Kiire ja tundlik dot-matrix meetod genoomse järjestuse analüüsiks

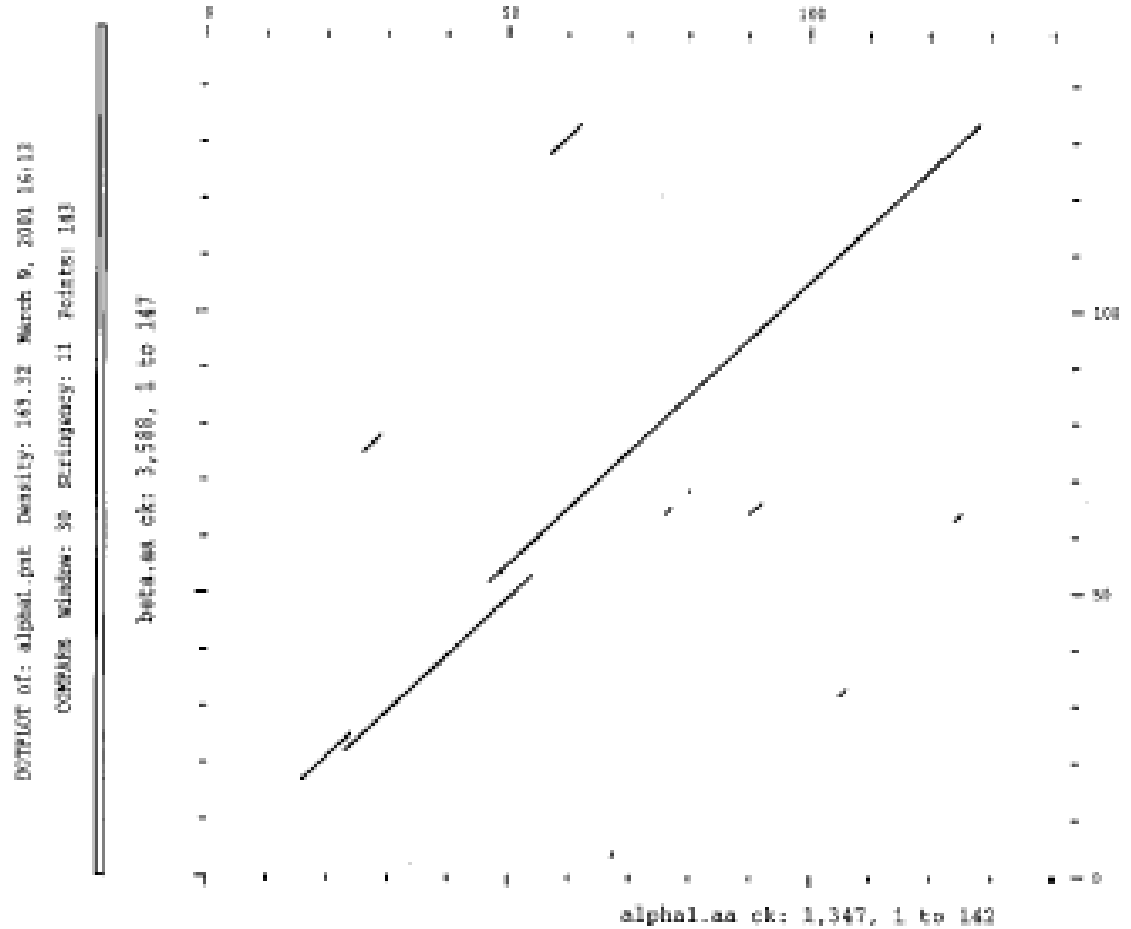
Reidar Andreson

17.03.2004.

Dot-matrix

- Üks esimesi meetodeid üldse järjestuste analüüsis
- Kasutatakse:
  - kahe järjestuse (DNA või valk) sarnasuste leidmiseks graafilisel teel
  - insertsioonide/deletsioonide leidmiseks
  - korduste leidmiseks
  - sekundaarstruktuuride leidmiseks

Dot-matrix


DOTPLOT of: alpha1.pnt Density: 169.32 March 9, 2001 16:13
Comparing Window: 50 Stringency: 11 Points: 183
beta.aa ck: 3,588, 1 to 147
alpha1.aa ck: 1,347, 1 to 142
0
50
100
100
50
0

Dot-matrix programmid

- DOTTER (Sonnhammer and Durbin, 1995)
  - Efektiivne lühikeste järjestuste korral (<1 Mb)
  - Liigub nukleotiidhaaval
  - Kasutab vähe mälu ja kettaruumi
  - Kasutab “liikuvat akent” vältimaks juhuslikke dot’ide kuvamist (vähendab müra osakaalu)
- DOTTUP (Rice *et al.*, 2000)
  - Kasutab sõna-otsingu põhimõtet järjestuste sarnasuse leidmisel
  - Ainult 100% identsed match’id

LBDOT – meetod 1

- Luuakse tabel kõikvõimalikest sõnade (k-tuple) kombinatsioonidest
- p^k (p=4 DNA, p=20 valk)
- Iga võimalik sõna konverteeritakse arvuks 1 ja p^k vahel
- C sisaldab viimaseid viiteid sõnade positsioonidele järjestuses
- $D_{initial}$ sisaldab viidete positsioone, mis sõna antud positsioonis esineb
- D_{final} sisaldab viidet positsioonile, kus viimati antud sõna esines

LBDOT – meetod 1

	A	G	C	T	C	G	A	T	C	G	A	G	T	C	T	C	G	A	G	T	A	G
Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
D: initial set	3	10	8	14	7	9	4	14	7	9	3	12	14	8	14	7	9	3	12	13	3	
D: final value	0	0	0	0	0	0	0	4	5	6	1	0	8	3	13	9	10	11	12	0	18	
C:	0	0	21	7	0	0	16	14	17	2	0	19	20	15	0	0						
k-tuple	AA	AC	AG	AT	CA	CC	CG	CT	GA	GC	GG	GT	TA	TC	TG	TT						

LBDOT – meetod 1

- Toimub järjestuste omavaheline võrdlus sõnade kaupa
- match = 0, mismatch = -1
- w akna pikkus (suurem kui sõnapikkus k)
- s piirväärtus (threshold) – negatiivne väärtus
- Sõnu võrreldakse seni kui score langeb alla s väärtuse
- Kui matchi pikkus > w, on tegu “tõeliselt” sarnase järjestuse segmendiga

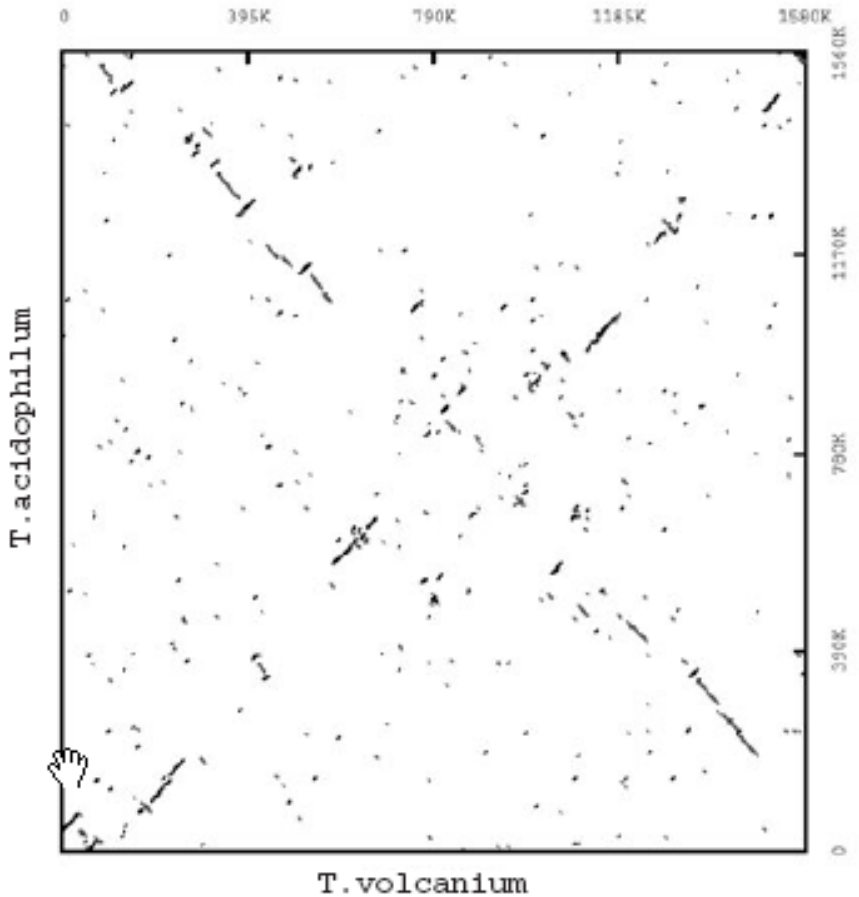
LBDOT – meetod 2

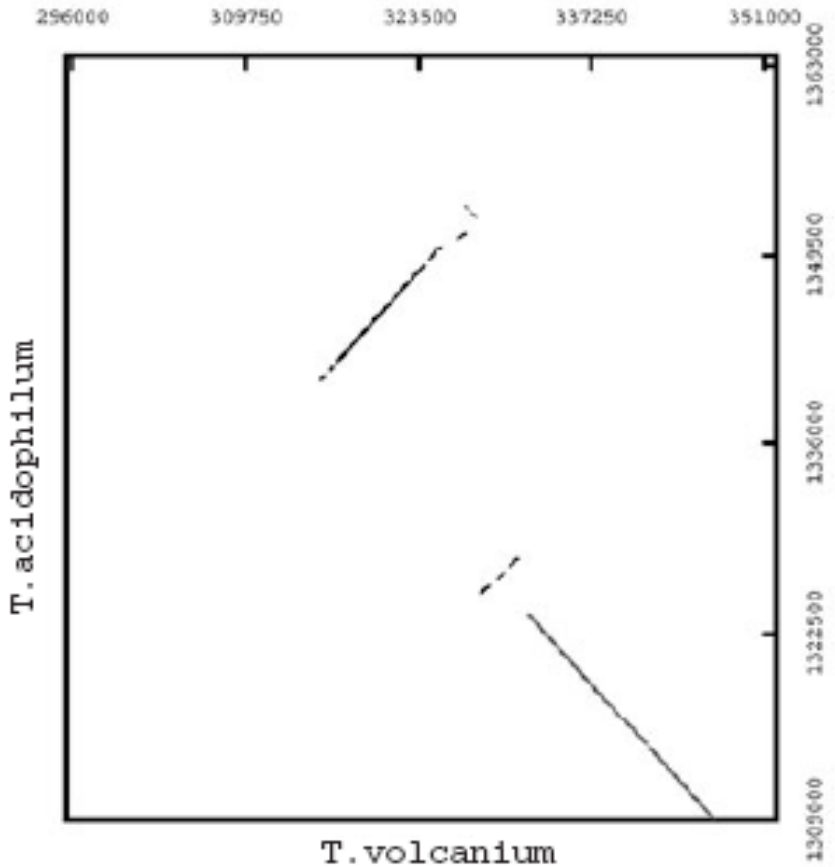
- Meetod 1 ei luba mismatch’e tabeli algsel koostamisel
- Mõlemad järjestused konverteeritakse aminohapeteks
- 3 lugemisraami (+3 antisense ahelalt)
- Luuakse tabel nagu meetod 1 puhul
- Leitakse “tõeliselt” sarnased segmendid

LBDOT

- Mäluvajadus – 5-10 MB 1 Mb järjestuse kohta
- Sõnapikkused:
  - Meetod 1: 6-14 bp
  - Meetod 2: 10-21 bp
- Meetod 2 on tundlikum prokarüootide järjestuste võrdlemisel

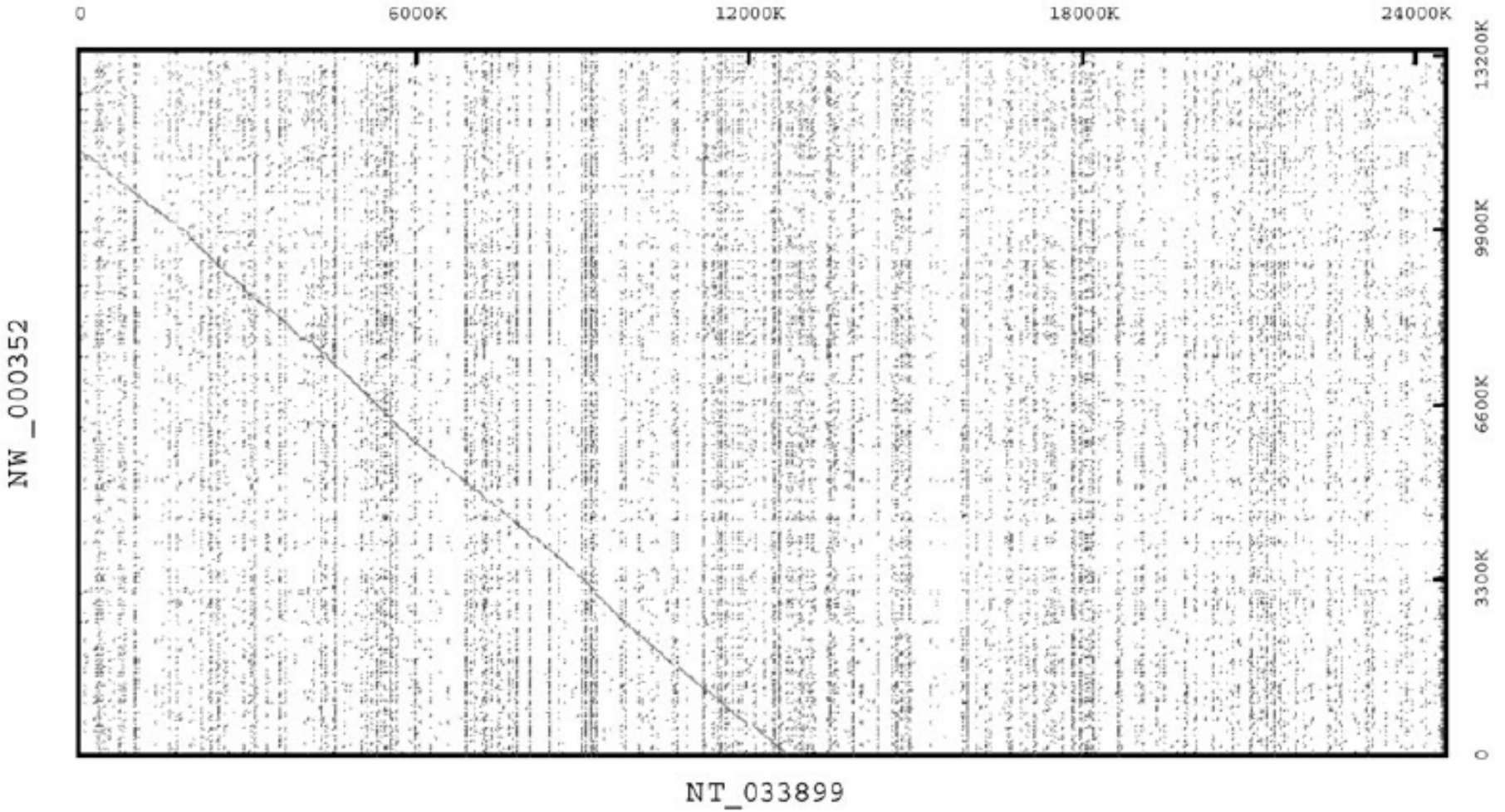
LBDOT (meetod 2)





K-tuple = 5, w = 27, aeg = 15,6 sek

LBDOT (meetod 1)



K-tuple = 12, w = 69, s = -10, aeg = 8 min

Kiiruste võrdlus

- DOTTER vs LBDOT (m1 ja m2)
  - 700 MHz protsessor

  1,5 Mb: 7 päeva vs 2.9s, 4.5s
- DOTTUP vs LBDOT (m1 ja m2)
  - 700 MHz G4 Mac (384 MB RAM)

  1,5 Mb: 6300s vs 0.3s, 3s

LBDOT kiirus

- Eukarüootide kordused aeglustavad algoritme
- Lahendus: maksimum väärtus sõnade esinemise kohta järjestuses
- C ja D vastavad positsioonid nullitakse
- Ei kaota märkimisväärselt tundlikkuses?

LBDOT kiirus

- Kui eesmärk pole leida kordusi...
- välja jätta sellised korduvad motiivid nagu: AAAAAAAAAAAAA ja TTTTTTTTTTTTT (esineb kromosoomis 11 vastavalt 15561 ja 16064 korda); meetod on ~25% kiirem
- Filtreeriti välja 16 levinud kordusmotiivi – ~50% kiirem

1. Huang Y, Zhang L.

Rapid and sensitive dot-matrix methods for genome analysis.

Bioinformatics. 2004 Mar 1;20(4):460-6. Epub 2004 Jan 22.

2. Sonnhammer EL, Durbin R.

A dot-matrix program with dynamic threshold control suited for genomic DNA and protein sequence analysis.

Gene. 1995 Dec 29;167(1-2):GC1-10.