

# Задачи оценивания значимости выравнивания при помощи скрытых марковских моделей

Власенко Даниил Владимирович

Научный руководитель: к.ф.-м.н. Коробейников А.И.

Отчет по производственной практике

Санкт-Петербургский государственный университет  
Кафедра "Статистического моделирования"

Санкт-Петербург  
Октябрь 2022

## Определение

*Выравнивание последовательностей — размещение двух или более последовательностей друг под другом таким образом, чтобы было легче увидеть их схожие участки.*

A	C	E	A	A	F	A	E
C	E	A	F	D	C	E	

A	C	E	A	A	F	A	—	E
—	C	E	A	—	F	D	C	E

Рис. 1: Последовательности до и после выравнивания.

## Определение

*Значимость выравнивания — действительное число  $s$ , отражающее сходство последовательностей.*

- достаточно ли высокая значимость, чтобы считать последовательность не шумом, или шум мог добиться такой значимости.
- достаточно ли низкая значимость, чтобы считать последовательность шумом, или не шум мог получить такую значимость.

## Определение

*Ложноположительная вероятность значимости  $s$  — это вероятность того, что шум получит значимость равную или выше  $s$ .*

## Определение

Пусть  $X_n$  и  $Y_n$  дискретные стохастические процессы,  $n \geq 1$ . Пара  $(X_n, Y_n)$  называется скрытой марковской моделью, если

- $X_n$  — марковский процесс, поведение которого напрямую не наблюдается ("скрытый");
- $P(Y_n = y_n | X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n) = P(Y_n | X_n = x_n)$  для любого  $n \geq 1$ , где  $x_1, \dots, x_n$  — значения, принимаемые процессом  $X_n$  (состояния модели),  $y_n$  — значение, принимаемое процессом  $Y_n$  (наблюдаемый символ модели).

# Обозначения и известные результаты

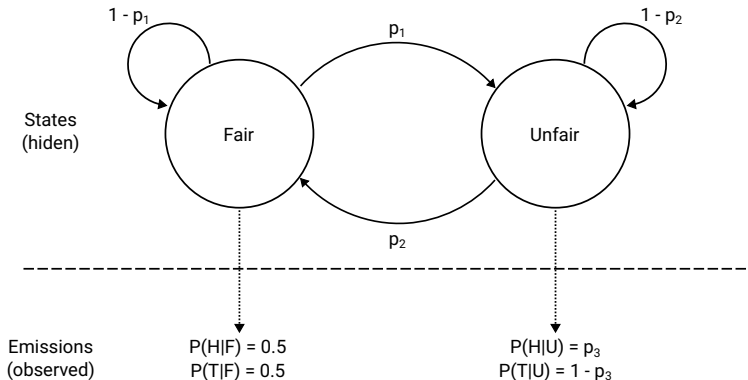


Рис. 2: Простая скрытая марковская модель.

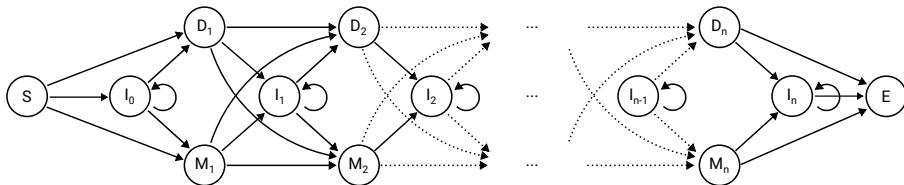


Рис. 3: Профильная скрытая марковская модель.

## Определение

*Вероятность последовательности  $D$  может интерпретироваться и считаться по-разному — алгоритмом Витерби или Форвард алгоритмом.*

$$s_{\max}(D) = \max_{\pi \in \pi_D}(s(\pi));$$

$$s_{fw}(D) = \sum_{\pi \in \pi_D} s(\pi);$$

$$Z(D, T) = \sum_{\pi \in \pi_D} s(\pi)^{\frac{1}{T}}.$$

Мы предполагаем наличие простой фоновой модели  $B$  для последовательностей длины  $L$  такой, что все  $L$  символьных позиций независимы и одинаково распределены в соответствии с некоторым распределением  $P(d|B)$ , где  $d$  отражает возможный наблюдаемый символ:

$$P(D|B) = \prod_{i=1}^L P(d_i|B),$$

где  $d_i$  — это  $i$ -ый наблюдаемый символ последовательности  $D$ .



## Определение

*Ложноположительная вероятность значимости  $s_0$  для строк длины  $L$ :*

$$fpr(s_0) = \sum_{D \in D_L} P(D|B) \Theta(s(D) \geq s_0), \quad (1)$$

*где  $P(D|B)$  — условная вероятность последовательности  $D$ , описываемая фоновой моделью,  $s(D)$  — вероятность последовательности  $D$ , считаемая профильной СММ, и*

$$\Theta(s(D) \geq s_0) = \begin{cases} 1, & s(D) \geq s_0 \\ 0, & s(D) < s_0 \end{cases}.$$

Вычисление  $fpr(s_0)$  через формулу (1) обычно неосуществимо, значение  $fpr(s_0)$  может быть оценено через выборку по значимости.

Пусть  $P(D|T)$  — это условная вероятность строки  $D$  относительно некоторой модели строк длины  $L$  параметризованной значением  $T$ . Тогда можно переписать  $fpr(s_0)$ :

$$fpr(s_0) = \sum_{D \in D_L} P(D|T) f(D, s_0),$$

где

$$f(D, s_0) = \frac{P(D|B) \Theta(s(D) \geq s_0)}{P(D|T)}. \quad (2)$$

Определим модель, используемую для выборки по важности параметризованную  $T$ :

$$P(D|T) = \frac{P(D|B)Z(D, T)}{Z(T)},$$

где

$$Z(T) = \sum_{D \in D_L} P(D|B)Z(D, T).$$

Подставив определение  $P(D, T)$  в уравнение (2) получим

$$f(D, s_0) = \frac{Z(T)\Theta(s(D) \geq s_0)}{Z(D, T)}.$$

Вычислим оценку  $\widehat{fpr}(s_0)$  для строк длины  $L = 100$ , состоящих из 5 символов, и доверительные интервалы уровня  $\gamma = 0.99$ :

Таблица 1: Результаты

$s_0$	T	$\widehat{fpr}(s_0)$	$[c_1(\gamma); c_2(\gamma)]$
$10^{-85}$	7	0.0000000183	[0.0; 0.00066349]
$10^{-90}$	7	0.003175	[0.001884; 0.004779]
$10^{-100}$	7	0.615709	[0.597540 0.622677]

- Была изучена тема алгоритмов парного и множественного выравнивания последовательностей и тема СММ и алгоритмов взаимодействия с ними.
- Был реализован алгоритм, позволяющий эффективно вычислять оценку  $fpr(s_0)$ .
- Предстоит подробно верифицировать реализованный алгоритм и сравнить его с имеющимися методами вычисления оценки  $fpr(s_0)$ .

# Список литературы



Newberg Lee A. Error statistics of hidden Markov model and hidden Boltzmann model results // MC Bioinformatics. — 2009.



Compeau Phillip, Pevzner Pavel. How do we compare DNA sequences // Bioinformatics Algorithms: An Active Learning Approach, 2nd Ed. Vol. 1. — Active Learning Publishers, 2015.



Compeau Phillip, Pevzner Pavel. Why have biologists still not developed an HIV vaccine // Bioinformatics Algorithms: An Active Learning Approach, 2nd Ed. Vol. 2. — Active Learning Publishers, 2015.



A tutorial on Hidden Markov Models : Rep. / Signal Processing and Artificial Neural Networks Laboratory Department of Electrical Engineering Indian Institute of Technology ; Executor: Rakesh Dugad, U. B. Desai : 1996.