Estimation robuste du support dans une régression linéaire gaussienne en grande dimension pour identifier des interactions entre les facteurs de transcription chez Arabidopsis thaliana.

Perrine Lacroix, doctorante

Marie-Laure Martin-Magniette

Pascal Massart

Mélina Gallopin

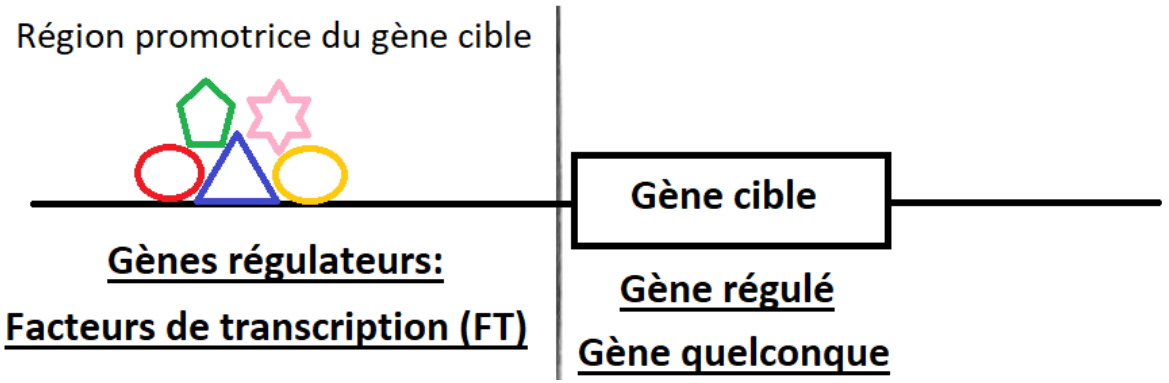
IPS2 Institute of Plant Sciences Paris - Saclay

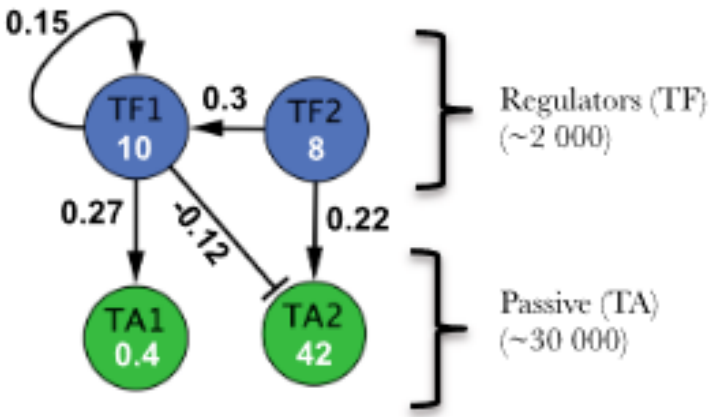
MATHEMATIQUES ORSAY

I2BC Institut de Biologie Intégrative de la Cellule

Présentation NETBIO, 16 Octobre 2019

Les facteurs de transcription

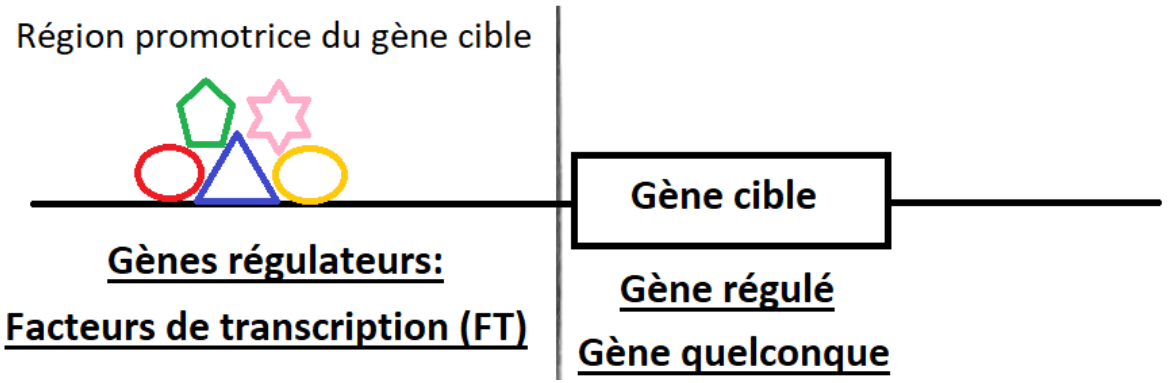


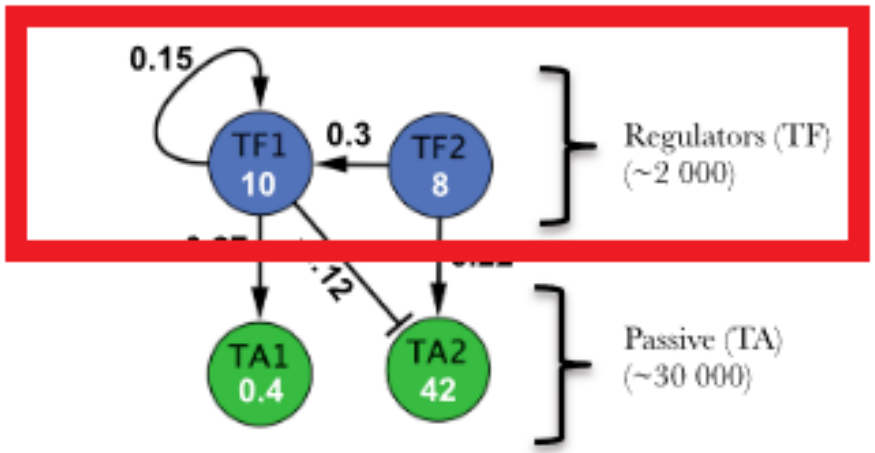


- Un FT peut avoir plusieurs cibles : FT ou non.
- Un FT peut être cible de plusieurs FT.

Objectif biologique : déterminer le réseau de régulation des FT

Les facteurs de transcription





- Un FT peut avoir plusieurs cibles : FT ou non.
- Un FT peut être cible de plusieurs FT.

Objectif biologique : déterminer le réseau de régulation des FT

Données disponibles

Puces à ADN :
Acquisition de l'expression de milliers de gènes simultanément.

Données transcriptomiques :

- $p = 1935$ FT
- $n = 1335$ données d'expression **continues** de chaque FT dans des conditions d'expérience très variées

$$(p > n)$$

Arabidopsis thaliana

Du problème biologique à la modélisation mathématique

n valeurs d'expression de p FT : $(x_1, ..., x_p) \in \mathbb{R}^{p \times n}$

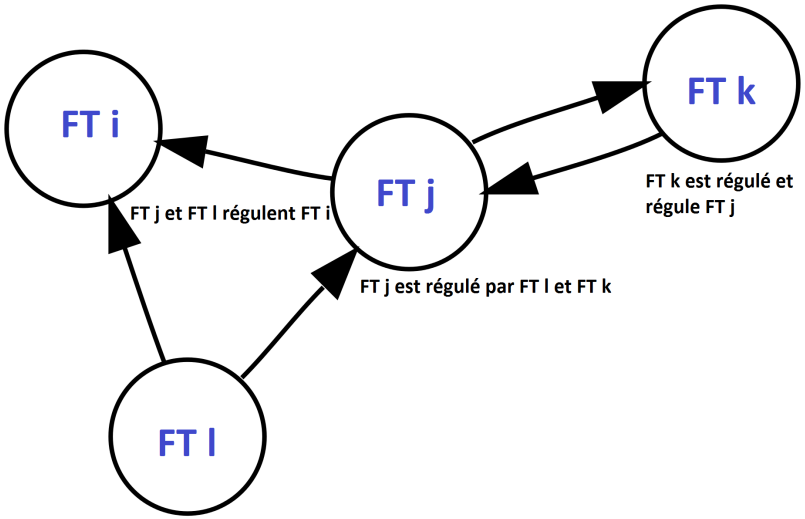
Les expériences sont des réalisations i.i.d de $\mathcal{N}(\mu_p, \Sigma_{p \times p})$

Du problème biologique à la modélisation mathématique

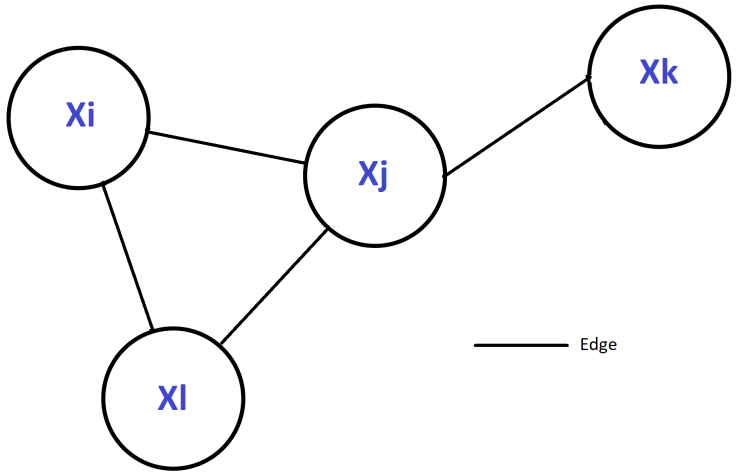
n valeurs d'expression de p FT : $(x_1, ..., x_p) \in \mathbb{R}^{p \times n}$

Les expériences sont des réalisations i.i.d de $\mathcal{N}(\mu_p, \Sigma_{p \times p})$

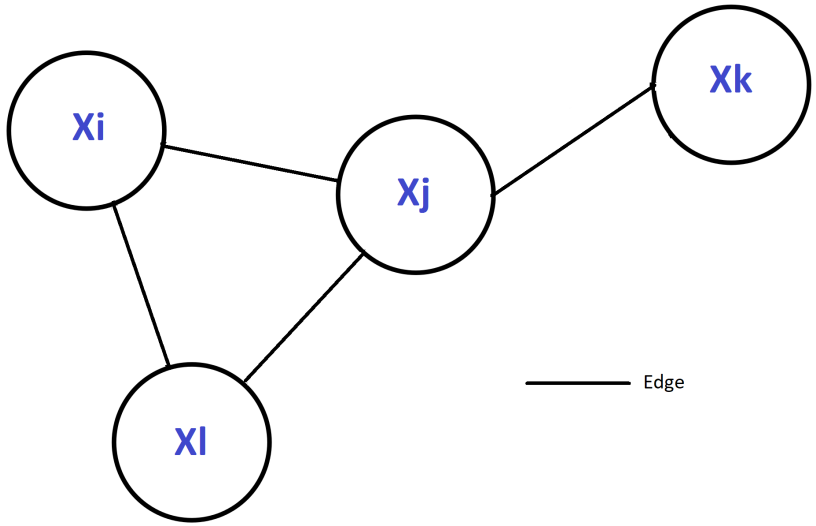
Réseau biologique



Graphe non-orienté



Inférence du graphe



- Régression de chaque gène i en fonction des $p-1$ restants

$$x_i = X_{-i}\beta_i + \varepsilon$$

$$\text{où } X_{-i} = (x_1, .., x_{i-1}, x_{i+1}, .., x_p)$$

- $(\beta_i)_j \neq 0 \leftrightarrow$ corrélation partielle entre x_i et x_j
  $\leftrightarrow$ arête de x_j à x_i.

Cadre : Régression en grande dimension

$$Y = X\beta + \epsilon$$

régression linéaire gaussienne...

- X matrice de taille $n \times p$ fixée
- $\varepsilon = (\epsilon_1, ..., \epsilon_n)$ i.i.d $\sim \mathcal{N}(0, \sigma^2 I_n)$, σ^2 inconnue
- $\beta = (\beta_1, ..., \beta_p)$ inconnu

... en grande dimension

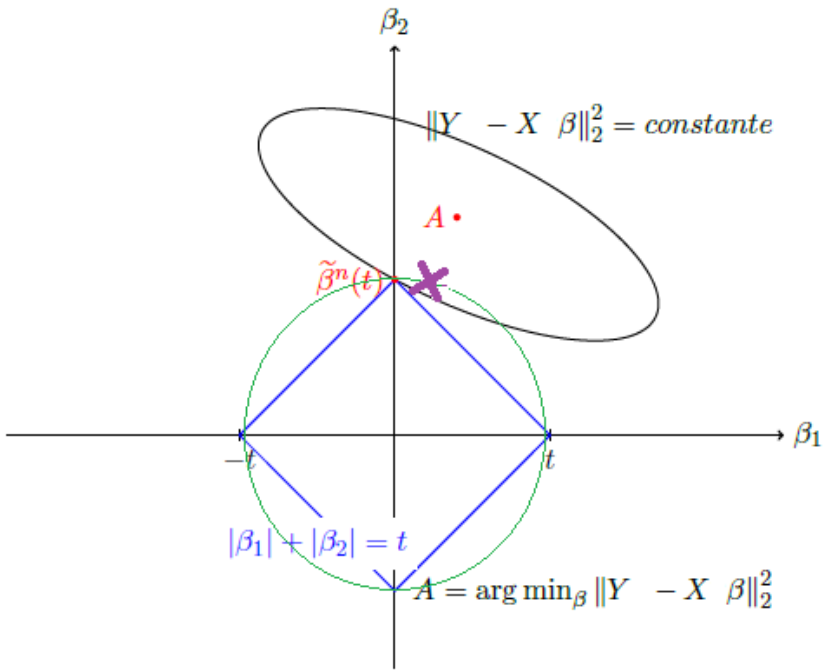
- grande dimension : $p \gg n$
- sparsité : $\#(\text{supp}(\beta))$ petit
- Parmi les variables explicatives $X_1, ..., X_p$, quelles sont celles qui expliquent Y ? $\longrightarrow$ Estimation du support de β

Pénalité Lasso et Gestion des structures entre les variables

$$Y = X\beta + \epsilon$$

$\longrightarrow$ **Estimateur Lasso :**

$$\underset{\beta \in \mathbb{R}^p}{\operatorname{argmin}} \{ ||Y - X\beta||^2 + \lambda |\beta|_1 \}$$



$\longrightarrow$ **Estimateur Elastic-Net :**

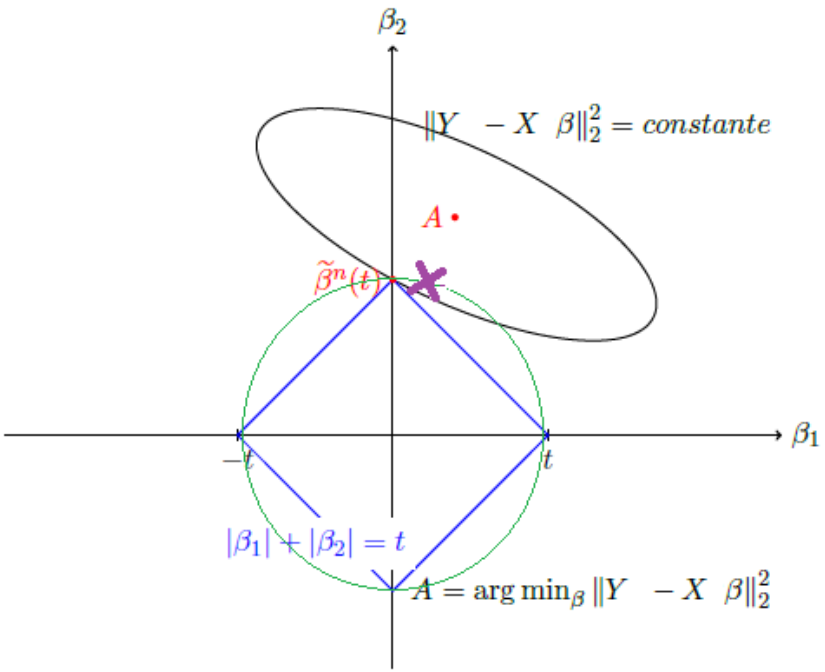
$$\underset{\beta \in \mathbb{R}^p}{\operatorname{argmin}} \{ ||Y - X\beta||^2 + \lambda \left((1-\alpha)|\beta|_1 + \alpha ||\beta||_2 \right) \}, \quad \alpha > 0$$

Pénalité Lasso et Gestion des structures entre les variables

$$Y = X\beta + \epsilon$$

$\longrightarrow$ **Estimateur Lasso :**

$$\underset{\beta \in \mathbb{R}^p}{\text{argmin}} \{ ||Y - X\beta||^2 + \lambda |\beta|_1 \}$$



$\longrightarrow$ **Estimateur Elastic-Net :**

$$\underset{\beta \in \mathbb{R}^p}{\text{argmin}} \{ ||Y - X\beta||^2 + \lambda \left((1-\alpha)|\beta|_1 + \alpha ||\beta||_2 \right) \}, \quad \alpha > 0$$

Mise en œuvre

- En pratique :
  1. Choisir une grille de paramètres de régularisation Λ
  2. Pour tout $\lambda \in \Lambda$, résolution de l'équation LASSO ou l'équation Elastic-Net
  3. Obtention d'une collection de supports m_λ et de sous-espaces : $S_\lambda = \text{Vect}\{X_j, j \in m_\lambda\}$

Question

Quel $\lambda \in \Lambda$ choisir à partir de la collection de modèles

$$(\hat{\beta}_\lambda, m_\lambda, S_\lambda)_{\lambda \in \Lambda}$$

$\longrightarrow$ Compromis biais-variance

Mise en œuvre

- En pratique :
  1. Choisir une grille de paramètres de régularisation Λ
  2. Pour tout $\lambda \in \Lambda$, résolution de l'équation LASSO ou l'équation Elastic-Net
  3. Obtention d'une collection de supports m_λ et de sous-espaces : $S_\lambda = \text{Vect}\{X_j, j \in m_\lambda\}$

Question

Quel $\lambda \in \Lambda$ choisir à partir de la collection de modèles

$$(\hat{\beta}_\lambda, m_\lambda, S_\lambda)_{\lambda \in \Lambda}$$

$\longrightarrow$ Compromis biais-variance

Sélection de modèles

Question

Quel $\lambda \in \Lambda$ choisir à partir de la collection de modèles

$$(\hat{\beta}_\lambda, m_\lambda, S_\lambda)_{\lambda \in \Lambda}$$

$n \longrightarrow \infty$

$$\frac{\mathbb{E}_{\beta_0}[||X\beta_0 - X\hat{\beta}_{\hat{\lambda}}||^2]}{\inf_{\lambda \in \Lambda}\{\mathbb{E}_{\beta_0}[||X\beta_0 - X\hat{\beta}_\lambda]||^2\}} \xrightarrow[n \longrightarrow \infty]{p.s} 1$$

n fixé

Inégalité non asymptotique :

$$\mathbb{E}_{\beta_0}[||X\beta_0 - X\hat{\beta}_{\hat{\lambda}}||^2] \leq C_n \inf_{\lambda \in \Lambda}\{\mathbb{E}_{\beta_0}[||X\beta_0 - X\hat{\beta}_\lambda]||^2\} + R_n$$

Critères de pénalisation asymptotiques

Idée générale

Contrôle des résidus quadratiques + Volonté de parcimonie

$\longrightarrow$ Compromis entre

ajustement du modèle et complexité de l'estimation.

Le but est de minimiser en λ : $\longrightarrow$ **eBIC**

$$\underbrace{n \log\left(\frac{||Y - X\hat{\beta}_\lambda||^2}{n}\right)}_{\text{"Résidus quadratiques"}} + \underbrace{\dim(S_\lambda)\log(n)}_{\text{pénalité BIC}} - \underbrace{\gamma \log\left(\binom{p}{\dim(S_\lambda)}\right)}_{\text{Complexité du sous-espace } S_\lambda}$$

Critères de pénalisation non asymptotiques

Le but est de minimiser en λ :

$$||Y - X\hat{\beta}_\lambda||^2 + K\sigma^2 \dim(S_\lambda) f(\lambda)$$

- Quel $K > 1$ choisir ? Quelle fonction f choisir ? Que faire en pratique pour une variance inconnue ?

Critères de pénalisation non asymptotiques

Le but est de minimiser en λ :

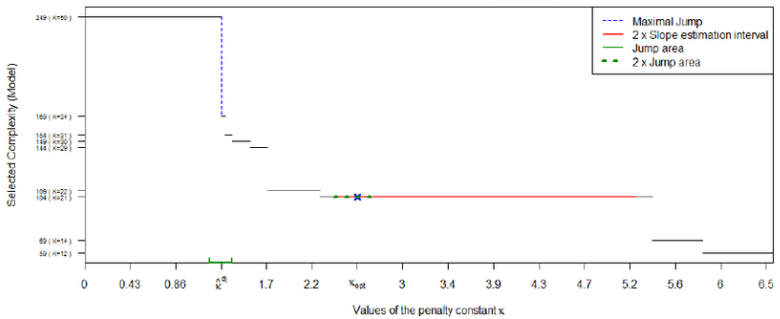
$$||Y - X\hat{\beta}_\lambda||^2 + K\sigma^2 \dim(S_\lambda) f(\lambda)$$

- Quel $K > 1$ choisir ? Quelle fonction f choisir ? Que faire en pratique pour une variance inconnue ?

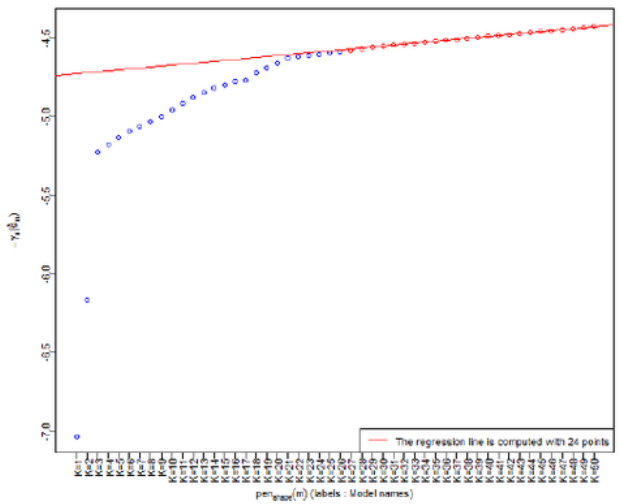
- **LinSelect** : Contrôle théorique non-asymptotique explicite :
  - $K \simeq 1.1$
  - f complexe mais explicite
  - $\hat{\sigma_\lambda}$ explicite et dépend du chemin disponible

Critères de pénalisation non asymptotiques

Dimension Jump



Heuristique de pente



- Trouver $\kappa := K\sigma^2$ directement :
  1. **dimension jump :** par l'étude de $\kappa \longrightarrow \dim(S_{\hat{\lambda}(\kappa)})$
  2. **heuristique de pente :** par l'analyse du graphe $\{(\dim(S_\lambda), \log(\text{Vrais}(S_\lambda))), \lambda \in \Lambda\}$

$\longrightarrow f$ non explicite pour la régression grande dimension (absence de propriétés sur les estimateurs)

Principe et critères

- Création d'un chemin stable

$$
\begin{array}{lllll}
 & \longrightarrow & (X_1^*, Y_1^*) & \longrightarrow & (\Lambda_1, (S_\lambda, \lambda \in \Lambda_1)) \\
 & \longrightarrow & (X_2^*, Y_2^*) & \longrightarrow & (\Lambda_2, (S_\lambda, \lambda \in \Lambda_2)) \\
\text{données } (X, Y) & \overset{(1)}{\Longrightarrow} & \vdots & \overset{(2)}{\Longrightarrow} & \vdots \quad \overset{(3)}{\Longrightarrow} \quad S^* \\
 & \longrightarrow & (X_m^*, Y_m^*) & \longrightarrow & (\Lambda_m, (S_\lambda, \lambda \in \Lambda_m))
\end{array}
$$

(1) Choix de la procédure : sous-échantillonnage : Stability Selection, ré-échantillonnage : Bolasso

(2) Procédures Lasso indépendantes les unes des autres

(3) Choix du support final : intersection des supports ? variables les plus fréquentes (-> seuil ?)

- **Sélection d'un $\hat{\lambda}$ directement** : critère ESCV : fonction stabilité + cross validation.

Principe et critères

- **Création d'un chemin stable**

$$
\begin{array}{lllll}
 & \longrightarrow & (X_1^*, Y_1^*) & \longrightarrow & (\Lambda_1, (S_\lambda, \lambda \in \Lambda_1)) \\
 & \longrightarrow & (X_2^*, Y_2^*) & \longrightarrow & (\Lambda_2, (S_\lambda, \lambda \in \Lambda_2)) \\
\text{données } (X, Y) & \overset{(1)}{\Longrightarrow} & \vdots & \overset{(2)}{\Longrightarrow} & \vdots \quad \overset{(3)}{\Longrightarrow} \quad S^* \\
 & \longrightarrow & (X_m^*, Y_m^*) & \longrightarrow & (\Lambda_m, (S_\lambda, \lambda \in \Lambda_m))
\end{array}
$$

(1) Choix de la procédure : sous-échantillonnage : Stability Selection, ré-échantillonnage : Bolasso

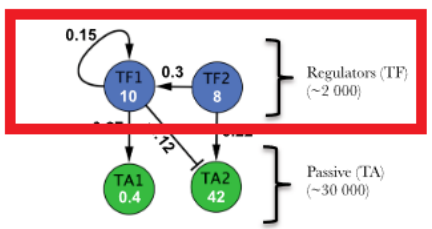
(2) Procédures Lasso indépendantes les unes des autres

(3) Choix du support final : intersection des supports ? variables les plus fréquentes (-> seuil ?)

- **Sélection d'un $\hat{\lambda}$ directement** : critère ESCV : fonction stabilité + cross validation.

Simulation des données

Données FRANK : dépendances respectant des propriétés biologiques



Matrice d'adjacence des liens

A

B

TF : $X_{TF}(t) = e^{V(t)} + \varepsilon_{TF}(t)$,
$V(t) = V(t-1) + AV(t-1)$

TA : $X_{TA}(t) = e^{W(t)} + \varepsilon_{TA}(t)$,
$W(t) = W(t-1) + BW(t-1)$

Etude des TFs

- Le plus connecté : degré = de 20 à 50
- Le moins connecté : degré = 1

$\longrightarrow$ $p = 200$, $n = 150$, 40 itérations

Simulation des données

Données FRANK : dépendances respectant des propriétés biologiques

TF : $X_{TF}(t) = e^{V(t)} + \varepsilon_{TF}(t)$,
$V(t) = V(t-1) + AV(t-1)$

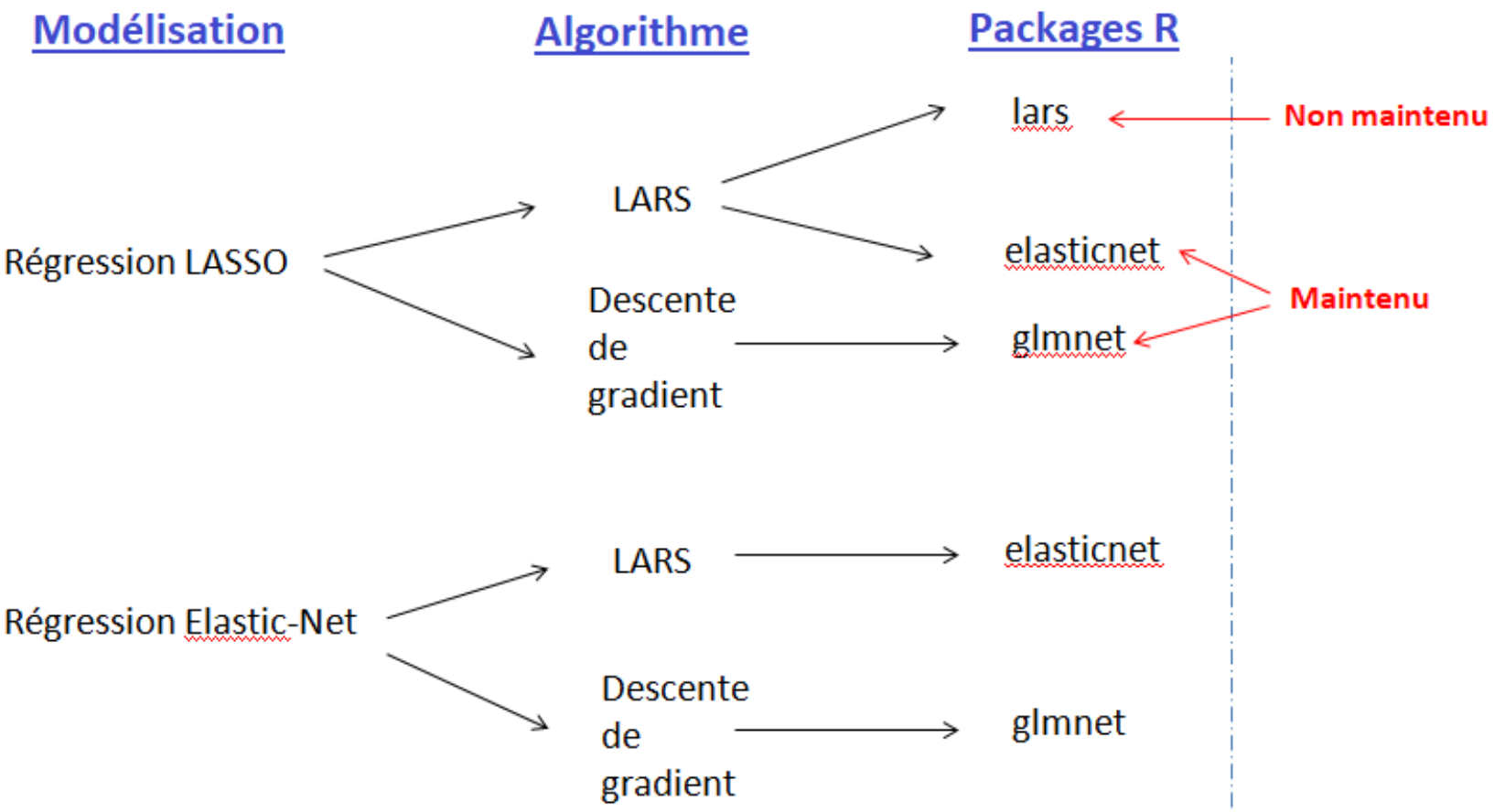
TA : $X_{TA}(t) = e^{W(t)} + \varepsilon_{TA}(t)$,
$W(t) = W(t-1) + BW(t-1)$

Etude des TFs

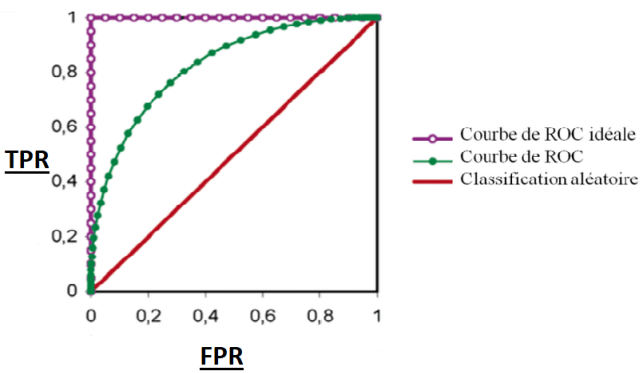
- Le plus connecté : degré = de 20 à 50
- Le moins connecté : degré = 1

$\longrightarrow$ $p = 200$, $n = 150$, 40 itérations

Génération des chemins de régularisation



Aires des courbes ROC



- **Sensibilité (TPR) :** $\frac{TP}{TP+FN}$: trouver les bonnes variables
- **Anti-spécificité (FPR) :** $\frac{FP}{TN+FP} = 1 - \frac{TN}{TN+FP}$: sélectionner les mauvaises variables

	FRANK-max	FRANK-min	FRANK-max	FRANK-min
lasso (d.coordonnée)	*0.849* (0.071)	*0.778* (0.071)	*0.025* (0.014)	**0.000** (0.000)
lasso (lars)	*0.857* (0.071)	*0.779* (0.071)	*0.022* (0.011)	**0.000** (0.000)
elastic-net (d.coordonnée)	*0.866* (0.069)	*0.778* (0.069)	*0.024* (0.013)	**0.000** (0.000)
elastic-net (lars)	**0.915** (0.054)	**0.808** (0.054)	**0.015** (0.010)	**0.000** (0.000)

Même seuillage. Aire idéale : 1

Le tout début de la courbe. Aire idéale : 0

Non asymptotiques ≫ Asymptotiques

Prévision : **Risque quadratique :** pour $(\tilde{Y}, \tilde{X})$ un jeu test

$$\frac{1}{|\tilde{Y}|}\sum_{i=1}^{|\tilde{Y}|}\left(\tilde{Y}_i - (\tilde{X}\hat{\beta}_\lambda)_i\right)^2$$

Description :

- **Sensibilité :** $\frac{TP}{TP+FN}$: sélectionner les bonnes variables
- **Spécificité :** $\frac{TN}{TN+FP}$: ne pas sélectionner les mauvaises variables

- ☺ non asymptotiques plus performants que asymptotiques pour toutes les métriques
- ☺ mêmes conclusions pour les 2 types de nœud étudiés
- pas de différence significative entre elastic-net et lasso
- d. coordonnées souvent significativement plus performant que lars (risque et spécificité)

Critères non asymptotiques

	max	min	max	min	max	min
heur/dim_ld						
lasso (d.coordonnée)	*0.174*	*0.650*	**1.000**	**0.901**	0.696	**1.573**
lasso (lars)	0.503	0.675	*0.675*	**0.780**	0.931	2.120
elastic-net (d.coordonnée)	*0.176*	**0.775**	**1.000**	0.713	**0.693**	2.330
elastic-net (lars)	0.490	0.675	*0.621*	0.718	*1.162*	*4.831*
heur/dim_f						
lasso (d.coordonnée)	**0.264**	**0.600**	**1.000**	**0.998**	**0.571**	1.041
lasso (lars)	*0.036*	**0.600**	**1.000**	**0.998**	0.944	**1.039**
elastic-net (d.coordonnée)	0.262	**0.600**	**1.000**	**0.998**	0.572	**1.039**
elastic-net (lars)	*0.036*	**0.600**	**1.000**	**0.998**	0.944	**1.039**
LinSelect						
lasso (d.coordonnée)	**0.273**	**0.600**	**1.000**	**0.998**	**0.561**	**1.039**
lasso (lars)	0.270	**0.600**	**1.000**	**0.998**	0.562	**1.039**
elastic-net (d.coordonnée)	0.261	**0.600**	**1.000**	**0.998**	0.572	**1.039**
elastic-net (lars)	0.255	**0.600**	**1.000**	**0.998**	0.573	**1.039**

Sensibilité / Spécificité / Risque quadratique

La stabilite

Prévision : **Risque quadratique :** pour $(\tilde{Y}, \tilde{X})$ un jeu test

$$\frac{1}{|\tilde{Y}|} \sum_{i=1}^{|\tilde{Y}|} \left(\tilde{Y}_i - (\tilde{X} \hat{\beta}_\lambda)_i \right)^2$$

Description :

- **Sensibilité :** $\frac{TP}{TP+FN}$: sélectionner les bonnes variables
- **Spécificité :** $\frac{TN}{TN+FP}$: ne pas sélectionner les mauvaises variables

- Sensibilité $\searrow$ % critères pénalisés : support plus petit
- ☺ Spécificité $\nearrow$ % critères pénalisés : sélection de meilleure qualité
- Bolasso : meilleur compromis % 3 métriques
- Elastic net plus performant que lasso
- descente par coordonnées plus performant que lars (risque et spécificité)

Conclusion et Perspectives

Résumé

- non asymptotique $\gg$ asymptotique
- Elastic-net plus performant que lasso

Perspectives

Comment choisir λ pour obtenir un estimateur du support de β **robuste** et **non-asymptotique** ?

- Combiner heuristique de pente/dimension jump et bolasso pour $\nearrow$ sensibilité et $\nearrow$ spécificité
- Trouver un compromis entre **sensibilité** et **spécificité**
- Données réelles : pré-processing, construction du réseau, etc...

Birgé, L. and Massart, P. (2006). Minimal penalties for gaussian model selection. *Probability Theory and Related Fields.*

Buhlmann, P. and Meinshausen, N. (2006). High-dimensional graphs and variable selection with the lasso. *The Annals of Statistics*, 34(3) :1436–1462.

Carré, C., Mas, A., and Krouk, G. (2017). Reverse engineering highlights potential principles of large gene regulatory network design and learning. *Systems Biology and Applications*, pages 3–17.

Giraud, C., Huet, S., and Verzelen, N. (2012). High-dimensional regression with unknown variance. *Statistical Science*, 27(4) :500–518.

Tibshirani, R. (1996). Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society. Serie B (Méthodological)*, 58(1) :267–288.

MERCI !