

# 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



# Outline

- 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

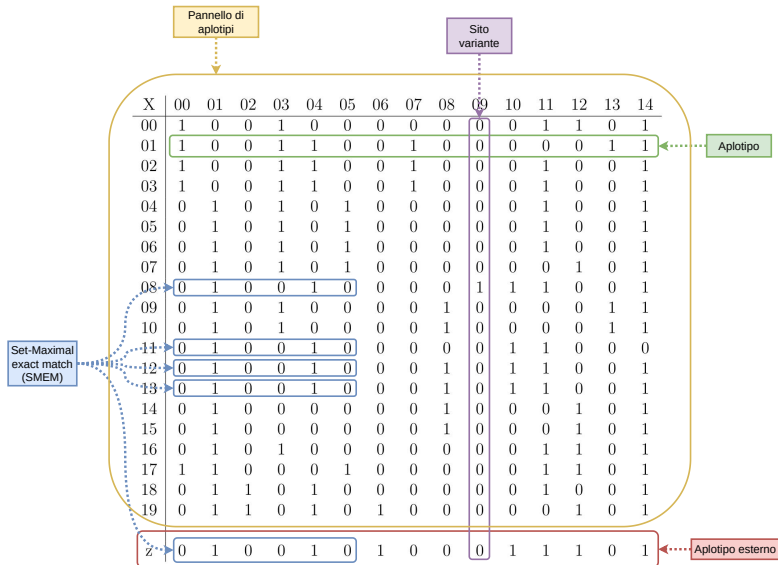
- singolo genoma  $\Rightarrow$  insieme di genomi
- studio delle varianti geniche tra genomi di diversi individui

## Rappresentazioni del pangenoma

- grafo del pangenoma
- pannello di aplotipi

Un **aplotipo** è l'insieme di alleli, ovvero di varianti che, a meno di mutazioni, un organismo eredita da ogni genitore.

# Il pangenoma



# Trasformata di Burrows–Wheeler posizionale

## 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  $k + 1$

# Trasformata di Burrows–Wheeler posizionale

| i  | d <sub>5</sub> | a <sub>5</sub> | 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

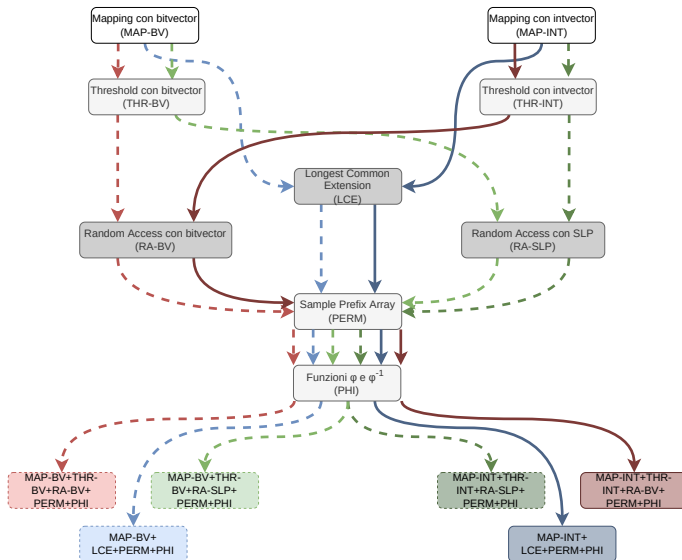
Lo scopo di questa tesi è stato quello di creare una variante run-length encoded della PBWT (RLPBWT) che permettesse, in modo efficiente dal punto di vista della memoria richiesta, il calcolo degli SMEM con aplotipo esterno.

Complessità calcolo degli SMEM con un algoritmo naïve:  $\mathcal{O}(N^2M)$

Calcolo degli SMEM con aplotipo esterno per Durbin:

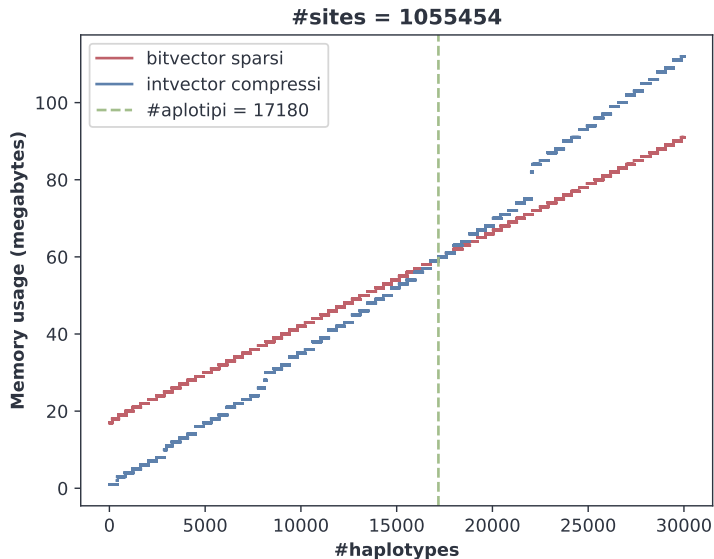
- tempo:  $\mathcal{O}(NM) + \text{Avg. } \mathcal{O}(N + c)$
- spazio:  $\mathcal{O}(NM) \Rightarrow \underline{\mathbf{13NM \text{ byte}}}$

# Sottostrutture e strutture dati composte per la RLPBWT





# Qualche confronto in spazio



# Calcolo degli 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  $MS[i].len$ , 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  $X$

# Calcolo degli 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:

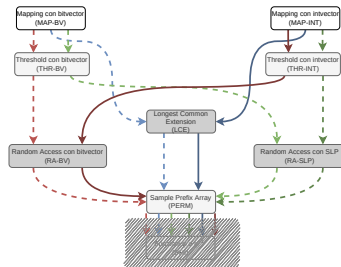
- $x_{MS[i].row}[i - MS[i].len + 1, i] = z[i - MS[i].len + 1, i]$ , ovvero si ha che l'aplotipo esterno ha un match, lungo  $MS[i].len$ , terminante in colonna  $i$ , con la riga  $MS[i].row$ -esima del pannello
- $z[i - MS[i].len, i]$  non è un suffisso terminante in colonna  $i$  di un qualsiasi sottoinsieme 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:  
 $MS[i].len = l \wedge (i = N - 1 \vee MS[i].len \geq MS[i + 1].len)$

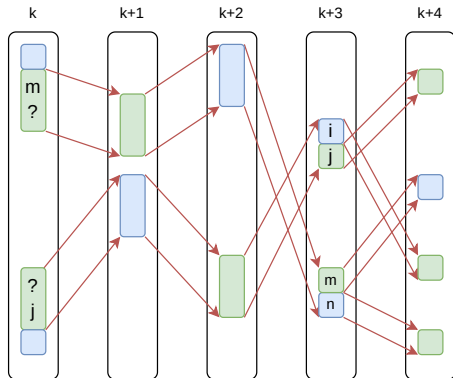
# Esempio di matching statistics

| 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  | 0  | 1  | 0  |
| z  | 0  | 1  | 0  | 0  | 1  | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 0  | 1  |

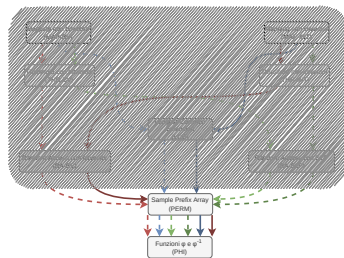


| k   | 00 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| row | 19 | 19 | 16 | 15 | 13 | 13 | 19 | 19 | 19 | 19 | 11 | 11 | 17 | 17 | 17 |
| len | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 4  | 5  | 6  |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

# Struttura per le funzioni $\varphi$ e $\varphi^{-1}$



...



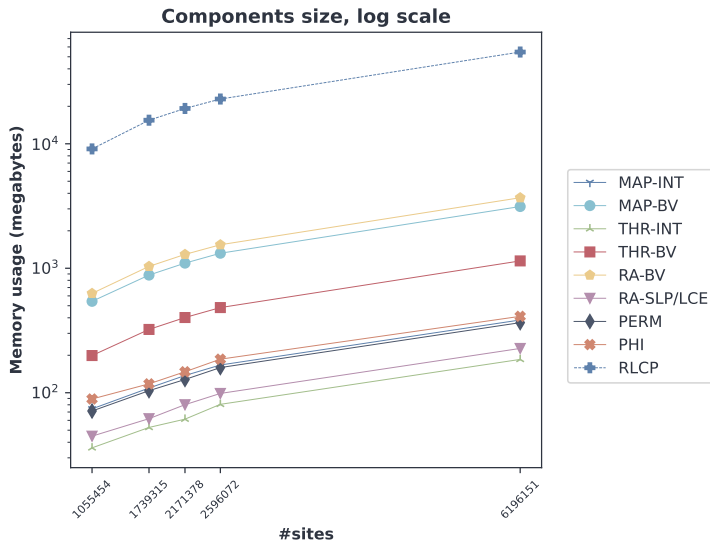
# Dati di input

## Pannelli di varianti reali

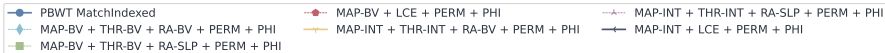
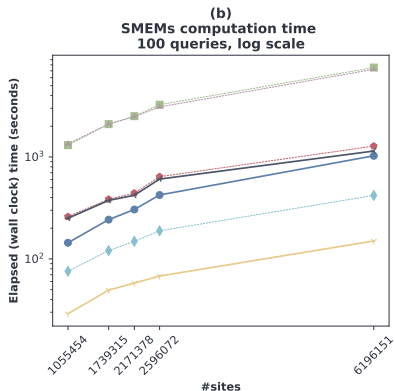
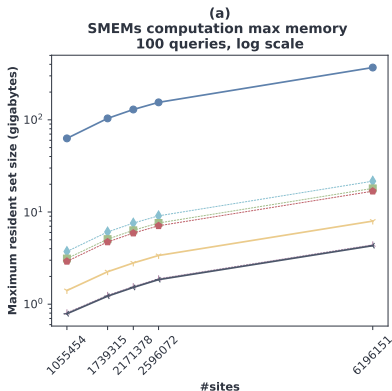
- dati reali relativi alla phase 3 del **1000 Genome Project**
- numero costante di aplotipi: 5008
- estrazione di 100 query  $\implies$  pannelli con 4908 aplotipi
- numero variabile di siti

| 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 calcolo degli SMEM con 100 query





# Considerazioni e sviluppi futuri

## Alcune considerazioni

- le strutture dati e gli algoritmi proposti hanno confermato la 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 aplotipo esterno contro un pannello, è stato raggiunto con risultati molto interessanti

## Sviluppi futuri

- ottimizzazioni per pannelli di query
- SMEM interni con RLPBWT
- RLPBWT con dati mancanti
- RLPBWT multiallelica
- calcolo K-SMEM con RLPBWT

## Ulteriori dettagli

**Bonizzoni, Boucher, Cozzi, Gaggie, Kashgouli, Köppl e Rossi:**

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

*17th Workshop on Compression, Text and Algorithms (WCTA), 11 Novembre 2022*

# Grazie per l'attenzione





# Mapping e threshold

## Colonna matrice PBWT

$$y^5 = 00101111000000000000$$

## intvector compressi

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

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

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

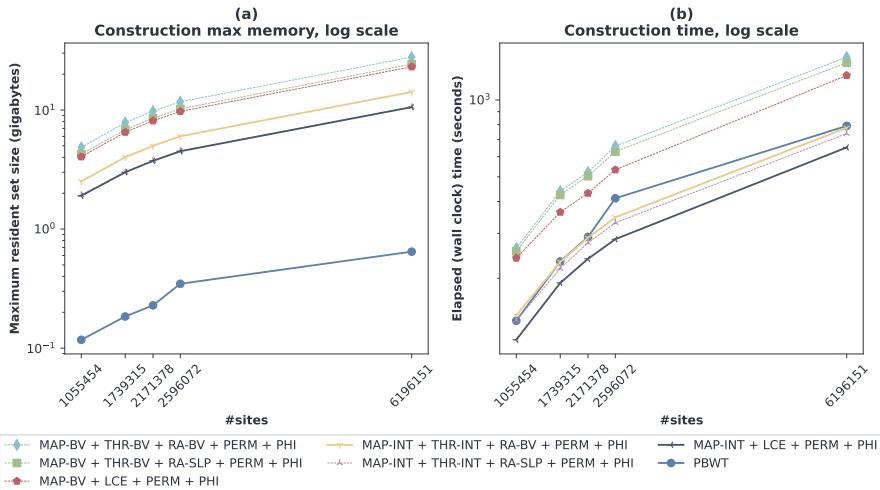
## bitvector sparsi

$$h_5 = 01110001000000000001$$

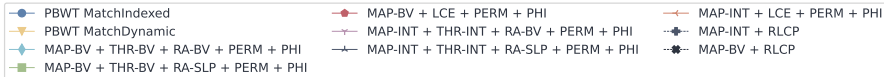
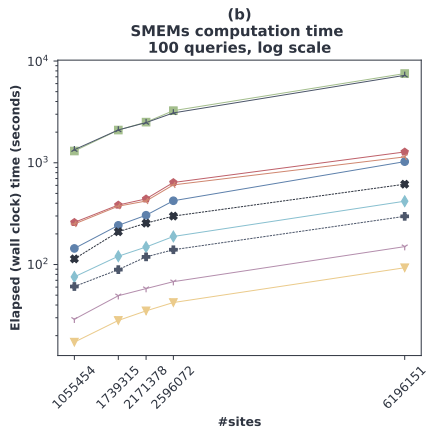
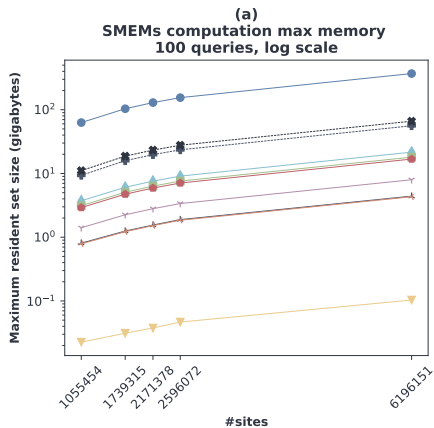
$$u_5 = 0110000000000001, \quad v_5 = 10001, \quad c[5] = 15, \quad start_5 = \top$$

$$t_5 = 10111000000100000000$$

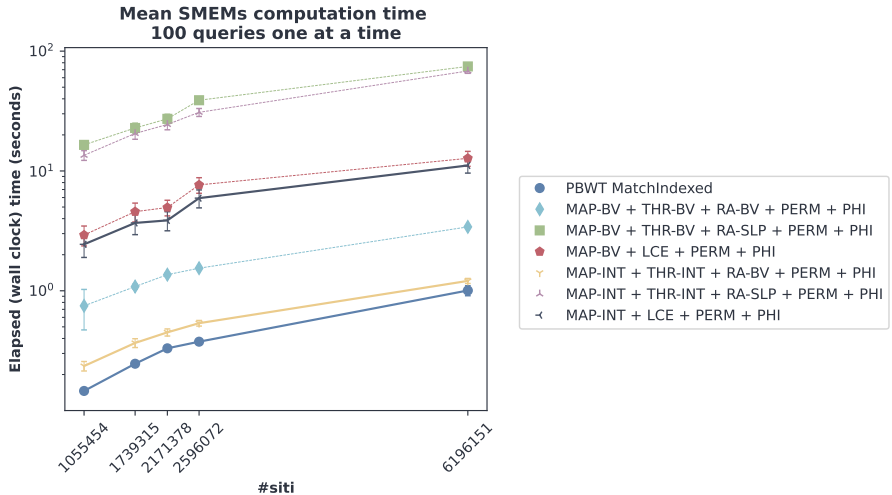
# Performance costruzione strutture dati



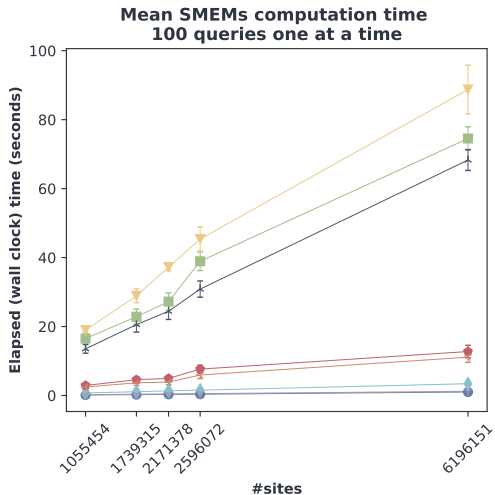
# Performance calcolo degli SMEM con 100 query



# Performance calcolo degli SMEM per singole query



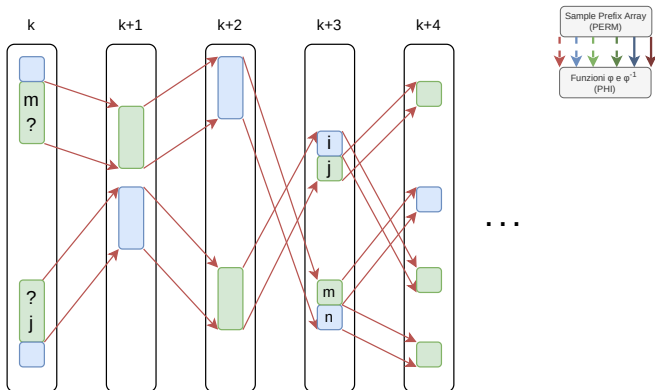
# Performance calcolo degli SMEM per singole query



- 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 $\varphi$ e $\varphi^{-1}$



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

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