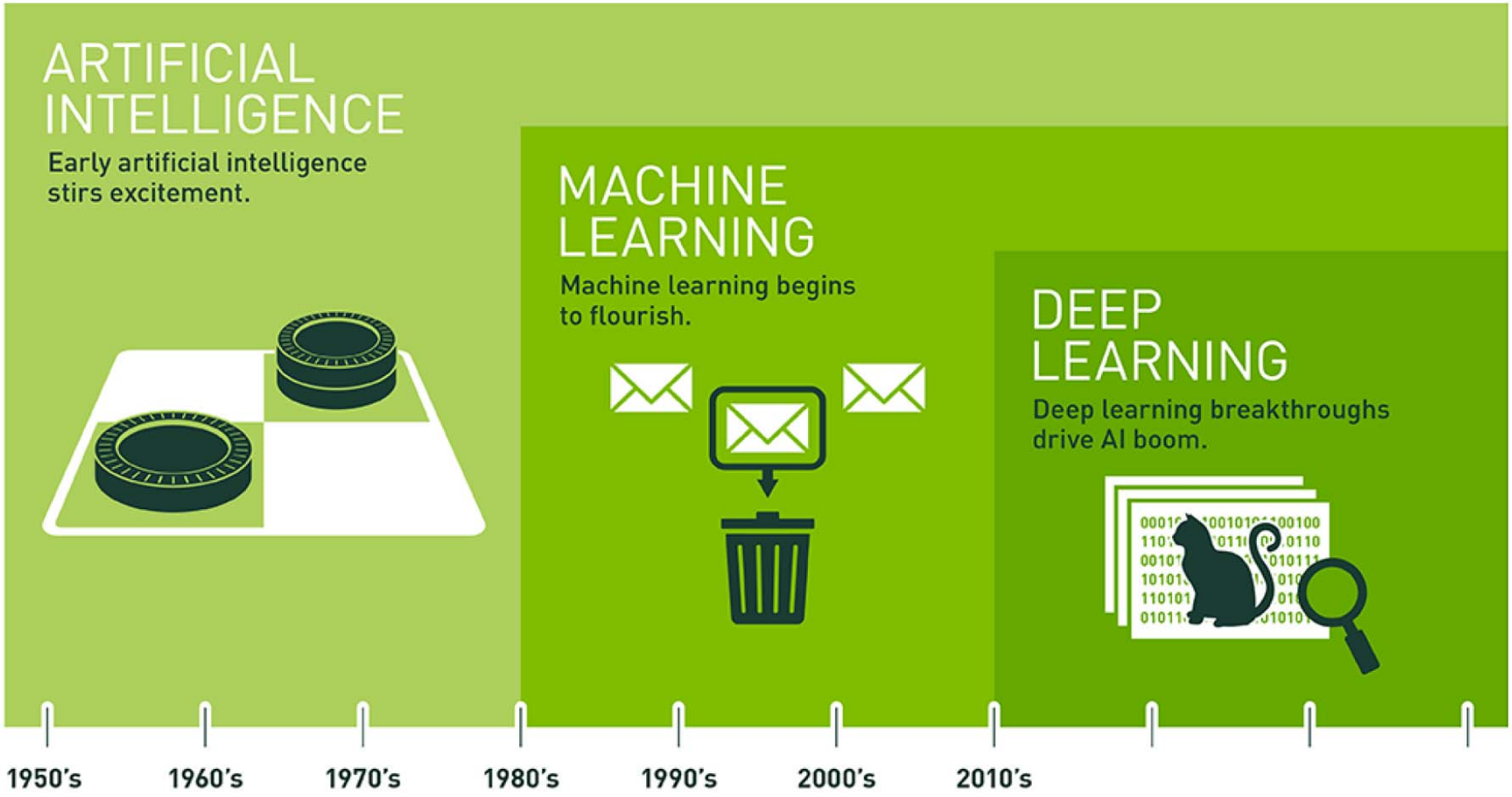
生物信息学

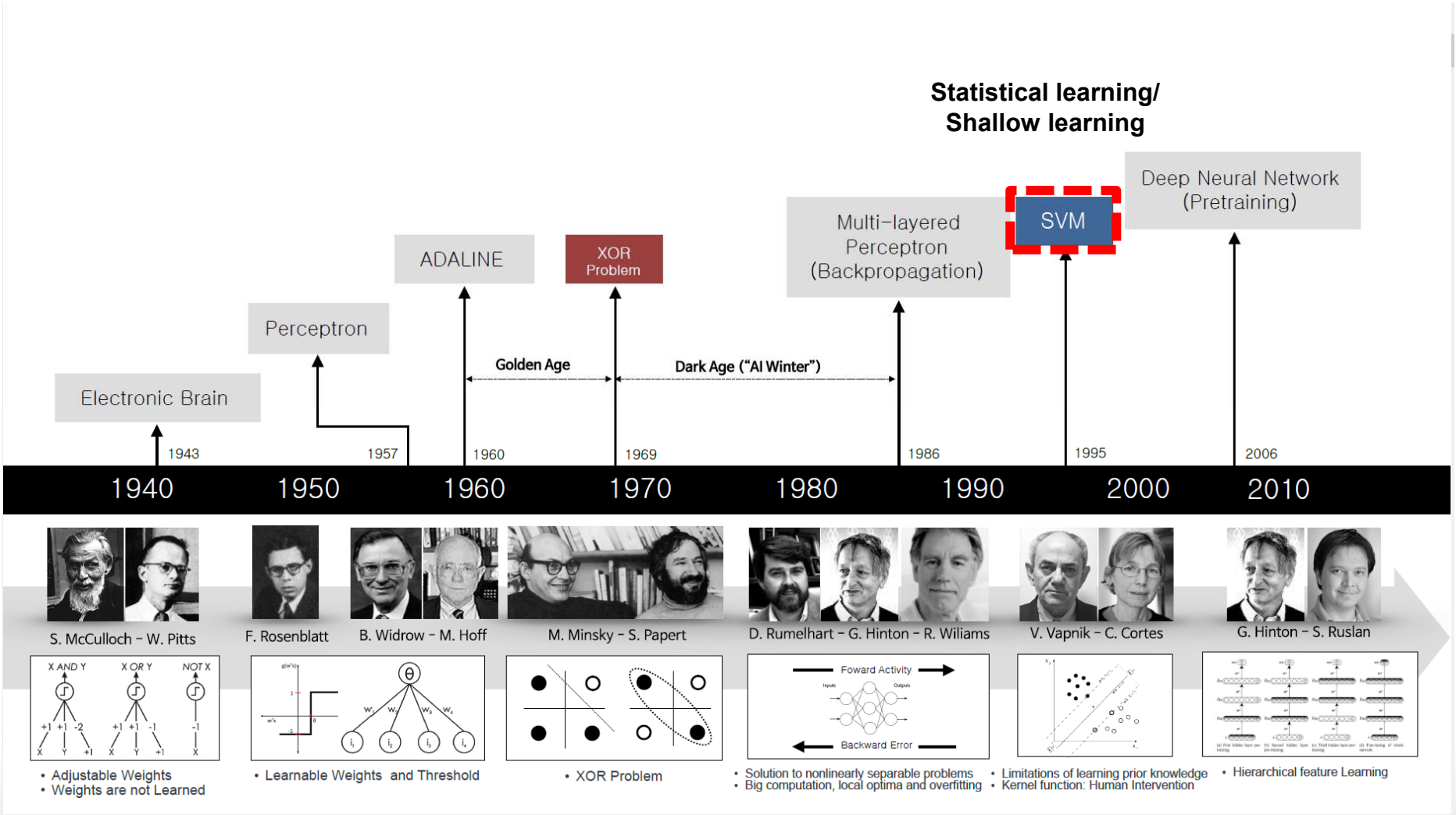
第四章 机器学习和数学基础

人工智能的发展历程



Since an early flush of optimism in the 1950s, smaller subsets of artificial intelligence – first machine learning, then deep learning, a subset of machine learning – have created ever larger disruptions.

人工智能的里程碑性事件



《人工智能简史》，尼克 著

机器学习的定义

- “如果一个计算机程序在某些任务类别*T*上根据性能衡量标准*P*测得的性能，能够随着经验*E*的积累而提高，那么就说该程序能从经验*E*中学习”

- **A computer program is said to learn from experience *E* with respect to some class of tasks *T* and performance measure *P*, if its performance at tasks in *T*, as measured by *P*, improves with experience *E*.**

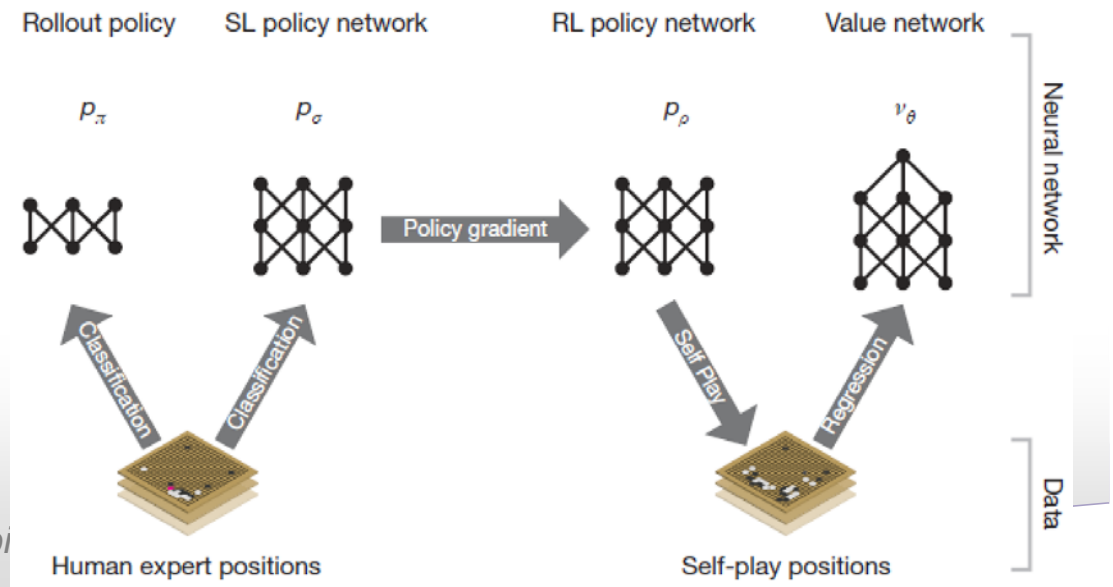
——Tom Mitchell，1997

AI的三大流派

- 符号主义（逻辑主义、心理学派或计算机学派）
  - 基于逻辑推理的智能模拟方法模拟人的智能行为
  - 代表成果：1957年纽威尔和西蒙等人研制的“逻辑理论家”的数学定理证明程序LT
- 连接主义（联结主义或仿生学派 ）
  - AI的核心是仿生学和神经网络，特别是对人脑的研究
  - 通过模拟人类的神经元及其连接机制来实现人工智能
- 行为主义
  - AI应该基于感知和行动，让机器在与环境的交互中学习并优化行为
  - 强调智能体在环境中的实时响应和适应性

AlphaGO

- 符号主义：蒙特卡洛树采样
- 连接主义：卷积神经网络
- 行为主义：强化学习



ARTICLE

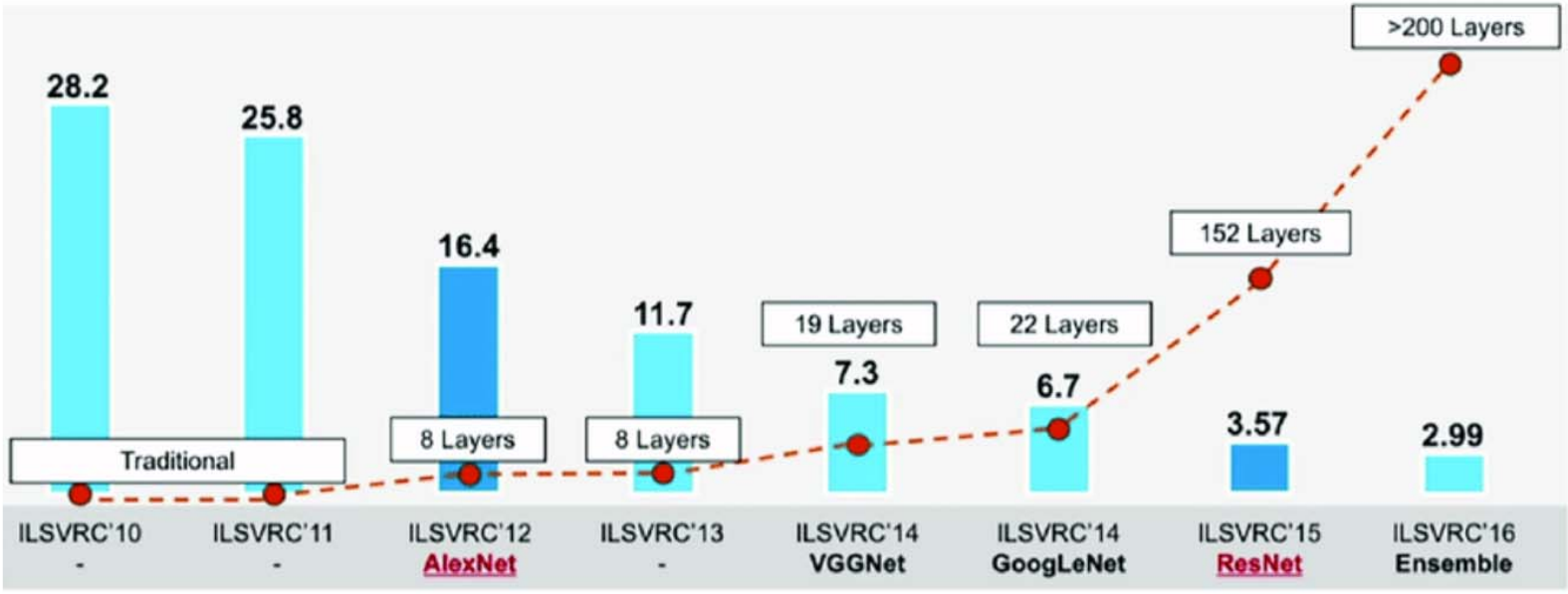
doi:10.10

Mastering the game of Go with deep neural networks and tree search

Bioi

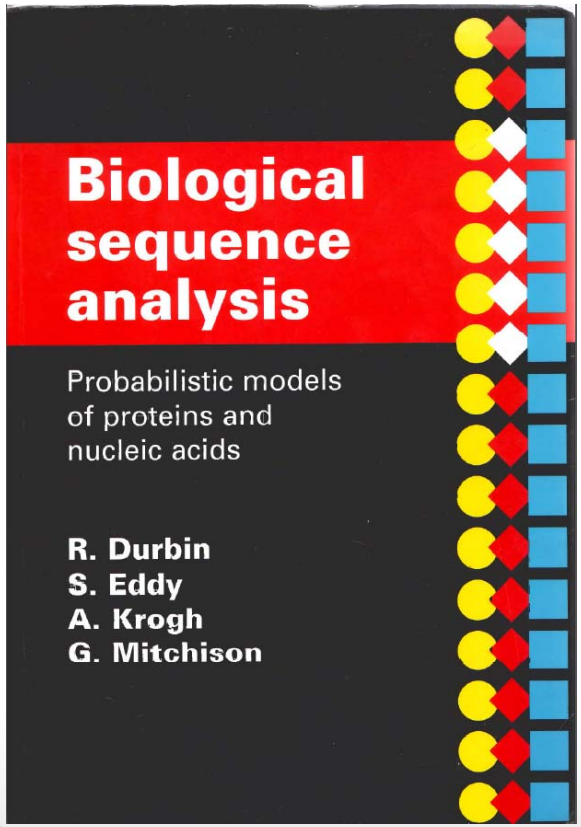
Geoffrey Hinton

- 2001年至2014年，多伦多大学计算机科学系教授
- 2012 年 12 月，AlexNet，两个天才学生 Alex Krizhevsky 、Ilya Sutskever
- 将图像识别的错误率从 25% 首次降低到



生物信息学中的机器学习

- **SVM, Artificial neural networks, Hidden Markov Model…**



At a Snowbird conference on neural nets in 1992, David Haussler and his colleagues at UC Santa Cruz (including one of us, AK) described preliminary results on modelling protein sequence multiple alignments with probabilistic models called 'hidden Markov models' (HMMs). Copies of their technical report were widely circulated. Some of them found their way to the MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, where RD and GJM were just switching research interests from neural modelling to computational genome sequence analysis, and where SRE had arrived as a new postdoctoral student with a background in experimental molecular genetics and an interest in computational analysis. AK later also came to Cambridge for a year.

All of us quickly adopted the ideas of probabilistic modelling. We were per-


Richard Durbin


Sean Eddy

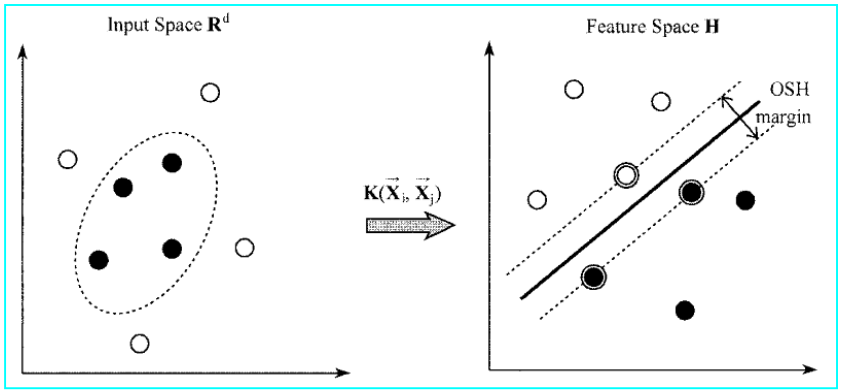

Anders Krogl


Graeme Mitchison

中国早期机器学习在生物学中的应用

- 清华大学孙之荣教授:
  - 1997年，将人工神经网络引入生物信息学领域
  - 1999年，利用支持向量机预测可变剪接位点
  - 2001年，构建蛋白质细胞亚定位预测工具SubLoc，以及蛋白质二级结构预测算法

Sun et al., Protein Eng. 1997, 10, 763-9;
Wen et al., Acta Biophysica Sinica, 1999, 15, 733-739;
Hua et al., J Mol Biol, 2001, 308, 397-407;
Hua et al., Bioinformatics. 2001, 17(8):721-8.



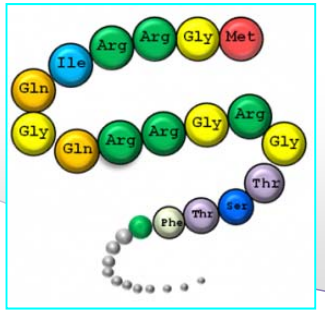
Protein Engineering vol.10 no.7 pp.763–769, 1997

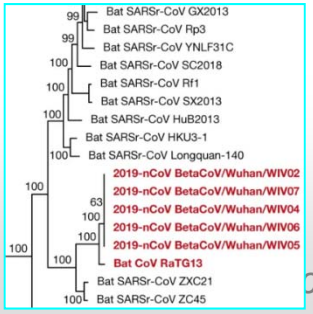
Zhirong Sun, Xiaoqian Rao, Liwei Peng and Dong Xu[1,2]

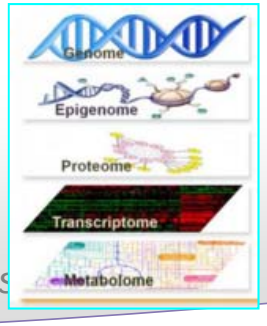
Prediction of protein supersecondary structures based on the artificial neural network method

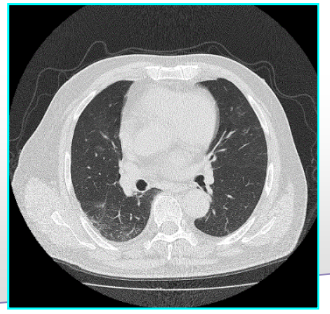
生物医学的6种数据类型

- 序列数据：DNA、RNA、蛋白质序列
- 结构数据：NMR、X-ray、Cryo-EM/Cryo-ET
- 遗传/进化距离数据
- 谱数据：基因芯片、蛋白质-蛋白质相互作用
- 影像数据: 图像、视频（CT、MRI、超声）
- 文本数据：科学文献、电子病历
- 混合数据：二代测序数据（序列、谱）









生物信息学研究的两种模式

- **Model-based（基于模型）**
  - 需要建立假设
  - 构建理论模型
  - 不需要训练数据
  - 不需要调整参数
  - 准确性低
  - 可解释性高
  - 例如：基因芯片分析

- **Model-free（非模型）**
  - 不需要建立假设
  - 利用机器学习方法
  - 需要训练数据
  - 需要调整参数
  - 准确性高
  - 可解释性低
  - 例如：蛋白质二级结构预测

鱼与熊掌，如何兼得？

PNAS | January 2, 2001 | vol. 98 | no. 1 | 31–36

Model-based analysis of oligonucleotide arrays: Expression index computation and outlier detection

Cheng Li and Wing Hung Wong*

Protein Engineering vol.10 no.7 pp.763–769, 1997

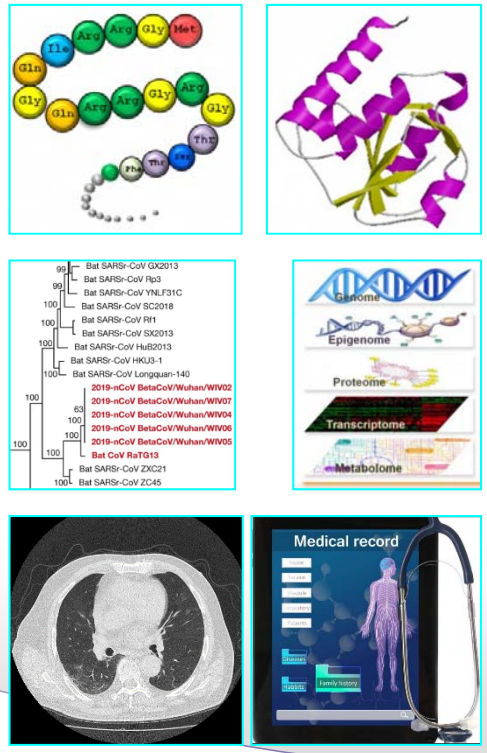
Prediction of protein supersecondary structures based on the artificial neural network method

Zhirong Sun, Xiaoqian Rao, Liwei Peng and Dong Xu[1,2]

人工智能生物学

- Artificial intelligence biology
- 研究范式：大数据 + 大算力 + 强算法

AI + Biology = AIBIO



模型评估与选择

- 样本/检验数据：阳性数据 (P)，阴性数据 (N)
  - 阳性数据 (P)：真实的，被实验所证实的数据
  - 阴性数据 (N)：被实验所证明为无功能的数据
- 对于预测结果的评估，定义：
  - 真阳性 (TP): 阳性数据中被预测为阳性的数据
  - 假阳性 (FP): 阴性数据中被预测为阳性的数据
  - 真阴性 (TN): 阴性数据中被预测为阴性的数据
  - 假阴性 (FN): 阳性数据中被预测为阴性的数据

常用的评估指标

- 灵敏度 (Sensitivity, *Sn*): 对于真实的数据，能够预测成“真”的比例是多少 - (Type II error)
- 特异性 (Specificity, *Sp*): 对于阴性的数据，能够预测成“假”的比例是多少 - (Type I error)
- 准确性 (Accuracy, *Ac*): 对于整个数据集(包括阳性和阴性数据)，预测总共的准确比例是多少
- 马修相关系数(Mathew correlation coefficient, *MCC*): 当阳性数据的数量与阴性数据的数量差别较大时，能够更为公平的反映预测能力，值域[-1,1]

常用的评估指标

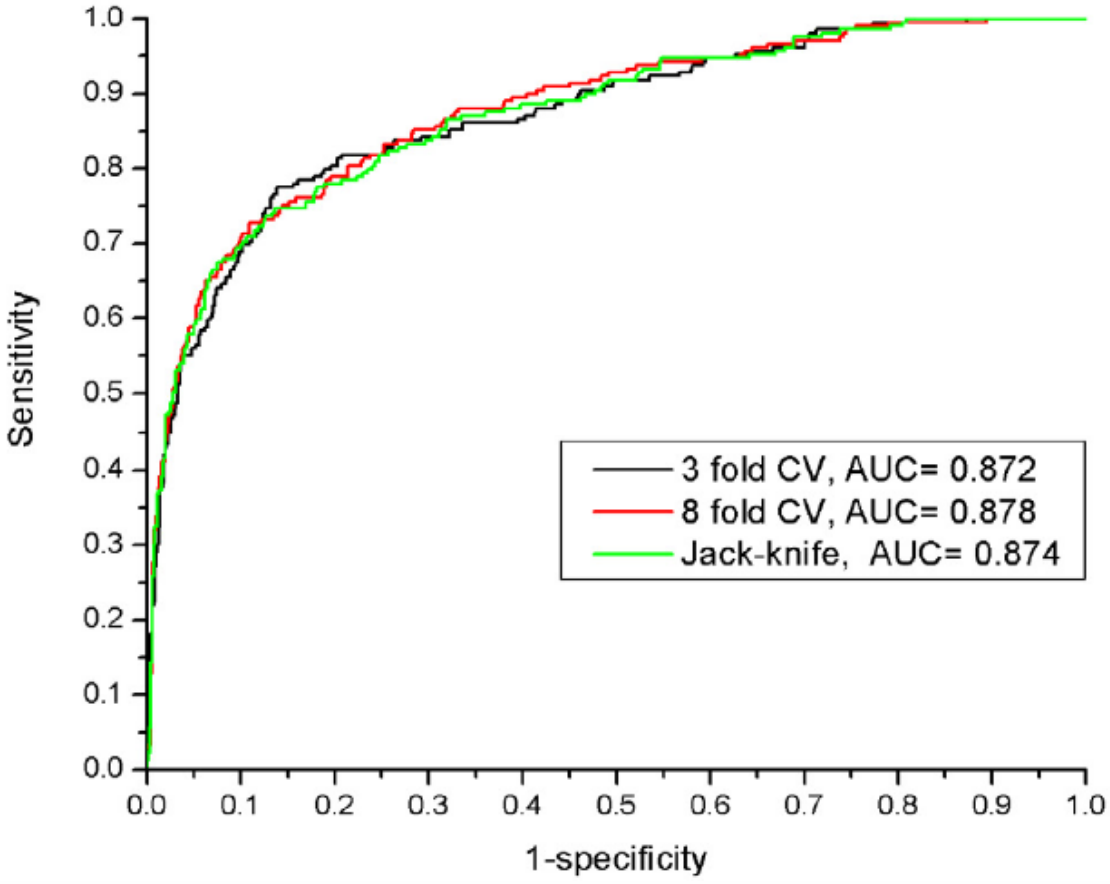
$$Sn = \frac{TP}{TP + FN}, \quad Sp = \frac{TN}{TN + FP},$$

$$Ac = \frac{TP + TN}{TP + FP + TN + FN},$$

$$MCC = \frac{(TP \times TN) - (FN \times FP)}{\sqrt{(TP + FN) \times (TN + FP) \times (TP + FP) \times (TN + FN)}}.$$

ROC curve

- X轴：1-*Sp*
- Y轴：*Sn*
- AUC（area under the curve）值：ROC的面积越大，预测能力越强



预测性能的评估 – 自检法

- 自检法（Self-consistency validation）
  - 训练数据当成测试数据
  - 训练数据中所有的阳性数据为测试数据中的阳性数据
  - 训练数据中所有的阴性数据为测试数据中的阴性数据
- 反映当前预测工具对目前已知的数据的预测能力
- 假设：根据目前已知的数据所构建的计算模型能够反映未知的数据的模式
- 缺点：不能反映计算模型的稳定性

预测性能的检验 – 除一法

- 除一法（Leave-one-out validation）
  - 每次从数据集中去掉一个，包括阳性数据和阴性数据
  - 利用剩下的数据重新训练，并构建新的计算模型
  - 对去掉的这一个数据进行打分
  - 保证每个数据去掉一次，从而得到所有数据的分值
  - 计算各个阈值的*Ac*, *Sn*, *Sp*和*MCC*
  - 计算AUC值，作为准确性

预测性能的检验 – *N*折交叉法

- ***N*折交叉法（*n*-fold cross-validation）**
  - 将数据集分成*n*组，并保证阳性数据与阴性数据的比例与原数据相同
  - 将*n-1*组作为训练数据，重新训练并构建计算模型；1组不用于训练
  - 将*n-1*组的数据重新分为*n*组，其中*n*-1组用来构建模型，1组用于调参
  - 对不用训练的1组进行打分，计算性能
  - 重复*n*次，使每组数据都用于独立测试集1次
  - 选取AUC最高模型

预测性能及稳定性

- 自检法: 反映预测性能
- 留一法 & *N*折交叉法: 反映预测系统的稳定性
- 预测性能 *vs.* 检验性能
  - 差距较小：系统稳定
  - 差距过大：系统不稳定，数据过训练

阈值的确定

- Threshold 或 Cut-off：
  - 人为设定，主要依据经验
  - 给定阈值以上或以下预测为阳性
  - 即利用阈值进行“一刀切”
- 确定阈值的一般方法
  - 传统策略：平衡*Sn*和*Sp*，使两者大致相当
  - 实际应用：高*Sp*低*Sn*保证预测结果的可靠性
  - MCC最大值，保证综合预测性能最高
  - …

过训练（Overfitting/Overtraining）

- 根据已知数据构建的模型只能很好的适用于训练数据
- 不适合用来预测
- 对训练数据的微小改变对于预测性能影响过大
- 预测工具过训练：只能很好的符合训练数据，而对新数据则性能很差

如何评估算法的准确性？

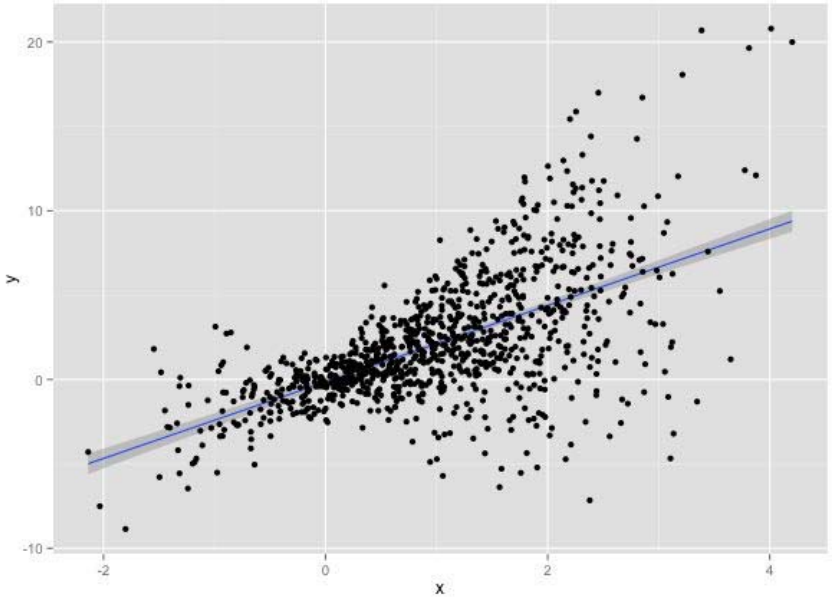
- 例：某预测工具*X*使用400个阳性数据和1600个阴性数据训练计算模型。利用该数据集对软件进行除一法评测时，可预测出450个阳性结果，其中360个包含在已知阳性数据中。则该软件的预测性能是多少？（2017年期末考试题目）

- *Sn* = TP/(TP+FN) = 360/400= 90%
- *Sp* = TN/(TN+FP) = [1600-(450-360)]/1600

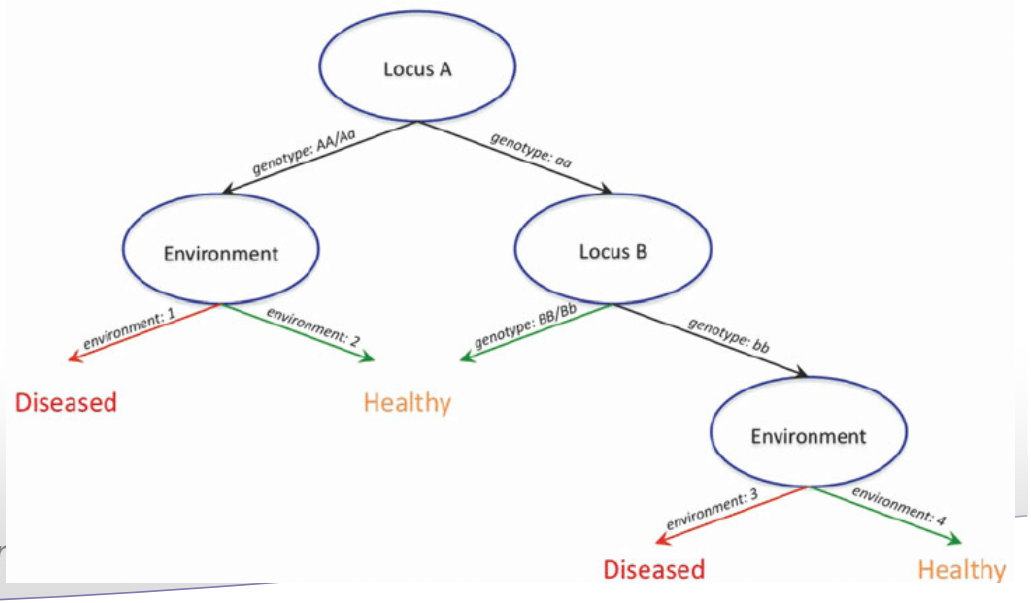
= 1510/1600= 94.4%

线性模型 & 决策树

- 线性回归
  - linear regression
  - $f(x) = ax + b$
- 对数几率回归/逻辑回归
  - Logistic regression
  - $f(x) = \frac{1}{1+e^x}$



- 信息熵
  - $\mathrm{Ent}(D) = \sum_{k=1}^{|y|} p_k log_2 p_k$
- 信息增益
  - $\mathrm{Gain}(D, a) = Ent(D) - \sum_{v=1}^{V} \frac{|D^v|}{D} Ent(D^v)$



神经网络 & 支持向量机

- 单层 & 多层神经网络
- 误差逆传播（Back propagation, BP）

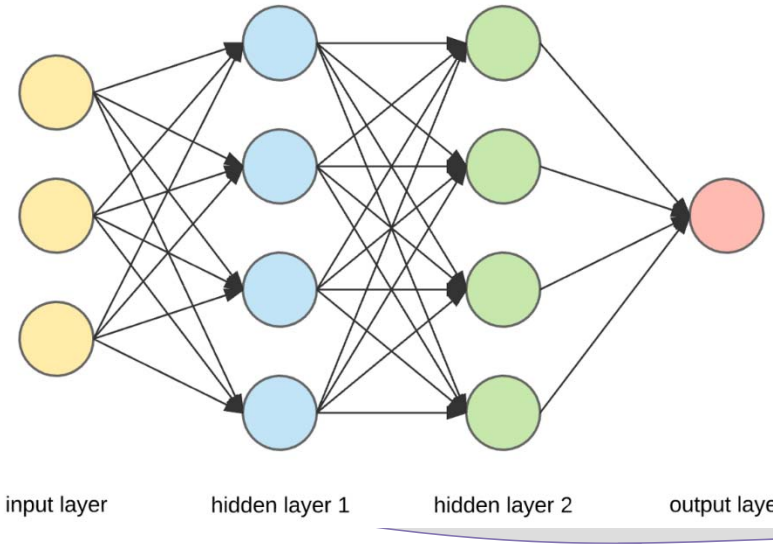
Old weight

Derivative of Error with respect to weight

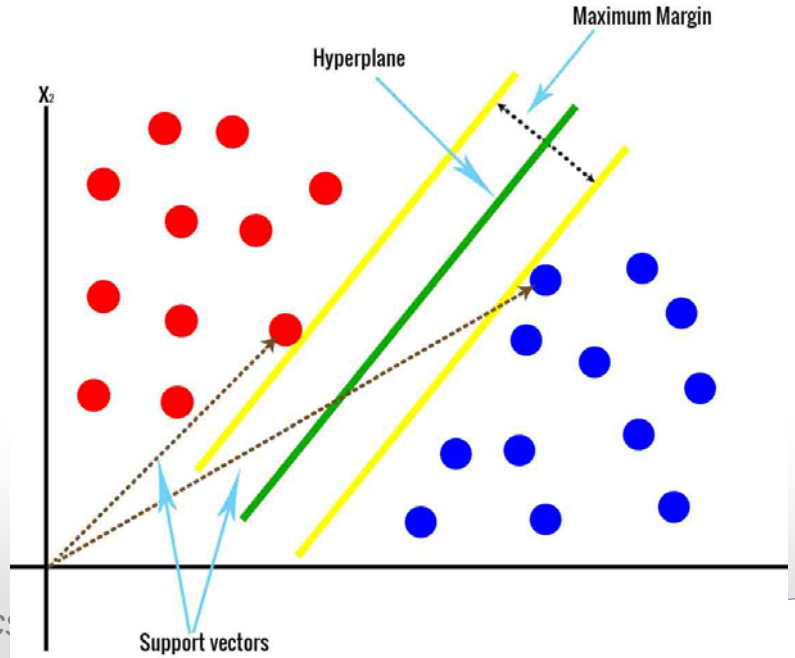
$$^{*}W_x = W_x - a\left(\frac{\partial Error}{\partial W_x}\right)$$

New weight

Learning rate

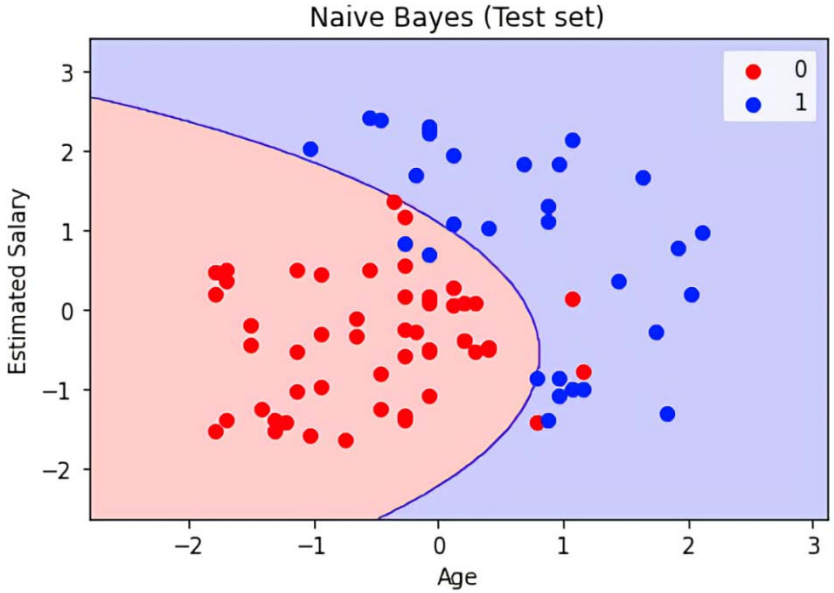


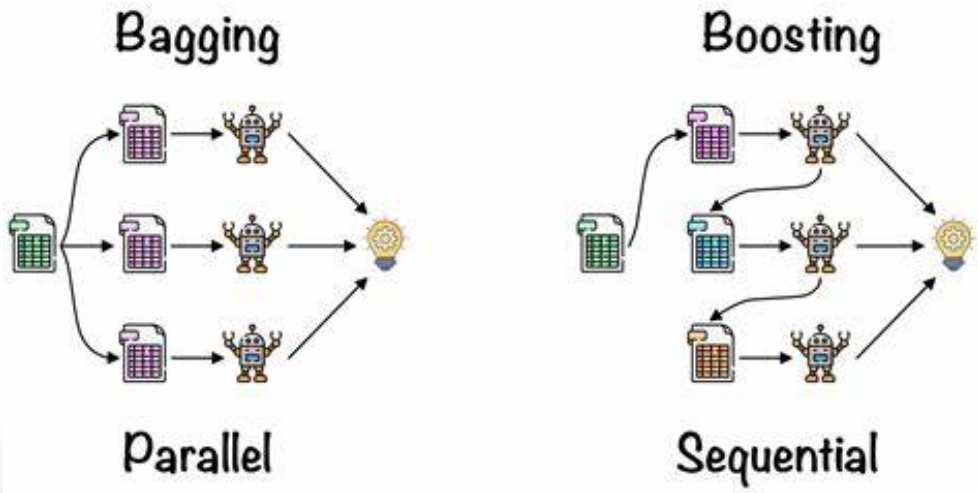
- 划分超平面
  - $f(x) = w^T x + b$
- 核函数
  - 将线性不可分样本映射到更高维空间，从而线性可分



贝叶斯分类器 & 集成学习

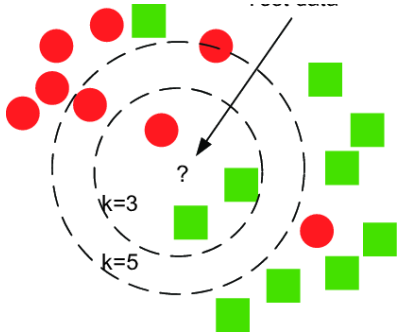
- 贝叶斯最优分类器
  - $h^* = arg \max_{c \in Y} P(c|x)$
  - $P(c|x) = \frac{P(c)P(x|c)}{P(x)}$
- 集成学习的错误率：
  - $e \leq exp\{-\frac{1}{2}T(1-2\varepsilon)^2\}$
- 两类方法：
  - 并行化：Bagging、随机森林
  - 串行化：Boosting

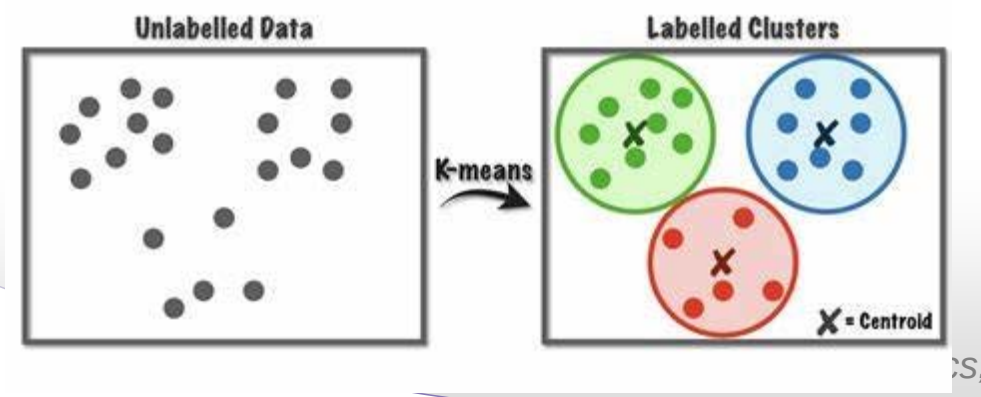


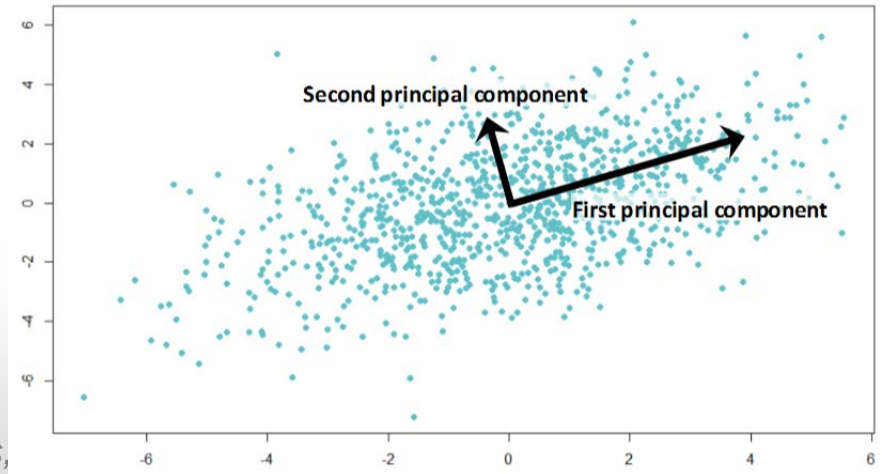


聚类 & 降维与度量学习

- 无监督学习
  - 性能度量
  - 距离计算
- 常用方法：
  - *k*-means clustering
  - Hierarchical clustering
- K近邻学习
- 低维嵌入
- 主成分分析、t-SNE
- 将高维数据尽可能的投影到二维平面上



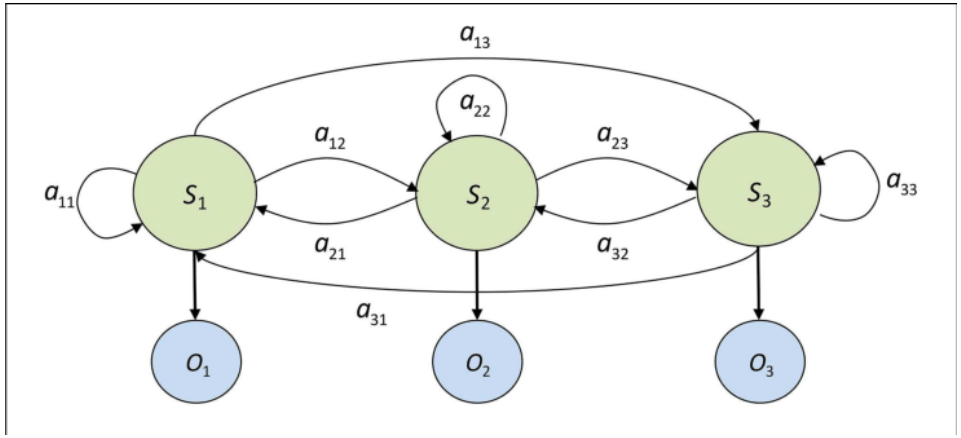


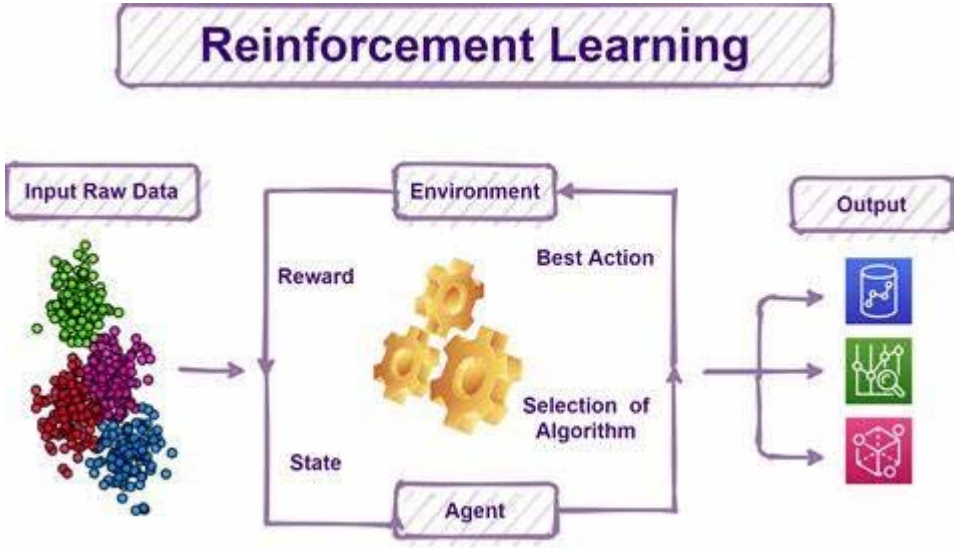


概率图模型 & 规则学习

- 隐马尔科夫模型
- Hidden Markov Model, HMM
- 发散概率可估算
- 状态转移态度未知（隐）

- 强化学习
  - 任务与奖赏

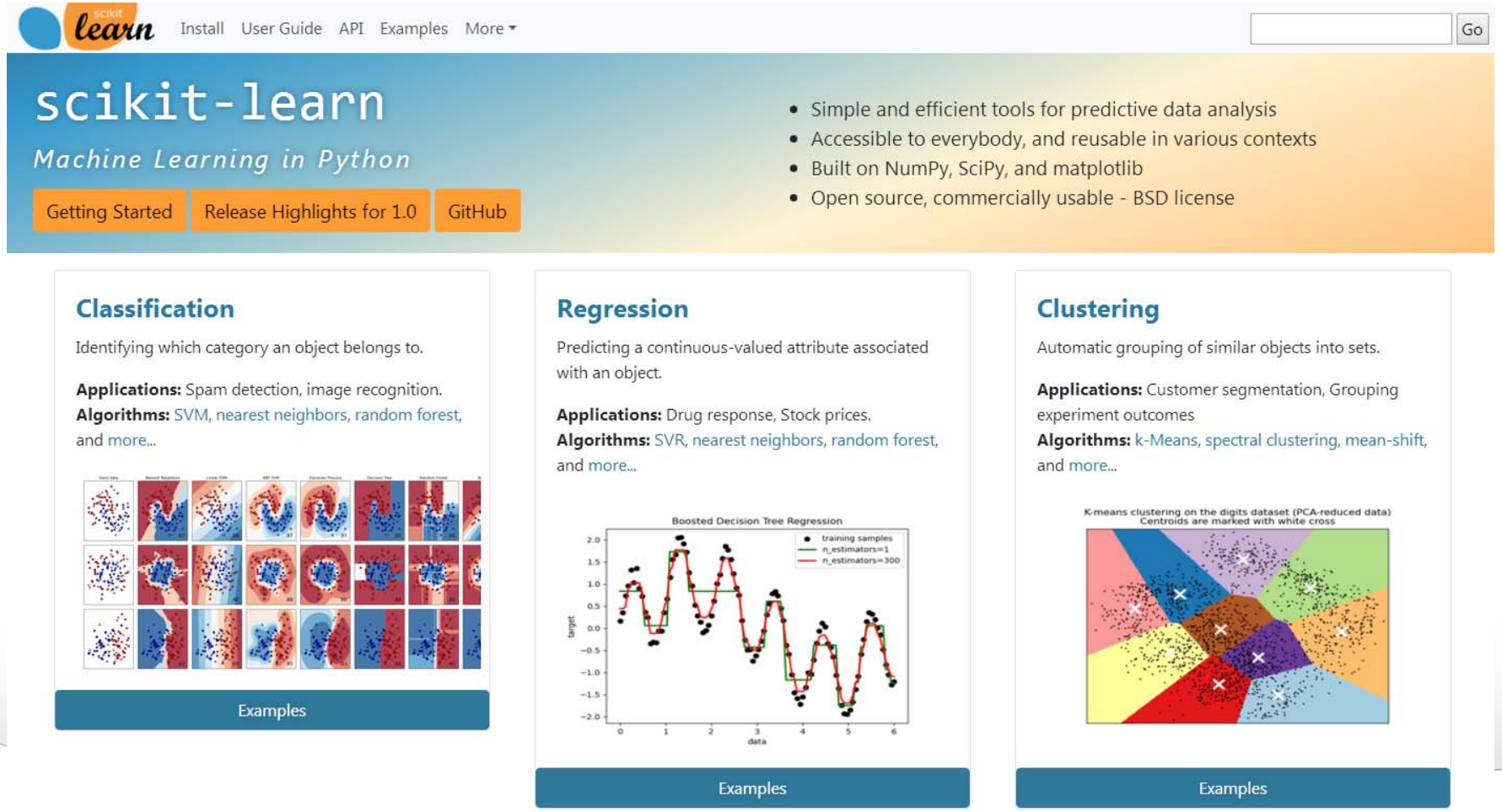




经典机器学习的常用软件包

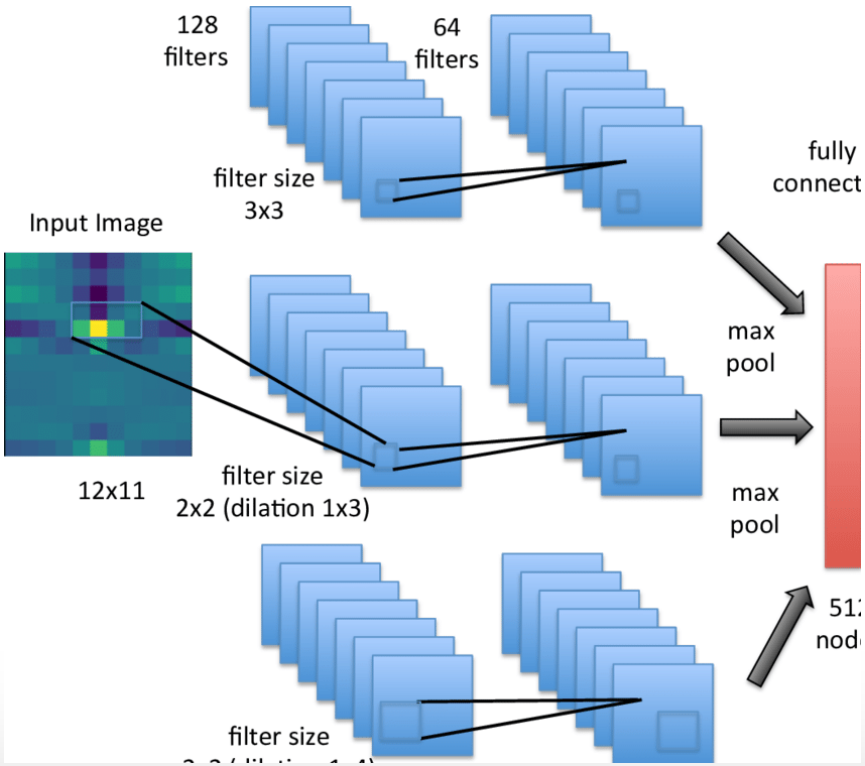
Scikit-Learn

- https://scikit-learn.org/stable/

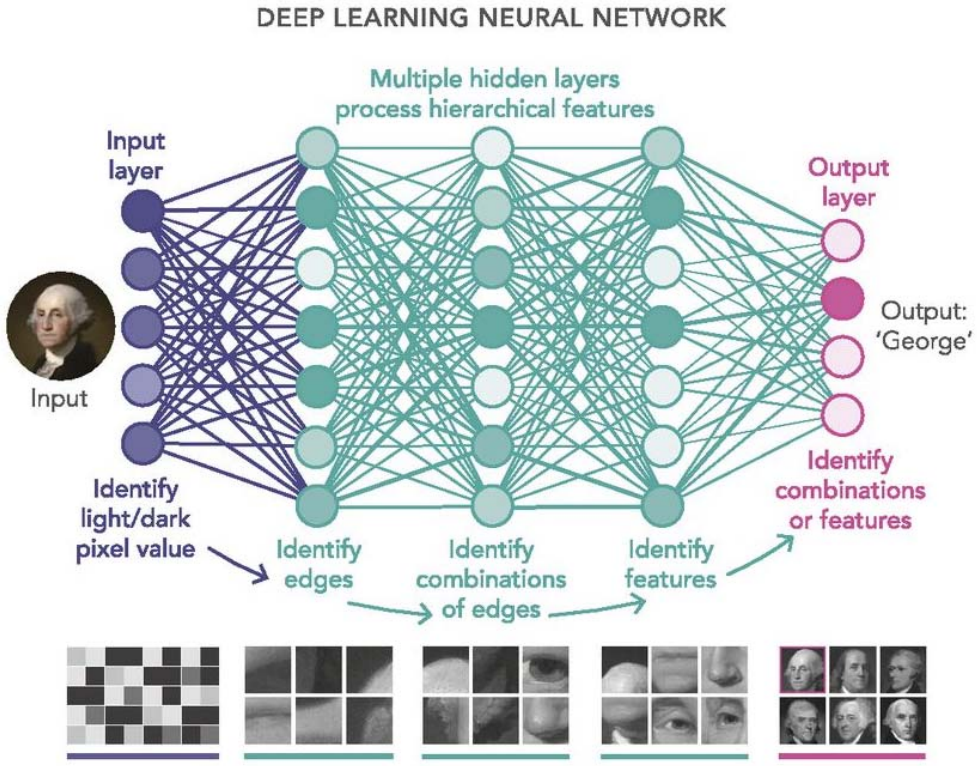


经典深度学习

- **Convolutional neural network, CNN**



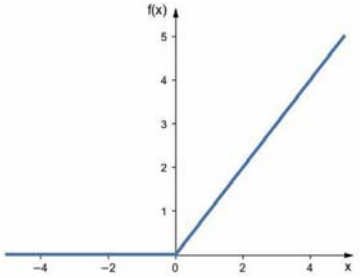
- **Deep neural network, DNN**



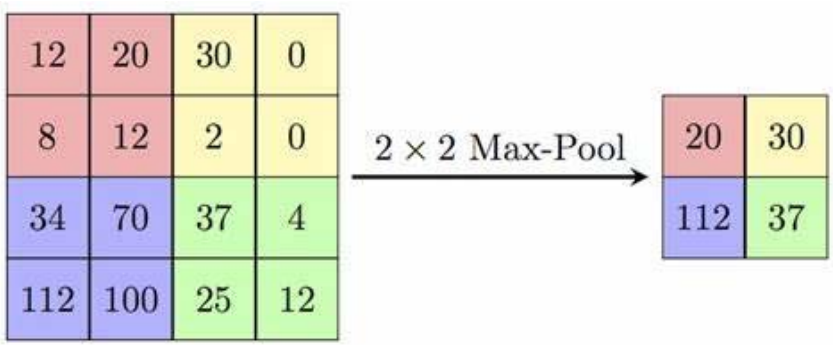
神经元、卷积层、池化层和输出层

神经元激活函数

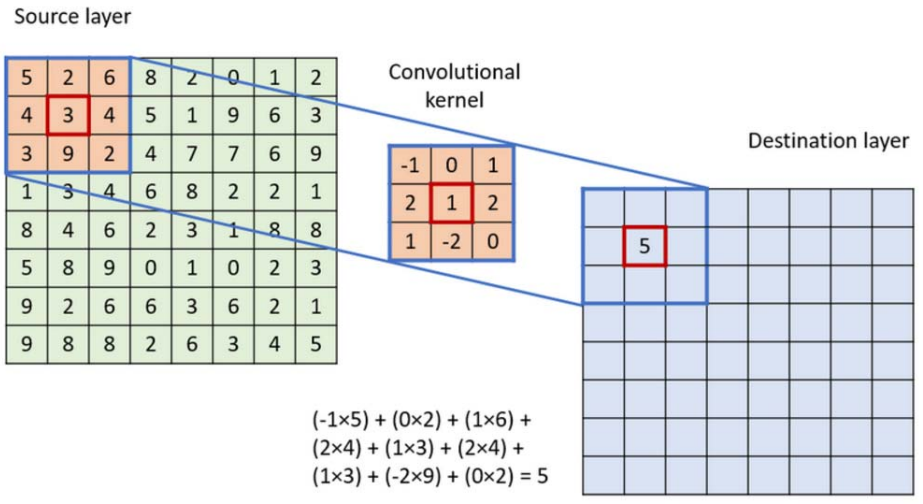
$$\mathrm{ReLU}(x) = \begin{cases} x, x \geq 0 \\ 0, x < 0 \end{cases}$$



最大池化（Max pooling）



卷积层

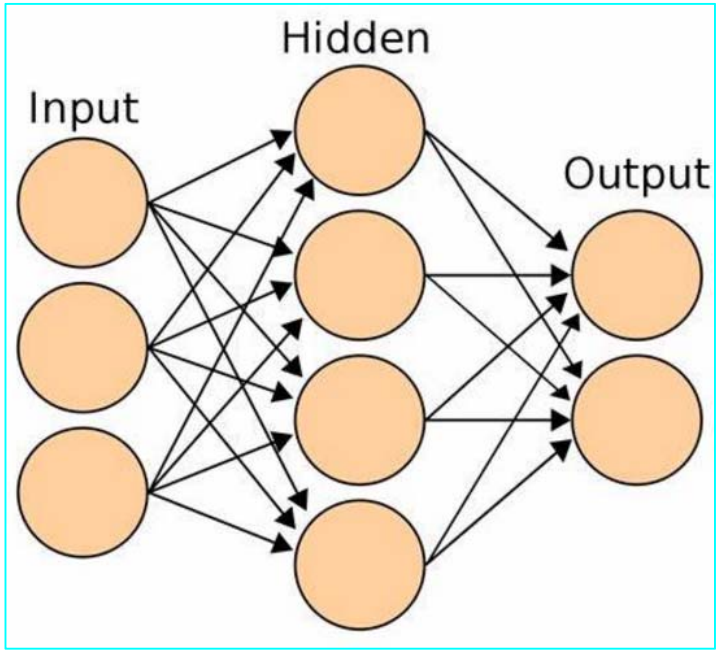


输出

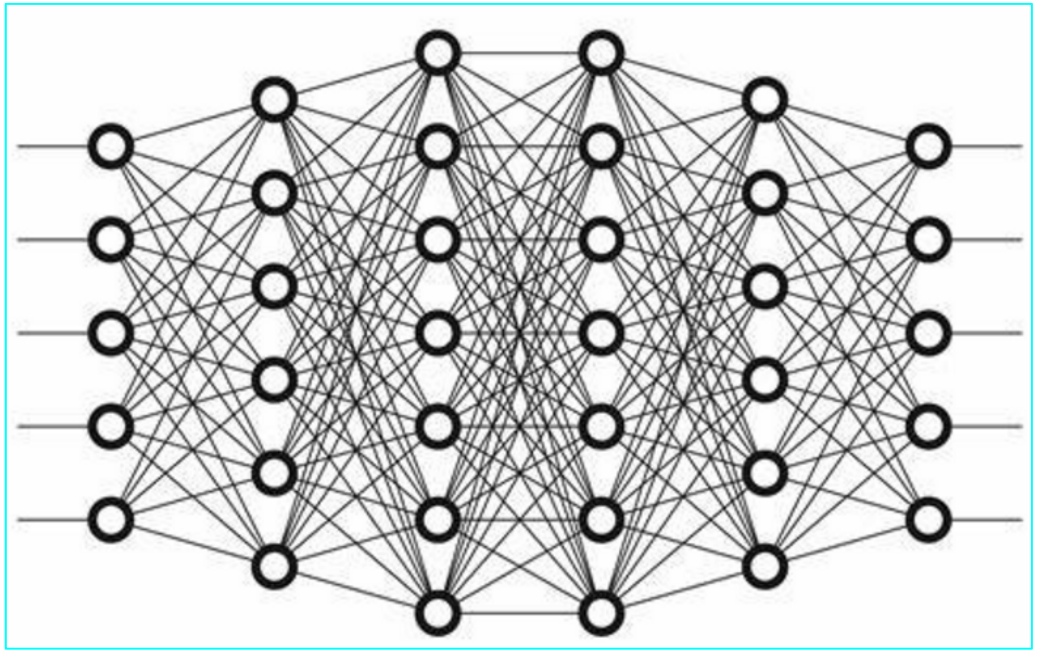
$$sigmoid(y) = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

Shallow learning *vs*. Deep learning

Single hidden layer



Multiple hidden layers

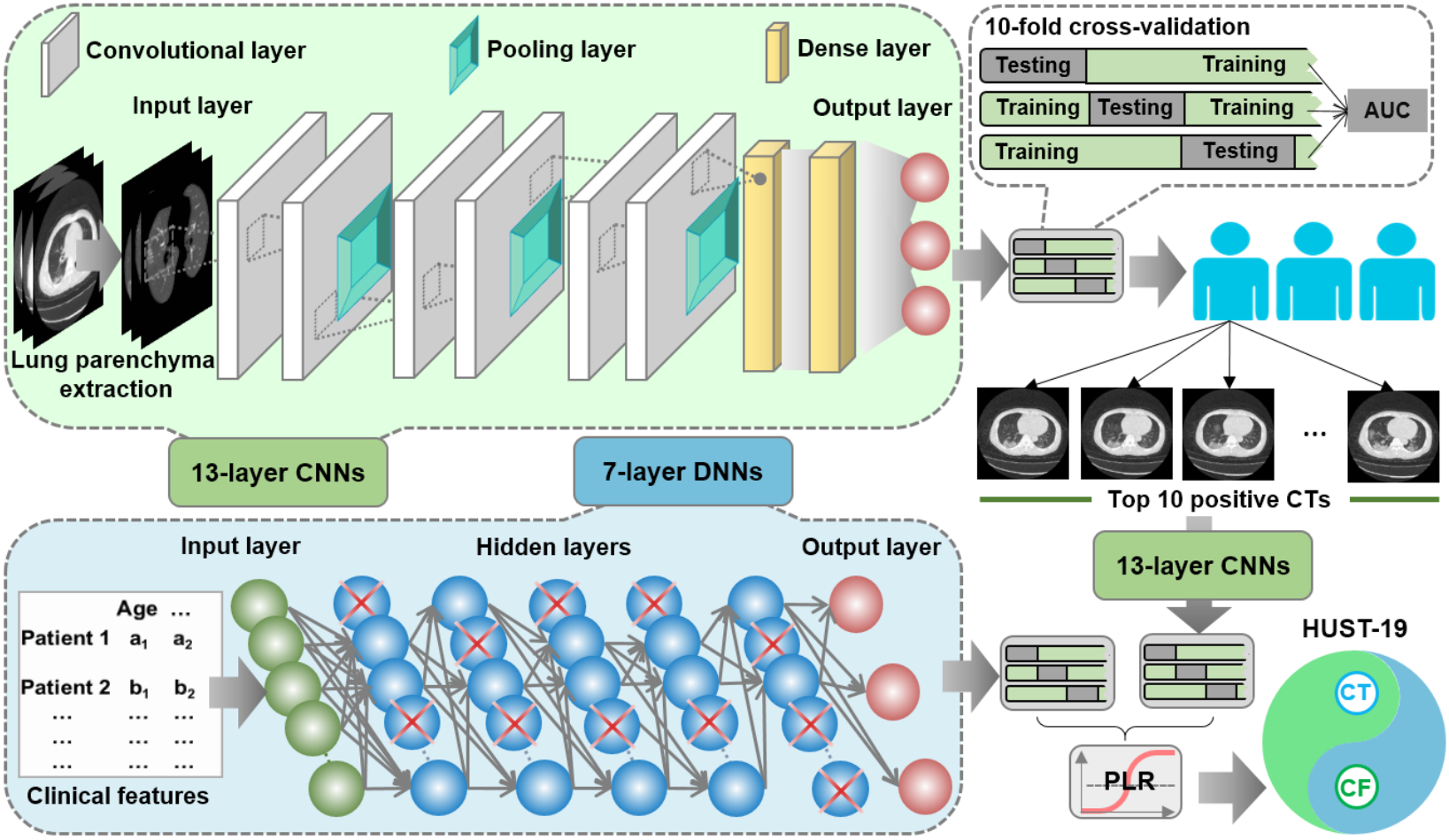


Decision tree, Bayes, SVM, HMM

CNN, DNN, RNN, GAN

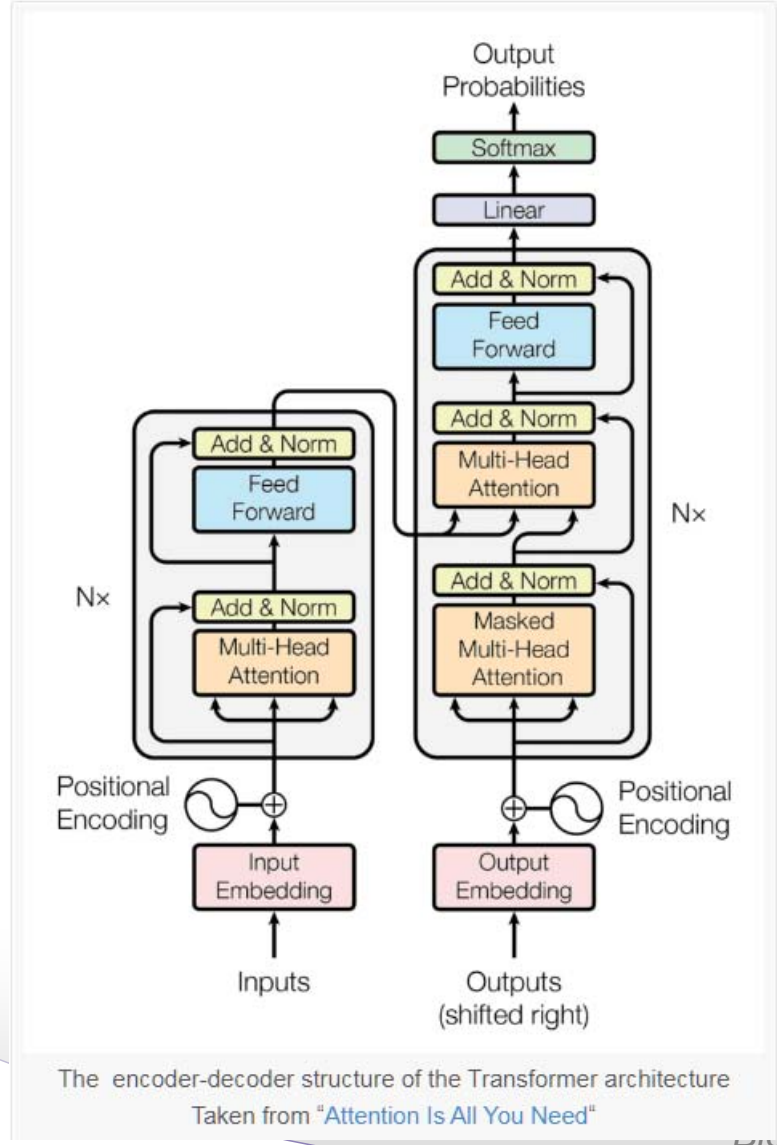
混合学习/融合AI

- **Hybrid-learning for UnbiaSed predicTion of COVID-19 patients**



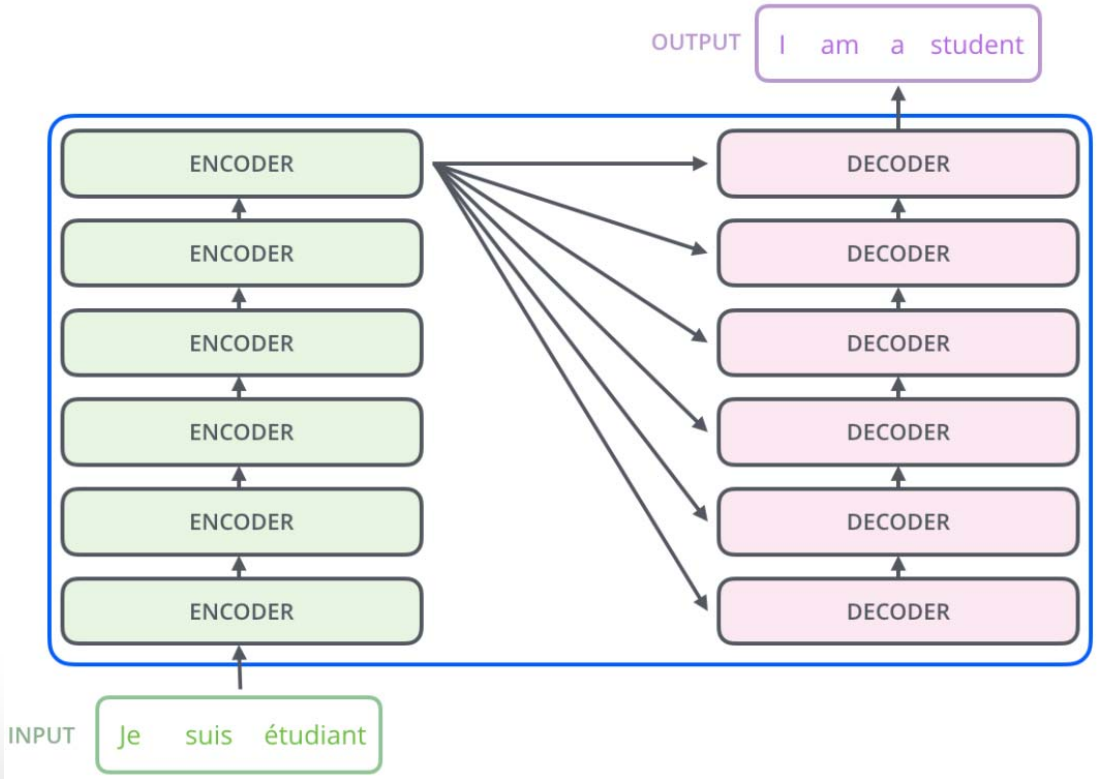
Nature Biomedical Engineering, 2020

Transformer



The encoder-decoder structure of the Transformer architecture
Taken from "Attention Is All You Need"

- "Attention is all you need"
- *Q*: query; *K*: key; *V*: value



Ilya Sutskever

- A Theory of Unsupervised Learning
- Unsupervised learning can be better understood through the lens of compression, with stronger compressors finding more shared structure in data, just like unsupervised learning finds structure in unlabeled data
- 压缩即智能（Compression for AI）
- Good compressors can become good predictors

自然语言处理的两种架构

BERT

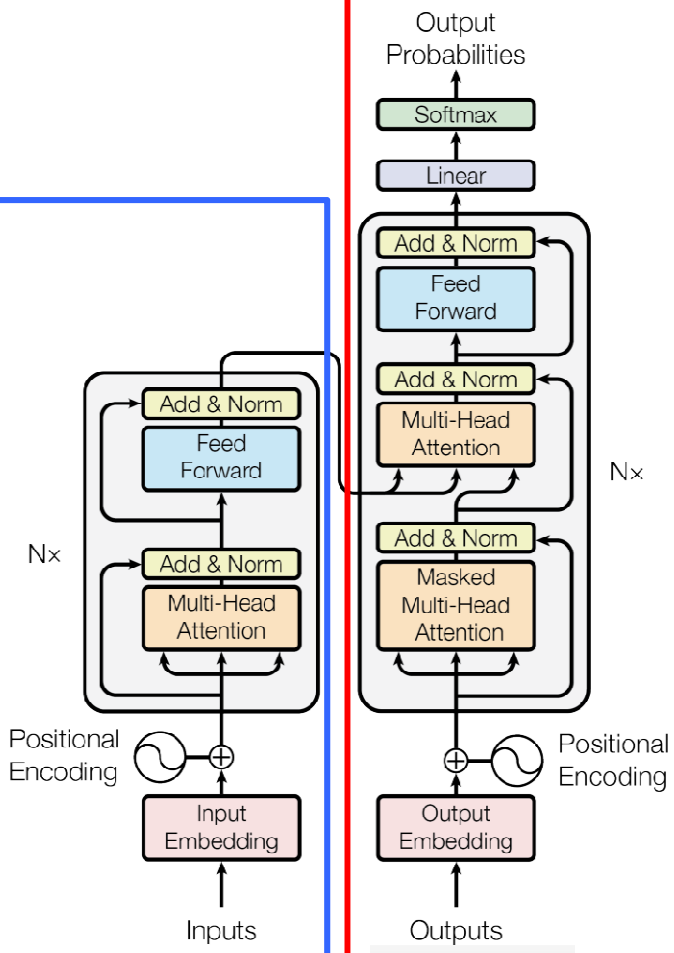
Encoder

Masked
Masked token
prediction

GPT

Decoder

Autoregressive
Next-token
prediction



Nat Biotechnol, 2024, 42, 200-202

概率模型 vs. 语言模型

Primer

https://doi.org/10.1038/s41587-024-02123-4

Designing proteins with language models

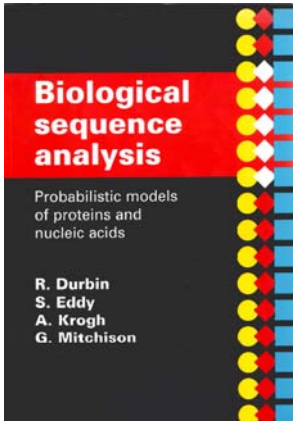
Foundations of protein language models

Fundamentally, protein language models aim to predict how likely we are to observe a particular protein sequence S given all the protein sequence data collected thus far. We denote a protein sequence $S = (s_1, s_2, \ldots s_N)$, where s_i represents the amino acid at position i in the sequence. As a first approximation, we might consider the probability of observing a protein as the joint probability of observing each of its constituent amino acids. Under this model, referred to as unigram, we calculate the probability of a sequence S as

$$P(S) = \prod_i^N P(s_i)$$

In practice, to compute $P(S)$, we simply tabulate the frequency of each amino acid occurring in our sequence database and multiply the probabilities for the specific sequence S. However, proteins are not unordered collections of amino acids. Rather, the specific order in which we observe the amino acids is a critical determinant of structure and function. To capture this order dependency, we can use the preceding residues to inform the probability of the next amino acid. In an n-gram model, we multiply these contextualized probabilities to form the overall probability of the sequence:

$$P(S) = \prod_i^N P(s_i | s_{i-(n-1)}, \ldots, s_{i-1})$$



生物信息学

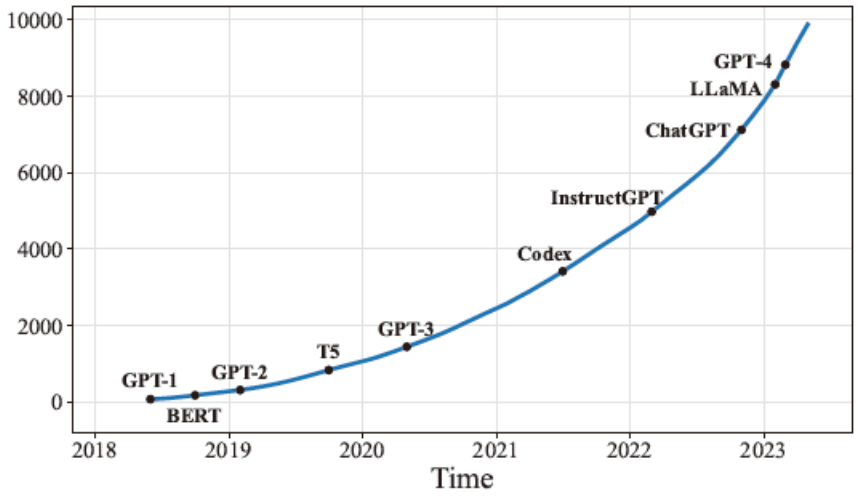
AI生物学

Nat Biotechnol, 2024, 42, 200-202

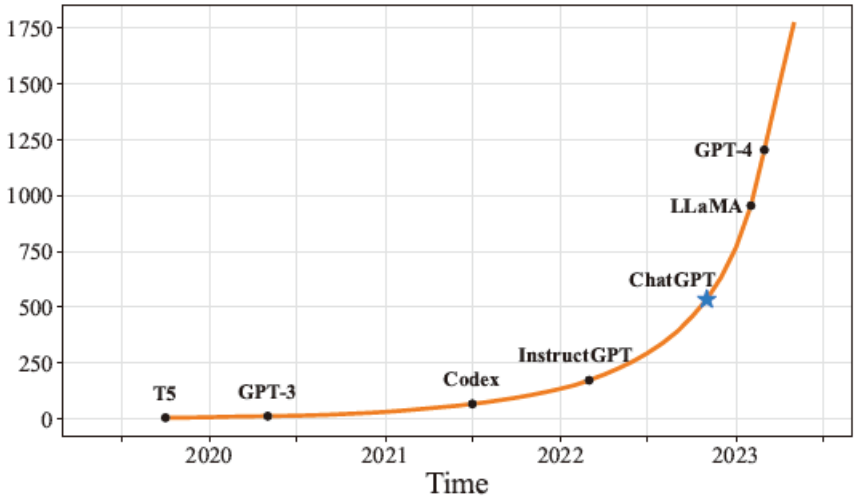
语言模型

❒ Large language models (LLMs)

arXiv预印本库中的相关论文数量

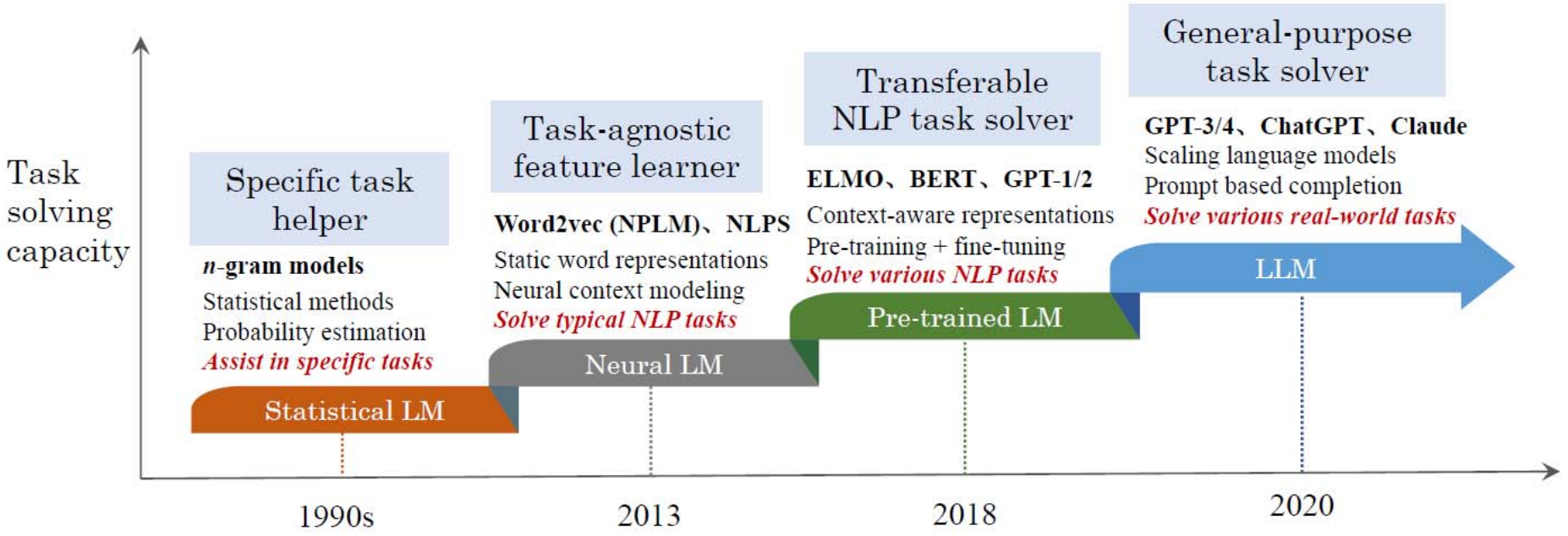


(a) Query="Language Model"

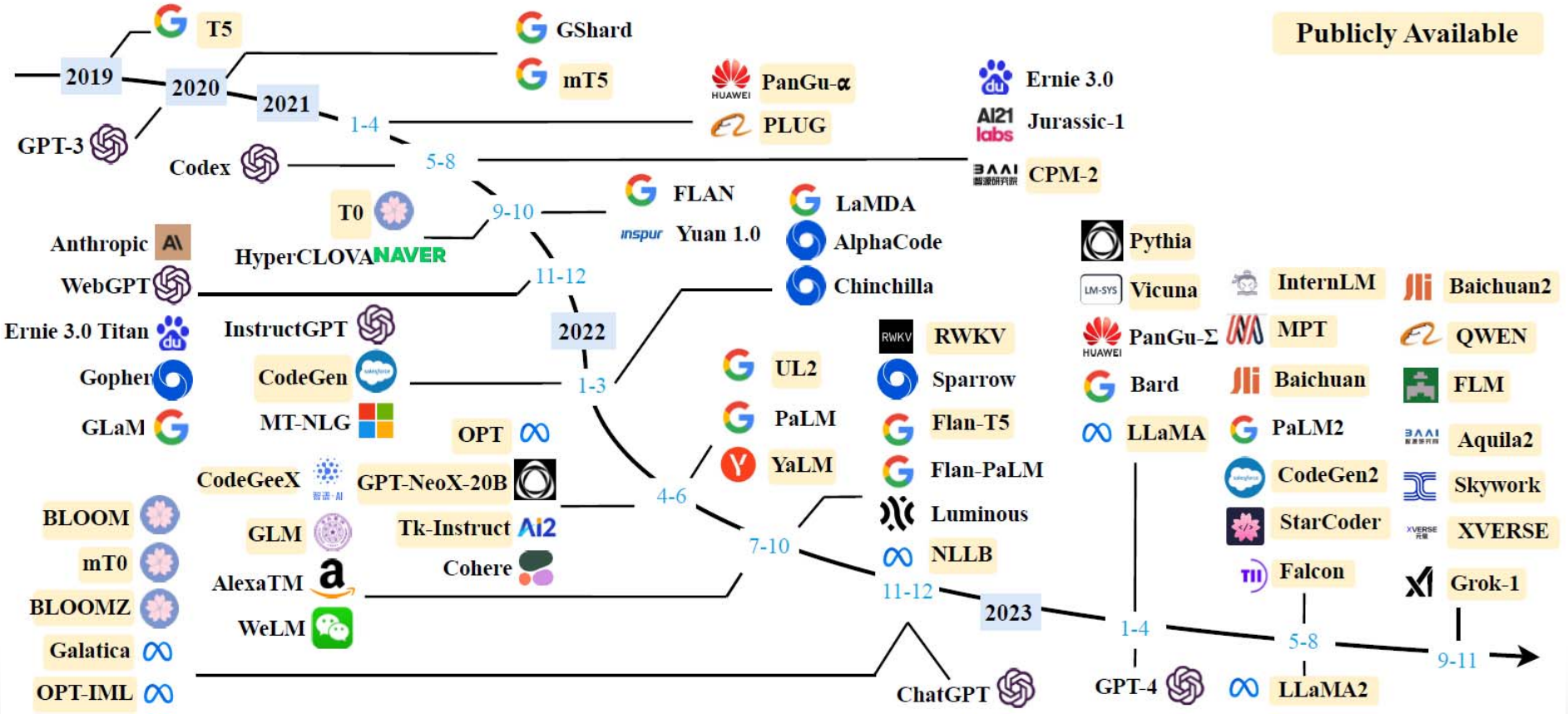


(b) Query="Large Language Model"

四代语言模型的演化过程

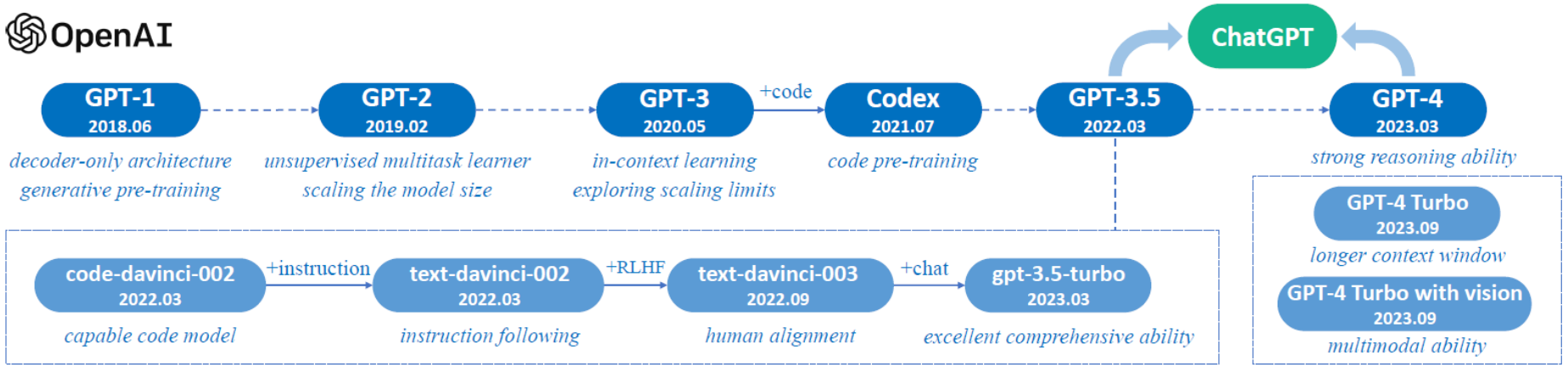


大型语言模型研发的时间线

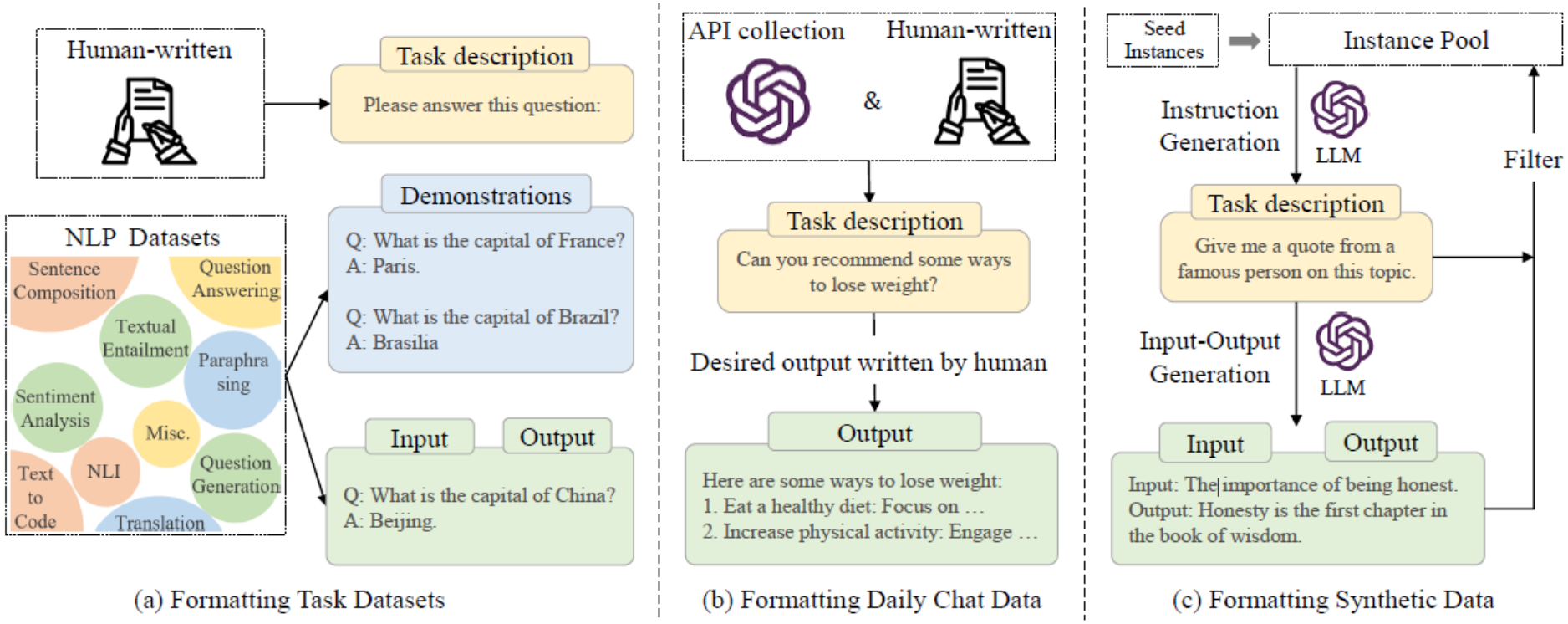


GPT系列模型研发

- Generative Pre-trained Transformers
- “压缩即智能”

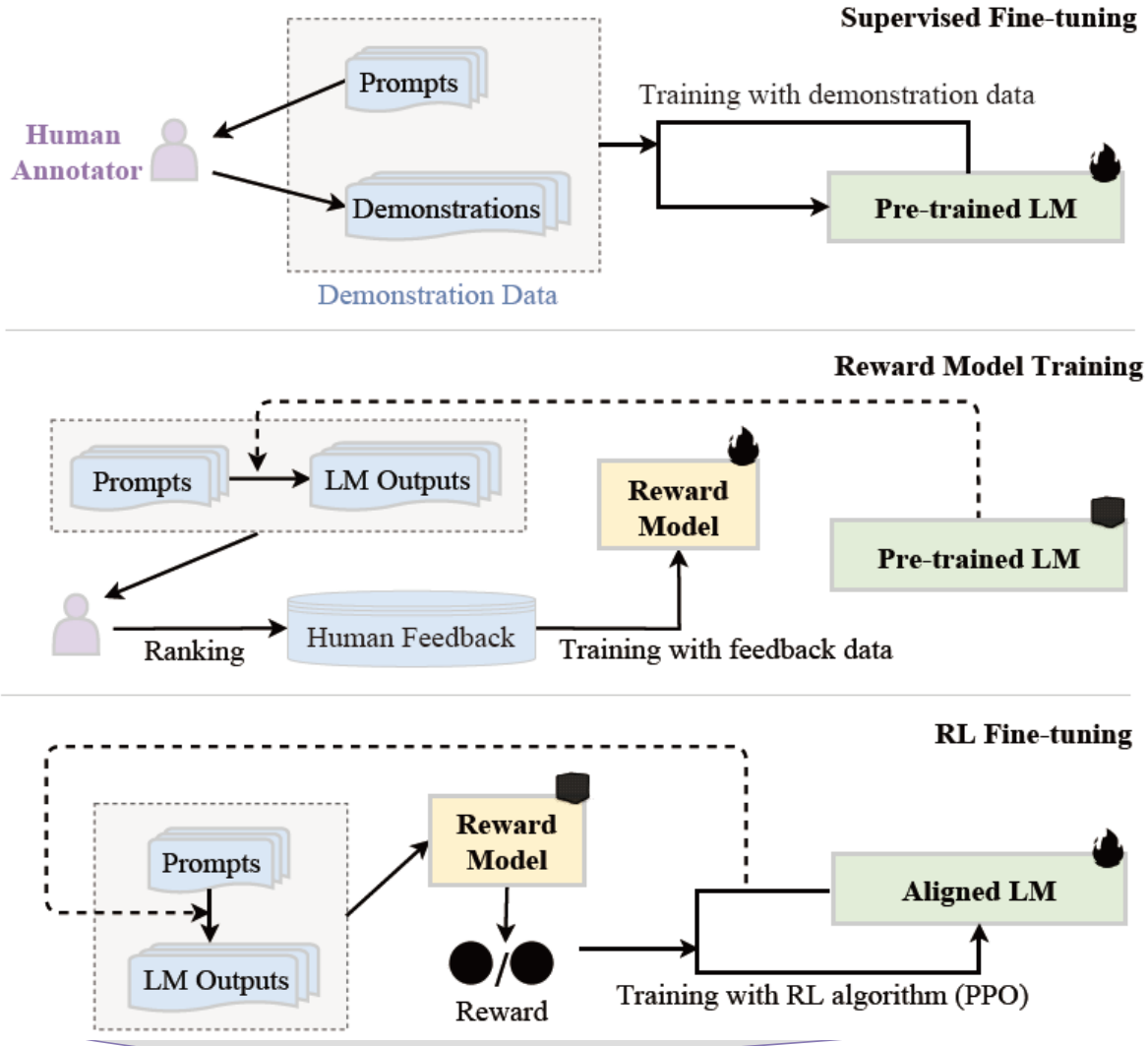


指令格式的数据


Human-written
Task description
Please answer this question:
Demonstrations
Q: What is the capital of France?
A: Paris.
Q: What is the capital of Brazil?
A: Brasilia
NLP Datasets
Sentence Composition
Question Answering
Textual Entailment
Paraphra sing
Sentiment Analysis
Misc.
Text to Code
NLI
Question Generation
Translation
Input
Output
Q: What is the capital of China?
A: Beijing.
(a) Formatting Task Datasets
API collection
Human-written
&
Task description
Can you recommend some ways to lose weight?
Desired output written by human
Output
Here are some ways to lose weight:
1. Eat a healthy diet: Focus on …
2. Increase physical activity: Engage …
(b) Formatting Daily Chat Data
Seed Instances
Instance Pool
Instruction Generation
LLM
Filter
Task description
Give me a quote from a famous person on this topic.
Input-Output Generation
LLM
Input
Output
Input: The importance of being honest.
Output: Honesty is the first chapter in the book of wisdom.
(c) Formatting Synthetic Data

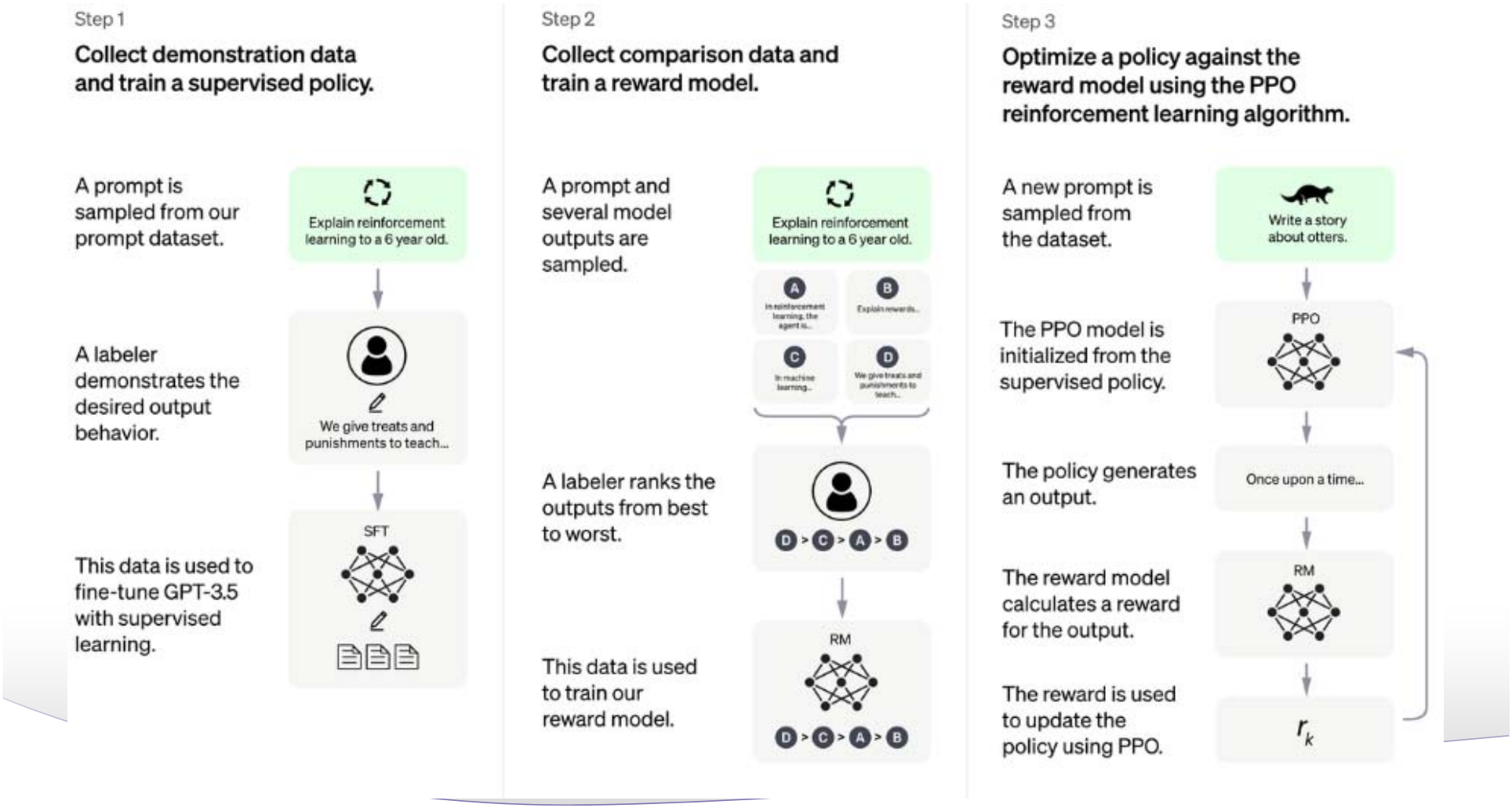
人类反馈的强化学习算法

Reinforcement learning from human feedback (RLHF)

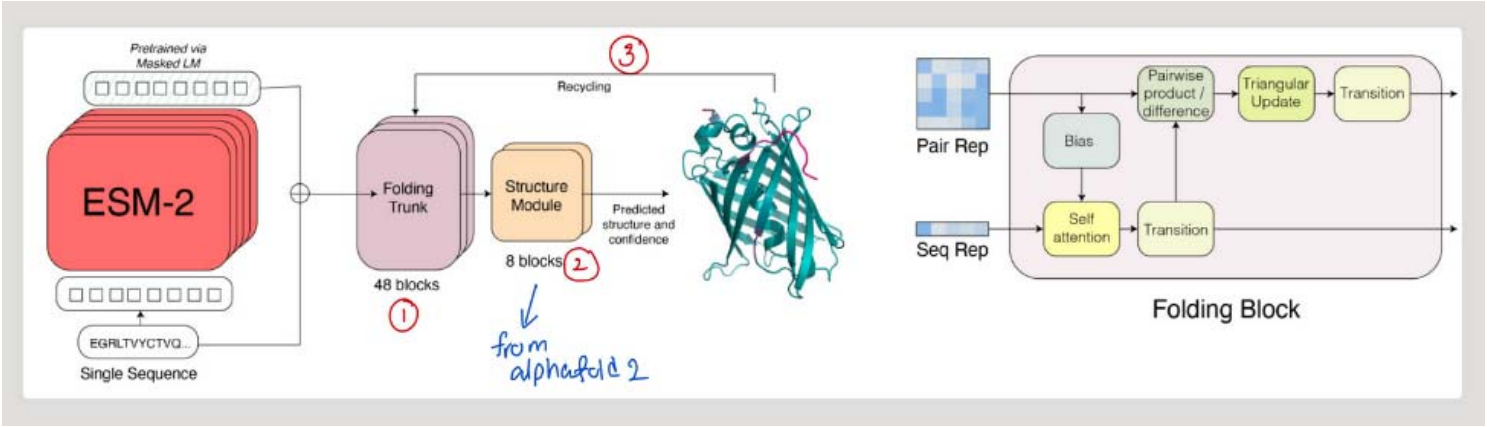


ChatGPT训练过程

PPO: Proximal Policy Optimization



蛋白质序列的大语言模型



Pre-trained Models

Shorthand	`esm.pretrained.`	#layers	#params	Dataset	Embedding Dim	Mode
ESM-2	`esm2_t48_15B_UR50D`	48	15B	UR50/D 2021_04	5120	https:// esm/mo
	`esm2_t36_3B_UR50D`	36	3B	UR50/D 2021_04	2560	https:// esm/mo
	`esm2_t33_650M_UR50D`	33	650M	UR50/D 2021_04	1280	https:// esm/mo
	`esm2_t30_150M_UR50D`	30	150M	UR50/D 2021_04	640	https:// esm/mo
	`esm2_t12_35M_UR50D`	12	35M	UR50/D 2021_04	480	https:// esm/mo
	`esm2_t6_8M_UR50D`	6	8M	UR50/D 2021_04	320	https:// esm/mo

大语言模型的涌现特征

- 语境学习（In-context learning）
- 小样本学习（Few-shot learning）
- 零样本学习（Zero-shot learning）
- 机器推理：思维链（Chain-of-thought, CoT）
- …

A Comprehensive Overview of Large Language Models

Humza Naveed[a], Asad Ullah Khan[a,*], Shi Qiu[b,*], Muhammad Saqib[c,d,*], Saeed Anwar[e,f], Muhammad Usman[e,f], Naveed Akhtar[g,i], Nick Barnes[h], Ajmal Mian[i]

arXiv:2307.06435, 2023

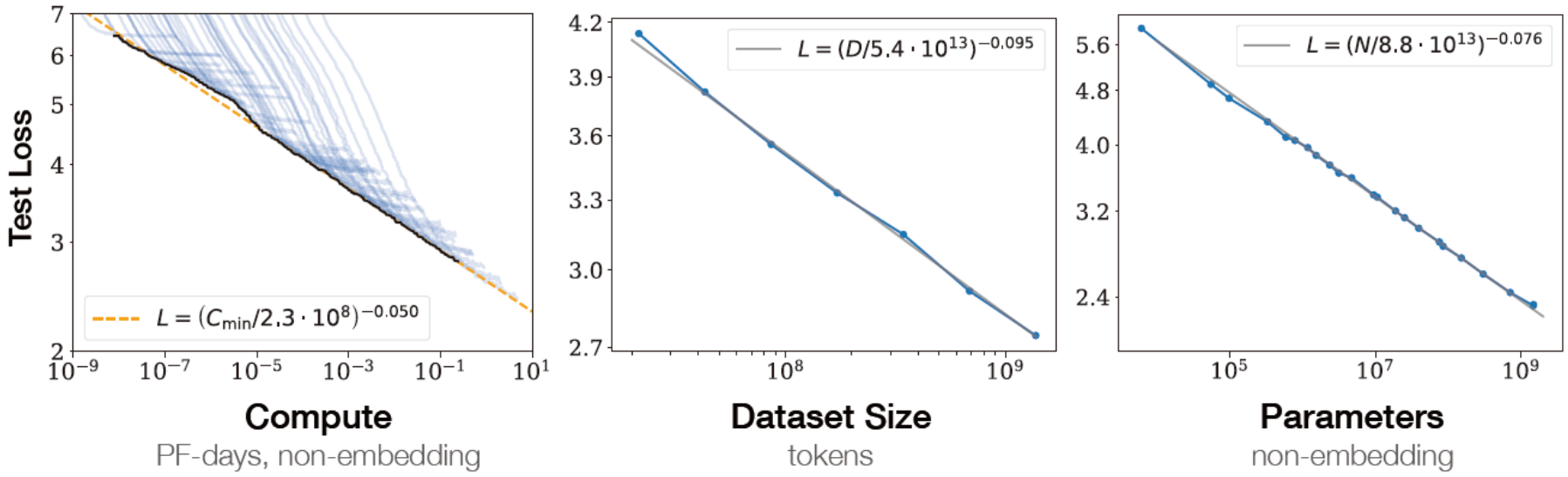
尺度定律

❒ 大语言模型中的摩尔定律

Scaling Laws for Neural Language Models

Jared Kaplan *
Johns Hopkins University, OpenAI
jaredk@jhu.edu

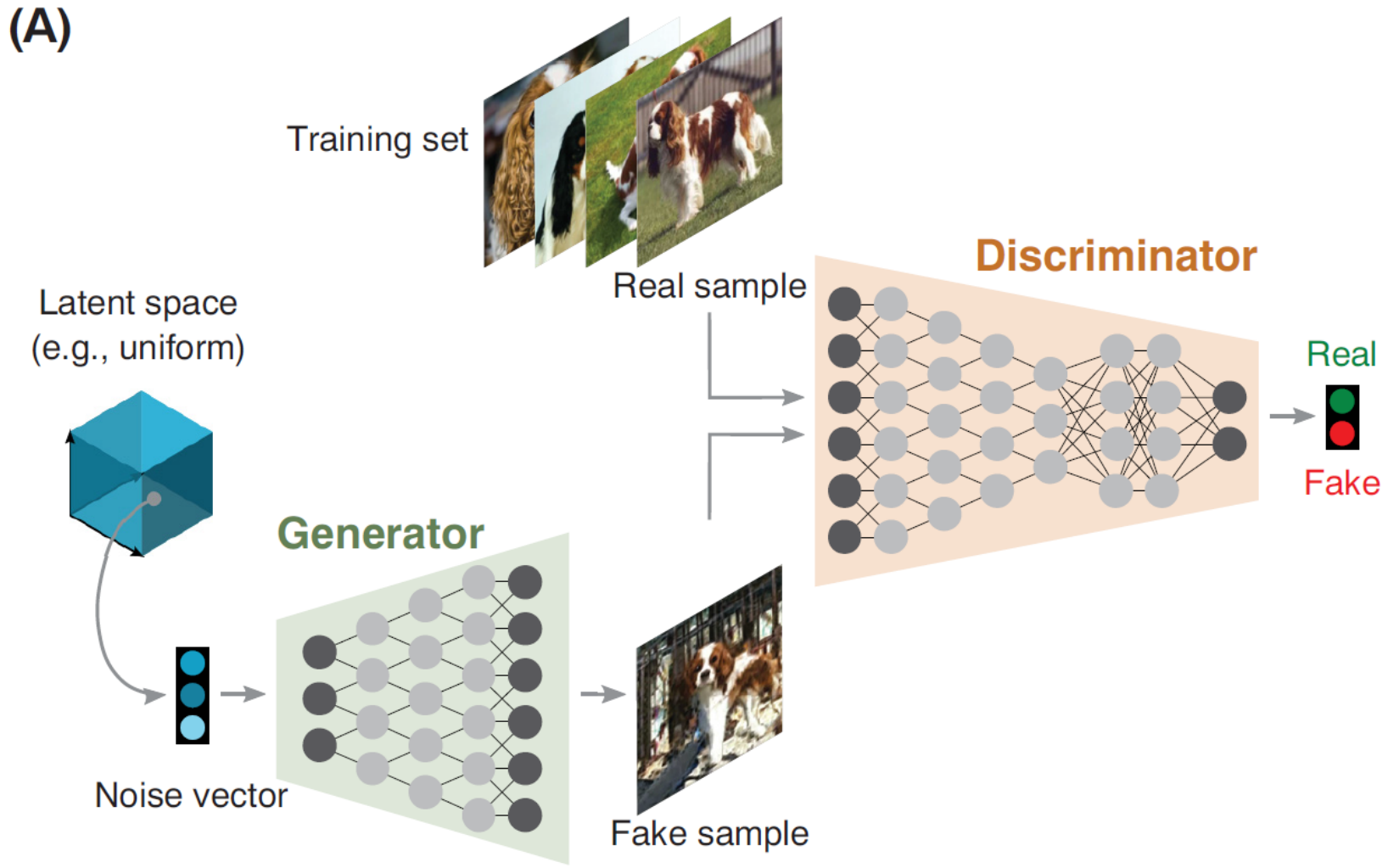
Sam McCandlish*
OpenAI
sam@openai.com



arXiv:2001.08361, 2020

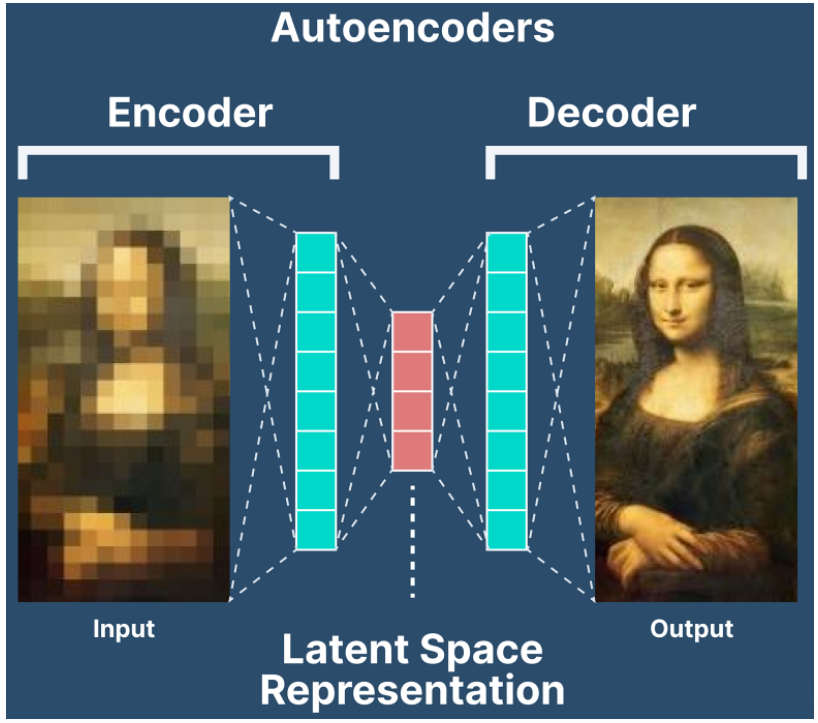
生成式AI

❒ Generative adversarial network, GAN

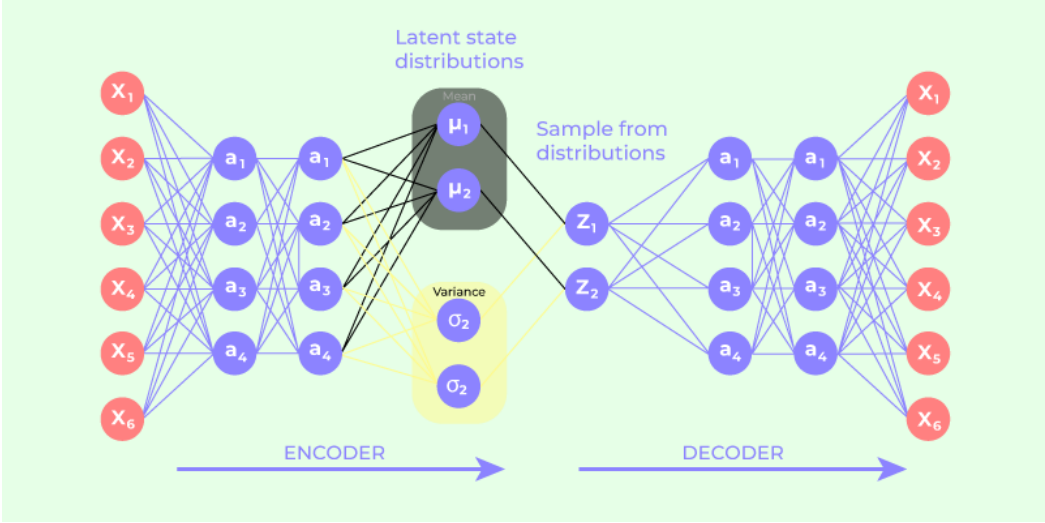


变分自动编码器

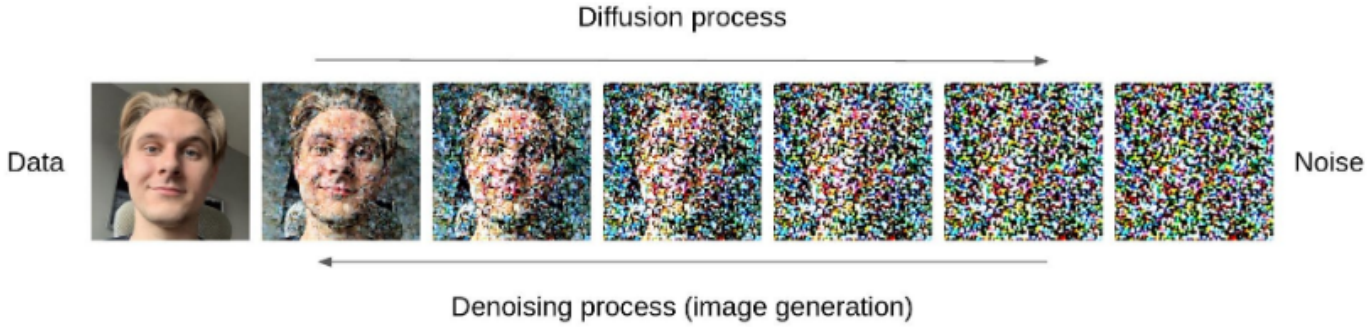
- **VAE: Variational AutoEncoders**



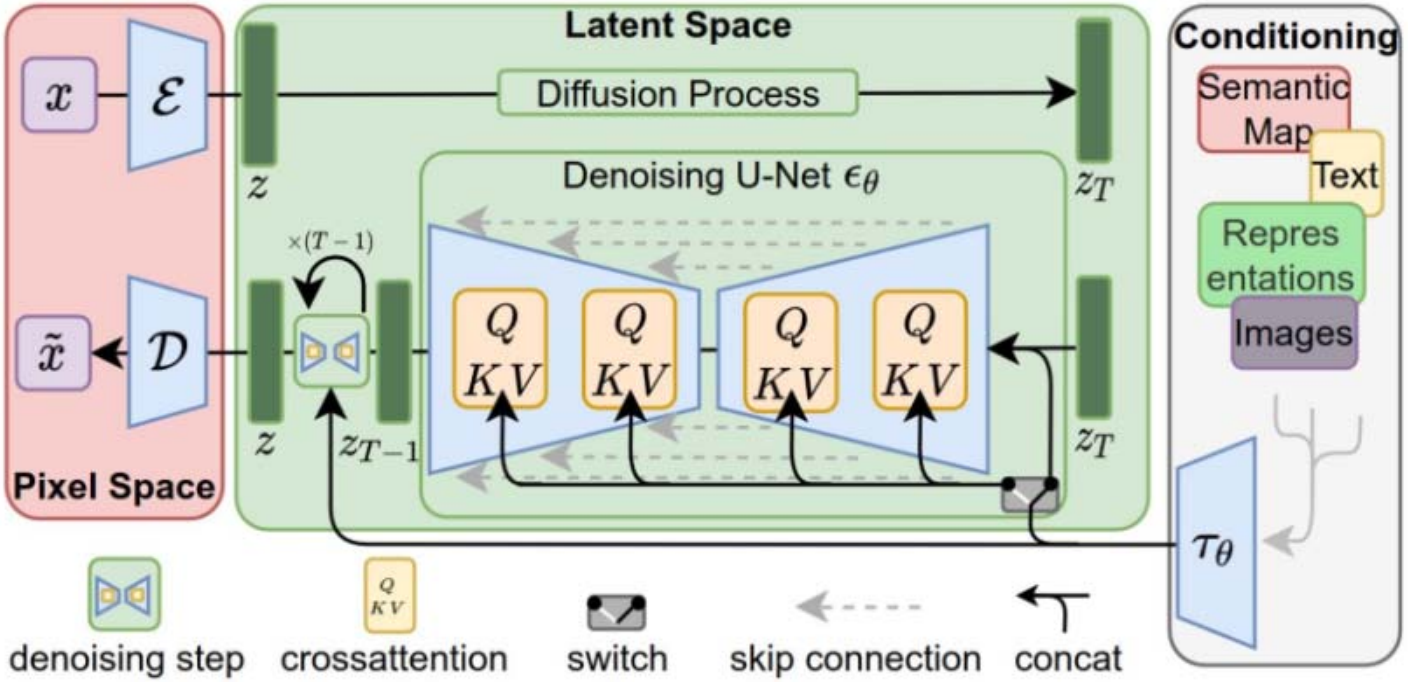
VAE



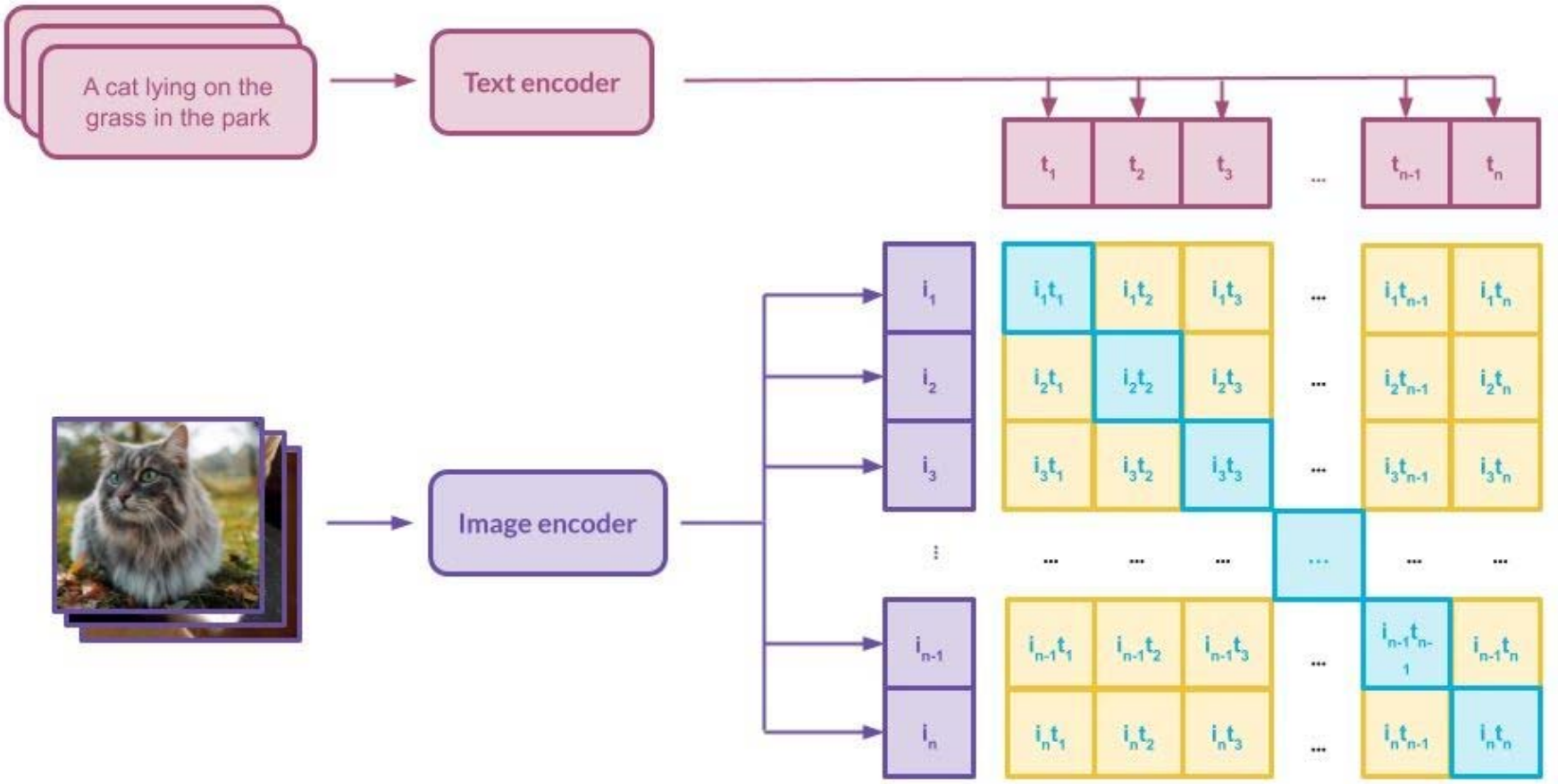
Stable Diffusion（稳定扩散）



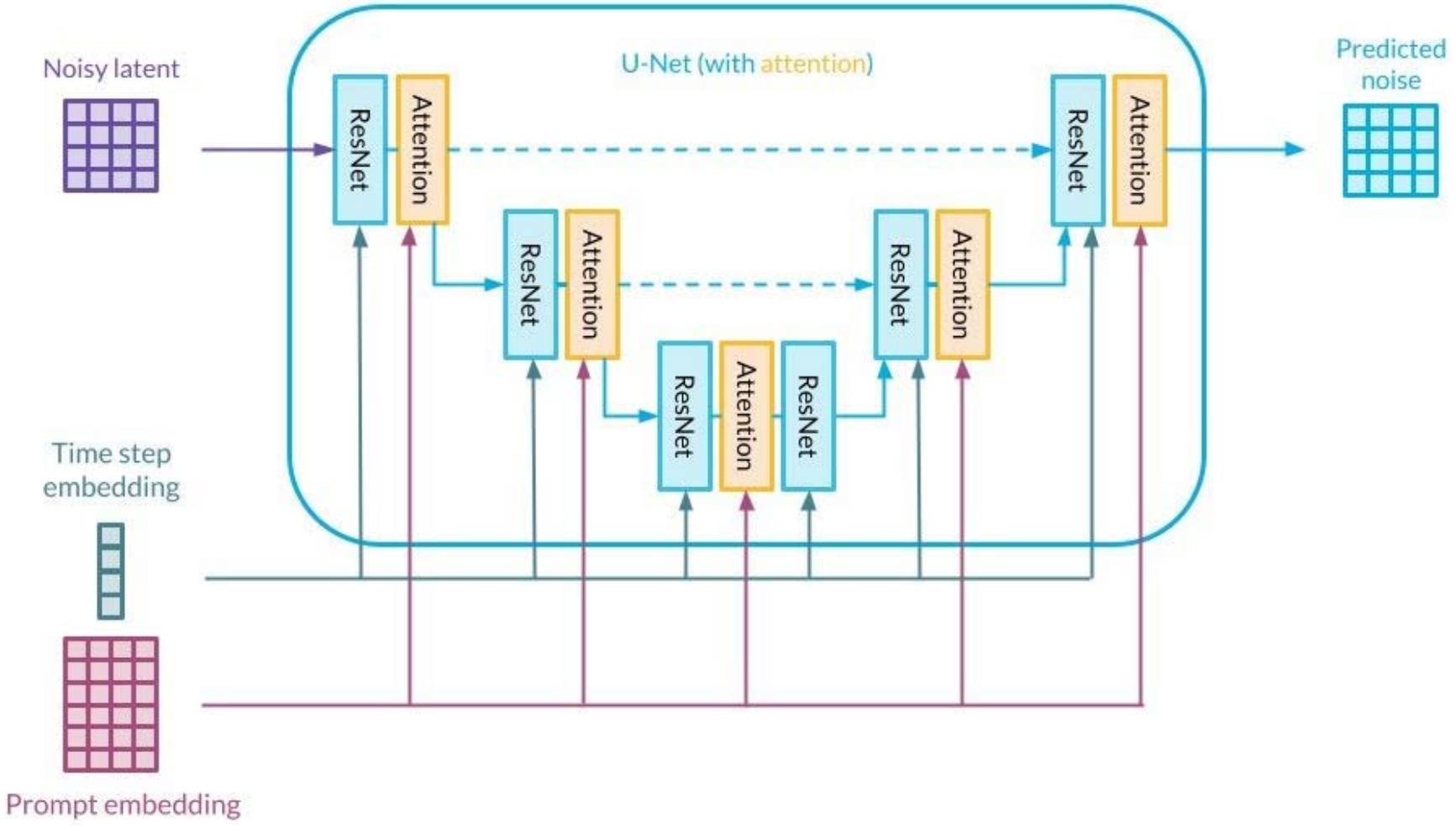
Visualization of the forward and reverse diffusion processes. Source: Authors' own elaboration



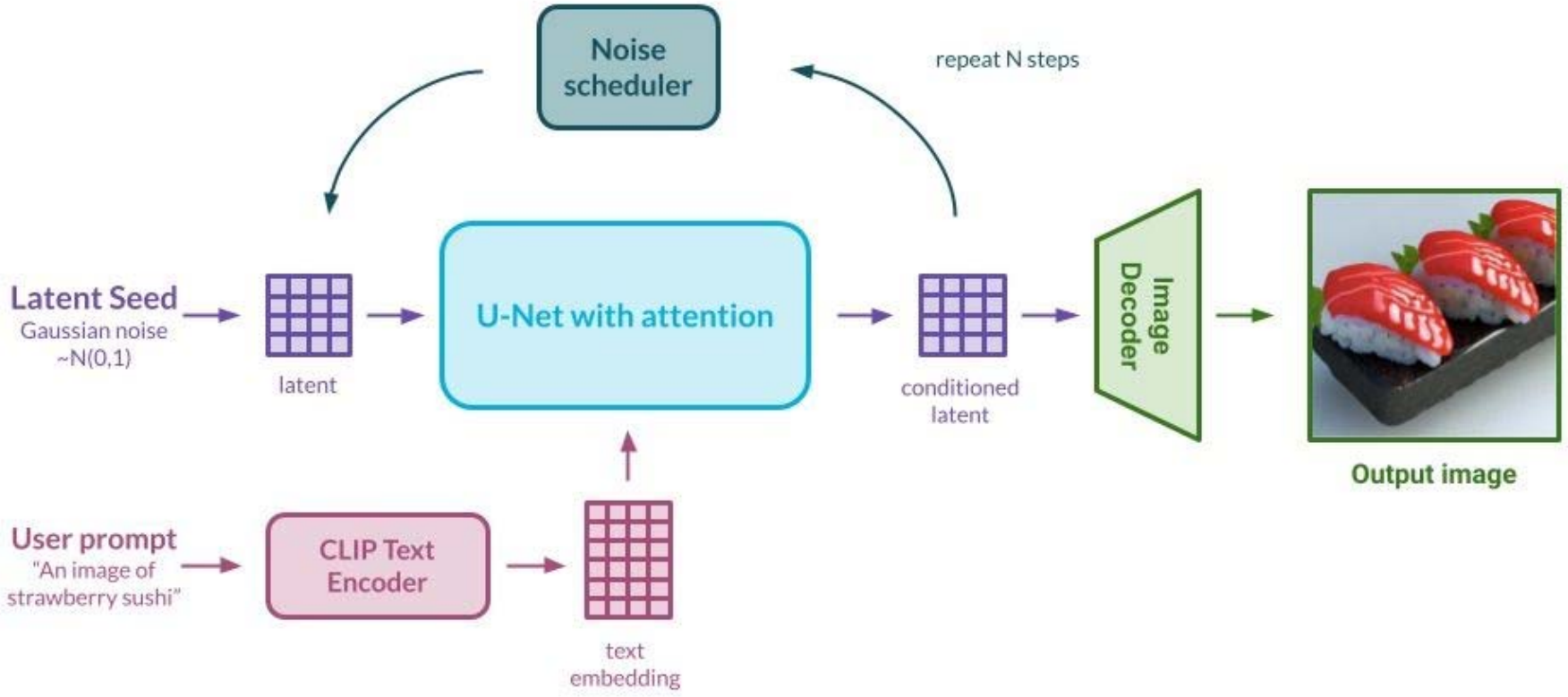
文本编码器（Text Encoder）



U-Net架构


Noisy latent
U-Net (with attention)
ResNet
Attention
Predicted noise
Time step embedding
Prompt embedding

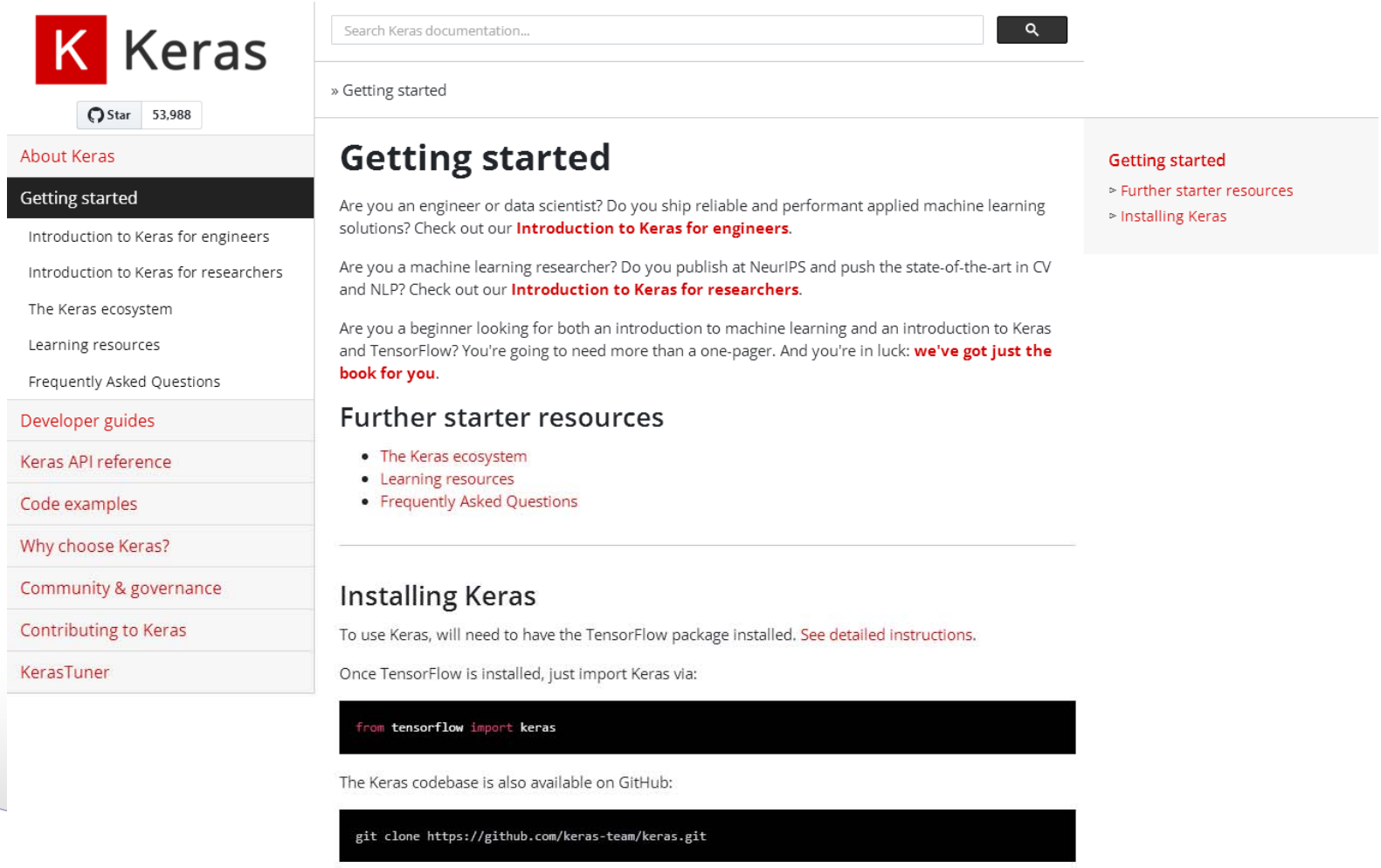
SD推断


Noise scheduler
repeat N steps
Latent Seed
Gaussian noise
~N(0,1)
latent
U-Net with attention
conditioned latent
Image Decoder
Output image
User prompt
"An image of strawberry sushi"
CLIP Text Encoder
text embedding

深度学习常用软件包

Keras

- https://keras.io/



生物序列的概率模型

- 概率模型:一个能够通过不同的概率产生不同结果的模型。概率模型可以模拟或者仿真某一类型的所有事件，并且对每个事件赋予一个概率
- 色子模型：一个色子存在6个概率值：p_1, p_2, …, p_6，其中掷出i的概率为p_i (i=1, 2, …, 6)。因此：
  - $pi \geq 0$，且 $\sum_{i=1}^{6} p_i = 1$
- 考虑三次连续的掷色子，结果为 [1，6，3]，则总概率为：$p_1 p_6 p_3$

概率分布

- 考虑连续变量x，例如：物体的重量。重量确切为1公斤时的概率为0
- 变量的区间：$P(x_0 \le x \le x_1)$
- 当区间无限小 -> 0时，上式：
  - $P(x - \delta x/2 \le x \le x + \delta x/2) = f(x)\delta x$
- $f(x)$称为概率密度函数
- 因此：$P(X_0 \le x \le X_1) = \int_{x_0}^{x_1} f(x)dx$ 且 $\int_{-\infty}^{\infty} f(x)dx = 1$

二项分布

- 事件只有两种可能出现的结果。例如掷硬币，正面记为“1”，反面记为“0”
- 则掷硬币*N*次，有*k*次是1的概率为：

$$P(k)=\binom{N}{k}p^{k}(1-p)^{N-k}$$

二项分布 (2)

平均数***E*(*x*) = *m***

$$m = \sum_{k=1}^{N} k \binom{N}{k} p^k (1-p)^{N-k} = Np$$

标准方差 **Var X=σ²**

$$\sigma^2 = \sum_{k=1}^{N} (k-m)^2 \binom{N}{k} p^k (1-p)^{N-k} = Np(1-p)$$

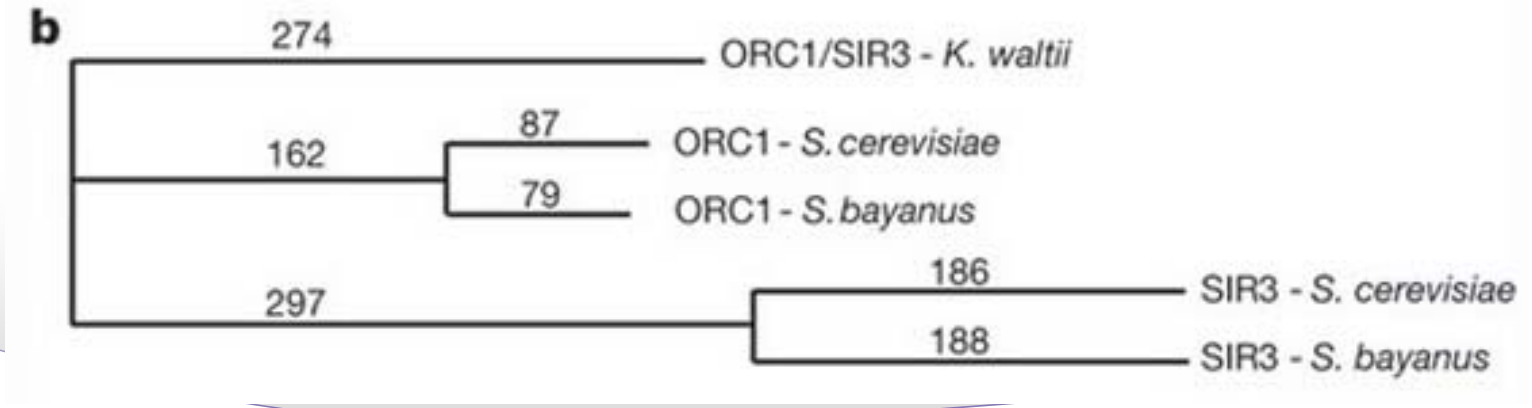
酵母的全基因组复制

- 基因数量的增加
  - 酵母~6000个基因，人类~21,000个基因
  - 单个基因复制、基因组复制、染色体片段复制
- 复制基因与已有基因的功能关系
  - “新功能形成”：Ohno one-gene-only speeds-up (OS) model，一个基因功能不变从而进化慢，另一个需要产生新功能从而进化快
  - “亚功能形成”：Both-genes speed-up (BS) model，两个基因都只保留原有基因的部分功能，因此进化速率都快

Kellis M, Birren BW, Lander ES. Proof and evolutionary analysis of ancient genome duplication in the yeast Saccharomyces cerevisiae. Nature. 2004 Apr 8;428(6983):617-24.

酵母的全基因组复制

- 复制基因分别的进化速率估算
  - 酵母属的两个种*S. cerevisiae* (酿酒酵母) 和*S. bayanus* (贝克酵母) ：由*K. waltii* (克鲁雄酵母)通过基因组复制后，分别进化形成
  - 克鲁雄酵母ORC1/SIR3：在酿酒酵母和贝克酵母中都有两个拷贝
  - OS模型：其中一个基因进化速率快
  - BS模型：两个基因进化速率都快



酵母的全基因组复制

- 作者鉴定了酵母中457对通过全基因组复制产生的复制基因对（总共914个基因）。在酿酒酵母中，其中76对有加速进化的现象。“加速进化”在文中的定义指的是酿酒酵母里氨基酸替代率要比克鲁雄酵母里高50%。在76对有加速进化的复制基因对里，其中只有4对是两个基因都加速进化。因此基因对里只有一个加速进化的为72个基因（72/76=95%）

- 问题：究竟应该怎样算*p*-value？

酵母的全基因组复制

- 统计模型
  - H_0为加速进化的基因随机成对，预期出现不少于4对加速进化
  - H_1为观察到4对加速进化
  - 457对复制基因共914个基因，其中72+4*2=80个基因存在加速进化，因此单个基因加速进化的概率=80/914=0.088
  - 一对基因同时加速进化的概率为0.088*0.088=0.0077
  - 考虑二项分布，总共457对，观察到4对加速进化
  - *p*-value=BINOMDIST(4,457,0.0077,TRUE) = 0.72

泊松分布

- 稀有事件发生的概率：在一个连续的时间或空间中，稀有离散变量出现的概率
- N -> ∞, E(x)=Variance=μ

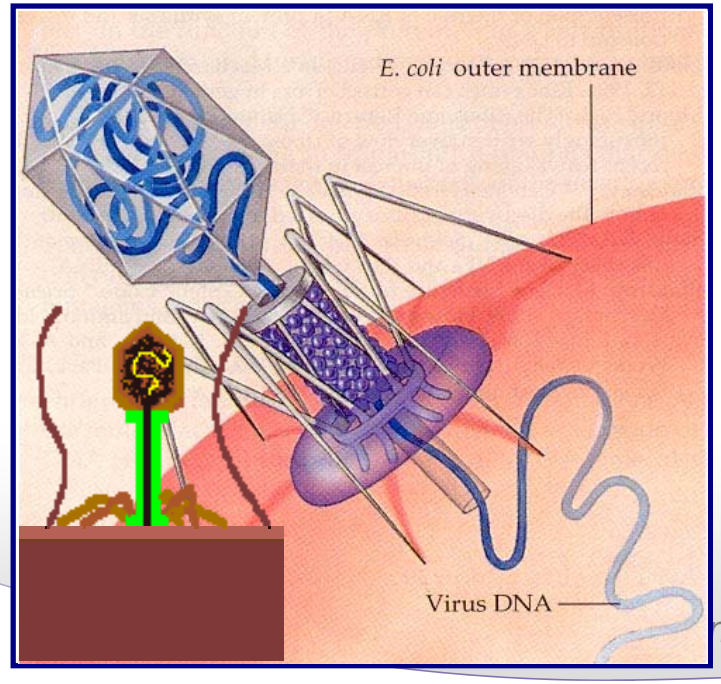
$$f(x)=\frac{e^{-\mu}(\mu)^{x}}{x!},x=0,1,2\ldots$$

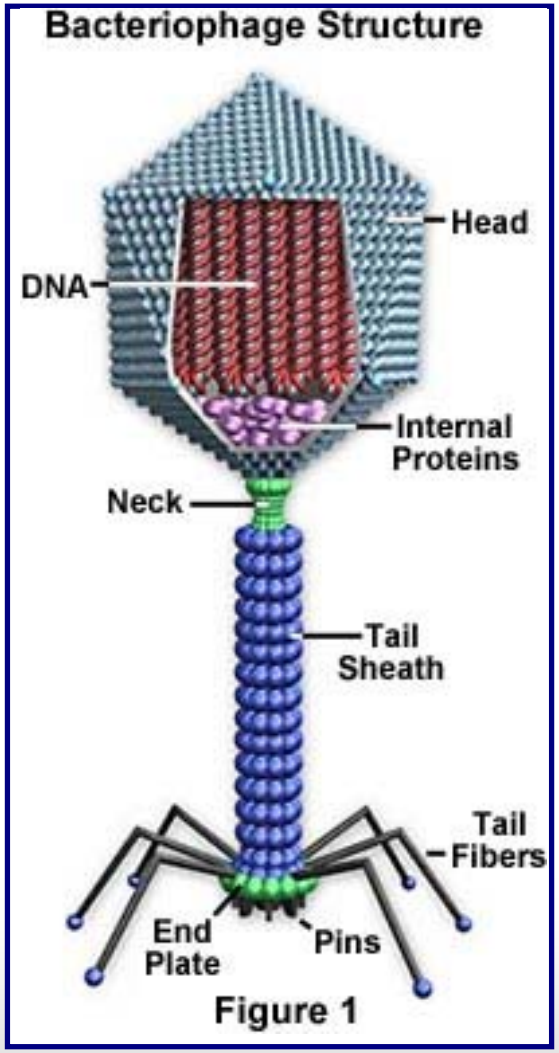
e = 2.71828…

方差等于均值

细菌 *vs.* 噬菌体


SCIENCEphotoLIBRARY


E. coli outer membrane
Virus DNA


Bacteriophage Structure
Head
DNA
Internal Proteins
Neck
Tail Sheath
Tail Fibers
End Plate
Pins
Figure 1

细菌对噬菌体的应答

- 数十亿细菌与噬菌体混合后，几乎所有的细菌将被杀死
- 仅有很少的细菌能够存活，生长成克隆，并且对噬菌体具有特异性抵抗能力
- 进化：细菌是否有基因？受到噬菌体攻击如何生存？
  - 拉马克机制：获得性遗传免疫 假说– 细菌在接触到噬菌体后，小概率产生抵抗，不需要基因或遗传物质
  - 孟德尔机制：突变假说

细菌生存的潜在机制

- 孟德尔 – 遗传变异
  - 细菌在噬菌体攻击之前已经具有抵抗能力，不需要与病毒相互作用，受到攻击时也不产生新的突变
- 拉马克 – 获得性遗传免疫
  - 细菌在受到攻击的时候才产生免疫能力

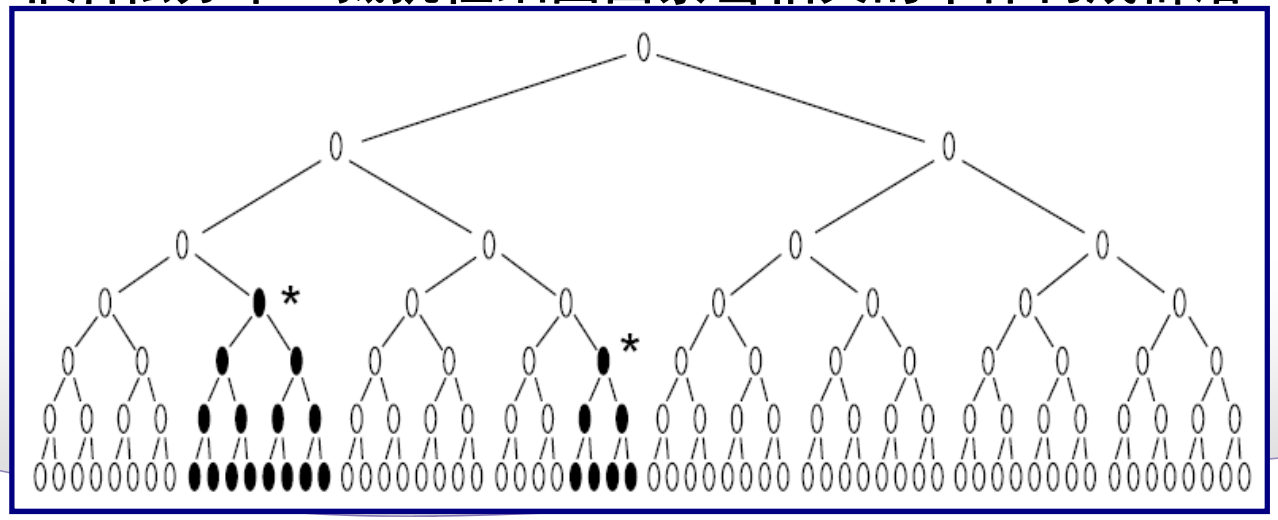
MUTATIONS OF BACTERIA FROM VIRUS SENSITIVITY TO VIRUS RESISTANCE[1,2]

S. E. LURIA[3] AND M. DELBRÜCK
Indiana University, Bloomington, Indiana, and Vanderbilt University, Nashville, Tennessee

Received May 29, 1943

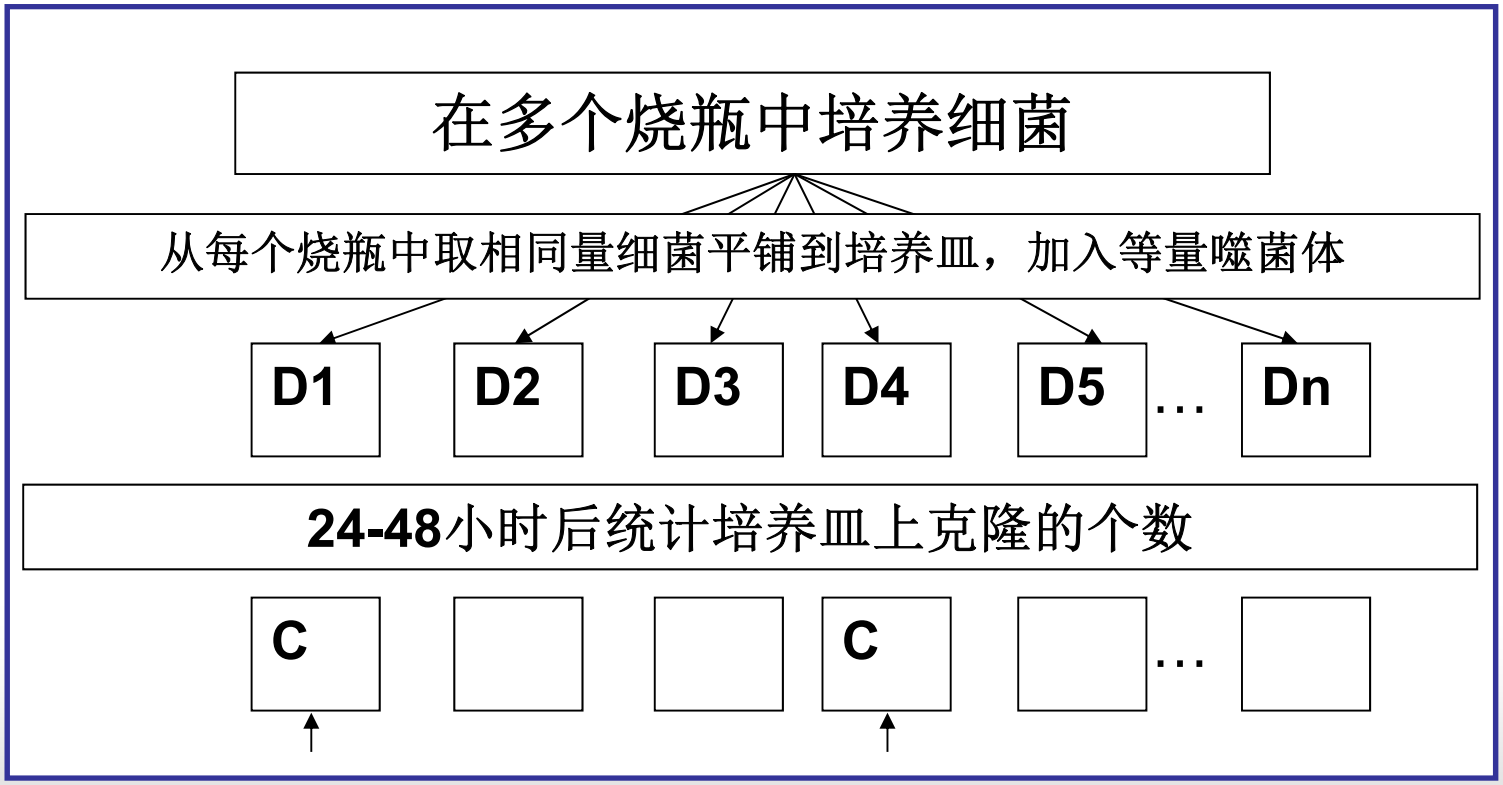
细菌生存的潜在机制

- 拉马克 – 获得性遗传免疫
  - 具有抵抗能力的细菌在受到攻击时的比例恒定
  - 泊松分布：每一个抵抗是一个独立的事件
  - 只有当与病毒接触时才产生免疫
- 孟德尔 – 遗传变异
  - 具有抵抗能力的细菌随时间比例增加
  - 非泊松分布：抵抗性细菌由紧密相关的个体构成群落



那种生存机制是正确的？

- 两类实验
  - 有抵抗力的细菌，比例是否随时间上升
  - 观察细菌克隆的个数，看抵抗是否与遗传突变相关



结果: 方差分析

❒ 相似培养条件下可抵抗细菌的克隆个数

Experiment No.	1	10	11	15	16	17	21a	21b
Number of Cultures	9	8	10	10	20	12	19	5
Volume of Cultures, cc	10.0	10.0	10.0	10.0	.2*	.2*	.2	10.0
Volume of Samples, cc	.05	.05	.05	.05	.08	.08	.05	.05
Culture No.								
1	10	29	30	6	1	1	0	38
2	18	41	10	5	0	0	0	28
3	125	17	40	10	3	0	0	35
4	10	20	45	8	0	7	0	107
5	14	31	183	24	0	0	8	13
6	27	30	12	13	5	303	1	
7	3	7	173	165	0	0	0	
8	17	17	23	15	5	0	1	
9			57	6	0	3	0	
10			51	10	6	48	15	
11					107	1	0	
12					0	4	0	
13					0		19	
14					0		0	
15					1		0	
16					0		17	
17					0		11	
18					64		0	
19					0		0	
20					33			
Average per sample	26.8	23.8	62	26.2	11.35	30	3.8	48.2
Variance (corrected for sampling)	1217	84	3498	2178	694	6620	40.8	1172
Average per culture	5360	4760	12400	5240	28.4	75	15.1	8440
Bacteria per culture	3.4×10^{10}	4×10^{10}	4×10^{10}	2.9×10^{10}	5.6×10^{8}	5×10^{8}	1.1×10^{8}	3.2×10^{10}
Mutation rate	1.8×10^{-8}	1.4×10^{-8}	4.1×10^{-8}	2.1×10^{-8}	1.1×10^{-8}	3.0×10^{-8}	3.3×10^{-8}	3.0×10^{-8}

将方差与均值进行比较

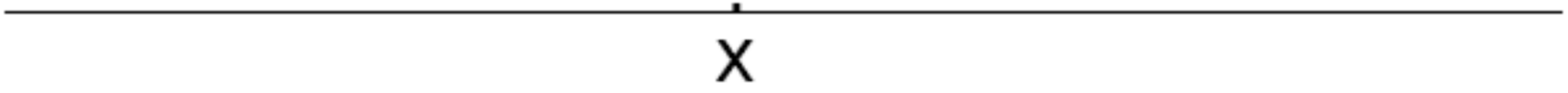
在每一个实验中，可抵抗细菌的波动（**fluctuation**）远比均值高，不能归因于采样误差，与获得性遗传免疫的假设冲突

Average per sample	26.8	23.8	62	26.2	11.35	30	3.8	48.2
Variance (corrected for sampling)	1217	84	3498	2178	694	6620	40.8	1172

例1：鸟枪法的覆盖率

Michael Waterman

- Lander-Waterman Model
- 近似符合泊松分布（Poisson distribution）
- 假设：需要测序的BAC长度200 kbp
  - 总共测序的序列数量：N
  - 每次测序：500 bp
  - 每次测序的覆盖率 p：500/200 kbp=0.0025
  - 因此：总覆盖率 C=Np（每个点平均覆盖到的次数）
- Y: 测序能够覆盖到点X的次数



鸟枪法：覆盖率

因此：点X被覆盖k次的概率：二项分布~泊松分布

$$P(Y=k) = (N!/(N-k)!k!)\, p^k(1-p)^{N-k} \quad \approx e^{-c}c^k / k!$$

当点X一次都不被覆盖时，k=0; 此时的概率为：

$$P(Y=0)= e^{-c}$$

覆盖率 *vs.* 准确性

Fold coverage	$P_0=e^{-c}$	P_0x100= % not sequence	% sequenced
0.25	$P_0=e^{-0.25}=1/e^{0.25}=$ 0.78	78%	22%
0.50	$P_0=e^{-0.50}=1/e^{0.50}=$ 0.61	61%	39%
0.75	$P_0=e^{-0.75}=1/e^{0.75}=$ 0.47	47%	53%
1	$P_0=e^{-1}=1/e^{1}=1/2.718=$ 0.37	37%	63%
2	$P_0=e^{-2}=1/e^{2}=1/7.389=$ 0.135	13.5%	87.5%
3	$P_0=e^{-3}=1/e^{3}=1/20.086=$ 0.05	5%	95%
4	$P_0=e^{-4}=1/e^{4}=1/54.598=$ 0.018	1.8%	98.2%
5	$P_0=e^{-5}=1/e^{5}=1/148.4=$ 0.0067	0.6%	99.4%
6	$P_0=e^{-6}=1/e^{6}=1/403.4=$ 0.0025	0.25%	99.75%
7	$P_0=e^{-7}=1/e^{7}=1/1096.6=$ 0.0009	0.09%	99.91%
8	$P_0=e^{-8}=1/e^{8}=1/2980.95=$ 0.0003	0.03%	99.97
9	$P_0=e^{-9}=1/e^{9}=1/8103.08=$ 0.0001	0.01%	99.99%
10	$P_0=e^{-10}=1/e^{10}=1/22026.5=$ 0.000045	0.005%	99.995%

泊松分布：例2

- 某种序列调控信号，在人类基因组上平均每500 kbp一个。随机给一条1 mbp的序列，在上面发现5个这样的信号，完全是随机产生的概率是多少？

- 本例中，N=3.0*10^9 bp $\rightarrow \infty$, E(x)=μ= 2 (1 mbp)

$$P(5) = f(5) = \frac{e^{-2}(2)5}{5!} = 0.036 < 0.05$$

- 统计性显著：*p*-value < 0.05

超几何分布

- 与二项式分布的区别：不放回抽样
- 例：有N个球，其中红球M个，白球N-M个，每次拿出一个球再放回，总共n次，其中有m个球是红球的概率为（二项式分布）：

$$P(m)=\binom{n}{m}p^m(1-p)^{n-m}$$

p=M/N

超几何分布

- 上例改为：有N个球，其中红球M个，白球N-M个，每次拿出一个球不放回，总共n次，其中有m个球是红球的概率为：

$$P(m)=\frac{\binom{M}{m}\binom{N-M}{n-m}}{\binom{N}{n}}$$

并且，**0≤m≤M<N**

超几何分布

- 上例再改为：有N个球，其中红球M个，白球N-M个，每次拿出一个球不放回，总共n次，其中有至少有m个球是红球的概率为：

$$p-value = P(m' \geq m) = \sum_{m'=m}^{n} \frac{\binom{M}{m'}\binom{N-M}{n-m'}}{\binom{N}{n}}$$

并且，**0≤m≤M<N**

超几何分布

- 上例再改为：有N个球，其中红球M个，白球N-M个，每次拿出一个球不放回，总共n次，其中有最多有m个球是红球的概率为：

$$p-value = P(m' \le m) = \sum_{m'=0}^{m} \frac{\binom{M}{m'}\binom{N-M}{n-m'}}{\binom{N}{n}}$$

并且，**0≤m≤M<N**

超几何分布：例

- 研究者从26873个人类蛋白质中预测了2264个具有某种特定功能的底物，并进行进一步的分析。其中，有421个人类蛋白质具有某种功能结构域D，而在预测的2264个底物中，有94个蛋白质具有结构域D

- 问：结构域D在2264个底物中是显著出现，显著不出现，还是随机出现？

超几何分布：例 (2)

- N = 26873; n= 2264; M = 421; m = 94;
- (m/n)/(M/N) = 2.65
- 因此，问题转化：在26873个人的蛋白质中，抓出2264个蛋白质，其中至少有94个蛋白质具有功能结构域的概率是多少？

$$p-value = P(m' \geq m) = \sum_{m'=m}^{n} \frac{\binom{M}{m'}\binom{N-M}{n-m'}}{\binom{N}{n}}$$

结果

命令提示符

```
C:\>hypergeometric.pl
N= 26873
n= 421
M= 2264
m= 94
This is Enrichment_ratio!
2.65024172632886
This is p-value!
1.15913702840128e-018

C:\>
```

统计显著性

- 考虑两个假设H_0（空假设）和H_1（备择假设）
  - H_0代表随机情况下事件出现的概率
  - H_1代表当前出现事件的概率
  - 如果$H_0/H_1 << 0.05$，则接受H_1而不接受H_0
- 统计显著：*p*-value < 0.05
- 超几何分布的*p*-value
  - “完全随机状态下”事件出现的概率，即*p*-value=H_0
  - H_1=1

Ronald Fisher

- 英国统计学家、进化生物学家、数学家、遗传学家和优生学家
- 数量遗传学的三个创始人之一
- 1918年批评孟德尔的数据过于完美
- Richard Dawkins：达尔文之后最伟大的生物学家

1890~1962

Fisher's Exact Test

- 超几何分布的精确概率计算：2X2表

	B1	B2	Totals
A1	a	b	a+b
A2	c	d	c+d
Totals	a+c	b+d	n

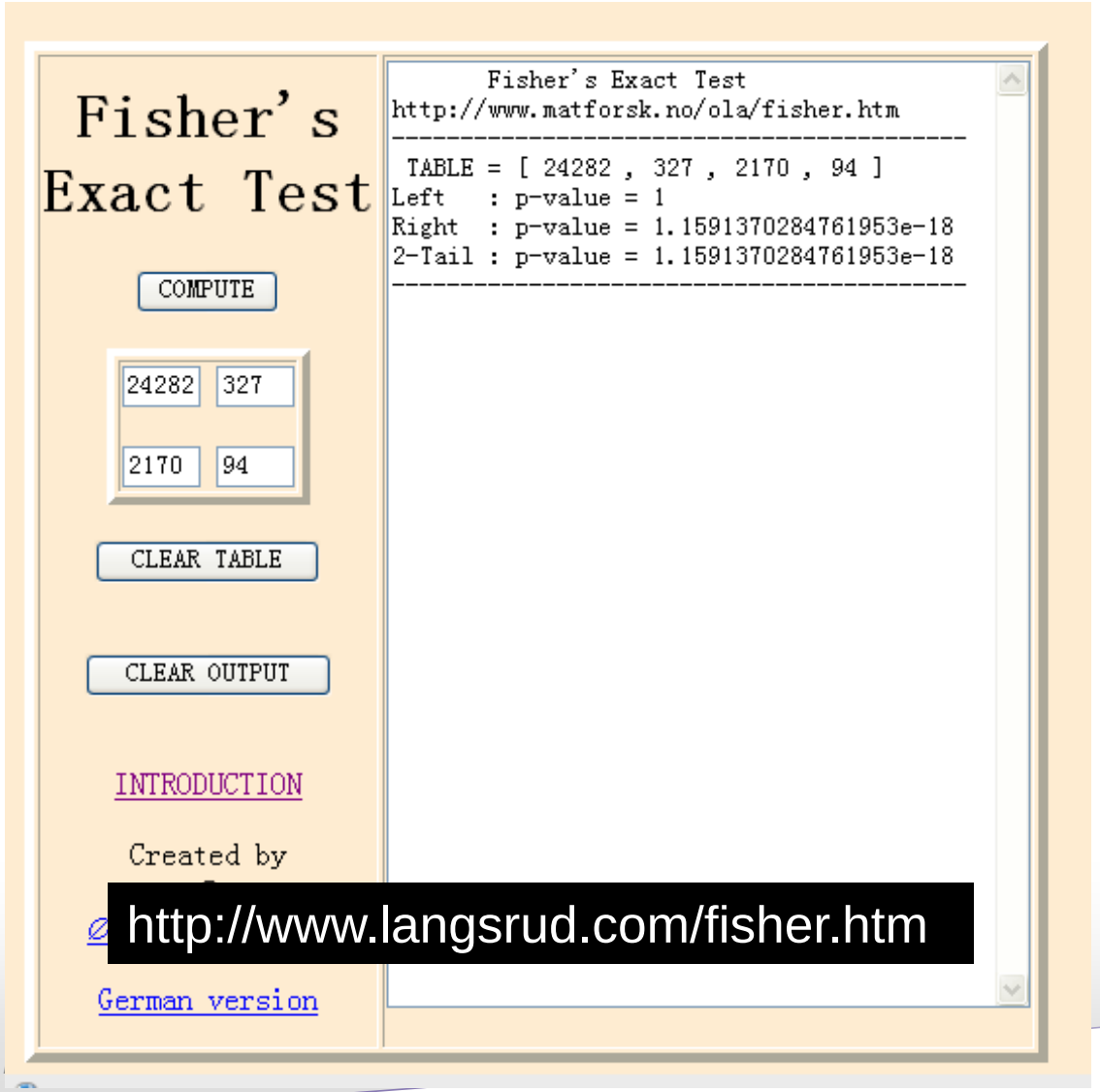
因此，超几何分布计算公式

$$p\text{-}value = \frac{\frac{(a+c)!}{a!c!} \times \frac{(b+d)!}{b!d!}}{\frac{n!}{(a+b)!(c+d)!}}$$

$$= \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{n!a!b!c!d!}$$

如上例

- a+b+c+d=26873,
- c+d=2264,
- b+d=421,
- d=94,
- 因此：



Fisher's Exact Test：再例

- 假设，我们调查了100个学生，比较是否男生比女生更喜欢玩电子游戏。数据统计如下：

	玩游戏	不玩游戏
男生	45	15
女生	27	13

***p*-value > 0.05**，统计性不显著！

随机序列模型

- 假设一个残基a随机出现的概率为q_a，并且该概率独立于其它残基而存在
- 则对于一段蛋白质或DNA序列：$x_1x_2...x_n$，整个序列出现的概率为：$q_{x1}q_{x2}...q_{xn}$:$\prod_{i=1}^{n} q_{xi}$

最大似然性估计

- 概率模型的参数通常是从大的可靠的数据集，即训练集中估算得到
- 例如：通过对Swissprot数据库分析，各个物种中，20种氨基酸出现的频率
- 估算的参数作为概率模型的参数，即最大似然性估计：充分使用了训练集的数据
- 一般的，给定一个模型，包括参数θ以及数据集D，则对于参数θ的最大似然性估计，要保证$P(D|\theta)$的最大化

几个主要真核物种中的氨基酸频率

AA	*S.cerevisiae*		*S.pombe*		*C.elegans*		*D.melanogaster*		*M.musculus*		*H.sapiens*	
	Num.	Per.	Num.	Per.	Num.	Per.	Num.	Per.	Num.	Per.	Num.	Per.
A	182589	5.51%	150066	6.24%	644995	6.37%	1018991	7.35%	1951767	6.90%	1917786	6.98%
C	43791	1.32%	35268	1.47%	204160	2.02%	274295	1.98%	646608	2.29%	613701	2.23%
D	189958	5.73%	128878	5.36%	542678	5.36%	714203	5.15%	1363975	4.82%	1291018	4.70%
E	213550	6.45%	156945	6.52%	669038	6.61%	880507	6.35%	1957893	6.92%	1913306	6.96%
F	149792	4.52%	110809	4.61%	476721	4.71%	484995	3.50%	1060957	3.75%	1014225	3.69%
G	165520	5.00%	118620	4.93%	541945	5.35%	849857	6.13%	1823069	6.45%	1805724	6.57%
H	71464	2.16%	54332	2.26%	234586	2.32%	372816	2.69%	737425	2.61%	725024	2.64%
I	217427	6.56%	147805	6.14%	617883	6.10%	678404	4.90%	1242781	4.39%	1207472	4.40%
K	240119	7.25%	154387	6.42%	642638	6.35%	778288	5.62%	1608966	5.69%	1527230	5.56%
L	316667	9.56%	237640	9.88%	872362	8.61%	1252315	9.04%	2835685	10.03%	2753451	10.02%
M	69484	2.10%	49557	2.06%	265730	2.62%	324098	2.34%	628623	2.22%	605750	2.20%
N	201584	6.08%	125243	5.21%	492995	4.87%	658568	4.75%	1013396	3.58%	985966	3.59%
P	145487	4.39%	113453	4.72%	497816	4.92%	765595	5.53%	1734018	6.13%	1712723	6.23%
Q	129461	3.91%	91663	3.81%	422211	4.17%	716329	5.17%	1339988	4.74%	1309438	4.77%
R	146367	4.42%	117272	4.87%	526718	5.20%	774601	5.59%	1583353	5.60%	1562613	5.69%
S	299056	9.03%	227040	9.44%	819366	8.09%	1158270	8.36%	2371524	8.38%	2270931	8.27%
T	197230	5.95%	132228	5.50%	594292	5.87%	794141	5.73%	1529233	5.41%	1505568	5.48%
V	185494	5.60%	145399	6.04%	630910	6.23%	815956	5.89%	1738580	6.15%	1636629	5.96%
W	35117	1.06%	26958	1.12%	111273	1.10%	140654	1.02%	343331	1.21%	362072	1.32%
Y	113063	3.41%	82252	3.42%	318131	3.14%	403645	2.91%	771962	2.73%	752485	2.74%
Total	3313220		2405815		10126448		13856528		28283134		27473112	

最大似然性的缺点

- 过训练（over-fitting）
- 例如：掷色子3次，得到 [6，6，6]，根据最大似然性的模型，则

$p_1=p_2=p_3=p_4=p_5=0$，$p_6=1$

条件、连接、边际的概率

- 考虑两个色子D_1和D_2
- 条件概率：用色子D_1掷出i的概率为$P(i|D_1)$;用色子D_2掷出i的概率为$P(i|D_2)$
- 连接概率：随机挑出一个色子的概率$P(D_j)$, j=1,2; 挑到第j色子且掷出一个i的概率（条件概率）为：$P(i,D_j)= P(D_j)P(i|D_j)$。一般定义为：
  - $P(X,Y) = P(X|Y)P(Y)$
- 边际概率：当条件或者连接概率已知的时候，可以计算边际概率并去掉一个变量：

$$P(X)=\sum_{Y}P(X,Y)=\sum_{Y}P(X\mid Y)P(Y)$$

故事及问题

- 某天，Prof. Gene来到拉斯维加斯去旅游，一时兴起，就去了一个赌场玩两把。游戏是掷色子。但是，据说这个赌场的荷官不老实，使用了两种色子，其中99%的色子是正常（fair）的，而1%的色子（loaded）则使得出现6的概率为50%
- 那么，$P(6|D_{loaded})$和$P(6|D_{fair})$是多少？而$P(6,D_{loaded})$和$P(6,D_{fair})$呢？随机拿到一个色子掷出6的概率是多少？

故事及问题

- 某天，Prof. Gene来到拉斯维加斯去旅游，一时兴起，就去了一个赌场玩两把。游戏是掷色子。但是，据说这个赌场的荷官不老实，使用了两种色子，其中99%的色子是正常（fair）的，而1%的色子（loaded）则使得出现6的概率为50%
- 那么，$P(6|D_{loaded})$和$P(6|D_{fair})$是多少？而$P(6,D_{loaded})$和$P(6,D_{fair})$呢？随机拿到一个色子掷出6的概率是多少？

Probability

- $P(6|D_{loaded})=0.5$
- $P(6|D_{fair})=1/6$
- $P(6,D_{loaded})=0.5*0.01=0.005$
- $P(6,D_{fair})=(1/6)*0.99$

- 随机拿到一个色子掷出6的概率:
- $P(6,D_{loaded}) + P(6,D_{fair})$

新问题

- Prof. Gene拿起一个色子，连续掷了三次，都是6，因此，他判断这个色子是loaded。他这样的判断可靠吗？如果不可靠，那么，怎样才能判断色子可能是loaded呢？

贝叶斯理论及模型比较

- 前向概率（prior probability）：
  - $P(D_{loaded})$=0.01 和$P(D_{fair})$=0.99
- 后向概率（posterior probability）：
  - $P(D_{loaded}|3个6)$
- 根据条件概率公式：
  - $P(X,Y) = P(X|Y)P(Y) = P(Y|X)P(X)$ =>

$$P(X|Y) = \frac{P(Y|X)P(X)}{P(Y)}$$

在本例中：

$$P(D_{loaded} \mid n\text{个}6) = \frac{P(n\text{个}6 \mid D_{loaded})P(D_{loaded})}{P(n\text{个}\times 6)}$$

其中，$n = 3$

结果：

$$P(D_{loaded} \mid 3个6) = \frac{(0.5^3)(0.01)}{(0.5^3)(0.01)+(\frac{1}{6})^3(0.99)} = 0.21$$

不能判断是否为**loaded**色子！**Prof. Gene**判断的不合理！

怎样才能认为是loaded色子？

- $P(D_{\text{loaded}}|n\text{个}6)$
- 四个6：$P=0.45$
- 五个6：$P=0.71>0.5$
- 当连续掷出5个6以上时，我们认为可能是loaded！
- …

例2：DNA序列模体

- 假设，基因组上存在一种未知的X-box的DNA序列（例如转录子结合位点、启动子或沉默子等），包含4个bp。Prof. Gene为了验证这种X-box序列，实验分析了1000个4 bp的DNA序列，他发现，其中100个4 bp的DNA序列为真实的、有功能的X-box序列。对这100个X-box的序列分析，他发现：

	第一位	第二位	第三位	第四位
A	70%	10%	1%	5%
T	10%	10%	97%	5%
C	10%	70%	1%	5%
G	10%	10%	1%	85%

预测：新的序列

- Prof. Gene拿到4条4 bp的序列：
  - ACTG
  - ATTT
  - AGTG
  - CCGA
- 计算预测这些序列是不是可能的X-box序列

对于给定4 bp的序列

$$P(X-box \mid X_1X_2X_3X_4) = \frac{P(X-box)\prod_i q_{xi}^{x-box}}{P(X-box)\prod_i q_{xi}^{x-box} + P(nonX-box)\prod_i q_{xi}^{nonX-box}}$$

其中：

P(X-box)=0.1

P(nonX-box)=0.9

$$q_{xi}^{nonX-box} = 0.25$$

对于ACTG序列

$$P(X-box \mid ACTG) = \frac{0.1*0.7*0.7*.097*0.85}{0.1*0.7*0.7*.097*0.85 + 0.9*(0.25)^4}$$

$$= 0.91$$

Perl编程：DNA模体的预测

```
my $DNA1="A";
my $DNA2="C";
my $DNA3="T";
my $DNA4="G";

my $Pp=0.01; my $Pn=0.99; my $Pn_all=0.99*0.25*0.25*0.25*.025;

if ($DNA1 eq "A")     { $Pp=$Pp*0.7;}
elsif ($DNA1 eq "T") { $Pp=$Pp*0.1;}
elsif ($DNA1 eq "C") { $Pp=$Pp*0.1;}
elsif ($DNA1 eq "G") { $Pp=$Pp*0.1;}

if ($DNA2 eq "A")     { $Pp=$Pp*0.1;}
elsif ($DNA2 eq "T") { $Pp=$Pp*0.1;}
elsif ($DNA2 eq "C") { $Pp=$Pp*0.7;}
elsif ($DNA2 eq "G") { $Pp=$Pp*0.1;}

if ($DNA3 eq "A")     { $Pp=$Pp*0.01;}
elsif ($DNA3 eq "T") { $Pp=$Pp*0.97;}
elsif ($DNA3 eq "C") { $Pp=$Pp*0.01;}
elsif ($DNA3 eq "G") { $Pp=$Pp*0.01;}

if ($DNA4 eq "A")     { $Pp=$Pp*0.05;}
elsif ($DNA4 eq "T") { $Pp=$Pp*0.05;}
elsif ($DNA4 eq "C") { $Pp=$Pp*0.05;}
elsif ($DNA4 eq "G") { $Pp=$Pp*0.85;}

my $P=$Pp/($Pp+$Pn_all);
print $P,"\n";
```

预测结果！

- P(X-box|ACTG)=0.91！
- *P(X-box|ATTT)=0.08*
- P(X-box|AGTG)=0.60
- *P(X-box|CCGA)=0.0009!*

作业2#: 蕾丝短裤之谜


豆瓣小组 精选 文化 行摄 娱乐 时尚 生活 科技

在男友家发现一条不是自己的内裤。。。

来自: 野樱桃(我们是一只蚂蚁) 2013-10-15 11:01:29

有一个大抽屉是专门放我的衣物的 里面原来遗留他的一两件衣服 我也没检查过
那天打开抽屉惊现一条内裤不是我的 问他他说就是我的。。。。
其实我是很相信他的
问了我身边的姐们 她们说肯定是我的 我容易迷糊肯定忘记了
但是那真的不是我的啊。。。。
这问题一直没解决 然后就这样了
总觉得有个结
也不知道怎么办


博文

CY呼唤肖子：蕾丝短裤之谜 精选

已有 2042 次阅读 2014-2-24 16:47 | 个人分类:课件科普 | 系统分类:教学心得

在 求教：贝叶斯定理（乳腺癌例） 评论4，王春艳 说：“我都回来了，肖子还端着不下来。很感兴趣老邪的问题，可惜手头上没书，以后也弄本翻翻，要是肖子能赏脸耗力帮大家把问题整理出来讨论，那是要非常感谢滴”。

感谢肖子，及时解答了老邪的疑问。希望响应CY妹妹的呼唤，掺着回答老邪的疑问：怎么样讲贝叶斯定理，最容易被同学理解无误。我想，就从这个乳腺癌例讲起。Silver取4个用历史先验案例表达的概率，和4个导出的边际概率，分别为：

	真有癌	无癌	总计	边际概率
阳性：	11	99	110	P(阳)
阴性：	3	887	890	P(阴)
总计：	14	986	1000	
边际概率：	P(有)	P(无)		

注意这里，人们习惯是说真阳性、假阴性表示真有癌。但如果按真假排列两列，边际概率就便成对角线的和了。折衷表

李小文
解除好友 给我留言
打个招呼 发送消息

作者的精选博文
- 贝叶斯定理：走桃花运和遭桃
- 费希尔对贝叶斯的批判和后者
- 蕾丝短裤之谜--揭晓
- 围怨：男生不宜
- 关于国家重点实验室开放基金

作者的其他最新博文 全部

- ❒ 李小文院士博文：发现男友衣柜里有一条蕾丝内裤！男友出轨了吗？
- ❒ 先验概率：
  - P(出)=0.04　　来自国家统计局数据
  - P(裤|出)=0.5　　来自对男友细心程度的估计
  - P(裤|未)=0.05　　来自对男友各种可能辩护合理性的估计