Обзор литературы по ассембелрам

Дмитрий Яковлев

EPAM Systems

17 октября 2016 г.

План

Ввведение

Модель ошибки на данных BioNano

Модель ошибок: общие сведения

- 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:

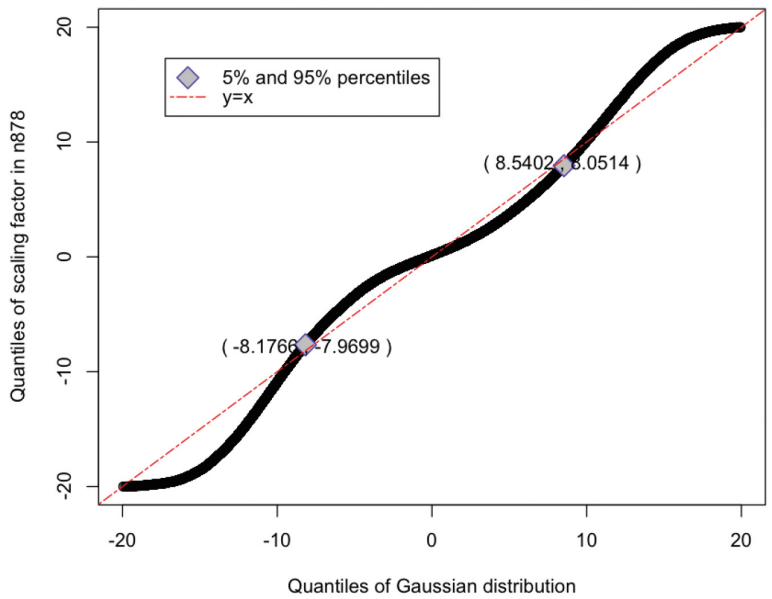
$$e_k = \frac{o_k - r_k}{\sqrt{r_k}} \sim N(0, \sigma)$$

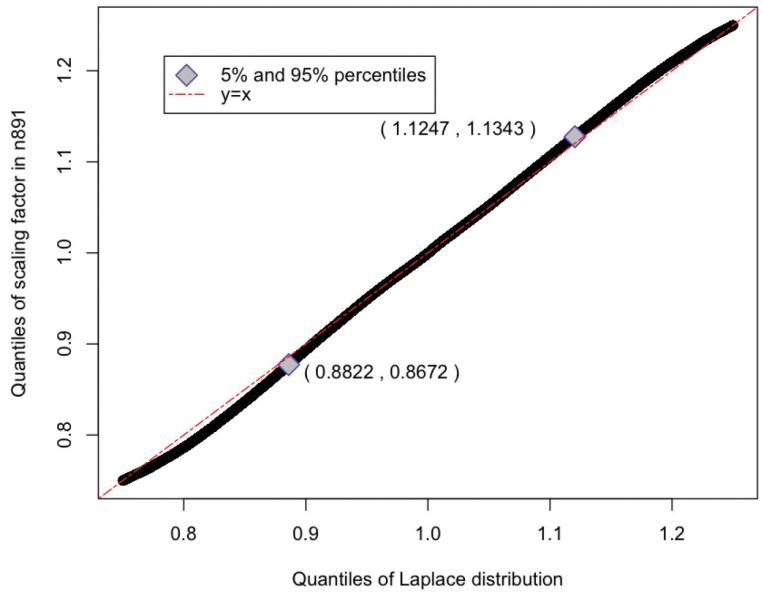
$$o_k \sim N(r_k, \sigma^2 r_k)$$

Новый подход:

$$s_k = \frac{o_k}{r_k}$$

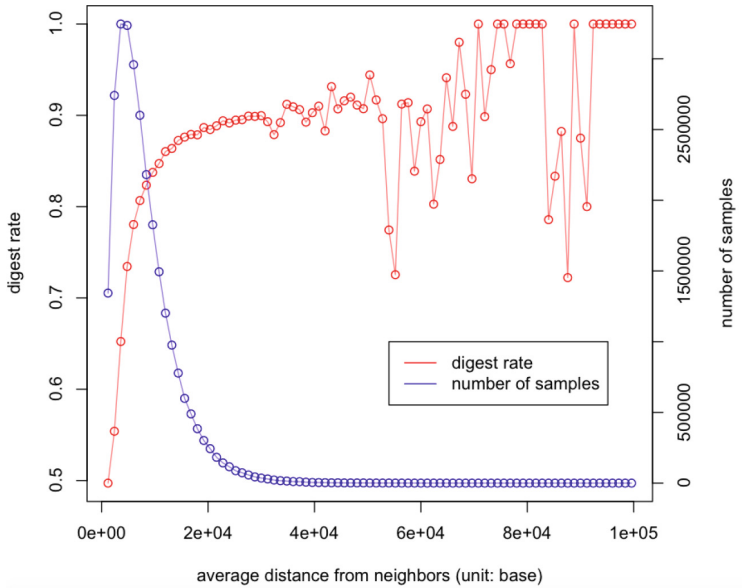
$$s_k \sim Laplace(\mu, \beta)$$

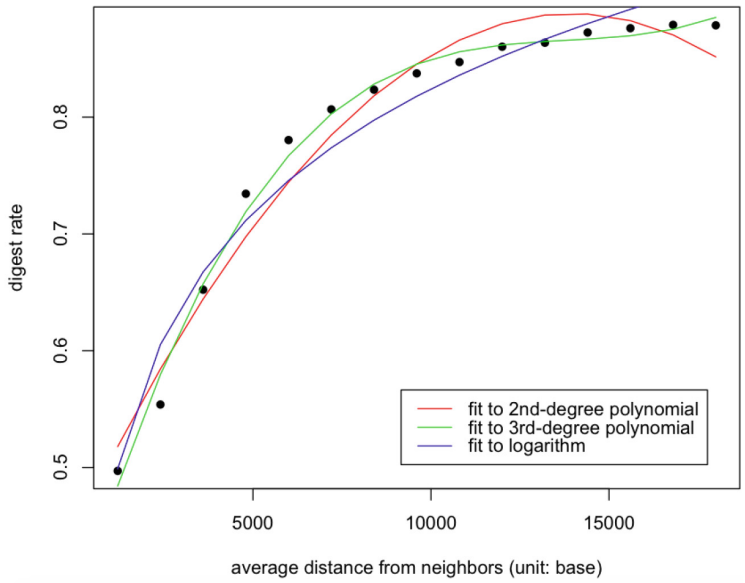




Модель ошибок: пропущенные разрезы

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

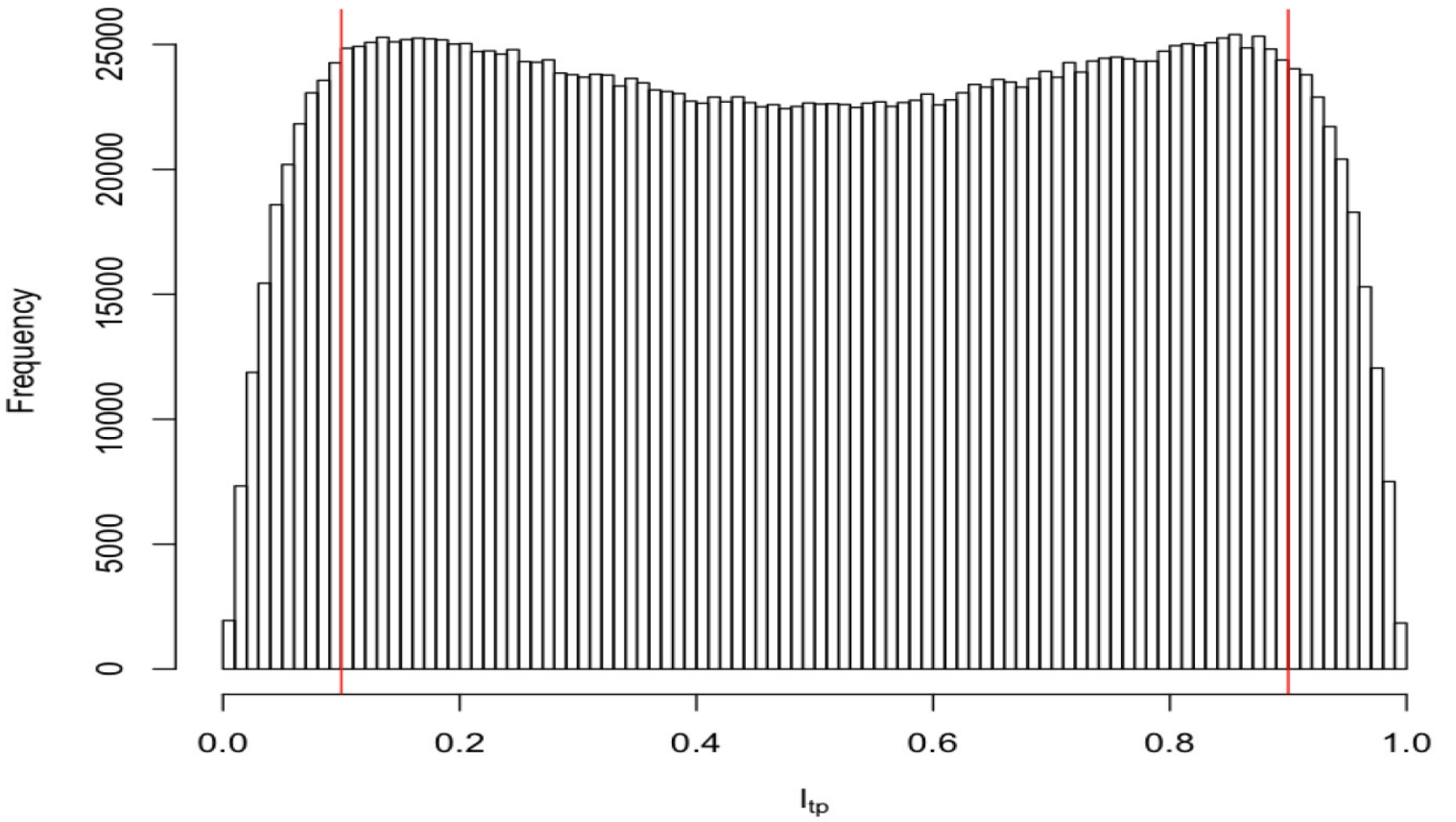




$$p_c(d_{avg}) = \alpha_3\, d_{avg}^3 + \alpha_2\, d_{avg}^2 + \alpha_1\, d_{avg} + \alpha_0$$

$$d_{avg} = \frac{\text{среднее расстояние до соседей}}{1200}$$

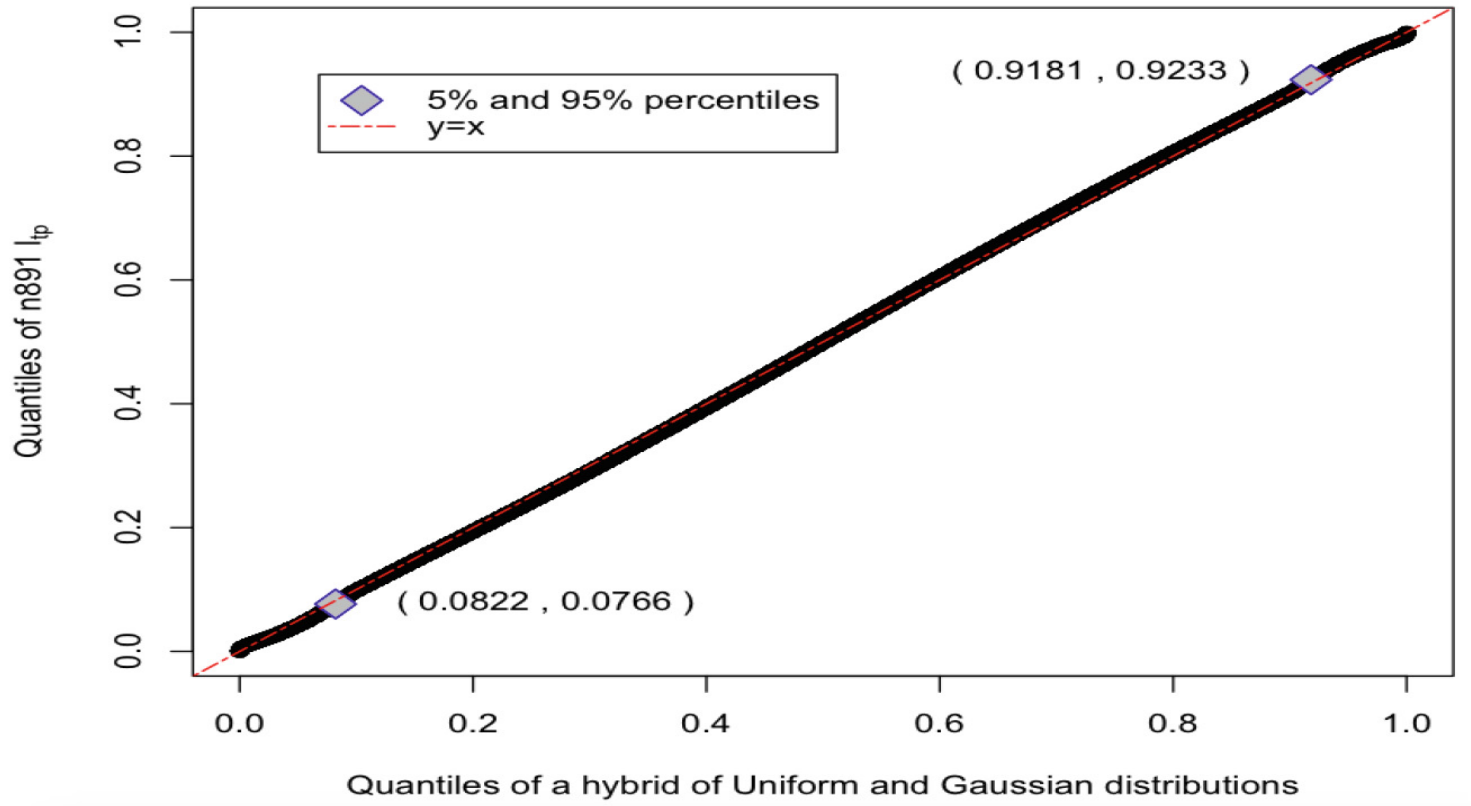
Модель ошибок: лишние разрезы (1)



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

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

Модель ошибок: лишние разрезы (2)



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

Ассемблеры

TWIN

OPTIMA

OPTIMA: Общие сведения

OPTIMA: Алгоритм

Этапы выравнивания:

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

OPTIMA: Определение значимости выравнивания

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:

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

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

MAligner

MAligner: Общие сведения

Два подхода:

- На основе алгоритма Смита-Ватермана
  1. Построение множества выравниваний на референсе
  2. Отклонение выравниваний с помощью M-Score
- На основе индексации

MAligner: Алгоритм динамического программирования

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

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

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

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

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 использовать как стандартное отклонение

MAligner: M-Score - значимость выравнивания

Предложена оценка M-Score для определения значимости выравнивания:

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

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

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

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

MAligner: Алгоритм на основе индексов

MAligner: Результаты

OMBlast

OMBlast: Общие сведения

OMBlast: Алгоритм

Этапы выравнивания:

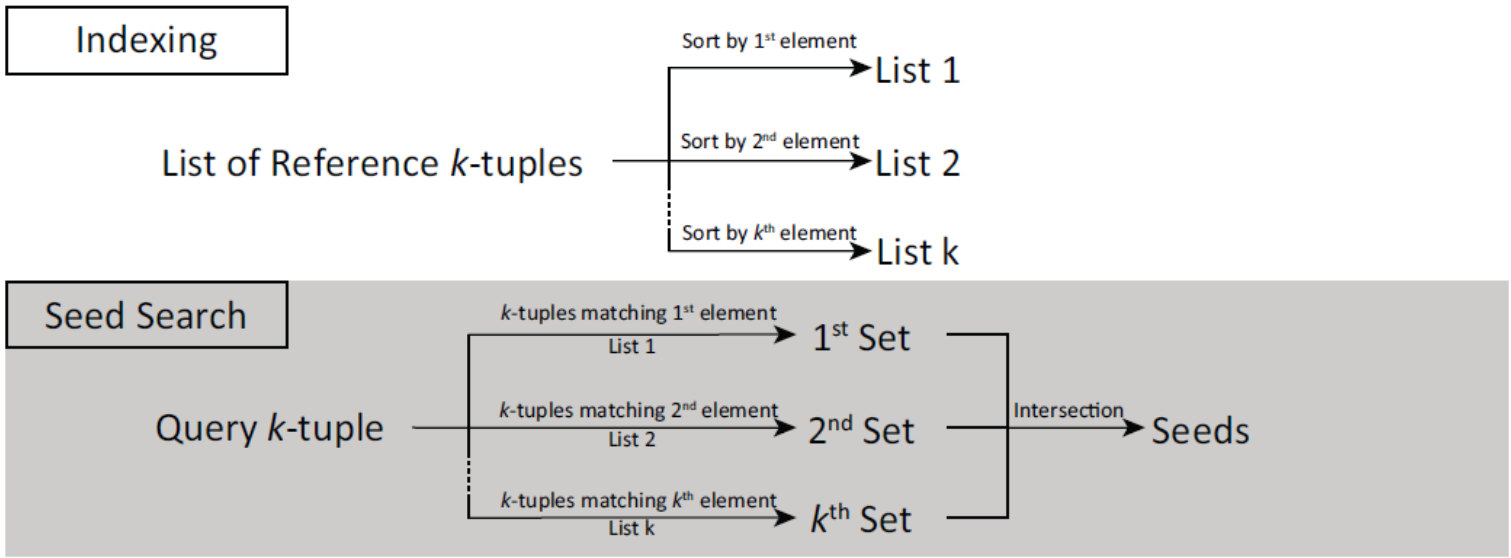
- Поиск стартовых мест (сидов) для начала выравнивания
- Расширение сидов
- Объединение пересекающих выравниваний
- Построение итогового выравнивания

OMBlast: Поиск стартовых сидов - индексация

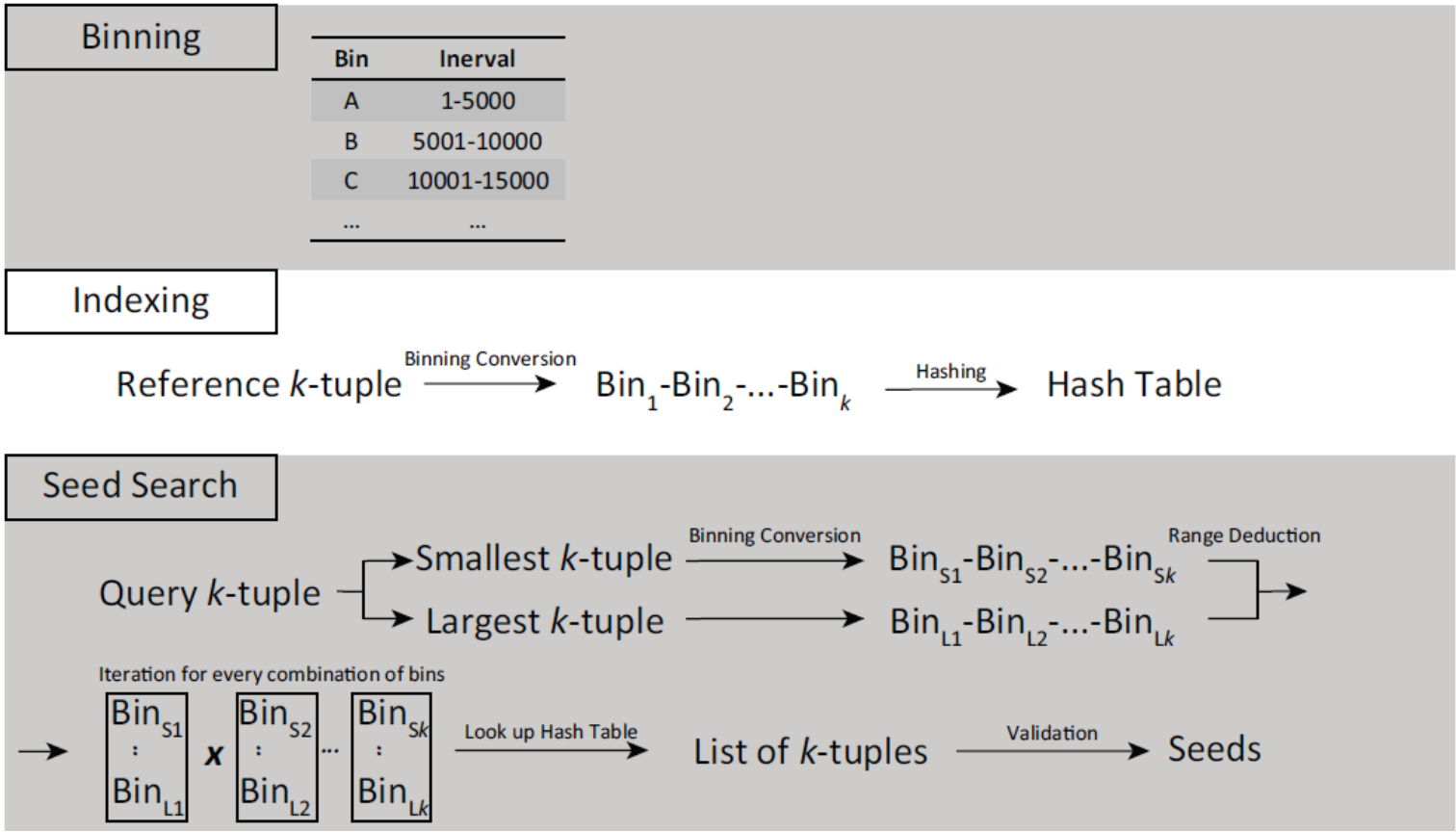
Фрагмент q на карте совпадает с фрагментом r на референсе:

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

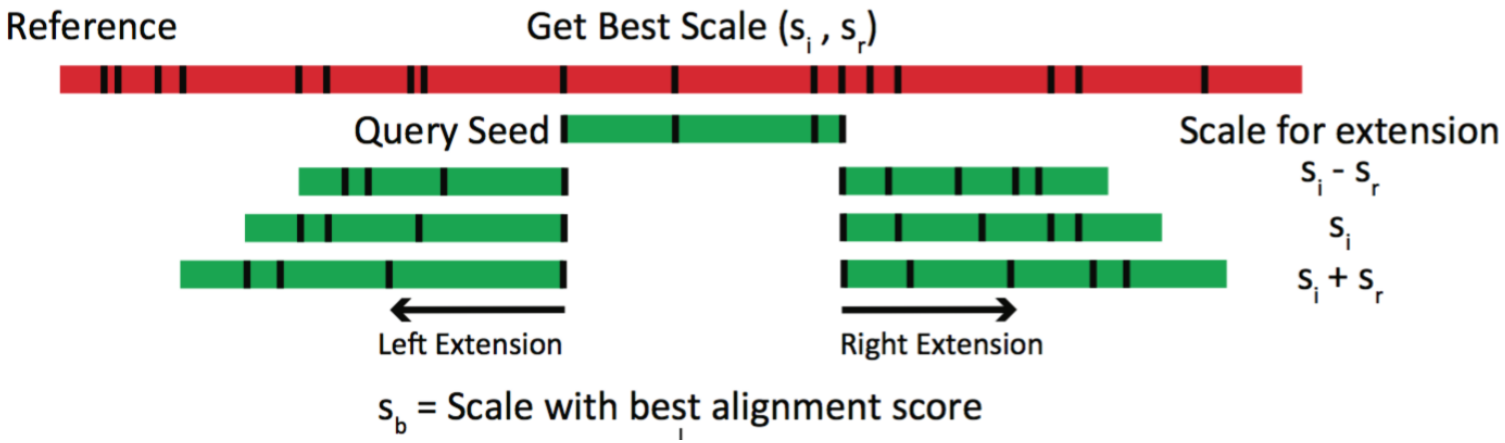
T_s - ошибка масштабирования
T_m - ошибка измерений

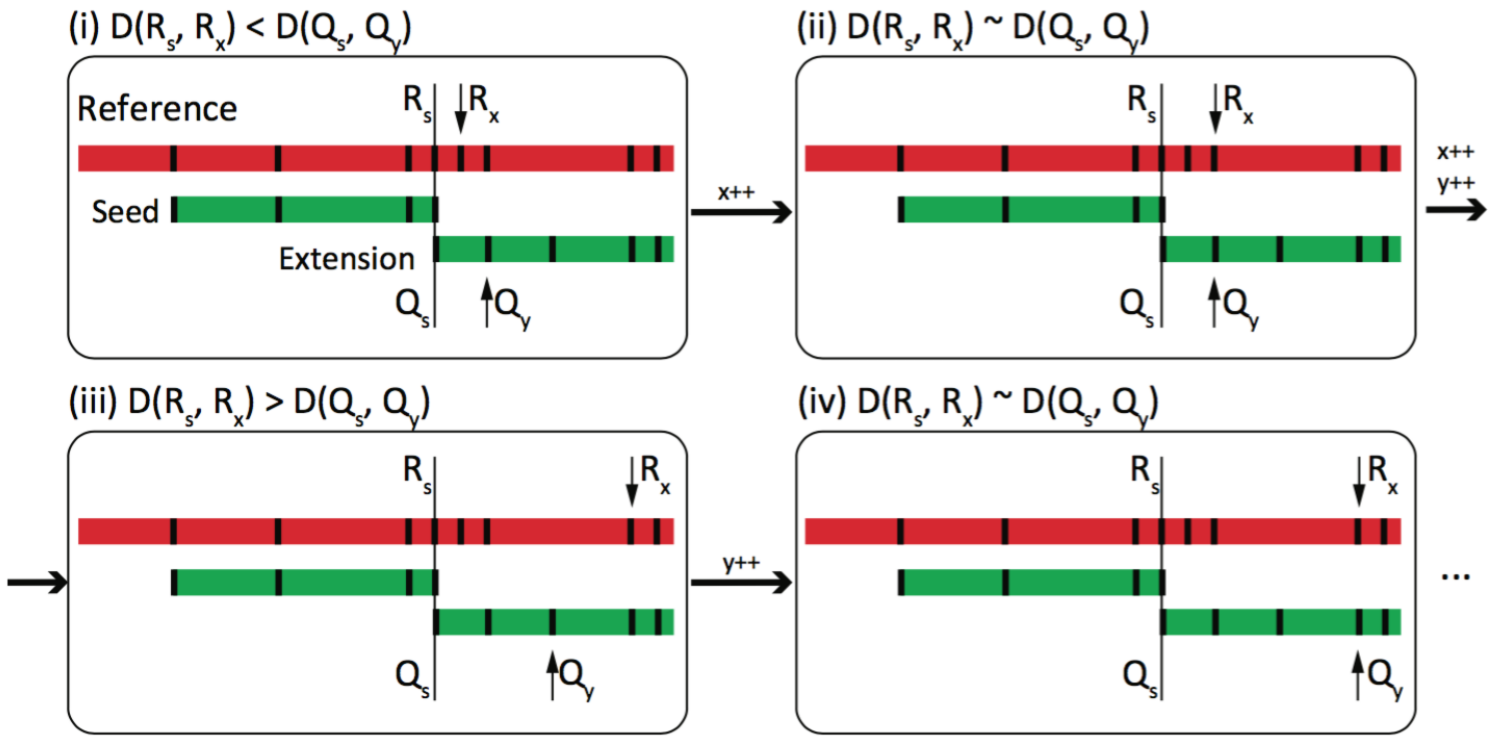


OMBlast: Поиск стартовых сидов - бины



OMBlast: Расширение сидов

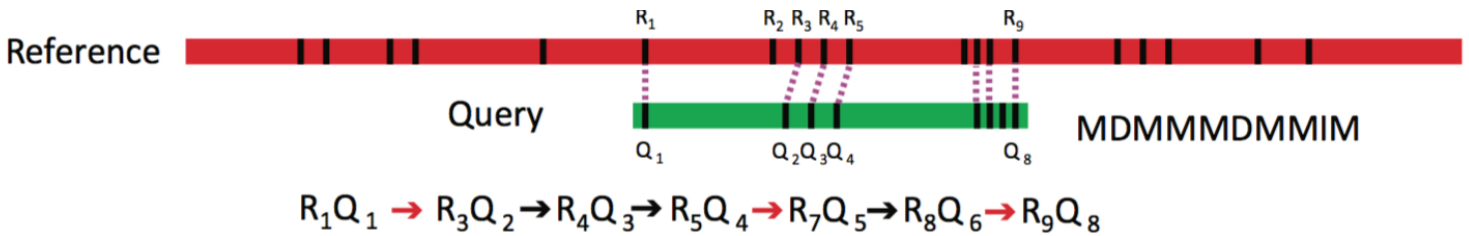




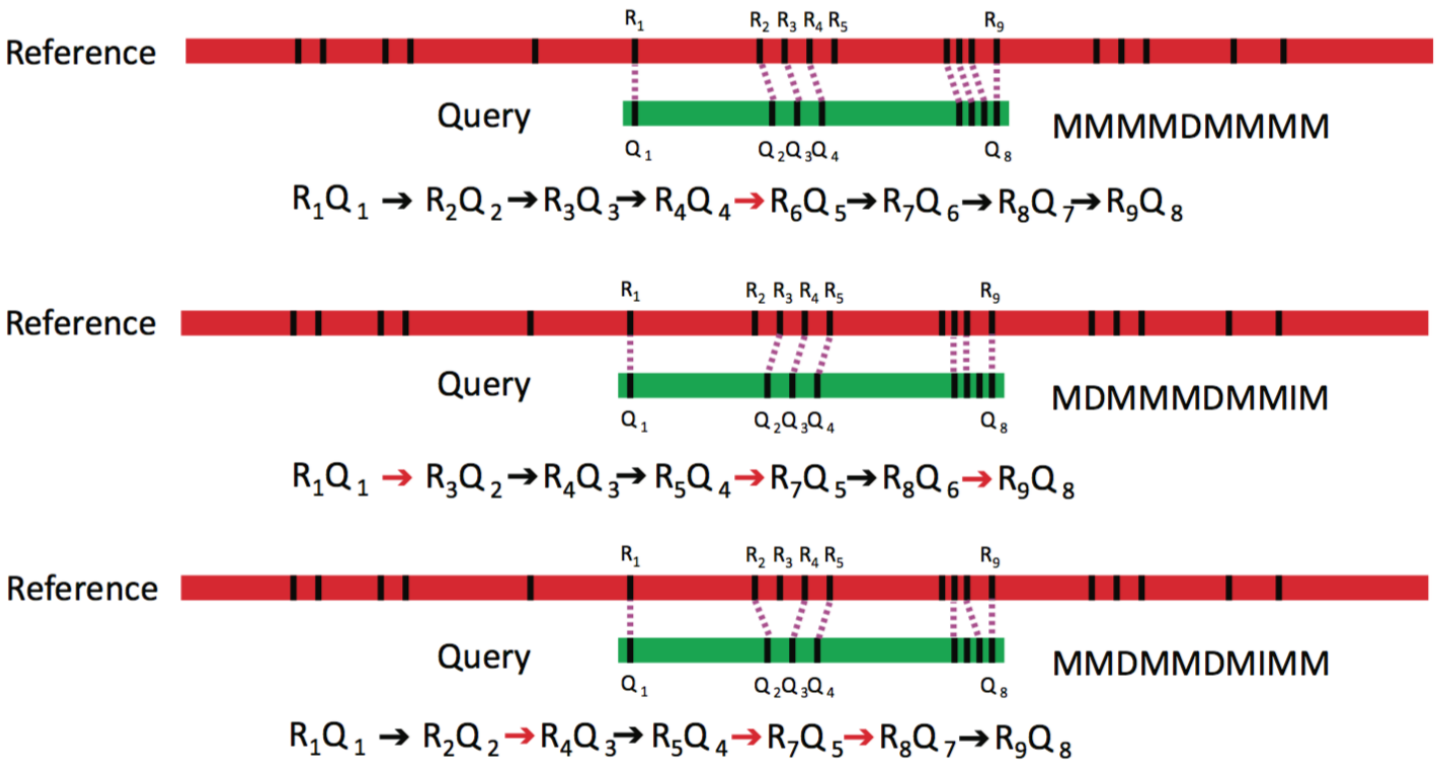
OMBlast: Объединение выравниваний (1)

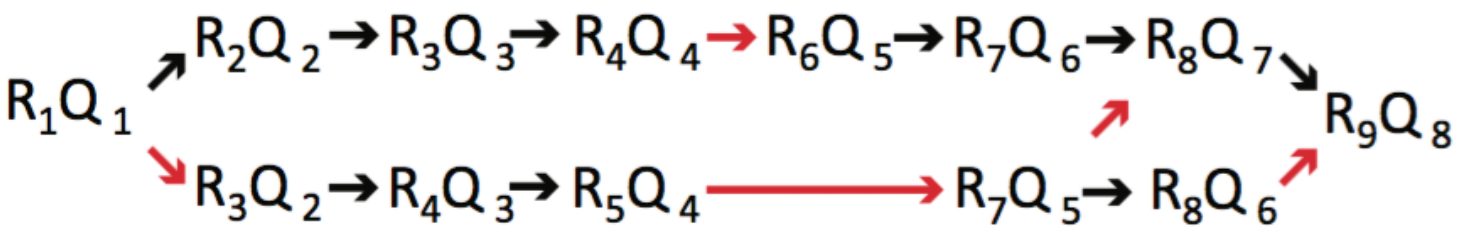
Строится взвешенный ациклический граф:

- 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



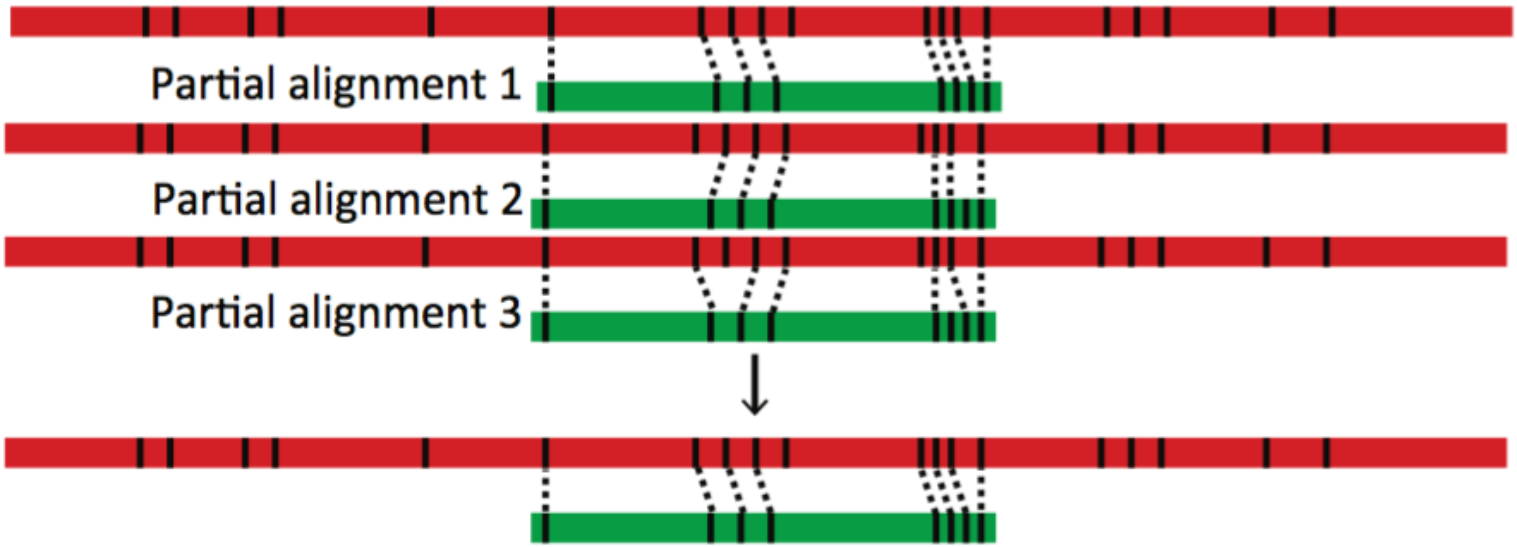
OMBlast: Объединение выравниваний (2)





OMBlast: Объединение выравниваний (3)

С помощью динамического программирования определяется путь в графе с наибольшим весом



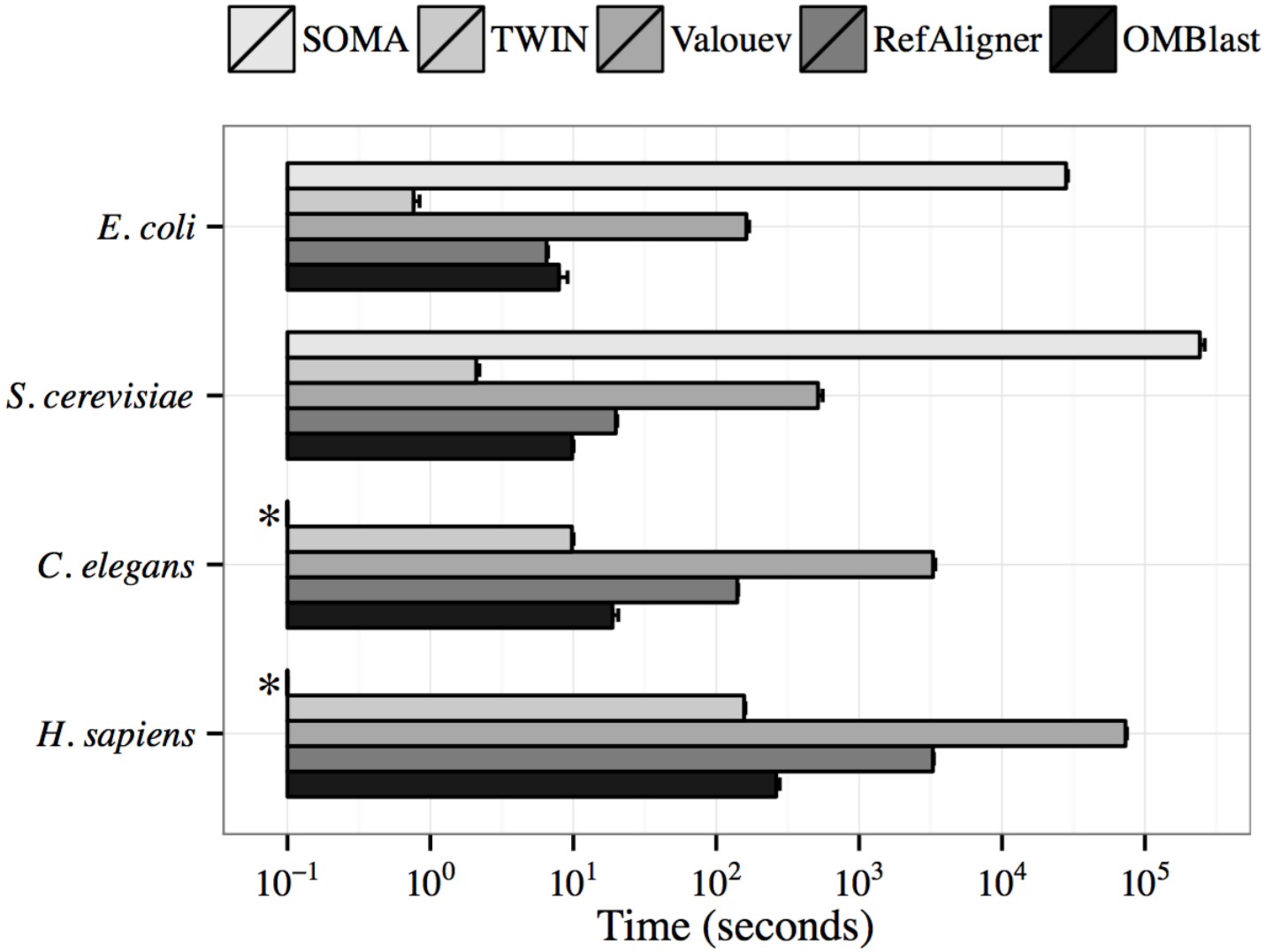
OMBlast: Построение итогового выравнивания

OMBlast: Результаты - входные данные

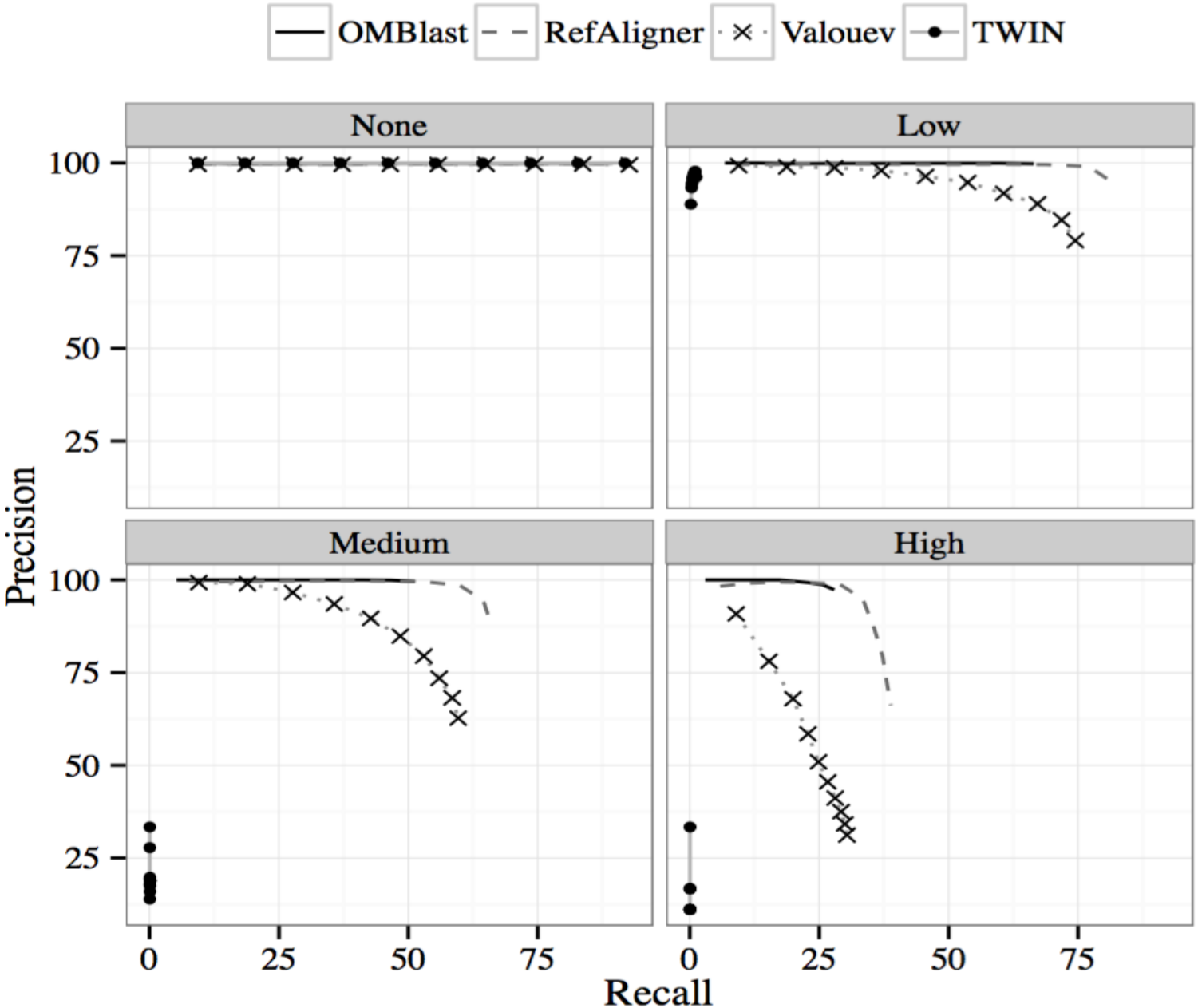
Organism	Genome Size (Mbp)	Total Signals	Average Bases Between Signals (kbp)
E. coli	4.6	683	6.8 ± 7.3
S. cerevisiae	12.1	1953	6.2 ± 6.7
C. elegans	100.3	14837	6.8 ± 8.0
H. sapiens	3088.3	377143	8.2 ± 83.2

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

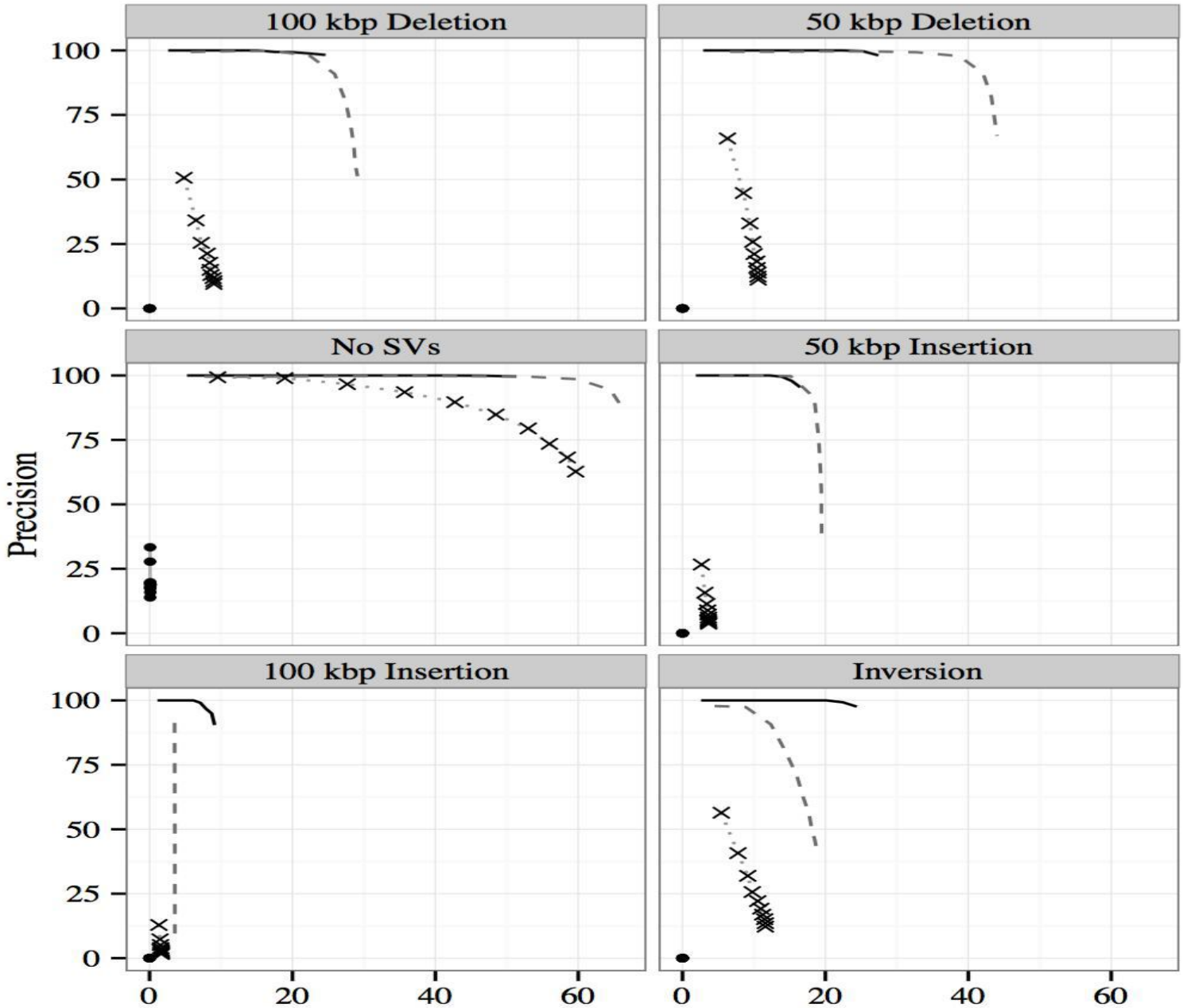
OMBlast: Результаты - время работы



OMBlast: Результаты - точность и полнота



OMBlast: Результаты - наличие SV



Ссылки

Исходники

В открытом доступе:

- TWIN
- OPTIMA
- MAligner
- OMBlast

Спасибо за внимание!