Elementi di Bioinformatica

UniShare

Davide Cozzi
@dlcgold

Indice

Capitolo 1

Introduzione

Questi appunti sono presi a lezione. Per quanto sia stata fatta una revisione è altamente probabile (praticamente certo) che possano contenere errori, sia di stampa che di vero e proprio contenuto. Per eventuali proposte di correzione effettuare una pull request. Link: `https://github.com/dlcgold/Appunti`.
Grazie mille e buono studio!

Capitolo 2

Introduzione alla Bioinformatica

Un po' di notazione per le stringhe:

- **simbolo:** $T[i]$
- **stringa:** $T[1]T[2][n]$
- **sottostringa:** $T[i:j]$
- **prefisso:** $T[:j] = T[1:j]$ (inclusi gli estremi)
- **suffisso:** $T[i:] = T[i:|T|]$ (inclusi gli estremi)
- **concatenazione:** $T_1 \cdot T_2 = T_1T_2$

In bioinformatica si lavora soprattutto con le stringhe, implementando algoritmi, per esempio, di pattern matching. Nel pattern maching si ha un testo T come input e un pattern P (solitamente di cardinalità minore all'input) da ricercare. Si cerca tutte le occorrenze di P in T. L'algoritmo banale prevede due cicli innestati e ha complessità $O(nm)$ con n lunghezza di T e m lunghezza di P. Il minimo di complessità sarebbe $O(n+m)$ (è il **lower bound**). Si ragiona anche sulla costante implicita della notazione O-Grande cercando di capire quale sia effettivamente l'algoritmo migliore con la quantità di dati che si deve usare. Bisogna quindi bilanciare pratica e teoria.

2.1 Bit-Parallel

È un algoritmo veloce in pratica ma poco performante a livello teorico, ha complessità $O(nm)$.

```
for i = 1 → n do
  trovato ← true
  for  j = 1 → m do
    if  T[1 + j − 1] <> P[j] then
      trovato ← false
    end if
  end for
  if  trovato then
    print(i)
  end if
end for
```

Questo algoritmo è facilmente eseguibile dall'hardware del pc.
In generale si hanno **algoritmi numerici** che trattano i numeri e gli **algoritmi simbolici** che manipolano testi.
Si hanno poi gli **algoritmi semi-numerici** che trattano i numeri secondo la loro rappresentazione binaria, manipolando quest'ultima con *or* $\vee$, *and wedge*, *xor* $\oplus$, *left-shift* $<<$ *e right-shift* $>>$. Ricordiamo che il left shift sposta di k posizioni a sinistra i bit, scartandone k in testa e aggiumgendo altrettanti zeri in coda (lo shift a destra sposta a destra, scarta in coda e aggiunge zeri in testa). Queste sono operazioni bitwise e sono mappate direttamente sull'hardware, rendendo tutto estremamente efficiente.

2.1.1 Algoritmo Dömölki/Baeza-Yates

Questo algoritmo viene anche chiamato **algoritmo shift-and** o anche **bit parallel string matching**.
Si definisce in input una stringa T di cardinalità n e un pattern P di cardinalità m.
Si costruisce una matrice M *ipotetica*, di dimensione $n \times m$, con un indice i per P e uno j per T dove:

$$M(i,j) = 1 \; sse \; P[:i] = T[j-i+1:j],\; 0 \leq i \leq m,\; 0 \leq j \leq n$$

Quindi $M(i,j) = 1$ sse i primi i caratteri del pattern sono uguali alla sottostring lunga i in posizione $j - i + 1$ del testo.

Questa matrice è veloce da costruire e si ha:

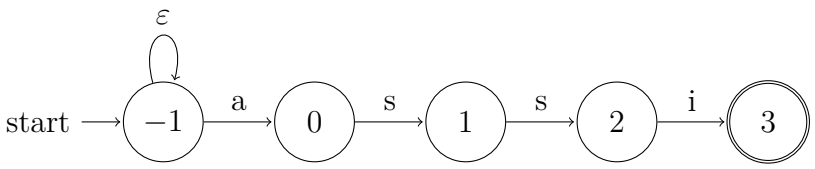
$$M(m, \cdot) = 1,\ M(0, \cdot) = 1,\ M(\cdot, 0) = 0$$

$$M(i, j) = 1\ sse\ M(i = 1, j = 1)\ AND\ P[i] = T[j]$$

la prima riga saranno tutti 1 ($M(0, \cdot) = 1$) in quanto la stringa vuota c'è sempre mentre la prima colonna saranno tutti 0 ($M(\cdot, 0) = 0$) in quanto un testo vuoto non matcha mai con una stringa non vuota.
Quindi la matrice avrà 1 solo se i primi caratteri del pattern $P[i]$ sono uguali alla porzione di testo $= T[j - i + 1 : j]$. Ma in posizione $M(i - 1, j - 1)$ mi accorgo che ho 1 se ho un match anche con un carattere in meno di P e T. Qindi se $M(i-1, j-1) = 0$ lo sarà anche $M(i, j)$. Se invece $M(i-1, j-1) = 1$ devo controllare solo il carattere $P[i]$ e $T[j]$ e vedere se $P[i] = T[j]$. Ovvero, avendo $P = assi$ e $T = apassi$ si avrebbe (omettendo la prima riga e la prima colonna in quanto banali):

	j	1	2	3	4	5	6
i		a	p	a	s	s	i
1	a	1	0	1	0	0	0
2	s	0	0	0	1	0	0
3	s	0	0	0	0	1	0
4	i	0	0	0	0	0	1

Con un automa non deterministico che accetta una stringa terminante con P sarebbe:



La matrice la costruisco con due cicli e controllo solo l'ultima riga. Non si ha un guadagno a livello di complessità, dato che rimane $O(nm)$, ma grazie all'architettura a 64 bit della cpu. Infatti con una word della cpu posso memorizzare una colonna intera, in quanto vista come numero binario. Ora lavoro in parallelo su più bit, con un algoritmo **bit-parallel**, facendo ogni volta 64 confronti tra binari. In questo modo crolla la costante moltiplicativa nell'O-grande.
Ma come passo da una colonna $C[j]$ a una $C[j - 1]$? Con questi step:

- la colonna $C[j]$ corrisponde al right shift della colonna $C[j - 1]$
- aggiungo 1 in prima posizione per compensare lo shift

- faccio l'AND con $U[T[j]]$, che è un array binario lungo come il pattern dove ho un binario con 1 se è il carattere di riferimento:

P=abca
U[a]=1001
U[b]=0100
U[c]=0010

- ragiono sul word size ω in caso di pattern più grandi di 64bit.

ottengo:

C[j]=((C[j-1])»1)|(1«(ω-1)&U[T[j]])

Conoscendo una colonna della matrice voglio calcolare la successiva. Quindi $M[i,j] = M[i-1, j-1]\ AND\ P[i] = T[j]$ (per esempio, $M[1,j] = TRUE\ AND\ (p[i] = T[j])$), cioè conta solo il confronto dei caratteri.
Ogni 1 nell'ultima riga corrisponde ad un'occorrenza.
Questo algoritmo ha il vantaggio di non avere branch if/else, però si ha ul limite nella lunghezza del pattern (64 bit) pattern e l'uso di più word comporta il riporto sulla colonna seguente, fattore che si complica all'aumentare della lunghezza del pattern, soprattutto se arbitraria.

2.2 Algoritmo Karp-Rabin

Vediamo un altro algoritmo di pattern matching che sfrutta una codifica binaria e che, pur non risultando sempre corretto, è estremamente più veloce, viene infatti eseguito in tempo lineare.
Uso un alfabeto binario e devo fare il match di due stringhe con ciascuna la sua codifica $H(S) = \sum_{i=1}^{|S|} 2^{i-1} H(S[i])$. Ad ogni carattere di una string si associa un numero nel range $[0,\ 2^{m-1}]$. Praticamente si usano due funzioni hash che trasformano una stringa in un decimale rappresentate in binario (ogni numero intero è facilmnete rappresentabile come somma di potenze di 2 e quindi in binario). Viene quindi facile paragonare le due fingerprints. Mi muovo sul testo T mediante finestre di ampiezza m pari a quella del pattern e controllo il fingerprint di quella porzione con quella del pattern. Inoltre il fingerprint di una finestra è facilmente calcolabile da quello della precedente. Per farlo elimino il contributo del carattere della finestra precedente e includo l'unico aggiunto dalla finestra successiva, in quanto mi sposto di 1:

$$H(T[i+1 : i+m]) = \frac{H(T[i : i+m-1])T[i]}{2} + 2^{m-1}T[i+m]$$

Essendo il primo carattere quello meno pesante viene rimosso ad ogni spostamento sfruttando la divisione per due per lo shift
La sottostringa è uguale al pattern solo se le fingerprint lo sono:

$$T[i : i + m - 1] = P \Leftrightarrow H(T[i : i + m - 1]) = H(P)$$

Per estendere la codifica binaria in k caratteri avrò la finestra che si sposta di k con la divisione per k anziché per 2.
Si ha il problema della lunghezza del pattern in quanto ho un 2^{m-1} che fa esplodere l'algoritmo perché usa un numero di bit grandissimo. Si ricorda che un'operazione "costa 1" solo se sono piccoli i numeri in gioco, nel nostro caso il costo diventa proporzionale al numero di bit coinvolti. La soluzione di Karp-Rabin è di continuare con la logica di sopra ma solo con numeri piccoli, cambiando la definizione di fingerprint prendendo il resto di quanto sopra con un numero primo p:

$$H(T[i + 1 : i + m]) = \left(\frac{H(T[i : i + m - 1])T[i]}{2} + 2^{m-1}T[i + m] \right) \mod p$$

ma in questo modo la fingerprint non è più iniettiva, con la possibilità che più stringhe abbiano la stessa fingerprint e di conseguenza si avranno degli errori. Si ha che $2^{m-1}T[i+m]$ viene calcolato iterativamente facendo $\mod p$ ad ogni passo. Si può quindi avere una sottostringa di T con lo stesso fingerprint del pattern che però non è uguale al pattern, è un **falso positivo**. Non si possono tuttaavia avere falsi negativi, quindi tutte le occorrenze sono trovate con la possibilità di trovare occorrenze false in più:

$$H(T[i : i + m - 1]) \mod p = H(P) \mod p \Leftarrow T[i : i + m - 1] = P$$

Se il numero primo p è scelto a caso minore di un certo I so che l'errore è minore di $O(\frac{nm}{I})$.
Vogliamo sfruttare però che si hanno solo falsi positivi e provare ad eseguire l'algoritmo con due p diverse, le vere occorrenze saranno trovate da entrambe mentre i falsi positivi probabilmente no. Itero quindi su k numeri primi e il risultato sarà l'intersezione di tutte le k iterazioni dell'algoritmo, riducendo moltissimo le probabilità di avere un risultato errato. Paghiamo quindi un incremento di un prodotto k delle operazioni (diventa $O(k(n + m))$) per ridurre esponenzialmente le chances di errore.

Proponiamo una versione semplificata dell'algoritmo (lunghezza del testo $= n$ e del pattern $= m$):

```
function RabinKarp(text, pattern)
  patternHash ← hash(pattern[1 : m])
  for i ← 1 to n − m + 1 do
    textHash ← hash(text[i : i + m − 1])
    if textHash = patternHash then
      if text[i : i + m − 1] = pattern[1 : m] then
        return(i)
      end if
    end if
  end for
  return(NotFound)
end function
```

È quindi un algoritmo probabilistico in quanto i p sono scelti a caso. Ci sono due categorie di algoritmi probabilistici:

1. **Monte Carlo**, come Karp-Rabin, veloci ma non sempre corretti
2. **Las Vegas**, sempre corretti ma non sempre veloci, come per esempio il quicksort con pivot random (dove il caso migliore è un pivot che è l'elemento mediano mentre il peggiore è che il pivot sia un estremo, portando l'algoritmo ad essere quadratico).

È possibile rendere Karp-Rabin un algoritmo della categoria Las Vegas controllando tutti i falsi positivi (anche se non è una procedura utlizzata).