Wykład 7

Porównanie wielu różnych sekwencji

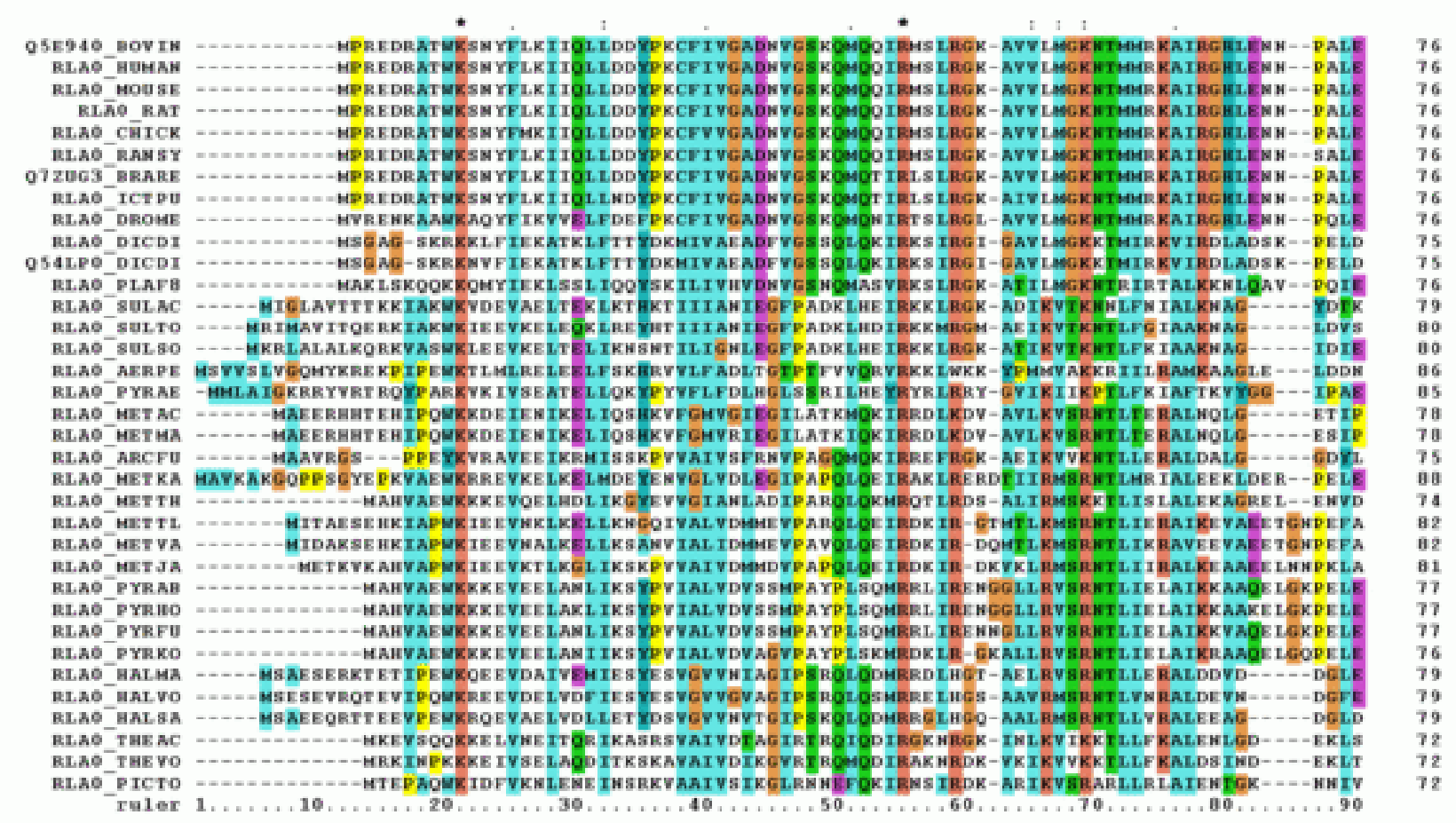
T O J E S T T A S E K W E N C J A

T A M T A J E S T T E Z S E K W E N C J A

ITOTEZJESTSEKWENCJA

```
   TO      JESTTA  SEKWENCJA
   |       | | | |  || | | | | | ||
  TAMTAJESTTEZSEKWENCJA
   |       | | | |  | | | | | | | ||
 ITO       JEST    SEKWENCJA
```

Test bardzo wielu sekwencji



autor: Miguel Andrade, http://en.wikipedia.org/wiki/Multiple_sequence_alignment

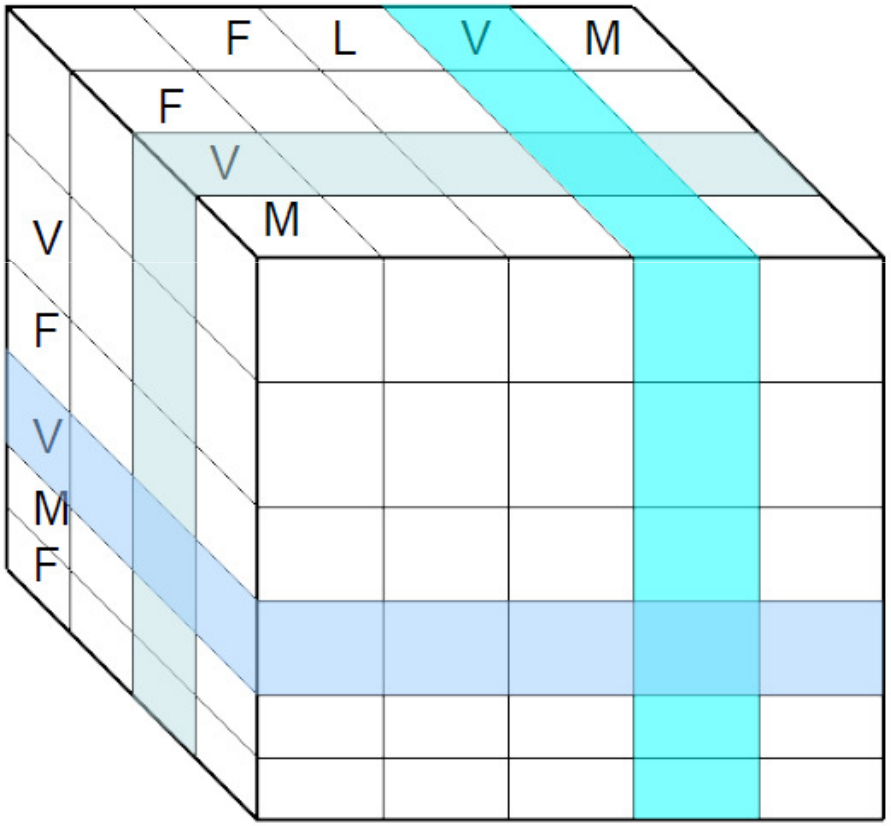
Dopasowanie wielu sekwencji (Multiple Sequence Alignment)

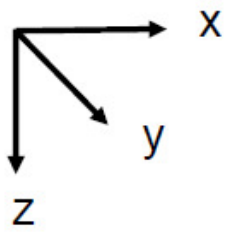
- Bardziej wiarygodne
  - rozstrzyga sytuacje niejednoznaczne dla dwóch sekwencji
  - wskazuje regiony o dużym podobieństwie

- Zastosowania
  - poszukiwanie wzorców w danej rodzinie białek
  - tworzenie drzew filogenetycznych
  - wykrywanie homologii nowej sekwencji
  - przewidywanie struktury przestrzennej nowej sekwencji

MSA – jak to zrobić?

- Programowanie dynamiczne w *n* wymiarach?
  np. 3 sekwencje (macierz 3-wym.)
  FLVM
  FVM
  VFVMF





- Możliwe ruchy:

  X
  Y
  X+Y
  Z
  Y+Z
  X+Z
  X+Y+Z

Niepraktyczne, spotka nas przekleństwo wymiarowości!

Slajd na podst. wykładu J.C. Nebela

Metody

- Programowanie dynamiczne
- Dopasowanie hierarchiczne (klastrowanie)
- Ukryte modele Markowa (Hidden Markov Models – HMM)
- Metody uczenia maszynowego
- Algorytmy genetyczne
- Metody wykorzystujące wiedzę filogenetyczną

Klastering czyli uczenie bez nadzoru

Odległość pomiędzy elementami

Pomiędzy elementami zbioru danych *x* (wektor *p*-cech) wyznaczane są wartości funkcji podobieństw lub niepodobieństwa *d* (dissimilarity; częściej)

$$D(x_i, x_{i'}) = \sum_{j=1}^{p} d_j(x_{ij}, x_{i'j})$$

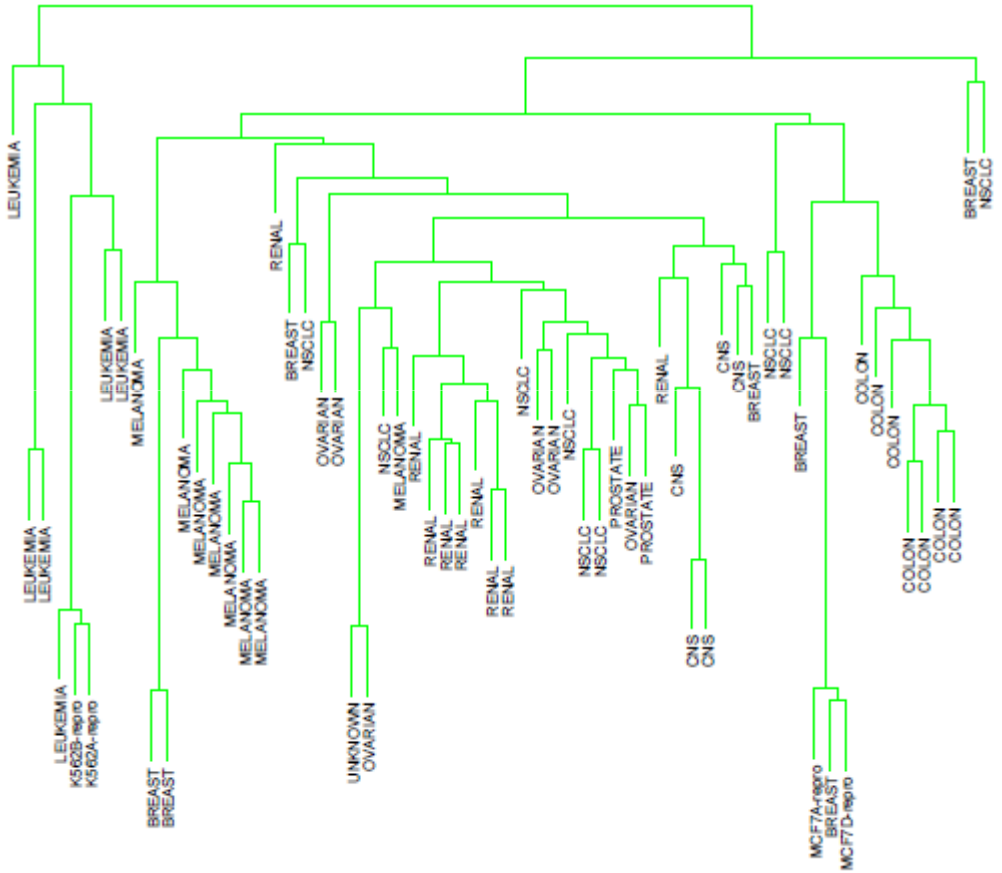
Najczęściej jest to kwadrat odległości:

$$d_j(x_{ij}, x_{i'j}) = (x_{ij} - x_{i'j})^2$$

Jeżeli wpływ cech jest niezrównoważony to można zastosować sumę ważoną z cech (ale $w_j = 1$ nie oznacza jednakowego wpływu bo zależy od rozkładu pomiędzy cechami):

$$D(x_i, x_{i'}) = \sum_{j=1}^{p} w_j \cdot d_j(x_{ij}, x_{i'j}); \quad \sum_{j=1}^{p} w_j = 1$$

Z góry do dołu (klastering)



Klasteryzacja k-średnich

Inicjalizacja:

m = 0 % nr iteracji,

D_m = ∞ % średni błąd kwantyzacji w m-tej iteracji)

Wybierz N początkowych wektorów kodujących r_i

Określ maksymalny błąd kwantyzacji ε

Iteracja:

* Dopóki D_m > ε :

Podziel wektory danych na N grup. Wektor x_j jest przypisywany do i-tej grupy, gdy $d(x_j, r_i) \leq d(x_j, r_k)$ dla wszystkich pozostałych centroidów r_k

Wyznacz nowe centroidy r_i

Wyznacz średni błąd kwantyzacji D_m i sprawdź czy D_m < ε

Jeśli nie jest: m=i+1 i wróć do *

Przykład

1. Zbiór danych o dwóch cechach:
   np. **D**= {(1,12), (17,1), (2,14), (5,17),(12,3),(20,2)}
2. Decydujemy się na podział na K (np. 2) klastry
   (wybór K istotny problem, będzie omówiony w przyszłości)
3. Definiujemy co to jest odległość pomiędzy obiektami
4. Losujemy (lub inaczej wybieramy) K centroidów:
   np. **c1**={12,3}, **c2**={20,2}
5. Obliczamy w kolejnych iteracjach nowe centroidy:
   Znajdujemy punkty, które są bliższe **c1** (c2) i obliczamy średnią ze *wszystkich* tych punktów (albo punkt z D najbliższy tej średniej). Ten punkt ustanawiamy nowym centroidem c1 (c2)
6. Powtarzamy (4) aż zaobserwujemy zbieganie obliczeń w kolejnych krokach iteracji

Ewolucja wyniku w algorytmie K-średnich

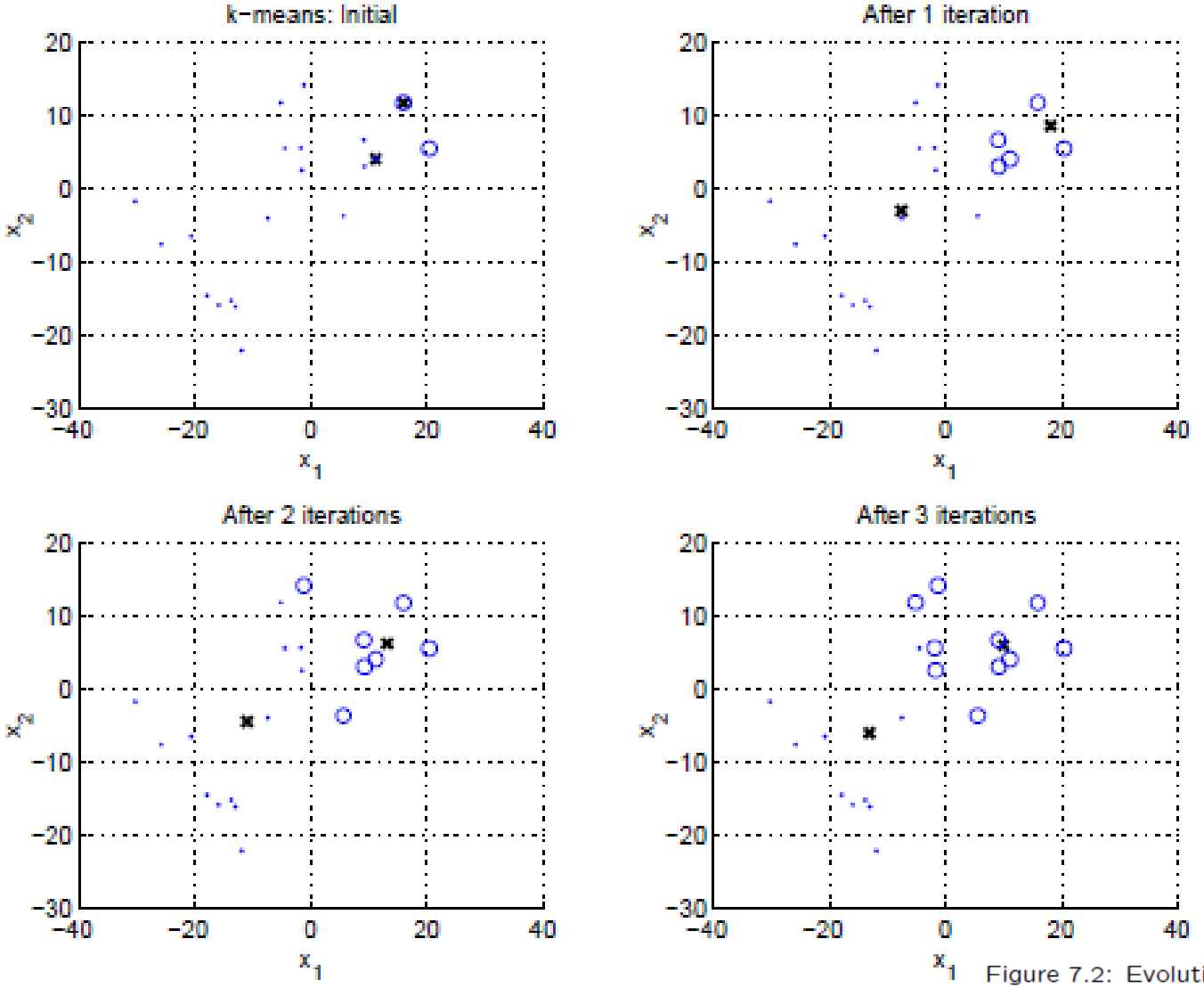


Figure 7.2: Evolution of k-means. Crosses indicate center positions. Data points are marked depending on the closest center. *From: E. Alpaydın. 2004.* Introduction to Machine Learning. ©*The MIT Press.*

Wpływ pre-processingu w metodzie k-średnich

Standaryzacja wg. cechy

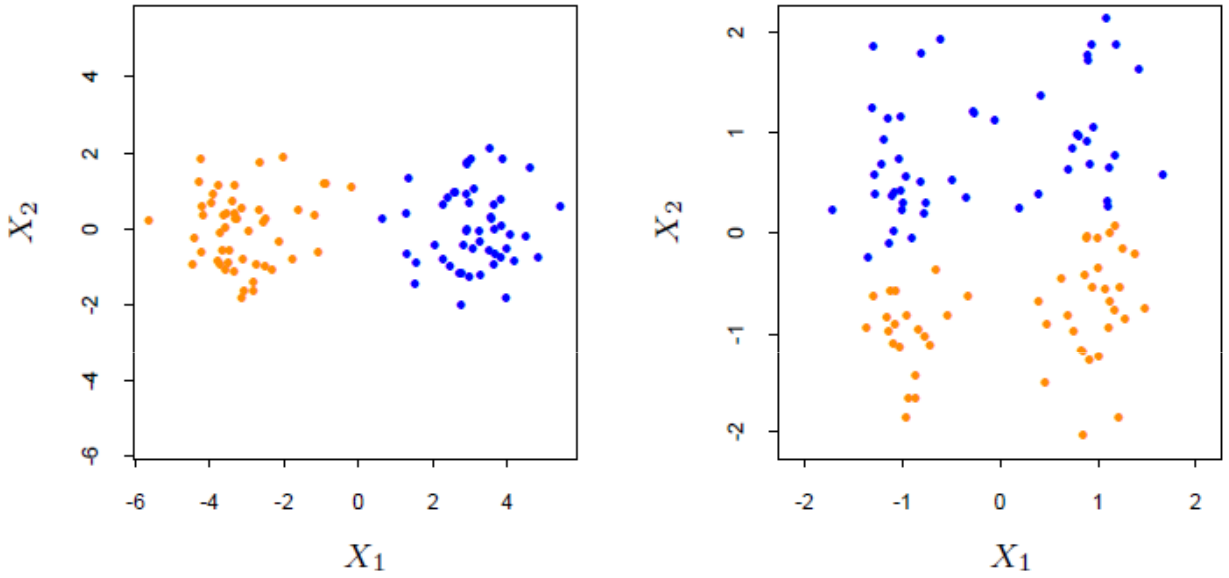


FIGURE 14.5. *Simulated data: on the left, K-means clustering (with K=2) has been applied to the raw data. The two colors indicate the cluster memberships. On the right, the features were first standardized before clustering. This is equivalent to using feature weights* $1/[2 \cdot \mathrm{var}(X_j)]$. *The standardization has obscured the two well-separated groups. Note that each plot uses the same units in the horizontal and vertical axes.*

https://www.youtube.com/watch?v=BVFG7fd1H30

Z dołu-do-góry („bottom-up”)

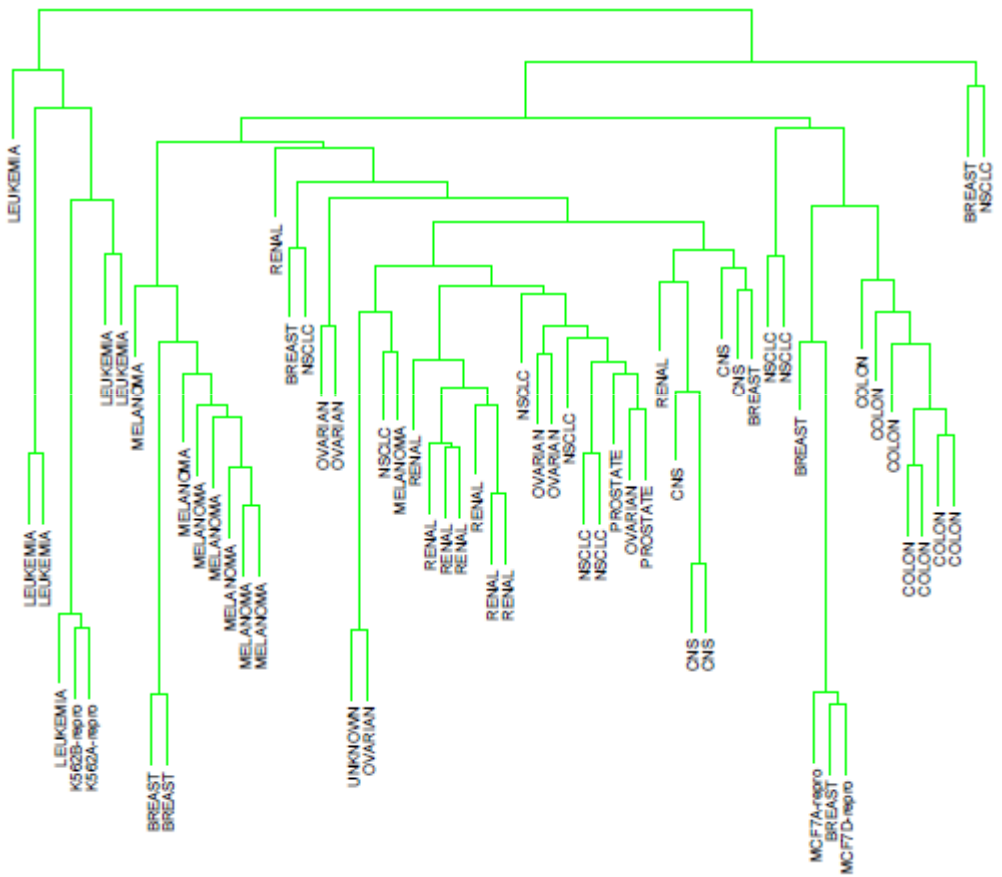


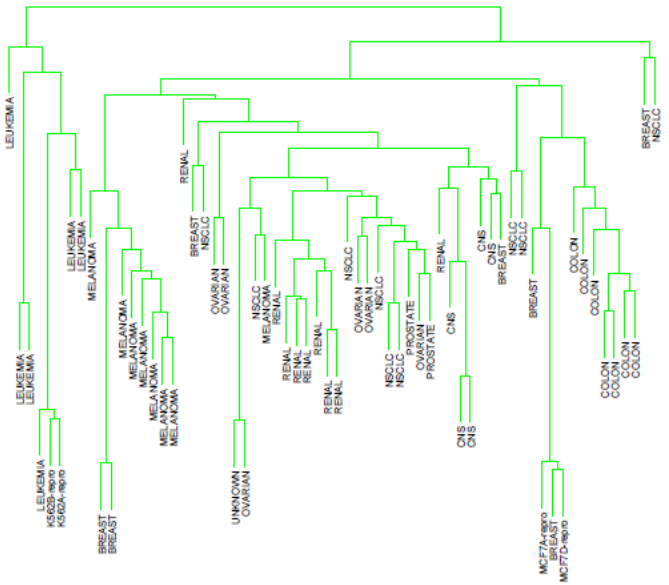
FIGURE 14.12. *Dendrogram from agglomerative hierarchical clustering with average linkage to the human tumor microarray data.*

M_d	x^1	x^2	x^3	x^4	x^5
x^1	0	11	8	9	8
x^2	11	0	13	14	13
x^3	8	13	0	9	8
x^4	9	14	9	0	9
x^5	8	13	8	9	0

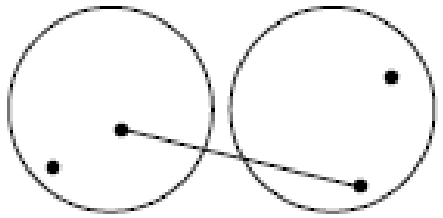
Metody scalania w dendrogramie

Sposób wybierania reprezentacji podgrupy

- **Pojedynczego łączenia** (single linkage) – maksimum podobieństwa



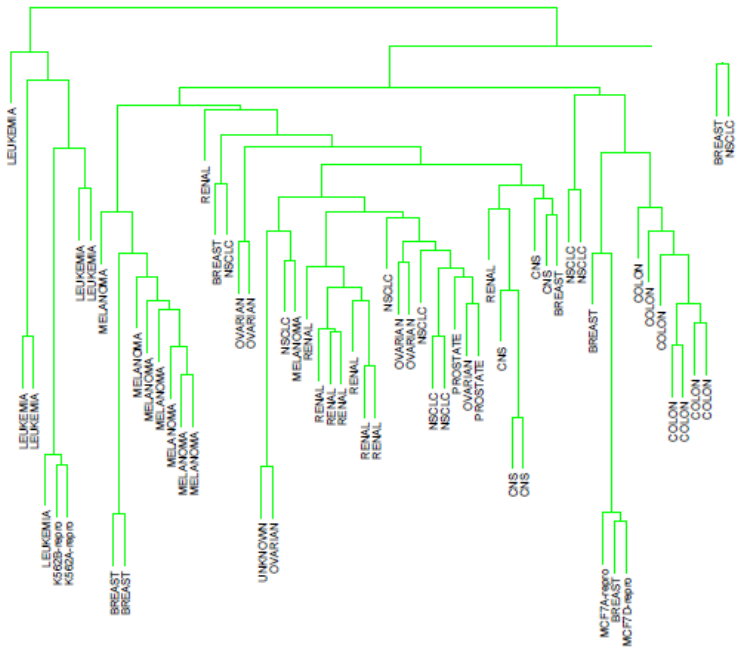
$$d_{SL}(G,H) = \min_{\substack{i \in G \\ i' \in H}} d_{ii'}$$

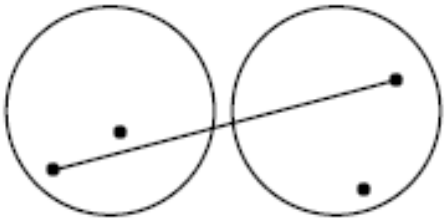


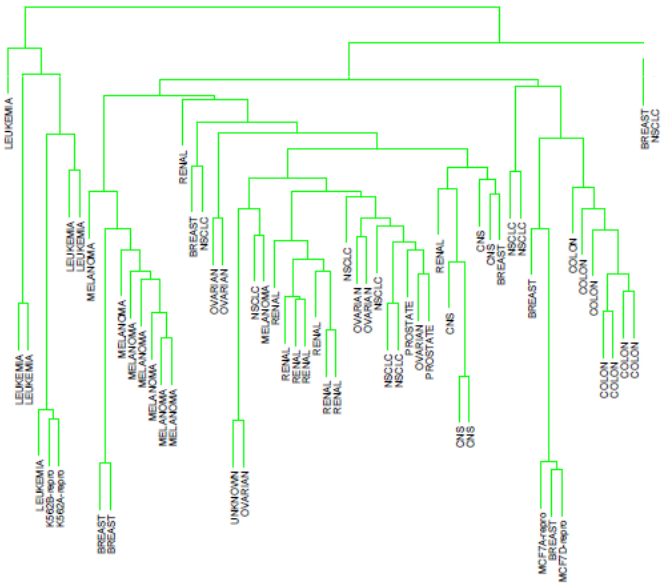
Metody scalania w dendrogramie

- **Pełnego łączenia** (complete linkage) – minimum podobieństwa

$$d_{CL}(G, H) = \max_{\substack{i \in G \\ i' \in H}} d_{ii'}.$$







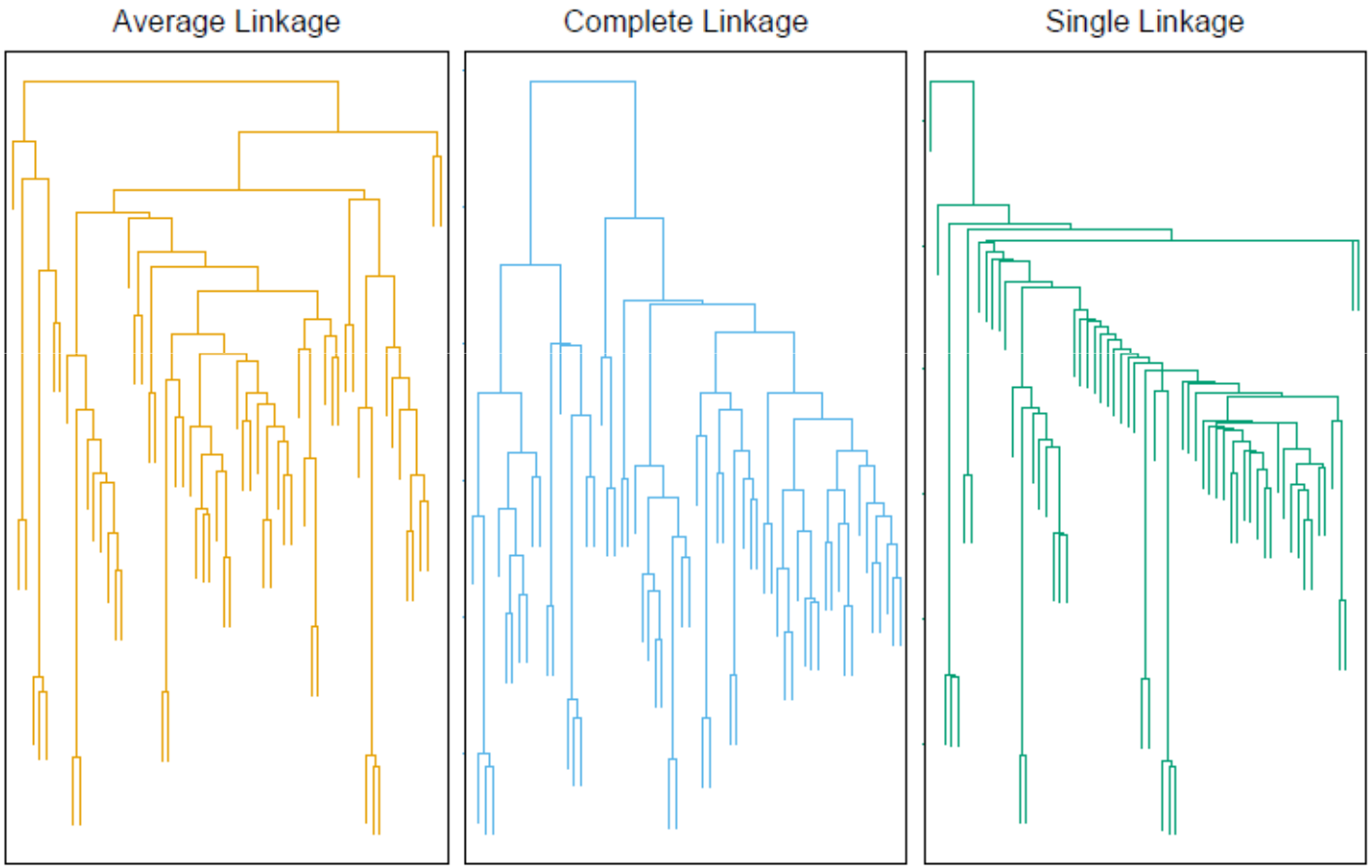
Metody scalania w dendrogramie

- Średniego podobieństwa w grupie (average linkage)

$$d_{GA}(G,H) = \frac{1}{N_G N_H} \sum_{i \in G} \sum_{i' \in H} d_{ii'}$$

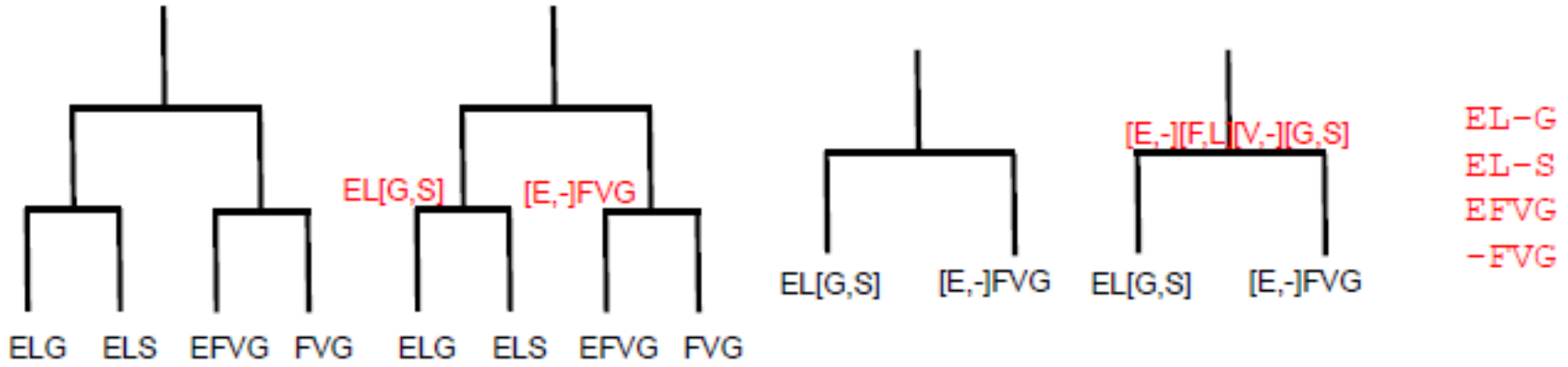
centroid: average inter-similarity (d) group-average: average of all similarities

Porównanie dendrogramów



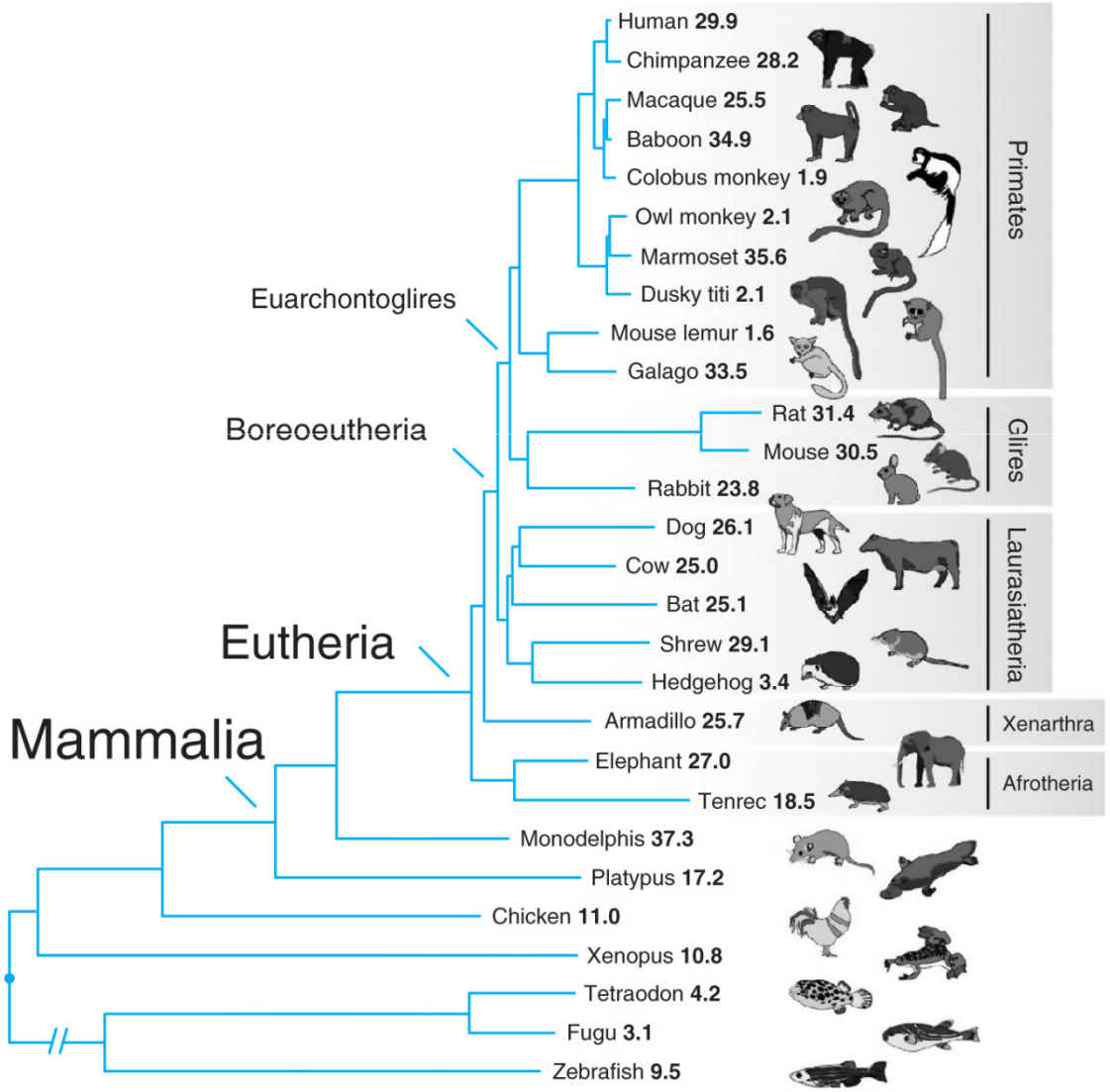
Łączenie dopasowań par sekwencji
ClustalW

- Łącz dopasowania dwóch sekwencji wg drzewa podobieństwa
  - zaczynając od najbardziej podobnych (od liści do korzenia drzewa, *bottom-up*)
  - programowanie dynamiczne
    - raz utworzona przerwa zostaje
    - sumy częściowe w każdym stanie uśrednione (z Wagami zależnymi od podobieństwa)



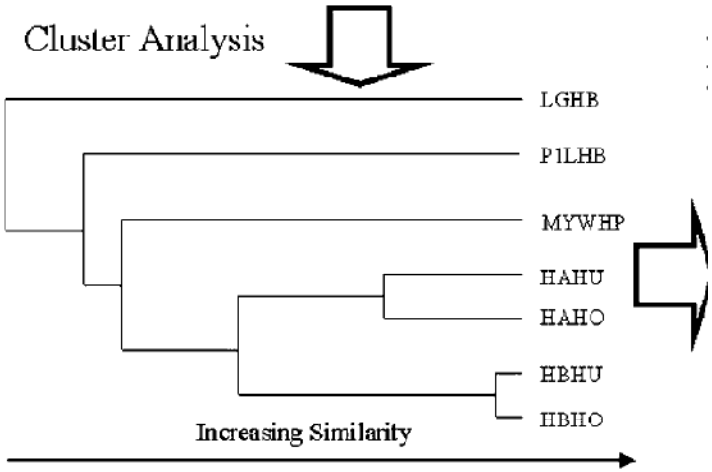
Grafika na podst. wykładu J.C. Nebela

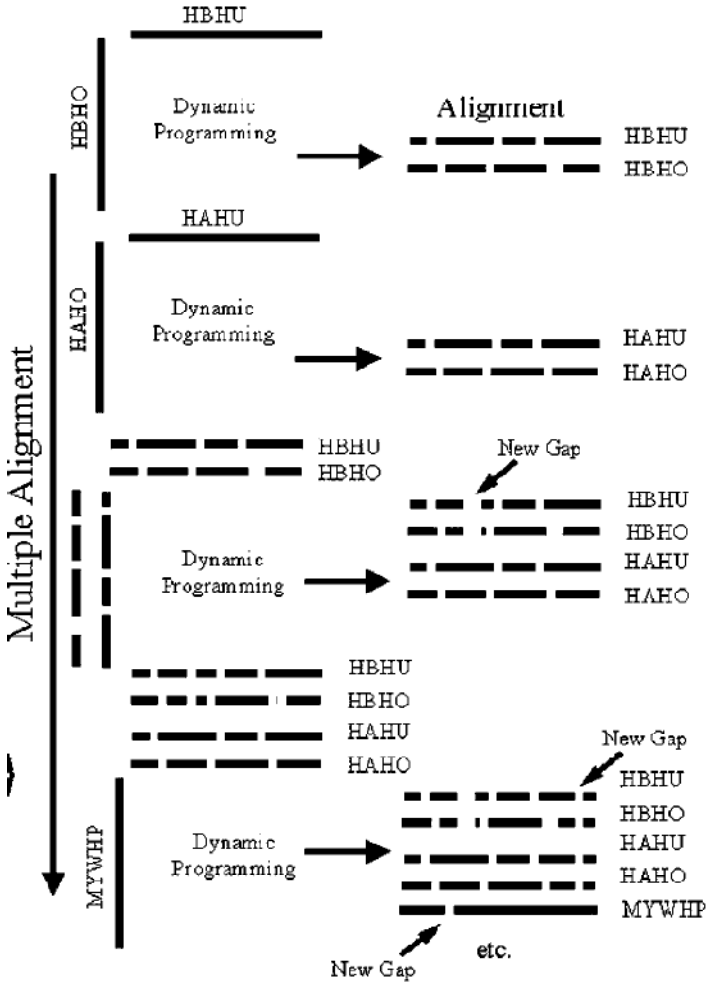
Drzewo filogenetyczne



Dopasowanie progresywne - podsumowanie

	HAHU	HBHU	HAHO	HBHO	MYWHP	P1LHB	LGHB
HAHU							
HBHU	21.1						
HAHO	32.9	19.7					
HBHO	20.7	**39.0**	20.4				
MYWHP	11.0	9.8	10.3	9.7			
P1LHB	9.3	8.6	9.6	8.4	7.0		
LGHB	7.1	7.3	7.5	7.4	7.3	4.3	





A.D. Baxevanis, B.F.F Quellette, Bioinformatyka, PWN

EFEKTY

Dopasowanie wielokrotne poprawia dokładność dopasowania sekwencji o niskim podobieństwie.

Metody hierarchiczne nie dają gwarancji znalezienia jednego optymalnego dopasowania dla całego zestawu sekwencji

Narzędzia on-line

Clustal Omega

http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/

Wizualizacja MSA

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/msaviewer/?appname=ncbi_multialign&openuploaddialog