

Graphen und biologische Netze (WS 2016/17)

Inhaltsverzeichnis

1	Vorlesung 14.10.2016	1
1.1	Grundlagen der Graphen und biologische Netze	1
1.2	Gleichheit von Graphen	2
1.3	Eigenschaften von Graphen	4
1.4	Graph-Invarianten	5
1.5	Pfade und Zusammenhänge	5
2	Vorlesung 21.10.2016	6
3	Vorlesung 28.10.2016	7
4	Vorlesung 11.11.2016	8
5	Vorlesung 18.11.2016	9
6	Vorlesung 25.11.2016	10
7	Vorlesung 02.12.2016	11
8	Vorlesung 09.12.2016	12
9	Vorlesung 16.12.2016	13
10	Vorlesung 21.12.2016	19
10.1	neighbor joining	19
10.2	Neighbor Net	20

1 Vorlesung 14.10.2016

1.1 Grundlagen der Graphen und biologische Netze

Graph: Knoten, Kanten (binäre Relationen)

Transitivität: implizite Verbindung (abhängig vom Kontext)

Labeled Graphs:

- Graph: (V, E)
- Labels: L_V (Knotenlabel), L_E (Kantenlabel)

$e \in E \Rightarrow \exists x, y \in V : x \text{ und } y \text{ sind die Endpunkte von } e$

Knoten-Labelfunktion $\alpha: V \rightarrow L_V : v \mapsto \alpha(v)$

Kanten-Labelfunktion $\beta: E \rightarrow L_E : e \mapsto \beta(e)$

ungerichtete Graphen

- Kante ist eine Menge von 2 (verschiedenen) Knoten
- $e = \{x, y\} = \{y, x\} \rightarrow$ Reihenfolge egal
- $E \subseteq V^{(2)} \rightarrow$ Kante ist Teilmenge von 2 Knoten

gerichtete Graphen

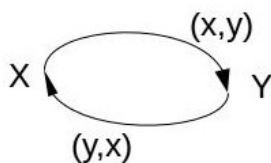
- Kante ist ein geordnetes Paar von 2 (verschiedenen) Knoten
- $e = (x, y)$ entspricht $x \rightarrow y$, (y, x) entspricht $y \rightarrow x$
- $E \subseteq V \times V$
- gerichtete Kante besteht aus head (in Pfeilrichtung) und tail

Funktionen gerichteter Graphen:

$h : E \rightarrow V : e \mapsto \text{head}(e)$

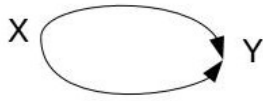
$t : E \rightarrow V : e \mapsto \text{tail}(e)$

Graphen in denen Kanten zwei verschiedenen Endpunkte haben **UND** zu jedem Paar von Kanten höchstens eine Kante gehört heißen EINFACH oder SIMPLE im gerichteten Fall:



trotzdem einfacher Graph!

erst:



ist Multigraph

Loops:



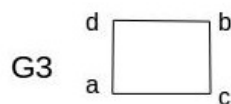
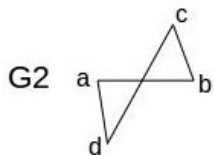
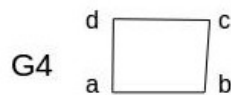
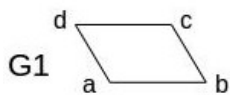
Abbildung 1: links: gerichtet; rechts: ungerichtet

⇒ einfacher Graph mit Loops

Durch Unterteilung der Kanten in Multigraphen kann eine Transformation in Graphen erzeugt werden:

- ungerichtet: zweifache Unterteilung mittels zweier Knoten
- gerichtet: einfache Unterteilung mittels Knoten

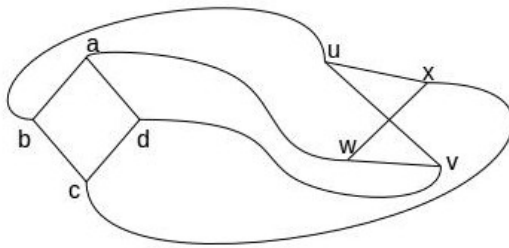
1.2 Gleichheit von Graphen



als labeled graphs: $G_1 = G_2 = G_4 \neq G_3$

⇒ 2 Graphen $G_1 = (V_1, E_1)$ und $G_2 = (V_2, E_2)$ sind isomorph wenn es einen bijektive Abbildung¹ $\pi : V_1 \rightarrow V_2$ gibt, sodass $\{x, y\} \in E_1 \Leftrightarrow \{\pi(x), \pi(y)\} \in E_2$

¹https://de.wikipedia.org/wiki/Bijektive_Funktion



bijektive Abbildung: jedes Element von

1. wird zu genau einem Element von 2. zugeordnet

$$\pi(a) = w, \pi(b) = u, \pi(c) = x, \pi(d) = v$$

→ hier ergibt bijektive Abbildung keinen Isomorphismus, da Bild(d) und Bild(c) Kante haben, jedoch v und x keine Kante haben

Durch folgende bijektive Abbildung wird aber Isomorphie erreicht:

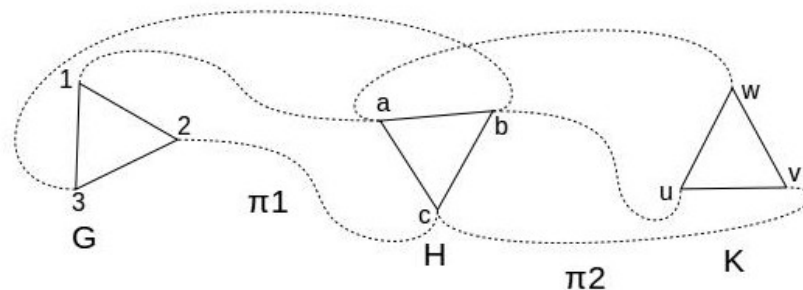
$$\pi(a) = w, \pi(b) = x, \pi(c) = u, \pi(d) = v$$

Bezogen auf die Labels kann es mehrere mögliche Isomorphismen geben.

Schreibweise: $G \simeq H$ (G ist isomorph zu H) mit $G \xrightarrow{\pi} H, G \xleftarrow{-\pi} H$ sodass π isomorph ist

Reflexivität: Ein Graph ist zu sich selbst immer isomorph: $G \simeq G$

Symmetrie: $G \simeq H \Leftrightarrow H \simeq G$ Transitivität: $G \simeq H, H \simeq K \Rightarrow G \simeq K$



\simeq ist eine Äquivalenzrelation → Isomorphie teilt Graphen in Klassen ein (Isomorphieklassen)

Nebenbemerkung: Labeled Graphen?

Zusätzliche Bedingung benötigt: $\lambda(\pi(x)) = \lambda(x) \rightarrow$ Labels müssen erhalten bleiben!

Testen auf Gleichheit

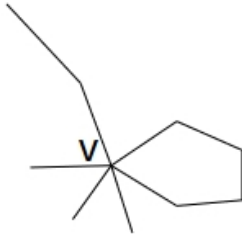
Gegeben: $G_1 = (V_1, E_1), G_2 = (V_2, E_2)$

Frage: Sind die Graphen isomorph?

Grundbedingungen:

1. $|V_1| = |V_2| \rightarrow$ gleiche Anzahl von Knoten
2. $|E_1| = |E_2| \rightarrow$ gleiche Anzahl von Kanten

1.3 Eigenschaften von Graphen



Nachbarknoten von v : $N(v) := \{y \in V \mid \{v, y\} \in E\}$

$$\deg(v) := |N(v)|$$

$$\delta(G) := \min_{v \in V} \deg(v)$$

$$\Delta(G) := \max_{v \in V} \deg(v)$$

Def: Ein Graph heißt **REGULÄR** wenn $\Delta(G) = \delta(G)$
(wenn alle Knoten gleichen Grad haben)

Gradfolge von G :

$$\mathcal{F} = (n_0, n_1, n_2, \dots, n_{|V|-1}) \text{ mit } n_k := |\{x \in V \mid \deg(x) = k\}|$$

$$\delta(G) \geq 0$$

$$\Delta(G) \leq |V| - 1$$

Beispiel:



$$\begin{array}{cccccc} & 0 & 1 & 2 & 3 & 4 \\ \mathbf{F} = & (0 & 4 & 0 & 0 & 1) \end{array}$$



$$\begin{array}{cccc} & 0 & 1 & 2 & 3 \\ \mathbf{F} = & (0 & 4 & 0 & 0) \end{array}$$

bei Isomorphie: $\mathcal{F}_1 = \mathcal{F}_2 \rightarrow$ Isomorphismus π erhält Grad der Knoten!

1.4 Graph-Invarianten

Eigenschaften, die unter Isomorphie erhalten bleiben

\mathcal{G} ... Menge aller Graphen

F... ist ein Graph invariant wenn

$$F : \mathcal{G} \rightarrow X \quad (1)$$

die Eigenschaft hat, dass

$$G \simeq H \Rightarrow F(G) = F(H) \quad (2)$$

Invarianten bis jetzt: $|V|, |E|$, Gradfolge \mathcal{F}

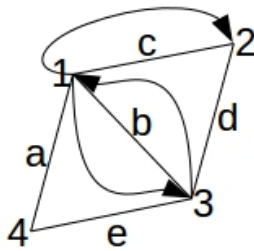
Wenn $F(G) \neq F(H)$ für irgendeine Grapheninvariante $\Rightarrow G \not\simeq H$

1.5 Pfade und Zusammenhänge

Kantenzug: Folge von Kanten in G

$x_0, e_1, x_1, e_2, x_2, \dots, e_l, x_l$ sodass $e_i := \{x_{i-1}, x_i\}$

Beispiel:



Weg: Kantenzug sodass $e_i \neq e_j$ für $i \neq j$ (keine Kante doppelt verwenden)

Pfad: Kantenzug sodass $x_i \neq x_j$ für $(i, j) \neq (0, l)$ mit 0 =Startknoten und l =Endknoten des Pfades (keinen Knoten mehrfach bis auf x_0, x_l)

- offen: $x_0 \neq x_e$



- geschlossen: $x_0 = x_e$ (nur hier 1 Knoten doppelt benutzt!)



Definition: G ist zusammenhängend wenn es zwischen je zwei Knoten $x, y \in V$ einen Kantenzug gibt

Frage:

1. Ist Zusammenhang eine Grapheninvariante?
2. Kann man in der Definition Kantenzug durch Weg, Pfad oder Kreis ersetzt?

2 Vorlesung 21.10.2016

3 Vorlesung 28.10.2016

4 Vorlesung 11.11.2016

5 Vorlesung 18.11.2016

6 Vorlesung 25.11.2016

7 Vorlesung 02.12.2016

8 Vorlesung 09.12.2016

9 Vorlesung 16.12.2016

Metrik:

1. $d_{uu} = 0$
2. $d_{uv} = 0 \Rightarrow u = v$
3. $d_{uv} = d_{vu}$
4. $d_{uv} + d_{vw} \geq d_{uw}$ (Dreiecksungleichung)

Pseudometrik: -,1,2,3

Metrik: 0,1,2,3

Distanzfunktion: 1,2

4-Punkte-Bedingung:

Eine Distanzfunktion d ist eine additive (Baum) Metrik wenn je vier Punkte so geordnet werden können, daß:

$$d_{xy} + d_{uv} \leq d_{xu} + d_{yv} = d_{xv} + d_{yu} \Leftrightarrow \forall x,y,u,v \text{ gilt:}$$

$$d_{xy} + d_{uv} \leq \max\{d_{xu} + d_{yv}, d_{xv} + d_{yu}\}$$

Isolationsindex:

$$l(e) = \alpha(A|B) = \max(0, \min_{\substack{x,y \in A \\ u,v \in B}} \frac{1}{2} [\max\{d_{xu} + d_{yv}, d_{xv} + d_{yu}\} - (d_{xy} + d_{uv})])$$

=Länge der Baumkante, die A,B trennt oder ≤ 0 wenn $A|B$ keine Teilbäume bestimmt.

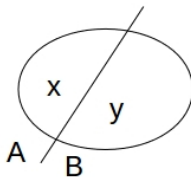
Wenn d eine additive Distanzfunktion:

- $\alpha(A|B) \geq 0$
- $A|B$ entspricht einer Kante im Baum $\Leftrightarrow \alpha(A|B) > 0$

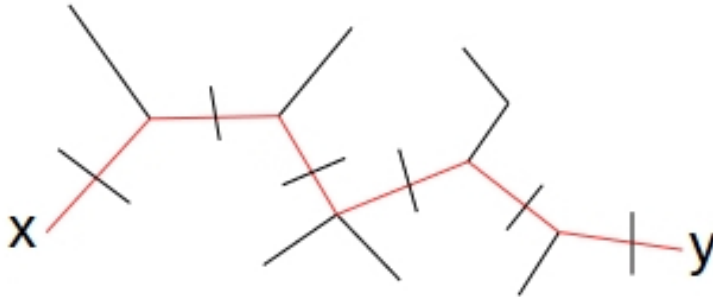
Splitpseudometrik:

$$\delta_{A|B}(x, y) = \begin{cases} 1 : x \in A, y \in B \\ 1 : x \in B, y \in A \\ 0 : x, y \in A \\ 0 : x, y \in B \end{cases} \quad (3)$$

x, y durch $A|B$ getrennt $\Leftrightarrow \delta_{A|B}(x, y) = 1$



$$d_T(x, y) = \sum_{(A|B) \in \Sigma(T)} \alpha(A|B) \cdot \delta_{A|B}(x, y)$$



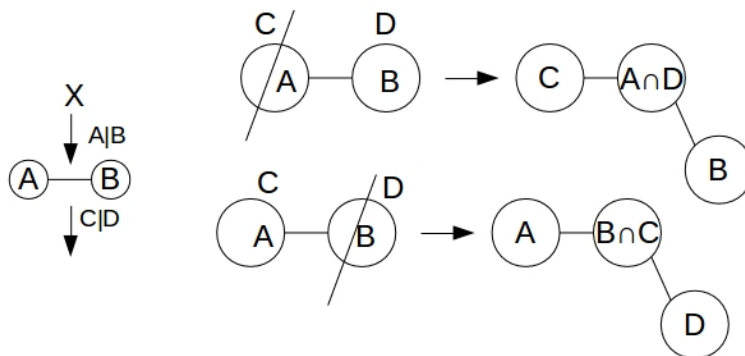
Genau die splits entlang des Pfades von x und y trennen x,y

Splits $\Sigma(T) \rightarrow \text{Baum}$

wir wissen $\Sigma(T)$ ist kompatibel

$A|B, C|D \in \Sigma(T)$ dann mindestens einer der vier Durchschnitte:

$A \cap C, A \cap D, B \cap C, B \cap D$ leer



jeder split-Teil GENAU eine der Mengen

Frage: Wie können Isolationsindizes, schnell und und alle Möglichkeiten durch-
zuprobieren, erzeugt werden?

Lösung: effiziente Berechnung von $\alpha(A|B) > 0$

Idee: erweitere X schrittweise

$|A|, |B| = 1$

$X' \leftarrow X \cup \{w\}$

$A \cup B = X$

in X' :

- $X \setminus \{w\}$
- $A \cup \{w\} | B$
- $B \cup \{w\} | A$

$$\beta_{xy|uv} := \frac{1}{2} \max\{d_{xu} + d_{yv}, d_{xv} + d_{yu}\} - (d_{xy} + d_{uv})$$

erster Fall:

$$\alpha(\{x\}|X) = \min_{u,v \in X} \beta_{xw|uv} = \min_{u,v \in X} \frac{1}{2}(d_{wu} + d_{wv} - d_{uv})$$

zweiter Fall:

$$\alpha(A|B) = \min_{\substack{x,y \in A \\ u,v \in B}} \beta_{xy|uv}$$

$$\alpha(A \cup \{w\}|B) = \min\left\{\min_{\substack{x,y \in A \\ u,v \in B}} \beta_{xy|uv}, \min_{\substack{y \in A \\ u,v \in B}} \beta_{yw|uv}, \min_{\substack{x \in A \\ u,v \in B}} \beta_{xw|uv}\right\}$$

$$\Rightarrow \alpha(A \cup \{w\}|B) \leq \alpha(A|B)$$

Also: wenn $\alpha(A|B) \leq 0 \Rightarrow \alpha(A \cup \{w\}|B)$ auch ≤ 0

\Rightarrow nur Splits auf X mit $\alpha(A|B) > 0$ müssen erwartet werden

Wenn d additiv \Rightarrow Baum \Rightarrow splits $\Sigma(T)$ kompatibel \Rightarrow es gibt nicht mehr als $2|X|$ splits

\Rightarrow Die Isolationsindizes aller Splits mit $\alpha(A|B) > 0$ können in $\mathcal{O}(|x|^5)$ berechnet werden:

$|x|$ Erweiterungsschritte für $\mathcal{O}(|x|)$ splits mit Aufwand $\mathcal{O}(|x|^3)$

Theorem:[Bandelt,Dress]

Sei d eine Pseudometrik auf X. Dann gibt es eine Pseudometrik d^0 auf X sodaß

$$d(x, y) = \sum_{A|B} \underbrace{\alpha(A|B)}_* \cdot \delta_{A|B}(x, y) + d^0(x, y)$$

$$* \alpha(A|B) = 0 \text{ wenn } \min_{\substack{x,y \in A \\ u,v \in B}} \beta_{xy|uv} < 0$$

außerdem gilt: $\Sigma(d) = \{(A|B)\}$

$\alpha(A|B) > 0$ hat höchstens $\mathcal{O}(|x|^2)$ Elemente

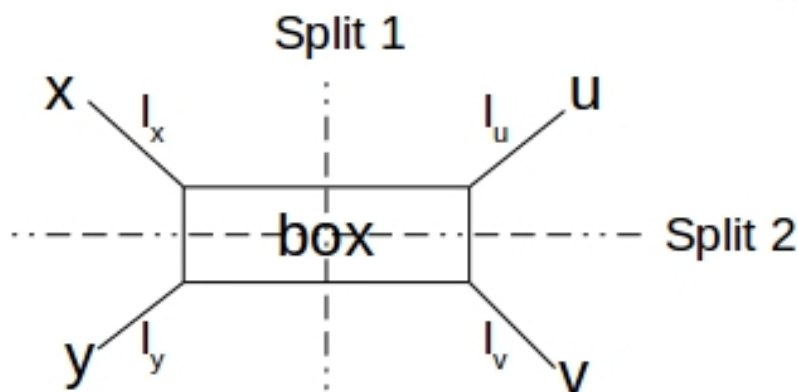
alle $\alpha(A|B) > 0$ können in $\mathcal{O}(|x|^6)$ Elemente berechnet werden.

- d additiv $\Rightarrow d^0 = 0$
- d^0 heißt split-primer
- d heißt total zerlegbar wenn $d^0 = 0$

allgemeine Pseudometrik auf 4 Punkten

Anzahl unabhängigen Distanzen: 6





$$d_{xu} + d_{xy} - d_{uy}$$

$$(l_x + a + l_u) + (l_x + b + l_y) - l_u - a - b - l_y = 2l_x$$

$$l_x = \frac{1}{2} [\underbrace{d_{xu} + d_{xy} - d_{uy}}_{\geq 0 (\text{Dreiecksungleichung})}]$$

Split 1:

$$d_{xv} + d_{yu} - (d_{xy} + d_{uv}) =$$

$$l_x + a + b + l_v$$

$$+ l_y + a + b + l_u$$

$$- l_x - b - l_y$$

$$- l_u - b - l_v = 2a$$

Split 2:

$$d_{xu} + d_{yv} - (d_{xy} + d_{uv}) =$$

$$l_x + a + l_u$$

$$+ l_y + a + l_v$$

$$- l_x - b - l_y$$

$$- l_y - b - l_u = 2(a - b) \leq 2a$$

$$\alpha(\{xy\}|\{uv\}) = a$$

$$\alpha(\{xu\}|\{yv\}) = b$$

Baum $\Rightarrow b=0$

Messung der Baumartigkeit:

$$B := \frac{1}{\binom{n}{4}} \sum_{\substack{i < j < k < l \\ i, j, k, l \in X}} \frac{b_{ijkl}}{a_{ijkl} + b_{ijkl}}$$

Mittelwerte von in der Box

$B \approx$ Baumartig

$B \approx \frac{1}{2}$ völlig verrauscht, netzwerk-artig

Travelling sales person problem (TSP)

geschlossene Tour Voraussetzung

$|X| > 1$ (Anzahl der Städte größer 1)

Metrik d auf X gegeben

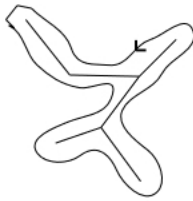
Tour: Permutation von X : π

$$L(\pi) = \sum_{i=1}^{|X|} d_{\pi(i-1)\pi(i)} \quad (\text{lesen als indices modulo } |X|)$$

Definition Mastertour:

Einschränkung von π auf $X' \subseteq X$ löst das TSP auf X

Wenn d eine additive Metrik (Baum) ist dann existiert eine Mastertour (optimale Lösung) die genau ein Mal um den Baum herum führt.



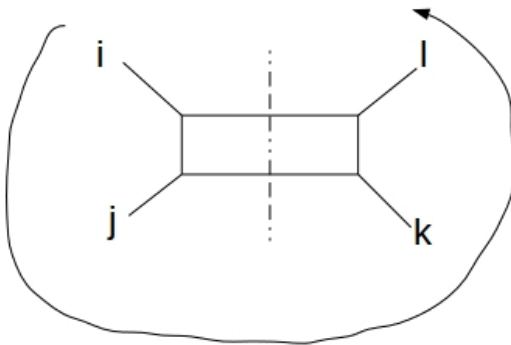
Eine Metrik hat die KALMANSON-Eigenschaft, wenn man X so ordnen kann, daß

$$d_{ij} + d_{kl} \leq d_{ik} + d_{jl} \quad \forall i < j < k < l$$

und

$$d_{il} + d_{jk} \leq d_{ik} + d_{jl} \quad \forall i < j < k < l$$

→ für jedes Quadrupel tauchen höchstens die Splits $ij|kl$, $il|jk$ auf
 d ist Kalmanson \Leftrightarrow das TSP mit Distanz d einen Mastertour hat



Wenn d Kalmanson ist (zirkulär zerlegbar) $\Rightarrow d$ splitzerlegbar (planar darstellbar)

\nLeftarrow (Umkehr falsch)

$$d = \underbrace{\sum_{A|B} \alpha(A|B) \cdot \delta_{A|B}}_{\text{fast immer Kalmanson}} + \underbrace{\delta^0}_{\substack{\text{Rauschen} \\ (\text{split } \text{Primaeranteil})}}$$

Anteil der Distanz ohne phylogenetische Information:

$$\frac{\sum_{x \neq y} \delta^0(x, y)}{\sum_{x \neq y} \delta(x, y)}$$

(Maß für die Größe des Rauschens \rightarrow keine phylogenetische Information)

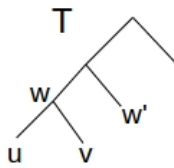
10 Vorlesung 21.12.2016

10.1 neighbor joining

geg: Distanzmatrix (d) auf Menge X von Taxa \rightarrow Baum (ungewurzelt)

Iteration:

1. suche $\operatorname{argmin}_{x,y} \tilde{d}_{xy} = \{u, v\}$
2. ersetze $\{u, v\} \rightarrow w$ (neuer Knoten)
3. berechne d_{wz} für $z \neq u, v \rightarrow$ Schritt 1



$\mathbf{d} \rightarrow \mathbf{T}$

\tilde{d} Transformation von d

$F: d \mapsto \tilde{d}$

$d_{wz} = \phi(d_{uz}, d_{vz}, d_{uv})$

Ein Baumrekonstruktionsalgorithmus $\mathcal{A}: d \mapsto T$ ist konsistent wenn:

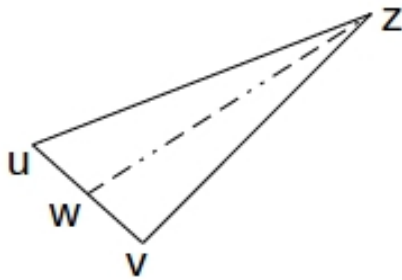
Falls d ein additive Baum-Metrik mit Baum \hat{T} ist, dann ist $\mathcal{A}(d) = \hat{T}$

Beispiel:

$\tilde{d} = d$

$d_{wz} = \frac{1}{2} \cdot d_{uz} + \frac{1}{2} \cdot d_{vz}$ (WPGMA)

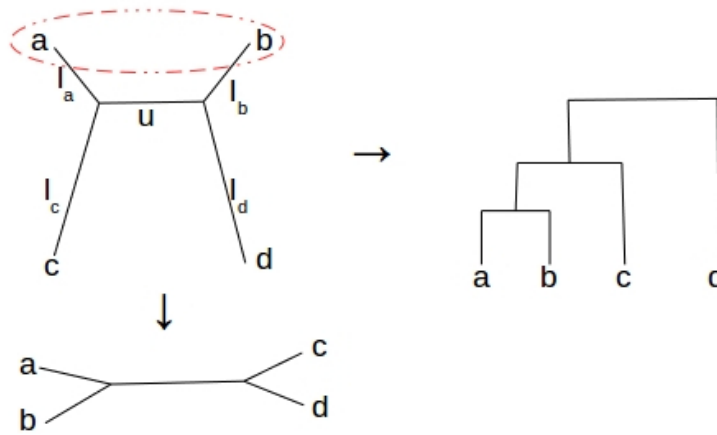
$d_{wz} = \frac{|u|}{|u|+|v|} \cdot d_{uz} + \frac{|v|}{|u|+|v|} \cdot d_{vz}$ (UPGMA)



Ist der zugehörige Algorithmus konsistent?

Gegenbeispiel:

$l_a, l_b, q \ll l_c, l_d \Rightarrow \operatorname{argmin}_{x,y} \tilde{d}_{xy} = \{a, b\}$



(Problem: LBA - long branch attraction)

Lösung:

Abstand eines Punktes von allen anderen Punkten berechnen: $r(u) = \sum_{x \neq u} d(x, u)$

$$\tilde{d}_{xy} = d_{xy} - \alpha \cdot r(x) - \beta \cdot r(y)$$

$$\alpha = \beta = \frac{1}{n-2} \text{ mit } n = \text{Zahl der Taxa}$$

Lemma: Wenn d eine additive Baum-Metrik ist und $\{u, v\} = \operatorname{argmin}_{x, y} \tilde{d}_{xy} = \{u, v\} \Rightarrow u, v$ wird cherry genannt.

$\{u, v\} \mapsto w$ (u und v mittels Vaterknoten w vereinigen)

$$d(u, w) = \frac{1}{2} \cdot d(u, v) + \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{n-2} [r(u) - r(v)]$$

$$\text{durch Symmetrie: } d(v, w) = \frac{1}{2} \cdot d(u, v) + \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{n-2} [r(v) - r(u)]$$

$$d(w, z) = \frac{1}{2} \cdot [d(u, z) - d(u, w)] + \frac{1}{2} \cdot [d(v, z) - d(v, w)]$$

$$= \frac{1}{2} \cdot [d(u, z) + d(v, z)] - d(u, w)$$

[Paper: Gascuel + Steel, Mol Biol Evol, 23 Seite 1997-2000 (2006)²]

10.2 Neighbor Net

Kalmanson Metrik

→ zirkuläre Ordnung der Taxa

- Auswahl der Nachbarn
- Update der Distanzen

Initialisierung: Jeder Punkt ist in einem separaten Cluster C_i , mit Punkten x, y, \dots

$$d(C_i, C_j) := \frac{1}{|C_i| |C_j|} \sum_{\substack{x \in C_i \\ y \in C_j}} d(x, y)$$

²<http://mbe.oxfordjournals.org/content/23/11/1997.long>

$$Q(C_i, C_j) := (m-2) \cdot d(C_i, C_j) - \underbrace{\sum_{k \neq i} d(C_i, C_k)}_{(m-2) \cdot r(C_i)} - \underbrace{\sum_{k \neq j} d(C_j, C_k)}_{(m-2) \cdot r(C_j)}$$

mit m = Anzahl Cluster

(NI-Formale für Cluster)

Bestimme $i^*, j^* = \operatorname{argmin}_{i,j} Q(C_i, C_j)$

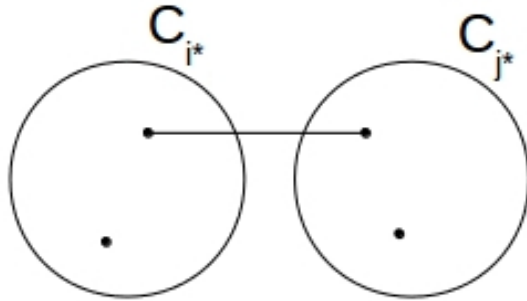
C_i, C_j enthält jeweils entweder 1 oder 2 Knoten

für Punkte in $x_i \in C_{i^*}$ und $x_j \in C_{j^*}$

$$\hat{Q}(x_i, x_j) = (\hat{m}-2) \cdot d(x_i, x_j) - \sum_k d(x_i, C_k) - \sum_k d(x_j, C_k)$$

$$\hat{m} = m - \underbrace{2}_{i^*, j^*} + |C_{i^*}| + |C_{j^*}|$$

Erkläre x^*, y^* mit $x^* \in C_{i^*}, y^* \in C_{j^*}$ (mit jedem Schritt eine Kante mehr)



y hat 2 (verschiedene) Nachbarn x, z

$a \neq x, y, z, u, v$

$$d(u, a) = \alpha \cdot d(x, a) + \beta \cdot d(y, a)$$

$$d(v, a) = \beta \cdot d(y, a) + \gamma \cdot d(z, a)$$

$$d(u, v) = \alpha \cdot d(x, y) + \beta \cdot d(x, z) + \gamma \cdot d(y, z)$$

mit $\alpha + \beta + \gamma = 1$; $\alpha, \beta, \gamma \geq 0$; $\alpha = \beta = \gamma = \frac{1}{3}$

Theorem: Wenn d Kalmanson Eigenschaften hat
 \Rightarrow Neighbor Net erzeugt die zugehörige zirkuläre Ordnung und identifiziert damit
 alle Splits mit nichtnegativen $\beta_{A|B}$

letzter Schritt im Neighbor Net Algorithmus:

$$\min_{\substack{\beta_{A|B} \forall A|B \\ \text{cirkuläre Splits}}} \left(\sum_{x,y} (d(x, y) - \sum_{\text{splits}} \beta_{A|B} \cdot \delta_{A|B}(x, y))^2 \right) \text{ mit } \beta_{A|B} \geq 0$$