Informatika pre biológov

Broňa Brejová

27.9.2018

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 $a[1], \ldots, a[n]$ a číslo K. Nájdite súvislý úsek tejto postupnosti $a[i], a[i+1], \ldots, a[j]$, ktorý svojim súčtom dáva číslo K.

Príklad:

```
K=19
3 4 6 3 6 4 9 2 8
    ^^^^^^^
```

Informatický problém: Vstup je postupnosť n kladných čísel $a[1], \ldots, a[n]$ a číslo K. 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=19
3 4 6 3 6 4 9 2 8
    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 $S[i] = a[1] + a[2] + \cdots + a[i]$

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

```
a: 3  4  6  3  6  4  9  2  8
S: 3  7 13 16 22 26 35 ...
```

- 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 $O(n)$

Ďalší príklad informatického problému z prednášky

Najkratšie spoločné nadslovo

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

Príklad:

Vstup: GCCAAC, CCTGCC, ACCTTC

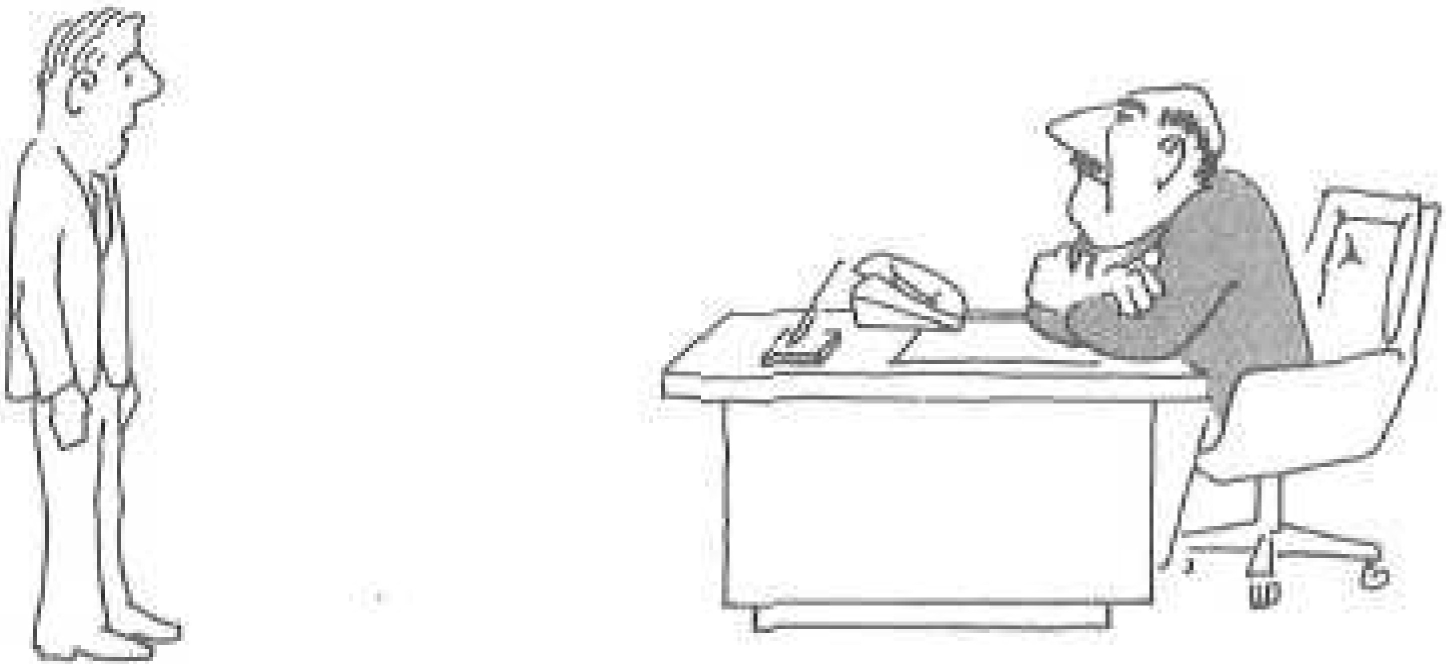
Výstup: CCTGCCAACCTTC (najkratšie možné)

Ako rýchly algoritmus poznáme pre tento problém?

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

Príklad: CATATAT, TATATA, ATATATC
Optimum: CATATATATC, dĺžka 10
Heuristika: CATATATCTATATA, dĺžka 14

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.

Úvod do dynamického programovania (cvičenie)

Broňa Brejová
4.10.2018

Problém platenia minimálnym počtom mincí

Vstup: hodnoty k mincí $m_1, m_2, \ldots, m_k$ a cieľová suma X (všetko kladné celé čísla

Výstup: najmenší počet mincí, ktoré potrebujeme na zaplatenie X

Príklad: $k = 3$, $m_1 = 1$, $m_2 = 2$, $m_3 = 5$, $X = 13$

Odbočka: ešte matematickejšia formulácia bez slov minca, suma,...

Vstup: kladné celé čísla $m_1, m_2, \ldots, m_k$ a X

Výstup: celé číslo n a n čísel $x_1, \ldots x_n$ také že platia nasledujúce podmienky:

- $x_i \in \{m_1, m_2, \ldots, m_k\}$ pre každé $i = 1, 2, \ldots n$
- $\sum_{i=1}^{m} x_i = X$
- n je najmenšie možné.

Problém platenia minimálnym počtom mincí

Vstup: hodnoty k mincí $m_1, m_2, \ldots, m_k$ a cieľová suma X (všetko kladné celé čísla

Výstup: najmenší počet mincí, ktoré potrebujeme na zaplatenie X

Príklad: $k = 3$, $m_1 = 1$, $m_2 = 2$, $m_3 = 5$, $X = 13$

Príklad: $k = 3$, $m_1 = 1$, $m_2 = 3$, $m_3 = 4$, $X = 6$

Algoritmus pre všeobecnú sústavu k mincí $m_1, m_2, \ldots m_k$

$$A[i] = 1 + \min\{A[i-m_1], A[i-m_2], ..., A[i-m_k]\}$$

```
A[0] = 0;
pre kazde i od 1 po X
  min = nekonecno
  pre kazde j od 1 po k
     ak i >= m[j] a A[i-m[j]] < min
       min = A[i-m[j]]
  A[i] = 1 + min
vypis A[X]
```

Dynamické programovanie vo všeobecnosti

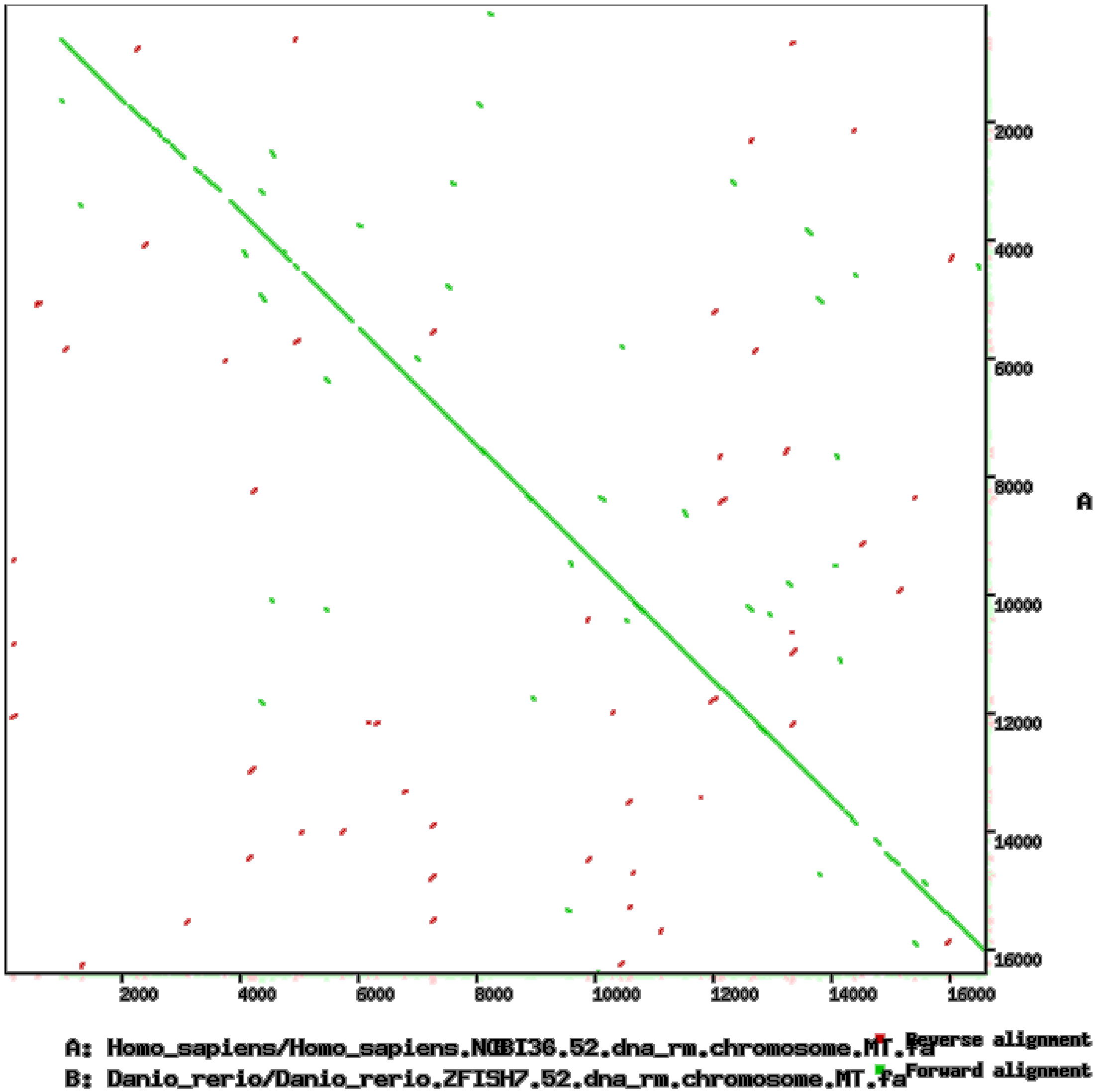
- Okrem riešenia celého problému riešime aj menšie problémy (nazývame ich podproblémy)
- Riešenia podproblémov ukladáme do tabuľky a používame pri riešení väčších podproblémov
- Technika dynamického programovania sa používa na viacero problémov v bioinformatike

Zarovnávanie sekvencií
(cvičenie)

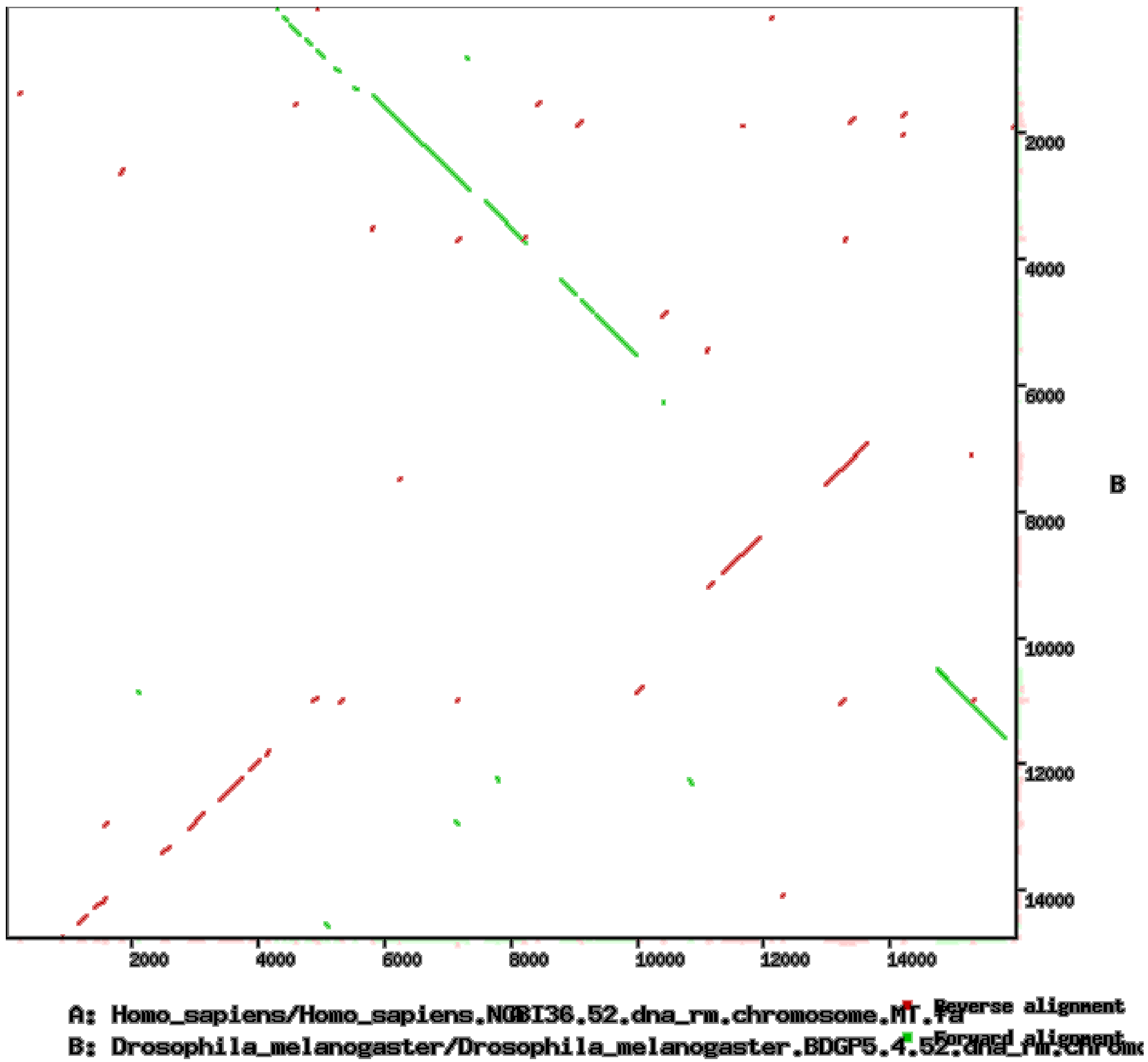
Broňa Brejová

11.10.2018

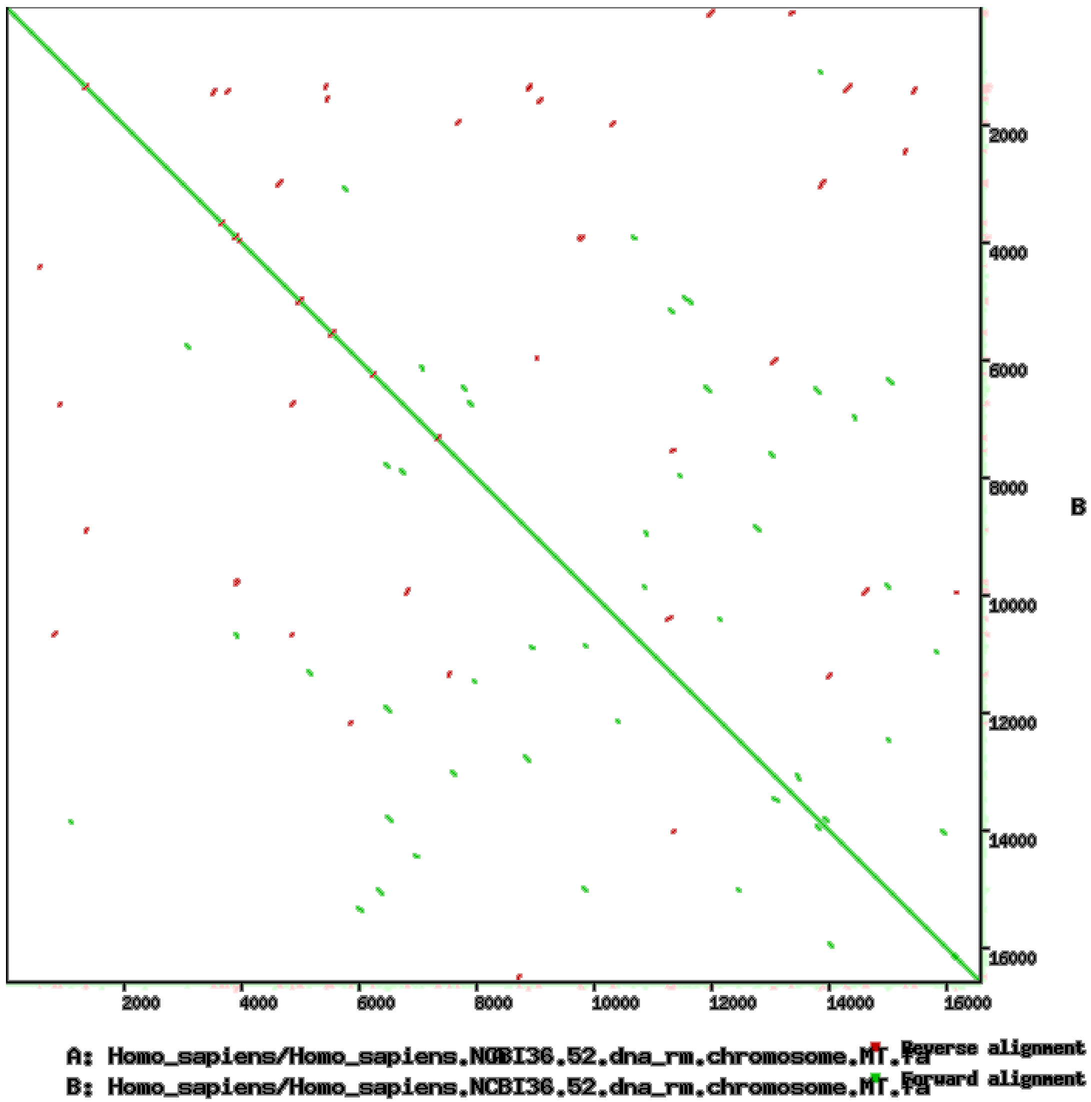
Mitochondriálny genóm človeka vs. ryba Danio rerio

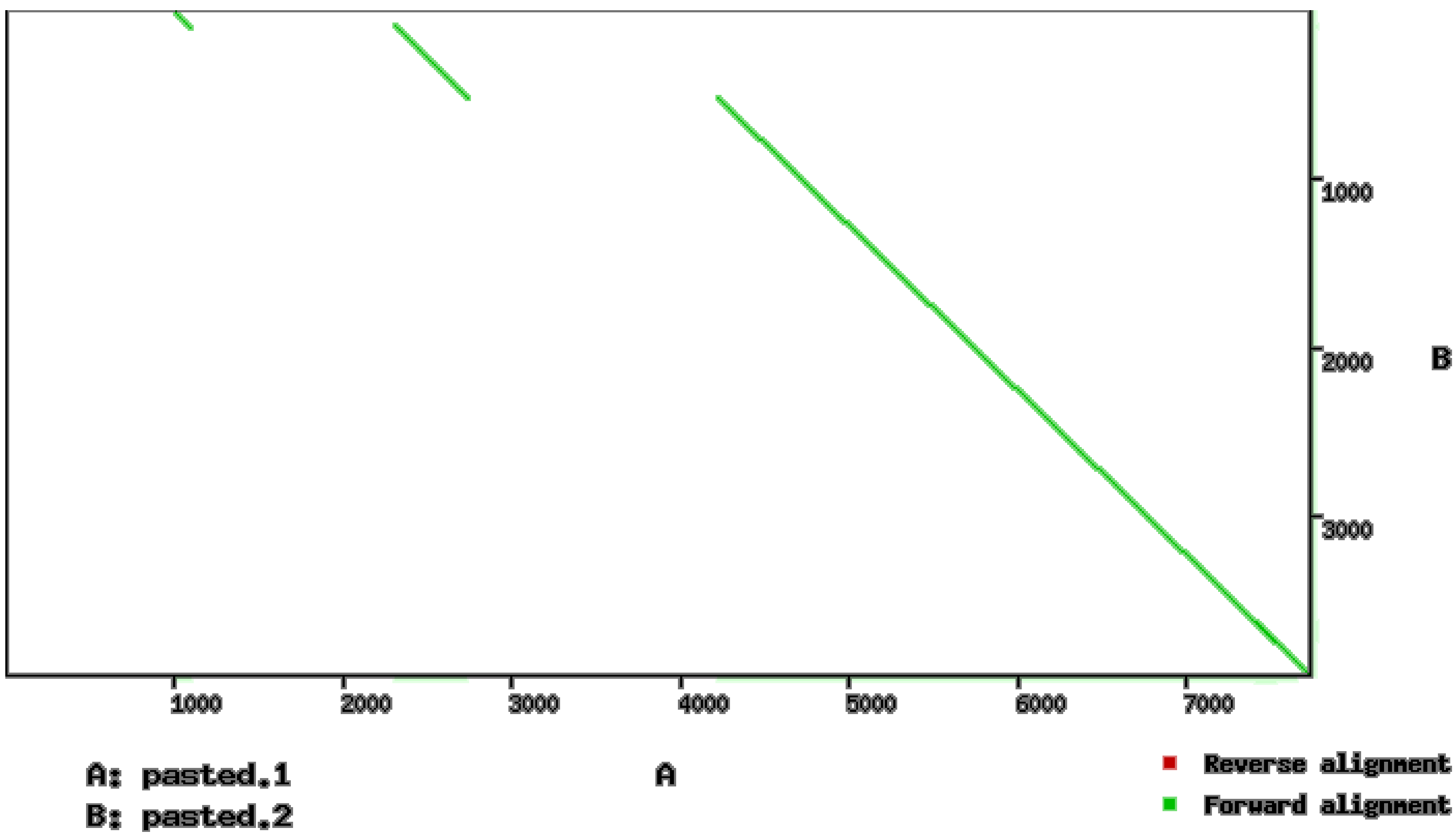


Mitochondriálny genóm človeka vs. Drosophila melanogaster



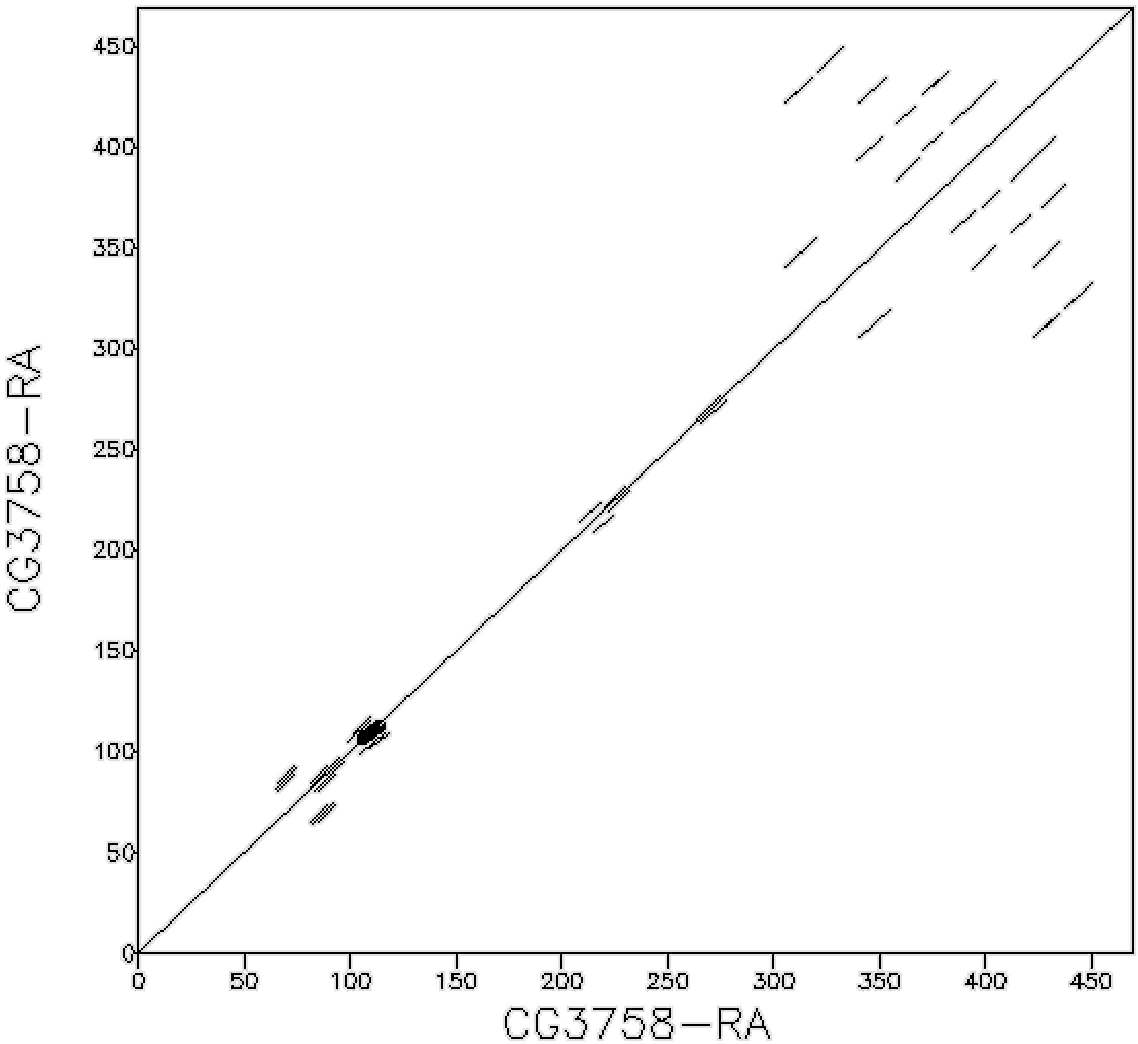
Mitochondriálny genóm človeka vs. to isté





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

Drosophila proteín Escargot zinc finger vs. to isté

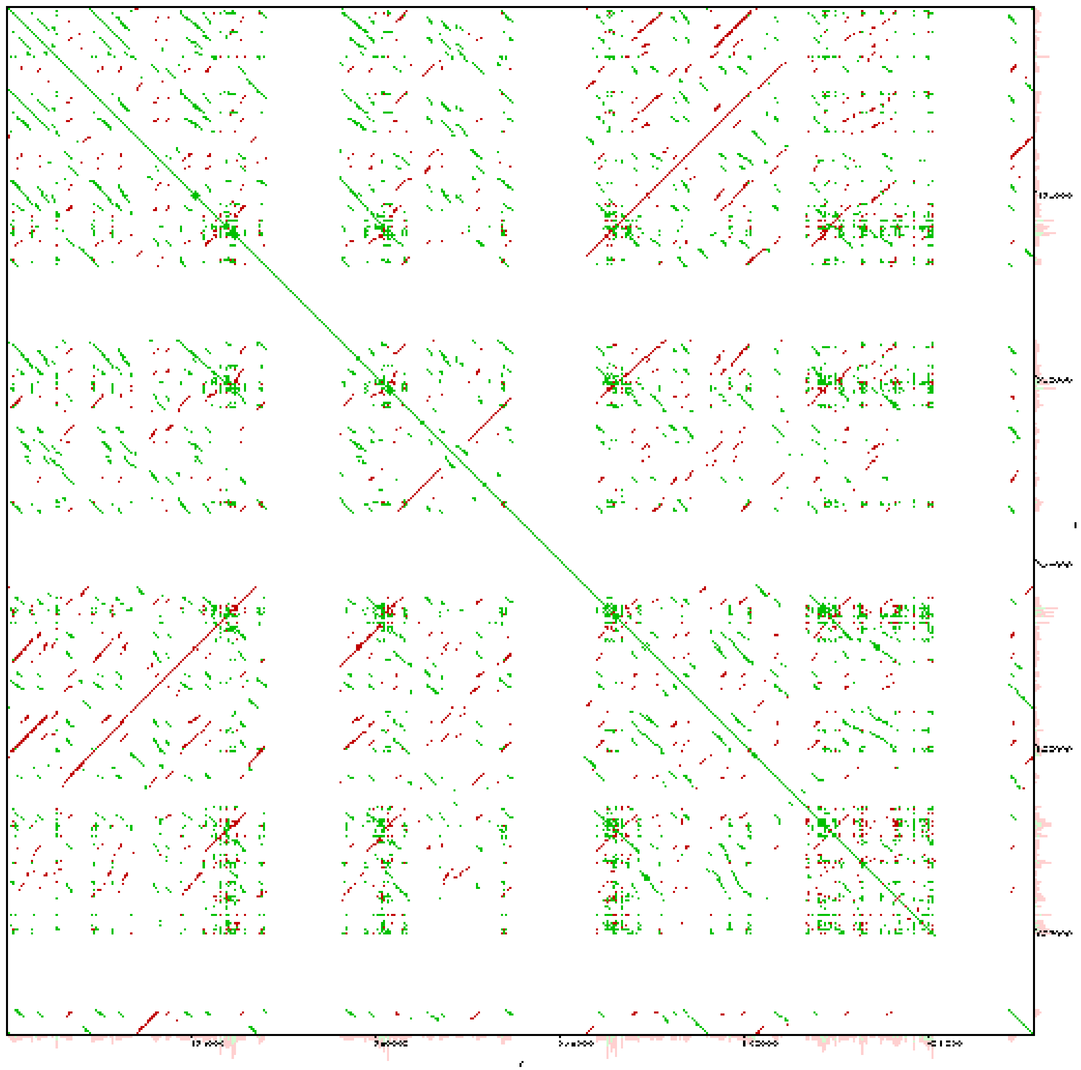


Drosophila proteín Escargot zinc finger

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)

Tomáš Vinař

25.10.2018

Hračkársky prípad

Dotaz: `ATGCTCAAAC` (dĺžka $m = 10$)
Databáza: (dĺžka $n = 300$)

```
accacttgcgcacgatttccagattcggtttccctgggcgcacgaagggc
ccacgaagcgGCTCAACccggagccttagttagaagggggtctccgtca
agagagacggtaagttggagggtcactagcggtggactccgaatggaaac
actgaatagtggcagaacctaaacctcgttttggatttcctgaaaaggc
aggcgctagaggaagaggcacgactgtgctagagataatcacttgtaaga
ccttggggatgggcttcgtatgcagaacgcgataaggtatcgaaaacgtg
```

Skórovacia schéma: zhoda $+1$, nezhoda -1, medzera -1

Lokálne zarovnanie so skóre $S = 6$

```
GCTCAAAC
GCTCA-AC
```

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

Náhodný dotaz a dazabáza

Dotaz: GTGCCTGCAG

Databáza:

cctctgatagccttgaaccgggcgagactcatacagacagtgctcctcgg
gcgataaccatgagatgacaggtccgatgctaatgttaacggacctacag
tgacatgttaaagtgtccattaagtttataccggaatcaacgagtgtccc
ccagcgcggcgaccgatggagccCCTGCAGgtatactcacttcaaggatt
accgctcggtgtaagttagtgttcagtcagactatactaagtattcagtt
atagagcgttagtaggtcgaccatgagcgggtaggGTGCCGAGatgtgaa

Počet výskytov: 2

Náhodný dotaz a dazabáza

Dotaz: TCGACCGAAA

Databáza:

tactccattagggattataacgactaaagcccgtcgtggcgggatcactt
tgagattcaactttaacgcatcacagaggaatctgagacaaagcaaaacc
gatcataatgatcgatccaggtaataagtctccttgatggcgttagactg
gaaataacagttgacttccgactatagtttaatgaacgttcgtaattaga
cgatcgtgtaacttaaccaaaggctgcccccaaactagctgagtaatagc
tcgtcctgagcatgtaagagtcagcctccacggaacactgcaacgttctt

Počet výskytov: 0

Náhodný dotaz a dazabáza

Dotaz: `CCCGTCGTAG`

Databáza:

```
cagcattagccccgttatttCGTCGTtctccaacgggtctgcctttctgg
aacgtggcgaaccttcacaggtcagtctgtcatcgcctgcgcttagagcg
gacggtactcgaaaggtcggttcagtgtggcgctggaaagaagaatagca
acacatgcactaatggaaggtcccagtggtgtgggacattctggaCCCGT
GTgtgccaacctatgtgagctccggcgttgactcggaggatgttaacaag
atcaagctgtaggcgacgatccccgccgggtttcctctactgcctcgagc
```

Počet výskytov: 2

Náhodný dotaz a dazabáza

Dotaz: `AGGATGAGGA`

Databáza:

```
ttatcgattctccggtgcgccagtacagcacaaggctcggatcctgtaaa
acactacaccttaaaaactaagtcAGGATGtgatctcccttaaGATGAGa
cagtctctaatgcggcgtagtgggaccctcgtgaccgagctaagcagttc
acaatgggcgctctgagcgattggctggagaccttgacttcccggtaggt
gtggtgttagttctgtgcccagagataaccatccaccgtaatggatctcg
taactttacGATGAAGAccggcatcatctcagttatatttctaggacggg
```

Počet výskytov: 3

Celkovo opakujeme 100 krát

$S = 6$, $m = 10$, $n = 300$, obsah GC 50%

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

Priemerný počet výskytov: 1.05

Keď celé opakujeme viackrát, dostávame hodnoty 0.99, 1.15, 1.02, 1.07, 0.98, . . .

Správna hodnota E-value: 0.99

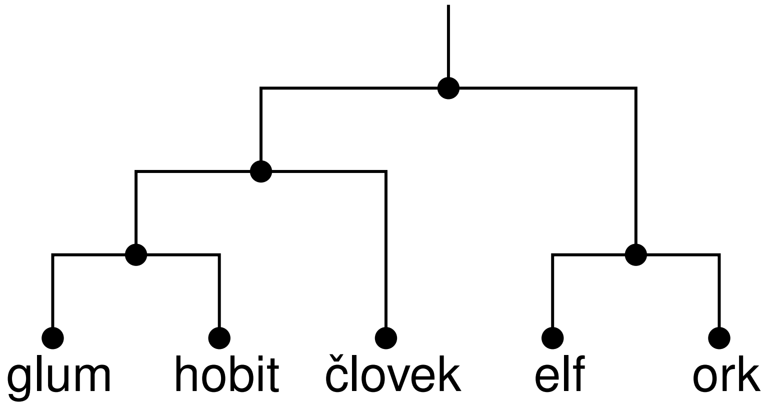
Fylogenetické stromy

Broňa Brejová

8.11.2018

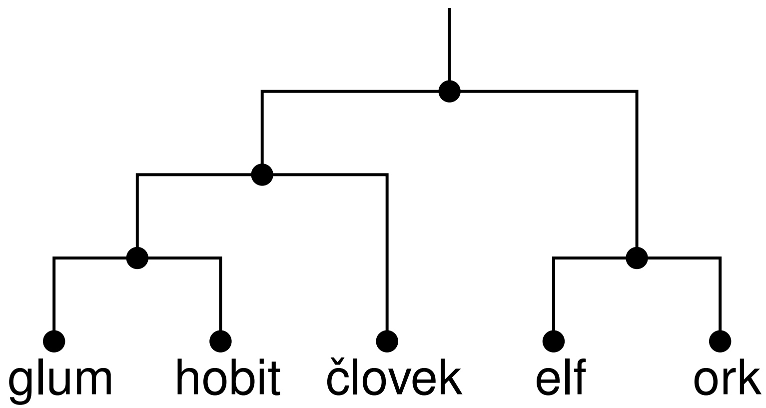
Terminológia

- zakorenený strom, rooted tree
- nezakorenený strom, unrooted tree
- hrana, vetva, edge, branch
- vrchol, uzol, vertex, node
- list, leaf, leaf node, tip, terminal node
- vnútorný vrchol, internal node
- koreň, root
- podstrom, subtree, clade



Zopár faktov o stromoch

- Majme zakorenený strom s n listami, v ktorom má každý vnútorný vrchol 2 deti. Takýto strom vždy má $n-1$ vnútorných vrcholov a $2n-2$ vetiev (prečo?)
- Majme nezakorenený strom s n listami, v ktorom má každý vnútorný vrchol 3 susedov. Takýto strom vždy má $n-2$ vnútorných vrcholov a $2n-3$ vetiev.
- Koľkými spôsobmi môžeme zakoreniť nezakorenený strom s n listami?

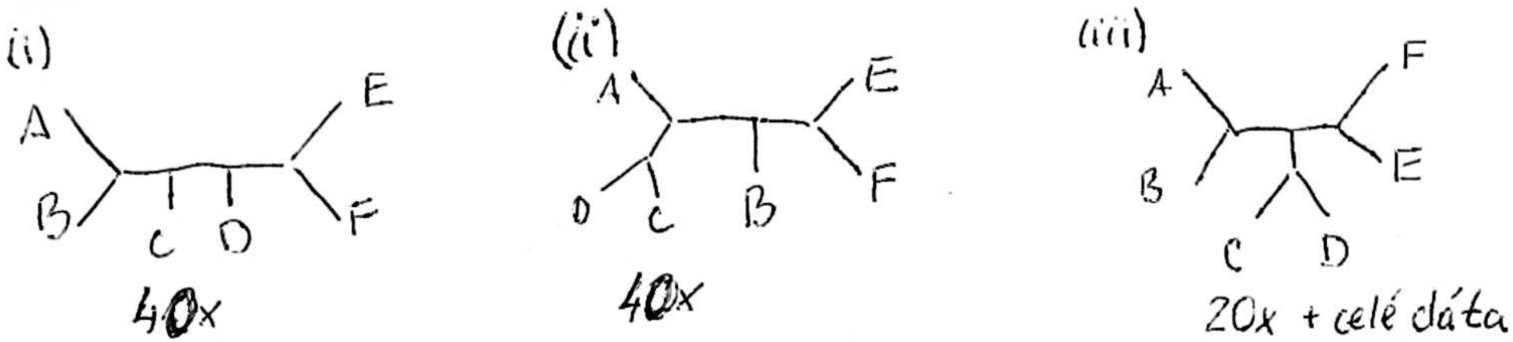


Bootstrap

- Náhodne vyberieme niektoré stĺpce zarovnania, zostrojíme strom
- Celé to opakujeme veľa krát
- Značíme si, koľkokrát sa ktorá hrana opakuje v stromoch (v nezakorenenom strome je hrana rozdelenie listov na dve skupiny)
- Nakoniec zostavíme strom z celých dát a pozrieme sa ako často sa ktorá jeho hrana vyskytovala
- Môžeme zostaviť aj strom z často sa vyskytujúcich hrán
- Bootstrap hodnoty sú odhadom spoľahlivosti, hlavne ak máme celkovo málo dát (krátke zarovnanie)
- Ak však dáta nezodpovedajú vybranej metóde/modelu, tak aj pre zlý strom môžeme dostať vysoký bootstrap

Bootstrap

Robili sme $100\times$ bootstrap, dostali sme tieto výsledky:



Doplňte bootstrap hodnoty hranám výsledného stromu (iii)

Ktoré ďalšie vetvy majú podporu aspoň 20%?

Aký strom by sme dostali, ak by sme chceli nechať iba vetvy s podporou aspoň 80%?

Komparatívna genomika (cvičenie pre biológov)

Broňa Brejová

15.11.2018

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)

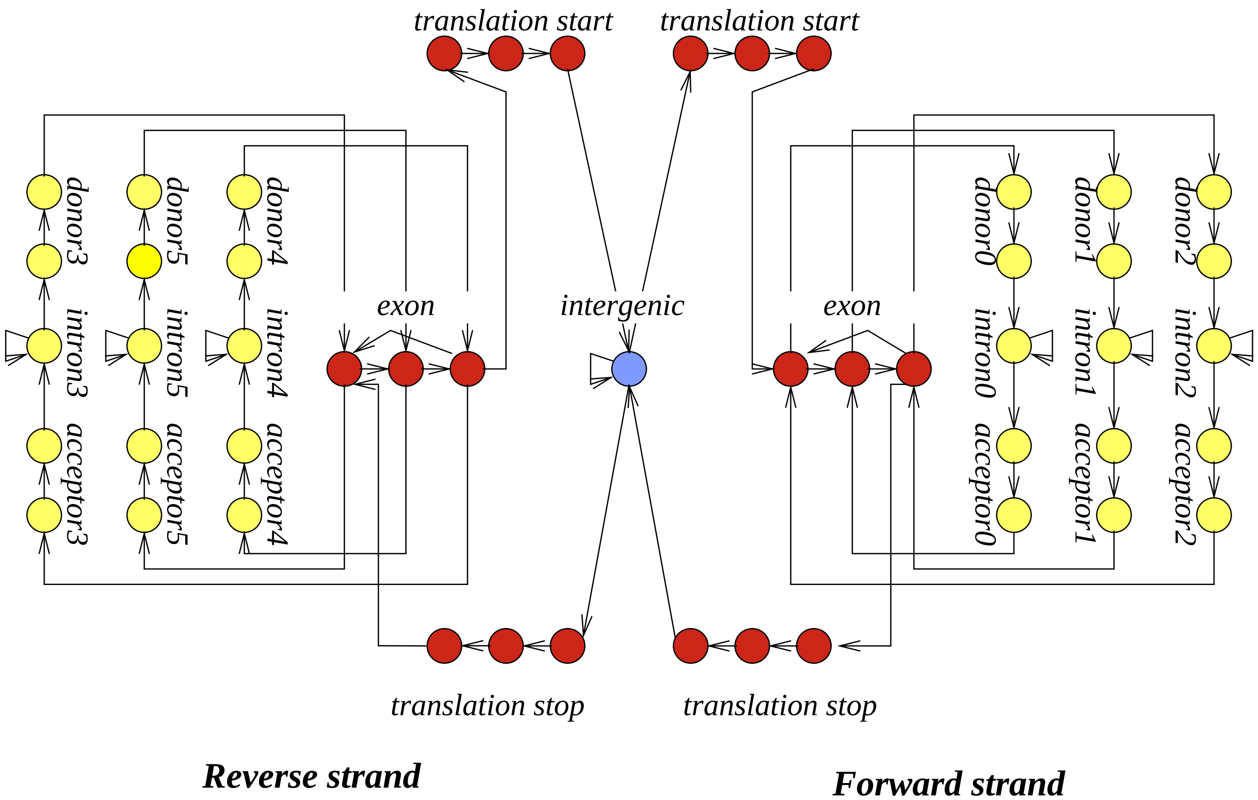
Hľadanie génov (cvičenie)

Broňa Brejová

15.11.2018

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

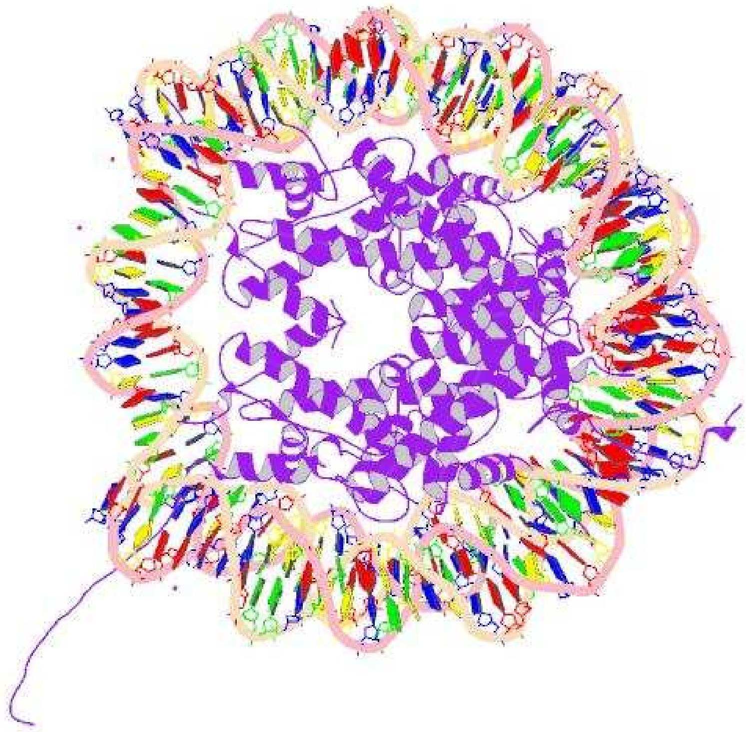
Hľadanie génov

Ideálne kombinácia výpočtových modelov a experimentálnej informácie

- Sekvenovanie RNA-seq; RT-PCR
- Metódy na detekciu proteínov
- Komparatívna genomika (celogenómové zarovnania, zarovnanie proteínov z príbuzného organizmu)
- 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

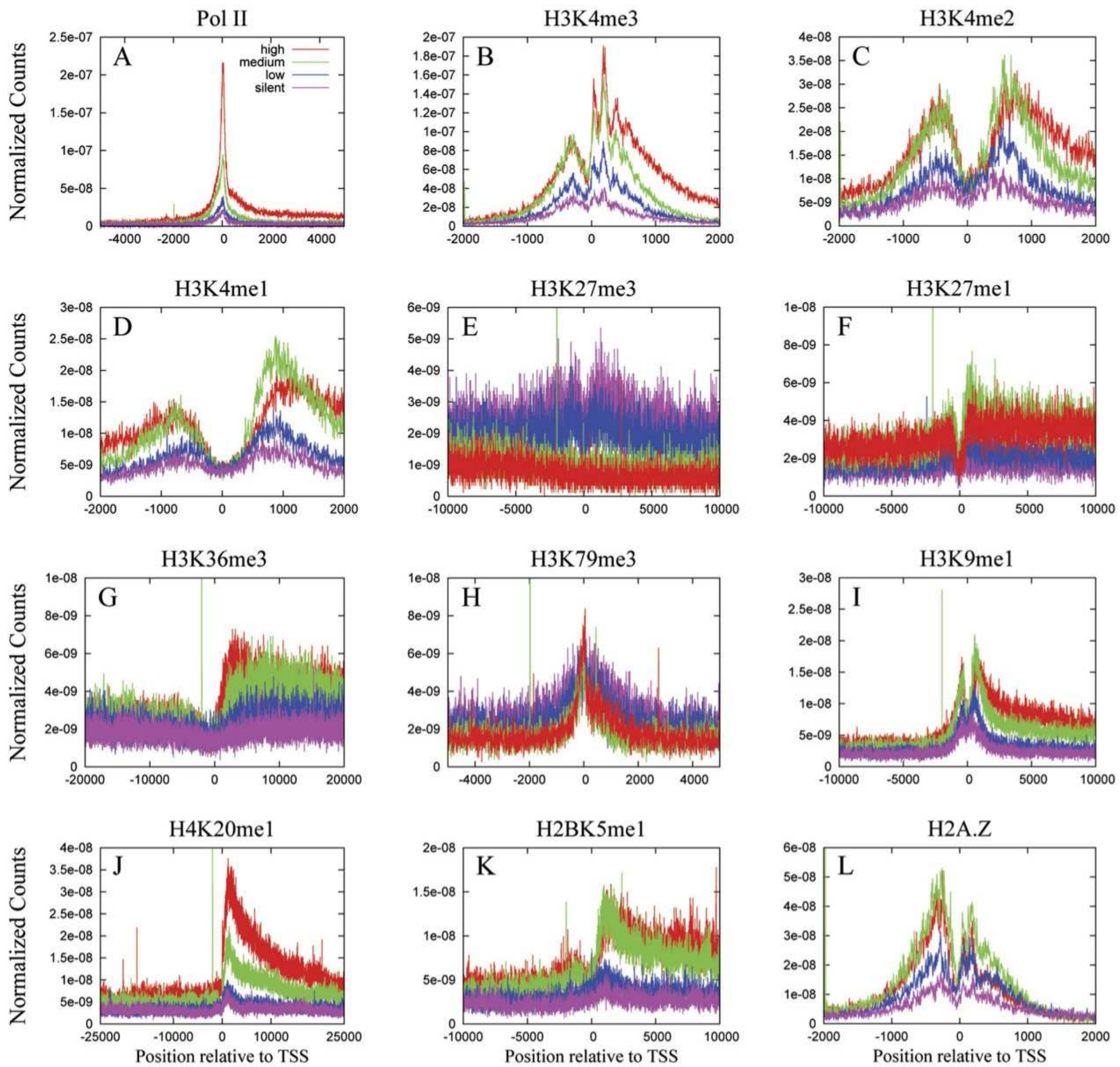


Histónové modifikácie

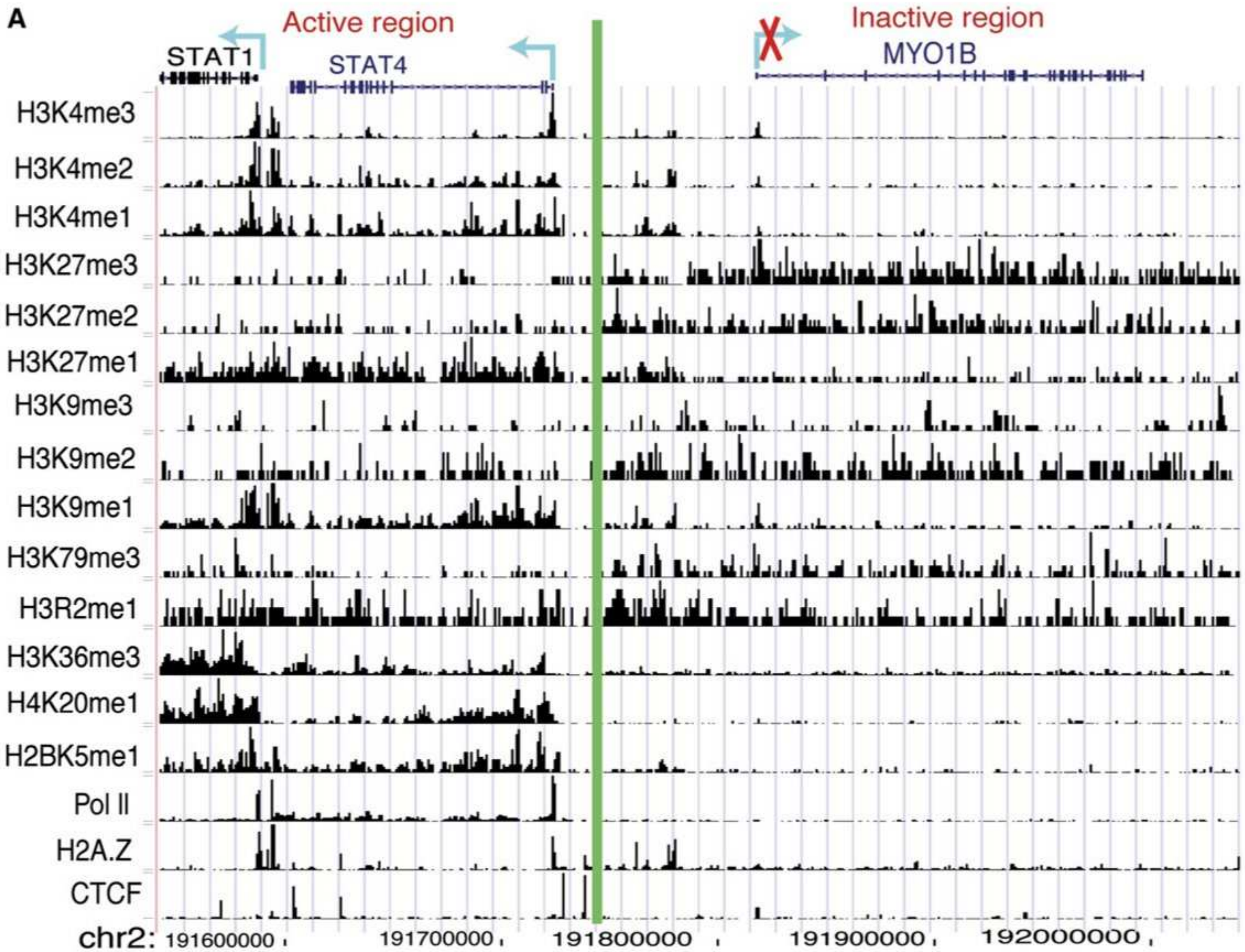
- Posttranslačné modifikácie, napr. metylácia
- Označenie napr. H3K4me1 je (mono-)metylácia štvrtej amino kyseliny (lyzínu) v proteíne H3

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

K-means clustering

Tomáš Vinař

22.11.2018

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 $\mu_1, \mu_2, \ldots, \mu_k$

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

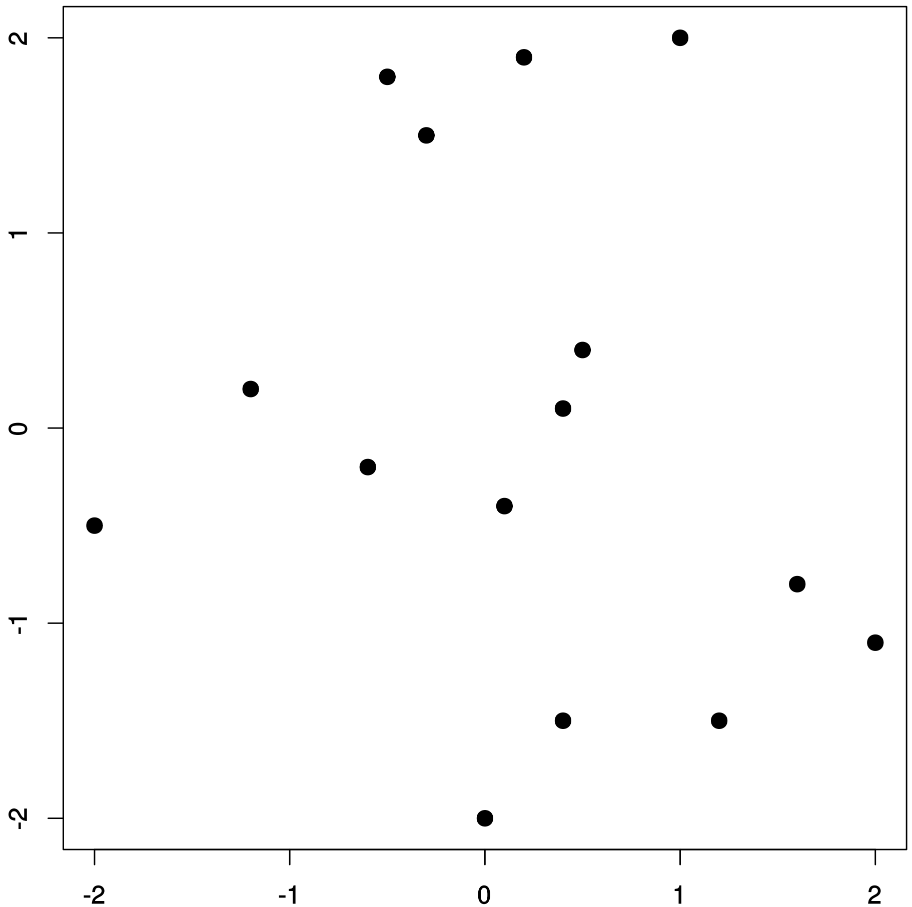
$$\sum_{i=1}^{t} \left\| x_i - \mu_{c_i} \right\|_2^2$$

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

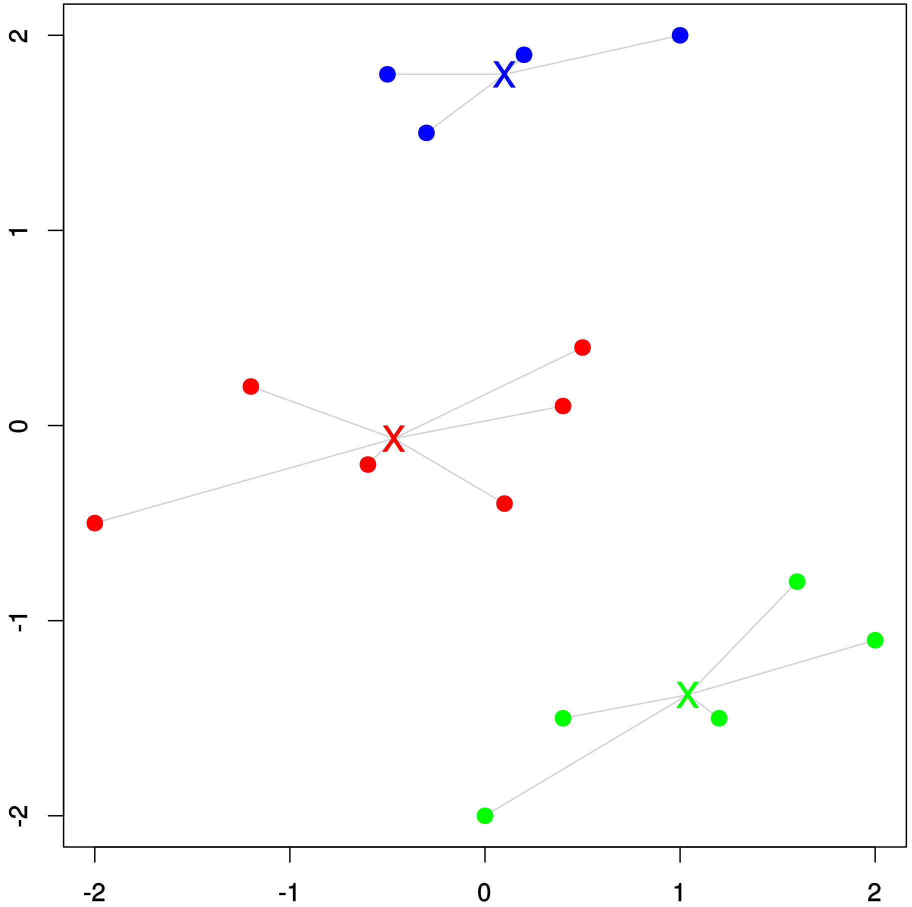
x_1	-2.00	-0.50
x_2	-1.20	0.20
x_3	-0.60	-0.20
x_4	-0.50	1.80
x_5	-0.30	1.50
x_6	0.00	-2.00
x_7	0.10	-0.40
x_8	0.20	1.90
x_9	0.40	0.10
x_{10}	0.40	-1.50
x_{11}	0.50	0.40
x_{12}	1.00	2.00
x_{13}	1.20	-1.50
x_{14}	1.60	-0.80
x_{15}	2.00	-1.10

$k = 3$



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**	



Sum of squared distances: 10.61

Algoritmus

Heuristika, ktorá nenájde vždy najlepšie zhlukovanie.

Začne z nejakého zhlukovania a postupne ho zlepšuje.

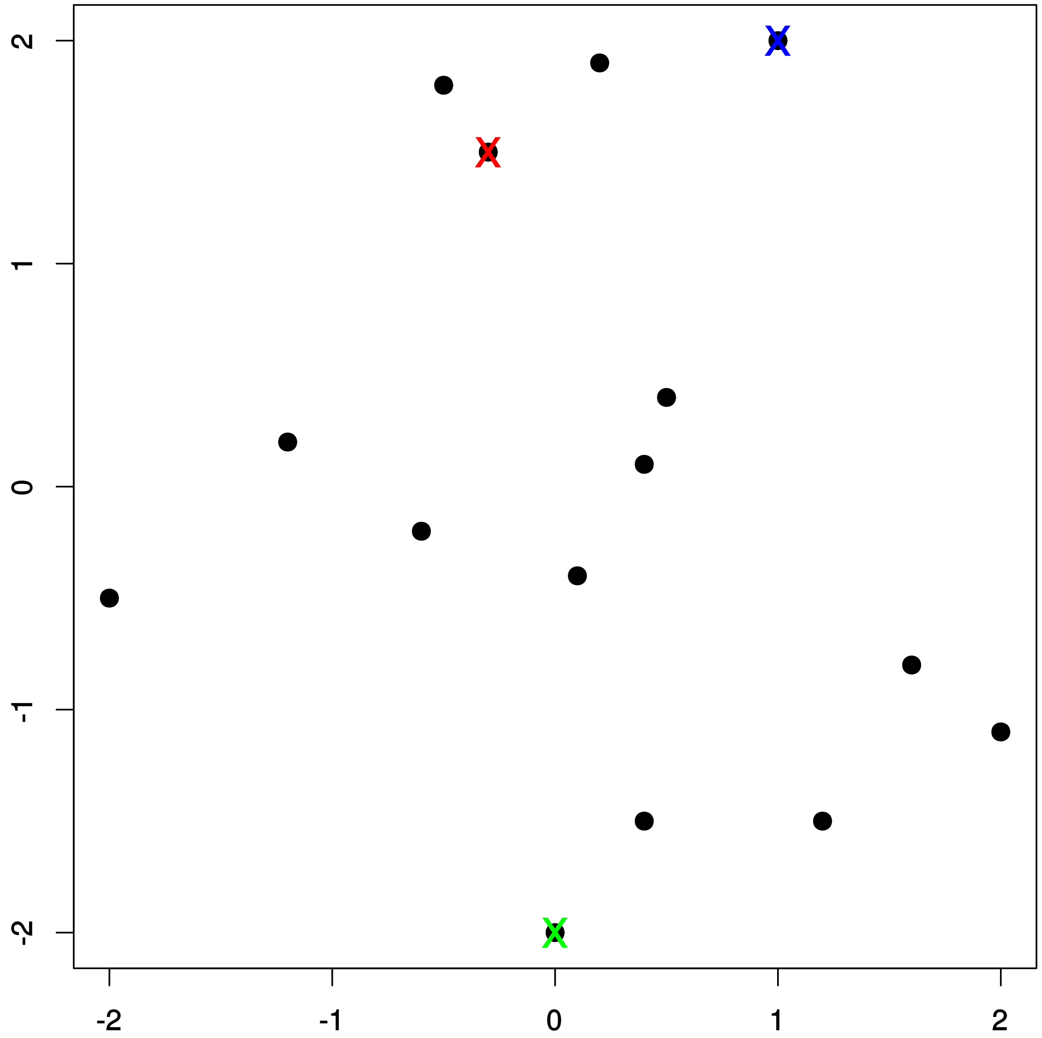
Inicializácia:

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

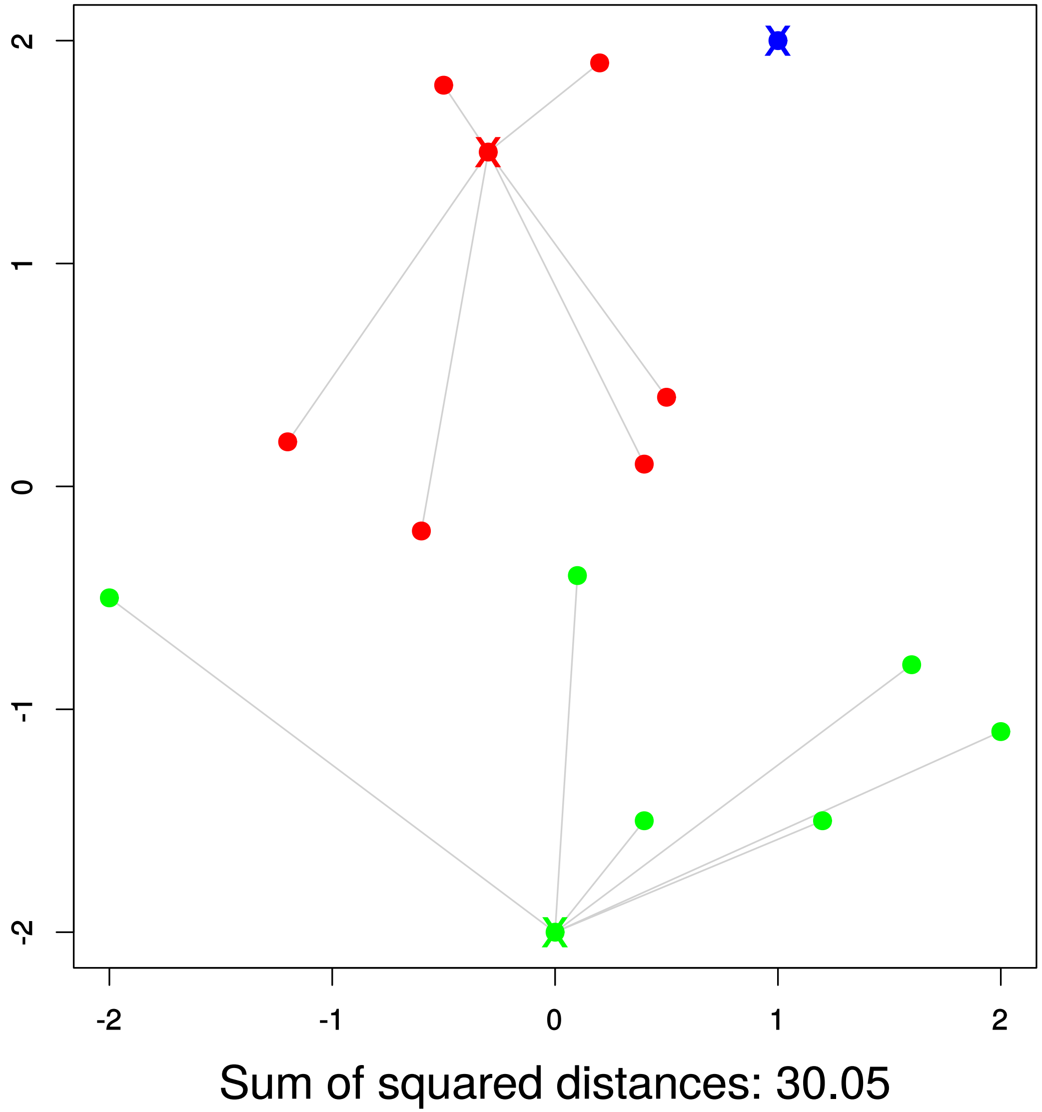
Opakuj, kým sa niečo mení:

- 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 $c_i = j$

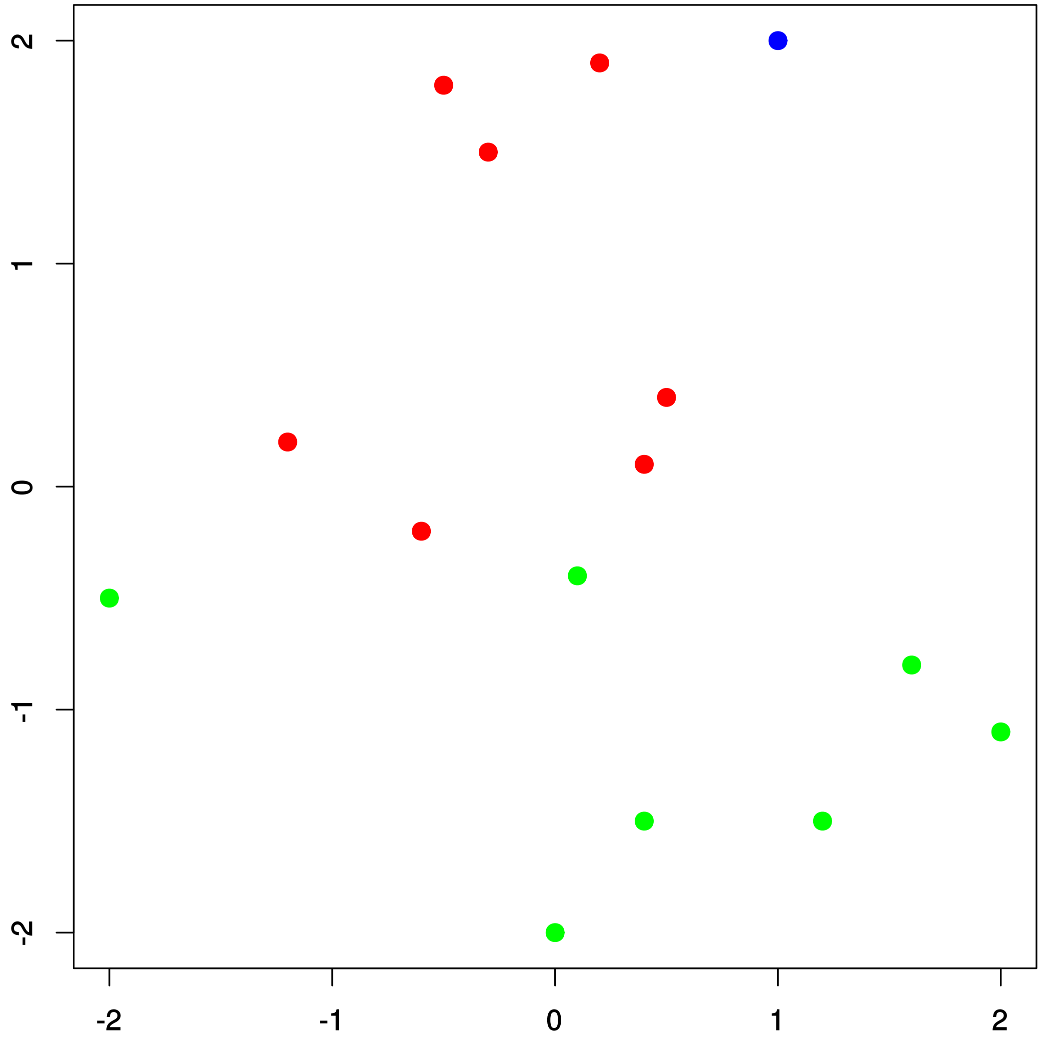
Zvolíme náhodné centrá μ_i



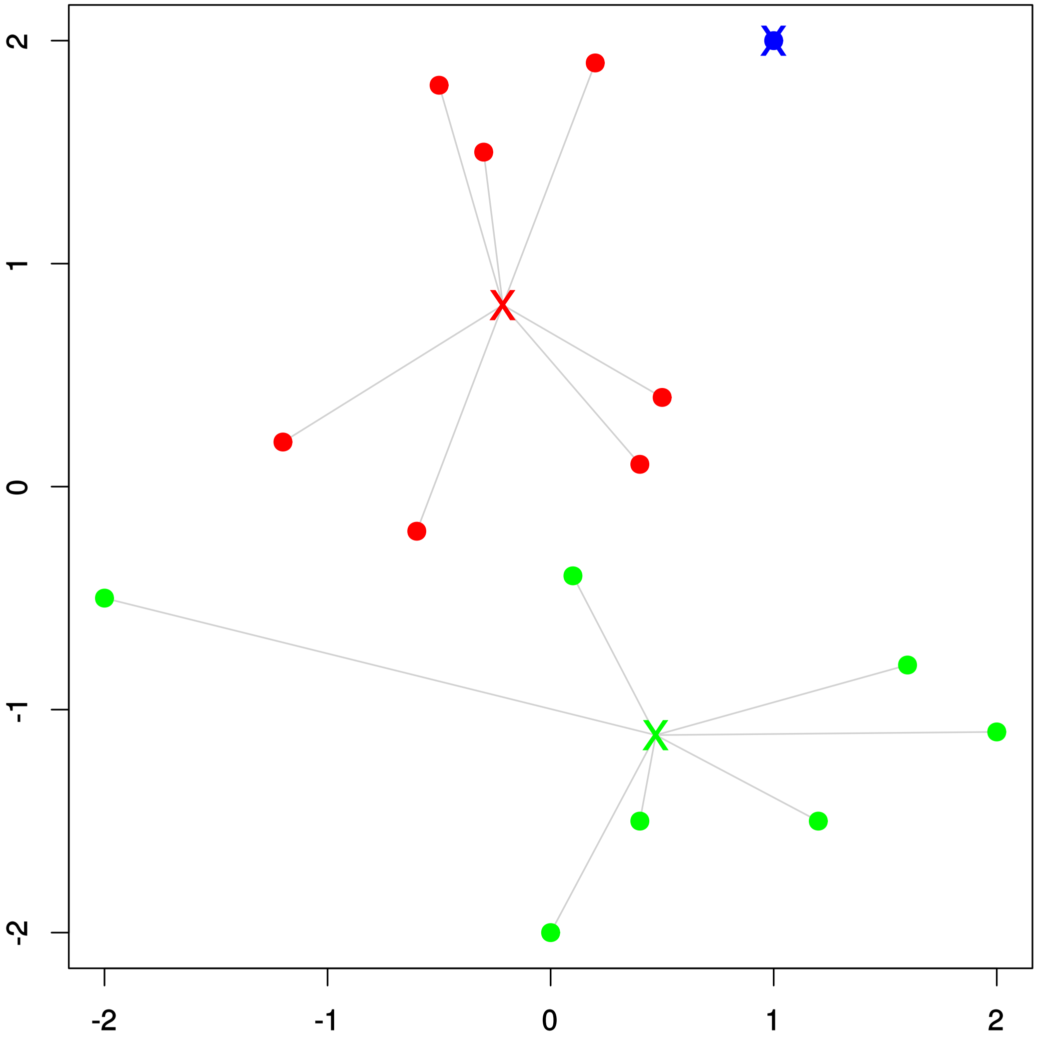
Vektory priradíme do zhlukov (hodnoty c_i)



Zabudneme μ_i

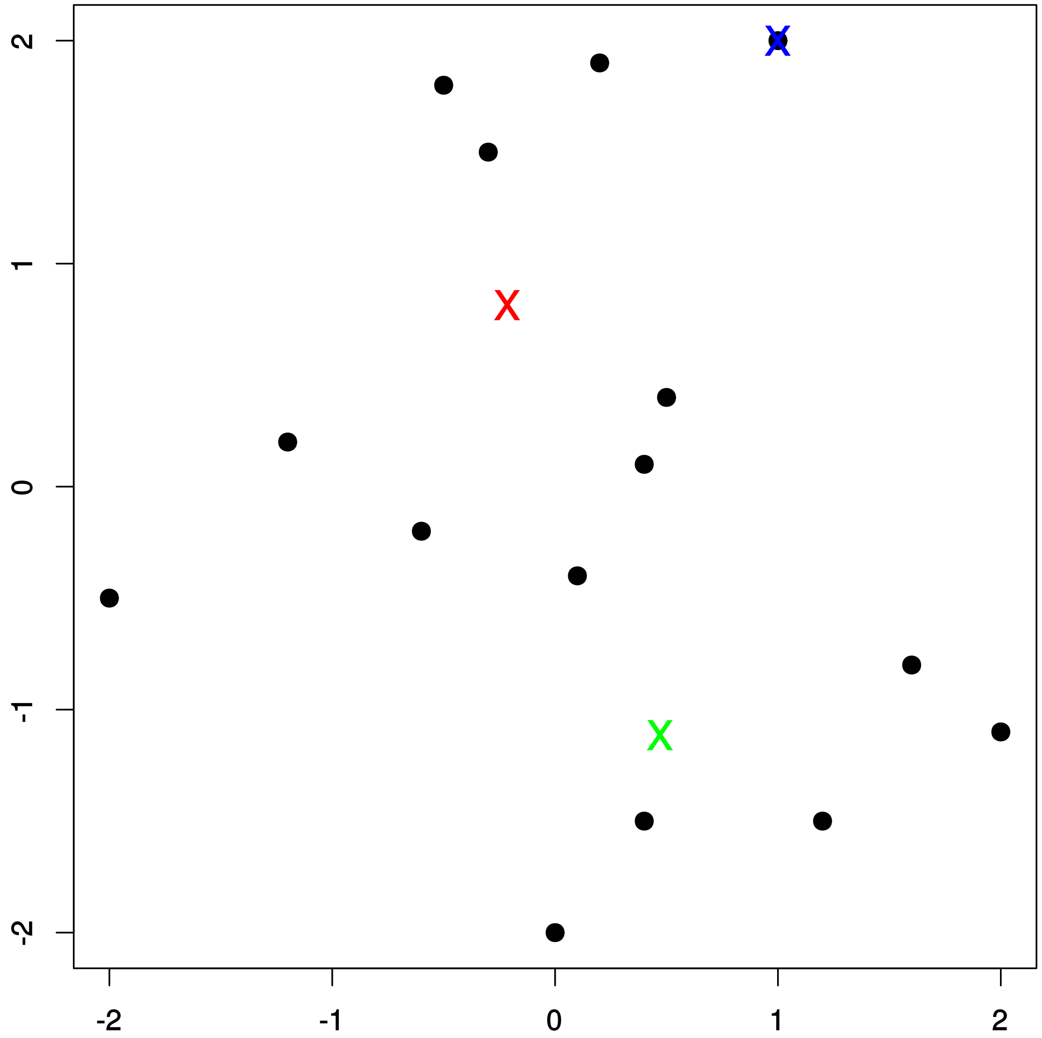


Dopočítame nové μ_i (suma klesla z 30.05 na 19.66)

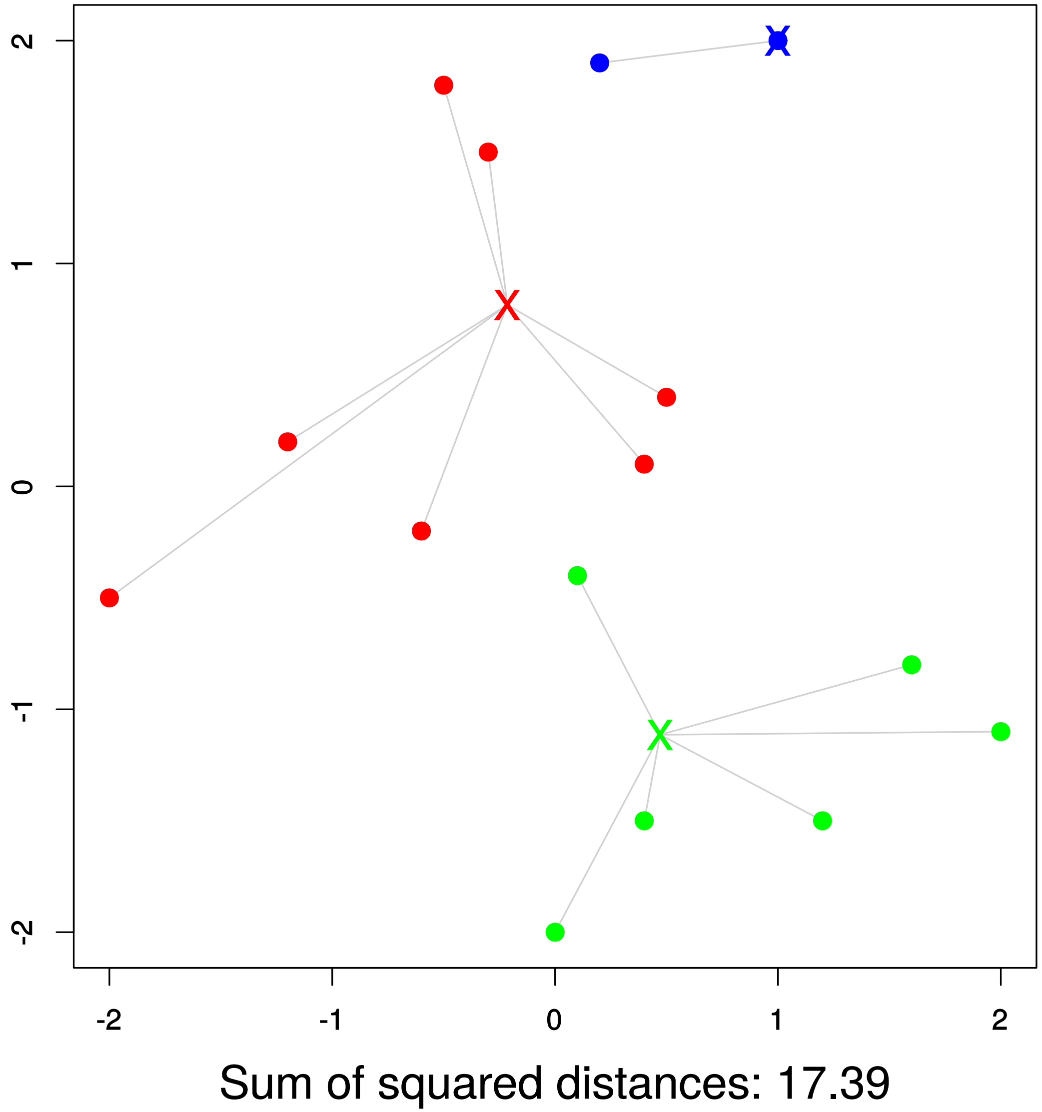


Sum of squared distances: 19.66

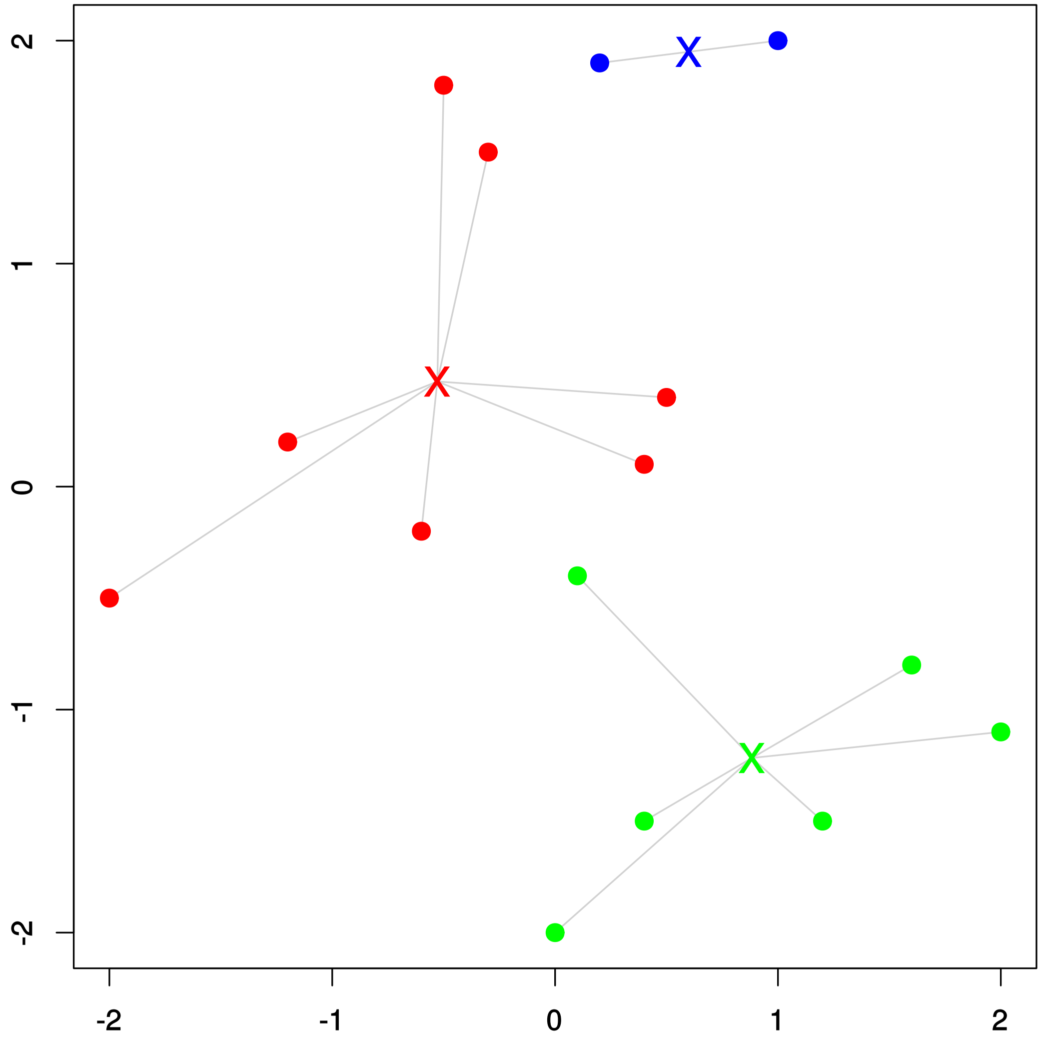
Zabudneme c_i



Dopočítame nové c_i (suma klesla z 19.66 na 17.39)

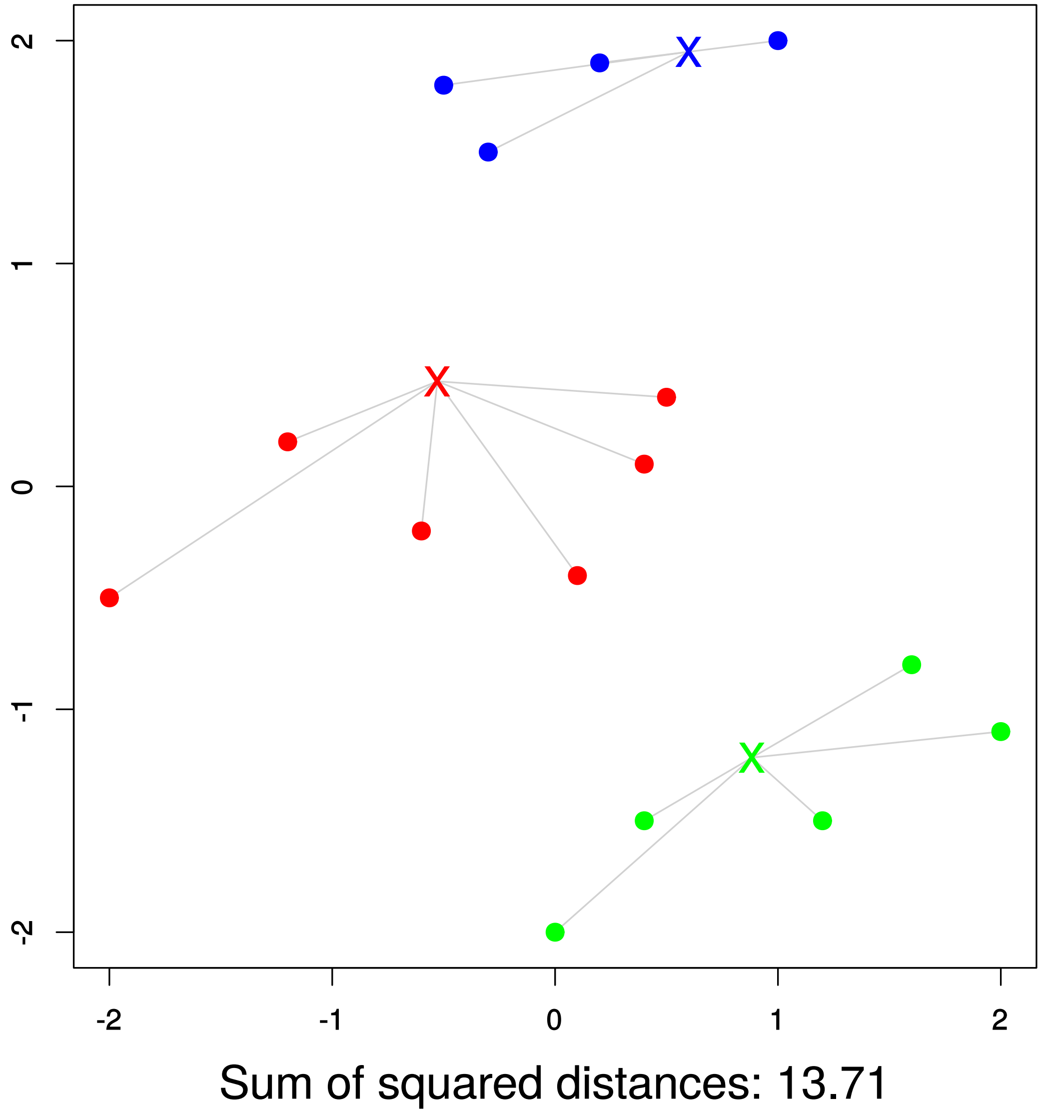


Prepočítame μ_i

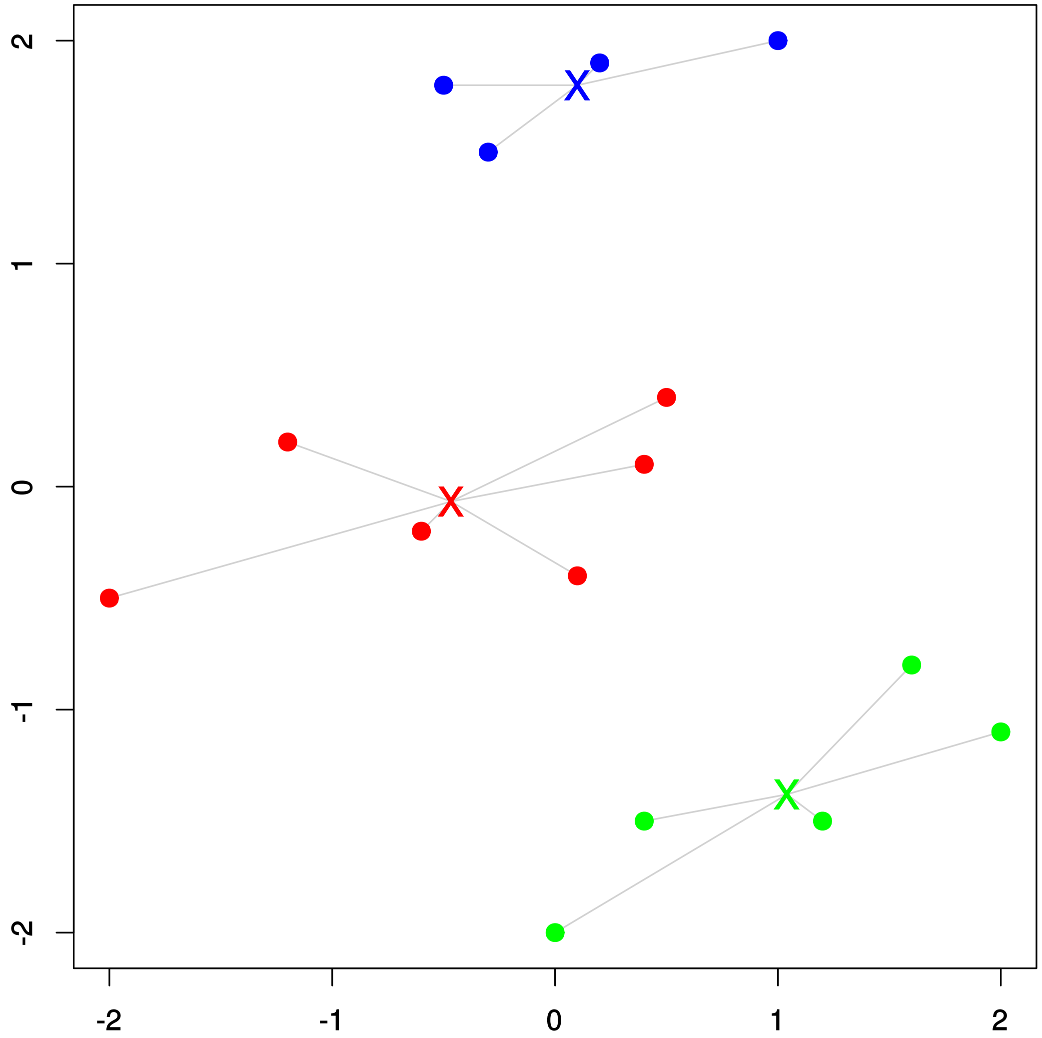


Sum of squared distances: 14.47

Prepočítame c_i

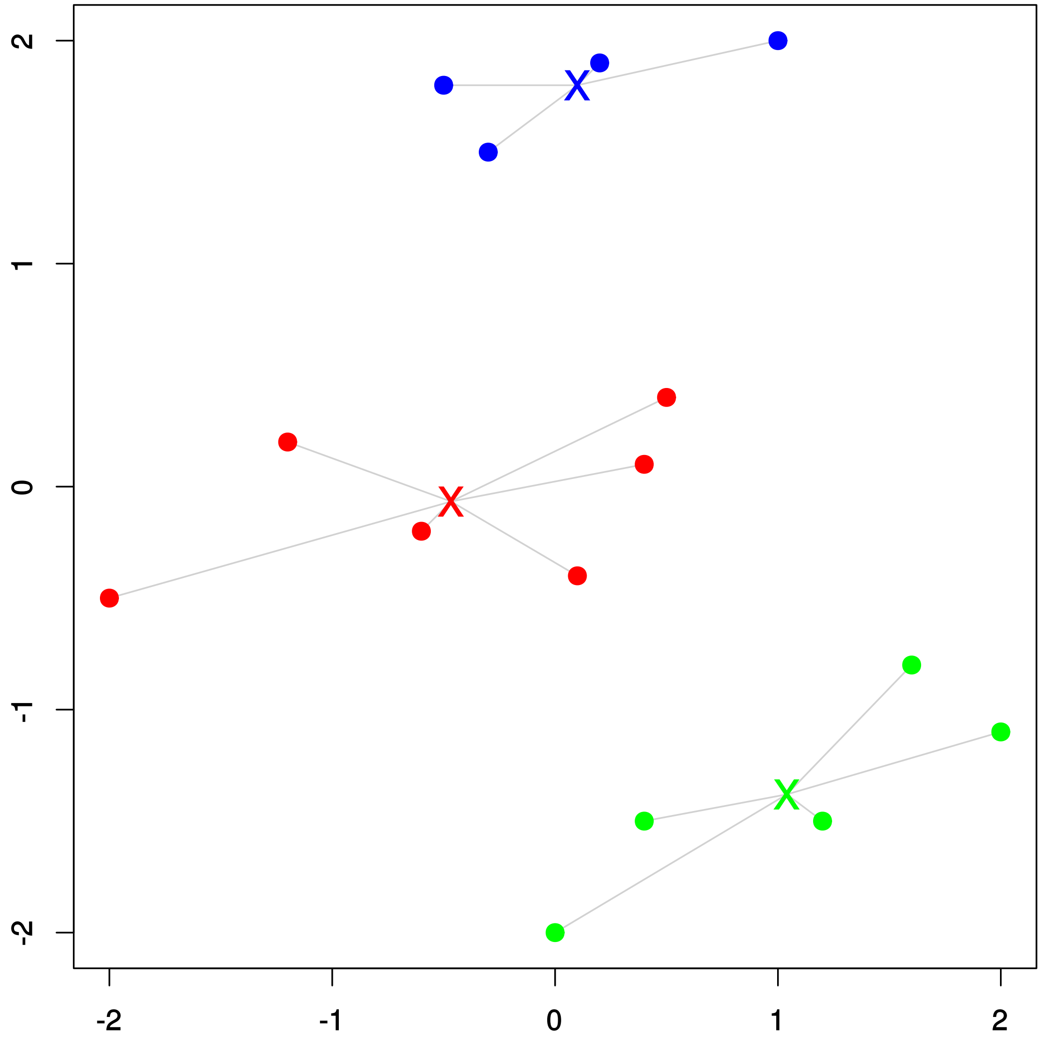


Prepočítame μ_i



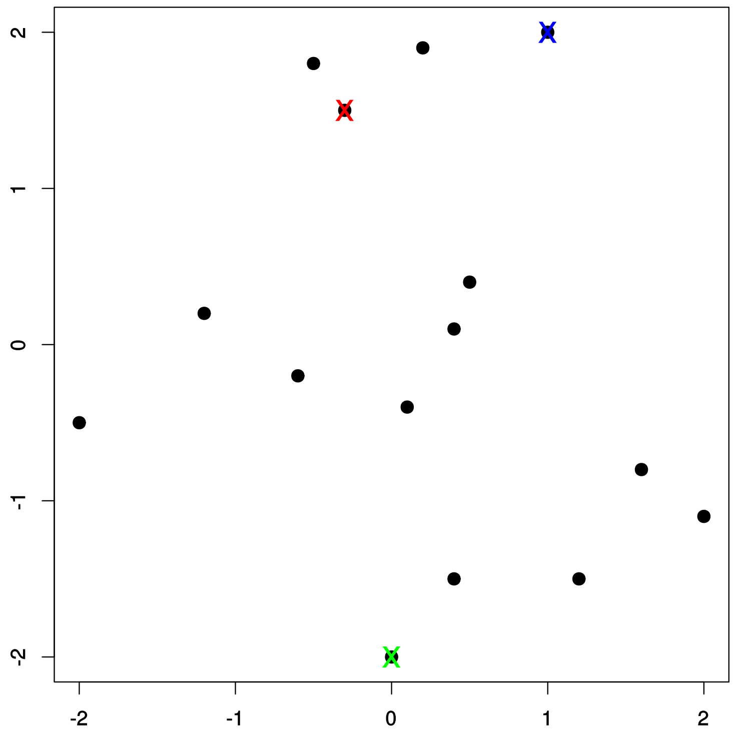
Sum of squared distances: 10.61

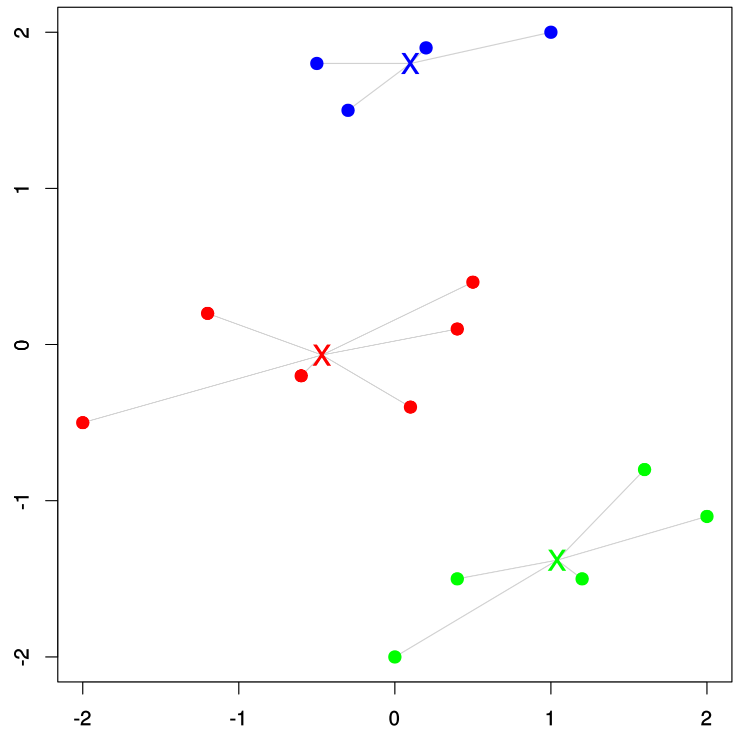
Prepočítame c_i (žiadna zmena, končíme)



Sum of squared distances: 10.61

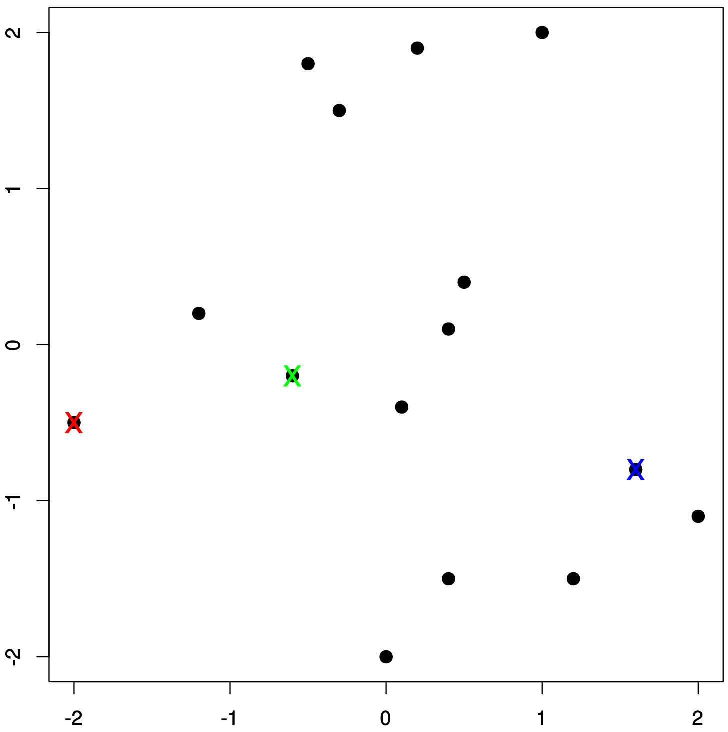
Príklady niekoľkých behov programu

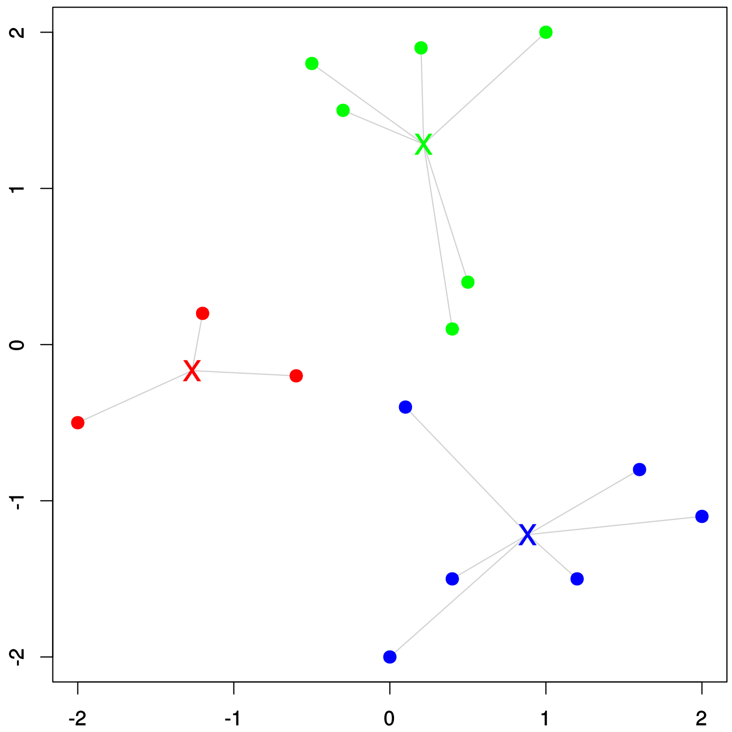




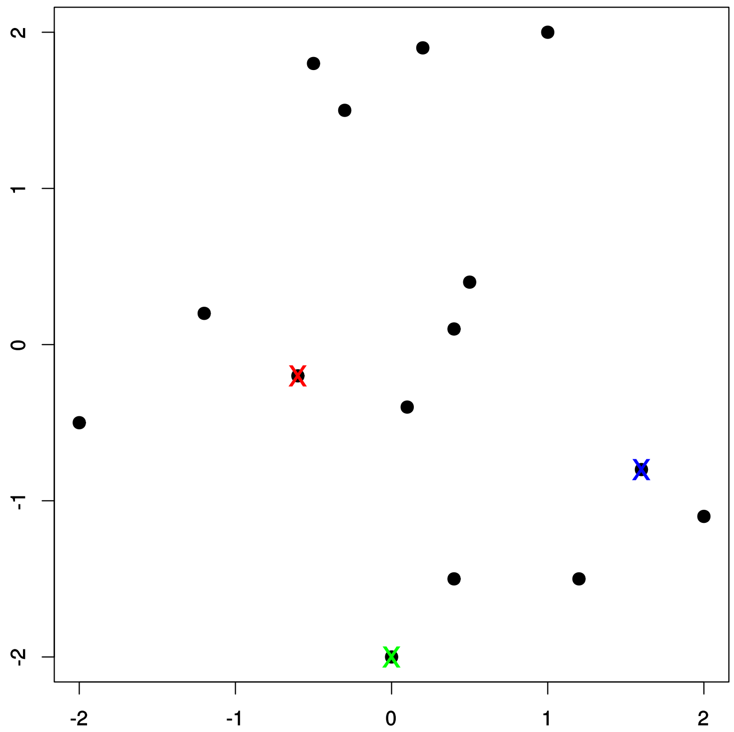
Sum of squared distances: 10.61

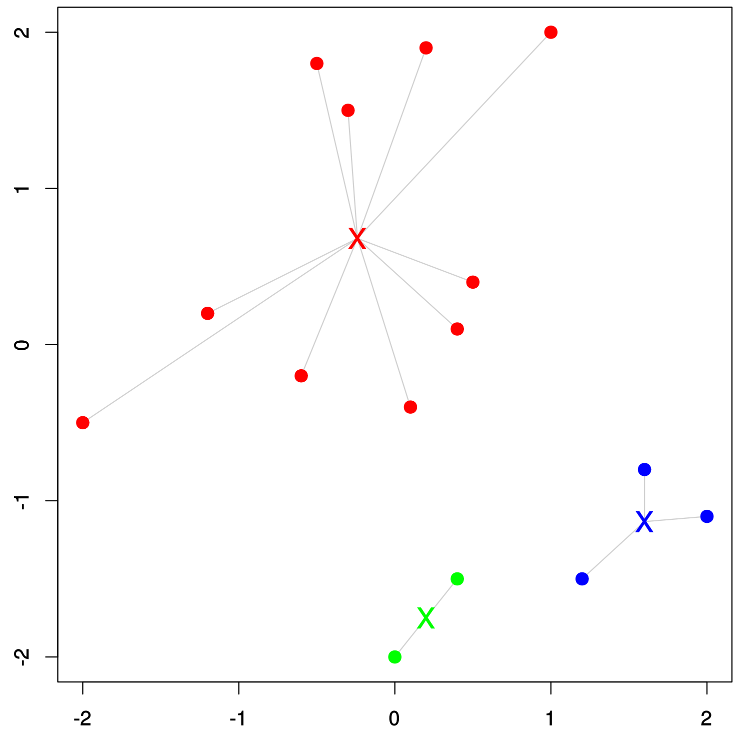
Príklady niekoľkých behov programu





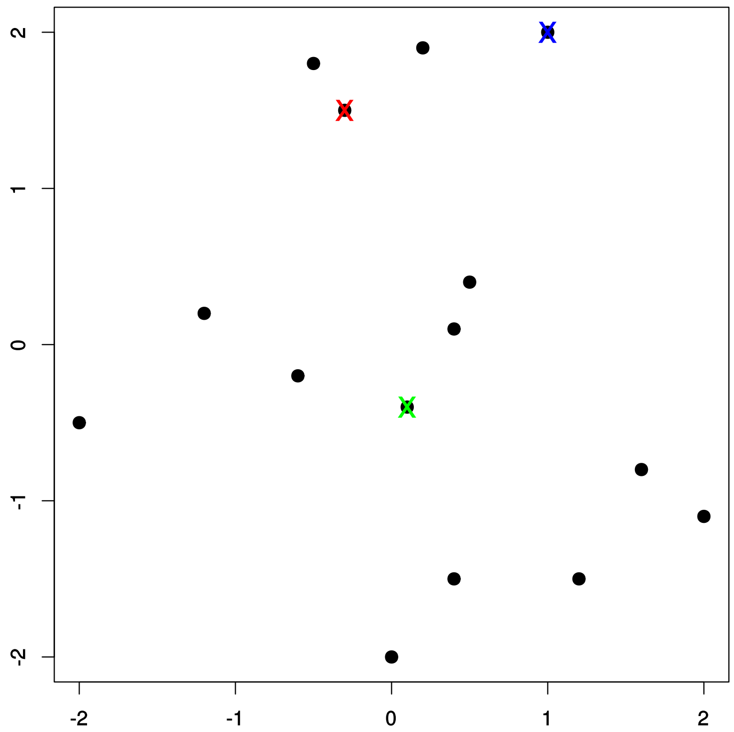
Príklady niekoľkých behov programu

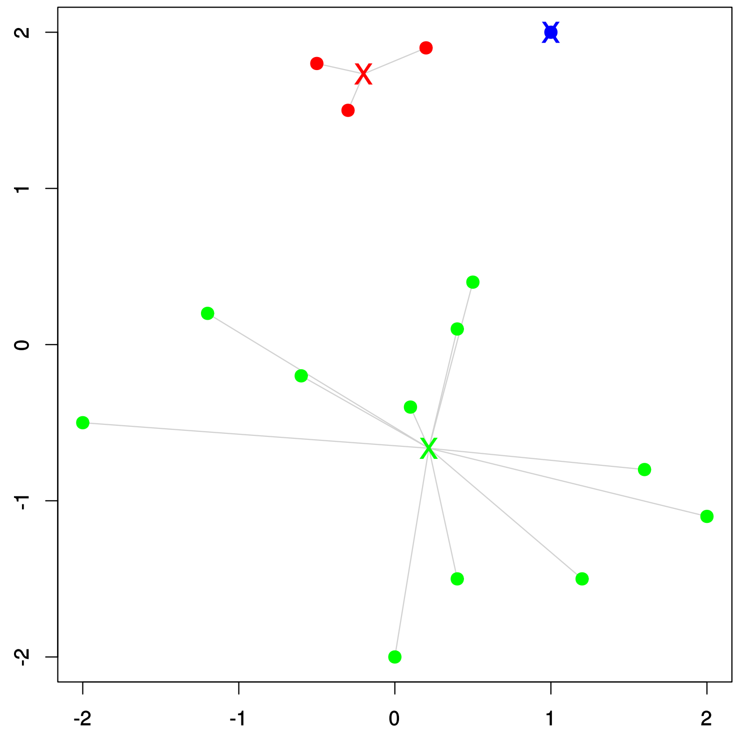




Sum of squared distances: 16.93

Príklady niekoľkých behov programu





Sum of squared distances: 20.37

Cvičenia pre biológov, 20.12.2018
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, de Bruijnov graf)
- 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 (mapovanie asociácií, väzbová nerovnováha, genetický drift, štruktúra a história 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

Ďalšie predmety

- **Genomika** N-mCBI-303, Nosek a kol. (LS, 2P, 3kr)
- **Seminár z bioinformatiky 1, 2** Vinař (ZS/LS, 2S, 2kr)
- **Linux pre používateľov** 1-AIN-500, Nagy (LS, 2K, 2kr)
- **Programovanie (1)** 1-MAT-130, Salanci (ZS, 2P/2C, 5kr)
- http://compbio.fmph.uniba.sk/vyuka/

Teória grafov

Broňa Brejová

20.12.2018

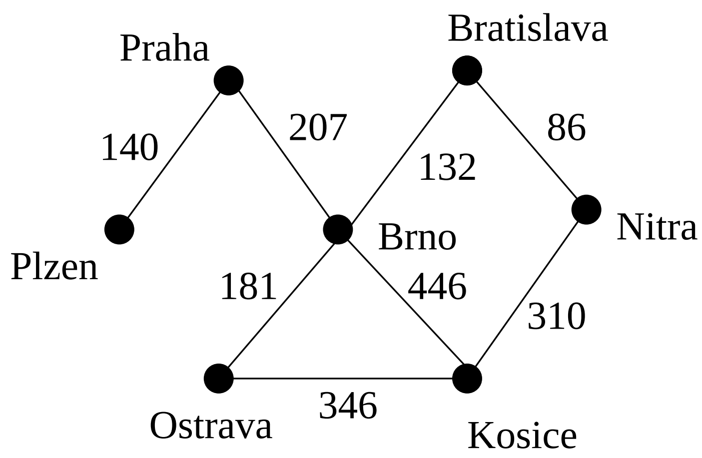
Grafy a grafové algoritmy

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

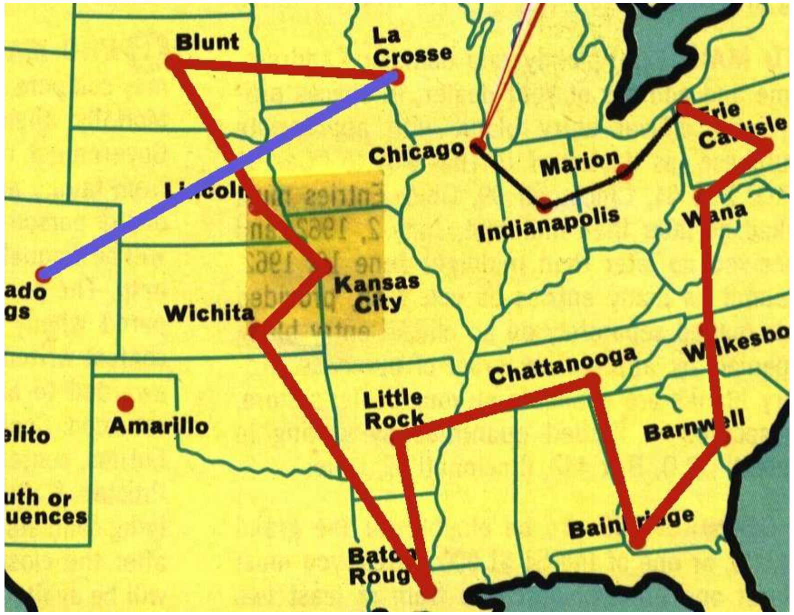
Problém obchodného cestujúceho

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

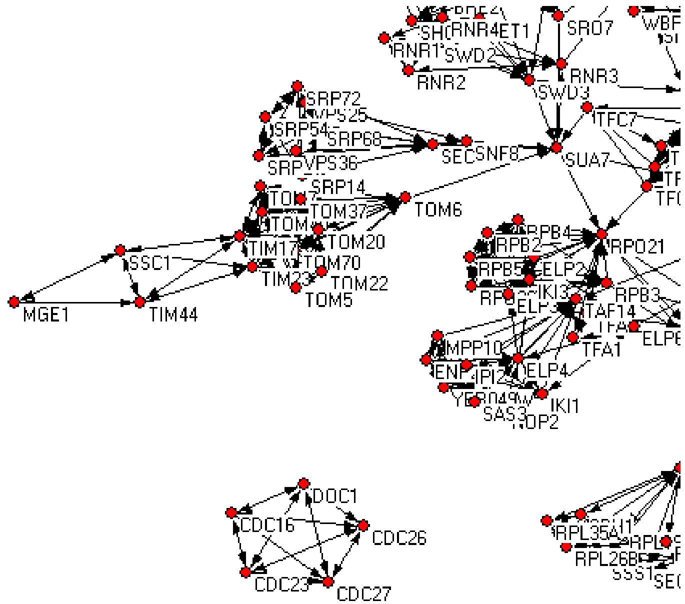
Metabolické dráhy zodp. **cestám**

Metabolické cykly zodp. **cyklom**

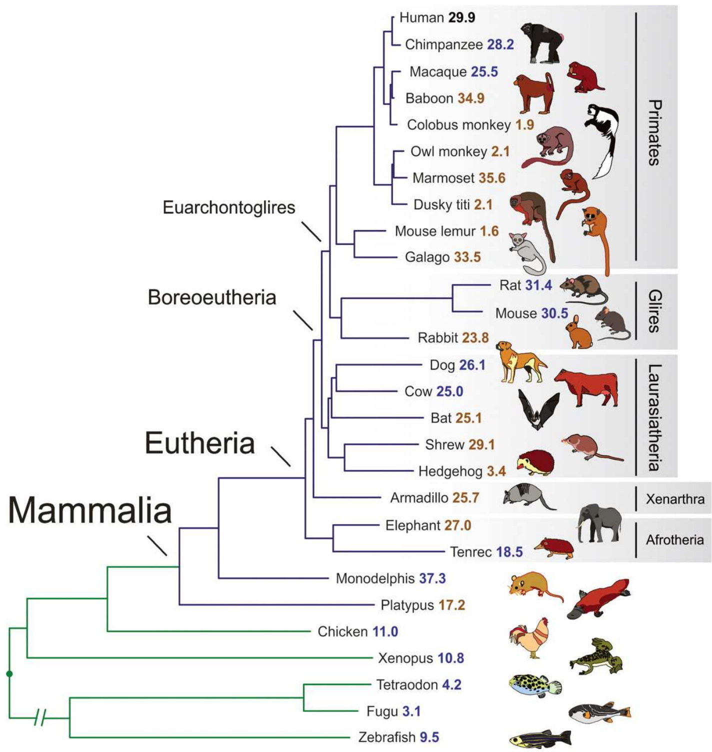
Kliky: Skupiny vrcholov priamo prepojené každý s každým

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: $n - 1$
- **Binárny strom:** každý vnútorný vrchol má 2 synov

Ďalšie príklady stromov: hierarchické zhlukovanie, dátové štruktúry na rýchle vyhľadávanie

Ďalšie príklady grafov: de Bruijnov graf, fylogenetická sieť (evolúcia s horizontálnym prenosom génov alebo rekombináciou), regulačné siete, hierarchia GO (gene ontology)