

Univerzita Karlova v Praze
Matematicko-fyzikální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



Richard Eliáš

Vizualizace sekundární struktury RNA s využitím existujících struktur

Katedra softwarového inženýrství

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. David Hoksza, Ph.D.

Studijní program: Informatika

Studijní obor: Obecná informatika

Praha 2016

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracoval(a) samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů, literatury a dalších odborných zdrojů.

Beru na vědomí, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorského zákona v platném znění, zejména skutečnost, že Univerzita Karlova v Praze má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle §60 odst. 1 autorského zákona.

V dne

Podpis autora

Název práce: Vizualizace sekundární struktury RNA s využitím existujících struktur

Autor: Richard Eliáš

Katedra: Katedra softwarového inženýrství

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. David Hoksza, Ph.D., Katedra softwarového inženýrství

Abstrakt: Abstrakt .. TODO

Klíčová slova: TODO klíčová slova

Title: RNA secondary structure visualization using existing structures

Author: Richard Eliáš

Department: Department of Software Engineering

Supervisor: RNDr. David Hoksza, Ph.D., Department of Software Engineering

Abstract: RNA secondary structure data, both experimental and predicted, are becoming increasingly available which is reflected in the increased demand for tools enabling their analysis. The common first step in the analysis of RNA molecules is visual inspection of their secondary structure. In order to correctly lay out an RNA structure, the notion of optimal layout is required. However, optimal layout of RNA structure has never been formalized and is largely habitual. To tackle this problem we propose an algorithm capable of visualizing an RNA structure using a related structure with a well-defined layout. The algorithm first converts both structures into a tree representation and then uses tree-edit distance algorithm to find out the minimum number of tree edit operations to convert one structure into the other. We couple each tree edit operation with a layout modification operation which is then used to gradually transform the known layout into the target one. The optimality of tree edit distance algorithm causes that the common motives are retained and the regions which differ in both the structures are taken care of. Visual inspection and planarity evaluation reveals that the algorithm is able to give good layouts even for relatively distant structures while keeping the layout planar. The new method is well suited for situations when one needs to visualize a structure for with a homologous structure with a good visualization is already available. ii

Keywords: RNA secondary structure, visualization, homology

Poděkování.

Obsah

| | |
|---|-----------|
| Úvod | 3 |
| 1 Úvod do štúdia štruktúry RNA a grafov | 4 |
| 1.1 Co je RNA | 4 |
| 1.2 Sekundarna štruktúra rRNA + konzervovanosť | 4 |
| 1.2.1 Motívy | 6 |
| 1.3 Grafové pojmy | 6 |
| 1.3.1 Značenie | 6 |
| 1.4 Stromová reprezentácia sekundárnej štruktúry | 7 |
| 2 Tree-edit-distance algoritmus | 8 |
| 2.1 Hlavná myšlienka TED-u | 8 |
| 2.2 Značenie | 8 |
| 2.3 Algoritmy dynamického programovania | 9 |
| 2.3.1 RTED | 9 |
| 2.4 Mapovanie medzi stromami | 14 |
| 3 Kreslenie molekuly | 17 |
| 3.1 Štruktúry v RNA | 17 |
| 3.2 Algoritmus | 18 |
| 3.2.1 Normalizácia vzdialeností v báзовých pároch a vyrovnanie stemov | 18 |
| 3.2.2 Operácie na stromoch | 18 |
| 3.2.3 Vkládanie nového vrcholu do stromu | 19 |
| 3.2.4 Modifikácia multibrach loop | 19 |
| 3.2.5 Mazanie vrcholu zo stromu | 20 |
| 4 TRAVeLer - Template RnA Visualization | 21 |
| 4.1 Instalácia | 21 |
| 4.2 Argumenty programu | 21 |
| 4.2.1 Formát fasta súboru | 22 |
| 4.3 Příklad vstupu | 22 |
| 4.4 Vystupné súbory | 24 |
| 4.5 Rozšírenie podpory iných vstupných obrázkov | 24 |
| 5 Výsledky práce | 27 |
| 5.0.1 Celkové výsledky | 28 |
| 5.0.2 Rozloženie baz na kružnicu | 30 |
| 6 Nápověda k sazbě | 32 |
| 6.1 Úprava práce | 32 |
| 6.2 Jednoduché příklady | 32 |
| 6.3 Matematické vzorce a výrazy | 33 |
| 6.4 Definice, věty, důkazy, ... | 34 |

| | | |
|----------|-----------------------------------|-----------|
| 7 | Odkazy na literaturu | 36 |
| 7.1 | Několik ukázek | 36 |
| 8 | Tabulky, obrázky, programy | 37 |
| 8.1 | Tabulky | 37 |
| 8.2 | Obrázky | 38 |
| 8.3 | Programy | 38 |
| | Závěr | 43 |
| | Seznam použité literatury | 44 |
| | Zoznam obrázkov | 46 |
| | Zoznam tabuliek | 47 |
| | Seznam použitých zkratek | 48 |
| | Přílohy | 49 |

Úvod

Následuje několik ukázkových kapitol, které doporučují, jak by se měla bakalářská práce sázet. Primárně popisují použití T_EXové šablony, ale obecné rady poslouží dobře i uživatelům jiných systémů.

1. Uvod do štúdia štruktúry RNA a grafov

Na začiatku práce stručne zoznámime čitateľa s pojmy, ktoré sú RNA a jej štruktúrou súvisia.

1.1 Co je RNA

Ribonukleónová kyselina je nukleonová kyselina tvorená jedným vláknom kovalentne naviazaných ribonukleotidov, ktoré sú základnými stavebnými jednotkami nukleonových kyselín. Je biochemicky odlišná od DNA kôli prítomnosti hydroxilovej skupiny pripojenej ku každej molekule pentózy v reťazci. V DNA a RNA sa vyskytuje niekoľko variant nukleotidov (báz). U RNA sú to adenín (A), guanín (G), cytozín (C), uracyl (U), pri DNA sa namiesto uracylu vyskytuje tymín (T). Medzi jednotlivými bázami sa môžu vyskytovať vodíkové väzby. Nukleotidy majú vzájomnú preferenciu, čo znamená, že bázy vznikajú najčastejšie medzi A-U a C-G u RNA a podobne A-T a C-G u DNA.

Štruktúru nukleových kyselín môžeme chápať podľa stupňa zjednodušenia

- Primárna štruktúra - je určená poradím jednotlivých nukleotidov do polynukleotidového reťazca
- Sekundárna štruktúra - je daná parovaním medzi bázami molekuly
- Terciárna štruktúra - priestorové usporiadanie molekuly

DNA je dvojvláknová molekula, u ktorej spojenie medzi vláknami sa realizuje na princípe komplementarity. Naopak, RNA je iba jednovláknová molekula a v snahe minimalizovať voľnú energiu molekuly, sa paruje sama na seba. V tomto hrajú rolu prítahové sily medzi bázami.

V práci budeme štruktúrou myslieť práve sekundárnu štruktúru RNA, ak nebude povedané inak.

Až donedávna sa myslelo, že funkcia RNA je obmedzená na prenos genetickej informácie z DNA v jadre bunky do ribozomu. Napríklad pri tvorbe bielkovín (mRNA), alebo transporter aminokyselín v ribozome bunky (tRNA). Avšak existuje mnoho ďalších, od relatívne malých molekúl tvorených desiatkami báz, ktoré pomáhajú pri expresii genov (miRNA, siRNA, tmRNA a ďalšie), až po veľké, tvorené tisíckami nukleotidov (rRNA).

1.2 Sekundárna štruktúra rRNA + konzervovanosť

Ako hlavný objekt záujmu sme si spomedzi všetkých druhov RNA vybrali práve ribozomálnu, najmä kvôli jej veľkosti a tomu, že existujúcim nástrojom práve veľkosť robí najväčšie problémy pri vizualizácii.

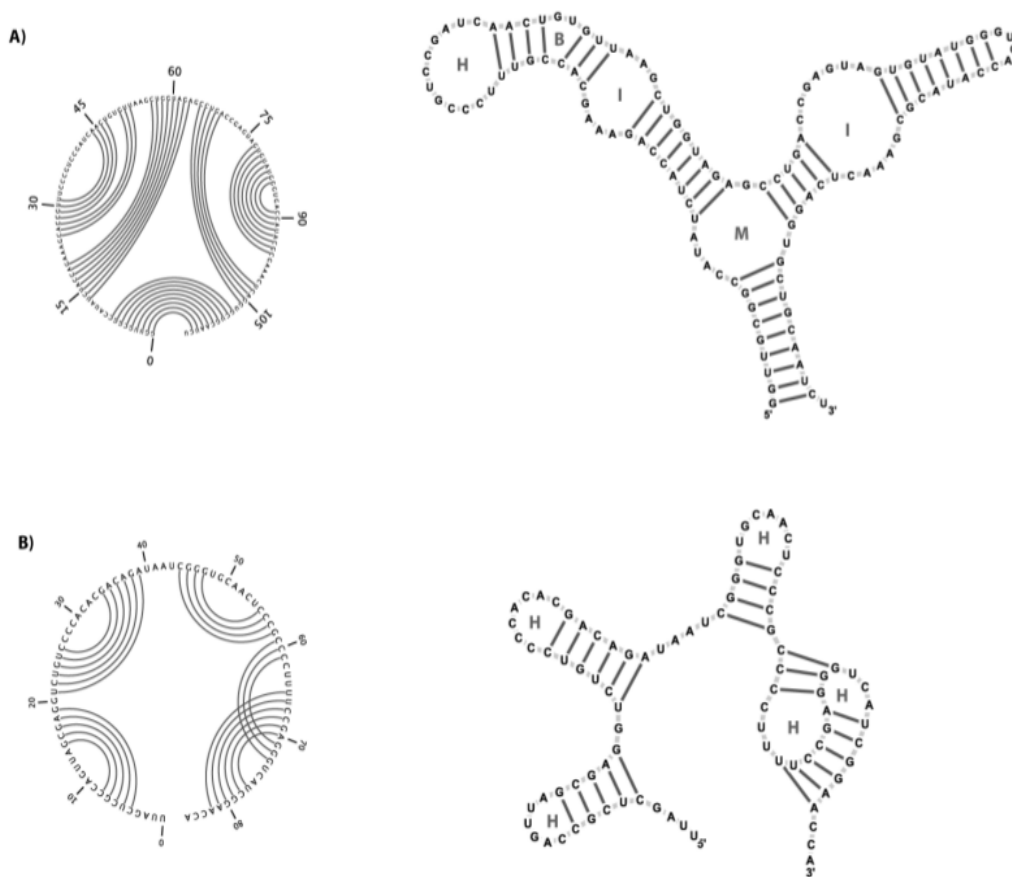
Definícia 1 (Primárna štruktúra RNA). *Nech Σ je abeceda $\{A, C, G, U\}$. Potom slovo $W \in \Sigma^n$ nad touto abecedou je sekvencia nukleotidov (baz) RNA.*

Jednotlivé nukleotidy sekvencie RNA budeme, ak bude zreteľné o čo sa jedná, označovať priamo poradovým číslom, teda i bude označovať nukleotid W_i , resp. $W[i]$.

Definícia 2 (Sekundárna štruktúra RNA). *Nech W je sekvencia podľa definície 1 dĺžky n . Sekundárnou štruktúrou označíme množinu \mathbb{S} parov nukleotidov (i, j) takých, že pre dva pary (i, j) a $(k, l) \in \mathbb{S}$ (bez ujmy na obecnosti $i \leq k$) platí jedno z nasledujúcich:*

- $i = k \iff j = l$
- $i < j < k < l$, cize par (i, j) predchádza par (k, l)
- $i < k < l < j$, cize par (i, j) obsahuje par (k, l)

Prvá podmienka zabezpečuje, že nukleotid je najviac v jednom bazickom páre, druhá a tretia hovoria o usporiadaní párov, buď sú na sebe nezávislé alebo na seba nadväzujú. Posledná podmienka zakazuje existenciu pseudouzlov (pseudoknots). Pseudouzol patrí medzi najčastejšie typy priestorového usporiadania RNA. Vytvára niekoľko interakcií vrámci jednej molekuly a smyčky typu loops, ktoré vznikajú medzi rôznymi molekulami.

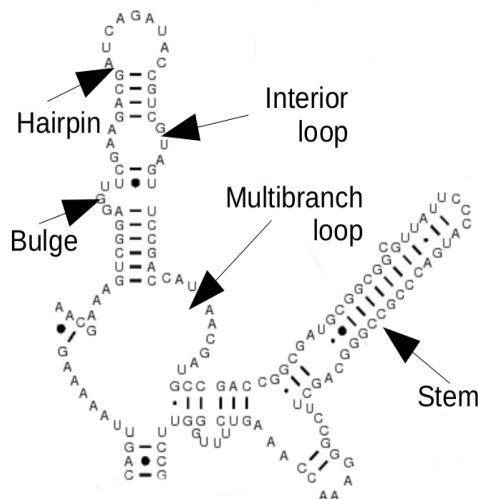


Obr. 1.1: Circular Feynman - kruhová reprezentácia sekundárnej štruktúry

1.2.1 Motivy

Motivom v RNA máme na mysli časti molekuly, ktoré vytvárajú určité štruktúry. Na obrázku 1.2 vidíme motivy, ktoré sa môžu v RNA vyskytovať.

Stem (stonka) je časť molekuly kde sa na seba parujú dva súvislé časti RNA vlákna. Interior loop spája dva stemy a medzi nimi na oboch stranách obsahuje nespárované bázy. Podobná je bulge (vypuklina), ale nespárované nukleotidy má iba z jednej strany. Hairpin je medzi časťami vlákna, ktoré sa parujú sami na seba. Multibranch loop je podobná ako interior loop, ale spája dokopy viac stemov. V ďalšom rozprávaní ámam bude stačiť rozdelenie na stem a loop.



Obr. 1.2: Strukturalne motivy v RNA

1.3 Grafové pojmy

Potrebuje si definovať značenie a pojmy, ktoré budeme používať naprieč celou prácou. Z väčšej časti použijeme značenie od Pawlik a Augsten (2011).

1.3.1 Značenie

Definícia 3. *Usporiadáný zakorenený strom je orientovaný graf, v ktorom platí, že v ňom neexistujú cykly a že hrany sú orientované vždy v smere z predka na potomka. Okrem koreňa má každý vrchol svojho predka. Navyše tu existuje usporiadanie medzi potomkami.*

Usporiadany les je usporiadaná množina stromov.

Ak F je les, V_F budeme označovať množinu jeho vrcholov a E_F množinu jeho hrán. Prázdny strom/les budeme značiť \emptyset .

Podles lesa F je les G s vrcholmi $V_G \subseteq V_F$ a hranami $E_G \subseteq E_F \cap (V_G \times V_G)$. Obdobne to platí aj pre podstrom stromu.

Nech v je vrchol stromu F . Potom F_v budeme značiť podstrom F zakorenený vo v , t.j. v strome ostávajú iba potomkovia v .

$F - v$ budeme značiť les, ktorý vznikne zmazaním vrcholu v z F spolu so všetkými hranami obsahujúcimi v . Podobne $F - F_v$ budeme značiť les, ktorý dostaneme zmazaním podstromu F_v z F .

Definícia 4. *Nech F je strom, u a v jeho dva rôzne vrcholy. Hovoríme, že u je predkom v (v je potomok u) ak $(u, v) \in E_F$. Hovoríme, že u je súrodencom v , ak sú to rôzne vrcholy a majú spoločného predka.*

1.4 Stromová reprezentácia sekundarnej štruktúry

Definícia 2 nám ponúka reprezentovať sekundárnu štruktúru ako usporiadaný strom.

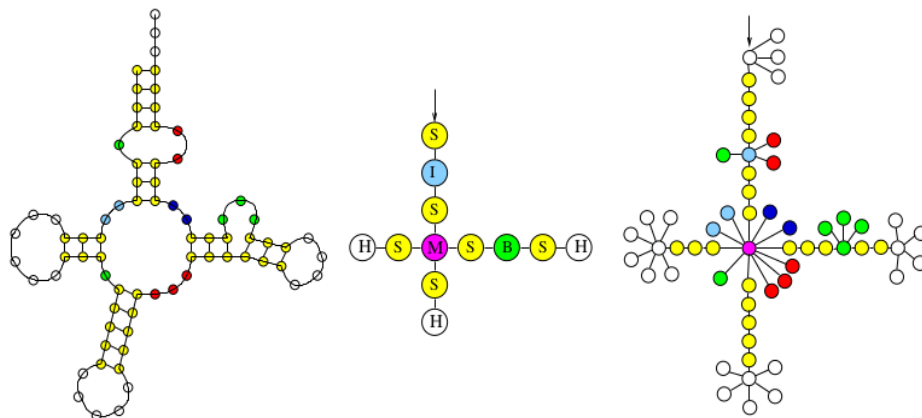


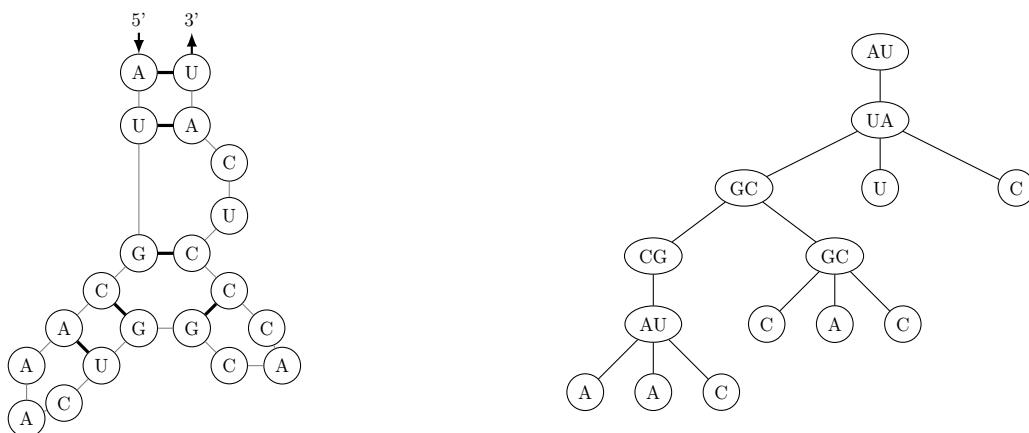
Figure 3: A secondary structure and its tree representations.

Obr. 1.3: Varianty reprezentácie vrcholov

Bez ujmy na obecnosti budeme o RNA hovoriť ako o strome, aj keď sa môže stať, že štruktúra nebude celistvá (teda nieje to strom, ale les). V tom prípade ale iba pripojíme koreňový vrchol, ktorého potomkovia budú dané stromy.

Každý vrchol stromu môže reprezentovať napríklad motiv v štruktúre RNA, nukleotid, alebo bázy pár. Príklady možno vidieť na obrázku 1.3.

V našej práci vrchol stromu reprezentuje bázy pár (vnútorný vrchol) a nespárovanú bázu (list stromu). Štruktúru, do ktorej patrí si totiž vieme ľahko zistiť z potomkov vrcholu.

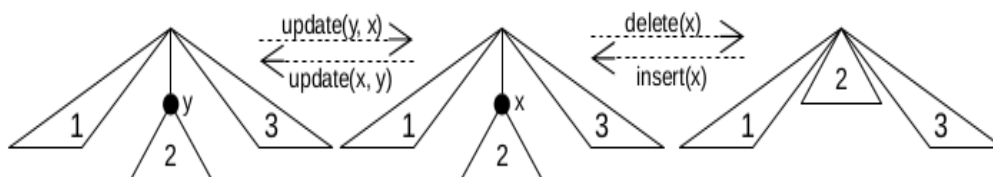


2. Tree-edit-distance algoritmus

Jadro aplikácie leží v použití tree-edit-distance (TED) algoritmu, vďaka ktorému dostaneme mapovanie medzi 2 RNA stromami. Mapovanie nám ukáže spoločné časti oboch RNA stromov. TED algoritmus je obdoba Levenstheinovoho string-edit-distance algoritmu. Problém u reťazcov je špeciálnym prípadom TED-u, kedy stromy zdegenerovali na cesty (spojový zoznam).

2.1 Hlavná myšlienka TED-u

Základ TED algoritmu je v rekurzívnom vzorci 2.2 z Demaine a kol. (2009) a Pawlik a Augsten (2011). Vzdialenosť medzi lesmi F a G , $\delta(F, G)$ je definovaná ako minimálny počet editačných operácií, ktoré z F urobia G . Používame štandardne editačné operácie - delete, insert, update.



Obr. 2.1: Ukazky TED operácii

Delete, zmazanie vrcholu, znamená pripojiť k predkovi všetkých jeho potomkov so zachovaním poradia medzi nimi. Insert, vloženie vrcholu, je opačná operácia k delete, čo znamená, že vkladáme vrchol medzi rodiča a nejakých jeho, po sebe nasledujúcich potomkov. Update iba zmení hodnotu vo vrchole stromu.

2.2 Značenie

V tejto kapitole sa budeme riadiť značením Pawlik a Augsten (2011). Teda, používame definíciu stromu a lesa z 3. Ak F je les (strom), N_F označuje množinu jeho vrcholov a E_F množinu jeho hrán. Platí ďalej že $E_F \subseteq N_F \times N_F$. \emptyset označuje prázdny strom, resp. prázdny les. Podles lesa F je graf \bar{F} s vrcholmi $N_{\bar{F}} \subseteq N_F$ a hranami $E_{\bar{F}} \subseteq E_F \cap N_{\bar{F}} \times N_{\bar{F}}$. Obdobne to platí aj pre podstrom stromu T . F_v označuje podstrom F zakorenený vo v , t.j. v strome ostávajú iba potomkovia v . $F - v$ budeme značiť les, ktorý dostaneme zmazaním vrcholu v z F , spolu so všetkými hranami zasahujúcimi do v . Podobne $F - F_v$ budeme značiť les, ktorý dostaneme zmazaním podstromu F_v z F .

Definícia 5 (Editačná vzdialenosť). *Nech F a G sú dva lesy. Editačná vzdialenosť, tree-edit-distance - $\delta(F, G)$, medzi F a G je rovná minimálnej cene, za ktorú les F transformujeme na G .*

Vo vzorci 2.2 počítame editačnú vzdialenosť $\delta(F, G)$, c_{del} , c_{ins} a c_{upd} sú ceny zmazania, vloženia a editácie vrcholu v strome a r_F a r_G sú korene, buď obidva

najpravejšie alebo najľavejšie (tzn. vyberieme najpravejší/najľavejší strom lesa a jeho koreň).

$$\begin{aligned}
\delta(\emptyset, \emptyset) &= 0 \\
\delta(F, \emptyset) &= \delta(F - r_F, \emptyset) + c_{del}(r_F) \\
\delta(\emptyset, G) &= \delta(\emptyset, G - r_G) + c_{ins}(r_G) \\
\delta(F, G) &= \begin{cases} \delta(F - r_F, G) + c_{del}(r_F) \\ \delta(F, G - r_G) + c_{ins}(r_G) \\ \delta(F - F_{r_F}, G - G_{r_G}) + \\ \delta(F_{r_F} - r_F, G_{r_G} - r_G) + c_{upd}(r_F, r_G) \end{cases}
\end{aligned}$$

Obr. 2.2: Rekurzívny vzorec pre výpočet tree-edit-distance

2.3 Algoritmy dynamického programovania

Tai (1979) predstavil algoritmus s priestorovou a časovou zložitou $\mathcal{O}(m^3 \cdot n^3)$, Zhang a Shasha (1989) algoritmus následne vylepšili pozorovaním toho, že nepotrebuje vzdialenosti medzi všetkými pármí podlesov. Algoritmus mal časovú zložitou $\mathcal{O}(m^2 \cdot n^2)$ a priestorovú $\mathcal{O}(m \cdot n)$. Klein (1998) dosiahol časovú zložitou $\mathcal{O}(m^2 \cdot n \cdot \log n)$, avšak jeho riešenie potrebovalo rovnako veľa pamäte. Dulucq a Touzet (2003) ukázali, že minimálny čas na beh algoritmu je $\mathcal{O}(m \cdot n \cdot \log m \cdot \log n)$. Demaine a kol. (2009) predviedli worst-case optimálny algoritmus pre tree-edit-distance. Jeho časová a priestorová zložitou je $\mathcal{O}(m^2 \cdot n \cdot (1 + \log \frac{n}{m}))$ a $\mathcal{O}(m \cdot n)$. Pawlik a Augsten (2011) ukázali spojitou medzi efektívnosťou predchádzajúcich algoritmov a tvarom stromov. Zovšeobecniili predchádzajúce prístupy a vytvorili algoritmus bežiaci vo worst-case čase $\mathcal{O}(m^3)$ a priestore $\mathcal{O}(m \cdot n)$. Ich algoritmus je teda efektívny pre všetky tvary stromov a nikdy nespadne do worst-case, ak existuje lepší smer výpočtu.

2.3.1 RTED

Ďalej sa v našej práci budeme venovať výhradne algoritmu RTED od tvorcov Pawlik a Augsten (2011). Ich algoritmus rozdelíme na 2 časti, rovnako pomenovaný RTED a GTED.

RTED (Robust Tree Edit Distance) algoritmus bude pre nás algoritmus na výpočet optimálnej dekompozičnej stratégie (viz definícia 6) a GTED (General Tree Edit Distance) algoritmus samotný výpočet rekursie 2.2 s aplikovaním danej stratégie.

Definícia 6 (Dekompozičná stratégia). *Nech F a G sú lesy. Dekompozičná stratégia v rekursii 2.2 priradí každej dvojici podstromov F_v a G_w lesov F a G jednu cestu γ_T z koreňa do listu, kde $T \in \{F, G\}$. LRH dekompozičná stratégia vyberá vždy najľavejší/najpravejší/najťažší (left/right/heavy) vrchol na ceste z koreňa do listu. Najťažší vrchol je taký, v ktorého podstromi je najviac vrcholov.*

GTED: General Tree Edit Distance algoritmu

Začneme princípom fungovania GTED algoritmu. Detaily pre LRH stratégie sú v Zhang a Shasha (1989) pre left/right a v Demaine a kol. (2009) pre heavy stratégiu.

Algorithm 1 General Tree Edit Distance for LRH strategies

```

1: procedure GTED( $F, G, TreeDistance, S$ )
2:    $\sigma \leftarrow S[F, G]$ 
3:   if  $\sigma \in \sigma^*(F)$  then
4:     for all  $F' \in F - \sigma$  do
5:        $TreeDistance \leftarrow TreeDistance \cup \text{GTED}(F', G, TreeDistance, S)$ 
6:      $TreeDistance \leftarrow TreeDistance \cup$ 
7:        $\text{COMPUTE\_DISTANCE}(F, G, TreeDistance, \sigma)$ 
8:   else
9:      $TreeDistance \leftarrow TreeDistance \cup (\text{GTED}(G, F, TreeDistance^T, S^T))^T$ 
10:  return  $TreeDistance$ 

```

Poznámka. Funkcia *GetOrderedSubforests()* v algoritme 2 vracia lesy zoradené v opačnom poradí, ako ich pridávame v definícii 7.

Algoritmus 1 funguje v troch krokoch.

Najprv podľa stratégie dekomponuje jeden zo stromov podľa cesty γ , bez ujmy na obecnosti, nech je to F a rekurzívne spočíta editačnú vzdialenosť medzi všetkými podstromami, ktoré susedia s dekompozícnou cestou a stromom G .

Následne pre všetky relevant-subtrees (viz definície 7) podstromy G' stromu G vyráta vzdialenosti medzi F_v a G' pomocou single-path funkcie. Tá dopočíta vzdialenosti medzi vrcholmi $v \in \gamma_F$ a stromami G' .

Definícia 7. *Relevant subtrees stromu F pre root-leaf cestu γ sú definované ako $F - \gamma$. Relevant subforests stromu F pre nejakú root-leaf cestu γ sú definované rekurzívne ako*

$$\begin{aligned}
\mathcal{F}(\emptyset, \gamma) &= \emptyset \\
\mathcal{F}(F, \gamma) &= \{F\} \cup \begin{cases} \mathcal{F}(F - r_R(F), \gamma), & \text{ak } r_L(F) \in \gamma \\ \mathcal{F}(F - r_L(F), \gamma), & \text{v ostatných prípadoch} \end{cases}
\end{aligned}$$

Lemma 1. *Ak compute-distance funkcia dopočíta editačnú vzdialenosť medzi vrcholmi na ceste γ a všetkými podstromami druhého stromu, potom GTED vráti maticu vzdialenosti medzi všetkými dvojicami podstromov F_v a G_w , pre $v \in F; w \in G$.*

Dôkaz. Nech $\gamma \in F$. Po vyrátaní editačnej vzdialenosti medzi stromami $F - \gamma$ a G nám stačí dopočítať už len vrcholy na ceste, teda vzdialenosti medzi stromami F_v a G pre $v \in \gamma_F$. □

Vďaka doslednému usporiadaniu lesov si v každom kroku pripravíme potrebné data pre ďalší krok algoritmu 2.

Algorithm 2 Single path function

```

1: procedure COMPUTE DISTANCE( $F, G, TreeDistance, \sigma$ )
2:   if  $\sigma \in \sigma^*(F)$  then
3:     for all  $G' \in \text{RELEVANT SUBTREES}(G)$  do
4:       SINGLE PATH( $F, G', TreeDistance, \sigma$ )
5:   else
6:     for all  $F' \in \text{RELEVANT SUBTREES}(F)$  do
7:       SINGLE PATH( $F, G, TreeDistance, \sigma$ )
8:
9: procedure SINGLE PATH( $F, G, TreeDistance, \sigma$ )
10:   $ForestDistance \leftarrow$  empty array  $|F| + 1 \times |G| + 1$ 
11:   $ForestDistance[\emptyset][\emptyset] := 0$ 
12:  for  $F'$  subforest in GET ORDERED SUBFORESTS( $F, \sigma$ ) do
13:     $Last_F \leftarrow$  last added node to  $F'$ 
14:     $ForestDistance[F'][\emptyset] := ForestDistance[F' - Last_F][\emptyset] +$ 
15:       $C_{del}(Last_F)$ 
16:  for  $G'$  subforest in GET ORDERED SUBFORESTS( $G, \sigma$ ) do
17:     $Last_G \leftarrow$  last added node to  $G'$ 
18:     $ForestDistance[\emptyset][G'] := ForestDistance[\emptyset][G' - Last_G] +$ 
19:       $C_{ins}(Last_G)$ 
20:  for  $F'$  subforest in GET ORDERED SUBFORESTS( $F, \sigma$ ) do
21:    for  $G'$  subforest in GET ORDERED SUBFORESTS( $G, \sigma$ ) do
22:       $Last_F \leftarrow$  last added node to  $F'$ 
23:       $Last_G \leftarrow$  last added node to  $G'$ 
24:      if both  $F'$  and  $G'$  are trees then
25:         $C_{min} := \min\{$ 
26:           $ForestDistance[F' - Last_F][G'] +$ 
27:           $C_{del}(Last_F),$ 
28:           $ForestDistance[F'][G' - Last_G] +$ 
29:           $C_{ins}(Last_G),$ 
30:           $ForestDistance[F' - Last_F][G' - Last_G] +$ 
31:           $C_{upd}(Last_F, Last_G)$ 
32:         $ForestDistance[F', G'] := C_{min}$ 
33:         $TreeDistance[Last_F][Last_G] := C_{min}$ 
34:      else
35:         $C_{min} := \min\{$ 
36:           $ForestDistance[F' - Last_F][G'] +$ 
37:           $C_{del}(Last_F),$ 
38:           $ForestDistance[F'][G' - Last_G] +$ 
39:           $C_{ins}(Last_G),$ 
40:           $ForestDistance[F' - F_{Last_F}][G' - G_{Last_G}] +$ 
41:           $TreeDistance[F_{Last_F}][G_{Last_G}]\}$ 
42:         $ForestDistance[F'][G'] := C_{min}$ 

```

Najprv si ešte ale vysvetlíme hodnoty používané v algoritme 2 v podmienkách na riadkoch 24 a 34. Prvé dva sú v oboch rovnaké. Počítame hodnotu zmazania vrcholu z F , resp. vloženia vrcholu do F .

Tretia hodnota sa líši podľa toho, či sú lesy zároveň aj stromami. Ak sú, tak na danom mieste je cena namapovania podstromov $F_v - v$ na $F_w - w$ a updatu vrcholu v na w . Inac, keď aspon jeden z lesov nieje stromom, tak cenu medzi F_{Last_F} a G_{Last_G} máme vyrátanú z predchádzajúcich krokov, alebo z inej vetvy rekurzie.

Potom nastavíme hodnotu vzdialenosti medzi lesmi na minimum a v prípade že sú to obidva stromy, tak nastavíme aj ich vzdialenosť.

Najprv ešte ukážeme, že SPF používa vždy inicializované hodnoty a každú hodnotu nastavuje práve raz.

Poznámka. Nikdy nepoužívam 2x rovnakú cestu γ v strome. To vyplýva z toho, že po dekompozícii stromu podľa γ , cesta v ostatných stromoch neexistuje. 1

Poznámka. Single-path funkcia každú hodnotu *ForestDistance*, rovnako ako *TreeDistance* nastavuje práve raz.

Dôkaz. Žiadnu cestu nepoužívam opakovane. Hodnotu v *TreeDistance* nastavujem iba v momente, keď sú obidva lesy stromami (teda ich korene ležia na cestách γ_F a γ_G) a to sa udeje práve raz. Lesy vždy iba zväčšujem, takže nikdy sa nedostanem do menšieho aby som mohol mu znova nastaviť hodnotu. To iste platí aj pre *ForestDistance*. □

Lemma 2. *Nikdy nepoužívame neinicializované hodnoty *TreeDistance* a *ForestDistance*.* ■

Dôkaz. Hodnota *ForestDistance* pre použitie s prázdny m lesom je inicializovaná, a pri každej iterácii algoritmu čítam iba z hodnôt z predchádzajúcich iterácií, napr. *ForestDistance*[$F - Last_F$][$G - Last_G$], alebo *ForestDistance*[$F - F_{Last_F}$][$G - G_{Last_G}$]. V prvom prípade mažem iba jeden vrchol, v druhom celý jeho podstrom.

Hodnoty *TreeDistance* používame iba v prípade, že aspoň jeden z lesov F' alebo G' nieje stromom. To znamená, že ak posledne pridaný vrchol $Last_F$ je mimo cesty γ_F , tak sme vzdialenosť od $Last_G$ vyrátali rekurzívne po dekompozícii F už skôr. Naopak ak $Last_F$ leží na ceste, potom $Last_G$ je mimo cesty, a editačnú vzdialenosť sme vyrátali pri počítaní relevant-subtrees. □

Dôsledok. Algoritmus funguje.

Dôkaz. V predchádzajúcich častiach sme dokázali, že v každom kroku používame iba korektné hodnoty a všetky časti algoritmu počítajú správne, takže algoritmus GTED je v poriadku. □

RTED: Robust Tree Edit Distance algoritmus

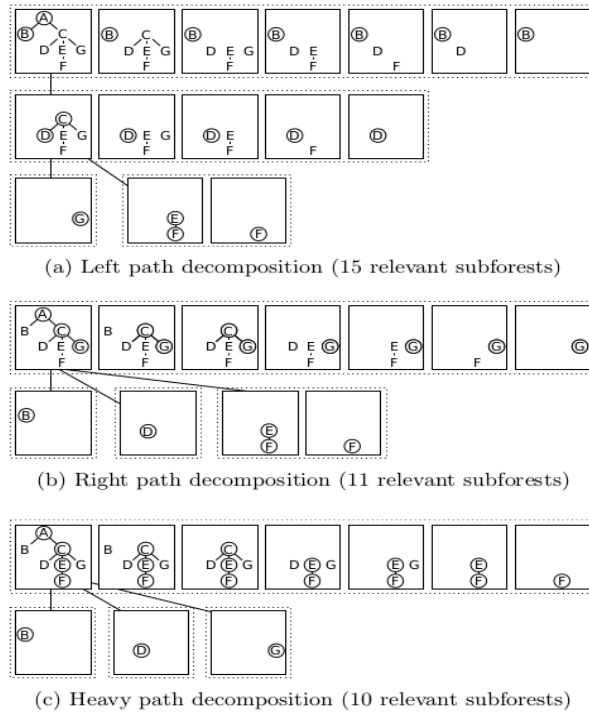
RTED budeme vnímať ako algoritmus na výpočítanie optimálnej stratégie - teda algoritmus, ktorý nám poradí ako najlepšie dekomponovať obidva stromy.

Funguje tak, že si predpočíta koľko podproblémov budeme musieť vyriešiť, ak použijeme stratégiu *left*, *right*, alebo *heavy*.

Definícia 8. Celková dekompozícia lesa (*full decomposition*) F , $\mathcal{A}(F)$ je množina všetkých podlesov F , ktoré dostaneme rekurzívnym odstránením najľavejšieho alebo najpravejšieho koreňového vrcholu - $r_L(F)$ a $r_R(F)$ - z F a následne aj všetkých jeho podlesov.

$$\mathcal{A}(\emptyset) = \emptyset$$

$$\mathcal{A}(F) = F \cup \mathcal{A}(F - r_L(F)) \cup \mathcal{A}(F - r_R(F))$$



Obr. 2.3: Celková dekompozícia pomocou LRH stratégiei

Lemma 3. Počet podproblémov (*relevant-subproblems*) počítaných *single-path* funkciou pre dvojicu stromov F a G je rovná

$$\# = \begin{cases} |F| \times |\mathcal{F}(G, \Gamma^L(G))| & \text{pre left-paths} \\ |F| \times |\mathcal{F}(G, \Gamma^R(G))| & \text{pre right-paths} \\ |F| \times |\mathcal{A}(G)| & \text{pre heavy-paths} \end{cases}$$

Dôkaz. Demaine a kol. (2009) dokázali, že vzorec pre ťažké cesty je v poriadku. Rovnako tak, Zhang a Shasha (1989) to dokázali pre ľavé cesty. Jednoduchou úpravou vieme upraviť ich vzorec na použitie pravých ciest.

□

Definícia 9. *Minimálny počet podproblémov, ktoré potrebujeme vyrátať pri použití GTEDu je*

$$cena(F, G) = \begin{cases} |F| \times |\mathcal{A}(G)| & + \sum_{F' \in F-\gamma^H(F)} cena(F', G) \\ |G| \times |\mathcal{A}(F)| & + \sum_{G' \in G-\gamma^H(G)} cena(G', F) \\ |F| \times |\mathcal{F}(G, \Gamma^L(G))| & + \sum_{F' \in F-\gamma^L(F)} cena(F', G) \\ |G| \times |\mathcal{F}(F, \Gamma^L(F))| & + \sum_{G' \in G-\gamma^L(G)} cena(G', F) \\ |F| \times |\mathcal{F}(G, \Gamma^R(G))| & + \sum_{F' \in F-\gamma^R(F)} cena(F', G) \\ |G| \times |\mathcal{F}(F, \Gamma^R(F))| & + \sum_{G' \in G-\gamma^R(G)} cena(G', F) \end{cases}$$

Dôkaz. je uvedený v Pawlik a Augsten (2011)

□

Namiesto $\mathcal{O}(n^3)$ rekurzie potrebujeme algoritmus, ktorý optimálnu stratégiu vyráta s nižšími časovými nárokmi ako potrebuje optimálny beh GTEDu.

Popiseme teda algoritmus 3 - RTED, od tvorcov Pawlik a Augsten (2011). Bežiaci v čase $\mathcal{O}(n^2)$.

Prechádza vrcholmi v postorder, aby sa znížila pamäťová náročnosť algoritmu a nemuseli ukladať hodnoty medzi dvojicami relevant-subforest. Namiesto toho inkrementujeme hodnotu v rodičovskom vrchole pri každej návšteve jeho potomka.

Lemma 4. *Algoritmus 3 vyráta optimálnu LRH stratégiu pre dvojicu podstromov F a G a časová náročnosť algoritmu je $\mathcal{O}(n^2)$.*

Dôkaz. Toto tvrdenie dokázali Pawlik a Augsten (2011).

□

2.4 Mapovanie medzi stromami

Tabuľka vzdialenosti z GTEDu medzi stromami F a G nám nebude stačiť. Potrebujeme vedieť ako strom F namapovať na G .

Princíp je v backtrackovaní matice *ForestDistance*, teda zisťujeme, akú operáciu, sme v ktorom bode použili, podobne ako v zisťovaní operácií pri editačnej vzdialenosti reťazcov. Musíme ale používať *ForestDistance* maticu, nie *TreeDistance*, keďže v nej sa odzrkadluje detailnejšia štruktúra stromov. Maticu *TreeDistance* používame iba na počítanie single-path funkcie.

Algorithm 3 Optimálna stratégia

```

1: procedure RTED( $F, G$ )
2:    $L_v, R_v, H_v \leftarrow$  polia veľkosti  $|F| \times |G|$ 
3:    $L_w, R_w, H_w \leftarrow$  polia veľkosti  $|G|$ 
4:   for all  $v$  postorder v  $F$  do
5:     for all  $w$  postorder v  $G$  do
6:       if  $v$  je list then
7:          $L_v[v, w] \leftarrow R_v[v, w] \leftarrow H_v[v, w] \leftarrow 0$ 
8:       if  $w$  je list then
9:          $L_w[w] \leftarrow R_w[w] \leftarrow H_w[w] \leftarrow 0$ 
10:       $C := \{$ 
11:         $(|F_v| \times \mathcal{A}(G_w) + H_v[v, w], \gamma^H(F)),$ 
12:         $(|G_w| \times \mathcal{A}(F_v) + H_w[w], \gamma^H(G)),$ 
13:         $(|F_v| \times |\mathcal{F}(G_w, \Gamma^L(G))| + L_v[v, w], \gamma^L(F)),$ 
14:         $(|G_w| \times |\mathcal{F}(F_v, \Gamma^L(F))| + L_w[w], \gamma^L(G)),$ 
15:         $(|F_v| \times |\mathcal{F}(G_w, \Gamma^R(G))| + R_v[v, w], \gamma^R(F)),$ 
16:         $(|G_w| \times |\mathcal{F}(F_v, \Gamma^R(F))| + R_w[w], \gamma^R(G))$ 
17:       $\}$ 
18:       $(c_{min}, \gamma_{min}) \leftarrow (c, \gamma)$  take, ze  $(c, \gamma) \in C \wedge c = \min\{c' | (c', \gamma) \in C\}$ 
19:       $Strategies[v, w] := \gamma_{min}$ 
20:      if  $v$  nije koren then
21:        UPDATE( $L_v, v, w, c_{min}, \gamma^L(parent(v))$ )
22:        UPDATE( $R_v, v, w, c_{min}, \gamma^R(parent(v))$ )
23:        UPDATE( $H_v, v, w, c_{min}, \gamma^H(parent(v))$ )
24:      if  $w$  nije koren then
25:        UPDATE( $L_w, w, c_{min}, \gamma^L(parent(w))$ )
26:        UPDATE( $R_w, w, c_{min}, \gamma^R(parent(w))$ )
27:        UPDATE( $H_w, w, c_{min}, \gamma^H(parent(w))$ )
28:      return  $Strategies$ 

29: procedure UPDATE( $Table, v, w, c_{min}, \gamma$ )
30:    $Table[parent(v), w] \stackrel{\pm}{=} \begin{cases} Table[v, w] & \text{ak } v \in \gamma \\ c_{min} & \text{v opacnom pripade} \end{cases}$ 

31: procedure UPDATE( $Table, w, c_{min}, \gamma$ )
32:    $Table[parent(w)] \stackrel{\pm}{=} \begin{cases} Table[w] & \text{ak } v \in \gamma \\ c_{min} & \text{v opacnom pripade} \end{cases}$ 

```

Algorithm 4 Počítanie mapovania

```
1: procedure MAPPING( $F, G, TreeDistance$ )
2:    $\sigma \leftarrow$  lubovolna LRH strategia
3:    $ForestDistance \leftarrow$  SINGLE PATH( $F, G, TreeDistance, \sigma$ )
4:   while  $F \neq \emptyset \wedge G \neq \emptyset$  do
5:      $v \leftarrow$  UPDATE( $F, \sigma$ )
6:      $w \leftarrow$  UPDATE( $G, \sigma$ )
7:     if  $ForestDistance[F, G] = ForestDistance[F - v, G] + C_{del}$  then
8:        $Mapping \leftarrow Mapping \cup (v \rightarrow 0)$ 
9:        $F \leftarrow F - v$ 
10:    else if  $ForestDistance[F, G] = ForestDistance[F, G - w] + C_{ins}$  then
11:       $Mapping \leftarrow Mapping \cup (0 \rightarrow w)$ 
12:       $G \leftarrow G - w$ 
13:    else
14:      if  $F$  a  $G$  su stromy then
15:         $Mapping \leftarrow Mapping \cup (v \rightarrow w)$ 
16:         $F \leftarrow F - v$ 
17:         $G \leftarrow G - w$ 
18:      else
19:         $Mapping \leftarrow Mapping \cup$ 
20:          MAPPING( $F - F_v, G - G_w, TreeDistance$ )
21:         $F \leftarrow F - F_v$ 
22:         $G \leftarrow G - G_w$ 

23: procedure UPDATE( $Forest, \sigma$ )
24:    $\gamma \leftarrow$  cesta v lese  $Forest$  podľa strategie  $\sigma$ 
25:   return vrchol  $r_L(Forest)$  alebo  $r_R(Forest)$  alebo  $\emptyset$  z  $Forest$ 
26:   rovnako ako v definícii 7
```

3. Kreslenie molekuly

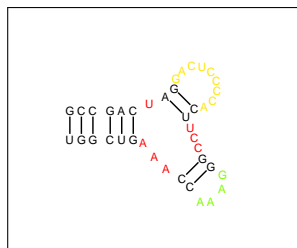
Po tom čo získame a aplikujeme mapovanie medzi šablonovou a cieľovou molekulou RNA, získame cieľovú molekulu s čiastočnou vizualizáciou, ktorej zvyšok treba dopočítať.

Po operáciach delete ostávajú v molekule prázdne diery, naopak po insertoch potrebujeme vypočítať, kam umiestnime bázy pár, resp. samotnú bázu, prípadne ešte potrebujeme pre ňu urobiť miesto. Update vrcholu v strome nerobí žiadne štruktúrne zmeny, zmení sa iba názov bázy na danom mieste.

Sekundárna štruktúra RNA obsahuje množstvo motivov popísaných na obrázku 1.2. Vo všeobecnosti ale sa každý z týchto motivov skladá zo stemu a loopu.

Stemom budeme ďalej nazývať časť RNA, ktorá zodpovedá vnútornému vrcholu v strome. Loop budeme označovať listy v RNA strome (lese), nezáleží či je to bulge, interior loop, hairpin alebo multibranch loop, ako aj ukazuje obrázok 3.1.

Stem začína vždy v najvyššom vrchole stromu (v smere ku koreňu), ktorý je zároveň vnútorným vrcholom a nemá žiadnych súrodencov, ktorý by boli rovnako vnútornými vrcholmi. To znamená, že do multibranch loop vchádza 1 stem (ten tu konci) a vychádza z nej niekoľko nových stemov. Naopak pre bulge a interior loop jeden stem vchádza do štruktúry ale pokračuje ďalej.



Obr. 3.1: Rozlisenie stemov a loopov v molekule: čierne su stemy, farebne odlisene su bazy patriace do jednej loopy

3.1 Štruktúry v RNA

V článku od Auber a kol. (2006) autori popisujú pravidlá vizualizácie sekundárnej štruktúry RNA.

Nakreslenie musí byť rovinné bez krížení, bázy tvoriace rôzne druhy loopov musia ležať na kružniciach a bázy tvoriace stem majú ležať na priamke. Ďalším pravidlom je, že vzdialenosť medzi bázami má byť konštantná, či už vzdialenosť medzi bázami jedného páru, alebo bázami sekvencie.

Ako je ukázane na obrázku ??, pravidla niesu niekedy rešpektované. To zťažuje použitie obrazka ako šablony, keďže vo výslednom obrázku chceme všetky tieto pravidlá rešpektovať.

3.2 Algoritmus

Čiastočnej vizualizácie, ktorú dostávame z mapovania sa chceme dotýkať čo najmenej. To znamená, že všetky zásahy sa snažíme robiť iba v miestach, ktoré boli dotknuté vkladáním alebo mazáním báz.

Jediné výnimky sú normalizácia vzdialenosti medzi bazovými párami a vyrovňovanie stemov.

3.2.1 Normalizácia vzdialeností v bazových pároch a vyrovňovanie stemov

Ako bolo uvedené, stemom rozumieme nevetviacu sa časť stromu tvorenú iba bazovými párami.

Algoritmus normalizácie vzdialeností medzi vrcholmi bazových párov stojí iba v preiterovaní celého stromu a ak nejaké párové vrcholy sú od seba príliš vzdialené, priblíži ich k sebe.

Vyrovňovací algoritmus prechádza všetky stemy. Z ich začiatkov vedie priamku, na ktorej majú byť podľa pravidiel uložené všetky stemové vrcholy. Rotáciami a posunutiami podstromov vieme docieľiť to, aby vrcholy stemu na tejto priamke ležali.

3.2.2 Operácie na stromoch

Čitateľa zoznámime s 2 operáciami, ktoré budeme vykonávať na molekule. Tie budeme používať nezávisle na tom, či vrcholy do stromu vkladáme alebo mažeme.

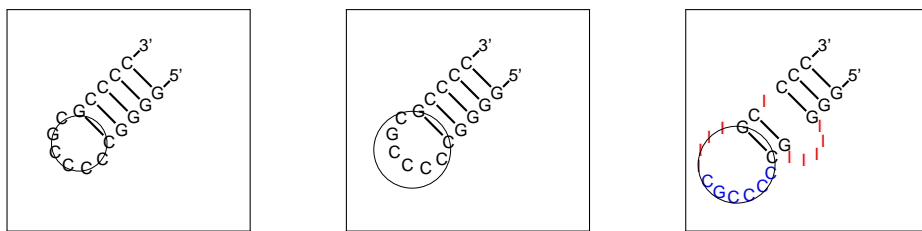
Algorithm 5 Rozloženie báz na kružnicu

```
1: procedure ROZLOZBAZY(Begin, End, Bases)
2:    $n \leftarrow$  veľkosť zoznamu báz Bases
3:    $\Gamma \leftarrow$  dostatočne veľká kružnica pre  $n$  bodov prechádzajúca bodmi Begin
   a End
4:    $\Pi \leftarrow$  rozdel kruhový oblúk kružnice  $\Gamma$  od Begin po End na  $n$  bodov
5:   for all  $i$  in  $1 \dots n$  do
6:     nastav pozíciu bázy Bases[ $i$ ] na bod  $\Pi[i]$ 
```

Algorithm 6 Posunutie podstromu

```
1: procedure POSUNPODSTROM(Root, Vector)
2:   for all vrchol  $V$  v podstrome vrcholu Root do
3:     if vrchol  $V$  už má určenú pozíciu, t.j. nieje práve vložený then
4:       pripočítaj k pozícií bázy  $V$  vektor Vector
```

Ako sme písali už skôr, všetky loop štruktúry majú byť uložené na kružniciach. K tomu nám pomôže funkcia `??`. Tá dostáva na vstupe zoznam báz *Bases* a dva body v rovine, *Begin* a *End*. Týmito bodmi potrebujeme viesť kružnicu, ktorá bude dostatočne veľká, teda aby na ňu všetky bázy zo zoznamu vošli. Veľkosťou kružnice v tomto prípade myslíme dĺžku kruhového obluku medzi vrcholmi *Begin* a *End*.



Obr. 3.2: Příklad zväčšovania kružnice a insertu do hairpinu

V našom programe používame iteračný algoritmus, ktorý ju pomaly zväčšuje alebo zmenšuje. Nakoniec buď nájde kružnicu, ktorej veľkosť je optimálna, alebo ani na maximálny počet krokov takú kružnicu nenájde a tak vráti tu z posledného kroku. Na obrázku 3.2 vidíme celý algoritmus zväčšovania kružnice.

Operácia v rámci algoritmu 6 nám pomôže urobiť miesto na novo vložené bázoové páry, alebo naopak ak sme niečo zmažali, tak dokáže celý podstrom priťahnúť späť.

3.2.3 Vkladanie nového vrcholu do stromu

Pri vkladaní nového vrcholu do stromu môžu nastať nasledovné možnosti.

Ak vkladáme list do hairpinu, je to jednoduché, potrebujeme iba použiť procedúru z algoritmu ?? s parametrami *Begin* = pozícia prvej bázy z bázoového páru, *End* = pozícia druhej bázy z páru a *Bases* = zoznam všetkých potomkov.

Trochu zložitejšie je to pri vkladaní listu do stemu. V tomto prípade buď už stem obsahoval nejaký loop, alebo vzniká nová. Najprv potrebujeme upraviť vzdialenosť medzi vrcholmi stemu, teda posunúť celý podstrom aby nám dané bázy vošli. To vyriešime algoritmom 6. Následne nájdeme kružnicu a bázy na ňu naukladáme.

Vkladanie bázoového páru do stemu je jednoduché. Najprv posunieme celý podstrom a urobíme tak miesto pre novú dvojicu báz, a potom ich uložíme na pozíciu kde by mala patriť. Môže sa stať, že vložením vrcholu do stemu zdedíme niekoľko listov z predka. V tomto prípade iba použijeme operáciu vloženia vrcholu a updatu loopov pred aj za vloženým vrcholom.

3.2.4 Modifikácia multibrach loop

Modifikácia multibrach loop je zložitejšia ako všetky predchádzajúce prípady. Obrázky sú väčšinou ručne upravené tak, aby bol čo najkompaktnejší a kvôli tomu sa často nerešpektujú pravidlá o kružnicovom tvare štruktúry. Kvôli tomu sa snažíme do tejto štruktúry nezasahovať, ak sa to dá.

Prekresleniu celej štruktúry sa môžeme vyhnúť napríklad pri zmene počtu listov medzi jednotlivými vetvami. Ak je zmena dostatočne malá, môžeme vrcholy rozťahnúť, alebo naopak priblížiť k sebe.

Ak sa jedná o pridanie/odoberanie celej vetvy stromu, modifikácií sa nevyhneme. V tom prípade potrebujeme rozdistribuovať všetky vrcholy patriace do loop na kružnicu. Je to podobný proces ako sa používa iba pre samotné loopy, ale potrebujeme posúvať celé podstromy a zrotovať ich správnym smerom.

3.2.5 Mazanie vrcholu zo stromu

Mazanie považujeme za inverznú operáciu voči vkladaniu do stromu. Vzhľadom k tomu, používame rovnaké operácie rozdistributiona vrcholov v loope, alebo posúvanie podstromu, ktoré sa deje v tomto prípade opačným smerom k predkovi.

4. TRAVeLer - Template RnA Visualization

Traveler je konzolova aplikacia programovana v C++ a je urceny pre operacne systémy UNIX-oveho typu. Vyvyjany a testovany bol na Linux-e a FreeBSD. Podpora ostatnych systemov nieje zarucena.

4.1 Instalacia

Pozadovane programove vybavenie je:

- gcc verzie aspon 4.9.2

Pri testovani boli zaznamenane problemy s regularnymi vyrazmi, ktore nam pomáhajú pri nactavani vstupnych suborov. Problem bol pri verzii gcc 4.7.2, ktora plne nepodporovala potrebne vyrazy.

Traveler prelozime zo zdrojovych kodov postupnostou prikazov z korenoveho adresara:

- `cd src/`
- `make build`

Nasledne spustitelny subor je *src/build/traveler*.

4.2 Argumenty programu

Ak predpokladame, ze program lezi na *PATH*, spustame ho nasledovne:

```
traveler [-h|--help]
traveler [OPTIONS] <TREES>
```

OPTIONS:

```
[-a|--all [--overlaps] [--colored] <FILE_OUT>]
[-t|--ted <FILE_MAPPING_OUT>]
[-d|--draw [--overlaps] [--colored] <FILE_MAPPING_IN> <FILE_OUT>]
[--debug]
```

TREES:

```
<-mt|--match-tree> FILE_FASTA
<-tt|--template-tree> [--type DOCUMENT_TYPE] DOCUMENT FILE_FASTA
```

Strucnu napovedu k programu dostaneme standardnym *-h* alebo *--help* argumentom.

Prepinacmi *--ted* a *--draw* vieme oddelit fazu pocitania vzdialenosti pomocou TEDu a nasledneho kreslenia.

Prepinac *--overlaps* po nakresleni obrazku v nom vyznaci vsetky miesta prekryvov, ak nejaké vznikli. Zaroven ich pocet vypise do samostatneho suboru.

Nasledne rychlejšie dokážeme identifikovať molekuly, ktoré potrebujú zvýšenú pozornosť.

Prepínač `--colored` aktivuje farebne zvýrazňovanie zmien v štruktúre stromu oproti šablone. Používame nasledovné kodovanie farbami:

- *Cervena* vložené bazy
- *Zelena* editované bazy
- *Modra* bazy ktoré sme potrebovali presunúť
- *Hnedá* podstromy prekreslených multibranch loop

Farbami zvýrazňujeme zmeny v strome, to znamená, že ak sa bazový pár zmení v jednej baze, celý bude označený ako editovaný.

Modrou označujeme časti, ktoré sme z nejakého dôvodu potrebovali presunúť a prekresliť. Typickým príkladom je prekreslenie loopy po vložení/zmazaní niektorej bazy. Vtedy sme vložili napríklad 1 bazu ale potrebovali presunúť ďalších 10 ktoré už v loop boli.

Hnedou farbou označujeme celé podstromy multibranch loopy, ktorú sme museli prekresliť. V týchto prípadoch vznikajú často veľké prekryvy a týmto ich odlišujeme od ostatných, nečakaných.

Prepínač `--match - tree` nám určuje RNA molekulu ktorú ideme vizualizovať, `--template - tree` šablónu. Strom vizualizovanej molekuly sa načítava iba z fasta súboru, kdežto pri šablónovej molekule potrebujeme aj jej obrázok. Viac informácií ohľadom parametra `--type` nájdete v kapitole Rozšírenie podpory iných vstupných obrázkov.

4.2.1 Format fasta suboru

Ako formát súborov kodujúcich stromy používame trochu upravený fasta formát.

Súbor na prvom riadku obsahuje názov molekuly hneď za znakom `>` až po prvú medzeru. Na ďalších riadkoch obsahuje znaky sekvencie RNA a znaky kodujúce sekundárnu štruktúru. Je zvykom, že riadky sú široké najviac 80 znakov.

Fasta súbor pre šablónovú molekulu RNA potrebuje iba názov a zatvorkovanie, pre vizualizovanú molekulu aj sekvenciu. Je to dané tým, že sekvenciu si vieme vybrať z obrázka šablony.

4.3 Príklad vstupu

Teraz uvidíme príklad vstupu pre malú podjednotku ribozomálnej RNA myši, konkrétne príklad fasta súboru 4.1, podporovaného formátu post script súboru 4.2 a následne aj obrázok vizualizácie v post script súbore 4.3.

Poznámka. Podporujeme iba jeden formát PostScript súborov - ten používa databáza CRW publikovaná Cannone a kol. (2002). Ďalšie rozšírenia podpory iných formátov rozoberáme v kapitole Rozšírenie podpory iných vstupných obrázkov.

Obr. 4.1: Příklad fasta suboru

Obr. 4.2: Priklad podporovanega formatu post script suboru

4.4 Vystupne subory

Program generuje 2 druhy vystupov. Prvym je ulozenie tabulky mapovania TED algoritmu a druhym su obrazky vo formate SVG a PS.

Oznacme $T1$ strom sablony a $T2$ vizualizovany strom.

Format mapovacieho suboru je nasledovny:

Prvy riadok obsahuje *DISTANCE* : n , kde n je editacna vzdialenost medzi $T1$ a $T2$.

Ostatne riadky su vo formate $i\ j$, kde $i, j \geq 0$. Inymi slovami:

- 1 2 - prvý vrchol z $T1$ potrebujeme namapovať na druhý vrchol z $T2$
- 0 2 - do výsledného stromu vkladáme druhý vrchol z $T2$
- 1 0 - zo stromu $T1$ mazeme prvý vrchol

PostScript subor je zložený z hlavičky v ktorej su definície kresliacich funkcií za ktorými su riadky kreslenia molekuly. Příklad je na obrázku 4.4.

Najprv definujeme operácie kreslenia v hlavičke suboru - *lwline*, *lwstring* a *lware* - kreslenie ciar, textu a kružníc. Za ktorými nasleduje samotné kreslenie molekuly.

Podobne funguje kreslenie v SVG subore ktorého príklad je na obrázku 4.5. Elementy *< text >* vypisujú na danú pozíciu text, *< line >* naopak kreslia čiary a *< circle >* zase kružnice.

4.5 Rozšírenie podpory iných vstupných obrázkov

Ako sme už uviedli, momentálne podporujeme iba jediný vstupný formát vstupných obrázkov. Je ním PostScript formát používaný databázou CRW od autorov Cannone a kol. (2002).

Definícia 10. *Extractor bude nejaký objekt ktorý vie zo suboru určitého typu vynímať potrebné položky reprezentujúce RNA sekvenciu a pozíciu baz na obrázku.*

Pri tvorbe aplikácie sme už mysleli na budúcnosť a načítavanie súboru robíme v jednom ľahko rozširiteľnom module. Ten sa na základe typu v parametre *--template - tree* rozhoduje aký extractor použiť. Predvolený a jediný implementovaný je PostScript extractor fungujúci nad subormi z CRW databázy.

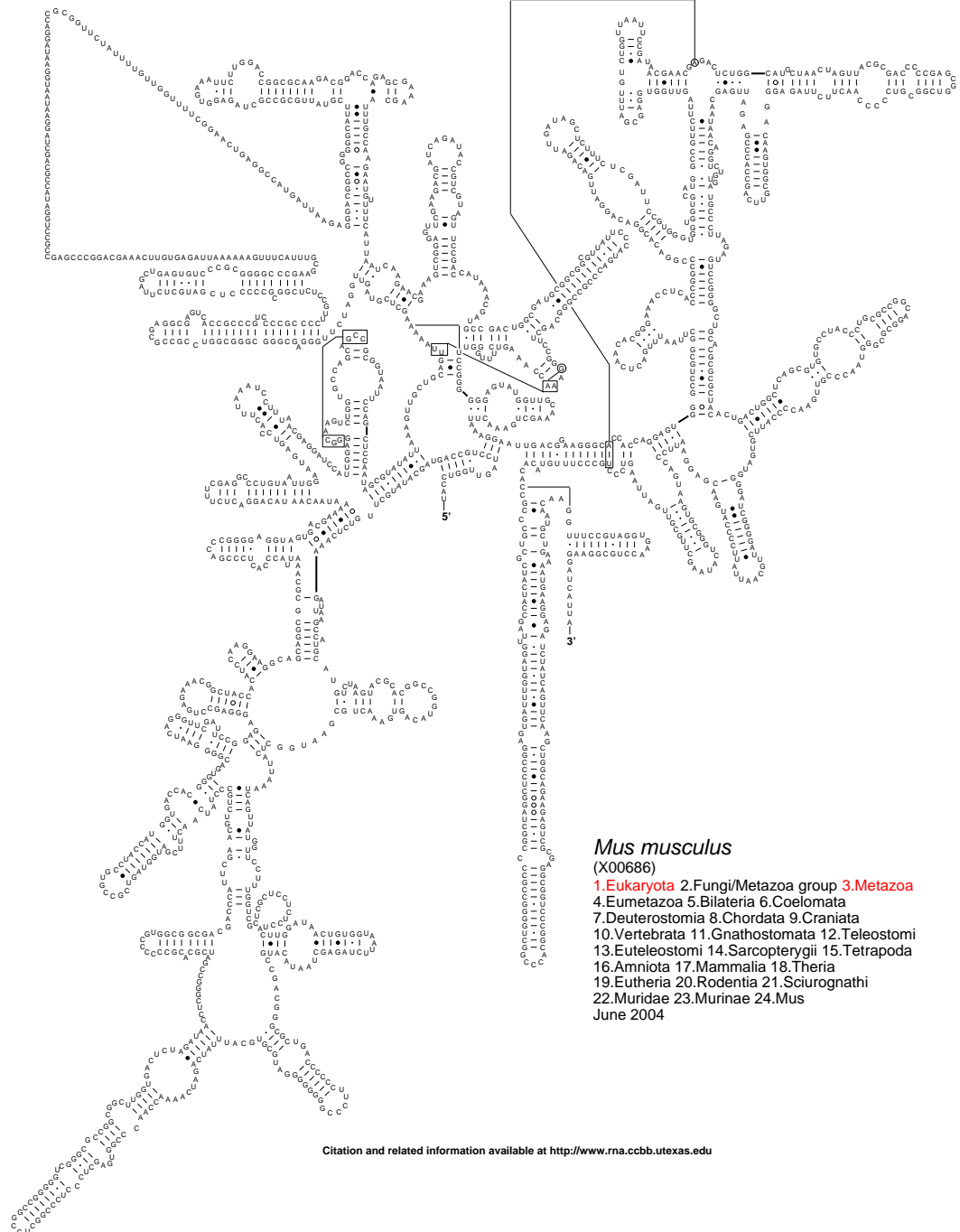
Na implementovanie extractora potrebujeme implementovať existujúce rozhranie *extractor*, čo znamená implementovať metódu *init* s parametrom názvu suboru.

Jej úloha je zo suboru získať sekvenciu RNA a pozície baz.

Poslednou úlohou je pridať dvojicu (*nazov_extractora*, *extractor*) do tabulky implementovaných v metóde *create_extractors()*.

Nasledným volaním *--template - tree --type nazov_extractora* začneme používať náš novo implementovaný extractor.

Secondary Structure: small subunit ribosomal RNA



Obr. 4.3: Příklad vstupneho obrazka

```

%!
/lwline {newpath moveto lineto stroke} def
/lwstring {moveto show} def
/lwarc {newpath gsave translate scale /rad exch def /ang1 exch def /ang2 exch def 0.0 0.0
  rad ang1 ang2 arc stroke grestore} def
/Helvetica findfont 8.00 scalefont setfont
0.36 0.46 scale
219.18 1384.80 translate
0          1          0          setrgbcolor
(5')       298.311     -268.09     lwstring
0          0          0          setrgbcolor
(U)        303.3       -273        lwstring
(A)        303.3       -265        lwstring
(C)        303.3       -257        lwstring
(C)        303.501     -248.682     lwstring
305.5      -241.809     302.5       -230.191     lwline
(U)        311.246     -246.682     lwstring
...
showpage

```

Obr. 4.4: Format vystupneho PostScript suboru

```

<svg
  xmlns="http://www.w3.org/2000/svg"
  xmlns:xlink="http://www.w3.org/1999/xlink"
  width="1133.333333"
  height="1466.666667"
  viewBox="0 0 1139.172822px 1450.347571px"
  style="
    font-size: 8px;
    stroke: none;
    font-family: Helvetica; ">

  <text
    x="517.486977"
    y="603.524781"
    style="
      stroke: rgb(0, 255, 0); ">5'</text>

  <line
    x1="681.175823"
    y1="650.435118"
    x2="681.175823"
    y2="662.435118"
    style="
      stroke: rgb(0, 0, 0);
      stroke-width: 2; "/>

  <circle
    cx="616.350806"
    cy="427.616196"
    r="6.276645"
    style="
      stroke: rgb(0, 0, 0);
      fill: none; "/>

  ...
</svg>

```

Obr. 4.5: Format vystupneho SVG suboru

5. Vysledky prace

V tejto kapitole zhrnieme vysledky ktore nasa praca dosiahla.

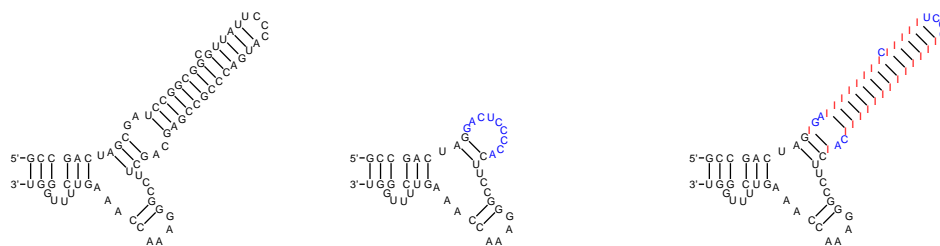
Uz v predchadzajucich kappitolach sme sa stretli s niekoľkými príkladmi, napríklad ako si program poradil s vkladanim do hairpinu - obrazok 3.2.

Na dalsom (obrazok 5.1) simulujeme mazanie s naslednym vkladanim, teda 2 k sebe inverzne operacie. Po zmazení bazovych parov na hornej vetve molekuly, sa nam vsetky neparove bazy ziali a vytvorili jednu loop. Nasledne po opatovnom vlozeni bazovych parov (pre lepsie zviditelnenie sme ich oznacili Ī”), vznikla struktura velmi podobna predchadzajúcej.

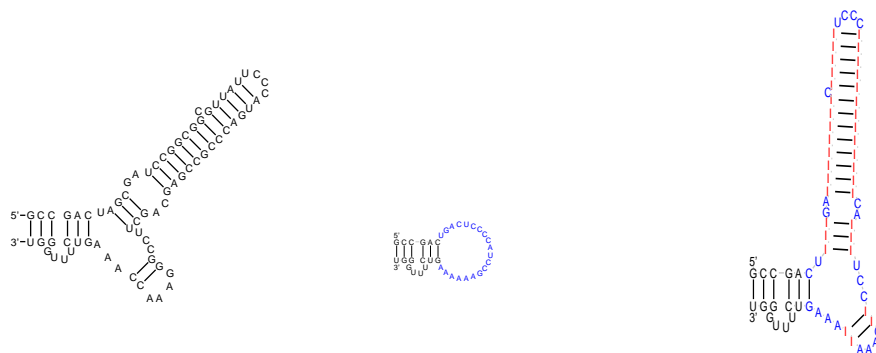
Obrazok ma za ciel ukazat, ze vieme znovu nakreslit povodnu strukturu iba s malymi zmenami v pozicii nukleotidov (vysledne loopy su trochu plysie ako povodne).

Rovnako obrazok 5.2 rekonstruuje vetvenie sa stromu. Ako je vidiet, v tomto obrazku je uz viac rozdielov, vychylenie je celkom badatelne.

Na takto malych castiach bez velkych vetveni nam ani taketo zmeny nevadia. Pri velkych molekulach ako ukazeme neskor problemy nastavaju.



Obr. 5.1: Inverzne operacie: rekonstrukcia stemu

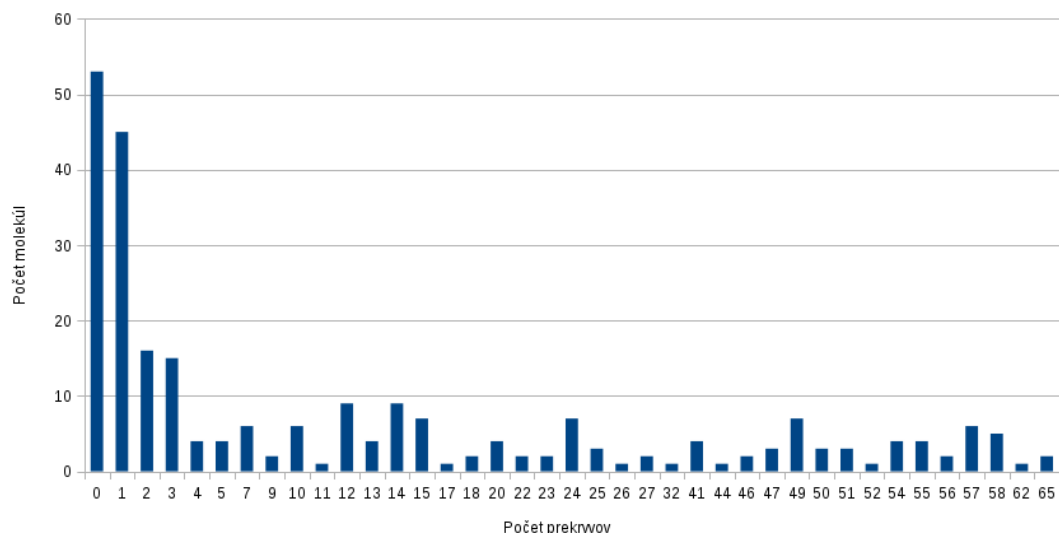


Obr. 5.2: Inverzne operacie: rekonstrukcia multibranch loop

Ako dalsie, testovali sme schopnost nasho algoritmu vizualizovat znamu podjednotku 16S ribozomalnej RNA na zivocisnej risi. CRW databaza obsahuje 16 organizmov so znamou sekundarnou strukturu.

Ribozomalna RNA bola vybrata lebo je v centre zaujmu mnohych vyskumov a taktiez kvoli jej velkosti a zlozitosti.

Nas vizualizacny test sme spustili na vsetky pary RNA, z ktorych sme ziskali 256 vizualizacii.



Obr. 5.3: Počet prekryvov v testovaných molekulách

Na obrázku 5.3 vidíme počty molekúl s daným počtom prekryvov. Je ale niekoľko typov molekúl u ktorých sme nejake prekryvy čakali - napríklad, ak sme v nej potrebovali prekresliť multibranch loop. Takúto závislosť nám vyjadrujú ďalšie dva grafy, prvý - 5.5 nám ukazuje, že ak program musel rotovať a prekresľovať multibranch loopy, nedarilo sa mu najlepšie. Naopak, ak z prvého grafu odoberieme molekuly, ktoré museli použiť rotácie - graf 5.4, vidíme, že algoritmus šablónovej vizualizácie si viedol celkom dobre, prekryvy vznikali iba ojedinele.

Z tabuľky 5.1 je vidieť, že počet prekryvov závisí od počtu operácií vkladania a mazania, ktoré v molekule musíme urobiť. Statistika pracuje s prvou, piatou, desiatou a patnástou najbližšou molekulou z pohľadu *tree – edit – distance*.

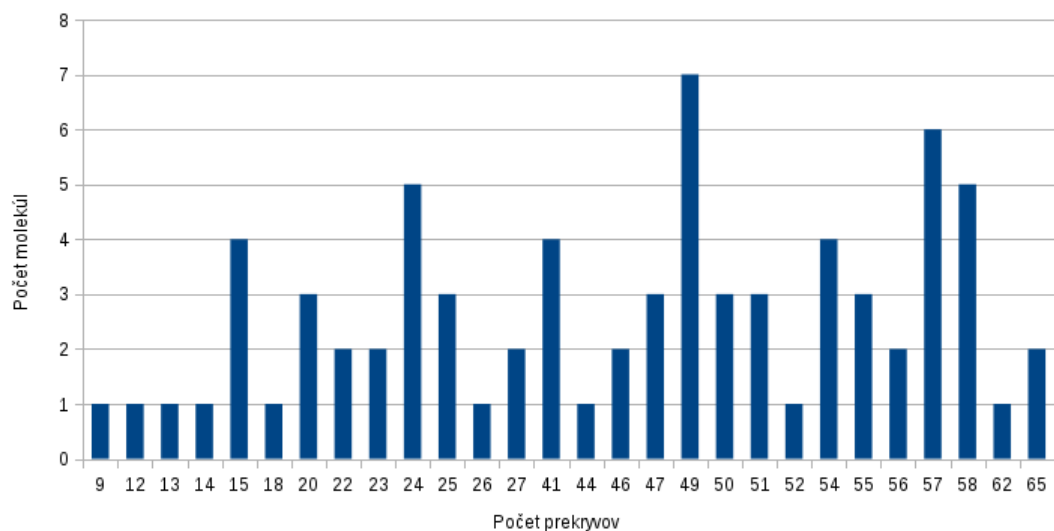
Zaujímavosťou je, že ako najvzdialenejšiu molekulu (v poradí patnástu) si všetci vybrali molekulu od jedného konkrétneho zástupcu *echinococcus_granulosus* a vzdialenosť je 805,63 s odchýlkou 12,92.

5.0.1 Celkové výsledky

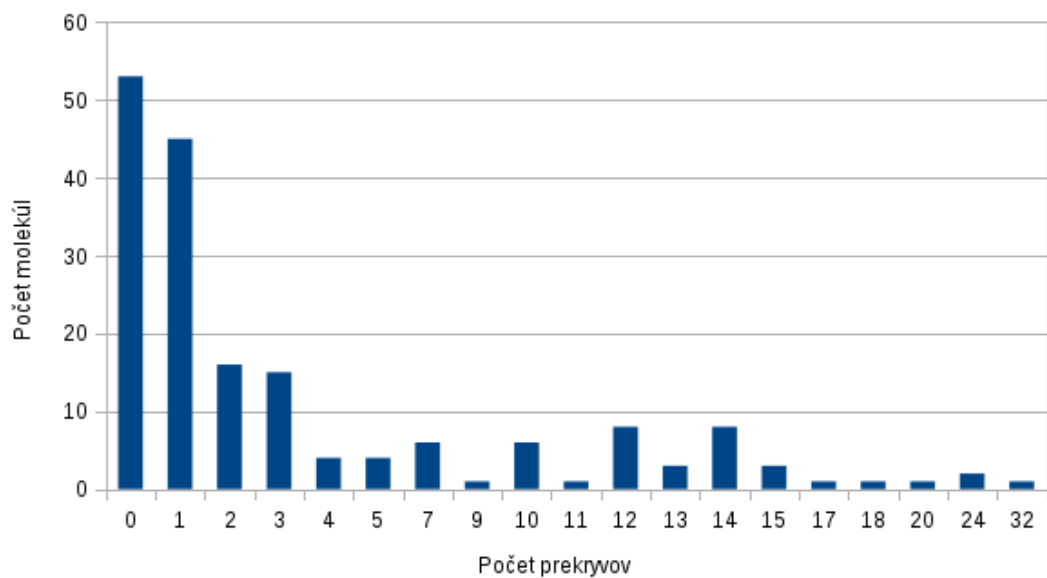
V tejto kapitole uvedieme vygenerované obrázky niektorých molekúl a na nich ukážeme časté problémy, ktoré pri vizualizácii nastávali.

| Vzdialenosť | Počet prekryvov (priemer) | Smerodajná odchýlka |
|-------------|---------------------------|---------------------|
| 1. | 5,13 | 1,64 |
| 5. | 13,38 | 9,57 |
| 10. | 14,13 | 12,47 |
| 15. | 15,25 | 0,66 |

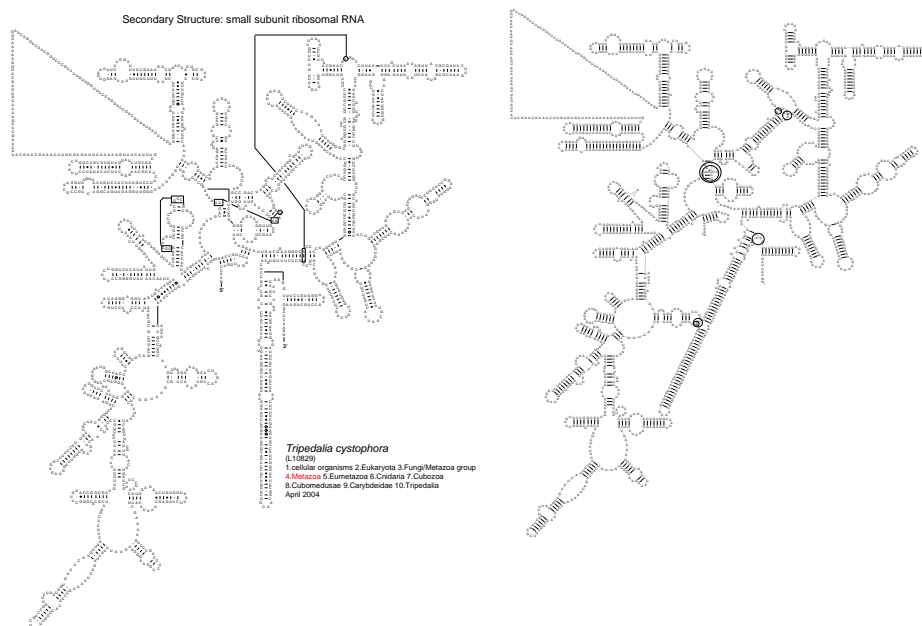
Tabuľka 5.1: Počty prekryvov v závislosti od tree-edit-distance vzdialenosti



Obr. 5.4: Počet prekryvov: molekuly ktore potrebovali prekreslit multibranch loop



Obr. 5.5: Počet prekryvov: molekuly bez prekreslovania multibranch loop



Obr. 5.6: Chyba pri otoceni vetvy

Otáčanie vetvy kvôli existujúcej hrane

Jedným príkladom za všetky je molekula živočicha *Tripedaliacystophora* - medúzy. Po tom, čo sme dali molekulu nakresliť samu na seba vznikol problém, že celá jedna vetva molekuly sa otočila na jednu stranu. Je to spôsobené existenciou bazového páru, ktorý je v pôvodnej molekule znázornený dlhšou lomenou čiarou.

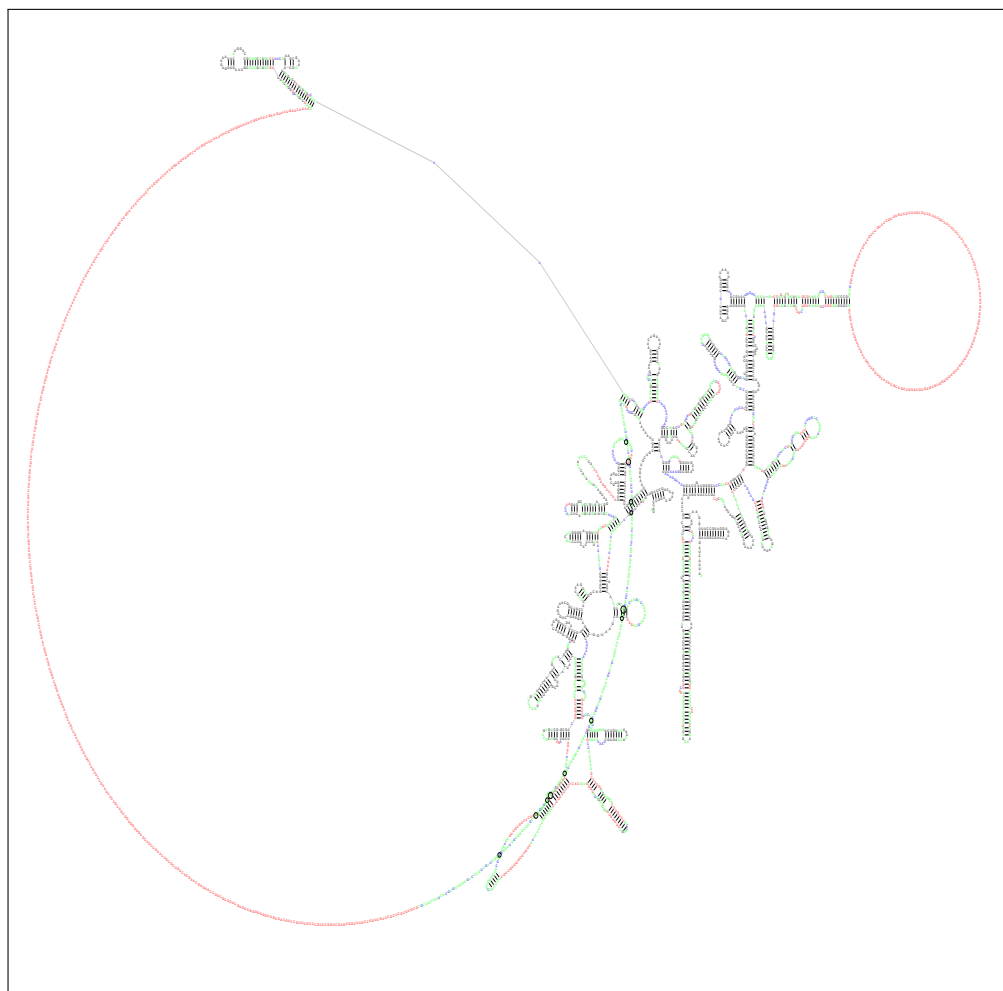
Keďže nás program všetky vzdialenosti normalizuje a následne ukladať bazy stému na jednu priamku, vznikajú obrázky podobné 5.6.

5.0.2 Rozloženie baz na kružnicu

Niekedy sa prekresleniu celej loop nevyhneme. Ak napríklad vkladáme veľmi veľké množstvo baz na jedno miesto, dochádza k problémom načrtnutým na obrázku 5.7.

Na tomto konkrétnom prípade je nakreslený stem, vo vnútri ktorého je veľká loop. Kvôli tomu, že chceme dodržiavať pravidlá o kružnicovom tvare loopy, najdeme kružnicu dostatočne veľkú. V tomto prípade až príliš veľkú.

Poznámka - vo vrchnej vetve je taktiež znázornená kružnica, ale na rozdiel od spodnej obsahuje iba 2 vrcholy.



Obr. 5.7: Chyba pri rozkladani baz na kruznicu

6. Nápořěda k sazřě

6.1 Űprava práce

Vlastní text bakalářské práce je uspořádaný hierarchicky do kapitol a podkapitol, každá kapitola začíná na nové straně. Text je zarovnán do bloku. Nový odstavec se obvykle odděluje malou vertikální mezerou a odsazením prvního řádku. Grafická úprava má být v celém textu jednotná.

Práce se tiskne na bílý papír formátu A4. Okraje musí ponechat dost místa na vazbu: doporučen je horní, dolní a pravý okraj 25 mm, levý okraj 40 mm. Číslojí se všechny strany kromě obálky a informačních stran na začátku práce; první číslovaná strana bývá obvykle ta s obsahem.

Písmo se doporučuje dvanáctibodové (12 pt) se standardní vzdáleností mezi řádky (pokud píšete ve Wordu nebo podobném programu, odpovídá tomu řádkování 1,5; v \TeX u není potřeba nic přepínat). Pro běžný text používejte vzpřímené patkové písmo. Text matematických vět se obvykle tiskne pro zdůraznění skloněným (slanted) písmem, není-li k dispozici, může být zastoupeno kurzívou.

Primárně je doporučován jednostranný tisk (příliš tenkou práci lze obtížně svázat). Delší práce je lepší tisknout oboustranně a přizpůsobit tomu velikosti okrajů: 40 mm má vždy *vnitřní* okraj. Rub titulního listu zůstává nepotištěný.

Zkratky použité v textu musí být vysvětleny vždy u prvního výskytu zkratky (v závorce nebo v poznámce pod čarou, jde-li o složitější vysvětlení pojmu či zkratky). Pokud je zkratek více, připojuje se seznam použitých zkratek, včetně jejich vysvětlení a/nebo odkazů na definici.

Delší převzatý text jiného autora je nutné vymezit uvozovkami nebo jinak vyznačit a řádně citovat.

6.2 Jednoduché příklady

Číslo v českém textu obvykle sázíme v matematickém režimu s desetinnou čárkou: $\pi \doteq 3,141\,592\,653\,589$. V matematických textech se považuje za přípustné používat desetinnou tečku (pro lepší odlišení od čárky v roli oddělovače). Numerické výsledky se uvádějí s přiměřeným počtem desetinných míst.

Mezi číslo a jednotku patří úzká mezera: šířka stránky A4 činí 210 mm, což si pamatuje pouze 5 % autorů. Pokud ale údaj slouží jako přívlastek, mezeru vynecháváme: 25mm okraj, 95% interval spolehlivosti.

Rozlišujeme různé druhy pomlček: červeno-černý (krátká pomlčka), strana 16–22 (střední), 45 – 44 (matematické minus), a toto je — jak se asi dalo čekat — vložená věta ohraňčená dlouhými pomlčkami.

V českém textu se používají „české“ uvozovky, nikoliv “anglické”.

Na některých místech je potřeba zabránit lámání řádku (v \TeX u značíme vlnovkou): u~předložek (neslabičných, nebo obecně jednopísmenných), vrchol~ v , před k ~kroky, a~proto, . . . obecně kdekoliv, kde by při rozlomení čtenář „škobrt-nul“.

6.3 Matematické vzorce a výrazy

Proměnné sázíme kurzívou (to \TeX v matematickém módu dělá sám, ale nezapomínejte na to v okolním textu a také si matematický mód zapněte). Názvy funkcí sázíme vzpřímeně. Tedy například: $\text{var}(X) = \text{E } X^2 - (\text{E } X)^2$.

Zlomky uvnitř odstavce (třeba $\frac{5}{7}$ nebo $\frac{x+y}{2}$) mohou být příliš stísněné, takže je lepší sázet jednoduché zlomky s lomítkem: $5/7$, $(x+y)/2$.

Nechť

$$\mathbb{X} = \begin{pmatrix} \mathbf{x}_1^\top \\ \vdots \\ \mathbf{x}_n^\top \end{pmatrix}.$$

Povšimněme si tečky za maticí. Byť je matematický text vysázen ve specifickém prostředí, stále je gramaticky součástí věty a tudíž je zapotřebí neopomenout patřičná interpunkční znaménka. Výrazy, na které chceme později odkazovat, je vhodné očíslovat:

$$\mathbb{X} = \begin{pmatrix} \mathbf{x}_1^\top \\ \vdots \\ \mathbf{x}_n^\top \end{pmatrix}. \quad (6.1)$$

Výraz (6.1) definuje matici \mathbb{X} . Pro lepší čitelnost a přehlednost textu je vhodné číslovat pouze ty výrazy, na které se autor někde v další části textu odkazuje. To jest, nečíslujte automaticky všechny výrazy vysázené některým z matematických prostředí.

Zarovnání vzorců do několika sloupečků:

$$\begin{aligned} S(t) &= \text{P}(T > t), & t > 0 & \quad (\text{zprava spojitá}), \\ F(t) &= \text{P}(T \leq t), & t > 0 & \quad (\text{zprava spojitá}). \end{aligned}$$

Dva vzorce se spojovníkem:

$$\left. \begin{aligned} S(t) &= \text{P}(T > t) \\ F(t) &= \text{P}(T \leq t) \end{aligned} \right\} \quad t > 0 \quad (\text{zprava spojité}). \quad (6.2)$$

Dva centrované nečíslované vzorce:

$$\begin{aligned} \mathbf{Y} &= \mathbb{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}, \\ \mathbb{X} &= \begin{pmatrix} 1 & \mathbf{x}_1^\top \\ \vdots & \vdots \\ 1 & \mathbf{x}_n^\top \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Dva centrované číslované vzorce:

$$\mathbf{Y} = \mathbb{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}, \quad (6.3)$$

$$\mathbb{X} = \begin{pmatrix} 1 & \mathbf{x}_1^\top \\ \vdots & \vdots \\ 1 & \mathbf{x}_n^\top \end{pmatrix}. \quad (6.4)$$

Definice rozdělená na dva případy:

$$P_{r-j} = \begin{cases} 0, & \text{je-li } r-j \text{ liché,} \\ r! (-1)^{(r-j)/2}, & \text{je-li } r-j \text{ sudé.} \end{cases}$$

Všimněte si použití interpunkce v této konstrukci. Čárky a tečky se dávají na místa, kam podle jazykových pravidel patří.

$$\begin{aligned} x &= y_1 - y_2 + y_3 - y_5 + y_8 - \cdots = && \text{z (6.3)} \\ &= y' \circ y^* = && \text{podle (6.4)} \\ &= y(0)y' && \text{z Axiomu 1.} \end{aligned} \quad (6.5)$$

Dva zarovnané vzorce nečíslované:

$$\begin{aligned} L(\boldsymbol{\theta}) &= \prod_{i=1}^n f_i(y_i; \boldsymbol{\theta}), \\ \ell(\boldsymbol{\theta}) &= \log\{L(\boldsymbol{\theta})\} = \sum_{i=1}^n \log\{f_i(y_i; \boldsymbol{\theta})\}. \end{aligned}$$

Dva zarovnané vzorce, první číslovaný:

$$\begin{aligned} L(\boldsymbol{\theta}) &= \prod_{i=1}^n f_i(y_i; \boldsymbol{\theta}), && (6.6) \\ \ell(\boldsymbol{\theta}) &= \log\{L(\boldsymbol{\theta})\} = \sum_{i=1}^n \log\{f_i(y_i; \boldsymbol{\theta})\}. \end{aligned}$$

Vzorec na dva řádky, první řádek zarovnaný vlevo, druhý vpravo, nečíslovaný:

$$\begin{aligned} \ell(\mu, \sigma^2) &= \log\{L(\mu, \sigma^2)\} = \sum_{i=1}^n \log\{f_i(y_i; \mu, \sigma^2)\} = \\ &= -\frac{n}{2} \log(2\pi\sigma^2) - \frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (y_i - \mu)^2. \end{aligned}$$

Vzorec na dva řádky, zarovnaný na =, číslovaný uprostřed:

$$\begin{aligned} \ell(\mu, \sigma^2) &= \log\{L(\mu, \sigma^2)\} = \sum_{i=1}^n \log\{f(y_i; \mu, \sigma^2)\} = \\ &= -\frac{n}{2} \log(2\pi\sigma^2) - \frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (y_i - \mu)^2. \end{aligned} \quad (6.7)$$

6.4 Definice, věty, důkazy, . . .

Konstrukce typu definice, věta, důkaz, příklad, . . . je vhodné odlišit od okolního textu a případně též číslovat s možností použití křížových odkazů. Pro každý typ těchto konstrukcí je vhodné mít v souboru s makry (`makra.tex`) nadefinované jedno prostředí, které zajistí jak vizuální odlišení od okolního textu, tak automatické číslování s možností křížově odkazovat.

Definícia 11. *Nechť náhodné veličiny X_1, \dots, X_n jsou definovány na témž pravděpodobnostním prostoru (Ω, \mathcal{A}, P) . Pak vektor $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)^\top$ nazveme náhodným vektorem.*

Definícia 12 (náhodný vektor). *Nechť náhodné veličiny X_1, \dots, X_n jsou definovány na témž pravděpodobnostním prostoru (Ω, \mathcal{A}, P) . Pak vektor $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)^\top$ nazveme náhodným vektorem.*

Definice 11 ukazuje použití prostředí pro sazbu definice bez titulku, definice 12 ukazuje použití prostředí pro sazbu definice s titulkem.

Věta 5. *Náhodný vektor \mathbf{X} je měřitelné zobrazení prostoru (Ω, \mathcal{A}, P) do $(\mathbb{R}_n, \mathcal{B}_n)$.*

Lemma 6 (Anděl, 2007, str. 29). *Náhodný vektor \mathbf{X} je měřitelné zobrazení prostoru (Ω, \mathcal{A}, P) do $(\mathbb{R}_n, \mathcal{B}_n)$.*

Dôkaz. Jednotlivé kroky důkazu jsou podrobně popsány v práci Anděl (2007, str. 29).

□

Věta 5 ukazuje použití prostředí pro sazbu matematické věty bez titulku, lemma 6 ukazuje použití prostředí pro sazbu matematické věty s titulkem. Lemmata byla zavedena v hlavním souboru tak, že sdílejí číslování s větami.

7. Odkazy na literaturu

Odkazy na literaturu vytváříme nejlépe pomocí příkazů `\citet`, `\citep` atp. (viz L^AT_EXový balíček `natbib`) a následného použití BibT_EXu. V matematickém textu obvykle odkazujeme stylem „Jméno autora/autorů (rok vydání)“, resp. „Jméno autora/autorů [číslo odkazu]“. V českém/slovenském textu je potřeba se navíc vypořádat s nutností skloňovat jméno autora, respektive přechylovat jméno autorky. Je potřeba mít na paměti, že standardní příkazy `\citet`, `\citep` produkují referenci se jménem autora/autorů v prvním pádě a jména autorek jsou nepřechýlena.

Pokud nepoužíváme bibT_EX, řídíme se normou ISO 690 a zvyklostmi oboru. Jména časopisů lze uvádět zkráceně, ale pouze v kodifikované podobě.

7.1 Několik ukázek

Mezi nejvíce citované statistické články patří práce Kaplana a Meiera a Coxe (Kaplan a Meier, 1958; Cox, 1972). Student (1908) napsal článek o t-testu.

Prof. Anděl je autorem učebnice matematické statistiky (viz Anděl, 1998). Teorii odhadu se věnuje práce Lehmann a Casella (1998). V případě odkazů na specifickou informaci (definice, důkaz, ...) uvedenou v knize bývá užitečné uvést specificky číslo kapitoly, číslo věty atp. obsahující požadovanou informaci, např. viz Anděl (2007, Věta 4.22) nebo (viz Anděl, 2007, Věta 4.22).

Mnoho článků je výsledkem spolupráce celé řady osob. Při odkazování v textu na článek se třemi autory obvykle při prvním výskytu uvedeme plný seznam: Dempster, Laird a Rubin (1977) představili koncept EM algoritmu. Respektive: Koncept EM algoritmu byl představen v práci Dempstera, Lairdové a Rubina (Dempster, Laird a Rubin, 1977). Při každém dalším výskytu již používáme zkrácenou verzi: Dempster a kol. (1977) nabízejí též několik příkladů použití EM algoritmu. Respektive: Několik příkladů použití EM algoritmu lze nalézt též v práci Dempstera a kol. (Dempster a kol., 1977).

U článku s více než třemi autory odkazujeme vždy zkrácenou formou: První výsledky projektu ACCEPT jsou uvedeny v práci Genbergové a kol. (Genberg a kol., 2008). V textu *nenapíšeme*: První výsledky projektu ACCEPT jsou uvedeny v práci Genberg, Kulich, Kawichai, Modiba, Chingono, Kilonzo, Richter, Pettifor, Sweat a Celentano (2008).

8. Tabulky, obrázky, programy

Používání tabulek a grafů v odborném textu má některá společná pravidla a některá specifická. Tabulky a grafy neuvádíme přímo do textu, ale umístíme je buď na samostatné stránky nebo na vyhrazené místo v horní nebo dolní části běžných stránek. L^AT_EX se o umístění plovoucích grafů a tabulek postará automaticky.

Každý graf a tabulku očíslovujeme a umístíme pod ně legendu. Legenda má popisovat obsah grafu či tabulky tak podrobně, aby jim čtenář rozuměl bez důkladného studování textu práce.

Na každou tabulku a graf musí být v textu odkaz pomocí jejich čísla. Na příslušném místě textu pak shrneme ty nejdůležitější závěry, které lze z tabulky či grafu učinit. Text by měl být čitelný a srozumitelný i bez prohlížení tabulek a grafů a tabulky a grafy by měly být srozumitelné i bez podrobné četby textu.

Na tabulky a grafy odkazujeme pokud možno nepřímo v průběhu běžného toku textu; místo „*Tabulka 8.1 ukazuje, že muži jsou v průměru o 9,9 kg těžší než ženy*“ raději napíšeme „*Muži jsou o 9,9 kg těžší než ženy (viz Tabulka 8.1)*“.

8.1 Tabulky

U **tabulek** se doporučuje dodržovat následující pravidla:

- Vyhýbat se svislým linkám. Silnějšími vodorovnými linkami oddělit tabulku od okolního textu včetně legendy, slabšími vodorovnými linkami oddělovat záhlaví sloupců od těla tabulky a jednotlivé části tabulky mezi sebou. V L^AT_EXu tuto podobu tabulek implementuje balík `booktabs`. Chceme-li výrazněji oddělit některé sloupce od jiných, vložíme mezi ně větší mezeru.
- Neměnit typ, formát a význam obsahu políček v tomtéž sloupci (není dobré do téhož sloupce zapisovat tu průměr, onde procenta).
- Neopakovat tentýž obsah políček mnohokrát za sebou. Máme-li sloupec *Rozptyl*, který v prvních deseti řádcích obsahuje hodnotu 0,5 a v druhých deseti řádcích hodnotu 1,5, pak tento sloupec raději zrušíme a vyřešíme to jinak. Například můžeme tabulku rozdělit na dvě nebo do ní vložit popisné řádky, které informují o nějaké proměnné hodnotě opakující se v následujícím oddíle tabulky (např. „*Rozptyl = 0,5*“ a níže „*Rozptyl = 1,5*“).

| Efekt | Odhad | Směrod. chyba ^a | P-hodnota |
|---------------|--------|-------------------------------|-----------|
| Abs. člen | −10,01 | 1,01 | — |
| Pohlaví (muž) | 9,89 | 5,98 | 0,098 |
| Výška (cm) | 0,78 | 0,12 | < 0,001 |

Pozn: ^a Směrodatná chyba odhadu metodou Monte Carlo.

Tabulka 8.1: Maximálně věrohodné odhady v modelu M.

- Čísla v tabulce zarovnávat na desetinnou čárku.
- V tabulce je někdy potřebné používat zkratky, které se jinde nevyskytují. Tyto zkratky můžeme vysvětlit v legendě nebo v poznámkách pod tabulkou. Poznámky pod tabulkou můžeme využít i k podrobnějšímu vysvětlení významu některých sloupců nebo hodnot.

8.2 Obrázky

Několik rad týkajících se obrázků a grafů.

- Graf by měl být vytvořen ve velikosti, v níž bude použit v práci. Zmenšení příliš velkého grafu vede ke špatné čitelnosti popisků.
- Osy grafu musí být řádně popsány ve stejném jazyce, v jakém je psána práce (absenci diakritiky lze tolerovat). Kreslíme-li graf hmotnosti proti výšce, nenecháme na nich popisky **ht** a **wt**, ale osy popíšeme *Výška [cm]* a *Hmotnost [kg]*. Kreslíme-li graf funkce $h(x)$, popíšeme osy x a $h(x)$. Každá osa musí mít jasně určenou škálu.
- Chceme-li na dvourozměrném grafu vyznačit velké množství bodů, dáme pozor, aby se neslily do jednolitě černé tmy. Je-li bodů mnoho, zmenšíme velikost symbolu, kterým je vykresluje, anebo vybereme jen malou část bodů, kterou do grafu zaneseme. Grafy, které obsahují tisíce bodů, dělají problémy hlavně v elektronických dokumentech, protože výrazně zvětšují velikost souborů.
- Budeme-li práci tisknout černobíle, vyhneme se používání barev. Čáry rozlišujeme typem (plná, tečkovaná, čerchovaná, ...), plochy dostatečně rozdílnými intenzitami šedé nebo šrafováním. Význam jednotlivých typů čar a ploch vysvětlíme buď v textové legendě ke grafu anebo v grafické legendě, která je přímo součástí obrázku.
- Vyhýbejte se bitmapovým obrázkům o nízkém rozlišení a zejména JPEGům (zuby a kompresní artefakty nevypadají na papíře pěkně). Lepší je vytvářet obrázky vektorově a vložit do textu jako PDF.

8.3 Programy

Algoritmy, výpisy programů a popis interakce s programy je vhodné odlišit od ostatního textu. Jednou z možností je použití L^AT_EXového balíčku **fancyvrb** (fancy verbatim), pomocí něhož je v souboru **makra.tex** nadefinováno prostředí **code**. Pomocí něho lze vytvořit např. následující ukázky.

```
> mean(x)
[1] 158.90
> objekt$prumer
[1] 158.90
```

Menší písmo:

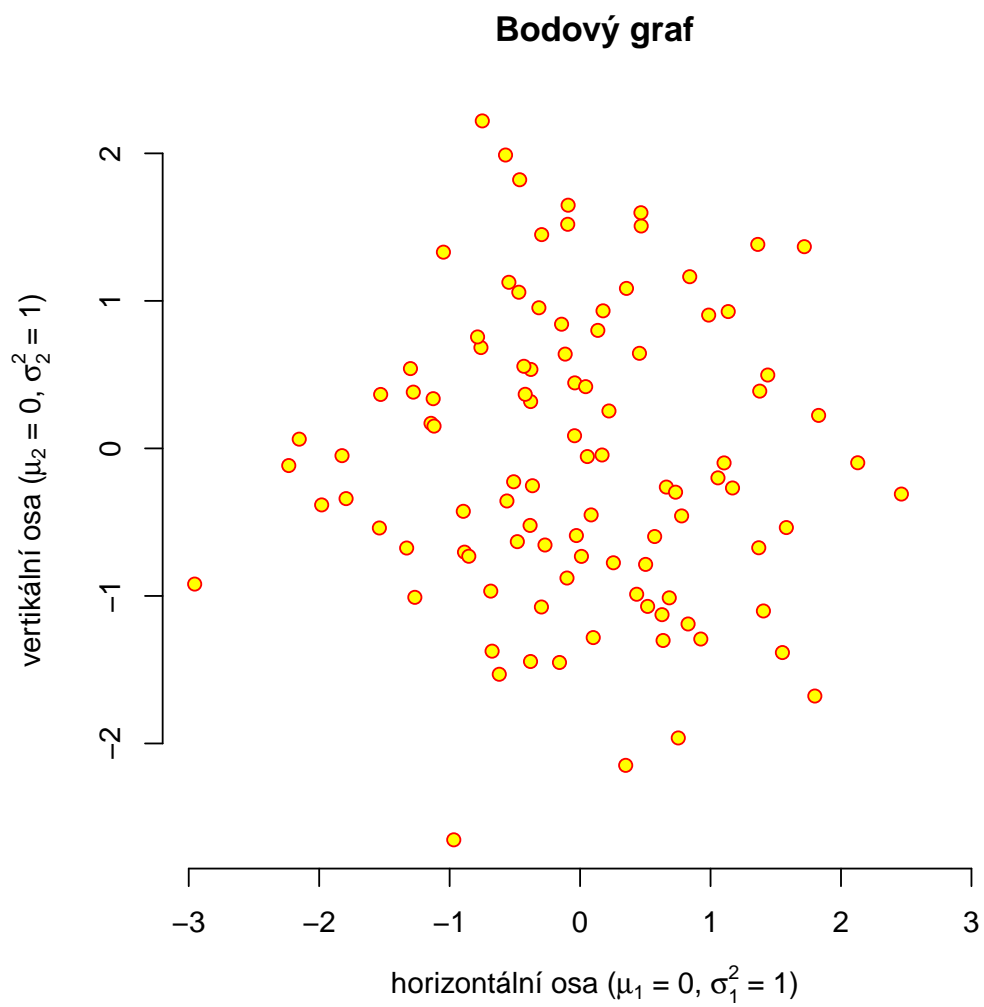
```
> mean(x)
[1] 158.90
> objekt$prumer
[1] 158.90
```

Bez rámečku:

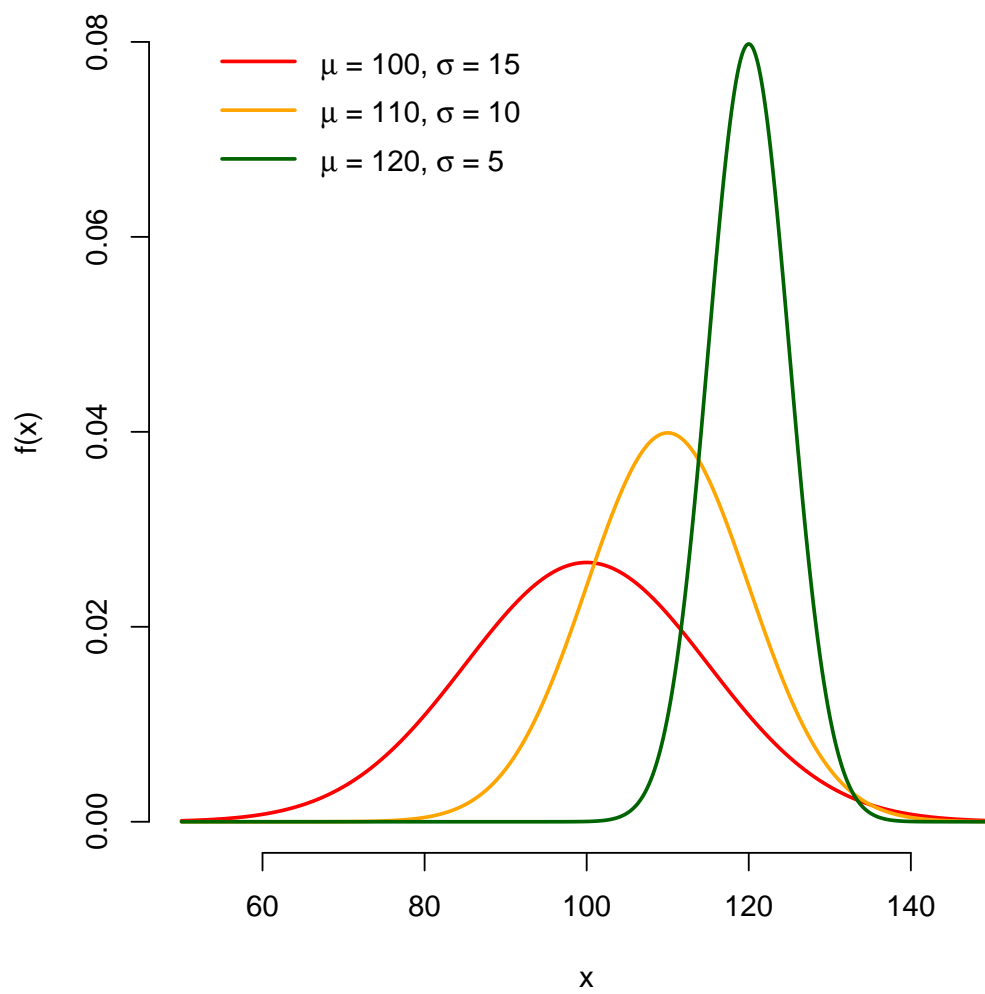
```
> mean(x)
[1] 158.90
> objekt$prumer
[1] 158.90
```

Užší rámeček:

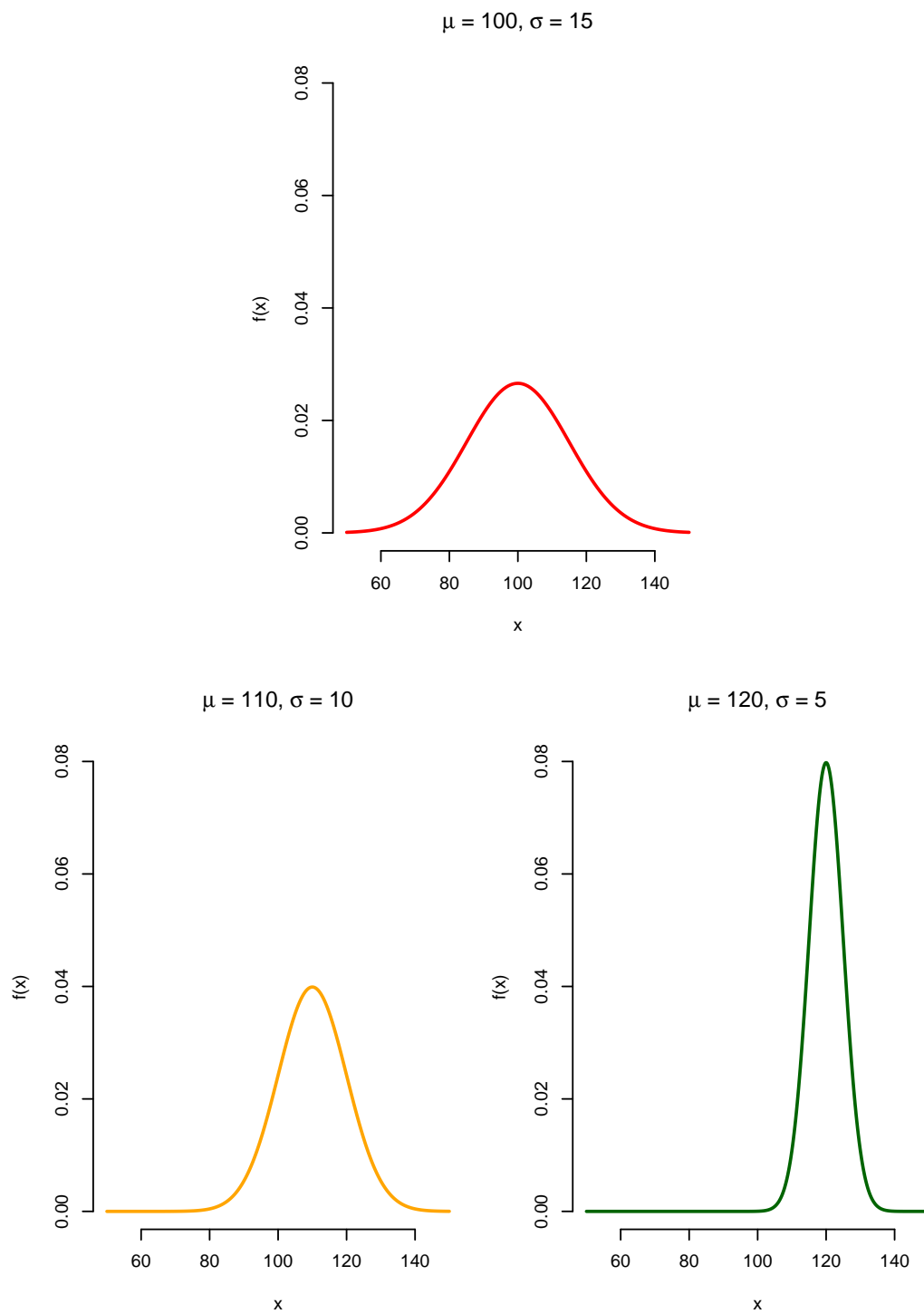
```
> mean(x)
[1] 158.90
> objekt$prumer
[1] 158.90
```



Obr. 8.1: Náhodný výběr z rozdělení $\mathcal{N}_2(\mathbf{0}, I)$.



Obr. 8.2: Hustoty několika normálních rozdělení.



Obr. 8.3: Hustoty několika normálních rozdělení.

Závěr

Seznam použité literatury

- ANDĚL, J. (1998). *Statistické metody*. Druhé přepracované vydání. Matfyzpress, Praha. ISBN 80-85863-27-8.
- ANDĚL, J. (2007). *Základy matematické statistiky*. Druhé opravené vydání. Matfyzpress, Praha. ISBN 80-7378-001-1.
- AUBER, D., DELEST, M., DOMENGER, J.-P. a DULUCQ, S. (2006). Efficient drawing of rna secondary structure. *Journal of Graph Algorithms and Applications*, **10**(2), 329–351. URL <http://eudml.org/doc/55423>.
- CANNONE, J., SUBRAMANIAN, S., SCHNARE, M., COLLETT, J., D’SOUZA, L., DU, Y., FENG, B., LIN, N., MADABUSI, L., MULLER, K., PANDE, N., SHANG, Z., YU, N. a GUTELL, R. (2002). The comparative RNA web (CRW) site: an online database of comparative sequence and structure information for ribosomal, intron, and other RNAs: Correction. *BMC Bioinformatics*, **3**(1), 15+. ISSN 1471-2105. doi: 10.1186/1471-2105-3-15. URL <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2105-3-15>.
- COX, D. R. (1972). Regression models and life-tables (with Discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **34**(2), 187–220.
- DEMAINE, E. D., MOZES, S., ROSSMAN, B. a WEIMANN, O. (2009). An optimal decomposition algorithm for tree edit distance. *ACM Trans. Algorithms*, **6**(1), 2:1–2:19. ISSN 1549-6325. doi: 10.1145/1644015.1644017. URL <http://doi.acm.org/10.1145/1644015.1644017>.
- DEMPSTER, A. P., LAIRD, N. M. a RUBIN, D. B. (1977). Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **39**(1), 1–38.
- DULUCQ, S. a TOUZET, H. (2003). *Combinatorial Pattern Matching: 14th Annual Symposium, CPM 2003 Morelia, Michoacán, Mexico, June 25–27, 2003 Proceedings*, chapter Analysis of Tree Edit Distance Algorithms, pages 83–95. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. ISBN 978-3-540-44888-4. doi: 10.1007/3-540-44888-8_7. URL http://dx.doi.org/10.1007/3-540-44888-8_7.
- GENBERG, B. L., KULICH, M., KAWICHAJ, S., MODIBA, P., CHINGONO, A., KILONZO, G. P., RICHTER, L., PETTIFOR, A., SWEAT, M. a CELENTANO, D. D. (2008). HIV risk behaviors in sub-Saharan Africa and Northern Thailand: Baseline behavioral data from project Accept. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, **49**, 309–319.
- KAPLAN, E. L. a MEIER, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, **53**(282), 457–481.
- KLEIN, P. N. (1998). Computing the edit-distance between unrooted ordered trees. In *Proceedings of the 6th Annual European Symposium on Algorithms*,

- ESA '98, pages 91–102, London, UK, UK, 1998. Springer-Verlag. ISBN 3-540-64848-8. URL <http://dl.acm.org/citation.cfm?id=647908.740125>.
- LEHMANN, E. L. a CASELLA, G. (1998). *Theory of Point Estimation*. Second Edition. Springer-Verlag, New York. ISBN 0-387-98502-6.
- PAWLIK, M. a AUGSTEN, N. (2011). Rted: A robust algorithm for the tree edit distance. *Proc. VLDB Endow.*, **5**(4), 334–345. ISSN 2150-8097. doi: 10.14778/2095686.2095692. URL <http://dx.doi.org/10.14778/2095686.2095692>.
- STUDENT (1908). On the probable error of the mean. *Biometrika*, **6**, 1–25.
- TAI, K.-C. (1979). The tree-to-tree correction problem. *J. ACM*, **26**(3), 422–433. ISSN 0004-5411. doi: 10.1145/322139.322143. URL <http://doi.acm.org/10.1145/322139.322143>.
- ZHANG, K. a SHASHA, D. (1989). Simple fast algorithms for the editing distance between trees and related problems. *SIAM Journal on Computing*, **18**(6), 1245 – 1262.

Zoznam obrázkov

| | | |
|-----|--|----|
| 1.1 | Circular Feynman - kruhova reprezentacia sekundarnej struktury . | 5 |
| 1.2 | Strukturalne motivy v RNA | 6 |
| 1.3 | Varianty reprezentacie vrcholov | 7 |
| 2.1 | Ukazky TED operacii | 8 |
| 2.2 | Rekurzivny vzorec pre výpočet tree-edit-distance | 9 |
| 2.3 | Celková dekompozícia pomocou LRH strategii | 13 |
| 3.1 | Rozlisenie stemov a loopov v molekule: cierne su stemy, farebne odlisene su bazy patriace do jednej loopy | 17 |
| 3.2 | Priklad zvacsovania kruznice a insertu do hairpinu | 19 |
| 4.1 | Priklad fasta suboru | 23 |
| 4.2 | Priklad podporovaneho formatu post script suboru | 23 |
| 4.3 | Priklad vstupneho obrazka | 25 |
| 4.4 | Format vystupneho PostScript suboru | 26 |
| 4.5 | Format vystupneho SVG suboru | 26 |
| 5.1 | Inverzne operacie: rekonstrukcia stemu | 27 |
| 5.2 | Inverzne operacie: rekonstrukcia multibranch loop | 27 |
| 5.3 | Počet prekryvov v testovaných molekulách | 28 |
| 5.4 | Počet prekryvov: molekuly ktore potrebovali prekreslit multibranch loop | 29 |
| 5.5 | Počet prekryvov: molekuly bez prekreslovania multibranch loop . | 29 |
| 5.6 | Chyba pri otoceni vetvy | 30 |
| 5.7 | Chyba pri rozkladani baz na kruznicu | 31 |
| 8.1 | Náhodný výběr z rozdělení $\mathcal{N}_2(\mathbf{0}, I)$ | 40 |
| 8.2 | Hustoty několika normálních rozdělení. | 41 |
| 8.3 | Hustoty několika normálních rozdělení. | 42 |

Zoznam tabuliek

| | | |
|-----|---|----|
| 5.1 | Počty prekryvov v závislosti od tree-edit-distance vzdialenosti . . | 28 |
| 8.1 | Maximálne věrohodné odhady v modeli M. | 37 |

Seznam použitých zkratek

Přílohy