课题研究报告

由于之前做的都是用深度学习做数据融合方面以及 nlp 方面的东西，虽然 nlp 做的不是很深入，但是基本用的都是深度学习那一套，都是处理时许序列和序列预训练。

有一个综述类文章总结的多组学方面的方向
https://blog.csdn.net/xunan003/article/details/78836376

一、电子病历方向

电子病历方面主要是筛选出冠心病影响的因素，通过抽取数据、数据缺失处理、数据文本校对、数据对齐等方式进行预处理，经过各种病的数据统计以后能够进行方向的确定，然后进行小样本分析，从而进行探索，相当于在机器学习这个层面还需要重新进行学习，感觉也会增加自己的时间成本。

- 心脑血管疾病致病因素
- 时序序列疾病的预测

二、多组学

基因组学，转录组学，蛋白质组学，代谢组学方面有很多的数据库可以做，而且基因组学和蛋白质组学方面的序列处理以及嵌入编码等方法与之前接触的词向量预训练模型有着相似的地方，从这个地方入手能够更快进入方向，将深度学习的技能和经验用到方法创新上面。

主要关注的方面为基因组学和蛋白组学方面

- 用神经网络对基因的表达量进行分类，有不同程度修饰的蛋白
- 染色质可及性和转录调控
- 从基因型数据预测基因表达的模型
- 鉴定 lncRNA
- 研究单细胞中调控机制，如甲基化，亚型分析
- 基因组高级结构
- 基因组变异
- 基于长读长的数据利用深度学习进行 base calling 的技术
- 预测非编码元件变异的功能结果
- Nature Methods 杂志上的一篇文章指出，DeepSEA 可以输入基因组序列，串联出大规模项目（如 ENCODE 和表观遗传学路线等）的染色质图谱，预测出一些重要调控位点的单核苷酸变异的影响，这些调控位点包括脱氧核糖核酸酶 DNase 敏感位点，转录因子结合位点，和组蛋白标记位点等
- DeepBind 能发现 RNA 与 DNA 上的蛋白结合位点，预测突变的影响。
- DeepVariant 寻找基因变异，并且确定基因变异的位点，速度快，准确率高（谷歌）

#首先要了解相关的基因方面的基本概念，包括基因结构、DNA 结构、GWAS、SNP 方面的结构等等。
https://www.sohu.com/a/228256944_473283

1. 基因的结构

DNA 称为脱氧核糖核酸，可以组成遗传物质，一种由腺嘌呤脱氧核苷酸（dAMP ）、胸腺嘧啶脱氧核苷酸（dTMP ）、胞嘧啶脱氧核苷酸（dCMP ）、鸟嘌呤脱氧核苷酸（dGMP ）四种脱氧核糖核苷酸组成的长链聚合物

基因是 DNA（脱氧核糖核酸）分子中含有特定遗传信息的一段核苷酸序列的总称，是具有遗传效应的 DNA 分子片段，是控制生物性状的基本遗传单位，是生命的密码，记录和传递着遗传信息。所有的基因都由 4 种碱基组成。

外显子和内含子，基因的编码区域里面包含外显子和内含子，外显子是直接可以转录成 RNA 的一段片段，内显子是经过修饰以后加入到转录的 RNA 中以后的片段，可以理解为内含子是外显子的补充。

基因的非编码区域，非编码区域占据基因片段的百分之 90 以上位点，在 RNA 的转录过程中并不发生转录行为，但是会控制编码区域的转录行为，比如启动子、终止子等等其他的附属功能都在这个区域，可以说这个区域是除了遗传信息意外的比较重要的区域，控制着编码区域基因的表达方式。

非编码区域与内含子的区别，既然内含子和非编码区域都不发生转录，那么肯定是有区别的，非编码区域只控制基因如何表达，比如基因的开始和结束，对于每一次转录他的作用都是一样的，并不会发生变化，存储着这一段基因特有的编码方式，但是内含子控制基因的编码内容，对于同一段基因不同时间的转录方式和 RNA 的组合方式，都会受到内含子的控制，可以说内含子虽然不直接进行编码，但是为基因片段在编码的时候提供了转录的多样性。

GWAS（Genome-wide association study），即全基因组关联分析，是指在人类全基因组范围内找出存在的序列变异，即单核苷酸多态性（SNP），从中筛选出与疾病相关的 SNPs。通常与疾病相关的 SNP 变异大多不是在编码蛋白质的 DNA 区域，相反，他们通常位于非编码区域上，或者位于编码基因的内含子上面，虽然这个变异不直接进行基因的编码，但是是可以控制外显子表达的重要基因片段。由于 GWAS 研究的各种研究设计方法以及遗传统计方法无法从根本上消除人群混杂、多重比较造成的假阳性，我们需要通过重复研究来保证遗传标记与疾病间的真关联。
简单来说，就是将基因测试人员分成两组，一组为 case 组，一组为 control 组，分别对相同位置的 snp 位点计算同组内所有人的的 cIBD 得分，每个人都相对于其他人计算得分值，然后比较两组得分的差异，差异比较大的 snp 为变异点，这不利于筛选多个位点的变异，变异其实就是当前个体相对于其他所有个体的差异性，现在的工作基本都是通过基因层面来数值化分析 snp 位点的差异，并不是通过变异位点的编码序列来判定位点的变异，通过基因序列的差异性变化能够分析出多个基因的差异性，能够更加准确得判定序列的差异了，而且容易生成自动化方案。

比如，寻找糖尿病的致病基因是哪一个位点，可以找到乳腺癌的致病 SNP 是那些，等等

mRNA，为 messenger RNA 的简称，或称为信使 RNA。mRNA 是由 DNA 经由转录而来，带着相应的遗传讯息，为下一步转译成蛋白质提供所需的讯息。在细胞中，mRNA 从合成到被降解，经过了数个步骤。在转录的过程中，第二型 RNA 聚合酶（RNA polymerase II）从 DNA 中复制出一段遗传讯息到 mRNA 前体 pre-mRNA（尚未经过修饰或是部份经过修饰的 mRNA，称作 pre-messenger RNA，pre-mRNA，或是 heterogeneous nuclear RNA，hnRNA）上。

MicroRNAs（miRNAs）是一种小的内源性非编码 RNA 分子，大约由 21－25 个核苷酸组成。这些小的 miRNA 通常靶向一个或者多个 mRNA，通过翻译水平的抑制或断裂靶标 mRNAs 而调节基因的表达，通过与 mRNA 结合控制基因表达的程度和水平。

miRNA-mRNA 的结合预测，不同的 miRNA 控制着不同给表达程度，通过分析两个序列的序列信息可以对基因表达的抑制程度进行预测，还可以分析出来是哪些位点的结合使他有着不同的表达程度，下面有着预测的数据库。
https://www.jianshu.com/p/789b45426c57

等位基因和非等位基因，在一对同源染色体的同一位置上控制着相对性状的基因，非等位基因是位于非同源染色体上或同源染色体的不同位置上控制着不同性状的基因。等位基因之间存在相互作用。当一个等位基因决定生物性状的作用强于另一等位基因并使生物只表现出其自身的性状时，就出现了显隐性关系。作用强的是显性，作用被掩盖而不能表现的为隐性。一对呈显隐性关系的等位基因，显性完全掩盖隐性的是完全显性（complete dominance），两者相互作用而出现了介于两者之间的中间性状。等位基因的相互作用和非等位基因的相互作用。等位基因的相互作用表现为显隐性关系，而非等位基因的相互作用表现统称为上位效应。等位基因的差别可能是因为一个或者多个 SNP 导致等位基因差异，也有可能只是因为一个 SNP 差异导致。

SNP 和 SNV 的区别,SNP(Single Nucleotide Polymorphisms)是单核苷酸多态的简称,SNV（Single Nucleotide Variant）是指单核苷酸结构变异，如果在一个物种中该单碱基变异的频率达到一定水平就叫 SNP，而频率未知（比如仅仅在极少数个体中发现）就叫 SNV。

2、**基因填充**
基因型填充在现在的全基因组分析中扮演着重要的作用，因为在测量基因的时候，因为基因芯片的原因，会丢失一些基因，所以不同个体的基因测序的数量是不一样的，这对我们的基因分析带来一定程度上的困难，所以基因型填充很必要。

基因型填充可分为两大类，一类是家系数据中的基因型填补，另一类是无关个体中的基因型填补。家系数据中的基因型共享染色体比较长，包含数千个 SNP，而无关个体中共享染色体区域比较短，使得寻找匹配的单倍型成为一个挑战。

基因型填充方法，期望最大化算法（EM），马尔可夫链-蒙特卡洛算法，聚类算法，因马尔可夫算法。

基因型填充的软件：准确度优先，就是在填补基因的时候考虑每个缺失基因和所有位点的关系，这种方法所耗费的时间比较长，但是准确率高；另外一类方法是根据缺失位点附近的已分型位点来进行填补，这种方法计算量会减少，但是也牺牲了一部分正确率。

Assessment of factors affecting imputation accuracy，影响基因填充精度的因素，The SNP Density, sample size, and minor allele frequency of the SNP

Linkage Disequilibrium，计算差异不均衡是评价变异基因位点之间关系的一个评价，这个概念比较老，其实就是

3、**生物信息中英文对照**

Indel-插入缺失，chromosome-染色体，exome-外显子组，whole genome sequence-WGS 全基因组序列，intron-内含子，biallelic-等位基因，recalibration-再校准，low coverage - Low coverage whole genome sequencing-低通量测序全基因组序列，exome - Whole exome sequencing-全外显子序列，high coverage - PCR-free high coverage whole genome sequencing-高通量全基因组序列，variation-变异，contig-重叠序列，Panel-面板，alleles-等位基因，trio-sWGRs-家系全基因双，trio-sWGs-家系准全基因组，Linkage Disequilibrium-差异不均衡

4、**基因数据库-1000 Genome**

基因组官方网站：http://www.internationalgenome.org/home

NCBI 官方网站基因浏览器，https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/

主要是 SRA 数据集，主要的优点是可以浏览，并且能够根据浏览的基因通过 SRA toolkit 下载： https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Traces/sra/sra.cgi?view=software

基因组数据库：ftp://ftp-trace.ncbi.nih.gov/1000genomes/

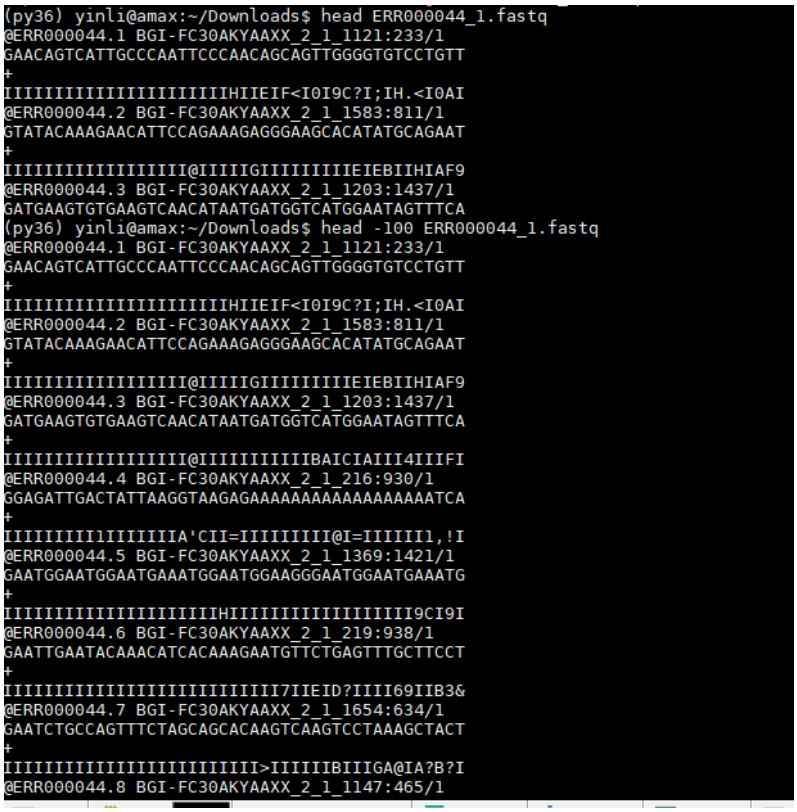
ftp://ftp.1000genomes.ebi.ac.uk/vol1/ftp/data_collections/1000_genomes_project/

推荐比较好的基因组博客： https://www.plob.org/tag/sra/, , http://www.bio-info-trainee.com/

1000 Genomes Project（缩写为 1KGP）于 2008 年 1 月启动，是一项国际研究工作，旨在建立迄今为止最详细的人类遗传变异目录。科学家计划在接下来的三年内使用新开发的技术对来自不同种族群体的至少一千名匿名参与者的基因组进行测序，这些技术更快，更便宜。2010 年，该项目完成了试验阶段，在“自然”杂志的一篇出版物中对此进行了详细描述。2012 年，1092 个基因组的测序在 Nature 出版物中公布。 2015 年，“自然”杂志上的两篇论文报告了结果，项目的完成以及未来研究的机会。确定了许多罕见的变异，仅限于密切相关的群体，并分析了 8 个结构变异类别。

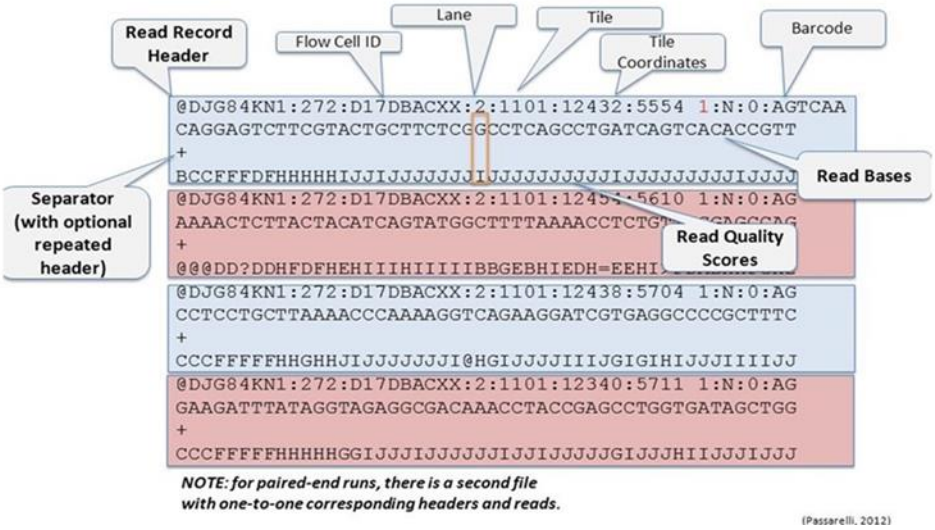
这里面有多个数据模式，有原始数据和分析处理以后的数据

1) **原始数据-fastq**, 原始数据是直接从基因芯片得到的数据, 是没有经过 Align 的基因序列, 文件格式为 fastq 格式，Linux 可以通过 zcat 打开，也可以通过 cat 打开，每一行数据的分隔符为\t 进行分割，原始数据的 fastq 文件大小大概为 2g 大小，所在的位置为 ftp://ftp.1000genomes.ebi.ac.uk/vol1/ftp/data_collections/1000_genomes_project/1000genomes.sequence.index，具体的图片为下图



fastq 格式是生物信息分析中最常见的格式之一，通常测序的数据分为双端测序和单端测序，双端测序的数据含有两个 fastq 格式的文件，单端测序的数据只有一个 fastq 格式的文件，1000 g 数据都包含两个 fastq 文件属于双端测序

fastq 文件格式主要分四行:
第一行是用来区分不同 reads 的一个 ID 号，一般以@符号开头，这一行是用来区分不同的 reads，而这一行本身包含了很多的信息。Read Record Header，Flow Cell ID，Lane，Tile，Tile Coordinates，Barcode
第二行是测序的序列，也就是 reads 的序列
第三行一般是一个+号，或者与第一行的信息相同
第四行是碱基质量值，是对第二行序列的碱基的准确性的描述，一个碱基会对应一个碱基质量值，所以这一行和第二行长度是一样的，如果不一样就说明数据有问题，这一行的质量值是通过 ACII 码来说明的，将码进行转换就可以得到分数值，ACII 码转换为质量百分值的过程为，Q=-10 log10p 标准，或者 Q=-10 log10p/(1-p)标准，两种计算方式在高质量的时候没有差别，在低质量的时候差异明显

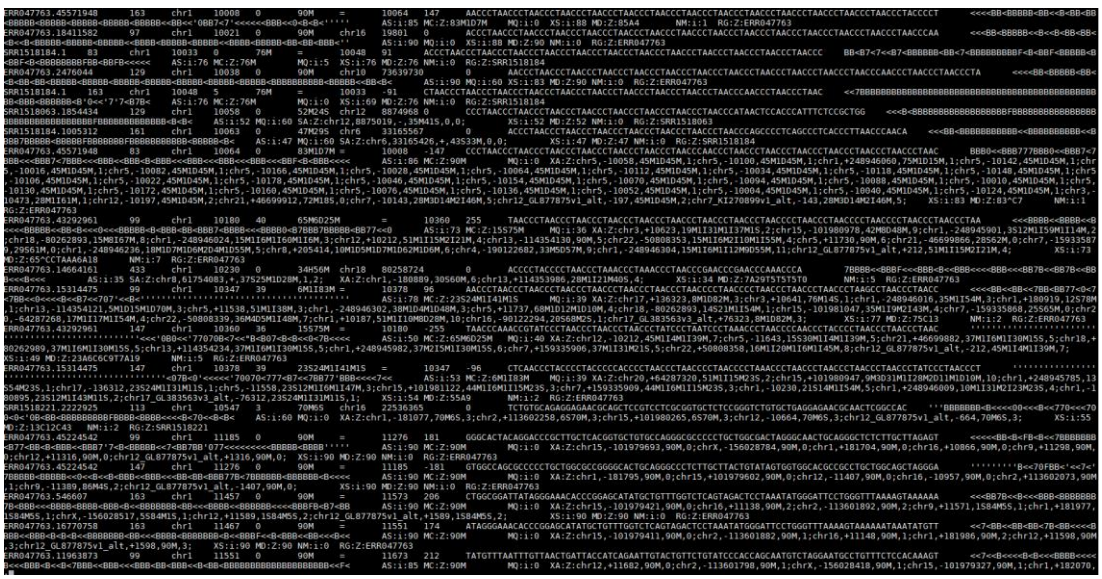


Fastq 格式的解析细节可以参考该博客：https://www.cnblogs.com/djx571/p/9493934.html

2）**align 的基因序列-cram 格式文件**

包含三个文件夹，分别为低通量全基因序列、高通量全基因序列、全外显子序列，都是 fastq 文件经过比对和对齐来产生的，

- cram 是 sam 文件的压缩版本，有着很多优点，在保证信息完整的情况下可以将压缩率加大，使文件变得更小，cram 文件结构
- bam 则是 sam 的二进制版，在 sam 的基础上运用二进制编码，又极大的压缩了 sam 文件的体积。



SAM 文件主要由两个部分构成

header：标记了该 SAM 文件的一些基本信息，比如版本、按照什么方式排序的、Reference 信息等等。

本体：每行为一个 reads，不同列记录了不同的信息，列与列之间通过 tab 分隔。

Col	Field	Type	Regexp/Range	Brief description
1	QNAME	String	`[!-?A-~]{1,254}`	Query template NAME
2	FLAG	Int	$[0, 2^{16} - 1]$	bitwise FLAG
3	RNAME	String	`\*|[!-()+-<>-~][!-~]*`	Reference sequence NAME
4	POS	Int	$[0, 2^{31} - 1]$	1-based leftmost mapping POSition
5	MAPQ	Int	$[0, 2^{8} - 1]$	MAPping Quality
6	CIGAR	String	`\*|([0-9]+[MIDNSHPX=])+`	CIGAR string
7	RNEXT	String	`\*|=|[!-()+-<>-~][!-~]*`	Ref. name of the mate/next read
8	PNEXT	Int	$[0, 2^{31} - 1]$	Position of the mate/next read
9	TLEN	Int	$[-2^{31} + 1, 2^{31} - 1]$	observed Template LENgth
10	SEQ	String	`\*|[A-Za-z=.]+`	segment SEQuence
11	QUAL	String	`[!-~]+`	ASCII of Phred-scaled base QUALity+33

QNAME：测序的 reads 的名字。

FLAG：二进制数字之和，不同数字代表了不同的意义；比如正负链，R1/R2（双端测序的哪一端）等。

RNAME：map 到参考基因组后的染色体名称。

POS：1-based 基因组起始位点。

MAPQ：map 的质量。

CIGAR：一个数字与字母交替构成的字符串，标记了这段 reads 不同位置的 match 情况。不同字母的含义后边介绍。

RNEXT：如果是 pair-end 测序，这个为 mate（另一端中对应的）的 read 的染色体名称；否则为下一条 read 的染色体名称。

PNEXT：同上，read 对应的起始位点。

TLEN：模板的长度。

SEQ：序列。

QUAL：序列的质量打分（fasta 文件中的那个）。

更加详细的文件结构说明请参考博客总结，该博客总结的比较好：https://www.jianshu.com/p/a584d31418f3

3）**基因分析文件-vcf 文件**

VCF 是用于描述 SNP（单个碱基上的变异），INDEL（插入缺失标记）和 SV（结构变异位点）结果的文本文件。在 GATK 软件中得到最好的支持，当然 SAMtools 得到的结果也是 VCF 格式，和 GATK 的 CVF 格式有点差别，GATK 是一款分析 SNp 变异位点的软件。

生物基因数据文件 - 博客非常详细得解释了 vcf 文件的组成结构：https://blog.csdn.net/u012150360/article/details/70666213

```
##fileformat=VCFv4.2
##fileDate=20090805
##source=myImputationProgramV3.1
##reference=file:///seq/references/1000GenomesPilot-NCBI36.fasta
##contig=<ID=20,length=62435964,assembly=B36,md5=f126cdf8a6e0c7f379d618ff66beb2da,species="Homo sapiens",taxonomy=>
##phasing=partial
##INFO=<ID=NS,Number=1,Type=Integer,Description="Number of Samples With Data">
##INFO=<ID=DP,Number=1,Type=Integer,Description="Total Depth">
##INFO=<ID=AF,Number=A,Type=Float,Description="Allele Frequency">
##INFO=<ID=AA,Number=1,Type=String,Description="Ancestral Allele">
##INFO=<ID=DB,Number=0,Type=Flag,Description="dbSNP membership, build 129">
##INFO=<ID=H2,Number=0,Type=Flag,Description="HapMap2 membership">
##FILTER=<ID=q10,Description="Quality below 10">
##FILTER=<ID=s50,Description="Less than 50% of samples have data">
##FORMAT=<ID=GT,Number=1,Type=String,Description="Genotype">
##FORMAT=<ID=GQ,Number=1,Type=Integer,Description="Genotype Quality">
##FORMAT=<ID=DP,Number=1,Type=Integer,Description="Read Depth">
##FORMAT=<ID=HQ,Number=2,Type=Integer,Description="Haplotype Quality">
#CHROM POS     ID        REF  ALT    QUAL FILTER INFO                              FORMAT      NA00001        NA00002        NA00003
20     14370   rs6054257 G    A       29   PASS   NS=3;DP=14;AF=0.5;DB;H2           GT:GQ:DP:HQ 0|0:48:1:51,51 1|0:48
20     17330   .         T    A       3    q10    NS=3;DP=11;AF=0.017               GT:GQ:DP:HQ 0|0:49:3:58,50 0|1:3:
20     1110696 rs6040355 A    G,T     67   PASS   NS=2;DP=10;AF=0.333,0.667;AA=T;DB GT:GQ:DP:HQ 1|2:21:6:23,27 2|1:2:
20     1230237 .         T    .       47   PASS   NS=3;DP=13;AA=T                   GT:GQ:DP:HQ 0|0:54:7:56,60 0|0:48
20     1234567 microsat1 GTC  G,GTCT  50   PASS   NS=3;DP=9;AA=G                    GT:GQ:DP    0/1:35:4       0/2:17
```

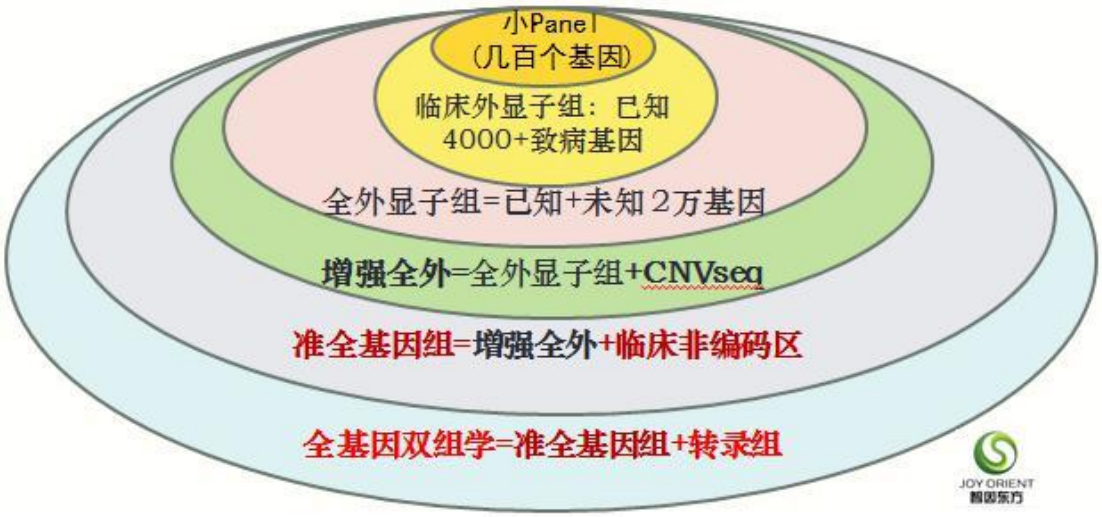
GATK 是 Genome Analysis ToolKit 的缩写，是一款从高通量测序数据中分析变异信息的软件，是目前最主流的 snp calling 软件之一。GATK 设计之初是用于分析人类的全外显子和全基因组数据，随着不断发展，现在也可以用于其他的物种，还支持 CNV 和 SV 变异信息的检测。在官网上，提供了完整的分析流程，叫做 GATK Best Practices。主要识别 SNP 和 CNV 两大类型的变异，每种变异类型又有 Germline 和 Somatic 的区别。通过 GATK 分析以后的文件类型为 vcf 为表格数据，通过 excel 或者 pandas 可以直接读取，vcf 中存储数据为所有的变异位置和位点信息。

Germline 指的是在胚胎发育早起出现的变异，这种变异会在所有细胞中广泛存在，是可以遗传给后代的变异；Somatic 指的是体细胞变异，身体特定区域或者组织中出现的变异。通常不会遗传给后代。

5、**全外及全基因双组学遗传突变分析**

从检测范围上看：

Panel，部分基因的组合，一般是由几百个基因组成的 DNA 序列，这样的分法是在全基因组比较昂贵的时候进行分的，现在价格比较低了，往往直接测整个基因组的序列的就可以，不用单独针对一部分疾病的区段进行 panel 测序



家系准全基因组（trio-sWGsTM），是在增强全外的基础上，增加了对人类全部四千多种致病基因的非编码区的 trio（一家三口）测序，可以检测到近全部非编码区的已知致病突变。虽然这不是标准意义上的全基因组 30X 测序（WGS），但在致病突变相对密集的全外显子和临床非编码区的区域可以获得 100X 测序深度，其数据质量要远胜于 WGS。

家系全基因双组学（trio-sWGRsTM），是在家系准全基因组的基础上，增加了一家三口的外周血白细胞全转录组测序（RNAseq），可以检测分析白细胞表达的近万个基因的表达谱和各种剪接变体。对于致病基因在白细胞表达并发挥功能的一些疾病，尤其是血液系统疾病、免疫系统疾病及一些大分子代谢疾病等，全基因双组学策略不仅可以检出已知的非编码区致病突变，还有可能检出新的致病变异，而且能够得到变异在转录组层面的功能验证（比如影响调控表达、影响剪接等）。

从检测模式上看：
这里说的检测模式是指先证者模式（即二代测序只测先证者，挑出怀疑变异再做一代验证），还是核心家系（trio）模式（即二代测序同时检测先证者和父母）。对于全外显子、全基因组如此大的检测范围，只检测先证者是不可取的。因为先证者模式无法判断变异是否呈现家系共分离，即便挑几个怀疑的变异去做家系一代验证，也很容易挑错，漏掉真正的致病突变。

先证模式还有一个坑，那就是即便挑了少数变异去做家系验证，但也无法知道父母样本是否来自真正的生物学父母，而 trio 模式则可以借助大数据比对来判断生物学父母的可靠性。

trio-WES，或称核心家系全外显子组测序，已成为目前遗传病诊断的基本配置。在此基础上再增加核心家系的 CNVseq、临床非编码区、转录组，就分别成为更为强大的增强全外家系、家系准全基因组、家系全基因双组学策略。

从适用变异形式上看：
遗传病的基因序列变异主要可以分小（点突变）、中（基因及内部外显子的缺失重复）、大（100kb 以上大片段 CNV）这三类。

一般的 Panel，临床外显子组，甚至全外显子组，只能检测小型变异，对中型和大型变异无法检出，也就是若在 Panel 范围内的某个基因及其相关区域存在致病的 CNV，会大概率漏检。

智因的 trio-WES，可以利用家系全外显子数据，对全部约 2 万个基因进行外显子缺失重复的筛查，同时实现小型和中型变异的检出。传统的中型变异检测方法是 MLPA，其局限性是只能检测指定某一个基因是否存在外显子缺失重复，而智因全外可以全面扫描几乎全部 2 万个基因的外显子缺失重复。如果把 MLPA 比喻为“狙击点射”，则智因全外的中型变异筛查则是“地毯式轰炸”。全外分析对连续两个以上的外显子缺失重复的准确性较高，但对单个外显子拷贝数异常的检测准确度不及 MLPA，如果医生强烈怀疑某个基因的问题，可以单加这个基因的 MLPA 检测。二者各有优缺点，不必相互菲薄。

智因的 trio(WES+CNVseq)，或 trio(全外+CNV)，或称家系增强全外，在 WES 的基础上，增加了全基因组 CNVseq 检测，不仅可以弥补大片段拷贝数变异的检测，而且还能得到单亲二倍体（UPD）的检出，即可以全面涵盖大中小三类变异。CNVseq 方法已得到大样本的验证，其灵敏度和特异性与 CMA 芯片一致率。

综合对比几种检测策略：

项目简称	检测范围			变异形式			家系 trio 模式	理论阳性率	诊断严谨性因素
	全外显子	临床非编码区	转录组	小	中	大			
Panel	×			√				15%	
临床外显子(亚全外)	×			√				25%	范围相对全
全外显子(WES)	√			√				30%	范围较全
家系全外(trio-WES)	√			√	√		√	50%	范围较全+共分离
trio(全外+CNV)	√			√	√	√	√	60%	范围更全+共分离
家系准全基因组(trio-sWGs®)	√	√		√	√	√	√	60%+	范围最全+共分离
家系全基因双组学(trio-sWGRs®)	√	√	√	√	√	√	√	70%+	范围最全+共分离+转录组功能确证

6、**数据格式解读**

有一些公共的基因填充网站，已经做好开源网站：

https://imputationserver.sph.umich.edu/index.html#!pages/home

网站的使用说明：

https://www.cnblogs.com/chenwenyan/p/10830207.html

7、**samtools 软件安装**

官方软件地址：http://www.htslib.org/
GitHub：https://github.com/samtools
Samtools 软件是一个能够读取 SAM/BAM/CRAM 的套件，同时也能够读取 fastq 等一系列基因文件，BCFtools 是能够处理 BCF2/VCF/gVCF 等文件的套件，两个都依赖 HTSlib 库。

Linux 一般软件都可以使用 sudo apt install 进行安装，但是该软件需要使用本地编译安装使用，下载 samtools 软件，然后安装一下步骤安装
#检查安装所需要的包是否完整，如果不完整需要先安装其他的包
./configure
#编译可执行文件
Make
#对可执行文件进行安装
make install

samtool 所依赖的部分包地址，按照地址下载，并且安装上面的方法进行安装就可以，如果缺少什么软件，那么就再去安装所需要的依赖，不过安装的都是 lib 文件，所以不会出现二次依赖的问题
Samtools and HTSlib depend on the following libraries:

Samtools:
zlib <http://zlib.net>
curses or GNU ncurses (optional, for the 'tview' command)
<http://www.gnu.org/software/ncurses/>

HTSlib:
zlib <http://zlib.net>
libbz2 <http://bzip.org/>
liblzma <http://tukaani.org/xz/>
libcurl <https://curl.haxx.se/>
(optional but strongly recommended, for network access)
libcrypto <https://www.openssl.org/>
(optional, for Amazon S3 support; not needed on MacOS)

Linux 上采用 samtools 进行软件分析比较方便，但是用 python 又是一个问题了，通过安装 pysam 可以解决这个问题，Linux 下通过指令就可以直接安装
pip install pysam
pysam 综合了 htslib 的所有功能，能够对 SAM/BAM/VCF/BCF/BED/GFF/GTF/FASTA/FASTQ 等格式的文档进行操作处理，为 python 处理基因数据提供了很好的辅助工具
pysam 使用文档：https://pysam.readthedocs.io/en/latest/index.html#

8、VCFtools 的使用
VCFtools 主要是用来打开 vcf 等文件的，同时进行 snps 的分析等操作，可以通过 Linux 等进行下载，其下载和说明文档的地址：
https://vcftools.github.io/index.html

三、生物医学文本挖掘

- 基于深度学习的生物医学命名实体识别，深度学习的方法对医学命名实体进行提取，包括生物信息学（有一定的公开数据集，主要是基因，蛋白，DNA，RNA 等方面文本数据）

- 生物医学文本挖掘-利用文本特征用于提取文献中药物之间的关系（有一定数量公开数据集）

https://blog.csdn.net/SA14023053/article/details/45667031

- 生物医学文本挖掘 BioNLP-自动提取出复杂的生化反应网络

https://blog.csdn.net/yanqianglifei/article/details/80486623