

# Обзор литературы по ассемблерам

Дмитрий Яковлев

EPAM Systems

17 октября 2016 г.

- 1 Введение
- 2 Модель ошибки на данных BioNano
- 3 Ассемблеры
  - TWIN
  - OPTIMA
  - MAligner
  - OMBlast

# Введение



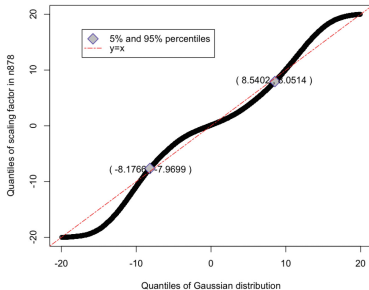
# Модель ошибки на данных BioNano

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

# Модель ошибок: ошибка в длине фрагмента

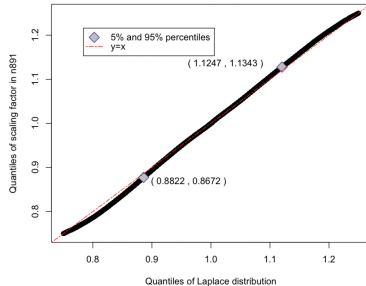
Валуев:

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



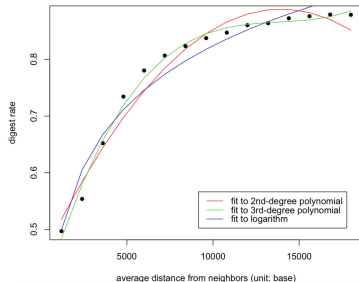
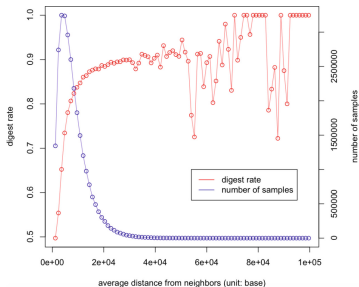
Новый подход:

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



# Модель ошибок: пропущенные разрезы

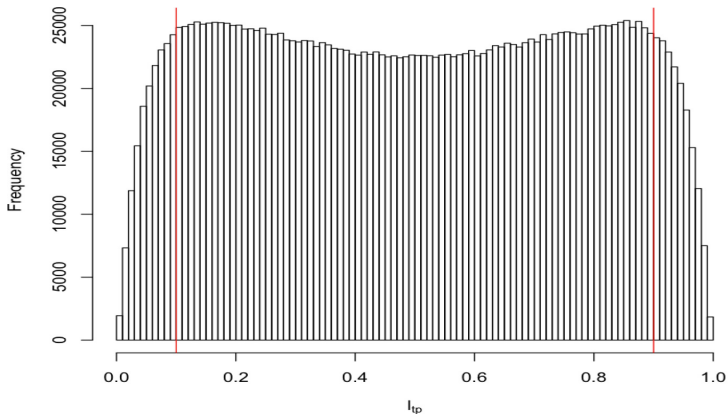
Было замечено, что вероятность пропущенного разреза зависит от длины до соседних разрезов.



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



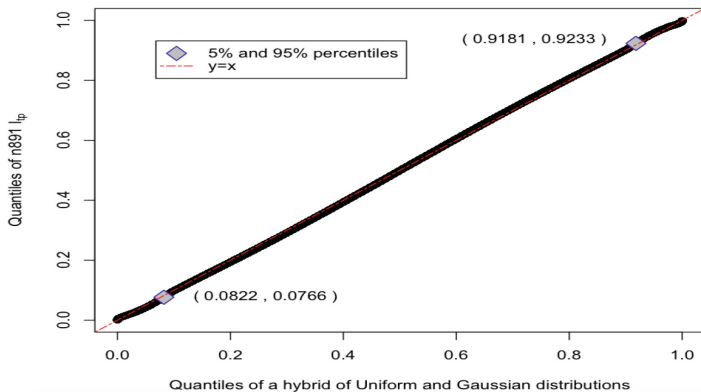
# Модель ошибок: лишние разрезы (1)



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

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

# Модель ошибок: лишние разрезы (2)



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

# Ассемблеры

TWIN



# OPTIMA



# MAligner



Два подхода:

- На основе алгоритма Смита-Ватермана
  - 1 Построение множества выравниваний на референсе
  - 2 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

$\sigma_{min}$  - для фрагментов малой длины, ошибка больше

$\alpha$  - 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



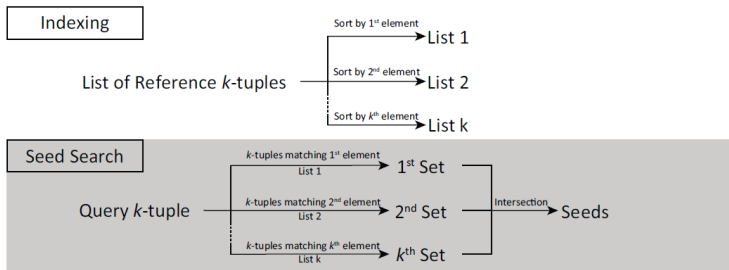
# OMBlast: Поиск стартовых сидов - индексация

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

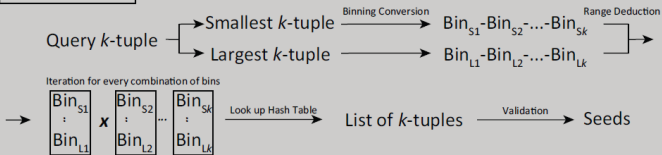
## Binning

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

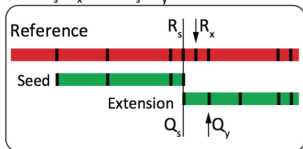
## Seed Search



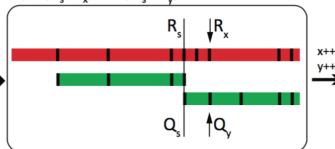
# OMBlast: Расширение сидов



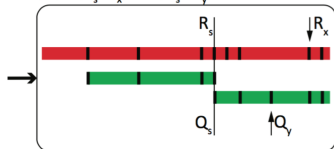
(i)  $D(R_s, R_x) < D(Q_s, Q_y)$



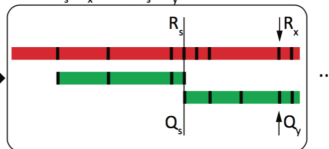
(ii)  $D(R_s, R_x) \sim D(Q_s, Q_y)$



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



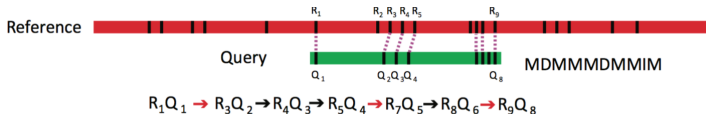
(iv)  $D(R_s, R_x) \sim D(Q_s, Q_y)$



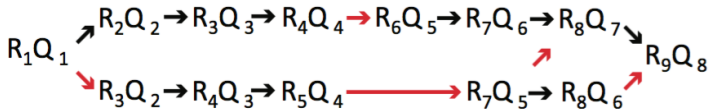
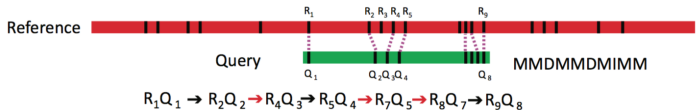
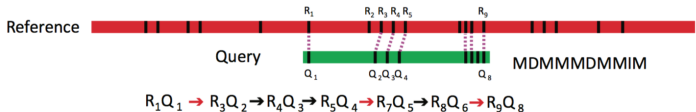
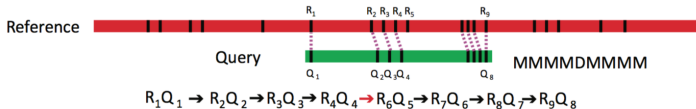
# OMBlast: Объединение выравниваний (1)

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

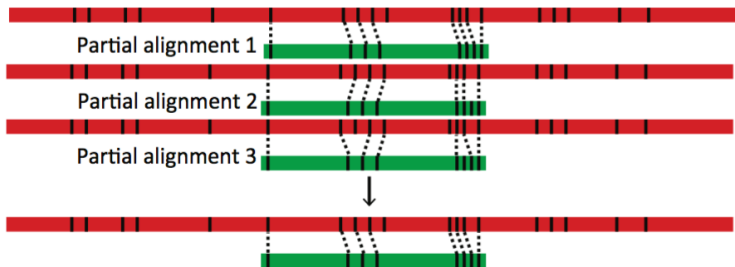


# OMBlast: Объединение выравниваний (2)



# OMBlast: Объединение выравниваний (3)

С помощью динамического программирования определяется путь в графе с наибольшим весом



# OMBlast: Построение итогового выравнивания

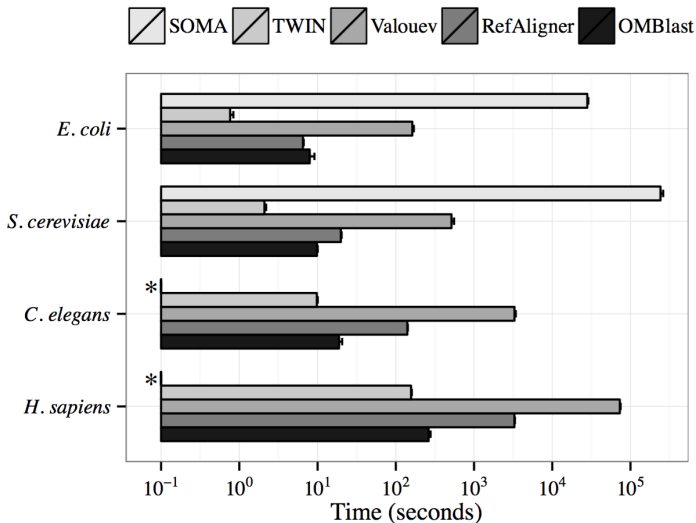
# OMBlast: Результаты - входные данные

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

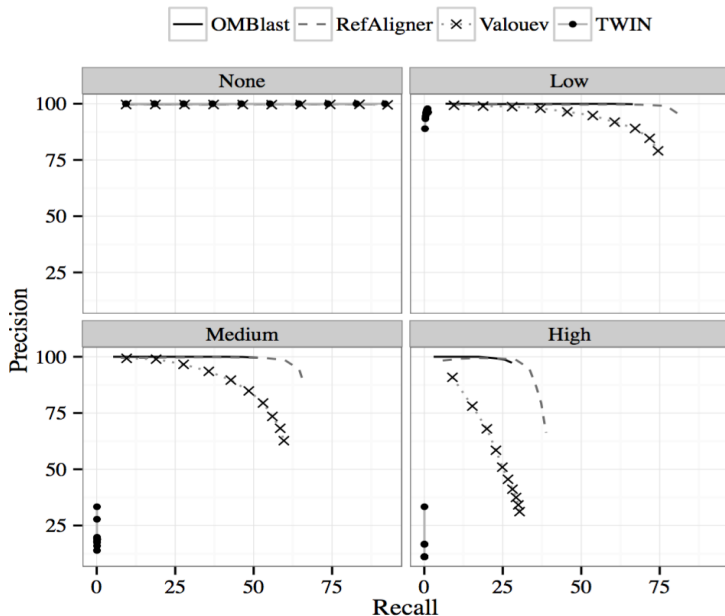
Error Rate	None	Low	Medium	High
Extra Signal Rate	0	0.000005	0.00001	0.00002
Missing Signal Rate	0	0.05	0.1	0.2
Scaling	0	0.02	0.04	0.08
Measurement (bp)	0	500	500	500
Resolution (bp)	0	1200	1200	1200



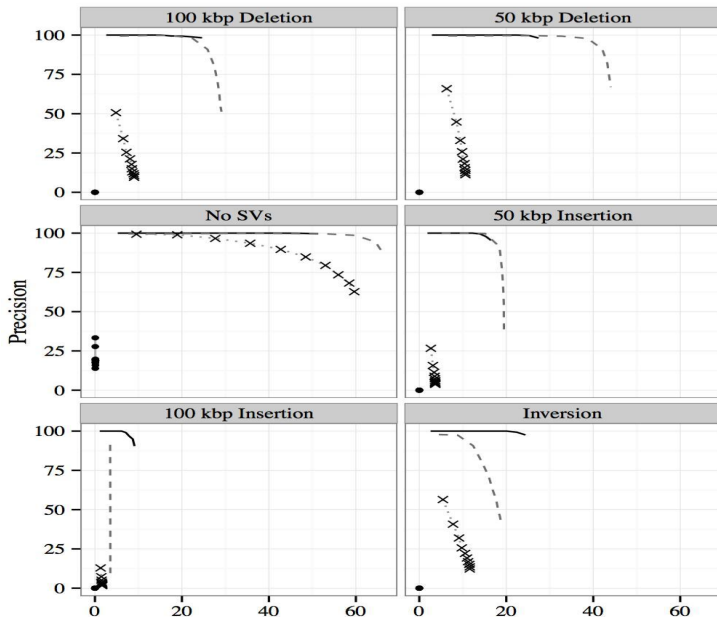
# OMBlast: Результаты - время работы



# OMBlast: Результаты - точность и полнота



# OMBlast: Результаты - наличие SV



Спасибо за внимание!