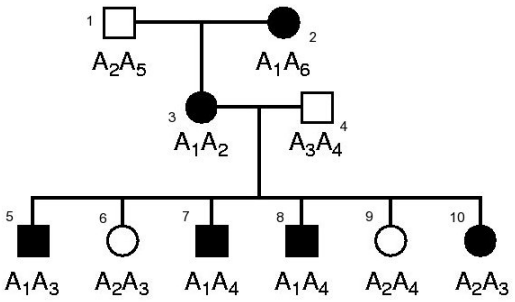
Formaty danych w analizie genetycznej człowieka

Pliki danych. Dane do analizy zawarte są w plikach tekstowych. Najważniejsze z nich, niezbędne w każdej analizie, to: plik **rodowodu** (zawierający też genotypy) i plik **mapy** markerów, w analizach sprzężeń dodatkowo potrzebny jest plik **opisu *loci*,** i (w analizach parametrycznych) plik **modelu** dziedziczenia.

Rodowód. Rodowód zapisywany jest w tzw. formacie LINKAGE (od nazwy jednego z najstarszych programów do analizy sprzężeń). Jeden plik może zawierać wiele rodowodów (rodzin). Każda linijka opisuje jedną osobę, a dane podane są w kolumnach oddzielonych spacjami lub tabulatorami (dowolna liczba). Zwyczajowo plik z rodowodem ma rozszerzenie .ped, ale nie jest to wymagane. W analizach GWAS często każda osoba jest *de facto* odrębną rodziną (unika się krewnych), ale format musi być zachowany.

Dla uproszczenia warto zacząć od ponumerowania osób w rodowodzie (lub nadania im innych unikatowych identyfikatorów). Format pliku rodowodu objaśnia prosty przykład poniżej:



Plik .ped dla tego rodowodu wygląda następująco

```
1     2  3  4  5  6  7  8
001   1  0  0  1  1  2  5
001   2  0  0  2  2  1  6
001   3  1  2  2  2  1  2
001   4  0  0  1  1  3  4
001   5  4  3  1  2  1  3
001   6  4  3  2  1  2  3
001   7  4  3  1  2  1  4
001   8  4  3  1  2  1  4
001   9  4  3  2  1  2  4
001  10  4  3  2  2  2  3
```

Te numery kolumn podano dla ułatwienia, nie występują w pliku!

Pierwsze pięć kolumn jest stałe i są to:

1 – identyfikator rodziny, w tym pliku jest tylko jedna rodzina, ale identyfikator musi zawsze występować
2 – identyfikator kolejnej osoby
3 – identyfikator ojca, 0 oznacza, że nie występuje w tym rodowodzie
4 – identyfikator matki, 0 oznacza, że nie występuje w tym rodowodzie. Jeżeli w rodowodzie brak jednego z rodziców, to drugi też musi być oznaczony jako 0!
5 – płeć: 1 – mężczyzna, 2 – kobieta

Kolejne kolumny kodują fenotypy i genotypy, zwykle zaczynając od genotypu choroby. To, jakie cechy tu zakodowano jest opisane w pliku opisu *loci* (.dat). W tym rodowodzie mamy jedną cechę choroby, (kolumna *6*, 1 – zdrowy, 2 – chory, 0 – brak danych) i jeden marker (kolumny *7* i *8* dla obu alleli u każdego osobnika). Jeżeli kodujemy markery leżące na chromosomie X, to u mężczyzn podajemy allel dwukrotnie (tak, jakby byli homozygotami).

Taki format zapisu rodowodu jest wykorzystywany przez wiele programów do analiz genetycznych. Niekiedy dane te rozdziela się na dwa pliki: właściwy rodowód (kolumny od *1* do *5*) i genotypy (pozostałe kolumny). Do konwersji między różnymi formatami plików w analizach genetycznych można stosować np. program Mega2[1] albo proste skrypty.

Mapa. W prowadzonych współcześnie analizach dysponujemy mapą markerów molekularnych, np. miejsc polimorfizmu sekwencji (SNP). Mapę tę zawiera plik standardowo z rozszerzeniem .map. Jest on wymagany nawet wtedy, gdy (jak w naszym prostym przykładzie) mamy tylko jeden marker. W pliku są trzy kolumny: chromosom, nazwa markera i pozycja na chromosomie (w cM). Umieśćmy nasz przykładowy marker na chromosomie 1 w pozycji 0. Plik będzie wtedy wyglądał tak (pierwsza linijka z nagłówkiem nie jest obowiązkowa, ale może dla ułatwienia zostać w pliku):

```
CHROMOSOME MARKER     POSITION
1          Marker1    0
```

Nazwy markerów muszą oczywiście odpowiadać zadeklarowanym w pliku .dat! Można też uwzględniać różnice w częstości rekombinacji u kobiet i u mężczyzn, wtedy dodajemy dwie dodatkowe kolumny, odpowiednio FEMALE_POSITION i MALE_POSITION.

W rzeczywistych analizach występuje oczywiście o wiele więcej markerów, a ich realne pozycje muszą być znane. Dla wielu stosowanych w analizach sprzężeń zestawów markerów dostępne są gotowe pliki z mapami[2].

Kolejne dwa typy plików stosowane są w analizie sprzężeń, nie są konieczne w analizach typu GWAS

Opis *loci*. Ten plik (standardowo z rozszerzeniem .dat) opisuje rodzaj informacji zawartych w pliku rodowodu w kolumnie *6* i kolejnych. W naszym przypadku pierwszą cechą jest choroba (skrót A od ang. *affection*). Markery oznaczamy kodem M.
Poza tymi typowymi cechami możemy jeszcze mieć cechy ilościowe (T od ang. *trait*) opisywane liczbą rzeczywistą (np wzrost, poziom enzymu itp.) oraz kowarianty (C od ang. *covariate*), czyli wielkości zależne dla określania klas ryzyka (np. wiek, czynniki środowiskowe).

W drugiej kolumnie podajemy nazwę cechy - może być dowolna (byle nie zawierała spacji lub przecinków), ale tę samą nazwę musimy wykorzystywać we wszystkich plikach w analizie. Dla naszego przykładowego rodowodu plik .dat wyglądać może tak:

```
A     Choroba
M     Marker1
```

Opis modelu. W tym pliku, typowo z rozszerzeniem .model (lub .mod) podajemy model dziedziczenia. W pliku są cztery kolumny: nazwa choroby (taka sama, jak w pliku .dat), częstość allelu sprawczego, penetracje (prawdopodobieństwo zachorowania odpowiednio dla 0, 1 i 2 kopii allelu sprawczego w genotypie) i nazwa modelu (dowolna). Wiersz nagłówka nie jest obowiązkowy, ale może dla czytelności występować w pliku. Dla naszego prostego przykładu będzie to:

```
DISEASE          ALLELE_FREQ      PENETRANCES      LABEL
Choroba          0.001            0.0,1.0,1.0      Dominujaca
```

Penetracje oddzielamy przecinkami. Pamiętajmy, że w standardzie anglosaskim separatorem dziesiętnym jest kropka!

---

[1] https://watson.hgen.pitt.edu/docs/mega2_html/

[2] Np. http://compgen.rutgers.edu/download_maps.shtml

Plik modelu może opisywać dużo bardziej złożone modele, np. uwzględniając różne prawdopodobieństwa zachorowania zależnie od płci. Oto opis choroby sprzężonej z płcią, gdzie kobiety - nosicielki mają 50% ryzyko zachorowania.

```
DISEASE              ALLELE_FREQ     PENETRANCES          LABEL
Choroba2             0.05            *                    Kodominacja
   SEX = FEMALE                      0.00,0.50,1.00
   OTHERWISE                         0.00,0.00,1.00
```

A oto przykład[3] cechy, gdzie występują różne grupy ryzyka zależnie od płci i kowariantu, jakim jest wiek.

```
DISEASE          ALLELE_FREQ      PENETRANCES           LABEL
PROSTATE_CANCER  0.001            *                     Complex
   SEX = FEMALE                    0.000,0.000,0.000
   AGE < 50                        0.001,0.050,0.100
   AGE < 70                        0.002,0.200,0.400
   OTHERWISE                       0.004,0.500,0.800
```

Spróbuj opisać słowami model z powyższego pliku.

Powyższe cztery pliki są niezbędne w każdej analizie parametrycznej (w analizach nieparametrycznych nie jest oczywiście potrzebny plik .model). Dodatkowo można w osobnym pliku podać dane o częstości występowania alleli każdego markera w populacji.

[3] Ze strony http://csg.sph.umich.edu/abecasis/merlin/reference/parametric.html