

Suffix Tree를 이용한 DNA Sequences의 Clustering에 관한 연구

이성근, 허보경, 안대명, 황규석
부산대학교 화학공학과

A Study on Clustering of DNA Sequences with Suffix Tree

Sung Gun Lee, Bo Kyeng Hou, Dae Myung An, Kyu Suk Hwang
Department of Chemical Engineering, Pusan National University

서론

DNA, RNA 및 단백질들은 뉴클레오티드 또는 아미노산들이 반복되는 선형 중합체이며, 뉴클레오티드와 아미노산들의 서열정보는 실험에 의해서 상대적으로 쉽게 구할 수 있다. 이러한 선형적이고, 반복적인 서열정보들은 텍스트 형태로 컴퓨터에 저장된다. 따라서 컴퓨터를 이용한 서열정보의 비교, 분석이 아주 광범위하게 행해지고 있다. 또한 생명과학 분야에서는 이러한 서열 정보를 이용해서 생물체의 유전적 진화 관계를 밝히려고 시도하고 있으며, 이는 생명과학에서 중요한 문제이다. 전체 유전자(Whole genome)의 서열정보는 대용량 텍스트이며, 순차적으로 컴퓨터에 저장된다. 이러한 저장방법은 대용량 서열 정보를 처리하는데 있어서 효율적이지 못하다. 그 주된 이유는 순차적으로 저장된 데이터가 순차적으로 처리되어야 하기 때문이다. 또한 최근 서열 데이터가 급속하게 증가함에 따라서, 데이터 액세스 시간이 서열정보를 처리하는데 제한 요소가 되어가고 있다. 이러한 이유로 효율적인 자료구조와 알고리즘이 필요하게 되었다.

본 연구에서 이러한 문제점들을 해결하기 위해서, 문자열 일치(String Matching)에 적합한 자료구조인 서픽스 트리(Suffix Tree)와 클러스터링 방법인 STC(Suffix Tree Clustering)을 도입한다. 서픽스 트리는 String의 내부구조(Internal Structure)를 표현하는 Data구조이며, STC는 서픽스 트리를 이용한 클러스터링 방법이다. STC는 공통된 염기 서열(Common Subsequence)를 효율적으로 검색하기 위해서 서픽스 트리를 이용하며, 검색된 염기서열을 토대로 클러스터들을 형성시키게 된다. 이러한 STC는 Single-Pass, K-means, Buckshot, Fractionation, GAHC(Group-average Agglomerative Hierarchical Clustering)와 같은 클러스터링 방법들 보다 빠르고 정확한 결과를 산출한다.[3]

본론

STC(Suffix Tree Clustering)는 선형시간(Linear Time)으로 클러스터링하는 알고리즘이다. 염기서열 데이터에서 공통된 염기(Subsequence)를 토대로 해서 클러스터링하게 된다. STC는 Suffix Tree Construction, Common Subsequence Search, Basic Cluster Overlapping과 같은 절차를 가지게 된다.

1. Suffix Tree Construction

Suffix Tree는 Sequences(Strings of Characters)의 매칭문제를 정확하고, 신속하게 해결할 수 있는 자료구조이다. Suffix Tree를 선형 시간으로 구축하는 알고리즘은 Weiner에 의해서 처음 제안되었으며, McCreight, Ukkonen는 똑같은 수행시간에 공간을 더 작게 하는 방법을 제시 하였다. 특히 Ukkonen의 알고리즘은 구현과 이해가 쉽고, 온라인에서 사용가능한 선형알고리즘으로써, 대부분의 Suffix Tree 구축에 사용된다.[1]

Suffix Tree는 다음과 같은 특징을 가지고 있다.

- 루트(Root)와 방향성이 있는 Tree이다.
- 길이가 m인 Sequence의 경우, 1부터 m까지의 가지를 가진다.
- 각각의 내부노드는 루트(Root)이외에 2개이상의 자식노드(Children Nodes)를 가진다.

- 가지 위에 Subsequence가 Label로 표시된다.
- 같은 노드에서 나오는 가지들은 똑같은 Label를 가질 수 없다.
- Nodes의 Labels은 Sequence의 Suffix들이다.

2. Common Subsequence Search

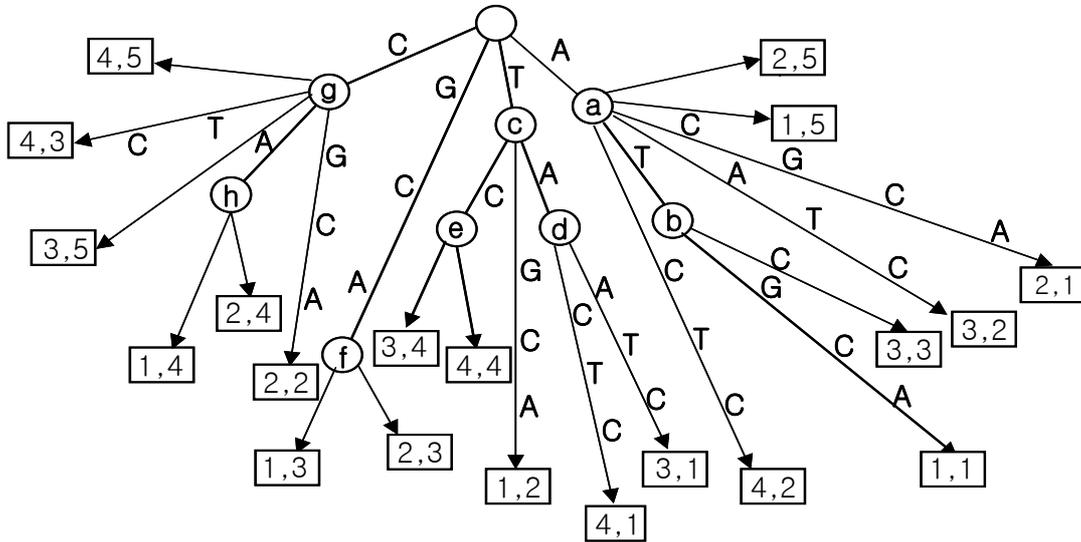


Fig.1 Suffix Tree for Sequences(1.ATGCA, 2.ACGCA, 3.TAATC, 4.TACTC)

Fig.1는 4개의 Sequences 1. ATGCA, 2. ACGCA, 3. TAATC, 4. TACTC을 Suffix Tree로 구축한 예이다. Suffix Tree에서 원은 Suffix Tree의 Node이며, 맨 끝 노드는 각각의 사각형 박스를 가지고 있다. 이 사각형 박스에 의해서 Subsequences가 Sequences의 어떤 위치에서 시작되는지 알 수 있게된다. 즉 사각형 안의 첫 번째 숫자에 의해서 각각의 Sequence를 식별할 수있고, 두 번째 숫자에 의해서 Subsequence의 시작 위치를 찾을 수 있게된다. 각각의 Nodes과 가지(Node와 Node 사이) 위의 Label은 Sequences와 그 Sequences에 포함하고 있는 Common Subsequences(공통염기)를 나타내고 있다. 결국, Suffix Tree의 Nodes을 검색함으로써, Common Subsequences와 Sequence Group를 구할 수 있으며, 결국 이 Nodes가 Basic Clusters가 된다. Fig.1의 Suffix Tree로부터 Node, Common-Subsequences, Index of Subsequences, Sequences 구하여 Table화 하였다. Index of Subsequences는 Subsequence가 속한 Sequence와 그 Sequence에서의 시작 위치를 나타낸다.

염기서열정보에는 특정 염기가 계속해서 반복되는 부분(-AAAAAAAAAAAA-)과 특정 염기단위(-ATCATCATCATC-)가 반복되는 부분을 종종 포함하고 있다. 이러한 부분을 낮은 복잡도 지역(Low-Complexity Region)이라 한다. 클러스터링할 때, 낮은 복잡도 지역은 국소 유사성을 발생시켜서, Good Basic Clusters를 생성시키지 못하는 경우를 발생하게 한다. 이는 의미 없는 Cluster 생성으로 직결될 수 있다. 낮은 복잡도 지역에 속한 염기단위가 Basic Cluster가 되는 것을 차단하기 위해서 Basic Cluster에 점수를 할당하고, 할당된 점수에 의해서 Bad Basic Cluster를 제거할 수 있다. 또한 빈도 수가 적은 Basic Cluster들도 이러한 방법에 의해서 삭제한다. Basic Cluster은 크게 두 부분으로 이루어져 있다. (1) Subsequence (2) a set of Sequence 이 두 구성요소에 의해서 Basic Cluster에 점수가 할당된다.

$$S(B) = |SB| \cdot P|CS|$$

여기서 S(B)는 Basic Cluster의 점수이고, |SB|는 Basic Cluster에 있는 Sequence의 수,

|CS|는 Subsequence을 구성하고 있는 문자수(염기)이다. P는 0에서 1의 값을 가진다. Subsequence을 포함하는 Sequence의 수가 작거나, Subsequence이 반복되는 염기단위인 경우에 “0”의 값을 가지게 된다. 두가지 경우 이외에는 “1”의 값을 가진다.

Node	Subsequence	Index of Subsequence	Number of Sequence
a	A	1={{(1,1),(2,1)}, 2={{(3,2),(4,2)} 3={{(3,3)}, 4={{(1,5),(2,5)}	1, 2, 3, 4
b	AT	1={{(1,1)}, 2={{(3,3)}	1, 3
c	T	1={{(3,1),(4,1)}, 2={{(1,2)} 3={{(3,4),(4,4)}	1, 3, 4
d	TA	1={{(3,1),(4,1)}	3, 4
e	TC	1={{(3,4),(4,4)}	3, 4
f	GCA	1={{(1,3),(2,3)}	1, 2
g	C	1={{(2,2)}, 2={{(4,3)} 3={{(1,4),(2,4)}, 4={{(3,5),(4,5)}	1, 2, 3, 4
h	CA	1={{(1,4),(2,4)}	1, 2

Table 1. Basic Clusters(Nodes) for Suffix Tree in Figure 1

3. Basic Cluster Overlapping

Sequences은 하나 이상의 문자(염기)로 구성된 Subsequence을 포함 할 수 있으며, 그 결과로써 Basic Clusters이 겹치는(Overlap) 부분이 생성된다. 즉 거의 비슷한 Subsequence을 가지고 있는 Basic Clusters가 여러 개 생성된다. 이를 피하기 위해서 Basic Clusters를 서로 결합한다. Basic Clusters를 결합하기 위해서, Basic Cluster사이 에 두가지 유사도(Similarity Measure)를 정의한다.

(1) 염기순서유사도(Subsequence Order and Similarity Measure)

각각 |CS_m|와 |CS_n|크기를 가진 Subsequence - CS_m, CS_n - 이 주어 졌을 때, |CS_m∩CS_n|은 두 Subsequence에 공통된 문자(염기)수를 나타낸다.

$$|CS_m \cap CS_n| / |CS_m| \geq 0.5 \text{ and}$$

$$|CS_m \cap CS_n| / |CS_n| \geq 0.5$$

위의 조건을 만족하는 경우 유사도 “1”, 그렇지 않은 경우는 “0”이 된다. 유사도가 “1”인 경우 Basic Cluster가 결합하게 된다. 이때 염기순서도 함께 고려되어진다.

(2) 문자열유사도(Sequence Similarity Measure)

각각 |SB_m|와 |SB_n|크기를 가진 Basic Cluster에 있는 Sequence - SB_m, SB_n - 이 주어 졌을 때, |SB_m∩SB_n|은 두 Basic Cluster에 있는 동일한 Sequence의 수를 나타낸다.

$$|SB_m \cap SB_n| / |SB_m| \geq 0.5 \text{ and}$$

$$|SB_m \cap SB_n| / |SB_n| \geq 0.5$$

위의 조건이 만족하는 경우 유사도 “1”, 그렇지 않은 경우는 “0”이 된다. 유사도가 “1”인 경우 Basic Cluster가 결합하게 된다. Fig.2에 Basic Cluster Overlapping을 나타내었다.

먼저 염기순서유사도에 의해서 일렬로 된 Subsequence의 위치와 크기를 결정 할 수 있으며, 11개의 Basic Clusters가 4개의 BC(Basic Cluster) - BC1 = {(1, 2, 1, 1)}, BC2 = {(1, 2, 3, 3)}, BC3 = {(3, 4, 1, 2)}, BC4 = {(3, 4, 4, 2)} - 로 겹쳐진다. 4개의 BC는 문자열유사도에 의해서 2개의 Cluster - C1={(1, 2, 1, 1), (1, 2, 3, 3)}, C2={(3, 4, 1, 2), (3, 4, 4, 2)} - 로 된다. 소괄호의 첫 번째 숫자와 두 번째 숫자는 Sequence Number, 세 번째 숫자는 Subsequence의 시작 위치, 네 번째 숫자는 Subsequence의 크기이다. Fig.2에서 알 수 있듯이 각각의 Cluster는 Basic Clusters의 연결임을 알 수 있다.

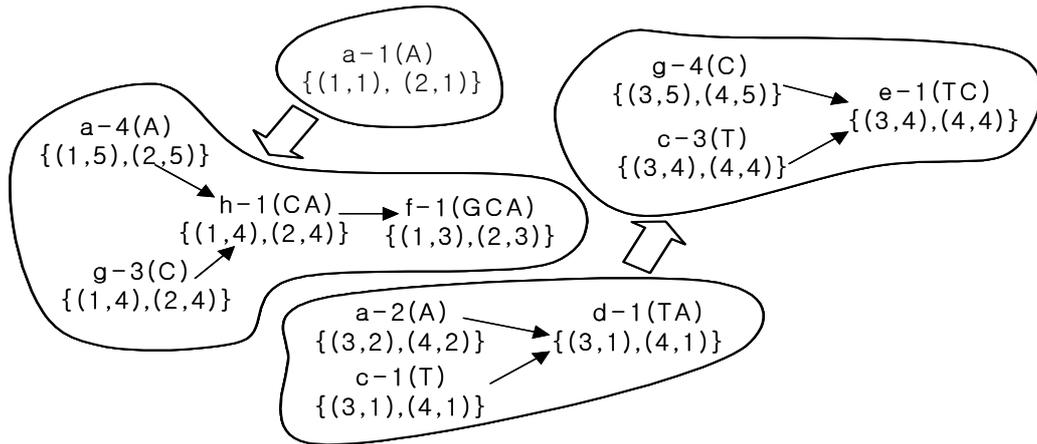


Fig.2 Basic Clusters Overlapping

결론

STC(Suffix Tree Clustering)은 Suffix Tree를 기반으로 한 $O(n)$ Time 클러스터링 알고리즘으로써, 염기서열들을 효율적이고 신속하게 클러스터링할 수 있다. (1) 염기서열들을 Suffix Tree로 구축하고, (2) 구축된 Suffix Tree를 통하여 Common Subsequence를 검색한 후, Bad Basic Clusters를 제거한다. (3) 최종적으로, Basic Clusters를 결합함으로써 염기서열들을 클러스터링할 수 있다. 이러한 절차에 의해서, 4개의 염기서열이 2개로 클러스터링되어짐을 알 수 있다. - C1={(1, 2, 1, 1), (1, 2, 3, 3)}, C2={(3, 4, 1, 2), (3, 4, 4, 2)}

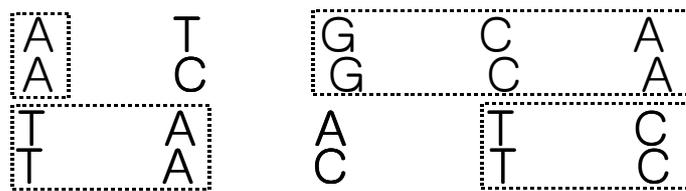


Fig.3 Cluster for Four Sequences

1. Dan Gusfield "Algorithms on Stings, Trees, and Sequences", Cambridge, 1997
2. Arthur L. Delcher, Simon Kasif, Robert D. Fleischmann "Alignment of whole genomes", Nucleic Acids Research, 1999, Vol.27, No.11
3. Oren Zamir and Oren Etzioni, "Web Document Clustering : A Feasibility Demonstration", ACM,1998
4. A.Floratos, I. Rigoutsos, L. Parida, Y. Gao "DELPHI : A pattern-based method for detection sequence similarity", IBM J. RES & DEV. VOL 45, 2001