

Algoritmi per la trasformata di Burrows–Wheeler posizionale con compressione run-length

Davide Cozzi

Relatore: *Prof.ssa Raffaella Rizzi* **Correlatore:** *Dr. Yuri Pirola*

*Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Comunicazione (DISCo)
Università degli Studi di Milano Bicocca*

26 Ottobre 2022



- 1 Introduzione e scopo della tesi
- 2 Run-length encoded PBWT
- 3 Risultati sperimentali
- 4 Conclusioni e sviluppi futuri

Il pangenoma

Un cambio di paradigma

- singolo genoma \implies insieme di genomi
- studio delle varianti geniche tra genomi di diversi individui

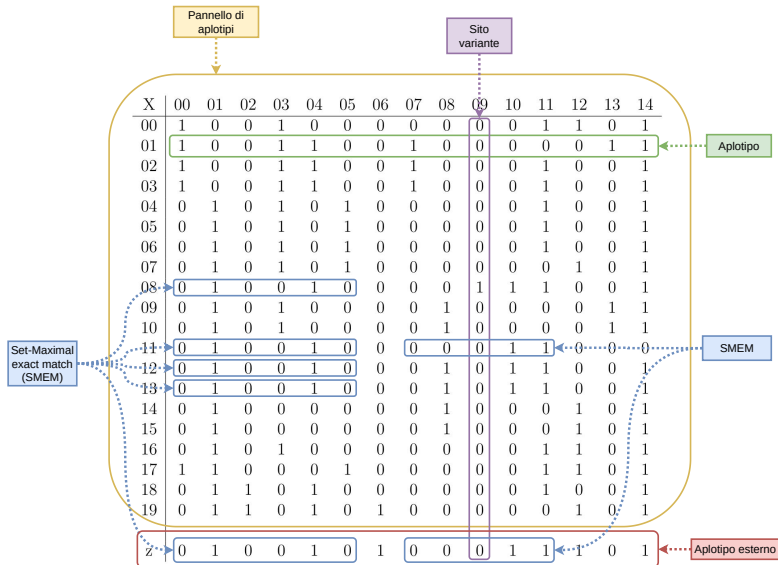
Rappresentazioni del pangenoma

- grafo del pangenoma
- **pannello di aplotipi**

Aplotipo

Insieme di alleli, ovvero di varianti, che un organismo eredita da ogni genitore, a meno di mutazioni.

Il pangenoma




Trasformata di Burrows–Wheeler posizionale - *Durbin, Bioinformatics, 2014*

			Prefix array															
i	d_5	a_5	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	
00	05	14	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	
01	00	15	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	
02	01	17	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	
03	04	00	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	
04	02	04	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
05	00	05	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
06	00	06	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
07	00	07	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
08	00	09	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	
09	00	10	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	
10	00	16	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	
11	05	08	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	
12	00	11	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
13	00	12	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	
14	00	13	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	
15	03	18	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
16	00	19	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	
17	04	01	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	
18	00	02	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	
19	00	03	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	

Trasformata di Burrows–Wheeler posizionale - *Durbin, Bioinformatics, 2014*

Divergence array																		
i	d_5	a_5	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	
00	05	14	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	
01	00	15	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	
02	01	17	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	
03	04	00	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	
04	02	04	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
05	00	05	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
06	00	06	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
07	00	07	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
08	00	09	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	
09	00	10	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	
10	00	16	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	
11	05	08	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	
12	00	11	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
13	00	12	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	
14	00	13	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	
15	03	18	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
16	00	19	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	
17	04	01	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	
18	00	02	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	
19	00	03	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	

Trasformata di Burrows–Wheeler posizionale - *Durbin, Bioinformatics, 2014*


i	d_5	a_5	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14
00	05	14	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
01	00	15	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
02	01	17	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1
03	04	00	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
04	02	04	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
05	00	05	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
06	00	06	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
07	00	07	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
08	00	09	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
09	00	10	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
10	00	16	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
11	05	08	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1
12	00	11	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
13	00	12	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1
14	00	13	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1
15	03	18	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
16	00	19	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
17	04	01	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
18	00	02	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
19	00	03	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1

Scopo della tesi

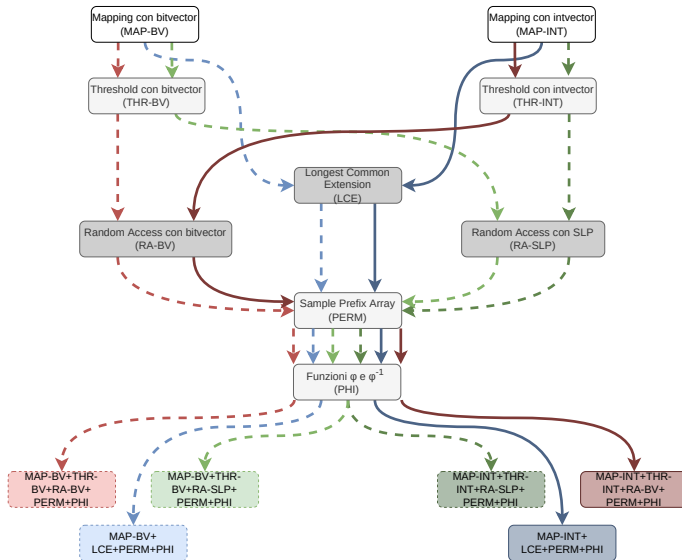
Lo scopo di questa tesi è quello di creare una variante run-length encoded della PBWT (RLPBWT) che permetta il calcolo degli SMEM con aplotipo esterno, in modo efficiente dal punto di vista della memoria richiesta.

Calcolo degli SMEM naïve (N siti e M aplotipi): $\mathcal{O}(N^2M)$

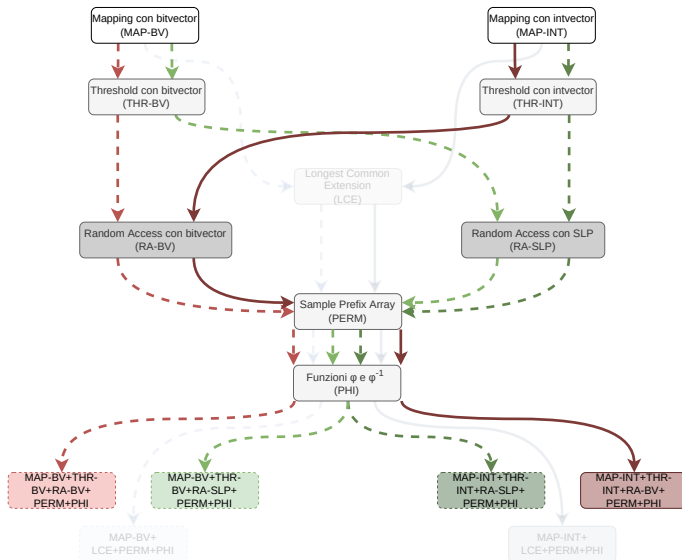
Calcolo degli SMEM per Durbin (c numero SMEM):

- tempo: $\mathcal{O}(NM) + \text{Avg. } \mathcal{O}(N + c)$
- spazio: $\mathcal{O}(NM) \Rightarrow \underline{13NM \text{ byte}}$

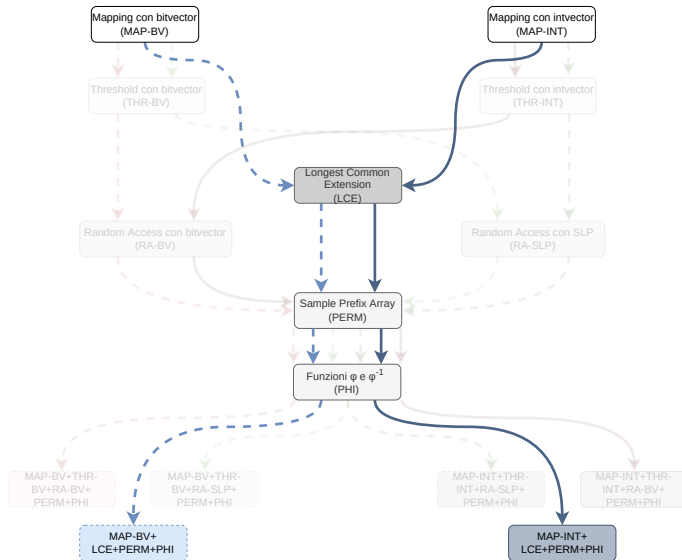
Sottostrutture e strutture dati composte per la RLPBWT



Sottostrutture e strutture dati composte per la RLPBWT

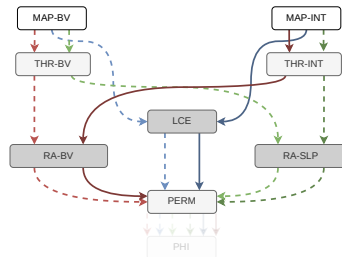


Sottostrutture e strutture dati composte per la RLPBWT



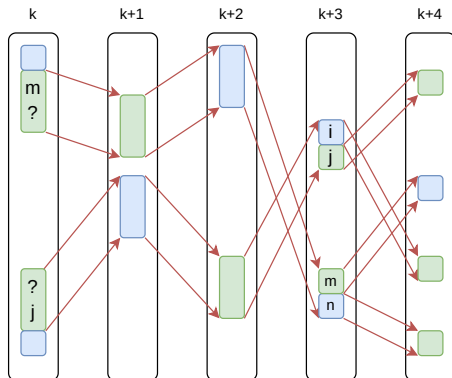
Matching statistics e calcolo degli SMEM

X	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14
00	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
01	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
02	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
03	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
04	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
05	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
06	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
07	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
08	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1
09	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
10	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
11	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
12	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1
13	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1
14	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
15	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
16	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
17	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1
18	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
19	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
z	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1

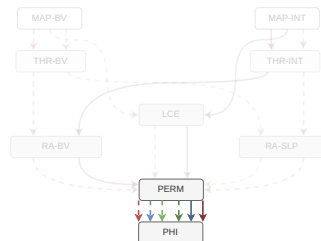


MS \ k	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14
row	19	19	16	15	13	13	19	19	19	19	11	11	17	17	17
len	1	2	3	4	5	6	4	5	6	7	4	5	2	3	4

Struttura per le funzioni φ e φ^{-1}



...



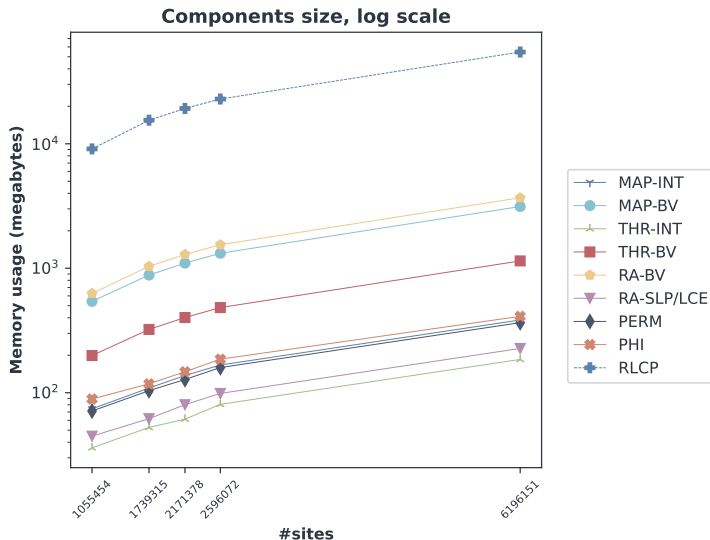
Dati in input

Pannelli di varianti reali

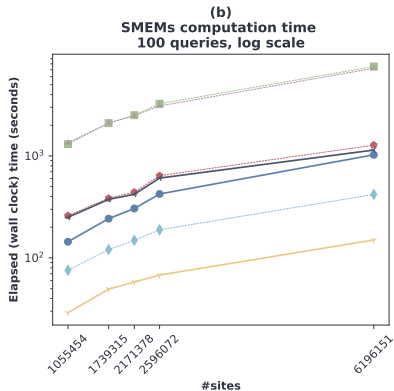
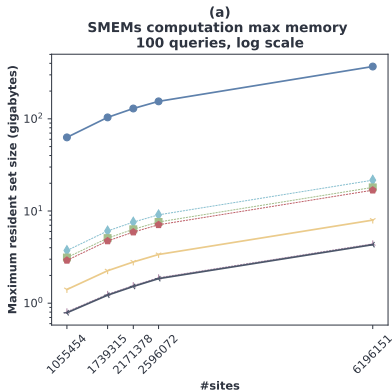
- dati reali relativi alla phase 3 del **1000 Genome Project**
- numero costante di aplotipi: 5008
- estrazione di 100 query \implies pannelli con 4908 aplotipi
- numero variabile di siti

Chr	#Siti	Media run
chr22	1.055.454	14
chr20	1.739.315	11
chr18	2.171.378	11
chr16	2.596.072	12
chr1	6.196.151	11

Costo in memoria delle componenti



Performance del calcolo degli SMEM con 100 query



Considerazioni e sviluppi futuri

Considerazioni finali

- le strutture dati e gli algoritmi proposti hanno confermato le potenzialità dell'uso di strutture run-length encoded in pangenomica
- l'obiettivo della tesi, ovvero lo sviluppo di un algoritmo efficiente in spazio per il calcolo degli SMEM di un aploipo esterno contro un pannello, è stato raggiunto con risultati interessanti

Sviluppi futuri

- gestione di pannelli di query
- RLPBWT con dati mancanti
- SMEM interni con RLPBWT
- RLPBWT multiallelica

Ulteriori dettagli

Bonizzoni, Boucher, Cozzi, Gagie, Kashgouli, Köppl e Rossi:

Compressed data structures for population-scale positional Burrows–Wheeler transforms
bioRxiv, 2022

17th Workshop on Compression, Text and Algorithms (WCTA) - Concepción (Cile)
11 Novembre 2022



Grazie per l'attenzione

- [1] Richard Durbin.
Efficient haplotype matching and storage using the positional BurrowsWheeler transform (PBWT).
Bioinformatics, 30(9):1266–1272, 01 2014.
- [2] Jasmijn A Baaijens, Paola Bonizzoni, Christina Boucher, Gianluca Della Vedova, Yuri Pirola, Raffaella Rizzi, and Jouni Sirén.
Computational graph pangenomics: a tutorial on data structures and their applications.
Natural Computing, pages 1–28, 2022.
- [3] Travis Gagie, Giovanni Manzini, Gonzalo Navarro, Hiroshi Sakamoto, Louisa Seelbach Benkner, Yoshimasa Takabatake, et al.
Practical random access to SLP-compressed texts.
In *International Symposium on String Processing and Information Retrieval*, pages 221–231. Springer, 2020.
- [4] Massimiliano Rossi, Marco Oliva, Ben Langmead, Travis Gagie, and Christina Boucher.
MONI: A pangenomic index for finding maximal exact matches.
Journal of Computational Biology, 02 2022.
- [5] Christina Boucher, Travis Gagie, I Tomohiro, Dominik Köppl, Ben Langmead, Giovanni Manzini, Gonzalo Navarro, Alejandro Pacheco, and Massimiliano Rossi.
PHONI: Streamed matching statistics with multi-genome references.
In *2021 Data Compression Conference (DCC)*, pages 193–202. IEEE, 2021.
- [6] 1000 Genomes Project Consortium et al.
A global reference for human genetic variation.
Nature, 526(7571):68, 2015.

PBWT - *Durbin, Bioinformatics, 2014*

Dato pannello di M aplotipi, lunghi N siti (biallelici: $\Sigma = \{0, 1\}$), si definisce PBWT del pannello una collezione di $N + 1$ coppie di array (a_k, d_k) , $0 \leq k \leq N$, dove:

- a_k è il **prefix array** della colonna k
 - d_k è il **divergence array** della colonna k
-
- la PBWT è basata sul riordinamento co-lessicografico a ogni colonna
 - il pannello, riordinato in ogni colonna k con a_k , è detto matrice PBWT
 - aplotipi simili, riordinati consecutivamente alla colonna k , è molto probabile presentino il medesimo carattere in colonna $k + 1$

Run-length encoding

Il run-length encoding consiste nel memorizzare le *run*, ovvero sequenze massimali di caratteri uguali, come coppie:

(carattere, lunghezza della run)

000000 \implies (0,6)

Definizione MS e calcolo SMEM

Matching statistics per la PBWT

Dato un pannello $X = \{x_0, \dots, x_{M-1}\}$, $x_i = N$, e un aplotipo esterno z , tale che $|z| = N$, si definisce **matching statistics** di z su X un array MS di coppie (row, len) , $|MS| = N$, tale che:

- $x_{MS[i].row}[i - MS[i].len + 1, i] = z[i - MS[i].len + 1, i]$, ovvero si ha che l'aplotipo esterno ha un match, lungo $MS[i].len$ e terminante in colonna i , con la riga $MS[i].row$ -esima del pannello
- $z[i - MS[i].len, i]$ non è un suffisso, terminante in colonna i , di un qualsiasi sottoinsieme di righe di X

SMEM da MS

Dato un array di matching statistics MS si ha che $z[i - l + 1, i]$ presenta uno SMEM di lunghezza l con la riga $MS[i].row$ -esima del pannello X sse:
 $MS[i].len = l \wedge (i = N - 1 \vee MS[i].len \geq MS[i + 1].len)$

Mapping e threshold

Colonna matrice PBWT

$$y^5 = 00101111000000000000$$

intvector compressi

$$p_5 = [0, 2, 3, 4, 8]$$

$$uv_5 = [0, 2, 1, 3, 5], \quad c[5] = 15, \quad start_5 = \top$$

$$t_5 = [0, 3, 3, 4, 11]$$

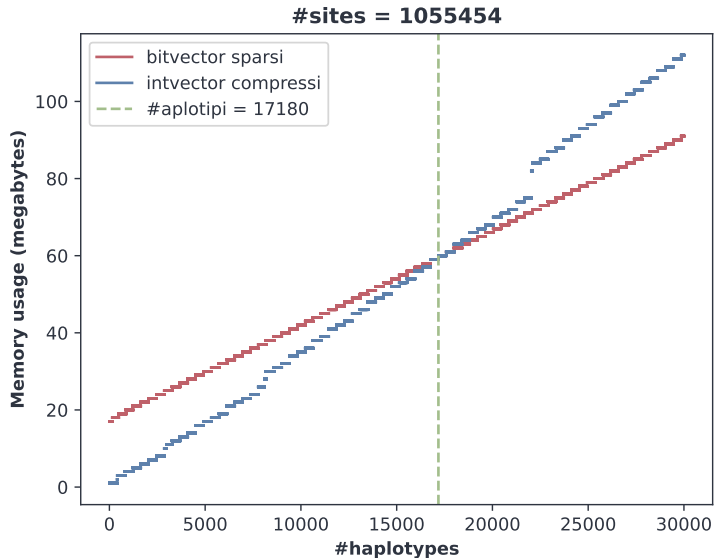
bitvector sparsi

$$h_5 = 01110001000000000001$$

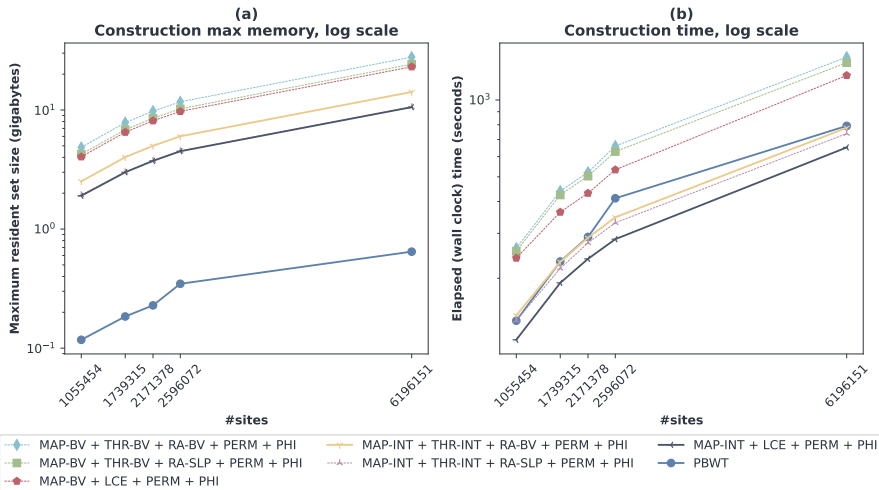
$$u_5 = 0110000000000001, \quad v_5 = 10001, \quad c[5] = 15, \quad start_5 = \top$$

$$t_5 = 10111000000100000000$$

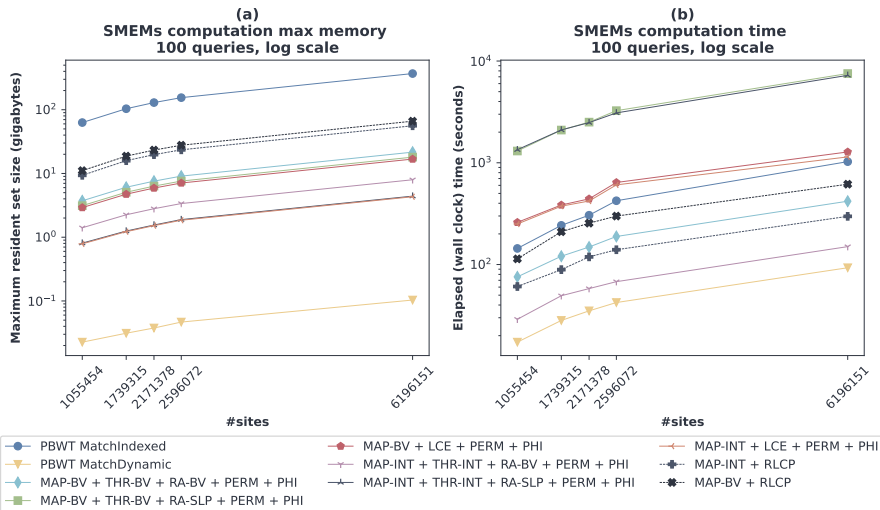
Bitvector vs Intvector, spazio



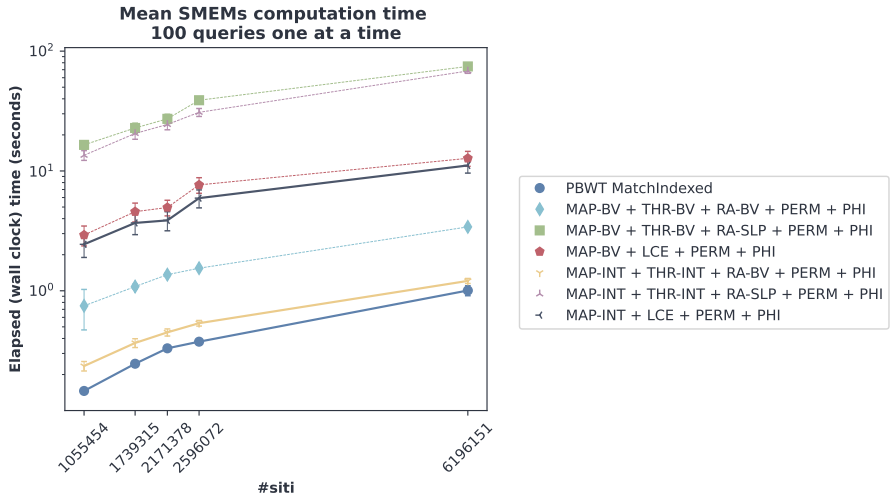
Performance costruzione strutture dati



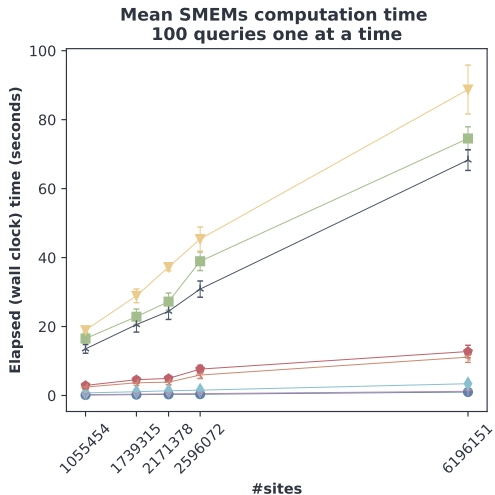
Performance calcolo degli SMEM con 100 query



Performance calcolo degli SMEM per singole query

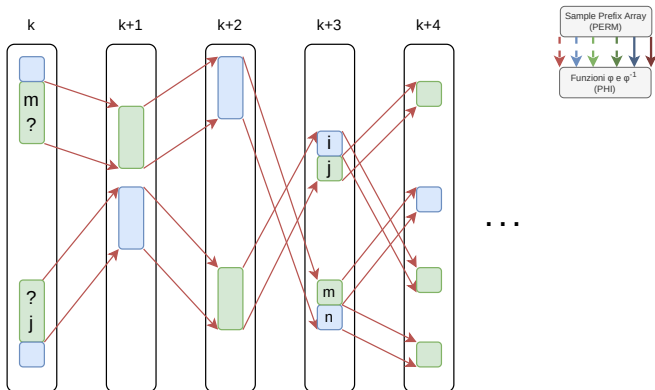


Performance calcolo degli SMEM per singole query



- PBWT MatchIndexed
- ▼ PBWT MatchDynamic
- ◆ MAP-BV + THR-BV + RA-BV + PERM + PHI
- MAP-BV + THR-BV + RA-SLP + PERM + PHI
- ⬠ MAP-BV + LCE + PERM + PHI
- ⋈ MAP-INT + THR-INT + RA-BV + PERM + PHI
- ⋈ MAP-INT + THR-INT + RA-SLP + PERM + PHI
- ◀ MAP-INT + LCE + PERM + PHI

Struttura per le funzioni φ e φ^{-1}



$$\Phi_j = [0, 0, 0, 1, 0, \dots], \quad \Phi_m^{-1} = [0, 0, 0, 1, 0, \dots], \quad \Phi_{supp} = [i, \dots], \quad \Phi_{supp}^{-1} = [n, \dots]$$

$$\Phi_{supp}^j[\text{rank}_j^\varphi(0)] = \Phi_{supp}^j[0] = i, \quad \Phi_{supp}^{-1}{}^m[\text{rank}_m^{\varphi^{-1}}(0)] = \Phi_{supp}^{-1}{}^m[0] = n$$