Informatika pre biológov

Broňa Brejová

25.9.2014

Formulácia problému, algoritmus

- **Formulácia problému:** jasne zadefinujeme vstupné a výstupné dáta a aký výstup očakávame pre každý vstup.
- Vo formulácii nehovoríme **akým spôsobom** vypočítame výstupy zo vstupov.
- **Správny algoritmus:** Postup, ktorý určuje spôsob, akým pre každý vstup vypočítame príslušný výstup.

Biologický problém: Pomocou hmotnostného spektrometra (mass spectrometer) sme odmerali vo vzorke peptid s hmotnosťou K. Máme databázu proteínov a chceme zistiť, ktorý z proteínov obsahuje peptid s touto hmotnosťou.

Informatický problém: Vstup je postupnosť n kladných čísel $a[1], \ldots, a[n]$. Nájdite súvislý úsek tejto postupnosti $a[i], a[i+1], \ldots, a[j]$, ktorý svojim súčtom dáva číslo K.

Príklad:

```
K=187
31 41 59 26 58 44 93 23 84
      ^^^^^^^^^^^
```

Informatický problém: Vstup je postupnosť n kladných čísel $a[1], \ldots, a[n]$. Nájdite súvislý úsek tejto postupnosti $a[i], a[i+1], \ldots, a[j]$, ktorý svojim súčtom dáva číslo K.

Triviálne riešenie: skúšame všetky možnosti

```
pre každé i od 1 po n
|   pre každé j od i po n
|   |   suma := 0;
|   |   pre každé u od i po j
|   |   |  suma := suma + a[u]
|   |   ak suma = K, vypíš i,j
```

```
K=187
31 41 59 26 58 44 93 23 84
      i        j
```

Ako dlho takýto program pobeží?

- Naimplementovať do počítača a odmerať
- Na akom počítači? Na akých vstupoch?
- **Časová zložitosť:** (označujeme $O(f(n))$)
  - Zvolíme si parameter charakterizujúci množstvo dát
    napr. počet prvkov vstupnej postupnosti n
  - Pre každú veľkosť vstupu **odhadneme najhorší prípad**
  - Zanedbáme konštanty

```
pre každé i od 1 po n
|   pre každé j od i po n
|   |   suma := 0;
|   |   pre každé u od i po j
|   |   |  suma := suma + a[u]
|   |   ak suma = K, vypíš i,j
```

Časová zložitosť: kubická, alebo $O(n^3)$

Prečo je časová zložitosť dôležitá a konštanty nie?

		$O(n)$	$O(n \log n)$	$O(n^2)$	$O(n^3)$	$O(2^n)$
Čas na	10	ε	ε	ε	ε	ε
vyriešenie	50	ε	ε	ε	ε	2 weeks
problému	100	ε	ε	ε	ε	2800 univ.
veľkosti	1000	ε	ε	0.02s	4.5s	—
...	10000	ε	0.01s	2.1s	75m	—
	100000	0.04s	0.12s	3.5m	52d	—
	1 mil.	0.42s	1.4s	5.8h	142yr	—
	10 mil.	4.2s	16.1s	24.3d	140000yr	—
Max veľkosť	1s	2.3 mil.	740000	6900	610	33
problému	1m	140 mil.	34 mil.	53000	2400	39
vyriešená za	1d	200 bil.	35 bil.	2 mil.	26000	49
Zvýšenie	$+1$	—	—	—	—	$\times 2$
času so	$\times 2$	$\times 2$	$\times 2+$	$\times 4$	$\times 8$	—
zvýšeným n						

Efektívnejší algorimus

- Najprv si predpočítame pre každý začiatok postupnosti jej súčet $S[i] = a[1] + a[2] + \ldots + a[i]$

```
S[0] := 0
pre každé i od 1 po n
|   S[i] = S[i-1] + a[i]
```

- Potom súčet podpostupnosti od i po j vieme spočítať jednoducho ako $S[j] - S[i-1]$

```
pre každé i od 1 po n
|   pre každé j od i po n
|   |   ak S[j]-S[i-1] = K, vypíš i,j
```

- **Časová zložitosť:** kvadratická, alebo $O(n^2)$
- Ak sú všetky čísla kladné, dá sa aj v lineárnom čase $O(n)$

Ako rýchle algoritmy poznáme pre tieto problémy?

Najdlhšia spoločná podpostupnosť

- Vstup: dva reťazce
- Problém: Ako z nich ubrať čo najmenej znakov tak, aby sa potom rovnali?
- Výstup: Spoločná podpostupnosť po ubraní znakov, resp. jej dĺžka

Najkratšie spoločné nadslovo

- Vstup: niekoľko reťazcov
- Výstup: najkratší reťazec, ktorý obsahuje všetky vstupné reťazce ako súvislé podreťazce

Ako rýchle algoritmy poznáme pre tieto problémy?

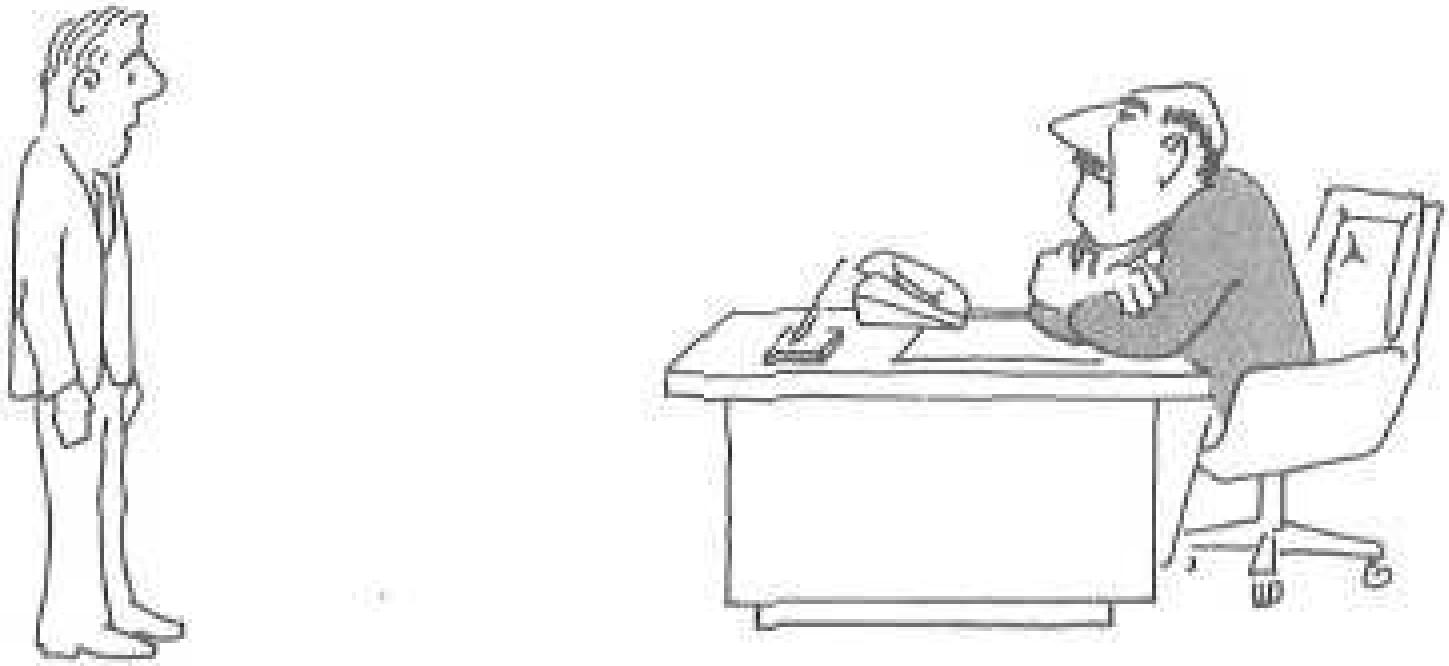
Najdlhšia spoločná podpostupnosť

Dá sa riešiť v čase $O(n^2)$ pomocou dynamického programovania

Najkratšie spoločné nadslovo

Nepoznáme algoritmus, ktorý by bežal v polynomiálnom čase
t.j. $O(n^k)$ pre nejakú konštantu k

Tento problém je **NP-ťažký**.



"I can't find an efficient algorithm, I guess I'm just too dumb."

"I can't find an efficient algorithm, because no such algorithm is possible!"

"I can't find an efficient algorithm, but neither can all these famous people."

Ako so vysporiadať s NP-ťažkými problémami?

Heuristické algoritmy

- Nájde **aspoň nejaké riešenie**, aj keď nie nutne optimálne
- Nejde teda o správny algoritmus riešiaci náš problém, lebo pre niektoré vstupy dáva zlú odpoveď
- Radšej ale horšia odpoveď rýchlo, ako perfektná o milión rokov

Príklad: pre najdlhší spoločný podreťazec nájdime vždy prvý pár rovnakých písmen zľava tak, aby sme museli vyškrať čo najmenej písmen, potom pokračujme so zvyškom reťazca.

Skúsme na vstupe bbadc, aaabbc

Ako so vysporiadať s NP-ťažkými problémami?

Aproximačný algoritmus

- Často vieme dokázať, že nejaká heuristika sa vždy priblíži k optimálnemu riešeniu aspoň po určitú hranicu

Príklad: Heuristika pre najkratší spoločný nadreťazec: v každom kroku zlepíme dva reťazce s najväčším prekryvom

Je dokázané, že vždy nájde najviac 3,5-krát dlhší reťazec ako najlepšie riešenie.

Informatici predpokladajú, že v skutočnosti najviac 2-krát dlhší, ale nevieme to dokázať.

Ako so vysporiadať s NP-ťažkými problémami?

Exaktný výpočet pomocou iného problému

- Preformulovať do podoby jedného z dobre známych NP-ťažkých problémov (napr. celočíselné lineárne programovanie, a pod.)
- Múdri ľudia napísali programy, ktoré vedia riešiť tieto známe problémy **aspoň v niektorých prípadoch** (CONCORD, CPLEX, a pod.)

Preformulovať problém

- Je toto skutočne jediná rozumná formulácia biologického problému ktorý chceme vyriešiť?

Zhrnutie

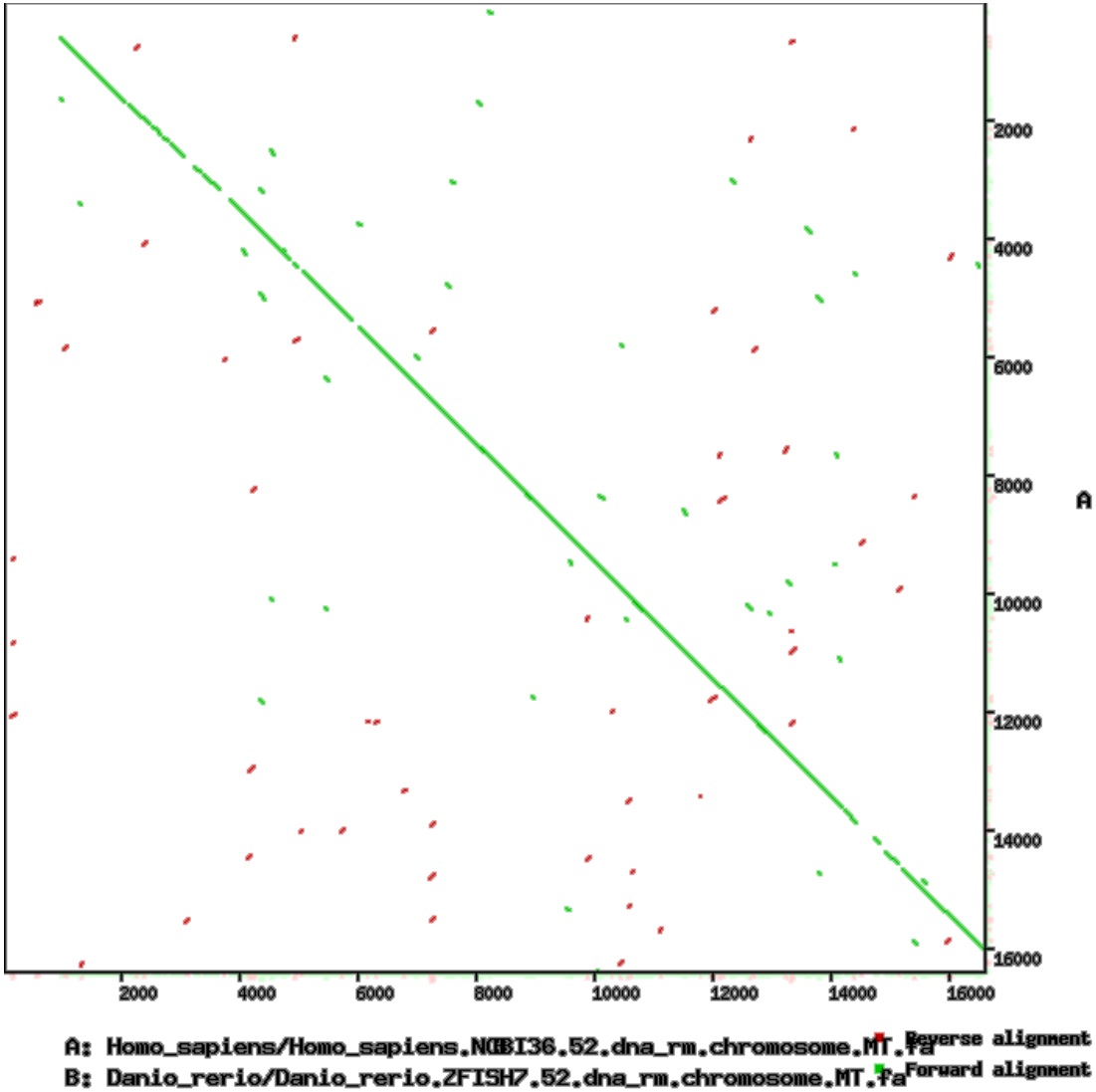
- Problémy zo skutočného života je dobré najskôr sformulovať tak, aby bolo jasné, aké výsledky očakávame pre každý možný vstup.
- Takáto formulácia by mala byť oddelená od postupu (algoritmu) riešenia.
- Informatici merajú čas v O-čkach, ktoré abstrahujú od detailov konkrétneho počítača.
- Vytvorenie efektívneho algoritmu je umenie! Časť z toho sú finty (ako napr. dynamické programovanie).
- Pre niektoré problémy poznáme iba Nechutne Pomalé algoritmy (NP-ťažké).
- Aj napriek tomu vo veľa prípadoch vieme pomôcť.

Zarovnávanie sekvencií
(cvičenie)

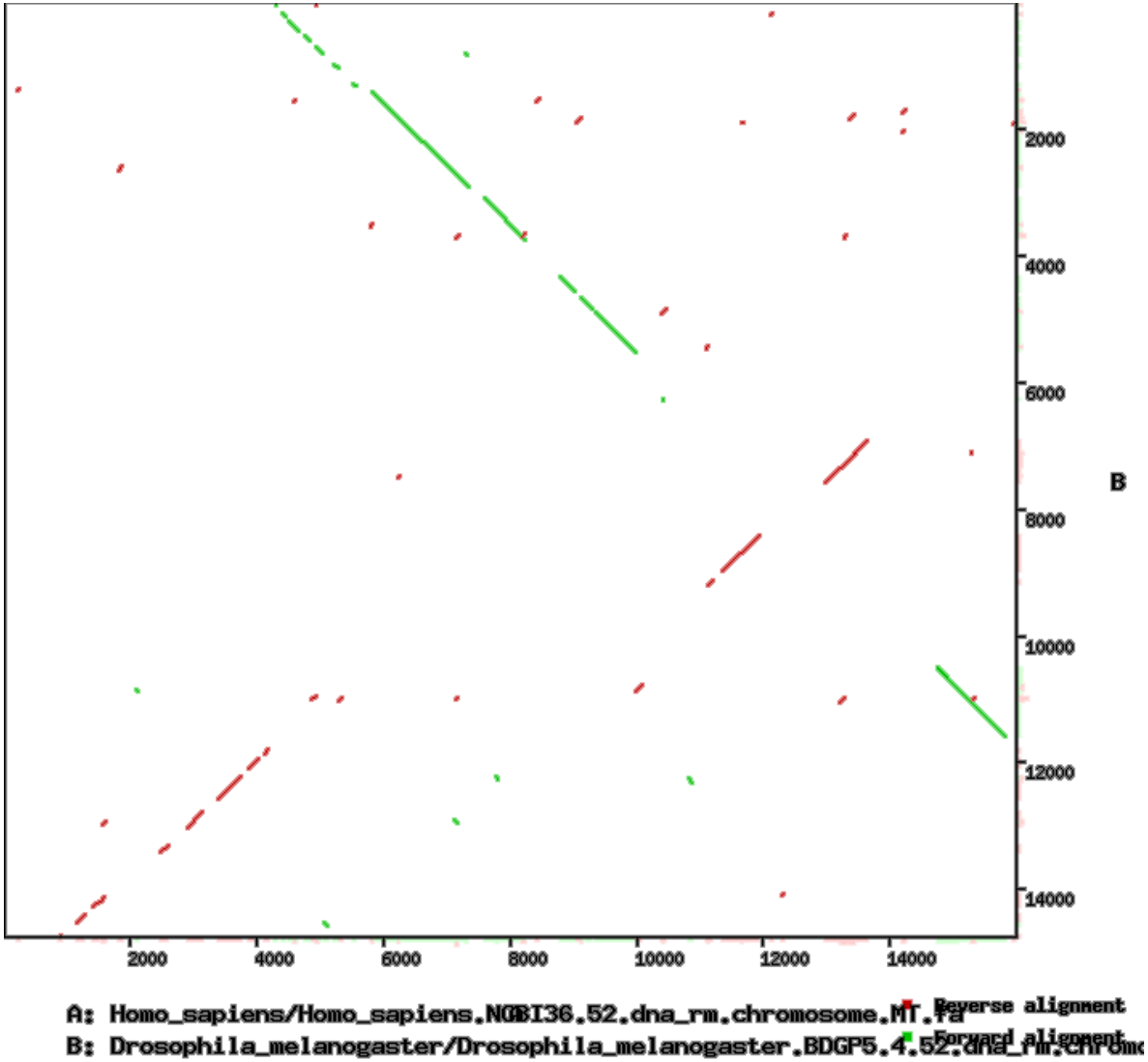
Broňa Brejová

23.10.2014

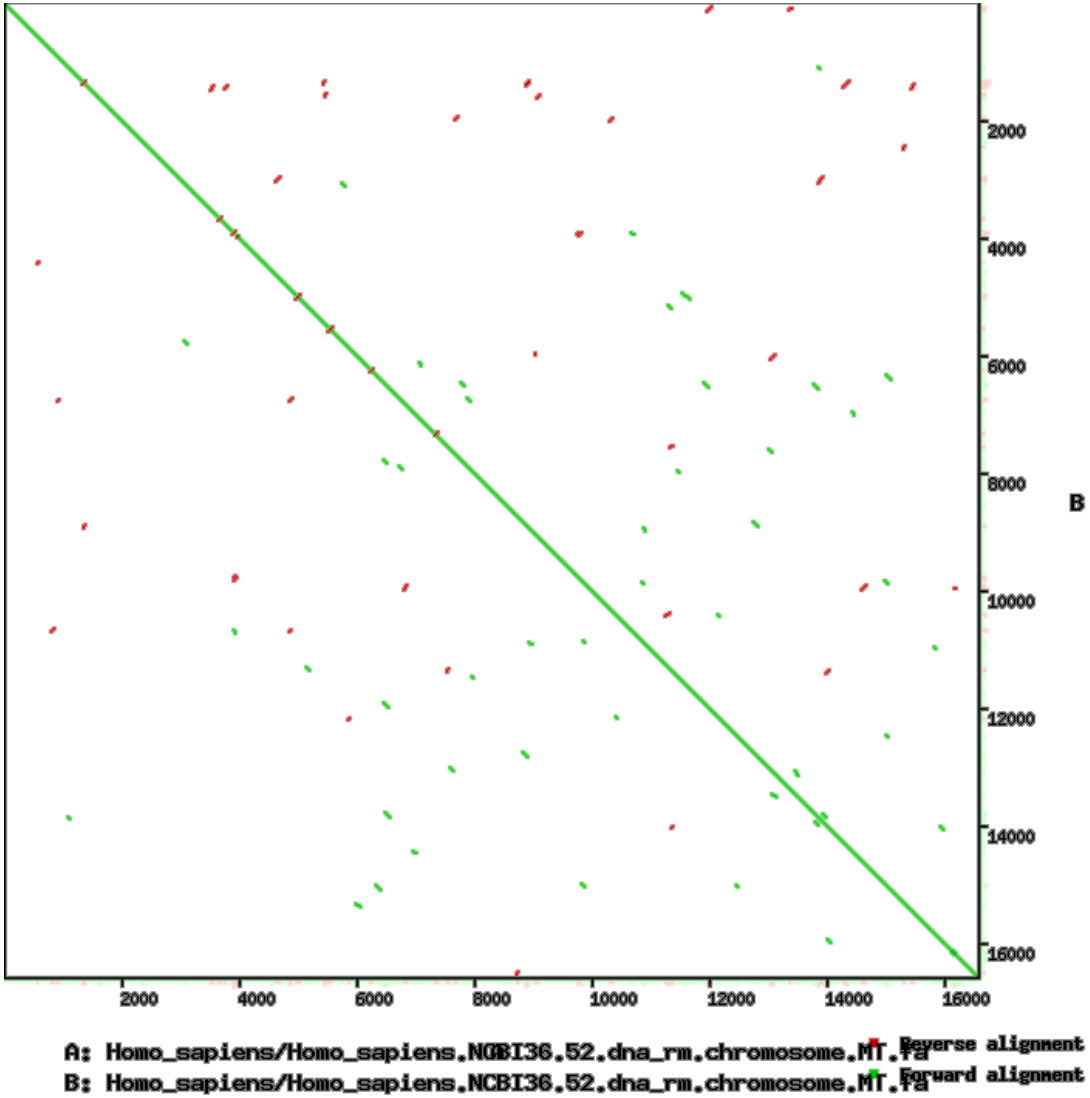
Mitochondrialny genom cloveka vs. ryba Danio rerio

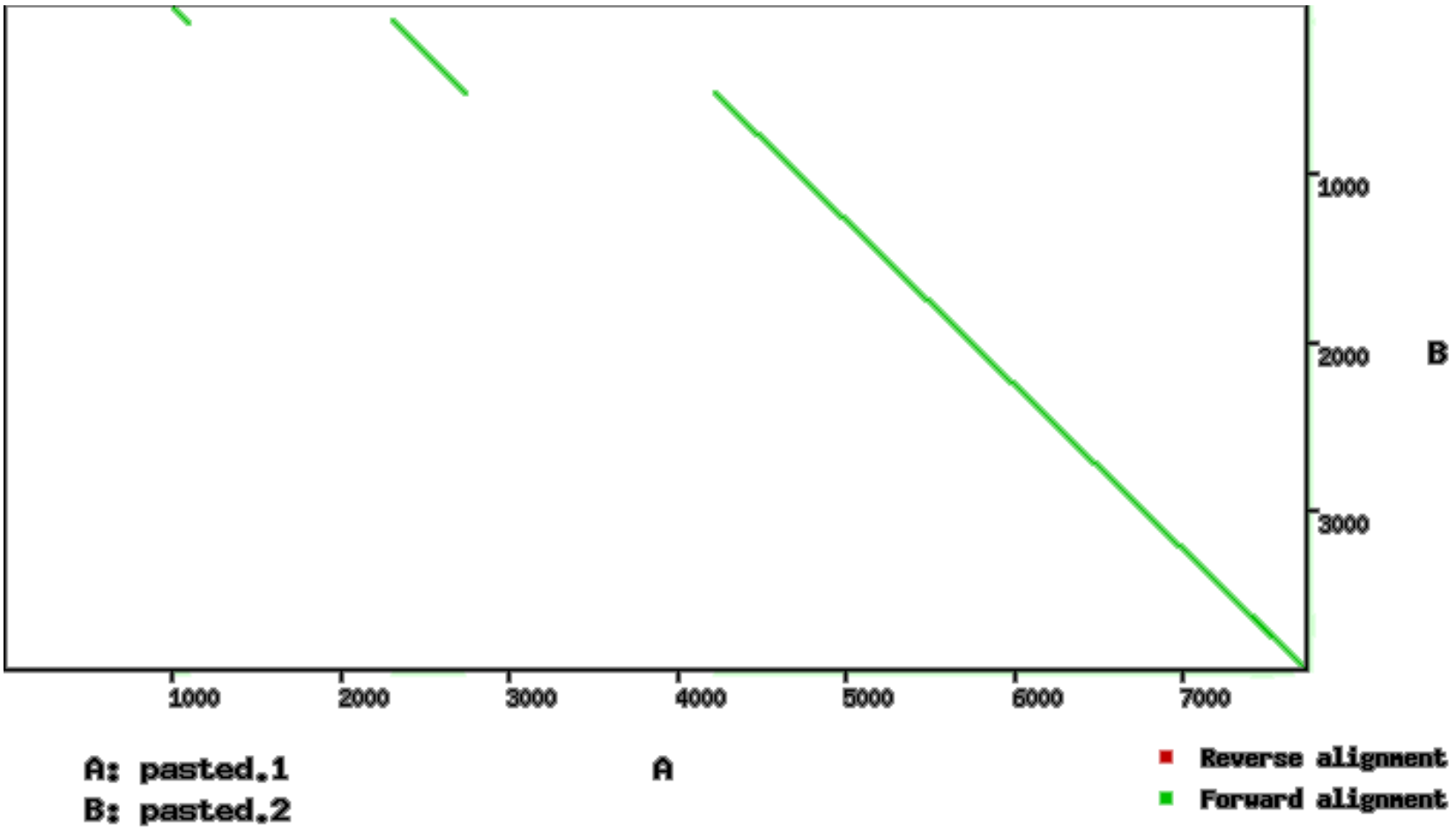


Mitochondrialny genom cloveka vs. Drosophila melanogaster

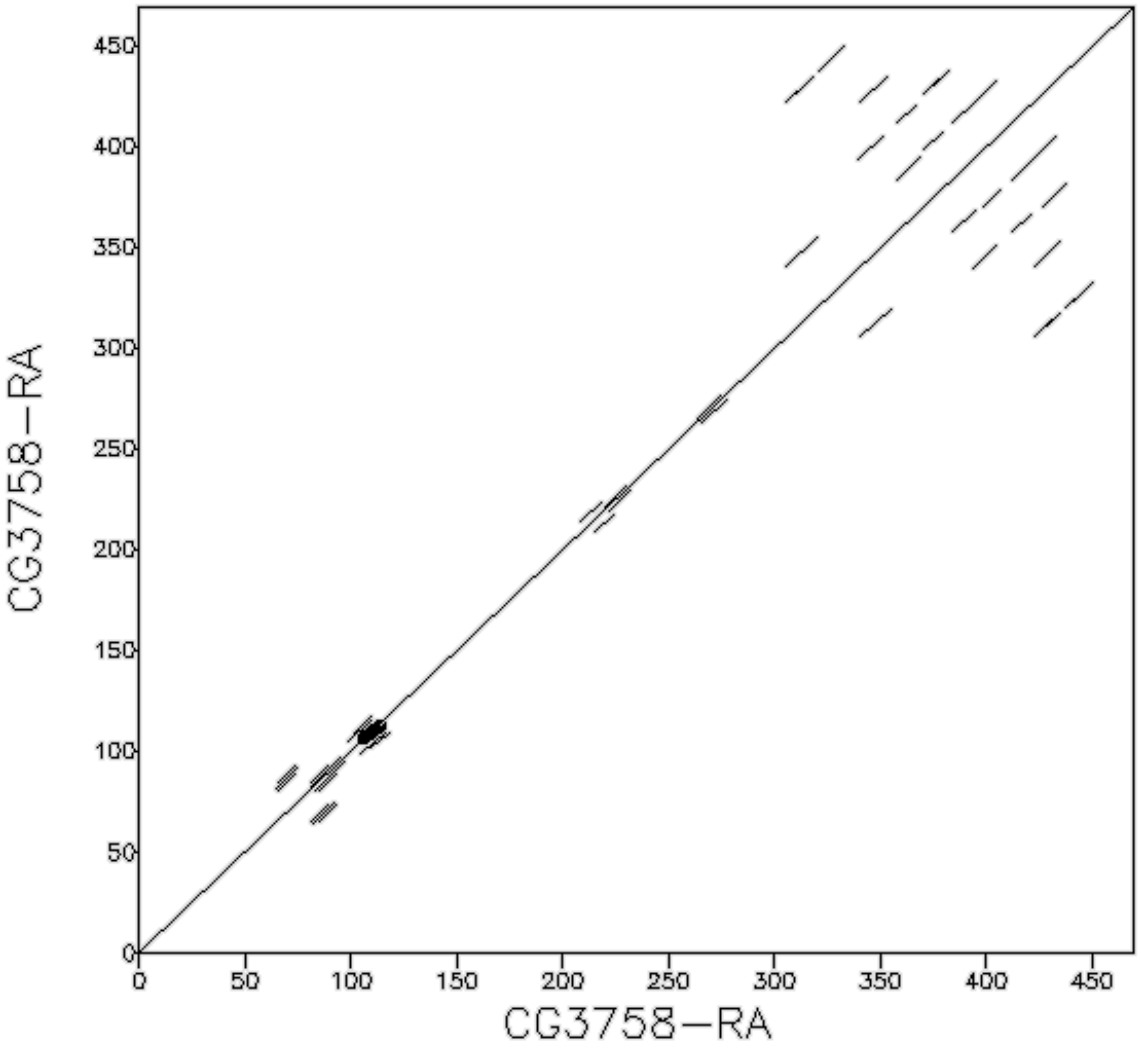


Mitochondrialny genom cloveka vs. to iste




1000
2000
3000
B
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
A
A: pasted.1
B: pasted.2
Reverse alignment
Forward alignment

Drosophila protein Escargot zinc finger vs. to iste

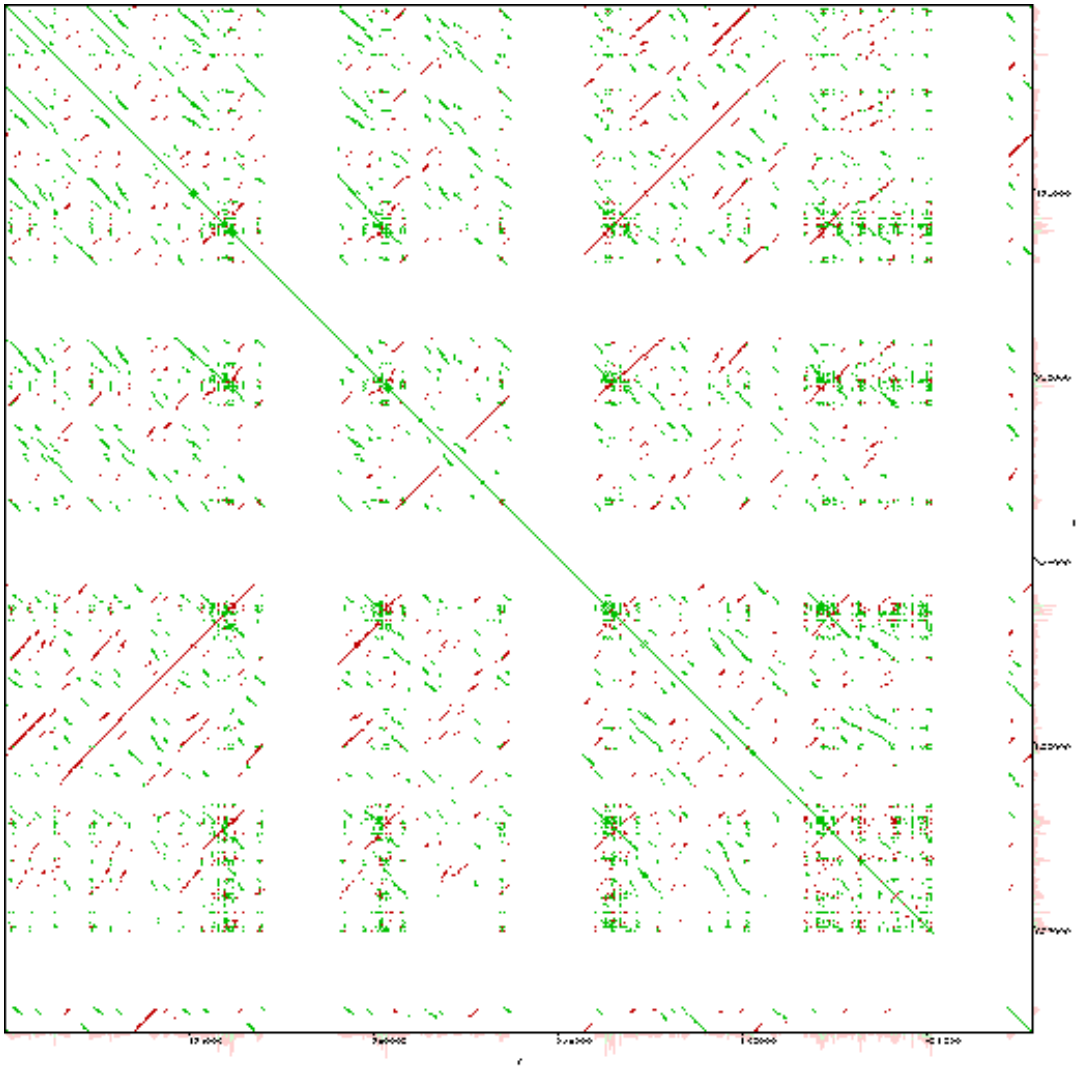


Drosophila protein Escargot zinc finger

Description:	Protein escargot
Source organism:	Drosophila melanogaster (Fruit fly) View Pfam proteome data.
Length:	470 amino acids

Pfam domains

Source	Domain	Start	End
Pfam B	Pfam-B_18487	8	270
low_complexity		71	95
low_complexity		101	129
low_complexity		163	177
low_complexity		244	263
low_complexity		264	274
Pfam A	zf-C2H2	309	332
Pfam A	zf-C2H2	344	366
Pfam A	zf-C2H2	370	392
Pfam A	zf-C2H2	398	420
low_complexity		445	460



Pravdepodobnosť a E-value (cvičenie)

Broňa Brejová

30.10.2014

Hračkársky prípad

Dotaz: `ATGT` (dĺžka $m = 4$)

Databáza: (dĺžka $n = 200$)

```
tatattgtaacgaaggagtattacagttccaacttttcccaaaATGTggg
tgaaggttaatattcgcaacgtgtcgttgtctgattgacattatatttga
gataccatgcggccctgactgtttcataccctggcgtcattaagcgttg
taggatcttaaaatatgccatgaaactatttttgatttatatagtggcg
```

Presná zhoda - lokálne zarovnanie so skóre $S = 4$

E-value: koľko očakávame lokálnych zarovnaní so skóre aspoň S v náhodnej databáze dĺžky n pri náhodnom dotaze dĺžky m

Náhodný dotaz a dazabáza

$m = 4$, $n = 200$, obsah GC 40%

Dotaz: `ATTT`

Databáza:

`tacatagatacattacatacataaatggggtacaggaatatcaacaattc`
`tccatggtgaaaaaATTTacgtgtaggaATTTcggtatgttcaattatgt`
`catcaaacatatgcgtgtcgattgaaactaaaattcaaccagcacgatta`
`tcgagataaatatggttgatattccacatgctacgacggcatatacccta`

Počet výskytov: 2

Náhodný dotaz a dazabáza

$m = 4$, $n = 200$, obsah GC 40%

Dotaz: `GCTG`

Databáza:

`ccagtattttagacccgtcattcaagcctactcgtggattgaccaatgac`
`tccgtcctaaaataaccgtacatgatagcgcagctcaagtgtatcggtta`
`ataactcaatcacttaactgatatctgctacgacaacttacctgacacac`
`tgttttgtaagacatgatattgagtccatgcgtgggattctagccaggaa`

Počet výskytov: 0

Náhodný dotaz a dazabáza

$m = 4$, $n = 200$, obsah GC 40%

Dotaz: `ATTT`

Databáza:

`ttaatcgctgcatccggaagcaaatggctcccgcttgagaatctctaaat`
`ctccttgattggtctgtctacatgaaacaagcgctcagaaagttgtaATT`
`TgttactaagtggcttttcctaattcgctttttgccgaccgctATTTtcc`
`acacatctcatgaattcctgtcacgatatgtgattcgctaccataaacaa`

Počet výskytov: 2

Náhodný dotaz a dazabáza

$m = 4$, $n = 200$, obsah GC 40%

Dotaz: `CATC`

Databáza:

`cttgtcactactatgatgccgcccaatgtacgattCATCataggacgtaa`
`cgacttagagtatcgcgcgtagattcctcaacacttgattacacgtctat`
`gtctcatttttttctccgtgtatacgctcaatgacacaggcagaCATCtta`
`atacctgtacaccgttagtataaccacaataaaaaaaccagtgattaaatg`

Počet výskytov: 2

Náhodný dotaz a dazabáza

$m = 4$, $n = 200$, obsah GC 40%

Dotaz: `ATTA`

Databáza:

`ggacaacgttcgcgggtaaatcaactgtgaatactcttctcttatagatc`
`atagaatctagaagggtgaatttgacataccacctttttaacggcgttta`
`aactacgatataaagttctaagctaacaactaatagttaaccatgaggca`
`tttaactcagaaatgggggacgtgggcggtccaaaatcggagatataagt`

Počet výskytov: 0

Celkovo opakujeme 100 krát

$m = 4$, $n = 200$, obsah GC 40%

Počet výskytov: 2, 0, 2, 2, 0, 1, 0, 3, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 2, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 3, 1, 3, 0, 1, 1, 1, 4, 0, 2, 2, 0, 1, 2, 0, 1, 3, 1, 0, 1, 0, 1, 0, 1, 1, 2, 2, 1, 0, 0, 2, 0, 1, 2, 0, 3, 1, 1, 1, 2, 4, 1, 1, 0, 0, 2, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 1, 0, 2, 0, 0, 1, 0, 3, 2, 1, 1, 3, 0, 0, 0

Priemerný počet výskytov:1.05

Keď celé opakujeme viackrát, dostávame hodnoty 0.99, 1.05, 0.86, 0.99, 0.88, 0.79, . . .

Správna hodnota E-value: 0.90

Cvičenia pre biológov, 13.11.2014

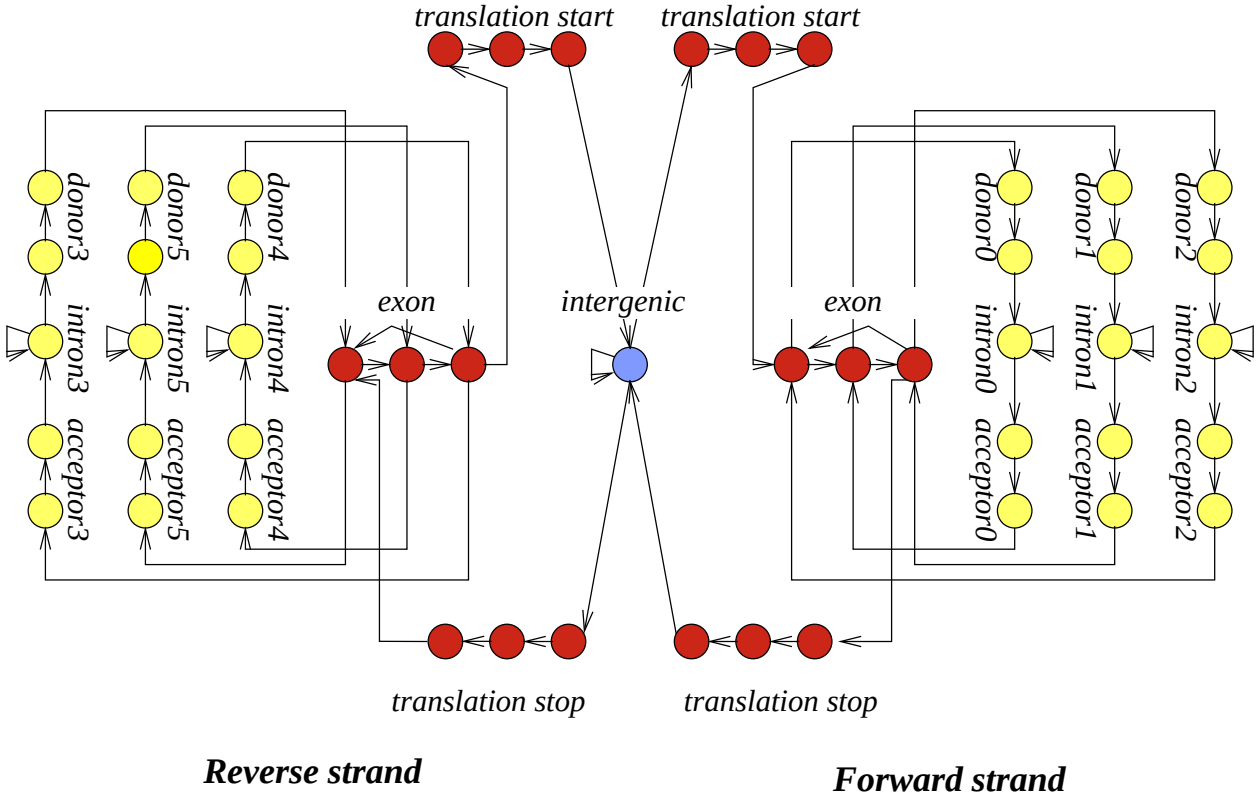
- E-value
- Prokaryotické gény
- Histónové modifikácie
- Gény v ľudskom genóme
- Objavenie génu HAR1 pomocou komparatívnej genomiky

Praktické cvičenie

- Gény a komparatívna genomika v UCSC genome browseri

Hľadanie prokaryotických génov

HMM pre eukaryotické gény:



Prokaryotické gény jednoduchšie: zväčša nemajú intróny

Hľadanie prokaryotických génov

ORF: open reading frame, otvorený čítací rámec

- hľadanie ORFov je ľahké
- problémy:
  – ako nájsť začiatok,
  – ako rozlíšiť psedogény a náhodné ORF-y

Anotácia prokaryotických génov nie je triviálny problém

- E.coli sekvenovaná a anotovaná 1997
- Porovnanie s verziou 2005 (4464 génov) [Riley et al NAR 2005]
  (oprava sekvenovacích chýb aj chýb v anotácii)
  682 zmien v štart kodóne
  31 génov zrušených
  48 nových génov

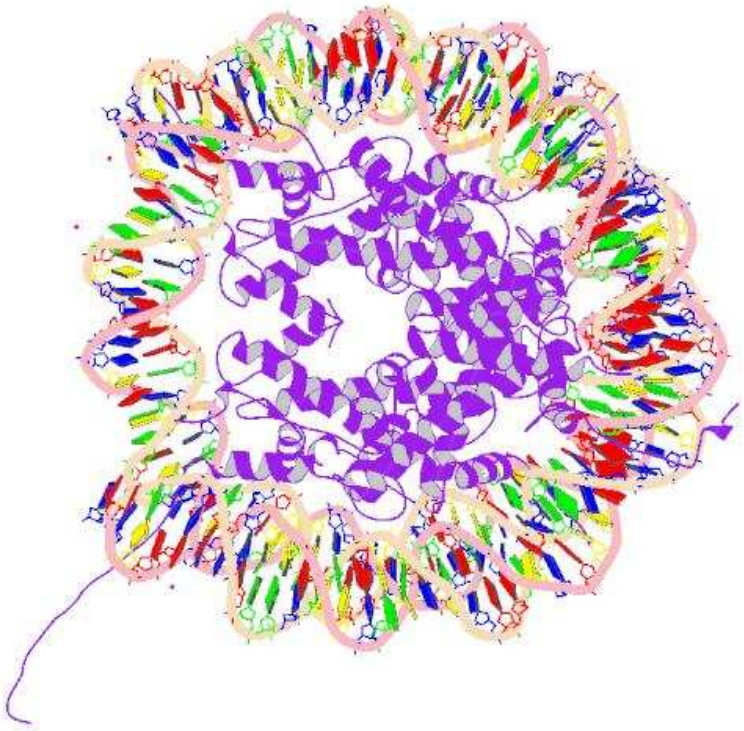
Hľadanie génov

Ideálne kombinácia výpočtových modelov a experimentálnej informácie

- Sekvenovanie EST/cDNA; RT-PCR
- Metódy na detekciu proteínov
- Komparatívna genomika
- Stav chromatinu, histónové modifikácie

Históny a nukleozómy

- DNA v chromozómoch ovinutá okolo nukleozómov pozostávajúcich z histónov H2A, H2B, H3, H4
- 146 báz ovinutých okolo nukleozómu, cca 50 báz medzi nukleozómami

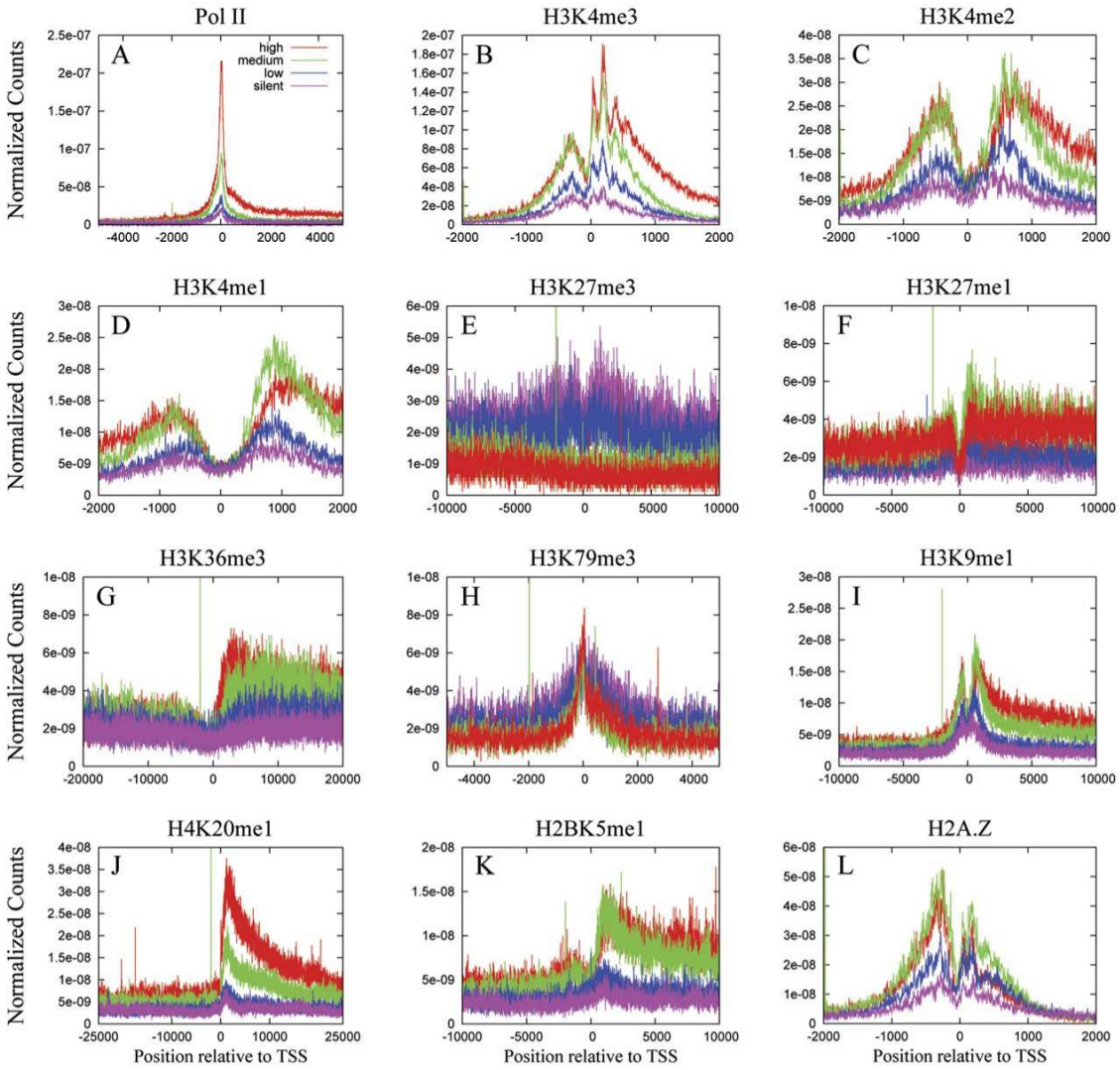


Histónové modifikácie

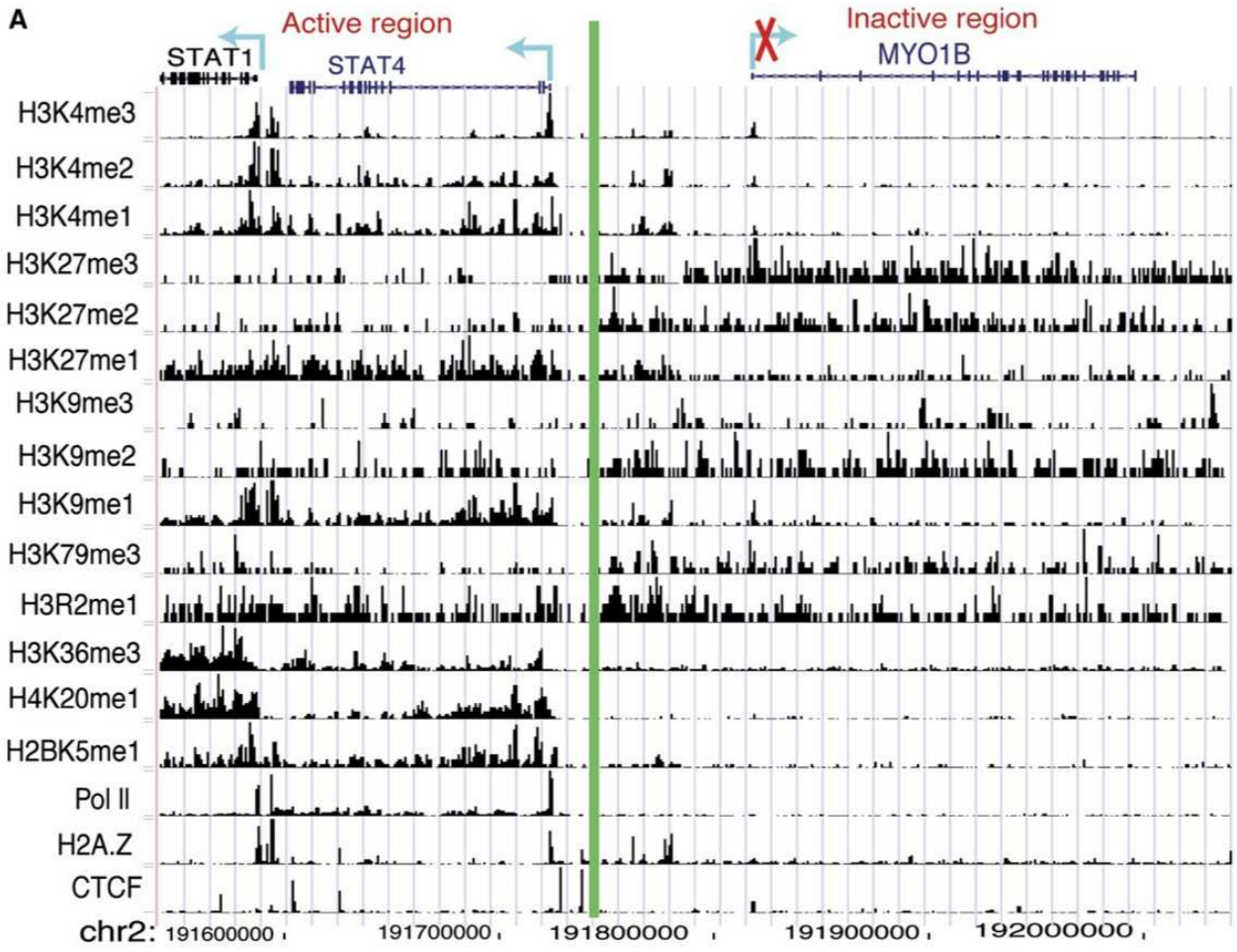
- Posttranslačné modifikácie, napr. metylácia
- Označenie napr. H3K4me1 je (mono-)metylácia štvrtej amino kyseliny (lyzínu) v proteíne H3

Zisťovanie v genóme

- Enzýmom nasekáme DNA medzi nukleozómami
- Nukleozómy s danou modifikáciou extrahujeme pomocou protilátky (chromatin immunoprecipitation, ChIP)
- Extrahovanú DNA identifikujeme pomocou microarray alebo sekvenovaním a mapovaním na genóm (ChIP-chip alebo ChIP-seq)



Priemerné profily okolo začiatku transkripcie, Barski et al 2007

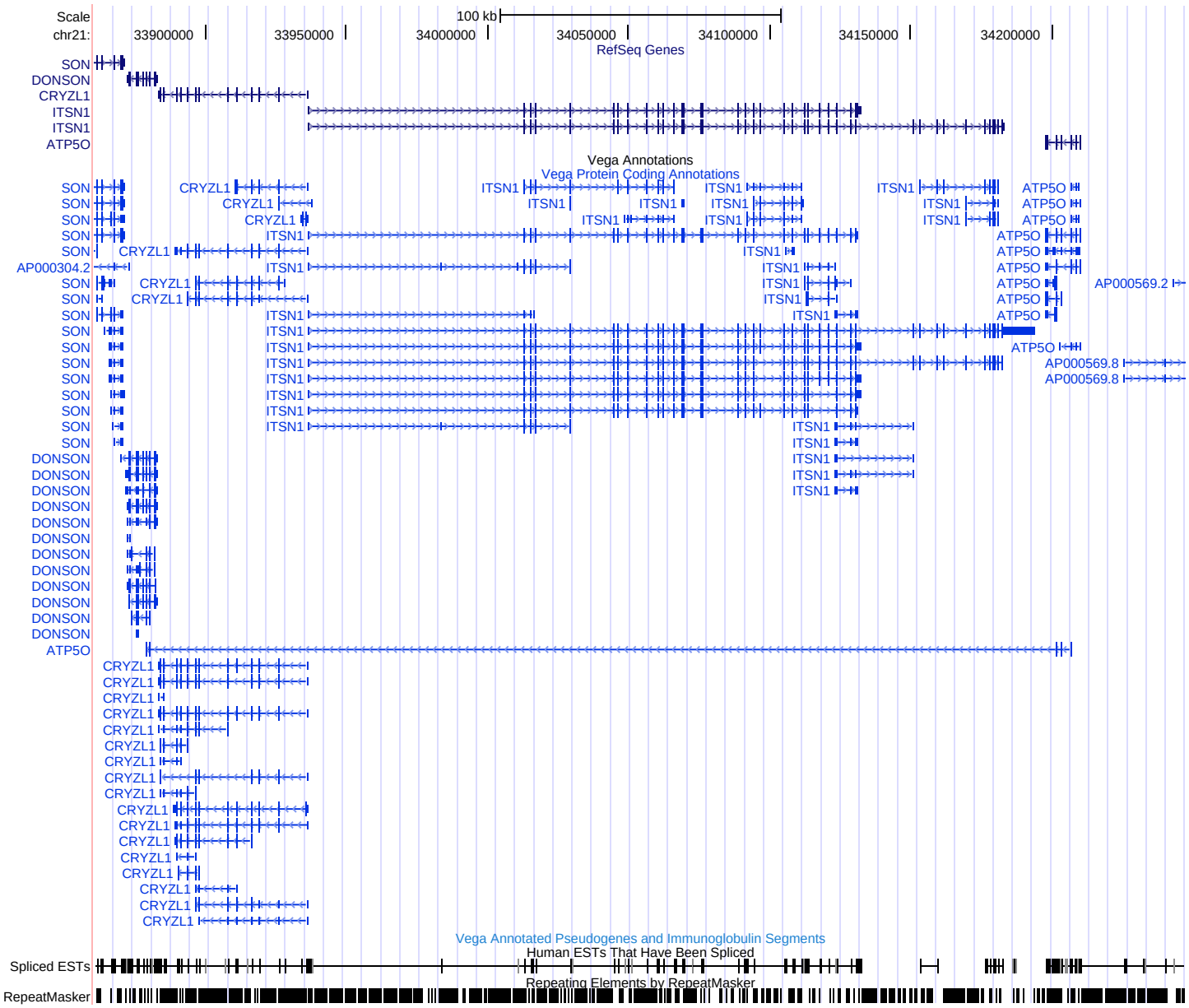


Konkrétne gény, Barski et al, The Cell, 2007

ENCODE

- ENCODE pilot: podrobne preskúmať 1% ľudského genómu 2007
- ENCODE 2. fáza: rozšírenie na celý genóm, 2012
- Zistili, že väčšina báz ľudského genómu transkribovaná
- Veľa transkriptov nekódujúcich proteíny, prekrývajúce sa transkripty
- Veľa začiatkov transkripcie, alternatívnych transkriptov

Príklad: Kúsok ENCODE regiónu, chr21:33,860,819-34,247,408 transkript spájajúci DONSON a ATP50


Scale
100 kb
chr21:
33900000
33950000
34000000
34050000
34100000
34150000
34200000
RefSeq Genes
SON
DONSON
CRYZL1
ITSN1
ITSN1
ATP5O
Vega Annotations
Vega Protein Coding Annotations
AP000304.2
AP000569.2
AP000569.8
AP000569.8
Vega Annotated Pseudogenes and Immunoglobulin Segments
Spliced ESTs
Human ESTs That Have Been Spliced
RepeatMasker
Repeating Elements by RepeatMasker

Objavenie génu HAR1 pomocou komparatívnej genomiky

Hľadáme úseky genómu, ktoré sa:

- dlho vyvíjali pomaly (purifikačná selekcia)
- v človeku sa vyvíjajú prekvapivo pomaly (pozitívna selekcia)

Postup: [Pollard et al. (2006) Nature]

- Všetky regióny dĺžky ≥ 100 s $> 96\%$ podobnosťou medzi šimpanzom a myšou/potkanom (35,000)
- Porovnali s ostatnými cicavcami, zistili, ktoré majú veľa mutáci v človeku, ale málo inde (pravdepodobnostný model)
- 49 štatisticky významných regiónov, 96% v nekódujúcich oblastiach
- Štatisticky najvýznamnejší HAR1 (Human Accelerated Region)

Human Accelerated Regions: HAR1

Oblasť dĺžky 118 báz

18 zmien medzi človekom a šimpanzom, 2 zmeny medzi šimpanzom a sliepkou

```
Clovek    C T G A A A T G A T G G G C G T A G A C G C A C G T C A G C G G C G G A A A T G G T T T C T A T C A
Simpanz   C T G A A A T T A T A G G T G T A G A C A C A T G T C A G C A G T G G A A A T A G T T T C T A T C A
Gorila    C T G A A A T T A T A G G T G T A G A C A C A T G T C A G C A G T G G A A A T A G T T T C T A T C A
Rezus     C T G A A A T T A T A G G T G T A G A C A C A T G T C A G C A G T G G A A A T A G T T T C T A T C A
Mys       C T G A A A T T A T A G G T G T A G A C A C A T G T C A G C C G T G G A A A T G G T T T C T A T C A
Krava     C T G A A A T T A T A G G T G T A G A C A C A T G T C A G C A G T G G A A A C C G T T T C T A T C A
Pes       C T G A A A T T A T A G G T G T A G A C A C A T G T C A G C G G T G C A A A C A G T T T C T A T C A
Sliepka   C T G A A A T T A T A G G T G T A G A C A C A T G T C A G C A G T A G A A A C A G T T T C T A T C A
```

- Prekrývajúce sa RNA gény HAR1R a HAR1F
- HAR1F je exprimovaný v neokortexe u 7 a 9 týždenných embrií, neskôr aj v iných častiach mozgu (u človeka aj iných primátov)
- Všetky substitúcie v človeku A/T->C/G, stabilnejšia RNA štruktúra (ale tiež sú blízko k telomére, kde takéto mutácie časté)

K-means clustering

Broňa Brejová

20.11.2014

Formulácia problému

Vstup: n-rozmerné vektory $x_1, x_2, \ldots, x_t$ a počet zhlukov k

Výstup: Rozdelenie vektorov do k zhlukov:

- priradenie vstupných vektorov do zhlukov zapísané ako čísla $c_1, c_2, \ldots, c_t$, kde $c_i \in \{1, 2, \ldots, k\}$ je číslo zhluku pre x_i
- centrum každého zhluku, t.j. n-rozmerné vektory $\mu_1, \mu_2, ..., \mu_k$

Hodnoty $c_1, \ldots, c_t$ a $\mu_1, ..., \mu_k$ volíme tak, aby sme minimalizovali súčet štvorcov vzdialeností od každého vektoru k centru jeho zhluku:

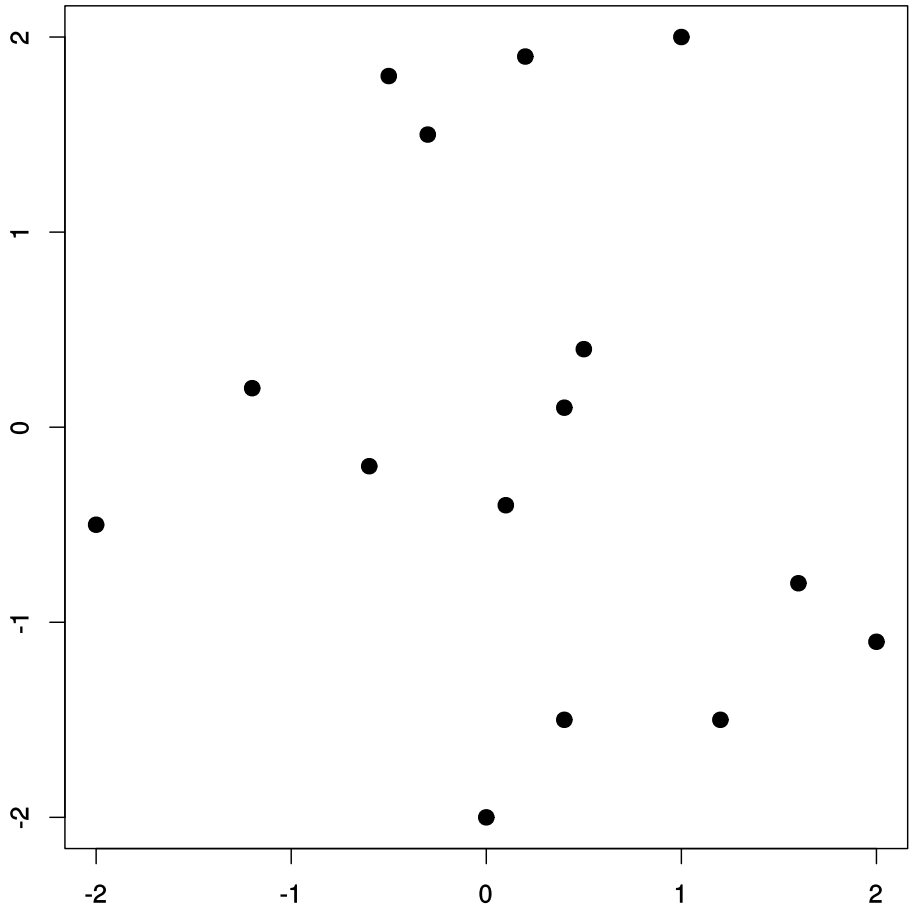
$$\sum_{i=1}^{t} \left\| x_i - \mu_{c_i} \right\|_2^2$$

Pre vektory $a = (a_1, \ldots, a_n)$ a $b = (b_1, \ldots b_n)$ je druhá mocnina vzdialenosti $\left\| a - b \right\|_2^2 = \sum_{i=1}^{n} (a_i - b_i)^2$

Príklad vstupu

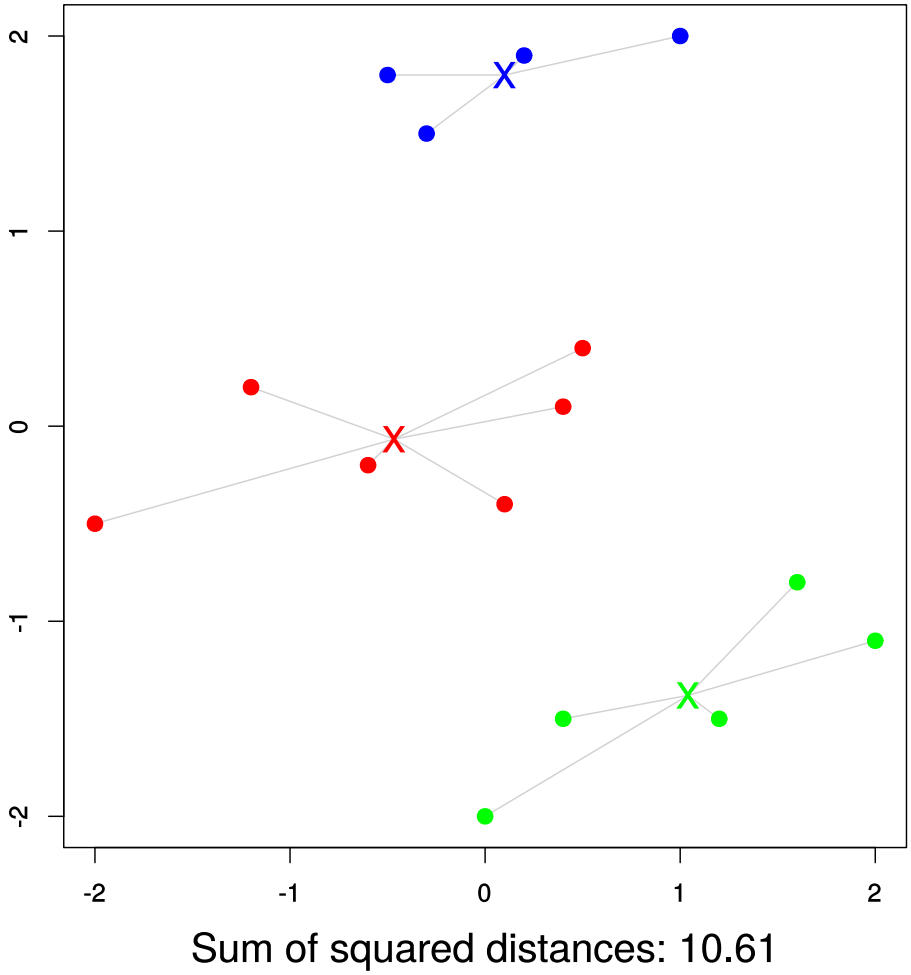
x_1	-2.00	-0.50
x_2	-1.20	0.20
x_3	-0.60	-0.20
x_4	-0.50	1.80
x_5	-0.30	1.50
x_6	0.00	-2.00
x_7	0.10	-0.40
x_8	0.20	1.90
x_9	0.40	0.10
x_{10}	0.40	-1.50
x_{11}	0.50	0.40
x_{12}	1.00	2.00
x_{13}	1.20	-1.50
x_{14}	1.60	-0.80
x_{15}	2.00	-1.10

$k = 3$



Príklad výstupu

x_1	-2.00	-0.50	**1**
x_2	-1.20	0.20	**1**
x_3	-0.60	-0.20	**1**
x_4	-0.50	1.80	**3**
x_5	-0.30	1.50	**3**
x_6	0.00	-2.00	**2**
x_7	0.10	-0.40	**1**
x_8	0.20	1.90	**3**
x_9	0.40	0.10	**1**
x_{10}	0.40	-1.50	**2**
x_{11}	0.50	0.40	**1**
x_{12}	1.00	2.00	**3**
x_{13}	1.20	-1.50	**2**
x_{14}	1.60	-0.80	**2**
x_{15}	2.00	-1.10	**2**
μ_1	**-0.47**	**-0.07**	
μ_2	**1.04**	**-1.38**	
μ_3	**0.10**	**1.80**	



Algoritmus

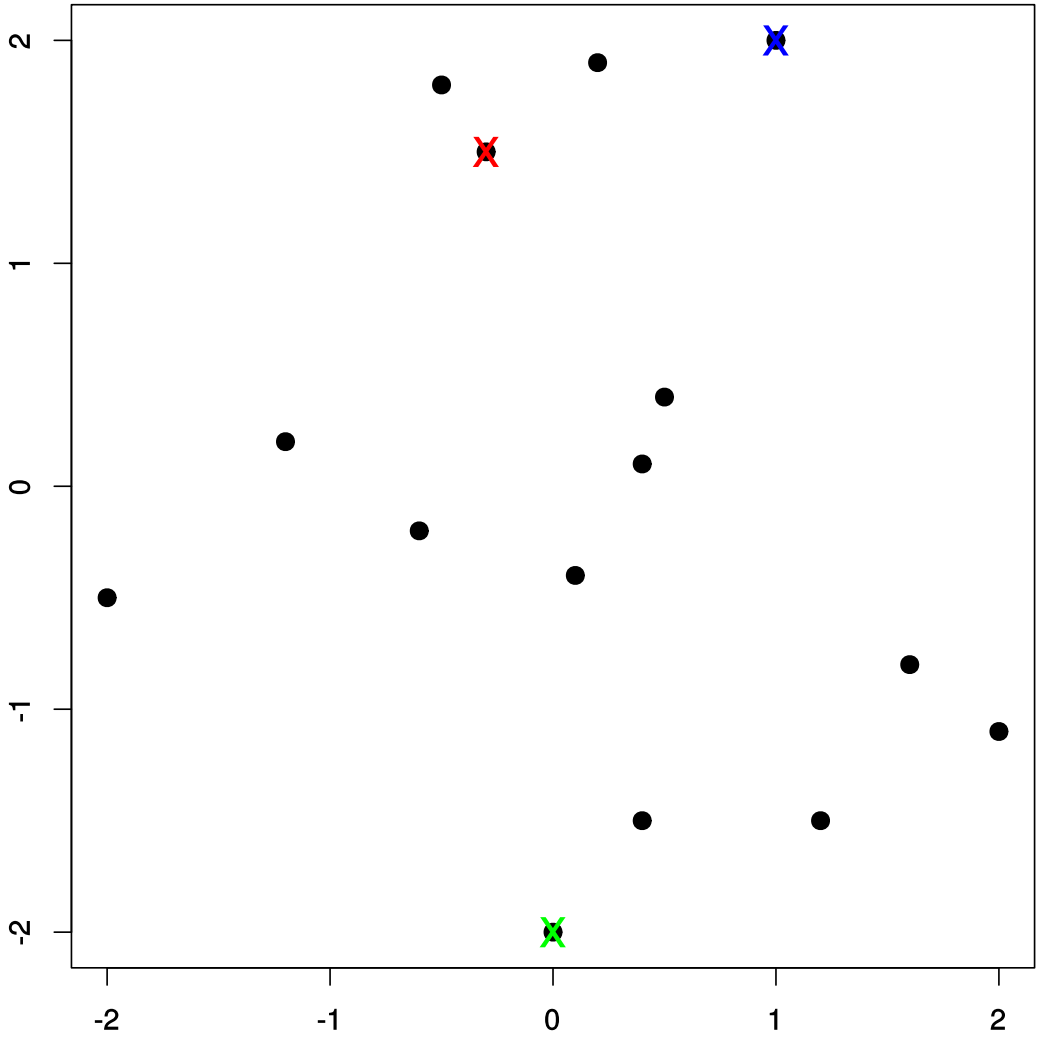
Heuristika, ktorá nenájde vždy najlepšie zhlukovanie.
Začne z nejakého zhlukovania a postupne ho zlepšuje.

Inicializácia:
náhodne vyber k centier $\mu_1, \mu_2, ..., \mu_k$ spomedzi vstupných vektorov

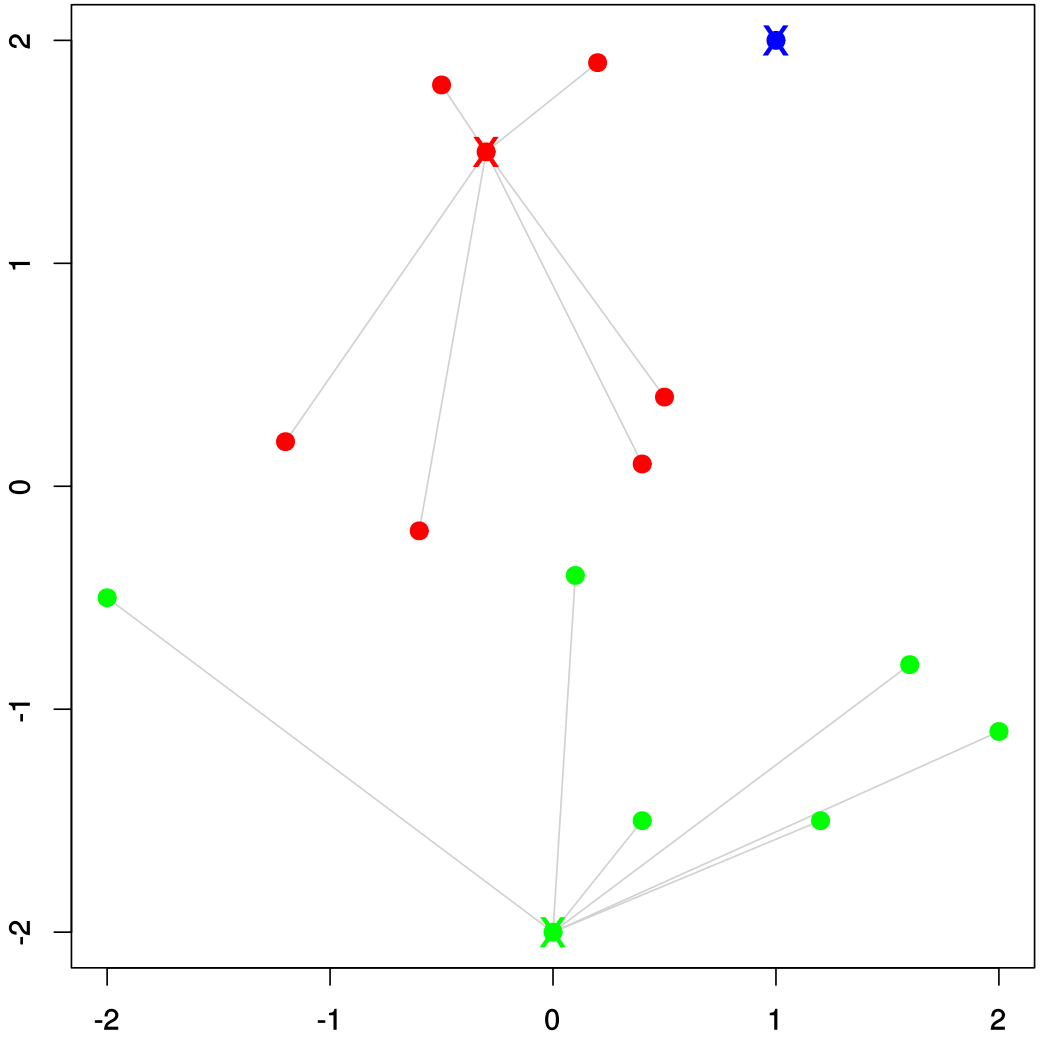
Opakuj, kým sa niečo mení:

- priraď každý bod najbližšiemu centru: $c_i = \arg\min_j \left\|x_i - \mu_j\right\|_2$
- vypočítaj nové centroidy: μ_j bude priemerom (po zložkách) z vektorov x_i, pre ktoré $c_i = j$

Zvolíme náhodné centrá μ_i

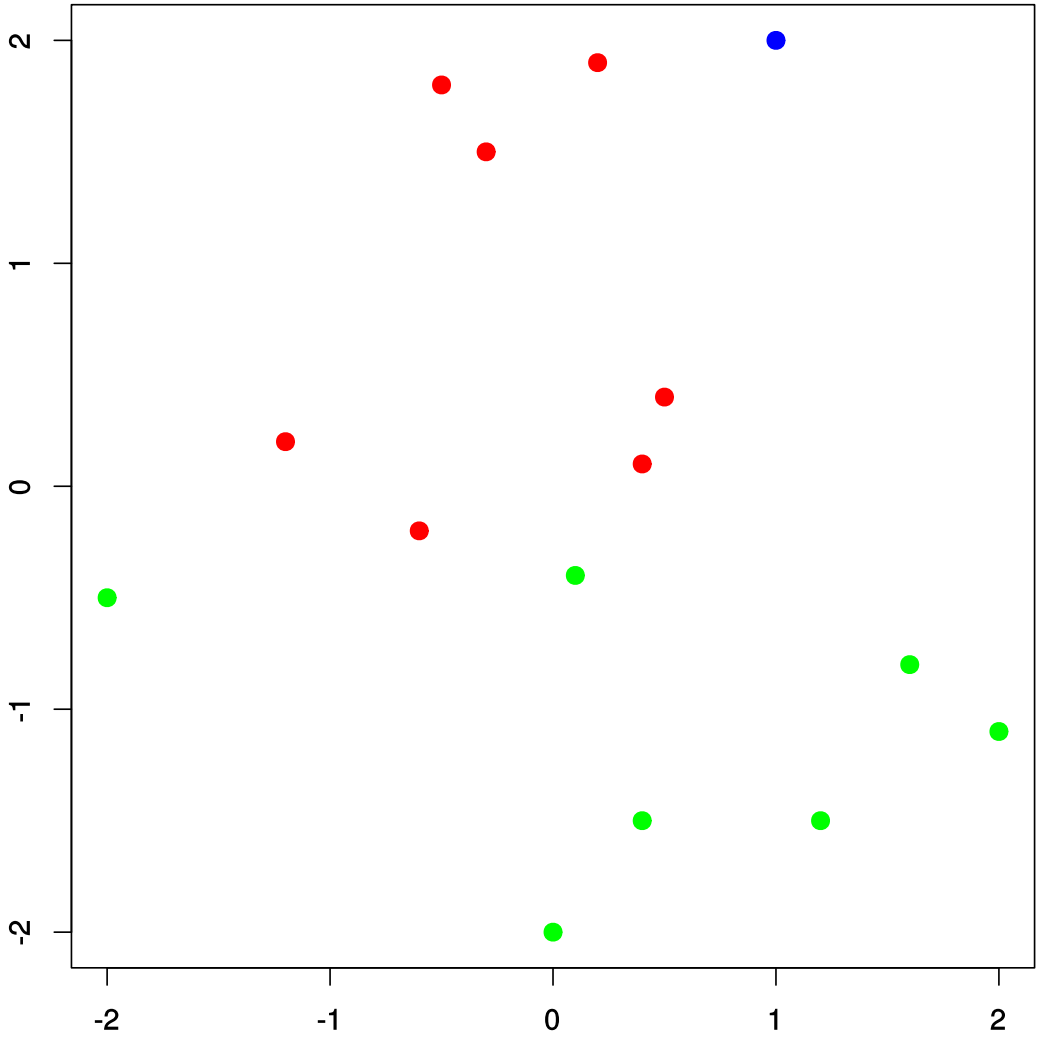


Vektory priradíme do zhlukov (hodnoty c_i)

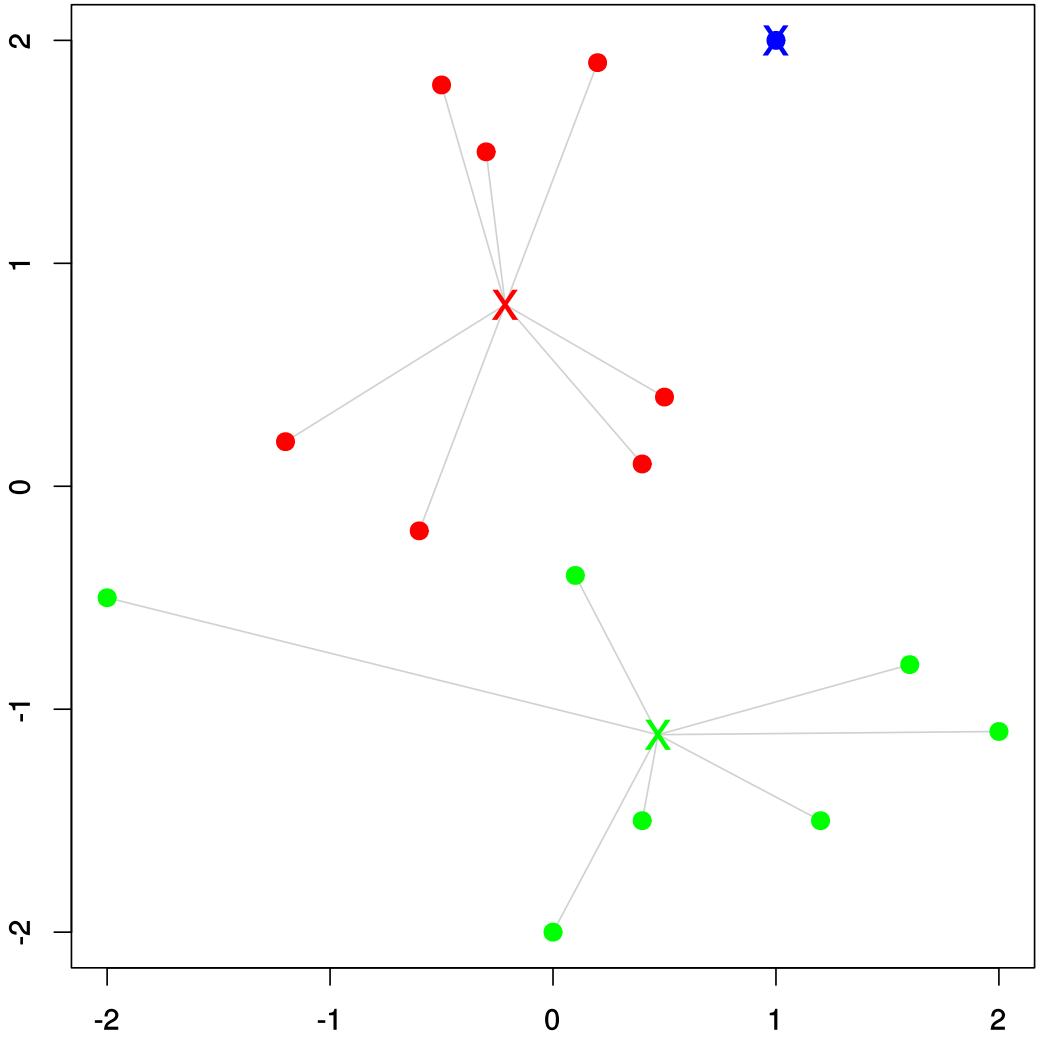


Sum of squared distances: 30.05

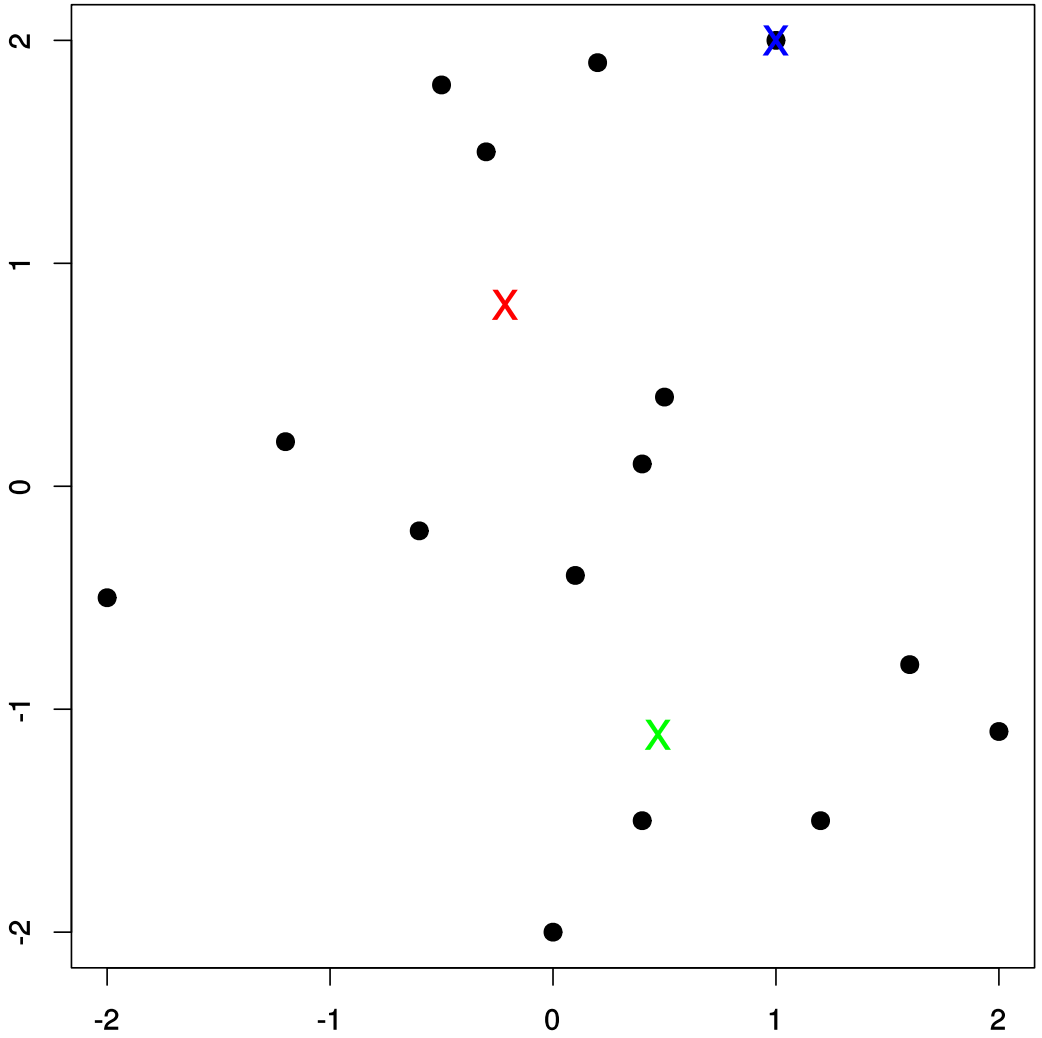
Zabudneme μ_i



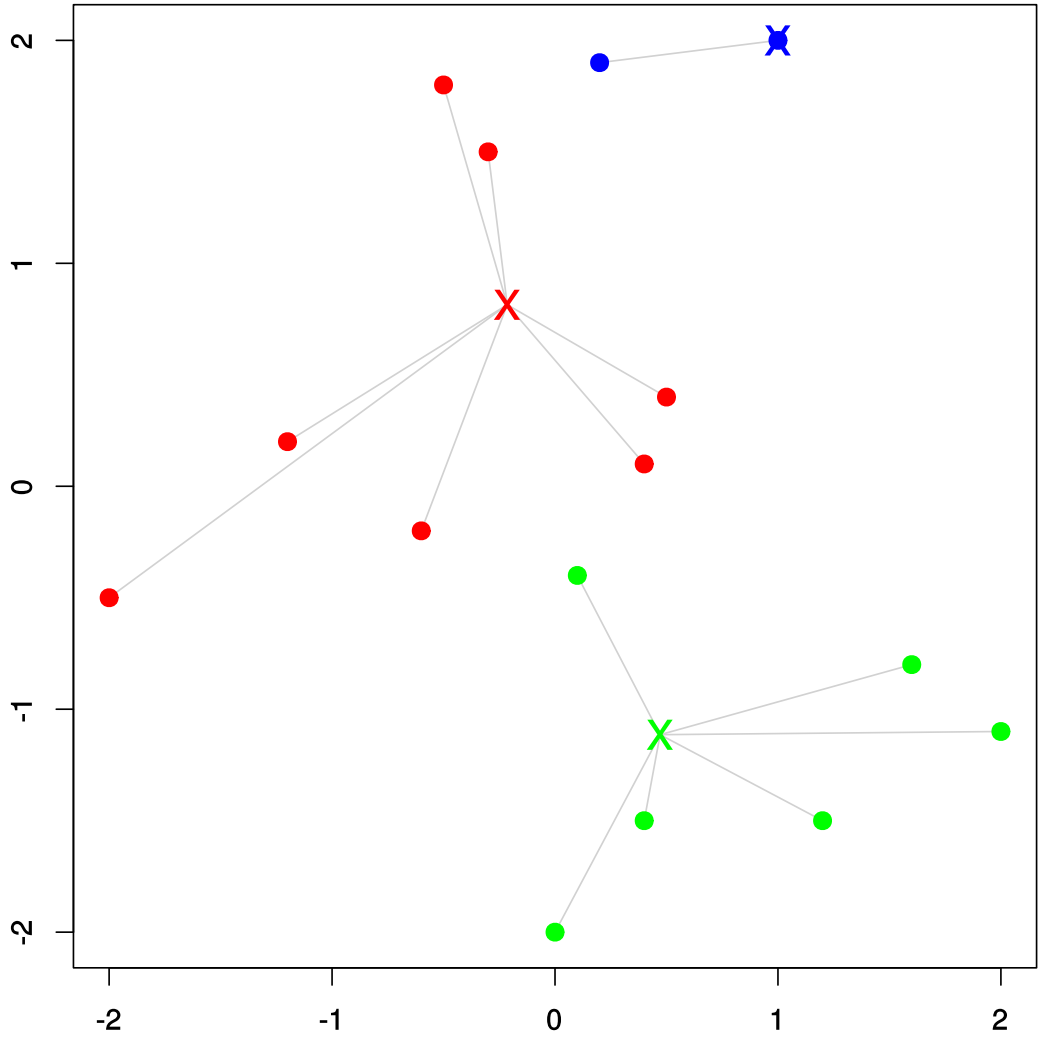
Dopočítame nové μ_i (suma klesla z 30.05 na 19.66)



Zabudneme c_i

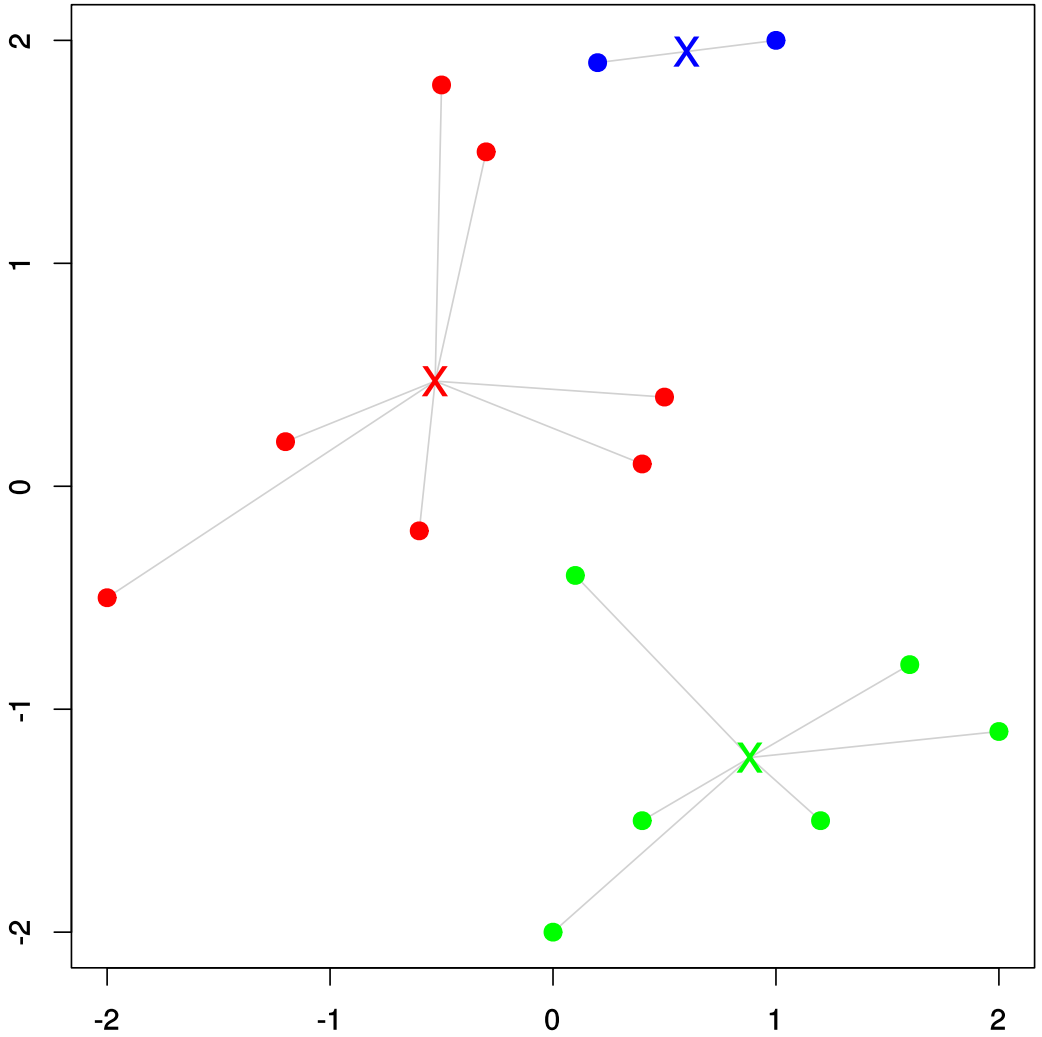


Dopočítame nové c_i (suma klesla z 19.66 na 17.39)



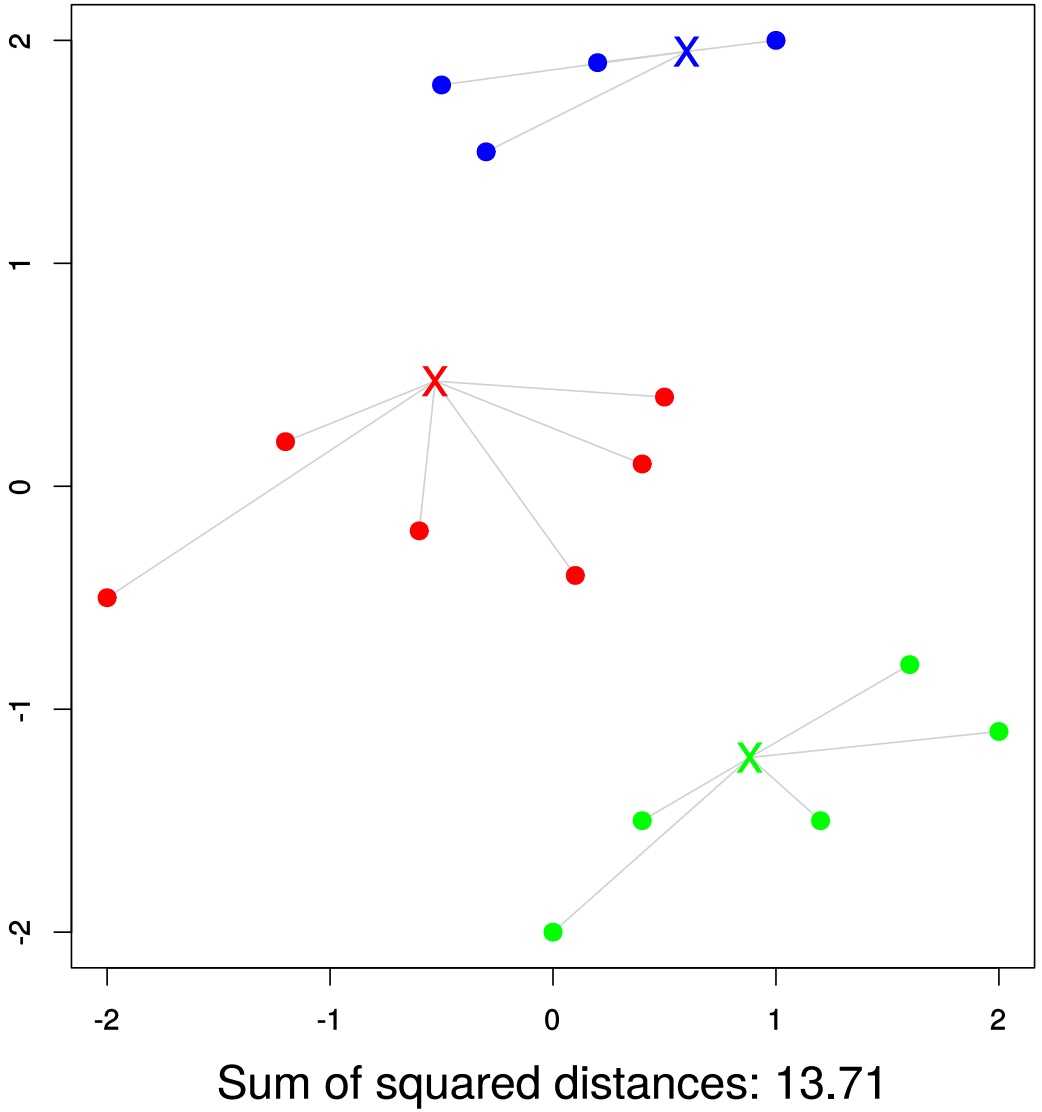
Sum of squared distances: 17.39

Prepočítame μ_i

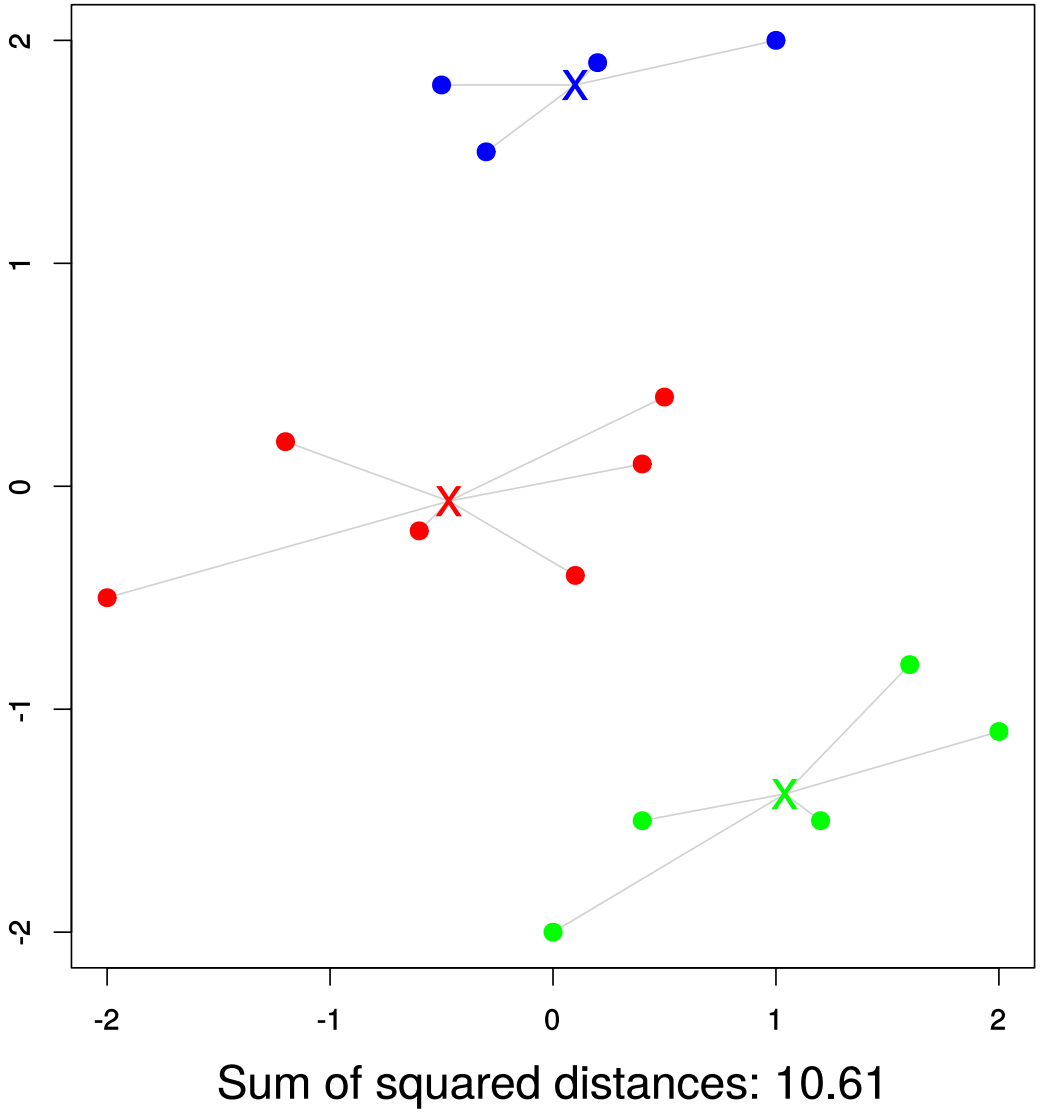


Sum of squared distances: 14.47

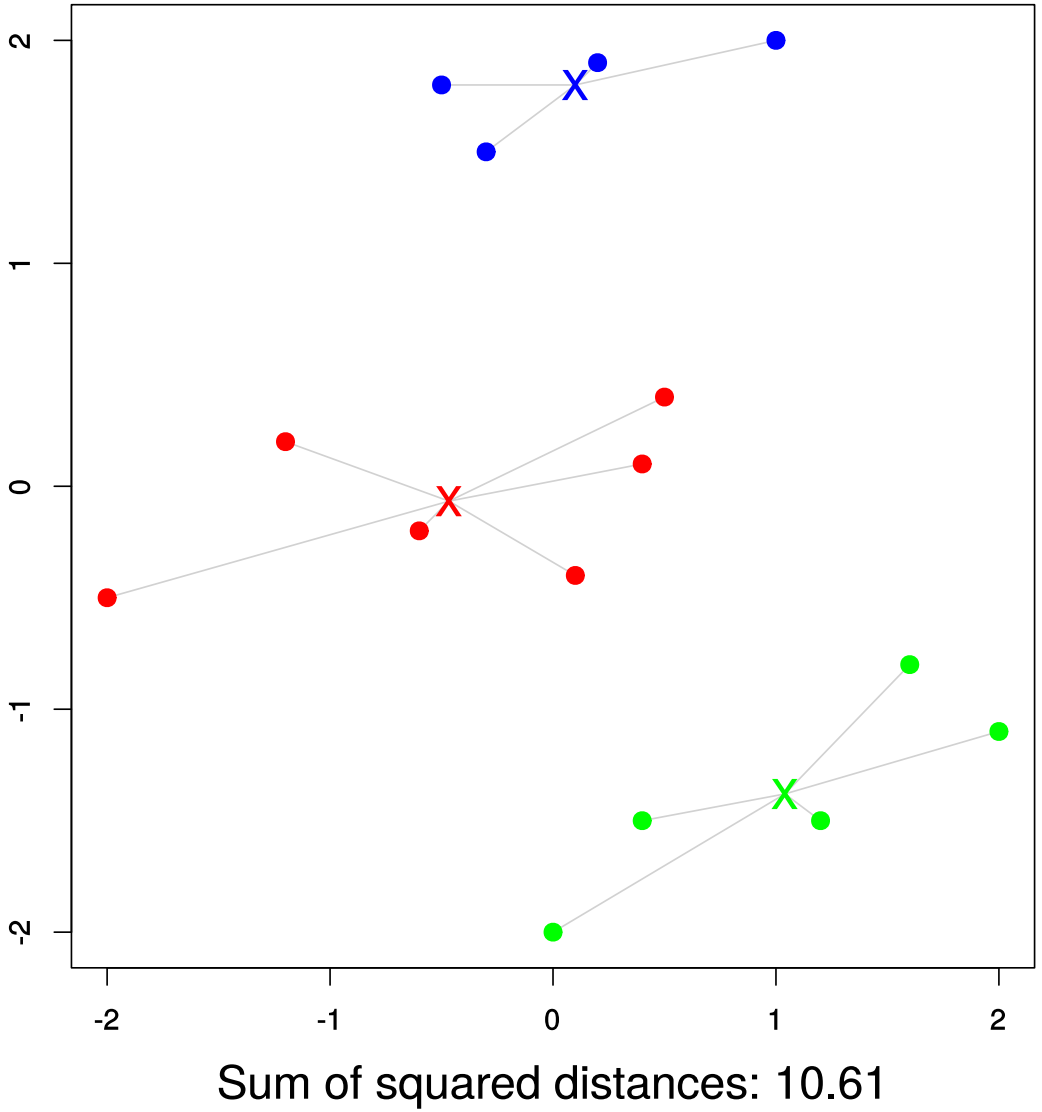
Prepočítame c_i



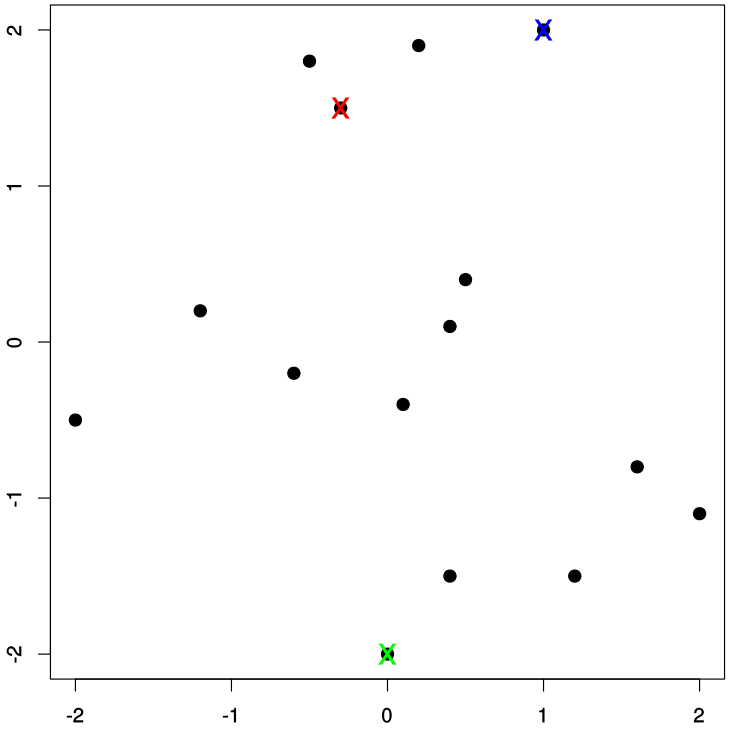
Prepočítame μ_i

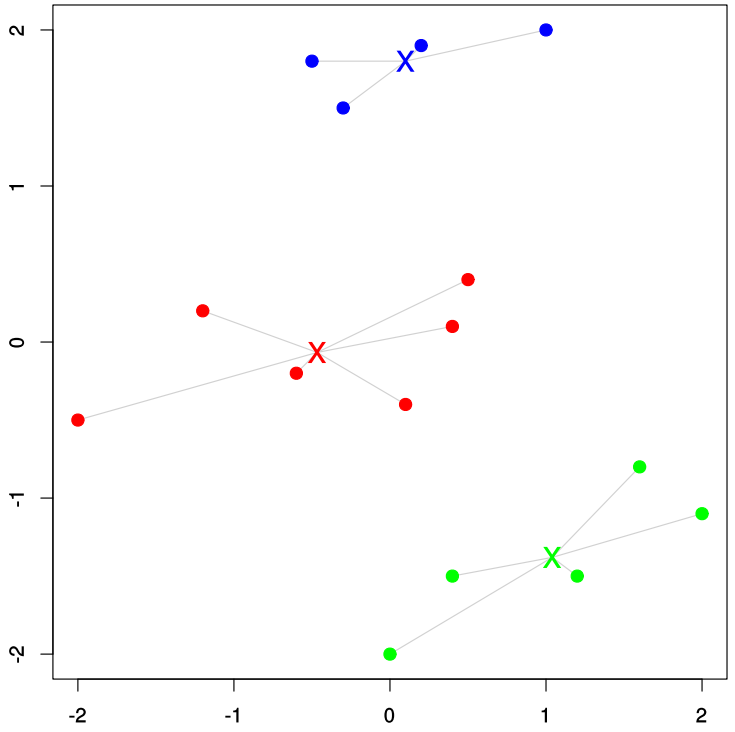


Prepočítame c_i (žiadna zmena, končíme)

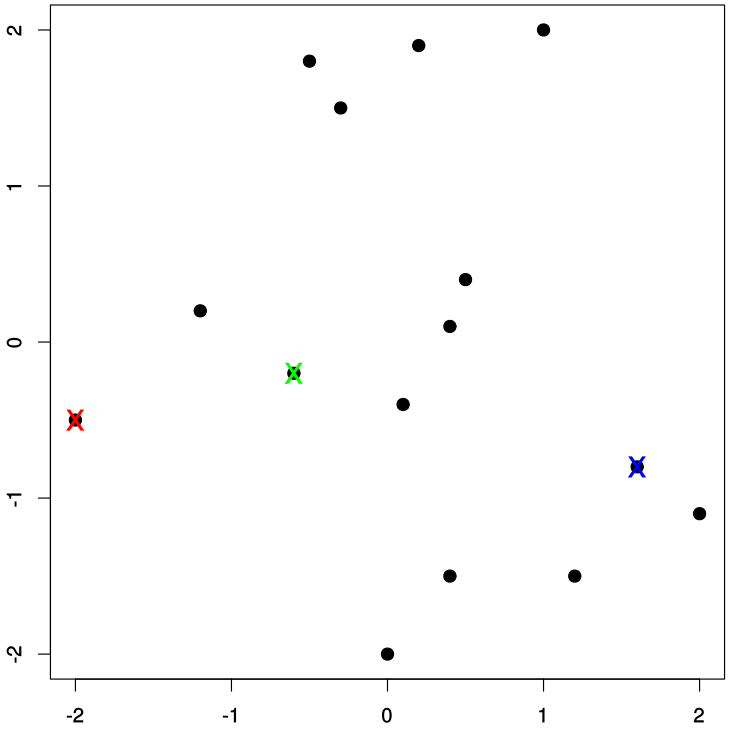


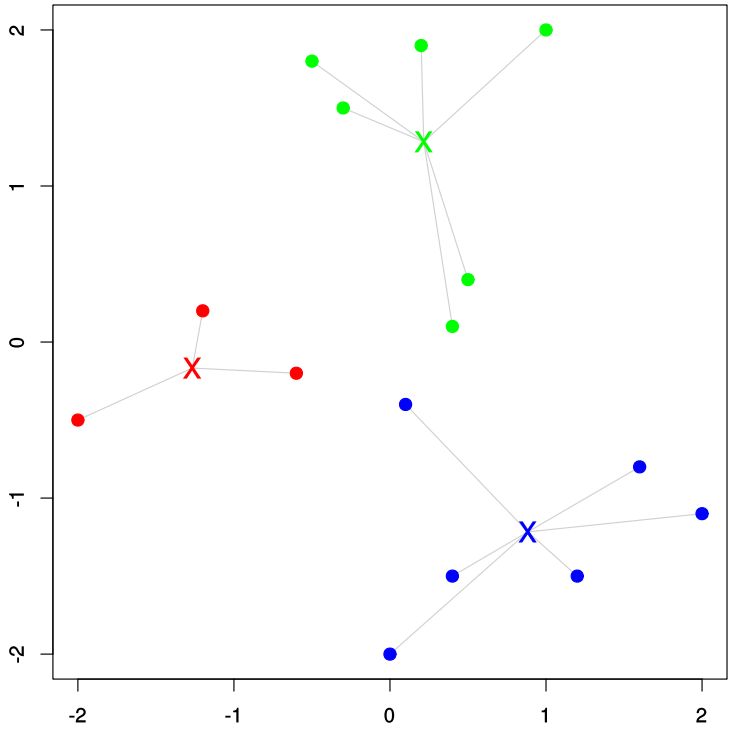
Príklady niekoľkých behov programu





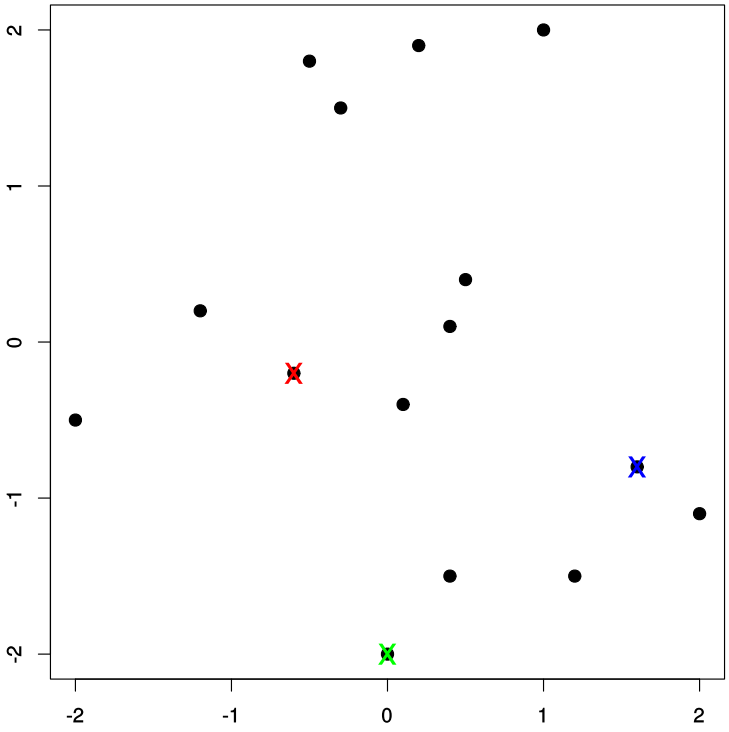
Príklady niekoľkých behov programu

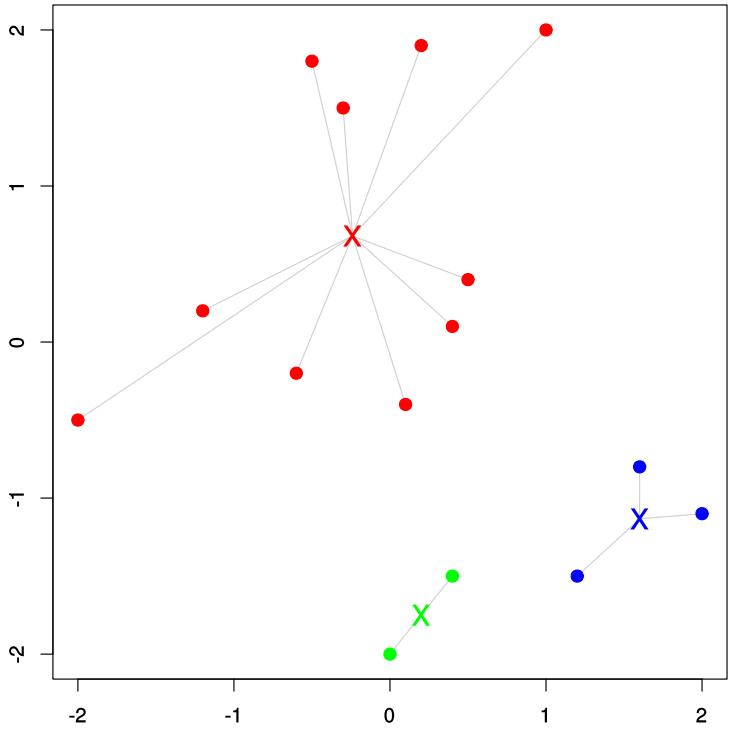




Sum of squared distances: 11.25

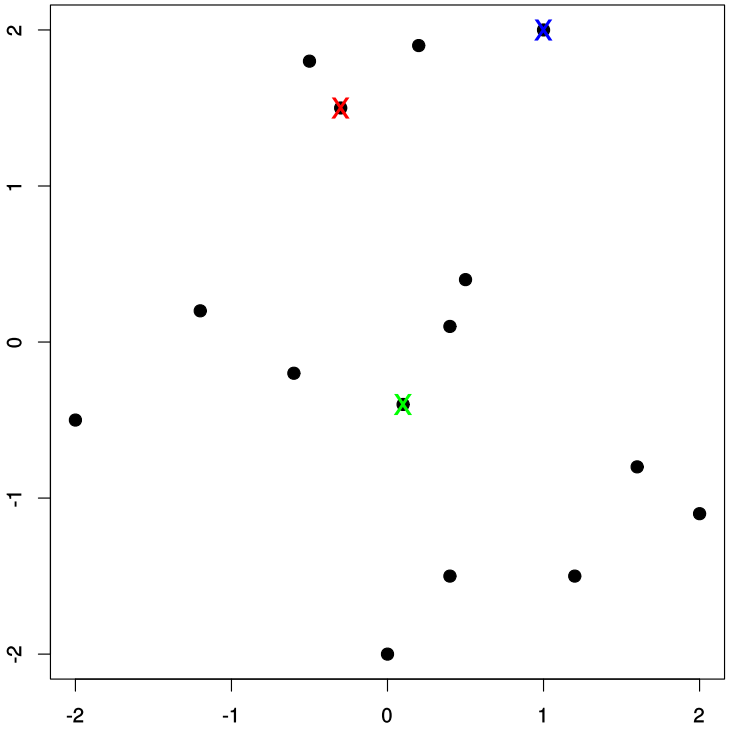
Príklady niekoľkých behov programu

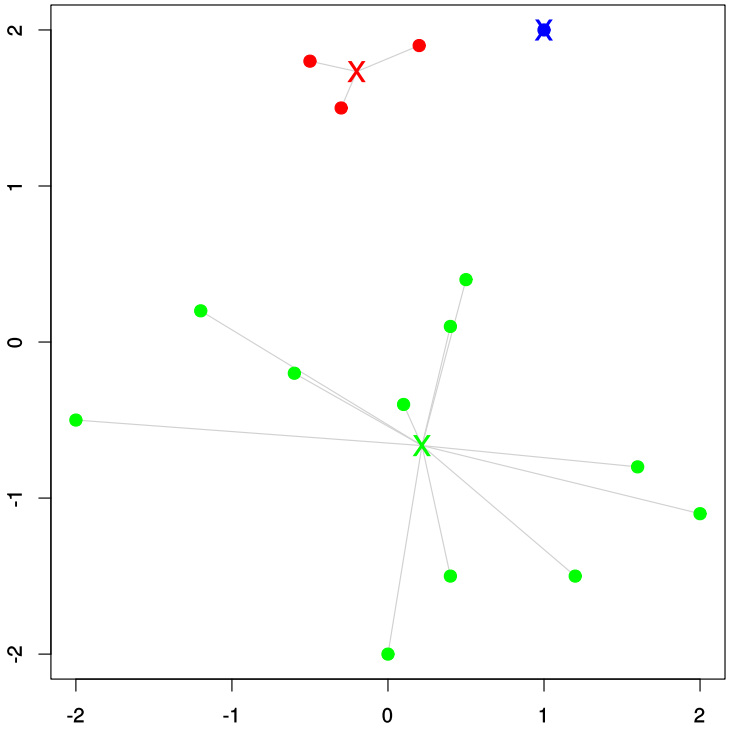




Sum of squared distances: 16.93

Príklady niekoľkých behov programu





Sum of squared distances: 20.37

Teória grafov

Broňa Brejová

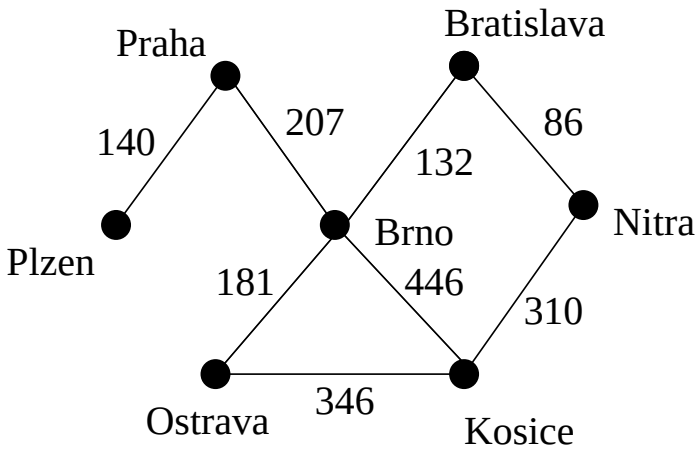
11.12.2014

Grafy a grafové algoritmy

Graf: 7 vrcholov (mestá), 8 hrán (cestné spojenia)

Počet vrcholov n, počet hrán m

Nezáleží na rozmiestnení vrcholov



Cesta: Postupnosť nadväzujúcich hrán, žiadny vrchol sa neopakuje

Napr. Plzeň–Praha–Brno–Bratislava je cesta

Brno–Ostrava–Košice–Brno–Praha nie je cesta

Najkratšia cesta z a do b: Cesta spájajúca vrcholy a a b s najmenším súčtom vzdialeností na hranách

Možno spočítať v čase $O(n^2)$ **Dijkstrovym algoritmom.**

Cyklus: Postupnosť nadväzujúcich hrán, ktorá sa vracia do východzieho bodu, nemá žiadne iné opakujúce sa vrcholy.

Proctor and Gamble súťaž, 1962

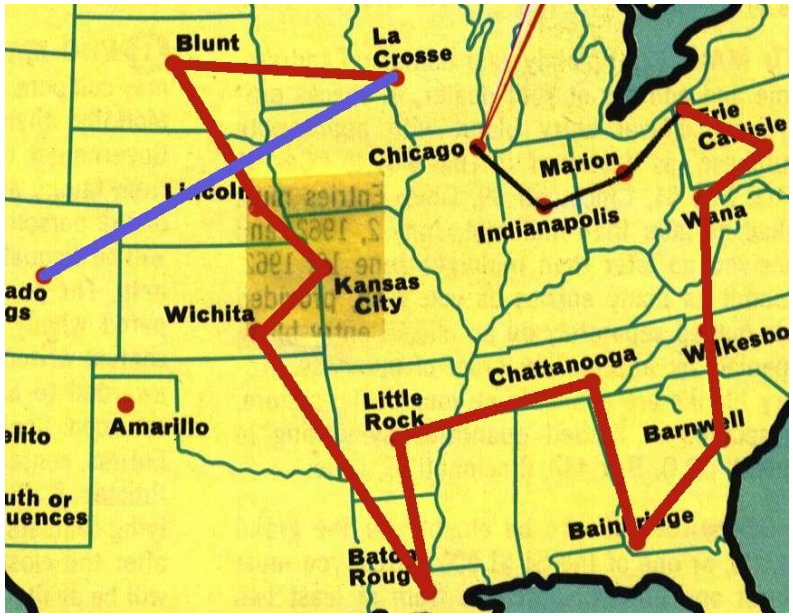
Problém obchodného cestujúceho

Vrcholy: mestá na mape

Hrany: medzi každými dvoma vrcholmi, váha je vzdušná vzdialenosť

Úloha: obcestovať všetky mestá tak, aby celková vzdušná vzdialenosť bola minimálna (**Hamiltonovská kružnica**)

Jednoduchá heuristika: Vždy pokračuj v najbližšom meste, ktoré sme ešte nenavštívili.



Správny a efektívny algoritmus? Nanešťastie, obchodný cestujúci je **NP-ťažký problém**.

Príklad: Sieť interakcií proteínov

Vrcholy: proteíny

Hrany: priame interakcie

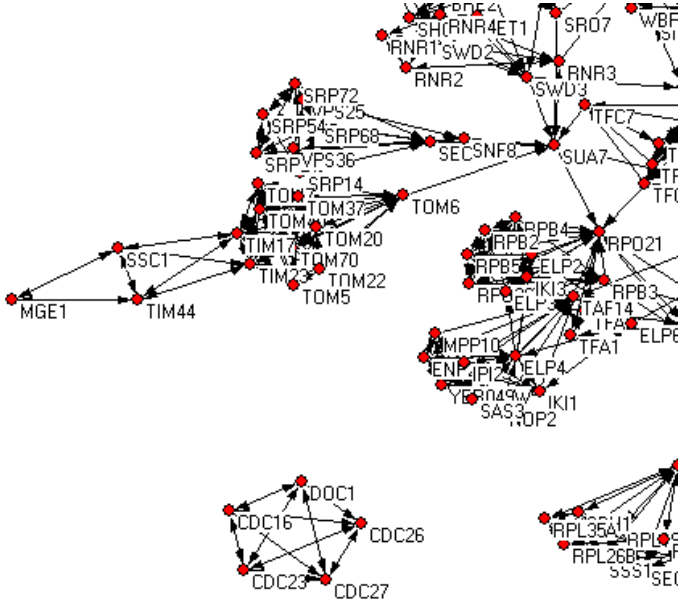
Metabolické cesty zodp. **cestám**

Metabolické cykly zodp. **cyklom**

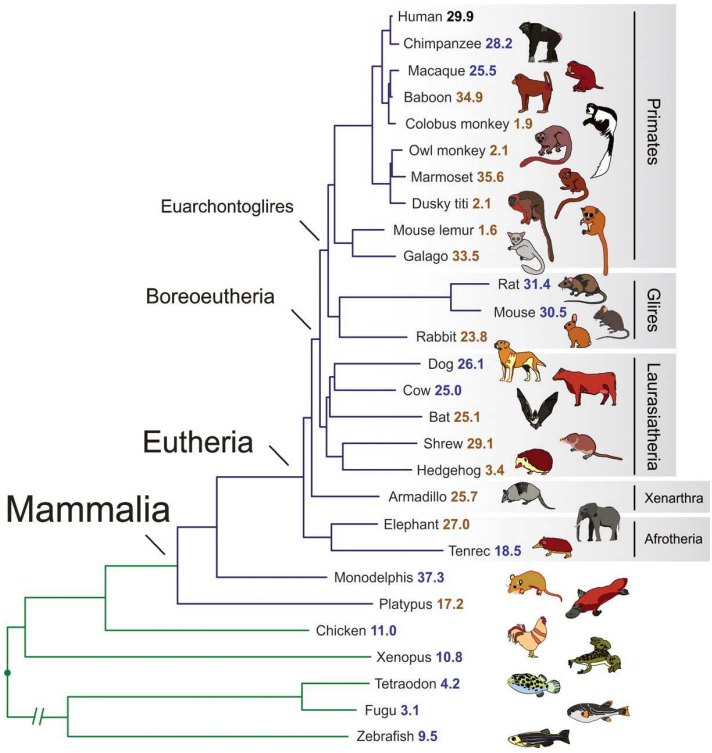
Kliky: Skupiny vrcholov priamo prepojené každý s každým

Komplexy zodpovedajú **klikám**

Komponenty súvislosti: Najväčšie skupiny vrcholov tak, aby sa v každom komponente dalo dostať z každého vrcholu do každého.



Príklad: Fylogenetický strom



- **Stromy** sú špeciálna podtrieda grafov (acyklické, súvislé)
- Vrcholy: **listy**, **vnútorné** (spolu n)
- Hrany: $n - 1$
- Otec (parent), syn, predkovia, potomkovia, podstromy
- **Binárny strom:** každý vnútorný vrchol má 2 synov
- **Najbližší spoločný predok** (Most-recent common ancestor)

Cvičenia pre biológov, 11.12.2014
Zhrnutie semestra

Tvorba bioinformatického nástroja

- Sformulujeme biologické ciele
  (aké máme dáta, aké typy otázok sa chceme pýtať).
- Sformulujeme informaticky/matematicky
  (napr. ako pravdepodobnostný model).
  Dostaneme informatické zadanie problému, v ktorom je presne daný vzťah medzi vstupom a želaným výstupom
  (napr. nájsť zarovnanie s max. skóre v určitej skórovacej schéme).
- Hľadáme efektívne algoritmy na riešenie informatického problému.
- Ak sa nám nepodarí nájsť dosť rýchly algoritmus, použijeme heuristiky, ktoré dávaju približné riešenia.
- Testujeme na reálnych dátach, či sú výsledky biologicky správne
  (či bol model dobre zvolený, či heuristiky dobre fungujú).

Použitie bioinformatického nástroja

- Sformulujeme biologické ciele
  (aké máme dáta, aké typy otázok sa chceme pýtať).
- Porozmýšľame, aký typ nástroja, resp. ich kombinácia by nám mohli pomôcť
- Alebo hľadáme v literatúre nástroj na typ problému, s ktorým sme sa ešte nestretli
- Pre správne nastavenie parametrov a interpretovanie výsledkov je dôležité poznať model, predpoklady, ktoré autori nástroja použili, resp. zdroj dát v príslušnej databáze
- Konkrétne nástroje a webstránky sa rýchlo menia, celkové princípy sa menia pomalšie

Prehľad preberaných tém

- Zostavovanie genómov (najkratšie spoločné nadslovo, heuristiky)
- Zarovnania (skórovanie ako pravdepodobnostný model, dynamické programovanie, heuristické zarovnávanie, E-value a P-value, lokálne vs. globálne, párové vs. viacnásobné, celogenómové)
- Evolúcia (pravdepodobnostné modely substitúcií, metóda maximálnej vierohodnosti, metóda maximálnej úspornosti, metóda spájania susedov)
- Hľadanie génov (skryté Markovove modely)
- Komparatívna genomika (hľadanie konzervovaných oblastí, komparatívne hľadanie génov, pozitívny výber, fylogenetické HMM, kodónové matice)

Prehľad preberaných tém (pokračovanie)

- Expresia génov (zhlukovanie, klasifikácia, regulačné siete, transkripčné faktory, hľadanie motívov)
- Proteíny (predikcia štruktúry, profily a profilové HMM rodín/domén, protein threading)
- RNA štruktúra (dynamické programovanie, stochastické bezkontextové gramatiky)
- Populačná genetika (genetický drift, mapovanie asociácií, linkage disequilibrium, štruktúra populácie)

Nahliadli sme do sveta informatiky

- Algoritmus, časová zložitosť
- NP-ťažké problémy, presné algoritmy, heuristiky, aproximačné algoritmy
- Dynamické programovanie
- Stromy, grafy
- Skryté Markovove modely a bezkontextové gramatiky

Dalšie predmety

- **Genomika** N-mCBI-303, Nosek a kol. (LS, 2 hodiny, 3 kredity)
- **Seminár z bioinformatiky (1)-(4)** 2-AIN-503, 2-AIN-504, 2-AIN-251, 2-AIN-252, Vinař (ZS/LS, 2 hodiny, 2 kredity)
- http://compbio.fmph.uniba.sk/vyuka/