Méthodes à noyau en bioinformatique

Jean-Philippe Vert

Groupe ‘‘Bioinformatique’’
Ecole des Mines de Paris

Jean-Philippe.Vert@mines.org

Séminaire “Mathématiques pour le génome”, INRA Jouy-en-Josas,
14 janvier 2003.

Plan

1. Qu'est-ce qu'un noyau?
2. Que peut-on faire avec un noyau?
3. Quels noyaux pour les gènes?
4. Application: comparaison de réseau protéique et de données d'expression.

Partie 1

Qu'est-ce qu'un noyau?

Définition

- Soit un ensemble $\mathcal{G}$ d'objets à analyser (gènes, composés chimique...)
- Un noyau est une "fonction de similarité" $K(x, y)$, définie pour tous objets x et $y \in \mathcal{G}$
- Contrainte technique: la fonction $K(.,.)$ doit être:
  - ⋆ symétrique : $K(x, y) = K(y, x)$,
  - ⋆ semidéfinie positive: $\sum_{i,j} a_i a_j K(x_i, x_j) \geq 0$ pour tous $a_i \in \mathbb{R}$ et $x_i \in \mathcal{G}$

Un noyau simple pour vecteurs

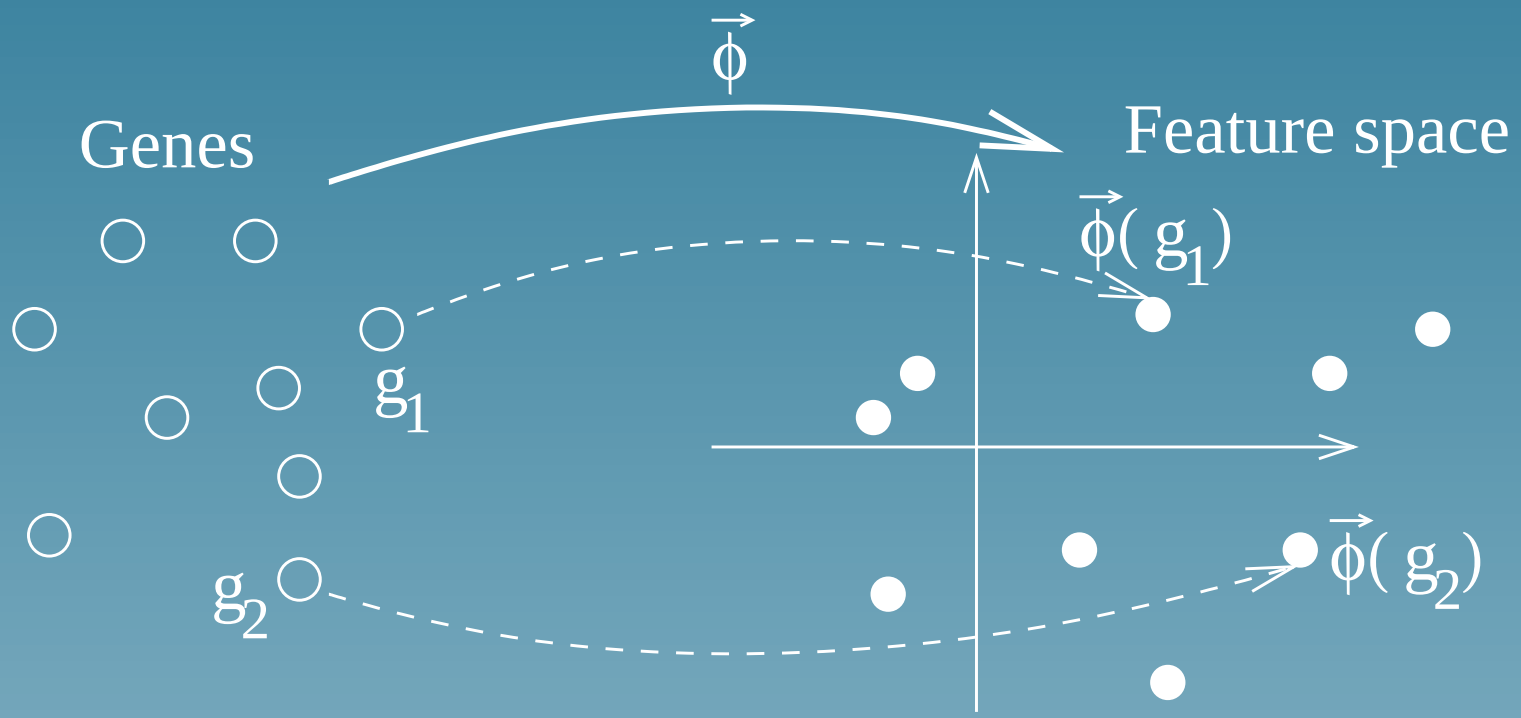
- Si les objets à analyser sont des vecteurs:

$$K(\vec{x}, \vec{y}) = \vec{x}.\vec{y}$$

- En effet:
  - ⋆ $\vec{x}.\vec{y} = \vec{y}.\vec{x}$
  - ⋆ $\sum_{i,j} a_i a_j \vec{x_i}.\vec{x_j} = ||\sum_i a_i \vec{x_i}||^2 \geq 0$

Comment faire des noyaux en général

$$K(g_i, g_j) \stackrel{def}{=} \vec{\Phi}(g_i).\vec{\Phi}(g_j)$$



Exemple: Un noyau simple pour gène

- Représentons chaque gène $g_1, g_2, \ldots$ par un vecteur $\vec{\Phi}(g_i)$ représentant sa composition en A,T,C,G:

$$\vec{\Phi}(g_1) = \begin{pmatrix} 0.2 \\ 0.3 \\ 0.4 \\ 0.1 \end{pmatrix}, \vec{\Phi}(g_2) = \begin{pmatrix} 0.1 \\ 0.7 \\ 0.1 \\ 0.1 \end{pmatrix}, \ldots$$

- Un noyau pour gènes est la fonction $K(g_i, g_j) = \vec{\Phi}(g_i).\vec{\Phi}(g_i)$:

$$K(g_1, g_2) = 0.2 \times 0.1 + 0.3 \times 0.7 + 0.4 \times 0.1 + 0.1 \times 0.1 = 0.28$$

Noyaux plus généraux

- Une fonction de similitude $K(x, y)$ est un noyau si la matrice suivante est symétrique semi-définie positive (toutes ses valeurs propres sont positives):

$$K = \begin{pmatrix} K(x_1, x_1) & K(x_1, x_2) & \dots \\ K(x_2, x_1) & K(x_2, x_2) & \dots \\ \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix}$$

- On peut vérifier au cas par cas si une fonction $K(x, y)$ est un noyau
- Ex: le score d'alignement entre deux séquences calculé par Smith-Waterman est un noyau (en général)

Géométrie implicitement définie

- Si $K(x, y)$ est un noyau (ex: score de SW), alors on peut montrer qu'il existe une transformation $\vec{\Phi}(x)$ telle que:

$$K(x, y) = \vec{\Phi}(x).\vec{\Phi}(y).$$

- La donnée de $K(x, y)$ définie donc une structure d'espace vectoriel sur l'espace $\mathcal{G}$, de manière implicite.
- Ex: l'algorithme Smith-Waterman définit implicitement une géométrie Euclidienne sur l'espace des séquences biologiques.

Partie 2

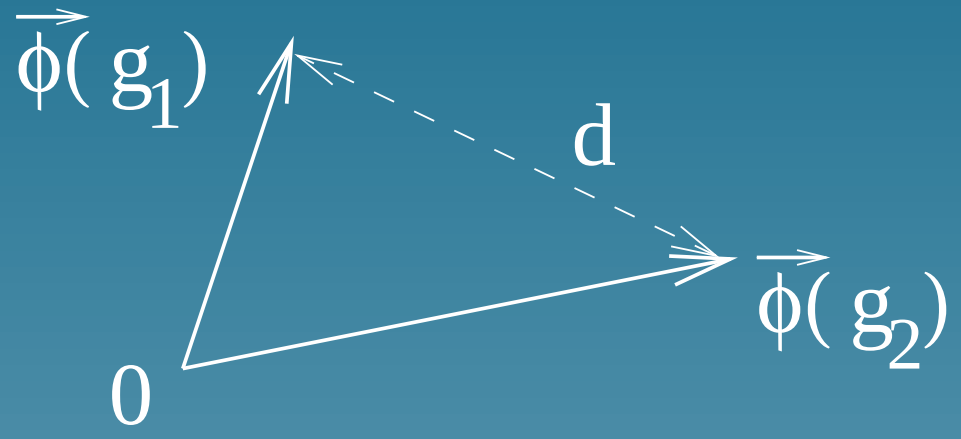
Que peut-on faire avec un noyau?

Résumé

Supposons qu'un noyau $K(x, y)$ est donné. Alors il est possible de travailler dans l'espace vectoriel associé, sans jamais calculer l'image $\vec{\Phi}(x)$ d'un point. Il est par exemple possible de:

- Calculer la distance entre deux objets, ou entre un objet et le centre de masse d'un ensemble d'objets
- Effectuer une analyse en composantes principales (ACP)
- Effectuer une analyse de corrélation canonique (ACC)
- Classer les objets dans des catégories (Support vector machines)

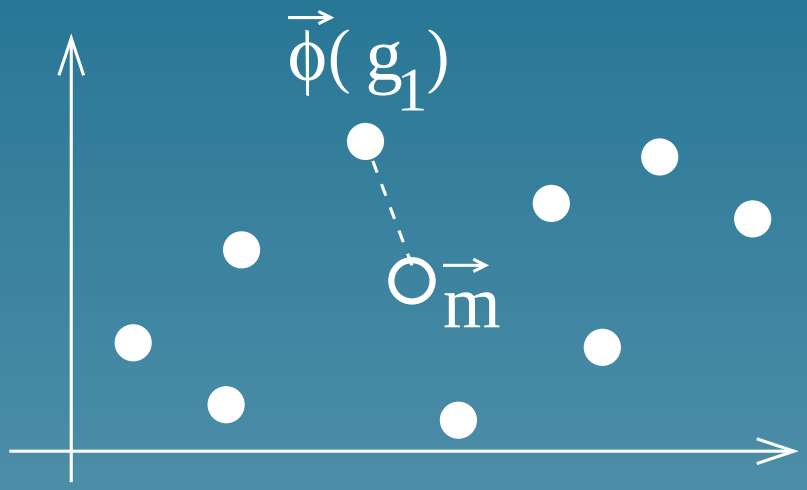
Distance entre deux objets



$$
\begin{aligned}
d(g_1,g_2)^2 &= \|\vec{\Phi}(g_1) - \vec{\Phi}(g_2)\|^2 \\
&= \left(\vec{\Phi}(g_1) - \vec{\Phi}(g_2)\right).\left(\vec{\Phi}(g_1) - \vec{\Phi}(g_2)\right) \\
&= \vec{\Phi}(g_1).\vec{\Phi}(g_1) + \vec{\Phi}(g_2).\vec{\Phi}(g_2) - 2\vec{\Phi}(g_1).\vec{\Phi}(g_2)
\end{aligned}
$$

$$
d(g_1,g_2)^2 = K(g_1,g_1) + K(g_2,g_2) - 2K(g_1,g_2)
$$

Distance entre un objet et le centre de masse



Center of mass: $\vec{m} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} \vec{\Phi}(g_i)$, hence:

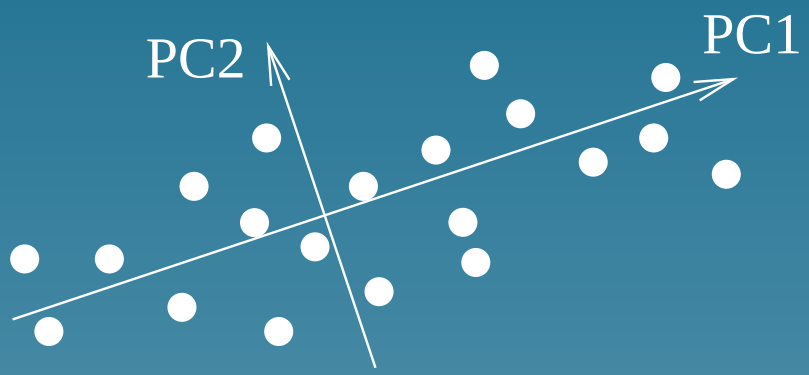
$$\|\vec{\Phi}(g_1) - \vec{m}\|^2 = \vec{\Phi}(g_1).\vec{\Phi}(g_1) - 2\vec{\Phi}(g_1).\vec{m} + \vec{m}.\vec{m}$$

$$= K(g_1, g_1) - \frac{2}{N}\sum_{i=1}^{N} K(g_1, g_i) + \frac{1}{N^2}\sum_{i,j=1}^{N} K(g_i, g_j)$$

Exemple: greedy multiple alignment (Gorodkin et al., GIW 2001)

- Utilise le score SW comme noyau pour séquences protéiques
- Calcule la distance entre chaque séquence et le centre de masse
- Commence par aligner les séquences proches du centre de masse
- Ajoute ensuite les séquences une par une à l'alignement multiple, par ordre de proximité au centre de masse

Analyse en composantes principales

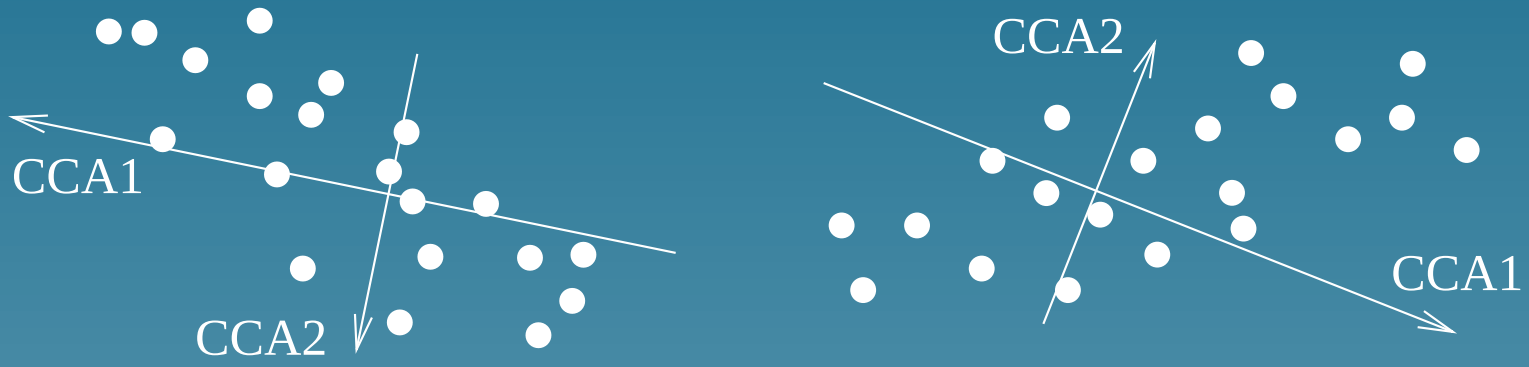


Il suffit de trouver les vecteurs propres de la matrice:

$$K = \left(\vec{\Phi}(g_i).\vec{\Phi}(g_j)\right)_{i,j=1\ldots N}$$
$$= \left(K(g_i, g_j)\right)_{i,j=1\ldots N}$$

Utile pour projeter les objets sur un espace de petite dimension (feature extraction.

Analyse de corrélation canonique (ACC)

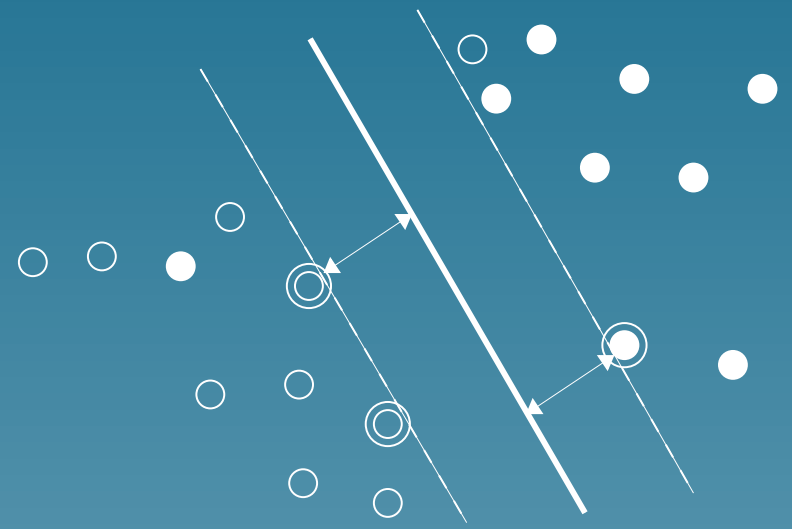


K_1 et K_2 sont deux noyaux différents pour les mêmes objets. L'ACC est obtenue et résolvant le problème de valeurs propres généralisé suivant:

$$\begin{pmatrix} 0 & K_1K_2 \\ K_2K_1 & 0 \end{pmatrix} \vec{\xi} = \rho \begin{pmatrix} K_1^2 & 0 \\ 0 & K_2^2 \end{pmatrix} \vec{\xi}$$

Utile pour trouver des corrélations entre différentes représentations d'un même type d'objet (ex: genes, ...)

Classification: support vector machines (SVM)



Trouve une frontière linéaire avec une grande marge en résolvant:

$$\begin{cases} \max_{\vec{\alpha}} \sum_{i=1}^{n} \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{n} \alpha_i \alpha_j y_i y_j K(g_i, g_j) \\ \forall i = 1, \ldots, n \quad 0 \leq \alpha_i \leq C \\ \sum_{i=1}^{n} \alpha_i y_i = 0 \end{cases}$$

Exemples: SVM en bioinformatique

- Gene functional classification from microarry: Brown et al. (2000), Pavlidis et al. (2001)
- Tissue classification from microarray: Mukherje et al. (1999), Furey et al. (2000), Guyon et al. (2001)
- Protein family prediction from sequence: Jaakkoola et al. (1998)
- Protein secondary structure prediction: Hua et al. (2001)
- Protein subcellular localization prediction from sequence: Hua et al. (2001)

Résumé

- Une fois qu'un noyau $K(x, y)$ est donné, beaucoup d'opérations peuvent être effectuées de manière implicite dans l'espace vectoriel associé
- Ces méthodes (ex: SVM) sont extrèmement performantes sur des problèmes réels
- Modularité: chaque noyau fonctionne avec chaque méthode

Part 3

Quels noyaux pour les gènes?

Qu'est-ce qu'un gène

- une séquence d'ADN?
- une structure primaire, secondaire ou 3D de protéine?
- un profil d'expression?
- un noeud dans un réseau d'interaction ou de régulation?
- une séquence promotrice?
- un profile phylogénétique?
- ...

Noyaux pour séquences protéiques

- spectrum kernel (Eskin et al., 2002)
- Fisher kernel (Jaakkola et al., 1999)
- Smith-Waterman score (Vert et al., submitted)
- Résultats très encourageants pour la détectin d'homologie lointaine ou la prédiction de fonction et de localisation

Noyaux pour profiles d'expression

Un profil d'expression est un vecteur $\vec{\Phi}(x)$, pour lequel il existe de nombreux noyaux "classiques":

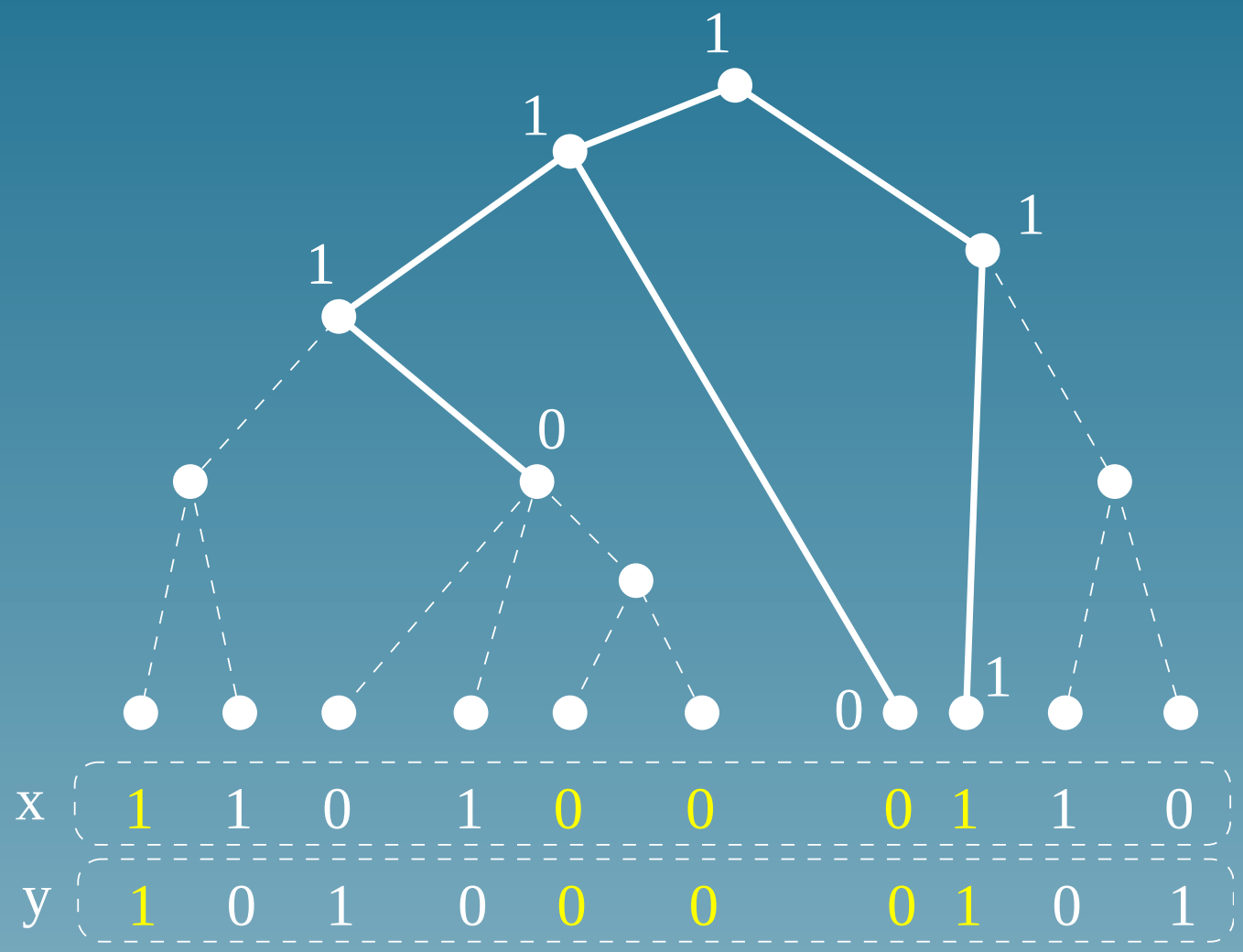
- Linéaire: $K(x,y) = \vec{\Phi}(x).\vec{\Phi}(y)$.
- Polynomial: $K(x,y) = \left(\vec{\Phi}(x).\vec{\Phi}(y) + 1\right)^d$.
- Gaussien: $K(x,y) = \exp\left(\frac{||\vec{\Phi}(x) - \vec{\Phi}(y)||^2}{2\sigma^2}\right)$.

Noyaux pour profiles phylogenetiques (ISMB02)

- Profile phylogénétique: une suite de bits (0/1) qui indiquent la présence ou l'absence d'un homologue dans chaque génome séquencé.
- Intuition: deux gènes sont similaires si ils partagent des "patterns" d'évolution
- Solution: définir un modèle probabiliste simple de transmission de gènes entre espèces au cours de l'évolution, et:

$$K(x,y) = \sum_{e \text{ evolution pattern}} p(e)p(x|e)p(y|e)$$

Evolution patterns



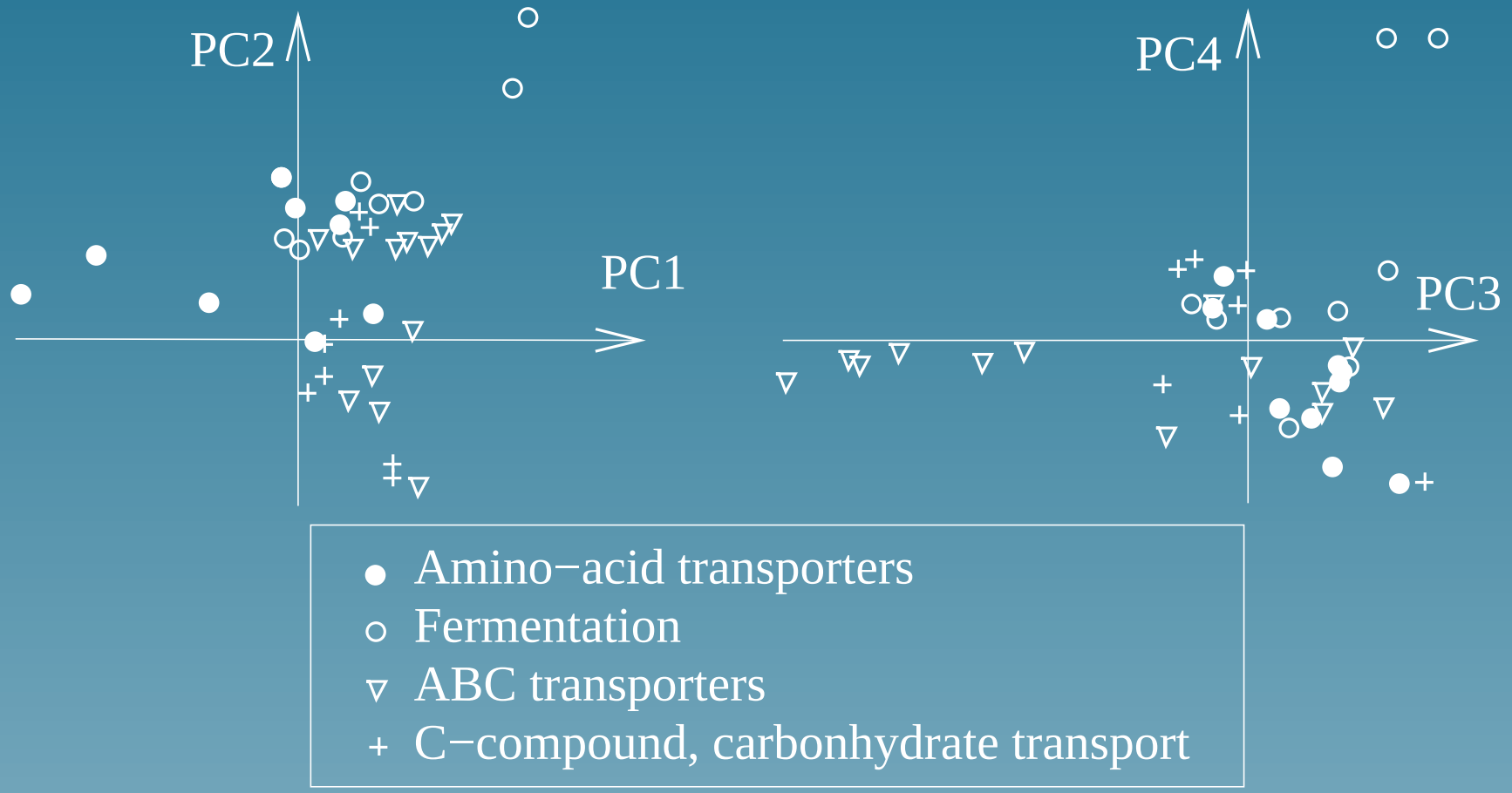
Propriétés de $K(x, y)$

- $K(.,.)$ est un noyau
- Deux gènes sont similaires quand ils ont partagé des "pattern" d'évolution avec une grande probabilité
- Implémentation: pour des profiles de longueur n, $K(x, y)$ se calcule une complexité linéaire en $O(n)$ (bien qu'il y ait un nombre exponentiel de patterns à additioner)

Application: Prédiction de fonction à partir des profiles phylogénétiques (indice ROC_{50})

Functional class	Dot kernel	Tree kernel	Difference
Amino-acid transporters	0.74	0.81	**+ 9%**
Fermentation	0.68	0.73	**+ 7%**
ABC transporters	0.64	0.87	**+ 36%**
C-compound transport	0.59	0.68	**+ 15%**
Amino-acid biosynthesis	0.37	0.46	**+ 24%**
Amino-acid metabolism	0.35	0.32	*- 9%*
Tricarboxylic-acid pathway	0.33	0.48	**+ 45%**
Transport Facilitation	0.33	0.28	*- 15%*

Application: kernel PCA of phylogenetic profiles

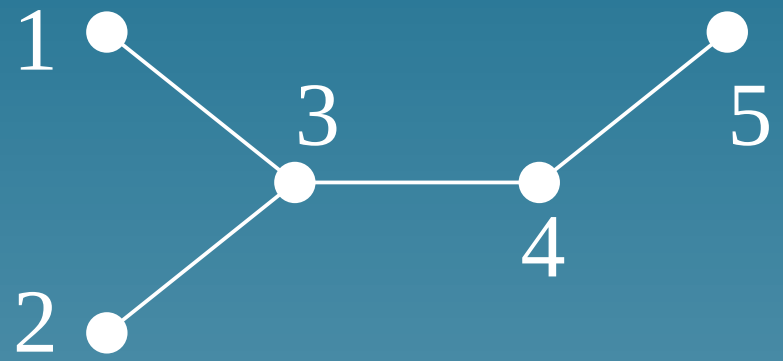


Noyau pour les noeuds d'un graphe (Kandor, 2001)

- But: Supposons que l'on puisse définir des relations binaires entre gènes (ex: interaction des protéines). Comment construire un noyau qui représente la topologie du graphe ainsi construit?
- Intuition : Deux gènes doivent être d'autant plus similaires qu'il y a de nombreux chemins courts entre eux dans le graphe.
- Solution Soit L la matrice Laplacienne du graphe. Pour chaque $\lambda > 0$, on obtient un noyau par:

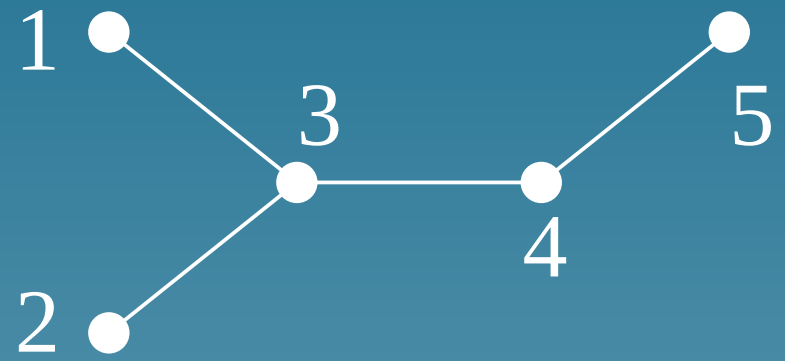
$$K = \exp(-\lambda L)$$

Exemple d'un graphe (1)



$$-L = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & -3 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$$

Example d'un graphe (2)



$$K = \exp(-L) = \begin{pmatrix} 0.49 & 0.12 & 0.23 & 0.10 & 0.03 \\ 0.12 & 0.49 & 0.23 & 0.10 & 0.03 \\ 0.23 & 0.23 & 0.24 & 0.17 & 0.10 \\ 0.10 & 0.10 & 0.17 & 0.31 & 0.30 \\ 0.03 & 0.03 & 0.10 & 0.30 & 0.52 \end{pmatrix}$$

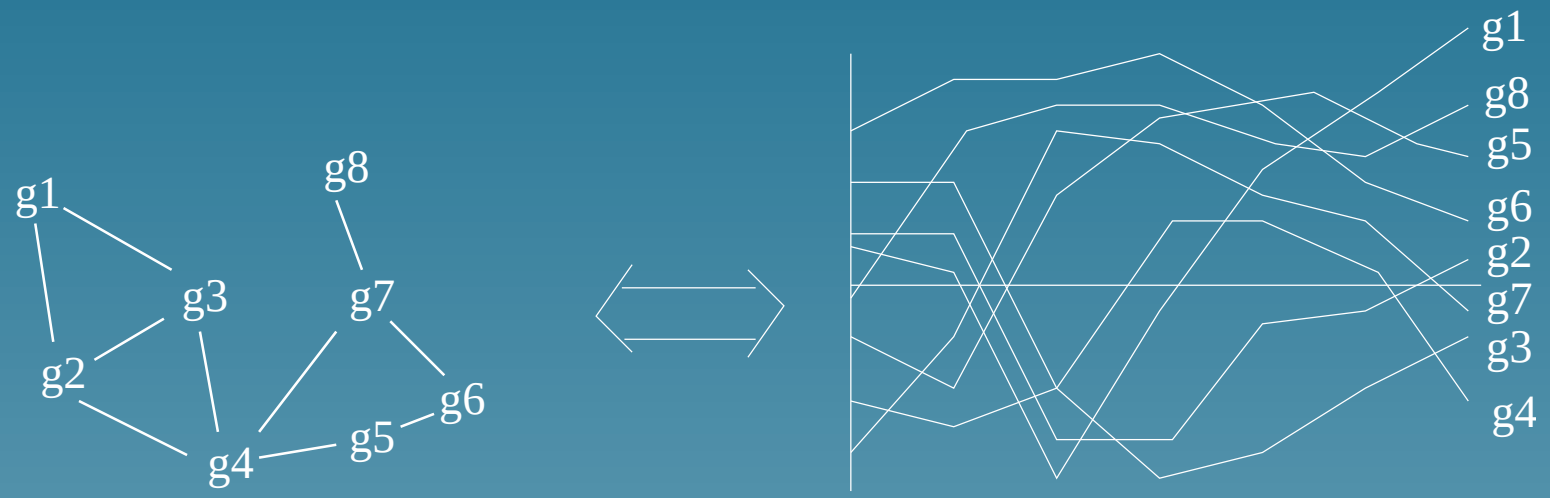
Résumé

- Des noyaux peuvent être construit à partir de connaissances biologiques a priori.
- La connaissance biologique est une information sur “quand deux gènes doivent être considérés comme similaires”
- De nombreux noyaux ont été imaginés récemment

Part 4

Application: comparer un réseau de protéines et des données d'expression

Le problème



Gene network

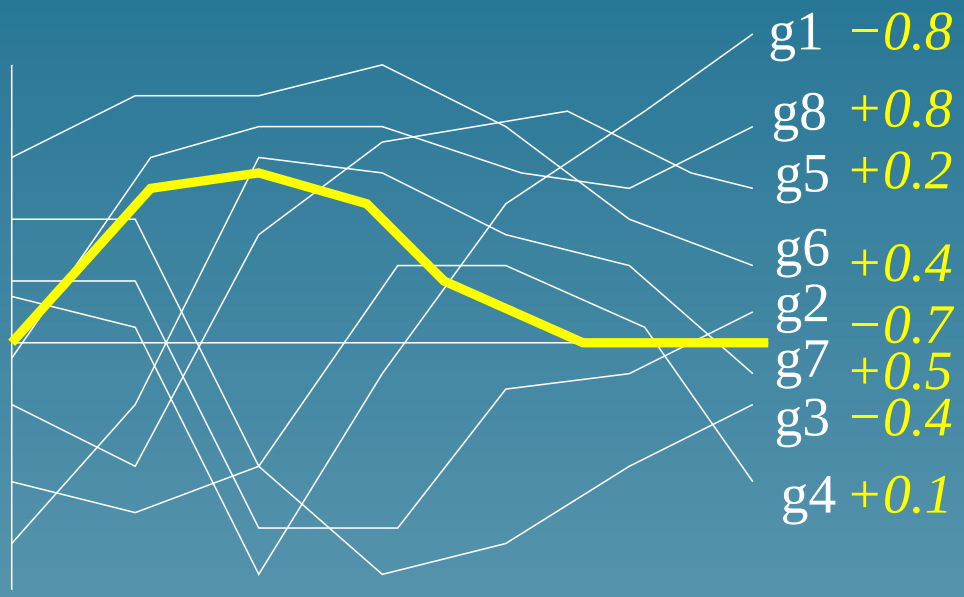
Expression profiles

Y a-t-il des “corrélations” ?

Qu'est-ce qu'une corrélation?

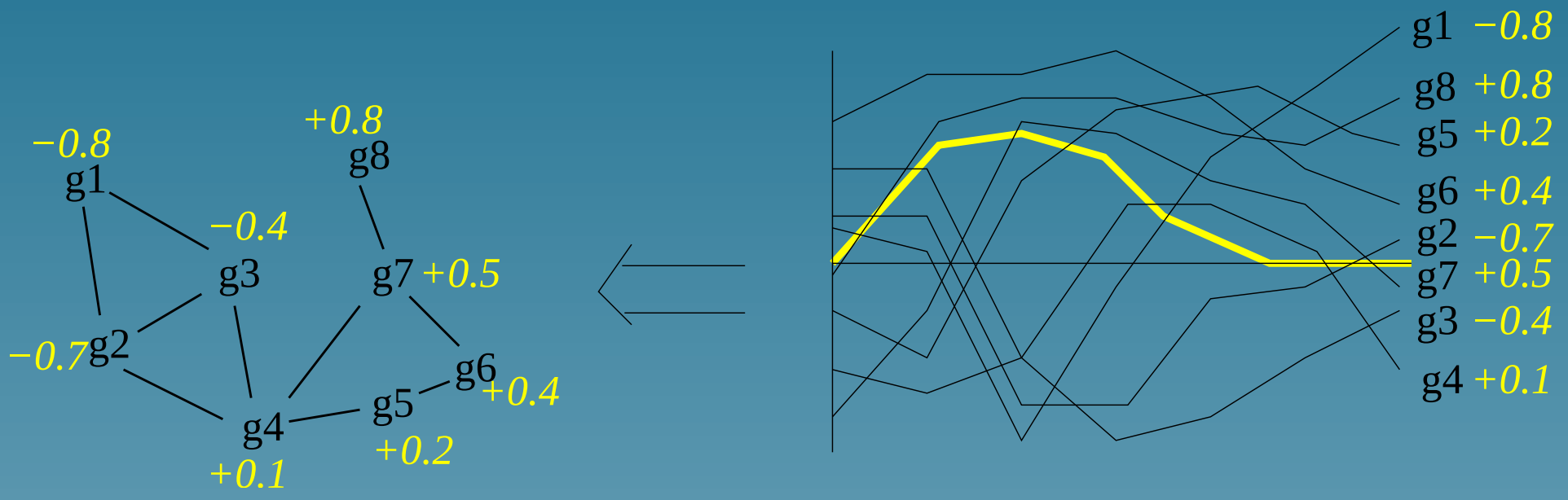
- Une "tendance" d'expression partagée par des gènes proches les uns des autres dans le réseau
- Examples:
  - ⋆ Activation d'une voie métabolique: les enzymes qui catalyzent des réactions successives ont une expression qui est liée à l'activation de la voie
  - ⋆ Formation d'un complexe de protéines: Les protéines qui le composent doivent avoir une expression coordonnée

Tendance d'expression



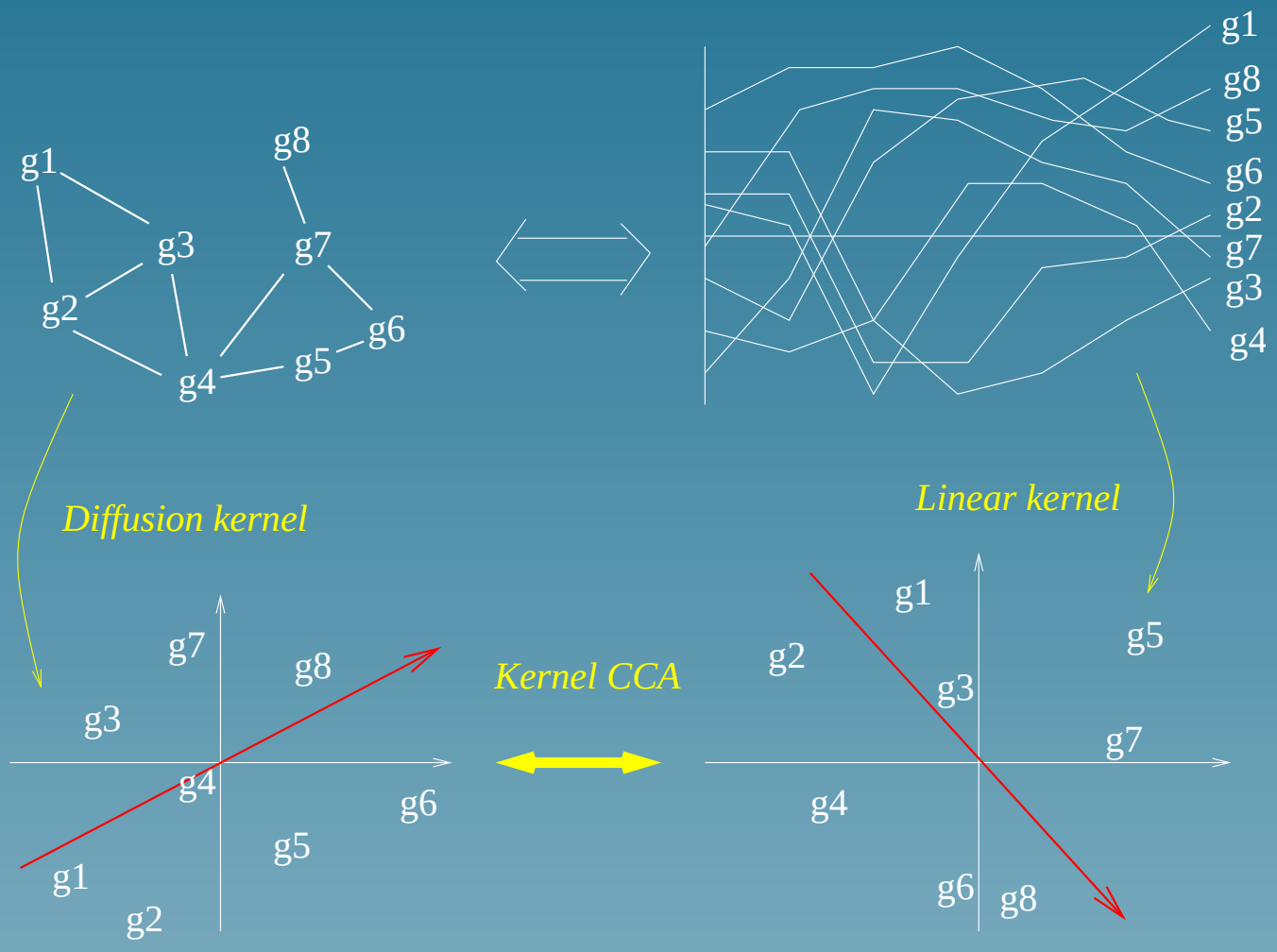
- Une tendance d'expression est n'importe quel profile.
- La correlation entre une tendance et le profile d'expression d'un gène quantifie comment le gène partage la tendance.

Régularité d'une tendance sur le graphe



- Les tendances dont la corrélation varie lentement sur le graphe sont intéressantes.

L'idée


g1
g8
g3
g7
g2
g6
g4
g5
g1
g8
g5
g6
g2
g7
g3
g4
Diffusion kernel
Linear kernel
Kernel CCA
g7
g8
g3
g4
g6
g5
g1
g2
g1
g5
g2
g3
g7
g4
g6
g8

Noyaux utilisés

- Graphe: un noyau de diffusion
- Expression: un noyau linéaire

Kernel CCA (Bach and Jordan, 2002)

- Soit K_1 le noyau de diffusion et K_2 le noyau linéaire (correspondant à deux espaces Euclidiens différents).
- Les directions de grandes corrélations peuvent être trouvées en résolvant l'équation:

$$\begin{pmatrix} 0 & K_1K_2 \\ K_2K_1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix} = \rho \begin{pmatrix} K_1^2 + \delta K_1 & 0 \\ 0 & K_2^2 + \delta K_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}$$

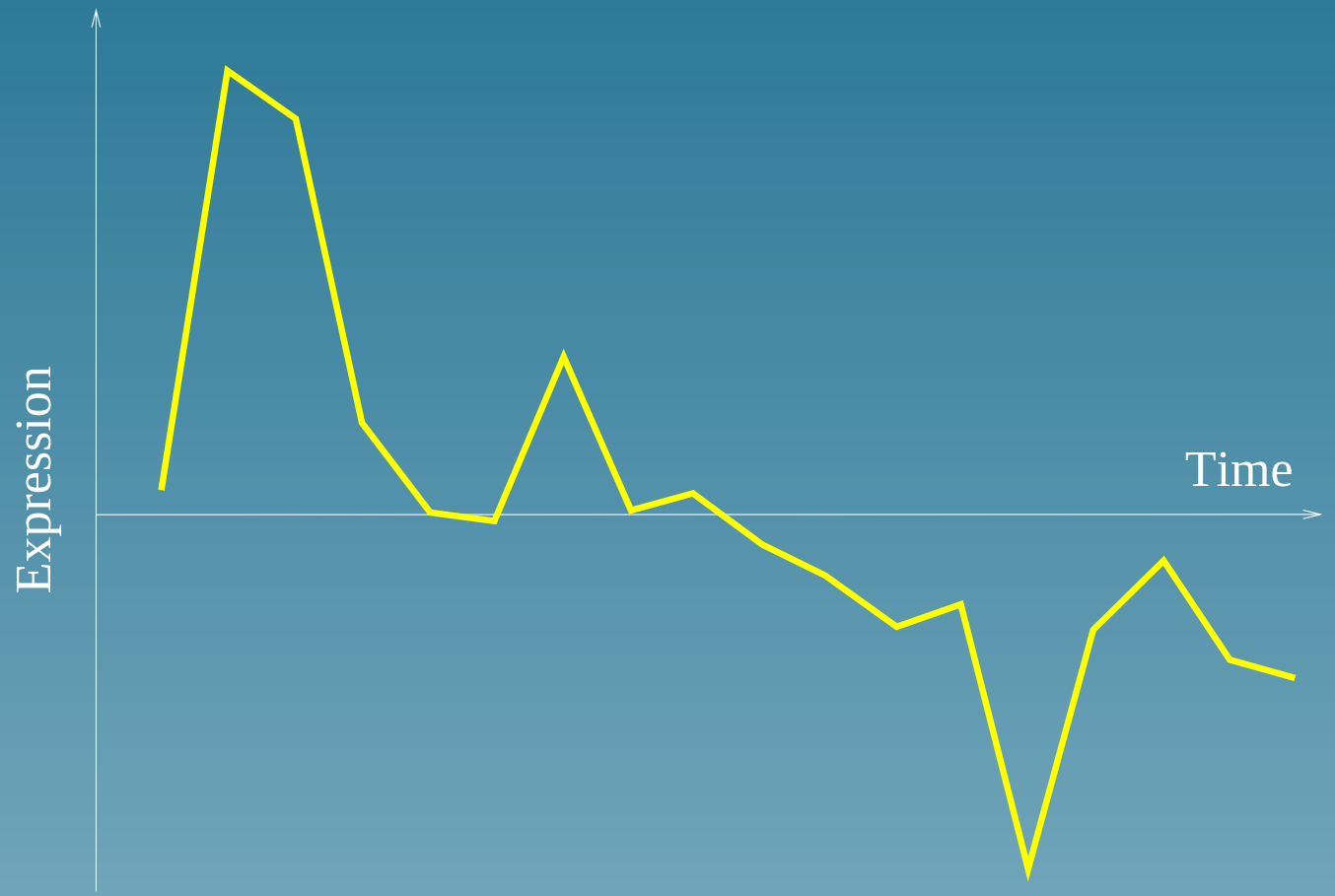
Pourquoi ca marche

On peut montrer que avec ces choix de noyaux, les directions de grandes corrélation dans les espaces Euclidiens associés correspondent à des tendances d'expression qui varient régulièrement sur le graphe!

Données

- Réseau de gène: deux gènes sont liés si ils catalysent deux réactions successives (extrait de la base de données KEGG)
- Profiles d'expression: 18 mesures pour tous les genes (6,000) de la levure S. Cerevisiae par Spellman et al., correspondant à deux cycles cellulaires.

Première tendance d'expression

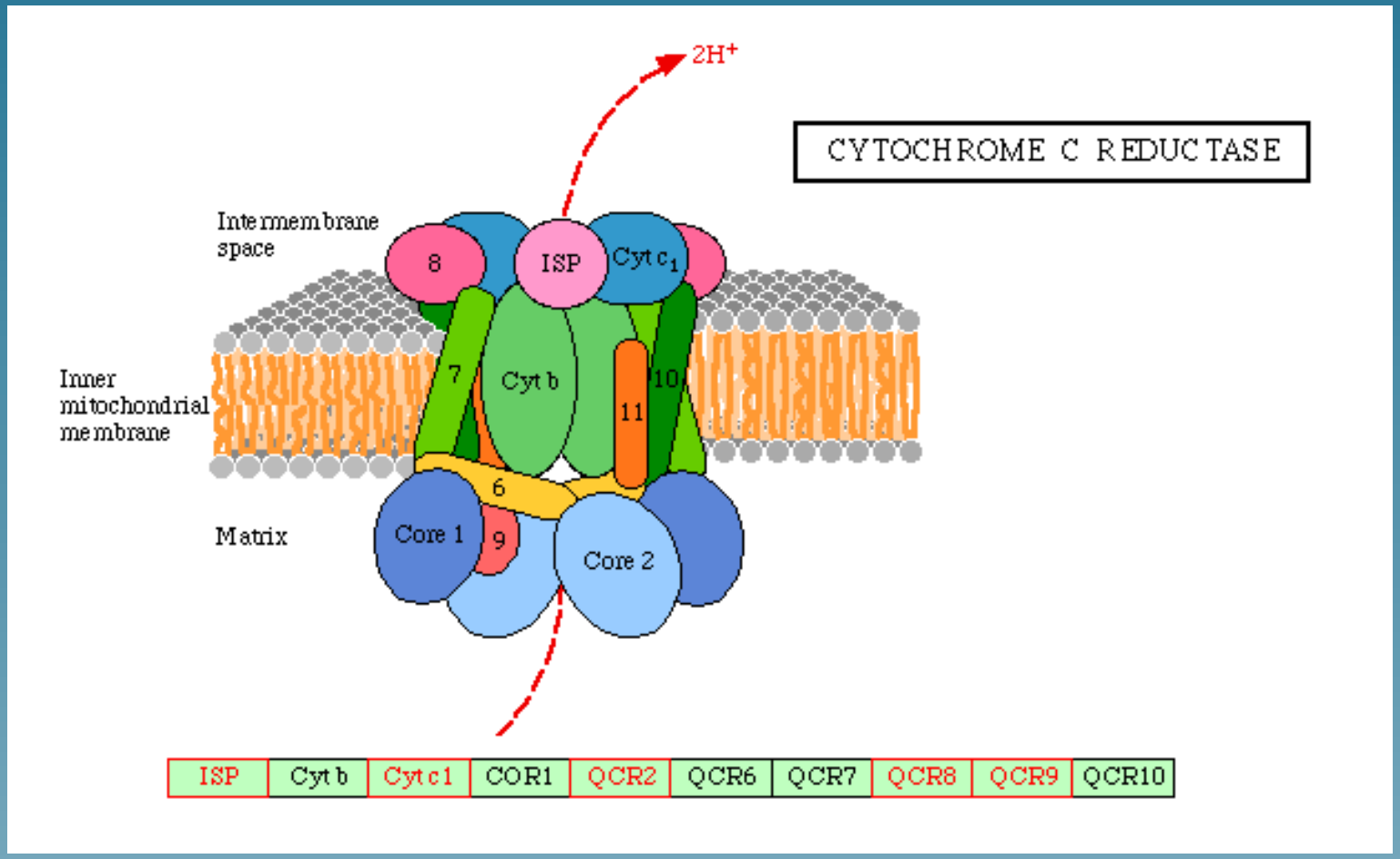


Voies métaboliques associées

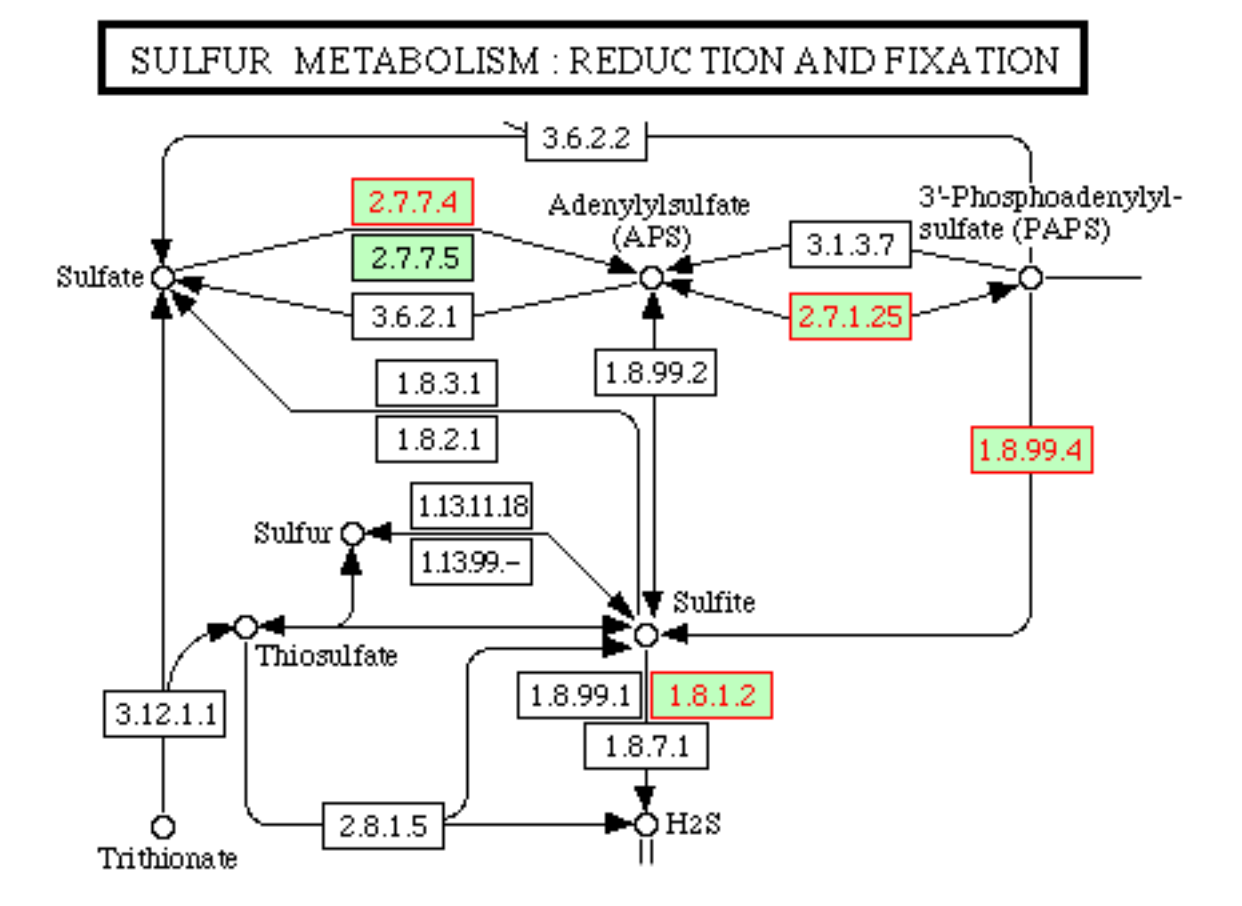
50 genes with highest $s_2 - s_1$ belong to:

- Oxidative phosphorylation (10 genes)
- Citrate cycle (7)
- Purine metabolism (6)
- Glycerolipid metabolism (6)
- Sulfur metobolism (5)
- Selenoaminoacid metabolism (4) , etc...

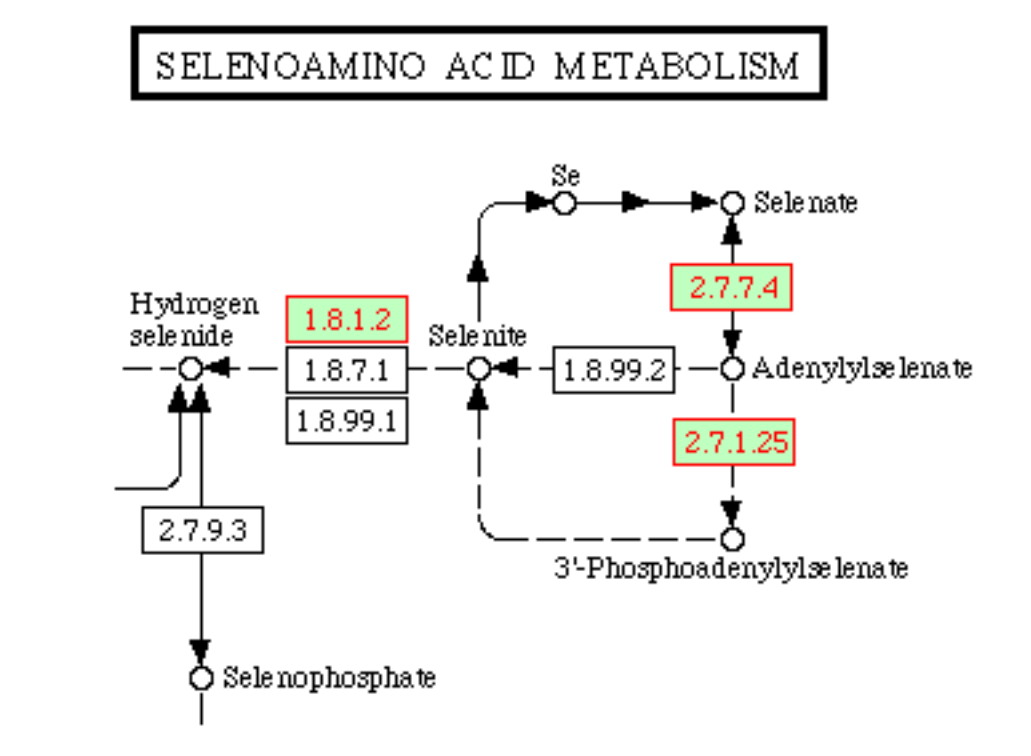
Gènes associés



Gènes associés



Gènes associés



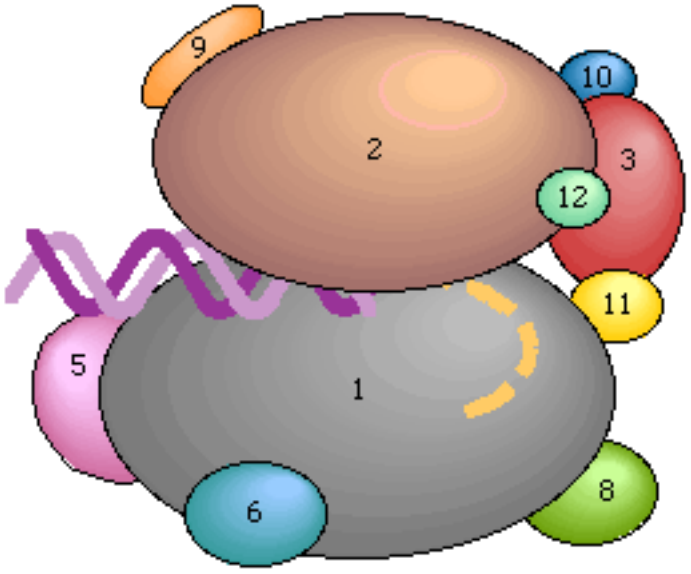
Tendance inverse

Gènes associés

- RNA polymerase (11 genes)
- Pyrimidine metabolism (10)
- Aminoacyl-tRNA biosynthesis (7)
- Urea cycle and metabolism of amino groups (3)
- Oxidative phosphorlation (3)
- ATP synthesis(3) , etc...

Gènes associés

RNA POLYMERASE



RNA polymerase II (Saccharomyces cerevisiae)

Eukaryotic Pol II

B2	B3	B4	B5	B6	B7
B1	B8	B9	B10	B11	B12

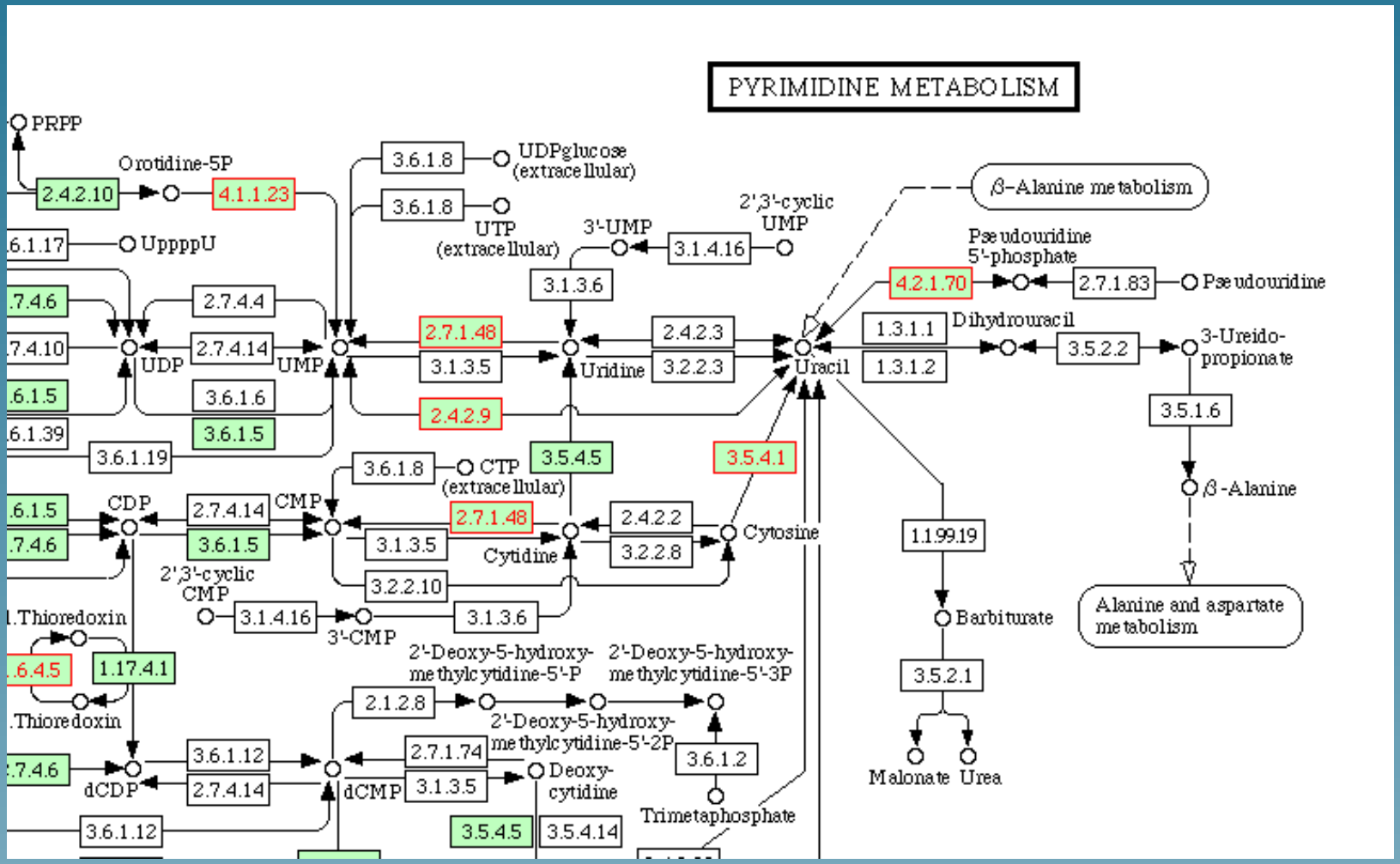
Eukaryotic Pol III

C2	C3	C4	C5	C11
C1	C19	C25	C31	C34

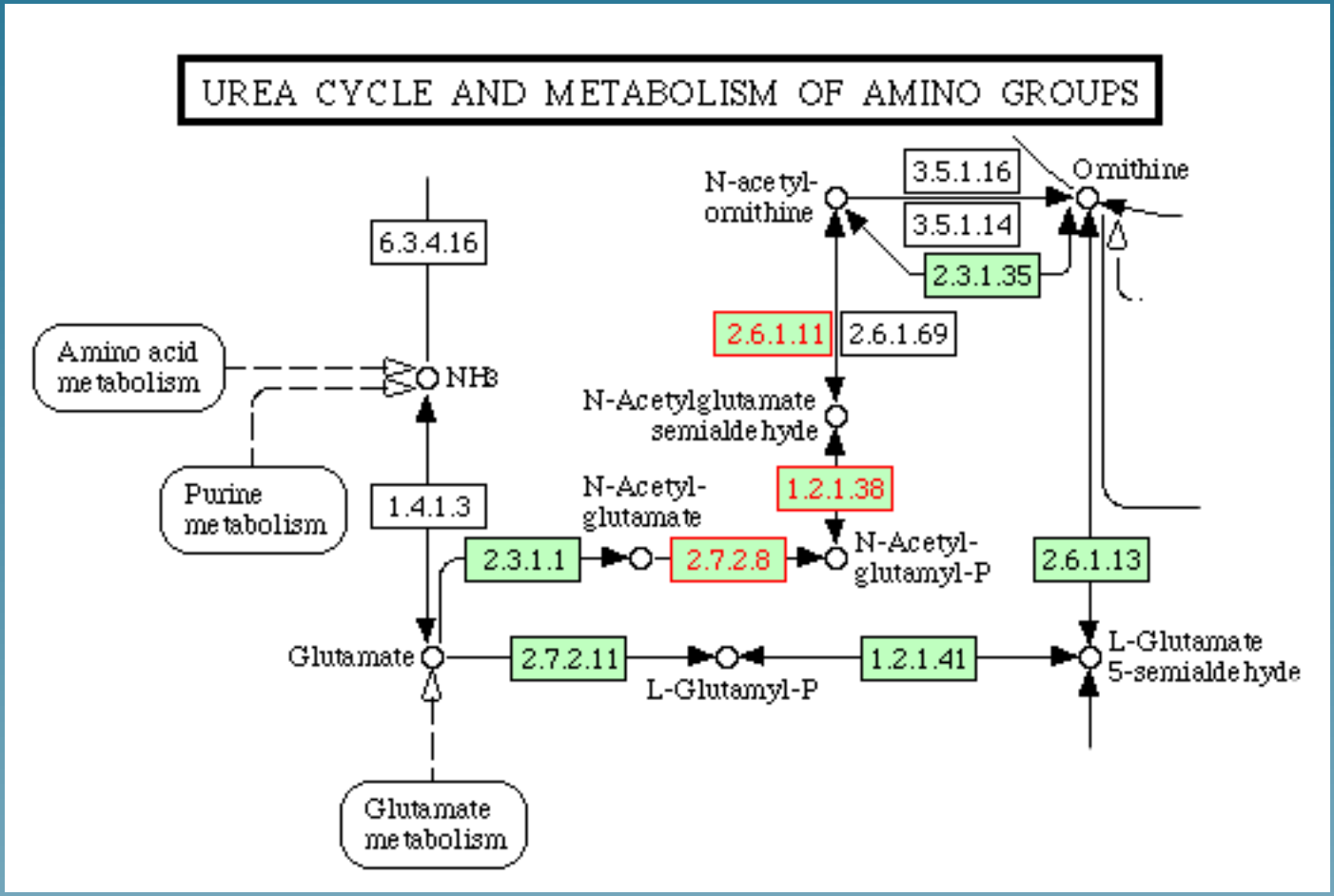
Eukaryotic Pol I

A2	A12	A14	A34	A43	A49
A1					

Gènes associés



Gènes associés



Conclusion

Conclusion

- L'approche par noyaux est flexible, et permet d'intégrer des données de nature hétérogènes.
- Elle permet d'intégrer des connaissances biologiques dans la construction de noyaux.
- Elle offre une grande modularité : choix du noyau, choix de la méthode.
- Donne de bons résultats et ouvre de nouvelles possibilités d'analyse.