Математические методы в биологии

Блок 3. Математическая статистика

Лекция 7

Козлова Ольга Сергеевна
89276755130, olga-sphinx@yandex.ru

Понятие корреляции

- Взаимосвязь между количественной и качественной переменной – t-test (если качественная переменная представлена двумя градациями) или дисперсионный анализ + критерий Тьюки (если градаций больше)

ВОПРОС: А как исследовать взаимосвязь между двумя <u>количественными</u> переменными?

Например, между ростом и весом, между возрастом и IQ и т.п.

Корреляция – статистическая взаимосвязь двух случайных величин.

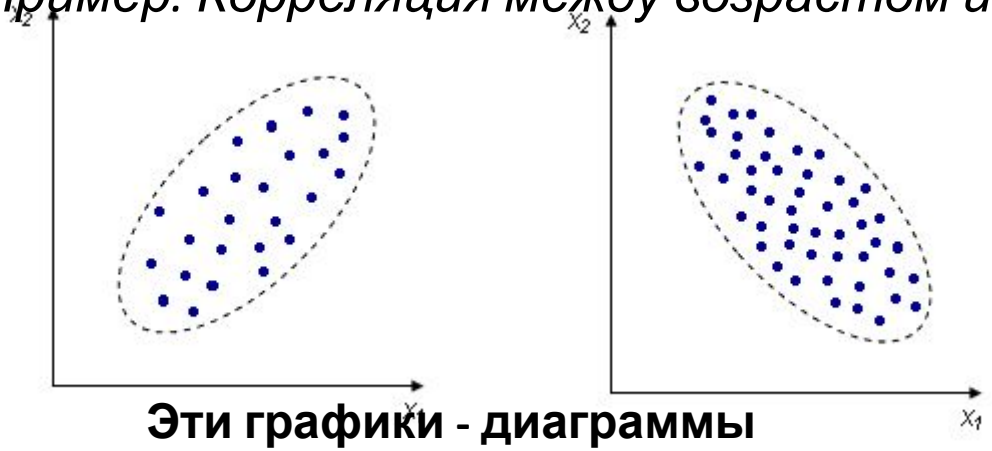
Бывает:

- Положительной

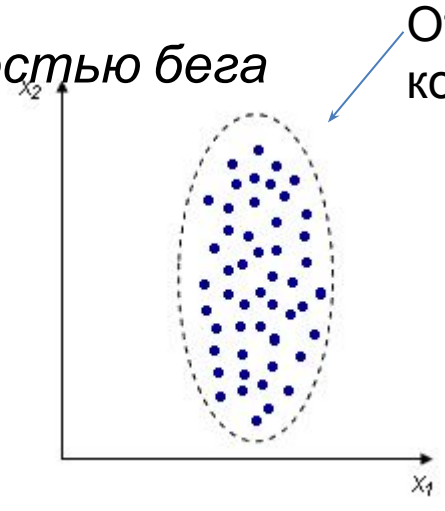
Пример. Корреляция между ростом и весом

- Отрицательной

Пример. Корреляция между возрастом и скоростью бега

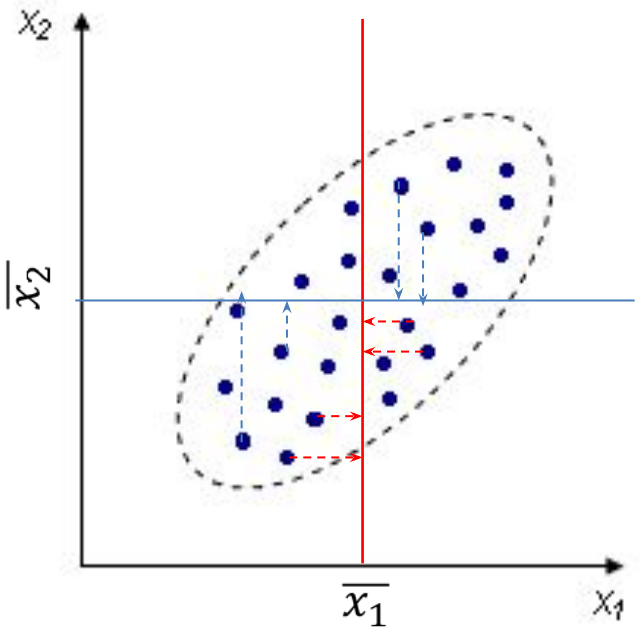


Эти графики - диаграммы



Коэффициент корреляции

- Это численный показатель, позволяющий определить:
- направление корреляции (положительная/отрицательная)
- её силу



Для каждого из наблюдений можно вычислить

$$(x_1 - \overline{x_1}) * (x_2 - \overline{x_2})$$

А для всей группы – взять среднее:

$$\frac{\sum(x_1 - \overline{x_1}) * (x_2 - \overline{x_2})}{n - 1}$$

Ковариация (cov)

По аналогии с дисперсией

Величина $cov \in (-\infty; +\infty)$ - затрудняет сравнение результатов разных экспериментов между собой, зависит от масштаба

ВОПРОС: можем ли мы «сжать» этот интервал до [-1;+1]?

ОТВЕТ: Да, если поделим ковариацию на произведение стандартных отклонений

Коэффициент корреляции (Пирсона)

$$r_{x_1 x_2} = \frac{cov}{sd_{x_1} sd_{x_2}}$$

Почему коэффициент корреляции варьирует на [-1;+1]?

- $$cov_{x_1x_2} = \frac{\sum(x_1 - \overline{x_1}) * (x_2 - \overline{x_2})}{n-1}$$

$$r_{x_1x_2} = \frac{cov}{sd_{x_1}sd_{x_2}} = \frac{\sum(x_1 - \overline{x_1}) * (x_2 - \overline{x_2})}{n-1} : \left(\frac{\sqrt{\sum(x_1 - \overline{x_1})^2}}{\sqrt{n-1}} * \frac{\sqrt{\sum(x_2 - \overline{x_2})^2}}{\sqrt{n-1}}\right)$$

$$r_{x_1x_2} = \frac{\sum(x_1 - \overline{x_1}) * (x_2 - \overline{x_2})}{\sqrt{\sum(x_1 - \overline{x_1})^2} * \sqrt{\sum(x_2 - \overline{x_2})^2}}$$

Обозначим $(x_1 - \overline{x_1})$ как A, а $(x_2 - \overline{x_2})$ – как B:

$$r_{x_1x_2} = \frac{\sum AB}{\sqrt{\sum A^2}\sqrt{\sum B^2}}$$

Скалярное произведение векторов A и B

Норма вектора B

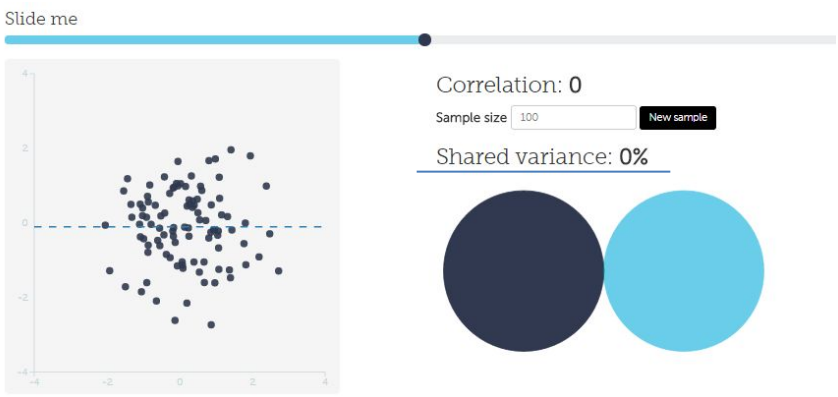
Норма вектора A

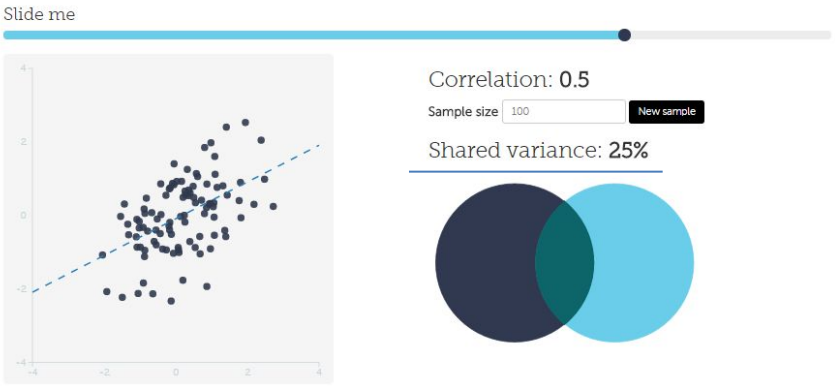
Согласно неравенству Коши-Буняковского, $|\sum AB| \le \sqrt{\sum A^2}\sqrt{\sum B^2}$

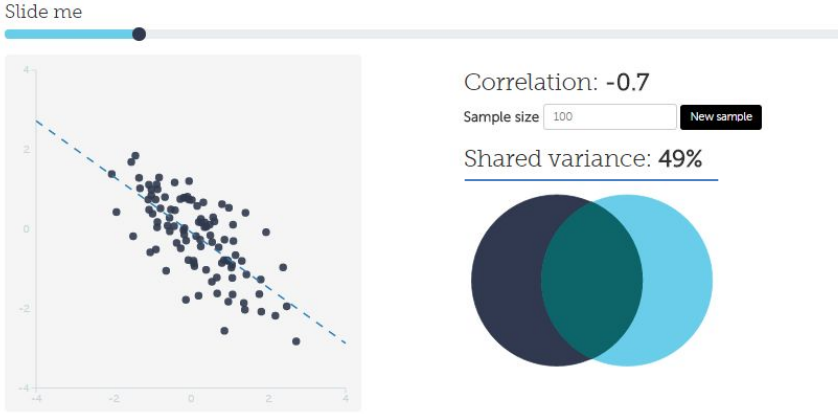
Отсюда $\frac{|\sum AB|}{\sqrt{\sum A^2}\sqrt{\sum B^2}} \le 1$, и, значит, $r_{x_1x_2} \in [-1; 1]$

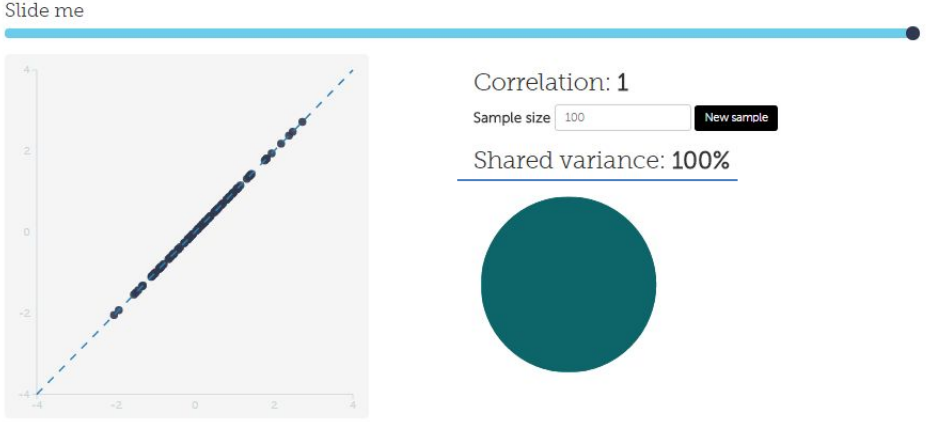
Коэффициент детерминации R^2

- Это коэффициент корреляции в квадрате
- Всегда неотрицателен и варьирует на [0;1]
- R^2 – часть изменчивости (дисперсии) переменной, обусловленная её взаимосвязью с другой переменной









Визуализация с сайта

Статистическая значимость коэффициента корреляции Пирсона

- Есть две количественные переменные – X и Y. Объём выборки равен N.

H_0: $\mu(r_{XY})=0$

H_1: $\mu(r_{XY})\neq 0$

Случайная величина r_{XY} имеет t-распределение с числом степеней свободы N-2 (так как переменных две) => осталось рассчитать стандартную ошибку и можем найти уровень значимости (p-value) привычным способом.

$$SE_{r_{XY}} = \sqrt{\frac{1 - {r_{XY}}^2}{N-2}}$$

ВОПРОС: Всегда ли высокий коэф-т корреляции r_{XY} (напр., 0,7) будет статистически значимым?

ОТВЕТ: Нет, всё зависит от объёма выборки (числа степеней свободы)!

Пусть N=50, r_{XY}=0.7. $SE_{r_{XY}} = \sqrt{\frac{1-0.7^2}{48}} = 0.103$. t=0.7/0.103=6.8

Пусть N=30, r_{XY}=0.7. $SE_{r_{XY}} = \sqrt{\frac{1-0.7^2}{28}} = 0.135$. t=0.7/0.135=5.18

Пусть N=10, r_{XY}=0.7. $SE_{r_{XY}} = \sqrt{\frac{1-0.7^2}{8}} = 0.252$. t=0.7/0.252=2.78

С уменьшением N уменьшается и t-значение

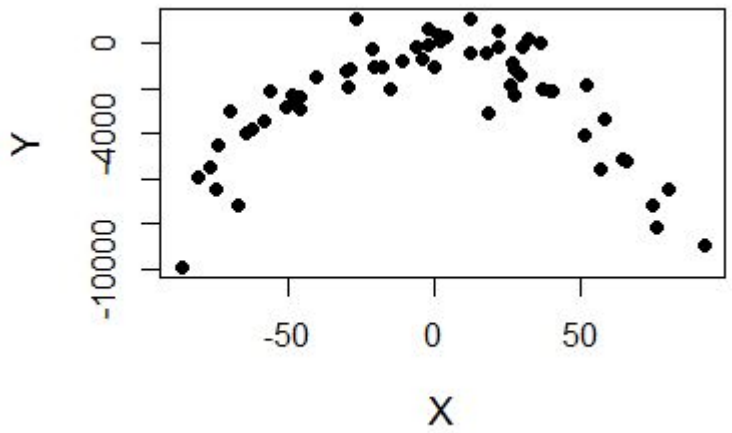
Для N=8 t-значение равно 2.4, и результат уже не статистически значим!

Условия применения коэффициента корреляции Пирсона

- Характер взаимосвязи – прямолинейный и монотонный

Проверка. Графически – построить диаграмму рассеяния

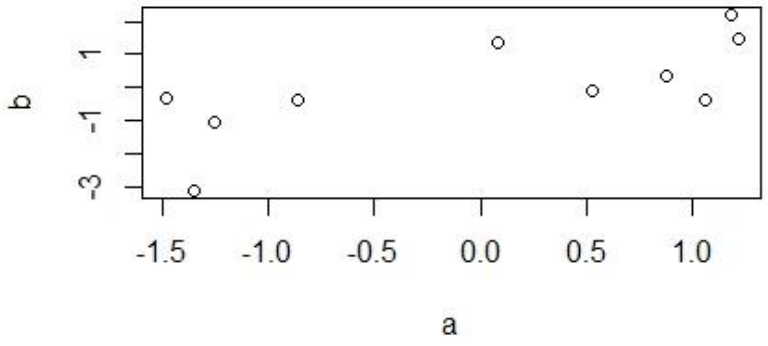
Пример нелинейной взаимосвязи:



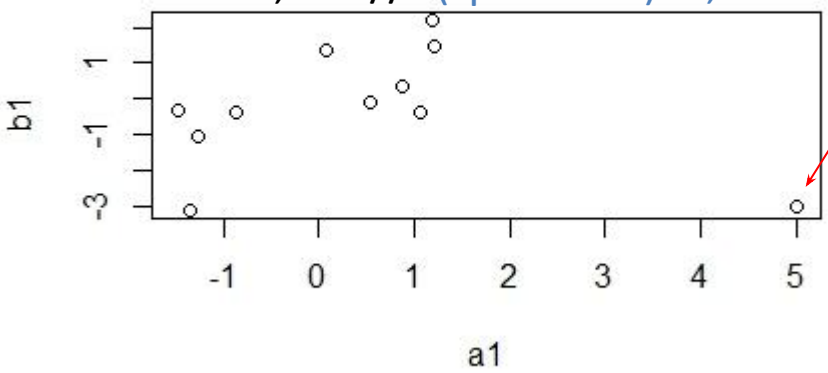
- Нормальность распределения X и Y (так как вся корреляция завязана на $\bar{x}$, и выбросы очень опасны)

Коэф-т кор. Спирмана – непарам. аналог

r=0,7 // r(spearman)=0,67



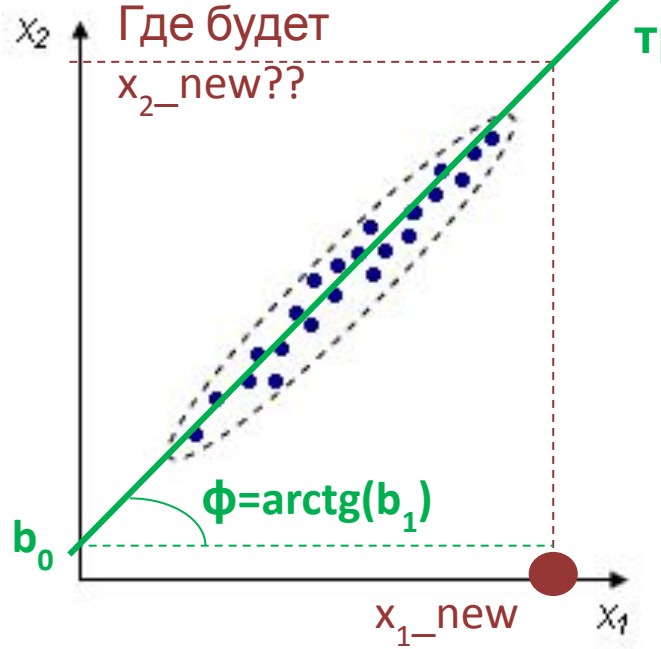
r=-0,096 // r(spearman)=0,336



выброс

Регрессионный анализ

- Позволяет не только ответить на вопрос, есть ли взаимосвязь, но и описать, какая это взаимосвязь (построить модель взаимосвязи)
- Простейший случай – модель с одной зависимой переменной (Y) и одной независимой – предиктором (X). Обе переменных количественные.
- Неоценимое значение регрессионного анализа – возможность предсказать значение зависимой переменной по новому значению независимой, не участвовавшему в анализе.



Линия регрессии (линия тренда)

$$y = b_0 + b_1 * x$$

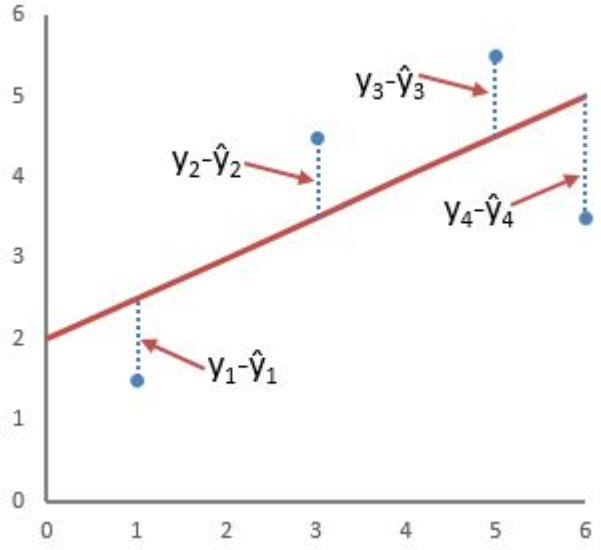
Её уравнение:

Свободный член (intercept)
Показывает, где прямая пересекает ось y

Коэф-т наклона (slope)
Определяет угол наклона прямой относительно x

Как найти оптимальную линию регрессии, или метод наименьших квадратов (МНК)

- Целевая функция – сумма квадратов остатков (разностей между фактическим и предсказанным значением зависимой переменной).
- Задача – минимизировать целевую функцию $\sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2$
- Те параметры линии регрессии b_0 и b_1, при которых целевая функция достигает своего минимума,- оптимальны и соответствуют уравнению прямой, наилучшим образом описывающей данные.



Оптимальные параметры (без вывода):

$$b_1 = \frac{sd_y}{sd_x} * r_{xy}$$

Определяет знак коэф-та и угол наклона прямой

$$b_0 = \bar{y} - b_1 \bar{x}$$

y_i - реальные значения переменной y

$\hat{y}_i$ - предсказанные уравнением регрессии значения

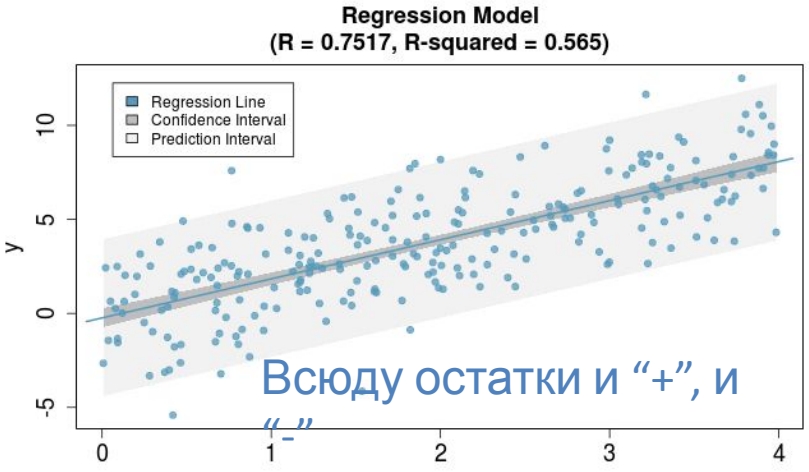
$y_i - \hat{y}_i$ - остатки

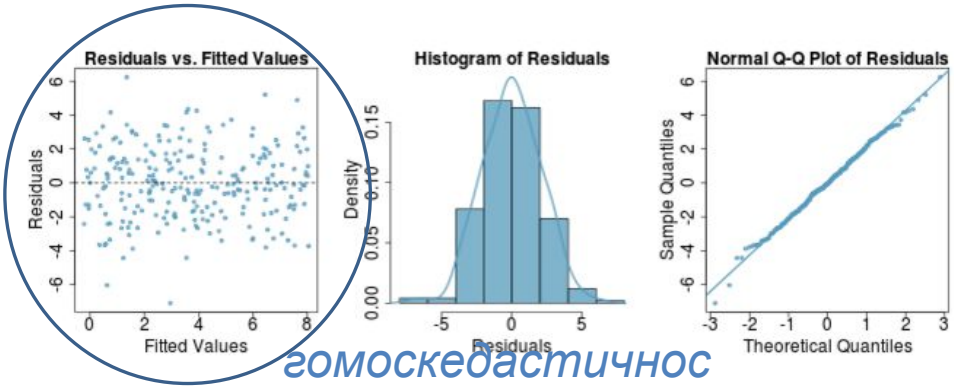
https://gallery.shinyapps.io/slr_diag/

Условия применения линейной регрессии

- Линейная взаимосвязь X и Y (проверяется диаграммой рассеяния)
- Нормальное распределение остатков $y_i - \hat{y}_i$
- Гомоскедастичность – постоянная изменчивость остатков на всех уровнях независимой переменной

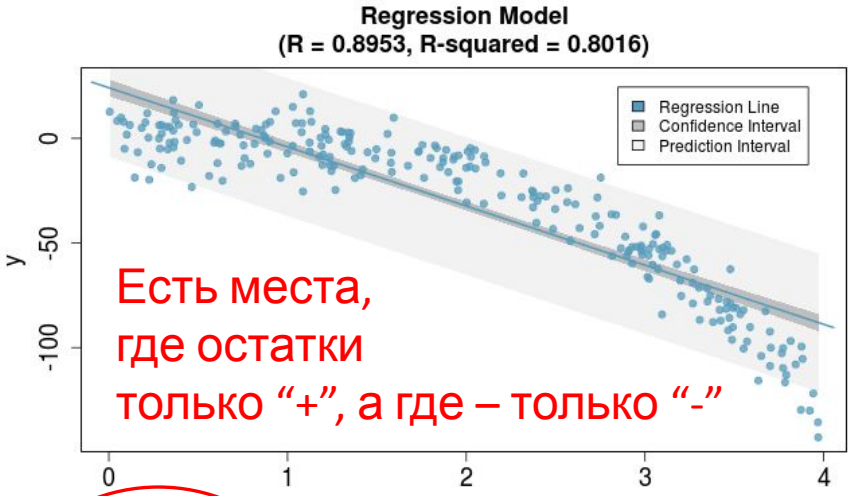
Всё хорошо:

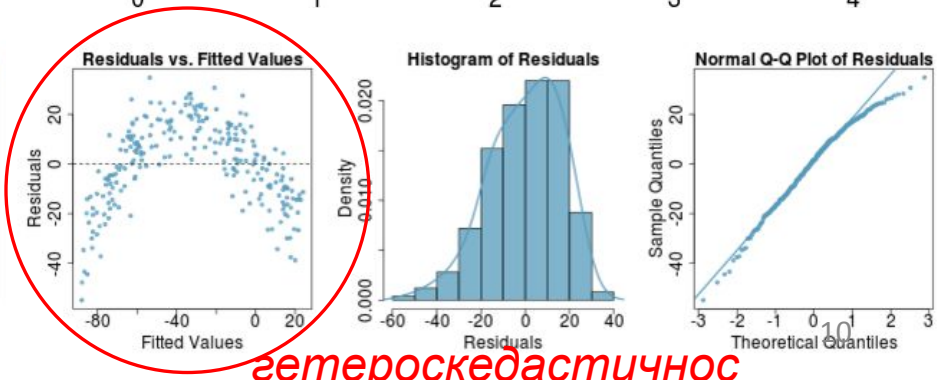




гомоскедастичнос

Всё плохо:





гетероскедастичнос

Пример задачи на линейную регрессию

- Исходные данные – социально-экономические показатели для штатов США

	state	metro_res	white	hs_grad	poverty	female_house
1	Alabama	55.4	71.3	79.9	14.6	14.2
2	Alaska	65.6	70.8	90.6	8.3	10.8
3	Arizona	88.2	87.7	83.8	13.3	11.1
4	Arkansas	52.5	81.0	80.9	18.0	12.1
5	California	94.4	77.5	81.1	12.8	12.6
6	Colorado	84.5	90.2	88.7	9.4	9.6
7	Connecticut	87.7	85.4	87.5	7.8	12.1
8	Delaware	80.1	76.3	88.7	8.1	13.1

N=51

metro_res - % людей, живущих в столице
white - % белокожего населения
hs_grad - % людей с высшим образованием
poverty - % людей, живущих за чертой бедности
female_house - % женщин-домохозяек

ВОПРОС: Связаны ли между собой (ко образования с уровнем бедности?

Независимая переменная – hs_grad,

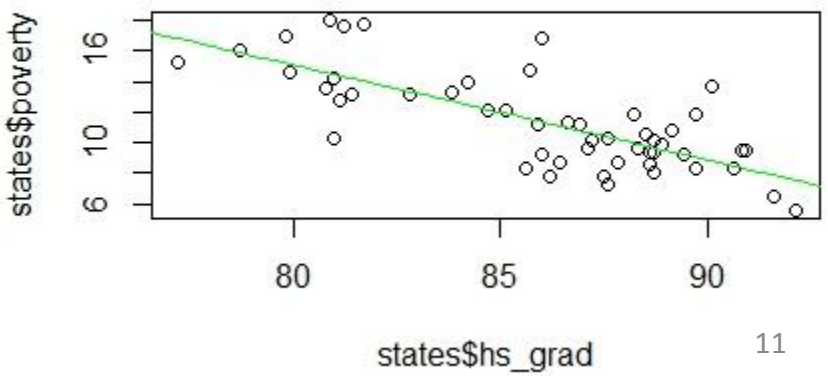
зависимая – poverty.

Рез-ты статистически значимы

```
Coefficients:
             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept) 64.78097    6.80260   9.523 9.94e-13 ***
hs_grad     -0.62122    0.07902  -7.862 3.11e-10 ***
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1
```

b_0

b_1



Ещё об интерпретации

```
Coefficients:
             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept) 64.78097    6.80260   9.523 9.94e-13 ***
hs_grad     -0.62122    0.07902  -7.862 3.11e-10 ***
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1
```

Вероятность наблюдать t-значение, равное ±7,862 (или выше), при условии, что верна H_0: $\mu(b_1)=0$

b_1

Так как $b_1 = \frac{sd_y}{sd_x} * r_{xy}$, то это число - по сути, отражает уровень значимости найденного коэф-та корреляции (если $sd_y \neq 0$, то $b_1=0$ ттогда если $r_{xy}=0$).

Уравнение линейной регрессии: $\hat{y} = 64{,}78097 - 0{,}62122 * x$

$\hat{y}$ – % бедных

x – % образованных

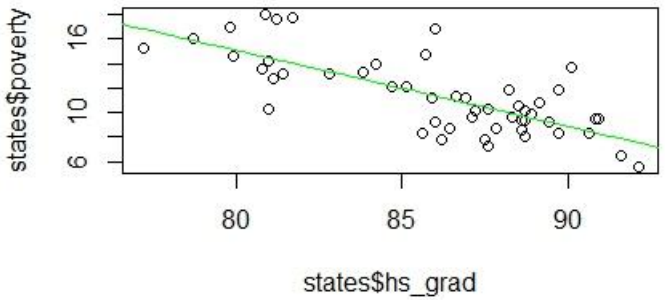
Если найдётся штат с 0% людей с высшим образованием, можно ожидать, что % людей, живущих за чертой бедности, в нём будет равен 64,78097. Далее, с каждым увеличением уровня образованности на одно деление, уровень бедности будет падать на 0,62122.

Multiple R-squared: 0.5578 – коэффициент детерминации => r_{xy}=-0,747 (корреляция отрицательна).

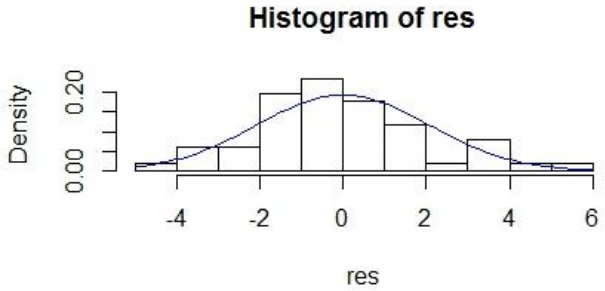
Данная линейная модель объясняет 55% изменчивости зависимой переменной.

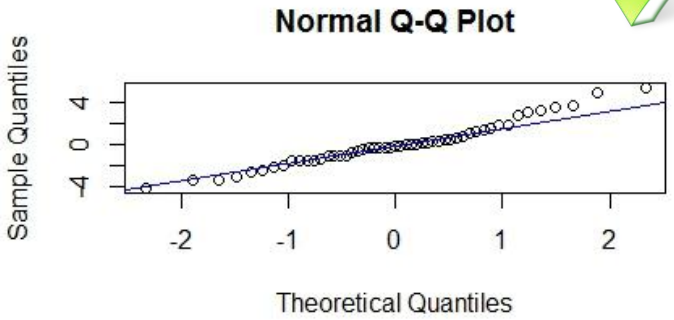
Наконец, проверим требования к использованию линейной регрессии

- Линейная взаимосвязь



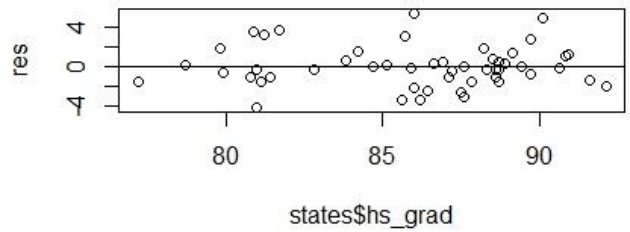
- Нормальное распределение остатков $y_i - \widehat{y_i}$





p-value (shapiro) = 0.1831

- Гомоскедастичность – постоянная изменчивость остатков на всех уровнях независимой переменной



Множественная линейная регрессия

- Несколько предикторов, одна зависимая переменная
- Уравнение регрессии выглядит так: $\hat{y} = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \cdots + b_n x_n$

Зависимая переменная

Предикторы

- При n=2 уравнение регрессии задаёт не прямую, а плоскость, а при n>2 привычным образом его вообще визуализировать нельзя ☹
- Чем больше коэффициент при x_i, тем сильнее этот предиктор влияет на зависимую переменную

ТРЕБОВАНИЯ:

Линейная взаимосвязь

Нормальное распределение остатков

Гомоскедастичность остатков

+Проверка на мультиколлинеарность (очень сильную взаимосвязь, корреляцию между какими-то из независимых переменных)

+Нормальность распределения всех переменных (желательно)

Множественная линейная регрессия на примере

Загоним в нашу предсказательную модель для уровня бедности все оставшиеся переменные

Filter

	state	metro_res	white	hs_grad	poverty	female_house
1	Alabama	55.4	71.3	79.9	14.6	14.2
2	Alaska	65.6	70.8	90.6	8.3	10.8
3	Arizona	88.2	87.7	83.8	13.3	11.1
4	Arkansas	52.5	81.0	80.9	18.0	12.1
5	California	94.4	77.5	81.1	12.8	12.6
6	Colorado	84.5	90.2	88.7	9.4	9.6
7	Connecticut	87.7	85.4	87.5	7.8	12.1
8	Delaware	80.1	76.3	88.7	8.1	13.1

Не оказывают влияния на зав.п.
(коэф-ты значимо не отл.от 0)

H_0

```
Coefficients:
             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  66.47653   12.58990   5.280 3.41e-06 ***
metro_res    -0.05632    0.01955  -2.881    0.006 **
white        -0.04814    0.03306  -1.456    0.152
hs_grad      -0.55471    0.10491  -5.288 3.33e-06 ***
female_house  0.05054    0.24330   0.208    0.836
---
```

Показатели “Estimate” напротив названий переменных отражают, насколько изменится зависимая переменная с ростом данной независимой на 1 при условии, что остальные независ.пер-е **зафиксированы**.

При включении в модель нескольких предикторов возникает ситуация, аналогичная проблеме множественного сравнения. Поэтому имеет смысл смотреть не на сам R^2, а на его исправленную, скорректированную версию (adjusted R^2):

Multiple R-squared: 0.6416, Adjusted R-squared: 0.6104

Наилучшая модель – та, у которой больше всего Adjusted R-squared!

Проверим мультиколлинеарность

Корреляции независимых переменных между собой:

	white	hs_grad	metro_res	female_house
white		0,24	-0,34	-0,75
hs_grad			0,018	-0,62
metro_res				0,3

Переменная female_house сильно коррелирует с переменными white и hs_grad. Давайте удалим её из нашей модели!

```
Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   68.72202    6.38893  10.756 2.89e-14 ***
states$metro_res -0.05553    0.01898  -2.926  0.00528 **
states$hs_grad   -0.56972    0.07527  -7.569 1.13e-09 ***
states$white     -0.05333    0.02148  -2.483  0.01665 *
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1

Residual standard error: 1.915 on 47 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.6412,    Adjusted R-squared:  0.6183
```

Стат.значимы все 3 независ.пер-е

(немного больше, чем до этого)

Введение в логистическую регрессию

- Интересный подвид регрессии, в которой зависимая переменная – номинативная (качественная) с двумя градациями, а независимые – количественные или качественные

Пример. Как связаны между собой средний бал по предметам в школе (количественная переменная) с тем, поступил студент в университет или нет (номинативная с двумя градациями: «0» – «не поступил», «1» – «поступил»)?

ВОПРОС: как примирить между собой левую и правую часть уравнения регрессии $\hat{y} = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \cdots + b_n x_n$, ведь теперь у нас слева – номинативная, а справа – количественная переменная, варьирующая на (-∞; +∞)?

ОТВЕТ: подменим номинативную переменную вероятностью положительного исхода (вероятностью сдачи экзамена, например)!

ВОПРОС: а как теперь «сжать» область значений в правой части, чтобы (-∞; +∞) превратить в [0;1] (ведь так варьирует вероятность)?

ОТВЕТ: Никак!

Но это не повод расстраиваться, ведь наша регрессия не зря называется «логистической»…

От вероятности к логарифму шанса

- Шанс (odds) – отношение вероятности успеха к вероятности неудачи

$$odds = \frac{p}{1-p} = \frac{\text{число успехов}}{\text{число неудач}}$$

Заметим, что шанс варьирует уже на [0;+∞].

- А теперь рассчитаем натуральный логарифм шанса!

Таким образом, теперь и в левой, и в правой части уравнения $\hat{y} = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \cdots + b_n x_n$ - действительные числа, варьирующие на (-∞;+∞).

Более того, если ln(odds)<0 (т.е. odds <1), то вероятность неудачи выше вероятности успеха, а если ln(odds)>0, то вероятность успеха выше вероятности неудачи.

ЗАДАЧА. Дано распределение слушателей курса по биоинформатике по полу и основной специальности. Рассчитать логарифм шанса, что случайный человек из этой выборки – биолог.

	Юноши	Девушки	Всего
Биологи	15	9	24
Информатики	11	6	17
Всего	26	15	41

РЕШЕНИЕ. Число успехов (человек – биолог) равно 24, число неудач (человек – информатик) равно 17. Отсюда

$$odds = \frac{24}{17}$$

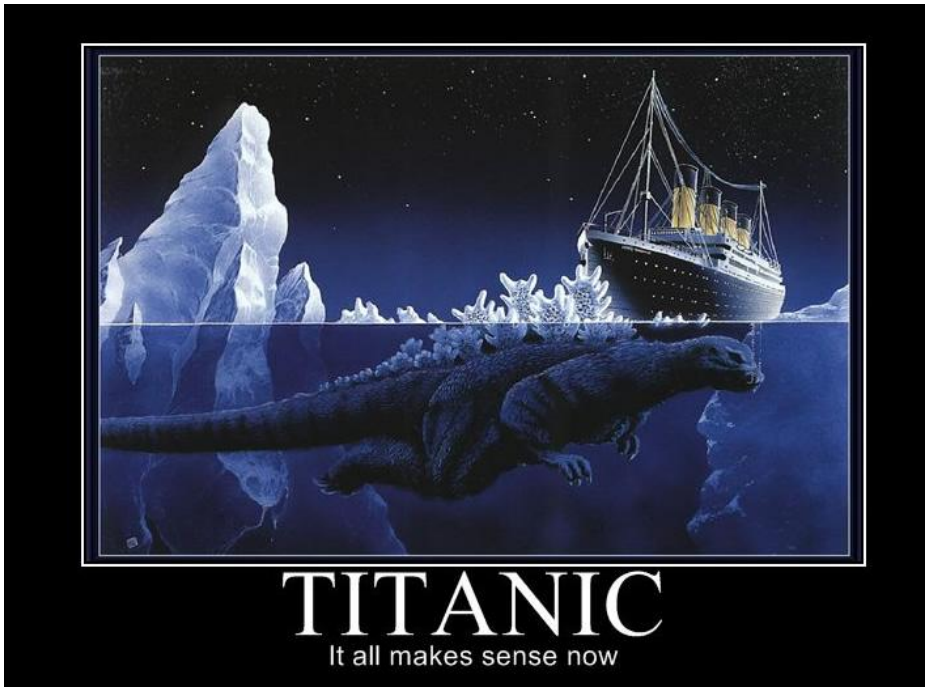
$$\ln(odds) = 0{,}3448$$

Как подбирать коэффициенты логистической регрессии?

- Будем двигаться последовательно, и начнём с модели вовсе без предикторов (intercept-only model).

В качестве тренировочного примера возьмём данные про пассажиров «Титаника» (714 наблюдений). Номинативные переменные:

- Выжил/нет (это будет зависимая переменная)
- Пол (мужчина/женщина)
- Класс каюты (1й класс/2й класс/3й класс)



Intercept в логистической регрессии – логарифм шанса успеха без учёта предикторов.

Известно, что из 714 человек выжило 290, а погибло – 424. Значит,

$$\ln\left(\frac{290}{424}\right) = -0{,}38$$

Это и будет первый (и единственный!) коэффициент b_0.

Модель с одним номинативным предиктором

- Теперь будем учитывать ещё и пол пассажира.

Распределение пассажиров по полу и исходу пребывания на Титанике (таблица сопряжённости):

	Мужчин	Женщин
Выжил	93	197
Нет	360	64

Рассчитаем шанс выжить для мужчин и женщин по отдельности:

odds(male)=93/360=0,26

odds(female)=197/64=3,08

Их логарифмы: ln(odds(male))=-1,35

ln(odds(female))=1,12

Какая градация будет базовым уровнем – выбирается просто по алфавиту!

Отношение шансов выжить для мужчин и женщин = 0,26/3,08=0,08

Его логарифм:

ln(odds(male)/odds(female))=ln(odds(male))-ln(odds(female))=-2,47

Уравнение регрессии примет вид:

ln(odds(survive))=1,12-2,47*Sex_male

b_0 b_1

Переменная, принимающая значение 0, если пассажир – женщина, и 1 – если мужчина

Логарифм шанса выжить, если пассажир - женщина

«Штраф» (цена перехода), если пассажир мужчина, – логарифм отношения шансов выжить для мужчин и базового уровня фактора (женщин)

Если независимая переменная - количественная

ЗАДАЧА. Исследовать, как влияет средний балл абитуриента в школе на вероятность его поступления в ВУЗ.

Исходные данные – 400 наблюдений вида

завис.пер-я (1 – поступил, 0 – нет)

независ.колич.пер-я (сред.балл в школе, gpa є [2,26;4])

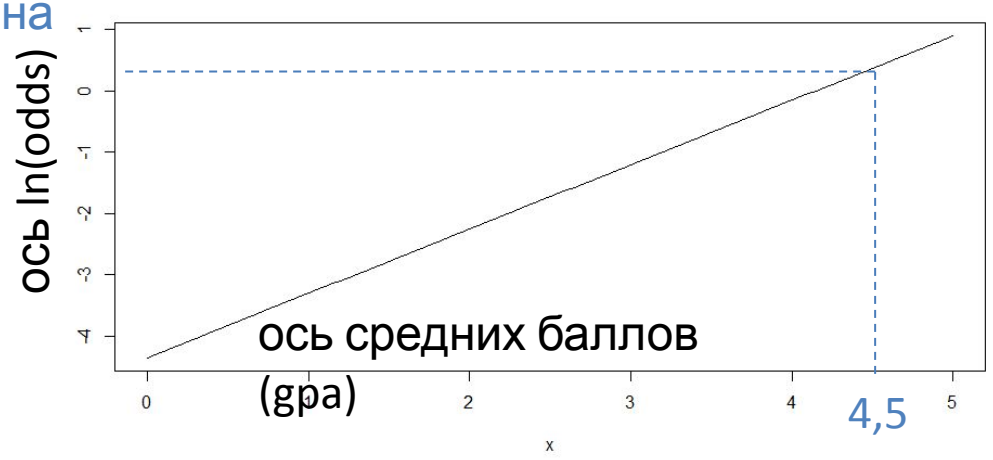
	admit	gre	gpa	rank
1	0	380	3.61	3
2	1	660	3.67	3
3	1	800	4.00	1
4	1	640	3.19	4
5	0	520	2.93	4
6	1	760	3.00	2
7	1	560	2.98	1
8	0	400	3.08	2
9	1	540	3.39	3
10	0	700	3.92	2
11	0	800	4.00	4

Showing 1 to 11 of 400 entries

Коэффициенты уравнения регрессии:

```
Coefficients:
             Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -4.3576     1.0353  -4.209 2.57e-05 ***
gpa           1.0511     0.2989   3.517 0.000437 ***
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1
```

Логарифмы шансов. 1,0511 – насколько увеличится логарифм шанса поступления при увеличении gpa на



Если ср.балл ≈ 4.5, то ln(p/(1-p)) ≈0,3

Отсюда p/(1-p)≈ exp(0,3)≈1,35

Отсюда p≈0,57

Вероятность поступить со

Схема анализа количественных данных