

Обзор алайнеров

Дмитрий Яковлев

EPAM Systems

19 октября 2016 г.

- 1 Введение
- 2 Модель ошибки на данных BioNano
- 3 Алайнеры
 - TWIN
 - OPTIMA
 - MAligner
 - OMBlast
- 4 Ссылки

Введение

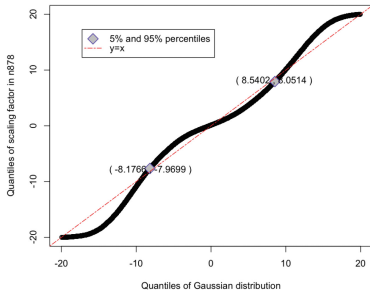
Модель ошибки на данных BioNano

- Было рассмотрено 3 датасета карт от BioNano
- С помощью RefAligner был построен референс
- Далее был проведён анализ ошибок

Модель ошибок: ошибка в длине фрагмента

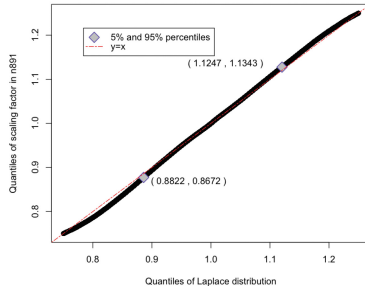
Валуев:

$$e_k = \frac{o_k - r_k}{\sqrt{r_k}} \sim N(0, \sigma)$$
$$o_k \sim N(r_k, \sigma^2 r_k)$$



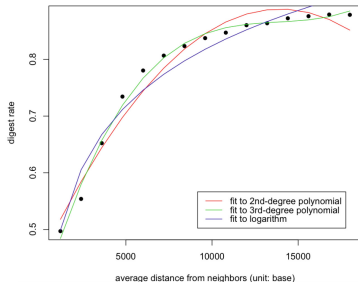
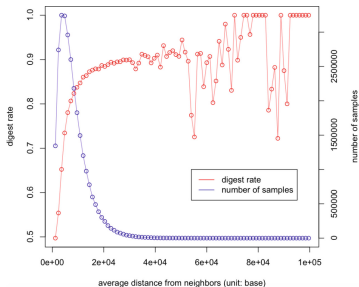
Новый подход:

$$s_k = \frac{o_k}{r_k}$$
$$s_k \sim Laplace(\mu, \beta)$$



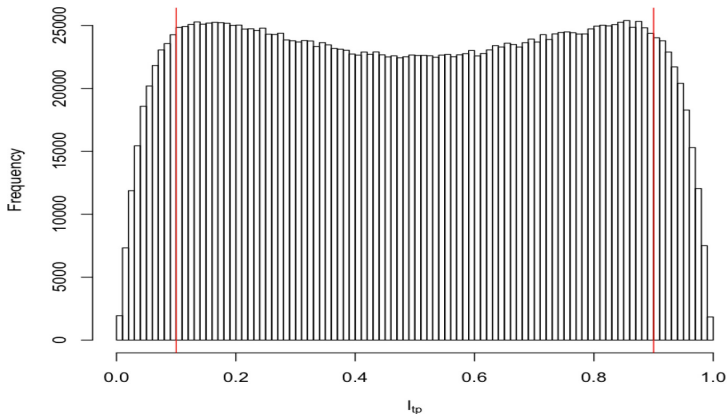
Модель ошибок: пропущенные разрезы

Было замечено, что вероятность пропущенного разреза зависит от длины до соседних разрезов.



$$p_c(d_{avg}) = \alpha_3 d_{avg}^3 + \alpha_2 d_{avg}^2 + \alpha_1 d_{avg} + \alpha_0$$
$$d_{avg} = \frac{\text{среднее расстояние до соседей}}{1200}$$

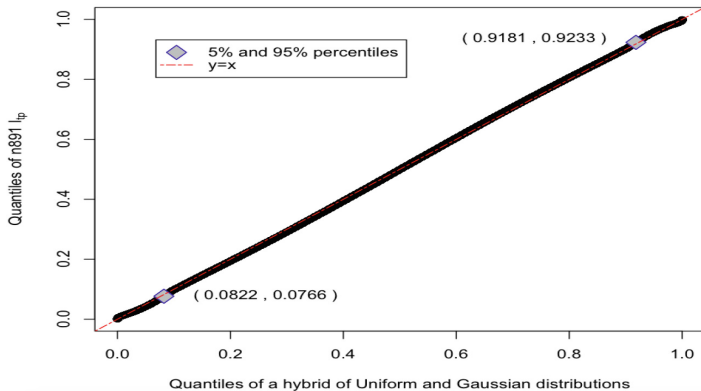
Модель ошибок: лишние разрезы (1)



$$l_{fp} = \frac{\text{расстояние от лишнего разреза до конца карты}}{\text{длина оптической карты}}$$

$$n_{fp} \sim 0.18 \text{ Poisson}(0) + 0.6 \text{ Poisson}(1) + 0.22 \text{ Poisson}(3)$$

Модель ошибок: лишние разрезы (2)



$$l_{fp} \sim \begin{cases} U[0.1, 0.9], & 0.1 \leq l_{fp} \leq 0.9, \text{ w.p. } 0.8852 \\ N(0.1, 0.044186), & l_{fp} < 0.1, \text{ w.p. } 0.0574 \\ N(0.9, 0.044186), & l_{fp} > 0.9, \text{ w.p. } 0.0574 \end{cases}$$

Алайнеры

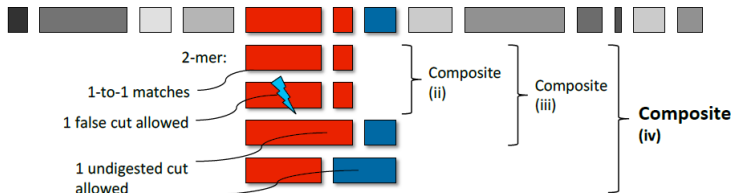
TWIN

OPTIMA

Этапы выравнивания:

- Поиск стартовых мест (сидов) для начала выравнивания
- Парное выравнивание карты с референсом
- Определение значимых выравниваний
- Объединение пересекающихся выравниваний

Композитные сиды:



Определение.

Множество фрагментов o_k, o_{k+1}, \dots, o_s **возможно совпадает** с множеством фрагментов r_l, r_{l+1}, \dots, r_t :

$$\frac{\left| \sum_{i=k}^s o_i - \sum_{j=l}^t r_j \right|}{\sqrt{\sum_{j=l}^t \sigma_j^2}} \leq C_\sigma \quad (1)$$

где C_σ - порог совпадения, σ_j - стандартное отклонение r_j

Алгоритм поиска сидов для выравнивания:

- По референсу строятся композитные сиды и сортируются по первому элементу
- У карты берётся сид, по которому будем искать множество подходящих локаций (1) в референсе
- Бинарным поиском (по первому элементу) ищем множество подходящих сидов в референсе
- Далее линейно проверяем и оставляем только те, которые удовлетворяют (1)
- Таким образом получаем множество сидов на референсе, где карта может быть выравнена
- Сложность алгоритма $O(m(\log n + k \#seeds_{k=1}))$
 n и m - количество фрагментов в референсе и карте
 k - длина k-tuple
 $\#seeds_{k=1}$ - количество сидов найденных по первому элементу

После обнаружения схожих сидов на референсе происходит парное выравнивание алгоритмом динамического программирования:

$$Score_{s,t} = \min_{k \leq s, l \leq t} C_{ce}(s - k + t - l) + \chi_{k\dots s, l\dots t}^2 + Score_{k-1, l-1}$$

$$\chi_{k\dots s, l\dots t}^2 = \frac{\left(\sum_{i=k}^s o_i - \sum_{j=l}^t r_j \right)^2}{\sum_{j=l}^t \sigma_j^2}$$

C_{se} - штраф за пропущенные разрезы

Пусть a - выравнивание из множества выравниваний \mathcal{A}

$$Z - score(a \in \mathcal{A}, f) = \frac{f_a - Mean(f_{\mathcal{A}})}{SD(f_{\mathcal{A}})}$$

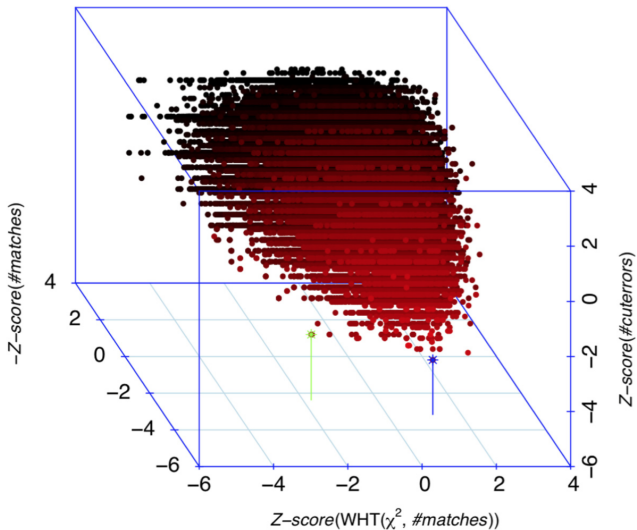
где f - характеристика выравнивания.

Тогда статистическая значимость выравнивания:

$$\begin{aligned} \vartheta(a \in \mathcal{A}) = & Z - score(-Z - score(a, \#matches) \\ & + Z - score(a, \#cuterrors) \\ & + Z - score(a, WHT(\chi^2, \#matches))) \end{aligned}$$

$$\text{где } WHT(\chi^2, \#matches) = \frac{\sqrt[3]{\frac{\chi^2}{\#matches}} - \left(1 - \frac{1}{9} \frac{2}{\#matches}\right)}{\sqrt{\frac{1}{9} \frac{2}{\#matches}}}$$

ОРТІМА: Пример множества выравниваний



Результаты для 2100 карт:

Algorithm	<i>Drosophila</i> (A)		<i>Drosophila</i> (B)		Human (A)		Human (B)	
	S	P	S	P	S	P	S	P
OPTIMA	90	100	49	99	83	100	43	98
Gentig v.2 (d)	59	100	24	99	53	96	20	80
Gentig v.2 (tp)	59	100	24	98	54	95	20	88
SOMA v.2 (v)	72	73	31	39	50	50	17	20
Likelihood (d+a)	49	49	29	30	24	24	14	14
Likelihood (d+a+t)	64	65	38	39	33	34	18	19
Likelihood (p+a+t)	75	75	39	39	62	62	19	20

S - чувствительность

P - точность

tp - настройка параметров в соответствии с генерацией данных

p - параметры, указанные в статьях авторов

d - стандартные настройки

t - обрезание концов карт

a - скорректированные на основе анализа организма

Ожидаемое время работы:

Algorithm	Complexity		Running time	
	Time	Space	<i>Drosophila</i>	Human
OPTIMA	$O((m - c) \delta^3 \#seeds)$	$O((m - c)^2 + c n)$	54 m	36 days
Gentig v.2 (d)	$O(\#it m \delta^3 \#hashes)$	$O(m^2 + n + HashTable)$	1.32 h	75 days
Gentig v.2 (tp)			1.85 h	174 days
SOMA v.2 (v)	$O(m^2 n^2)$	$O(m n)$	1.28 years	1,067 years
Likelihood (d+a)	$O(m n \delta^2)$	$O(m n)$	22.22 h	2.72 years
Likelihood (d+a+t)			19.62 h	2.38 years
Likelihood (p+a+t)			41.73 h	5.53 years

Drosophila - 82000 карт

Human - 2100000 карт

MAligner

Два подхода:

- На основе алгоритма Смита-Ватермана
 - ❶ Построение множества выравниваний на референсе
 - ❷ Отклонение выравниваний с помощью M-Score
- На основе индексации

Пусть имеются два выравненных участка с n и m пропущенными фрагментами длины r и m на референсе и карте соответственно. Тогда выравнивание имеет следующее значение:

$$\text{Score}(q, r, m, n) = S(q, r) + C_q m + C_r n$$

$$S(q, r) = \left(\frac{q - r}{\sigma(r)} \right)^2$$

$$\sigma(r) = \max(\alpha r, \sigma_{min})$$

C_q - штраф за пропущенные фрагменты на карте

C_r - штраф за пропущенные фрагменты на референсе

σ_{min} - для фрагментов малой длины, ошибка больше

α - доля референса, которая будет использоваться как стандартное отклонение

Предложена оценка M-Score для определения значимости выравнивания:

$$m_{\mathcal{A}} = \underset{A \in \mathcal{A}}{\text{median}}\{\text{Score}(A)\}$$

$$MAD_{\mathcal{A}} = \underset{A \in \mathcal{A}}{\text{median}}\{|\text{Score}(A) - m_{\mathcal{A}}|\}$$

$$M - \text{Score}_{\mathcal{A}}(A) = \frac{\text{Score}(A) - m_{\mathcal{A}}}{MAD_{\mathcal{A}}}$$

$\text{Score}(A)$ - значение выравнивания A

\mathcal{A} - 100 лучших выравниваний по $\text{Score}(A)$

MAligner: Алгоритм на основе индексов

OMBlast

Этапы выравнивания:

- Поиск стартовых мест (сидов) для начала выравнивания
- Расширение сидов
- Объединение пересекающих выравниваний
- Построение итогового выравнивания

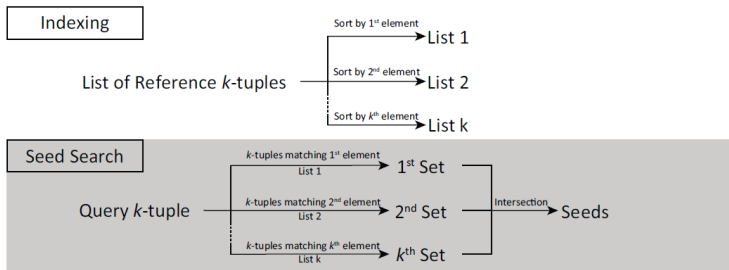
OMBlast: Поиск стартовых сидов - индексация

Фрагмент q на карте совпадает с фрагментом r на референсе:

$$r(1 - T_s) - T_m \leq q \leq r(1 + T_s) + T_m$$

T_s - ошибка масштабирования

T_m - ошибка измерений



OMBlast: Поиск стартовых сидов - бины

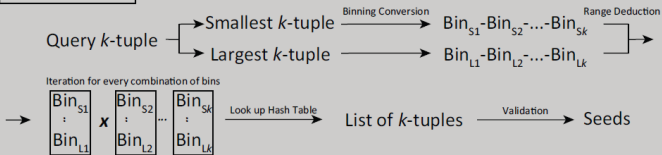
Binning

Bin	Interval
A	1-5000
B	5001-10000
C	10001-15000
...	...

Indexing

Reference k -tuple $\xrightarrow{\text{Binning Conversion}}$ $\text{Bin}_1\text{-Bin}_2\text{-...-Bin}_k \xrightarrow{\text{Hashing}}$ Hash Table

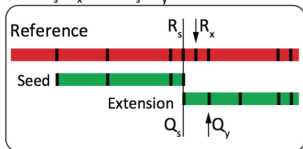
Seed Search



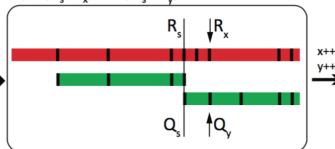
OMBlast: Расширение сидов



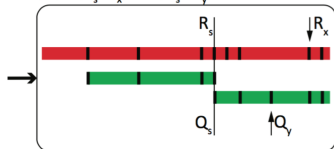
(i) $D(R_s, R_x) < D(Q_s, Q_y)$



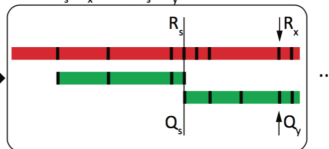
(ii) $D(R_s, R_x) \sim D(Q_s, Q_y)$



(iii) $D(R_s, R_x) > D(Q_s, Q_y)$



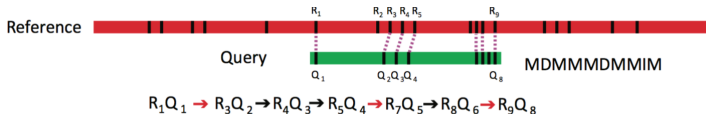
(iv) $D(R_s, R_x) \sim D(Q_s, Q_y)$



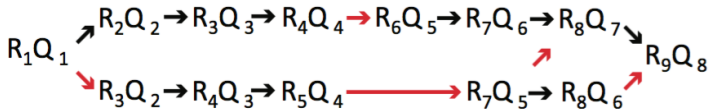
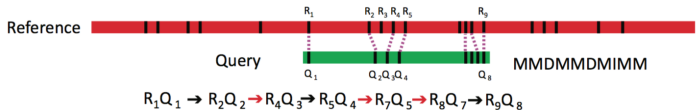
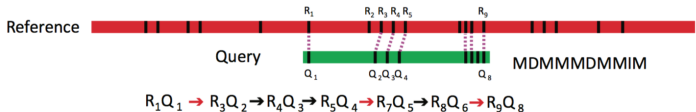
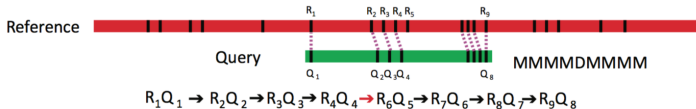
OMBlast: Объединение выравниваний (1)

Строится взвешенный ациклический граф:

- Вершины - выравненные разрезы
- Рёбра - между двумя парами последовательно (на одной карте) выравненных разрезов
- Веса - $t_m u_m - t_{es} u_{es} - t_{ms} u_{ms}$
 u_m - количество совпадений
 u_{es} - количество лишних разрезов
 u_{ms} - количество пропущенных разрезов

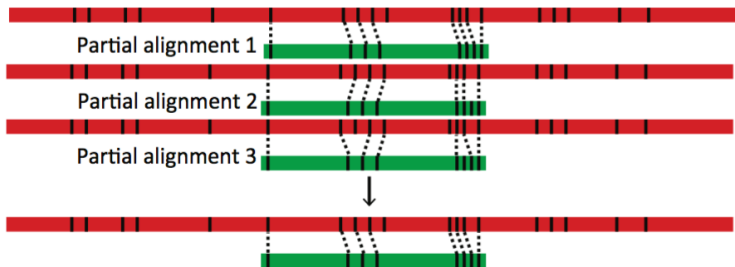


OMBlast: Объединение выравниваний (2)



OMBlast: Объединение выравниваний (3)

С помощью динамического программирования определяется путь в графе с наибольшим весом



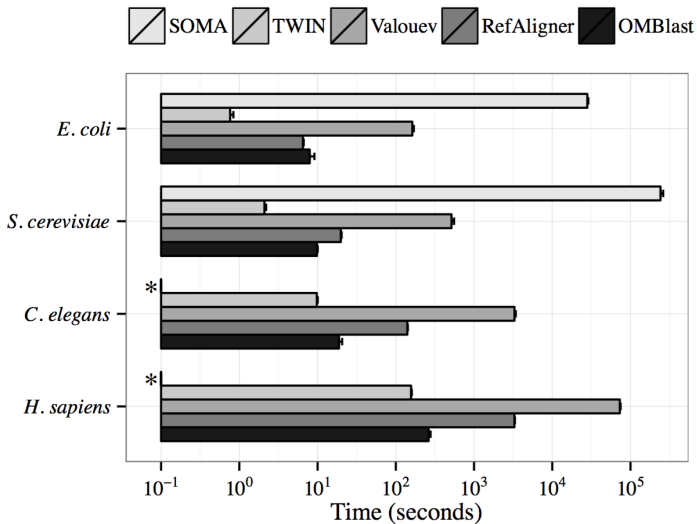
OMBlast: Построение итогового выравнивания

OMBlast: Результаты - входные данные

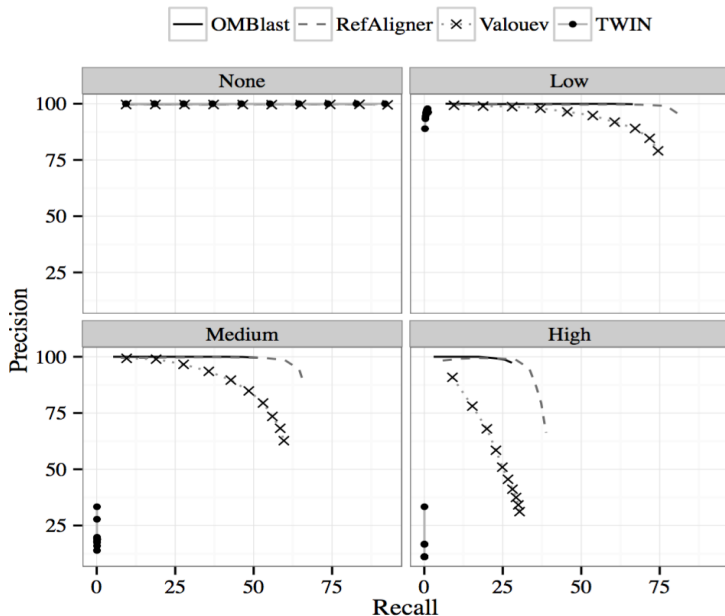
Organism	Genome Size (Mbp)	Total Signals	Average Bases Between Signals (kbp)
<i>E. coli</i>	4.6	683	6.8 ± 7.3
<i>S. cerevisiae</i>	12.1	1953	6.2 ± 6.7
<i>C. elegans</i>	100.3	14837	6.8 ± 8.0
<i>H. sapiens</i>	3088.3	377143	8.2 ± 83.2

Error Rate	None	Low	Medium	High
Extra Signal Rate	0	0.000005	0.00001	0.00002
Missing Signal Rate	0	0.05	0.1	0.2
Scaling	0	0.02	0.04	0.08
Measurement (bp)	0	500	500	500
Resolution (bp)	0	1200	1200	1200

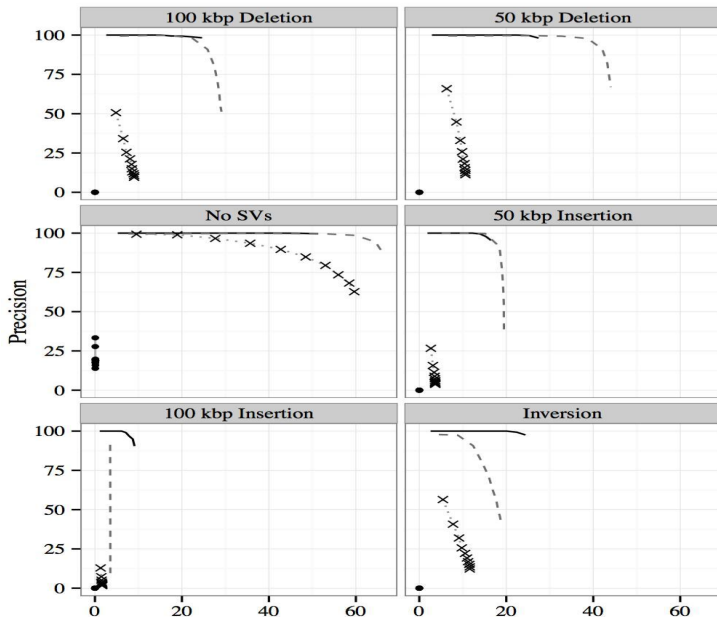
OMBlast: Результаты - время работы



OMBlast: Результаты - точность и полнота



OMBlast: Результаты - наличие SV



Ссылки

В открытом доступе :

- TWIN
- OPTIMA
- MAligner
- OMBlast

Alden King-Yung Leung и др. “OMBlast: Alignment Tool for Optical Mapping Using a Seed-and-extend Approach”. В: *Bioinformatics* (). DOI: 10.1093/bioinformatics/btw620.

Menglu Li и др. “Towards a More Accurate Error Model for BioNano Optical Maps”. В: Springer International Publishing, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-38782-6_6.

Lee M. Mendelowitz, David C. Schwartz и Mihai Pop. “Maligner: a fast ordered restriction map aligner”. В: *Bioinformatics* (). DOI: 10.1093/bioinformatics/btv711.

Lee M. Mendelowitz, David C. Schwartz и Mihai Pop. “Maligner: a fast ordered restriction map aligner”. В: *Bioinformatics* (). DOI: 10.1093/bioinformatics/btv711.

[Davide Verzotto и др.](#) “OPTIMA: sensitive and accurate whole-genome alignment of error-prone genomic maps by combinatorial indexing and technology-agnostic statistical analysis”. в: *GigaScience* (). DOI: [10.1186/s13742-016-0110-0](https://doi.org/10.1186/s13742-016-0110-0).

Спасибо за внимание!