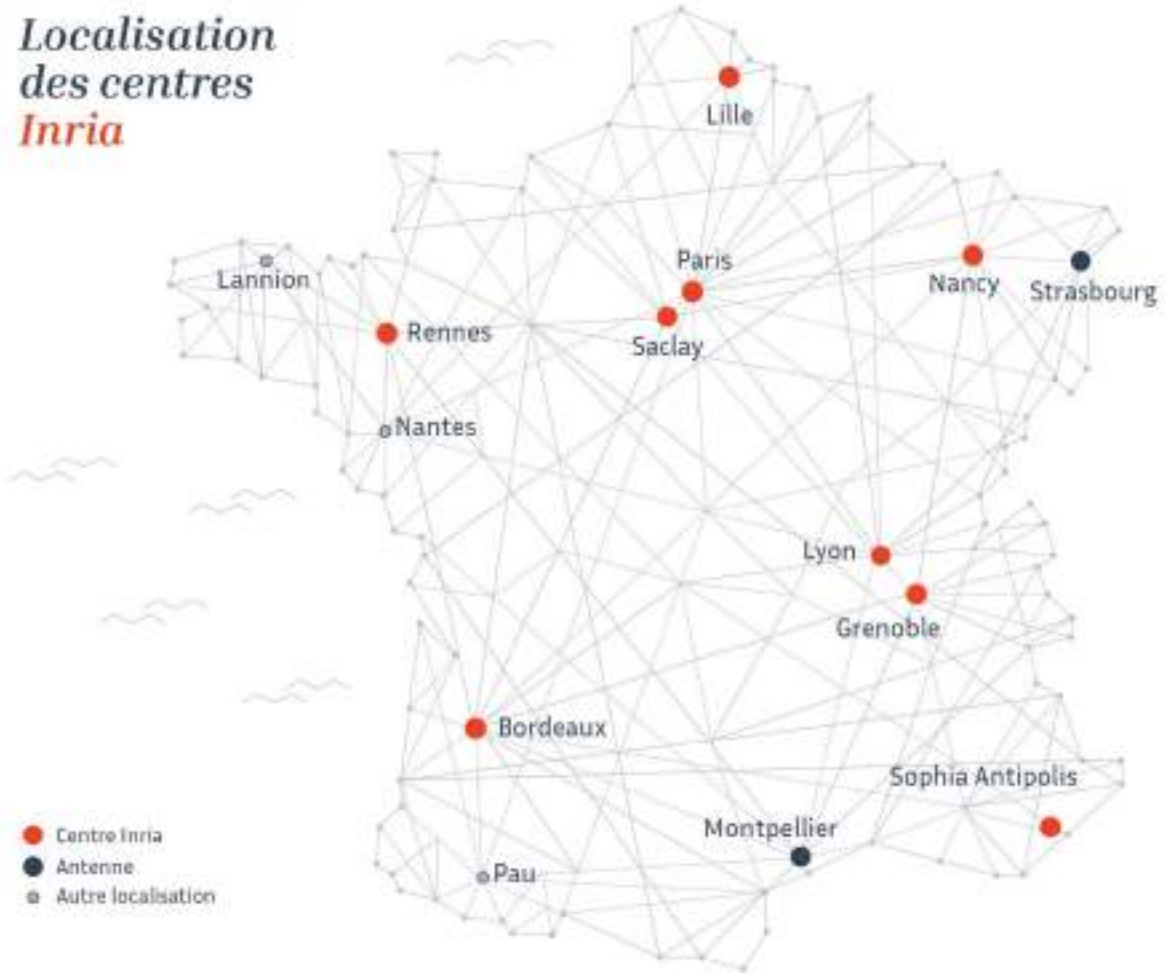
Algorithms for genomic data

Pierre Peterlongo

DR Inria

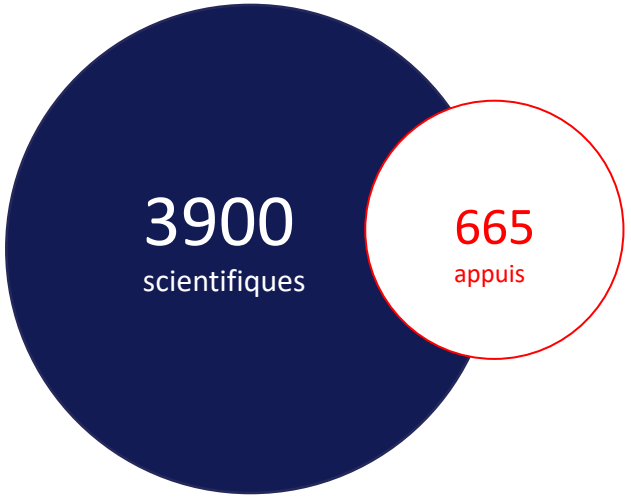
Inria



4565 collaborateurs

Inria 2670

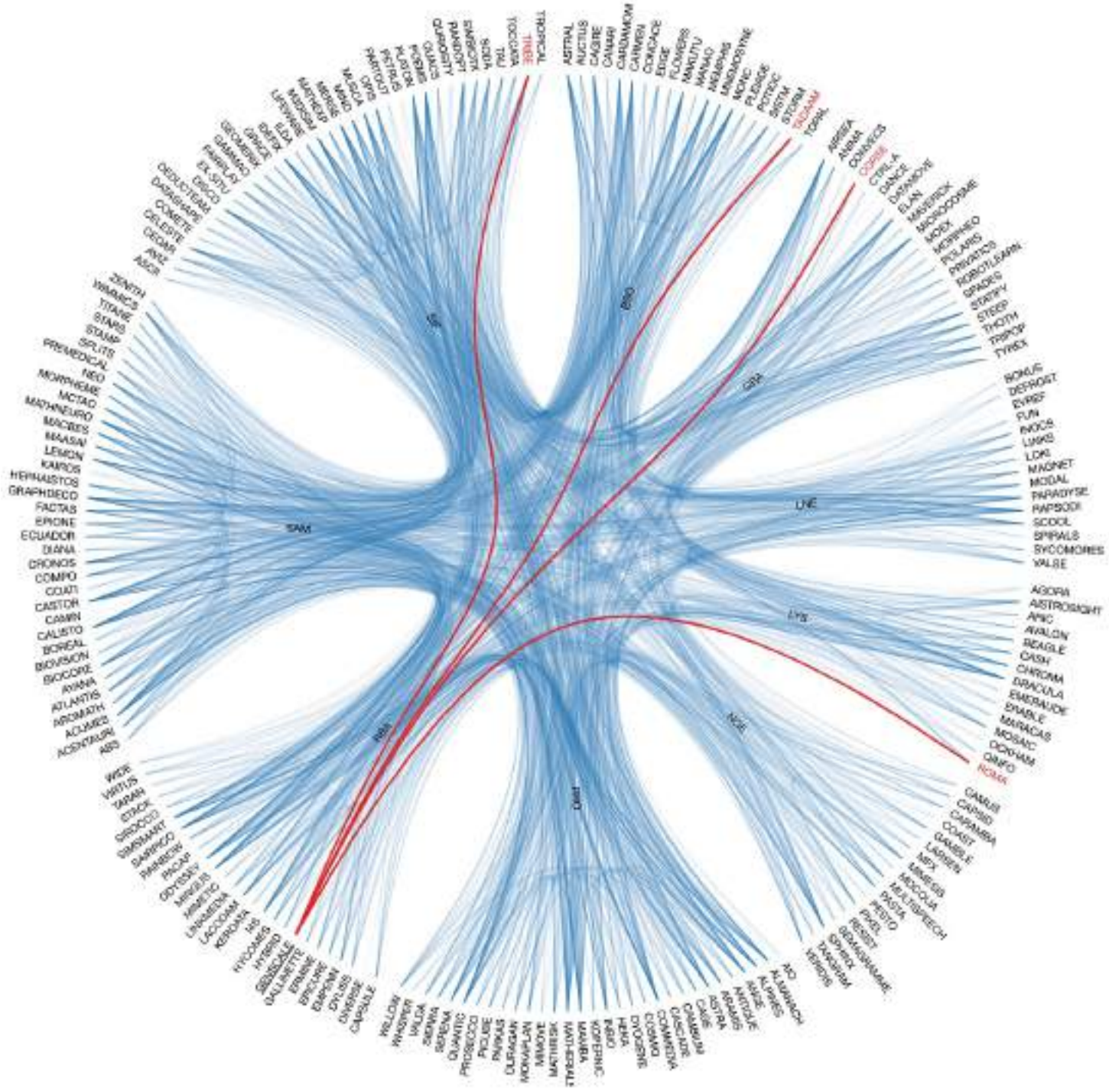
Partenaires 1680



200 équipes

Inria

200 équipes
- Robotique
- IHM
- IA
- Drones
- Santé
- Visualisation
- Info théorique
- Simulations
- Compilation
- Embarqué
- …
- Bioinfo (4 équipes, 2 à Rennes)



Bioinformatics at Inria Rennes

2 research teams

DyLiSS

GENSCALE

A platform

GenOuest

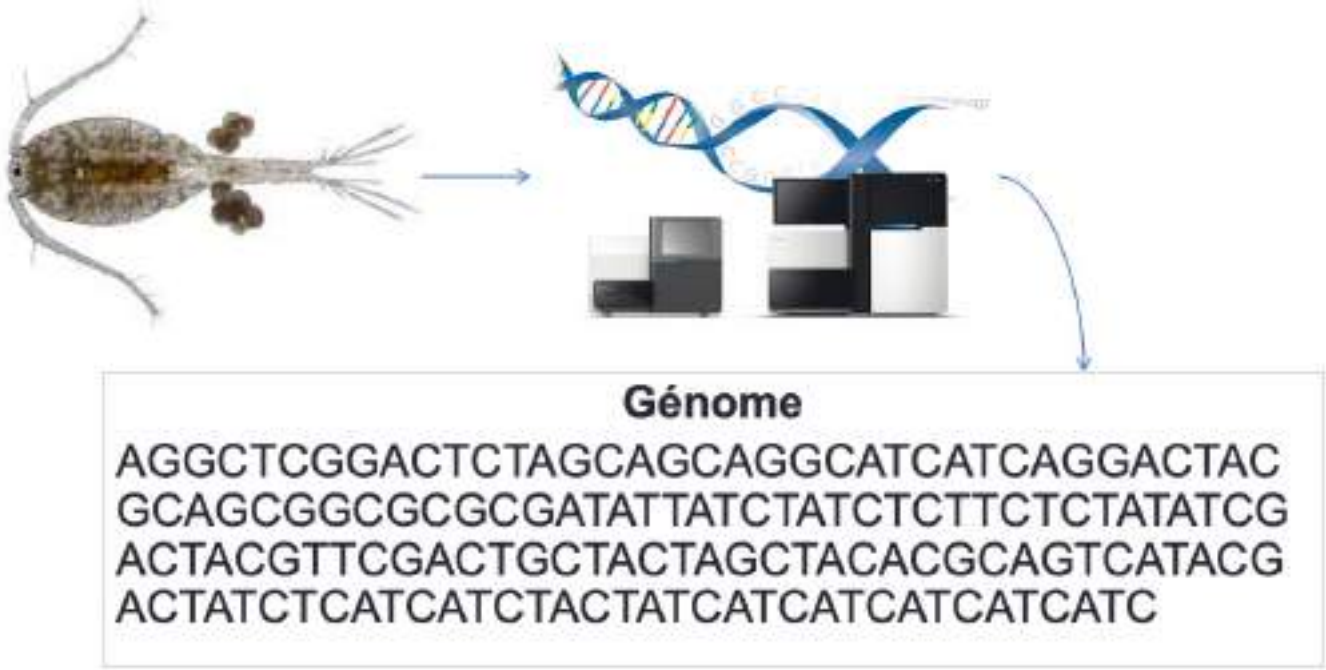
BIOINFO ?

BioInfo: Quand ?

Naissance : années 80 – 90

Après : analyse de

ADN, ARN, Acides Aminés...



Repère de taille

Génome humain (ACGGATTCGGACTCAGCATCA…)

A. Cent mille nucléotides ?
B. Cinq cents mille ?
C. 3 millions ?
D. 3 milliards ?
E. 30 milliards ?

Repère de taille

Génome humain (ACGGATTCGGACTCAGCATCA…)

A. Cent mille nucléotides ?
B. Cinq cents mille ?
C. 3 millions ?
D. **3 milliards**
E. 30 milliards ?

Repère de taille

Génome humain (ACGGATTCGGACTCAGCATCA…)

A. Cent mille nucléotides ?

B. Cinq cents mille ?

C. 3 millions ?

D. **3 milliards**

E. 30 milliards ?

Neoceratodus forsteri: **43 milliards**

Repères Historiques

1953	Découverte de la structure en double hélice de l'ADN James Watson, Francis Crick, Rosalind Franklin
1976	Développement des 1ères techniques de séquençage d'ADN
1977	Premier génome séquencé : virus (5 386 nt)
1984	Génome du virus du sida (170 000 nt)
1990	Début du projet Génome humain
1995	Premier génome organisme vivant (bactérie H. influenza 1 800 000 nt)
1996	Premier génome eucaryote (levure 12 000 000 nt)
2001	Premier génome humain coût estimé à 3 milliards de dollars, une année
2020	Un génome humain <300 euros, une journée
Sept 2022	12 millions de génomes du covid séquencés
Juillet 2024	60 PetaOctets de données dans la banque SRA

10 € /nt

1 € /nt

<0.0000001 € /nt

Repères Historiques

1996	Premier génome eucaryote (levure 12 000 000 nt)	1 € /nt
2001	Premier génome humain coût estimé à 3 milliards de dollars, une année	
2020	Un génome humain <300 euros, une journée	<0.0000001 € /nt

Si c'était un vol Paris -> New- York :

- 2001: 8h40 – 371 €
- 2020: ?? secondes - ?? €

Repères Historiques

1996	Premier génome eucaryote (levure 12 000 000 nt)
2001	Premier génome humain coût estimé à 3 milliards de dollars, une année
2020	Un génome humain <300 euros, une journée

1 € /nt

<0.0000001 € /nt

Si c'était un vol Paris -> New- York :

- 2001: 8h40 – 371 €
- 2020: 42 secondes - 0.00004 €
  (mille Aller-Retours pour 8 centimes)

Évolution

1997

2007

2015

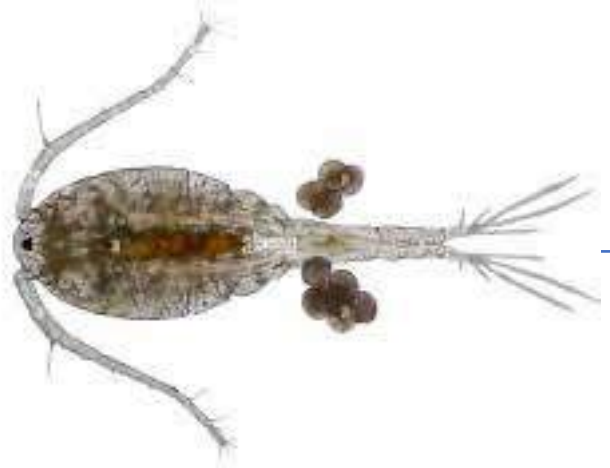
- Chute des prix
- Augmentation de la capacité

Évolution – Aujourd’hui

Les données brutes et l’assemblage

Les données brutes et l'assemblage

- Séquencer

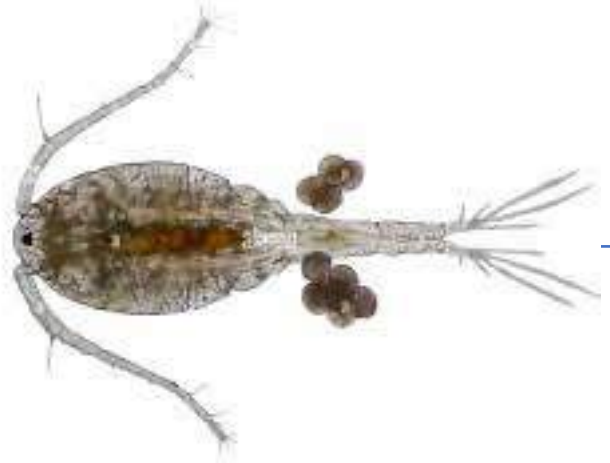


Génome

AGGCTCGGACTCTAGCAGCAGGCATCATCAGGACTAC
GCAGCGGCGCGCGATATTATCTATCTCTTCTCTATATCG
ACTACGTTCGACTGCTACTAGCTACACGCAGTCATACG
ACTATCTCATCATCTACTATCATCATCATCATCATC

Les données brutes et l'assemblage

- Séquencer

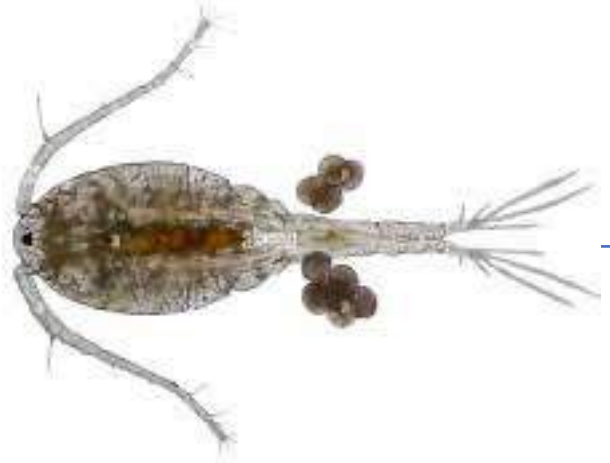


Génome

AGGCTCGGACTCTAGCAGCAGGCATCATCAGGACTAC
GCAGCGGCGCGCGATATTATCTATCTCTTCTCTATATCG
ACTACGTTCGACTGCTACTAGCTACACGCAGTCATACG
ACTATCTCATCATCTACTATCATCATCATCATCATC

Les données brutes et l'assemblage

- Séquencer



0.1 à qq % d'erreurs

« Reads » ou « lectures »

AGGCTCG	ATCGACT	ACGTCA	CAGTACTC
CAGCTTA	CAGTACTA	CAACTCA	ACGATC
ACGTACT	CACAGGT	ACGCAACT	TATCTCA
CATACT	CATTACG	CAGTCATAC	ACGACTAC
ACGACTC	ACGAGTC	ACGACTAT	ACGTAC …

L’assemblage

- Séquencer puis assembler

« Reads » ou « lectures »

AGGCTCG

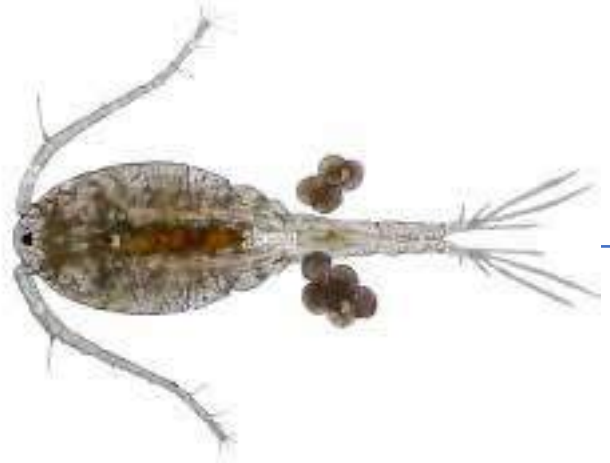
CTCGGATC

→

AGGCTCGGATC

L’assemblage

- Séquencer puis assembler



L’assemblage

« Reads » ou « lectures »

AGGCTCG	ATCGACT	ACGTCA	CAGTACTC
CAGCTTA	CAGTACTA	CAACTCA	ACGATC
ACGTACT	CACAGGT	ACGCAACT	TATCTCA
CATACT	CATTACG	CAGTCATAC	ACGACTAC
ACGACTC	ACGAGTC	ACGACTAT	ACGTAC …

Assemblage

Génome

…AGGCTCGGACTCTAGCAGCAGGCATCATCAGGACTA
CGCAGCGGCGCGCGATATTATCTATCTCTTCTCTATATC
GACTACGTTCGACTGCTACTAGCTACACGCAGTCATAC
GACTATCTCATCATCTACTATCATCATCATCATCATC…

L’assemblage: comment feriez vous ?

Première approche

- Comparer tous les reads entre eux.

- **Algo:**

Pour chaque read *A*
    Pour chaque (autre) read *B*
        Si Suffixe de *A* == Prefixe de *B:*
            Assembler *A* avec *B*

Première approche

- Comparer tous les reads entre eux.

- **Algo:**

Pour chaque read *A*

Pour chaque (autre) read *B*

Si Suffixe de *A* == Prefixe de *B:*

Assembler *A* avec *B*

Que pensez vous de ces 2 là ?

A = ACGGCATGGCAGGCAGACTCAGT
B = AGGCAGACTCAGTACGTCATGCA

Première approche

- Comparer tous les reads entre eux.

- **Algo:**

Pour chaque read *A*

Pour chaque (autre) read *B*

Si Suffixe de *A* == Prefixe de *B:*

Assembler *A* avec *B*

Que pensez vous de ces 2 là ?

A = ACGGCATGGCAGGCAGACTCAGT

B = AGGCAGACTCAGTACGTCATGCA

Première approche

- Comparer tous les reads entre eux.

- **Algo:**

Pour chaque read *A*

Pour chaque (autre) read *B*

Si Suffixe de *A* == Prefixe de *B:*

Assembler *A* avec *B*

Que pensez vous de ces 2 là ?

A = ACGGCATGGCAGGCAGACTCAGT

B = AGGCAGACTCAGTACGTCATGCA

Première approche

- Comparer tous les reads entre eux.

- **Algo:**

Pour chaque read *A*

Pour chaque (autre) read *B*

Si Suffixe de *A* == Prefixe de *B:*

Assembler *A* avec *B*

Que pensez vous de ces 2 là ?

A = ACGGCATGGCAGGCAGACTCAGT

B = AGGCAGACTCAGTACGTCATGCA

Première approche

- Comparer tous les reads entre eux.

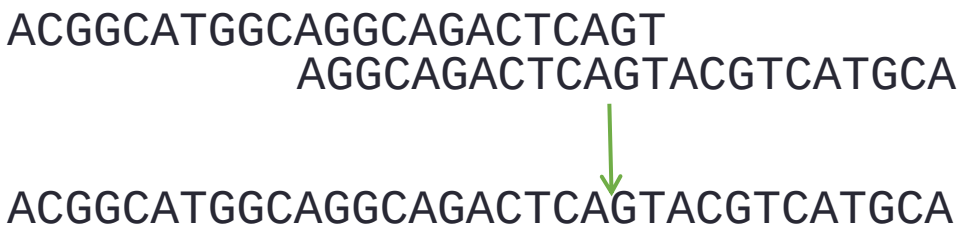
- **Algo:**

Pour chaque read *A*

Pour chaque (autre) read *B*

Si Suffixe de *A* == Prefixe de *B:*

Assembler *A* avec *B*



Première approche

- Comparer tous les reads entre eux.
- **Ok, mais combien de temps ça prend ?**

Avec 500 millions de reads (techno actuelle)

- 500 millions * 500 millions =
  - 250 millions de milliards de comparaisons.
- 0.000001 seconde par comparaison (très optimiste)

Première approche

- Comparer tous les reads entre eux.
- **Ok, mais combien de temps ça prend ?**

Avec 500 millions de reads (techno actuelle)

- 500 millions * 500 millions =
  - 250 millions de milliards de comparaisons.
- 0.000001 seconde par comparaison (très optimiste)
  - **~20300 siècles de calcul**

Deuxième approche **kmers** & graphe de « *de Bruijn* »

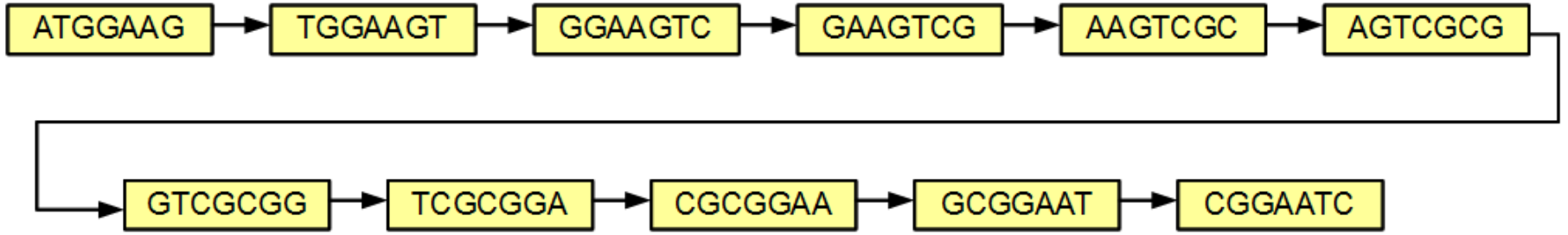
- De plusieurs années de calcul à quelques heures.

sequence **ATGGAAGTCGCGGAATC**

7mers

ATGGAAG
TGGAAGT
GGAAGTC
GAAGTCG
AAGTCGC
AGTCGCG
GTCGCGG
TCGCGGA
CGCGGAA
GCGGAAT
CGGAATC

de Bruijn graph



Comparer

- Trouver des **variants**

Comparer : pourquoi ?

Résistance maladie ?

…GATT**ACGTCGTCATAC**GGCA…

…GATT**GCATCTGGATTC**GGCA…

Mais aussi:
- Évolution / adaptation
- Traits phénotypiques
- …

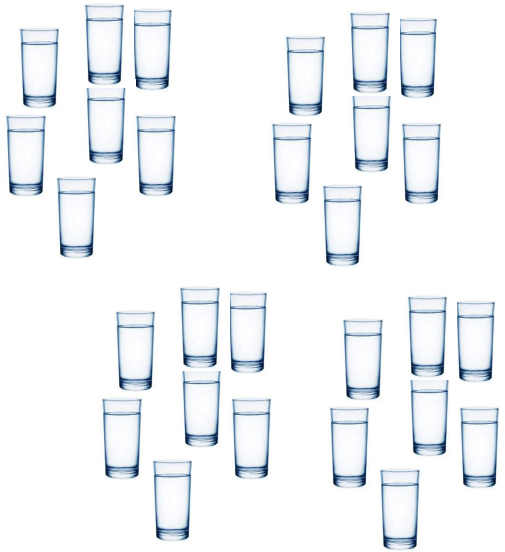
- Trouver des **variants**
- Estimer la **similarité**

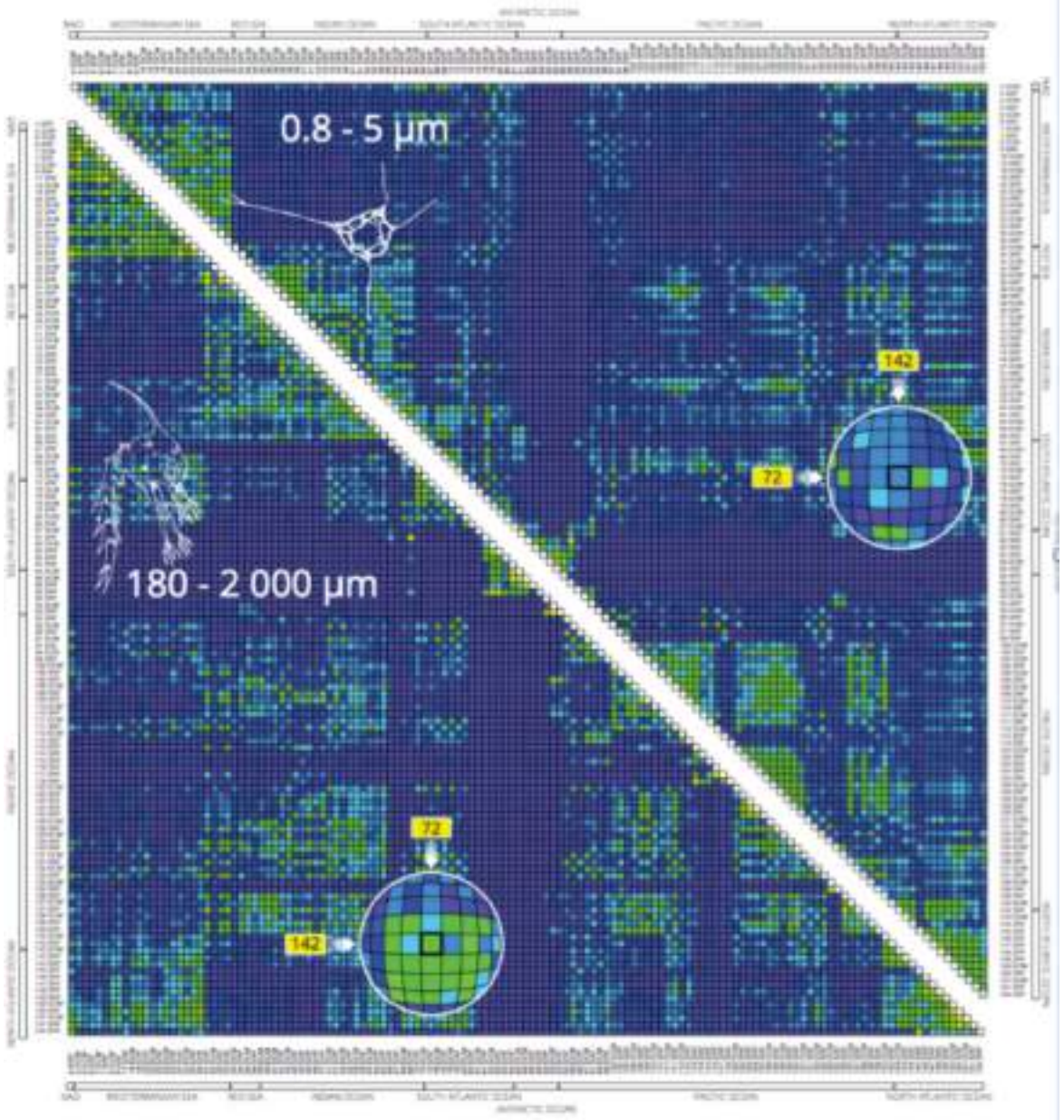
Comparer : pourquoi ?

- Trouver des **variants**
- Estimer la **similarité**

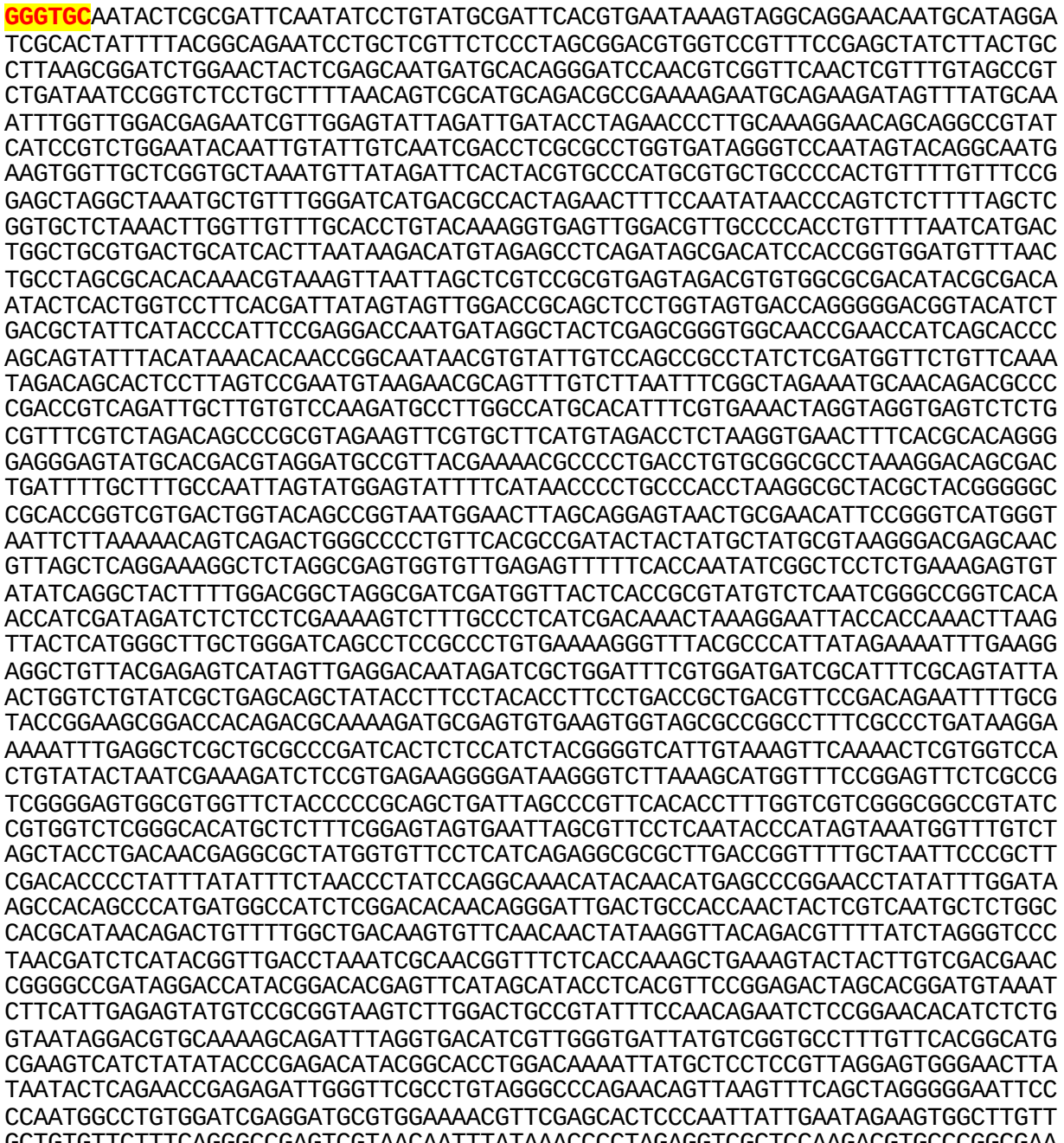
Comparer : pourquoi ?

Similaire ?





Estimer la **similarité** : comment ?



Estimer la **similarité** : comment ?

Indice: quel mot j'utilise 50x par jour ?

Estimer la **similarité** : comment ?

kmerisation

GGGTGCAATACTCGCGAT
GGTGCAATACTCGCGATT
GTGCAATACTCGCGATTC
TGCAATACTCGCGATTCA
GCAATACTCGCGATTCAA
CAATACTCGCGATTCAAT
AATACTCGCGATTCAATA
ATACTCGCGATTCAATAT
TACTCGCGATTCAATATC
ACTCGCGATTCAATATCC
CTCGCGATTCAATATCCT
…

kmerisation

AATACTCGCGATTCAATA
AATACTCGCGATTCAATA
ATACTCGCGATTCAATAT
TACTCGCGATTCAATATC
ACTCGCGATTCAATATCC
CTCGCGATTCAATATCCT
…

Estimer la **similarité** : comment ?

kmerisation

GGGTGCAATACTCGCGAT
GGTGCAATACTCGCGATT
GTGCAATACTCGCGATTC
TGCAATACTCGCGATTCA
GCAATACTCGCGATTCAA
CAATACTCGCGATTCAAT
AATACTCGCGATTCAATA
ATACTCGCGATTCAATAT
TACTCGCGATTCAATATC
ACTCGCGATTCAATATCC
CTCGCGATTCAATATCCT
…

kmerisation

AATACTCGCGATTCAATA
AATACTCGCGATTCAATA
ATACTCGCGATTCAATAT
TACTCGCGATTCAATATC
ACTCGCGATTCAATATCC
CTCGCGATTCAATATCCT
…

Distances basées sur le nombre de kmers spécifiques et le nombre de kmers partagés (eg. **Jaccard**)

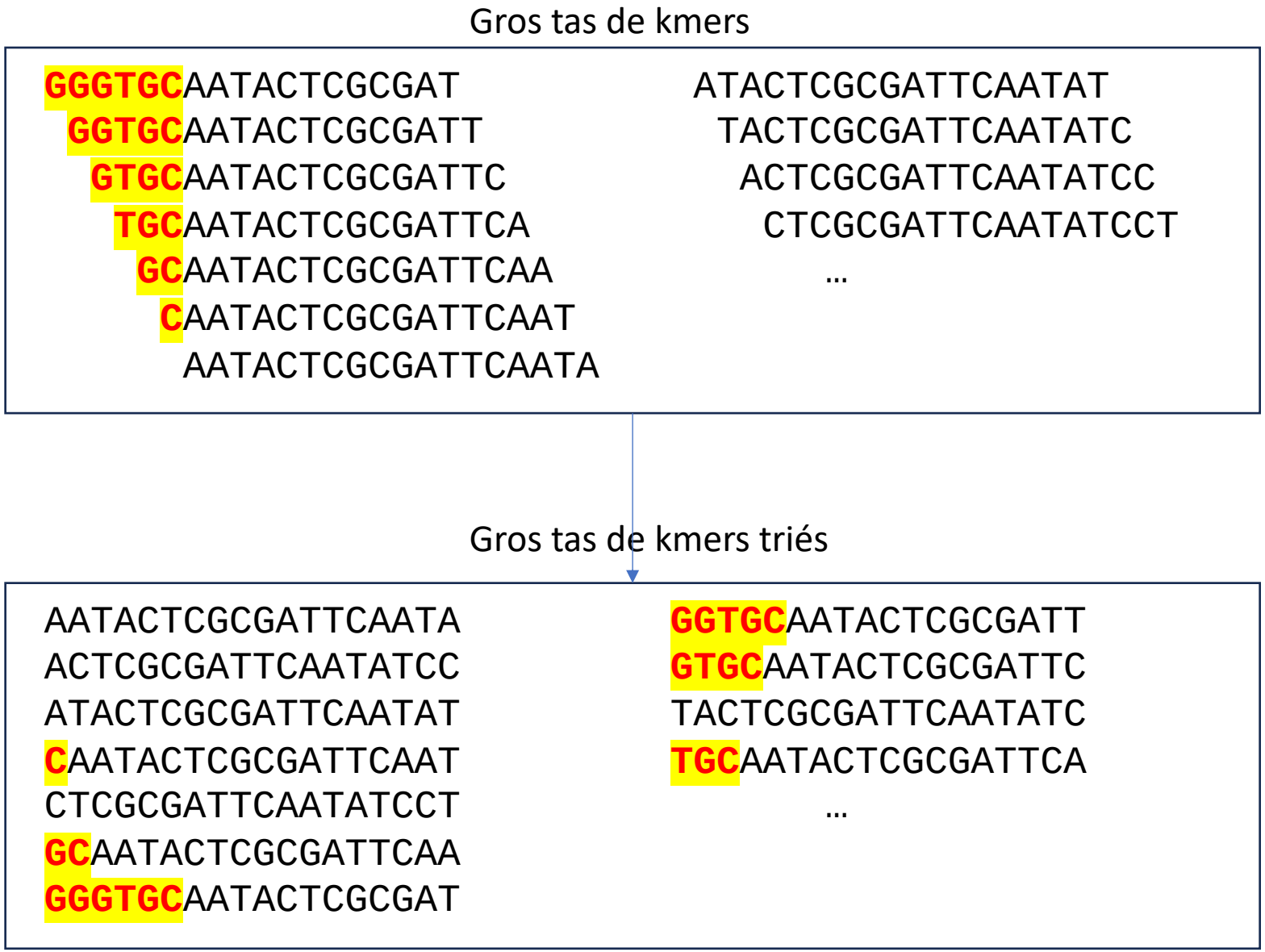
$$J(A,B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|}$$

Estimer la **similarité** : comment ?

Pas si facile:

- 100aines de milliards de kmers
- non ordonnés
- (non orientés)
- (erronés)

Estimer la **similarité** : comment ?



Tri des kmers

Multithreading

Parallélisation par *minimizers*

Estimer la **similarité** : comment ?

AATACTCGCGATTCAATA
ACTCGCGATTCAATATCC
ATACTCGCGATTCAATAT
CAATACTCGCGATTCAAT
CTCGCGATTCAATATCCT
GCAATACTCGCGATTCAA
GGGTGCAATACTCGCGAT

GGTGCAATACTCGCGATT
GTGCAATACTCGCGATTC
TACTCGCGATTCAATATC
TGCAATACTCGCGATTCA
…

AATACTCGCGATTCAATA
ACTCGCGATTCAATATCC
ATACTCGCGATTCAATAT
CTCGCGATTCAATATCCT
TACTCGCGATTCAATATC
…

Facile sur les kmers triés
- lecture de 2 fichiers simultanément

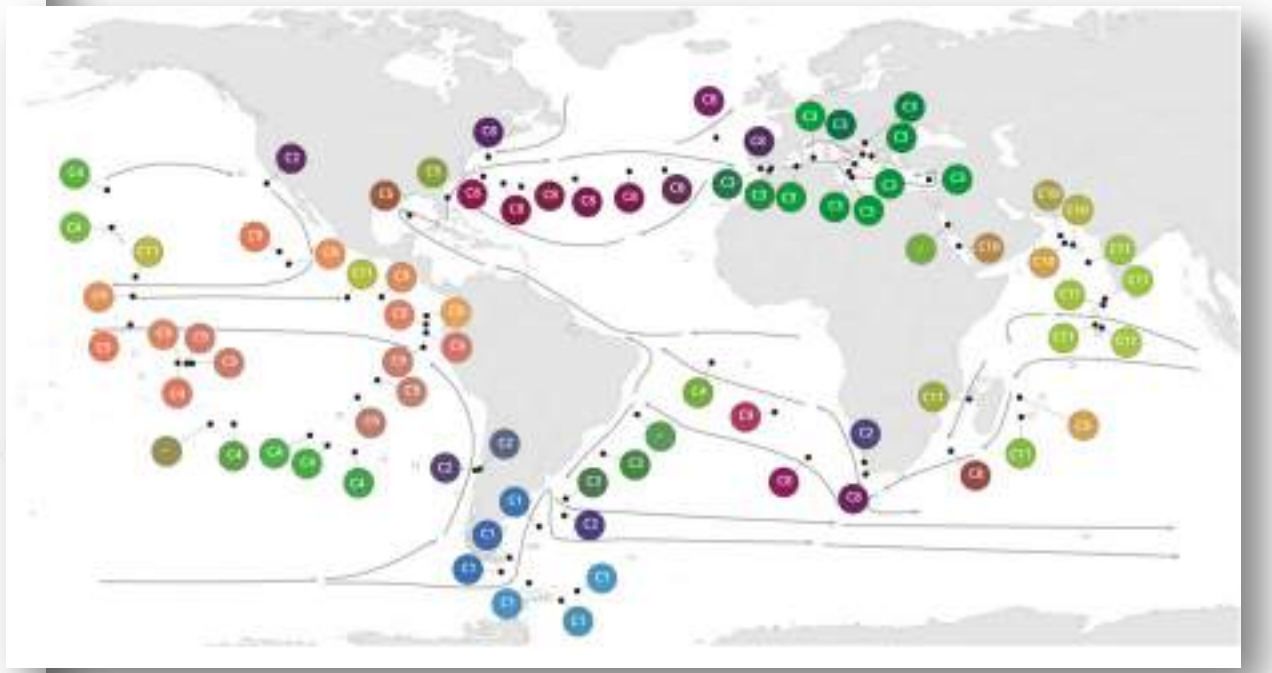
$$J(A,B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|}$$

Estimer la **similarité** : application Tara

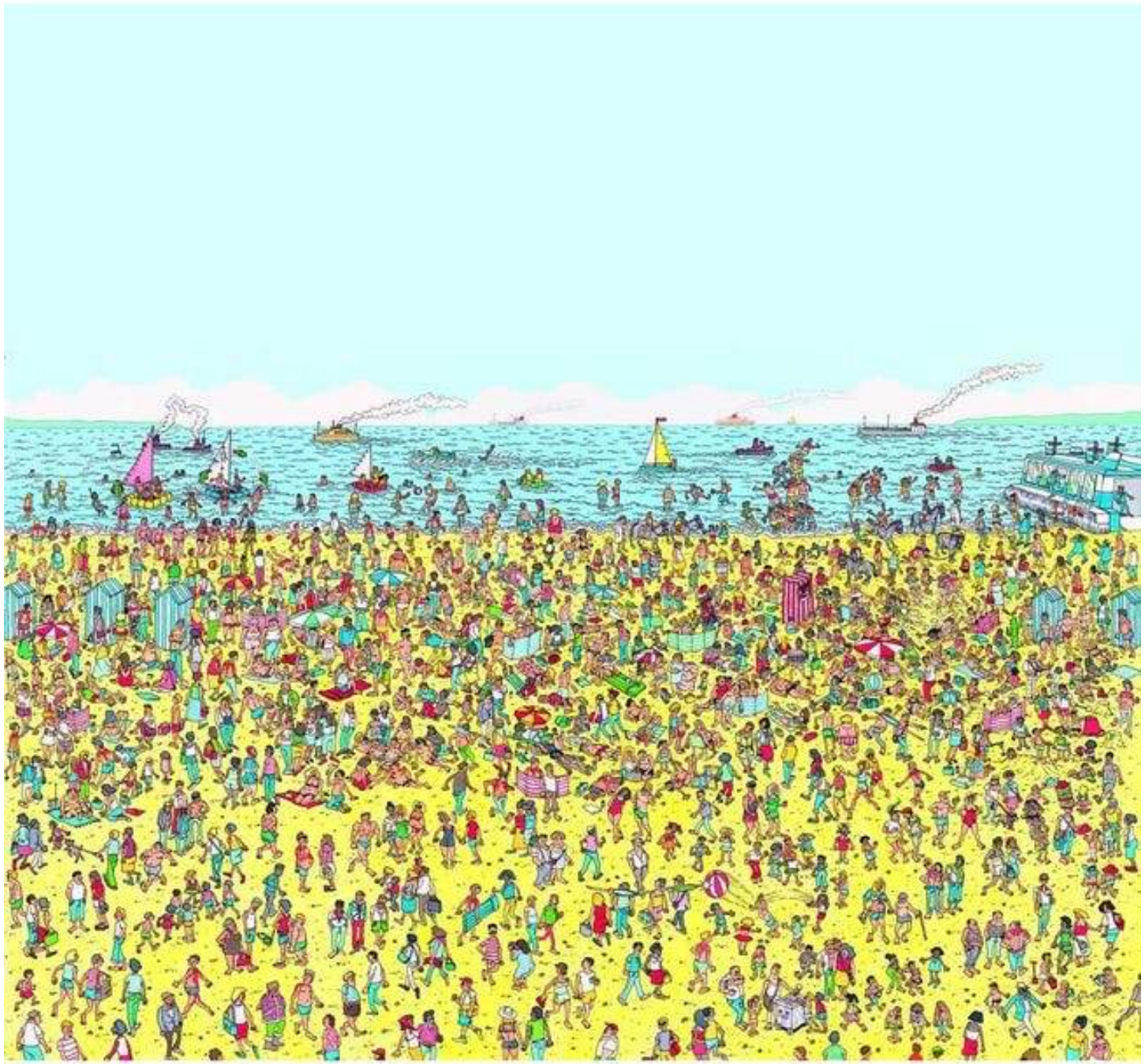
RESEARCH ARTICLE

Genomic evidence for global ocean plankton biogeography shaped by large-scale current systems

Daniel J Richter[1,2†], Romain Watteaux[3,4†], Thomas Vannier[5,6,7†], Jade Leconte[5,6], Paul Frémont[5,6], Gabriel Reygondeau[8,9], Nicolas Maillet[10], Nicolas Henry[1,6], Gaëtan Benoit[11], Ophélie Da Silva[6,12], Tom O Delmont[5,6], Antonio Fernàndez-Guerra[13,14,15], Samir Suweis[16], Romain Narci[17], Cédric Berney[1,6], Damien Eveillard[6,18], Frederick Gavory[5], Lionel Guidi[6,12], Karine Labadie[19], Eric Mahieu[19], Julie Poulain[5,6], Sarah Romac[1,6], Simon Roux[20], Céline Dimier[1,21], Stefanie Kandels[22,23], Marc Picheral[6,12], Sarah Searson[6,12], Tara Oceans Coordinators, Stéphane Pesant[24,25], Jean-Marc Aury[5], Jennifer R Brum[20,26], Claire Lemaitre[11], Eric Pelletier[5,6], Peer Bork[22,27,28], Shinichi Sunagawa[22,29], Fabien Lombard[6,12,30], Lee Karp-Boss[31], Chris Bowler[6,21,21], Matthew B Sullivan[20,32,33,34], Eric Karsenti[6,21,23], Mahendra Mariadassou[17], Ian Probert[1,6], Pierre Peterlongo[11], Patrick Wincker[5,6], Colomban de Vargas[1,6*], Maurizio Ribera d'Alcalà[3*], Daniele Iudicone[3*], Olivier Jaillon[5,6*]



Rechercher



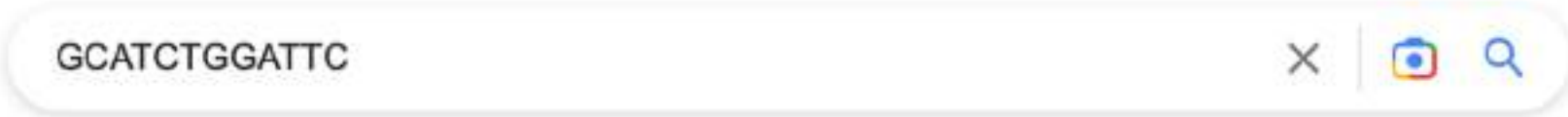
Fouiller les données

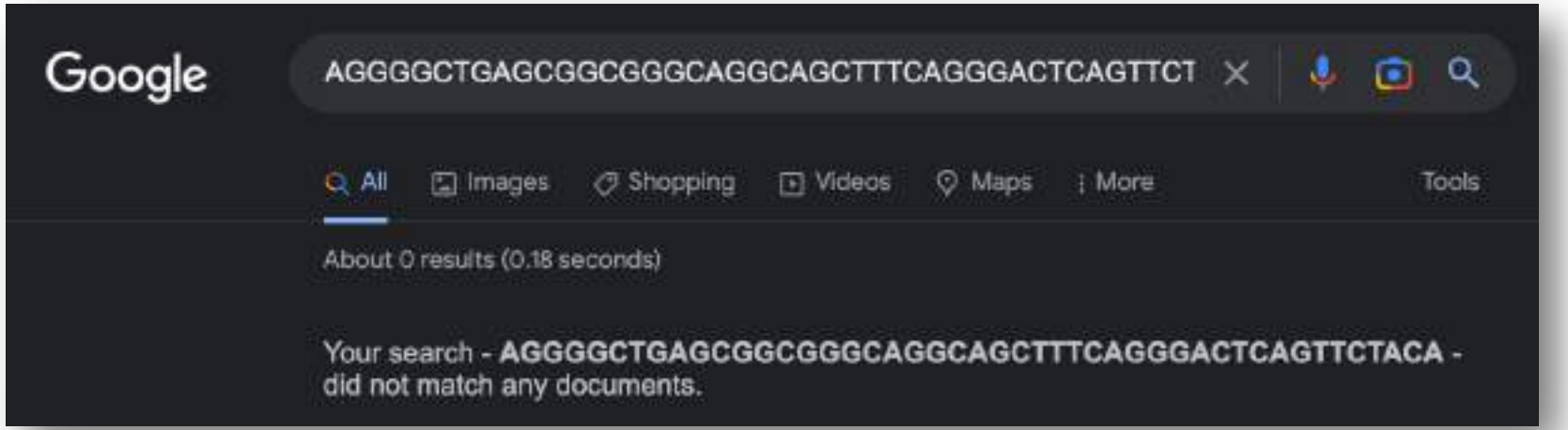
…GATT**ACGTCGTCATAC**GGCA…

…GATT**GCATCTGGATTC**GGCA…

Résistance maladie ?

- Autres organismes ?
- Déjà étudié ?
- Quelles variations ?

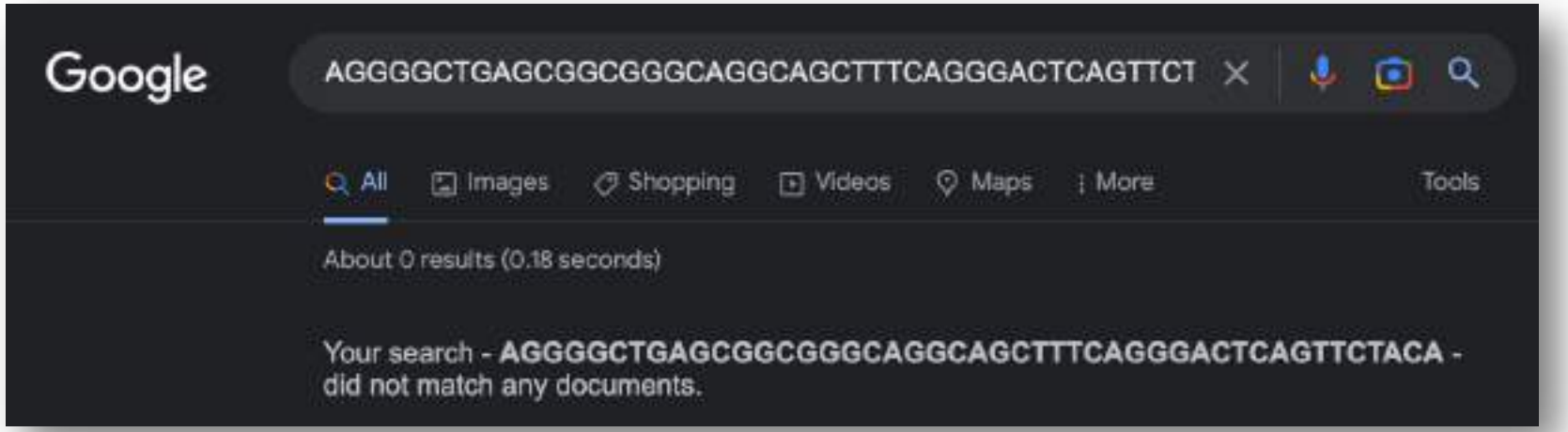



Google
AGGGGCTGAGCGGCGGGCAGGCAGCTTTCAGGGACTCAGTTCT
All
Images
Shopping
Videos
Maps
More
Tools
About 0 results (0.18 seconds)
Your search - AGGGGCTGAGCGGCGGGCAGGCAGCTTTCAGGGACTCAGTTCTACA - did not match any documents.

ENA
European Nucleotide Archive

60 petabytes

24 millions samples
doubles: <2 years



Comment savoir si une requête existe dans un jeu de données ?

Query:

TTACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTGCT

Sample1

AGACCTCTAAGGTGAACTTTCACGCACAGGGGAGGGAGTA
TGCACGACGTAGGATGCCGTTACGAAAACGCCCCTGACCT
GTGCGGCGCCTAAAGGACAGCGACTGATTTTGCTTTGCCA
ATTAGTATGGAGTATTTTCATAACCCCTGCCCACCTAAGG
CGCTACGCTACGGGGGCCGCACCGGTCGTGACTGGTACAG
CCGGTAATGGAACTTAGCAGGAGTAACTGCGAACATTCCG
GGTCATGGGTAATTCTTAAAAACAGTCAGACTGGGCCCCT
GTTCACGCCGATACTACTATGCTATGCGTAAGGGACGAGC
AACGTTAGCTCAGGAAAGGCTCTAGGCGAGTGGTGTTGAG
AGTTTTTCACCAATATCGGCTCCTCTGAAAGAGTGTATAT
CAGGCTACTTTTGGACGGCTAGGCGATCGATGGTTACTCA
CCGCGTATGTCTCAATCGGGCCGGTCACAACCATCGATAG
ATCTCTCCTCGAAAAGTCTTTGCCCTCATCGACAAACTAA
AGGAATTACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTGCTG
GGATCAGCCTCCGCCCTGTGAAAAGGGTTTACGCCCATTA
TAGAAAATTTGAAGGAGGCTGTTACGAGAGTCATAGTTGA
GGACAATAGATCGCTGGATTTCGTGGATGATCGCATTTCG
CAGTATTAACTGGTCTGTATCGCTGAGCAGCTATACCTTC
CTACACCTTCCTGACCGCTGACGTTCCGACAGAATTTTGC
GTACCGGAAGCGGACCACAGACGCAAAAGATGCGAGTGTG

Comment savoir si une requête existe dans un jeu de données ?

Indice: quel mot j'utilise 50x par jour ?

Query:

TTACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTGCT

Sample1

AGACCTCTAAGGTGAACTTTCACGCACAGGGGAGGGAGTA
TGCACGACGTAGGATGCCGTTACGAAAACGCCCCTGACCT
GTGCGGCGCCTAAAGGACAGCGACTGATTTTGCTTTGCCA
ATTAGTATGGAGTATTTTCATAACCCCTGCCCACCTAAGG
CGCTACGCTACGGGGGCCGCACCGGTCGTGACTGGTACAG
CCGGTAATGGAACTTAGCAGGAGTAACTGCGAACATTCCG
GGTCATGGGTAATTCTTAAAAACAGTCAGACTGGGCCCCT
GTTCACGCCGATACTACTATGCTATGCGTAAGGGACGAGC
AACGTTAGCTCAGGAAAGGCTCTAGGCGAGTGGTGTTGAG
AGTTTTTCACCAATATCGGCTCCTCTGAAAGAGTGTATAT
CAGGCTACTTTTGGACGGCTAGGCGATCGATGGTTACTCA
CCGCGTATGTCTCAATCGGGCCGGTCACAACCATCGATAG
ATCTCTCCTCGAAAAGTCTTTGCCCTCATCGACAAACTAA
AGGAATTACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTGCTG
GGATCAGCCTCCGCCCTGTGAAAAGGGTTTACGCCCATTA
TAGAAAATTTGAAGGAGGCTGTTACGAGAGTCATAGTTGA
GGACAATAGATCGCTGGATTTCGTGGATGATCGCATTTCG
CAGTATTAACTGGTCTGTATCGCTGAGCAGCTATACCTTC
CTACACCTTCCTGACCGCTGACGTTCCGACAGAATTTTGC
GTACCGGAAGCGGACCACAGACGCAAAAGATGCGAGTGTG

Comment savoir si une requête existe dans un jeu de données ?

Indice: quel mot j'utilise 50x par jour ?

Query:

TTACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTGCT

kmers:

TTACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGC
TACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCT
ACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTT
CCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTG
CACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTGC
ACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTGCT

5 kmers sur 6 dans le Sample 1: ~83% de similarité

Sample1

AGACCTCTAAGGTGAACTTTCACGCACAGGGGAGGGAGTA
TGCACGACGTAGGATGCCGTTACGAAAACGCCCCTGACCT
GTGCGGCGCCTAAAGGACAGCGACTGATTTTGCTTTGCCA
ATTAGTATGGAGTATTTTCATAACCCCTGCCCACCTAAGG
CGCTACGCTACGGGGGCCGCACCGGTCGTGACTGGTACAG
CCGGTAATGGAACTTAGCAGGAGTAACTGCGAACATTCCG
GGTCATGGGTAATTCTTAAAAACAGTCAGACTGGGCCCCT
GTTCACGCTTACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTG
TACTACTATGCTATGCGTAAGGGACGAGCAACGTTAGCTC
AGGAAAGGCTCTAGGCGAGTGGTGTTGAGAGTTTTTCACC
AATATCGGCTCCTCTGAAAGAGTGTATATCAGGCTACTTT
TGGACGGCTAGGCGATCGATGGTTACTCACCGCGTATGTC
TCAATACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTGCTCGGGCC
GGTCACAACCATCGATAGATCTCTCCTCGAAAAGTCTTTG
CCCTCATCGACAAACTAAAGGAATTACCACCAAACTTAAG
TTACTCATGGGCTTGCTGGGATCAGCCTCCGCCCTGTGAA
AAGGGTTTACGCCCATTATAGAAAATTTGAAGGAGGCTGT
TACGAGAGTCATAGTTGAGGACAATAGATCGCTGGATTTC
GTGGATGATCGCATTTCGCAGTATTAACTGGTCTGTATCG
CTGAGCAGCTATACCTTCCTACACCTTCCTGACCGCTGAC

Comment savoir si une requête existe dans un jeu de données ?

Sample1

TTACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTGCT

kmers:

TTACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGC
TACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCT
ACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTT
CCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTG
CACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTGC
ACCAAACTTAAGTTACTCATGGGCTTGCT

5 kmers sur 6 dans le Sample 1: ~83% de similarité

Comment savoir si une requête existe dans un jeu de données ?

Question fondamentale :

Est-ce que ce kmer

TTACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGC

…est dans le sac ?

Sample1

Comment savoir si une requête existe dans un jeu de données ?

Sample1

Index

TTACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGC

- OUI
- NON

Comment savoir dans quel jeu de données une requête existe?

Sample1

Index

TTACCACCAAACTTAAGTTACTCATGGGC

Set
- 12
- 28
- …
- 18,234,234

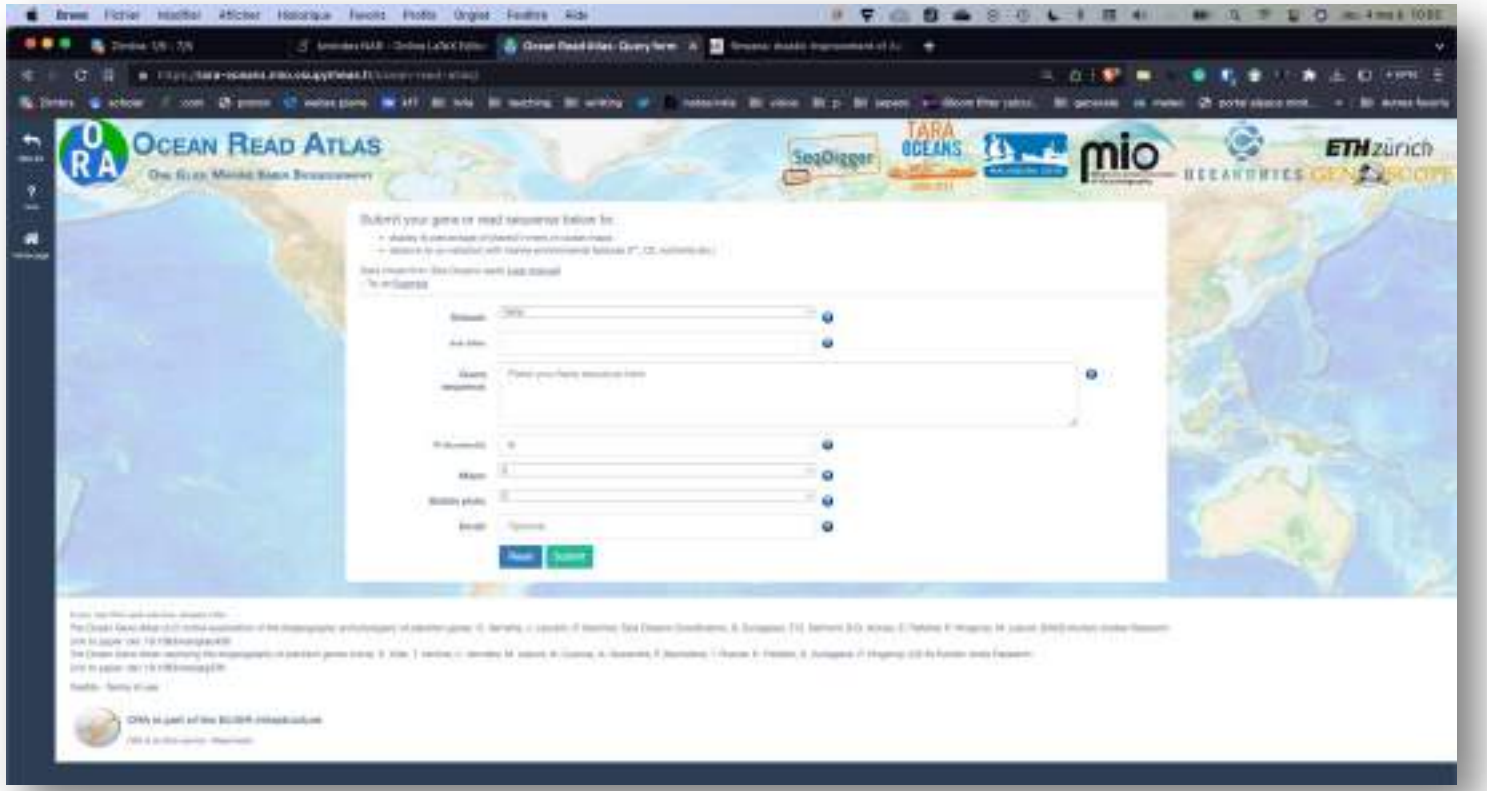
Utilisation de structures de données
- ☺ Légères en mémoire
- ☺ Rapides à créer & requêter
- ☹ Inexactes: faux positifs

ORA Server

https://ocean-read-atlas.mio.osupytheas.fr/

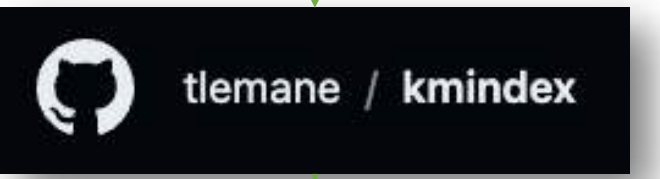
Index: all Tara Ocean Metagenomic samples (no abundance yet)

- Input fastq.gz files
  - 6TB
  - 1,393 samples
- Final index size: 0.6TB



LOGAN & kmindex

48.2 petabases of raw reads (SRA)



Microsoft Azure machines

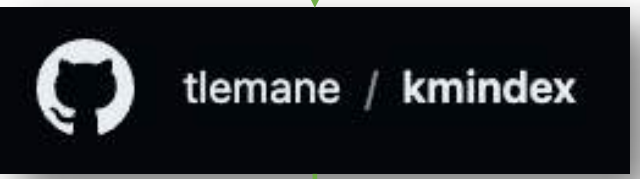
SRA Indexed

Index size <1 petabyte

Tunable web server

LOGAN & kmindex

48.2 petabases of raw reads (SRA)



Microsoft Azure machines

SRA Indexed
Index size <1 petabyte
Tunable web server

POC on genomic primates

1.5 millions accessions
~430,000 billion kmers

Build: 4h30 (20k vCPUs)
Index: 101.5 terabytes
Query (100bp): 55s

LOGAN & kmindex

48.2 petabases of raw reads (SRA)

tlemane / kmindex

Microsoft Azure machines

SRA Indexed
Index size <1 petabyte
Tunable web server

POC on genomic primates

1.5 millions accessions
~430,000 billion kmers

Build: 4h30 (20k vCPUs)
Index: 101.5 terabytes
Query (100bp): 55s

```
process kmtricks {
  container 'tlemane/kmtricks:zstd_azu'
  errorStrategy 'ignore'
  // memory = { def mem = index.getSimpleName().tokenize("_")[1] as int; mem < 34 ? 128.GB : 256.GB }

  machineType = "Standard_D*d_v5"
  cpus = { def mem = index.getSimpleName().tokenize("_")[1] as int; mem < 34 ? 96 : 96 }
  memory = { def mem = index.getSimpleName().tokenize("_")[1] as int; mem < 34 ? 384.GB : 384.GB }
  tag "$index"



  input:
  tuple path(index), path(runid_to_hash)

  output:
  path "${index.baseName}"

  script:
  """
    export AWS_EC2_METADATA_DISABLED=true

    retry() {
      local n=1
      local max=5

      while true; do
        "\$@" && return 0 || {
          if [[ \$n -lt \$max ]]; then
            ((n++))
            echo "Command failed. Attempt \$n/\$max:"
          else
            echo "The command has failed after \$n attempts."
            return 1
          fi
        }
```

Merci <3