6.6 Sequence Alignment

Programmazione dinamica: caratteristiche

1. La soluzione al problema originale si può ottenere da soluzioni a sottoproblemi
2. Esiste una relazione di ricorrenza per la funzione che dà il valore ottimo ad un sottoproblema
3. Le soluzioni ai sottoproblemi sono calcolate una sola volta e via via memorizzate in una tabella

Due implementazioni possibili:

- Con annotazione (*memoized*) o *top-down*
- Iterativa o *bottom-up*

Dynamic Programming Summary

Recipe.

- Characterize structure of problem.
- Recursively define value of optimal solution.
- Compute value of optimal solution.
- Construct optimal solution from computed information.

Dynamic programming techniques.

- Binary choice: weighted interval scheduling, **sequence** alignment
- Multi-way choice: segmented least squares, esempio “canoa”
- Adding a new variable: knapsack.
- Dynamic programming over intervals: RNA secondary structure.

Top-down vs. bottom-up: different people have different intuitions.

E’ capitato anche a voi?

Di digitare sul computer una parola in maniera sbagliata (per esempio usando un dizionario sul Web):

AGORITNI

E sentirsi chiedere:

«Forse cercavi ALGORITMI?»

Come fanno a capirlo? Sanno veramente cosa abbiamo in mente?

Non trovando AGORITNI sul vocabolario ha cercato una parola «simile», «vicina» presente nel vocabolario.

String Similarity

How similar are two strings?

ocurrance

occurrence

o	c	-	u	r	r	a	n	c	e
o	c	c	u	r	r	e	n	c	e

1 mismatch, 1 gap

o	c	u	r	r	a	n	c	e	-
o	c	c	u	r	r	e	n	c	e

6 mismatches, 1 gap

o	c	-	u	r	r	-	a	n	c	e
o	c	c	u	r	r	e	-	n	c	e

0 mismatches, 3 gaps

Edit Distance

Applications.

Basis for Unix diff

Spam filter

Speech recognition

Computational biology (sequenze di simboli nel DNA rappresentano proprietà degli organismi)

Edit distance. [Levenshtein 1966, Needleman-Wunsch 1970]

Gap penalty δ; mismatch penalty α_{pq} (you may assume α_{pp} =0).

Cost = sum of gap and mismatch penalties.

C	T	G	A	C	C	T	A	C	C	T
C	C	T	G	A	C	T	A	C	A	T

$\alpha_{TC} + \alpha_{GT} + \alpha_{AG} + 2\alpha_{CA}$

-	C	T	G	A	C	C	T	A	C	C	T
C	C	T	G	A	C	-	T	A	C	A	T

$2\delta + \alpha_{CA}$

Edit Distance

Edit distance. [Levenshtein 1966, Needleman-Wunsch 1970]

Gap penalty δ; mismatch penalty α_{pq} (you may assume α_{pp} =0).

Cost = sum of gap and mismatch penalties.

Esempio:

$\delta = 3$

$\alpha_{AT} = \alpha_{CG} = 3$; gli altri mismatch penalità =1 (tranne α_{pp} =0).

C	T	G	A	C	C	T	A	C	C	T
C	C	T	G	A	C	T	A	C	A	T

$\alpha_{TC} + \alpha_{GT} + \alpha_{AG} + 2\alpha_{CA} = 5$

-	C	T	G	A	C	C	T	A	C	C	T
C	C	T	G	A	C	-	T	A	C	A	T

$2\delta + \alpha_{CA} = 7$

Sequence Alignment

Goal: Given two strings $X = x_1 x_2 \ldots x_m$ and $Y = y_1 y_2 \ldots y_n$ find alignment of minimum cost.

Def. An alignment M is a set of ordered pairs x_i-y_j such that each item occurs in at most one pair and no crossings.

Def. The pair x_i-y_j and $x_{i'}$-$y_{j'}$ cross if $i < i'$, but $j > j'$.

$$\text{cost}(M) = \underbrace{\sum_{(x_i, y_j) \in M} \alpha_{x_i y_j}}_{\text{mismatch}} + \underbrace{\sum_{i\,:\,x_i \text{ unmatched}} \delta + \sum_{j\,:\,y_j \text{ unmatched}} \delta}_{\text{gap}}$$

Ex: CTACCG vs TACATG.

Sol: $M = x_2\text{-}y_1, x_3\text{-}y_2, x_4\text{-}y_3, x_5\text{-}y_4, x_6\text{-}y_6$.

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5		x_6
C	T	A	C	C	-	G
-	T	A	C	A	T	G
	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6

Come risolverlo?

Ricerca esaustiva: proviamo tutti gli allineamenti possibili?

Proviamo con l'approccio della programmazione dinamica.

Cominciamo dal basso e poi guardiamo una soluzione ottimale.

Cominciamo «dal basso»

X = ALGORITMI
Y = AGORITNI

costo mismatch =4 , costo gap = 2

A
A

A	
A	

A	-
-	A

-	A
A	-

min { 0, 2+2, 2+2 } = 0

A
AG

-	A
A	G

A	-
A	G

A	-	-
-	A	G

-	A	-
A	-	G

min { 2+4, 0+2, 2+2+2, 2+2+2, 2+2+2} = 2

-	-	A
A	G	-

Altre possibilità?
Come classifico le varie possibilità?

Continuiamo «dal basso»

X = ALGORITMI   Y = AGORITNI

A
A

A
A

A	-
-	A

-	A
A	-

3 casi:

1. G corrisponde a A
2. G corrisponde a spazio
3. A corrisponde a spazio

A
AG

-	A
A	G

G corrisponde a A

A	-
A	G

A	-	-
-	A	G

-	A	-
A	-	G

G corrisponde a uno spazio

-	-	A
A	G	-

G corrisponde a un carattere a sinistra di A e A corrisponde a uno spazio

Continuiamo «dal basso»

$X = x_1 x_2 \ldots x_m$ e $Y = y_1 y_2 \ldots y_n$

1.

A
A

2.

A	-
-	A

3.

-	A
A	-

3 casi:

1. y_n corrisponde a x_m
2. y_n corrisponde a spazio
3. x_m corrisponde a spazio

1.

-	A
A	G

2.

A	-
A	G

A	-	-
-	A	G

-	A	-
A	-	G

3.

-	-	A
A	G	-

Posso esprimere il costo minimo per allineare X con Y rispetto a costi minimi per allineare stringhe più corte?

Continuiamo «dal basso»

X = ALGORITMI   Y = AGORITNI   costo mismatch =4 , costo gap = 2

1.

A	
A	

2.

A	-
-	A

3.

-	A
A	-

min { 0, 2+2, 2+2 } = 0

min { 2+4, 0+2, 2+2+2, 2+2+2, 2+2+2} = 2 =

1.

-	A
A	G

min {2+4,

2.

A	-
A	G

A	-	-
-	A	G

-	A	-
A	-	G

min{0, 2+2, 2+2 } +2,

3.

-	-	A
A	G	-

4 +2} = 2

Sotto-problemi

Il problema di allineare due stringhe di lunghezza m ed n si riconduce al problema di allineare due stringhe, di cui almeno una è più corta.

In generale, il sotto-problema che ci troveremo a dover risolvere è quello di allineare due prefissi delle stringhe di partenza, di lunghezza qualsiasi:

$$x_1 \, x_2 \, . \, . \, . \, x_i$$
$$y_1 \, y_2 \, . \, . \, . \, . \, y_j$$

Il generico sotto-problema sarà definito dagli indici i e j.

I casi base si avranno quando una (almeno) delle due stringhe è vuota; in tal caso per i simboli dell'altra stringa si potranno avere solo gap

Soluzione ottimale OPT

Consideriamo un allineamento ottimale OPT delle stringhe

$$x_1 \, x_2 \, . \, . \, . \, x_m \quad e \quad y_1 \, y_2 \, . \, . \, . \, y_n$$

Guardiamo l'allineamento in OPT degli ultimi caratteri x_m e y_n.

Sono possibili 2 casi: x_m e y_n sono in corrispondenza oppure no; nel secondo caso almeno uno dei 2 è in corrispondenza di uno spazio vuoto (altrimenti crossing).

CASO 1: x_m e y_n sono in corrispondenza:

$$x_1 \, x_2 \, . \, . \, . \, x_{m-1} \; \boxed{x_m}$$
$$y_1 \, y_2 \, . \, . \, . \, y_{n-1} \; \boxed{y_n}$$

Caso 2a: x_m non corrisponde a nessun carattere:

$$x_1 \, x_2 \, . \, . \, . \, x_{m-1} \; \boxed{x_m}$$
$$y_1 \, y_2 \, . \, . \, . \, y_n \; \boxed{-}$$

Caso 2b: y_n non corrisponde a nessun carattere:

$$x_1 \, x_2 \, . \, . \, . \, x_m \; \boxed{-}$$
$$y_1 \, y_2 \, . \, . \, . \, y_{n-1} \; \boxed{y_n}$$

Sequence Alignment: Problem Structure

Def. $OPT(i, j)$ = min cost of aligning strings $x_1 x_2 \ldots x_i$ and $y_1 y_2 \ldots y_j$.

Case 1: OPT matches x_i-y_j.

pay mismatch for x_i-y_j + min cost of aligning two strings $x_1 x_2 \ldots x_{i-1}$ and $y_1 y_2 \ldots y_{j-1}$

Case 2a: OPT leaves x_i unmatched.

pay gap for x_i and min cost of aligning $x_1 x_2 \ldots x_{i-1}$ and $y_1 y_2 \ldots y_j$

Case 2b: OPT leaves y_j unmatched.

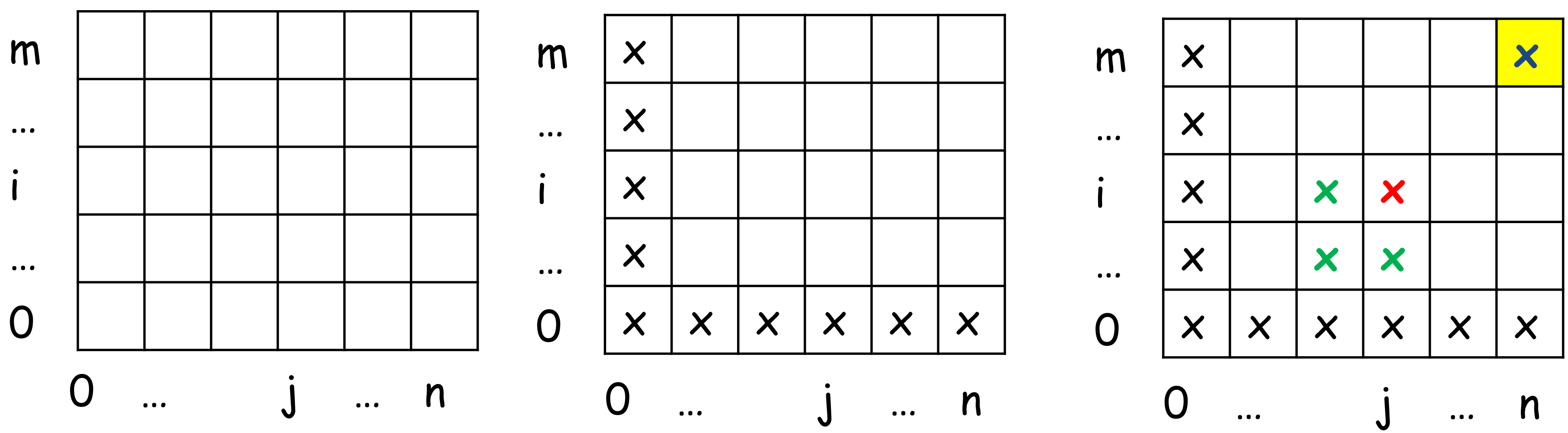
pay gap for y_j and min cost of aligning $x_1 x_2 \ldots x_i$ and $y_1 y_2 \ldots y_{j-1}$

$$OPT(i,j) = \begin{cases} j\delta & \text{if } i = 0 \\ \min \begin{cases} \alpha_{x_i y_j} + OPT(i-1, j-1) \\ \delta + OPT(i-1, j) \\ \delta + OPT(i, j-1) \end{cases} & \text{otherwise} \\ i\delta & \text{if } j = 0 \end{cases}$$

Implementazione con algoritmo iterativo

Uso una tabella M per contenere OPT(i,j) per i=0,1,…m, j=0,1,…,n.

Comincio con l'inserire i valori dei casi base, i=0 e j=0, una riga e una colonna.



Scorro tutte le altre celle della tabella in modo che quando devo riempire la cella M[i,j], i valori necessari al calcolo siano già inseriti nelle corrispondenti celle. I valori necessari sono M[i-1,j-1], M[i,j-1] e M[i-1,j]. Posso scorrere per righe da 1 a m e per colonne da 1 a n.

La soluzione al problema di allineare X e Y sarà in M[m,n], che restituisco alla fine.

Sequence Alignment: Algorithm

```
Sequence-Alignment(m, n, x1x2...xm, y1y2...yn, δ, α) {
   for j = 0 to n
      M[0,j] = jδ
   for i = 0 to m
      M[i,0] = iδ
   for i = 1 to m
      for j = 1 to n
         M[i,j] = min(α[xi, yj] + M[i-1,j-1],
                          δ + M[i-1,j],
                          δ + M[i,j-1])
   return M[m, n]
}
```

Analysis. $\Theta(mn)$ time and space.

Esempio

$$OPT(i,j) = \begin{cases} j\delta & \text{if } i=0 \\ \min \begin{cases} \alpha_{x_i y_j} + OPT(i-1,j-1) \\ \delta + OPT(i-1,j) \\ \delta + OPT(i,j-1) \end{cases} & \text{otherwise} \\ i\delta & \text{if } j=0 \end{cases}$$

Esempio: X = mean, Y= name

δ = 2

costo mismatch fra vocali differenti=1

costo mismatch fra consonanti differenti=1

costo mismatch fra vocale e consonante=3

M[0,0]=0, M[0,1]=2, M[0,2]=4, ……

M[1,0]=2, M[2,0]=4, ……

M[1,1]=min{$\alpha_{m\ n}$ + M[0,0], δ + M[0,1], δ+M[1,0]}=
= min { **1+0**, 2+2, 2+2} = **1**

M[1,2]=min{$\alpha_{m\ a}$ + M[0,1], δ + M[0,2], δ+M[1,1]}=
= min { 3+ 2, 2+4, **2+1**} = **3**

M[1,3]=min{$\alpha_{m\ m}$ + M[0,2], δ + M[0,3], δ+M[1,2]}=
= min { **0+4**, 2+6, 2+3} = **4**

……

M[4,4]= min{$\alpha_{n\ e}$ + M[3,3], δ + M[3,4], δ+M[4,3]}
= min { 3+ 5, 2+5, **2+4**} = **6**

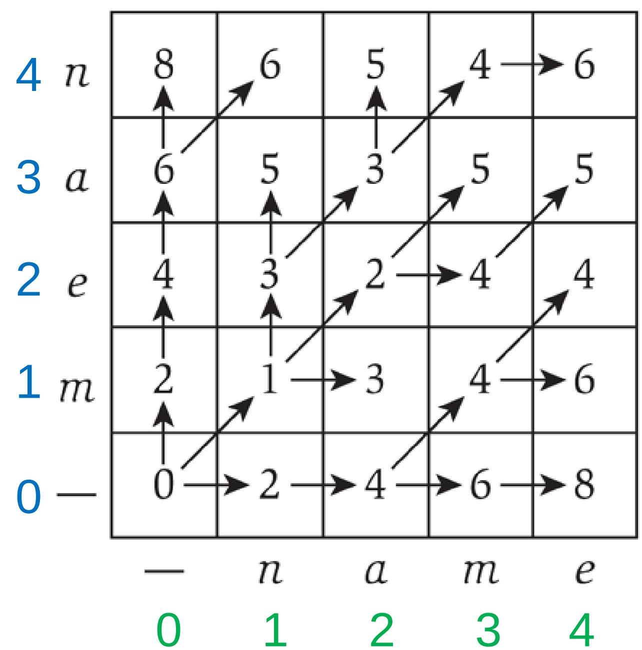


Figure 6.18 The OPT values for the problem of aligning the words *mean* to *name*.

Ricostruzione dell'allineamento

$$OPT(i,j)=\begin{cases} j\delta & \text{if } i=0 \\ \min\begin{cases}\alpha_{x_i y_j}+OPT(i-1,j-1) \\ \delta+OPT(i-1,j) \\ \delta+OPT(i,j-1)\end{cases} & \text{otherwise} \\ i\delta & \text{if } j=0\end{cases}$$

Esempio: X = mean, Y= name
δ = 2
costo mismatch fra vocali differenti=1
costo mismatch fra consonanti differenti=1
costo mismatch fra vocale e consonante=3

La freccia nella casella (i,j) proviene dalla casella usata per ottenere il minimo

M[4,4] =
= min{$\alpha_{n\,e}$+M[3,3], δ + M[3,4], δ+M[4,3] } =
= min { 3+ 5, 2+5, 2+4} = 6

Inserisco freccia da M[4,3] $\longrightarrow$ M[4,4]

Per ricostruire l'allineamento seguiamo il percorso all'indietro nella matrice

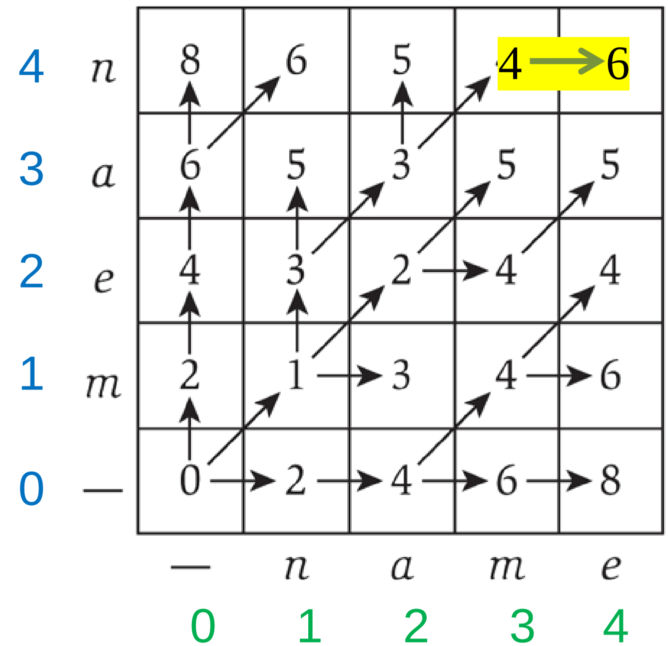


Figure 6.18 The OPT values for the problem of aligning the words *mean* to *name*.

Ricostruzione soluzione ottimale

Per ricostruire un allineamento ottimale seguiamo il percorso all'indietro nella matrice

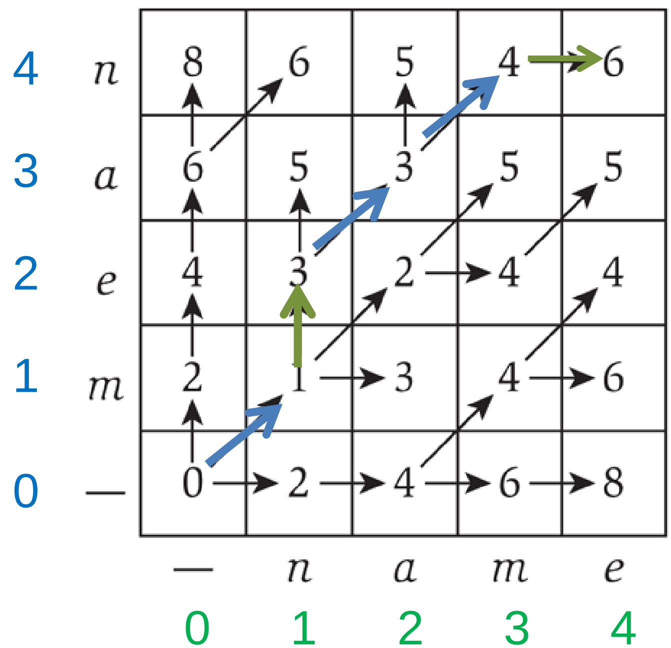


Figure 6.18 The OPT values for the problem of aligning the words *mean* to *name*.

m	e	a	n	-	
n	-	a	m	e	
1	2		1	2	= 6

$$M[4,4] = \min\{\alpha_{n\,e} + M[3,3],\ \delta + M[3,4],\ \delta + M[4,3]\} =$$
$$= \min\{\,3+5,\ 2+5,\ \mathbf{2+4}\} = \mathbf{6}$$

Appello 22 febbraio 2016

3)

Si considerino le stringhe

$X = x_1\, x_2\, x_3\, x_4\, x_5$ = mamma e $Y = y_1\, y_2\, y_3$ = mia.

Se il costo di un *gap* è 5, il costo di un *mismatch* fra due vocali differenti è 3, fra due consonanti differenti è 4 e fra vocale e consonante è 7, allora il costo dell'allineamento $x_1 – y_1$, $x_3 – y_{2,}$ $x_5 – y_3$ è:

A. 7
B. 14
C. 17
D. Nessuna delle risposte precedenti

Esercizio

Si considerino le stringhe

$X = x_1\, x_2\, x_3\, x_4\, x_5 =$ mamma e $Y = y_1\, y_2\, y_3 =$ mia.

Si supponga che il costo di un *gap* sia 5, il costo di un *mismatch* fra due vocali differenti sia 3, fra due consonanti differenti è 4 e fra vocale e consonante è 7.

Calcolare il costo minimo di un allineamento delle stringhe X e Y, applicando l'algoritmo studiato.

Appello 24 gennaio 2017

Quesito 1 (24 punti)

Si consideri la seguente funzione c(i,j) definita per $1 \leq i, j \leq n$ da:

$c(1,j)=1$ per ogni $1\leq j\leq n$, $c(i,1)=3$ per ogni $2\leq i\leq n$,

$c(2,j)=2$ per ogni $2\leq j\leq n$, $c(i,2)=4$ per ogni $3\leq i\leq n$,

$c(i,j)= \max \{ 3\times c(i-2, j), c(i, j-1) -2\}$ per ogni $3\leq i, j\leq n$.

a) Disegnare la matrice c per n=4
b) Scrivere lo pseudocodice di un algoritmo ricorsivo per il calcolo di c(n,n) e indicarne la complessità di tempo (non è necessaria una analisi dettagliata).
c) Scrivere lo pseudocodice di un algoritmo di programmazione dinamica per il calcolo di c(n,n) ed analizzarne la complessità. E' necessario giustificare la risposta.

Prima prova intercorso 2017/18

Quesito 3 (16 punti)

Si consideri il problema dello *scheduling* di intervalli pesato.

Ricostruire uno *scheduling* ottimale per il problema dato su un insieme di intervalli $S=\{1, 2, \dots, 6\}$ ordinato secondo il tempo di fine crescente degli intervalli (cioè $f_1 \leq f_2 \leq \dots \leq f_6$), sapendo che i pesi degli intervalli sono rispettivamente $w_1 = 12$, $w_2 = 2$, $w_3 = 8$, $w_4 = 9$, $w_5 = 3$, $w_6 = 10$, che i valori della funzione p sono $p(1)=0$, $p(2)=0$, $p(3)=2$, $p(4)=0$, $p(5)=1$, $p(6)=4$ e l'array M calcolato dall'algoritmo di programmazione dinamica studiato è $M[0 .. 6] = [0, 12, 12, 20, 20, 20, 30]$. E' necessario giustificare la risposta.

Si noti che non occorre conoscere i valori dei tempi di inizio e di fine degli intervalli per ricostruire la soluzione.