# Выравнивания. Продолжение.

## Алгоритмы в биоинформатике

**Антон Елисеев**
**eliseevantoncoon@gmail.com**

# Что было на прошлой лекции?

- Дали определение выравнивания и веса выравнивания.
- Узнали что замены неравноценны.
- Обсудили как устроены матрицы замен BLOSUM и PAM.
- Обсудили что один длинный гэп более вероятен чем много коротких.
- Использовали субаддитивные функции штрафов за гэпы, в частности линейную.

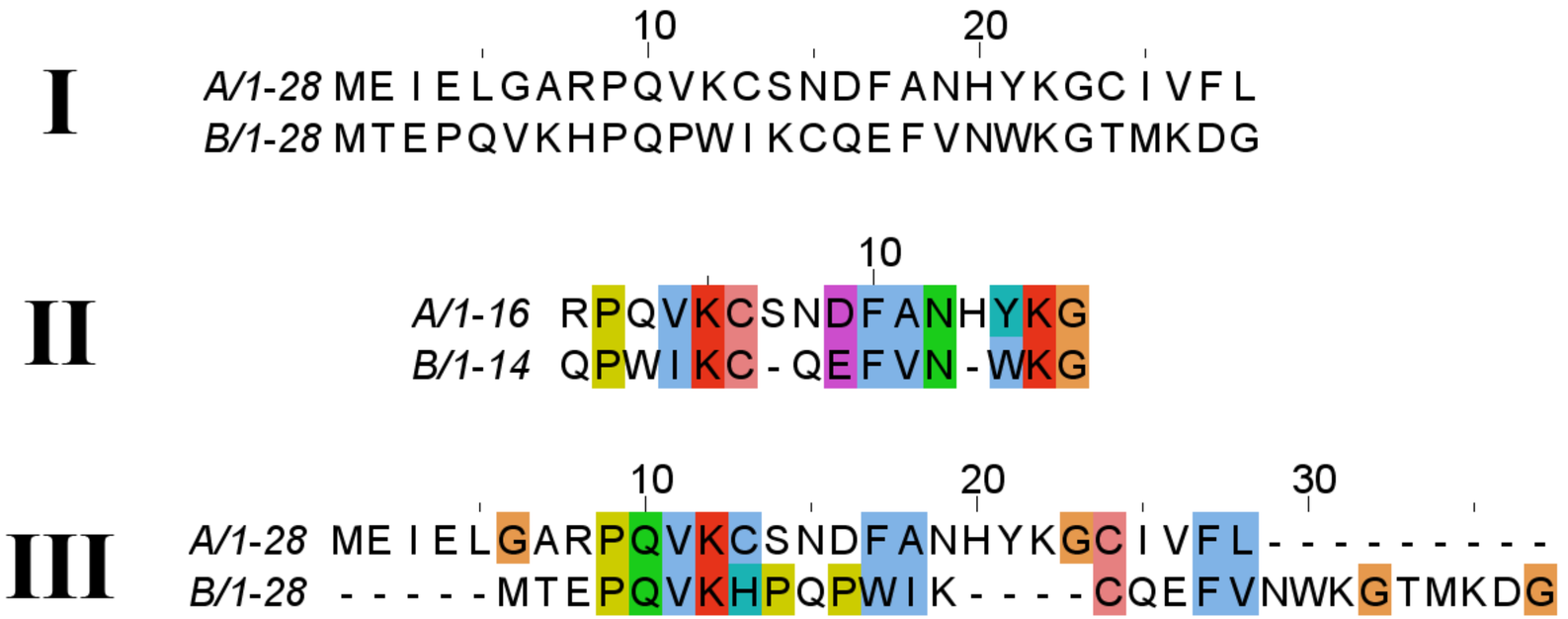
# Что будет на этой лекции?

- Узнаем про локальные выравнивания.
- Обсудим затраты памяти на выравнивание, научимся экономить.
- Поговорим про идеи альтернативных алгоритмов выравнивания.

# Локальное выравнивание

Зачем?

# Локальное выравнивание




Иногда нам хотелось бы найти лучшее выравнивание любых подпоследовательностей двух последовательностей.

# Локальное выравнивание

$S_{global}(a, b) = \max\limits_{(a*,b*)} W(a*, b*)$ - лучшее глобальное выравнивание

$S_{local}(a, b) = \max\limits_{(i_l,i_r),(j_l,j_r)} S_{global}(a[i_l \,..\, i_r], b[j_l \,..\, j_r])$ локальное выравнивание

# Локальное выравнивание

$S_{global}(a, b) = \max\limits_{(a*,b*)} W(a*, b*)$ - лучшее глобальное выравнивание

$S_{local}(a, b) = \max\limits_{(i_l,i_r),(j_l,j_r)} S_{global}(a[i_l \,..\, i_r], b[j_l \,..\, j_r])$ локальное выравнивание

**Замечание**

Будем веса выбирать так, чтобы пенализировать удаления, вставки и мутации, а за совпадения буреем поощрять.

# Локальное выравнивание

**Идея:**

$$D_{i,j} = max \begin{cases} D_{i-1,j-1} + w(a_i, b_i) \text{ (замена)} \\ D_{i-1,j} + w(a_i, \_) \text{ (удаление)} \\ D_{i,j-1} + w(\_, b_j) \text{ (вставка)} \end{cases}$$

# Локальное выравнивание

**Идея:**

Если так вышло, что ячейка в динамике стала отрицательной, то нам не нужно ее продолжать! Просто начнём сначала.

$$D_{i,j} = max \begin{cases} D_{i-1,j-1} + w(a_i, b_i) \text{ (замена)} \\ D_{i-1,j} + w(a_i, \_) \text{ (удаление)} \\ D_{i,j-1} + w(\_, b_j) \text{ (вставка)} \end{cases}$$

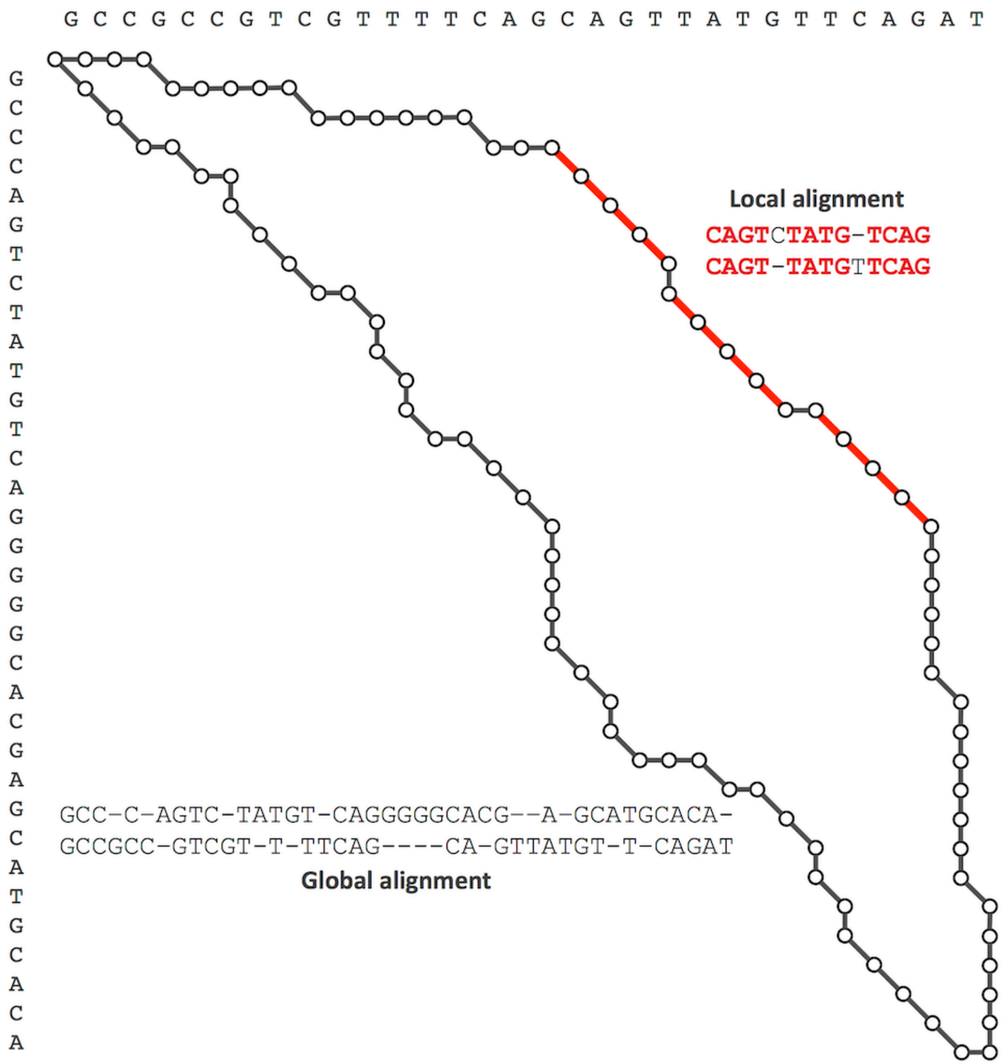
# Алгоритм Смита с Ватерманом.

- $D_{0,0} = 0$
- $D_{i,0} = D_{i-1,0} + w(a_i, \_)$
- $D_{0,j} = D_{0,j-1} + w(\_, b_j)$
- $$D_{i,j} = max \begin{cases} 0 \text{ (пустое выравнивание)} \\ D_{i-1,j-1} + w(a_i, b_i) \text{ (замена)} \\ D_{i-1,j} + w(a_i, \_) \text{ (удаление)} \\ D_{i,j-1} + w(\_, b_j) \text{ (вставка)} \end{cases}$$

# Локальное выравнивание

Как найти само выравнивание?

# Алгоритм Смита с Ватерманом.



# Локальное выравнивание

- Сложность по времени

# Локальное выравнивание

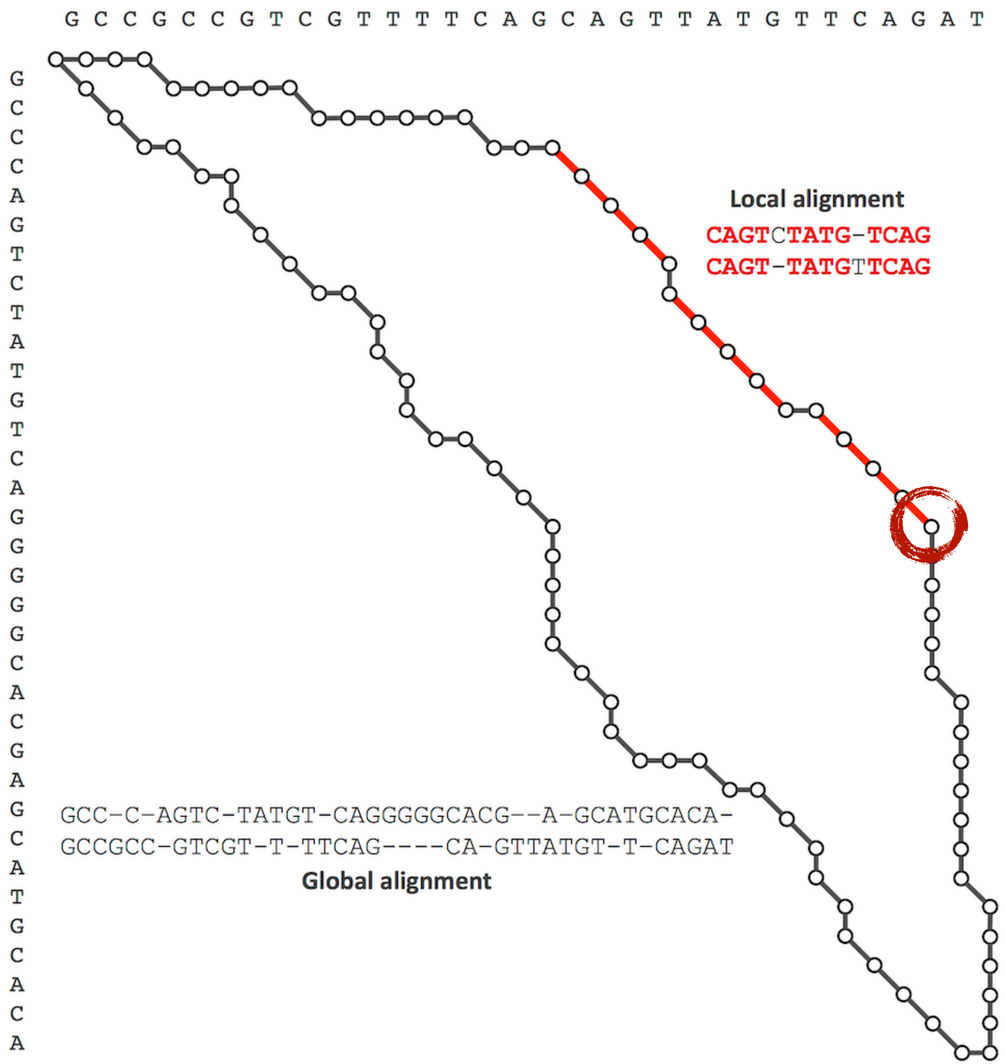
- Сложность по времени
  $O(n^2)$
- Сложность по памяти

# Локальное выравнивание

- Сложность по времени
  $O(n^2)$
- Сложность по памяти
  $O(n^2)$
  Можно ли лучше?

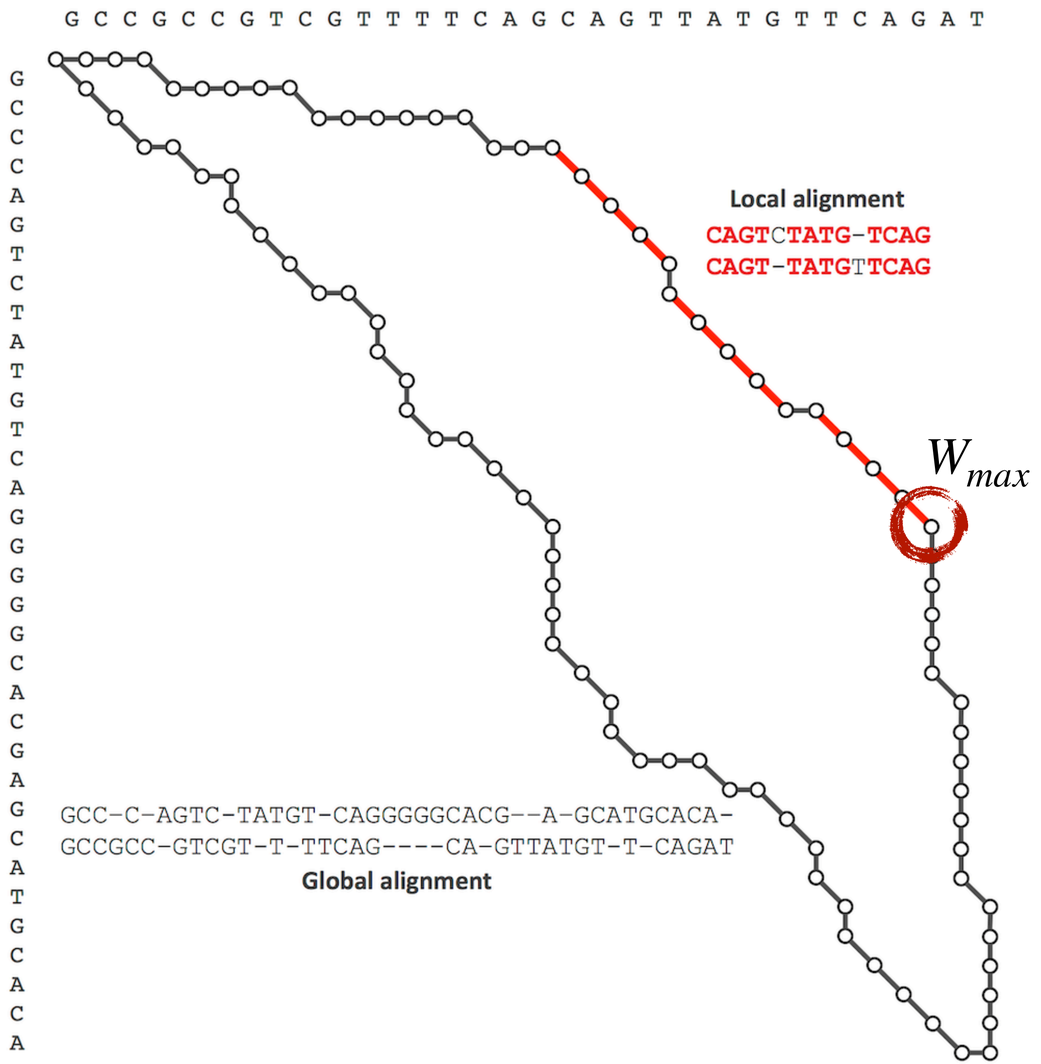
# Локальное выравнивание

- Сложность по времени $O(n^2)$
- Сложность по памяти $O(n^2)$
  Можно ли лучше?



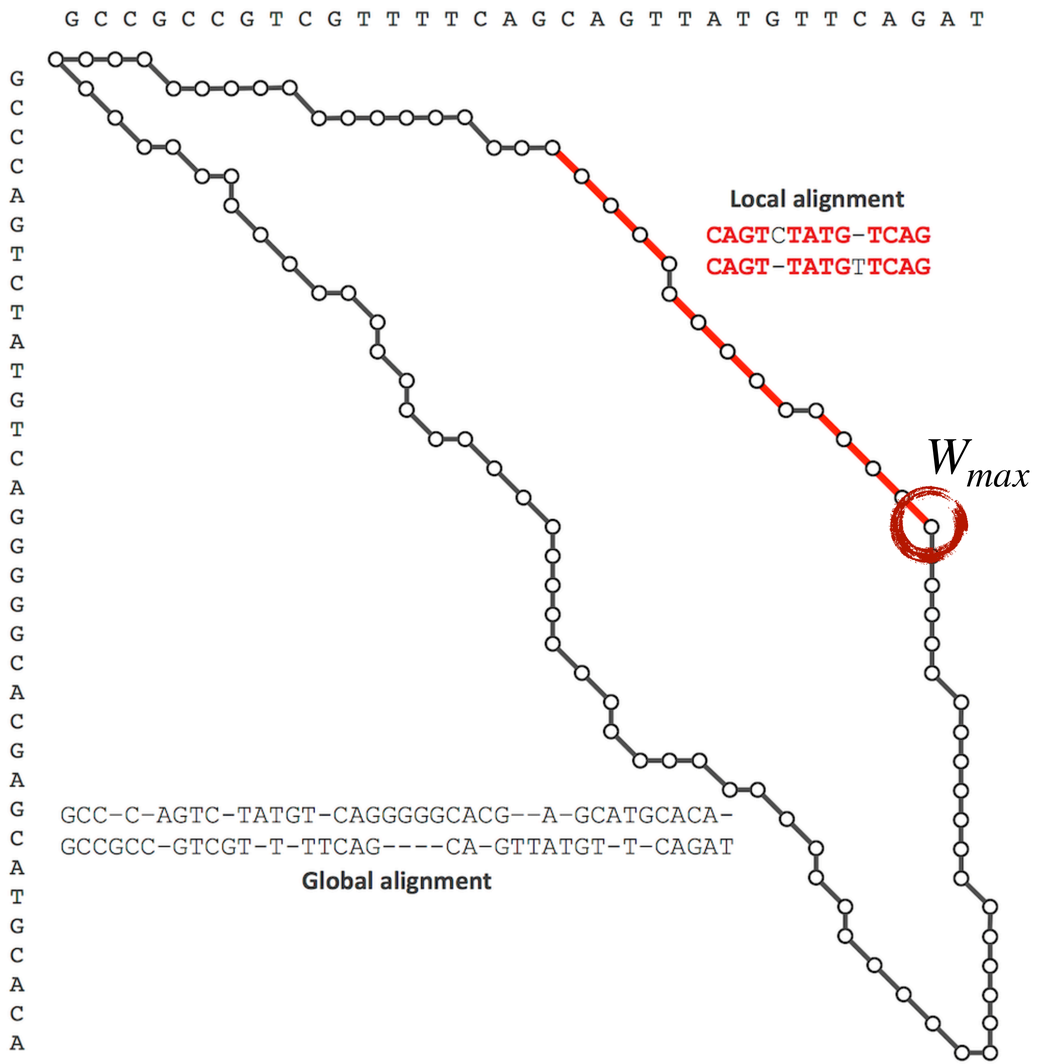
# Локальное выравнивание

- Сложность по времени $O(n^2)$
- Сложность по памяти $O(n^2)$
  Можно ли лучше?



# Локальное выравнивание

- Сложность по времени $O(n^2)$
- Сложность по памяти $O(n^2)$
  Можно ли лучше?
- По памяти можно за $O(max(n, (W_{max}/w_{match})^2))$

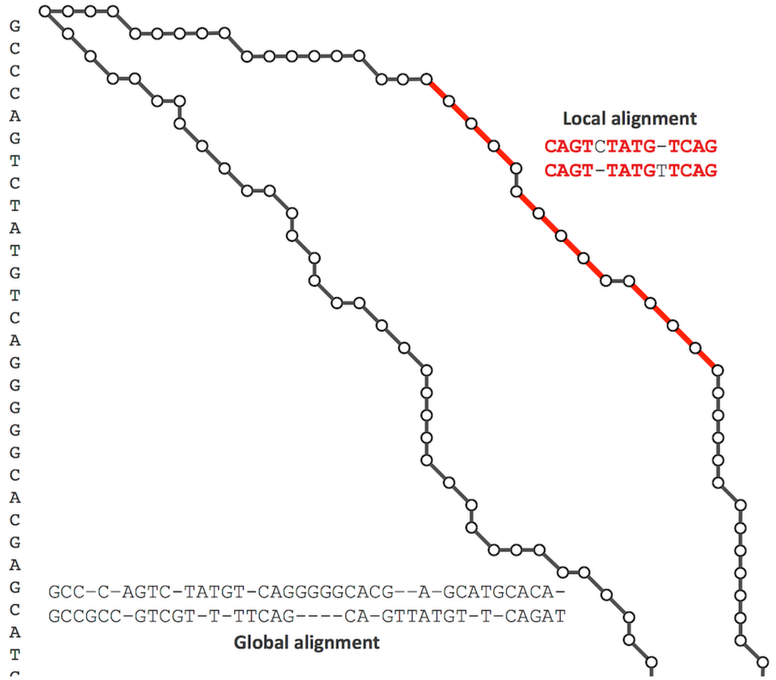


# Локальное выравнивание. Замечания.

- Работает так же быстро как глобальное
- Можно находить много локальных выравниваний!

# Локальное выравнивание. Замечания.

- Работает так же быстро как глобальное
- Можно находить много локальных выравниваний!



# Алгоритмы выравнивания и память

- Needleman-Wunsch
  $O(n^2)$
- Gotoh's
  $O(n^2)$
- Smith/Waterman
  $O(n^2)$

# Алгоритмы выравнивания и память

Найдем выравнивание X и Y хромосом человека.

$$size(X) = 156040895 \sim 10^8$$

$$size(Y) = 57227415 \sim 10^7$$

Нам понадобится больше $10^{15}$ бит

# Алгоритм Хиршберга!

**Леммы:**

- Пусть $D(a, b)$ расстояние выравнивания, тогда $D(a^{-1}, b^{-1}) = D(a, b)$, где $x^{-1}$ последовательность $x$ в обратном порядке.

# Алгоритм Хиршберга!

**Леммы:**

- Пусть $D(a, b)$ расстояние выравнивания, тогда $D(a^{-1}, b^{-1}) = D(a, b)$, где $x^{-1}$ последовательность $x$ в обратном порядке.

- Пусть $D(a, b)$ — расстояние редактирования и $a = a_l + a_r$, где $a_l = a[\,..\,k]$, $a_r = a[k\,..\,]$. Тогда ∃ такое $i$, что для $b_l = b[\,..\,i]$, $b_r = b[i\,..\,]$ выполняется $D(a, b) = D(a_l, b_l) + D(a_r, b_r)$

# Алгоритм Хиршберга!

**Пруф:**

$\nexists$ некоторое разбиение $a = a_l + a_r$.
Допустим что $\nexists\ i$ такого, для которого выполняется
$D(a, b) = D(a_l, b_l) + D(a_r, b_r)$

# Алгоритм Хиршберга!

**Пруф:**

$\nexists$ некоторое разбиение $a = a_l + a_r$.

Допустим что $\nexists\ i$ такого, для которого выполняется

$$D(a,b) = D(a_l, b_l) + D(a_r, b_r)$$

| | | G | A | T | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 6 | 6 | 7 | 7 | 8 | A |
| A | 1 | 1 | 1 | 2 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | A |
| A | 2 | 2 | 1 | 2 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | G |
| G | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | A |
| A | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | G |
| G | 5 | 4 | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | T |
| T | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | A |
| A | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | C |
| C | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| | | | | | T | A | C | A | | |

$$a_l = GAT, \quad a_r = TACA$$

# Алгоритм Хиршберга!

**Пруф:**

$\nexists$ некоторое разбиение $a = a_l + a_r$.
Допустим что $\nexists\ i$ такого, для которого выполняется
$D(a,b) = D(a_l, b_l) + D(a_r, b_r)$
$\Rightarrow$ если мы разобьем $a$ на $a_l$ и $a_r$, и выровняем $a_l$ с любым из префиксов $b$, то $a_r$ нельзя будет выровнять ни с одним из суффиксов $b$, так, чтобы получилось как в выравнивании $a, b$.

| | | G | A | T | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 6 | 6 | 7 | 7 | 8 | A |
| A | 1 | 1 | 1 | 2 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | A |
| A | 2 | 2 | 1 | 2 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | G |
| G | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | A |
| A | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | G |
| G | 5 | 4 | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | T |
| T | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | A |
| A | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | C |
| C | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| | | | | | T | A | C | A | | |

$$a_l = GAT, \quad a_r = TACA$$

# Алгоритм Хиршберга!

**Замечание**

Допустим что $\exists\ i$ такое, что выполняется
$D(a,b) > D(a_l,b_l) + D(a_r,b_r)$

Но тогда мы бы объединили выравнивание $a_l, b_l$ и $a_r, b_r$ и получили бы более оптимальное выравнивание!

| | | G | A | T | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 6 | 6 | 7 | 7 | 8 | A |
| A | 1 | 1 | 1 | 2 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | A |
| A | 2 | 2 | 1 | 2 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | G |
| G | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | A |
| A | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | G |
| G | 5 | 4 | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | T |
| T | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | A |
| A | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | C |
| C | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| | | | | | T | A | C | A | | |

$$a_l = GAT, \quad a_r = TACA$$

# Алгоритм Хиршберга!

**Следствие**

Получается что если $a = a_l + a_r$, то найдется такой индекс $i$, что для $b_l = b[\,..\,i], b_r = b[i\,..\,]$ выполняется $D(a,b) = D(a_l,b_l) + D(a_r,b_r)$ но такого индекса где $D(a,b) > D(a_l,b_l) + D(a_r,b_r)$ точно не найдется!

| | | G | A | T | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 6 | 6 | 7 | 7 | 8 | A |
| A | 1 | 1 | 1 | 2 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | A |
| A | 2 | 2 | 1 | 2 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | G |
| G | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | A |
| A | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | G |
| G | 5 | 4 | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | T |
| T | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | A |
| A | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | C |
| C | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| | | | | | T | A | C | A | | |

$$a_l = GAT, \quad a_r = TACA$$

# Алгоритм Хиршберга!

**Следствие**

Получается что если $a = a_l + a_r$, то найдется такой индекс $i$, что для $b_l = b[\,..\,i], b_r = b[i\,..\,]$ выполняется $D(a,b) = D(a_l,b_l) + D(a_r,b_r)$ но такого индекса где $D(a,b) > D(a_l,b_l) + D(a_r,b_r)$ точно не найдется.

| | | G | A | T | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 6 | 6 | 7 | 7 | 8 | A |
| A | 1 | 1 | 1 | 2 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | A |
| A | 2 | 2 | 1 | 2 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | G |
| G | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | A |
| A | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | G |
| G | 5 | 4 | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | T |
| T | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | A |
| A | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | C |
| C | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| | | | | | T | A | C | A | | |

$$a_l = GAT, \quad a_r = TACA$$

# Алгоритм Хиршберга!

**Следствие**

Получается что если $a = a_l + a_r$, то найдется такой индекс $i$, что для $b_l = b[\,..\,i], b_r = b[i\,..\,]$ выполняется $D(a,b) = D(a_l,b_l) + D(a_r,b_r)$ но такого индекса где $D(a,b) > D(a_l,b_l) + D(a_r,b_r)$ точно не найдется.

Значит можно выравнивать суффикс и префикс и искать минимум!

| | | G | A | T | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 6 | 6 | 7 | 7 | 8 | A |
| A | 1 | 1 | 1 | 2 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | A |
| A | 2 | 2 | 1 | 2 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | G |
| G | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | A |
| A | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | G |
| G | 5 | 4 | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | T |
| T | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | A |
| A | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | C |
| C | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| | | | | | T | A | C | A | | |

$$a_l = GAT, \quad a_r = TACA$$

# Алгоритм Хиршберга.

1. Разбиваем $a$ пополам, $a = a_{..\frac{1}{2}} + a_{\frac{1}{2}..}$

2. Находим расстояние выравнивание от $a_{..\frac{1}{2}}$ до всех префиксов $b$ и то же самое для $a^{-1}_{\frac{1}{2}..}$ и $b^{-1}$

3. Находим разбиение $b$ такое, при котором минимально $D(a_{..\frac{1}{2}}, b_l) + D(a_{\frac{1}{2}..}, b_r)$, записываем, где это произошло.

4. Запускаемся рекурсивно на $a_{..\frac{1}{2}}, b_l$ и на $a_{\frac{1}{2}..}, b_r$

# Алгоритм Хиршберга. Пример.

$a = AGTACGCA$
$b = TATGC$
удаления и вставки $-2$
совпадения $2$
мутации $-1$

$$H(AGTACGCA, TATGC)$$

$NW(AGTA, b)$

| | | T | A | T | G | C |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | -2 | -4 | -6 | -8 | -10 |
| A | -2 | -1 | 0 | -2 | -4 | -6 |
| G | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | -2 |
| T | -6 | -2 | -4 | 0 | -2 | -1 |
| A | -8 | -4 | 0 | -2 | -1 | -3 |

$NW(rev(CGCA), rev(b))$

| | | C | G | T | A | T |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | -2 | -4 | -6 | -8 | -10 |
| A | -2 | -1 | -3 | -5 | -4 | -6 |
| C | -4 | 0 | -2 | -4 | -6 | -5 |
| G | -6 | -2 | 2 | 0 | -2 | -4 |
| C | -8 | -4 | 0 | 1 | -1 | -3 |

# Алгоритм Хиршберга. Пример.

$a = AGTACGCA$
$b = TATGC$
удаления и вставки $-2$
совпадения $2$
мутации $-1$

$$H(AGTACGCA, TATGC)$$

$$NW(AGTA, b)$$

| | | T | A | T | G | C |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | -2 | -4 | -6 | -8 | -10 |
| A | -2 | -1 | 0 | -2 | -4 | -6 |
| G | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | -2 |
| T | -6 | -2 | -4 | 0 | -2 | -1 |
| A | -8 | -4 | 0 | -2 | -1 | -3 |

$$NW(rev(CGCA), rev(b))$$

| | | C | G | T | A | T |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | -2 | -4 | -6 | -8 | -10 |
| A | -2 | -1 | -3 | -5 | -4 | -6 |
| C | -4 | 0 | -2 | -4 | -6 | -5 |
| G | -6 | -2 | 2 | 0 | -2 | -4 |
| C | -8 | -4 | 0 | 1 | -1 | -3 |

# Алгоритм Хиршберга. Пример.

$a = AGTACGCA$
$b = TATGC$
удаления и вставки $-2$
совпадения $2$
мутации $-1$

$$H(AGTACGCA, TATGC)$$

$$NW(AGTA, b) \qquad NW(rev(CGCA), rev(b))$$

| | | T | A | T | G | C |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | -2 | -4 | -6 | -8 | -10 |
| A | -2 | -1 | 0 | -2 | -4 | -6 |
| G | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | -2 |
| T | -6 | -2 | -4 | 0 | -2 | -1 |
| A | -8 | -4 | 0 | -2 | -1 | -3 |

| | | C | G | T | A | T |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | -2 | -4 | -6 | -8 | -10 |
| A | -2 | -1 | -3 | -5 | -4 | -6 |
| C | -4 | 0 | -2 | -4 | -6 | -5 |
| G | -6 | -2 | 2 | 0 | -2 | -4 |
| C | -8 | -4 | 0 | 1 | -1 | -3 |

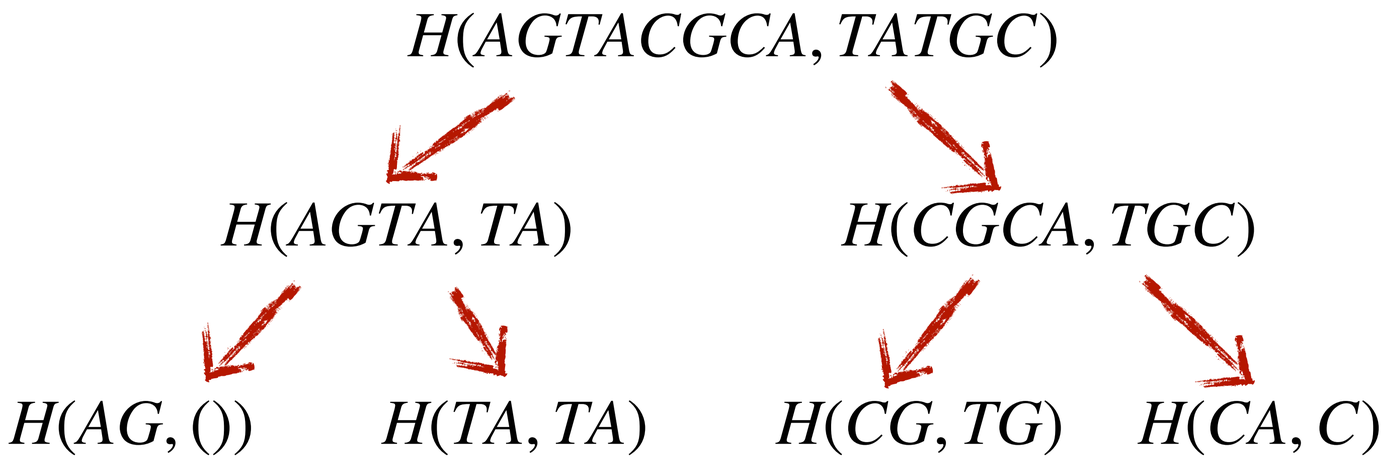
```
ScoreL       = [-8,-4,0,-2,-1,-3]
rev(ScoreR)  = [-3,-1,1,0,-4,-8]
Sum          = [-11,-5,1,-2,-5,-11]
```

# Алгоритм Хиршберга. Пример.

$a = AGTACGCA$
$b = TATGC$
удаления и вставки $-2$
совпадения $2$
мутации $-1$

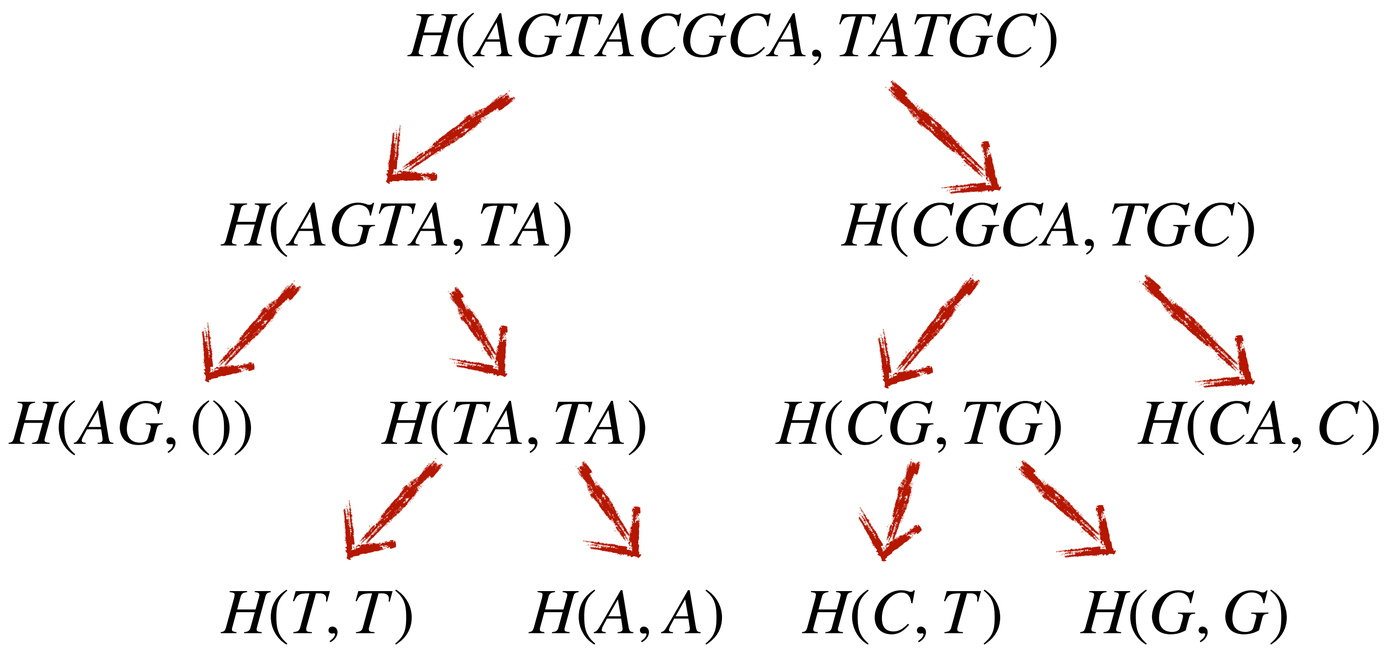
# Алгоритм Хиршберга. Пример.

$a = AGTACGCA$
$b = TATGC$
удаления и вставки $-2$
совпадения $2$
мутации $-1$



# Алгоритм Хиршберга. Пример.

$a = AGTACGCA$
$b = TATGC$
удаления и вставки $-2$
совпадения $2$
мутации $-1$



# Алгоритм Хиршберга. Сложность.

- Сумма количества операций на каждом шаге

# Алгоритм Хиршберга. Сложность.

- Сумма количества операций на каждом шаге

$$
\begin{aligned}
& nm + \\
& \frac{n}{2}(m - i) + \frac{n}{2}(i) + \\
& \frac{n}{4}(m - i - j) + \frac{n}{4}(j) + \frac{n}{4}(i - k) + \frac{n}{4}(k) + \\
& \cdots =
\end{aligned}
$$

# Алгоритм Хиршберга. Сложность.

- Сумма количества операций на каждом шаге

$$
\begin{aligned}
& nm + \\
& \frac{n}{2}(m-i) + \frac{n}{2}(i) + \\
& \frac{n}{4}(m-i-j) + \frac{n}{4}(j) + \frac{n}{4}(i-k) + \frac{n}{4}(k) + \\
& \cdots = \\
& = nm + \frac{n}{2}m + \frac{n}{4}m + \cdots = nm \sum_{t=0}^{log_2(n)} \frac{1}{2^t}
\end{aligned}
$$

# Алгоритм Хиршберга. Сложность.

- Сумма количества операций на каждом шаге

$$nm +$$
$$\frac{n}{2}(m-i) + \frac{n}{2}(i) +$$
$$\frac{n}{4}(m-i-j) + \frac{n}{4}(j) + \frac{n}{4}(i-k) + \frac{n}{4}(k) +$$
$$\cdots =$$
$$= nm + \frac{n}{2}m + \frac{n}{4}m + \cdots = nm \sum_{t=0}^{log_2(n)} \frac{1}{2^t}$$

# Алгоритм Хиршберга. Сложность.

- Сумма количества операций на каждом шаге

$$
\begin{aligned}
&nm + \\
&\frac{n}{2}(m-i) + \frac{n}{2}(i) + \\
&\frac{n}{4}(m-i-j) + \frac{n}{4}(j) + \frac{n}{4}(i-k) + \frac{n}{4}(k) + \\
&\cdots = \\
&= nm + \frac{n}{2}m + \frac{n}{4}m + \cdots = nm \sum_{t=0}^{log_2(n)} \frac{1}{2^t} \leq 2nm \Rightarrow O(nm)
\end{aligned}
$$

# Алгоритм Хиршберга. Сложность.

- Другой способ — решить рекуррентное соотношение (самостоятельно)

$$T(n,m) = T\left(\frac{n}{2}, m-j\right) + T\left(\frac{n}{2}, j\right) + O(nm), \text{ где } j \in (0,m)$$

# Алгоритм Хиршберга. Оценка.

1. По памяти
$O(n)$

2. По времени
$O(n^2)$

3. Используется асимптотически меньше памяти, а скорость хуже только на константу!

# Алгоритм на основе решения дифуров

Оказывается можно рассмотреть уравнения динамики как систему дифференциальных уравнений

Suzuki H., Kasahara M.
Introducing difference recurrence relations for faster semi-global alignment of long sequences
BMC bioinformatics 2018
https://github.com/ocxtal/libgaba

# Wavefront  Алгоритм

Ограничимся такими условиями

Штрафы га гэпы o - за открытие, e - за продолжение
Совпадения - 0
Мутации - x

Тогда можно найти выравнивание за $O(n * s)$ где $s$ - это вес оптимального выравнивания!

# Wavefront  Алгоритм

Ближе к концу модуля будет про это лекция

Marco-Sola, Santiago, et al.
Fast gap-affine pairwise alignment using the wavefront algorithm
Bioinformatics 2020
https://github.com/smarco/WFA

# Резюмируем

- Если нам важно искать самое лучшее совпадение подпоследовательностей, то локально выравниваем.
- Можно использовать линию памяти почти не теряя в скорости