Metody bioinformatyki (MBI)

Wykład 1 - Bioinformatyka jako dziedzina informatyki. Badanie podobieństw sekwencji.

Robert Nowak

2024L

Cel i zakres przedmiotu

umiejętność rozwiązania problemów pojawiających się przy przetwarzaniu danych biologicznych i medycznych

- omówienie problemów biologicznych i medycznych, które wymagają stosowania zaawansowanych algorytmów
- omówienie niezbędnych podstaw biologii molekularnej
- demonstracja charakterystycznych algorytmów

Zakładana znajomość:

- podstawowych algorytmów i struktur danych
- programowania

Nie jest wymagana znajomość biologii i medycyny

Podstawowe dane o przedmiocie

Wykład: środa $14^{15} - 16^{00}$, sala 168
Prowadzący: prof. dr hab. inż. Jan Mulawka,
dr hab. inż. Robert Nowak, prof. uczelni,
dr hab. inż. Tomasz Gambin, prof. uczelni
dr inż. Wiktor Kuśmirek
Strona przedmiotu:
`http://staff.elka.pw.edu.pl/~rnowak2/dyd/mbi`
Konsultacje:
patrz `repo.pw.edu.pl`

Tematyka wykładów

T. Gambin	–	Opis od strony medycyny, algorytmy stosowane w genetyce medycznej.
W. Kuśmirek	–	Sekwencjonowanie 3 generacji.
J. Mulawka	–	Obliczenia molekularne, komputery na DNA.
R.Nowak	–	Algorytmika, programowanie, inżynieria genetyczna.

Literatura do części informatycznej

- Jin Xiong, Podstawy bioinformatyki, PWN, 2011
- P.Higgs, T.Attwood, Bioinformatyka i ewolucja molekularna, PWN, 2008
- V. Makinen, D. Belazzougui, F. Cunial, A. Tomescu, Genome-Scale Algorithm design, Cambridge 2015
- Wing-Kin Sung, Algorithms for next-generation sequencing, CRC Press 2017
- R.Durbin, S.Eddy, A.Krogh, G.Mithison, Biological sequence analysis. Cambridge 2007

Tematyka wykładów - część informatyczna

- bioinformatyka jako dziedzina informatyki;
- programowanie dynamiczne, uliniowienie dwu sekwencji;
- tworzenie macierzy podobieństwa;
- bazy danych sekwencji biologicznych, algorytm BLAST;
- badanie podobieństw wielu sekwencji;
- tworzenie drzew filogenetycznych;
- wyszukiwanie motywów w sekwencjach;
- assemblery DNA, algorytmy oparte o graf de Brujna;
- ukryte modele Markowa dla sekwencji;
- markery genetyczne, badanie pokrewieństw;
- badanie rozkładu haplotypów, algorytm EM;
- grupowanie i redukcja wymiarów, algorytm PCA;
- biologia syntetyczna, obliczanie struktur drugorzędowych.

Zaliczenie przedmiotu

- egzamin, 0 – 20pkt
- 4 ćwiczenia lub projekt, 0 – 20pkt
  - 4 ćwiczenia, które można wykonać samodzielnie lub pod opieką prowadzącego
  - projekt i implementacja oprogramowania

37 – 40 pkt.	ocena 5
33 – 36 pkt.	ocena $4\frac{1}{2}$
29 – 32 pkt.	ocena 4
25 – 28 pkt.	ocena $3\frac{1}{2}$
21 – 24 pkt.	ocena 3
0 – 40 pkt.	ocena 2

Nie jest wymagana obecność na wykładzie i nie będzie ona sprawdzana.

4 ćwiczenia

- zespoły dwuosobowe
- instrukcje instalacji, pakiety dla Ubuntu (docker)
- ćwiczenie jest oceniane w skali 0-5 pkt

utworzenie zespołów	od 1 do 8 marca
cw 1, assembling de novo	27.03.2024, 18-20, online
cw 1, dokumentacja	do 3.04.2024
cw 2, adnotacja DNA	10.04.2024, 18-20, online
cw 2, dokumentacja	do 17.04.2024
cw 3, resekwencjonowanie DNA	24.04.2024, 18-20, online
cw 3, dokumentacja	do 8.05.2024
cw 4, analiza genomu człowieka	22.05.2024, 18-20, online
cw 4, dokumentacja	do 29.05.2024

Projekt

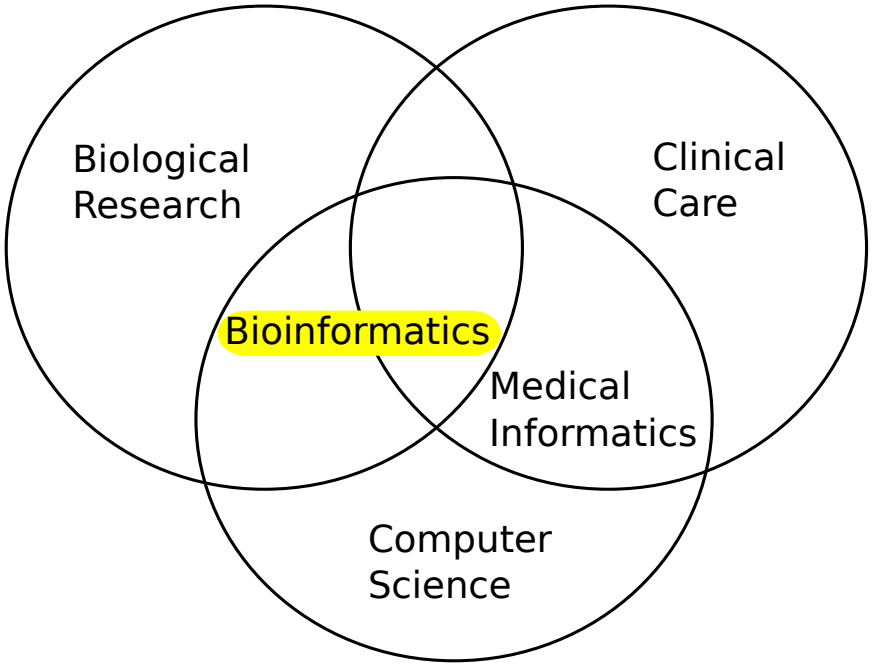
utworzenie aplikacji lub biblioteki

- zespoły dwuosobowe,
- zgłoszenie zespołu do 15 marca,
- uzyskanie tematu projektu do 28 marca,
- wysłanie dokumentacji wstępnej do 10 kwietnia,
- działający prototyp, do 3 maja,
- aplikacja i dokumentacja, do 3 czerwca.

Miejsce bioinformatyki wśród innych dziedzin wiedzy

Dziedzina na styku:

- matematyki
- informatyki
- statystyki
- biologii molekularnej
- medycyny

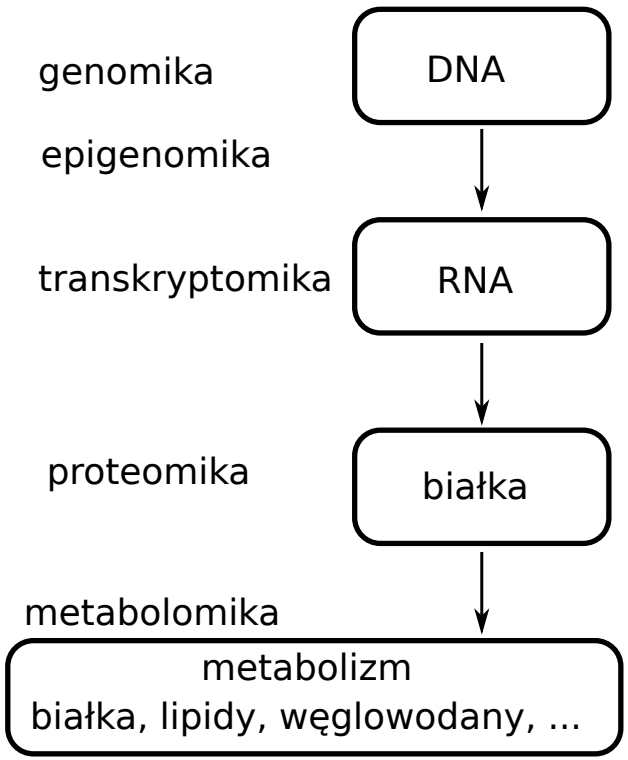


Główny cel: **zrozumieć procesy biologiczne**

Bioinformatyka - ważne daty

data	wydarzenie
1970	pierwszy raz użyto słowa 'bioinformatyka'
1970	algorytm uliniowienia 2 sekwencji
1971	PDB, Protein Data Bank
1978	algorytm PAM znajdowania macierzy podobieństwa
1982	GenBank
1990	algorytm BLAST
1997	algorytm PSI-BLAST
2003	sekwencja genomu człowieka
2010	pierwszy genom syntetyczny
2012	system CRISPR-Cas9, edycja DNA
2020	AlphaFold2 poprawnie przewiduje str. przestrzenną białka

Bioinformatyka - rodzaj analizowanych danych



- genomika - analiza genomu:
  - genomika strukturalna,
  - genomika funkcjonalna,
  - genomika porównawcza;
- epigenomika – analiza modyfikacji chromatyny;
- transkryptomika – analiza transkryptomów;
- proteomika – analiza białek;
- metabolomika – analiza przemian chemicznych zachodzących w organizmach;
- **metagenomika** – analiza materiału izolowanego z nisz ekologicznych.

Bioinformatyka - rodzaj narzędzi

- zarządzanie danymi (data management), np. bazy danych, ontologie;
- obliczenia (data computation), np. algorytmy do pozyskiwania danych, asemblacja;
- odkrywanie wiedzy z danych (data-mining, biological discoveres);
- modelowanie i symulacje (modeling/simulation).

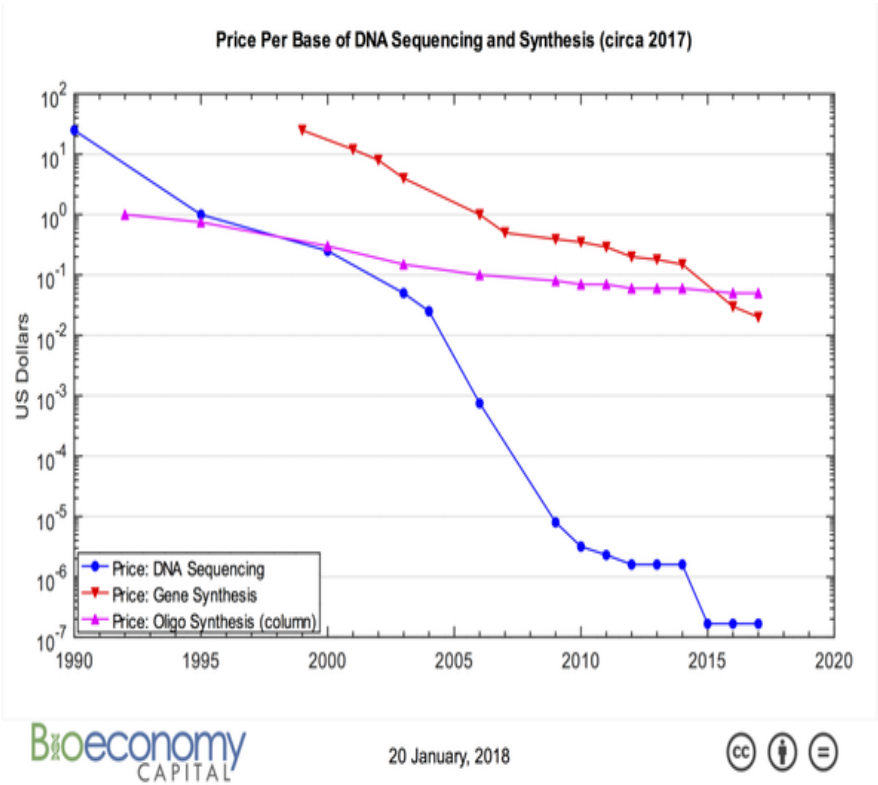
Dlaczego warto coś wiedzieć o bioinformatyce?

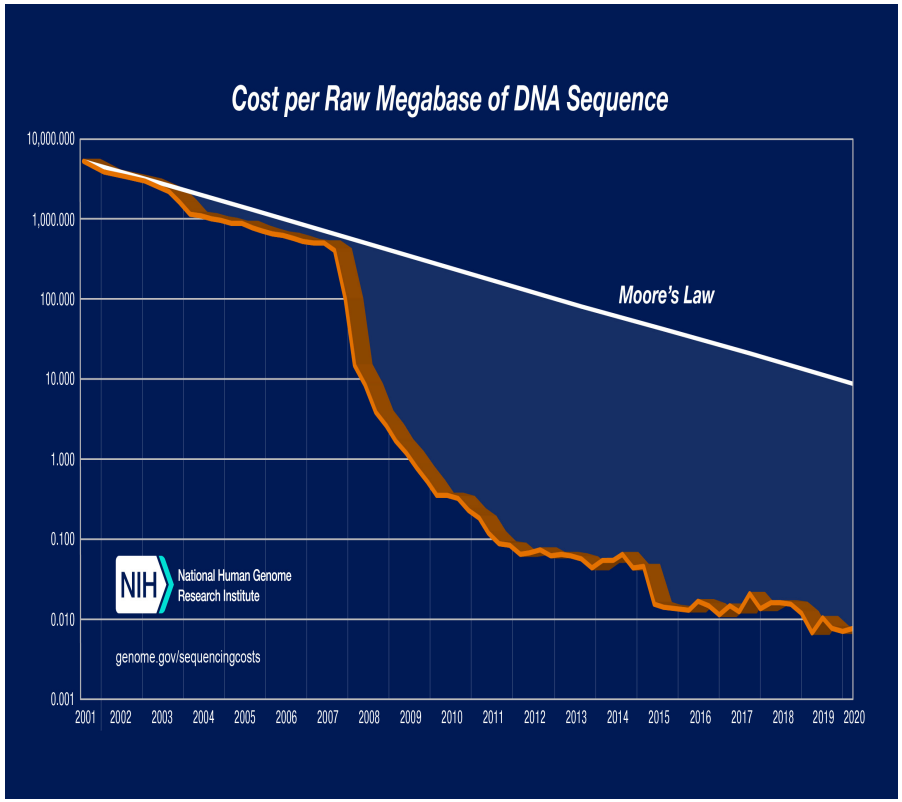
- wielkie nakłady na rozwój tej dziedziny
- potencjalnie duży obszar zastosowań (medycyna, farmacja, sądownictwo, ubezpieczenia)
- potrzeba wykorzystywania wyrafinowanych algorytmów

Specyfika aplikacji bioinformatycznych

- duże ilości danych
- złożone algorytmy
- wydajność jest niezwykle istotna
- szerokie wykorzystanie super-komputerów oraz obliczeń rozproszonych (np. grid-computiong)

Dlaczego bioinformatyka, np. sekwencjonowanie





- 10^5 Genomics England, 1+ Million Genomes in EU (1+MG), $\sim 10^6$ All of Us in America, $\sim 10^5$ Genome Asia
- $\sim 2 * 10^9$ do 2025 (25% populacji)
- jeden genom to plik 15GB

Badanie podobieństw sekwencji

Oznaczenia

Σ - alfabet, $\Sigma_{DNA} = \{A, C, G, T\}$

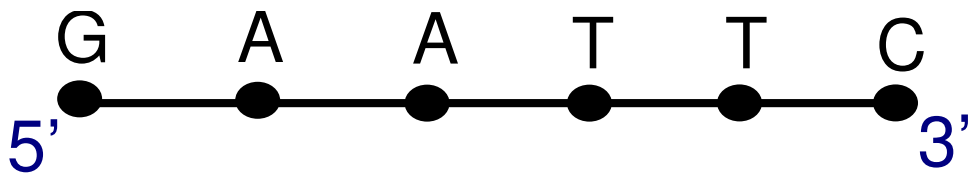
s - sekwencja nukleotydów $s = s_1 s_2 ... s_n$, gdzie

n - długość sekwencji s, oznaczana $|s|$,

s_i - symbol (o indeksie i) sekwencji s, $s_i \in \Sigma$

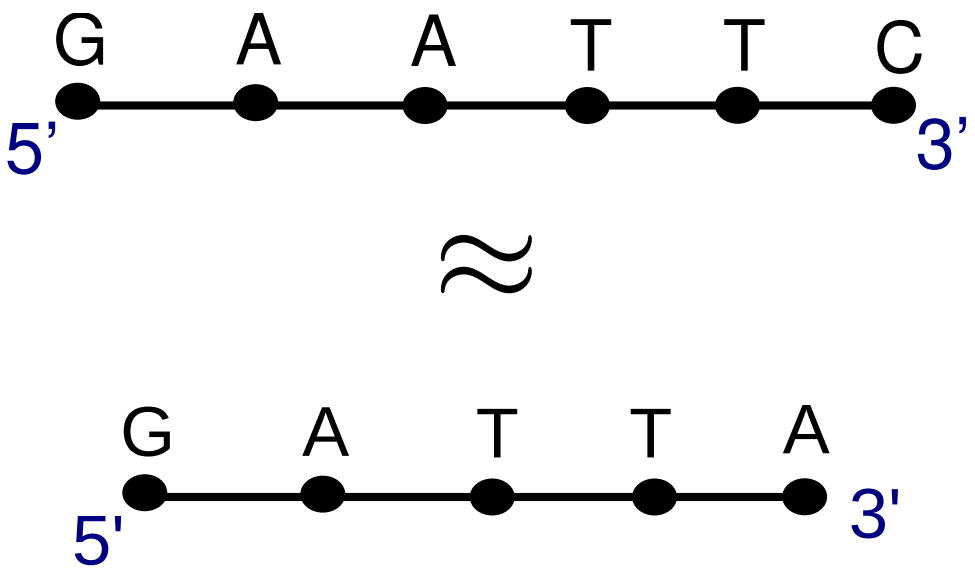
Ciągi pisane od 5' końca.

Przykład:



Rysunek: Sekwencja DNA, długość $|s| = 6$

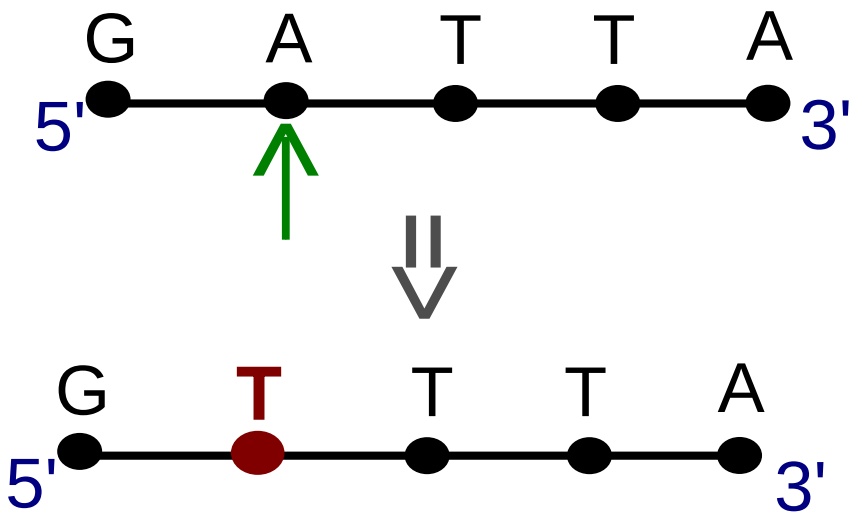
Podobieństwo sekwencji



Operacje zmieniające sekwencje:

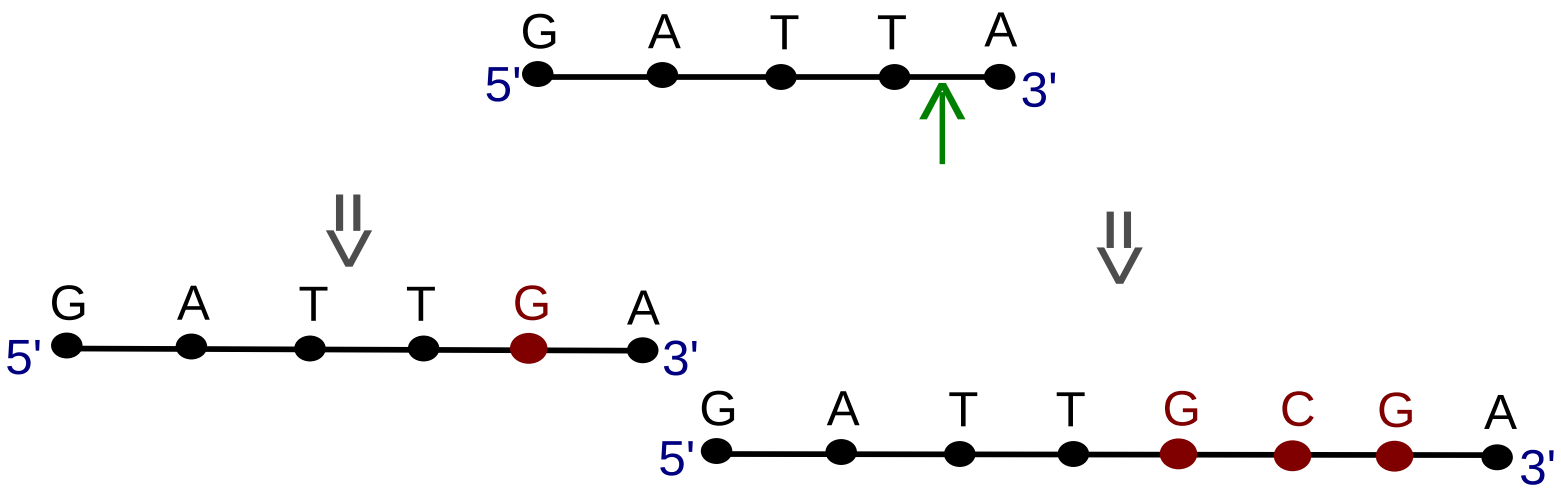
- mutacje
- wstawienia (insercje): pojedyncze symbole, łańcuchy
- usunięcia (delecje): pojedyncze symbole, łańcuchy

Mutacje (mutation)

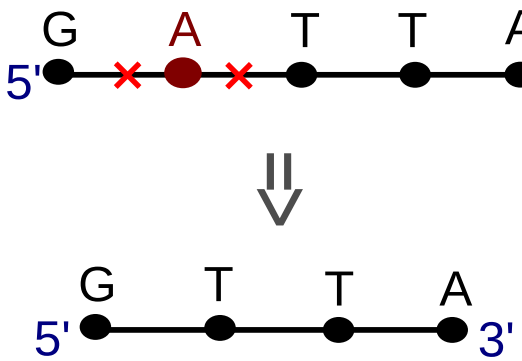


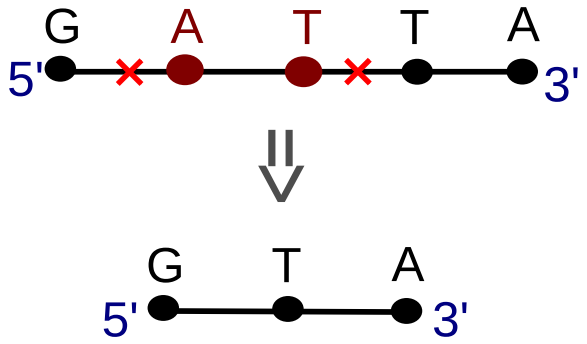
- prawdopodobieństwo mutacji A $\rightarrow$ T
- prawdopodobieństwo mutacji A $\rightarrow$ C
- ...

Wstawienia (insercje), usunięcia (delecje)



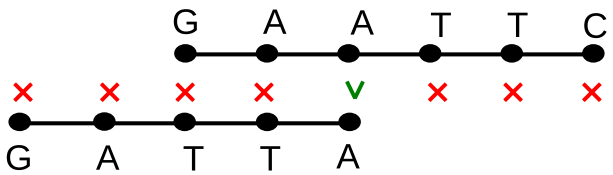
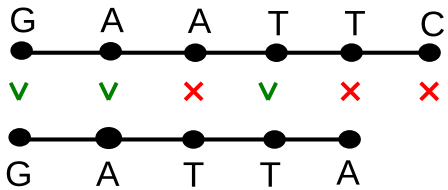
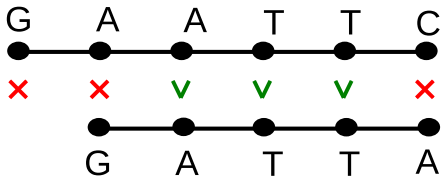
- prawdopodobieństwo wstawienia lub usunięcia sekwencji w funkcji długości tej sekwencji





Znajdowanie najdłuższego wspólnego podciągu (wyszukiwanie wzorca)

- nie uwzględnia wstawiania i usuwania nukleotydów
- nagroda za zgodność = 1
- kara za niezgodność = -1

offset = -2		score = -6
offset = 0		score = 0
offset = 1		score = 0

Macierz podobieństwa

	A	G	C	T
A	1	-1	-1	-1
G	-1	1	-1	-1
C	-1	-1	1	-1
T	-1	-1	-1	1

d = -1

	A	G	C	T
A	10	-1	-3	-4
G	-1	7	-5	-3
C	-3	-5	9	0
T	-4	-3	0	8

d = -5

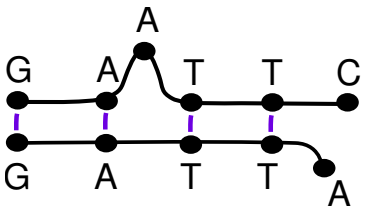
Przykładowe wyniki:

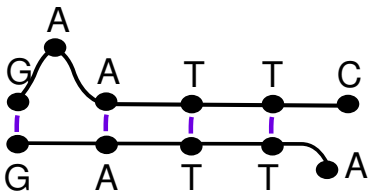
offset -2	`--GAATTC` `GATTA---`	$S_1 = -6$	$S_2 = -22$
offset 0	`GAATTC` `GATTA-`	$S_1 = 0$	$S_2 = 12$
offset 1	`GAATTC` `-GATTA`	$S_1 = 0$	$S_2 = 17$

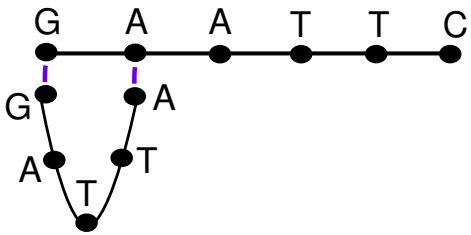
Uwzględnienie przerw - wszystkie możliwe połączenia

Liczba możliwych połączeń łańcuchów s i t (o długości n)

$$C(s,t) = \left(\begin{array}{c} |s|+|t| \\ |s| \end{array} \right) \simeq \frac{(2n)!}{(n!)^2} \simeq \frac{2^{2n}}{\sqrt{n}} \text{ gdy } |s| \simeq |t| \simeq n$$







n	liczba połączeń
10	$3 * 10^5$
20	$2.5 * 10^{11}$
30	$2 * 10^{17}$
50	$1.8 * 10^{29}$
100	$1.6 * 10^{59}$

Rozwiązanie problemu

Miara dopasowania jest addytywna, więc można konstruować optymalne rozwiązanie na podstawie wyników wcześniejszych obliczeń.

czyli

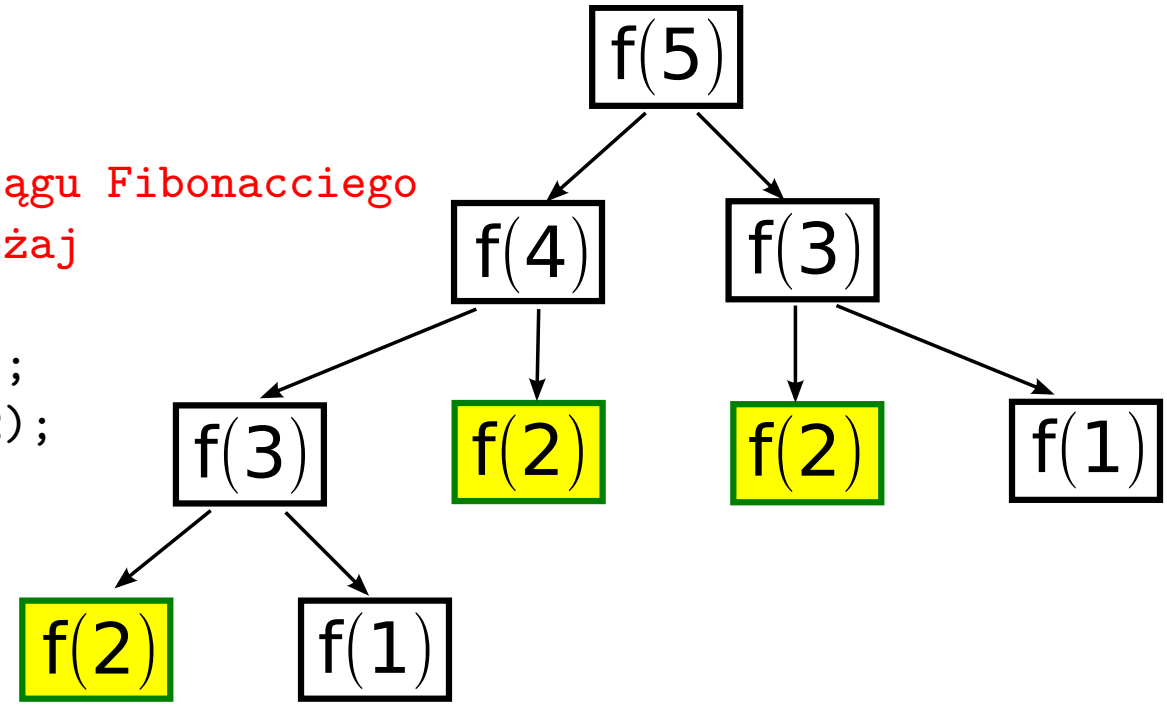
rekurencyjnie zdefiniować problem

a następnie go rozwiązać

- metodą dziel i zwyciężaj
- metodą programowania dynamicznego

Metoda dziel i zwyciężaj : ciąg Fibonacciego

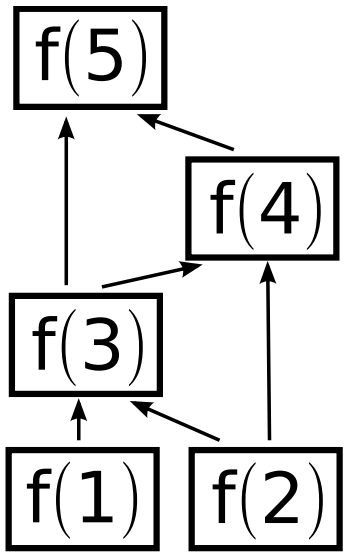
```
//obliczanie wyrazów ciągu Fibonacciego
//metodą dziel i zwyciężaj
int f(int n) {
    if(n <= 2) return 1;
    return f(n-1)+f(n-2);
}
```



Wielokrotnie wykonuje te same obliczenia

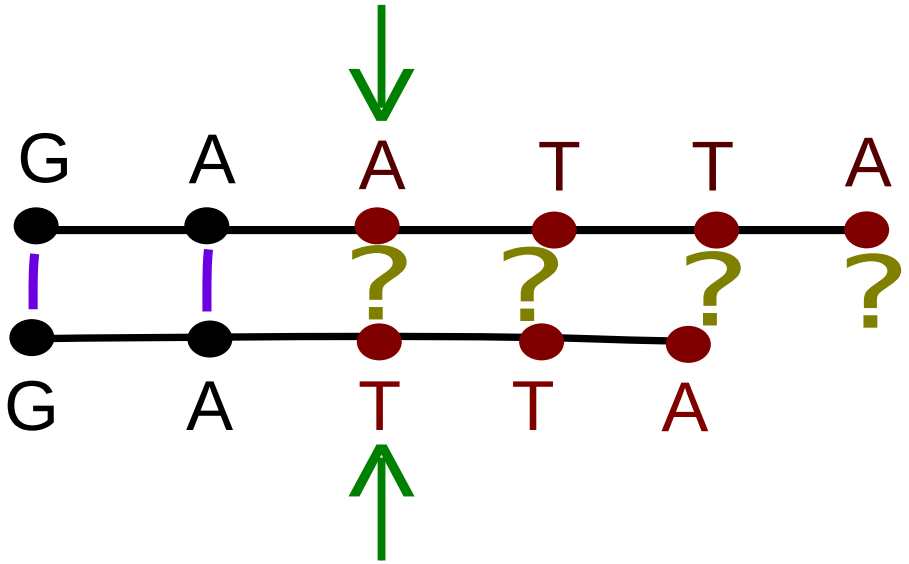
Metoda programowania dynamicznego : ciąg Fibonacciego

```
//obliczanie wyrazów ciągu Fibonacciego
// metodą programowania dynamicznego
int f(int n) {
    boost::scoped_array<int> tab = new int[n];
    tab[0] = 1;
    tab[1] = 1;
    for(int i=2; i<n;++i)
       tab[i] = tab[i-1] + tab[i-2];
    return tab[n-1];
};
```



oblicza optymalne rozwiązanie metodą wstępującą (bottom-up)

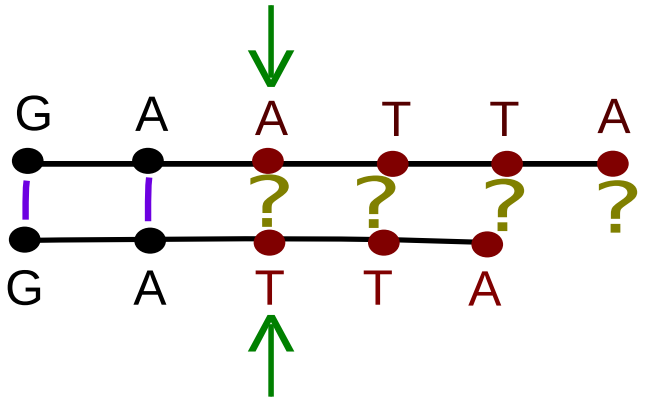
Rekurencyjna definicja problemu



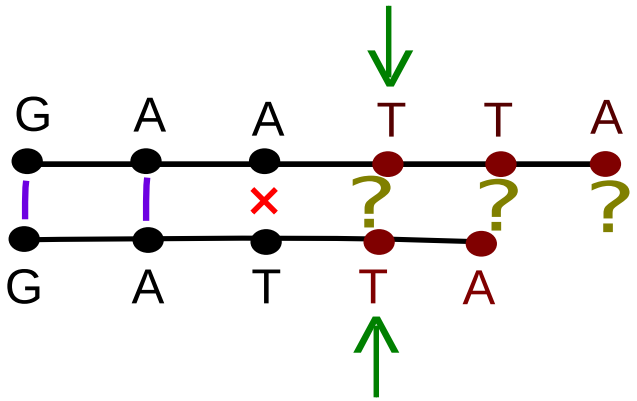
Mając częściową strukturę możemy:

- dodać parę
- dodać przerwę na jednej nici
- dodać przerwę na drugiej nici

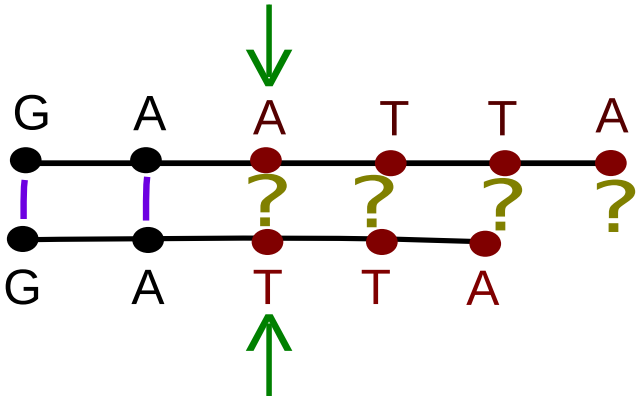
Definicja - dodawanie pary



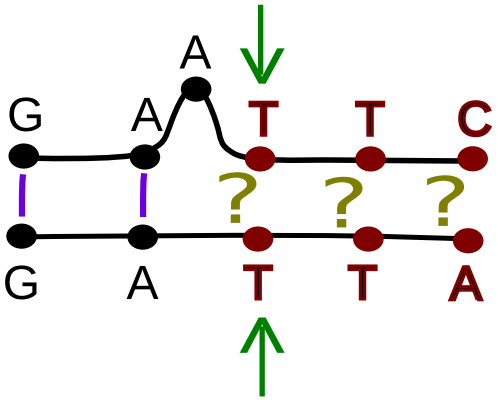
$$F(i,j) = F(i-1,j-1) + e(s_i, t_j), \begin{cases} \text{e zawiera nagrody za zgodność} \\ \text{e zawiera kary za niezgodność} \end{cases}$$



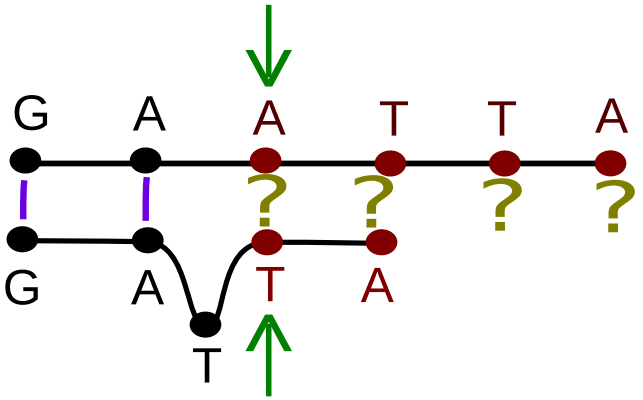
Definicja - dodawanie przerwy



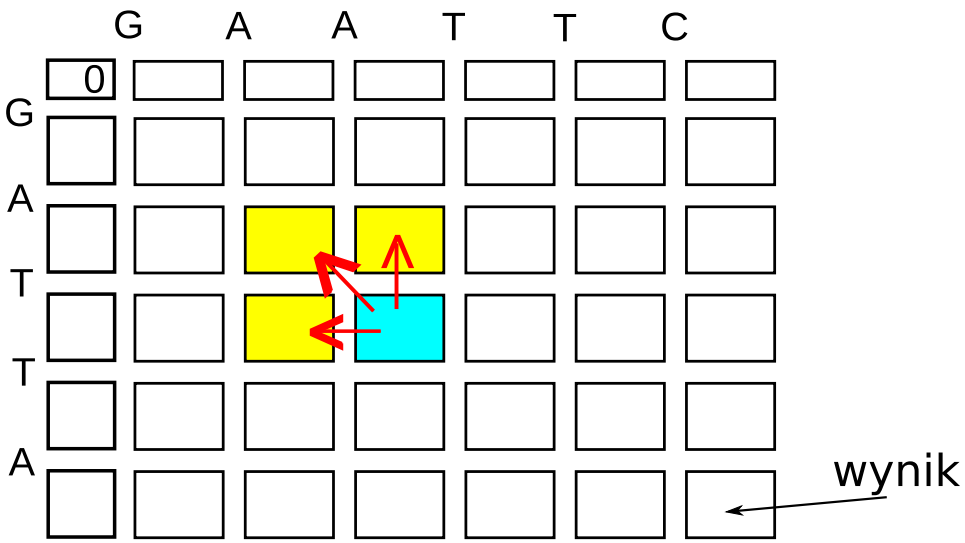
$$F(i,j) = F(i-1,j) + d$$



$$F(i,j) = F(i,j-1) + d$$



Rekurencyjna definicja problemu



Algorytm Needlemana-Wunscha

$$F(i,j) = \max \begin{cases} F(i-1,j-1) + e(s_i, t_j) \text{ //połączenie} \\ F(i-1,j) + d \text{ //przerwa na łańcuchu s} \\ F(i,j-1) + d \text{ //przerwa na łańcuchu t} \end{cases}$$

Algorytm Needlemana-Wunscha

- znajduje $maxM(s,t)$
- złożoność $O(n^2)$

Założenia:

- znana macierz podobieństwa E
- kara za „przerwę” $\gamma(g) = |g| * d$
- wykorzystuje obliczenia dla krótszych łańcuchów

$$F(i,j) = \max \begin{cases} F(i-1,j-1) + e(s_i,t_j) \text{ //połączenie} \\ F(i-1,j) + d \text{ //przerwa na łańcuchu s} \\ F(i,j-1) + d \text{ //przerwa na łańcuchu t} \end{cases}$$

Algorytm Needlemena-Wunscha (przykład)

Przykładowa macierz kar i nagród

	A	**G**	**C**	**T**
A	10	-1	-3	-4
G	-1	7	-5	-3
C	-3	-5	9	0
T	-4	-3	0	8

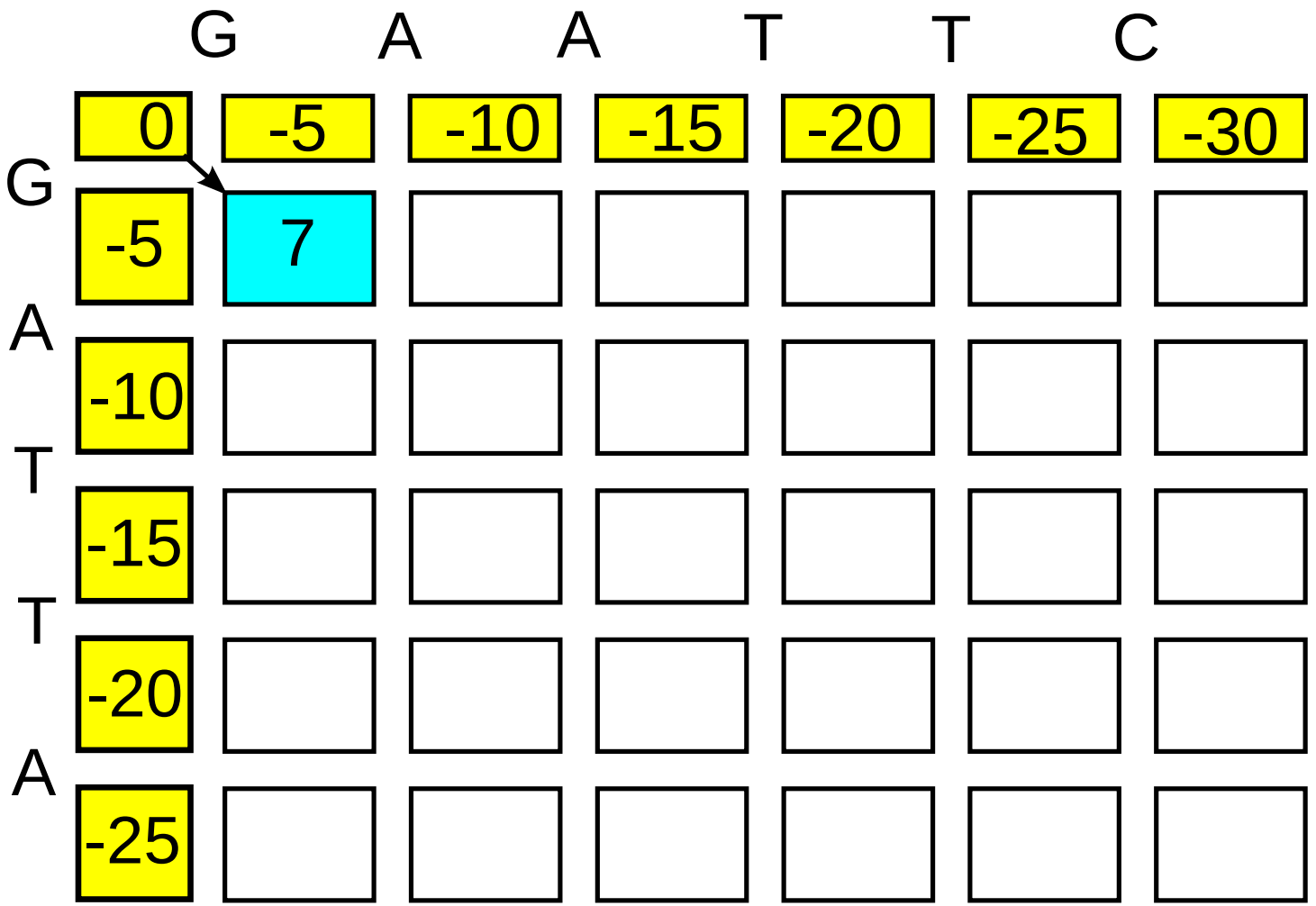
Kara za przerwę:
$d = -5$

Kara za wiszący nukleotyd:
$d = -5$

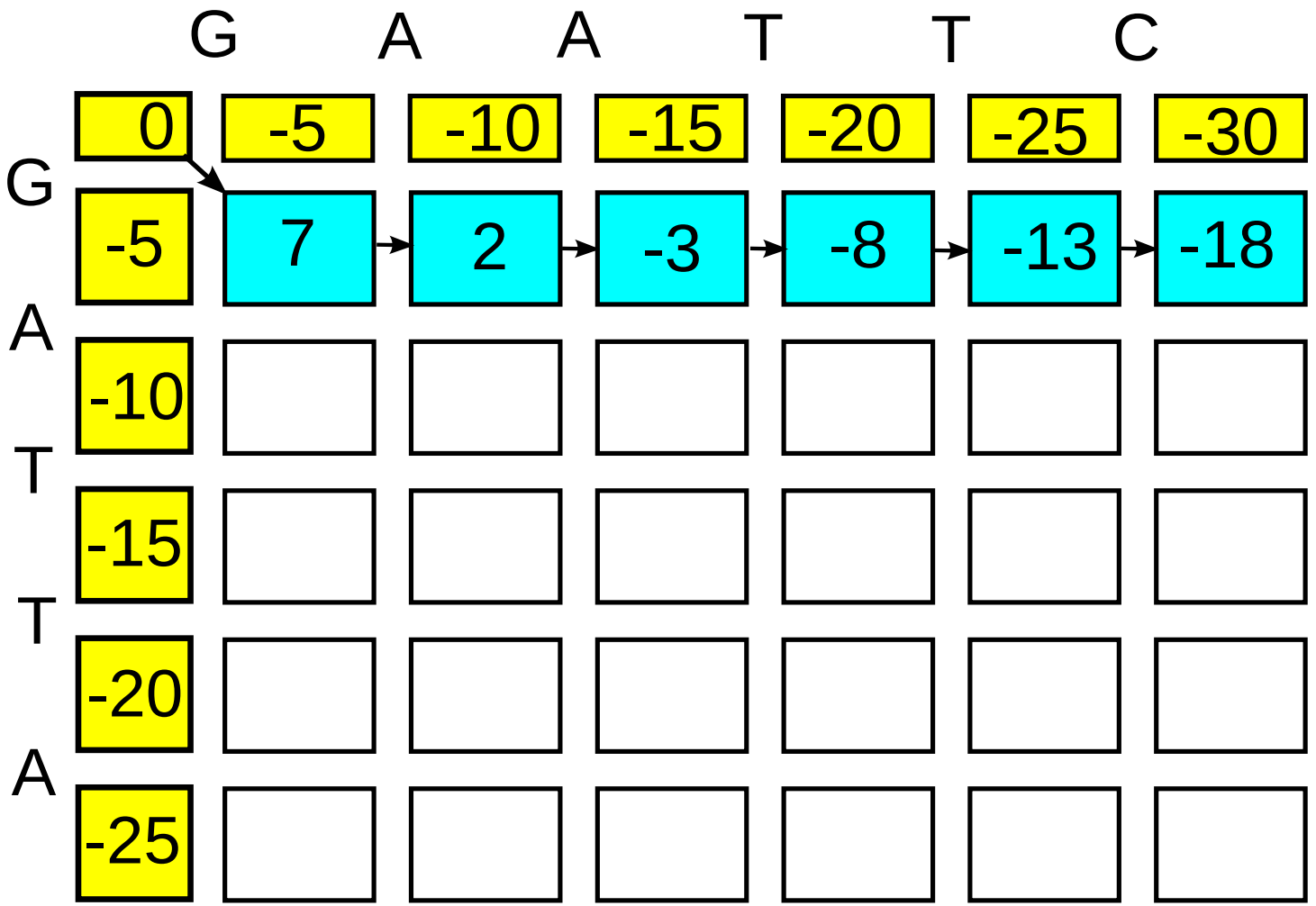
Algorytm Needlemana-Wunscha (przykład)

		G	A	A	T	T	C
	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30
G	-5						
A	-10						
T	-15						
T	-20						
A	-25						

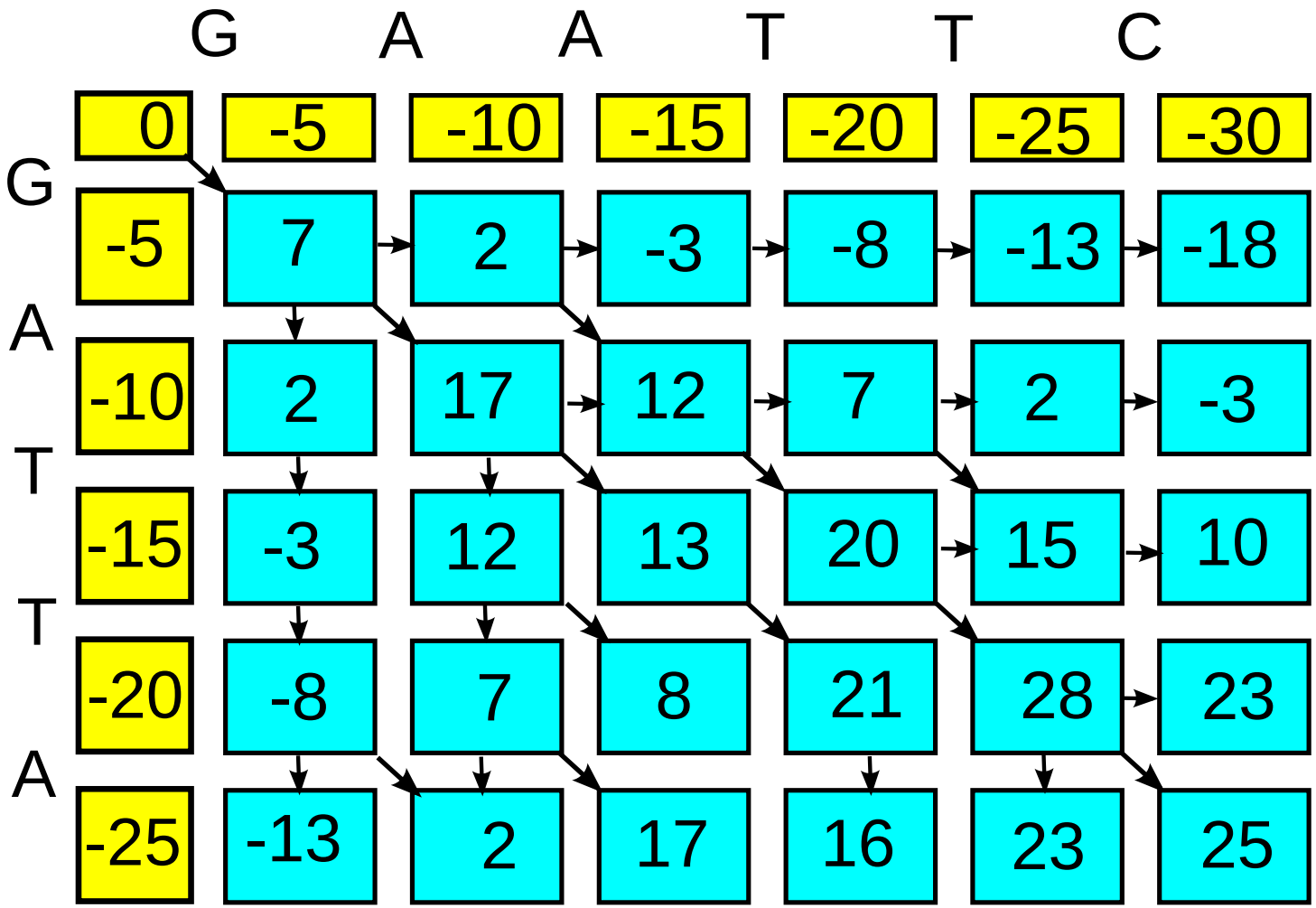
Algorytm Needlemana-Wunscha (przykład)



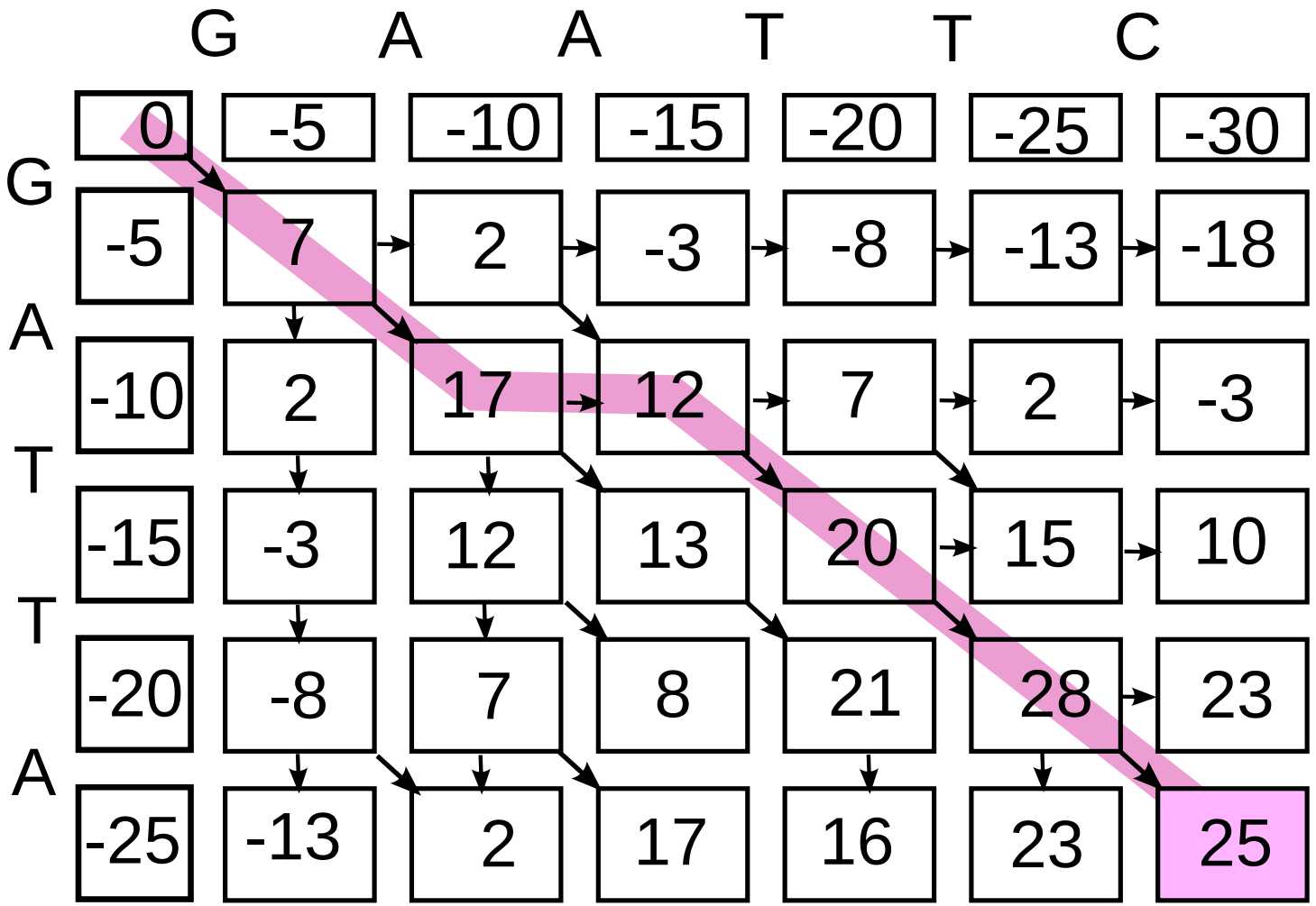
Algorytm Needlemana-Wunscha (przykład)



Algorytm Needlemana-Wunscha (przykład)



Algorytm Needlemana-Wunscha (przykład)



Algorytm Needlemana-Wunscha (przykład)

2 rozwiązania:

```
G A A T T C       G A A T T C
| |   | |   ,   |   | | |   .
G A - T T A       G - A T T A
```

Parametry:

- złożoność czasowa: O(m*n)
- złożoność pamięciowa: O(m*n)

Na stronie przedmiotu dostępne są programy demonstracyjne pokazujące kolejne kroki obliczeń.

Dziękuję