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

Un punto di vista per il pangenoma

Il pangenoma

- studio di un insieme di genomi provenienti da diversi individui
- Studio delle varianti geniche

- unica sequenze per multiple sequenze lineari
- 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.

Un punto di vista per il pangenoma

Pannello di aplotipi

Sito variante

Aplotipo/ sample

Set-Maximal exact match (SMEM)

Aplotipo query/ pattern

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

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

Il pannello, riordinato in ogni colonna k con a_k, è detto: matrice PBWT.

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)`

Trasformata di Burrows–Wheeler posizionale

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

$$a_6 = [14, 15, 0, 9, 10, 16, 8, 11, 12, 13, 18, 19, 1, 2, 3, 17, 4, 5, 6, 7]$$

$$d_6 = [6, 0, 4, 2, 0, 0, 5, 0, 0, 0, 3, 0, 4, 0, 0, 6, 4, 0, 0, 0]$$

Scopo della tesi

Complessità temporale del 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: $\mathcal{O}(NM) \implies$ 13NM byte

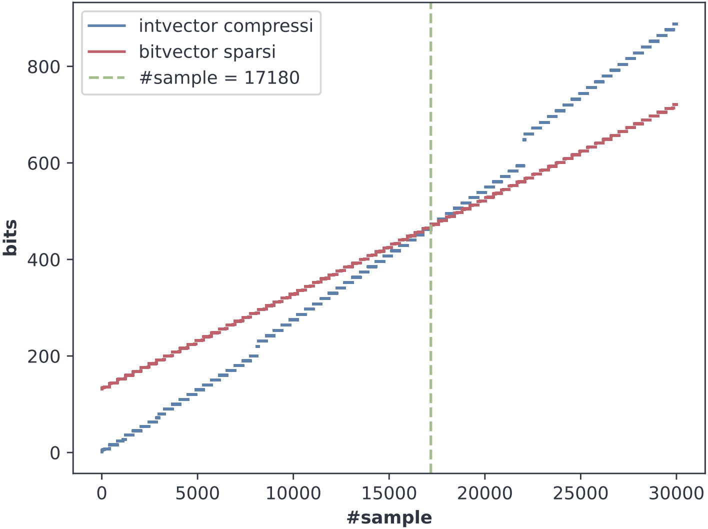
Lo scopo di questa tesi è stato quello di creare una variante run-length encoded della PBWT (RLPBWT) che permettesse, in modo efficiente dal punto di vista della memoria richiesta, il calcolo degli SMEM con aplotipo esterno.

Le componenti

Componenti innovative derivate dallo studio della RLBWT in ottica PBWT

- mapping tra una colonna e la successiva nella PBWT e threshold:
  - bitvector sparsi, con rank in $\mathcal{O}\left(\log\left(\frac{M}{\rho}\right)\right)$: `MAP-BV` e `THR-BV`
  - intvector compressi, con rank in $\mathcal{O}\left(\log\left(\rho\right)\right)$: `MAP-INT` e `THR-INT`
- random access:
  - bitvector, in $\mathcal{O}(1)$: `RA-BV`
  - SLP, in $\mathcal{O}(\log(NM))$: `RA-SLP`
- LCE query con SLP, in $\mathcal{O}(\log(NM))$: `LCE`
- prefix array sample: `PERM`
- struttura per le funzioni φ e φ^{-1}: `PHI`
- reverse longest common prefix: `RLCP`

Qualche confronto in spazio



Calcolo degli SMEM

Due macro soluzioni

1. usare l' RLCP, adattando l'algoritmo 5 di Durbin. Tale soluzione non permette di sapere quali righe del pannello in input presentino uno SMEM fino ad una certa colonna ma solo quante
2. usare l'array MS. Tale soluzione permette di riconoscere ogni riga del pannello in input che presenti uno SMEM fino ad una certa colonna

Calcolo degli SMEM

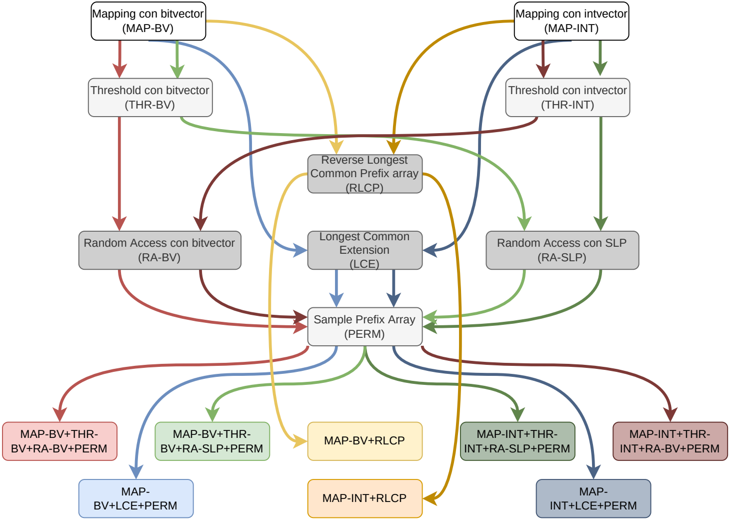
Due macro soluzioni

1. usare l' RLCP, adattando l'algoritmo 5 di Durbin. Tale soluzione non permette di sapere quali righe del pannello in input presentino uno SMEM fino ad una certa colonna ma solo quante
2. usare l'array MS. Tale soluzione permette di riconoscere ogni riga del pannello in input che presenti uno SMEM fino ad una certa colonna

Due macro alternative per il calcolo dell'array MS

1. usare le threshold e il random access al pannello (ispirandosi a MONI - *Rossi et al., Journal of Computational Biology, 2022*)
2. usare le LCE query (ispirandosi a PHONI - *Boucher et al., Data Compression Conference (DCC), 2021*)

Componenti e strutture dati, una panoramica

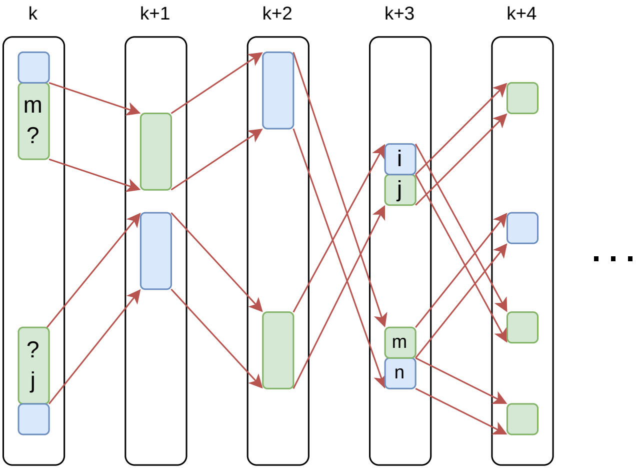


Matching statistics

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	1	0	1
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 φ e φ^{-1}



Sperimentazione e dati

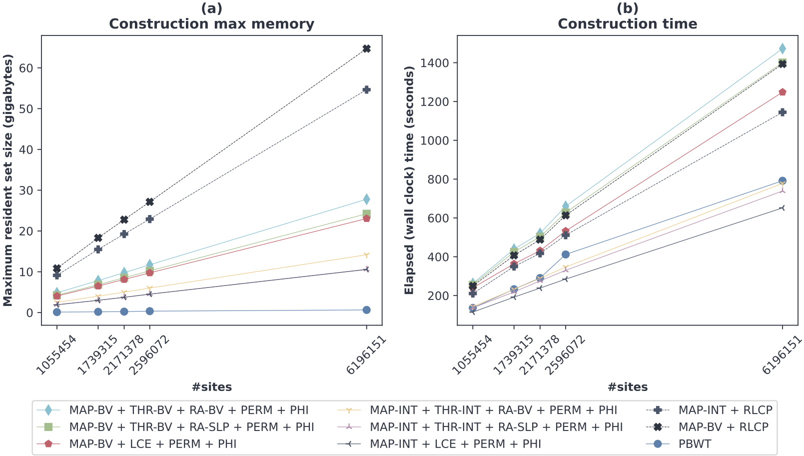
Implementazione e sperimentazione

La sperimentazione, orchestrata tramite `snakemake`, è stata effettuata su una macchina con processore Intel Xeon E5-2640 V4 (2,40GHz), 756GB di RAM, 768GB di swap e sistema operativo Ubuntu 20.04.4 LTS.
Si sono confrontate l'implementazione in C++ della RLPBWT e l'implementazione in C ufficiale della PBWT.

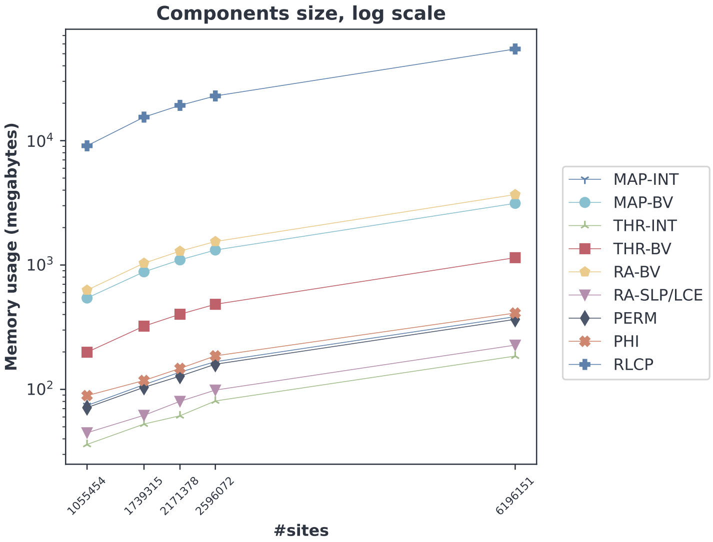
Pannelli del 1000 Genome Project con 4908 sample, avendone estratti 100 come query.

Chr	**#Siti**	**#Run totale**	**Max run**	**Media run**
chr22	1.055.454	14.772.105	2.450	14
chr20	1.739.315	19.966.504	2.176	11
chr18	2.171.378	24.288.263	2.365	11
chr16	2.596.072	31.187.856	2.330	12
chr1	6.196.151	69.671.952	2.721	11

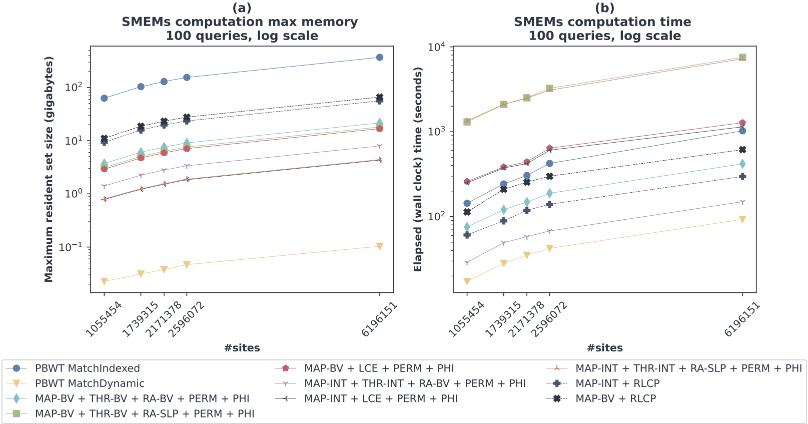
Performance costruzione strutture dati



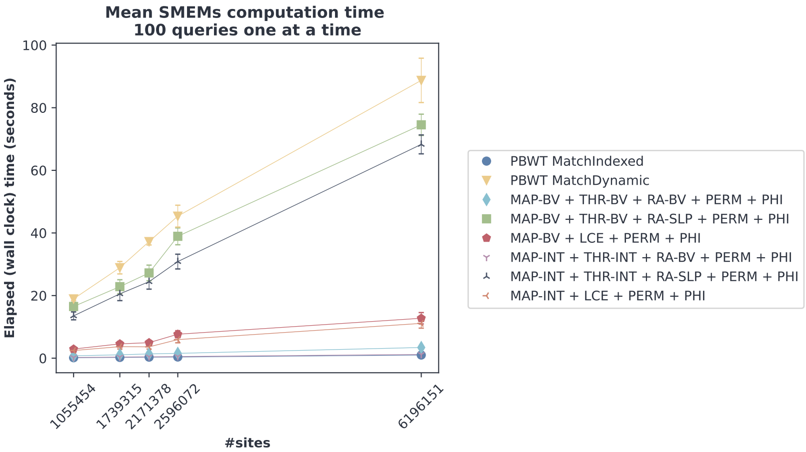
Costo in memoria delle componenti



Performance calcolo degli SMEM con 100 query



Performance calcolo degli SMEM per singole query



Conclusioni e sviluppi futuri

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'obbiettivo 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

 Conclusioni e sviluppi futuri

Ulteriori dettagli

Bonizzoni, Boucher, Cozzi, Gagie, Kashgouli, Köppl e Rossi:
Compressed data structures for population-scale positional Burrows–Wheeler transforms,
bioRxiv (preprint), 2022

Grazie per l'attenzione