{mn}}{\|P\|_F} \leq \delta.$$

- **Определение 3.** Назовём ε -прореживанием операцию обнуления элементов матрицы, в точности равных ε .

Пусть $(A_\varepsilon, X_\varepsilon)$ — предельная точка ε -модифицированного алгоритма (24). Определим $A_0 = A_\varepsilon \otimes [A_\varepsilon > \varepsilon]$, $X_0 = X_\varepsilon \otimes [X_\varepsilon > \varepsilon]$ — матрицы, полученные ε -прореживанием A_ε

и X_ε ⁶. Для всех i, j, k выполняется следующее:

$$\left\{ \begin{array}{l} \left[\begin{array}{l} a_{0ik} = 0, \quad [\nabla_A D_F(P, A_0 X_0)]_{ik} \geq -\mathcal{O}(\varepsilon), \\ a_{0ik} > 0, \quad |[\nabla_A D_F(P, A_0 X_0)]_{ik}| \leq \mathcal{O}(\varepsilon), \end{array} \right. \\ \left[\begin{array}{l} x_{0kj} = 0, \quad [\nabla_X D_F(P, A_0 X_0)]_{kj} \geq -\mathcal{O}(\varepsilon), \\ x_{0kj} > 0, \quad |[\nabla_X D_F(P, A_0 X_0)]_{kj}| \leq \mathcal{O}(\varepsilon). \end{array} \right. \end{array} \right.$$

То есть, хотя полученное таким образом решение (A_0, X_0) и не является в точности стационарной точкой исходной задачи (22), условия Каруша-Куна-Таккера (19-а)–(19-в) выполняются для A_0 и X_0 с точностью до $\mathcal{O}(\varepsilon)$.

Первые два из перечисленных фактов также были доказаны в работе [44] с использованием теоремы Зангвилла о глобальной сходимости.

Утверждение о сходимости ε -модифицированного алгоритма (24) можно усилить:

Лемма 1. *Мультипликативный ε -модифицированный алгоритм с обновлениями (24) сходится к стационарной точке отделимой от нуля задачи (25).*

Доказательство. Покажем сначала существование в последовательности (A^t, X^t) , порождаемой алгоритмом (24), хотя бы одной предельной точки. Согласно теореме Больцано-Вейерштрасса, достаточным условием существования в последовательности сходящейся подпоследовательности является её ограниченность [3]. Поскольку $A^t \geq \varepsilon$, $X^t \geq \varepsilon$, остаётся показать только ограниченность последовательности (A^t, X^t) сверху. Такое доказательство содержится в лемме 5 работы [44]: для любых k и j справедливо

$$x_{kj} \frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} p_{ij}}{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}} = x_{kj} \frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} p_{ij}}{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}} = x_{kj} \frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} p_{ij}}{\sum_{i=1}^m a_{ik} \sum_{l=1}^r a_{il} x_{lj}} =$$

⁶Используется матричный аналог нотации Айверсона:

$$[Z] = \{[z_{ij}]\},$$

$$[z_{ij}] = \begin{cases} 1, & \text{если } z_{ij} \text{ истинно,} \\ 0, & \text{если } z_{ij} \text{ ложно.} \end{cases}$$

$$\begin{aligned}
&= x_{kj} \frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} p_{ij}}{\sum_{i=1}^m a_{ik}^2 x_{kj} + \sum_{i=1}^m \sum_{\substack{l=1, \\ l \neq k}}^r a_{ik} a_{il} x_{lj}} = \frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} p_{ij}}{\sum_{i=1}^m a_{ik}^2 + \sum_{i=1}^m \sum_{\substack{l=1, \\ l \neq k}}^r a_{ik} a_{il} \frac{x_{lj}}{x_{kj}}} \leq \\
&\leq \frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} p_{ij}}{\sum_{i=1}^m a_{ik}^2} = \frac{\sum_{i=1}^m \frac{a_{ik}}{\sqrt{\sum_{i=1}^m a_{ik}^2}} p_{ij}}{\sqrt{\sum_{i=1}^m a_{ik}^2}} \leq \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^m p_{ij}^2}}{\varepsilon \sqrt{m}},
\end{aligned}$$

где последний переход получен с учётом $a_{ik} \geq \varepsilon$ и использованием неравенства Коши-Шварца.

Таким образом,

$$\varepsilon \leq x_{kj}^t \leq \max \left(\varepsilon, \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^m p_{ij}^2}}{\varepsilon \sqrt{m}} \right) \quad \forall j, k, t.$$

Путём аналогичных преобразований легко показать, что

$$\varepsilon \leq a_{ik}^t \leq \max \left(\varepsilon, \frac{\sqrt{\sum_{j=1}^n p_{ij}^2}}{\varepsilon \sqrt{n}} \right) \quad \forall i, k, t.$$

Следовательно, условие теоремы Больцано-Вейерштрасса выполняется, и в последовательности (A^t, X^t) содержится хотя бы одна предельная точка.

Поскольку, согласно описанным выше свойствам, любая предельная точка алгоритма является стационарной, можно сделать вывод, что ε -модифицированный алгоритм (24) сходится к стационарной точке задачи (25). ■

Таким образом, про ε -модифицированный мультипликативный алгоритм (24) неотрицательного матричного разложения с нормой Фробениуса в качестве функционала потерь показано, что он всегда сходится, а его предельная точка является стационарной точкой отделимой от нуля задачи (25) и лежит сколь угодно близко к некоторой стационарной точке исходной задачи (22). То есть, с помощью небольших изменений в алгоритме (23) удаётся обеспечить его вычислительную устойчивость (отсутствие деления на ноль) и гарантировать сходимость в эпсилон-окрестность стационарной точки, причём параметром ε можно управ-

лять, обеспечивая баланс между вычислительной устойчивостью алгоритма и точностью получаемого с его помощью решения.

1.5.2 Случай произвольных α и β

Обобщим полученные для нормы Фробениуса результаты для АБ-дивергенции с произвольными α и β :

$$(A^*, X^*) = \operatorname{argmin}_{A \geq 0, X \geq 0} D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX). \quad (26)$$

В работе [28] для мультипликативного алгоритма (18) доказана следующая теорема.

Теорема 2 ([28]). *Функционал $D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX)$ монотонно невозрастает при обновлениях (18) для любого начального приближения $(A^0, X^0) \geq 0$, если на каждой итерации t функции $d_{AB}^{(\alpha, \beta)}(p_{ij}, q_{ij})$ выпуклы для всех $q_{ij} \in \left[\min_t \hat{q}_{ij}^t, \max_t \hat{q}_{ij}^t \right]$, где $\hat{q}_{ij}^t = q_{ij}^t \frac{a_{ik}^{t+1} x_{kj}^{t+1}}{a_{ik}^t x_{kj}^t}$.*

Если выполняется приведённое условие выпуклости $d_{AB}^{(\alpha, \beta)}(p_{ij}, q_{ij})$, то следующая функция является дополнительной для $D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX)$:

$$G(Q^{t+1}, Q^t, P) = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^r \frac{a_{ik}^t x_{kj}^t}{q_{ij}^t} d_{AB}^{(\alpha, \beta)}(p_{ij}, \hat{q}_{ij}).$$

Обновления (18) можно представить как решение задачи минимизации этой дополнительной функции, следовательно, АБ-дивергенция будет в результате монотонно не возрастать. Однако, если не заданы дополнительные ограничения на значения отношений $\frac{p_{ij}}{q_{ij}}$, условие теоремы гарантированно выполняется только при $\beta \in [\min(1, 1 - \alpha), \max(1, 1 - \alpha)]$, то есть, внутри конуса, изображённого на рисунке 2.

Для безусловной монотонности, как показано в [28], необходима следующая модификация:

$$\begin{aligned} x_{kj} &\leftarrow x_{kj} \left(\exp_{1-\alpha} \left(\frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1} \ln_{1-\alpha} \left(\frac{p_{it}}{q_{it}} \right)}{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}} \right) \right)^{\omega(\alpha, \beta)}, \\ a_{ik} &\leftarrow a_{ik} \left(\exp_{1-\alpha} \left(\frac{\sum_{j=1}^n x_{kj} q_{ij}^{\alpha+\beta-1} \ln_{1-\alpha} \left(\frac{p_{it}}{q_{it}} \right)}{\sum_{j=1}^n x_{kj} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}} \right) \right)^{\omega(\alpha, \beta)}, \end{aligned} \quad (27)$$

где

$$\omega(\alpha, \beta) = \begin{cases} 1, & \alpha = 0, \beta = 1, \\ 0, & \alpha = 0, \beta \neq 1, \\ \frac{\alpha}{1-\beta}, & \alpha \neq 0, \frac{\beta}{\alpha} < \frac{1}{\alpha} - 1, \\ 1, & \alpha \neq 0, \frac{\beta}{\alpha} \in [\frac{1}{\alpha} - 1, \frac{1}{\alpha}], \\ \frac{\alpha}{\alpha+\beta-1}, & \alpha \neq 0, \frac{\beta}{\alpha} > \frac{1}{\alpha}. \end{cases}$$

Упрощённый вид при $\alpha \neq 0$:

$$x_{kj} \leftarrow x_{kj} \left(\frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} p_{ij}^{\alpha} q_{ij}^{\beta-1}}{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}} \right)^{\omega'(\alpha, \beta)},$$

$$a_{ik} \leftarrow a_{ik} \left(\frac{\sum_{j=1}^n x_{kj} p_{ij}^{\alpha} q_{ij}^{\beta-1}}{\sum_{j=1}^n x_{kj} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}} \right)^{\omega'(\alpha, \beta)},$$

$$\omega'(\alpha, \beta) = \begin{cases} \frac{1}{1-\beta}, & \frac{\beta}{\alpha} < \frac{1}{\alpha} - 1, \\ \frac{1}{\alpha}, & \frac{\beta}{\alpha} \in [\frac{1}{\alpha} - 1, \frac{1}{\alpha}], \\ \frac{1}{\alpha+\beta-1}, & \frac{\beta}{\alpha} > \frac{1}{\alpha}. \end{cases}$$

В матричном виде:

$$\begin{aligned} X &\leftarrow X \otimes ((A^T Z) \otimes (A^T Q^{[\alpha+\beta-1]}))^{\omega'(\alpha, \beta)}, \\ A &\leftarrow A \otimes ((Z X^T) \otimes (Q^{[\alpha+\beta-1]} X^T))^{\omega'(\alpha, \beta)}. \end{aligned} \quad (28)$$

Видно, что при $\alpha = 0$, $\beta \neq 1$ алгоритм (27) не модифицирует A и X ; авторы [28] предлагают ограничить $\omega(\alpha, \beta)$ снизу небольшой положительной константой, чтобы алгоритм можно было использовать при α , близких к нулю, и β , не равных единице. В данной работе мы не будем подробнее останавливаться на этом частном случае.

Относительно алгоритма с обновлениями (27) в работе [28] доказана следующая теорема.

Теорема 3 ([28]). *Функционал $D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX)$ монотонно невозрастает при обновлениях (28) для любого начального приближения $(A^0, X^0) \geq 0$.*

Для доказательства используется следующая дополнительная функция:

$$G(Q^{t+1}, Q^t, P) = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^r \frac{a_{ik}^t x_{kj}^t}{q_{ij}^t} \bar{d}_{AB}^{(\alpha, \beta)}(\hat{q}_{ij}, q_{ij}^t, p_{ij}),$$

$$\bar{d}_{AB}^{(\alpha, \beta)}(\hat{q}_{ij}, q_{ij}^t, p_{ij}) = \begin{cases} \frac{p_{ij}^{\alpha+\beta}}{\beta(\alpha+\beta)} + \frac{(q_{ij}^t)^{\alpha+\beta}}{\alpha(\alpha+\beta)} - \frac{p_{ij}^\alpha \hat{q}_{ij}^\beta}{\alpha\beta} + \frac{(q_{ij}^t)^{\alpha+\beta-1}}{\alpha} (\hat{q}_{ij} - q_{ij}^t), \\ \quad \frac{\beta}{\alpha} < \frac{1}{\alpha} - 1, \\ \frac{p_{ij}^{\alpha+\beta}}{\beta(\alpha+\beta)} + \frac{\hat{q}_{ij}^{\alpha+\beta}}{\alpha(\alpha+\beta)} - \frac{p_{ij}^\alpha \hat{q}_{ij}^\beta}{\alpha\beta}, \\ \quad \frac{\beta}{\alpha} \in \left[\frac{1}{\alpha} - 1, \frac{1}{\alpha} \right], \\ \frac{p_{ij}^{\alpha+\beta}}{\beta(\alpha+\beta)} + \frac{\hat{q}_{ij}^{\alpha+\beta}}{\alpha(\alpha+\beta)} - \frac{p_{ij}^\alpha (q_{ij}^t)^\beta}{\alpha\beta} - \frac{p_{ij}^\alpha (q_{ij}^t)^{\beta-1}}{\alpha} (\hat{q}_{ij} - q_{ij}^t), \\ \quad \frac{\beta}{\alpha} > \frac{1}{\alpha}, \end{cases} \quad (29)$$

$$\hat{q}_{ij}^t = q_{ij}^t \frac{a_{ik}^{t+1} x_{kj}^{t+1}}{a_{ik}^t x_{kj}^t}.$$

Формулы для случаев $\beta = 0$ и $\alpha = -\beta$ могут быть получены при помощи правила Лопиталья.

Показано, что

$$G(Q_1, Q_2, P) \geq D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q_1), \quad G(Q_1, Q_1, P) = D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q_1) \quad \forall Q_1, Q_2, P,$$

то есть, $G(Q_1, Q_2, P)$ действительно является дополнительной функцией для $D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, Q_1)$.

Заметим, что знаменатели в (28) могут принимать нулевые значения. Чтобы избежать деления на ноль, в работе [28] было предложено прибавлять небольшую положительную константу ε к знаменателям выражений в (28), однако вопрос влияния такой модификации на сходимость алгоритма и свойства получаемого решения не рассматривался. Вместо добавления слагаемого ε к знаменателям множителей мультипликативного алгоритма проведём ε -модификацию алгоритма (28) аналогично (24), отделив принимаемые элементами матриц значения от нуля константой ε :

$$\begin{aligned} X &\leftarrow \max \left(\varepsilon, X \otimes ((A^T Z) \circ (A^T Q^{[\alpha+\beta-1]}))^{[\omega'(\alpha, \beta)]} \right), \\ A &\leftarrow \max \left(\varepsilon, A \otimes ((Z X^T) \circ (Q^{[\alpha+\beta-1]} X^T))^{[\omega'(\alpha, \beta)]} \right). \end{aligned} \quad (30)$$

Рассмотрим задачу минимизации функционала потерь в отделинной от нуля области:

$$(A_\varepsilon^*, X_\varepsilon^*) = \underset{A \geq \varepsilon, X \geq \varepsilon}{\operatorname{argmin}} D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX). \quad (31)$$

Теорема 4. Для любого $\varepsilon > 0$ функционал $D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, AX)$ монотонно не возрастает при обновлениях ε -модифицированного алгоритма (30) для любого начального приближения $(A^0, X^0) \geq \varepsilon$.

Доказательство. Пусть $A^t \geq \varepsilon$. Обозначим за $X^{t+1} = \underset{X \geq \varepsilon}{\operatorname{argmin}} G(A^t X, A^t X^t, P)$, где G — дополнительная функция (29). По определению дополнительной функции имеем:

$$\begin{aligned} D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^t X^t) &= G(A^t X^t, A^t X^t, P) \geq \min_{X \geq \varepsilon} G(A^t X, A^t X^t, P) = \\ &= G(A^t X^{t+1}, A^t X^t, P) \geq G(A^t X^{t+1}, A^t X^{t+1}, P) = D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^t X^{t+1}), \end{aligned}$$

Покажем, что обновления (30) совпадают с решениями задач (20), (21) минимизации дополнительной функции. Рассмотрим функцию

$$G(A^t X, A^t X^t, P) = \sum_{i,j,k} \frac{a_{ik}^t x_{kj}^t}{q_{ij}^t} \bar{d}_{AB}^{(\alpha,\beta)} \left(q_{ij}^t \frac{x_{kj}}{x_{kj}^t}, q_{ij}^t, p_{ij} \right).$$

Обозначим

$$g_{kj}(x_{kj}, x_{kj}^t, A^t, P) = x_{kj}^t \sum_{i=1}^m \frac{a_{ik}^t}{q_{ij}^t} \bar{d}_{AB}^{(\alpha,\beta)} \left(q_{ij}^t \frac{x_{kj}}{x_{kj}^t}, q_{ij}^t, p_{ij} \right).$$

Поскольку функция $G(A^t X, A^t X^t, P)$ состоит из независимых слагаемых по x_{kj} ,

$$X^{t+1} = \underset{X \geq \varepsilon}{\operatorname{argmin}} G(A^t X, A^t X^t, P) \iff$$

$$x_{kj}^{t+1} = \underset{x_{kj} \geq \varepsilon}{\operatorname{argmin}} g_{kj}(x_{kj}, x_{kj}^t, A^t, P) \quad \forall k, j.$$

Далее, поскольку функция

$$\bar{d}_{AB}^{(\alpha,\beta)} \left(q_{ij}^t \frac{x_{kj}}{x_{kj}^t}, q_{ij}^t, p_{ij} \right) = \begin{cases} \frac{p_{ij}^{\alpha+\beta}}{\beta(\alpha+\beta)} + \frac{(q_{ij}^t)^{\alpha+\beta}}{\alpha(\alpha+\beta)} - \frac{p_{ij}^\alpha (q_{ij}^t)^\beta x_{kj}^\beta}{\alpha\beta (x_{kj}^t)^\beta} + \frac{(q_{ij}^t)^{\alpha+\beta}}{\alpha} \left(\frac{x_{kj}}{x_{kj}^t} - 1 \right), \\ \frac{\beta}{\alpha} < \frac{1}{\alpha} - 1, \\ \frac{p_{ij}^{\alpha+\beta}}{\beta(\alpha+\beta)} + \frac{(q_{ij}^t)^{\alpha+\beta} x_{kj}^{\alpha+\beta}}{\alpha(\alpha+\beta) (x_{kj}^t)^{\alpha+\beta}} - \frac{p_{ij}^\alpha \hat{q}_{ij}^\beta}{\alpha\beta}, \\ \frac{\beta}{\alpha} \in \left[\frac{1}{\alpha} - 1, \frac{1}{\alpha} \right], \\ \frac{p_{ij}^{\alpha+\beta}}{\beta(\alpha+\beta)} + \frac{(q_{ij}^t)^{\alpha+\beta} x_{kj}^{\alpha+\beta}}{\alpha(\alpha+\beta) (x_{kj}^t)^{\alpha+\beta}} - \frac{p_{ij}^\alpha (q_{ij}^t)^\beta}{\alpha\beta} - \frac{p_{ij}^\alpha (q_{ij}^t)^\beta}{\alpha} \left(\frac{x_{kj}}{x_{kj}^t} - 1 \right), \\ \frac{\beta}{\alpha} > \frac{1}{\alpha} \end{cases}$$

является выпуклой по x_{kj} по построению [28], то выпукла по x_{kj} и $g_{kj}(x_{kj}, x_{kj}^t, A^t, P)$; следовательно, её безусловный минимум можно получить из условия

$$\frac{\partial g_{kj}}{\partial x_{kj}} = x_{kj}^t \sum_{i=1}^m \frac{a_{ik}^t}{q_{ij}^t} \frac{\partial \bar{d}_{AB}}{\partial x_{kj}} = 0.$$

Распишем его:

$$\frac{\partial \bar{d}_{AB}}{\partial x_{kj}} = \begin{cases} \frac{(q_{ij}^t)^\beta}{\alpha} \frac{1}{x_{kj}^t} \left((q_{ij}^t)^\alpha - p_{ij}^\alpha \left(\frac{x_{kj}}{x_{kj}^t} \right)^{\beta-1} \right), & \frac{\beta}{\alpha} < \frac{1}{\alpha} - 1, \\ \frac{(q_{ij}^t)^\beta}{\alpha} \frac{x_{kj}^{\beta-1}}{(x_{kj}^t)^\beta} \left((q_{ij}^t)^\alpha \left(\frac{x_{kj}}{x_{kj}^t} \right)^\alpha - p_{ij}^\alpha \right), & \frac{\beta}{\alpha} \in \left[\frac{1}{\alpha} - 1, \frac{1}{\alpha} \right], \\ \frac{(q_{ij}^t)^\beta}{\alpha} \frac{1}{x_{kj}^t} \left((q_{ij}^t)^\alpha \left(\frac{x_{kj}}{x_{kj}^t} \right)^{\alpha+\beta-1} - p_{ij}^\alpha \right), & \frac{\beta}{\alpha} > \frac{1}{\alpha}; \end{cases}$$

$$\frac{\partial g_{kj}}{\partial x_{kj}} = \begin{cases} \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\beta-1} \left((q_{ij}^t)^\alpha - p_{ij}^\alpha \left(\frac{x_{kj}}{x_{kj}^t} \right)^{\beta-1} \right), & \frac{\beta}{\alpha} < \frac{1}{\alpha} - 1, \\ \frac{1}{\alpha} \left(\frac{x_{kj}}{x_{kj}^t} \right)^\beta \sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\beta-1} \left((q_{ij}^t)^\alpha \left(\frac{x_{kj}}{x_{kj}^t} \right)^\alpha - p_{ij}^\alpha \right), & \frac{\beta}{\alpha} \in \left[\frac{1}{\alpha} - 1, \frac{1}{\alpha} \right], \\ \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\beta-1} \left((q_{ij}^t)^\alpha \left(\frac{x_{kj}}{x_{kj}^t} \right)^{\alpha+\beta-1} - p_{ij}^\alpha \right), & \frac{\beta}{\alpha} > \frac{1}{\alpha}; \end{cases}$$

$$\frac{\partial g_{kj}}{\partial x_{kj}} = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \left(\frac{x_{kj}}{x_{kj}^t} \right)^{1-\beta} \sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\alpha+\beta-1} = \sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\beta-1} p_{ij}^\alpha, & \frac{\beta}{\alpha} < \frac{1}{\alpha} - 1, \\ \left(\frac{x_{kj}}{x_{kj}^t} \right)^\alpha \sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\alpha+\beta-1} = \sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\beta-1} p_{ij}^\alpha, & \frac{\beta}{\alpha} \in \left[\frac{1}{\alpha} - 1, \frac{1}{\alpha} \right], \\ \left(\frac{x_{kj}}{x_{kj}^t} \right)^{\alpha+\beta-1} \sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\alpha+\beta-1} = \sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\beta-1} p_{ij}^\alpha, & \frac{\beta}{\alpha} > \frac{1}{\alpha}. \end{cases}$$

Отсюда получаем:

$$x_{kj}^{t+1} = \underset{x_{kj} \geq \varepsilon}{\operatorname{argmin}} g_{kj}(x_{kj}, x_{kj}^t, A^t, P) = \max \left(\varepsilon, x_{kj}^t \left(\frac{\sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\beta-1} p_{ij}^\alpha}{\sum_{i=1}^m a_{ik}^t (q_{ij}^t)^{\alpha+\beta-1}} \right)^{\omega'(\alpha, \beta)} \right),$$

что в точности совпадает с обновлениями ε -модифицированного алгоритма (30); следовательно, обновления для X из (30) приводят к монотонному невозрастанию функционала потерь.

Для обновлений по A доказательство строится аналогично. ■

Рассмотрим теперь вопрос качества решения, получаемого ε -модифицированным алгоритмом (30). Для отделённой от нуля задачи (31) условия Каруша-Куна-Таккера записываются следующим образом:

$$\begin{aligned} A &\geq \varepsilon, & X &\geq \varepsilon, \\ \nabla_A D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX) &\geq 0, & \nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX) &\geq 0, \\ (A - \varepsilon) \otimes \nabla_A D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX) &= 0, & (X - \varepsilon) \otimes \nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX) &= 0. \end{aligned}$$

Следующая теорема утверждает, что в предельной точке последовательности, получаемой при помощи алгоритма (30), данные условия выполняются.

Теорема 5. *Любая предельная точка последовательности, порождаемой алгоритмом с обновлениями вида (30) для любого начального приближения $(A^0, X^0) \geq \varepsilon$, является стационарной точкой задачи (31).*

Доказательство. Пусть (\bar{A}, \bar{X}) — предельная точка последовательности (A^t, X^t) , порождаемой алгоритмом с обновлениями (30), а $\bar{Q} = \bar{A}\bar{X}$. Поскольку функционал потерь ограничен снизу (нулём), из её монотонного невозрастания следует сходимость $D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A^t X^t)$ к $D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, \bar{A}\bar{X})$. Кроме того,

$$\bar{x}_{kj} = \max\left(\varepsilon, c_{kj}^{\omega^{(\alpha, \beta)}} \bar{x}_{kj}\right), \quad (33)$$

где

$$c_{kj} = \frac{\sum_{i=1}^m \bar{a}_{ik} \bar{q}_{ij}^{\beta-1} p_{ij}^\alpha}{\sum_{i=1}^m \bar{a}_{ik} \bar{q}_{ij}^{\alpha+\beta-1}},$$

причём это выражение всегда определено, так как, поскольку $(A^0, X^0) \geq \varepsilon$, выражение в знаменателе не может быть равным нулю. Пользуясь выражением для градиента (17):

$$\left[\nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX)\right]_{kj} = \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^m q_{ij}^{\beta-1} a_{ik} (q_{ij}^\alpha - p_{ij}^\alpha) = \frac{1}{\alpha} \left(1 - \frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}^{\beta-1} p_{ij}^\alpha}{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}}\right),$$

необходимые и достаточные условия стационарности для компоненты \bar{x}_{kj} решения задачи (31) можно записать следующим образом:

$$\bar{x}_{kj} \geq \varepsilon,$$

$$c_{kj} \leq 1,$$

$$(\bar{x}_{kj} - \epsilon)(c_{kj} - 1) = 0.$$

В то же время, из выражения (33) следует, что, поскольку \bar{x}_{kj} — предельная точка, либо $c_{kj}^{\omega'(\alpha, \beta)} \leq 1$ (а раз $\omega'(\alpha, \beta) \leq 1$, то и $c_{kj} \leq 1$) и $\bar{x}_{kj} = \epsilon$, либо $\bar{x}_{kj} > \epsilon$ и $c_{kj} = 1$; следовательно, условия стационарности для \bar{x}_{kj} выполняются. Это справедливо для всех k, j , то есть, для всей матрицы \bar{X} .

Для \bar{A} доказательство строится аналогично. ■

По аналогии с леммой 1 для нормы Фробениуса докажем теперь, что ϵ -модифицированный мультипликативный алгоритм с обновлениями (30) сходится к стационарной точке отделенной от нуля задачи (31). Для этого воспользуемся следующей леммой, доказанной в работе [60].

Лемма 2 ([60]). Пусть $\epsilon \geq 0$ — произвольная константа, $f(x)$ — такое отображение из $[\epsilon, \infty)$ в \mathbb{R} , что $\forall x \geq \epsilon$

$$f(x) \leq cx^\nu,$$

где $c > 0$ и $\nu \leq 1$ — некоторые константы. Тогда любая последовательность $\{x^t\}_{t=0}^\infty$, порождаемая обновлениями ϵ -модифицированного алгоритма

$$x^{t+1} = \max(\epsilon, f(x^t)), \quad t = 0, 1, \dots,$$

для любого начального приближения $x^0 \geq \epsilon$ ограничена.

Теорема 6. ϵ -модифицированный мультипликативный алгоритм с обновлениями (30) сходится к стационарной точке отделённой от нуля задачи (31).

Доказательство. Покажем сначала, что для обновлений (30) выполняются условия леммы 2, то есть, существуют такие константы $c > 0$ и $\nu \leq 1$, что

$$f_{kj}(A, X) = x_{kj} \left(\frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} p_{ij}^\alpha q_{ij}^{\beta-1}}{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}} \right)^{\omega'(\alpha, \beta)} \leq cx_{kj}^\nu.$$

Заметим, что $\text{sign}(\alpha) = \text{sign}(\omega'(\alpha, \beta))$; рассмотрим сначала случай $\alpha > 0$, $\omega' > 0$:

$$\begin{aligned}
f_{kj}(A, X) &= x_{kj} \left(\frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} p_{ij}^\alpha q_{ij}^{\beta-1}}{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}} \right)^{\omega'} = x_{kj} \left(\frac{\sum_{i=1}^m \frac{a_{ik} p_{ij}^\alpha q_{ij}^{\beta-1}}{m}}{\sum_{l=1}^m a_{lk} q_{lj}^{\alpha+\beta-1}} \right)^{\omega'} \leq \\
&\leq x_{kj} \left(\frac{\sum_{i=1}^m \frac{a_{ik} p_{ij}^\alpha q_{ij}^{\beta-1}}{a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}}}{m} \right)^{\omega'} = x_{kj} \left(\sum_{i=1}^m \left(\frac{p_{ij}}{q_{ij}} \right)^\alpha \right)^{\omega'} = \\
&= x_{kj} \left(\sum_{i=1}^m \left(\frac{p_{ij}}{\sum_{l=1}^r a_{il} x_{lj}} \right)^\alpha \right)^{\omega'} \leq x_{kj} \left(\sum_{i=1}^m \left(\frac{p_{ij}}{a_{ik} x_{kj}} \right)^\alpha \right)^{\omega'} \leq \\
&\leq x_{kj} \left(x_{kj}^{-\alpha} \varepsilon^{-\alpha} \sum_{i=1}^m p_{ij}^\alpha \right)^{\omega'} = \varepsilon^{-\alpha \omega'} \left(\sum_{i=1}^m p_{ij}^\alpha \right)^{\omega'} x_{kj}^{1-\alpha \omega'}.
\end{aligned}$$

При $\alpha < 0$, $\omega' < 0$ получаем аналогичное выражение:

$$\begin{aligned}
f_{kj}(A, X) &= x_{kj} \left(\frac{\sum_{i=1}^m a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}}{\sum_{i=1}^m a_{ik} p_{ij}^\alpha q_{ij}^{\beta-1}} \right)^{-\omega'} = x_{kj} \left(\frac{\sum_{i=1}^m \frac{a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}}{m}}{\sum_{l=1}^m a_{lk} p_{lj}^\alpha q_{lj}^{\beta-1}} \right)^{-\omega'} \leq \\
&\leq x_{kj} \left(\sum_{i=1}^m \frac{a_{ik} q_{ij}^{\alpha+\beta-1}}{a_{ik} p_{ij}^\alpha q_{ij}^{\beta-1}} \right)^{-\omega'} = x_{kj} \left(\sum_{i=1}^m \left(\frac{p_{ij}}{q_{ij}} \right)^{-\alpha} \right)^{-\omega'} = \\
&= x_{kj} \left(\sum_{i=1}^m \left(\frac{p_{ij}}{\sum_{l=1}^r a_{il} x_{lj}} \right)^{-\alpha} \right)^{-\omega'} \leq x_{kj} \left(\sum_{i=1}^m \left(\frac{p_{ij}}{a_{ik} x_{kj}} \right)^{-\alpha} \right)^{-\omega'} \leq \\
&\leq x_{kj} \left(x_{kj}^\alpha \varepsilon^\alpha \sum_{i=1}^m p_{ij}^{-\alpha} \right)^{-\omega'} = \varepsilon^{-\alpha \omega'} \left(\sum_{i=1}^m p_{ij}^{-\alpha} \right)^{-\omega'} x_{kj}^{1-\alpha \omega'}.
\end{aligned}$$

Получаем, что при всех $\alpha \neq 0$ выполнено неравенство $f_{kj}(A, X) \leq c x_{kj}^\nu$, где $c = \varepsilon^{-\alpha \omega'} \left(\sum_{i=1}^m p_{ij}^{|\alpha|} \right)^{|\omega'|} > 0$ и $\nu \equiv 1 - \alpha \omega' \leq 1$ (по определению $\omega'(\alpha, \beta)$); следовательно, условия леммы 2 выполнены. Для обновлений a_{ik} доказательство строится аналогично.

Таким образом, последовательность (A^t, X^t) , порождаемая ε -модифицированным мультипликативным алгоритмом с обновлениями (30) ограничена; следовательно, выполняются условия теоремы Больцано-Вейерштрасса, и в ней существует сходящаяся подпоследовательность. Согласно теореме 5, любая предельная точка (A^t, X^t) является стационарной точкой отделимой от нуля задачи (31), что завершает доказательство теоремы. \blacksquare

Поскольку норма Фробениуса — частный случай АБ-дивергенции, данная теорема включает в себя утверждение леммы 1.

Пусть $(A_\varepsilon, X_\varepsilon)$ — предельная точка ε -модифицированного алгоритма с обновлениями вида (30). Как мы только что показали, $(A_\varepsilon, X_\varepsilon)$ является стационарной точкой задачи (31). Проведём ε -прореживание матриц A_ε и X_ε :

$$A_0 = A_\varepsilon \otimes [A_\varepsilon > \varepsilon],$$

$$X_0 = X_\varepsilon \otimes [X_\varepsilon > \varepsilon].$$

Насколько точно (A_0, X_0) аппроксимирует стационарную точку исходной задачи (26)?

Теорема 7. *Для матриц (A_0, X_0) , полученных из $(A_\varepsilon, X_\varepsilon)$ ε -прореживанием с произвольным $\varepsilon > 0$, верно следующее:*

$$\left\{ \begin{array}{l} \left[\begin{array}{l} a_{0ik} = 0, \quad \left[\nabla_A D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A_0 X_0) \right]_{ik} \geq -\mathcal{O}(\varepsilon), \\ a_{0ik} > 0, \quad \left| \left[\nabla_A D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A_0 X_0) \right]_{ik} \right| \leq \mathcal{O}(\varepsilon), \end{array} \right. \\ \left[\begin{array}{l} x_{0kj} = 0, \quad \left[\nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A_0 X_0) \right]_{kj} \geq -\mathcal{O}(\varepsilon), \\ x_{0kj} > 0, \quad \left| \left[\nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A_0 X_0) \right]_{kj} \right| \leq \mathcal{O}(\varepsilon), \end{array} \right. \end{array} \right.$$

то есть, в точке (A_0, X_0) условия Каруша-Куна-Таккера для исходной задачи (26) выполняются с точностью до $\mathcal{O}(\varepsilon)$.

Доказательство. Поскольку $(A_\varepsilon, X_\varepsilon)$ — стационарная точка задачи (31), в ней по определению выполняются условия Каруша-Куна-Таккера:

$$\left\{ \begin{array}{l} \left[\begin{array}{l} a_{\varepsilon ik} = \varepsilon, \quad \left[\nabla_A D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A_\varepsilon X_\varepsilon) \right]_{ik} \geq 0, \\ a_{\varepsilon ik} > \varepsilon, \quad \left| \left[\nabla_A D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A_\varepsilon X_\varepsilon) \right]_{ik} \right| = 0, \end{array} \right. \\ \left[\begin{array}{l} x_{\varepsilon kj} = \varepsilon, \quad \left[\nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A_\varepsilon X_\varepsilon) \right]_{kj} \geq 0, \\ x_{\varepsilon kj} > \varepsilon, \quad \left| \left[\nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A_\varepsilon X_\varepsilon) \right]_{kj} \right| = 0. \end{array} \right. \end{array} \right. \quad (34)$$

Построим верхнюю оценку для расстояния между значениями градиента $\nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}$ в точках (A_0, X_0) и $(A_\varepsilon, X_\varepsilon)$, обозначая $Q_0 = A_0 X_0$ и $Q_\varepsilon = A_\varepsilon X_\varepsilon$:

$$\max_{k, j} \left| \left[\nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A_\varepsilon X_\varepsilon) - \nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A_0 X_0) \right]_{kj} \right| =$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{1}{\alpha} \max_{k,j} \left| \left[A_\varepsilon^T (Q_\varepsilon^{[\alpha+\beta-1]} - P^{[\alpha]} \otimes Q_\varepsilon^{[\beta-1]}) - A_0^T (Q_0^{[\alpha+\beta-1]} - P^{[\alpha]} \otimes Q_0^{[\beta-1]}) \right]_{kj} \right| \leq \\
&\leq \frac{1}{\alpha} \max_{k,j} \left| \left[A_\varepsilon^T Q_\varepsilon^{[\alpha+\beta-1]} - A_0^T Q_0^{[\alpha+\beta-1]} \right]_{kj} \right| + \\
&\quad + \frac{1}{\alpha} \max_{k,j} \left| \left[A_\varepsilon^T (Q_\varepsilon^{[\beta-1]} \otimes P^{[\alpha]}) - A_0^T (Q_0^{[\beta-1]} \otimes P^{[\alpha]}) \right]_{kj} \right| \leq \\
&\leq \frac{1}{\alpha} \max_{k,j} \left| \sum_{i=1}^m \left((a_{0ik} + \varepsilon) q_{\varepsilon ij}^{\alpha+\beta-1} - a_{0ik} q_{0ij}^{\alpha+\beta-1} \right) \right| + \\
&\quad + \frac{1}{\alpha} \max_{k,j} \left| \sum_{i=1}^m p_{ij}^\alpha \left((a_{0ik} + \varepsilon) q_{\varepsilon ij}^{\beta-1} - a_{0ik} q_{0ij}^{\beta-1} \right) \right|. \tag{35}
\end{aligned}$$

Запишем выражения для элементов матриц Q_0 и Q_ε :

$$\begin{aligned}
q_{0ij} &= \sum_{l=1}^r a_{0il} x_{0lj} = \sum_{l: \substack{a_{0il} \neq 0, \\ x_{0lj} \neq 0}} a_{0il} x_{0lj}; \\
q_{\varepsilon ij} &= \sum_{l=1}^r a_{\varepsilon il} x_{\varepsilon lj} = \sum_{l: \substack{a_{\varepsilon il} > \varepsilon, \\ x_{\varepsilon lj} > \varepsilon}} a_{\varepsilon il} x_{\varepsilon lj} + \sum_{l: \substack{a_{\varepsilon il} > \varepsilon, \\ x_{\varepsilon lj} = \varepsilon}} a_{\varepsilon il} x_{\varepsilon lj} + \sum_{l: \substack{a_{\varepsilon il} = \varepsilon, \\ x_{\varepsilon lj} > \varepsilon}} a_{\varepsilon il} x_{\varepsilon lj} + \sum_{l: \substack{a_{\varepsilon il} = \varepsilon, \\ x_{\varepsilon lj} = \varepsilon}} a_{\varepsilon il} x_{\varepsilon lj}.
\end{aligned}$$

По построению матриц A_0, X_0 верно следующее:

$$\begin{aligned}
\sum_{l: \substack{a_{\varepsilon il} > \varepsilon, \\ x_{\varepsilon lj} > \varepsilon}} a_{\varepsilon il} x_{\varepsilon lj} &= \sum_{l: \substack{a_{0il} \neq 0, \\ x_{0lj} \neq 0}} a_{0il} x_{0lj} = q_{0ij}, \\
\sum_{l: \substack{a_{\varepsilon il} > \varepsilon, \\ x_{\varepsilon lj} = \varepsilon}} a_{\varepsilon il} x_{\varepsilon lj} &= \varepsilon \sum_{l: \substack{a_{0il} \neq 0, \\ x_{0lj} = 0}} a_{0il}, \\
\sum_{l: \substack{a_{\varepsilon il} = \varepsilon, \\ x_{\varepsilon lj} > \varepsilon}} a_{\varepsilon il} x_{\varepsilon lj} &= \varepsilon \sum_{l: \substack{a_{0il} = 0, \\ x_{0lj} \neq 0}} x_{0lj}, \\
\sum_{l: \substack{a_{\varepsilon il} = \varepsilon, \\ x_{\varepsilon lj} = \varepsilon}} a_{\varepsilon il} x_{\varepsilon lj} &= \varepsilon^2 \cdot \#\{l: a_{\varepsilon il} = \varepsilon, x_{\varepsilon lj} = \varepsilon\} = \varepsilon^2 \cdot \#\{l: a_{0il} = 0, x_{0lj} = 0\};
\end{aligned}$$

откуда получаем:

$$\begin{aligned}
q_{\varepsilon ij} &= \sum_{l: \substack{a_{0il} \neq 0, \\ x_{0lj} \neq 0}} a_{0il} x_{0lj} + \varepsilon \left(\sum_{l: \substack{a_{0il} \neq 0, \\ x_{0lj} = 0}} a_{0il} + \sum_{l: \substack{a_{0il} = 0, \\ x_{0lj} \neq 0}} x_{0lj} \right) + \varepsilon^2 \cdot \#\{l: a_{0il} = 0, x_{0lj} = 0\} \equiv \\
&\equiv q_{0ij} + \varepsilon d_{ij} + \varepsilon^2 f_{ij}.
\end{aligned}$$

Используя это представление, запишем первые несколько членов ряда Тейлора функции $q_{\varepsilon ij}^y$ при разложении по ε в нуле:

$$q_{\varepsilon ij}^y = (q_{0ij} + \varepsilon d_{ij} + \varepsilon^2 f_{ij})^y = q_{0ij}^y + y q_{0ij}^{y-1} d_{ij} \varepsilon + \mathcal{O}(\varepsilon^2).$$

Подставим это разложение при $y = \alpha + \beta - 1$ в выражение под знаком суммы в первом слагаемом правой части (35):

$$\begin{aligned} (a_{0ik} + \varepsilon) q_{\varepsilon ij}^{\alpha+\beta-1} - a_{0ik} q_{0ij}^{\alpha+\beta-1} &= (a_{0ik} + \varepsilon) \left(q_{0ij}^{\alpha+\beta-1} + (\alpha + \beta - 1) q_{0ij}^{\alpha+\beta-2} d_{ij} \varepsilon + \mathcal{O}(\varepsilon^2) \right) - \\ - a_{0ik} q_{0ij}^{\alpha+\beta-1} &= \varepsilon (\alpha + \beta - 1) q_{0ij}^{\alpha+\beta-2} d_{ij} (a_{0ik} + \varepsilon) + \mathcal{O}(\varepsilon^2) = \mathcal{O}(\varepsilon). \end{aligned}$$

Аналогично для второго слагаемого при $y = \beta - 1$:

$$\begin{aligned} p_{ij}^\alpha \left((a_{0ik} + \varepsilon) q_{\varepsilon ij}^{\beta-1} - a_{0ik} q_{0ij}^{\beta-1} \right) &= p_{ij} \left((a_{0ik} + \varepsilon) \left(q_{0ij}^{\beta-1} + (\beta - 1) q_{0ij}^{\beta-2} d_{ij} \varepsilon + \mathcal{O}(\varepsilon^2) \right) - \right. \\ - a_{0ik} q_{0ij}^{\beta-1} \left. \right) &= p_{ij} \left(\varepsilon (\beta - 1) q_{0ij}^{\beta-2} d_{ij} (a_{0ik} + \varepsilon) + \mathcal{O}(\varepsilon^2) \right) = \mathcal{O}(\varepsilon). \end{aligned}$$

Таким образом, для максимального расстояния между матрицами градиентов $\nabla_X D_{AB}^{(\alpha,\beta)}$ справедливо

$$\max_{k,j} \left| \left[\nabla_X D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A_\varepsilon X_\varepsilon) - \nabla_X D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A_0 X_0) \right]_{kj} \right| \leq \mathcal{O}(\varepsilon).$$

Аналогичным образом легко показать, что

$$\max_{i,k} \left| \left[\nabla_A D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A_\varepsilon X_\varepsilon) - \nabla_A D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A_0 X_0) \right]_{ik} \right| \leq \mathcal{O}(\varepsilon).$$

Подставляя полученное в условия Каруша-Куна-Таккера для точки $(A_\varepsilon, X_\varepsilon)$ (34), получаем утверждение теоремы. \blacksquare

Таким образом, про предложенный ε -модифицированный мультипликативный алгоритм (30) неотрицательного матричного разложения с произвольной АБ-дивергенцией в качестве функционала потерь показано, что он всегда сходится, а его предельная точка является стационарной точкой отделённой от нуля задачи (31) и лежит сколь угодно близко к некоторой стационарной точке исходной задачи (26).

1.6 Особенности оптимизации

1.6.1 Начальное приближение

Поскольку сходимость методов неотрицательного матричного разложения имеет локальный, а не глобальный характер, ясно, что инициализация матриц A и X оказывает существенное влияние на скорость сходимости и качество получаемого решения, особенно

в случаях, когда размерности искомым матриц велики. Изначально обе матрицы было предложено инициализировать случайно [69]. Ясно, что такой метод инициализации никоим образом не может гарантировать, что начальное приближение будет удачным.

Поскольку получение неотрицательного матричного разложения — задача матричной факторизации, логично искать способ построения начального приближения среди других методов решения этой задачи. Так, в работе [101] было предложено использовать кластеризацию сферическим методом k средних. Однако этот метод требует существенных вычислительных затрат; кроме того, позднее было показано, что его использование может приводить к остановке алгоритма в относительно плохих локальных минимумах [100]. Другие предложенные способы инициализации используют сингулярное разложение [22], нежёсткий метод k средних [103], нечёткий метод S средних [86, 105], метод главных компонент, вейвлеты Габора [105] и т. д. Так или иначе, проблема выбора начального приближения неотрицательного матричного разложения не может быть решена раз и навсегда — наилучший метод инициализации зависит от матрицы данных P [100].

В данной работе решено было использовать инициализацию, основанную на методе [22], который заключается в следующем. Для матрицы P находятся r сингулярных троек $(\mathbf{u}_k, s_k, \mathbf{v}_k)$, соответствующих наибольшему собственным числам. Пусть \mathbf{a}_k — k -й столбец матрицы A , а \mathbf{x}_k — k -я строка матрицы X , $k = 1, \dots, r$. Поскольку элементы матрицы P неотрицательны, по теореме Фробениуса-Перрона векторы $\mathbf{u}_1, \mathbf{v}_1$, соответствующие максимальному собственному значению s_1 , также имеют неотрицательные компоненты [1]. С их помощью начинается инициализация: $\mathbf{a}_1 = \mathbf{u}_1 \sqrt{s_1}$, $\mathbf{x}_1 = \mathbf{v}_1 \sqrt{s_1}$. Для оставшихся собственных векторов неотрицательность уже не гарантирована, поэтому для инициализации выбираются либо положительные, либо отрицательные компоненты векторов $\mathbf{u}_k, \mathbf{v}_k$, в зависимости от величины их норм:

$$\begin{aligned} &\text{Если } \|\mathbf{u}_k^+\| \cdot \|\mathbf{v}_k^+\| > \|\mathbf{u}_k^-\| \cdot \|\mathbf{v}_k^-\|, \text{ то} \\ &\mathbf{a}_k = \mathbf{u}_k^+ \sqrt{s_k \frac{\|\mathbf{v}_k^+\|}{\|\mathbf{u}_k^+\|}}, \quad \mathbf{x}_k = \mathbf{v}_k^+ \sqrt{s_k \frac{\|\mathbf{u}_k^+\|}{\|\mathbf{v}_k^+\|}}, \\ &\text{иначе} \\ &\mathbf{a}_k = \mathbf{u}_k^- \sqrt{s_k \frac{\|\mathbf{v}_k^-\|}{\|\mathbf{u}_k^-\|}}, \quad \mathbf{x}_k = \mathbf{v}_k^- \sqrt{s_k \frac{\|\mathbf{u}_k^-\|}{\|\mathbf{v}_k^-\|}}. \end{aligned}$$

Внесём небольшие изменения в описанный алгоритм инициализации. Во-первых, заменим \mathbf{u}^+ и \mathbf{u}^- на $\mathbf{u} \otimes [\mathbf{u} > \varepsilon]$ и $\mathbf{u} \otimes [\mathbf{u} < \varepsilon]$ соответственно; аналогичную замену произведём и для

компонент вектора \mathbf{v} . Во-вторых, отбросим стоящие под корнем множители с отношениями норм компонент, поскольку они всё равно могут быть устранены последующей нормировкой. Получившийся алгоритм инициализации приведён на схеме ниже.

$(\mathbf{u}_k, s_k, \mathbf{v}_k)$, $k = 1, \dots, r$ — наибольшие сингулярные тройки P ;

$$\mathbf{a}_1 = \mathbf{u}_1 \sqrt{s_1}, \quad \mathbf{x}_1 = \mathbf{v}_1 \sqrt{s_1};$$

Цикл // $k = 2, \dots, r$

$$\mathbf{u}_k^{+\varepsilon} = \mathbf{u}_k \otimes [\mathbf{u}_k > \varepsilon], \quad \mathbf{u}_k^{-\varepsilon} = \mathbf{u}_k \otimes [\mathbf{u}_k < \varepsilon];$$

$$\mathbf{v}_k^{+\varepsilon} = \mathbf{v}_k \otimes [\mathbf{v}_k > \varepsilon], \quad \mathbf{v}_k^{-\varepsilon} = \mathbf{v}_k \otimes [\mathbf{v}_k < \varepsilon];$$

Если $\|\mathbf{u}_k^{+\varepsilon}\| \|\mathbf{v}_k^{+\varepsilon}\| > \|\mathbf{u}_k^{-\varepsilon}\| \|\mathbf{v}_k^{-\varepsilon}\|$, **то**

$$\mathbf{a}_k = \mathbf{u}_k^{+\varepsilon} \sqrt{s_k}, \quad \mathbf{x}_k = \mathbf{v}_k^{+\varepsilon} \sqrt{s_k},$$

иначе

$$\mathbf{a}_k = \mathbf{u}_k^{-\varepsilon} \sqrt{s_k}, \quad \mathbf{x}_k = \mathbf{v}_k^{-\varepsilon} \sqrt{s_k}.$$

При необходимости алгоритм можно дополнить нормировкой матриц A и X .

1.6.2 Критерий останова

Для использования любого итерационного алгоритма необходимо сформулировать критерий останова. Как правило, для обеспечения практической применимости алгоритма используют остановку при превышении лимита времени выполнения или числа итераций, как, например, в оригинальном алгоритме получения неотрицательного матричного разложения путём минимизации АБ-дивергенции из работы [28]. Чаше подобные критерии используются в сочетании с другими, проверяющими достижение сходимости на текущей итерации. Наивный подход к такой проверке заключается в установлении замедления изменения функционала потерь — процесс останавливается, если на текущей итерации уменьшение функционала потерь не превзошло некоторого порога:

$$D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A^{t-1} X^{t-1}) - D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A^t X^t) \leq \epsilon,$$

где ϵ — некоторая константа. Такой подход широко распространён (например, он используется в популярной реализации NMF с нормой Фробениуса [23]), несмотря на то, что указанный критерий может вводить в заблуждение, поскольку изменения функционала потерь могут

стать небольшими задолго до того, как итерационный процесс попадёт в окрестность стационарной точки решаемой оптимизационной задачи.

Непосредственно с проверкой выполнения условий Каруша-Куна-Таккера (19-а)–(19-в) связан критерий, предложенный в работе [73]. На каждом шаге t рассчитываются проекции градиентов $\nabla_A D(P, A^t X^t)$, $\nabla_X D(P, A^t X^t)$, определяемые следующим образом:

$$\begin{aligned}\nabla_A^p D(P, A^t X^t) &= -\nabla_A^- D(P, A^t X^t) \otimes [A^t > 0], \\ \nabla_X^p D(P, A^t X^t) &= -\nabla_X^- D(P, A^t X^t) \otimes [X^t > 0],\end{aligned}$$

где $\nabla_A^- D$, $\nabla_X^- D$ — отрицательные компоненты градиентов $\nabla_A D$, $\nabla_X D$. Поскольку условия стационарности могут быть записаны в виде

$$\begin{cases} \nabla_A^p D(P, A^t X^t) = 0, \\ \nabla_X^p D(P, A^t X^t) = 0, \end{cases}$$

мерой близости (A^t, X^t) к стационарной точке может служить величина

$$\Delta_t = \sqrt{\|\nabla_A^p D(P, A^t X^t)\|_F^2 + \|\nabla_X^p D(P, A^t X^t)\|_F^2}.$$

Тогда критерий останова можно записать как

$$\frac{\Delta_t}{\Delta_0} \leq \epsilon, \quad (36)$$

где Δ_0 — мера нестационарности начального приближения, ϵ — некоторая константа.

Для алгоритма (30), целью которого является получение стационарной точки задачи (31), проекции градиентов записываются следующим образом:

$$\begin{aligned}\nabla_A^p D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A^t X^t) &= -\nabla_A^- D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A^t X^t) \otimes [A^t > \epsilon], \\ \nabla_X^p D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A^t X^t) &= -\nabla_X^- D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, A^t X^t) \otimes [X^t > \epsilon],\end{aligned}$$

где градиенты вычисляются по формулам (16), (17), или, в матричном виде:

$$\begin{aligned}\nabla_A D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX) &= \begin{cases} \frac{1}{\alpha} (Q^{[\beta-1]} \otimes (Q^{[\alpha]} - P^{[\alpha]})) X^T, & \alpha \neq 0, \\ (Q^{[\beta-1]} \otimes \ln(Q \circ P)) X^T, & \alpha = 0; \end{cases} \\ \nabla_X D_{AB}^{(\alpha, \beta)}(P, AX) &= \begin{cases} \frac{1}{\alpha} A^T (Q^{[\beta-1]} \otimes (Q^{[\alpha]} - P^{[\alpha]})), & \alpha \neq 0, \\ A^T (Q^{[\beta-1]} \otimes \ln(Q \circ P)), & \alpha = 0. \end{cases}\end{aligned}$$

Использование критерия (36) гарантирует прекращение работы алгоритма вблизи стационарной точки разложения. Существует, однако, ещё одна проблема: зачастую возникает потребность сравнить число итераций или время до остановки нескольких алгоритмов. Такое сравнение при использовании критерия (36) может оказаться ненадёжным из-за неоднозначности матричного разложения — величины проекций градиентов, в отличие от функционала потерь, чувствительны к шкалированию матриц A и X [62]. Данный недостаток устраняется использованием нормализации матриц на каждом шаге алгоритма [45].

1.6.3 Обработка пропусков и выбросов

Большая часть методов построения неотрицательного матричного разложения разработана для случаев, когда раскладываемая матрица P известна полностью. В то же время на практике зачастую знания о ней могут быть неполными. Часть элементов матрицы могут быть ненаблюдаемыми; наиболее характерный пример — матрица рейтингов пользователей в задаче коллаборативной фильтрации: большая часть рейтингов неизвестна, и, чтобы их предсказать, можно использовать матричное разложение [95]. С другой стороны, исходная матрица может быть сильно зашумлена, и для получения более устойчивого разложения часть её элементов может быть выгодно объявить выбросами и не учитывать их значение при построении разложения. Такой подход применялся, например, к данным масс-спектрометрии в работе [35].

Возможность модификации стандартных алгоритмов неотрицательного матричного разложения, учитывающей такие особенности задачи, заложена в аддитивности функционала потерь:

$$D(P, Q) = \sum_{i,j} d(p_{ij}, q_{ij}).$$

Пусть $W \in R_+^{m \times n}$ — фиксированная матрица весов элементов P , например, бинарных:

$$w_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{если элемент } p_{ij} \text{ известен и не является выбросом;} \\ 0, & \text{иначе.} \end{cases}$$

Для поиска таких A, X , что $W \otimes P \approx W \otimes (AX)$ вместо (26) будем решать задачу

$$(A^*, X^*) = \operatorname{argmin}_{A \geq 0, X \geq 0} \sum_{i,j} w_{ij} d(p_{ij}, q_{ij}). \quad (37)$$

Решение может быть получено простой модификацией мультипликативных обновлений (30):

$$\begin{aligned} X &\leftarrow \max \left(\varepsilon, X \otimes \left((A^T (Z \otimes W)) \oslash (A^T (Q^{[\alpha+\beta-1]} \otimes W)) \right)^{[\omega'(\alpha, \beta)]} \right), \\ A &\leftarrow \max \left(\varepsilon, A \otimes \left(((Z \otimes W) X^T) \oslash ((Q^{[\alpha+\beta-1]} \otimes W) X^T) \right)^{[\omega'(\alpha, \beta)]} \right). \end{aligned} \quad (38)$$

Для частного случая $\alpha = 1$, $\beta = 1$, когда АБ-дивергенция превращается в норму Фробениуса, аналогичная модификация была рассмотрена в работе [76]; в [63] рассматриваются учитывающие веса модификации других алгоритмов построения неотрицательного матричного разложения с этой нормой. В [32] приводится аналогичная модификация мультипликативного алгоритма, минимизирующего дивергенцию Брегмана, включающую как частные случаи норму Фробениуса и дивергенцию Кульбака-Лейблера.

Глава 2

Оценка экспрессии генов по ДНК-микрочипам

2.1 Общие сведения

ДНК— молекула, содержащая всю информацию, необходимую для функционирования клетки. Участок ДНК, несущий какую-либо целостную функциональную информацию, называется геном. В процессе экспрессии гена происходит преобразование информации, содержащейся в гене, в функциональный продукт (как правило, белок). Посредником, передающим информацию о гене структурам клетки, отвечающим за синтез белка, является молекула РНК. Количество молекул РНК в клетке служит мерой активности гена, то есть, оценкой уровня экспрессии.

Технология микрочипов ДНК позволяет получить оценку уровня экспрессии десятков тысяч генов одновременно. Основной принцип работы микрочипов ДНК заключается в следующем. На поверхности микрочипа на известных позициях закреплены пробы — одноцепочечные фрагменты ДНК, для последовательности нуклеотидов в которых известны (рисунок 3). Каждому гену соответствует набор в среднем из нескольких десятков проб, комплементарных разным его участкам. Исследуемый образец подготавливают таким образом, чтобы в нём находились одинарные цепочки ДНК, преобразованной из РНК экспрессируемых генов. После этого цепочки метят флуоресцентными метками, а полученный материал наносят на поверхность микрочипа. Как известно, в двуцепочечной молекуле ДНК тимин (Т), как правило, соединяется с аденином (А), а гуанин (G) — с цитозином (С); данный принцип называется принципом комплементарности. В соответствии с ним одинарные цепочки ДНК в образце вступают в реакцию гибридизации (соединения комплементарных последовательностей) с пробами ДНК-микрочипа (рисунок 4). Затем при помощи лазера проводится сканирование поверхности микрочипа и измеряется интенсивность флуоресценции каждого участка, служащая мерой концентрации соответствующих генов (рисунок 5). Пример результата сканирования микрочипа приведён на рисунке 6.

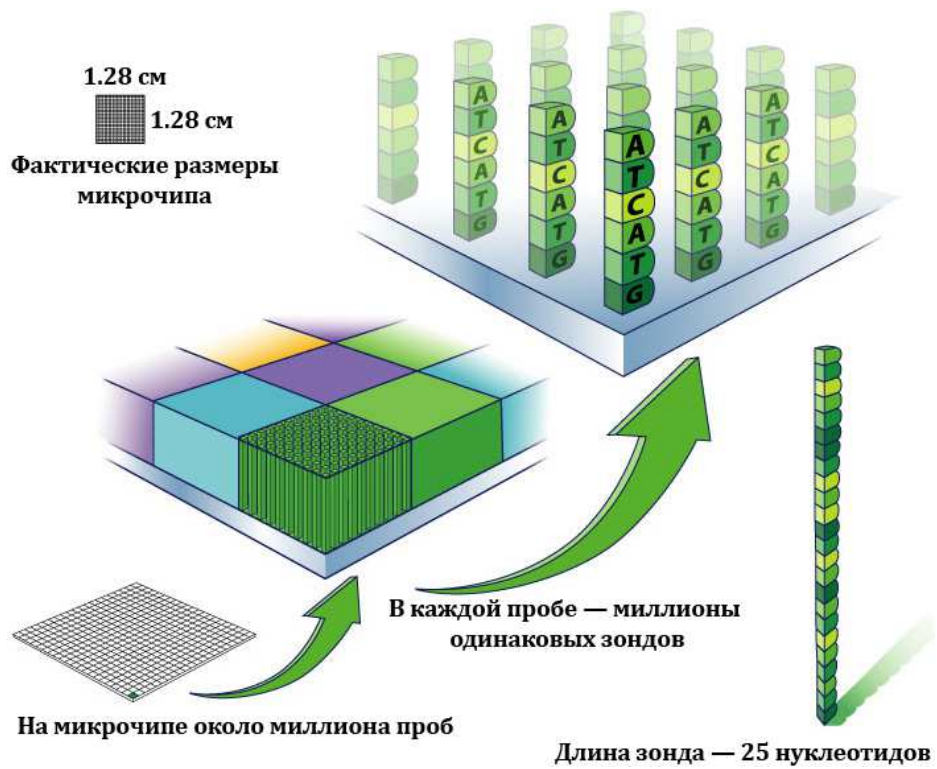


Рис. 3. Схема устройства ДНК-микрочипа.

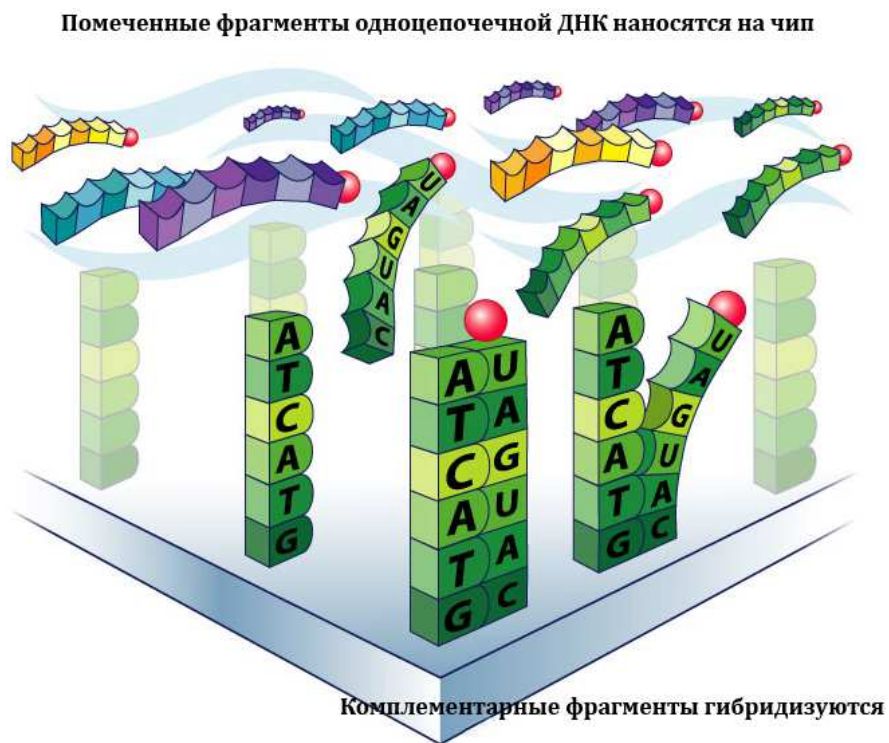


Рис. 4. Ход эксперимента с ДНК-микрочипом: гибридизация комплементарных фрагментов.

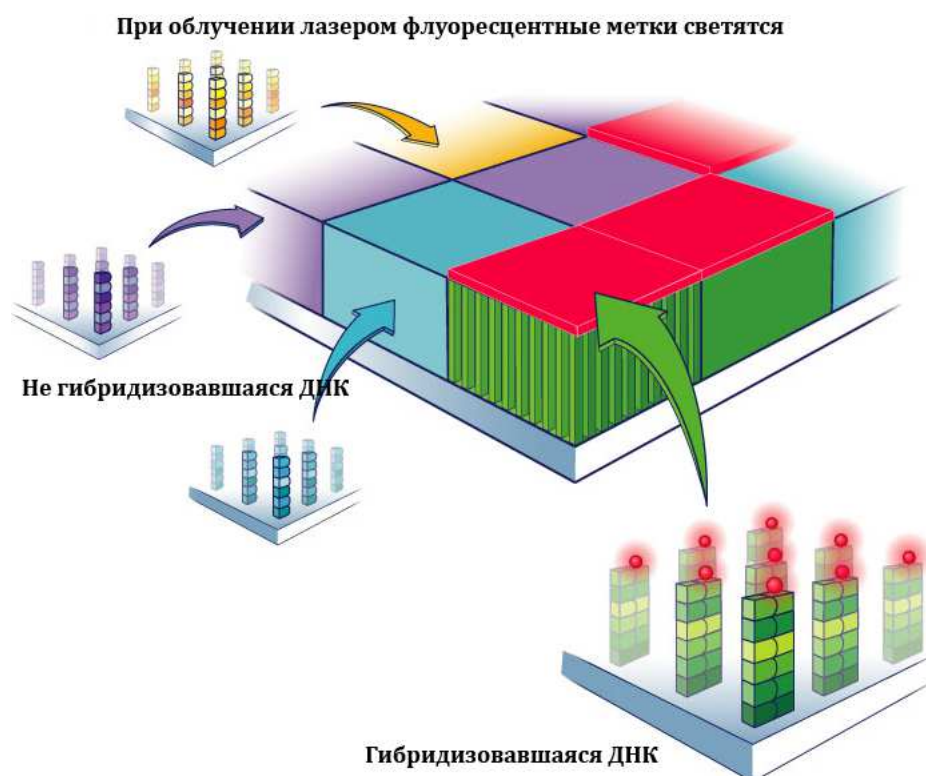


Рис. 5. Ход эксперимента с ДНК-микрочипом: сканирование поверхности микрочипа при помощи лазера.

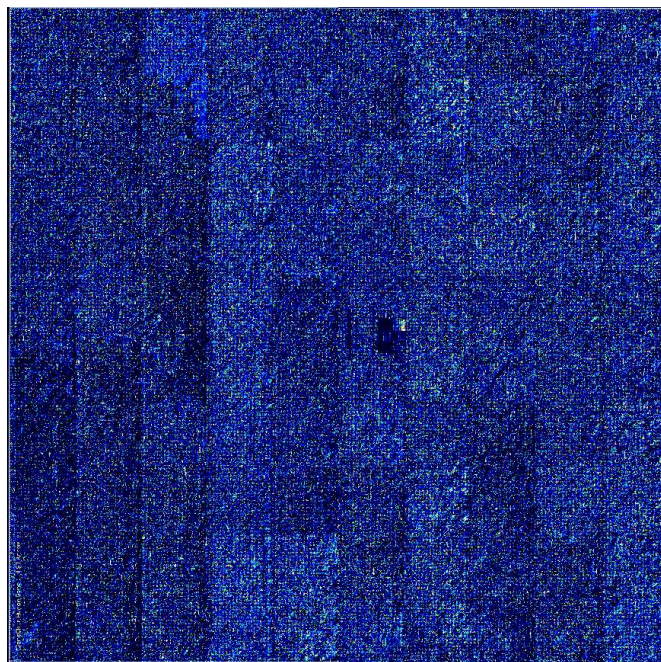


Рис. 6. Результат сканирования ДНК-микрочипа (искусственная расцветка).

В настоящее время существует несколько популярных платформ для микрочипового анализа экспрессии. Технология Affymetrix GeneChip, впервые предложенная в 1996 году, на сегодняшний день является одной из наиболее популярных. В данной работе речь пойдёт о методах анализа данных, полученных при помощи ДНК-микрочипов Affymetrix Human Gene 1.0 ST, относящихся к последнему поколению микрочипов этого производителя.

Для обеспечения устойчивости оценки уровня экспрессии каждому гену на микрочипе соответствует несколько проб, последовательности которых комплементарны разным участкам гена. В ходе обработки данных микрочипового анализа на этапе суммаризации интенсивности флуоресценции проб, соответствующих одному гену, обобщаются в оценку его экспрессии. Простейший метод суммаризации — усреднение интенсивностей флуоресценции проб по каждому гену. Такой подход применяется в комплексе алгоритмов MAS 5.0 [50], в котором для повышения робастности используется взвешенное среднее Тьюки, вычисленное одношаговым методом. Однако основной недостаток такого подхода заключается в том, что разброс интенсивностей различных проб одного гена очень высок (может достигать нескольких порядков), причём эти различия носят систематический характер. Так, в работе [72] было показано, что вариация интенсивностей проб к одному гену на одном микрочипе, как правило, выше, чем вариации интенсивностей этих проб на разных микрочипах; другой пример приведён на рисунке 7.

Основная причина таких различий заключается в том, что энергия гибридизации пробы с комплементарной ей последовательностью из исследуемого образца существенно зависит от нуклеотидного состава пробы. Пара А-Т образует две водородные связи, а пара G-C — три, поэтому энергия взаимодействия тем больше, чем больше в ней пар G-C. Но число пар А-Т и G-C — не единственный фактор, определяющий энергию взаимодействия двух цепочек ДНК: она зависит также от местонахождения каждой пары в цепочке, соседних нуклеотидов и т. д. (подробный обзор факторов приведён в работе [66]). В связи с этим на данный момент разработка точной физической модели гибридизации проб на микрочипе не представляется возможной.

Методы суммаризации следующего поколения, такие, как RMA [56], gcRMA [102], dChip [71], PLIER [11], учитывают вариацию энергии гибридизации проб в рамках линей-

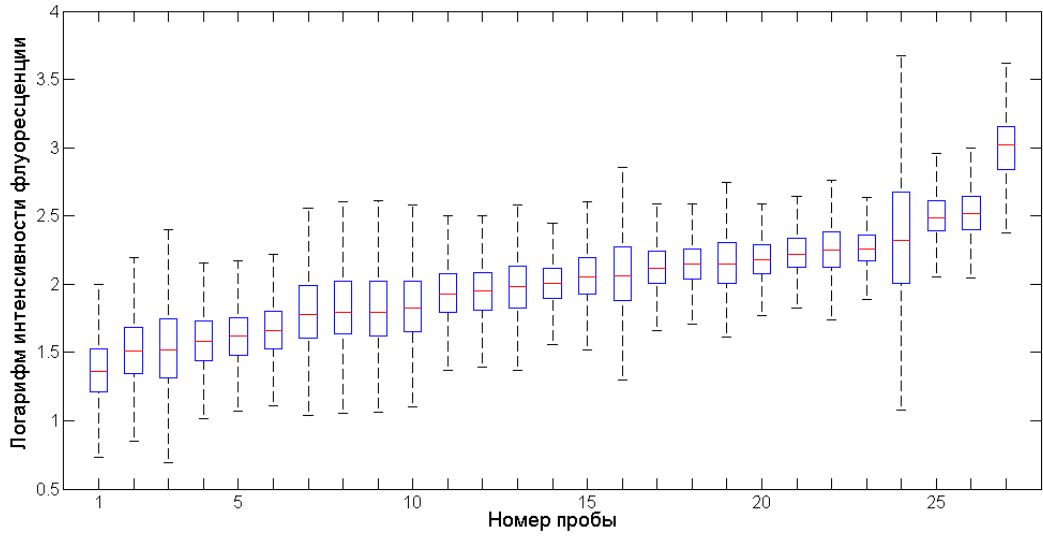


Рис. 7. Распределения интенсивностей флуоресценции разных проб к одному гену на тысяче ДНК-микрочипов: по горизонтальной оси — номер пробы, по вертикальной — десятичный логарифм интенсивности флуоресценции.

ной модели следующего вида:

$$I_{pk} \approx \hat{I}_{pk} = a_p c_{g(p)k}, \quad (39)$$

где $k = 1, \dots, K$ — номер микрочипа, $p = 1, \dots, P$ — номер пробы, $g = 1, \dots, G$ — номер гена, $g(p)$ — номер гена, соответствующего пробе p , I_{pk} — интенсивность флуоресценции пробы p на микрочипе k , $c_{g(p)k}$ — уровень экспрессии гена g , которому проба p комплементарна, на микрочипе k , a_p — коэффициент сродства пробы p своему гену. Таким образом, предполагается, что интенсивность флуоресценции I_{pk} каждой пробы зависит только от уровня экспрессии гена $g(p)$ в образце k , причём эта зависимость линейна.

Основанные на этой модели методы применяются при анализе ДНК-микрочипов практически повсеместно. Однако способ их применения обладает очевидным недостатком. Коэффициенты сродства a_p по определению не зависят от исследуемого в эксперименте образца — они постоянны для каждой фиксированной модели микрочипа. Тем не менее, в наиболее распространённых инструментах анализа коэффициенты сродства каждый раз заново определяются непосредственно по данным анализируемого эксперимента. При этом необходимо, чтобы выборка микрочипов была достаточно большого размера, а для часто встречающихся на практике небольших выборок оценки экспрессии могут оказаться неустойчивыми. Кроме того, получаемые при независимом анализе разных выборок оценки нельзя непосредственно

сравнивать между собой.

Очевидное решение этой проблемы — использование предварительно настроенной модели, в которой значения коэффициентов сродства заранее определены по репрезентативной выборке микрочипов. Такой подход был впервые использован в методе refRMA, предложенном в работе [61]. В предложенной реализации используются коэффициенты сродства, настроенные по выборке из 1614 микрочипов. Как показано авторами, оценки экспрессии, получаемые при помощи данного метода, не уступают результатам применения стандартных методов по ряду критериев качества. К сожалению, область применения программного пакета, реализующего метод refRMA, ограничена микрочипами предыдущего поколения Affymetrix Human Gene U133A.

Дальнейшее развитие данный подход получил в рамках метода frozen RMA (fRMA) в работе [77], где коэффициенты сродства линейной модели были оценены по выборке из 850 микрочипов. В следующей работе [78] авторами был представлен пакет fRMATools, позволяющий провести предварительную настройку модели на собственноручно подобранной выборке микрочипов. Однако для исследуемых микрочипов Affymetrix последнего поколения не подходит и он.

Особенностью публикации результатов, полученных при помощи ДНК-микрочипов, является обязательная загрузка необработанных экспериментальных данных в одну из публично доступных баз данных. Так, наиболее крупная база данных GEO [96] содержит данные об интенсивностях флуоресценции проб нескольких тысяч микрочипов Affymetrix Human Gene 1.0 ST. Таким образом, для настройки параметров модели микрочиповых данных в настоящее время можно использовать выборку достаточно большого объёма, что позволяет надеяться на повышение точности получаемых в результате методов анализа.

2.2 Данные

Физически микрочип Affymetrix Human Gene 1.0 ST содержит $1050 \times 1050 = 1\,102\,500$ проб, однако значительная их часть не включена в аннотацию и не может быть использована, так как свойства этих проб не раскрываются производителем.

Аннотация микрочипа содержит 804 955 уникальных проб различных категорий (см. таблицу 3); непосредственно для оценивания экспрессии генов могут быть использова-

Таблица 3. Распределение аннотированных проб микрочипа Affymetrix Human Gene 1.0 ST по категориям.

Категория проб	Число проб	Назначение
main	764 320	Измерение уровня экспрессии соответствующих транскриптов.
control->affx	5 216	Контроль эффективности гибридизации и промывки, контроль качества пробоподготовки (пробы комплементарны последовательностям генов бактериальных контролей).
control->bgp->antigenomic	16 943	Оценка фоновой флуоресценции (утверждается, что для проб из этой категории не существует комплементарных или частично комплементарных транскриптов).
normgene->exon	4 517	Нормировка (пробы комплементарны последовательностям экзонов генов «домашнего хозяйства», экспрессия которых, как ожидается, меняется мало).
normgene->intron	10 990	Нормировка (пробы комплементарны последовательностям интронов генов «домашнего хозяйства»).
rescue->FLmRNA->unmapped	6 389	Пробы, исключенные из категории main в связи с обновлением информации о геноме.

ны только пробы категории “main”, пробы других категорий исключаются из дальнейшего рассмотрения. Из 764 320 оставшихся проб 27 970 согласно аннотации относятся более чем

Таблица 4. Доли РНК мозга и сердца в смесях эксперимента [15].

№ смеси	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Доля РНК мозга	0.00	0.05	0.10	0.25	0.50	0.75	0.90	0.95	1.00
Доля РНК сердца	1.00	0.95	0.90	0.75	0.50	0.25	0.10	0.05	0.00

к одному гену. Такие пробы усложняют анализ, так как интенсивность их флуоресценции пропорциональна суммарной экспрессии всех генов, к которым они относятся. Для простоты исключим из рассмотрения эти пробы. Наконец, не будем рассматривать гены, к которым после предыдущих этапов фильтрации осталось менее четырёх проб, и исключим все 853 пробы, соответствующие таким генам. Таким образом, для экспериментов отобрано 735 497 проб к 26 902 генам.

Далее при помощи пакета GEOquery [31] языка R из базы данных GEO [96] было получено несколько тысяч файлов с интенсивностями флуоресценции проб на микрочипах Affymetrix Human Gene 1.0 ST. Часть данных, содержащих явные ошибки форматирования, была отброшена; для дальнейших экспериментов было отобрано 3459 микрочипов.

Этапу суммаризации в обработке микрочиповых данных предшествуют процедуры фоновой поправки и нормализации, позволяющие исключить влияние фонового свечения и выровнять распределения интенсивностей флуоресценции проб на разных микрочипах [51]. В качестве уровня фона для каждого микрочипа была выбрана минимальная интенсивность флуоресценции пробы на нём, и это значение было вычтено из интенсивностей флуоресценции всех проб. Далее была применена медианная нормализация, в ходе которой интенсивности были масштабированы так, чтобы их медианы по каждому микрочипу были равны одному и тому же числу (в данном случае восьмидесяти).

Для изучения характера распределения шума в интенсивностях флуоресценции проб на микрочипах были использованы предоставленные производителем данные эксперимента [15]. В этом эксперименте РНК, взятые из сердца и мозга человека, смешивались в различных пропорциях и наносились на исследуемые микрочипы. Всего использовалось девять смесей (см. таблицу 4), каждая из них была нанесена как минимум на три микрочипа (смесь №5 — на девять микрочипов). Смеси №1 и №9 представляют собой чистую РНК сердца и мозга соответственно. Выборка содержит большое количество так называемых технических репли-

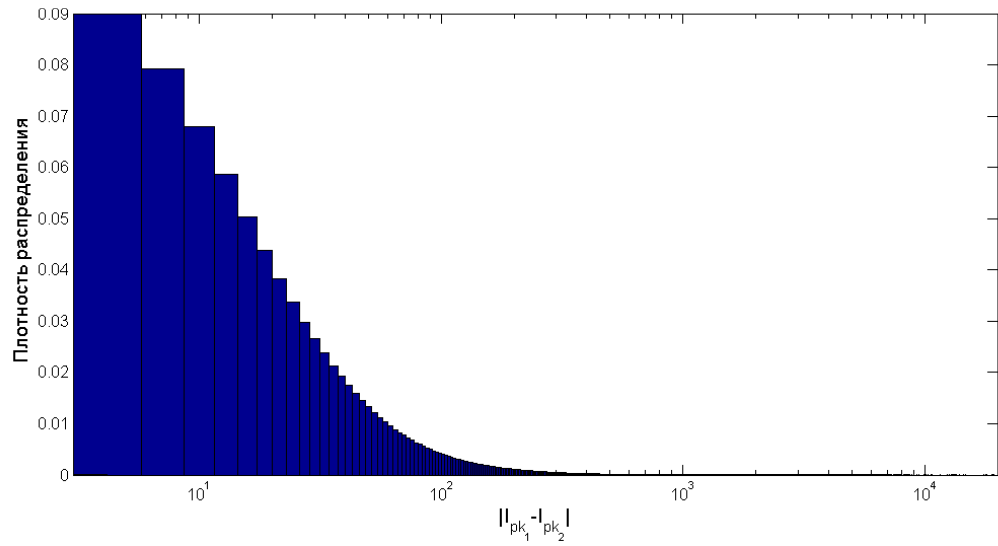


Рис. 8. Гистограмма модулей попарных разностей интенсивностей флуоресценции проб на технических репликатах эксперимента [15].

катов — микрочипов, на которые был нанесён один и тот же материал. Различия в свечении проб на таких чипах объясняется только шумовой компонентой. Распределение попарных разностей интенсивностей флуоресценции проб на технических репликатах показано на рисунке 8. Оно имеет крайне тяжёлые хвосты и плохо описывается разностью нормальных случайных величин. Если бы шум был аддитивным гауссовским, распределение попарных разностей интенсивностей также было бы нормальным. Однако критерий Шапиро-Уилка отвергает гипотезу нормальности выборки разностей остатков с достигаемым уровнем значимости, близким к нулю.

2.3 Модель, учитывающая коэффициенты сродства

Рассмотрим линейную модель (39), представляющую интенсивность флуоресценции каждой пробы как произведение коэффициента сродства этой пробы и уровня экспрессии соответствующего ей гена. Заметим, что параметры распадаются на G независимых наборов. Для каждого из них модель можно записать в следующем виде:

$$I_g \approx \hat{I}_g = \mathbf{a}_g \mathbf{c}_g, \quad g = 1, \dots, G,$$

где $I_g \in \mathbb{R}_+^{|P(g)| \times K}$ — интенсивности флуоресценции проб к гену g на K микрочипах ($P(g)$ — множество индексов проб, соответствующих гену g), $\mathbf{a}_g \in \mathbb{R}_+^{|P(g)| \times 1}$ — коэффициенты срод-

ства этих проб гену g , $c_g \in \mathbb{R}_+^{1 \times K}$ — уровни экспрессии гена g в образцах, нанесённых на микрочипы $k = 1, \dots, K$.

Далее для простоты будем опускать индекс g , записывая модель в следующем виде:

$$I \approx \hat{I} = \mathbf{a}\mathbf{c}. \quad (40)$$

Поскольку все величины, входящие в модель, неотрицательны, задача оценки экспрессии генов и определения коэффициентов сродства проб может быть сформулирована как задача неотрицательного матричного разложения, причём ранг разложения $r = 1$, то есть, матрица интенсивностей флуоресценции проб представляется в виде произведения векторов.

Для определения коэффициентов модели сформулируем следующую оптимизационную задачу:

$$\begin{aligned} (\mathbf{a}^*, \mathbf{c}^*) &= \underset{\mathbf{a} \geq 0, \mathbf{c} \geq 0}{\operatorname{argmin}} D(I, \mathbf{a}\mathbf{c}), \\ \mathbf{a} &\in \mathbb{R}_+^{|P(g)| \times 1}, \quad \mathbf{c} \in \mathbb{R}^{1 \times K}. \end{aligned}$$

Аналогичным образом ставится задача нахождения коэффициентов линейной модели в программных пакетах RMA (в качестве D используется функция Хубера (3)), PLIER (D — функция Гемана-Маклуре (4)), dChip (функционал потерь — норма Фробениуса). При этом, как правило, модель настраивается для логарифмированных интенсивностей флуоресценции. В RMA и наиболее распространённых версиях PLIER в качестве решения используется приближённый минимум функционала D , найденный при помощи эвристического алгоритма median polish (предложен в [81]; описание можно найти в [47]).

Поскольку распределение шума на чипах неизвестно, будем использовать описанную выше технику выбора оптимального функционала потерь, основанного на согласовании вклада. Подберём параметры α и β АБ-дивергенции согласно алгоритму, описанному в разделе 3.2. Для проверки рассчитаем также значения следующих функционалов критериев качества.

2.3.1 Критерии качества

В классических задач анализа данных критерии качества, как правило, естественным образом возникают из экспериментов с известным ответом: имея выборку истинных значений восстанавливаемого признака, можно оценить, насколько близки к ним получаются

модельные оценки. Для задачи анализа данных ДНК-микрочипов таких экспериментов не существует, поскольку истинные уровни экспрессии всех генов в исследуемом образце никогда не известны. Таким образом, качество построенных моделей приходится оценивать по косвенным характеристикам, таким, как устойчивость получаемых оценок, или по экспериментальным данным, для которых имеется хотя бы частичная информация о том, как истинные оценки экспрессии связаны друг с другом. Ниже приводятся используемые в данной работе функционалы качества, основанные на воспроизводимости параметров модели, а также на информации о структуре эксперимента со смесями [15]; последние были предложены в работе [87].

2.3.1.1 Критерии воспроизводимости на разбиениях выборки

Ошибка воспроизводимости параметров проб. Разобьём исходную выборку микрочипов на две равные части, по каждой из них восстановим векторы коэффициентов a . Чем ближе друг к другу полученные значения, тем выше устойчивость получаемых оценок. Таким образом, критерием качества может служить следующая величина:

$$rep_a = \frac{1}{G} \sum_{g=1}^G \frac{1}{|P(g)|} \sum_{p=1}^P \frac{|a_{pg(p)}^1 - a_{pg(p)}^2|}{a_{pg(p)}^1 + a_{pg(p)}^2}.$$

Ошибка воспроизводимости оценок экспрессии. Аналогичным образом разобьём множество проб каждого гена на две части и восстановим оценки экспрессии c отдельно по каждой из них. В качестве критерия качества используем следующую величину:

$$rep_c = \frac{1}{GK} \sum_{k=1}^K \sum_{g=1}^G \frac{|c_{gk}^1 - c_{gk}^2|}{c_{gk}^1 + c_{gk}^2}.$$

2.3.1.2 Критерии качества на данных эксперимента со смесями

Вариабельность оценок экспрессии между техническими репликатами. Одним из желаемых свойств оценки экспрессии является низкая вариабельность между техническими репликатами. Для гена g мерой вариабельности оценок его экспрессии служит средний квадрат чистых ошибок (pure error mean squares, [34]):

$$var_{mix}(g) = \frac{1}{27} \sum_{j=1}^9 \sum_{u=1}^{n_j} (c_{gu}^j - \bar{c}_g^j)^2,$$

где j — номер смеси, n_j — число микрочипов, на которые была нанесена эта смесь, c_{gu}^j — оценка экспрессии гена g по репликату u смеси j , \bar{c}_g^j — среднее оценок экспрессии гена g в смеси j по техническим репликатам. В качестве критерия качества используем следующую величину:

$$var_{mix} = \frac{1}{27G} \sum_{g=1}^G \sum_{j=1}^9 \sum_{u=1}^{n_j} (c_{gu}^j - \bar{c}_g^j)^2.$$

Степень нелинейности оценок экспрессии. Пусть уровень экспрессии гена g равен c_g^1 в ткани сердца и c_g^9 в ткани мозга, тогда величина его экспрессии в смеси j определяется выражением $c_g^j = p_j c_g^1 + (1 - p_j) c_g^9$, где p_j и $1 - p_j$ — доли РНК мозга и сердца в смеси j . Данная величина линейна по p_j ; восстанавливаемые оценки экспрессии генов должны быть также линейны по этому параметру. Чтобы оценить степень линейности оценок экспрессии, построим линейную регрессию \hat{c}_g^j на p_j и рассчитаем для каждого гена g средний квадрат ошибок, обусловленных неадекватностью модели (lack of fit mean squares, [34]):

$$lin_{mix}(g) = \frac{1}{9} \sum_{j=1}^9 n_j (\hat{c}_g^j - \bar{c}_g^j)^2,$$

где \hat{c}_g^j — оценка экспрессии гена g в смеси j , построенная при помощи линейной регрессии. В качестве критерия качества используем следующую величину:

$$lin_{mix} = \frac{1}{9G} \sum_{g=1}^G \sum_{j=1}^9 n_j (\hat{c}_g^j - \bar{c}_g^j)^2.$$

Ошибка восстановления пропорций для тканеспецифичных генов. Если ген g экспрессирован в мозге и не экспрессирован в сердце, то $c_g^1 = 0$, $\frac{c_g^j}{c_g^9} = 1 - p_j$, $j = 2, \dots, 9$; если же ген g экспрессирован в сердце и не экспрессирован в мозге, то, наоборот, $c_g^9 = 0$, $\frac{c_g^j}{c_g^1} = p_j$, $j = 1, \dots, 8$. В [87] по нескольким доступным базам данных тканеспецифичных генов (Gene Expression Barcode [79], TiGER [74]) были определены списки генов G_b и G_h , экспрессируемых только в мозге и только в сердце соответственно. В G_b содержится 134 гена, в G_h — 33 гена. Для гена g , специфичного для ткани мозга ($g \in G_b$), точность восстановления пропорций задаётся выражением

$$f_{c_{mix}}(g) = \frac{1}{8} \sum_{j=1}^8 \left(\frac{\bar{c}_g^j}{\bar{c}_g^9} - (1 - p_j) \right)^2;$$

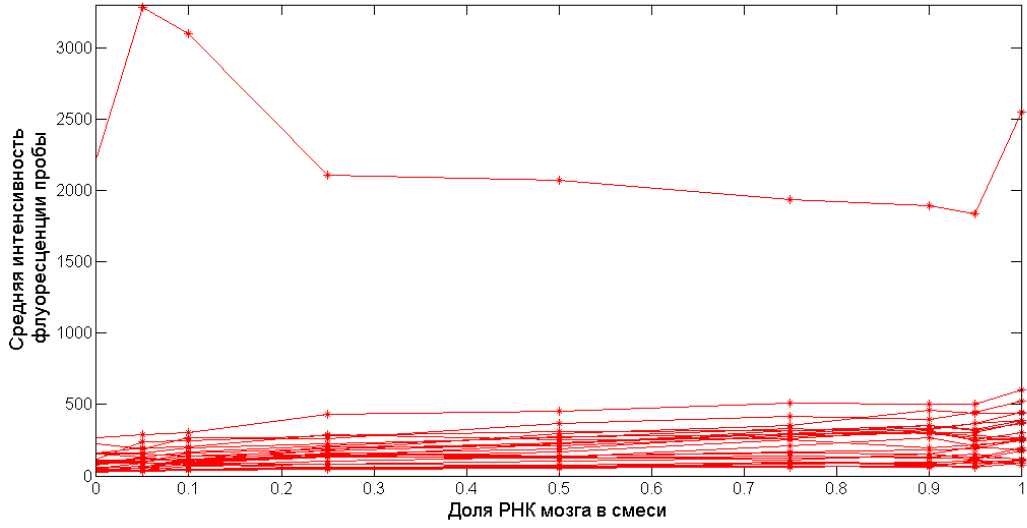


Рис. 9. Средняя интенсивность флуоресценции проб гена, определённого как специфичный для мозга, в зависимости от доли РНК мозга в смеси эксперимента [15].

а если ген g специфичен для ткани сердца ($g \in G_h$), то точность восстановления пропорций записывается как

$$f c_{mix}(g) = \frac{1}{8} \sum_{j=2}^9 \left(\frac{\bar{c}_g^j}{\bar{c}_g^1} - p_j \right)^2.$$

В качестве критерия качества используем следующую величину:

$$f c_{mix} = \frac{1}{8 |G_b|} \sum_{g \in G_b} \sum_{j=1}^8 \left(\frac{\bar{c}_g^j}{\bar{c}_g^9} - (1 - p_j) \right)^2 + \frac{1}{8 |G_h|} \sum_{g \in G_h} \sum_{j=2}^9 \left(\frac{\bar{c}_g^j}{\bar{c}_g^1} - p_j \right)^2.$$

Заметим, что этот функционал качества основан на приближённой информации: выводы о тканеспецифичности делаются на основании экспериментальных данных (в том числе экспериментов с ДНК-микрочипами), точность которых может быть невысока. Например, на рисунке 9 показана зависимость средней интенсивности флуоресценции проб одного из генов, определённого как специфичный для мозга, в зависимости от доли РНК мозга. Видно, что эта зависимость нелинейна, а для некоторых проб даже не является монотонной, что может быть вызвано неверным определением тканеспецифичности.

2.3.2 Результаты экспериментов

Модель, учитывающая коэффициенты сродства, была настроена с различными АБ-дивергенциями при $\alpha = -3 : 0.5 : 3$, $\beta = -3 : 0.5 : 3$; для уточнения поведения функционалов

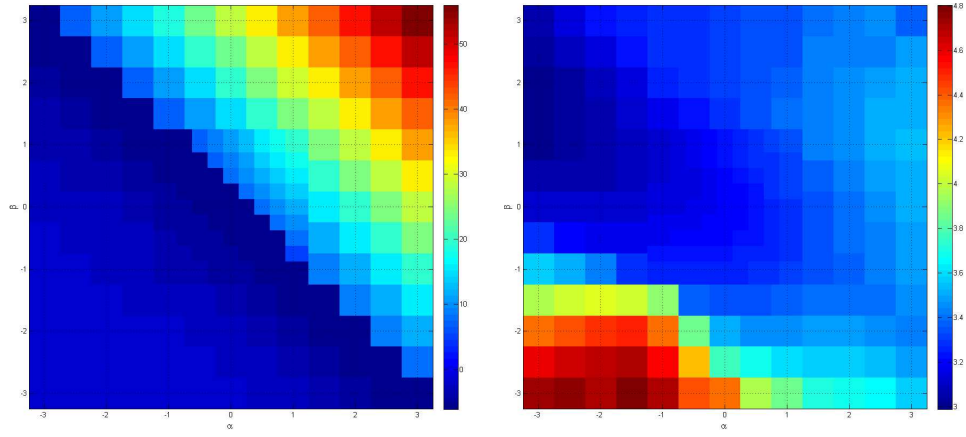
Таблица 5. Значения функционалов качества рассматриваемых моделей на данных [15].

Модель	var_{mix}	lin_{mix}	fc_{mix}
RMA	386.6	189.4	0.059
Модель 2.3, учитывающая коэффициенты сродства	160.4	114.1	0.069
Модель 2.4, учитывающая альтернативный сплайсинг	154.4	119.4	0.064
Модель 2.5, учитывающая кросс-гибридизацию	168.0	117.4	0.068

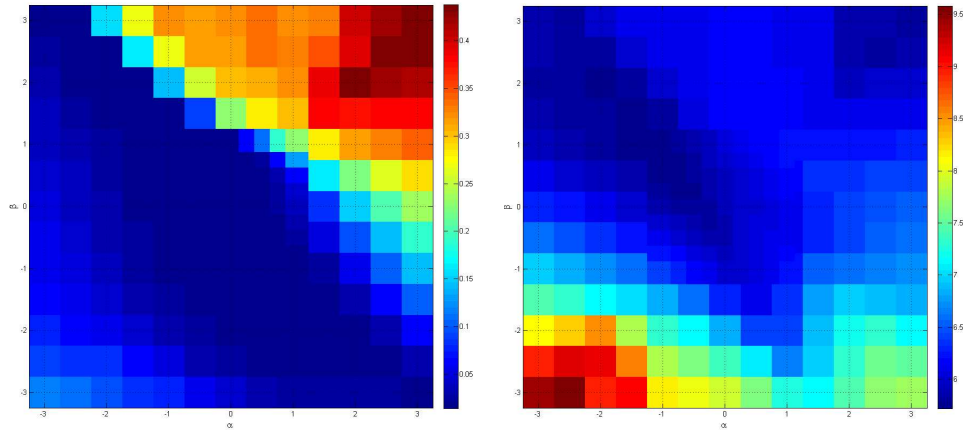
качества в окрестности начала координат дополнительно были проведены вычисления на более мелкой сетке ($\alpha = -1 : 0.25 : 1$, $\beta = -1 : 0.25 : 1$). Значения функционалов качества полученных моделей показаны на рисунке 10.

Наименьшие значения функционал согласования вклада принимает в окрестности $\alpha = \beta = 0$, соответствующего случаю, когда АБ-дивергенция превращается в лог-евклидово расстояние, являющееся оптимальным для шума, имеющего логнормальное распределение. Это согласуется с предположениями о характере шума, используемыми в стандартных методах анализа данных ДНК-микрочипов [89]. Однако абсолютный минимум функционала согласования вклада достигается при $\alpha = -0.5$, $\beta = 0.75$. При этих значениях параметров ошибки воспроизводимости коэффициентов сродства и оценок экспрессии также близки к минимальным.

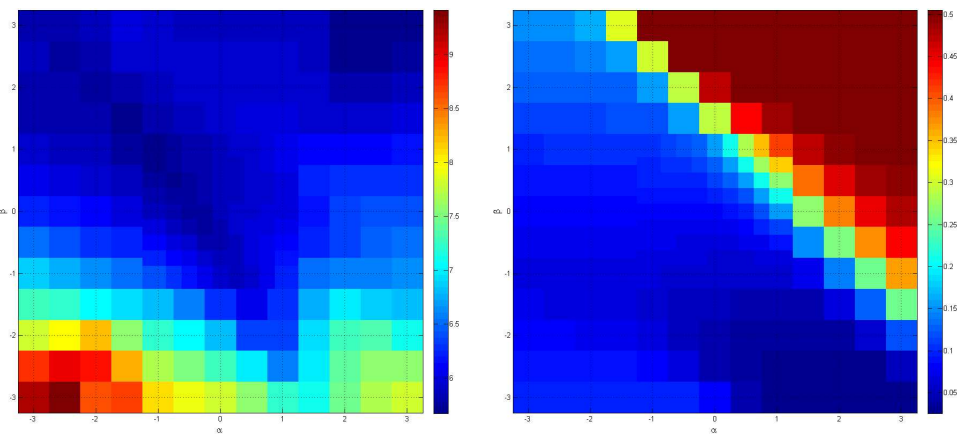
В таблице 5 приведены значения функционалов качества, рассчитанные по оценкам экспрессии микрочипов эксперимента со смесями с помощью наиболее распространённого стандартного метода RMA и с помощью настроенной модели. Поскольку значения функционалов качества на данных экспериментов со смесями зависят от нормировки уровней экспрессии, оценки, полученные с помощью предлагаемой модели были перенормированы таким образом, чтобы средние значения экспрессии каждого гена на всех чипах были равны средним значениям, оцененным с помощью RMA. Как видно, по сравнению с RMA предложенная модель позволяет на данных эксперимента со смесями существенно уменьшить вариабельность оценок экспрессии на технических репликатах и нелинейность оценок экспрессии, в то время как ошибка восстановления пропорций тканеспецифичных генов незначительно увеличивается.



(a) функционал согласования вклада, (b) ошибка воспроизводимости коэффициентов сродства, логарифмическая шкала (двойная логарифмическая шкала (логарифм модуля, взятый со знаком) шкала)



(c) ошибка воспроизводимости оценок экспрессии (d) вариабельность оценок экспрессии между техническими репликатами, логарифмическая шкала



(e) степень нелинейности оценок экспрессии, логарифмическая шкала (f) ошибка восстановления пропорций для тканеспецифичных генов

Рис. 10. Качество моделей, учитывающих коэффициенты сродства, при различных α и β .

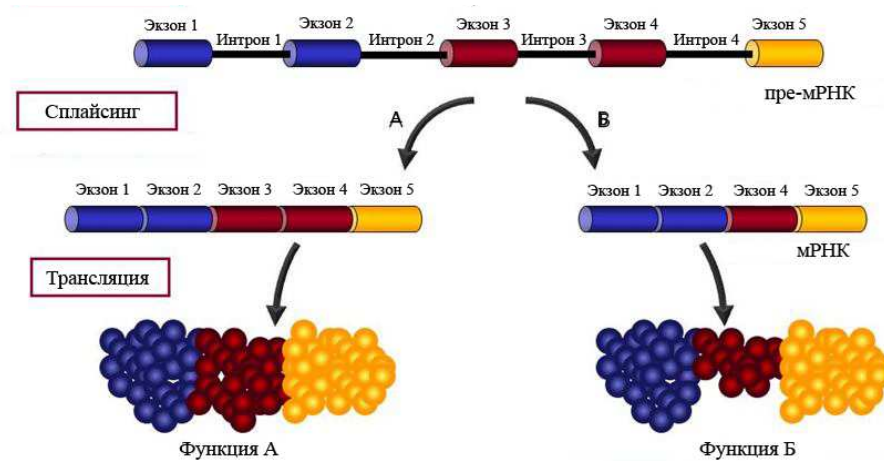
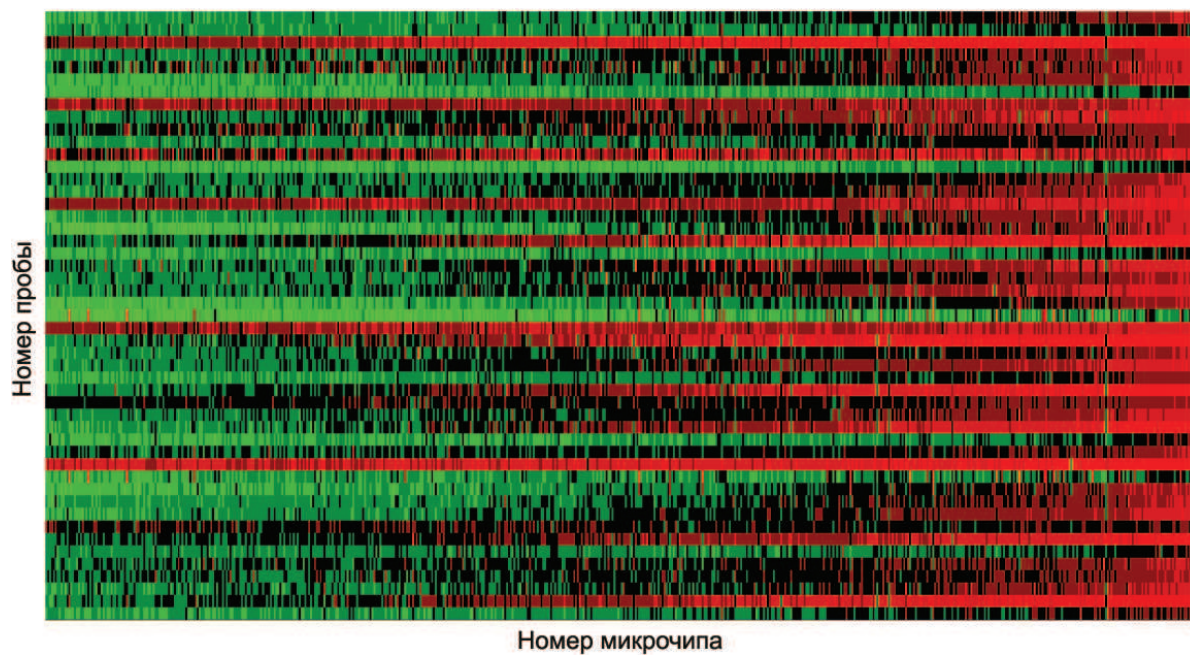


Рис. 11. Схема преобразования одного гена в разные функциональные продукты в ходе альтернативного сплайсинга. Участок, соответствующий экзону 3, отсутствует в РНК при экспрессии вида В.

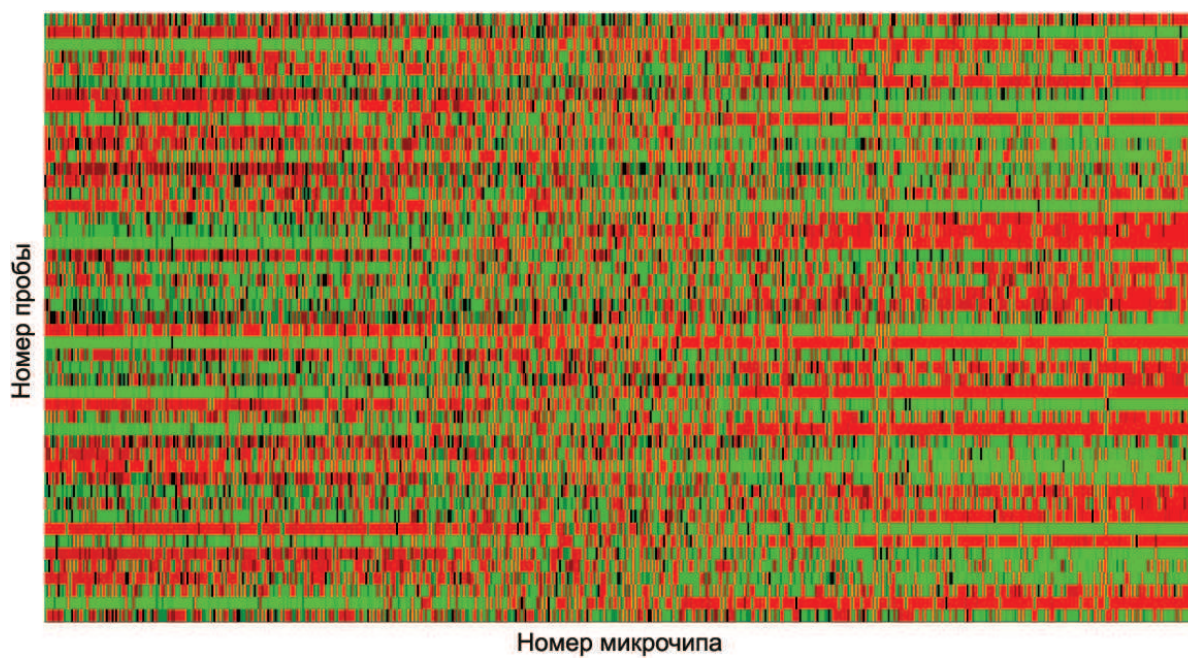
2.4 Модель, учитывающая альтернативный сплайсинг

Обратим внимание ещё на одну особенность структуры исследуемых данных. Интенсивности флуоресценции проб к одному гену могут меняться несогласованно (см. пример на рисунке 12(a)). Дело в том, что пробы, имеющиеся на микрочипе, комплементарны участкам, расположенным по всей длине гена, а из-за явления, известного как альтернативный сплайсинг (см. схему на рисунке 11), некоторые участки одноцепочечной ДНК в наносимой на микрочип смеси могут отсутствовать. Интенсивность флуоресценции пробы p , соответствующей такому участку, может оказаться низкой даже тогда, когда уровень экспрессии гена высок. В этом случае модельная интенсивность \hat{I}_{pk} будет выше фактической интенсивности I_{pk} , и слагаемое $d_{AB}^{(\alpha, \beta)}(I_{pk}, \hat{I}_{pk})$ может внести существенный вклад в суммарную ошибку. В результате получаемые по данным оценки коэффициентов сродства a_p будут заниженными. Как видно на рисунке 12(b), остатки модели (40) получаются не случайными, что указывает на возможность построения улучшенной модели, учитывающей эффект альтернативного сплайсинга.

Для уменьшения воздействия на модель проб с интенсивностью, низкой из-за альтернативного сплайсинга, была построена следующая итеративная процедура. Настроив нелинейную модель, рассчитаем ошибку приближения интенсивностей флуоресценции с весами,



(a) интенсивности флуоресценции проб



(b) остатки модели, учитывающей коэффициенты сродства

Рис. 12. Тепловые карты, (a) — интенсивностей флуоресценции проб одного гена; (b) — остатков модели (40), настроенной для этого гена. Красный соответствует наибольшим значениям признака, зелёный — наименьшим.

пропорциональными концентрациям и обратно пропорциональными фактическим интенсивностям:

$$e_{pk} = \frac{\hat{I}_{pk} - I_{pk}}{I_{pk}} \cdot c_{g(p)k}.$$

Для проб, затронутых эффектом альтернативного сплайсинга, значение ошибки будет большим, тем больше, чем больше экспрессия гена и чем меньше интенсивность флуоресценции пробы. Отберём 5% проб, дающих наибольшую ошибку e_{pk} , и создадим матрицу бинарных весов $W \in \{0, 1\}^{P \times K}$, заполненную следующим образом:

$$w_{pk} = \begin{cases} 1, & e_{pk} < e_{0.95}, \\ 0, & e_{pk} \geq e_{0.95}. \end{cases}$$

Здесь $e_{0.95}$ — 95% выборочный квантиль e_{pk} . На следующем шаге итерационного процесса при обновлении a и c будем учитывать только те компоненты производных, которые имеют в матрице W ненулевые веса. Для этого встроим полученные веса в обновления мультипликативного алгоритма неотрицательного матричного разложения согласно (38). Будем чередовать настройку модели с переопределением матрицы весов интенсивностей флуоресценции проб. В организованном таким образом процессе на каждом шаге исключается из рассмотрения 5% интенсивностей; предварительные эксперименты показали, что в среднем после исключения 25% интенсивностей дальнейшие итерации не приводят к значительным изменениям модели.

Поскольку часть интенсивностей флуоресценции не учитывается моделью, логично не учитывать их при вычислении функционала метода согласования вклада. Для этого внесём поправки в формулу (13), заменив суммирование по всей матрице данных суммированием по элементам с ненулевыми весами:

$$J(P, \alpha, \beta) = \begin{cases} \frac{1}{\beta} \sum_{i,j: w_{ij} > 0} p_{ij}^\alpha \left(\frac{1}{2\beta} p_{ij}^\alpha (p_{ij}^\beta - q_{ij}^\beta)^2 - p_{ij}^\beta (\alpha + \beta + 1) + q_{ij}^\beta (\alpha + 1) \right), & \beta \neq 0, \\ \sum_{i,j: w_{ij} > 0} p_{ij}^\alpha \left(\ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} \left(\frac{p_{ij}^\alpha}{2} \ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} + \alpha + 1 \right) - 1 \right), & \beta = 0. \end{cases}$$

2.4.1 Результаты экспериментов

Модель, учитывающая альтернативный сплайсинг, была настроена при $\alpha = -3 : 0.5 : 3$, $\beta = -3 : 0.5 : 3$, а также при $\alpha = -1 : 0.25 : 3$, $\beta = -1 : 0.25 : 1$. Полученные значения

функционала согласования вклада и рассматриваемых функционалов качества полученных оценок приведены на рисунке 13. Минимум функционала согласования вклада достигается при $\alpha = -0.75$, $\beta = 0.75$.

Значения функционалов качества модели, полученной при оптимальных значениях параметров α и β , приведены в таблице 5. Вариабельность оценок экспрессии на технических репликатах и нелинейность оценок экспрессии полученной модели ниже, чем RMA, а ошибка восстановления пропорций тканеспецифичных генов незначительно больше.

2.5 Модель, учитывающая кросс-гибридизацию

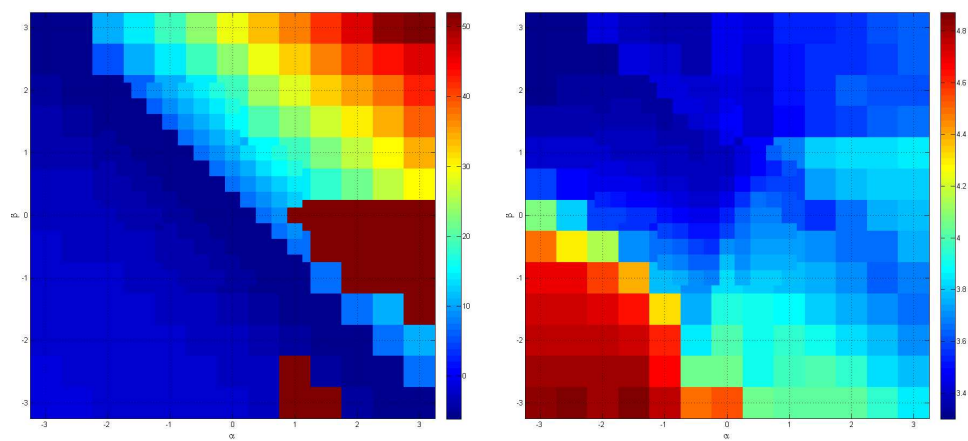
При изготовлении микрочипов пробы выбираются таким образом, чтобы их последовательность в точности соответствовала уникальному участку определённого гена и не соответствовала последовательностям других генов. Однако на практике оказывается, что для многих проб существуют гены, последовательность которых частично комплементарна последовательности пробы (см. пример на рисунке 14). В таком случае проба тоже может вступить в реакцию с геном; эта реакция называется кросс-гибридизацией. Неоднократно отмечалось, что она вносит существенный вклад в интенсивность флуоресценции проб [24, 40].

В рамках линейной модели интенсивности флуоресценции учесть кросс-гибридизацию достаточно просто: нужно использовать приближение матрицы интенсивностей с помощью неотрицательного матричного разложения ранга G :

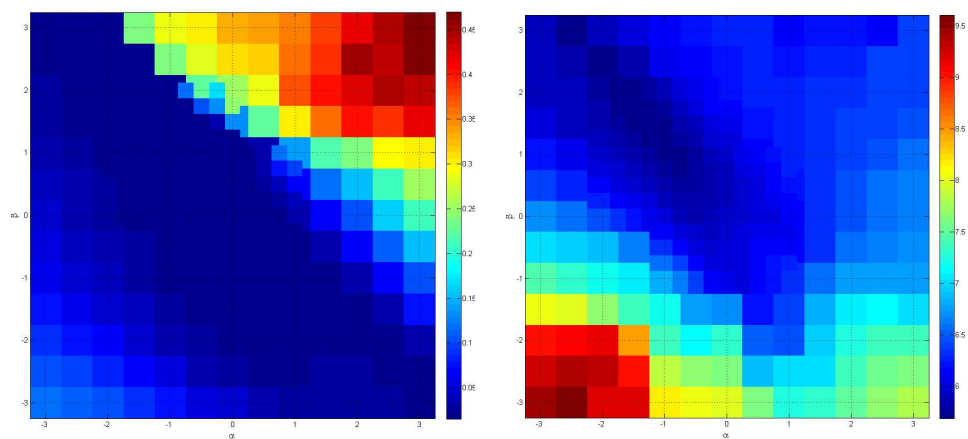
$$I_{pk} \approx \hat{I}_{pk} = \sum_{g=1}^G a_{pg} c_{gk}.$$

Однако в такой модели слишком много параметров, поскольку она предполагает, что флуоресценция каждой пробы зависит от уровня экспрессии каждого гена. С точки зрения прикладной задачи это предположение слишком пессимистично по отношению к микрочиповой технологии. Чтобы снизить число параметров модели и получить более интерпретируемый результат, можно заранее обнулить коэффициенты сродства a_{pg} в случаях, когда последовательности пробы p и гена g имеют мало общего.

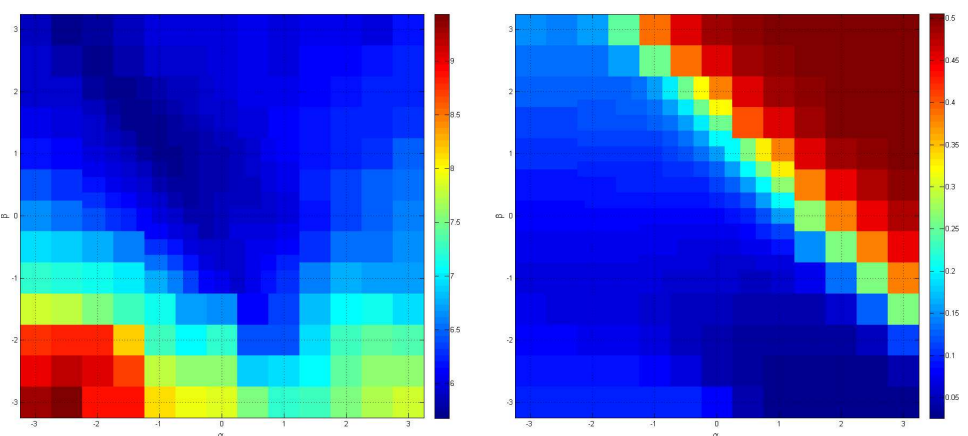
Для определения сходства генов и проб была использована предоставленная производителем микрочипов информация о последовательностях проб [13] и их целевых генов [14]. Для каждой пары проба-ген было определено максимальное число комплементарных нук-



(а) функционал согласования вклада, (б) ошибка воспроизводимости коэффициентов сродства, логарифмическая шкала (логарифмическая шкала модуля, взятый со знаком)



(с) ошибка воспроизводимости оценок экспрессии, (д) вариабельность оценок экспрессии между техническими репликатами, логарифмическая шкала



(е) степень нелинейности оценок экспрессии, логарифмическая шкала (ф) ошибка восстановления пропорций для тканеспецифичных генов

Рис. 13. Качество моделей, учитывающих эффект альтернативного сплайсинга, при различных α и β .

Проба 432:309	C	T	G	C	C	A	C	A	T	T	G	C	T	G	A	G	G	C	T	C	A	G	A	G	C		
Ген GRIA1	...	G	A	C	G	G	T	G	T	A	A	C	G	A	C	T	C	C	G	A	G	T	C	T	C	G	...
Ген GRIA3	...	G	A	C	G	G	T	G	T	A	A	C	G	A	G	T	C	C	G	A	G	T	C	T	C	G	...
Ген SNRPN	...	G	A	C	G	G	T	G	T	G	A	C	G	A	C	T	C	C	T	A	G	T	C	C	A	C	...
Ген DNAJC22	...	G	A	C	G	G	T	G	T	A	T	C	G	A	C	T	C	C	A	C	C	C	A	G	A	T	...

Рис. 14. Последовательность пробы 432:309 в сравнении с участками последовательностей специфичного ей гена GRIA1 и других генов, РНК которых может вступать в реакцию кросс-гибридизации.

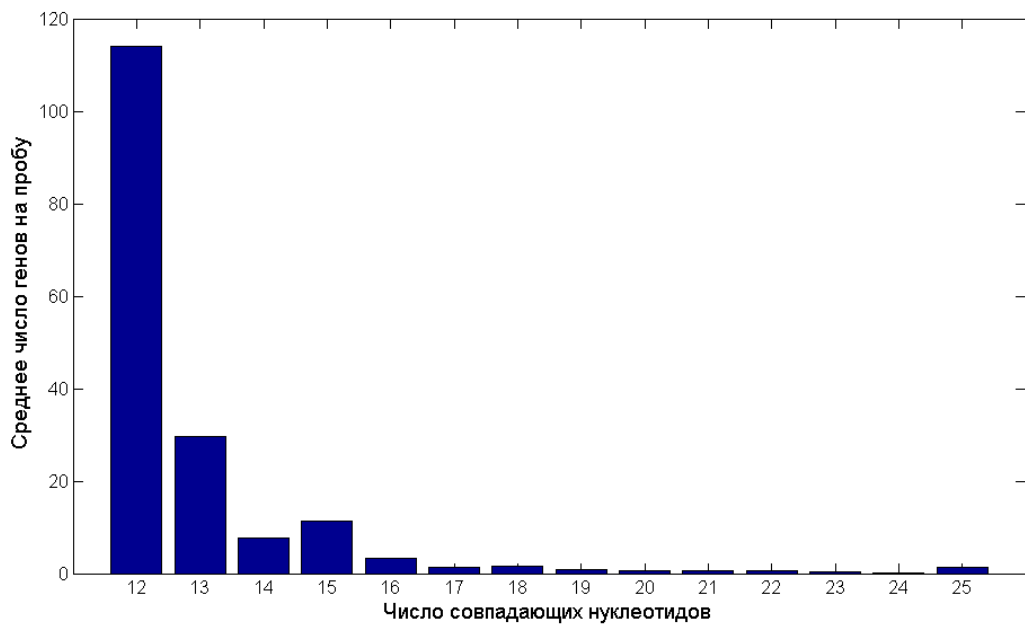


Рис. 15. Распределение среднего числа генов, соответствующих пробе в зависимости от числа комплементарных нуклеотидов.

леотидов n_{pg} ; распределение среднего числа генов, комплементарных пробе, в зависимости от величины n_{pg} показано на рисунке 15. Некоторые результаты расчётов оказались неожиданными: оказалось, что, во-первых, около 0.5% проб не полностью комплементарны генам, которым приписаны по аннотации; во-вторых, что около 1% проб полностью комплементарны не только тем генам, которым приписаны по аннотации. По всей видимости, это связано с тем, что информация о геноме человека обновляется чаще, чем аннотация микрочипов.

На основании полученных оценок сходства последовательностей проб и генов была

сформирована матрица бинарных весов $W^A \in \{0, 1\}^{P \times G}$, заполненная следующим образом:

$$w_{pk}^A = \begin{cases} 1, & n_{pg} \geq 20, \\ 0, & n_{pg} < 20. \end{cases}$$

Полученная матрица была встроена в обновления A мультипликативного алгоритма неотрицательного матричного разложения:

$$A \leftarrow W^A \otimes \max \left(\varepsilon, A \otimes \left(\left((P^{[\alpha]} \otimes Q^{[\beta-1]}) X^T \right) \oslash (Q^{[\alpha+\beta-1]} X^T) \right)^{[\omega'(\alpha, \beta)]} \right).$$

В результате на каждой итерации алгоритма элементы, соответствующие коэффициентам сродства пробы, комплементарной гену менее, чем на 20 нуклеотидов, обнуляются.

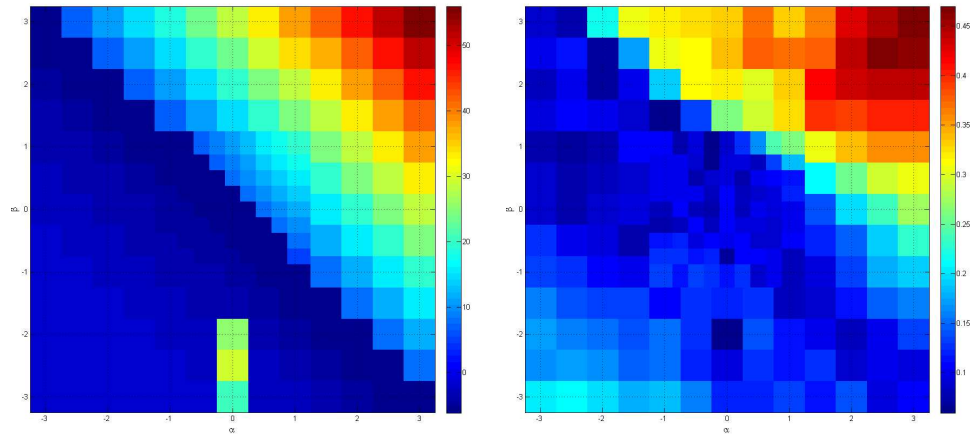
Отметим, что в рассматриваемой модели выполняются условия единственности неотрицательного матричного разложения, описанные в разделе 1.1: матрица A содержит диагональную подматрицу, поскольку для каждого гена существует хотя бы одна проба, комплементарная только его последовательности.

2.5.1 Результаты экспериментов

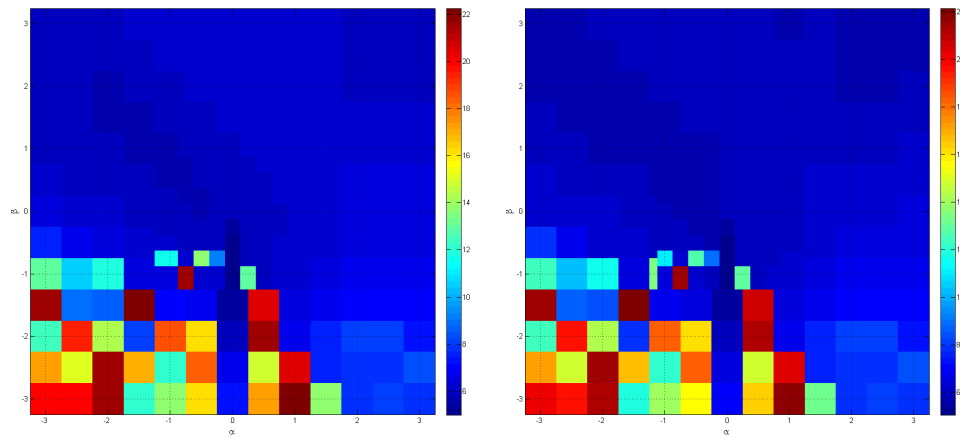
Модель, учитывающая кросс-гибридизацию, была настроена при $\alpha = -3 : 0.5 : 3$, $\beta = -3 : 0.5 : 3$, а также при $\alpha = -1 : 0.25 : 1$, $\beta = -1 : 0.25 : 1$. Значения функционала согласования вклада и рассматриваемых функционалов качества полученных оценок (за исключением ошибки воспроизводимости коэффициентов сродства, не определённой для данной модели) приведены на рисунке 16.

Минимум функционала согласования вклада достигается при $\alpha = -0.5$, $\beta = 0.75$.

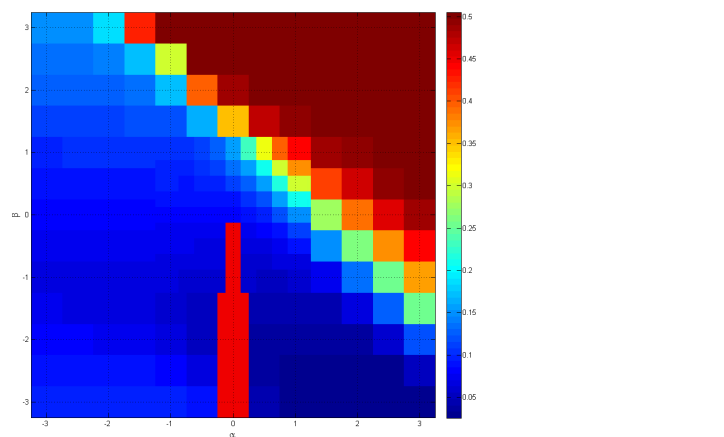
Значения функционалов качества модели, полученной при оптимальных значениях параметров α и β , приведены в таблице 5. Вариабельность оценок экспрессии на технических репликатах и нелинейность оценок экспрессии полученной модели ниже, чем RMA, а ошибка восстановления пропорций тканеспецифичных генов незначительно больше.



(a) функционал согласования вклада, (b) ошибка воспроизводимости оценок двойная логарифмическая шкала (лога- экспрессии рифм модуля, взятый со знаком)



(c) вариабельность оценок экспрессии (d) степень нелинейности оценок экспрессии между техническими репликатами, логарифмическая шкала логарифмическая шкала



(e) ошибка восстановления пропорций для тканеспецифичных генов

Рис. 16. Качество моделей, учитывающих эффект кросс-гибридизации, при различных α и β .

Глава 3

Комплекс программ

Предложенные методы неотрицательного матричного разложения и обработки данных ДНК-микрочипов были реализованы в созданном программном комплексе. Входящие в него модули позволяют применять рассматривавшиеся в работе алгоритмы неотрицательного матричного разложения с функционалом потерь из семейства АБ-дивергенций, а также адаптации функционала методом согласования вклада, к произвольным данным. С другой стороны, программный комплекс даёт возможность обработки данных экспериментов с ДНК-микрочипами с использованием предложенных в главе 2 моделей.

Основная часть комплекса создана на платформе Matlab, кроме модуля, отвечающего за чтение и предобработку данных ДНК-микрочипов Affymetrix Human Gene 1.0 ST в формате *.CEL — он использует платформу Bioconductor языка R [41], предоставляющую ряд свободно распространяемых пакетов, реализующих распространённые методы предобработки.

Программный комплекс состоит из следующих частей:

- модуль неотрицательного матричного разложения с фиксированным функционалом потерь ABNMFFixed;
- модуль адаптивного неотрицательного матричного разложения ABNMFAdaptive;
- модуль чтения и предобработки данных экспериментов с ДНК-микрочипами PreprocessArrays;
- модуль настройки параметров моделей, описанных в разделах 2.3, 2.4 и 2.5 TuneModel;
- модуль оценки экспрессии генов на основании настроенных моделей EstimateExpression.

3.1 Модуль неотрицательного матричного разложения с фиксированным функционалом потерь

В модуле `ABNMFfixed` реализован алгоритм неотрицательного матричного разложения с фиксированным функционалом потерь из семейства АБ-дивергенций. Проводится разложение с помощью мультипликативного ε -модифицированного алгоритма, включая получение начального приближения и вычисления критерия останова, а также ε -прореживание.

На вход принимаются матрица P размера $m \times n$ с неотрицательными элементами, ранг разложения r , параметры функционала потерь α и β , неотрицательные параметры отделения от нуля ε (значение по умолчанию — 10^{-10}) и критерия останова ϵ (значение по умолчанию — 10^{-7}). Необязательные параметры: бинарная матрица весов W размера $m \times n$ для настройки матричного разложения без учёта элементов P , соответствующих нулевым w_{ij} ; бинарная матрица W^A размера $m \times r$, задающая структуру разреженности фактора A — ненулевыми могут быть только те элементы в A , которым соответствуют $w_{ik}^A = 1$.

На выход подаются неотрицательные матрицы-факторы A и X размеров $m \times r$ и $r \times n$ соответственно.

Приведём схему алгоритма, реализованного в данном модуле, для случая, когда матрицы W и W^A не заданы.

Вход: $P \in \mathbb{R}_+^{m \times n}$, ранг разложения r , значения параметров α и β , параметр отделения от нуля $\varepsilon > 0$, параметр критерия останова ϵ .

Выход: $A \in \mathbb{R}_+^{m \times r}$, $X \in \mathbb{R}_+^{r \times n}$.

// получение начального приближения для матриц A и X :

$(\mathbf{u}_k, s_k, \mathbf{v}_k)$, $k = 1, \dots, r$ — r наибольших сингулярных троек P ;

$\mathbf{a}_1 = \mathbf{u}_1 \sqrt{s_1}$, $\mathbf{x}_1 = \mathbf{v}_1 \sqrt{s_1}$;

Цикл // $k = 2, \dots, r$

$\mathbf{u}_k^{+\varepsilon} = \mathbf{u}_k \otimes [\mathbf{u}_k > \varepsilon]$, $\mathbf{u}_k^{-\varepsilon} = \mathbf{u}_k \otimes [\mathbf{u}_k < \varepsilon]$;

$\mathbf{v}_k^{+\varepsilon} = \mathbf{v}_k \otimes [\mathbf{v}_k > \varepsilon]$, $\mathbf{v}_k^{-\varepsilon} = \mathbf{v}_k \otimes [\mathbf{v}_k < \varepsilon]$;

$$\mathbf{a}_k = \begin{cases} \mathbf{u}_k^{+\varepsilon} \sqrt{s_k}, & \|\mathbf{u}_k^{+\varepsilon}\| \|\mathbf{v}_k^{+\varepsilon}\| > \|\mathbf{u}_k^{-\varepsilon}\| \|\mathbf{v}_k^{-\varepsilon}\|, \\ \mathbf{u}_k^{-\varepsilon} \sqrt{s_k}, & \|\mathbf{u}_k^{+\varepsilon}\| \|\mathbf{v}_k^{+\varepsilon}\| \leq \|\mathbf{u}_k^{-\varepsilon}\| \|\mathbf{v}_k^{-\varepsilon}\|; \end{cases}$$

$$\mathbf{x}_k = \begin{cases} \mathbf{v}_k^{+\varepsilon} \sqrt{S_k}, & \|\mathbf{u}_k^{+\varepsilon}\| \|\mathbf{v}_k^{+\varepsilon}\| > \|\mathbf{u}_k^{-\varepsilon}\| \|\mathbf{v}_k^{-\varepsilon}\|, \\ \mathbf{v}_k^{-\varepsilon} \sqrt{S_k}, & \|\mathbf{u}_k^{+\varepsilon}\| \|\mathbf{v}_k^{+\varepsilon}\| \leq \|\mathbf{u}_k^{-\varepsilon}\| \|\mathbf{v}_k^{-\varepsilon}\|; \end{cases}$$

$$A^0 = [\mathbf{a}_1 \dots \mathbf{a}_r], \quad X^0 = [\mathbf{x}_1^T \dots \mathbf{x}_r^T]^T;$$

$$\omega' = \begin{cases} \frac{1}{1-\beta}, & \frac{\beta}{\alpha} < \frac{1}{\alpha} - 1, \\ \frac{1}{\alpha}, & \frac{\beta}{\alpha} \in \left[\frac{1}{\alpha} - 1, \frac{1}{\alpha}\right], \\ \frac{1}{\alpha+\beta-1}, & \frac{\beta}{\alpha} > \frac{1}{\alpha}. \end{cases}$$

$$\nabla_A D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^0 X^0) = \begin{cases} \frac{1}{\alpha} \left((A^0 X^0)^{[\beta-1]} \otimes \left((A^0 X^0)^{[\alpha]} - P^{[\alpha]} \right) \right) (X^0)^T, & \alpha \neq 0, \\ \left((A^0 X^0)^{[\beta-1]} \otimes \ln((A^0 X^0) \oslash P) \right) (X^0)^T, & \alpha = 0; \end{cases}$$

$$\nabla_X D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^0 X^0) = \begin{cases} \frac{1}{\alpha} (A^0)^T \left((A^0 X^0)^{[\beta-1]} \otimes \left((A^0 X^0)^{[\alpha]} - P^{[\alpha]} \right) \right), & \alpha \neq 0, \\ (A^0)^T \left((A^0 X^0)^{[\beta-1]} \otimes \ln((A^0 X^0) \oslash P) \right), & \alpha = 0; \end{cases}$$

$$\nabla_A^p D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^0 X^0) = -\nabla_A^- D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^0 X^0) \otimes [A^0 > \varepsilon];$$

$$\nabla_X^p D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^0 X^0) = -\nabla_X^- D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^0 X^0) \otimes [X^0 > \varepsilon];$$

$$\Delta_0 = \sqrt{\|\nabla_A^p D(P, A^0 X^0)\|_F^2 + \|\nabla_X^p D(P, A^0 X^0)\|_F^2};$$

// поиск неотрицательного матричного разложения:

Цикл // $t=1, 2, \dots$

$$X^t = \max(\varepsilon, X^{t-1} \otimes \left(\left((A^t)^T \left(P^{[\alpha]} \otimes (A^{t-1} X^{t-1})^{[\beta-1]} \right) \right) \oslash \left((A^{t-1})^T (A^{t-1} X^{t-1})^{[\alpha+\beta-1]} \right) \right)^{[\omega']});$$

$$A^t = \max(\varepsilon, A^{t-1} \otimes \left(\left(\left(P^{[\alpha]} \otimes (A^{t-1} X^t)^{[\beta-1]} \right) (X^t)^T \right) \oslash \left((A^{t-1} X^t)^{[\alpha+\beta-1]} (X^t)^T \right) \right)^{[\omega']});$$

$$\nabla_A D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^t X^t) = \begin{cases} \frac{1}{\alpha} \left((A^t X^t)^{[\beta-1]} \otimes \left((A^t X^t)^{[\alpha]} - P^{[\alpha]} \right) \right) (X^t)^T, & \alpha \neq 0, \\ \left((A^t X^t)^{[\beta-1]} \otimes \ln((A^t X^t) \oslash P) \right) (X^t)^T, & \alpha = 0; \end{cases}$$

$$\nabla_X D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^t X^t) = \begin{cases} \frac{1}{\alpha} (A^t)^T \left((A^t X^t)^{[\beta-1]} \otimes \left((A^t X^t)^{[\alpha]} - P^{[\alpha]} \right) \right), & \alpha \neq 0, \\ (A^t)^T \left((A^t X^t)^{[\beta-1]} \otimes \ln((A^t X^t) \oslash P) \right), & \alpha = 0; \end{cases}$$

$$\nabla_A^p D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^t X^t) = -\nabla_A^- D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^t X^t) \otimes [A^t > \varepsilon];$$

$$\nabla_X^p D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^t X^t) = -\nabla_X^- D_{AB}^{(\alpha,\beta)}(P, A^t X^t) \otimes [X^t > \varepsilon];$$

$$\Delta_t = \sqrt{\|\nabla_A^p D(P, A^t X^t)\|_F^2 + \|\nabla_X^p D(P, A^t X^t)\|_F^2}$$

пока $\frac{\Delta_t}{\Delta_0} \geq \varepsilon$;

// ε -прореживание:

$$A = A^t \otimes [A^t > \varepsilon], \quad X = X^t \otimes [X^t > \varepsilon].$$

3.2 Модуль адаптивного неотрицательного матричного разложения

В модуле ABNMFAdaptive реализован метод адаптации функционала потерь неотрицательного матричного разложения, основанный на согласовании вклада.

На вход принимаются матрица P размера $m \times n$ с неотрицательными элементами, ранг разложения r , параметры функционала потерь α и β , неотрицательные параметры отделения от нуля ε (значение по умолчанию — 10^{-10}) и критерия останова ϵ (значение по умолчанию — 10^{-7}), а также множество Ω значений параметров α и β , среди которых будет производиться поиск оптимальных. Необязательные параметры: бинарная матрица весов W размера $m \times n$ для настройки матричного разложения без учёта элементов P , соответствующих нулевым w_{ij} ; бинарная матрица W^A размера $m \times r$, задающая структуру разреженности фактора A — ненулевыми могут быть только те элементы в A , которым соответствуют $w_{ik}^A = 1$.

На выход подаются оптимальные в смысле функционала согласования вклада значения параметров $(\alpha^*, \beta^*) \in \Omega$, а также полученные при этих $\alpha = \alpha^*$, $\beta = \beta^*$ неотрицательные матрицы-факторы A^* и X^* размеров $m \times r$ и $r \times n$ соответственно.

Приведём схему алгоритма, реализованного в данном модуле.

Вход: $P \in \mathbb{R}_+^{m \times n}$, ранг разложения r , множество Ω значений параметров α и β , параметр отделения от нуля $\varepsilon > 0$, параметр критерия останова ϵ .

Выход: $A^* \in \mathbb{R}_+^{m \times r}$, $X^* \in \mathbb{R}_+^{r \times n}$, оптимальные значений параметров α^*, β^* .

Цикл // $\forall (\alpha, \beta) \in \Omega$

$$(A(\alpha, \beta), X(\alpha, \beta)) = \text{ABNMF}(\text{Fixed}(P, r, \alpha, \beta, \varepsilon, \epsilon, W, W^A));$$

$$Q = AX;$$

$$J(P, \alpha, \beta) = \begin{cases} \frac{1}{\beta} \sum_{i,j} p_{ij}^\alpha \left(\frac{1}{2\beta} p_{ij}^\alpha (p_{ij}^\beta - q_{ij}^\beta)^2 - p_{ij}^\beta (\alpha + \beta + 1) + q_{ij}^\beta (\alpha + 1) \right), & \beta \neq 0, \\ \sum_{i,j} p_{ij}^\alpha \left(\ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} \left(\frac{p_{ij}^\alpha}{2} \ln \frac{q_{ij}}{p_{ij}} + \alpha + 1 \right) - 1 \right), & \beta = 0. \end{cases}$$

$$(\alpha^*, \beta^*) = \underset{(\alpha, \beta) \in \Omega}{\operatorname{argmin}} J(P, \alpha, \beta);$$

$$A^* = A(\alpha^*, \beta^*), \quad X^* = X(\alpha^*, \beta^*).$$

3.3 Модуль чтения и предобработки данных экспериментов с ДНК-микрочипами

Модуль `PreprocessArrays` предназначен для чтения исходных данных экспериментов с ДНК-микрочипами Affymetrix Human Gene 1.0 ST в стандартном формате *.CEL, их предобработки и преобразования в матричный вид.

На вход принимается список файлов в формате *.CEL, каждый из которых соответствует одному ДНК-микрочипу, а также следующие параметры, задающие предобработку данных.

- Параметр *background* определяет метод фоновой поправки. Фоновой поправкой называется вычитание из интенсивностей флуоресценции проб каждого микрочипа уровня фонового свечения. Параметр может принимать следующие значения:
 - 'none' — фоновая поправка отсутствует;
 - 'minimum' — за фоновое свечение принимается минимальное значение интенсивности на каждом чипе;
 - 'RMA' — предполагается, что интенсивности флуоресценции проб микрочипа задаются смесью нормально распределённого фонового шума и экспоненциально распределённого сигнала:

$$I_{pk} = B_k + S_{g(p)k}, \quad B_k \sim N(\mu_k, \sigma_k^2), \quad S_{g(p)k} \sim \exp(\alpha_{g(p)k});$$

параметры μ_k , σ_k и $\alpha_{g(p)k}$ оцениваются по микрочипу, и в качестве фонового свечения принимается значение $\hat{\mu}_k$ [21];

- 'MAS' — для оценки фонового свечения микрочип делится на прямоугольные области, в каждой из которых рассчитывается 2% квантиль интенсивностей; фоновое свечение в каждой точке микрочипа оценивается как взвешенное среднее этих значений с весами, пропорциональными расстояниям до центров прямоугольных областей [10];

- 'PM-GCBG' — фоновое свечение на каждом микрочипе определяется как медиана интенсивностей флуоресценции проб категории «control->bgp->antigenomic» (см. таблицу 3) [12].
- Параметр *normalize* определяет метод нормализации. Нормализацией называется выравнивание средних значений, квантилей или других характеристик распределения интенсивностей флуоресценции проб на микрочипах с целью учёта неспецифической вариации эксперимента. Параметр может принимать следующие значения:
 - 'none' — нормализация не производится;
 - 'median' — интенсивности флуоресценции проб нормируются таким образом, чтобы их медиана на каждом чипе была равно 80;
 - 'quantiles' — производится квантильная нормализация (преобразование вида $I_{pk} \leftarrow F^{-1}(G_k(I_{pk}))$, где G_k — эмпирическое распределение интенсивностей флуоресценции проб на чипе, F — эмпирическое распределение усреднённых по всем микрочипам элементов вариационных рядов интенсивностей флуоресценции) [21];
 - 'loess' — итерационно перебираются пары микрочипов, для каждой пары методом LOESS подбирается нормализующее преобразование, провецц повторяется, пока интенсивности не перестают существенно меняться [36];
 - 'contrasts' — данные преобразовываются в контрасты, нормализуются при помощи циклической локальной регрессии, а затем выполняется обратный переход от контрастов к данным [106].

На выход подаются матрица I преобработанных интенсивностей флуоресценции размера $P \times K$, где $P = 735\,479$ — число проб микрочипа, отобранных для дальнейшего анализа, K — число *.CEL-файлов, поданных на вход модулю, а также вектор *probeId* идентификаторов проб длины P и вектор *geneId* идентификаторов генов, к которым относятся пробы (также длины P).

3.4 Модуль настройки параметров моделей

Модуль TuneModel позволяет настроить каждую из моделей, предложенных в разделах 2.3, 2.4, 2.5, на матрице интенсивностей, полученной на выходе модуля чтения и предобработки.

На вход принимаются матрица предобработанных интенсивностей I , векторы идентификаторов проб и генов $probeId$ и $geneId$, идентификатор настраиваемой модели $modelId$ и её параметры.

Если параметр $modelId$ принимает значение 'affinity', настраивается описанная в разделе 2.3 модель, учитывающая коэффициенты сродства. Для проб, соответствующих каждому $geneId$, с помощью модуля ABNMFFixed находится неотрицательное матричное разложение ранга $r = 1$. Поскольку по каждому гену задача решается независимо, вычисления могут быть распараллелены на указанное число процессоров. Дополнительные параметры: параметры функционала потерь α и β , неотрицательные параметры отделения от нуля ε (значение по умолчанию — 10^{-10}) и критерия останова ϵ (значение по умолчанию — 10^{-7}).

Если параметр $modelId$ принимает значение 'splicing', настраивается описанная в разделе 2.4 модель, учитывающая эффект альтернативного сплайсинга. Запускается итерационный процесс, повторяющийся $nIter$ раз:

- для проб, соответствующих каждому $geneId$, с помощью модуля ABNMFFixed находится неотрицательное матричное разложение ранга $r = 1$ с матрицей весов W ;
- веса обновляются по следующему правилу:

$$e_{pk} = \frac{\hat{I}_{pk} - I_{pk}}{I_{pk}} \cdot c_{g(p)k},$$
$$w_{pk} = \begin{cases} 1, & e_{pk} < e_{0.95}, \\ 0, & e_{pk} \geq e_{0.95}, \end{cases}$$

где $e_{0.95}$ — 95% выборочный квантиль e_{pk} .

На первой итерации матрица весов W заполнена единицами.

Поиск разложения осуществляется независимо для каждого гена, и вычисления могут быть распараллелены на указанное число процессоров. Дополнительные параметры: пара-

метры функционала потерь α и β , неотрицательные параметры отделения от нуля ε (значение по умолчанию — 10^{-10}) и критерия останова ϵ (значение по умолчанию — 10^{-7}), число итераций по удалению проб $nIter$.

Если параметр *modelId* принимает значение 'cross', настраивается описанная в разделе 2.5 модель, учитывающая эффект кросс-гибридизации. Дополнительные параметры: параметры функционала потерь α и β , неотрицательные параметры отделения от нуля ε (значение по умолчанию — 10^{-10}) и критерия останова ϵ (значение по умолчанию — 10^{-7}), число итераций по удалению проб $nIter$. кроме того, на вход модуля подаётся бинарная матрица W^A , задающая структуру разреженности матрицы коэффициентов сродства A . Все гены разбиваются на такие группы, что все веса W^A коэффициентов сродства проб одной группы генам другой группы равны нулю. Для каждой группы поиск разложения осуществляется независимо, и вычисления могут быть распараллелены на указанное число процессоров.

На выход подаются матрица C оценок экспрессии генов размером $G \times K$, где G — число генов, K — число микрочипов, и матрица A коэффициентов сродства размером $P \times G$, где P — число проб.

3.5 Модуль оценки экспрессии генов на основании настроенных моделей

Модуль EstimateExpression позволяет оценить экспрессию генов с использованием одной из предложенных моделей ДНК-микрочипа Affymetrix Human Gene 1.0 ST .

На вход принимаются матрица I интенсивностей флуоресценции проб анализируемых микрочипов, созданная модулем PreprocessArrays, векторы вектор *probeId* идентификаторов проб *geneId* идентификаторов генов, а также индикатор используемой модели *modelId*. Параметр *modelId* может принимать значения 'affinity', 'splicing' и 'cross', соответствующие моделям, учитывающим коэффициенты сродства, эффекты альтернативного сплайсинга и кросс-гибридизации. Для каждой модели выбирается соответствующая матрица коэффициентов сродства A , настроенная с помощью модуля TuneModel на большой выборке микрочипов, описанной в разделе 2.2, с функционалом потерь, выбранным с помощью модуля ABNMFAdaptive, а также значения оптимальных параметров АБ-дивергенции α^* и β^* , по-

лученные в результате применения ABNMFAdaptive.

На выход подаётся матрица C оценок экспрессии генов размером $G \times K$, где G — число генов, K — число микрочипов, полученная как решение задачи

$$C^* = \operatorname{argmin}_{C \geq 0} D_{AB}^{(\alpha^*, \beta^*)}(I, AC).$$

Дополнительные параметры итерационного процесса — неотрицательные константы отделения от нуля ε (значение по умолчанию — 10^{-10}) и критерия останова ϵ (значение по умолчанию — 10^{-7}).

Заключение

Основные результаты данной работы заключаются в следующем.

1. Предложен метод адаптивного выбора функции потерь в задаче неотрицательного матричного разложения из семейства АБ-дивергенций, основанный на согласовании вклада.
2. Предложен ε -модифицированный мультипликативный алгоритм неотрицательного матричного разложения с АБ-дивергенцией в качестве функции потерь; доказана его глобальная сходимость к стационарной точке отделимой от нуля оптимизационной задачи.
3. Предложен метод ε -прореживания решения ε -модифицированного мультипликативного алгоритма; доказано, что в получаемой с его помощью точке условия стационарности исходной оптимизационной задачи выполняются с точностью до $\mathcal{O}(\varepsilon)$.
4. Предложен ряд моделей данных экспериментов с ДНК-микрочипами, учитывающих коэффициенты сродства, эффекты альтернативного сплайсинга и кросс-гибридизации.
5. Создан программный комплекс обработки данных экспериментов с ДНК-микрочипами, позволяющий получать более точные оценки экспрессии генов по сравнению с существующими аналогами.

Список иллюстраций

1	Влияние параметров α и β на вклад отношений $\frac{p_{ij}}{q_{ij}}$ в получаемые оценки.	20
2	Область безусловной выпуклости функции $d_{AB}^{(\alpha, \beta)}(p, q)$ по аргументу q	21
3	Схема устройства ДНК-микрочипа.	56
4	Ход эксперимента с ДНК-микрочипом: гибридизация комплементарных фрагментов.	56
5	Ход эксперимента с ДНК-микрочипом: сканирование поверхности микрочипа при помощи лазера.	57
6	Результат сканирования ДНК-микрочипа (искусственная расцветка).	57
7	Распределения интенсивностей флуоресценции разных проб к одному гену на тысяче ДНК-микрочипов: по горизонтальной оси — номер пробы, по вертикальной — десятичный логарифм интенсивности флуоресценции.	59
8	Гистограмма модулей попарных разностей интенсивностей флуоресценции проб на технических репликатах эксперимента [15].	63
9	Средняя интенсивность флуоресценции проб гена, определённого как специфичный для мозга, в зависимости от доли РНК мозга в смеси эксперимента [15].	67
10	Качество моделей, учитывающих коэффициенты сродства, при различных α и β	69
11	Схема преобразования одного гена в разные функциональные продукты в ходе альтернативного сплайсинга. Участок, соответствующий экзону 3, отсутствует в РНК при экспрессии вида В.	70
12	Тепловые карты, (а) — интенсивностей флуоресценции проб одного гена; (б) — остатков модели (40), настроенной для этого гена. Красный соответствует наибольшим значениям признака, зелёный — наименьшим.	71
13	Качество моделей, учитывающих эффект альтернативного сплайсинга, при различных α и β	74
14	Последовательность пробы 432:309 в сравнении с участками последовательностей специфичного ей гена GRIA1 и других генов, РНК которых может вступать в реакцию кросс-гибридизации.	75
15	Распределение среднего числа генов, соответствующих пробе в зависимости от числа комплементарных нуклеотидов.	75

16	Качество моделей, учитывающих эффект кросс-гибридизации, при различных α и β	77
----	---	----

Список таблиц

1	Некоторые широко используемые разновидности задач матричной факторизации.	12
2	Некоторые функции из семейства АБ-дивергенций.	17
3	Распределение аннотированных проб микрочипа Affymetrix Human Gene 1.0 ST по категориям.	61
4	Доли РНК мозга и сердца в смесях эксперимента [15].	62
5	Значения функционалов качества рассматриваемых моделей на данных [15]. .	68

Список литературы

- [1] Гантмахер, Ф. Р. Теория матриц. 1966. Москва: Наука.
- [2] Деммель, Д. Вычислительная линейная алгебра. Теория и приложения. 2001. Москва: Мир.
- [3] Ильин, В.А., Садовничий, В.А., Сендов, Бл.Х. Математический анализ. Начальный курс. 1985. Москва: Издательство МГУ.
- [4] Крайнова, Н. А., Хаустова, Н. А., Макеева, Д. С., Федотов, Н. Н., Гудим, Е. А., Рябенко, Е. А., Шкурников, М. Ю., Галатенко, В. В., Сахаров, Д. А., Мальцева, Д. В. (2013). Оценка потенциальных референсных генов для нормализации данных ПЦР-РВ в экспериментах с клетками линии HeLa. Биотехнология, 1, 42–50.
- [5] Когадеева, М. С., Рябенко, Е. А. (2011). Математическая модель данных микрочипов ДНК, учитывающая эффекты кросс-гибридизации и насыщения. Математические методы распознавания образов: 15-я Всероссийская конференция, г.Петрозаводск, 11–17 сентября 2011 г.: Сборник докладов. (с. 536–539). Петрозаводск: МАКС Пресс.
- [6] Мальцева, Д. В., Рябенко, Е. А., Сизова, С. В., Яшин, Д. В., Хаустова, С. А., Шкурников, М. Ю. (2012). Влияние физической нагрузки на экспрессию генов HSPBP1, PGLYRP1 и HSPA1A в лейкоцитах человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 153(6), 846–850.
- [7] Рябенко, Е. А. (2012). Настройка нелинейной модели данных экспериментов с экспрессионными ДНК-микрочипами. Математическая биология и биоинформатика, 7(2), 554–566.
- [8] Рябенко, Е. А. (2014). Мультипликативный метод неотрицательного матричного разложения с АБ-дивергенцией и его сходимость. Машинное обучение и анализ данных, 1(7), 800–816.
- [9] Рябенко, Е. А., Когадеева, М. С. (2011). Нижняя граница числа комплементарных нуклеотидов при моделировании кросс-гибридизации. Математические методы распознава-

ния образов: 15-я Всероссийская конференция, г.Петрозаводск, 11–17 сентября 2011 г.: Сборник докладов. (с. 540–542). Петрозаводск: МАКС Пресс.

- [10] Affymetrix. (2002). Statistical Algorithms Description Document. White paper. URL: http://media.affymetrix.com/support/technical/whitepapers/sadd_whitepaper.pdf
- [11] Affymetrix. (2005). Guide to Probe Logarithmic Intensity Error (PLIER) Estimation. Technical note. URL: http://media.affymetrix.com/support/technical/technotes/plier_technote.pdf
- [12] Affymetrix. (2005). Exon Array Background Correction. White paper. URL: http://www.affymetrix.com/support/technical/whitepapers/exon_background_correction_whitepaper.pdf
- [13] Affymetrix. (2009). Human Gene 1.0 ST Probe Sequences. URL: http://www.affymetrix.com/Auth/analysis/downloads/na30/wtgene/HuGene-1_0-st-v1.hg19.probe.fa.zip (доступен после регистрации).
- [14] Affymetrix. (2007). Human Gene 1.0 ST Transcript Cluster Sequences. URL: http://www.affymetrix.com/Auth/analysis/downloads/na22/wtgene/HuGene-1_0-st-v1.hg18.transcript_cluster.fa.zip (доступен после регистрации).
- [15] Affymetrix. (2007). Sample Data, Gene 1.0 ST Data Set. URL: http://www.affymetrix.com/support/technical/sample_data/gene_1_0_array_data.affx (доступен после регистрации).
- [16] Alter, O., Brown, P. O., Botstein, D. (2000). Singular value decomposition for genome-wide expression data processing and analysis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 97(18), 10101–10106.
- [17] Badeau, R., Bertin, N., Vincent, E. (2010). Stability analysis of multiplicative update algorithms and application to nonnegative matrix factorization. IEEE Transactions on Neural Networks, 21(12), 1869–1881.

- [18] Basu, A., Harris, I.R., Hjort, N., Jones, M. (1998). Robust and efficient estimation by minimising a density power divergence. *Biometrika*, 85, 549–559.
- [19] Bertsekas, D.P. (1999). *Nonlinear programming*. Massachusetts: Athena Scientific Belmont.
- [20] Blei, D. M., Carin, L., Dunson, D. (2010). Probabilistic Topic Models. *IEEE Signal Processing Magazine*, 77–84.
- [21] Bolstad, B. M., Irizarry, R. A., Åstrand, M., Speed, T. P. (2003). A comparison of normalization methods for high density oligonucleotide array data based on variance and bias. *Bioinformatics*, 19(2), 185–193.
- [22] Boutsidis, C., Gallopoulos, E. (2008). SVD based initialization: A head start for nonnegative matrix factorization. *Pattern Recognition*, 41, 1350–1362.
- [23] Brunet, J.-P. URL: <http://www.broad.mit.edu/mpr/publications/projects/NMF/nmf.m>. 2004.
- [24] Cambon, A. C., Khalyfa, A., Cooper, N. G. F., Thompson, C. M. (2007). Analysis of probe level patterns in Affymetrix microarray data. *BMC Bioinformatics*, 8, 146.
- [25] Choi, H., Choi, S. (2010). Learning α -integration with partially-labeled data. *Proceedings of the IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing* (pp. 14–19).
- [26] Cichocki, A., Amari, S. (2010). Families of Alpha- Beta- and Gamma- Divergences: Flexible and Robust Measures of Similarities. *Entropy*, 12(6), 1532–1568.
- [27] Cichocki, A., Anh-Huy, P. (2009). Fast local algorithms for large scale nonnegative matrix and tensor factorizations. *IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics Communications and Computer Sciences*, E92-A(3), 708–721.
- [28] Cichocki, A., Cruces, S., Amari, S. (2011). Generalized Alpha-Beta Divergences and Their Application to Robust Nonnegative Matrix Factorization. *Entropy*, 13(1), 134–170.
- [29] Cichocki, A., Lee, H., Kim, Y., Choi, S. (2008). Nonnegative matrix factorization with α -divergence. *Pattern Recognition Letters*, 29(9), 1433–1440.

- [30] Cichocki, A., Zdunek, R., Phan, A. (2009). Nonnegative matrix and tensor factorizations: applications to exploratory multi-way data analysis and blind source separation. Tokyo: John Wiley & Sons.
- [31] Davis, S., Meltzer, P. S. (2007). GEOquery: a bridge between the Gene Expression Omnibus (GEO) and BioConductor. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 23(14), 1846–1847.
- [32] Dhillon, I., Sra, S. (2005). Generalized nonnegative matrix approximations with Bregman divergences. *Proceedings of the Neural Information Processing Systems Conference (NIPS)* (pp. 283–290). Vancouver, Canada.
- [33] Donoho, D., Stodden, V. (2003). When does non-negative matrix factorization give a correct decomposition into parts? In S. Thrun, L. K. Saul, B. Schölkopf (Eds.), *Proceedings of the Advances in neural information processing systems 16* (pp. 1141–1148).
- [34] Draper N.R., Smith H. *Applied Regression Analysis*, 3rd edition. 2009. New York: John Wiley & Sons.
- [35] Dubroca, R., Junot, C., Souloumiac, A. (2012). Weighted NMF for high-resolution mass spectrometry analysis. *20th European Signal Processing Conference (EUSIPCO 2012)* (pp. 1806–1810). Bucharest, Romania.
- [36] Dudoit, S., Yang, Y., Callow, M., Speed, T. (2002). Statistical methods for identifying differentially expressed genes in replicated cDNA microarray experiments. *Statistica Sinica*, 12, 111–139.
- [37] Févotte, C., Cemgil, A. (2009). Nonnegative matrix factorizations as probabilistic inference in composite models. *17th European Signal Processing Conference* (pp. 1913–1917). Glasgow, Scotland.
- [38] Févotte, C., Bertin, N., Durrieu, J. (2009). Nonnegative matrix factorization with the Itakura-Saito divergence: With application to music analysis. *Neural Computation*, 21(3), 793–830.
- [39] Févotte, C., Idier, J. (2011). Algorithms for nonnegative matrix factorization with the β -divergence. *Neural computation*, 23(9), 2421–2456.

- [40] Furusawa, C., Ono, N., Suzuki, S., Agata, T., Shimizu, H., Yomo, T. (2009). Model-based analysis of non-specific binding for background correction of high-density oligonucleotide microarrays. *Bioinformatics* (Oxford, England), 25(1), 36–41.
- [41] Gentleman, R. C., Carey, V. J., Bates, D. M., Bolstad, B., Dettling, M., Dudoit, S., Ellis, B., Gautier, L., Ge, Y., Gentry, J., Hornik, K., Hothorn, T., Huber, W., Iacus, S., Irizarry, R., Leisch, F., Li, C., Maechler, M., Rossini, A. J., Sawitzki, G., Smith, C., Smyth, G., Tierney, L., Yang, J. Y. H., Zhang, J. (2004). Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics. *Genome Biology*, 5(10), R80.
- [42] Gillis, N. (2011). Nonnegative matrix factorization: Complexity, algorithms and applications. PhD thesis. Departement d’Ingenierie Mathematique, Universite catholique de Louvain. Leuven, Belgium.
- [43] Grippo, L., Sciandrone, M. (2000). On the convergence of the block nonlinear Gauss–Seidel method under convex constraints. *Operations Research Letters*, 26(3), 127–136.
- [44] Hibi, R., Takahashi, N. (2011). A modified multiplicative update algorithm for euclidean distance-based nonnegative matrix factorization and its global convergence. *Neural Information Processing*, 7063, 655–662.
- [45] Ho, N. (2008). Nonnegative matrix factorization algorithms and applications. PhD thesis. Departement d’Ingenierie Mathematique, Universite Catholique de Louvain. Leuven, Belgium.
- [46] Hofmann, T. (1999). Probabilistic latent semantic indexing. *Proceedings of the 22nd annual international ACM SIGIR conference on Research and development in information retrieval* (pp. 50–57). Berkeley, US: ACM Press.
- [47] Holder, D., Raubertas, R., Pikounis, V. (2001). Statistical analysis of high density oligonucleotide arrays: a SAFER approach. In *Proceedings of the ASA Annual Meeting*. Atlanta, GA.
- [48] Horst, R., Pardalos, P.M., Nguyen, V. T. *Introduction to Global Optimization*, 2nd ed. 2001. New York: Springer.

- [49] Hoyer, P. (2004). Non-negative matrix factorization with sparseness constraints. *The Journal of Machine Learning Research*, 5, 1457–1469.
- [50] Hubbell, E., Liu, W.-M., Mei, R. (2002). Robust estimators for expression analysis. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 18(12), 1585–1592.
- [51] Huber, W., Irizarry, R.A., Gentleman, R. Preprocessing Overview. In: *Bioinformatics and Computational Biology Solutions Using R and Bioconductor*. Eds. Gentleman, R., Carey, V.J., Huber, W., Irizarry, R.A., Dudoit, S. New York: Springer Science+Business Media, 2005. P. 3–12.
- [52] Hyvärinen, A., Karhunen, J., Oja, E. *Independent Component Analysis*. 2001. New York: John Wiley & Sons.
- [53] Hyvärinen, A. (2006). Estimation of non-normalized statistical models by score matching. *Journal of Machine Learning Research*, 6, 695–708.
- [54] Hyvärinen, A. (2007). Some extensions of score matching. *Computational Statistics & Data Analysis*, 51(5), 2499–2512.
- [55] Hyvärinen, A. (2008). Estimation theory and information geometry based on denoising. *Proceedings of the Workshop on Information Theory in Science and Engineering*. Tampere, Finland.
- [56] Irizarry, R. A., Hobbs, B., Collin, F., Beazer-Barclay, Y. D., Antonellis, K. J., Scherf, U., Speed, T. P. (2003). Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data. *Biostatistics*, 4(2), 249.
- [57] Jain, A. K., Dubes, R.C. *Algorithms for Clustering Data*. 1981. Prentice-Hall, Englewood Cliffs.
- [58] Jones, M., Hjort, N., Harris, I.R., Basu, A. (1998). A comparison of related density-based minimum divergence estimators. *Biometrika*, 85, 865–873.
- [59] Kanade, T. (2005). Robust l_1 Norm Factorization in the Presence of Outliers and Missing Data by Alternative Convex Programming. 2005 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR'05) (Vol. 1, pp. 739–746).

- [60] Katayama, J., Takahashi, N., Takeuchi, J. (2013). Boundedness of modified multiplicative updates for nonnegative matrix factorization. In *IEEE International Workshop on Computational Advances in Multi-Sensor Adaptive Processing* (pp. 252–255). IEEE.
- [61] Katz, S., Irizarry, R. A., Lin, X., Tripputi, M., Porter, M. W. (2006). A summarization approach for Affymetrix GeneChip data using a reference training set from a large, biologically diverse database. *BMC bioinformatics*, 7, 464.
- [62] Kim, J., Park, H. (2011). Fast nonnegative matrix factorization: An active-set-like method and comparisons. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 33(6), 3261–3281.
- [63] Kim, Y.-D., Choi, S. (2009). Weighted nonnegative matrix factorization. *2009 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, 1541–1544.
- [64] Kivinen, J., Warmuth, M. (1997). Exponentiated gradient versus gradient descent for linear predictors. *Information and Computation*, 132, 1–63.
- [65] Klingenberg, B., Curry, J., Dougherty, A. (2009). Non-negative matrix factorization: Ill-posedness and a geometric algorithm. *Pattern Recognition*, 42(5), 918–928.
- [66] Koltai, H., Weingarten-Baror, C. (2008). Specificity of DNA microarray hybridization: characterization, effectors and approaches for data correction. *Nucleic acids research*, 36(7), 2395–2405.
- [67] Kompass, R. (2007). A generalized divergence measure for nonnegative matrix factorization. *Neural computation*, 19(3), 780–791.
- [68] Laurberg, H., Christensen, M. G., Plumbley, M. D., Hansen, L. K., Jensen, S. H. (2008). Theorems on positive data: on the uniqueness of NMF. *Computational intelligence and neuroscience*, (2), 764206.
- [69] Lee, D., Seung, S. (1999). Learning the parts of objects by non-negative matrix factorization. *Nature*, 401(6755), 788–791.
- [70] Lee, D., Seung, S. (2001). Algorithms for non-negative matrix factorization. *Proceedings of the Advances in neural information processing systems 13* (pp. 556–562).

- [71] Li, C., Wong, W. H. (2001). Model-based analysis of oligonucleotide arrays: expression index computation and outlier detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(1), 31–36.
- [72] Li, C., Wong, W. H. (2001). Model-based analysis of oligonucleotide arrays: model validation, design issues and standard error application. *Genome biology*, 2(8), RESEARCH0032.
- [73] Lin, C.-J. (2007). Projected gradient methods for nonnegative matrix factorization. *Neural computation*, 19(10), 2756–2779.
- [74] Liu, X., Yu, X., Zack, D. J., Zhu, H., Qian, J. (2008). TiGER: a database for tissue-specific gene expression and regulation. *BMC bioinformatics*, 9, 271.
- [75] Lu, Z., Yang, Z., Oja, E. (2012). Selecting β -Divergence for Nonnegative Matrix Factorization by Score Matching. *Artificial Neural Networks and Machine Learning (ICANN 2012)*, 419–426.
- [76] Mao, Y., Saul, L. (2004). Modeling distances in large-scale networks by matrix factorization. *Proceedings of the 4th ACM SIGCOMM Conference on Internet Measurement (IMC 2004)*, 278–287.
- [77] McCall, M. N., Bolstad, B. M., Irizarry, R. A. (2010). Frozen robust multiarray analysis (fRMA). *Biostatistics (Oxford, England)*, 11(2), 242–53.
- [78] McCall, M. N., Irizarry, R. A. (2011). Thawing Frozen Robust Multi-array Analysis (fRMA). *BMC Bioinformatics*, 12(1), 369.
- [79] McCall, M. N., Uppal, K., Jaffee, H. A., Zilliox, M. J., Irizarry, R. A. (2011). The Gene Expression Barcode: leveraging public data repositories to begin cataloging the human and murine transcriptomes. *Nucleic acids research*, 39(Database issue), D1011–1015.
- [80] Minka, T. (2005). *Divergence measures and message passing*. Microsoft Research Cambridge, UK.
- [81] Mosteller, F., Tukey, J. *Data Analysis and Regression*. 1977. Reading: Addison-Wesley.

- [82] Ozerov, A., Févotte, C. (2010). Multichannel Nonnegative Matrix Factorization in Convolutional Mixtures for Audio Source Separation. *IEEE Transactions on Audio, Speech, and Language Processing*, 18(3), 550–563.
- [83] Paatero, P., Tapper, U. (1994). Positive matrix factorization: A non-negative factor model with optimal utilization of error estimates of data values. *Environmetrics*, 5, 111–126.
- [84] Pascual-Montano, A., Carmona-Saez, P., Chagoyen, M., Tirado, F., Carazo, J. M., Pascual-Marqui, R. D. (2006). bioNMF: a versatile tool for non-negative matrix factorization in biology. *BMC Bioinformatics*, 7, 366.
- [85] Pearson, K. (1901). On Lines and Planes of Closest Fit to Systems of Points in Space. *Philosophical Magazine*, 2(11): 559–572.
- [86] Rezaei, M., Boostani, R., Rezaei, M. (2011). An efficient initialization method for nonnegative matrix factorization. *Journal of Applied Sciences*, 11(2), 354–359.
- [87] Riabenko, E. A., Kogadeeva, M., Gavriilyuk, K., Sokolov, E., Shanin, I., Tonevitsky, A. G. (2012). Comparing Affymetrix Human Gene 1.0 ST preprocessing methods on tissue mixture data. 6th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (iCBBE) (pp. 631–634). Shanghai, China.
- [88] Riabenko, E. A., Tonevitsky, E. A., Tonevitsky, A. G., Grigoriev, A. I. (2011). Structural Peculiarities of Human Genes Which Expression Increases in Response to Stress. *American Journal of Biomedical Sciences*, 3(2), 90–94.
- [89] Rocke, D. M., Durbin, B. P. (2001). A model for measurement error for gene expression arrays. *Journal of Computational Biology*, 8(6), 557–69.
- [90] Sakharov, D. A., Maltseva, D. V., Riabenko, E. A., Shkurnikov, M. U., Northoff, H., Tonevitsky, A. G., Grigoriev, A. I. (2012). Passing the anaerobic threshold is associated with substantial changes in the gene expression profile in white blood cells. *European journal of applied physiology*, 112(3), 963–972.

- [91] Sandler, R., Lindenbaum, M. (2009). Nonnegative Matrix Factorization with Earth Mover’s Distance metric. In IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (pp. 1873–1880). IEEE.
- [92] Schein, A., Saul, L., Ungar, L. (2003). A generalized linear model for principal component analysis of binary data. International Workshop on Artificial Intelligence and Statistics.
- [93] Spearman, C. (1904). General intelligence, objectively determined and measured. *American Journal of Psychology*, 15, 201–293.
- [94] Spearman, C. *The abilities of man*. 1927. New York: Macmillan.
- [95] Srebro, N., Jaakkola, T. (2003). Weighted low-rank approximations. Proceedings of the International Conference on Machine Learning (ICML). Washington DC, USA.
- [96] The National Center for Biotechnology Information. Gene Expression Omnibus. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>
- [97] Tweedie, M. An index which distinguishes between some important exponential families. *Statistics: Applications and New Directions: Proceedings of the Indian Statistical Institute Golden Jubilee International Conference*. 1984. Pp. 579–604.
- [98] Vasiloglou, N., Gray, A., Anderson, D. (2009). Non-negative matrix factorization, convexity and isometry. Proceedings of the Ninth SIAM International Conference on Data Mining (pp. 673–684).
- [99] Vavasis, S. A. (2009). On the complexity of nonnegative matrix factorization. *SIAM Journal on Optimization*, 20, 1364–1377.
- [100] Wang, Y., Zhang, Y. (2012). Non-negative Matrix Factorization: a Comprehensive Review. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 25(6), 1336–1353.
- [101] Wild, S., Curry, J., Dougherty, A. (2004). Improving non-negative matrix factorizations through structured initialization. *Pattern Recognition*, 37(11), 2217–2232.

- [102] Wu, Z., Irizarry, R. A., Gentleman, R., Martinez-Murillo, F., Spencer, F. (2004). A model-based background adjustment for oligonucleotide expression arrays. *Journal of the American Statistical Association*, 99(468), 909–917.
- [103] Xue, Y., Tong, C. S., Chen, Y., Chen, W.-S. (2008). Clustering-based initialization for non-negative matrix factorization. *Applied Mathematics and Computation*, 205(2), 525–536.
- [104] Zhang, S., Wang, W., Ford, J., Makedon, F. (2006). Learning from incomplete ratings using non-negative matrix factorization. *Proceedings of the 6th SIAM International Conference on Data Mining* (pp. 549–553). Bethesda, Maryland USA.
- [105] Zheng, Z., Yang, J., Zhu, Y. (2007). Initialization enhancer for non-negative matrix factorization. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 20(1), 101–110.
- [106] Åstrand, M. (2003). Contrast normalization of oligonucleotide arrays. *Journal of Computational Biology: A Journal of Computational Molecular Cell Biology*, 10(1), 95–102.