Zarovnávanie sekvencií s použitím metód klasifikácie

Bc. Michal Hozza

Školiteľ: Mgr. Tomáš Vinař, PhD., Mgr. Michal Nánási

Študentská vedecká konferencia
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Univerzita Komenského, Bratislava

23.4.2014

Obsah

Zarovnávanie sekvencií

- jedným zo základných bioinformatických problémov
- identifikuje časti sekvencie, ktoré vznikli z toho istého predka (zarovnané bázy), inzercie a delécie v priebehu evolúcie (medzery v zarovnaní).

Definícia (Globálne zarovnanie)

Vstupom sú dve sekvencie $X = x_1 x_2 \dots x_n$ a $Y = y_1 y_2 \dots y_m$
Výstupom je zarovnanie celých sekvencií X a Y.

Príklad:

```
GTGGACCGTT------CCTTCCGGCAATCACGAGAAAAGCCACGT
GTCGACCGTTTCAGTGACTTGAAGCAATCAGG---AACACCACCT
```

Zarovnávanie sekvencií

- jedným zo základných bioinformatických problémov
- identifikuje časti sekvencie, ktoré vznikli z toho istého predka (zarovnané bázy), inzercie a delécie v priebehu evolúcie (medzery v zarovnaní).

Definícia (Globálne zarovnanie)

Vstupom sú dve sekvencie $X = x_1 x_2 \dots x_n$ a $Y = y_1 y_2 \dots y_m$
Výstupom je zarovnanie celých sekvencií X a Y.

Príklad:

```
GTGGACCGTT------CCTTCCGGCAATCACGAGAAAAGCCACGT
GTCGACCGTTTCAGTGACTTGAAGCAATCAGG---AACACCACCT
```

Zarovnávanie sekvencií

- jedným zo základných bioinformatických problémov
- identifikuje časti sekvencie, ktoré vznikli z toho istého predka (zarovnané bázy), inzercie a delécie v priebehu evolúcie (medzery v zarovnaní).

Definícia (Globálne zarovnanie)

Vstupom sú dve sekvencie $X = x_1 x_2 \dots x_n$ a $Y = y_1 y_2 \dots y_m$
Výstupom je zarovnanie celých sekvencií X a Y.

Príklad:

```
GTGGACCGTT------CCTTCCGGCAATCACGAGAAAAGCCACGT
GTCGACCGTTTCAGTGACTTGAAGCAATCAGG---AACACCACCT
```

Skryté Markovovské modely

- pravdepodobnostný model inšpirovaný konečnými automatmi
- pozostáva z 3 distribúcií
  - distribúcia začiatočných stavov
  - distribúcia prechodov
  - distribúcia emisií
- pravdepodobnosť, že model vygeneruje sekvenciu x dĺžky n s anotáciou s je súčin pravdepodobností prechodov a emisií.

$$P[X = x|S = s] = \pi_{s_1} e_{s_1,x1} a_{s_1,s_2} e_{s_2,x_2} a_{s_2,s_3} e_{s_3,x_3} \cdots a_{s_{n-1},s_n} e_{s_n,x_n}$$

[Brejová and Vinař, 2011, Durbin et al., 1998]

Skryté Markovovské modely

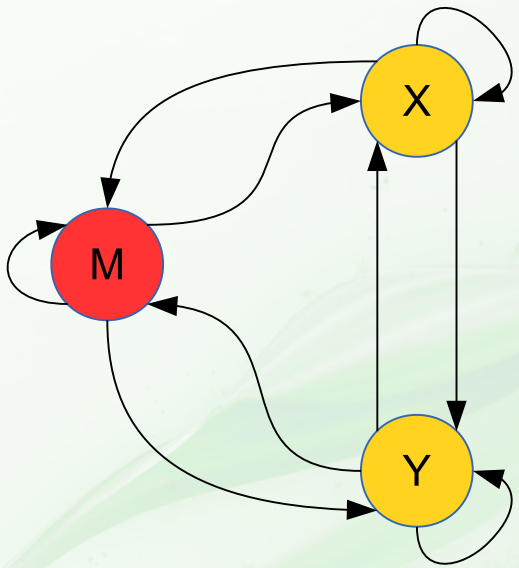
- pravdepodobnostný model inšpirovaný konečnými automatmi
- pozostáva z 3 distribúcií
  - distribúcia začiatočných stavov
  - distribúcia prechodov
  - distribúcia emisií
- pravdepodobnosť, že model vygeneruje sekvenciu x dĺžky n s anotáciou s je súčin pravdepodobností prechodov a emisií.

$$P[X = x|S = s] = \pi_{s_1} e_{s_1,x1} a_{s_1,s_2} e_{s_2,x_2} a_{s_2,s_3} e_{s_3,x_3} \dots a_{s_{n-1},s_n} e_{s_n,x_n}$$

[Brejová and Vinař, 2011, Durbin et al., 1998]

Zarovnávanie sekvencií pomocou pHMM

- 3 stavový pHMM
  - Match – emituje dvojice: $AA, AC, AG, \ldots, TT$
  - Insert X, Insert Y – emitujú jednotlivé bázy A, C, G, T
- Prechodové a emisné pravdepodobnosti sa trénujú pomocou frekvenčnej tabuľky
- Najpravdepodobnejšie zarovnanie nájdeme pomocou Viterbiho algoritmu



Inverzné zarovnanie

Definícia (Problém inverzného zarovnania)

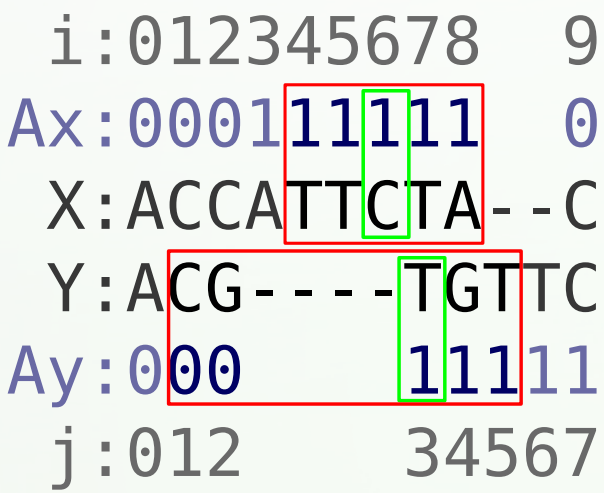
Vstupom sú dve sekvencie X, Y a ich zarovnanie Z. Výstupom sú parametre, podľa ktorých je toto zarovnanie optimálne.

- pod parametrami rozumieme skórovací systém – napr. skórovaciu maticu alebo skrytý markovovský model

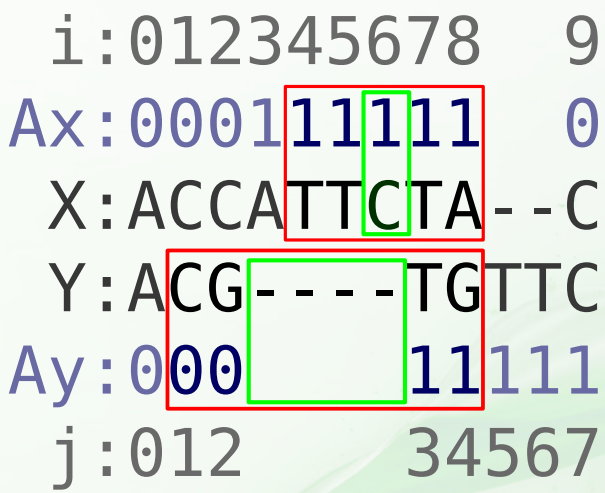
Klasifikácia na základe lokálnej informácie

- Anotácie sme zakomponovali pomocou dvoch typov klasifikátorov
  1. Match – rozhoduje či dané pozície majú byť zarovnané k sebe
  2. Indel – rozhoduje či daná pozícia má byť zarovnaná k medzere
- Použili sme *náhodný les (angl. Random forest)* [Breiman, 2001]
- Výstup $\in \langle 0, 1 \rangle$ – istota klasifikátora, že dané dve pozície majú byť zarovnané k sebe (v insert stave, že daná pozícia má byť zarovnaná k medzere).
- Atribúty sú okná veľkosti w.

Okno pre klasifikátor



(a) Match klasifikátor



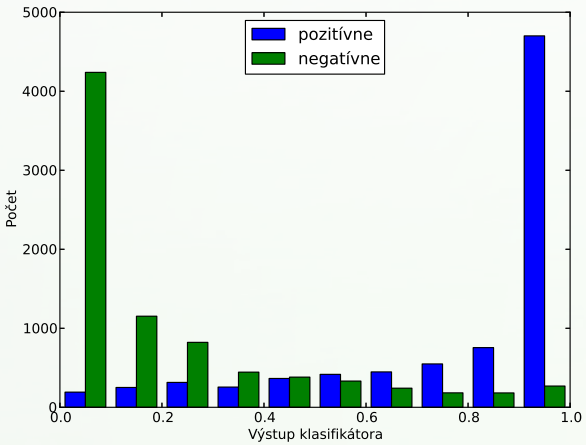
(b) InDel klasifikátor

Obr. : Okno klasifikátora pre pozície $i = 6$ a $j = 3$

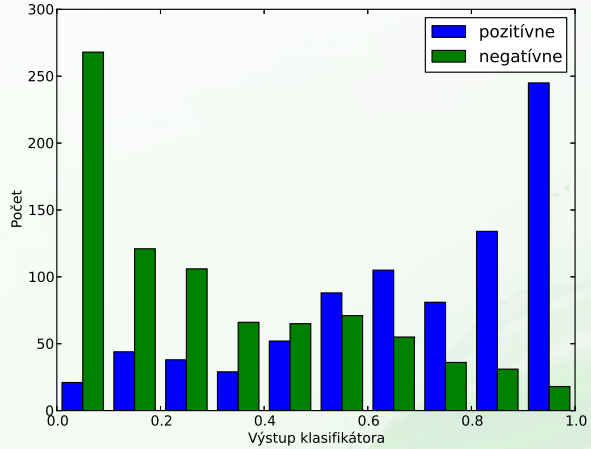
Klasifikácia na základe lokálnej informácie

- K dátam sme pridali informácie o zhodách na zodpovedajúcich pozíciách, čím sa nám podarilo vylepšiť úspešnosť klasifikátora.
- Úspešnosť Match klasifikátora: **84,32%**
- Úspešnosť Indel klasifikátora: **76,46%**
- Klasifikátor sa dokáže naučiť, ktoré okná majú byť zarovnané k sebe a ktoré nie.

Úspešnosť klasifikátora



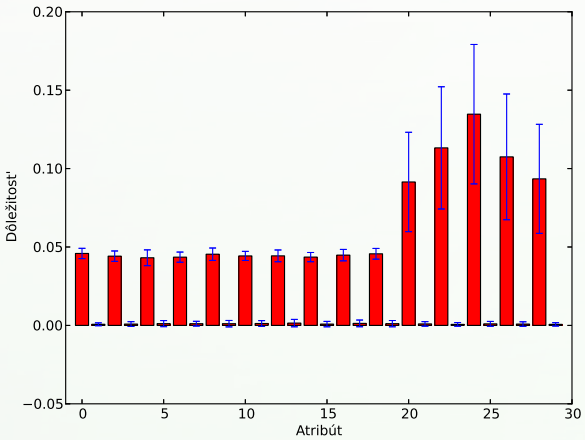
(a) Match klasifikátor



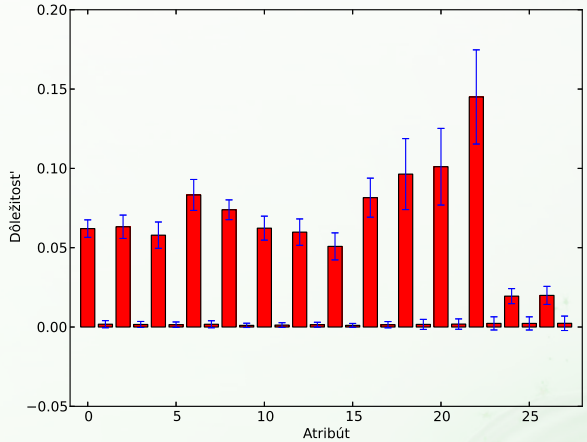
(b) InDel klasifikátor

Obr. : Distribúcia výstupu klasifikátora pre pozitívne a negatívne príklady.

Dôležitosť atribútov



(a) Match klasifikátor



(b) InDel klasifikátor

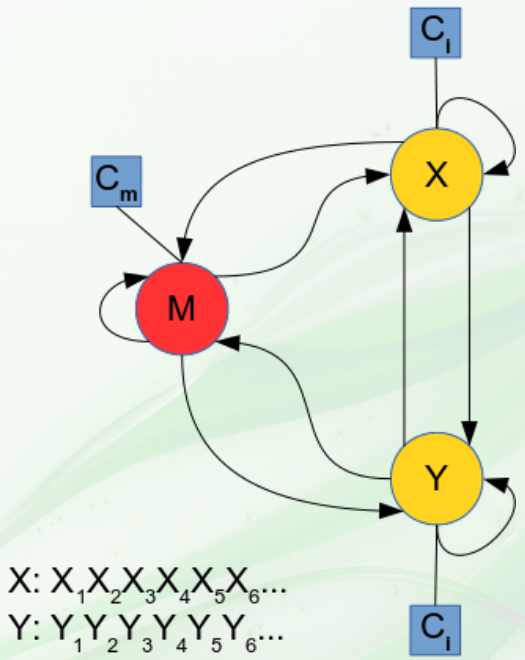
Obr. : Dôležitosť atribútov v klasifikátore. Na párnych pozíciach sú bázy, na nepárnych anotácia. Prvých 10 atribútov zodpovedá oknu v prvej sekvencii, druhých 10 (resp. 8 v Indel klasifikátore) zodpovedá oknu v druhej sekvencii a posledných 10 zodpovedá zhodám na príslušných pozíciách (v Indel klasifikátore sa namiesto medzery zopakuje báza, čo je za ňou)

Zakomponovanie výsledkov klasifikácie do pHMM

- Dva modely pre zarovnanie sekvencií s anotáciami za pomoci klasifikátora
  1. Model s klasifikátorom ako emisiou
  2. Model s klasifikátorovou páskou
- Založené na párových skrytých Markovovských modeloch.

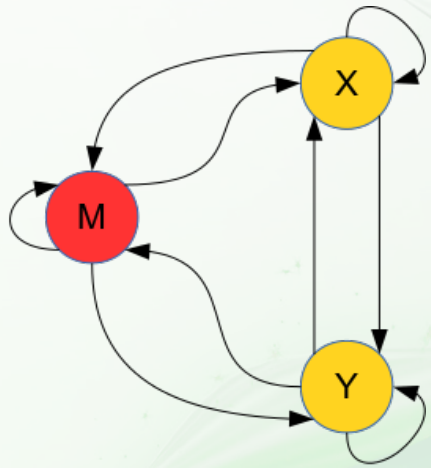
Model s klasifikátorom ako emisiou

- Emisné tabuľky stavov nahradíme výstupom z klasifikátora
- Model nie je korektný pravdepodobnostný model, pretože pravdepodobnosti emisií nesčitujú do 1
- Prechodové pravdepodobnosti sme natrénovali zo zarovnaní z trénovacej vzorky



Model s klasifikátorovou páskou

- Modelujeme navyše sekvenciu výstupov klasifikátora vo forme pásky
- Trénujeme všetky parametre na trénovacej vzorke zarovnaní obohatenej o pásku s výstupmi z klasifikátora



X: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6\ldots$
Y: $Y_1Y_2Y_3Y_4Y_5Y_6\ldots$
C: $C_1C_2C_3C_4C_5C_6\ldots$

- Páska je cesta v 2D tabuľke výstupov klasifikátorov
- Zhoduje sa s cestou zarovnania
- Ak sa pohneme horizontálne, alebo vertikálne, používame Indel klasifikátor a ak sa pohneme diagonálne, tak použijeme Match klasifikátor

Výsledky

Dáta	Simulované 1		Simulované 2	
Model	Zhoda	Tranz.	Zhoda	Tranz.
Ref. model	85,78%	61,03%	6,78%	8,87%
Model A	73,95%	38,10%	72,62%	39,48%
Model A bez an.	76,07%	45,63%	—	—
Model B	81,62%	54,94%	18,57%	10,50%
Model B bez an.	81,22%	54,18%	—	—

Tabuľka : Porovnanie úspešností modelov. Zhoda je počítaná ako percentuálna zhoda originálneho a nového zarovnania. Tranzitivita je počítaná z troch zarovnaní AB, BC a AC ako percentuálna zhoda medzi $AB \circ BC$ a AC.

Ďakujem za pozornosť!

Literatúra


Breiman, L. (2001).
Random forests.
Machine learning, 45(1):5–32.


Brejová, B. and Vinař, T. (2011).
Metódy v bioinformatike [Methods in Bioinformatics].
Knižničné a edičné centrum FMFI UK.
Lecture notes.


Durbin, R., Eddy, S., Krogh, A., and Mitchison, G. (1998).

Biological Sequence Analysis: Probabilistic Models of Proteins and Nucleic Acids.
Cambridge University Press.