«Анализ транскриптомных данных»

Лекция #9.

Методы снижения размерности

Серёжа Исаев

аспирант **ФБМФ МФТИ**
аспирант **MedUni Vienna**

Содержание курса

1. Bulk RNA-Seq:
    a. экспериментальные подходы,
    b. выравнивания и псевдовыравнивания,
    c. анализ дифференциальной экспрессии,
    d. функциональный анализ;

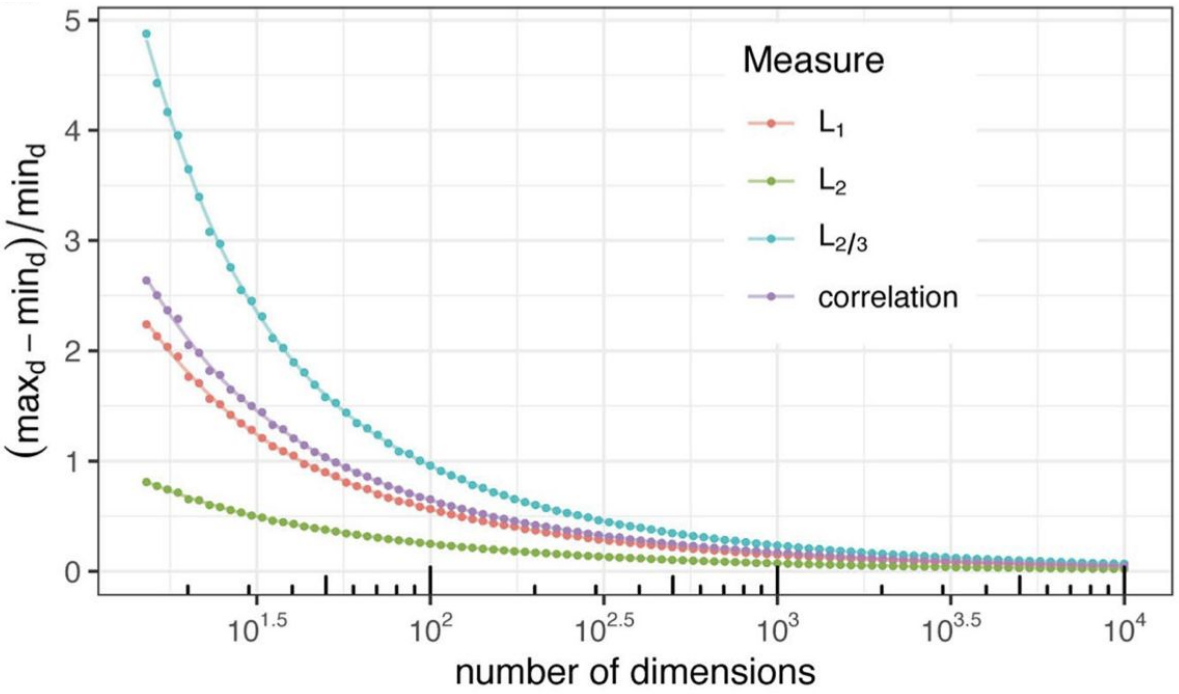
2. Single-cell RNA-Seq:
    a. экспериментальные подходы,
    b. отличия от процессинга bulk RNA-Seq,
    c. методы снижения размерности,
    d. кластера и траектории,
    e. мультимодальные омики одиночных клеток.

Зачем нам снижение размерности?

1. В данных много шума а также автокорреляций, необходимо от них корректно избавиться
2. Сделать анализ более быстрым (например, в случае с кластеризацией)
3. Визуализировать данные
4. Избавиться от “проклятия размерности”

Проклятие размерности

Если мы работаем с размерностями, превосходящими количество точек или даже сопоставимыми с ним (10000 клеток, 20000 генов), то в итоге расстояние между самыми далёкими точками становится сопоставимо расстоянию между самыми близкими точками



Feature Selection

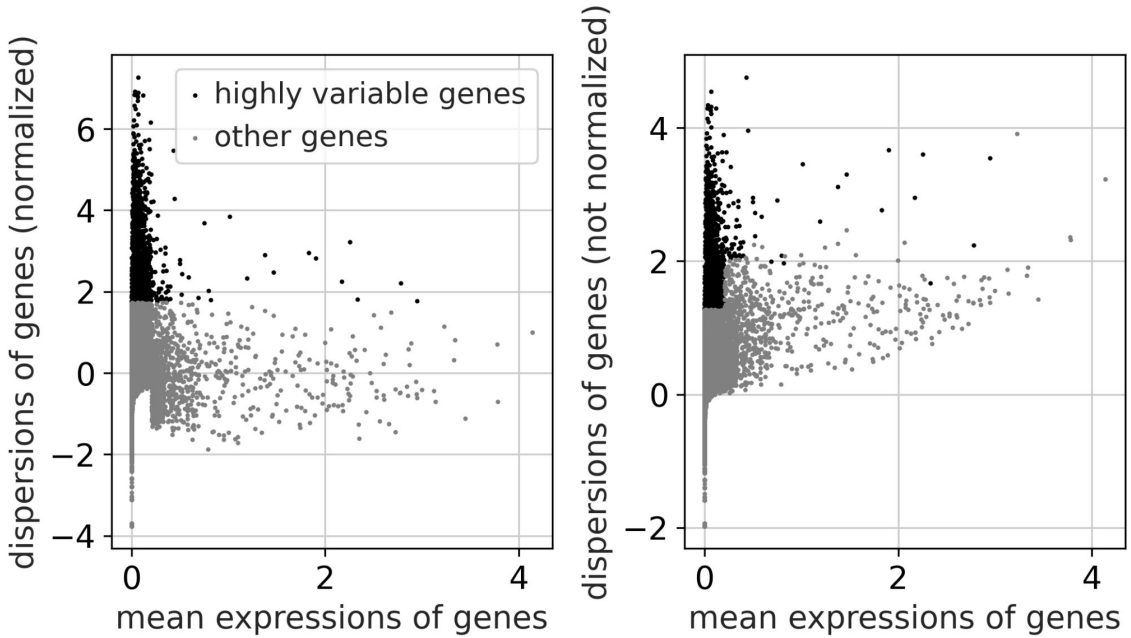
В классическом машинном обучении для того, чтобы предварительно снизить размерность данных и уменьшить количество параметров модели используется L1-регуляризация, или регрессия Лассо

Однако в scRNA-Seq нет переменной, которую мы хотим предугадать, поэтому в данном случае такой метод нам не подойдёт

Highly Variable Genes (Seurat v. 2)

В таком случае гены упорядочиваются по средней экспрессии, дальше они делятся на N (default: 20) равных бина, а экспрессии внутри бина нормируются на среднюю дисперсию генов этого бина

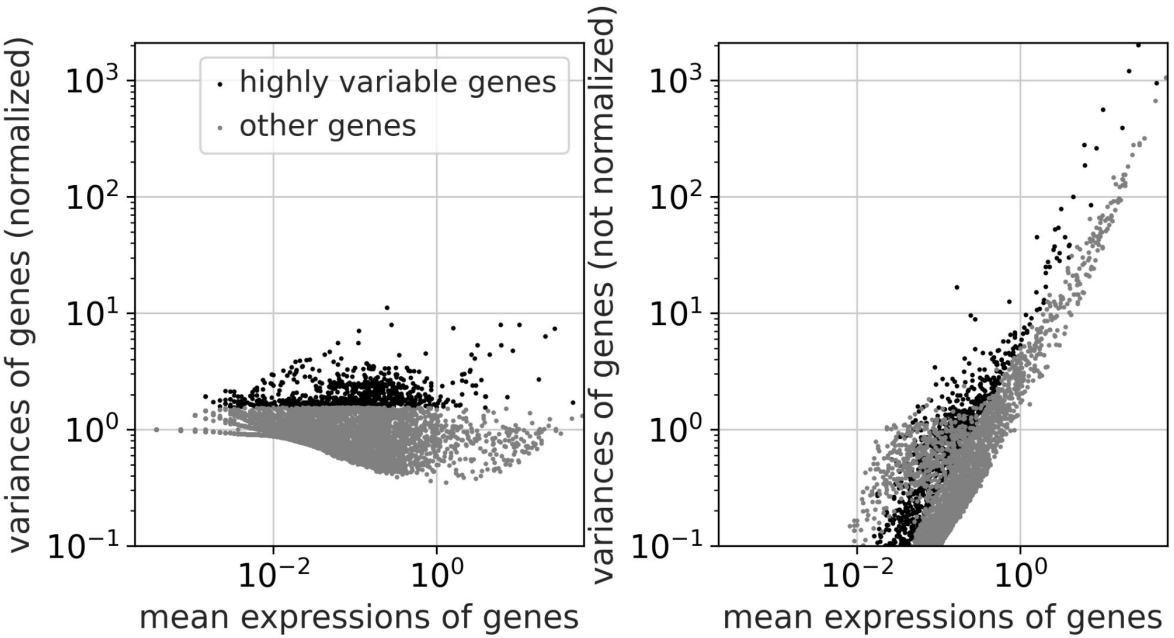
В итоге HVG выделяются по нормированной дисперсии



Highly Variable Genes (Seurat v. 3)

В таком случае строится зависимость log(Var) от log(E), в которую фитится полином

На ожидаемое значение дисперсии в данной точке нормируется общая дисперсия, в итоге это значение используется для выбора HVG



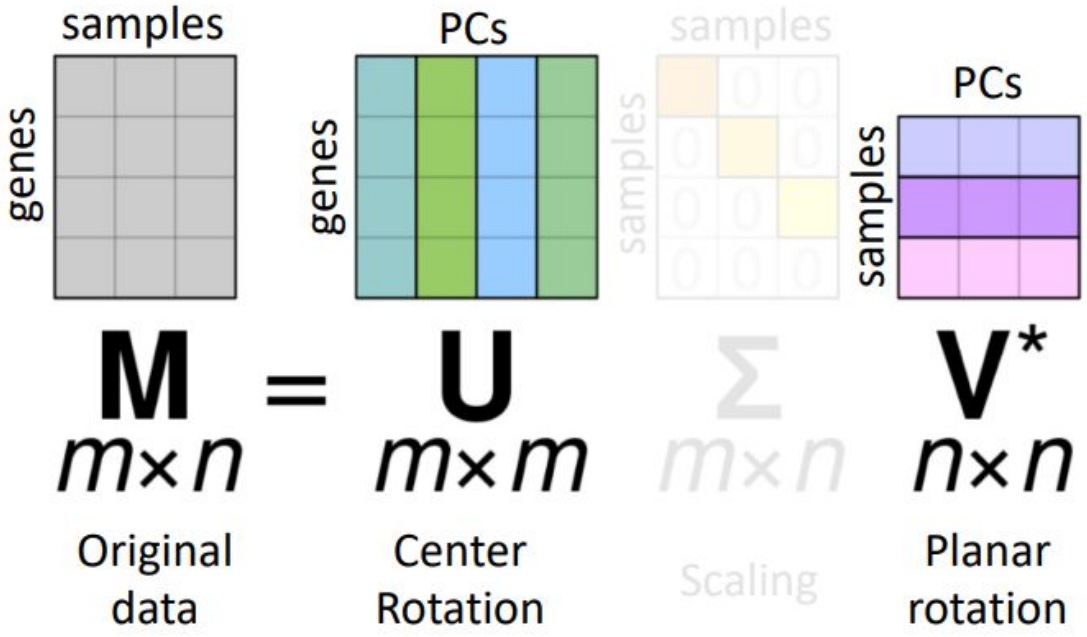
Методы снижения размерности

PCA	linear	Matrix Factorization		
ICA	linear	Matrix Factorization		
MDS	non-linear	Matrix Factorization		
Sparce NNMF	non-linear	Matrix Factorization	2010	https://pdfs.semanticscholar.org/664d/40258f12ad28ed0b7d4c272935ad72a150db.pdf
cPCA	non-linear	Matrix Factorization	2018	https://doi.org/10.1038/s41467-018-04608-8
ZIFA	non-linear	Matrix Factorization	2015	https://doi.org/10.1186/s13059-015-0805-z
ZINB-WaVE	non-linear	Matrix Factorization	2018	https://doi.org/10.1038/s41467-017-02554-5
Diffusion maps	non-linear	graph-based	2005	https://doi.org/10.1073/pnas.0500334102
Isomap	non-linear	graph-based	2000	10.1126/science.290.5500.2319
t-SNE	non-linear	graph-based	2008	https://lvdmaaten.github.io/publications/papers/JMLR_2008.pdf
- BH t-SNE	non-linear	graph-based	2014	https://lvdmaaten.github.io/publications/papers/JMLR_2014.pdf
- Flt-SNE	non-linear	graph-based	2017	arXiv:1712.09005
LargeVis	non-linear	graph-based	2018	arXiv:1602.00370
UMAP	non-linear	graph-based	2018	arXiv:1802.03426
PHATE	non-linear	graph-based	2017	https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2018/06/28/120378.full.pdf
scvis	non-linear	Autoencoder (MF)	2018	https://doi.org/10.1038/s41467-018-04368-5
VASC	non-linear	Autoencoder (MF)	2018	https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.08.003

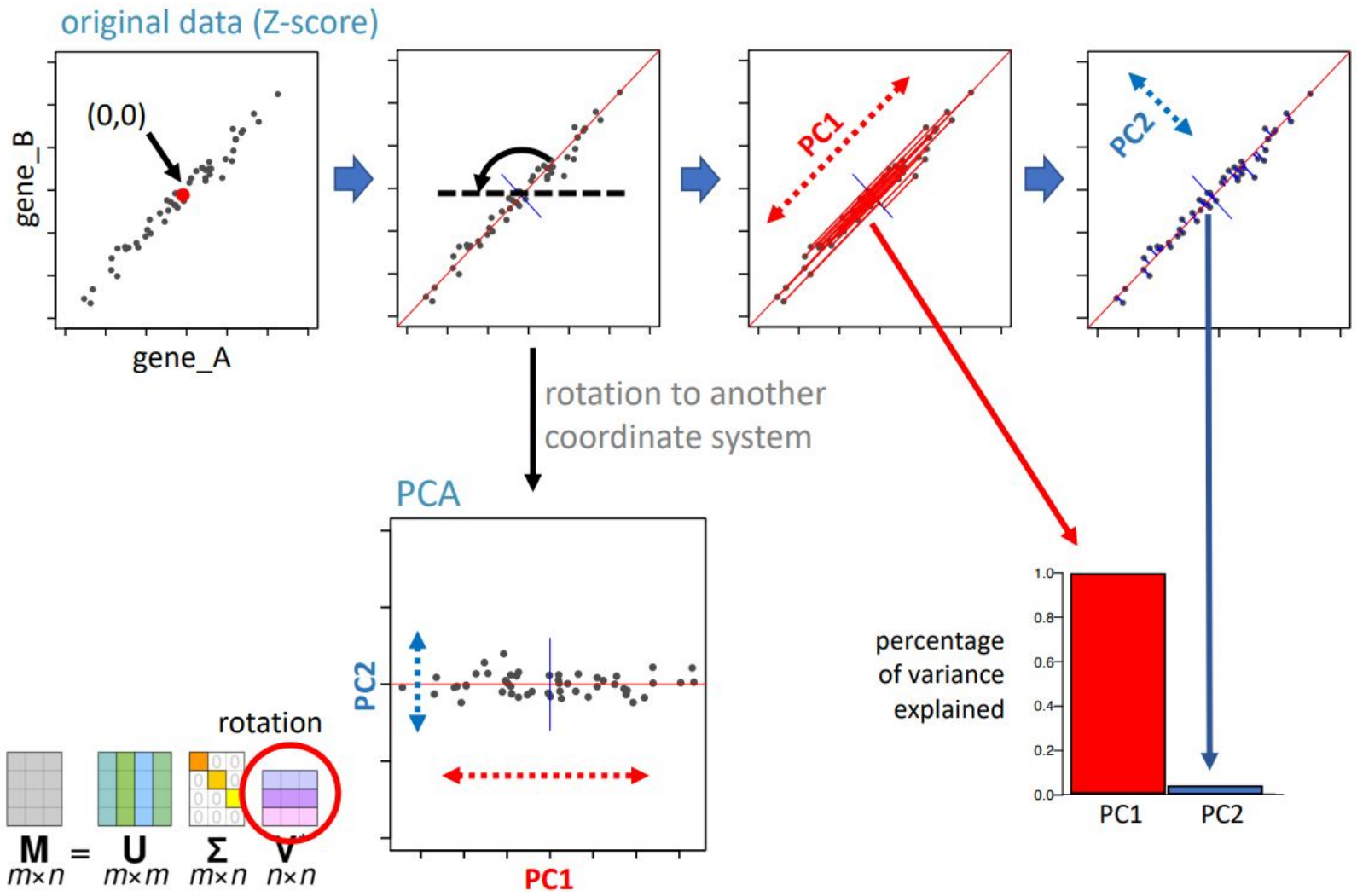
Principal Component Analysis (PCA)

Это метод линейного снижения размерности (то есть каждая координата в пространстве сниженной размерности — это линейная комбинация координат пространства высокой размерности)

Частный случай SVD (Singular Value Decomposition)



Как PCA работает?

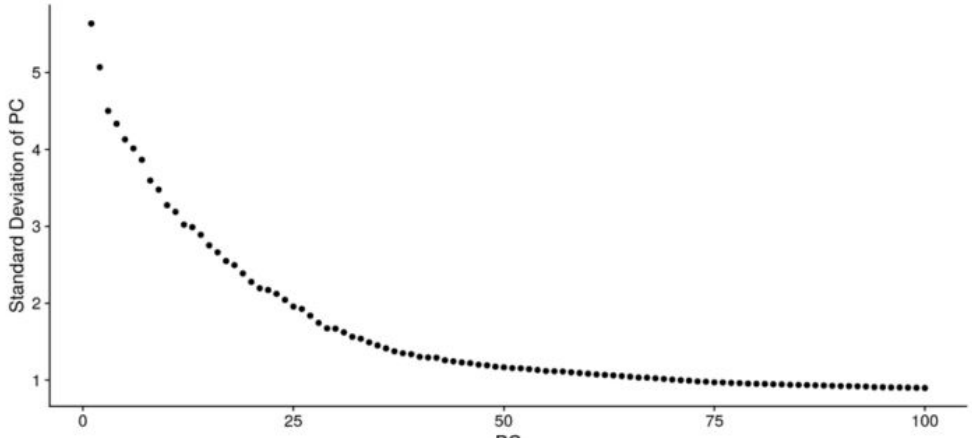


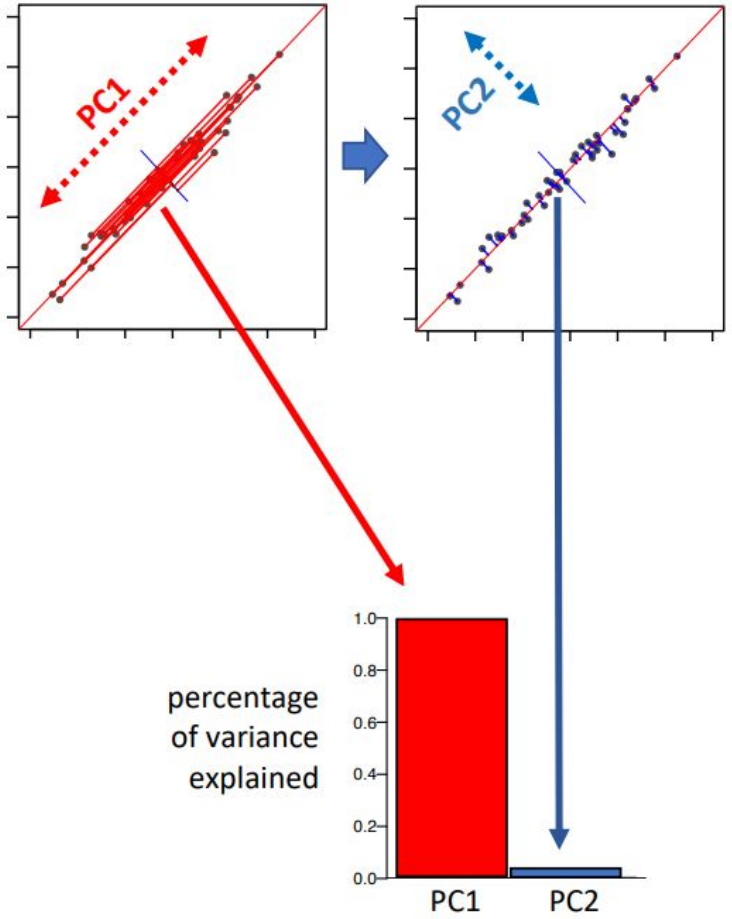
Как PCA работает?

В нашем случае первая главная компонента описывает >98% дисперсии данных

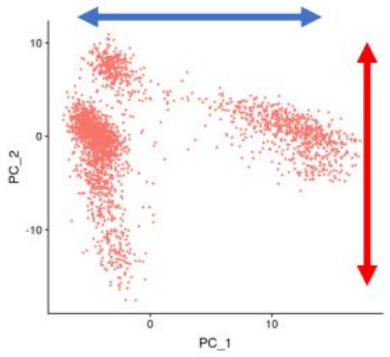
Вторая компонента незначима

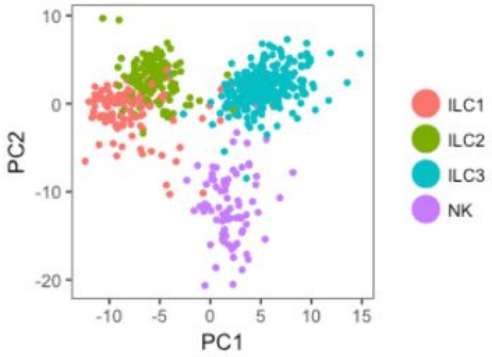
В настоящей же жизни всё гораздо сложнее:



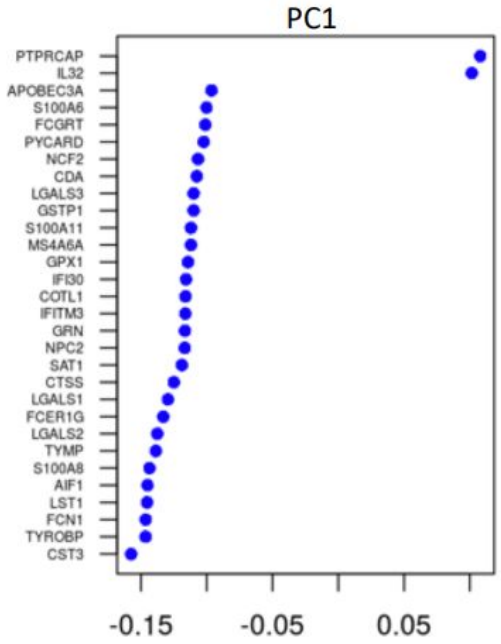


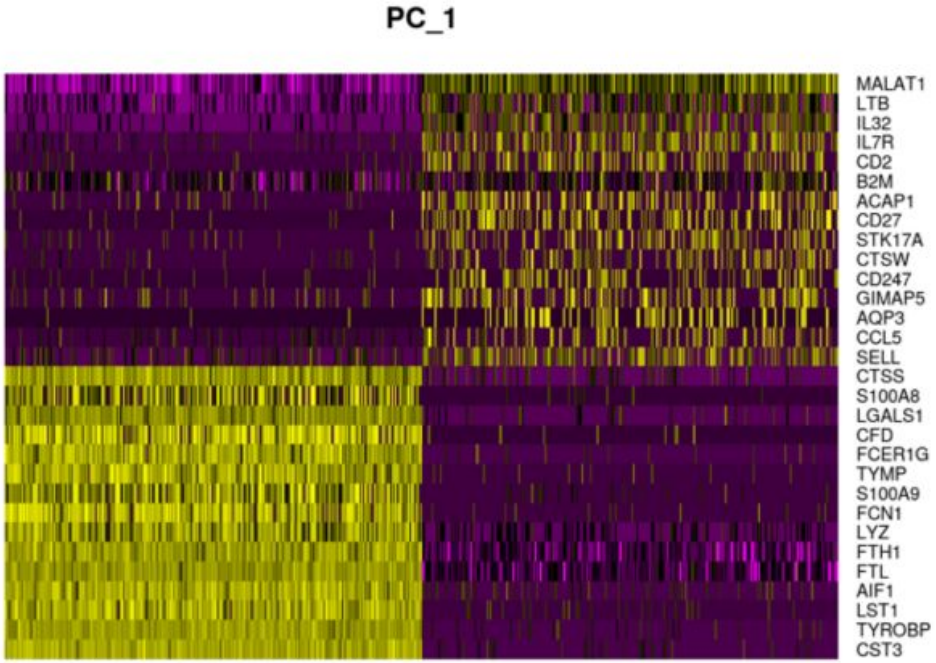
PCA в scRNA-Seq





PC1 и PC2 обычно коррелируют с глубиной секвенирования клетки и гетерогенностью ткани

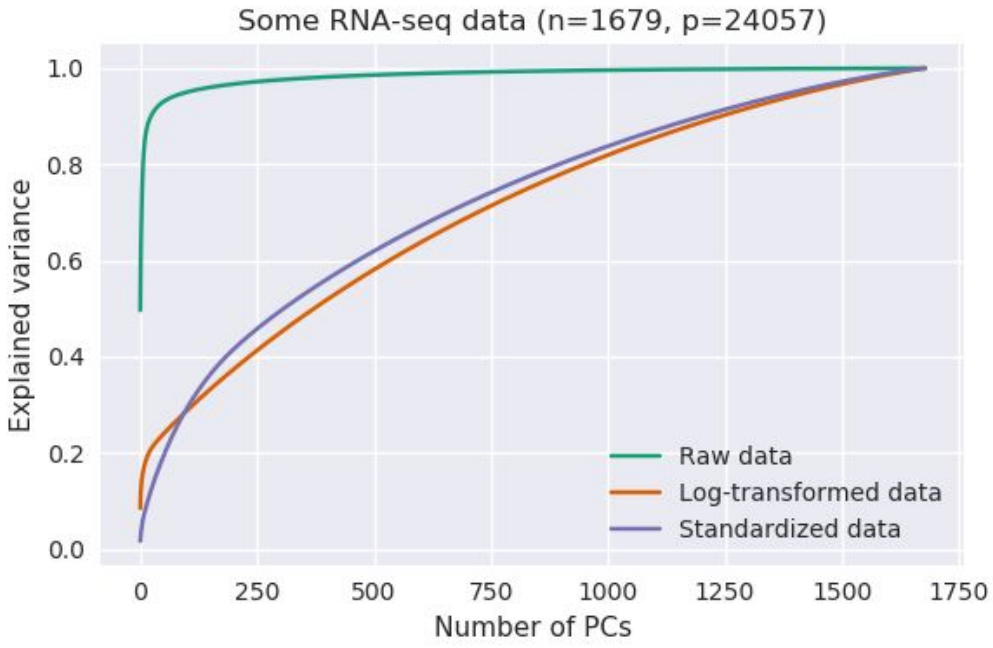




Подготовка данных к PCA

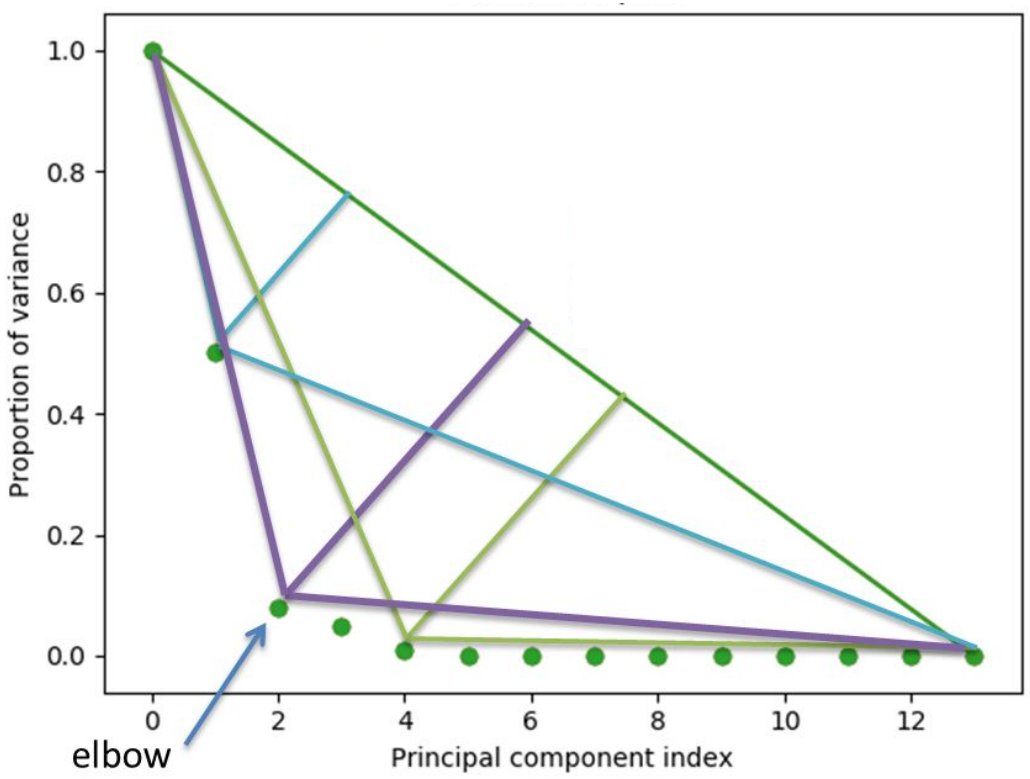
Задача PCA — описать дисперсию данных. Если у вас есть очень высоко дисперсные переменные, то PCA будет стремиться описать именно их

Именно поэтому нам был необходим шаг контроля за дисперсией



Сколько компонент использовать в анализе?

Можно воспользоваться “методом локтя” (см. иллюстрацию ниже), однако на практике берут первые 20-30 компонент



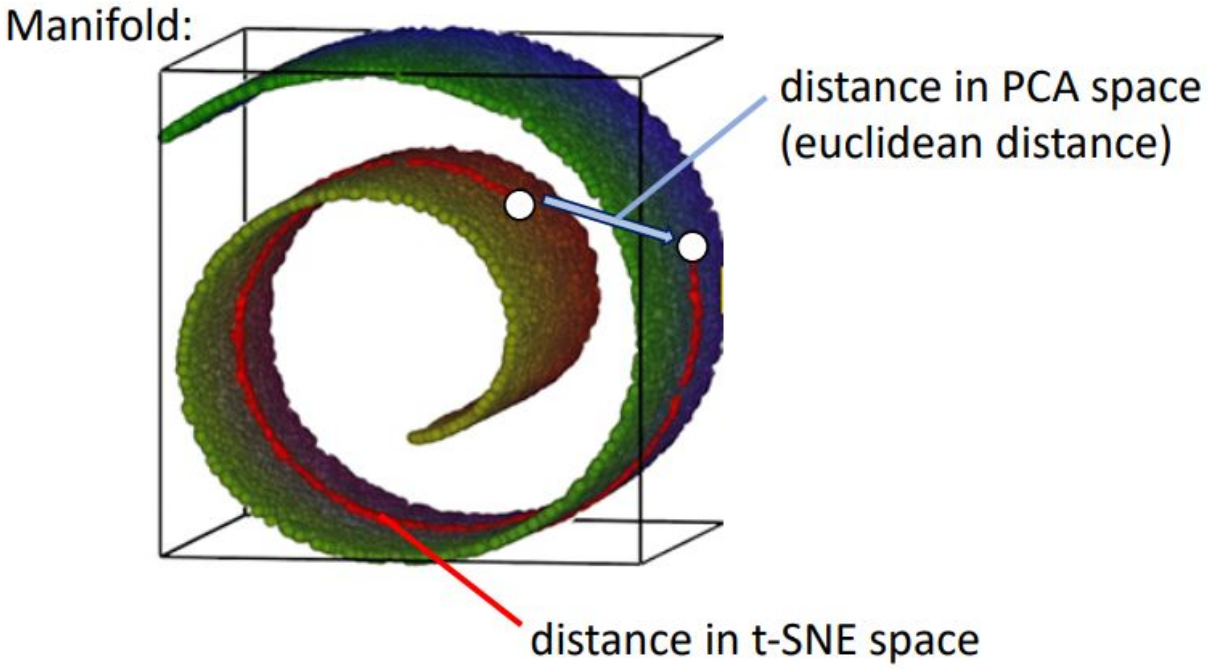
PCA: выводы

- Это линейный метод уменьшения размерности. Координаты имеют физический смысл, их можно интерпретировать, расстояния имеют физический смысл
- Данные, как правило, шкалируются перед тем, как выполнить PCA (нужно ли шкалировать Pearson Residuals?)
- Топ первых главных компонент описывает почти всю дисперсию в данных

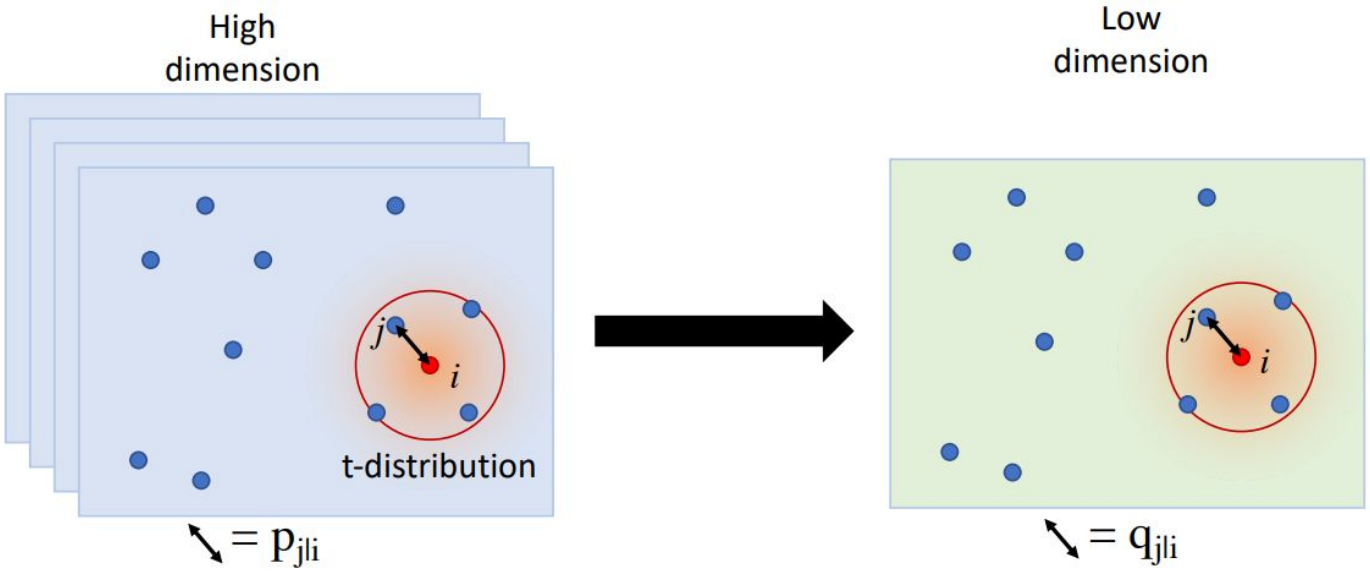
t-SNE

t-SNE — это **нелинейный** метод снижения размерности

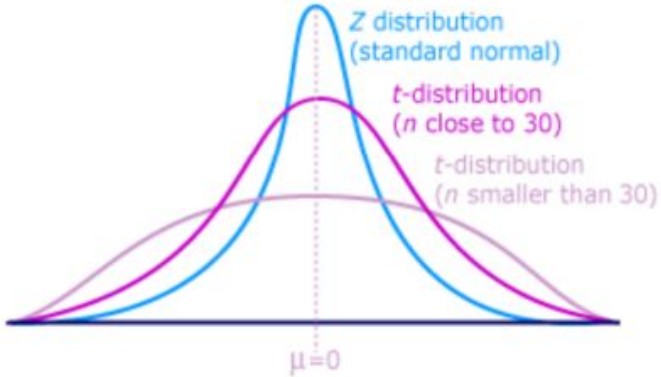
Основная цель — сохранить локальное соседство каждой клетки при переходе из многомерного пространство в дву- или трёхмерное



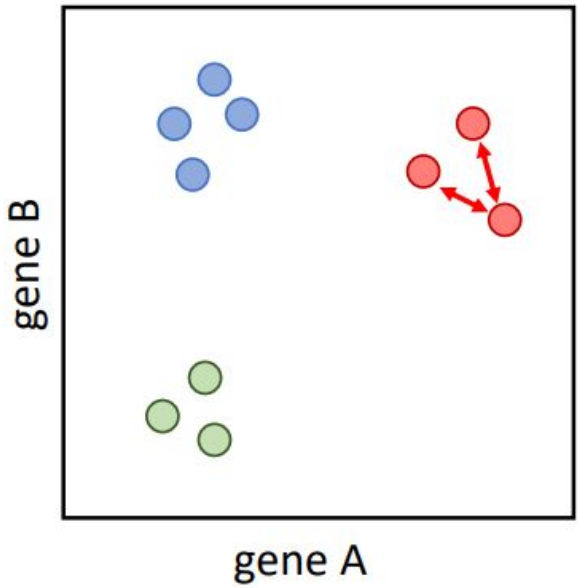
Как работает t-SNE?

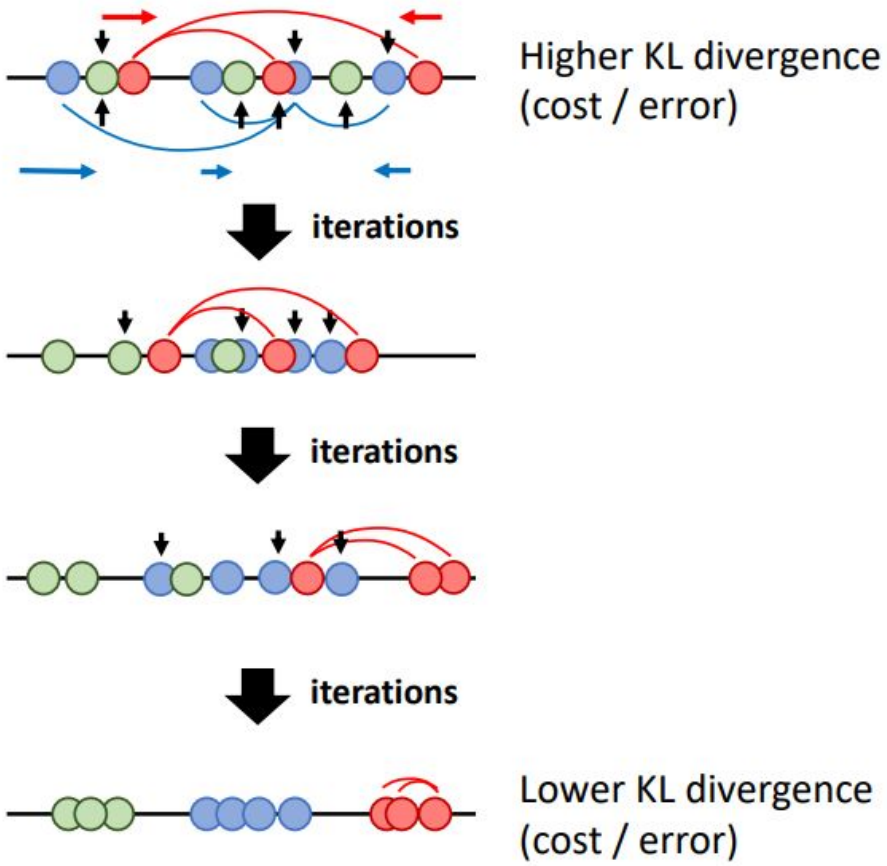


p(j | i) и q(j | i) измеряют условную вероятность, что точка i будет иметь точку j в качестве своего ближайшего соседа



Как работает t-SNE?





Гиперпараметры t-SNE

t-SNE, как правило, строится из представления данных в пространстве PCA (то есть не с сырых экспрессий!)

Основные гиперпараметры:

1. Perplexity
2. Число итераций
3. Learning rate

Также играет роль, какое количество главных компонент вы взяли для t-SNE

https://distill.pub/2016/misread-tsne/

Важные пункты насчёт t-SNE

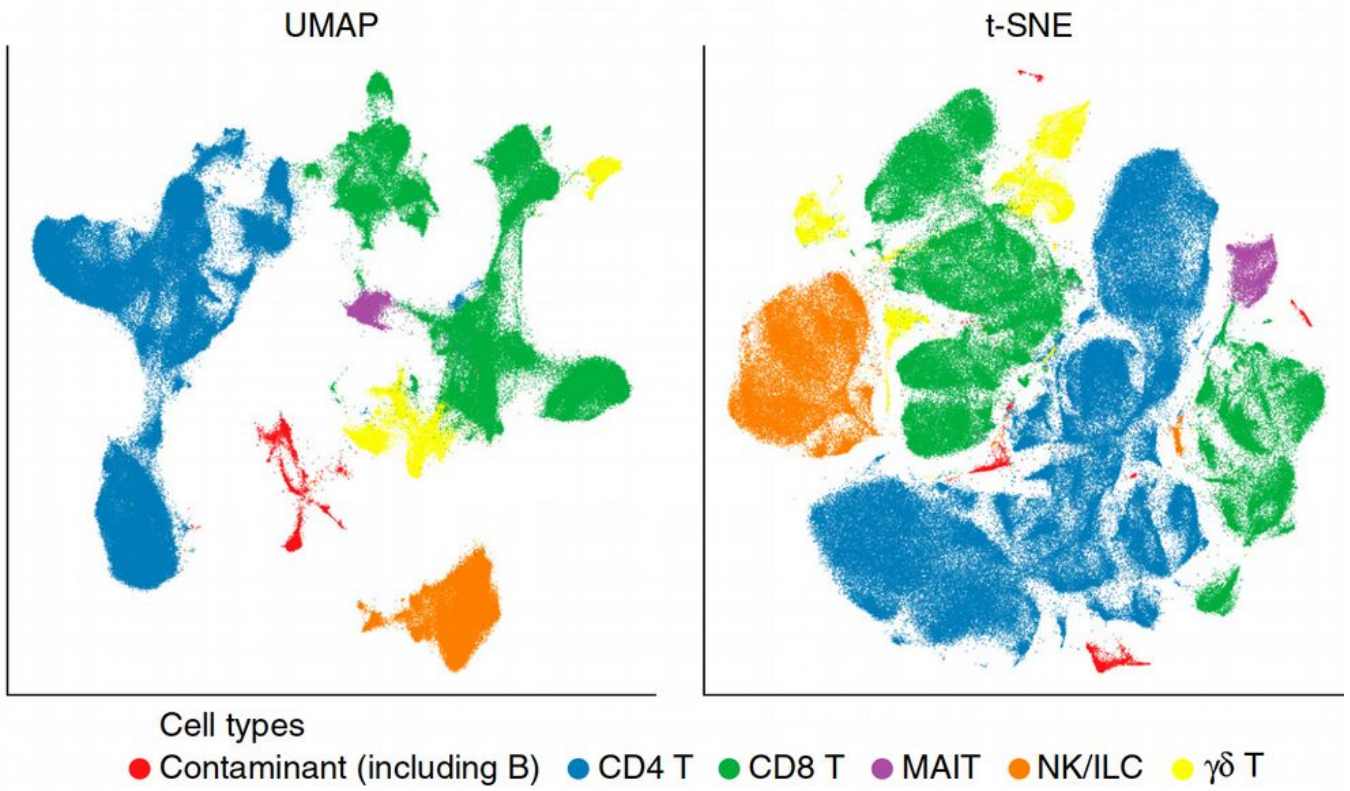
В отличие от PCA, это стохастический алгоритм, поэтому он может продуцировать разные результаты в зависимости от того, какой вы используете seed

Функция потерь t-SNE оптимизирует локальные расстояния, а не глобальные (из-за особенности t-распределения). Взаимное расположение кластеров друг относительно друга не имеет физического смысла

Чтобы добавить новые точки на представление, необходимо перезапускать алгоритм (исключение: пакет openTSNE)

UMAP

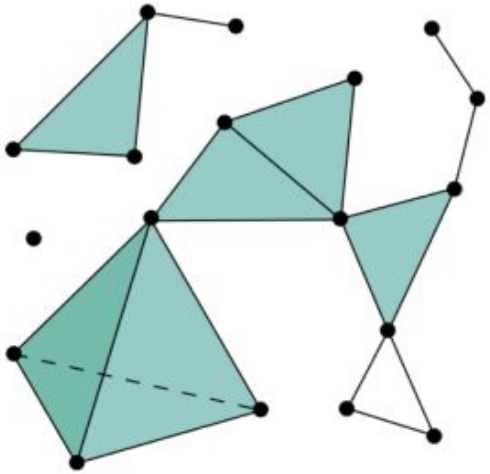
UMAP — это алгоритм, концептуально очень похожий на t-SNE, однако работающий по немного другим принципам



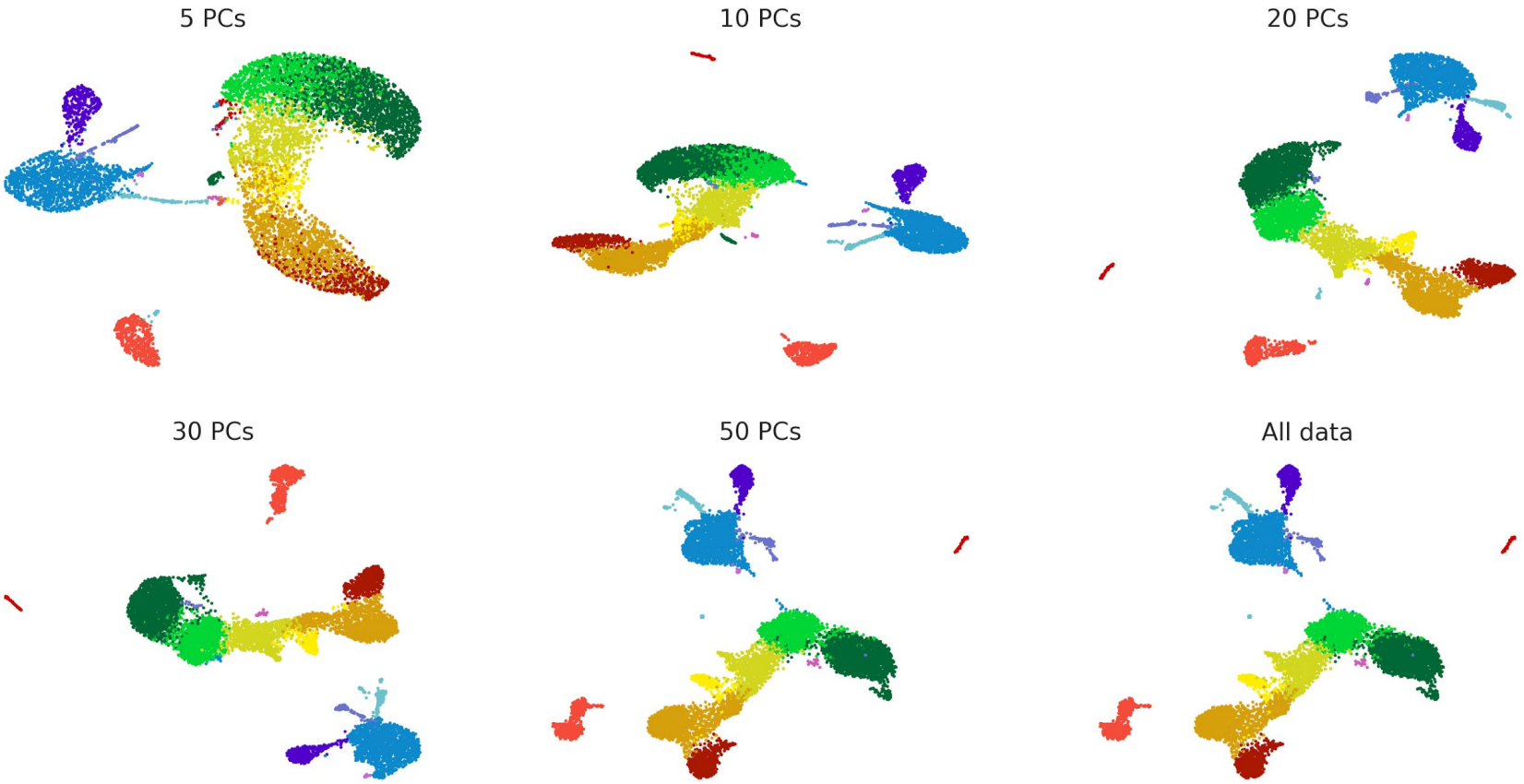
Как работает UMAP?

Алгоритм основан на топологических структурах в пространстве высокой размерности. Клетки, находящиеся на расстояниях меньше определённого порога (min_dist), объединяются рёбрами и образуют симплексы

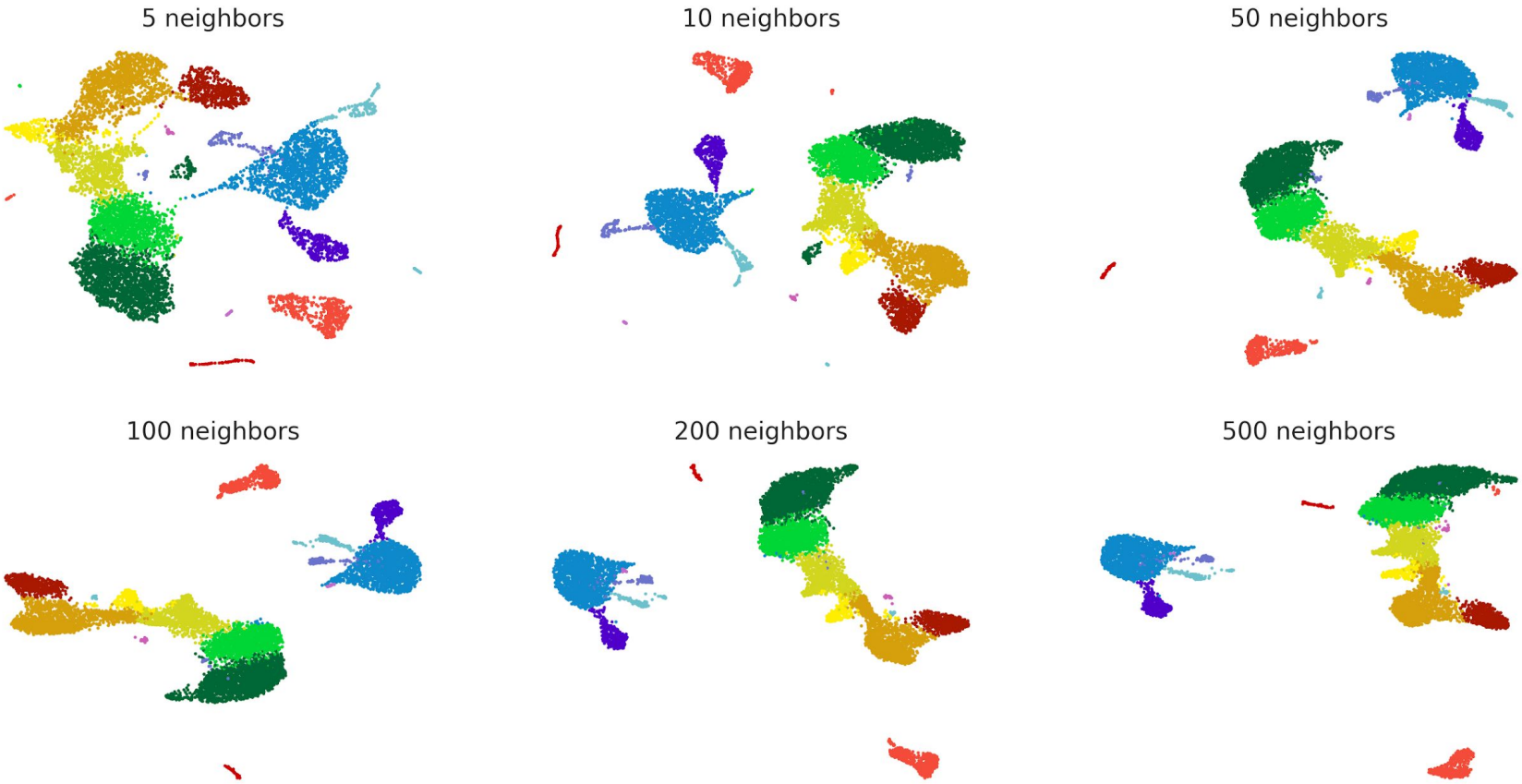
Дальше UMAP оптимизирует функциональную зависимость отображения данных из многомерного пространства в маломерное (обычно двухмерное), инициация происходит не случайно, а на собственных значениях матрицы Лапласа графа симплексов



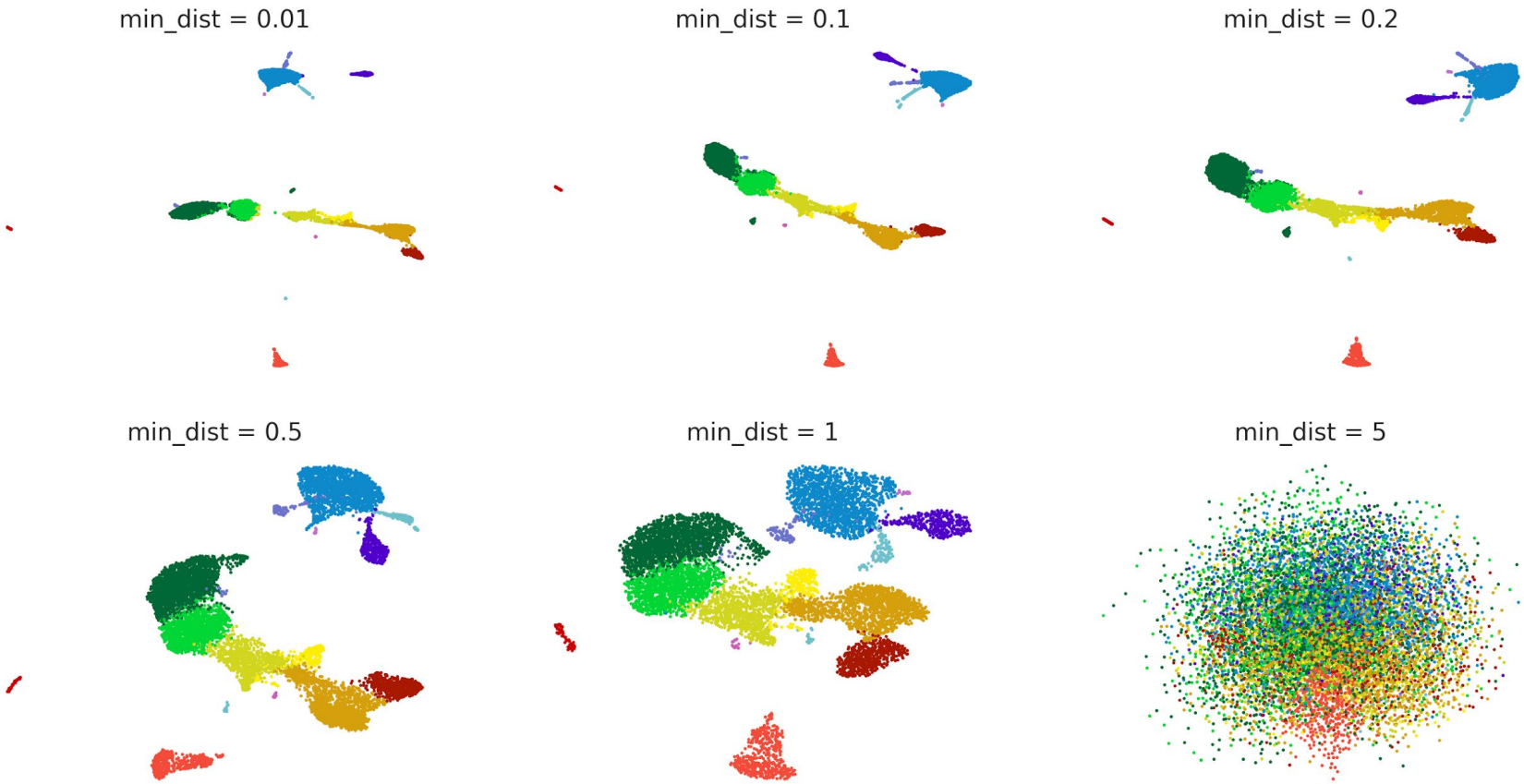
UMAP: число компонент из PCA



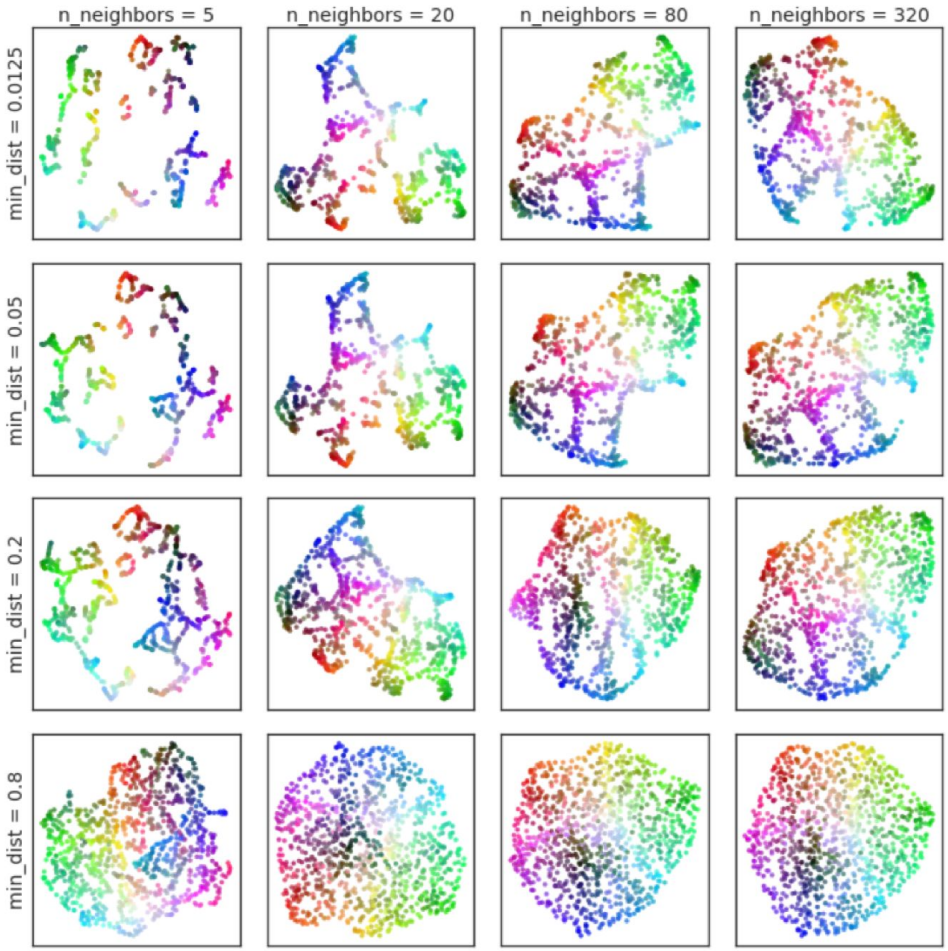
UMAP: число соседей в графе



UMAP: минимальное расстояние для симплекса



UMAP может находить структуры в шуме



UMAP лучше описывает глобальную структуру

Published: 03 December 2018

Dimensionality reduction for visualizing single-cell data using UMAP

Etienne Becht, Leland McInnes, John Healy, Charles-Antoine Dutertre, Immanuel W H Kwok, Lai Guan Ng, Florent Ginhoux & Evan W Newell

Nature Biotechnology **37**, 38–44(2019) | Cite this article

A new algorithm, called uniform manifold approximation and projection (UMAP) has been recently published and is claimed to ***preserve as much of the local and more of the global data structure than t-SNE****, with a shorter run time.*

На самом деле нет

Contradictory Results

Comment on this paper

UMAP does not preserve global structure any better than t-SNE when using the same initialization

Dmitry Kobak, George C. Linderman

doi: https://doi.org/10.1101/2019.12.19.877522

We show that UMAP with random initialization preserves global structure as poorly as t-SNE with random initialization, ***while t-SNE with informative initialization performs as well as UMAP with informative initialization****. Hence, contrary to the claims of Becht et al., their experiments do not demonstrate any advantage of the UMAP algorithm per se, but rather warn against using random initialization.*

Оптимизация лосса t-SNE, exaggeration rate