

תרגיל 2 – אלגוריתמים בביולוגיה חישובית

תיאור המודל:

בחרנו לממש מודל מרקוב חבוי (HMM – Hidden Markov Model) למטרת התרגיל – זיהוי אזורי CpG ב-DNA, בדומה למודל שלמדנו בכיתה.

המודל מורכב מהרכיבים הבאים:

- שני מצבים חבויים (States):
 - C – מצב המייצג אזור אי CpG.
 - N – מצב המייצג אזור שאינו אי CpG.נניח שכל מצב מקושר להסתברות פליטה של בסיסי ה-DNA.
- תצפיות (Observations):
 - התצפיות הן רצפים של האותיות {A,T,G,C,N} כך שארבע האותיות הראשונות מייצגות את בסיסי הדנ"א ואות N מייצגת פער בתצפית.
- הסתברויות התחלה (Start Probabilities):
 - הסתברות התחלתית עבור כל מצב:
$$P_0(S = C), P_0(S = N)$$
- הסתברויות מעבר (Transition Probabilities):
 - הסתברויות המעבר בין המצבים: $P(S_t | S_{t-1})$, עבור כל צמד מצבים.
- הסתברויות פליטה (Emission Probabilities):
 - הסתברויות הפליטה עבור כל מצב: $P(O_t | S_t)$, כאשר O_t הוא הבסיס ה-t ברצף הדנ"א.

הגדרת הפרמטרים במודל:

פרמטרים:

- π – וקטור הסתברויות התחלה.
- A – מטריצת הסתברויות מעבר.
- B – מטריצת הסתברויות פליטה.

חישוב הפרמטרים:

- וקטור הסתברויות התחלה – π :
נחשב את שכיחות המצבים הראשוניים ברצף המוערכים (מספר הפעמים שכל מצב מופיע כמצב ראשון חלקי מספר הרצפים הכולל).

- מטריצת הסתברויות מעבר – A :

נחשב את היחס בין המעברים בין כל מצב S_i למצב S_j , לחלק למספר הכולל של מעברים מהמצב S_i .

$$P(C|N) = \frac{\text{count}(N \rightarrow C)}{\text{count}(N \rightarrow C \text{ or } N)} \quad \text{לדוגמה:}$$

- מטריצת הסתברויות פליטה – B :

נחשב את היחס בין שכיחות כל תצפית O_t במצב S, לחלק למספר הכולל של תצפיות במצב S.

$$P(A|C) = \frac{\text{Frequency of } A \text{ in state } C}{\text{Total occurrences of state } C} \quad \text{לדוגמה:}$$

לימוד הפרמטרים:

1. איסוף הנתונים :

- נשתמש בקובץ ה-fasta שניתן לנו במסגרת התרגיל ובקובץ התיוגים המתאים.
- על מנת להגדיל את סט האימון שלנו הפכנו את הרצפים המופיעים בקובץ ה-fasta והתאמנו לכך את התיוגים המופיעים בקובץ התיוגים וכך קיבלנו סט אימון בגודל כפול.

2. אימוד פרמטרים :

- כאמור, נעשה שימוש באומדן נראות מירבית (MLE) באופן הבא :

$$\hat{A}_{i,j} = \frac{\text{count}(S_i \rightarrow S_j)}{\sum_j \text{count}(S_i \rightarrow S_j)}$$

$$\hat{B}_{i,k} = \frac{\text{Frequency of } O_k \text{ in state } S_i}{\sum_k \text{number of emission in state } S_i}$$

הנחות המודל:

1. תכונת המרקוביות :

במודל אנחנו מניחים כי הסתברות של מצב תלויה רק במצב הקודם, כלומר :

$$P(S_t|S_{t-1}) = P(S_t|S_{t-1}, S_{t-2}, \dots, S_0)$$

2. תכונת עצמאות הפליטות :

ההנחה היא שהפליטה תלויה רק במצב הנוכחי ולא במצבים או תצפיות אחרים, כלומר :

$$P(O_t|S_t) = P(O_t|S_t, O_{t-1}, \dots)$$

3. ההנחה כי הנתונים המתויגים מספיק גדולים לייצג את ההתפלגות האמיתית של המעברים והפליטות.

אופטימליות של הפרמטרים

מטריצות ההסתברויות הנלמדות לפי אומדן הניראות המירבית הם האופטימליים בהנחה שאכן המדגם שלנו מייצג את ההתפלגויות בעולם האמיתי.

יתרון של השיטה שממומשת בתרגיל היא בפשטות החישובית, אך היא תלויה בגודל ואיכות הנתונים. ולכן, במדגם קטן או במדגם מוטא נצפה שיהיו שגיאות באומדנים.

תהליך בחירת התיאגים בהינתן המודל:

כדי לבחור את התיאגים עבור התצפיות, נשתמש באלגוריתם ויטרבי (*Viterbi Algorithm*), שהוא אלגוריתם דינאמי למציאת רצף המצבים הסביר ביותר במודל מרקוב חבוי.

שימוש באלגוריתם ויטרבי:

1. איתחול:

- חישוב ההסתברות להתחיל במצב S_1 ולהפיק את O_1 :

$$\delta_1(s) = P_1(O_1, S = s) \cdot P_1(S = s), \text{ where } s \in \{C, N\}$$

ונבחר את המצב שמקבל את ההסתברות הגבוהה יותר בחישוב זה.

2. שלב החישוב:

עבור כל תצפית O_t ולכל מצב s , נחשב את ההסתברות המצטברת המקסימלית שהמצב s

t - מגיע מרצף מצבים אפשרי קודם:

$$\delta_t = \max_{s'} (P_t(O_t | S = s) \cdot P(S_t = s | S_{t-1} = s') \cdot \delta_{t-1}(s'))$$

ז"א, δ_t הוא המסלול המקסימלי שהוביל למצב s במיקום t ברצף.

3. מעקב לאחור – *backtracking*:

לאחר סיום חישוב כל ההסתברויות, מוצאים את המצב הסביר ביותר במיקום האחרון

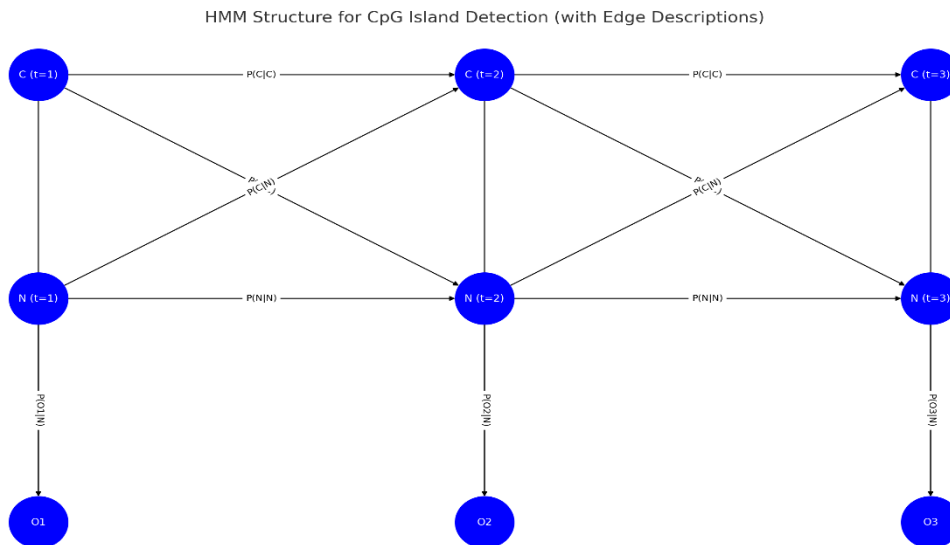
(T) ברצף:

$$S_T = \arg \max_s \delta_T(s)$$

וחוזרים אחורה לאורך המסלול שחושב על מנת למצוא את $S_{T-1}, S_{T-2}, \dots, S_1$.

אלגוריתם ויטרבי מבטיח את מציאת הרצף הסביר ביותר של מצבים במודל *HMM* ועובד בצורה דינאמית כך שהוא יעיל גם עבור רצפים ארוכים.

אילוסטרציה למודל HMM



בגרף מתואר באופן ויזואלי המבנה של מודל מרקוב חבוי עבור משימת זיהוי איי CpG.

בתרשים ניתן לראות את שני המצבים החבויים בעיגולים הכחולים $\{N, C\}$ ו- O_t שמייצג את הבסיס שחזינו בו $\{A, T, G, C\}$.

כמו שמתואר כאן למעלה, מודל המרקוב החבוי אומד את ההסתברויות של כלל המעברים ובעזרת אלגוריתם ויטרבי מוצא את המסלול בעל ההסתברות המצטברת הגבוהה ביותר.

טסטים למודל:

בעזרת הקבצים שקיבלנו לאימון המודל, ערכנו טסטים על מנת לבחון את ביצוע המודל.

חילקנו את הדאטה שקיבלנו ל-80% סט אימון ו-20% טסט באופן אקראי, ול-80% שהוקצו לסט האימון ביצענו *reverse-complement* על מנת להגדיל את סט האימון.

(ניתן להריץ את פקודת הטסט כאשר במקום להכניס *path* לקובץ *input* ו-*output* להכניס את המילה "test" בשני המקומות.

להלן התוצאות שהתקבלו בהרצה:

Transition Probabilities:		
	C	N
C	0.9969	0.0031
N	0.0006	0.9994

Emission Probabilities:					
	A	T	G	C	N
C	0.1617	0.1617	0.3383	0.3383	0.0000
N	0.2362	0.2362	0.2637	0.2637	0.0001

Evaluation Metrics

```
Accuracy: 0.8130  
Precision: 0.7673  
Recall: 0.8130  
F1_score: 0.7826
```

ניתן לראות שהתוצאות שמתקבלות על ידי שימוש במודל הן תוצאות טובות שה"כ למשימה מורכבת כמו זיהוי איי CpG ובעבור מודל יחסית פשוט עם הנחות משמעותיות.

$$\text{Accuracy} = 81.3\%$$

משמעות – היחס הכולל של ניבויים נכונים מתוך כל הניבויים שבוצעו.

פירוש – דיוק של כ-81% מצביע על כך שהמודל מסווג נכון אזורי CpG ואזורי non-CpG ב-81% מהמקרים, שזו תוצאה יחסית טובה.

$$\text{Precision} = 76.7\%$$

משמעות – המדד בוחן את היחס בין הניבויים החיוביים שנמצאו נכונים לבין סך כל הניבויים החיוביים.

פירוש – כאשר המודל מנבא אזור כ- CpG הוא צודק ב-76.7% מהמקרים. זה מצביע על כך שקיים שיעור מסוים של false positives.

$$\text{Recall} = 81.3\%$$

משמעות – המדד בוחן את היחס בין הניבויים החיוביים הנכונים לבין סך כל המקרים החיוביים בפועל.

פירוש – רגישות של כ-81.3% מציינת שהמודל מצליח לזהות כ-81% מכלל אזורי CpG בפועל. זה מצביע על יכולת טובה של המודל לזהות מקרים חיוביים.

$$\text{F1 Score} = 78.3\%$$

משמעות – מדד F1 הוא הממוצע ההרמוני בין הדיוק החיובי לרגישות, ומאזן בין שני המדדים:

$$F1\ Score = 2 \cdot \frac{Precision \cdot Recall}{Precision + Recall}$$

פירוש – מדד F1 של כ-78.3% מצביע על איזון טוב בין הדיוק החיובי לרגישות. המדד חשוב כאשר יש צורך לאזן בין שיעור החיוביים הכוזבים לשיעור השליליים הכוזבים.