Η εφαρμογή της πληροφορικής στην ανάγνωση της εξελικτικής ιστορίας των ειδών

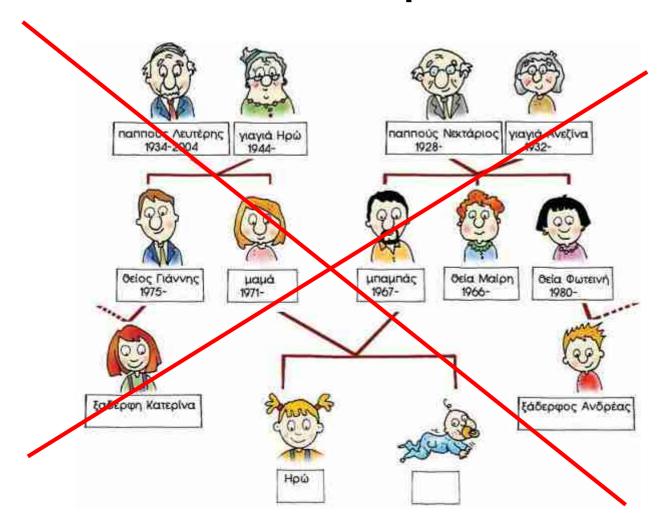
Αλέξανδρος Σταματάκης

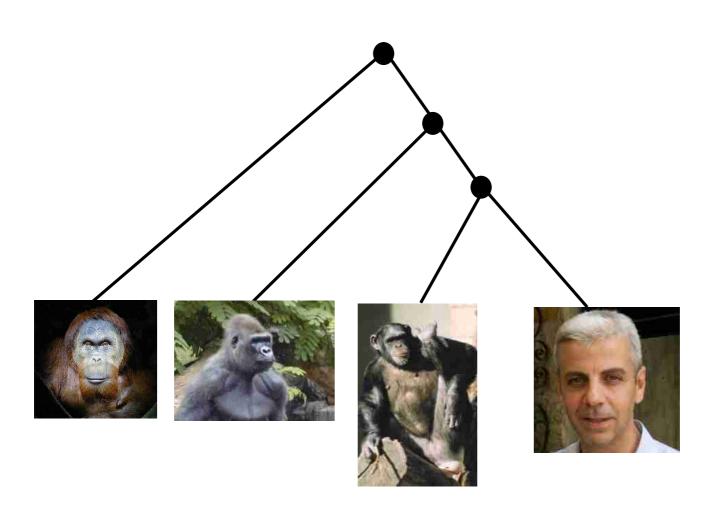
ERA Chair, Institute of Computer Science, Foundation for Research and Technology - Hellas Research Group Leader, Heidelberg Institute for Theoretical Studies Full Professor, Dept. of Informatics, Karlsruhe Institute of Technology

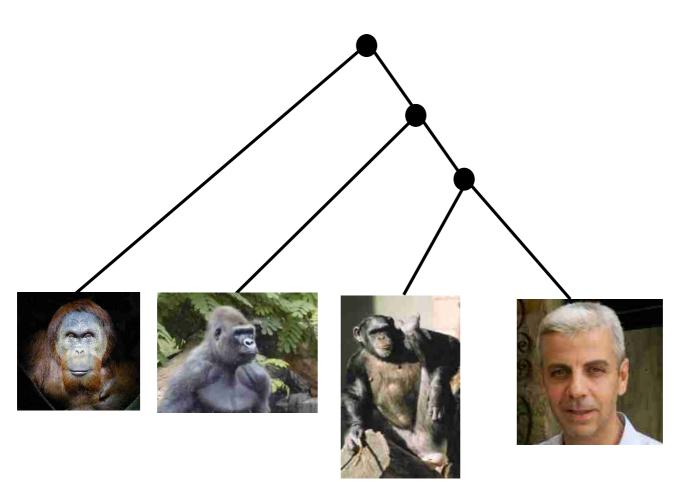
www.biocomp.gr (εργαστήριο Κρήτης)

www.exelixis-lab.org (εργαστήριο Χαϊδελβέργης)

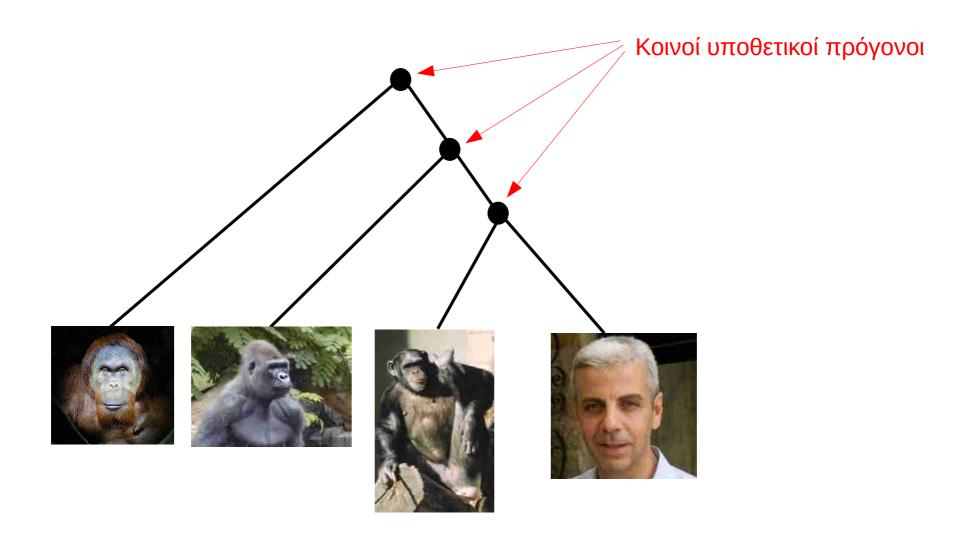
Δεν θα μιλήσουμε για γενεαλογικά δέντρα

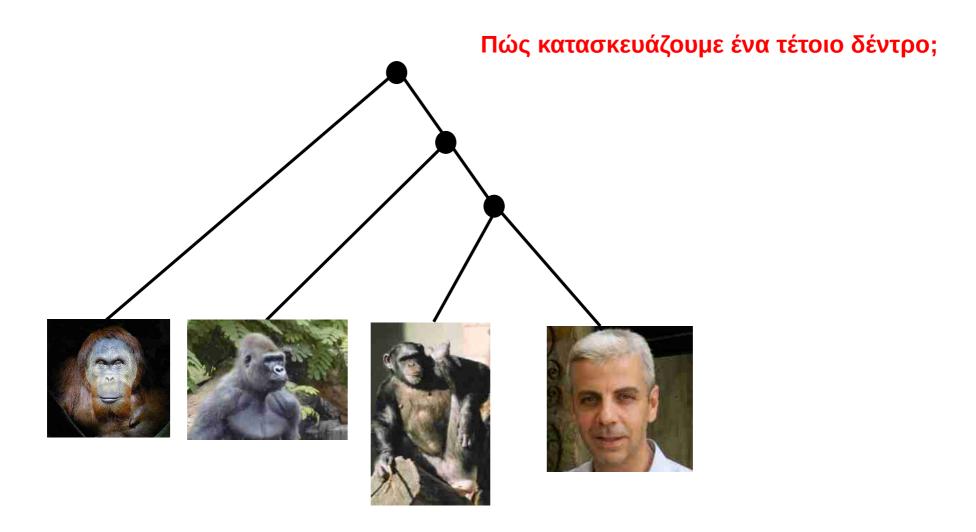




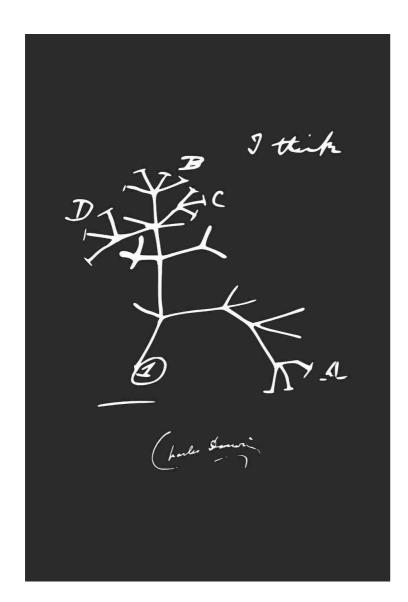


Μας ενδιαφέρει να ανατρέξουμε στο παρελθόν για να καταλάβουμε την εξελικτική ιστορία ανάμεσα σε διαφορετικά είδη!!!!





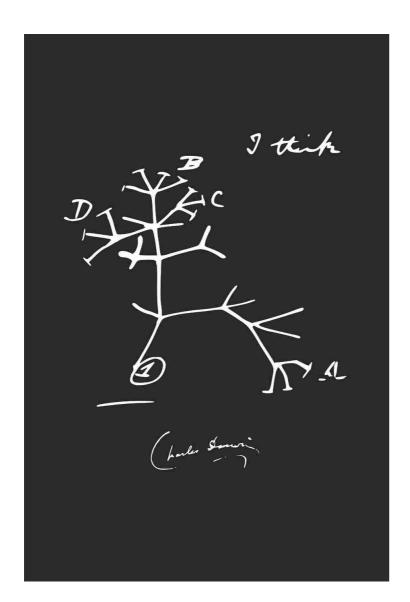
Τον παλιό καιρό



Δαρβίνος 1837

Συγκρίνοντας μορφολογικά χαρακτηριστικά

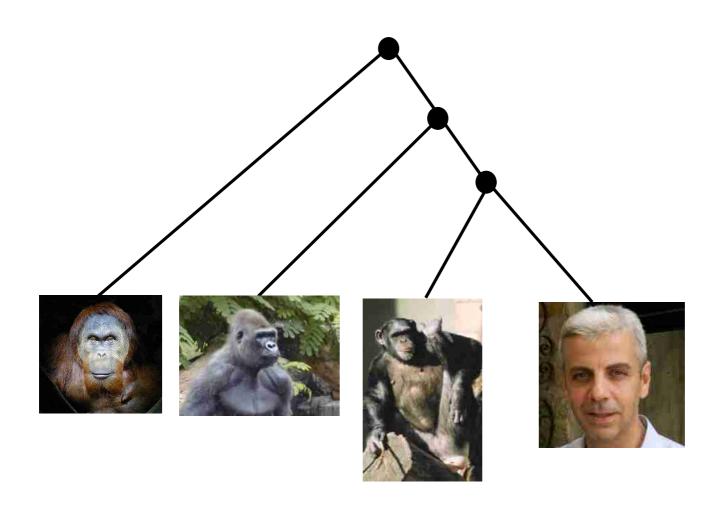
Τον παλιό καιρό

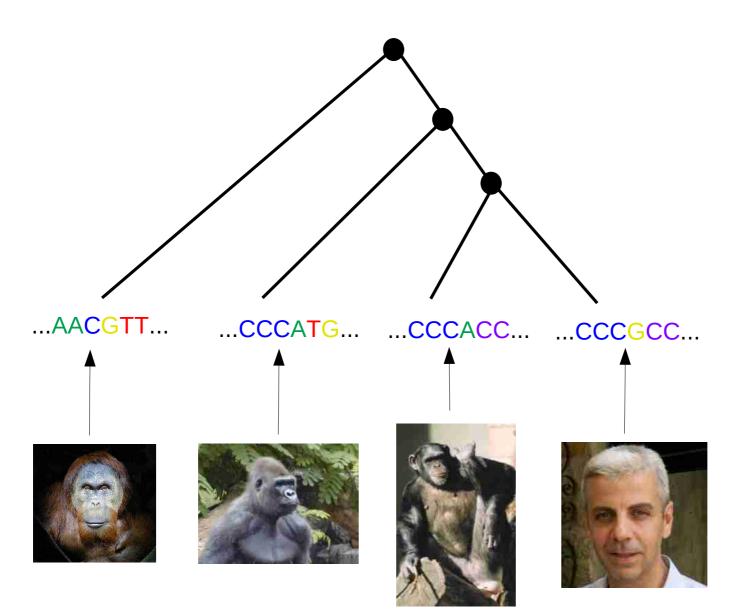


Δαρβίνος 1837

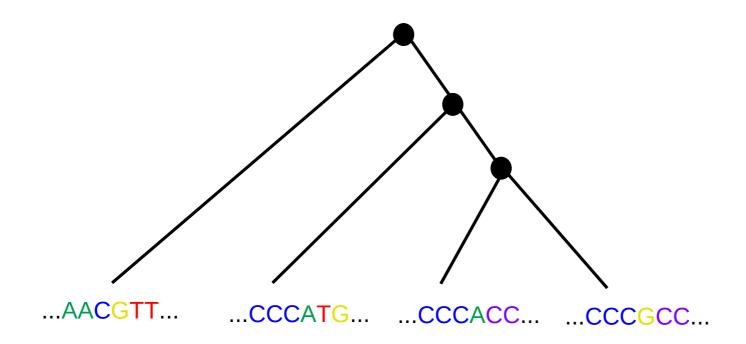
Συγκρίνοντας μορφολογικά χαρακτηριστικά

→ είναι κάπως υποκειμενικό





Εξαγωγή DNA



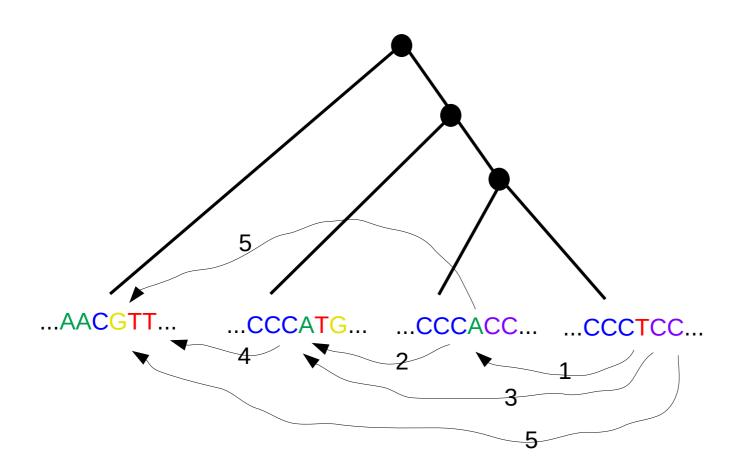
Τι παρατηρείτε;

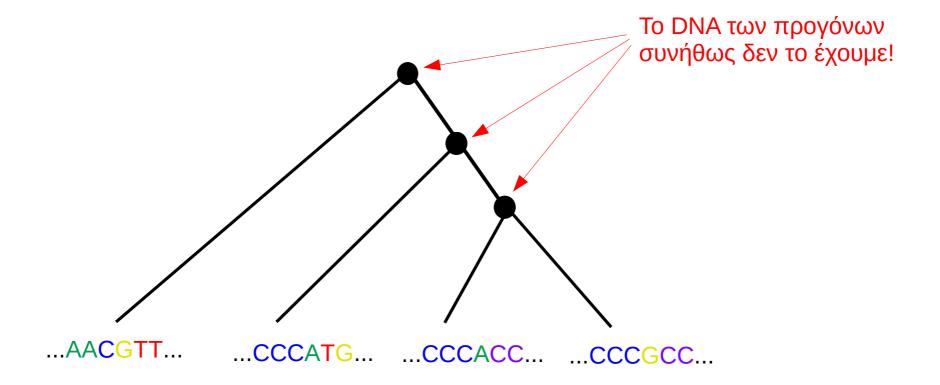
















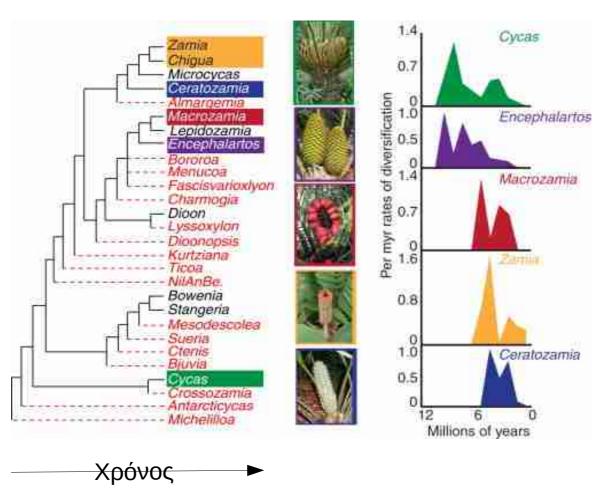




Δομή Ομιλίας

- Εφαρμογές Φυλογενετικών Δέντρων
- Υπολογιστική Πολυπλοκότητα
- Άλλες Προκλήσεις

Ρυθμοί διαφοροποίησης

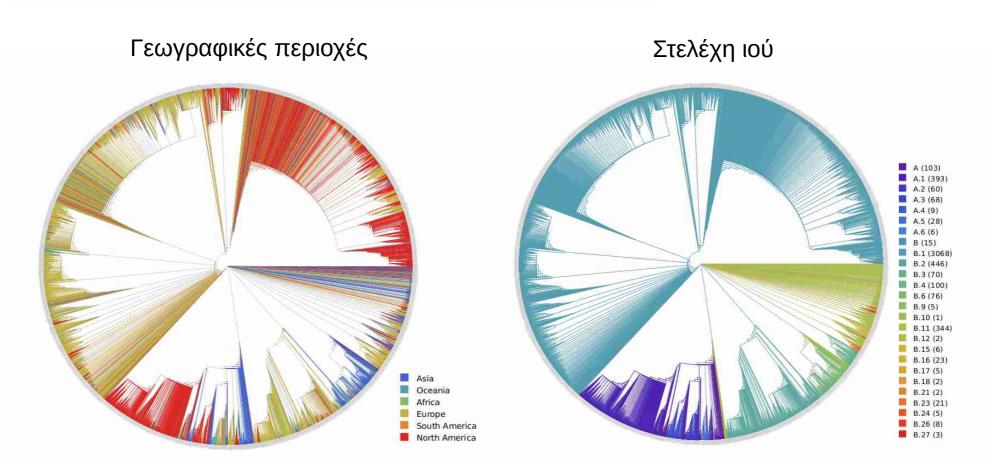


Από: Charles C. Davis, Hanno Schaefer: "Plant Evolution: Pulses of Extinction and Speciation in Gymnosperm Diversity", *Current Biology*, 2011.

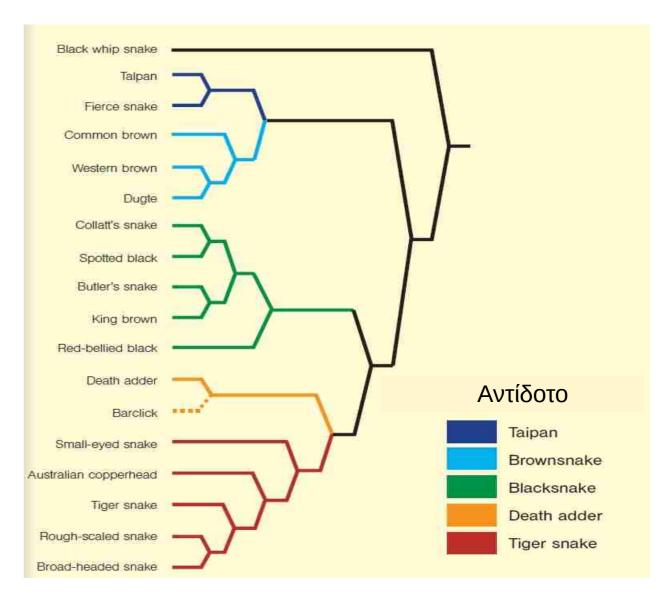
Και βεβαίως και ο κορονοϊός

Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 data is difficult

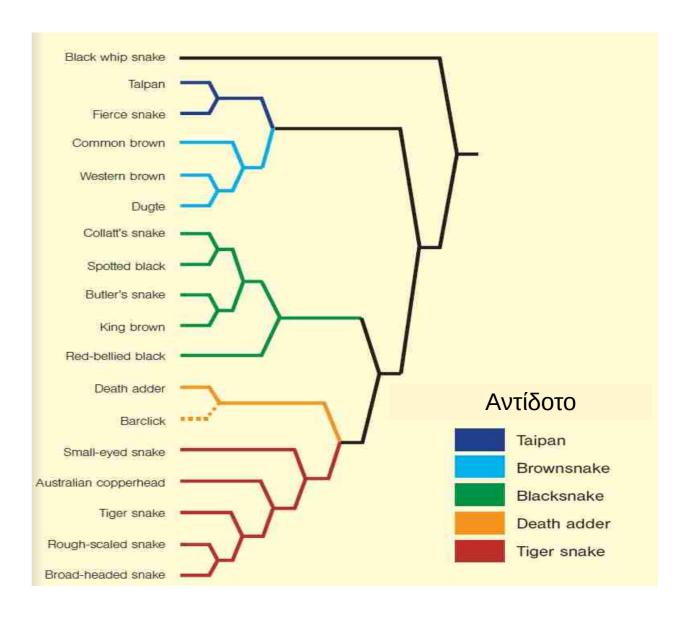
Benoit Morel^{1,1}, Pierre Barbera^{1,1}, Lucas Czech¹, Ben Bettisworth¹, Lukas Hübner^{1,2}, Sarah Lutteropp¹, Dora Serdari¹, Evangelia-Georgia Kostaki⁵, Ioannis Mamais⁶, Alexey M Kozlov¹, Pavios Paviidis⁴, Dimitrios Paraskevis⁵, and Alexandros Stamatakis^{1,2}



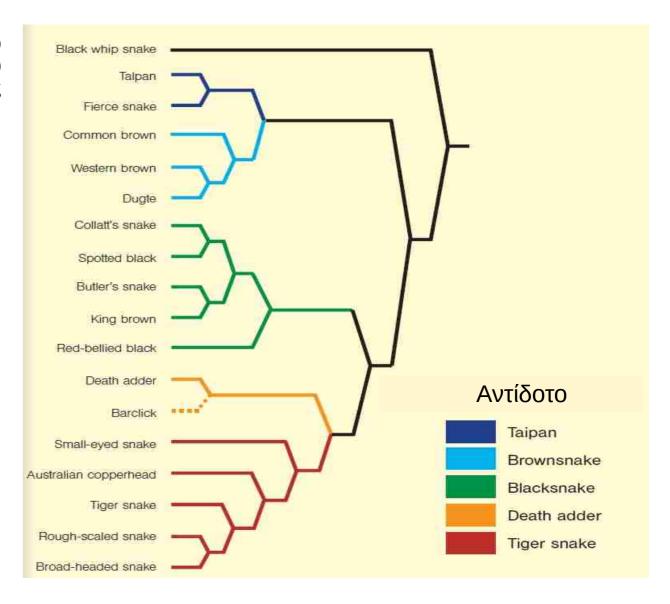
Η Αυστραλία έχει περισσότερα δηλητηριώδη φίδια από οποιαδήποτε άλλη ήπειρο και πολλοί άνθρωποι πεθαίνουν από δαγκώματα φιδιών κάθε χρόνο.



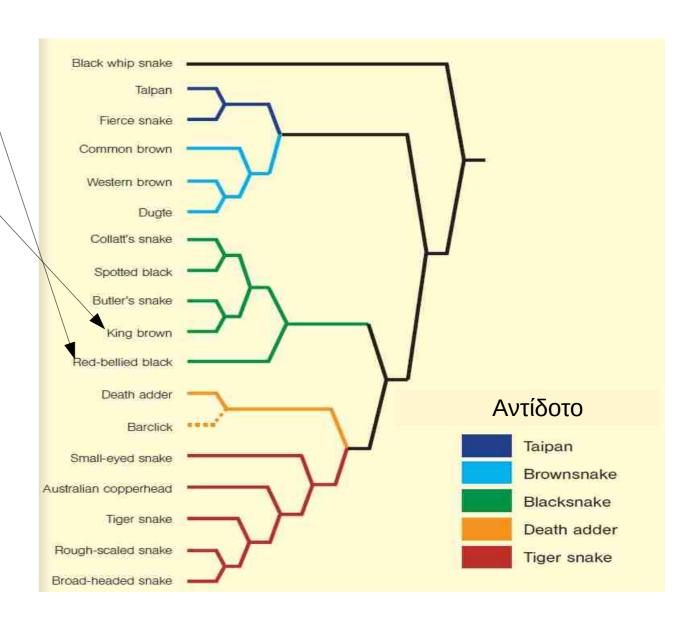
Η ανάπτυξη αποτελεσματικών αντίδοτων αποτελεί επομένως υψηλή προτεραιότητα, αλλά λίγα είναι γνωστά για το δηλητήριο των περισσότερων ειδών.



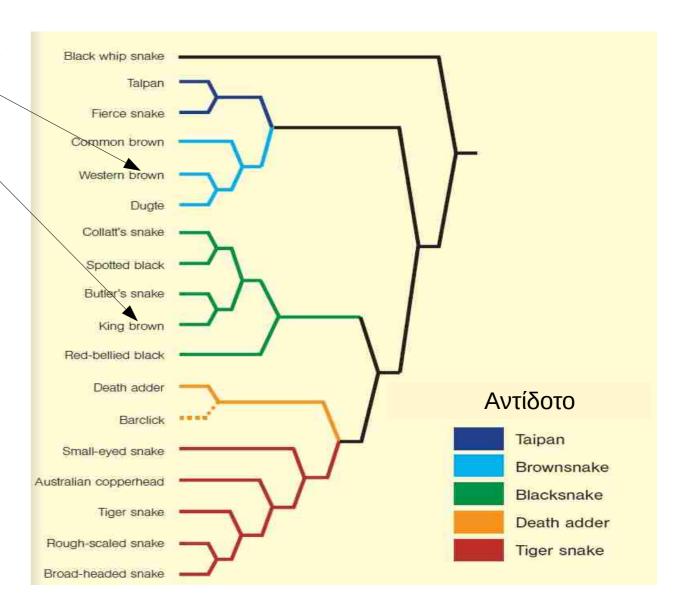
Η φυλογενετική ανάλυση βοηθά σε αυτό το έργο επειδή οι ιδιότητες του δηλητηρίου συσχετίζονται ισχυρά με τις εξελικτικές σχέσεις.



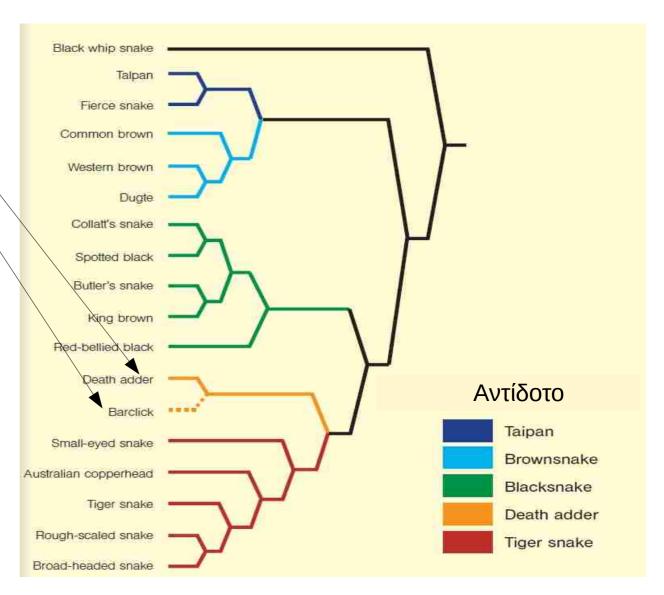
Αν και το μαύρο φίδι με την κόκκινη κοιλιά φαίνεται μορφολογικά πολύ διαφορετικό από το king brown, είναι στην πραγματικότητα στενά συνδεδεμένο και μπορεί να αντιμετωπιστεί με το ίδιο αντίδοτο.



Αντίστροφα, το western brown μοιάζει αρκετά με το king brown, αλλά η εξελικτική τους σχέση είναι μακρινή και επομένως ανταποκρίνεται καλύτερα σε διαφορετικά αντίδοτα.



Η φυλογένεση είναι επίσης προγνωστική: η πρόσφατη απόδειξη ότι το ελάχιστα γνωστό barclick σχετίζεται στενά με τον αθροιστή θανάτου (Death adder) προβλέπει ότι το πρώτο είναι επίσης εξαιρετικά επικίνδυνο και μπορεί να ανταποκριθεί στο ευρέως διαθέσιμο αντίδοτο του αθροιστή θανάτου.



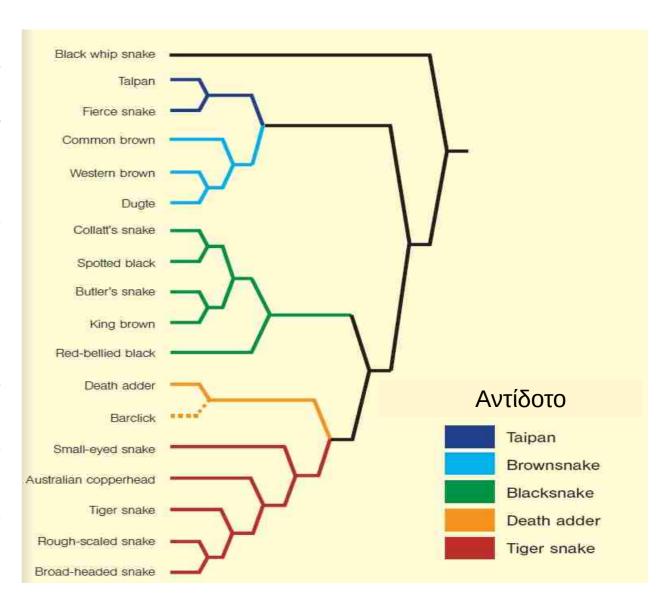
Australia has more poisonous snakes than any other continent, and many people die from snakebites each year. Developing effective antivenins is thus a high priority, but little is known about the venins of most species.

Phylogenetic analysis is helping with this task because venin properties correlate strongly with evolutionary relationships.

Although the red-bellied black snake looks very different from the king brown, it is actually closely related and can be treated with the same antivenin.

Conversely, the western brown looks very similar to the king brown, but it is only distantly related and thus responds best to different antivenin.

The phylogeny is also predictive: the recent demonstration that the poorly-known barclick is closely related to the death adder (orange lineage) predicts that the former is also highly dangerous and might respond to widely-available death adder antivenin.



...AACGTT... ...CCCACC...

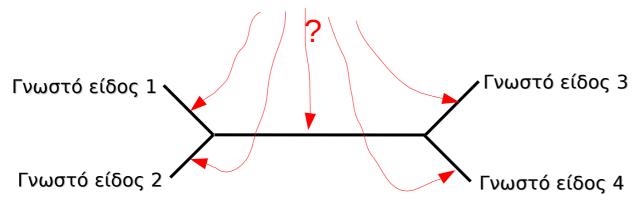
...CCCATG... ...CCCGCC...

Ανώνυμες αλληλουχίες από είδη που δεν γνωρίζουμε

...AACGTT... ...CCCACC...

...CCCATG... ...CCCGCC...

Ανώνυμες αλληλουχίες από είδη που δεν γνωρίζουμε

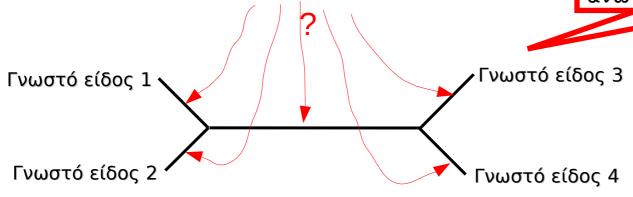


Δέντρο αναφοράς

...AACGTT... ...CCCACC...

...CCCATG... ...CCCGCC...

Ανώνυμες αλληλουχίες από είδη που δεν γνωρίζο ανώνυμων αλληλουχιών

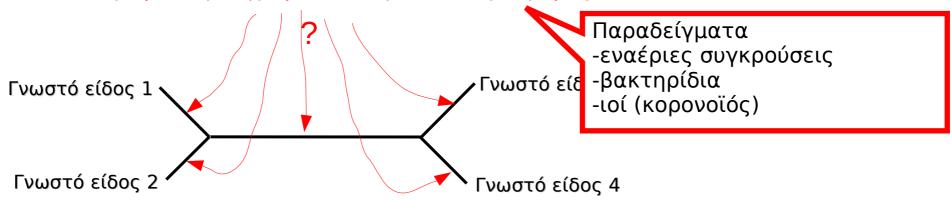


Δέντρο αναφοράς

...AACGTT... ...CCCACC...

...CCCATG... ...CCCGCC...

Ανώνυμες αλληλουχίες από είδη που δεν γνωρίζουμε



Δέντρο αναφοράς

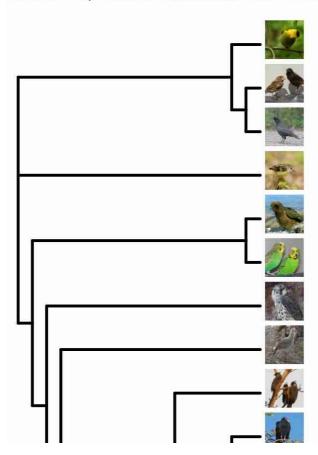


Παιχνίδι φυλογενετικής τοποθέτησης για μαθητές – εναέριες συγκρούσεις

https://cme.h-its.org/exelixis/eseb/public/en/core/title.html

Aerial Collisions

A research team found out, how birds around the world are related to each other.



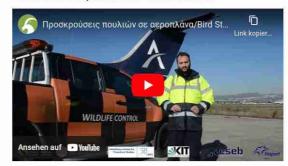
Do you see, which birds are closely realted to each other? That is fascinating, right? Click on the images to find out more about the bird on the image

What is a phylogenetic tree?

The molecular laboratory received a bird sample from a plane that should be identified. Can you help them?

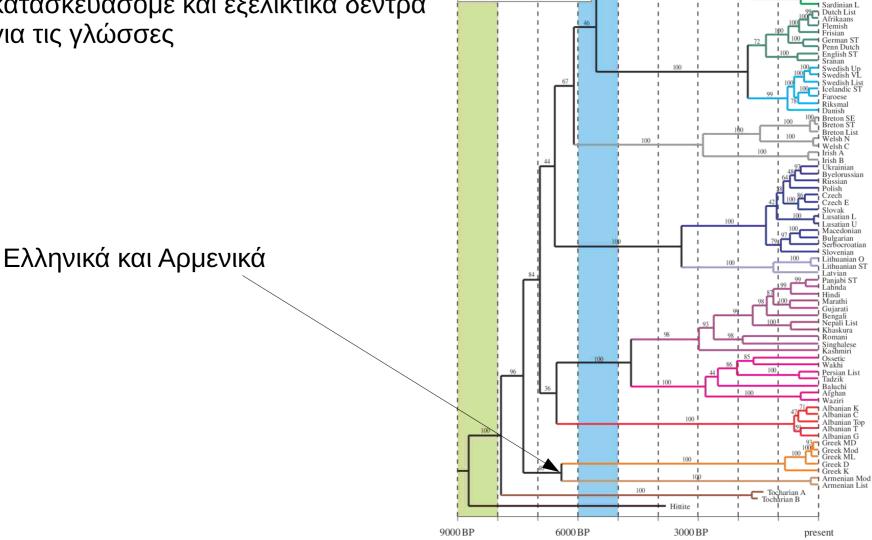
Become a real bird researcher

Where do the DNA samples come from? Watch this short movie!



Εξέλιξη γλωσσών

 Μπορούμε, με τα ίδια μοντέλα, λογισμικά και κριτήρια να κατασκευάσομε και εξελικτικά δέντρα για τις γλώσσες



West-Germanic North-Germanic

Greek Armeniar

Anatolian

Walloon French Creole C

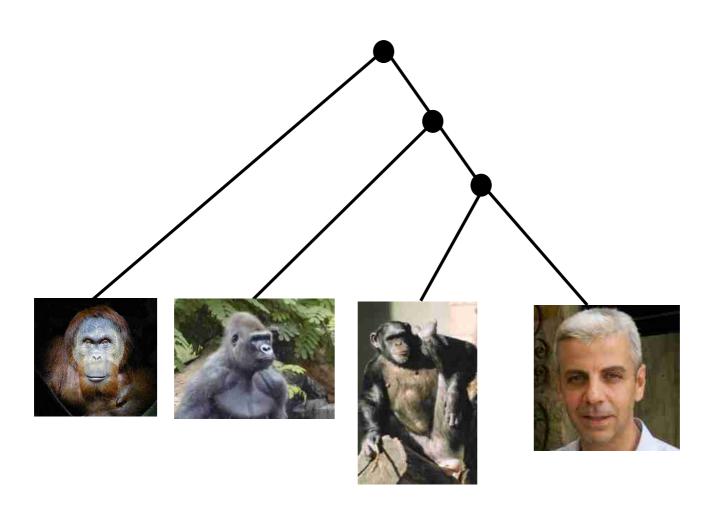
Brazilian Spanish Catalan Romanian List

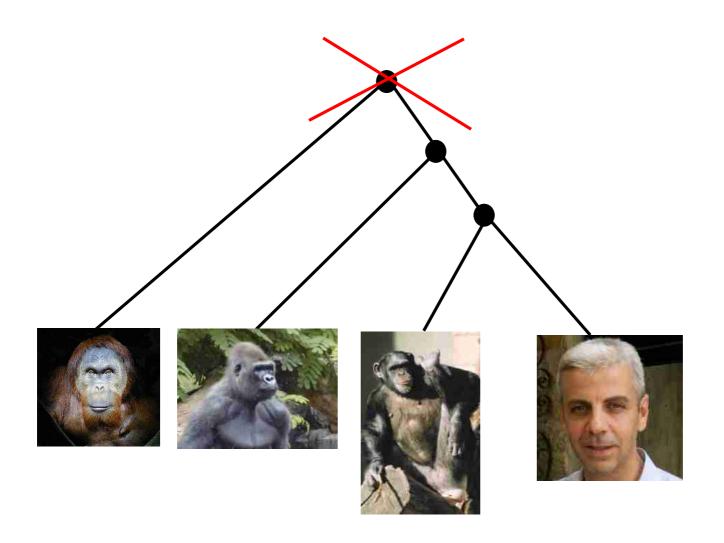
> Italian Sardinian N

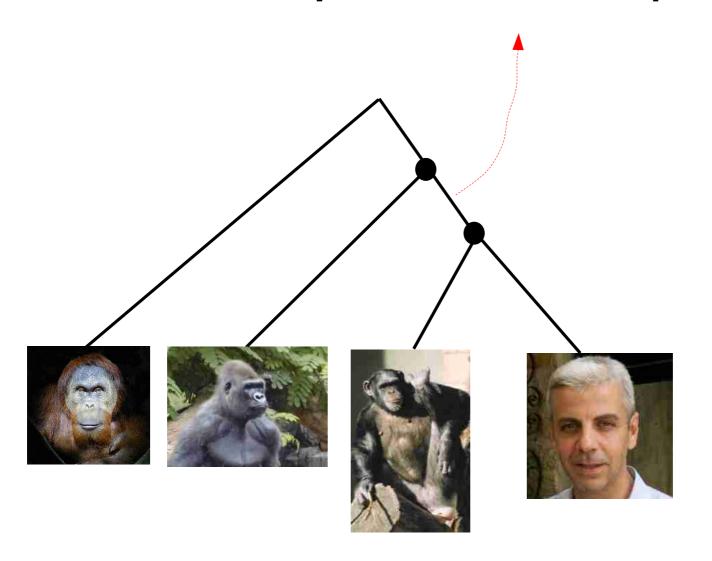
French Creole D Provencal Portuguese ST

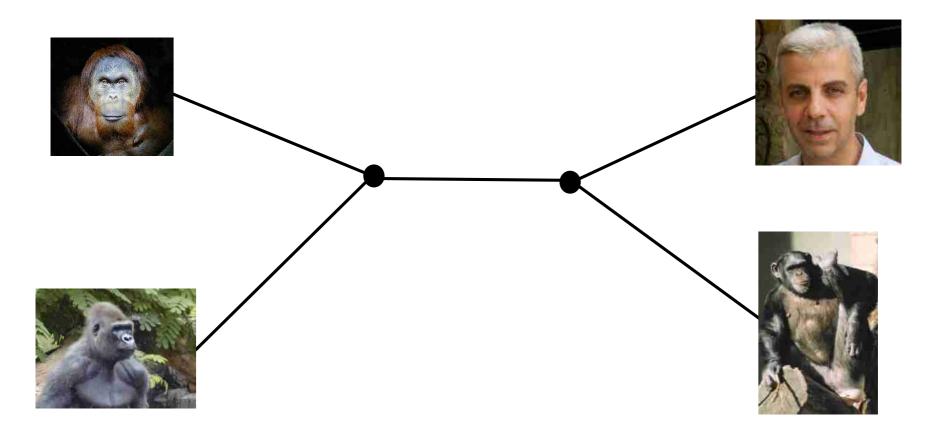
Δομή Ομιλίας

- Εφαρμογές Φυλογενετικών Δέντρων
- Υπολογιστική Πολυπλοκότητα
- Άλλες Προκλήσεις



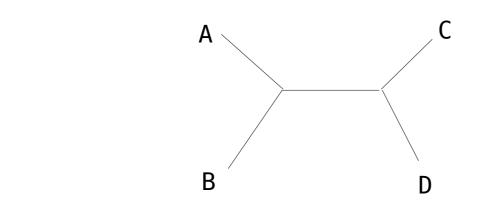


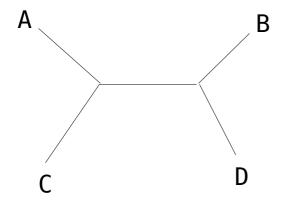


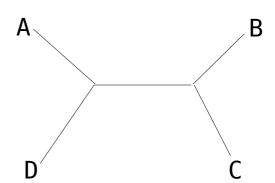


Πόσα φυλογενετικά δέντρα με 4 είδη Α, Β, C, D υπάρχουν;

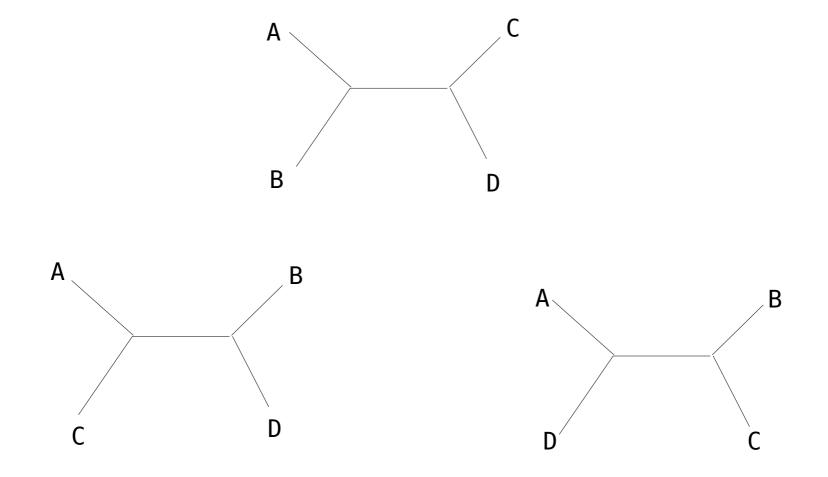
Πόσα φυλογενετικά δέντρα με 4 είδη Α, Β, C, D υπάρχουν;



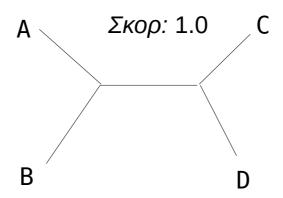


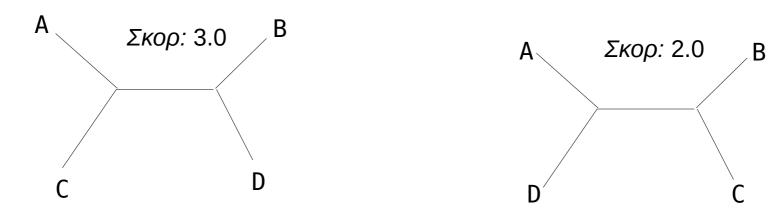


Πώς διαλέγουμε το πιο πιθανό;



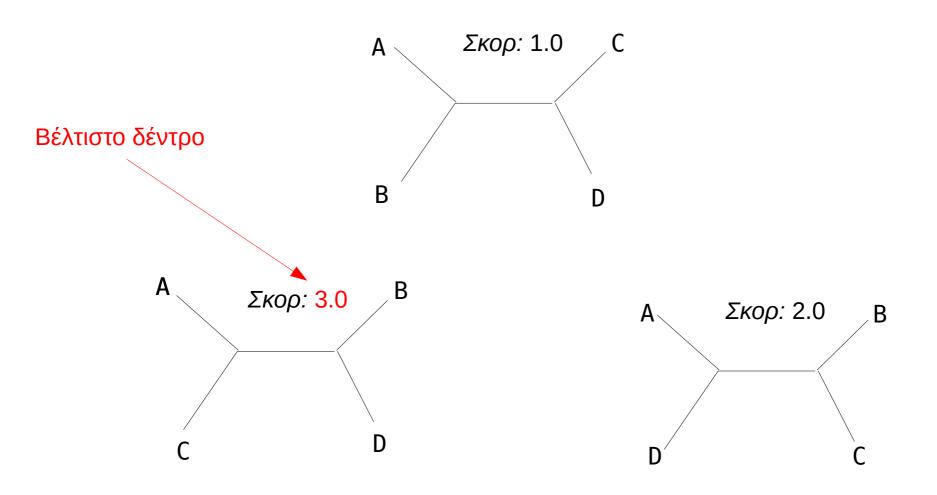
Πώς διαλέγουμε το πιο πιθανό;



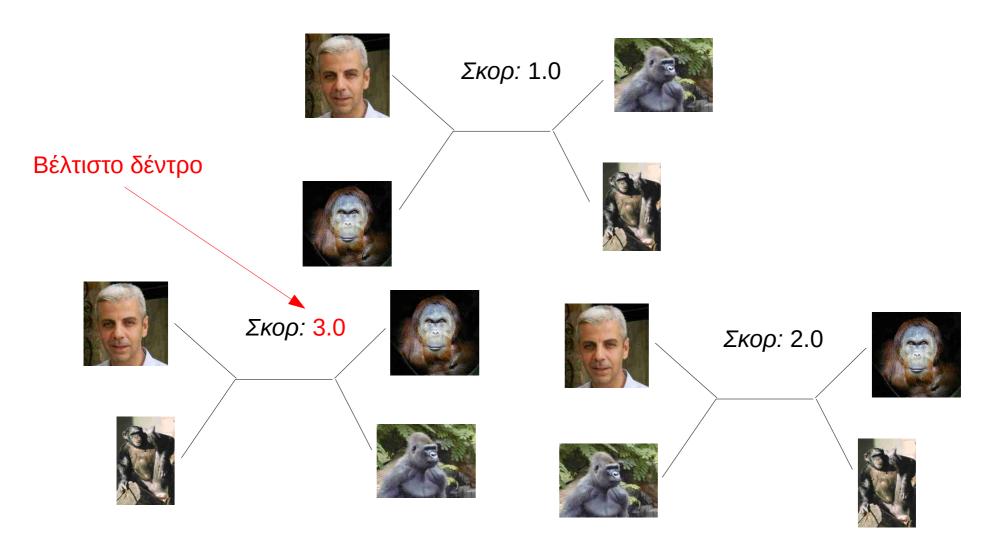


Χρειαζόμαστε κριτήρια (μαθηματικά **μοντέλα**) για να επιλέξουμε το πιο πιθανό δέντρο – δηλαδή το δέντρο που ταιριάζει/εξηγεί πιο καλά τα δεδομένα DNA που έχουμε

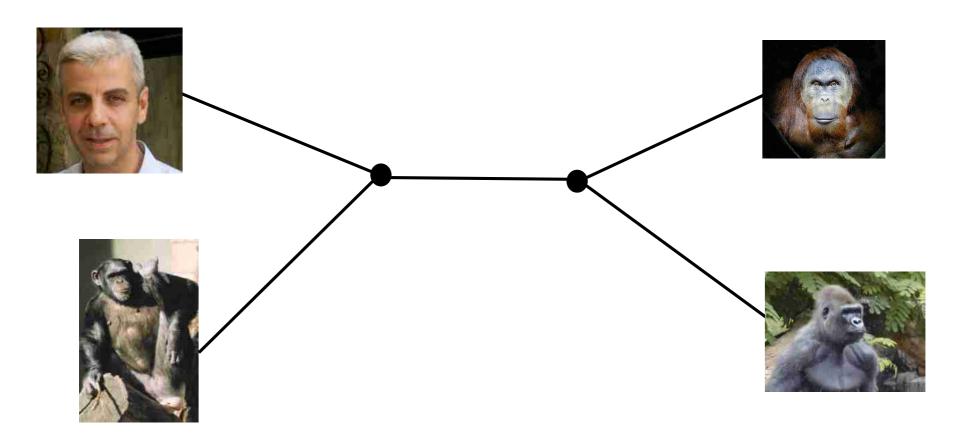
Άρα, πρέπει να βρούμε το δέντρο με το βέλτιστο σκορ



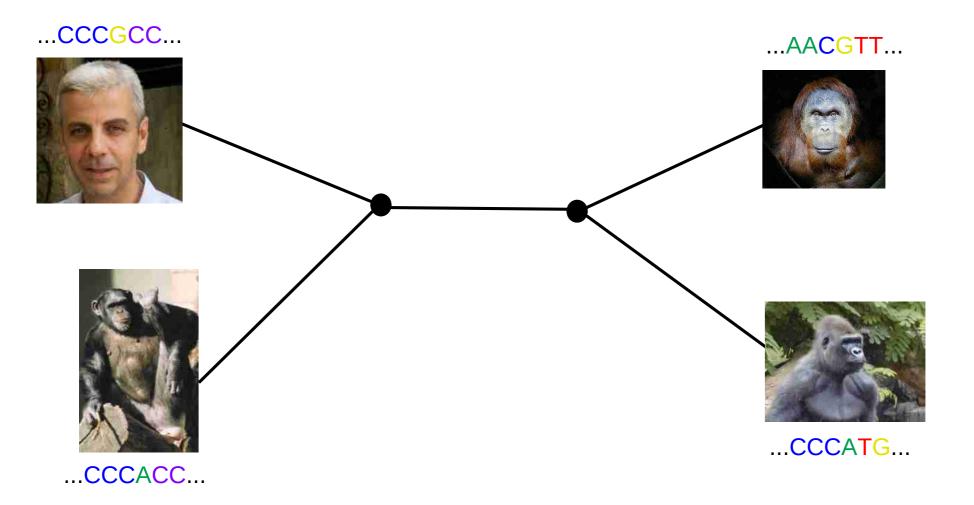
Άρα, πρέπει να βρούμε το δέντρο με το βέλτιστο σκορ



Βέλτιστο Δέντρο - Πού είναι το DNA;



Βέλτιστο Δέντρο - Πού είναι το DNA;

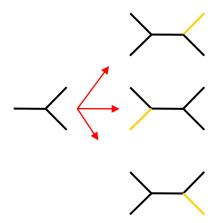


Συμπέρασμα

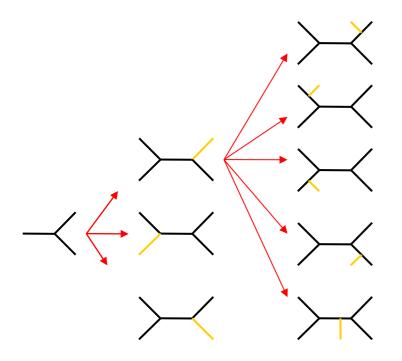
- Για 4 είδη έχουμε 3 διαφορετικά δέντρα
- Άρα, πρέπει απλά να υπολογίσουμε το σκορ μας (στον υπολογιστή) για αυτά τα τρία δέντρα για να βρούμε το δέντρο με το βέλτιστο σκορ
- Για 5, 6, 7, ... είδη πόσα δέντρα πρέπει να σκοράρουμε όμως πόσα δέντρα υπάρχουν;

 \prec

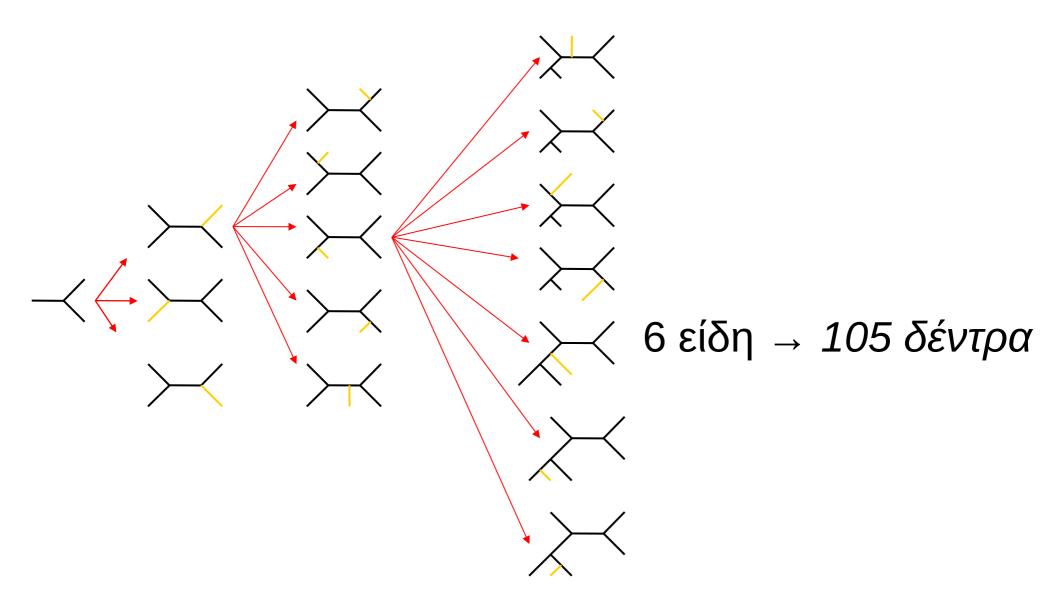
 $3 είδη \rightarrow 1 δέντρο$



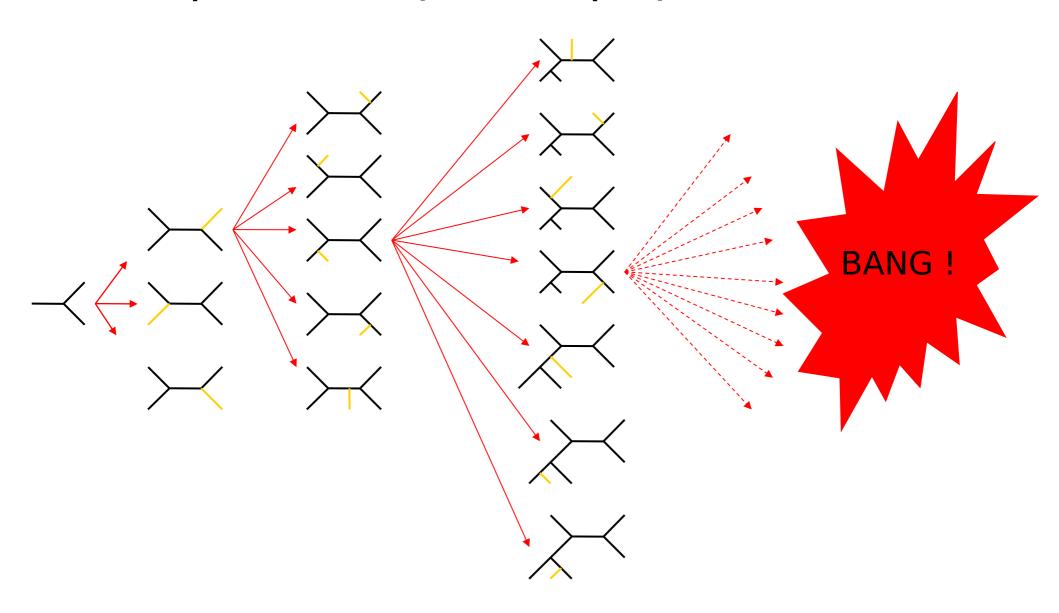
4 είδη → 3 δέντρα



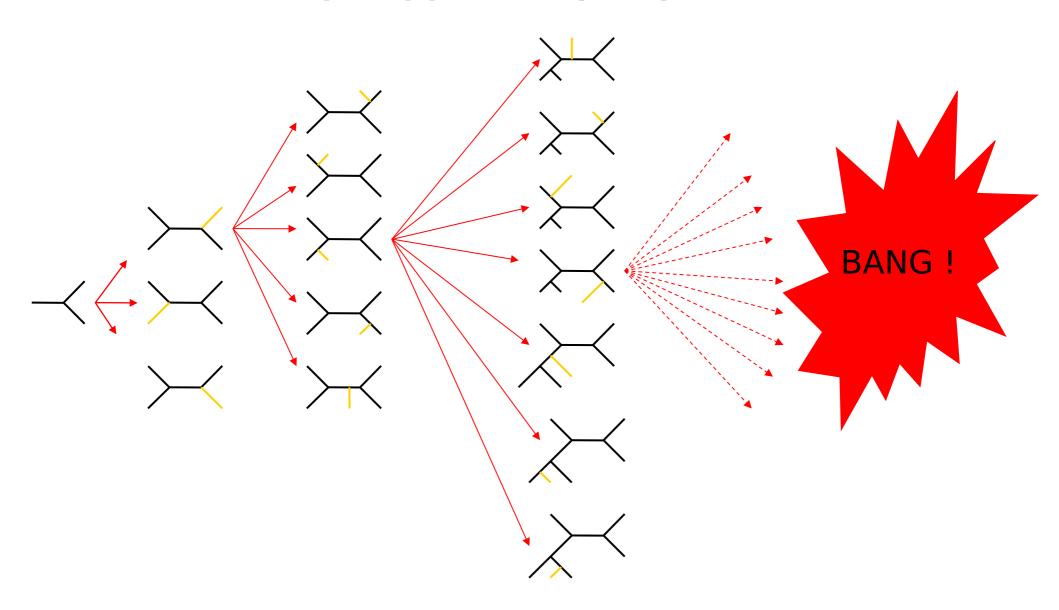
5 είδη → 15 δέντρα



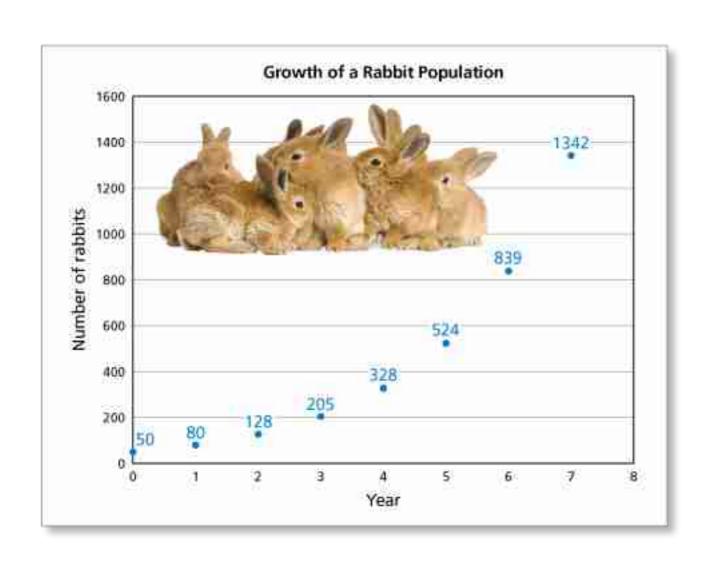
Ο αριθμός των δέντρων αυξάνεται υπερεκθετικά με τον αριθμό των ειδών



Την έχουμε βάψει ...



Εκθετική Αύξηση



Γιατί;

- Για να βρούμε το βέλτιστο δέντρο πρέπει να υπολογίσουμε το σκορ για ΌΛΑ τα δέντρα
 - → δεν υπάρχει δυνατότητα να "κόψουμε δρόμο"
 - 10 είδη 2 x 10⁶ δέντρα
 - 11 είδη 3 x 10⁷ δέντρα
 - 15 είδη 8 x 10¹² δέντρα
 - 20 είδη 2 x 10²⁰ δέντρα
 - 50 είδη 3 x 10⁷⁴ δέντρα
- Αν υποθέσουμε, αρκετά ρεαλιστικά, ότι ο υπολογισμός του σκορ για ένα δέντρο παίρνει 1 δευτερόλεπτο

Χρόνος Υπολογισμού

- 10 είδη \rightarrow 555 ώρες
- 11 είδη → 8333 ώρες η 347 μέρες
- 15 είδη \rightarrow 92592592 μέρες η 260091 χρόνια
- 20 είδη \rightarrow περίπου 2×10^{15} μέρες η 5.5×10^{12} χρόνια
- 50 είδη \rightarrow περίπου 3×10^{69} μέρες η 9.5×10^{66} χρόνια
- Και ένα δέντρο με 50 είδη σήμερα θεωρείται μικρό
- Σαν να βαράς το κεφάλι σου στον τοίχο ... ένα πράμα

Ο αριθμός δέντρων για 2000 είδη

stamatak@exelixis:~/Desktop/GIT/TreeCounter\$./treeCounter -n 2000

GNU GPL tree number calculator released June 2011 by Alexandros Stamatakis

Number of unrooted binary trees for 2000 taxa: 3004963817421165615163291006568181498137723207423701308950495404301263652525830821082768599668824700046435273521426563428829 350341796875

ΝΡ-σκληρά Προβλήματα

Στην πληροφορική (και στην καθημερινότητα) υπάρχουν πολλά τέτοια προβλήματα, όπως η εύρεση του βέλτιστου φυλογενετικού δέντρου – οπού χτυπάς το κεφάλι σου στον τοίχο → λόγω του (υπερ)εκθετικά αυξανόμενου αριθμού λύσεων δεν μπορούμε να βρούμε την βέλτιστη λύση ... γιατί θα περιμένουμε για αιώνες

Ένα άλλο παράδειγμα προσαρμοσμένο στην Κρήτη

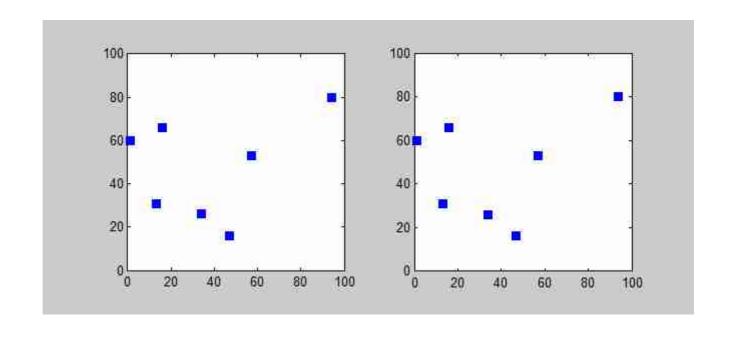
- Ο περιπλανώμενος τουρίστας
 - → μαθηματικό πρόβλημα του πλανόδιου πωλητή
- Ένας τουρίστας θέλει να δει πχ 7 αξιοθέατα του νησιού,

Σε ποιό αξιοθέατο πρέπει να ξεκινήσει και με ποιά σειρά πρέπει να τα επισκεφτεί ώστε να βελτιστοποιήσει την κατανάλωση βενζίνης του (να ελαχιστοποιήσει τα χιλιόμετρα) και να επιστρέψει στο σημείο εκκίνησης (ένα από το 7 αξιοθέατα);

- Ούτε για αυτό δεν μπορούμε να βρούμε την βέλτιστη λύση για μεγάλο αριθμό αξιοθέατων
- Για ν αξιοθέατα υπάρχουνε ν! διαφορετικές διαδρομές
 - \rightarrow 7 αξιοθέατα επιλογές: 7 \times 6 \times 5 \times 4 \times 3 \times 2 \times 1
 - $\rightarrow v=7$, $7! = 1 \times 2 \times 3 \times 4 \times 5 \times 6 \times 7 = 5040$
 - $\rightarrow v=8, 8! = 40320$

και πάει λέγοντας ...

Ένα Παράδειγμα



Άλλα Παραδείγματα

- Βέλτιστη κατανομή θέσεων σε τραπέζια ενός γάμου ώστε φίλοι να κάθονται μαζί και εχθροί σε ξεχωριστά τραπέζια
- Βέλτιστη κατανομή αιθουσών στον πανεπιστήμιο ώστε οι περισσότεροι καθηγητές να κάνουν μάθημα την ώρα που θέλουν

Πίσω στα δέντρα – λύσεις στην πράξη

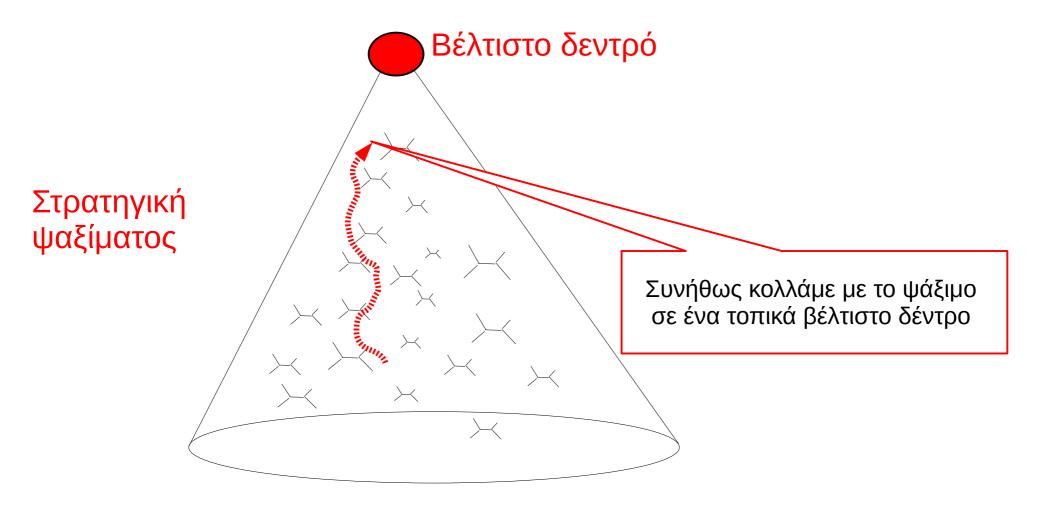


Πίσω στα δέντρα – λύσεις στην πράξη



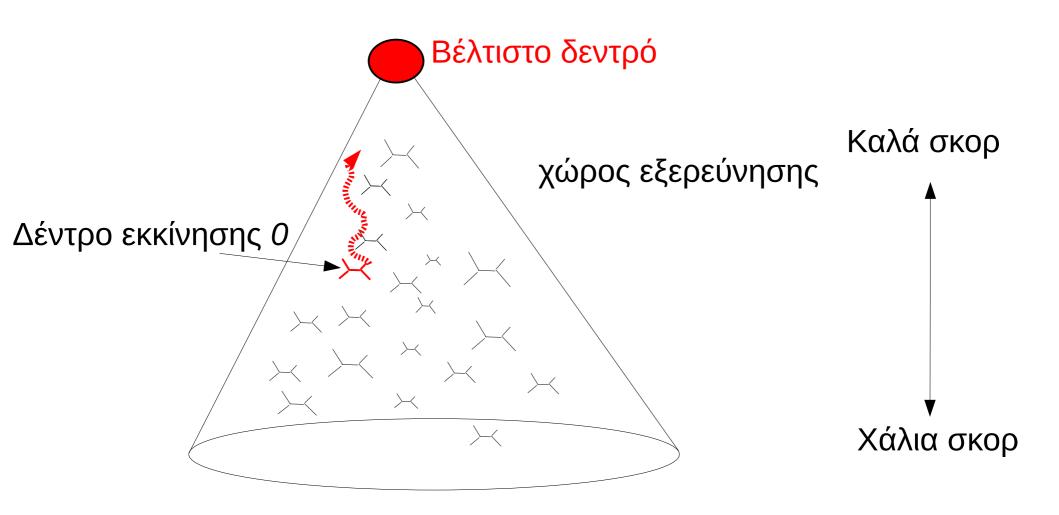
Το πρόβλημα να βρούμε το βέλτιστο δέντρο είναι ΝΡ-σκληρό για όλα τα γνωστά κριτήρια

Πίσω στα δέντρα – λύσεις στην πράξη

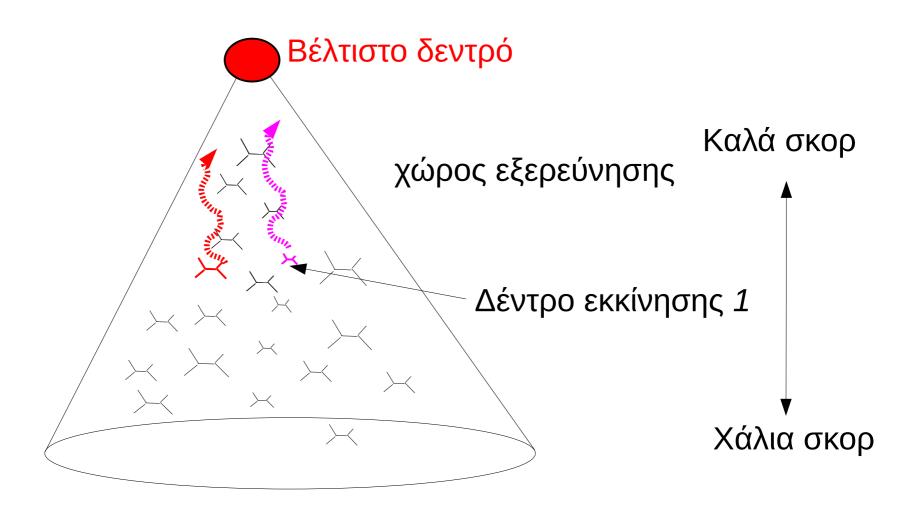


Το πρόβλημα να βρούμε το βέλτιστο δέντρο είναι ΝΡ-σκληρό για όλα τα γνωστά κριτήρια

Δέντρα εκκίνησης



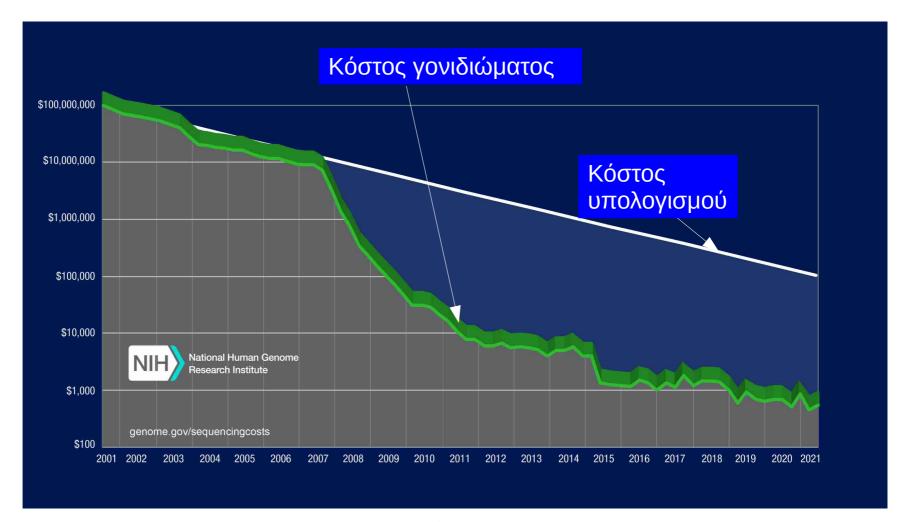
Δέντρα εκκίνησης



Δομή Ομιλίας

- Εφαρμογές Φυλογενετικών Δέντρων
- Υπολογιστική Πολυπλοκότητα
- Άλλες Προκλήσεις

Πνιγόμαστε στα Δεδομένα



Κόστος

Δεδομένα στο πέρας του χρόνου

- Δεκαετία του 90
 - 10-20 είδη & ένα γονίδιο
 - Ένα γονίδιο: περίπου 1000 χαρακτήρες DNA ανά είδος
- 2001 (όταν άρχισα το διδακτορικό)
 - 150 είδη & ένα γονίδιο (βακτηρίδια)
- 2011
 - 55,000 είδη & 10 γονίδια περίπου 10,000 χαρακτήρες DNA ανά είδος (φυτά)
- 2014
 - 140 είδη & ολόκληρο το γονιδίωμα πάνω από 1,000,000 χαρακτήρες ανά είδος (πουλιά)
 "Whole-genome analyses resolve early branches in the tree of life of modern birds". Science, 46(6215):1320-1331, 2014
- 2019
 - 350 είδη & ολόκληρο το γονιδίωμα πάνω από 1,000,000 χαρακτήρες ανά είδος (πουλιά)
 - → χρειάστηκαν 500,000 ώρες υπολογισμού για να υπολογίσουμε ΈΝΑ δέντρο

500,000 ώρες υπολογισμού;

• Χρησιμοποιούμε παράλληλους επεξεργαστές

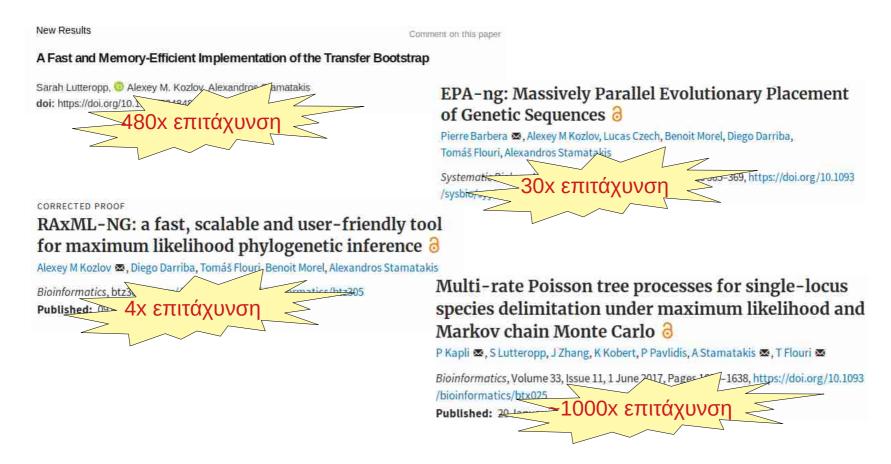


Παράλληλος επεξεργαστής για την έρευνα στο Μόναχο – πάνω από 60,000 πυρήνες

Προκλήσεις

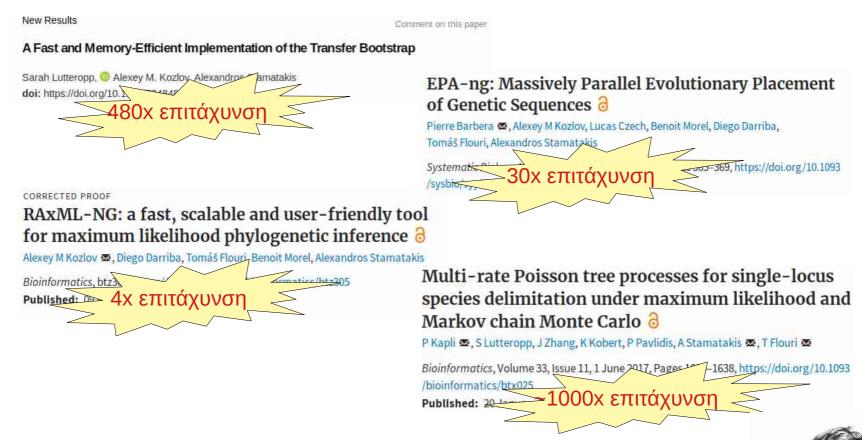
- Η παραλληλοποίηση απαιτεί πολλή δουλειά του προγραμματιστή, ώστε όταν τρέχουμε το πρόγραμμα σε 10 πυρήνες να τρέχει και 10 φόρες πιο γρήγορα
- Καταναλώνουμε τεράστιες ποσότητες ενέργειας με 500,000 ώρες υπολογισμού

Καινοτομίες



Θα εξοικονομήσουμε πολλή ενέργεια έτσι;

Το παράδοξο του Jevons

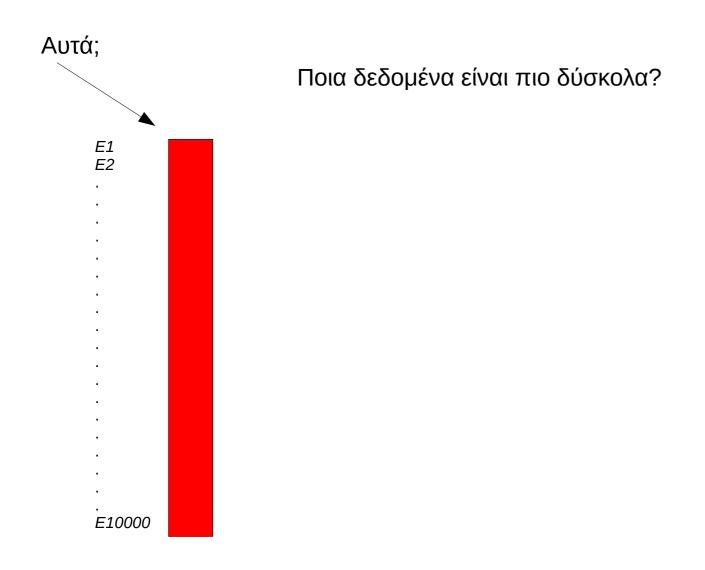


W. S. Jevons "The Coal Question" (1865)

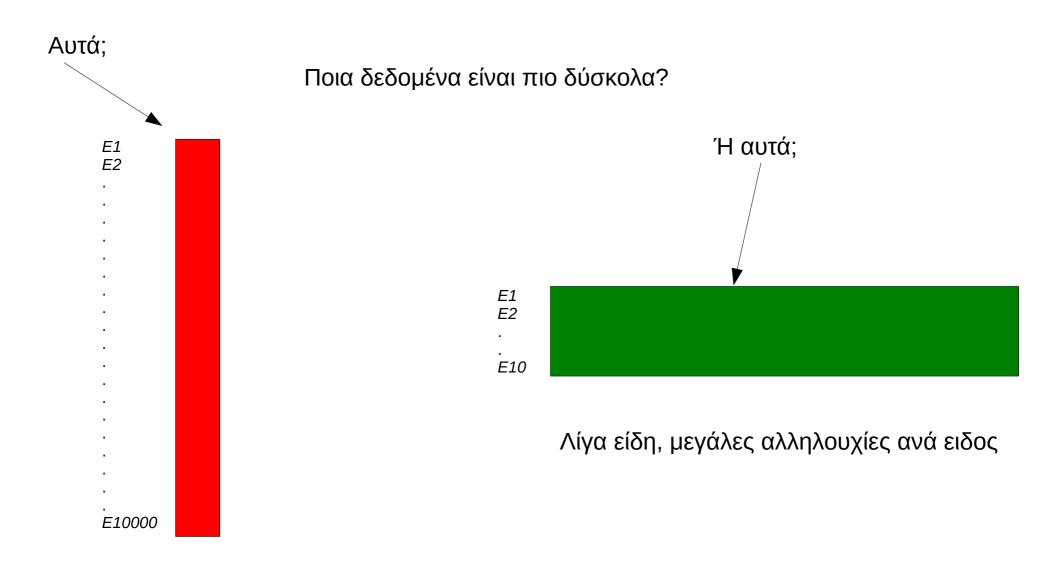
Φιλοσοφικά Ζητήματα

- Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν γνωρίζουμε το πραγματικό φυλογενετικό δέντρο
- Πρέπει να υπολογίσουμε όχι μόνο ένα δέντρο αλλά και την αβεβαιότητά του
- Ανάλογα με τα δεδομένα που έχουμε το δέντρο υπολογίζεται εύκολα ή δύσκολα

Μορφές Δεδομένων

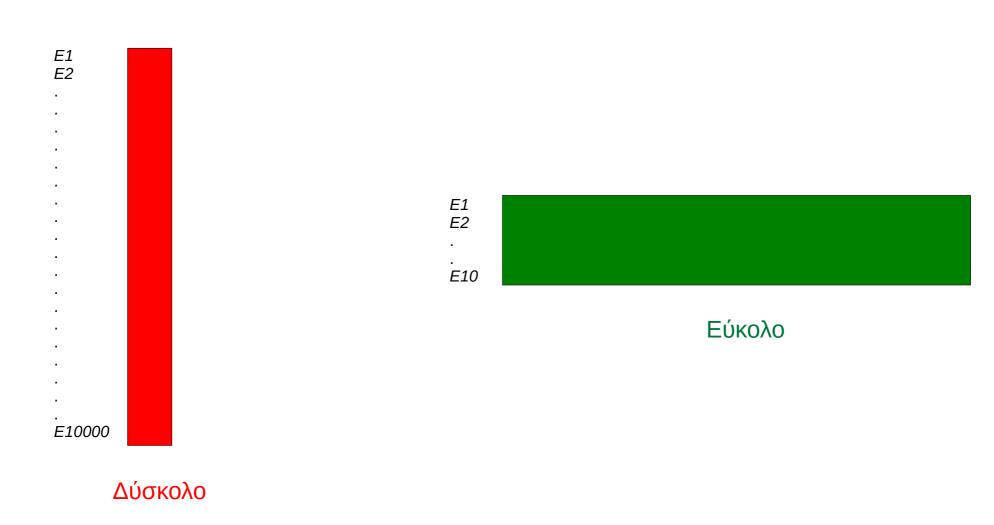


Μορφές Δεδομένων



Δυσκολία Δεδομένων

Λίγο μπακαλίστικο είναι αυτό → μπορούμε να ορίσουμε τον βαθμό δυσκολίας μαθηματικά;



Και όχι μόνο, μπορούμε να προβλέψουμε τον βαθμό δυσκολίας

JOURNAL ARTICLE

From Easy to Hopeless—Predicting the Difficulty of Phylogenetic Analyses 8

Julia Haag █, Dimitri Höhler, Ben Bettisworth, Alexandros Stamatakis

Molecular Biology and Evolution, Volume 39, Issue 12, December 2022, msac254,

https://doi.org/10.1093/molbev/msac254

Published: 17 November 2022

Μέθοδος τεχνητής νοημοσύνης

Παίρνει τα δεδομένα και κάνει πρόγνωση του βαθμού δυσκολίας για την κατασκευή δέντρου μεταξύ 0.0 (εύκολο) και 1.0 (δύσκολο)

Η πρόγνωση του βαθμού δυσκολίας μας επιτρέπει να προσαρμόσουμε ανάλογα την στρατηγική ανάλυσης των δεδομένων μας

Σας ευχαριστώ πολύ

