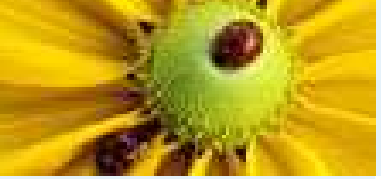
Ein springendes Profil-HMM zur Erkennung von rekombinanten HI-Viren

Mario Stanke

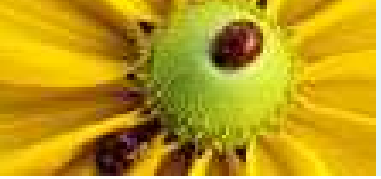
Department of Bioinformatics, University of Göttingen

mstanke@gwdg.de

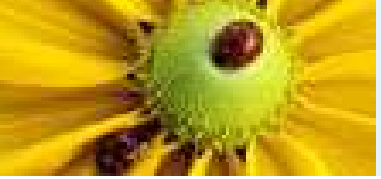


Überblick

1. Verallgemeinerte Hidden Markov Modelle
2. Profil-HMMs zur Modellierung von Sequenzfamilien
3. Rekombination bei HIV
4. jpHMM - ein “springendes” Profil-HMM



Verallgemeinerte Hidden Markov Modelle



Erinnerung HMMs

Z: Menge von Zuständen (z.B. 1=”fairer Würfel”, 2=”unfairer Würfel”)
Σ: Emissionsalphabet (z.B. $\Sigma = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$)

Ein HMM ist ein stochastischer Prozess

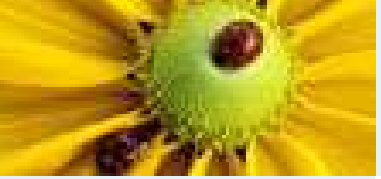
$$X_0, Y_0, X_1, Y_1, X_2, Y_2, \ldots,$$

wobei $X_i \in Z$ (Zustände) und $Y_i \in \Sigma$ (Emissionen).

Die Folge $X_0, X_1, X_2, \ldots$ ist eine homogene Markov-Kette und

$$P(Y_i = y_i \,|\, X_0 = x_0, \ldots, X_i = x_i, Y_0 = y_0, \ldots Y_{i-1} = y_{i-1}) = P(Y_i = y_i \,|\, X_i = x_i)$$

für alle $i > 1$, $x_0, \ldots, x_i \in Z$, $y_0, \ldots, y_i \in \Sigma$.



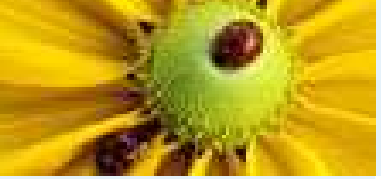
Brauchen Verallgemeinerung von HMM ...

... für viele Anwendungen.

Im HMM wird in jedem Zustand immer genau ein Zeichen emittiert. Aber z.B.

- Bei der Modellierung von sogenannten Sequenzalignments wird ein Modell benötigt, bei dem in einem Zustand auch kein Zeichen emittiert werden kann.
- In der Genvorhersage ist ein Modell sinnvoller, bei dem in den Zuständen ganze Worte (variabler Länge) emittiert werden können.

Beispiel: Unehrliches Kasino, bei dem jeder Würfel 10-20 mal gewürfelt wird bis er gewechselt wird.



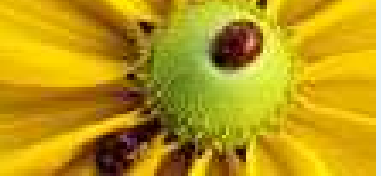
Idee: Emission von Wörtern anstatt Zeichen

Idee: Wir erlauben, dass eine Emission Y_i ein zufälliges ganzes Wort ist anstatt nur ein zufälliges Zeichen.

D.h.

$$Y_i \in \Sigma^* \qquad (i = 0, 1, 2, \ldots)$$

Σ^* ist die Menge aller Wörter (beliebiger endlicher Länge), die aus Zeichen aus dem Alphabet Σ gebildet werden können. Σ^* enthält auch das leere Wort ε, d.h. es soll in einem Zustand auch nichts emittiert werden können.



Verallgemeinertes HMM (GHMM)

Ein verallgemeinertes HMM ist ein stochastischer Prozess

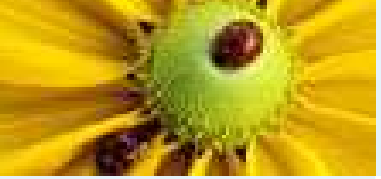
$$X_0, Y_0, X_1, Y_1, X_2, Y_2, \ldots,$$

wobei $X_i \in Z$ (Zustände) und $Y_i \in \Sigma^*$ (Emissionen).

Die Folge $X_0, X_1, X_2, \ldots$ ist eine homogene Markov-Kette und

$$\begin{aligned} & P(Y_i = y_i \,|\, X_0 = x_0, \ldots, X_i = x_i, Y_0 = y_0, \ldots Y_{i-1} = y_{i-1}) \\ = \quad & P(Y_i = y_i \,|\, X_i = x_i) \end{aligned} \tag{1}$$

für alle $i > 0$, $x_0, \ldots, x_i \in Z$, $y_0, \ldots, y_i \in \Sigma^*$. (1) ist unabhängig von i.



Bezeichnungen

Sei analog zum HMM

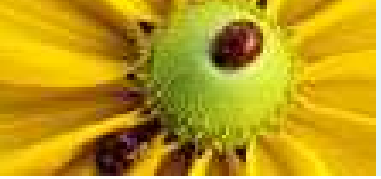
$$a_{q',q} := P(X_i = q \mid X_{i-1} = q').$$

D.h. $a_{q',q}$ ist die Übergangswkeit von Zustand q' zu Zustand q.
Wir führen auch hier einen imaginären Zustand '-1' ein um die Startwkeiten als Übergangswkeiten zu modellieren:
$P(X_0 = q) = a_{-1,q}$.

Bezeichung der Emissionswkeiten:

$$e_q(w) := P(Y_i = w \mid X_i = q) \qquad (q \in Z, w \in \Sigma^*)$$

ist die Wkeit, dass im Zustand q das Wort w emittiert wird.



Bezeichnungen

Sei $\sigma = \sigma[0, \ell) \in \Sigma^+$ eine Beobachtung der Länge ℓ.

Ein GHMM ist zwar unendliche Folge, aber wir betrachten in Anwendungen endliche Folgen bis zu einem Index n.

$$(X_0, Y_0, X_1, Y_1, \ldots, X_n, Y_n)$$

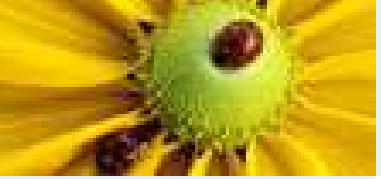
Sei

$$S = S_n = Y_0 Y_1 Y_2 \cdots Y_n$$

die Verkettung der ersten $n+1$ emittierten Wörter. Wir werden den Index n oft weglassen, wenn klar ist, auf welches n es sich bezieht. Wir nennen die Größe

$$\Phi = \Phi_n = ((X_0, U_0, V_0), (X_1, U_1, V_1), \ldots, (X_n, U_n, V_n))$$

mit $U_0 = 0$, $V_i = U_i + |Y_i|$, $U_{i+1} = V_i$ den Pfad. Die Segmentgrenzen U_i, V_i sind so gewählt, dass $Y_i = S[U_i, V_i)$. Zusätzlich zum Pfad eines normalen HMMs enthält der Pfad des GHMMs also auch die Info, wo die Zustände anfangen und enden.



Problemstellung in Anwendungen

Suchen den Pfad φ, der der Beobachtung σ zugrunde liegt. Fassen σ als Realisierung von S auf.

Ein GHMM ist wie ein HMM ein generatives Modell.

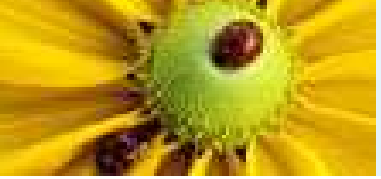
Dekodieren: Suchen wahrscheinlichsten Pfad, gegeben die Beobachtung σ:

$$\hat{\varphi} \in \operatorname{argmax} P(\Phi = \varphi \,|\, S = \sigma)$$

Pfad φ,

$v_n = \ell$

(n definiert durch φ). Nennen $\hat{\varphi}$ einen Viterbi-Pfad.



Viterbi-Algorithmus für GHMM

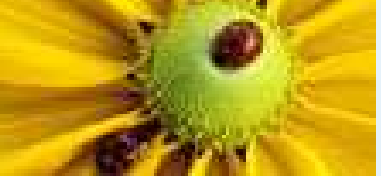
$$\begin{aligned}
\hat{\varphi} \quad &\in \quad \operatorname*{argmax}_{\text{Pfad } \varphi, v_n=\ell} P(\Phi = \varphi \,|\, S = \sigma) \\
&= \quad \operatorname*{argmax}_{\text{Pfad } \varphi, v_n=\ell} P(\Phi = \varphi, S = \sigma) \\
&= \quad \operatorname*{argmax}_{\text{Pfad } \varphi, v_n=\ell} \prod_{i=0}^{n} a_{x_{i-1}x_i} \cdot e_{x_i}(\sigma[u_i, v_i))
\end{aligned}$$

Viterbi-Variable:

$$\gamma_{q,t} := \max_{\substack{\text{Pfad } \varphi, \\ v_n=t+1, \\ x_n=q}} P(\Phi = \varphi, S = \sigma[0,t]) \qquad (q \in Z, 0 \leq t < \ell)$$

Angenommen, $P(|Y_i| = \varepsilon) = 0$ für alle i, d.h. jedes emittierte Wort hat mindestens die Länge 1. Dann ist ganz analog zur Viterbi-Rekursion im normalen HMM

$$\gamma_{q,t} = \max_{\substack{q' \in Z, \\ 0 \leq t' \leq t}} \gamma_{q',t'} \cdot a_{q',q} \cdot e_q(\sigma(t', t]). \qquad (2)$$



Vorwärts-Algorithmus für GHMM

Vorwärts-Variable:

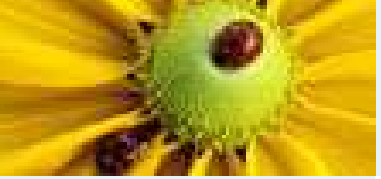
$$\alpha_{q,t} := \sum_{\substack{\text{Pfad } \varphi, \\ v_n = t+1, \\ x_n = q}} P(\Phi = \varphi, S = \sigma[0,t]) \qquad (q \in Z, 0 \leq t < \ell)$$

Auch der Vorwärts-Algorithmus funktioniert unter der Bedingung

$P(|Y_i| = \varepsilon) = 0$ ganz analog:

$$\alpha_{q,t} = \sum_{\substack{q' \in Z, \\ 0 \leq t' \leq t}} \alpha_{q',t'} \cdot a_{q',q} \cdot e_q(\sigma(t',t]). \qquad (3)$$

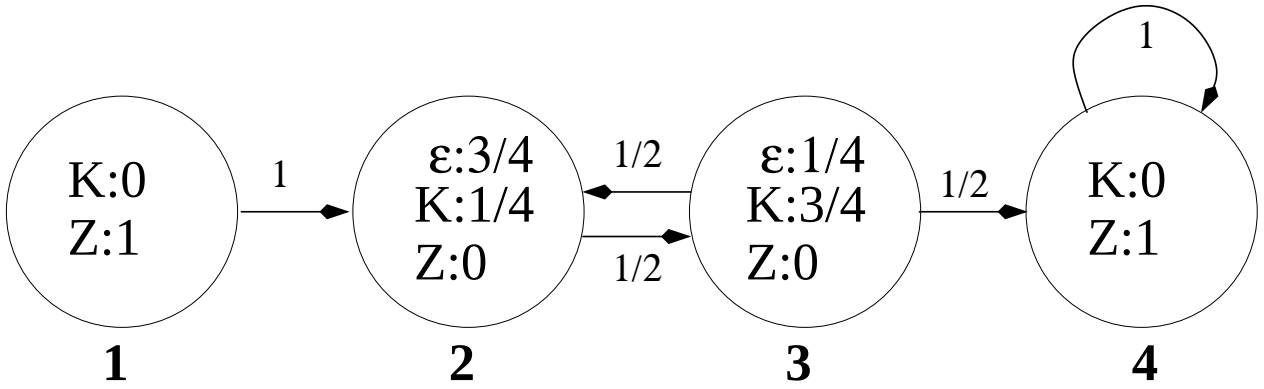
Dasselbe gilt für den Rückwärts-Algorithmus.
Erinnerung: Vorwärts- und Rückwärts-Algorithmus können dazu verwendet werden, die a-posteriori-Wkeiten der Zustände und die Wkeit der Beobachtung zu berechnen.



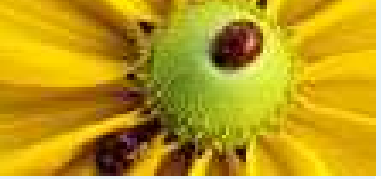
Leere Emission problematisch

Die Viterbi-, Vorwärts- und Rückwärts-Algorithmen funktionieren im allgemeinen nicht, wenn leere Worte emittiert werden können.

Beispiel:



Sei $\sigma = ZKZ$. Hier ist $\hat{\varphi} = ((1,0,1),(2,1,1),(3,1,2),(4,2,3))$ aber die Viterbirekursion funktioniert nicht, weil man etwa zur Berechnung von $\gamma_{2,1}$ den Wert von $\gamma_{3,1}$ benötigt und umgekehrt.



Weitere Forderung bzgl. Emission vom leeren Wort

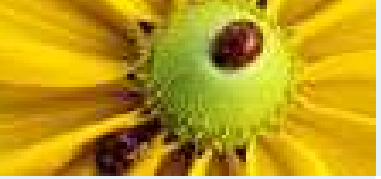
Damit die Algorithmen (Viterbi, Vorwärts, Rückwärts) analog übertragen werden können, fordern wir noch:

$$a_{q',q} \cdot e_q(\varepsilon) = 0 \qquad \text{falls } q' \geq q.$$

Dies kann unter Umständen durch Umnummerierung der Zustände erreicht werden.

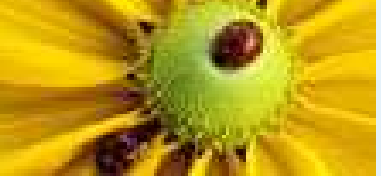
In Worten: Die Zustände sollten so sortiert werden können, dass die möglichen Vorgängerzustände eines Zustands q, in dem das leere Wort emittiert werden kann, vor q kommen.

Dann funktioniert die Viterbi-(Vorwärts, Rückwärts) Rekursion ohne Änderung genau wie z.B. in (2), da bei jedem möglichen Pfad zwei aufeinanderfolgende Zustände x_{i-1}, x_i mit leerer Emission y_i die Reihenfolge $x_{i-1} < x_i$ ist, und die Rekursionsvariable $\gamma_{x_{i-1},t}$ bei der Berechung von $\gamma_{x_i,t}$ bereits zür Verfügung steht.

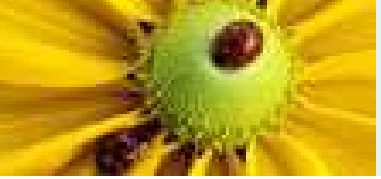


Beobachtungen/Bemerkungen

- Jedes HMM ist offenbar ein GHMM.
- Ein in diesem Sinne verallgemeinertes HMM heisst manchmal auch Hidden Semi-Markov Model (HSMM).
- Laufzeit von Viterbi/Vorwärts/Rückwärts: $O(N^2 \cdot \ell \cdot M)$
  Speicherbedarf: $O(N \cdot \ell)$
  Dabei:
  $N = |Z|$: Anzahl der Zustände
  ℓ: Länge der Beobachtung
  $M = max\{|w| \mid e_q(w) > 0, q \in Z, w \in \Sigma^*\}$ maximale Länge einer Emission



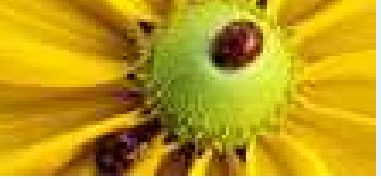
Profil-HMMs zur Modellierung von Sequenzfamilien



Multiples Sequenzalignment (MSA)

```
Subtyp A1:  GAGCAGAAAGACAGGGAACAGGCCCAACCCTTAGTT
Subtyp A2:  GAGAACAGGGAGCCGTCCACCCCTGCAATT
Subtyp B :  GAGCCGATAGACAAGGAACTGTATCCTTTAACT
Subtyp C :  GAGACGATAGACAAGGAACTGCCCTTAACT
Subtyp D :  GAGCAGAAAGACAAGGAACTGTATCCTTTAACT
Subtyp F1:  GAGCAGAAGGACGAGGGACAGGGACTGTATCCTCCCTTAGCC
Subtyp G :  GAGCAGAAGGAAAAGGAACTATATCCTCTATCT
Subtyp H :  GAGCAGCTGAAGGACAAGGAACCTCCCTTAGCT
Subtyp J :  GAGCCGAAGGACAAGGAACTGTATCCTCTAACT
Subtyp K :  GAGACCAAAGACAAGGAACAGAGCCCTCCTTTAACT
```

einige Ausschnitte von HIV-Sequenzen aus einer bestimmten Region eines Gens



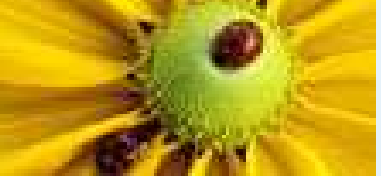
Multiples Sequenzalignment (MSA)

```
Subtyp A1:  GAGCAGAAAGACAGGGAACAGGCCCAACCCTTAGTT
Subtyp A2:  GAGAACAGGGAGCCGTCCACCCCTGCAATT
Subtyp B :  GAGCCGATAGACAAGGAACTGTATCCTTTAACT
Subtyp C :  GAGACGATAGACAAGGAACTGCCCTTAACT
Subtyp D :  GAGCAGAAAGACAAGGAACTGTATCCTTTAACT
Subtyp F1:  GAGCAGAAGGACGAGGGACAGGGACTGTATCCTCCCTTAGCC
Subtyp G :  GAGCAGAAGGAAAAGGAACTATATCCTCTATCT
Subtyp H :  GAGCAGCTGAAGGACAAGGAACCTCCCTTAGCT
Subtyp J :  GAGCCGAAGGACAAGGAACTGTATCCTCTAACT
Subtyp K :  GAGACCAAAGACAAGGAACAGAGCCCTCCTTTAACT
```

einige Ausschnitte von HIV-Sequenzen aus einer bestimmten Region eines Gens

Annahmen:

- Alle Sequenzen stammen von einer einzigen Vorfahr-Sequenz ab
- Die Sequenz verändert sich im Laufe der Evolution durch Mutationen, Insertionen und Deletionen

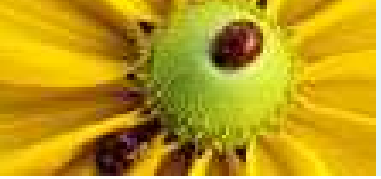


Multiples Sequenzalignment (MSA)

```
Subtyp A1:  GAGCA---GAAAGACAG------GGAACAGGCCCAACCCTTAGTT
Subtyp A2:  GAGAA---------CAG------GGAGCCGTCCACCCCTGCAATT
Subtyp B :  GAGCC---GATAGACAA------GGAACTGTA---TCCTTTAACT
Subtyp C :  GAGAC---GATAGACAA------GGAACT------GCCCTTAACT
Subtyp D :  GAGCA---GAAAGACAA------GGAACTGTA---TCCTTTAACT
Subtyp F1:  GAGCA---GAAGGACGAGGGACAGGGACTGTATCCTCCCTTAGCC
Subtyp G :  GAGCA---GAAGGAAAA------GGAACTATA---TCCTCTATCT
Subtyp H :  GAGCAGCTGAAGGACAA------GGAACC------TCCCTTAGCT
Subtyp J :  GAGCC---GAAGGACAA------GGAACTGTA---TCCTCTAACT
Subtyp K :  GAGAC---CAAAGACAA------GGAACAGAGCCCTCCTTTAACT
```

Alignment der Sequenzen:

Es werden Lückenzeichen ’-’ so eingefügt, dass Positionen, die wahrscheinlich von derselben Position im gemeinsamen Vorfahren abstammen, untereinander stehen.

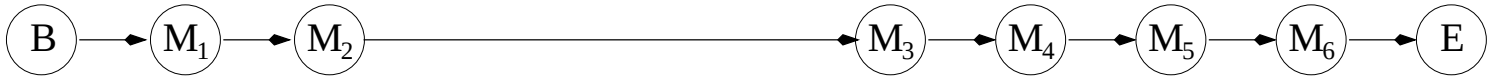


Profil-HMMs (Krogh 1994, Eddy 1995)

```
Subtyp A1:   C   A   -   -   -   G   A   A   A
Subtyp A2:   A   A   -   -   -   -   -   -   -
Subtyp B :   C   C   -   -   -   G   A   T   A
Subtyp C :   A   C   -   -   -   G   A   T   A
Subtyp D :   C   A   -   -   -   G   A   A   A
Subtyp F1:   C   A   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp G :   C   A   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp H :   C   A   G   C   T   G   A   A   G
Subtyp J :   C   C   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp K :   A   C   -   -   -   C   A   A   A
```

Profil-HMMs (Krogh 1994, Eddy 1995)

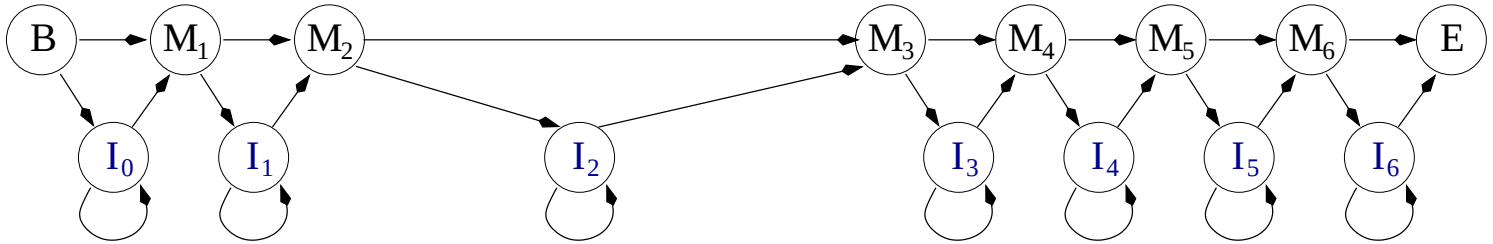
```
Subtyp A1:   C   A   -   -   -   G   A   A   A
Subtyp A2:   A   A   -   -   -   -   -   -   -
Subtyp B :   C   C   -   -   -   G   A   T   A
Subtyp C :   A   C   -   -   -   G   A   T   A
Subtyp D :   C   A   -   -   -   G   A   A   A
Subtyp F1:   C   A   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp G :   C   A   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp H :   C   A   G   C   T   G   A   A   G
Subtyp J :   C   C   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp K :   A   C   -   -   -   C   A   A   A
```



Match-Zustände M_i für jede hinreichend konservierte Pos. , emittiert 1 Zeichen

Profil-HMMs (Krogh 1994, Eddy 1995)

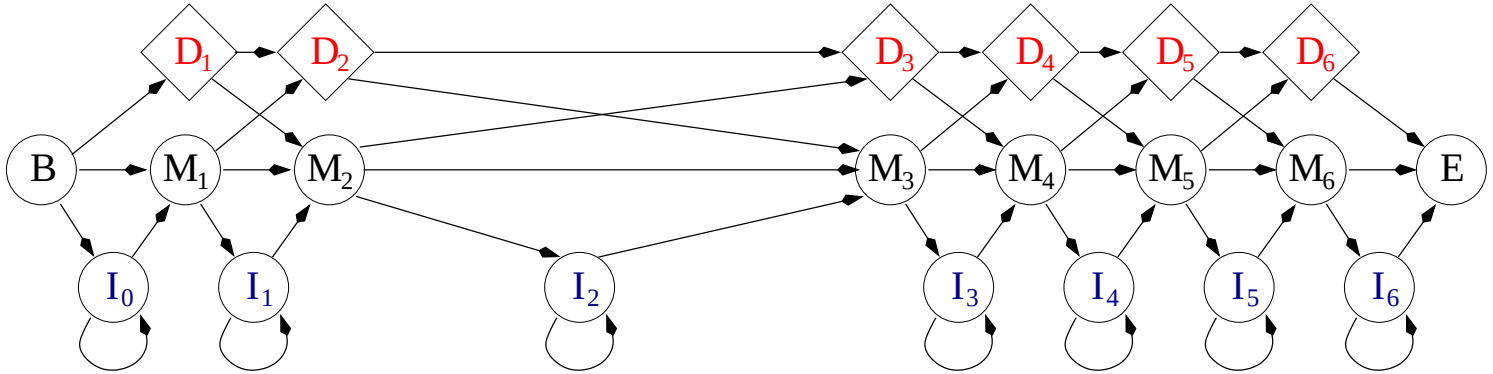
```
Subtyp A1:   C   A   -   -   -   G   A   A   A
Subtyp A2:   A   A   -   -   -   -   -   -   -
Subtyp B :   C   C   -   -   -   G   A   T   A
Subtyp C :   A   C   -   -   -   G   A   T   A
Subtyp D :   C   A   -   -   -   G   A   A   A
Subtyp F1:   C   A   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp G :   C   A   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp H :   C   A   G   C   T   G   A   A   G
Subtyp J :   C   C   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp K :   A   C   -   -   -   C   A   A   A
```



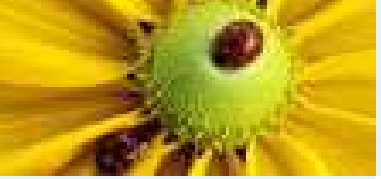
Match-Zustände M_i für jede hinreichend konservierte Pos. , emittiert 1 Zeichen
Insert-Zustände I_i um Einfügungen zu erlauben, emittiert 1 Zeichen

Profil-HMMs (Krogh 1994, Eddy 1995)

```
Subtyp A1:   C   A   -   -   -   G   A   A   A
Subtyp A2:   A   A   -   -   -   -   -   -   -
Subtyp B :   C   C   -   -   -   G   A   T   A
Subtyp C :   A   C   -   -   -   G   A   T   A
Subtyp D :   C   A   -   -   -   G   A   A   A
Subtyp F1:   C   A   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp G :   C   A   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp H :   C   A   G   C   T   G   A   A   G
Subtyp J :   C   C   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp K :   A   C   -   -   -   C   A   A   A
```



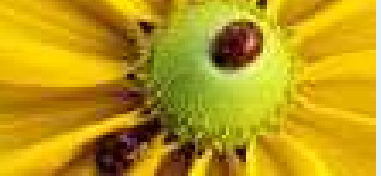
Match-Zustände M_i für jede hinreichend konservierte Pos. , emittiert 1 Zeichen
Insert-Zustände I_i um Einfügungen zu erlauben, emittiert 1 Zeichen
Delete-Zustände D_i um Löschungen zu erlauben, emittiert ε



Schätzen der Parameter

Müssen schätzen:

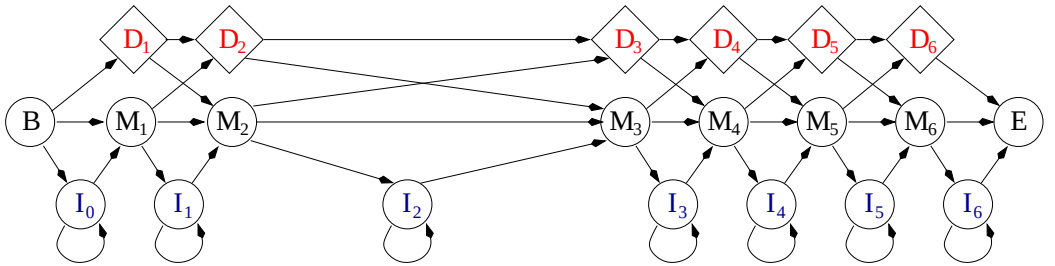
- Emissionswahrscheinlichkeiten $e_q(w)$ für Match- und Insertzustände
- Übergangswahrscheinlichkeiten $a_{q',q}$



Schätzen der Parameter

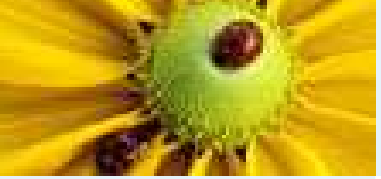
Das MSA induziert beobachtete Häufigkeiten der Emissionen und Übergänge.

```
Subtyp A1:   C   A   -   -   -   G   A   A   A
Subtyp A2:   A   A   -   -   -   -   -   -   -
Subtyp B :   C   C   -   -   -   G   A   T   A
Subtyp C :   A   C   -   -   -   G   A   T   A
Subtyp D :   C   A   -   -   -   G   A   A   A
Subtyp F1:   C   A   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp G :   C   A   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp H :   C   A   G   C   T   G   A   A   G
Subtyp J :   C   C   -   -   -   G   A   A   G
Subtyp K :   A   C   -   -   -   C   A   A   A
```



Z.B.:

In M_1 werden Emissionen beobachtet: 3xA, 7xC
In I_2 werden Emissionen beobachtet: 1xC, 1xG, 1xT
Übergänge aus M_2: 8x zu M_3, 1x zu D_3, 1x zu I_2



Schätzen der Parameter einer Multinomialverteilung

Allgemeines Problem:

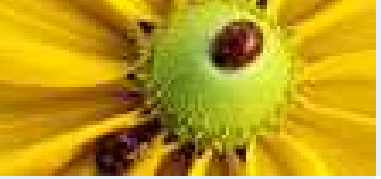
Ein Zufallsexperiment hat k verschiedene Ausgänge, die Ereignisse $1, 2, \ldots, k$.
Suchen Wkeiten $p_1, p_2, \ldots, p_k$ der k Ausgänge.

Wir haben

- einen Häufigkeitsvektor $\vec{n} = (n_1, n_2, \ldots, n_k)$
  (Stichprobe vom Umfang $n := n_1 + \cdots + n_k$)
- a-priori Wissen über die Verteilung von $\vec{p} = (p_1, p_2, \ldots, p_k)$

Bsp 1: Reisen in unbekanntest Land. Erste beiden Einwohner haben schwarze Haare. 1=schwarze Haare, 2=nicht schwarze Haare. $\vec{n} = (2, 0)$. Gesucht $p_1 \sim$ Anteil Einwohner mit schwarzen Haaren.

Bsp 2: Würfel. Auf jeder Seite steht 1, 2 oder 3. Würfeln 7 mal. $\vec{n} = (4, 3, 0)$. Suchen Wkeiten für 1,2,3.

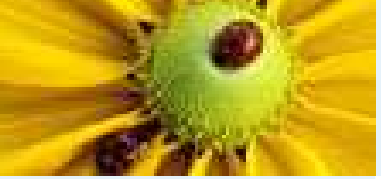


Multinomialverteilung

$\vec{n}$ ist multinomialverteilt:

$$P(\vec{n}\,|\vec{p}) = \frac{n!}{n_1! \cdot \ldots \cdot n_k!} p_1^{n_1} \cdot p_2^{n_2} \cdot \ldots \cdot p_k^{n_k}$$

(elementare Kombinatorik)



Bayessches Modell: A-priori Wissen

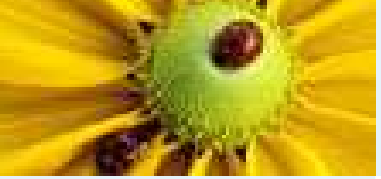
Wir betrachten den unbekannten Parametervektor selbst als zufällig.

Sei $D = \{(p_1, \ldots, p_k) \,|\, p_1 + \cdots + p_k = 1\}$ die Menge aller möglichen Parametervektoren.

A-priori Wissen kann als Verteilung auf D modelliert werden.

Sei f eine Dichte dieser a-priori Verteilung:

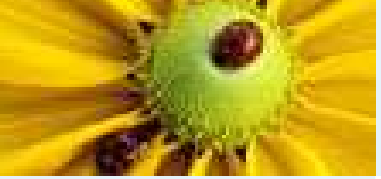
$$\int_D f(\vec{p})\, d\vec{p} = 1$$



Bayessches Modell

Der Zufällige Prozess, der den Häufigkeitsvektor $\vec{n}$ und den Parametervektor $\vec{n}$ erzeugt, läuft wie folgt ab:

1. Der Parametervektor $\vec{p} \in D$ wird zufällig gewählt gemäss der a-priori-Verteilung gegeben durch f.
2. Es werden n unabhängige Zufallsexperimente gemacht gemäss der Verteilung $\vec{p}$. $\vec{n}$ ist dann der Vektor, der die Häufigkeiten der k mgl. Ereignisse zählt.



Schätzung

Die Wkeit für das i-te Ereignis wird nun als

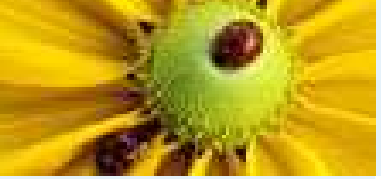
$$\begin{aligned} \hat{p}_i &:= P(i\text{-tes Ereignis} \,|\, \vec{n}) \\ &= \int_{D_{20}} p_i \cdot f(\vec{p} \,|\, \vec{n})\, d\vec{p}. \end{aligned} \tag{4}$$

geschätzt.
Dabei bezeichnet $f(\vec{p} \,|\, \vec{n}) = \frac{f(\vec{p}) \cdot P(\vec{n}|\vec{p})}{P(\vec{n})}$ die bedingte Dichte des Parametervektors $\vec{p}$ gegeben den Häufigkeitsvektor $\vec{n}$.

$P(\vec{n})$ kann nach der Formel von der totalen Wkeit berechnet werden

$$P(\vec{n}) = \int_{D_{20}} P(\vec{n}|\vec{p}) \cdot f(\vec{p})\, d\vec{p}. \tag{5}$$

Mit obigen Formeln können die Schätzungen $\hat{p}_i$ berechnet werden, wenn die Integrale in (4) und (5) berechnet werden können.



Dirichlet-Verteilung als a-priori-Verteilung

G. Lejeune Diririchlet *“Über die Lehre von den einfachen und mehrfachen bestimmten Integralen”* (G.Arendt, 1904) gehalten im Jahr 1852 in Göttingen:

$$\int_D \prod_{i=1}^{k} x_i^{\alpha_i - 1} \, d(x_1, \ldots, x_k) = \frac{\prod_{i=1}^{k} \Gamma(\alpha_i)}{\Gamma(\alpha_1 + \cdots + \alpha_k)} \tag{6}$$

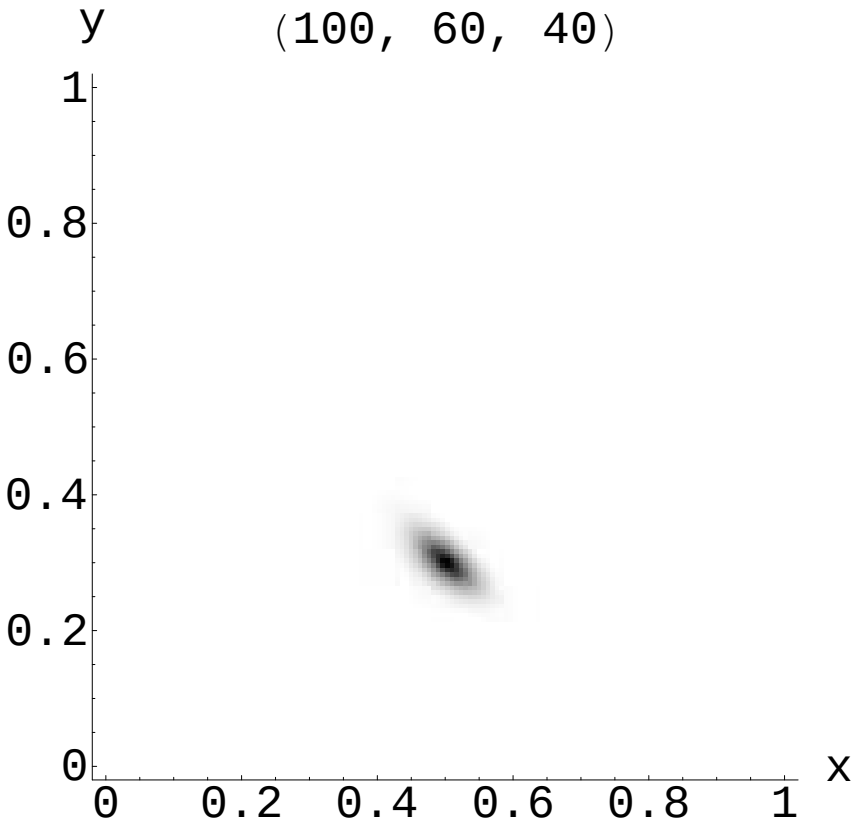
$\alpha_1, \alpha_2, \ldots, \alpha_k > 0$ Parameter

Dichte der Dirichlet-Verteilung:

$$f(\vec{p}) = \frac{\prod_{i=1}^{k} p_i^{\alpha_i - 1}}{\int_D \prod_{i=1}^{k} p_i^{\alpha_i - 1} \, d\vec{p}} \tag{7}$$

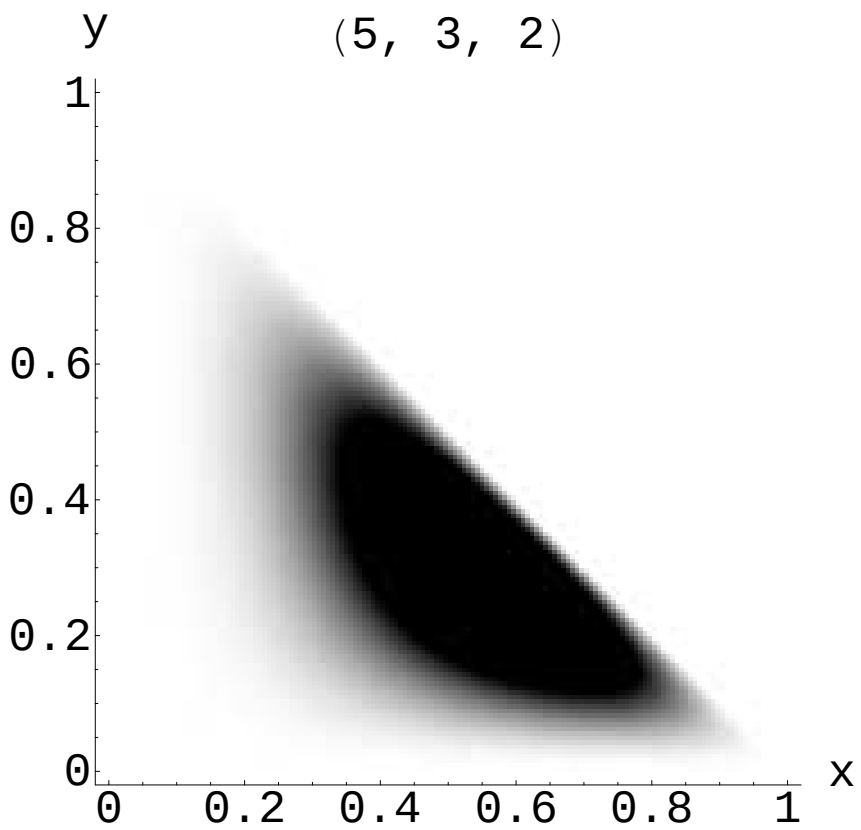
Erwartungswert: $\mathrm{E}p_i = \frac{\alpha_i}{\alpha_1 + \cdots + \alpha_k}$

Dirichlet-Verteilung als a-priori-Verteilung



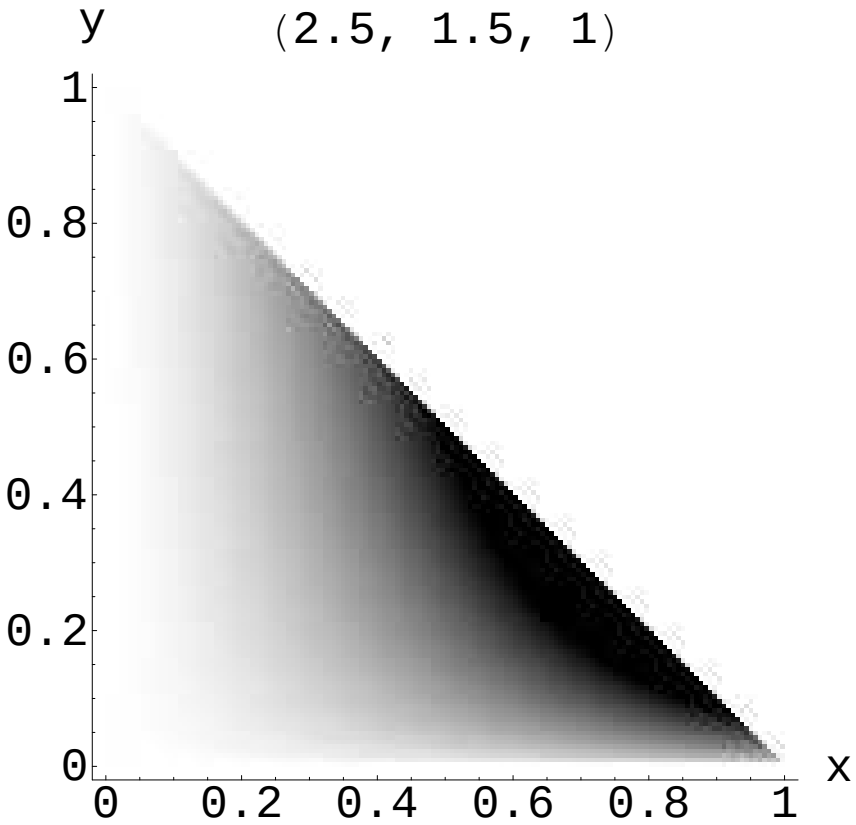
Einige Dirichlet-Verteilungen für $k = 3$ Dimensionen.
Oben stehen jeweils die Parameter $(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3)$.
Die Projektion auf die ersten beiden Dimensionen x und y wird gezeigt.
Die dritte Dimension z ist gleich $1-x-y$.
Je dunkler, desto grösser der Wert der Dichte.

Dirichlet-Verteilung als a-priori-Verteilung



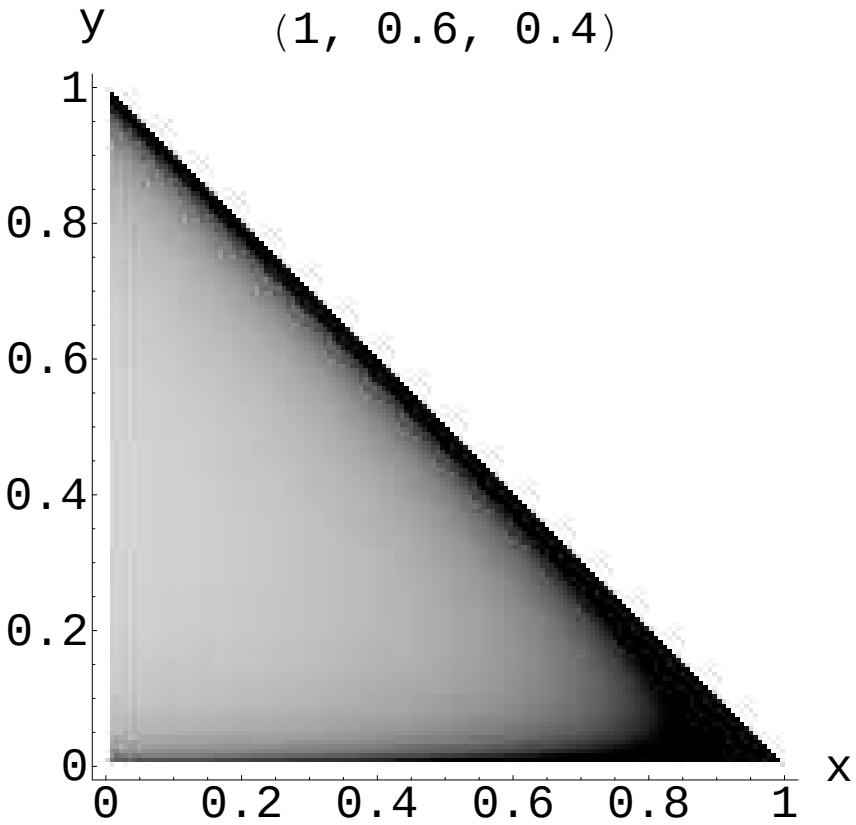
Einige Dirichlet-Verteilungen für $k = 3$ Dimensionen.
Oben stehen jeweils die Parameter $(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3)$.
Die Projektion auf die ersten beiden Dimensionen x und y wird gezeigt.
Die dritte Dimension z ist gleich $1-x-y$.
Je dunkler, desto grösser der Wert der Dichte.

Dirichlet-Verteilung als a-priori-Verteilung

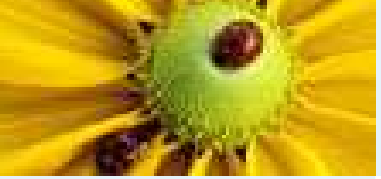


Einige Dirichlet-Verteilungen für $k = 3$ Dimensionen.
Oben stehen jeweils die Parameter $(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3)$.
Die Projektion auf die ersten beiden Dimensionen x und y wird gezeigt.
Die dritte Dimension z ist gleich $1-x-y$.
Je dunkler, desto grösser der Wert der Dichte.

Dirichlet-Verteilung als a-priori-Verteilung



Einige Dirichlet-Verteilungen für $k = 3$ Dimensionen.
Oben stehen jeweils die Parameter $(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3)$.
Die Projektion auf die ersten beiden Dimensionen x und y wird gezeigt.
Die dritte Dimension z ist gleich $1-x-y$.
Je dunkler, desto grösser der Wert der Dichte.

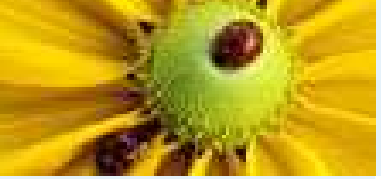


Schätzung mit Dirichlet-A-Priori-Verteilung

Setzt man dieses f in obige Formel ein, so erhält man

$$\hat{p}_i = \frac{n_i + \alpha_i}{\sum_j (n_j + \alpha_j)}$$

Bemerkung:
Die α_i nennt man in diesem Fall auch Pseudocounts, weil man auf dieses Ergebnis auch durch Schätzung mittels relativer Häufigkeiten kommt, wenn man so tut als beobachtete man $n_i + \alpha_i$ Ereignisse i.



Mischung von Dirichlet-Verteilungen

Nicht jedes a-priori Wissen kann hinreichend gut mit einer Dirichlet-Verteilung modelliert werden.

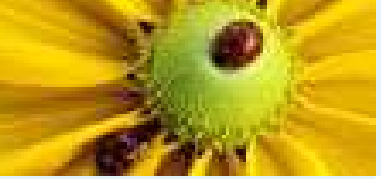
Beispiel: Haben Urne mit drei etwa gleich häufigen Typen von Würfeln: Stehen jeweils nur zwei Zahlen von 1, 2, 3 drauf. Entweder $\vec{p} \approx (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0)$ oder $\vec{p} \approx (\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2})$ oder $\vec{p} \approx (0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$.

Lösung: Mischung von Dirichlet-Verteilungen

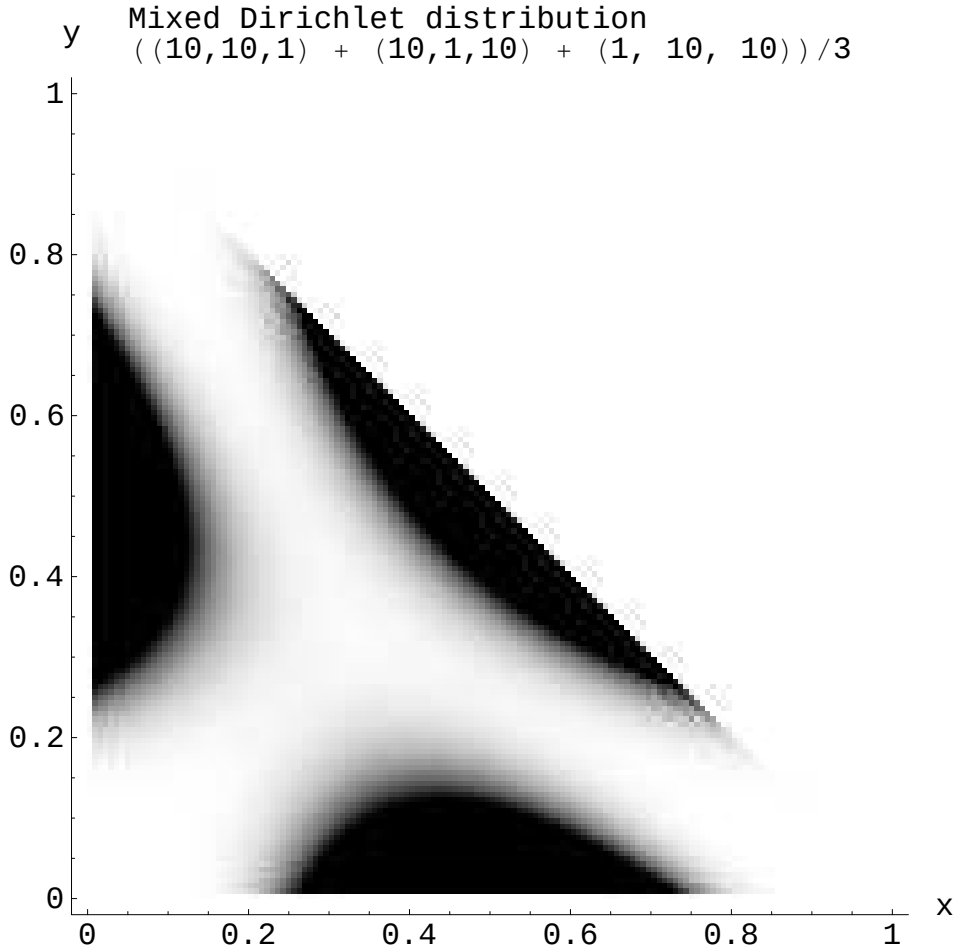
Sei f_j die Dichte einer Dirichlet-Verteilung ($j = 1, \ldots, \ell$) mit Parametern $\vec{\alpha}_j = (\alpha_{j,1}, \ldots, \alpha_{j,k})$ und $q_1, \ldots, q_k$, so dass $q_1 + \cdots + q_k = 1$.
Dann ist

$$f = q_1 f_1 + \cdots + q_\ell f_\ell.$$

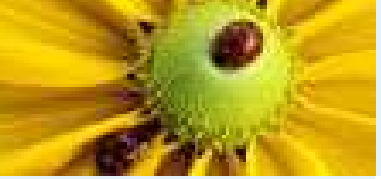
die Mischung der Dirichletverteilungen $f_1, \ldots, f_\ell$ mit Mischungskoeffizienten q_i.



Mischung von Dirichlet-Verteilungen



Eine Mischung aus 3 Dirichlet-Verteilungen, die in etwa dem a-priori-Wissen aus dem Würfelbeispiel entspricht.



Schätzen der Parameter im Profil-HMM

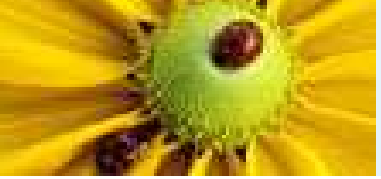
Schätzen der Übergangswkeiten:
Bayessches Modell mit Dirichlet a-priori-Verteilung (Pseudocounts)

Schätzen der Emissionswkeiten:

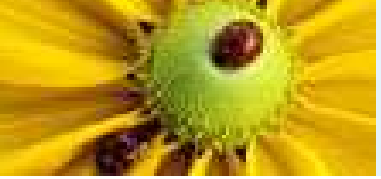
- DNA: Bayessches Modell mit Dirichlet a-priori-Verteilung (Pseudocounts)
- Proteinsequenzen: Bayessches Modell mit Mischung von Dirichlet-Verteilungen als a-priori-Verteilung

Wahl der Parameter der a-priori-Verteilung: Z.B. nach Maximum-Likelihood-Prinzip. Seien $\vec{n}_1, \vec{n}_2, \ldots, \vec{n}_t$ die beobachteten Häufigkeitsvektoren aus t unabhängigen Stichproben (Trainingsdaten). Nach dem ML-Prinzip wird dann α wie folgt geschätzt.

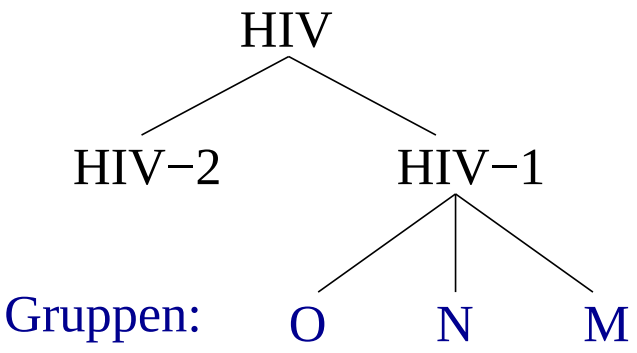
$$\hat{\alpha} = \operatorname*{argmax}_{\alpha} \prod_{j=1}^{t} P(\vec{n}_j \mid \alpha)$$

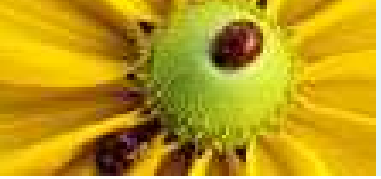


Rekombination bei HIV

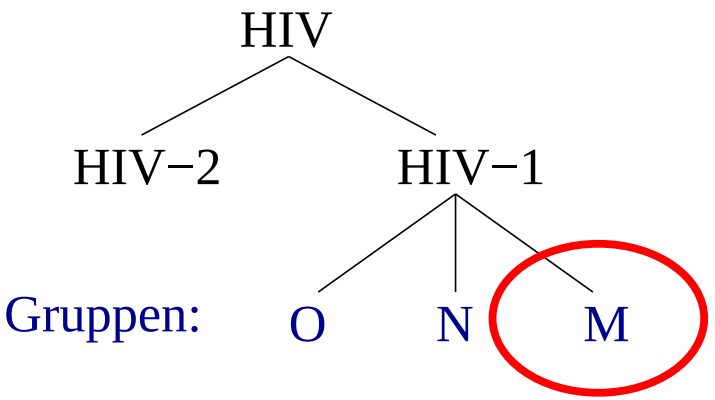


Human Immunodeficiency Virus (HIV)



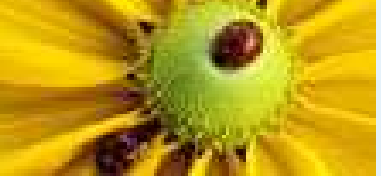


Human Immunodeficiency Virus (HIV)

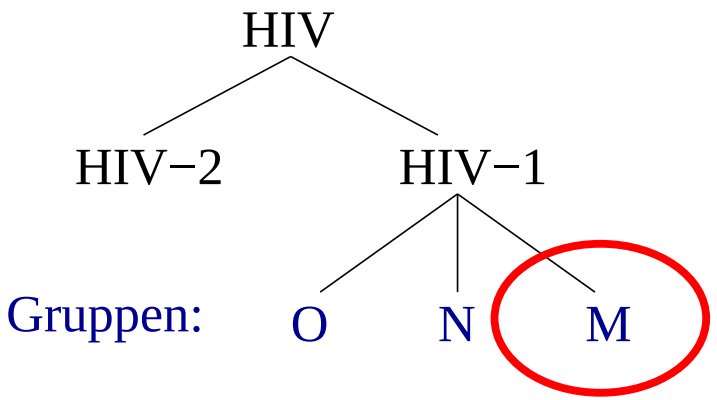


Gruppe M:

- hauptverantwortlich für die globale Pandemie
- $> 96\%$ aller Infektionen

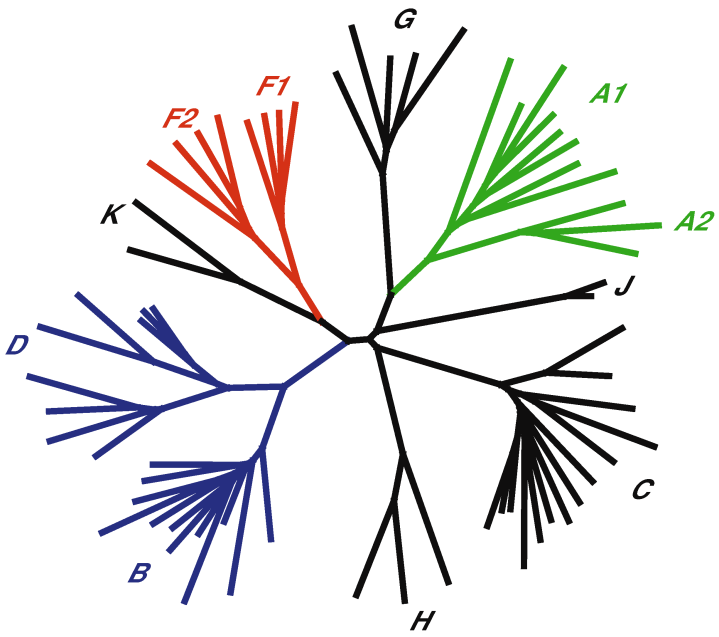


Human Immunodeficiency Virus (HIV)



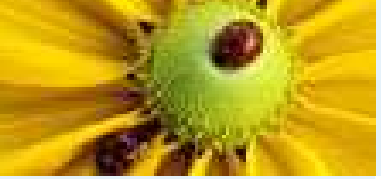
Gruppe M:

Subtypen A-D,F-H,J,K
Subsubtypen A1, A2, F1, F2

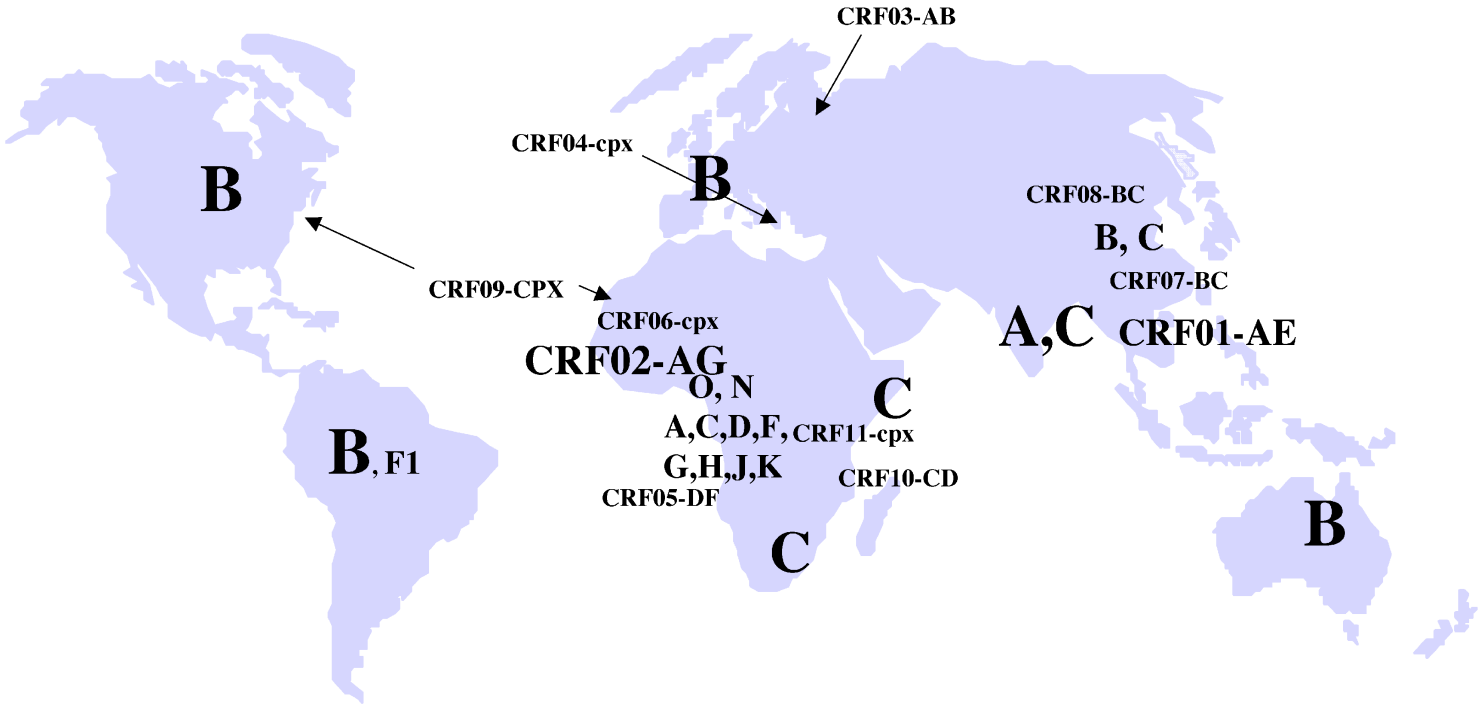


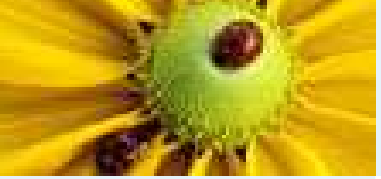
Gruppe M:

- hauptverantwortlich für die globale Pandemie
- $> 96\%$ aller Infektionen



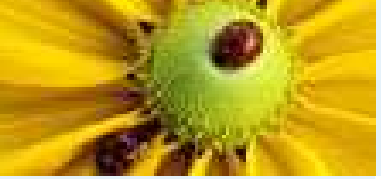
Geographische Verteilung von Subtypen und CRFs





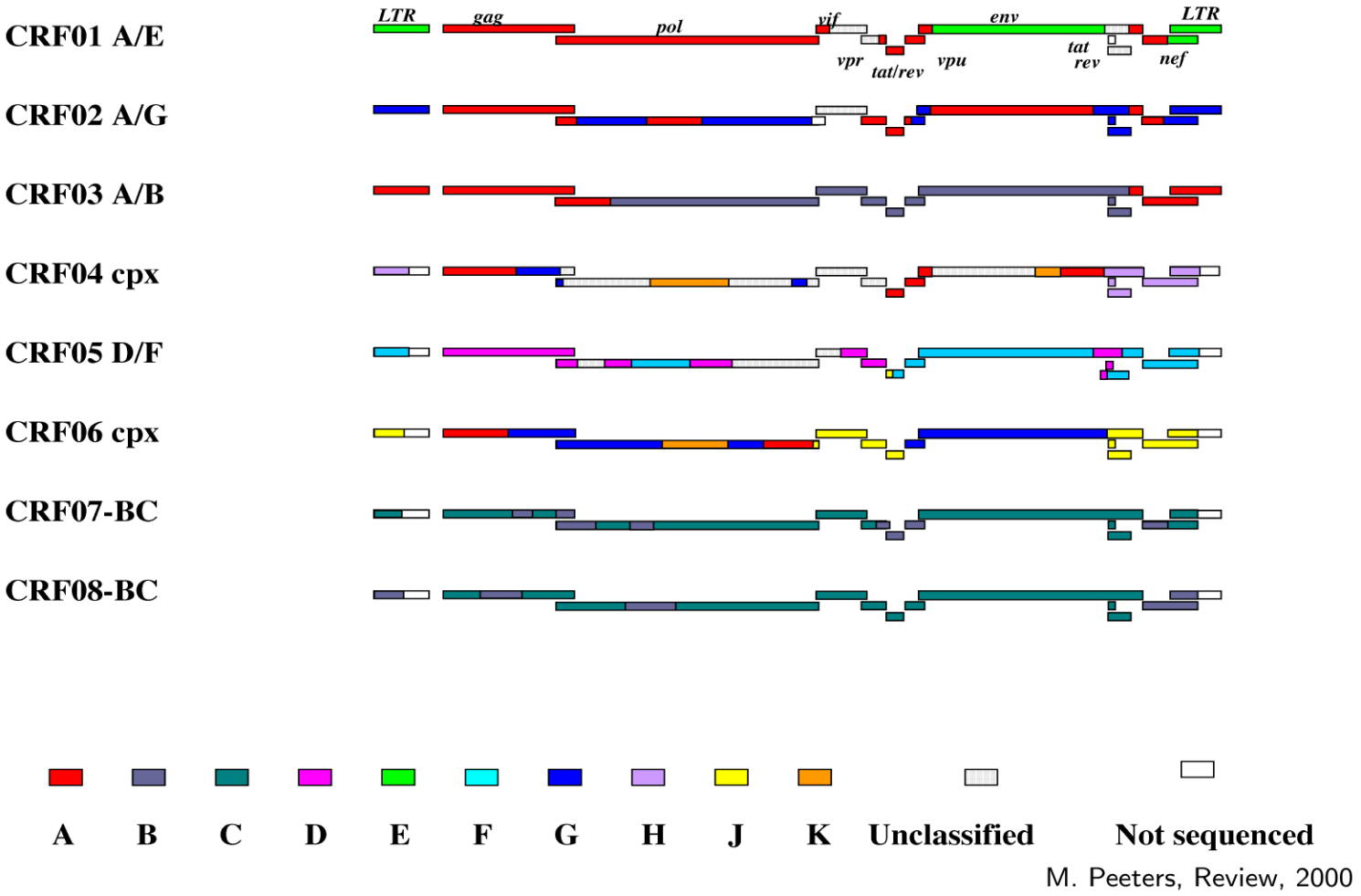
Circulating Recombinant Forms (CRFs)

- Formen des HIV, die sich aus mehreren Stämmen rekombiniert und ausgebreitet haben
- entstehen durch Mehrfachinfektion eines Individuums
- zur Zeit 34 solcher CRFs bekannt

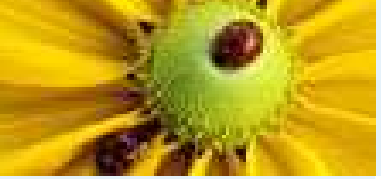


Circulating Recombinant Forms (CRFs)

Beispiele:

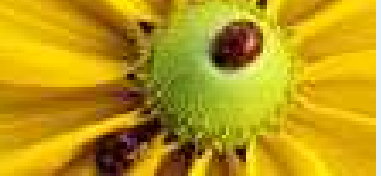


M. Peeters, Review, 2000

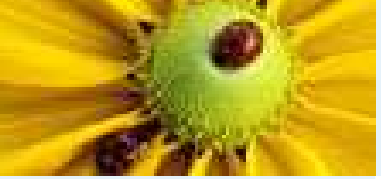


Erkennung von Rekombination wichtig

- Subtypen unterschiedliche Ausbreitungsraten, Fitness, Krankheitsverlauf
- CRFs teilweise fitter als Elternstämme
- Entwicklung von Impfstoffen und Anti-Retroviralen Medikamenten
- Verstehen der Dynamik der Ausbreitung



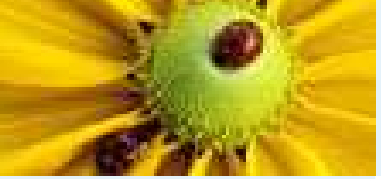
jpHMM - ein “springendes” Profil-HMM



Springendes Alignment

Springendes Alignment (Spang et al., 2002)

Subtyp 1	**AATTG** **AA−TG** **AC−TT**
Subtyp 2	**ACATG** **CCACG**
Eingabesequenz	**ATTAAG**

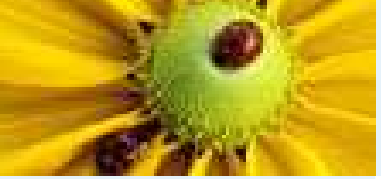


Springendes Alignment

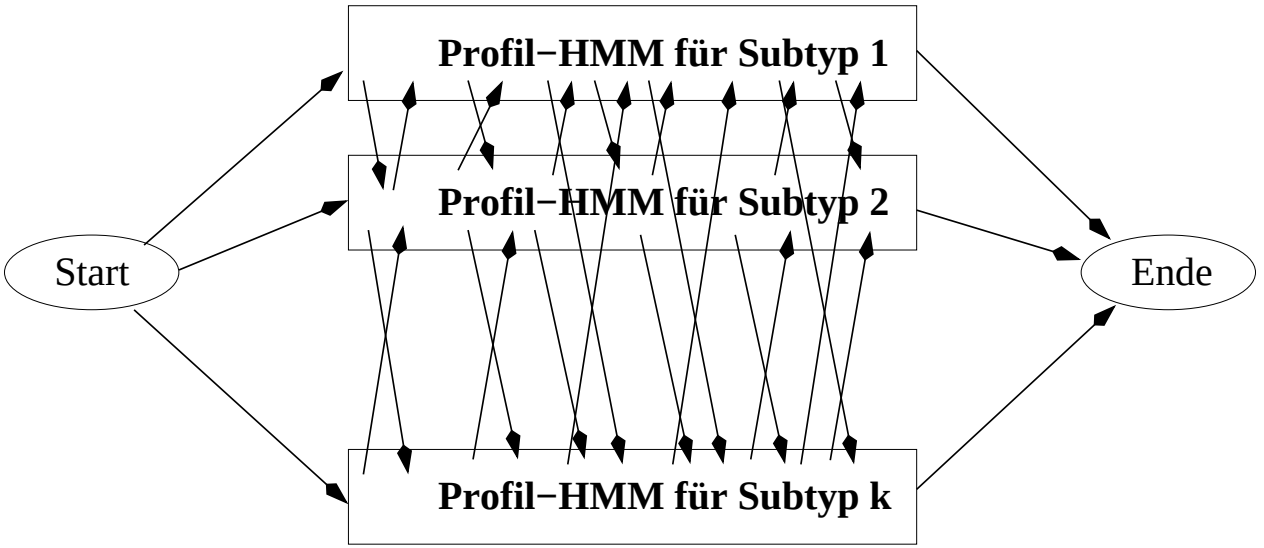
Springendes Alignment (Spang et al., 2002)

Subtyp 1	A--ATTG A--A-TG A--C-TT
Subtyp 2	A--CATG C--CACG
Eingabesequenz	ATTAA-G

- Eingabesequenz wird nur zu einem Referenz-Subtyp aligniert
- Der Referenz-Subtyp kann wechseln (“Sprung”)



Springendes Profil-HMM (jpHMM)



- jeweils ein Profil-HMM modelliert reine HIV-Sequenzen eines Subtyps
- Sprünge sind von jedem Subtypen zu jedem anderen an fast jeder Stelle erlaubt

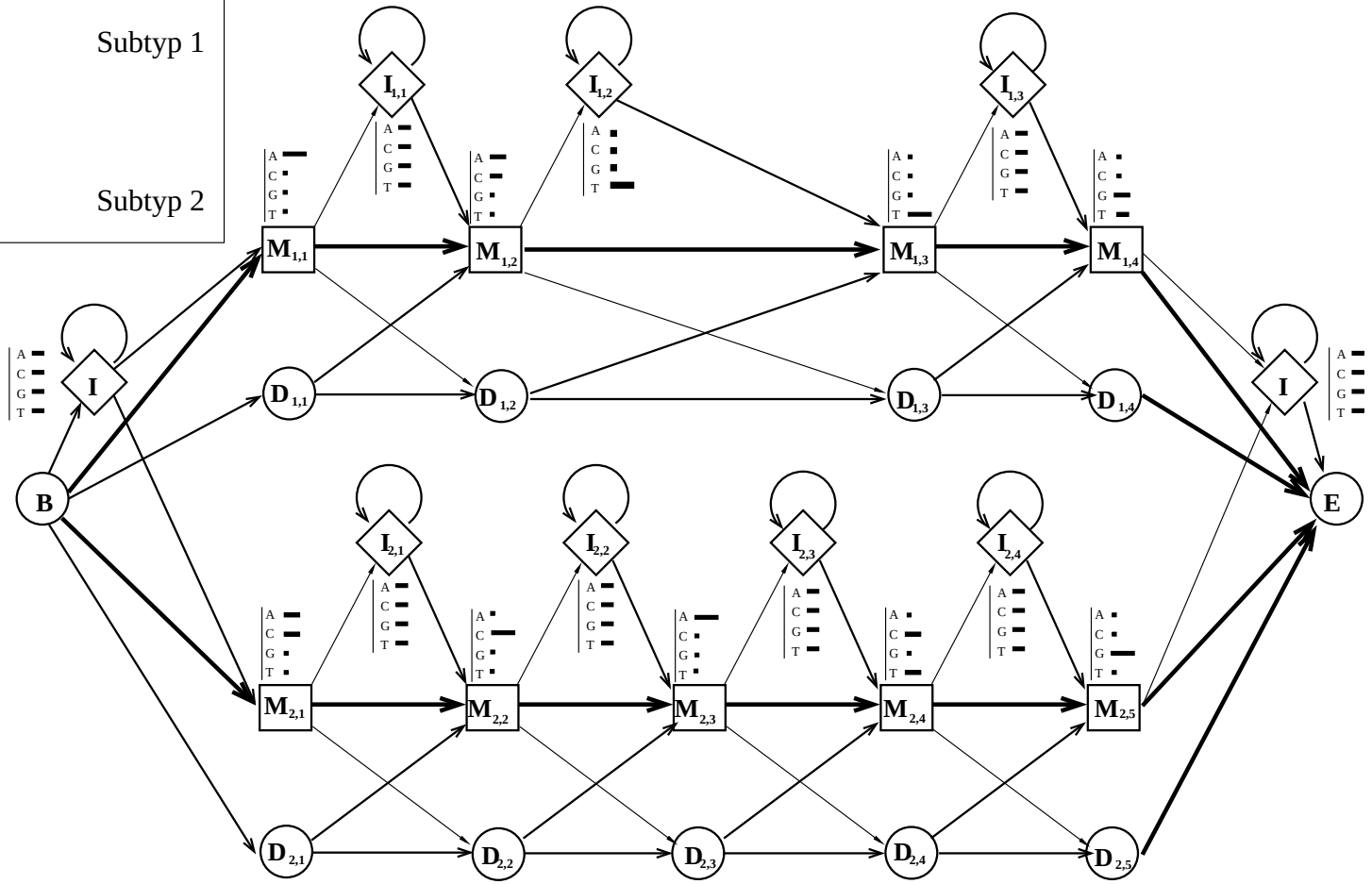
Springendes Profil-HMM

AATTG
AA−TG
AC−TT

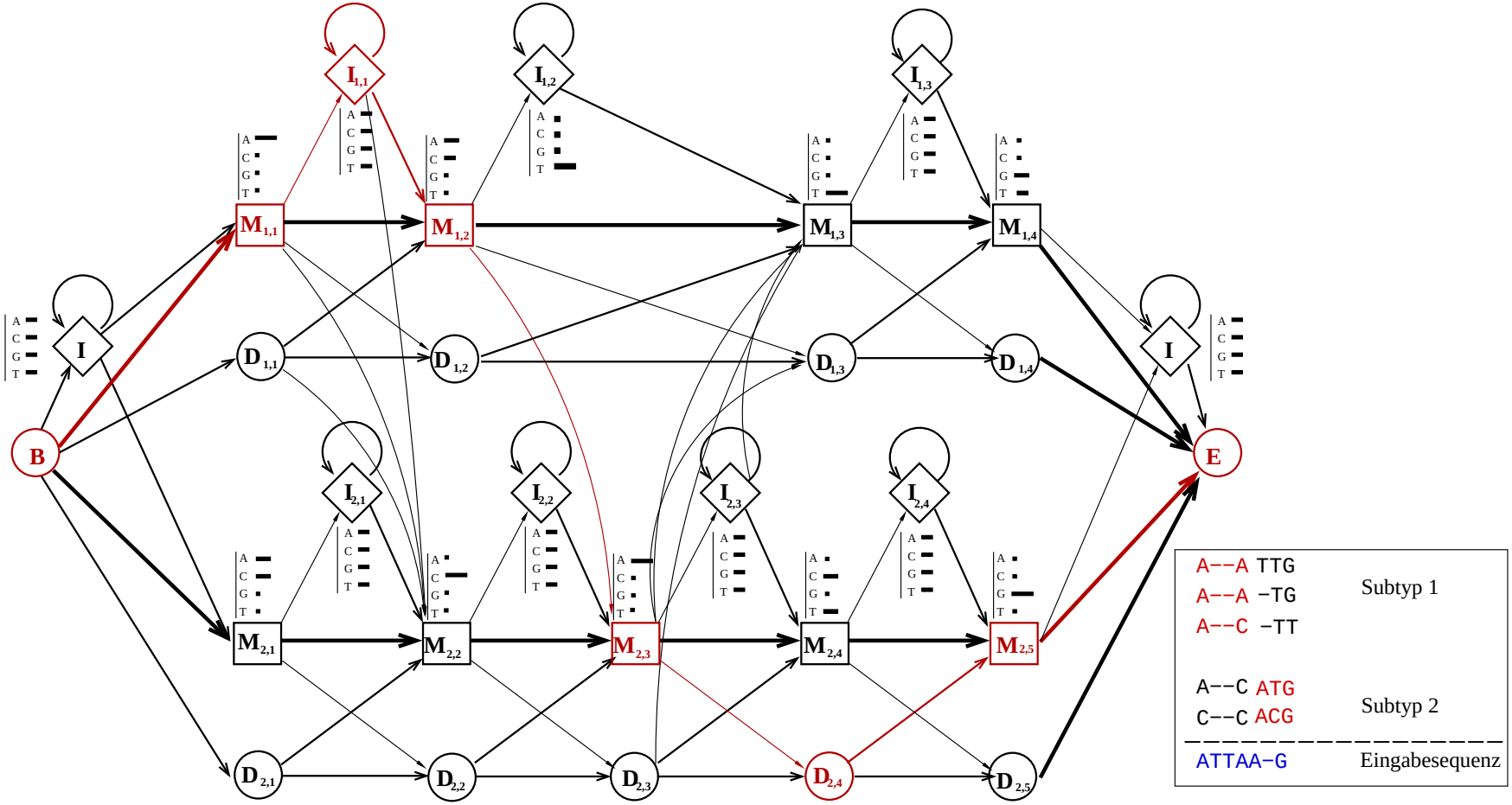
Subtyp 1

ACATG
CCACG

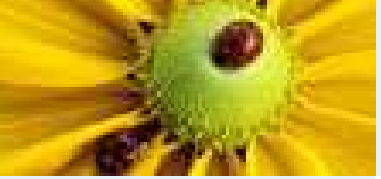
Subtyp 2



Springendes Profil-HMM



Jeder Pfad entspricht einem springenden Alignment und definiert die Rekombinations-Bruchstellen und Eltern-Subtypen.



Decoding the Jumping Profile HMM

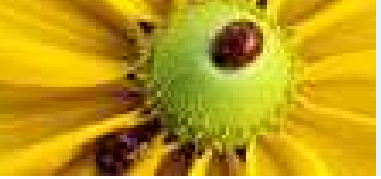
Wollen den wahrscheinlichsten – oder wenigstens einen wahrscheinlichen Pfad – $\hat{g}$ durch das HMM finden, gegeben die unklassifizierte HIV-Eingabesequenz σ.

Größe eines HIV Genoms: $n \approx 10000$ Zeichen
Anzahl der Subtypen: 14
Anzahl der Zustände im HMM: $|Z| \approx 10000 \cdot 14 \cdot 3 = 420000$

$\hookrightarrow$ Zu groß für den Viterbi-Algorithmus.
Verwenden heuristische Beschleunigung um Speicherplatz und Zeit und sparen:

Beam-Search-Algorithmus

Idee: Berechne die Viterbi-Rekursion *nicht* auf einer (dynamisch ermittelten) Teilmenge von unwahrscheinlichen Zustand/Position-Kombinationen.



Beam-Search-Algorithmus

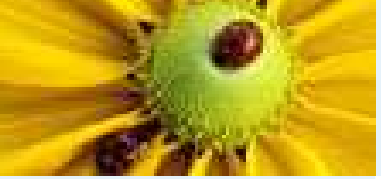
modifizierte Viterbi-Variable $\gamma'_{q,t} \leq \gamma_{q,t}$
wird in jedem Schritt t nur für Teilmenge $\mathcal{A}_t$ von Zuständen gespeichert.

$$\mathcal{A}_t = \{q \,|\, \gamma'_{q,t} \geq B\gamma^*_t\} \tag{8}$$

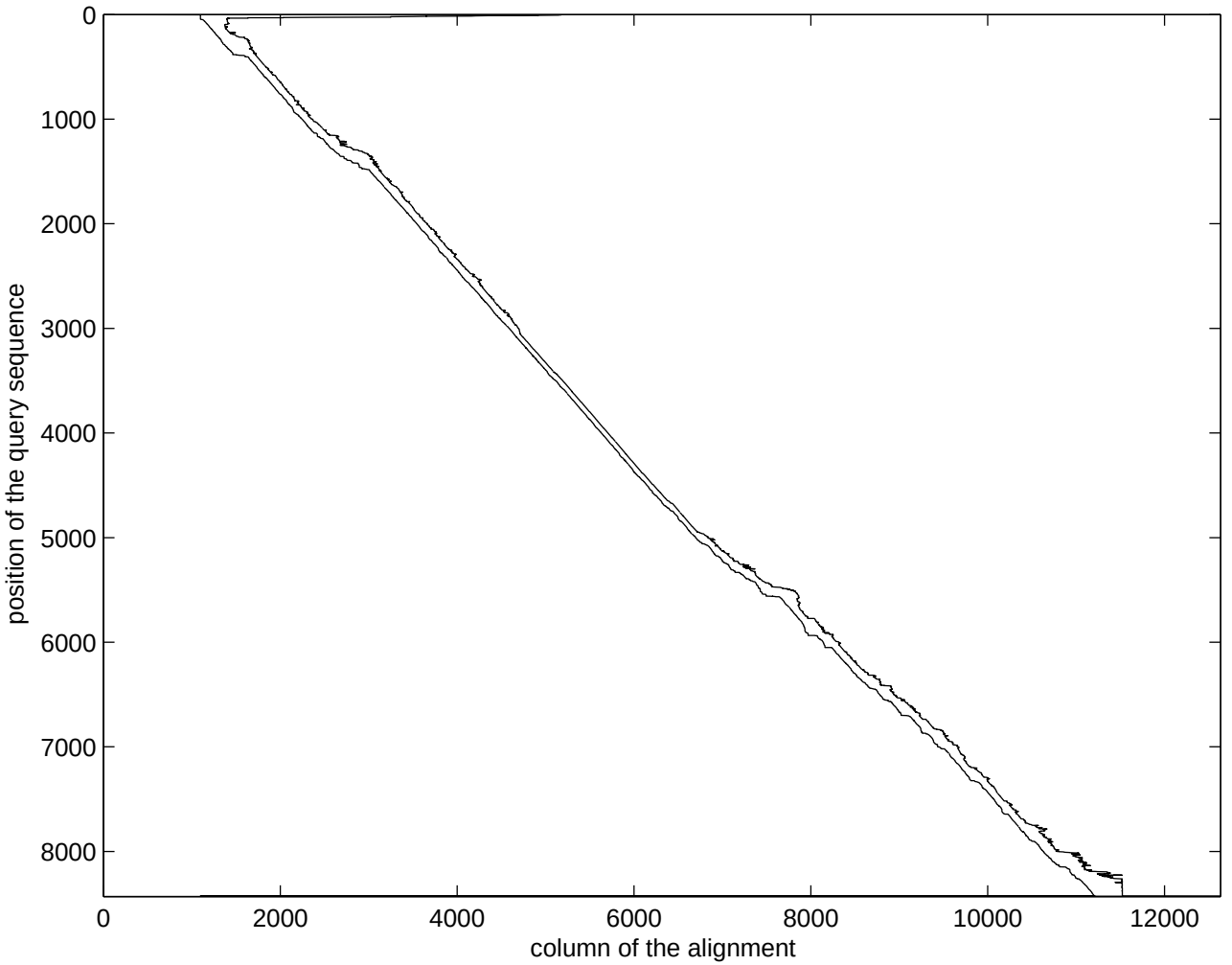
Dabei ist

$$\gamma^*_t = \max_q \gamma'_{q,t}$$

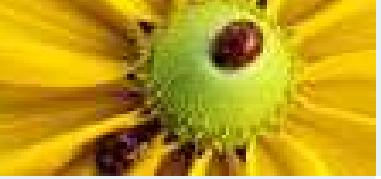
und $0 < B \ll 1$ der “Beam”.
$\mathcal{A}_t$: Menge der aktiven Zustände.
$\gamma'_{q,t} := 0$,falls $q \notin \mathcal{A}_t$,
d.h. die modifizierten Viterbi-Variablen der inaktiven Zustände werden auf 0 gesetzt und brauchen nicht gespeichert zu werden.
Im nächsten Schritt $t+1$ der Rekursion brauchen die modifizierten Viterbi-Variablen $\gamma'_{q,t+1}$ nur von Zuständen berechnet zu werden, die von Zuständen in $\mathcal{A}_t$ durch einen Pfad mit nur einer Emission erreichbar sind.



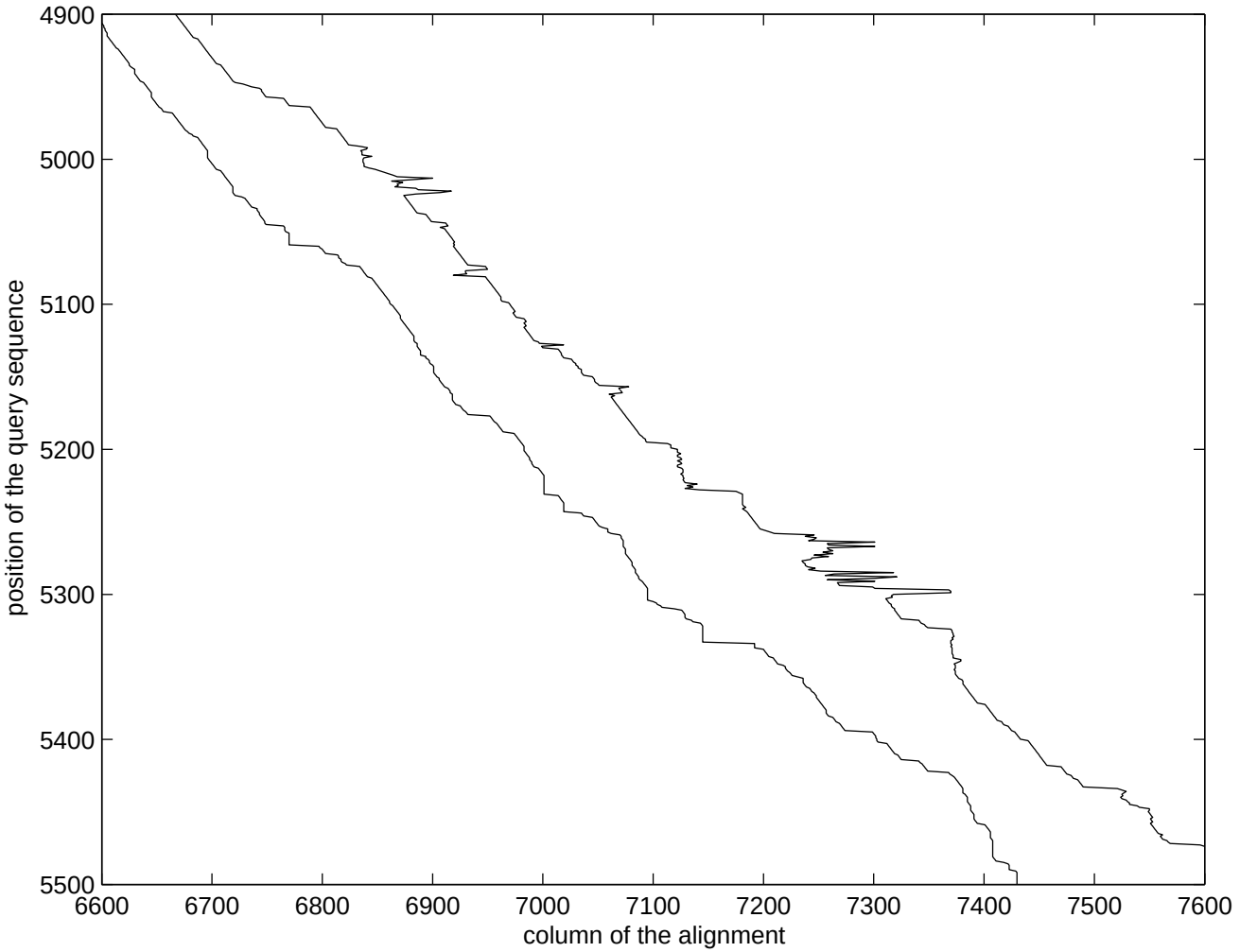
Beam search algorithm



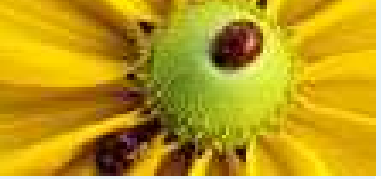
Spalten, die aktive Zustände enthalten bei $B = 10^{-20}$.
Durchschnittliche Anzahl altiver Zustände: ca. 2000



Beam search algorithm

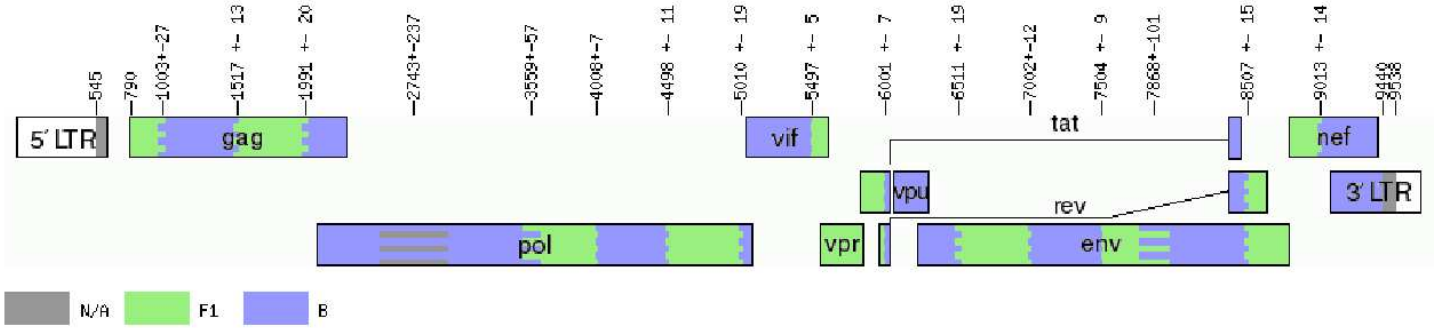


Spalten, die aktive Zustände enthalten bei $B = 10^{-20}$.
Durchschnittliche Anzahl altiver Zustände: ca. 2000



Beispielausgabee von jpHMM

Genome map (based on HXB2 numbering)



Note:

- Numbers in the above figure denote intervals for recombination breakpoints based on HXB2 numbering.
- The uncolored regions denote missing information due to input fragment sequence.
- The gray regions denote missing infomation due to uninformative subtype models (subtype: N/A).
- The sequence regions of less than 10 nucleotides long are too short to be mapped onto the genome map.

Posterior probabilities of the subtypes (based on HXB2 numbering)