Zarovnávanie sekvencií s použitím metód klasifikácie

Diplomová práca

Bc. Michal Hozza

Vedúci práce: Mgr. Tomáš Vinař, PhD.
Konzultant: Mgr. Michal Nánási

Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Univerzita Komenského, Bratislava

5. februára 2014

Obsah

Cieľ

- Cieľom práce je vytvoriť nové metódy na korekciu zarovnaní biologických sekvencií na základe prídavnej informácie.
- Integrácia tejto informácie bude zabezpečená pomocou techník využívaných na klasifikáciu v strojovom učení.

Zarovnávanie sekvencií

Kľúčové problémy:

- Aké typy zarovnávania by sme mali uvažovať
- Skórovací systém, ktorý použijeme na ohodnotenie zarovnania a trénovanie
- Algoritmus, ktorý použijeme na hľadanie optimálneho alebo dobrého zarovnania podľa skórovacieho systému
- Štatistická významnosť zarovnania.

Zarovnávanie sekvencií

Kľúčové problémy:

- Aké typy zarovnávania by sme mali uvažovať
- Skórovací systém, ktorý použijeme na ohodnotenie zarovnania a trénovanie
- Algoritmus, ktorý použijeme na hľadanie optimálneho alebo dobrého zarovnania podľa skórovacieho systému
- Štatistická významnosť zarovnania.

Zarovnávanie sekvencií

Kľúčové problémy:

- Aké typy zarovnávania by sme mali uvažovať
- Skórovací systém, ktorý použijeme na ohodnotenie zarovnania a trénovanie
- Algoritmus, ktorý použijeme na hľadanie optimálneho alebo dobrého zarovnania podľa skórovacieho systému
- Štatistická významnosť zarovnania.

Zarovnávanie sekvencií

Kľúčové problémy:

- Aké typy zarovnávania by sme mali uvažovať
- Skórovací systém, ktorý použijeme na ohodnotenie zarovnania a trénovanie
- Algoritmus, ktorý použijeme na hľadanie optimálneho alebo dobrého zarovnania podľa skórovacieho systému
- Štatistická významnosť zarovnania.

Zarovnávanie sekvencií

Kľúčové problémy:

- Aké typy zarovnávania by sme mali uvažovať
- Skórovací systém, ktorý použijeme na ohodnotenie zarovnania a trénovanie
- Algoritmus, ktorý použijeme na hľadanie optimálneho alebo dobrého zarovnania podľa skórovacieho systému
- Štatistická významnosť zarovnania.

Modely

Generatívny:

- sa snaží modelovať proces, ktorý generuje dáta ako pravdepodobnosť $P(X, Y, Z)$
- rozložíme ju pomocou nezávislých predpokladov na procese $\longrightarrow$ obmedzujúce

Diskriminačný

- priamo odhaduje $P(Z|X, Y)$ alebo prislúchajúcu diskriminačnú funkciu, a preto sa zamerá na podstatnú časť problému odhadu
- Nepotrebuje nezávislosť $\longrightarrow$ silnejšie

Modely

Generatívny:

- sa snaží modelovať proces, ktorý generuje dáta ako pravdepodobnosť $P(X, Y, Z)$
- rozložíme ju pomocou nezávislých predpokladov na procese $\longrightarrow$ obmedzujúce

Diskriminačný

- priamo odhaduje $P(Z|X, Y)$ alebo prislúchajúcu diskriminačnú funkciu, a preto sa zamerá na podstatnú časť problému odhadu
- Nepotrebuje nezávislosť $\longrightarrow$ silnejšie

Príbuzné témy (existujúce riešenia)

- Problém inverzného zarovnania
- Support vector training of protein alignment models
  - Support Vector Machine (SVM)
  - Umožňuje trénovať pomocou rôznych účelových funkcií
- Contralign: Discriminative training for protein sequence alignment.
  - Conditional Random Fields (CRF)
  - Neumožnuje trénovať pomocou rôznych účových funkcií

Príbuzné témy (existujúce riešenia)

- Problém inverzného zarovnania
- Support vector training of protein alignment models
  - Support Vector Machine (SVM)
  - Umožňuje trénovať pomocou rôznych účelových funkcií
- Contralign: Discriminative training for protein sequence alignment.
  - Conditional Random Fields (CRF)
  - Neumožnuje trénovať pomocou rôznych účových funkcií

Príbuzné témy (existujúce riešenia)

- Problém inverzného zarovnania
- Support vector training of protein alignment models
  - Support Vector Machine (SVM)
  - Umožňuje trénovať pomocou rôznych účelových funkcií
- Contralign: Discriminative training for protein sequence alignment.
  - Conditional Random Fields (CRF)
  - Neumožnuje trénovať pomocou rôznych účových funkcií

Odlišnosti nášho riešenia

- Korekcia existujúcich zarovnaní
  - Použitie súbežne s existujúcimi zarovnávačmi
- Rôzne modely využitia klasifikátora
- Rôzne metódy trénovania
- Možnosť učenia bez učiteľa
- Iný klasifikátor
  - možno porovnanie viac rôznych klasifikátorov
  - prípadne abstrakcia od klasifikátora

Odlišnosti nášho riešenia

- Korekcia existujúcich zarovnaní
  - Použitie súbežne s existujúcimi zarovnávačmi
- Rôzne modely využitia klasifikátora
- Rôzne metódy trénovania
- Možnosť učenia bez učiteľa
- Iný klasifikátor
  - možno porovnanie viac rôznych klasifikátorov
  - prípadne abstrakcia od klasifikátora

Odlišnosti nášho riešenia

- Korekcia existujúcich zarovnaní
  - Použitie súbežne s existujúcimi zarovnávačmi
- Rôzne modely využitia klasifikátora
- Rôzne metódy trénovania
- Možnosť učenia bez učiteľa
- Iný klasifikátor
  - možno porovnanie viac rôznych klasifikátorov
  - prípadne abstrakcia od klasifikátora

Odlišnosti nášho riešenia

- Korekcia existujúcich zarovnaní
  - Použitie súbežne s existujúcimi zarovnávačmi
- Rôzne modely využitia klasifikátora
- Rôzne metódy trénovania
- Možnosť učenia bez učiteľa
- Iný klasifikátor
  - možno porovnanie viac rôznych klasifikátorov
  - prípadne abstrakcia od klasifikátora

Odlišnosti nášho riešenia

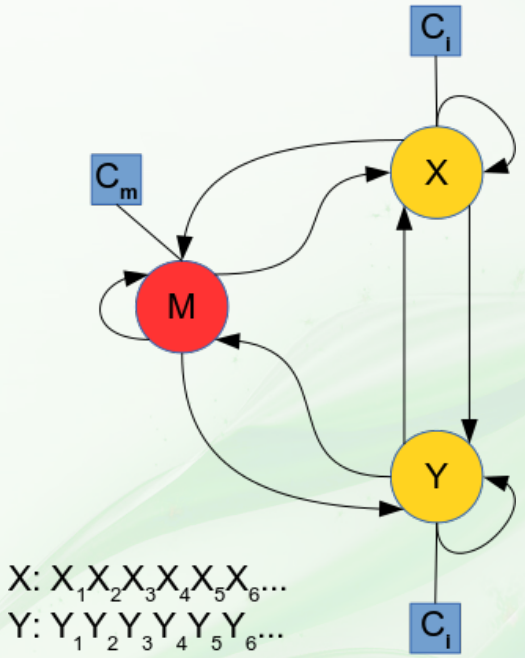
- Korekcia existujúcich zarovnaní
  - Použitie súbežne s existujúcimi zarovnávačmi
- Rôzne modely využitia klasifikátora
- Rôzne metódy trénovania
- Možnosť učenia bez učiteľa
- Iný klasifikátor
  - možno porovnanie viac rôznych klasifikátorov
  - prípadne abstrakcia od klasifikátora

Simulátor

- Model určený na prvotné experimenty
- Program simuluje evolúciu
  - Generovanie dvojice postupností so správnym zarovnaním
  - Generovanie dodatočej informácie
  - Simulácia mutácie a delécie

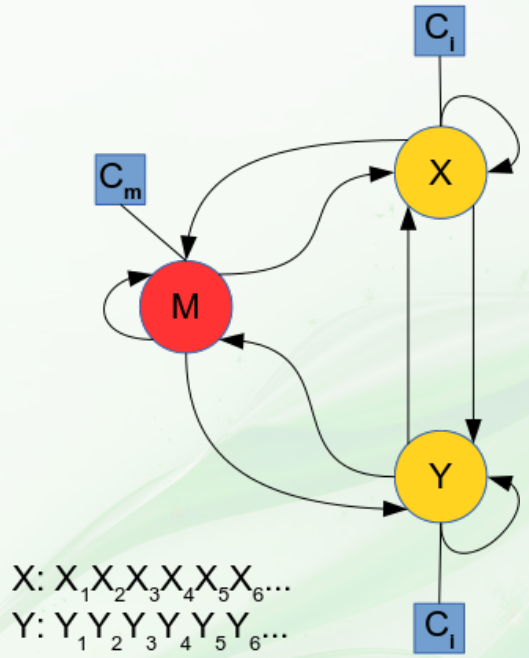
Základný model

- 3 stavový HMM
  - Match
  - Insert X, Insert Y
- Klasifikátor vidí okolie báz rozšírené o anotácie
- V HMM sa trénujú iba tranzície, klasifikátory sa trenujú zvlášť
- Viterbiho algoritmus
  - namiesto tabuľky emisných pravdepodobnosti, máme výstup z natrénovaného klasifikátora
  - Problém výstupy z klasifikátora nesumujú do 1, čiže model nie je celkom korektný



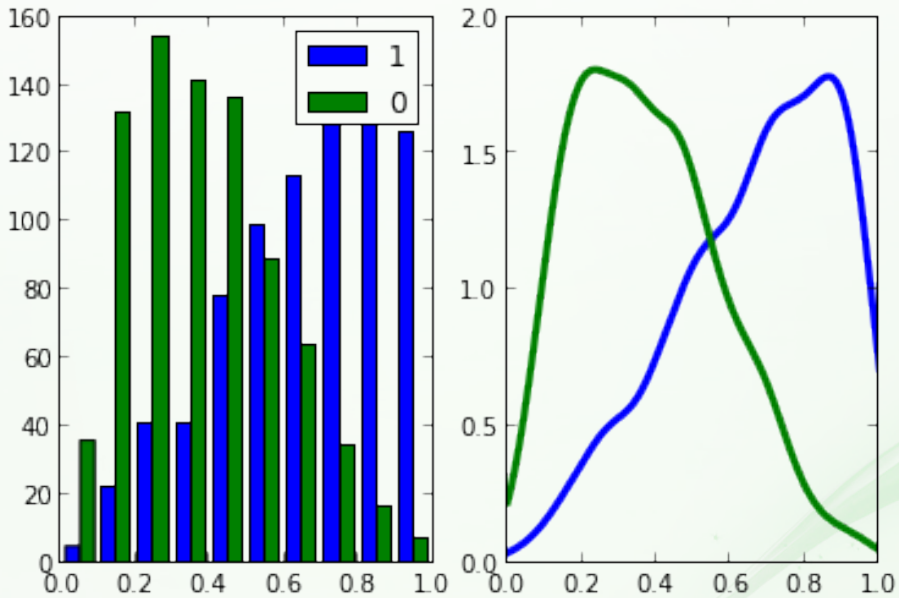
Základný model

- 3 stavový HMM
  - Match
  - Insert X, Insert Y
- Klasifikátor vidí okolie báz rozšírené o anotácie
- V HMM sa trénujú iba tranzície, klasifikátory sa trenujú zvlášť
- Viterbiho algoritmus
  - namiesto tabuľky emisných pravdepodobnosti, máme výstup z natrénovaného klasifikátora
  - Problém výstupy z klasifikátora nesumujú do 1, čiže model nie je celkom korektný



Distribúcia výstupu z klasifikátora

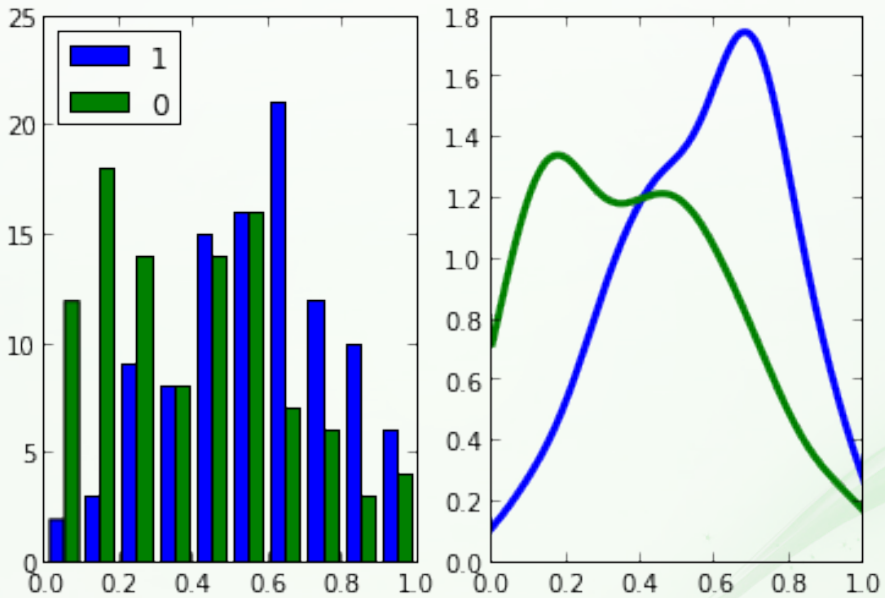
Match stav



Obr. : Distribúcia výstupu klasifikátora pre zarovnané (modrá) a nezarovnané (zelená) pozície. Klasifikátor pre match stav s anotáciou a oknom veľkosti 5 (testovacia množina)

Distribúcia výstupu z klasifikátora

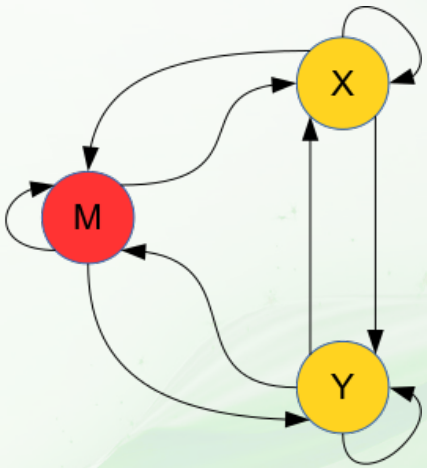
Insert stav



Obr. : Distribúcia výstupu klasifikátora pre zarovnané pozície (zelená) a pozície zarovnané k medzere (modrá). Klasifikátor pre insert stav s anotáciou a oknom veľkosti 5 (testovacia množina)

Model s klasifikátorovou páskou

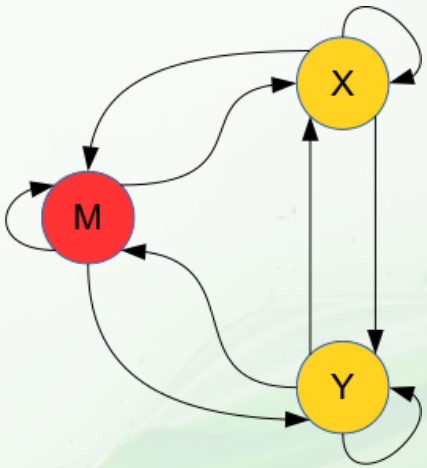
- Opäť rovnaký 3 stavový HMM
- Okrem 2 sekvencií máme ešte pásku s výstupom z klasifikátora
- Model teda emituje trojicu - dve písmená zo sekvencií (alebo jedno a pomlčku) a výstup z klasifikátora
- Tento model je narozdiel od predošlého korektný
- Trénujú sa aj prechodové aj emisné pravdepodobnosti
- Pre jednoduchosť budeme emisie výstupu klasifikátora aproximovať pomocou normálneho rozdelenia s natrénovanými parametrami



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

Model s klasifikátorovou páskou

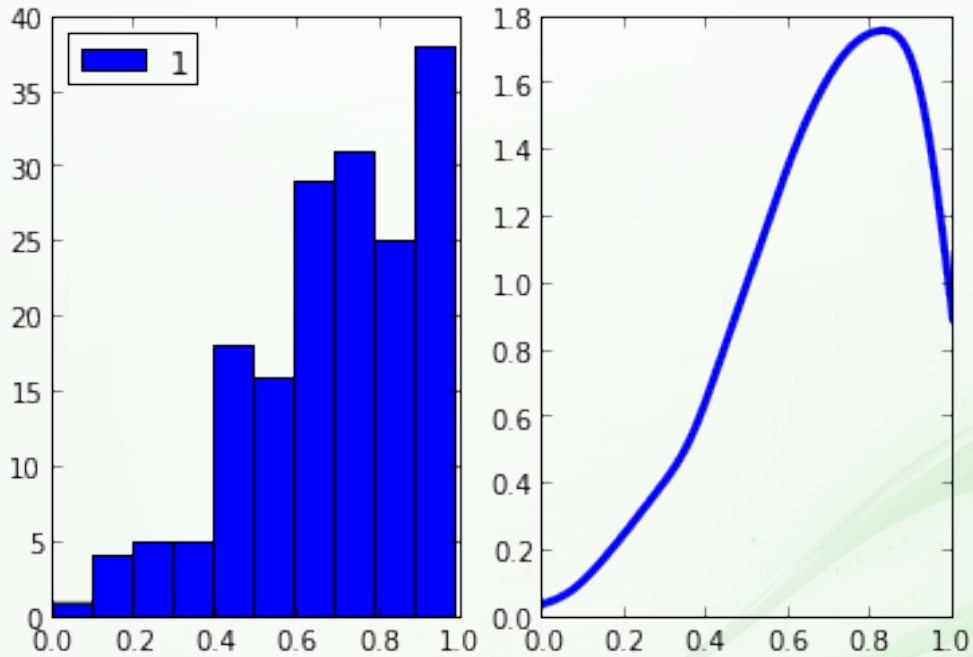
- Opäť rovnaký 3 stavový HMM
- Okrem 2 sekvencií máme ešte pásku s výstupom z klasifikátora
- Model teda emituje trojicu - dve písmená zo sekvencií (alebo jedno a pomlčku) a výstup z klasifikátora
- Tento model je narozdiel od predošlého korektný
- Trénujú sa aj prechodové aj emisné pravdepodobnosti
- Pre jednoduchosť budeme emisie výstupu klasifikátora aproximovať pomocou normálneho rozdelenia s natrénovanými parametrami



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

Distribúcia výstupu z klasifikátora

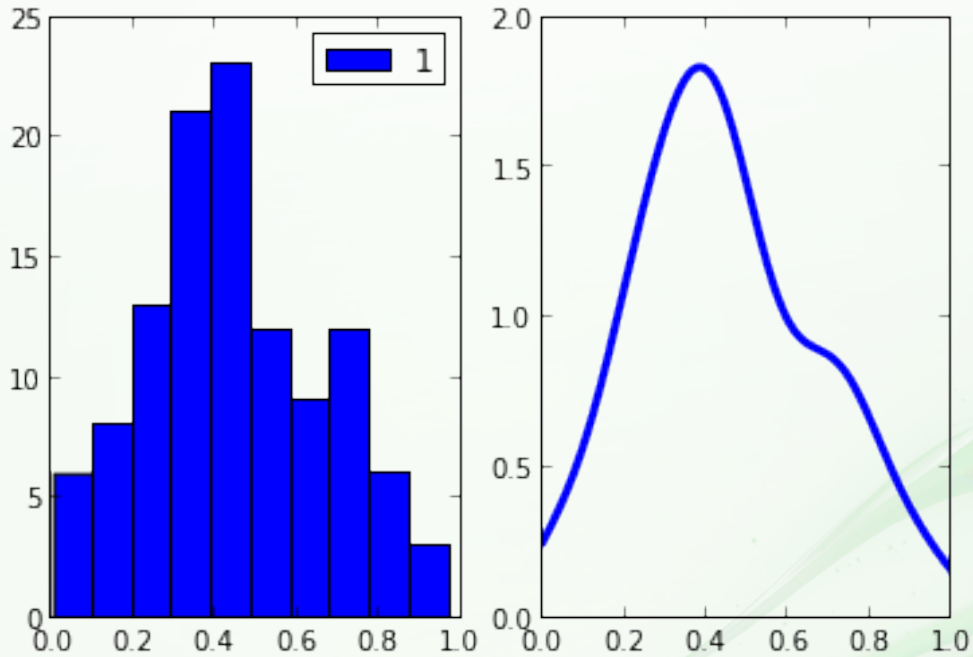
Match stav - AA



Obr. : Distribúcia výstupu klasifikátora pre match stav v prípade báz AA zarovnaných k sebe. Klasifikátor s anotáciou a oknom veľkosti 5 (testovacia množina)

Distribúcia výstupu z klasifikátora

Match stav - AC



Obr. : Distribúcia výstupu klasifikátora pre match stav v prípade báz AC zarovnaných k sebe. Klasifikátor s anotáciou a oknom veľkosti 5 (testovacia množina)

Metódy vyhodnocovania

Kontrola tranzitivity

Ako základnú mieru úspešnosti nášho algoritmu budeme brať kontorlu tranzitivity

- Použijeme 3 párové zarovnania 3 sekvencií (každá s každou)
- Spojíme prvé 2 zarovnania do nového zarovnania
- Porovnáme percentuálne zhody nového s tretím zarovnaním

Dodatočné informácie

- Stopa s informáciou, či daná pozícia je súčasťou génu
- Ukazuje sa, že dodatočné informácie dokážu pomôcť klasifikátoru v lepšej klasifikácii‘

Výsledky

- Aktuálne len na simulovaných dátach
- Kontrola tranzitivity:
  - Referenčný model (3-stavový HMM bez klasifikátora) – 40%
  - Náš základný model (s 1 anotáciou a oknom veľkosti 1) – **46%**
  - Náš základný model (s 1 anotáciou a oknom veľkosti 5) – **46%**
  - Model s klasifikátorovou páskou – ešte nie je dokončený.

Najbližšie plány

- Dorobiť ostatné modely
- Urobiť experimenty na reálnych dátach
- Experimenty s deravým oknom, poprípade iné
- V prvom modeli CRF namiesto HMM?

Ďakujem za pozornosť!