Összehasonlító bioinformatika

Miklós István
MTA-ELTE Elméleti Biológiai és Ökológiai Kutatócsoport

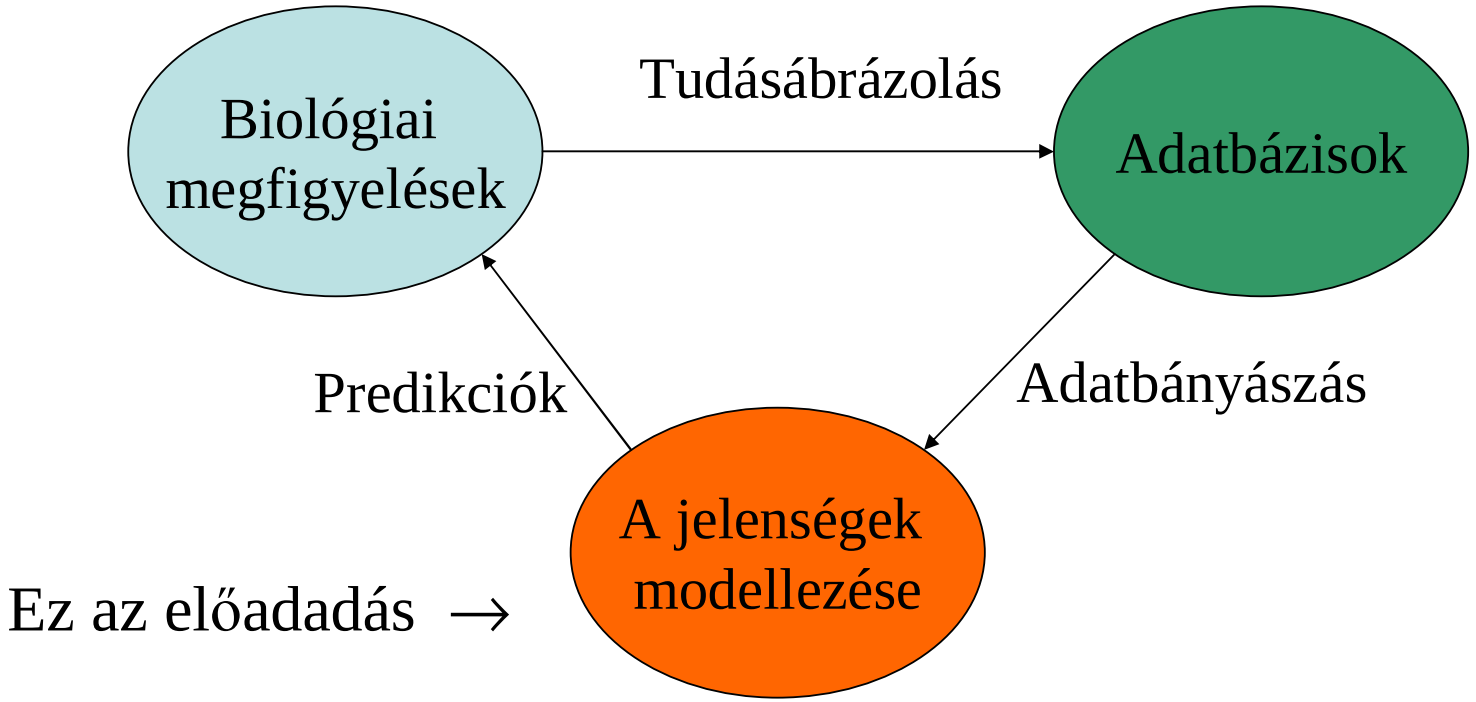
Bioinformatika szeminárium
Rényi Intézet, 2004 október 1.

Tartalom

- Mi is az összehasonlító bioinformatika?
  - Fehérjék másodlagos térszerkezetének predikciója
  - RNS-ek másodlagos térszerkezetének predikciója
  - Génkeresés
- Kihívások a bioinformatikai modellezésben
  - A mutációk egymástól nem függetlenek
    - CpG szigetek
    - Térszerkezetfüggő szubsztitúciók
    - Genomátrendeződés mitochondriumban
  - „Computationaly hard” problémák
    - Pseudoknotok
    - Transzpozíciók
    - Hosszú beszúrás-törlés
  - Összetett modellek
    - Átfedő gének
    - RNS térszerkezet + kódolás mRNSben
    - Kotranszkripcionális folding
- Matematikai kihívások
  - Markov lánc Monte Carlo
    - Statisztikai problémák
    - Algoritmuselméleti problémák

Mi a bioinformatika?

"All aspects of gathering, storing, handling, analyzing, interpreting and spreading vast amounts of biological information in databases. The information involved includes gene sequences, biological activity/function, pharmacological activity, biological structure, molecular structure, protein-protein interactions, and gene expression. Bioinformatics uses powerful computers and statistical techniques to accomplish research objectives, for example, to discover a new pharmaceutical or herbicide."



Ez az előadadás →

Összehasonlító bioinformatika

Központi dogmája:
A struktúra konzervatívabb, mint a szekvencia

Rosetta kő:

Arthur Lesk:

„*What one or two homologous sequences whisper, a full multiple alignment shouts out loud.*”

Richard Durbin példája:

```
AYTGTHISSQKLIISCLPNOTKSIAIHIDDENAWYA
```

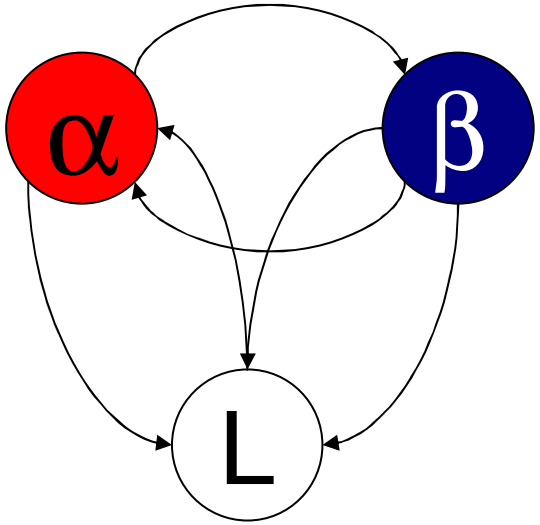
```
AYTGTHISSQKLIISCLPNOTKSIAIHIDDENAWYA
DEFYTHISPSQALISCAMPLETELYIHIDDENYWAE
```

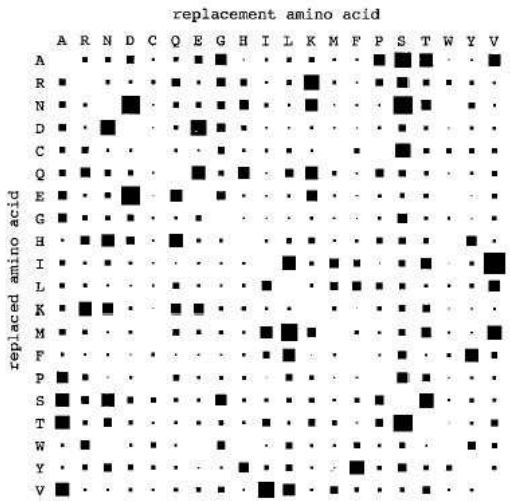
Ez az előadás

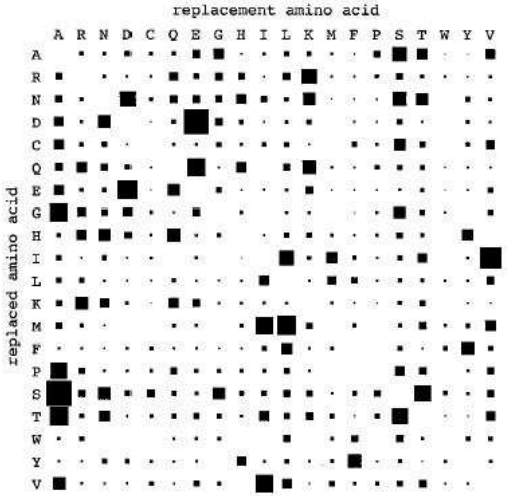
- Összehasonlító bioinformatika
  - Struktúrák predikciója
  - Evolúciós leszármazási kapcsolatok vizsgálata
- Sztochasztikus modellezéssel. Ennek előnyei:
  - Paraméterek vizsgálata
  - Becslést adhatunk a predikció jóságára
  - Ez a becslés elősegíti a pontosabb predikciót!
- Evolúciós modellek
  - Egyes paramétereknek biológiai jelentésük van

Első alkalmazása az evolúciós információknak

Jones, Thorne, Goldman (1996) *J. Mol. Biol.* **263**:196-208.
Illesztett protein szekvenciák közös struktúrájának a meghatározása



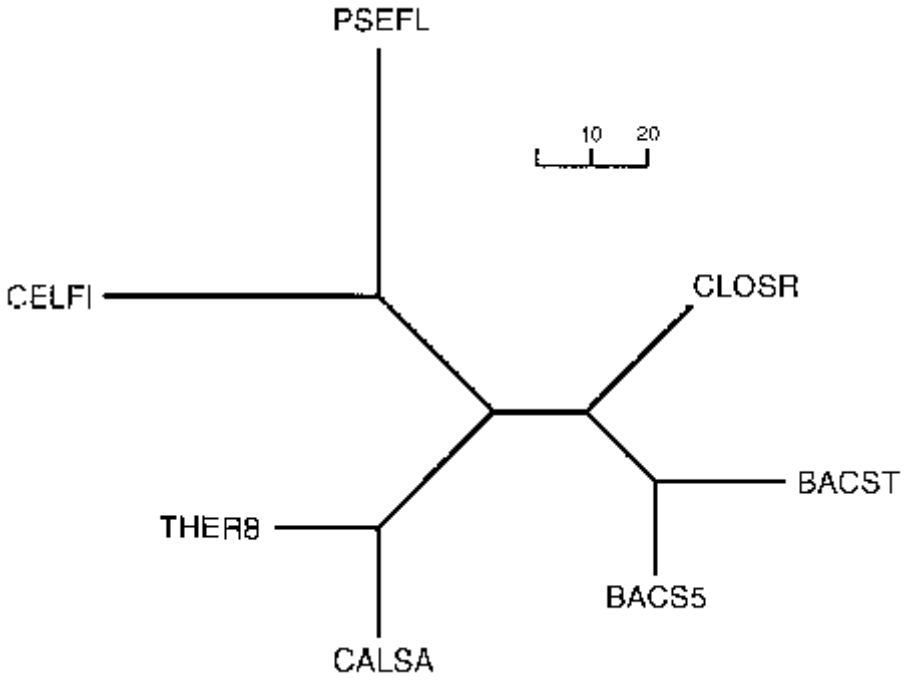




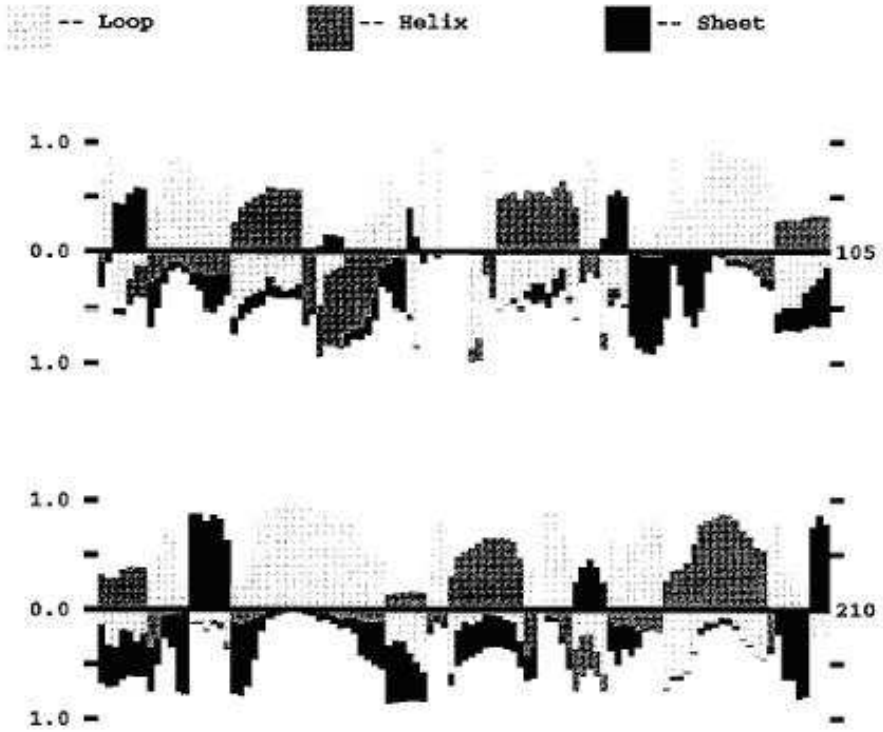
Rejtett Markov Modell

A kibocsájtási valószínűségeket egy időfolytonos Markov modell adja meg.

Eredmények I.



ML Evolúciós fa



Posterior decoding

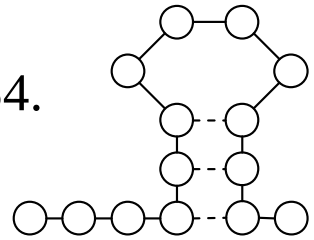
Eredmények II.

Data set	Analysis method							
	HMM[a]		HMM (no tree)[b]		HMM (no tree) +2PSEFL[c]		HMM (no tree) + 9PSEFL[d]	
PSEFL only	**65.7**		**65.7**		**64.7**		**56.6**	
	72.5	*79.7*	72.5	*79.7*	82.4	*77.8*	61.8	*81.6*
	5.8	*95.7*	5.8	*95.7*	23.1	*86.8*	53.8	*75.5*
	81.3	*65.6*	81.3	*65.6*	67.1	*81.2*	54.2	*78.6*
close 3	**74.4**		**68.0**		**64.7**		**56.6**	
	82.4	*88.4*	80.4	*78.7*	81.4	*81.2*	58.8	*82.6*
	38.5	*94.2*	25.0	*92.6*	36.5	*83.3*	55.8	*74.7*
	81.3	*74.0*	74.2	*76.6*	63.2	*82.5*	55.5	*78.6*
med 5	**71.5**		**64.7**		**61.2**		**55.0**	
	73.5	*89.9*	66.7	*85.5*	63.7	*87.4*	53.9	*82.6*
	59.6	*89.5*	51.9	*81.7*	55.8	*75.1*	55.8	*73.2*
	74.2	*74.0*	67.7	*79.2*	61.3	*80.5*	55.5	*77.9*
all 7	**69.6**		**61.5**		**58.9**		**53.7**	
	66.7	*91.3*	59.8	*86.5*	58.8	*87.0*	52.9	*82.6*
	63.5	*84.0*	55.8	*77.8*	53.8	*75.1*	51.9	*72.8*
	73.5	*77.3*	64.5	*77.9*	60.6	*76.6*	54.8	*76.0*

A filogenetikai információ általában javítja a becslés pontosságát

PFold: RNS folding filogenetikai információval

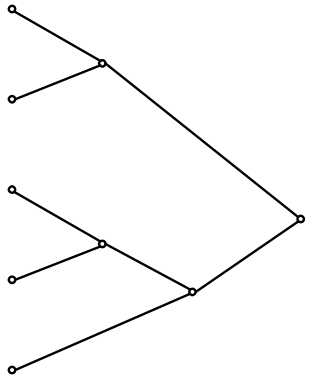
A Knudsen-Hein nyelvtan:
Knudsen & Hein (1999) *Bioinformatics* **15**:446-454.



$S \rightarrow SL \mid L$
$L \rightarrow s \mid dFd$
$F \rightarrow S \mid dFd$

$S \rightarrow$ LLLLL $\rightarrow$ sssdFds $\rightarrow$ sssdddSddds $\rightarrow$ sssdddLLLddds $\rightarrow$ sssddddssssddds

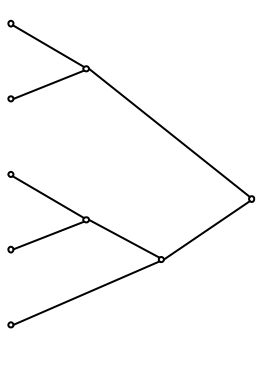
```
AAAGACGACAUCAUGA---UACG
CACGACGACGUCAAG-----ACG
C--GACCACGUCAUGACGGUACG
AACGACGA---CAUGAUCCUACC
AACUAUGA----AUGCUGGUACG
```



Levezetési valószínűségek = észlelési valószínűségek az evolúciós fán

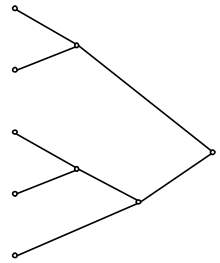
s:

G
G
G
C
G



dFd:

AAAGACGACAUCAUGA---UACG
CACGACGACGUCAAG-----ACG
C--GACCACGUCAUGACGGUACG
AACGACGA---CAUGAUCCUACC
AACUAUGA----AUGCUGGUACG



Standard algoritmusok a statisztikai vizsgálatra:

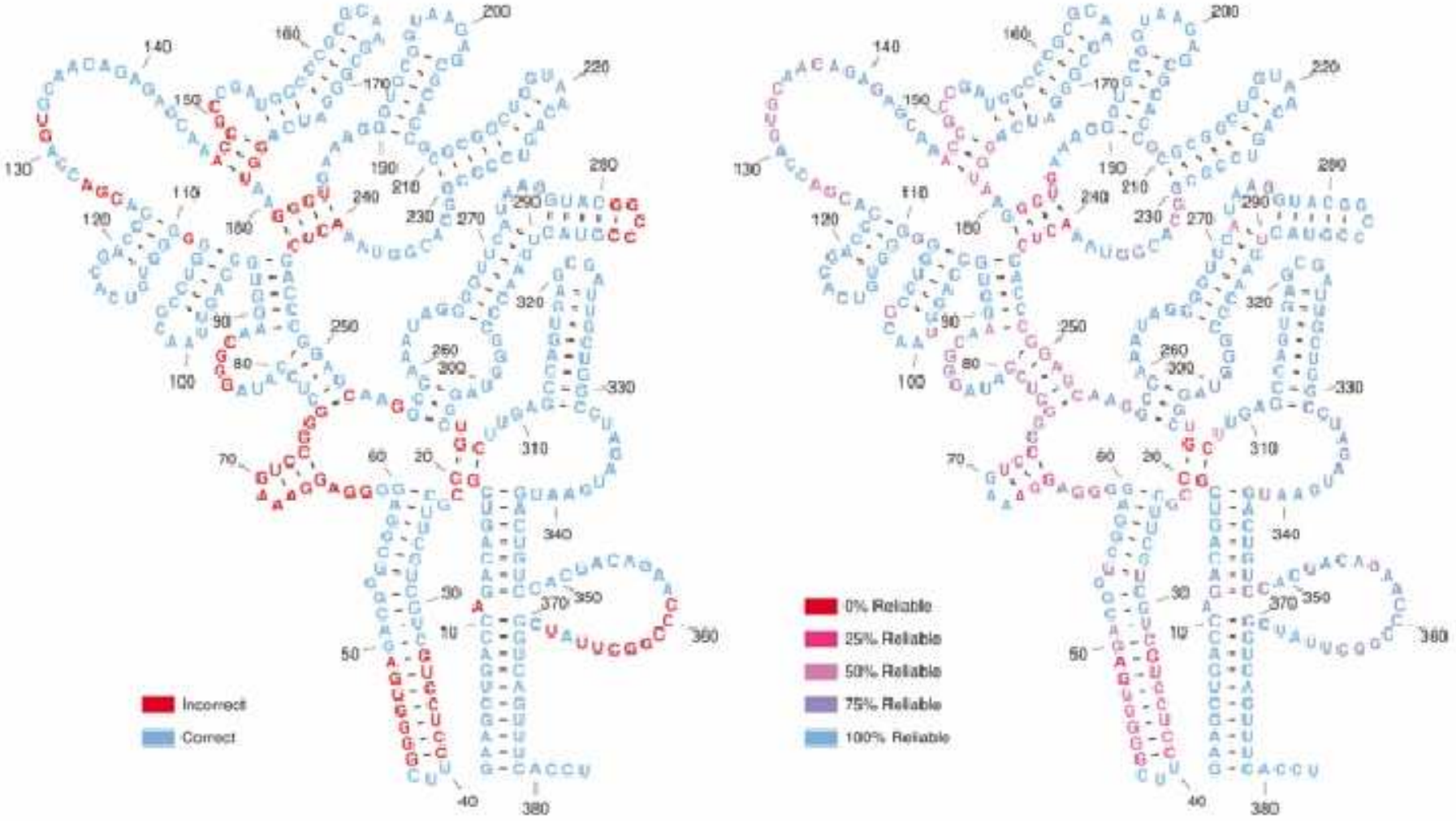
- Inside algoritmus a levezetési valószínűségre, EM a paraméteroptimalizálásra
- CYK algoritmus a legvalószínűbb levezetésre
- Inside-Outside az egyes levezetések posterior valószínűségére

PFold: eredmények I.

	Structural alignment			
No. of sequences	1	2	3	4
Min result	41.2%	65.2%	73.9%	79.2%
Max result	57.7%	82.1%	79.6%	79.2%
Average	48.3%	73.6%	77.8%	79.2%
	CLUSTAL W alignment			
No. of sequences	1	2	3	4
Min result	41.2%	54.9%	60.1%	73.8%
Max result	57.7%	69.1%	76.9%	73.8%
Average	48.3%	64.4%	68.5%	73.8%
	Structural alignment, no phylogeny			
No. of sequences	1	2	3	4
Min result	41.2%	59.9%	67.7%	76.2%
Max result	57.7%	76.6%	76.6%	76.2%
Average	48.3%	68.9%	72.2%	76.2%

PFold: eredmények II.

Knudsen, B. and Hein, J. (2003) *NAR*, **31**:3423-3428.

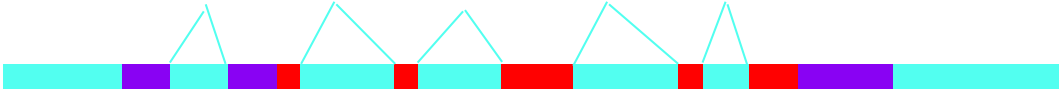


Génkeresés/annotáció

A feladat megkeresni a kódoló régiókat a genomban és annotálni ezeket

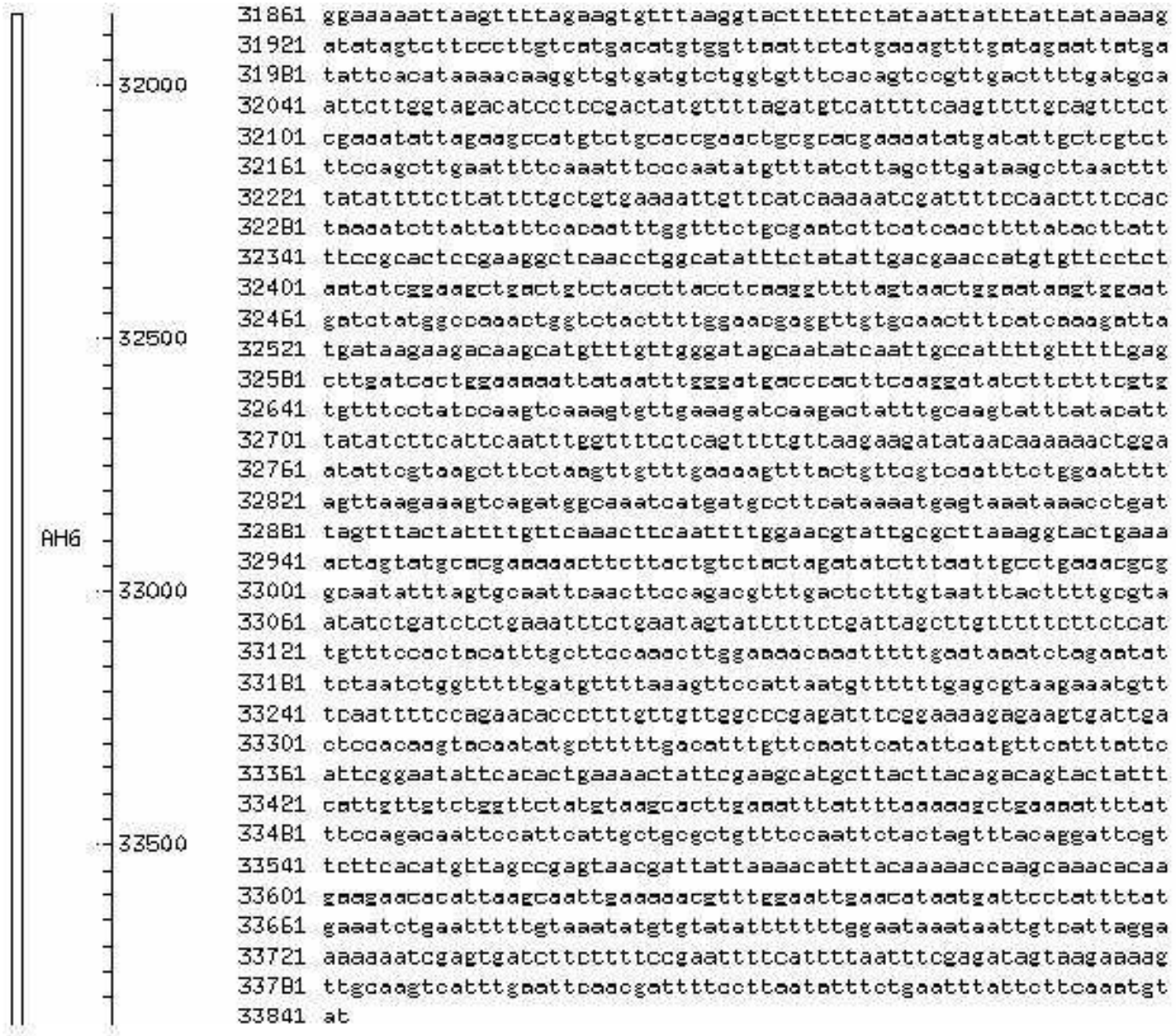
Promoter 5’utr <--------- coding region------> 3’utr

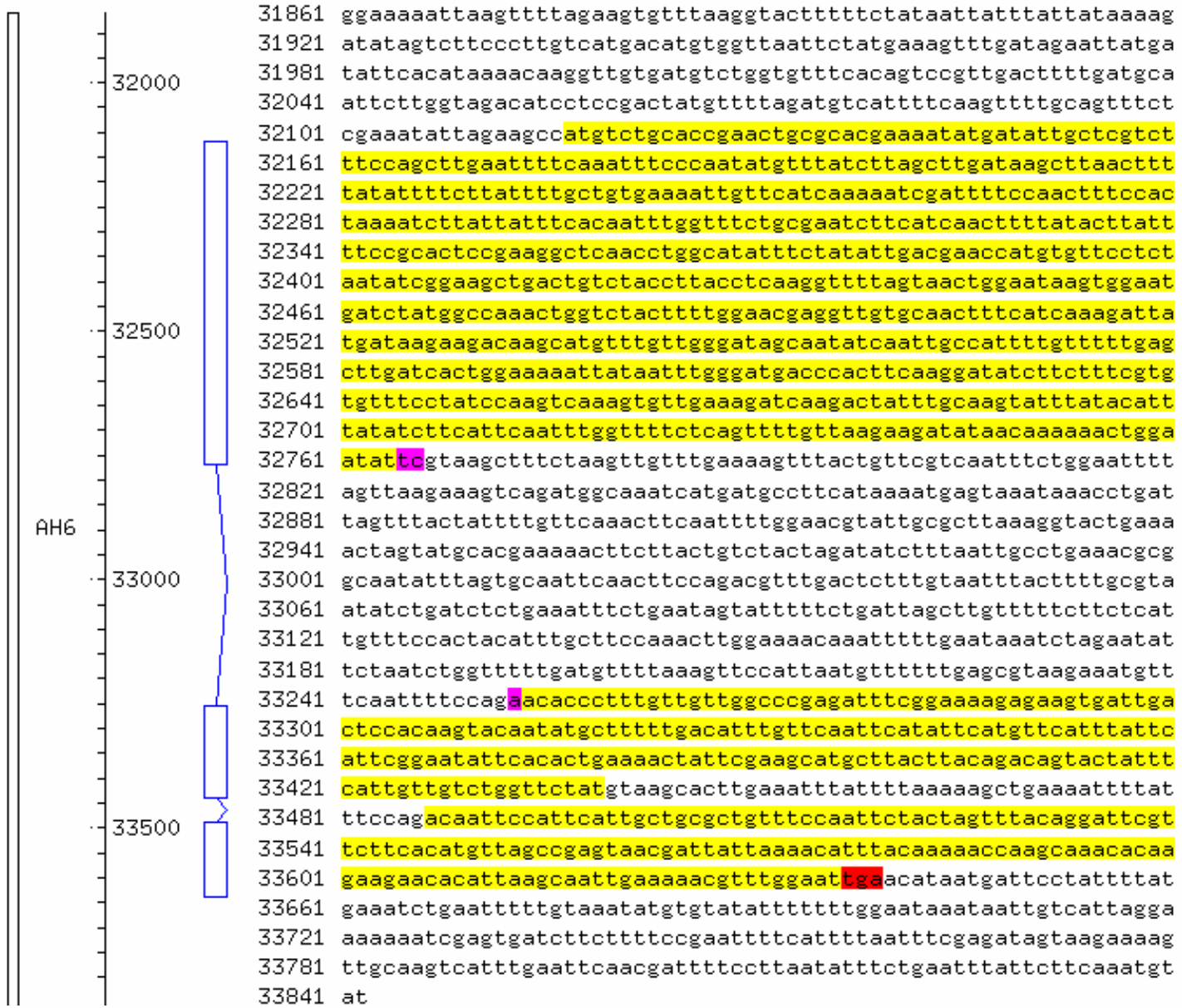
Bacterial gene: continuous coding region, known signals



?? 5’utr <--- coding region ----------> 3’utr polyAAA site

Human gene: fragmented coding region, unknown signals, contained in much more DNA


AH6
32000
32500
33000
33500
31861 ggaaaaattaagttttagaagtgtttaaggtacttttttctataattatttattataaaag
31921 atatagtcttcccttgtcatgacatgtggttaattctatgaaagtttgatagaattatga
31981 tattcacataaaacaaggttgtgatgtctggtgtttcacagtccgttgacttttgatgca
32041 attcttggtagacatcctccgactatgttttagatgtcattttcaagttttgcagtttct
32101 cgaaatattagaagccatgtctgcaccgaactgcgcacgaaaatatgatattgctcgtct
32161 ttccagcttgaattttcaaatttcccaatatgtttatcttagcttgataagcttaacttt
32221 tatattttcttattttgctgtgaaaattgttcatcaaaaatcgattttccaactttccac
32281 taaaatcttattatttcacaatttggtttctgcgaatcttcatcaacttttatacttatt
32341 ttccgcactccgaaggctcaacctggcatatttctatattgacgaaccatgtgttcctct
32401 aatatcggaagctgactgtctaccttacctcaaggttttagtaactggaataagtggaat
32461 gatctatggccaaactggtctacttttggaacgaggttgtgcaactttcatcaaagatta
32521 tgataagaagacaagcatgtttgttgggatagcaatatcaattgccattttgtttttgag
32581 cttgatcactggaaaaattataatttgggatgacccacttcaaggatatcttctttcgtg
32641 tgtttcctatccaagtcaaagtgttgaaagatcaagactatttgcaagtatttatacatt
32701 tatatcttcattcaatttggttttctcagttttgttaagaagatataacaaaaaaactgga
32761 atattcgtaagctttctaagttgtttgaaaagtttactgttcgtcaatttctggaatttt
32821 agttaagaaagtcagatggcaaatcatgatgccttcataaaatgagtaaataaacctgat
32881 tagtttactattttgttcaaacttcaattttggaacgtattgcgcttaaaggtactgaaa
32941 actagtatgcacgaaaaacttcttactgtctactagatatctttaattgcctgaaacgcg
33001 gcaatatttagtgcaattcaacttccagacgtttgactctttgtaatttacttttgcgta
33061 atatctgatctctgaaatttctgaatagtatttttctgattagcttgttttttcttctcat
33121 tgtttccactacatttgcttccaaacttggaaaacaaatttttgaatacatctagatat
33181 tctaatctggtttttgatgttttaaagttccattaatgttttttgagcgtaagaaatgtt
33241 tcaattttccagaacaccctttgttgttggcccgagatttcggaaaagagaagtgattga
33301 ctccacaagtacaatatgcttttgacatttgttcaattcatattcatgttcatttattc
33361 attcggaatattcacactgaaaactattcgaagcatgcttacttacagacagtactattt
33421 catttgttgtctggttctatgtaagcacttgaaatttatttaaaaagctgaaaattttat
33481 ttccagacaattccattcattgctgcgctgtttccaattctactagtttacaggattcgt
33541 tcttcacatgttagccgagtaacgattattaaaacatttacaaaaaccaagcaaacacaa
33601 gaagaacacattaagcaattgaaaaacgtttggaattgaacataatgattcctatttcat
33661 gaaatctgaatttttgtaaatatgtgtatatttttttggaataaataattgtcattagga
33721 aaaaaatcgagtgatcttcttttccgaattttcatttaatttcgagatagtaagaaaag
33781 ttgcaagtcatttgaattcaacgattttccttaatatttctgaatttattcttcaaatgt
33841 at

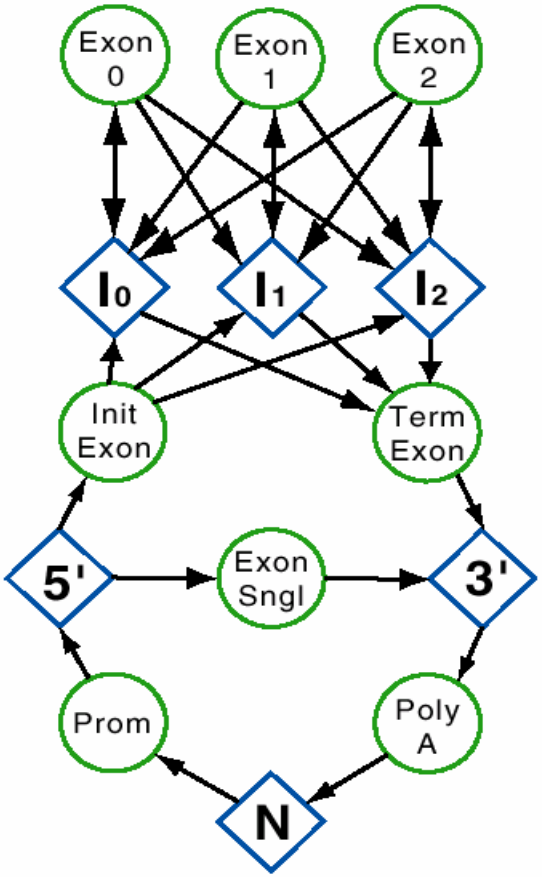



```
31861 ggaaaaattaagttttagaagtgtttaaggtacttttttctataattatttattataaaag
31921 atatagtcttcccttgtcatgacatgtggttaattctatgaaagtttgatagaattatga
31981 tattcacataaaacaaggttgtgatgtctggtgtttcacagtccgttgacttttgatgca
32041 attcttggtagacatcctccgactatgttttagatgtcattttcaagttttgcagtttct
32101 cgaaatattagaagccatgtctgcaccgaactgcgcacgaaaatatgatattgctcgtct
32161 ttccagcttgaattttcaaatttcccaatatgtttatcttagcttgataagcttaacttt
32221 tatattttcttattttgctgtgaaaattgttcatcaaaaatcgattttccaactttccac
32281 taaaatcttattatttcacaatttggtttctgcgaatcttcatcaacttttatacttatt
32341 ttccgcactccgaaggctcaacctggcatatttctatattgacgaaccatgtgttcctct
32401 aatatcggaagctgactgtctaccttacctcaaggttttagtaactggaataagtggaat
32461 gatctatggccaaactggtctacttttggaacgaggttgtgcaactttcatcaaagatta
32521 tgataagaagacaagcatgtttgttgggatagcaatatcaattgccattttgtttttgag
32581 cttgatcactggaaaaattataatttgggatgacccacttcaaggatatcttctttcgtg
32641 tgtttcctatccaagtcaaagtgttgaaagatcaagactatttgcaagtatttatacatt
32701 tatatcttcattcaatttggttttctcagttttgttaagaagatataacaaaaaactgga
32761 atattcgtaagctttctaagttgtttgaaaagtttactgttcgtcaatttctggaatttt
32821 agttaagaaagtcagatggcaaatcatgatgccttcataaaatgagtaaataaacctgat
32881 tagtttactattttgttcaaacttcaattttggaacgtattgcgcttaaaggtactgaaa
32941 actagtatgcacgaaaaacttcttactgtctactagatatctttaattgcctgaaacgcg
33001 gcaatatttagtgcaattcaacttccagacgtttgactctttgtaatttacttttgcgta
33061 atatctgatctctgaaatttctgaatagtatttttctgattagcttgtttttcttctcat
33121 tgtttccactacatttgcttccaaacttggaaaacaaatttttgaataaatctagaatat
33181 tctaatctggtttttgatgttttaaagttccattaatgtttttgagcgtaagaaatgtt
33241 tcaattttccagaacacccttttgttgttggcccgagatttcggaaaagagaagtgattga
33301 ctccacaagtacaatatgctttttgacatttgttcaattcatattcatgttcatttattc
33361 attcggaatattcacactgaaaactattcgaagcatgcttacttacagacagtactattt
33421 cattgttgtctggttctatgtaagcacttgaaatttatttaaaaagctgaaaattttat
33481 ttccagacaattccattcattgctgcgctgtttccaattctactagtttacaggattcgt
33541 tcttcacatgttagccgagtaacgattattaaaacatttacaaaaaccaagcaaacacaa
33601 gaagaacacattaagcaattgaaaaacgtttggaattgaacataatgattcctattttat
33661 gaaatctgaatttttgtaaatatgtgtatatttttttggaataaataattgtcattagga
33721 aaaaaatcgagtgatcttcttttccgaattttcattttaatttcgagatagtaagaaaag
33781 ttgcaagtcatttgaattcaacgattttccttaatatttctgaatttattcttcaaatgt
33841 at
```

Rejtett Markov modellek génkeresésre

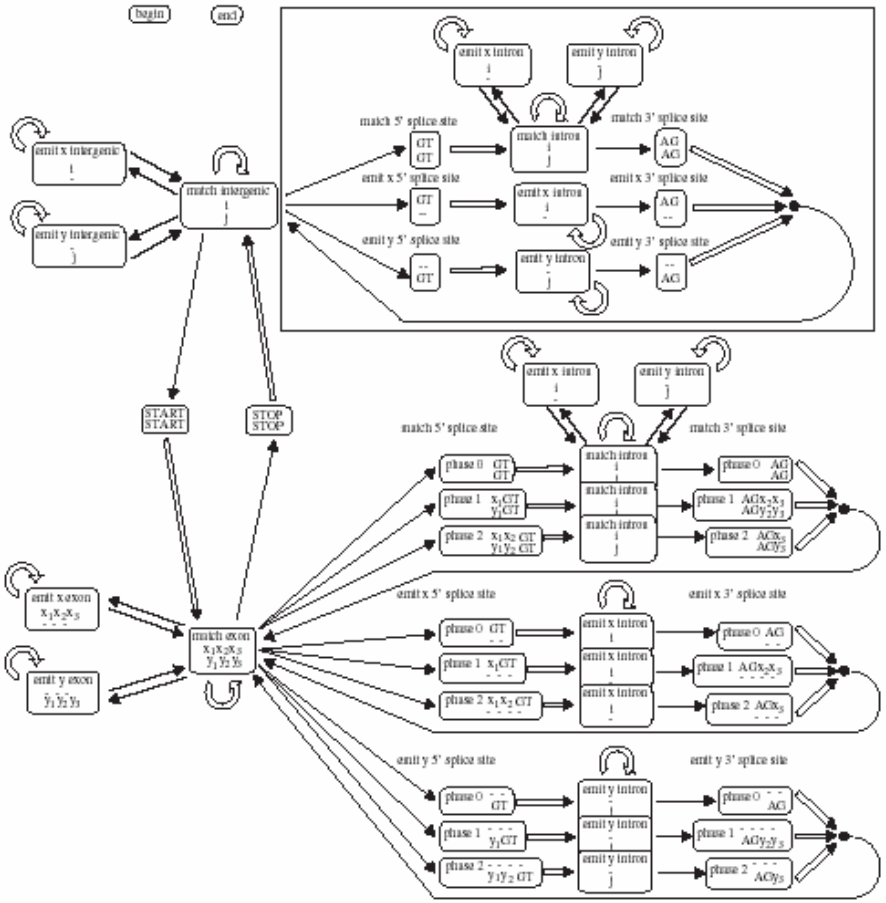
Genescan (HMM)

Burge & Karlin (1997) J. Mol. Biol. **268**:78-94.



Doublescan (pair-HMM)

Meyer & Durbin (2002) Bioinformatics **18**:1309-1318



Genescan-Doublescan

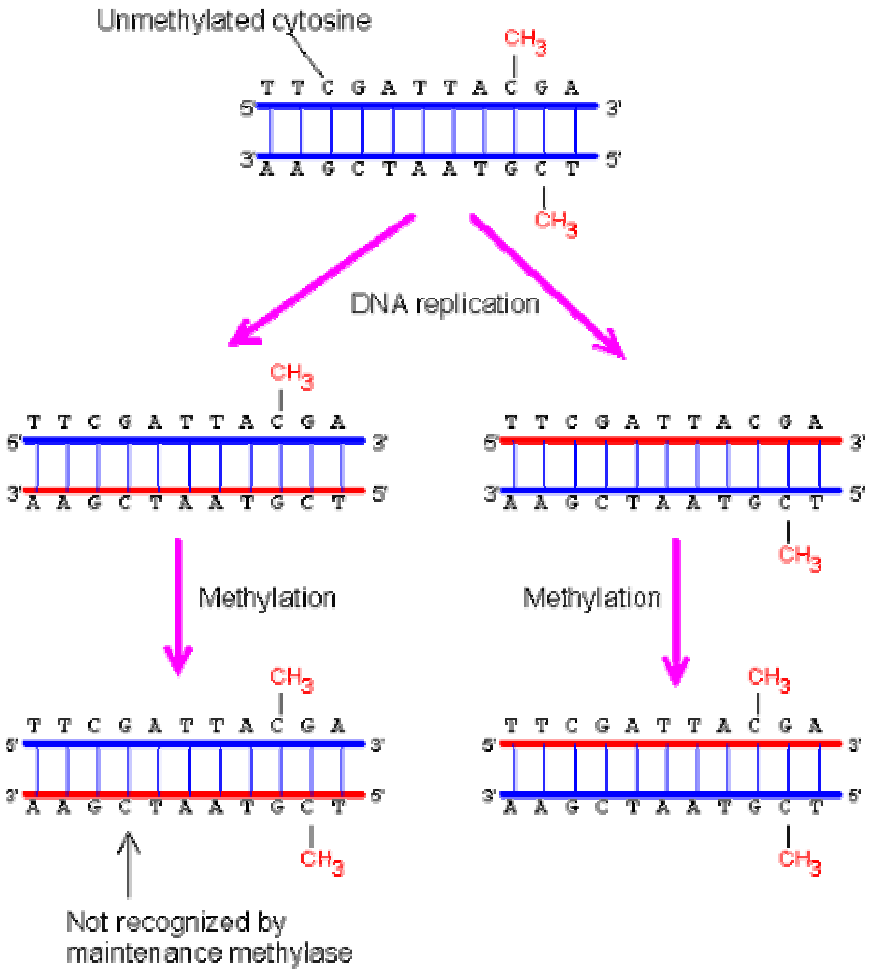
	DOUBLESCAN without UTR-splicing	DOUBLESCAN	DOUBLESCAN including post-processing	GENSCAN
Gene				
Sensitivity	0.51	0.57	0.57	0.47
Specificity	0.35	0.43	0.50	0.46
Genes overlapping	0.42	0.44	0.46	0.53
Genes missing	0	0	0.01	0
Genes wrong	0.23	0.14	0.04	0.01
Start Codon				
Sensitivity	0.77	0.78	0.75	0.73
Specificity	0.64	0.67	0.78	0.91
Stop Codon				
Sensitivity	0.86	0.91	0.89	0.88
Specificity	0.70	0.74	0.86	0.97
Exon				
Feature Level				
Sensitivity	0.79	0.81	0.80	0.84
Specificity	0.68	0.74	0.79	0.82
Exons overlapping	0.16	0.15	0.15	0.12
Exons missing	0.03	0.03	0.05	0.03
Exons wrong	0.16	0.10	0.06	0.06
Nucleotide Level				
Sensitivity	0.97	0.97	0.96	0.98
Specificity	0.97	0.98	0.99	0.94

Tartalom

- Mi is az összehasonlító bioinformatika?
  - Fehérjék másodlagos térszerkezetének predikciója
  - RNS-ek másodlagos térszerkezetének predikciója
  - Génkeresés
- Kihívások a bioinformatikai modellezésben
  - A mutációk egymástól nem függetlenek
    - CpG szigetek
    - Térszerkezetfüggő szubsztitúciók
    - Genomátrendeződés mitochondriumban
  - „Computationaly hard” problémák
    - Pseudoknotok
    - Transzpozíciók
    - Hosszú beszúrás-törlés
  - Összetett modellek
    - Átfedő gének
    - RNS térszerkezet + kódolás mRNSben
    - Kotranszkripcionális folding
- Matematikai kihívások
  - Markov lánc Monte Carlo
    - Statisztikai problémák
    - Algoritmuselméleti problémák

Life is complicated

CpG szigetek



A metilált citozin könnyebben mutálódik, mint a metilálatlan!

A szomszédhatás tovaterjed → kompikált modell!

Jensen, Pedersen (2000) *Adv. in Appl. Probab.* **32**:499–517.

Ising modelhez hasonló model, MCMC trajctory sampling.

Lunter & Hein (2004) *Bioinformatics* **20**:i216-i223.

Kombinatorikus approximáció + MCMC

A szomszédhatás fontos, nem csak CpG mintázatra

Szubsztitúció 3D térszerkezettel

Robinson et al. (2003) Mol. Biol. Evol. **20**:1692-1704.
Szubsztitúciós modell:

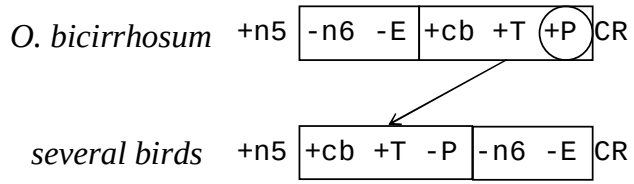
$$R_{i,j} = \begin{cases} u\pi_h & \text{syn. transverzio} \\ u\pi_h\kappa & \text{syn. tranzicio} \\ u\pi_h\omega e^{(E_s(i)-E_s(j))s+(E_p(i)-E_p(j))p} & \text{non-syn. transverzio} \\ u\pi_h\kappa\omega e^{(E_s(i)-E_s(j))s+(E_p(i)-E_p(j))p} & \text{non-syn. tranzicio} \end{cases}$$

Ahol
$E_s()$: solvent accesibility
$E_p()$: szekvencia-struktúra összehasonlíthatóság
κ, ω, u: hagyományos kodonmodell
π_h: a j kodonban változó h nukleinsav egyensúlyi gyakorisága
MCMC trajectory sampling

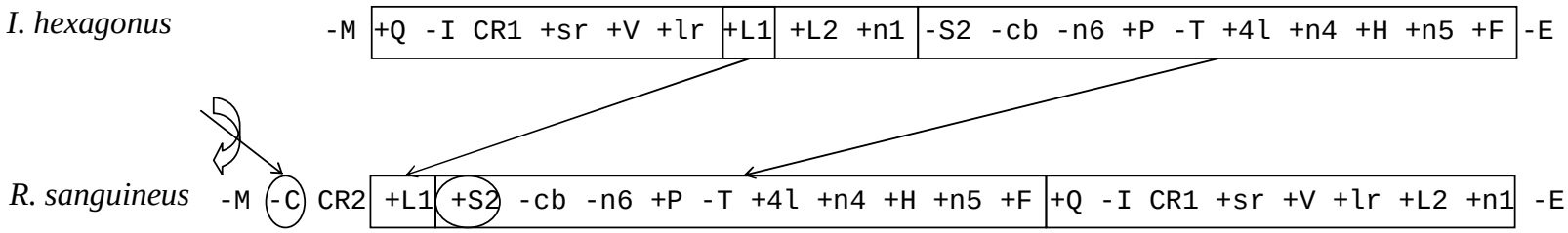
Genomátrendeződés mitochondriumban

Miklós & Hein (2004) *Lecture Notes in Bioinformatics* to appear.

A mutációs ráta nem egyenletes a mitochondriumban, a kontrol régió (CR) környékén gyakoribbak a mutációk

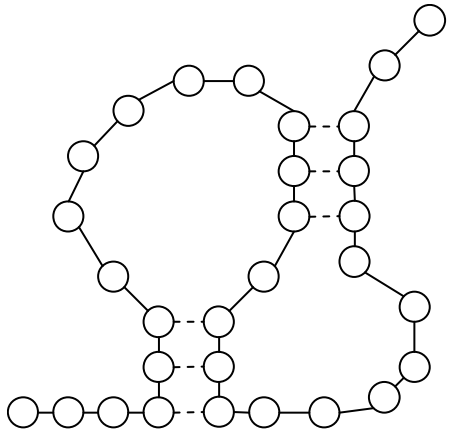


a)



b)

Pseudoknotok (álcsomók)

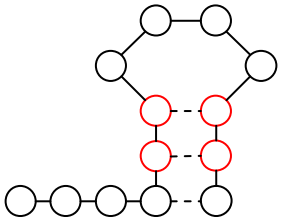


Álcsomókkal rendelkező RNS-ek

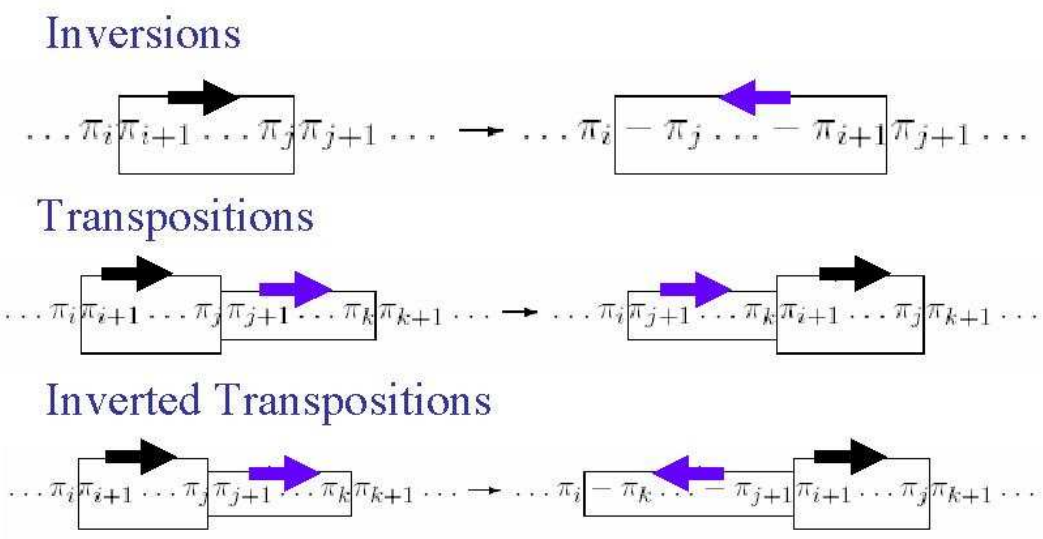
- Group I, Group II intronok
- RNas-P
- 16S rRNS

Az álcsomók algoritmuselmélete:

- MWM: polinomiális algoritmus, de nem vesz figyelembe semmilyen sztérikus kényszert
- Speciális osztályokra vannak polinomiális algoritmusok Tree-adjoining grammars, stb.
- Ha a stacking loopok számát akarjuk maximalizálni: NP teljes probléma



Genomátrendeződések



Inverziók:

Előjeles permutációkban
$O(n^2)$ időben legrövidebb mutációsorozat
O(n) időben a sorozat hossza

Előjelek nélkül
NP-teljes probléma!

Transzpozíciók: Ismeretlen komplexitású!
Összetett modellek: Ismeretlen komplexitású!

Inverziós medián: NP teljes előjeles permutációkkal is!

Hosszú beszúrás-törlés modell

- Adott súlyfüggvény mellett a probléma már régen megoldott (Waterman et al. 1976). Speciális súlyfüggvényekre léteznek hatékonyabb algoritmusok (Gotoh, 1982; Galil & Giancarlo, Eppstein, ’80 évek vége)
- A sztochasztikus modellezése azonban bonyolult

$$\frac{\partial P(\xi,t)}{\partial t} = \frac{\partial P(\xi,t)}{\partial \xi}\left[\lambda \frac{\xi(1-\xi)}{1-(1-r)\xi} - \mu \frac{r(1-r)\xi}{1-r-\xi}\right] +$$

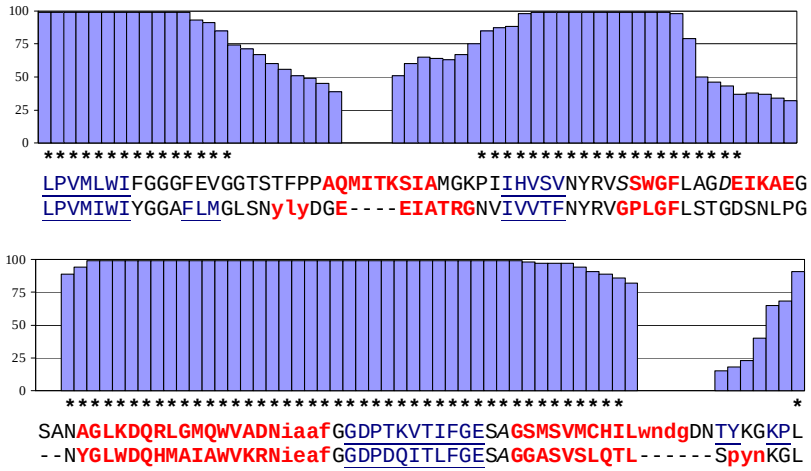
$$+ P(\xi,t)\left[\lambda \frac{1-\xi}{1-(1-r)\xi} - \mu \frac{(1-r)(1-\xi)^2}{(1-r-\xi)^2}\right] + P(1-r,t)\mu \frac{(1-r)(1-\xi)^2}{(1-r-\xi)^2}$$

$$P(\xi,0) = 1$$

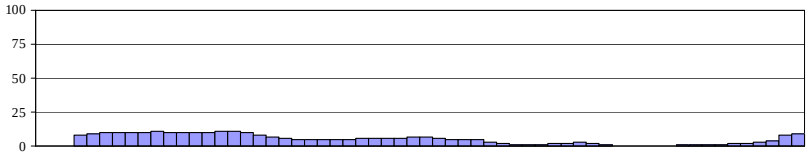
A szükséges átmeneti valószínűségeket $\partial P(\xi,t)$ ξ szerinti Taylor sorának együtthatói adják meg. (Miklós (2001) doktori értekezés)

Miklós, Lunter, Holmes (2004) *Mol. Biol. Evol.* **21(3)**:529-540.

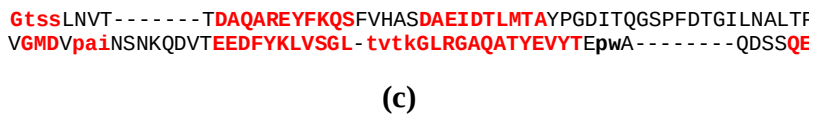
Approximáció: Trajectory likelihood + Dinamikus programozás



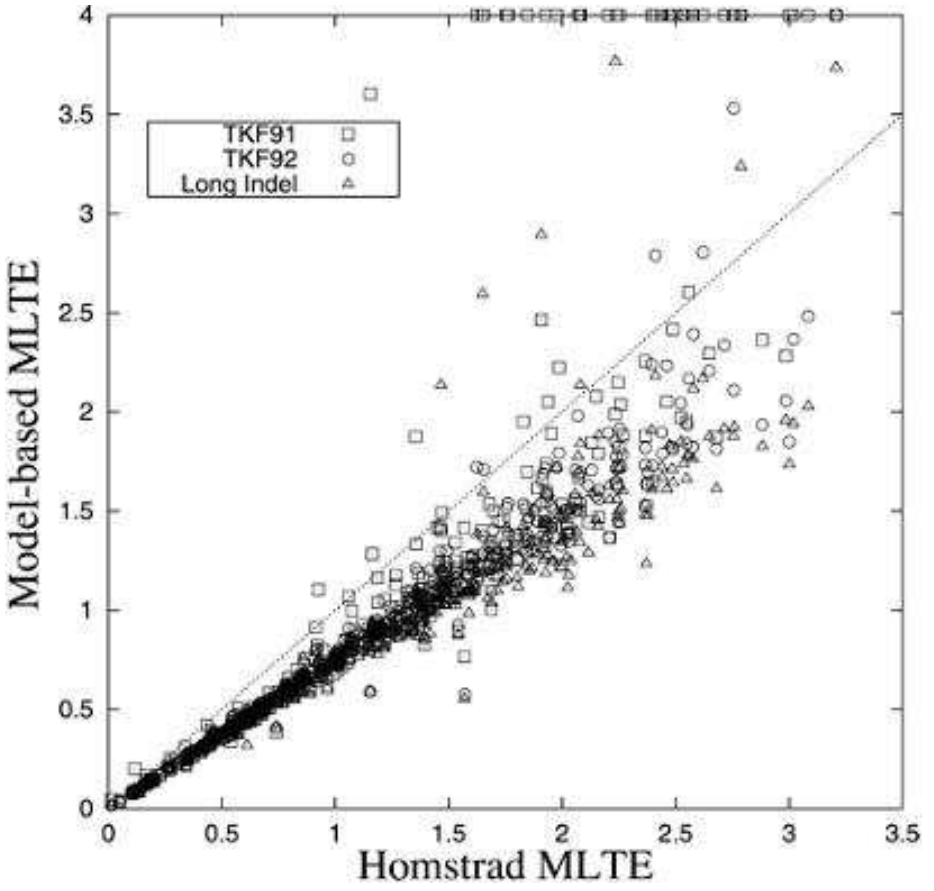
(a)



(b)



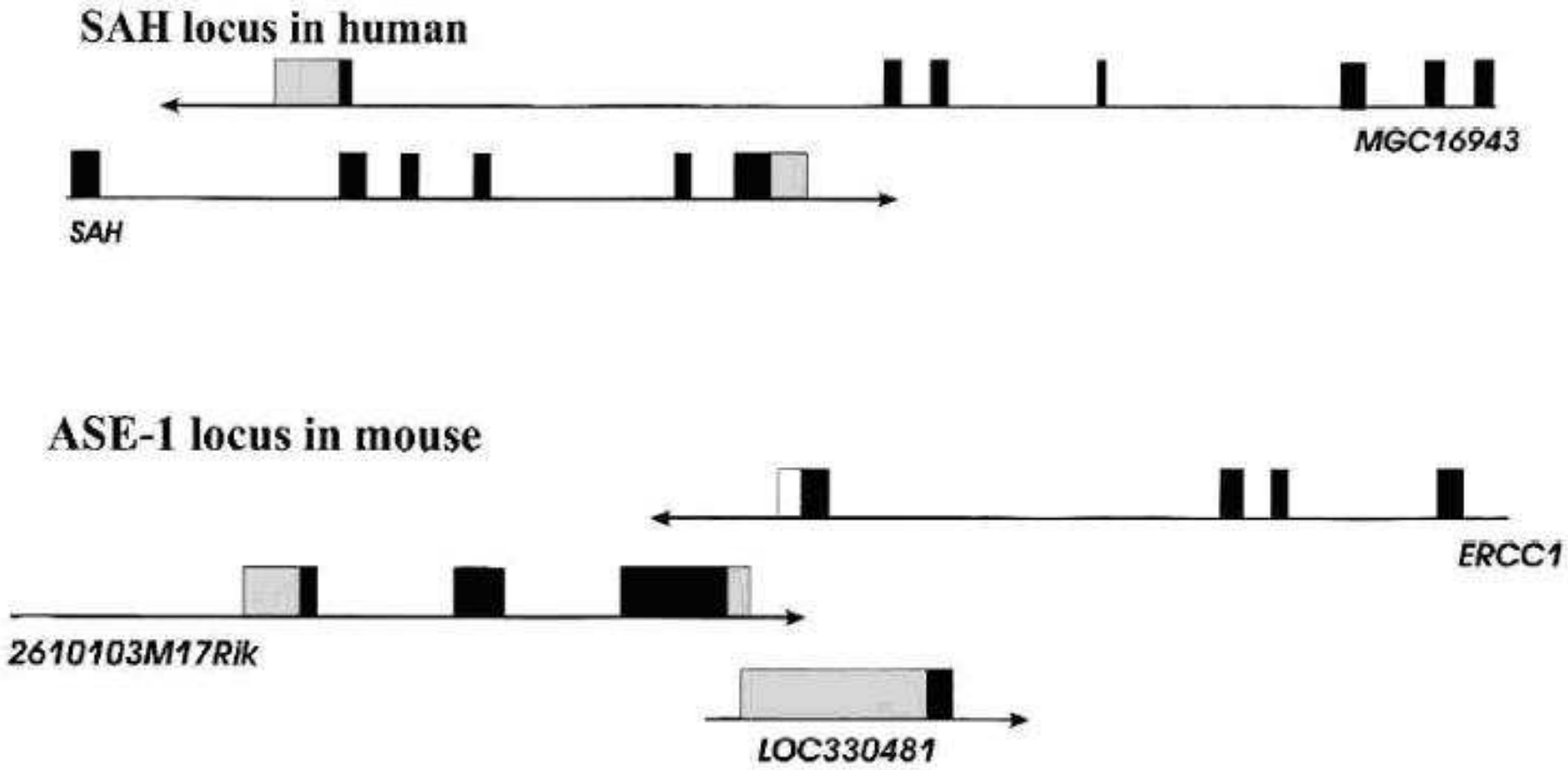
(c)



DMGPQPRAEASWQFFMS-DKPLRLAVSL

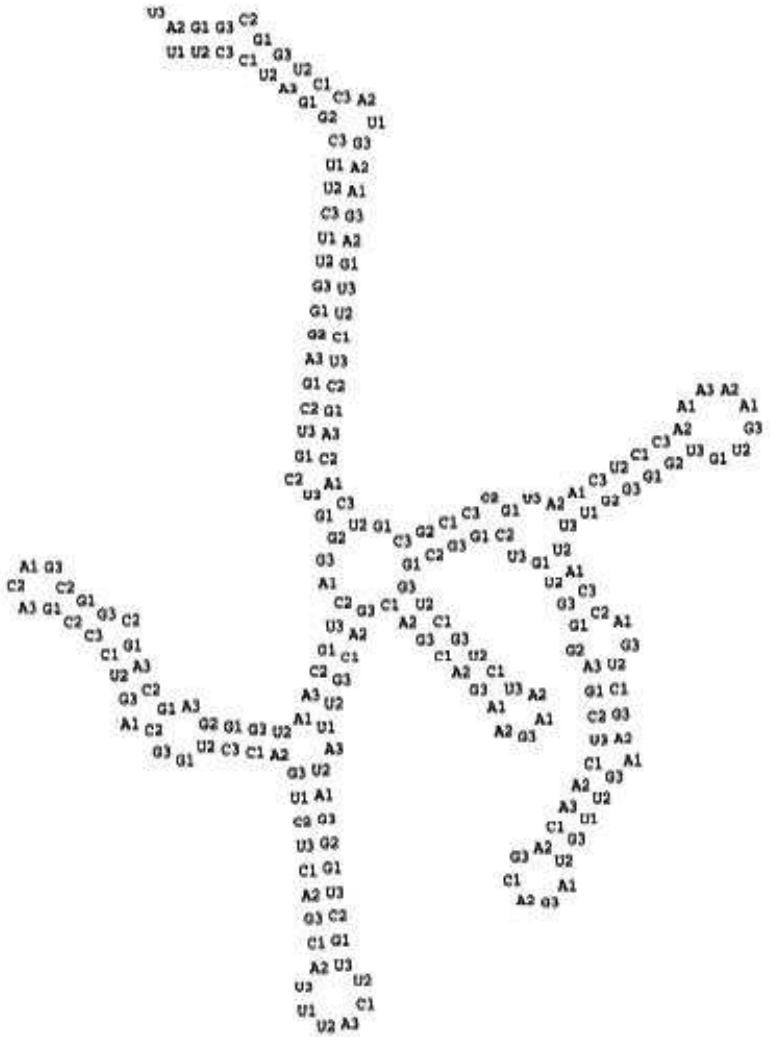
--PGPQPTAETTRQFLMSDKPLHLEASL

Átfedő gének



Fekete: kódoló régió, Szürke: át nem íródó régió

Térszerkezet a mRNS-ben



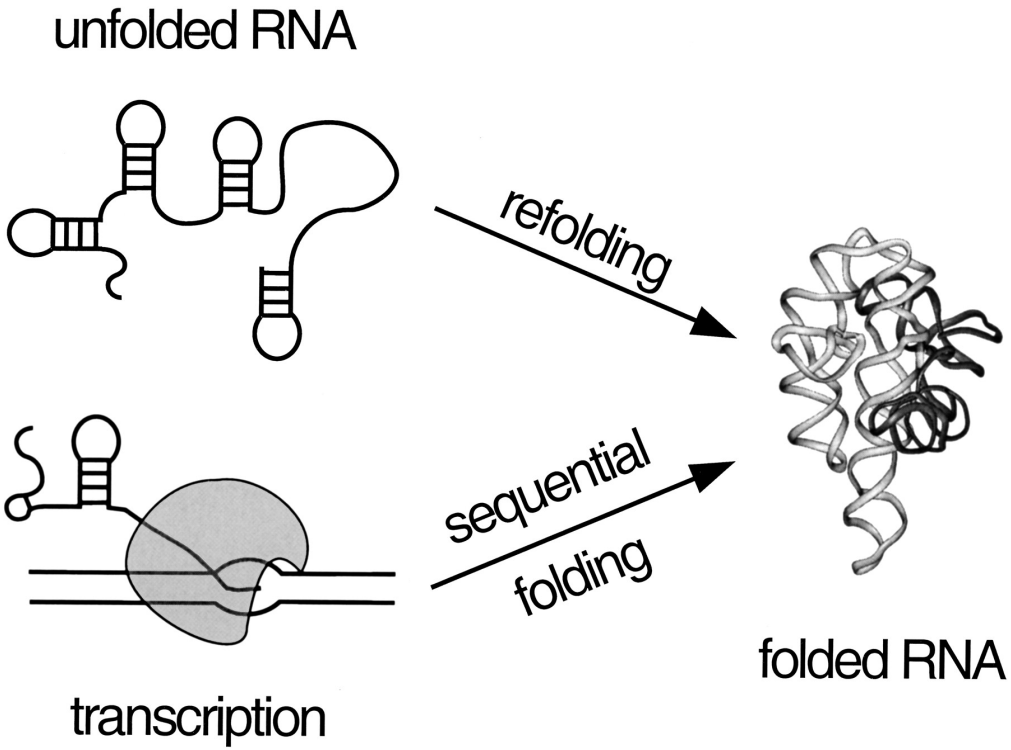
Konecny et al. (2000) *J. Mol. Evol.* **50**:238-242.

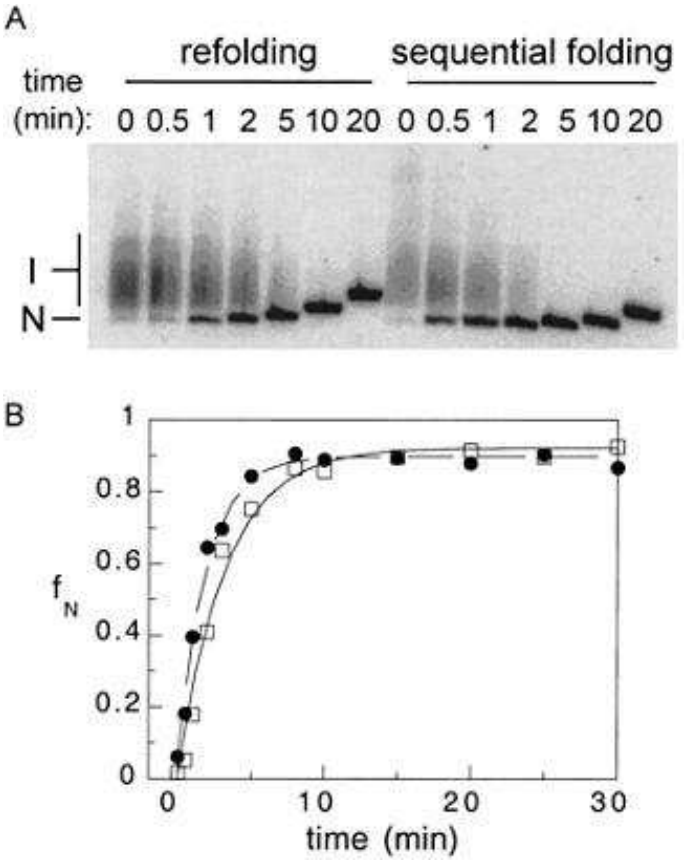
SIVAGM 155 RRE gén (lentivírus)
Retrovírus, azaz a vírus RNS-ben tárolja az információt, ez íródik vissza DNS-sé (reverz transzkripció)
→Az RNS térszerkezet fontos.

A mutációk befolyásolják mind a kódolást, mind az RNS térszer-kezetet!

Kotranszkripcionális folding

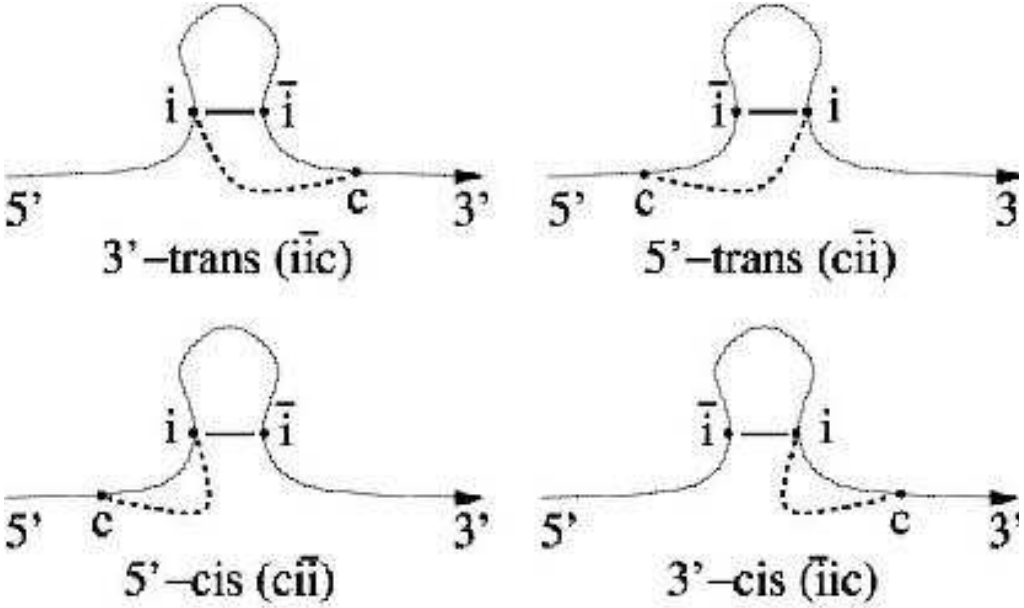
Heilman-Miller & Woodson (2003) *RNA* **9**:722-733.





Meyer & Miklós (2004) *BMC Mol. Biol.* **5**:10.

Taxonomic unit	all	16S rRNA	23S rRNA	Group I	Group II
Data set A					
Archea	28	22	6	0	0
Bacteria	277	232	45	0	0
Eukaryotes	41	35	6	0	0
Chloroplasts	6	6	0	0	0
Mitochondria	9	9	0	0	0
Sum	361	304	57	0	0
Data set B					
Eukaryotes	15	0	0	15	0
Bacteria	5	0	5	0	0
Chloroplasts	5	0	5	0	0
Mitochondria	23	0	17	0	6
Sum	48	0	27	15	6



dataset	A		B	
	p-value for t-test	p-value for *pos*	p-value for t-test	p-value for *pos*
$\overline{Cis}_p$	< 0.0001	< 0.0001	0.5733	0.6137
Cis_g	< 0.0001	< 0.0001	0.5650	0.6137
$\overline{Trans}_p$	0.0012	< 0.0001	0.3093	0.8068
$\overline{Trans}_g$	0.0021	< 0.0001	0.3011	0.5000

Tartalom

- Mi is az összehasonlító bioinformatika?
  - Fehérjék másodlagos térszerkezetének predikciója
  - RNS-ek másodlagos térszerkezetének predikciója
  - Génkeresés
- Kihívások a bioinformatikai modellezésben
  - A mutációk egymástól nem függetlenek
    - CpG szigetek
    - Térszerkezetfüggő szubsztitúciók
    - Genomátrendeződés mitochondriumban
  - „Computationaly hard” problémák
    - Pseudoknotok
    - Transzpozíciók
    - Hosszú beszúrás-törlés
  - Összetett modellek
    - Átfedő gének
    - RNS térszerkezet + kódolás mRNSben
    - Kotranszkripcionális folding
- Matematikai kihívások
  - Markov lánc Monte Carlo
    - Statisztikai problémák
    - Algoritmuselméleti problémák

Markov lánc Monte Carlo (MCMC)

Metropolis, Rosenbluth, Rosenbluth, Teller, Teller (1953) *J. Chem. Phys.* **21**:1087-1091.

$T(Y|X)$ ergodikus Markov lánc, $\forall X$-re $\pi(X)>0$ eloszlás, akkor a következő algoritmussal definiált Markov lánc konvergál $\pi(X)$-hez:

- 1. (proposal) Végy egy random Y-t $T(\cdot|X)$-ből.
- 2. (acceptance) A Markov lánc következő eleme Y

$$\min\left\{1, \frac{T(X\mid Y)\pi(Y)}{T(Y\mid X)\pi(X)}\right\}$$

valószínűséggel, és X ennek komplementerével

Első alkalmazások: mintavételezés Boltzmann eloszlásból

Bayes statisztikában szeretik: nem kell a normalizációs konstanst ismerni!

$$P(\Theta\mid D)=\frac{P(D\mid\Theta)P(\Theta)}{\int_{\Theta'}P(D\mid\Theta')P(\Theta')}$$

Mintavételezés $P(\Theta\mid D)\propto P(D\mid\Theta)P(\Theta)$-ból

MCMC a bioinformatikában

Központi kérdés: Mi a jó $T(Y|X)$?

- $T(Y|X)$ könnyen számolható kell, hogy legyen
- $T(X|Y)$ is!
- Gyors mintavételezés $T(\cdot|X)$-ből.
- A ’jó’ megoldások legyenek szomszédok

Bonyolult térben akarunk mintavételezni:

- Szekvenciaillesztés
- RNS térszerkezet (pseudoknotokkal)
- Evolúciós fák
- Evolúciós trajektóriák

Metropolizált részleges fontossági mintavételezés

Vágj ki *X*-ből egy kis dimenziót, és ezt mintavételezzed függetlenül az aktuális állapottól. A minta egy fontossági eloszlásból kell, hogy származzon, ami közelíti a kívánt eloszlást

Példák a dimenzionálásra:

- A szekvenciaillesztés egy része
- Az RNS térszerkezet egy része
- A trajectória egy része
- Az evolúciós fa egy része

Példák a fontossági eloszlásokra

- Forward-Backward HMM
- Sztochasztikus iteratív szekvenciaillesztés
- Sztochasztikus mohó algoritmus

Első alkalmazás:

Metzler, Fleiβner, von Haeseler, Wakolbinger (2001) *J. Mol. Evol.* **53**:660-669

Részleges Gibbs sampling páros rejtett Markov modellből

Statisztikai kérdések

- Milyen gyors a konvergencia?
  - Elméleti bizonyítása annak, hogy egy módszer gyorsabban konvergál/keveredik, mint egy másik.
  - Estimated Sample Size (ESS): A minta hány független mintavételezésnak felel meg (Csúnyán alulbecsülhető!!!)
  - Autokorreláció (hasonlóan alulbecsülhető)
- Goodnes-of-fit testing
- Priorok jogossága
- Torzítatlanság
- Konzisztencia
- Power
- Robusztusság

Algoritmikai kérdések

- Mik legyenek az X-ek?
  - Mennyi időbe telik kiszámolni $\pi(X)$-et?
  - Ha az állapottérben csoportokat tudunk definiálni, a mintavételezési variancia *általában* csökken (*Rao-Blackwellizáció*) (Kérdés: Általában vagy mindig? Bizonyítás?)

Példa I.:

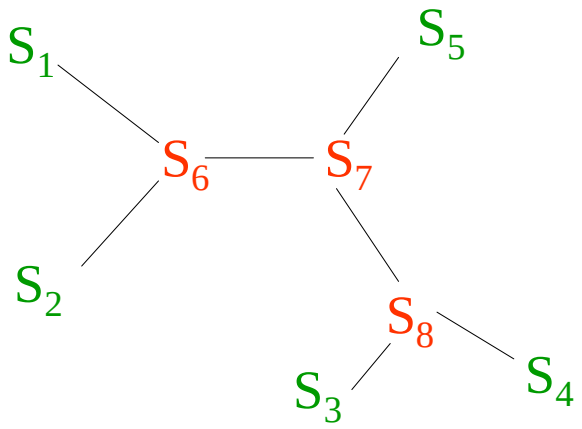
Trajectory likelihood vs. Path likelihood: Az egy állapotban való tartózkodás idejei ki vannak integrálva vs. nincs kiintegrálva. Trajectory likelihoodot pontosan számoló algoritmus:

Miklós, Lunter, Holmes (2004) *Mol. Biol. Evol.* **21(3)**:529-540.

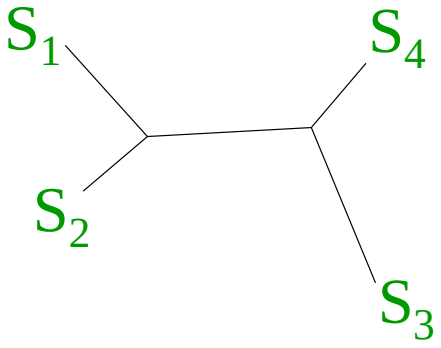
$O(n^2)$ futási idejű, ahol n az átmenetek száma.
Kérdés: van gyorsabb?

Példa II.:

Szekvenciaillesztés fán. Adatkiterjesztéssel vagy anélkül




```
S8 ****--***
S7 --*******
S6 ********-
S5 --GGLLII-
S4 CAGGIIIV-
S3 -NGG--IVS
S2 CNLG--LIS
S1 CN-VIILVS
```



\+

```
S1 ALITL---GG
S2 ALITLTGLGG
S3 -LLTLTGLGG
S4 -LLTLTIIG-
```

Lunter, Miklós, Drummond, Jensen, Hein (2003) *Lecture Notes in Bioinformatics*, **2812**:228–244.

Adatkiterjesztés nélkül is számolható a likelihood, lineáris időben!

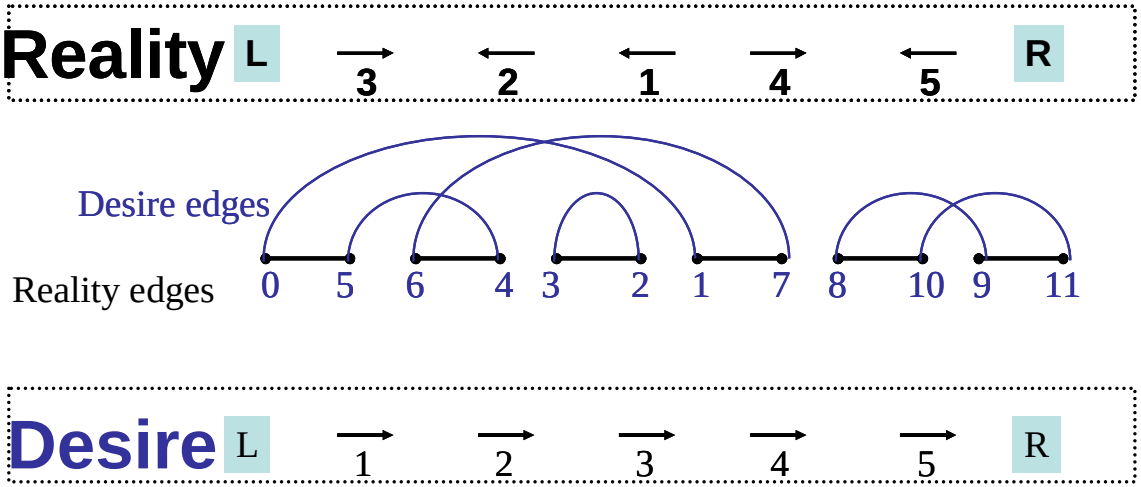
Ún. *one-state recuresion*, nem igényli a rejtett Markov modell állapotait.

Rejtett Markov Modellel a futási idő $O(\sqrt{5}^{n} L)$ lenne, ahol n a szekvenciák száma, L az illesztés hossza, a *one-state recursion*-nel $O(nL)$.

Algoritmikai kérdések (folyt)

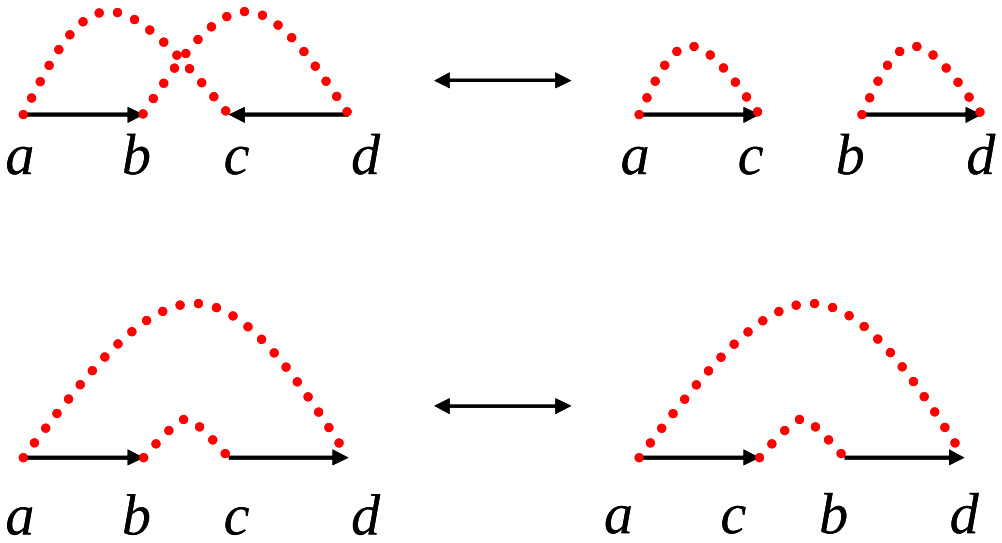
- Mi legyen $T(\cdot|X)$?
  - A ’jó’ szomszédok legyenek közel egymáshoz
  - A mintavételezés legyen gyors

Példa:
Trajektória mintavételezés genomátrendeződésre, a trajectóriák inverziókból állnak.
Tudjuk, melyek a rendező inverziók, de az ebből való mintavételezés lassú!
Helyette a körök számának a változását nézzük a kívánalom és valóság gráfjában:



Rendező inverziókon alapuló mintavételezés $O(n^2L)$ idejű, ahol n a gének száma, L a mintavételezett trajektória.

A körök száma alapján való mintavételezés $O(nL)$ idejű, mivel könnyen karakterizálható, mely inverziók csökkentik, növelik, ill. hagyják változatlanul a körök számát.

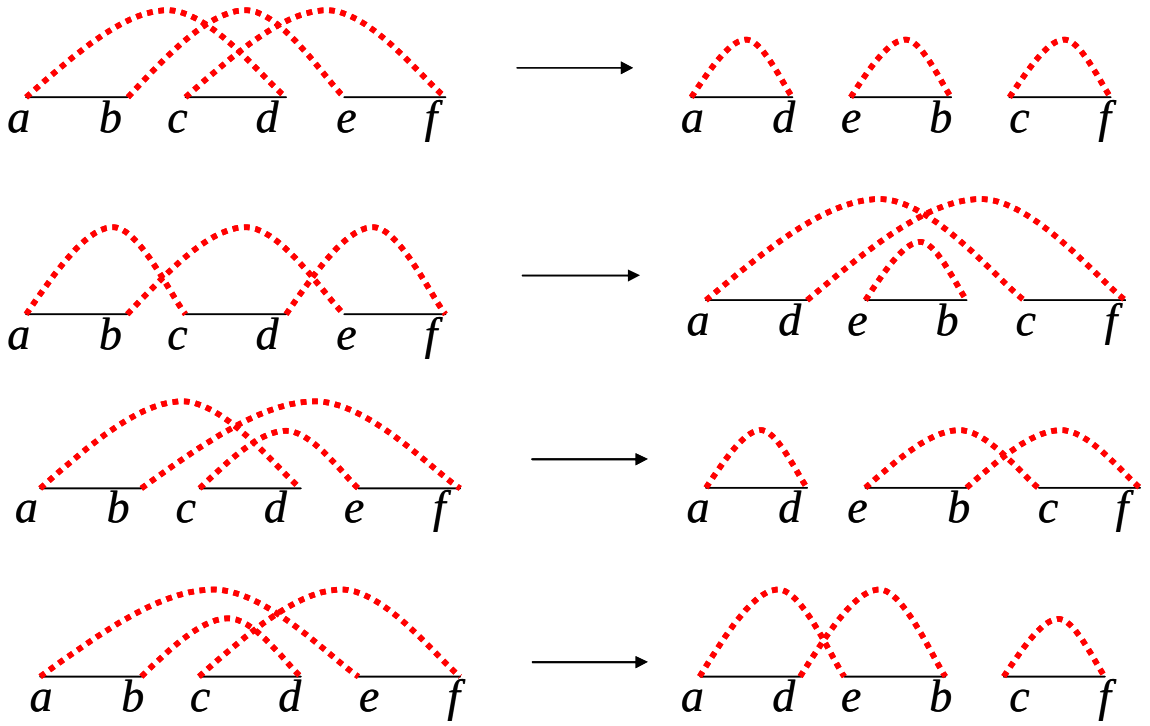


Az algoritmus alapja: súlyozott mintavételezése a köröknek, majd a körökből súlyozott mintavételezése a valóságéleknek, amelyen az inverzió hat.

Miklós, Ittzés, Hein (2004) *Bioinformatics* to appear,
Miklós, Hein (2004) *Lecture Notes in bioinformatics* to appear.

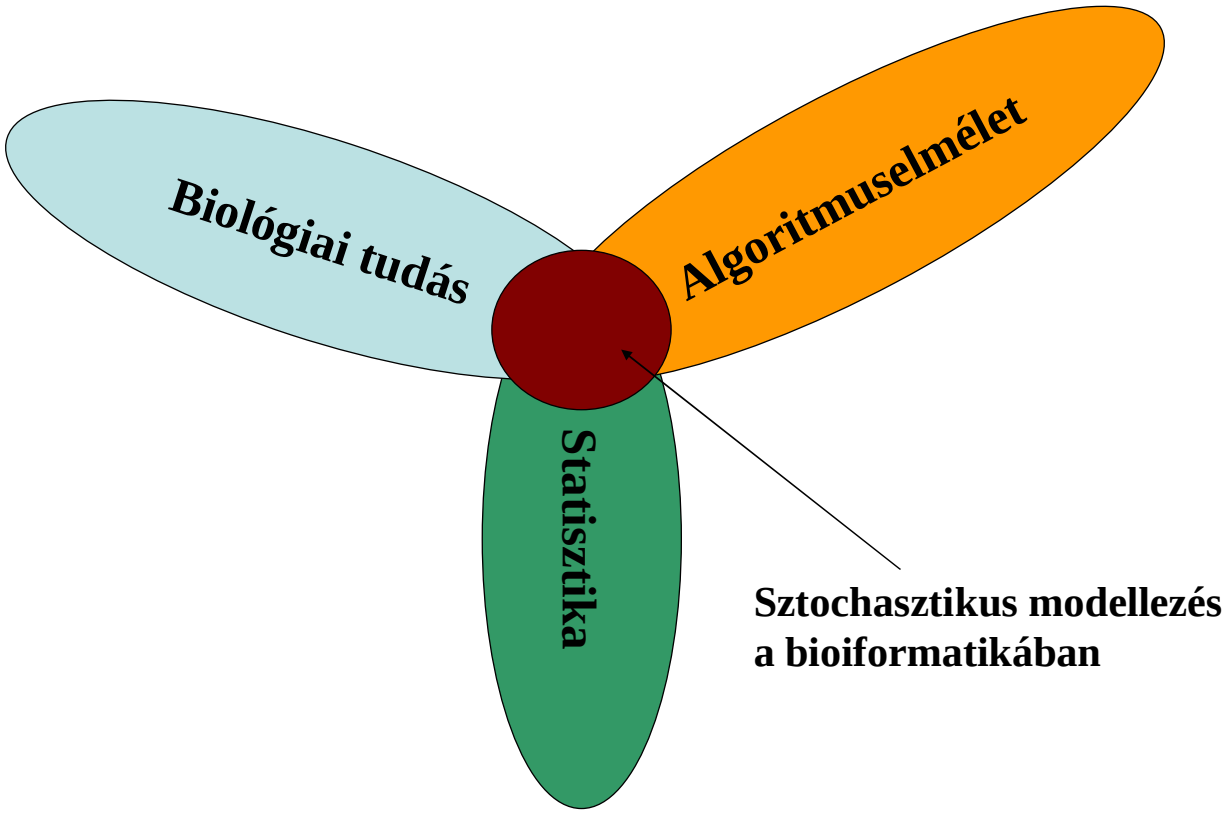
Kérdések:

- Kell-e minden lépésben a köröket újraszámolni, vagy van-e $O(n+L)$ futási idejű mintavételezés?
- Mi a helyzet a transzpozíciókkal? Jelenleg: teljes enumerációja a ’jó’ transzpozícióknak, ebből mintavételezés, ill. a rosszakból a *rejection* módszerrel (Miklós (2003) *Bioinformatics*, **19**:ii130–ii137.) Van jobb?



Konklúzió

A modern bioinformatikai modellezés interdiszciplínális:



→ Szükség van összefogásra. Ez a szeminárium remek lehetőség lenne erre!