

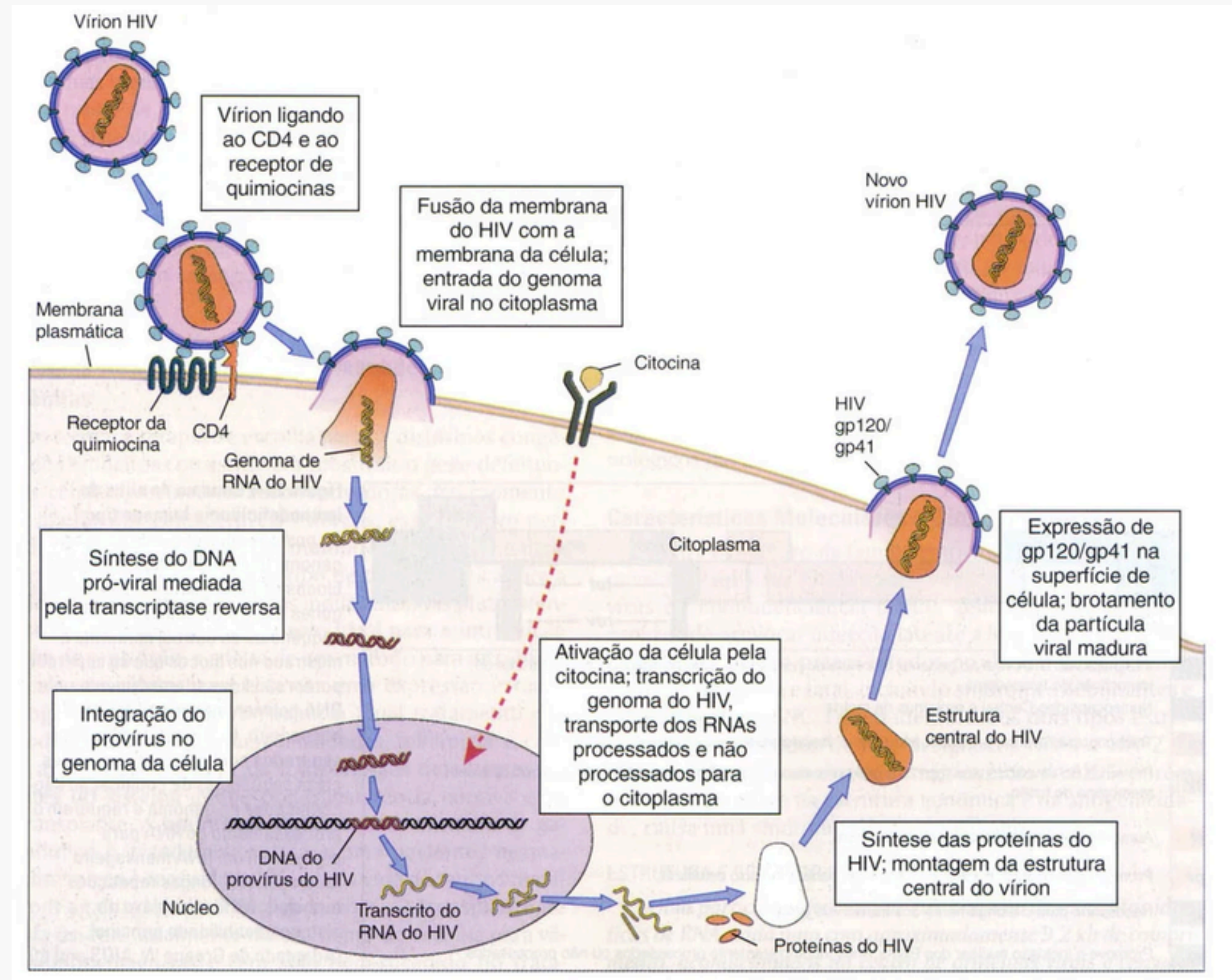
MODELO OCULTO DE MARKOV PARA PREDIÇÃO DE TROPISMO EM HIV-1

GIULIA LEONEL, JÚLIA FERNANDES, LARA RAMPIM, LUCAS
MÜLLER, NICOLLI ROSA

I INTRODUÇÃO

O VÍRUS HIV

- Vírus da Imunodeficiência Humana
- É um lentivírus que afeta o sistema imunológico
- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids)
- HIV-1 e HIV-2
- Transmissão



I INTRODUÇÃO

O VÍRUS HIV-1

- Tratamento
- 700 mil mortes por AIDS em 2020
- Diferentes cepas do HIV podem exibir diferentes padrões de tropismo
- Análise do tropismo viral
- Tratamento personalizado
- Perfil de Modelos de Markov Oculto (pHMM)

OBJETIVO

- Testar a utilização do método HMM na predição de tropismo

SCIENTIFIC REPORTS



OPEN

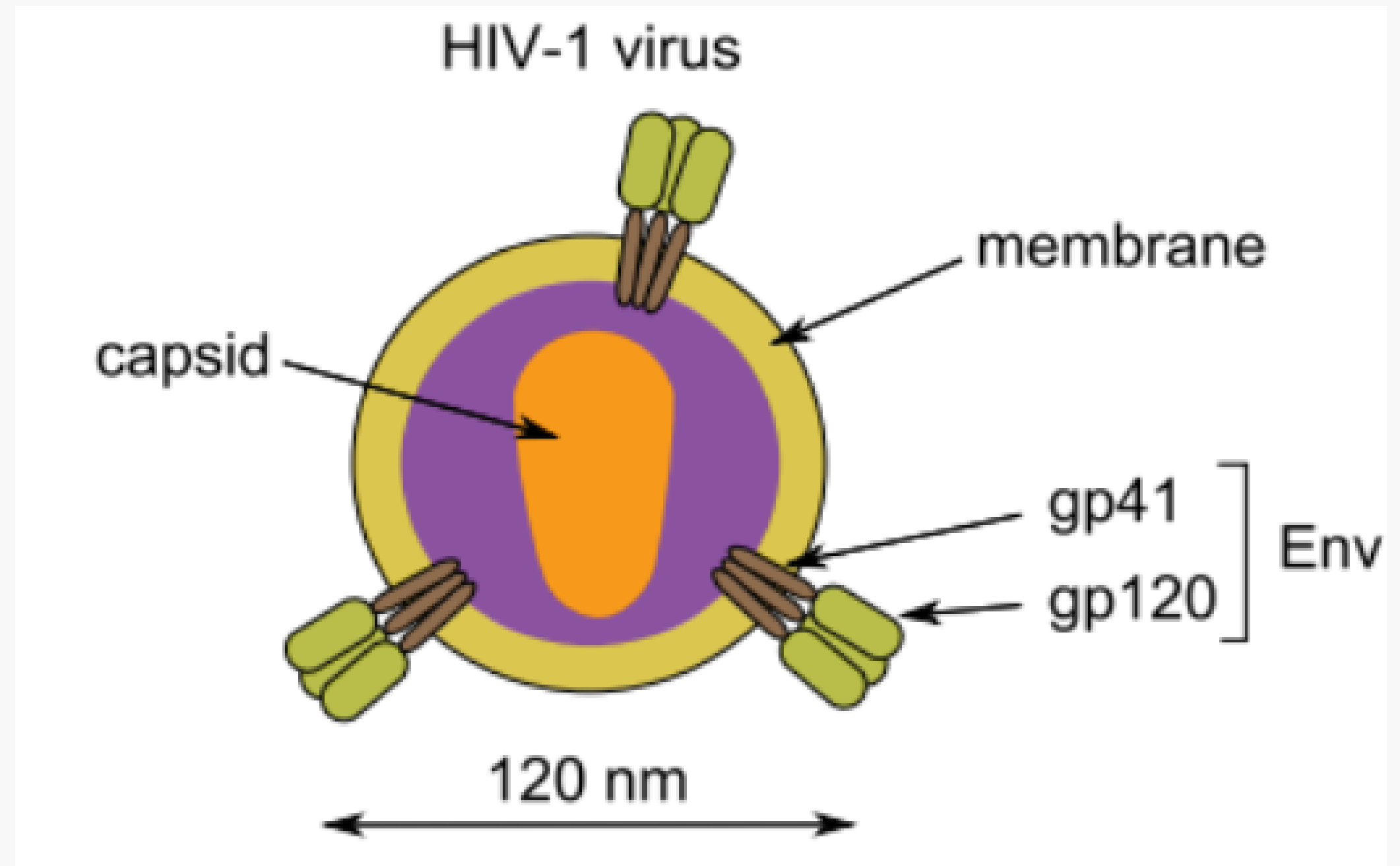
HIV-1 tropism prediction by the XGboost and HMM methods

Xiang Chen¹, Zhi-Xin Wang¹ & Xian-Ming Pan²

II FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O VÍRUS HIV-1

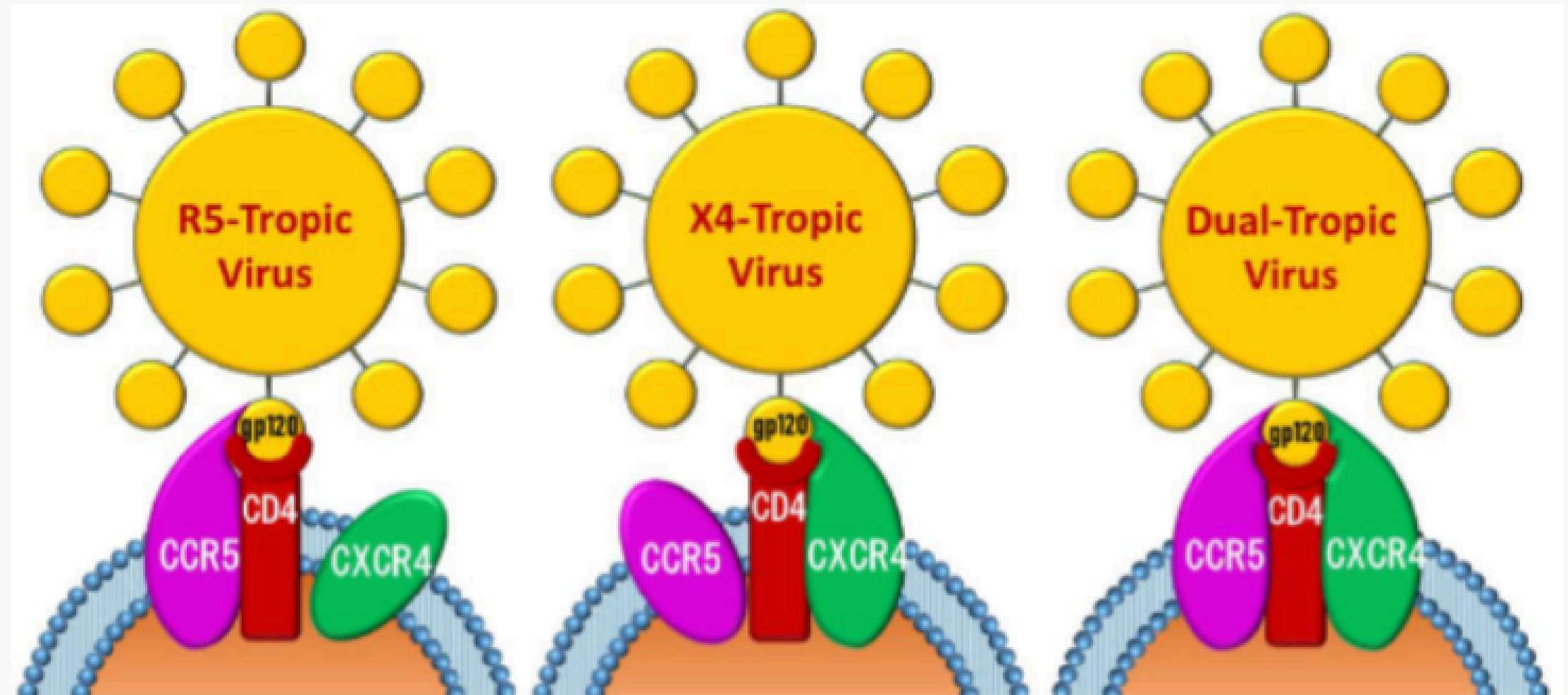
- Vírus envelopado, membrana derivada do hospedeiro, Env
- Glicoproteína gp160 sintetizada na célula hospedeira
- Proteases da família furina
- gp120 na região externa
- gp41 transmembrana



II FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

RECEPTORES E CO-RECEPTORES

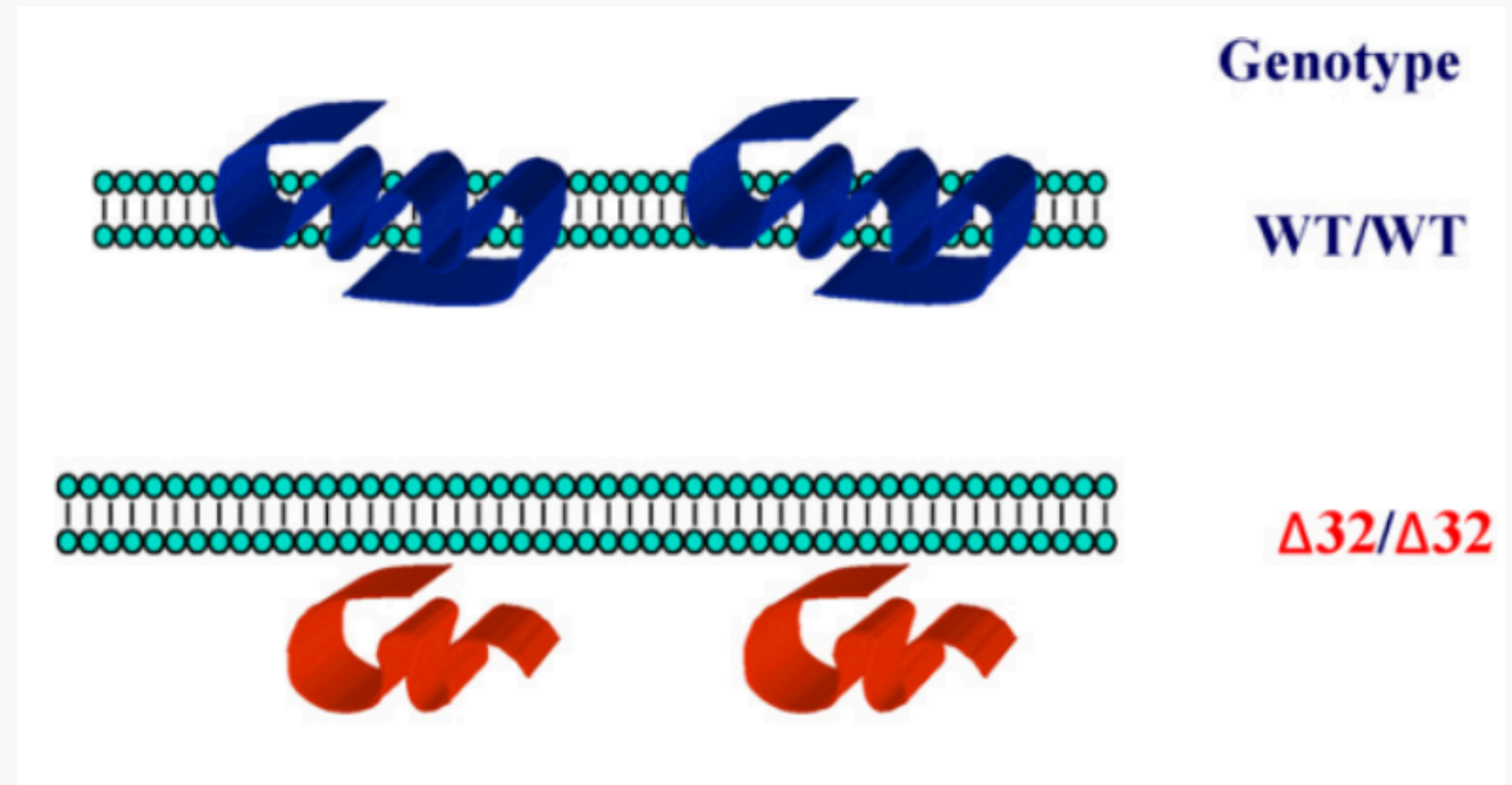
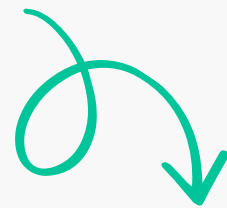
- CD4 + gp120
- Exposição do sítio de ligação, envolvendo o loop V3
- CCR5: infecção inicial de macrófagos
- CXCR4: estágio tardio em células T
- Peptídeos de fusão



II FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

TROPISMO VIRAL

Suscetibilidade de determinados hospedeiros e tipos de células à infecção por um vírus específico



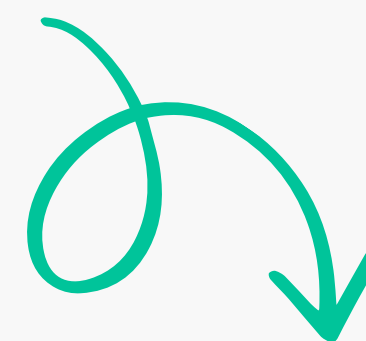
- Determinado pela interação com receptores e co-receptores
- Principal mecanismo de infecção viral
- Homozigose CCR5- $\Delta 32$ = resistência
- Receptores e co-receptores como alvos primários de inibidores (MVC)
- Métodos Fenotípicos e Genotípicos

II FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O PROBLEMA

Análise do tropismo do vírus HIV-1, que se altera de forma muito rápida por conta das recombinações de sequência do vírus

- Determinar a eficácia de tratamentos
- Antecipar a evolução da doença
- Identificar variações que podem desenvolver resistência a determinados medicamentos



PRINCIPAL OBJETIVO

Melhorar a precisão na predição do co-receptor que o HIV-1 utilizará para infectar as células

III DESCRIÇÃO DA ABORDAGEM COMPUTACIONAL

Modelo Oculto de Markov (HMM)

Representa sistemas que possuem estados ocultos, ou seja, estados que não são diretamente observáveis, mas que influenciam estados visíveis

Funções

- Descrever famílias de proteínas
- Alinhamento de sequências
- Reconhecimento de homologia



III DESCRIÇÃO DA ABORDAGEM COMPUTACIONAL

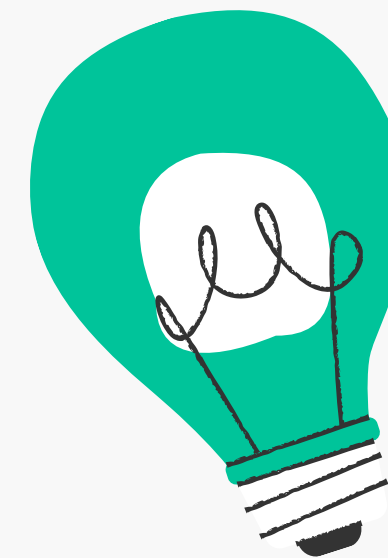
Modelo Oculto de Markov (HMM)

Componentes

- Alfabeto de símbolos
- Número de estados no modelo
- Probabilidades de emissão (probabilidade do símbolo ser emitido)
- Probabilidades de transição (probabilidade de mover de um estado para outro)



Probabilidade de emissão + probabilidade de transição = 1



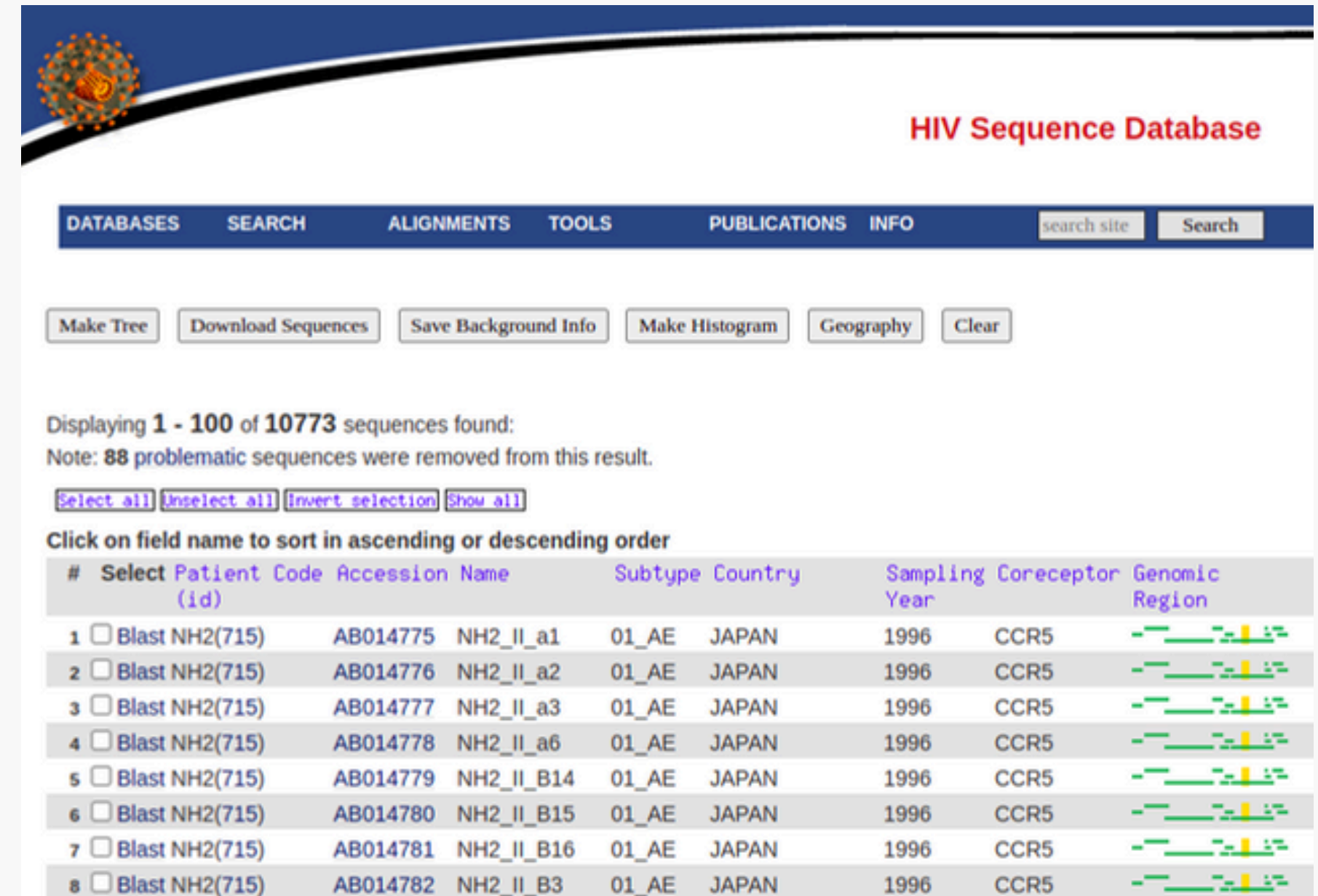
Extração

Banco de Dados de Los Alamos

- Repositório abrangente de sequências de HIV
- Utilizado para extrair sequências de tropismo R5 e X4, que serão usadas para criar seus respectivos modelos HMM

Sequências de entrada CXCR4 e R5X4

- Utilizadas para demonstrar e validar a efetividade do método HMM em detecção de tropismo



HIV Sequence Database

DATABASES SEARCH ALIGNMENTS TOOLS PUBLICATIONS INFO

Displaying **1 - 100** of **10773** sequences found:
 Note: **88** problematic sequences were removed from this result.

[Select all](#) [Unselect all](#) [Invert selection](#) [Show all](#)

Click on field name to sort in ascending or descending order

#	Select	Patient Code	Accession Name	Subtype	Country	Sampling Year	Coreceptor	Genomic Region
1	<input type="checkbox"/> Blast NH2(715)	AB014775	NH2_II_a1	01_AE	JAPAN	1996	CCR5	
2	<input type="checkbox"/> Blast NH2(715)	AB014776	NH2_II_a2	01_AE	JAPAN	1996	CCR5	
3	<input type="checkbox"/> Blast NH2(715)	AB014777	NH2_II_a3	01_AE	JAPAN	1996	CCR5	
4	<input type="checkbox"/> Blast NH2(715)	AB014778	NH2_II_a6	01_AE	JAPAN	1996	CCR5	
5	<input type="checkbox"/> Blast NH2(715)	AB014779	NH2_II_B14	01_AE	JAPAN	1996	CCR5	
6	<input type="checkbox"/> Blast NH2(715)	AB014780	NH2_II_B15	01_AE	JAPAN	1996	CCR5	
7	<input type="checkbox"/> Blast NH2(715)	AB014781	NH2_II_B16	01_AE	JAPAN	1996	CCR5	
8	<input type="checkbox"/> Blast NH2(715)	AB014782	NH2_II_B3	01_AE	JAPAN	1996	CCR5	

Tratamento

Awk

- Concatenar todas as sequências R5 e X4 em arquivos únicos

ClustalO

- Ferramenta de alinhamento múltiplo de sequências
- Usado para alinhar as sequências de forma que todas as sequências tenham o mesmo comprimento (requisito para montar o perfil HMM)



```
>DEF575391
CTRPYRSGIQRTSIGLGQSIVTQKVTTTDIRQARC
>DEF575397
CTRPYNNTRQSTHIGPGQSLFTTKVVGDIRQAYC
>DEF575400
CTRPYSNTRKGVHVGHVGPGRFTQNIVGNIRHAHC
...
```

```
>DEF575391
CTRPY-RSG-IQRT--SI---GLGQ--SIVTQK---VTT----TDIRQARC
>DEF575397
CTRPYNNTR-QST---HI---GPGQ--SLF--TT--KVV----GDIRQAYC
>DEF575400
CTRPYSNTR-KGVHVGHV---GPGR--AFWT-Q---NIV----GNIRHAHC
...
```



HMMER

- Pacote utilizado para construir e pesquisar modelos de perfil HMM
- **hmmbuild** é utilizado para construir modelos de perfil HMM a partir das sequências geradas pelo ClustalO
- **hmmsearch** é utilizado para procurar sequências que correspondem aos perfis HMM criados

```
>DEF575391
CTRPY-RSG-IQRT--SI---GLGQ--SIVTQK---VTT----TDIRQARC
>DEF575397
CTRPYNNTR-QST---HI---GPGQ--SLF--TT--KVV----GDIRQAYC
>DEF575400
CTRPYSNTR-KGVHVGHV---GPGR--AFWT-Q---NIV----GNIRHAHC
...
```



```
...
STATS LOCAL MSV      -7.4234  0.71967
STATS LOCAL VITERBI  -7.9213  0.71967
STATS LOCAL FORWARD -3.7026  0.71967
HMM      A      C      D      E      F      G      H      I      K      L      M
      m->m  m->i  m->d  i->m  i->i  d->m  d->d
COMPO  2.56917  2.94477  3.36875  3.32454  3.64085  2.51623  3.47322  2.36967  2.94651  3.37402  4.05619
1      3.82431  0.14524  5.96902  5.85812  5.91581  4.13843  6.32495  5.71759  5.39643  5.40109  6.23428
2      3.31978  5.16943  4.34470  3.30416  4.30514  4.33045  4.06860  2.24340  3.68015  3.32795  3.90084
3      4.97237  6.85515  5.97277  4.72576  6.52405  4.67102  5.04420  4.95729  2.83845  5.03481  5.96290
4      3.64230  5.32222  4.99664  4.48663  4.02157  4.69743  4.41227  3.76363  4.29790  3.18455  4.52034
5      3.25371  5.29559  3.61093  3.23738  4.04198  1.94908  4.01900  4.08942  3.19076  3.89497  4.48778
...
```


CAMPOS DE INTERESSE

- E-Value indica significância de uma correspondência, quanto mais próximo de zero, mais significativo
- Score representa a qualidade do alinhamento, quanto mais alto melhor alinhamento

```
...
Query:      aligned_x4  [M=35]
Scores for complete sequences (score includes all domains):
  --- full sequence ---    --- best 1 domain ---    -#dom-
    E-value  score  bias    E-value  score  bias    exp  N
  -----
    5.3e-07   23.9   3.9     8.2e-07   23.3   3.9     1.4  1
      8e-07   23.3   1.9     9e-07   23.1   1.9     1.2  1
    1.2e-06   22.7   1.8    1.4e-06   22.5   1.8     1.3  1
...

```

CXCR4 tem **maior** alinhamento com X4

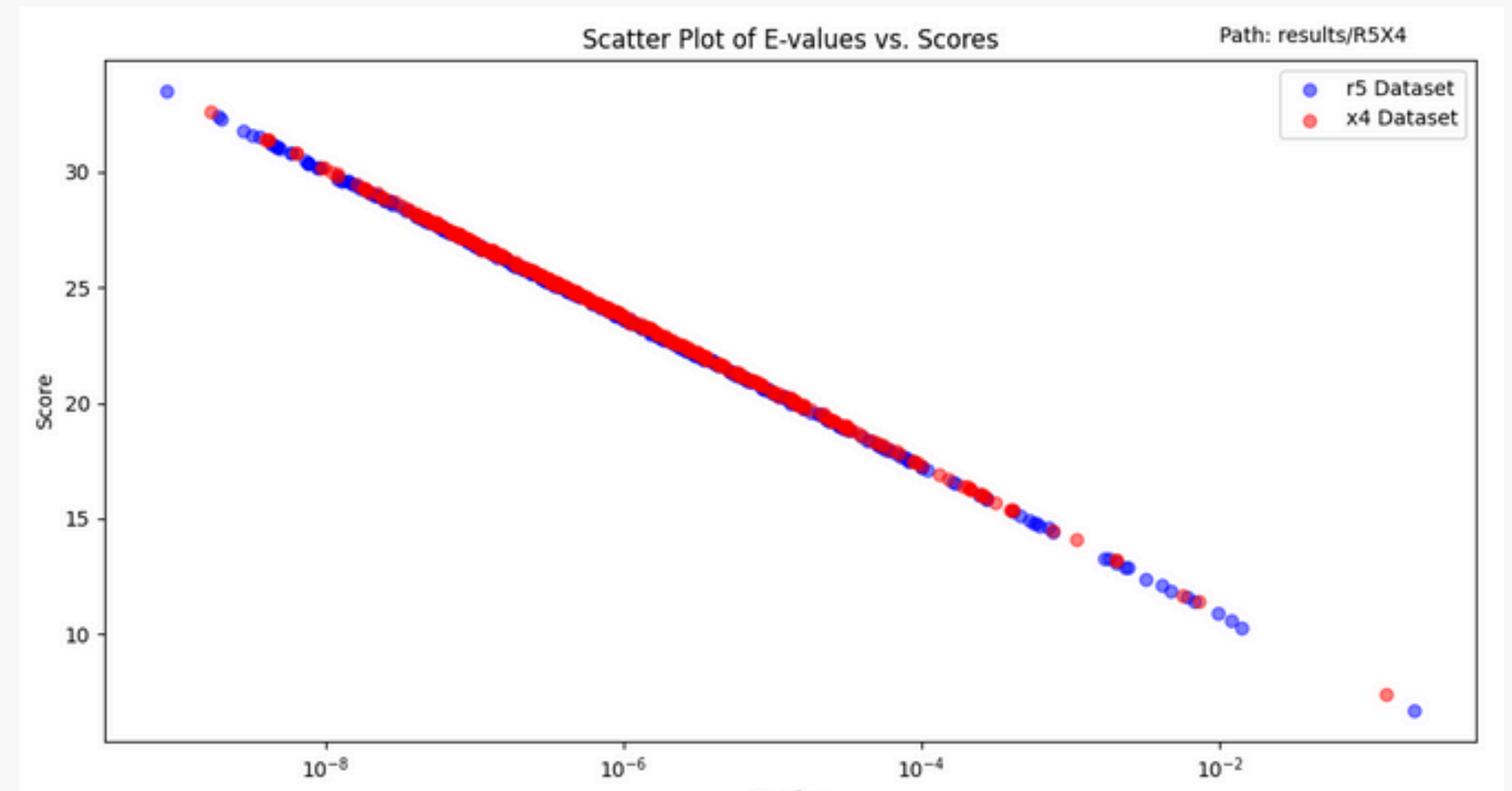
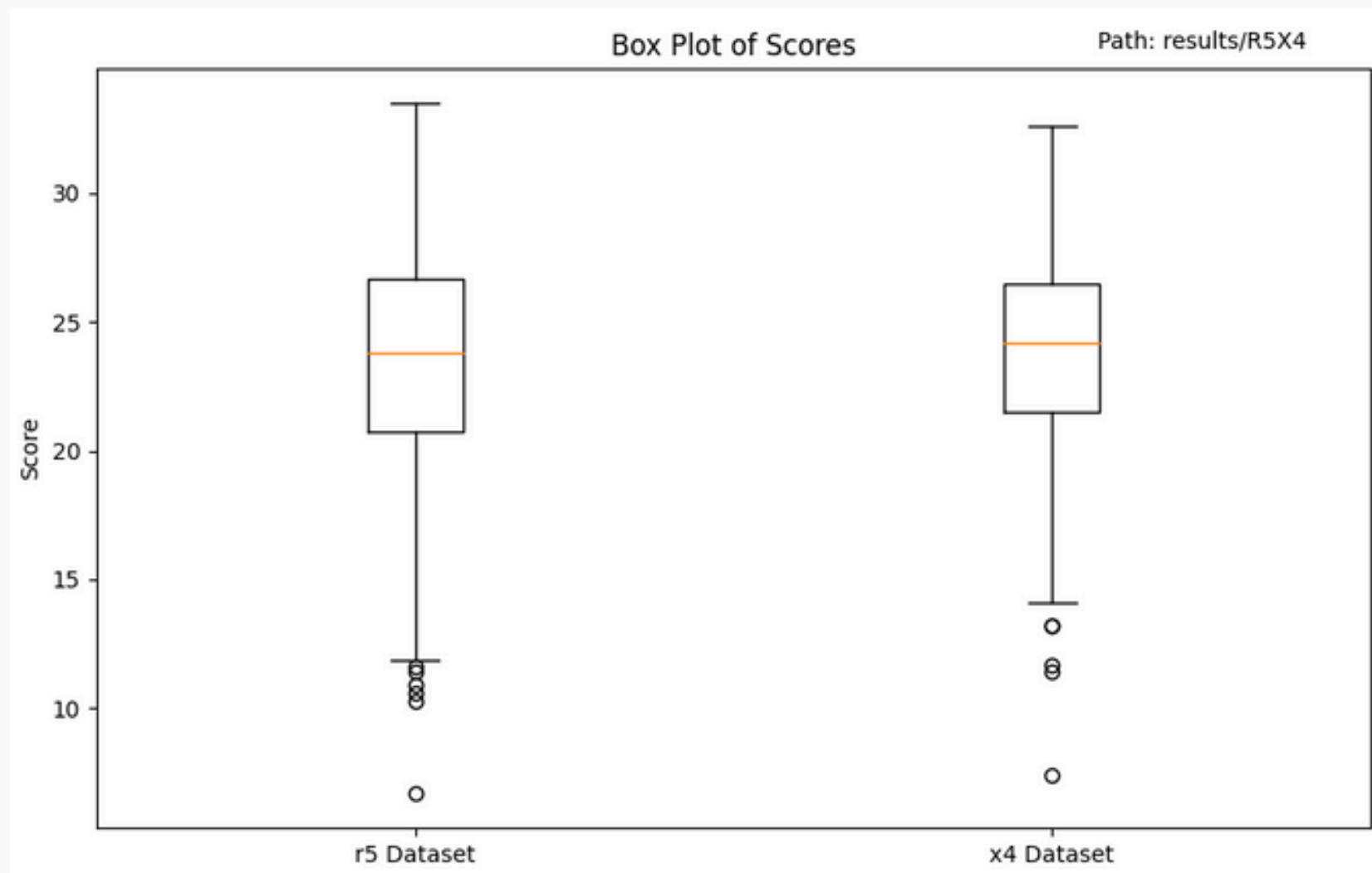
```
...
Query:      aligned_r5  [M=35]
Scores for complete sequences (score includes all domains):
  --- full sequence ---    --- best 1 domain ---    -#dom-
    E-value  score  bias    E-value  score  bias    exp  N
  -----
      4e-06   21.0   1.5     4.3e-06   20.9   1.5     1.1  1
    1.4e-05   19.2   0.8     1.5e-05   19.2   0.8     1.1  1
    1.8e-05   18.9   0.7     1.9e-05   18.8   0.7     1.1  1
...

```

CXCR4 tem **menor** alinhamento com R5

V Resultados

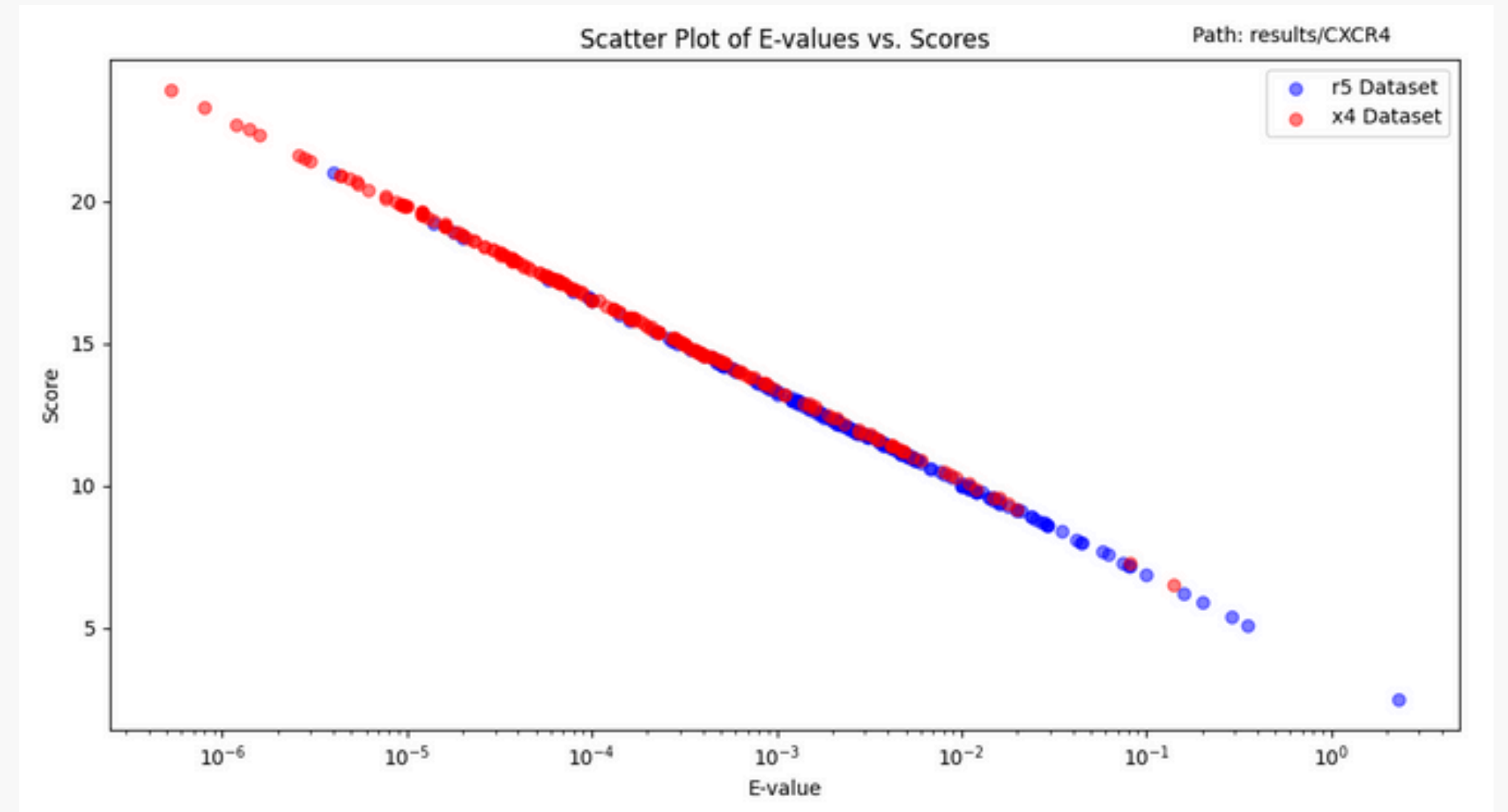
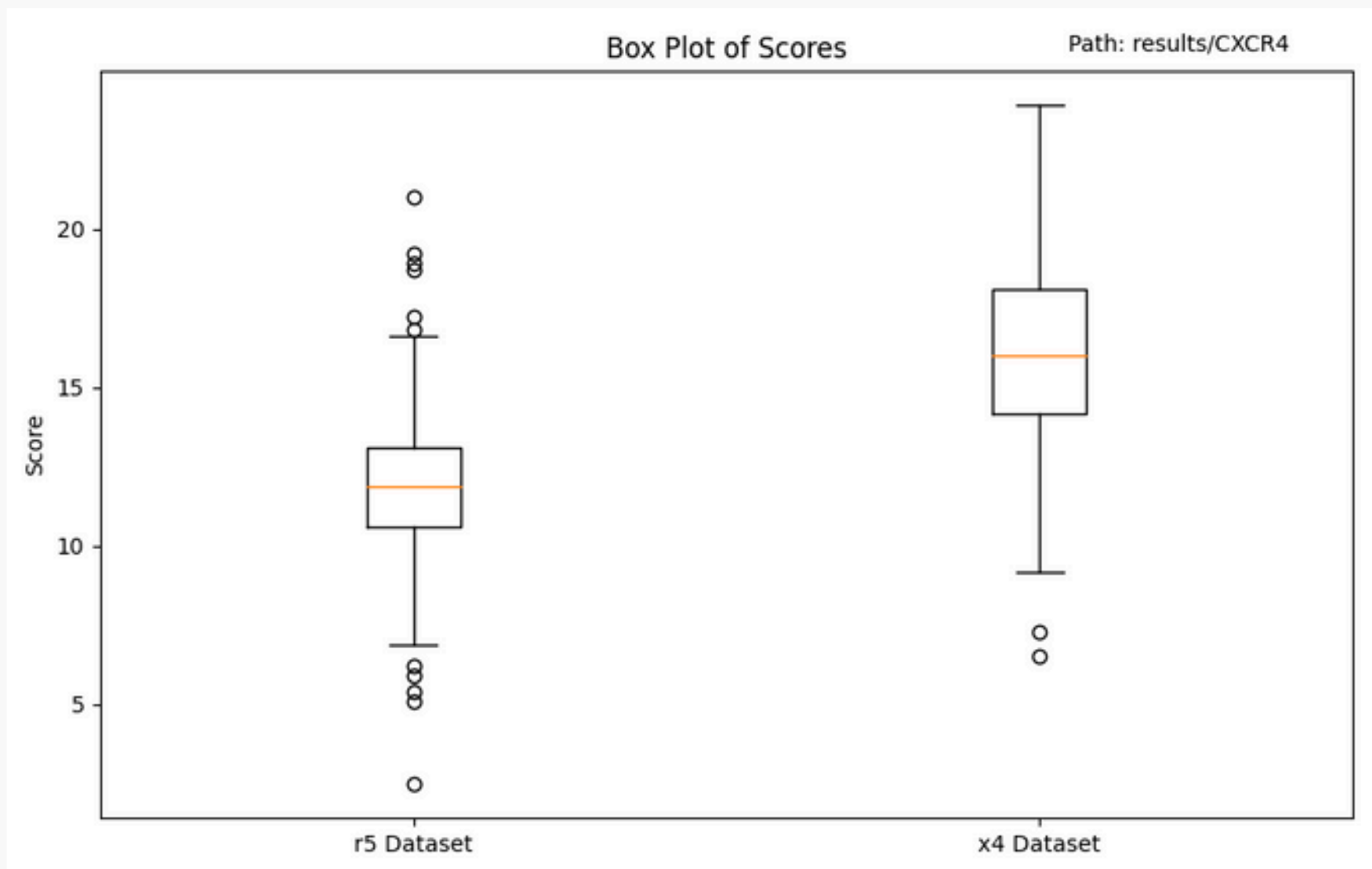
RESULTADOS DE TROPISMO R5X4



Resultados comparáveis na correspondência com os perfis HMM X4 e R5, indicando tropismo duplo

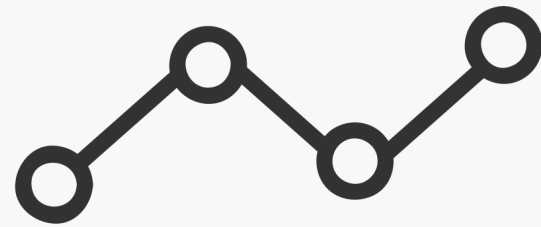
V Resultados

RESULTADOS DE TROPISMO CXCR4



Maior correspondência com o perfil HMM para X4, indicando tropismo X4

V CONCLUSÃO E IMPACTO



- Identificação **bem-sucedida** do tropismo das sequências virais por meio do HMMER
- Compreensão da interação viral com receptores celulares CCR5 e CXCR4 para previsibilidade da prevalência de cepas do HIV-1



- Aprimoramento das técnicas de diagnóstico
- Monitoramento do HIV-1 e da progressão em pacientes
- Adaptação das estratégias de tratamento antirretroviral
- Planejamento de saúde pública

AGRADECEMOS A ATENÇÃO!