

L-MinHash：一种蛋白质同源性 搜索的高效算法

答 辩 人：项溢馨

指导老师：王和兴

2022 年 6 月 9 日

内容提要

01 选题背景与研究意义

02 蛋白质同源性搜索问题 —— $O(n^2 l^2)$

03 蛋白质同源性搜索的高效算法L-MinHash

理论基础 : Jaccard相似度是编辑相似度的上界

如何处理 l^2 : Jaccard相似度估计的近似算法MinHash

如何处理 n^2 : 基于Jaccard相似度的LSH聚类算法

04 实验结果

05 总结与展望

内容提要

01 选题背景与研究意义

02 蛋白质同源性搜索问题 —— $O(n^2 l^2)$

03 蛋白质同源性搜索的高效算法L-MinHash

理论基础 : Jaccard相似度是编辑相似度的上界

如何处理 l^2 : Jaccard相似度估计的近似算法MinHash

如何处理 n^2 : 基于Jaccard相似度的LSH聚类算法

04 实验结果

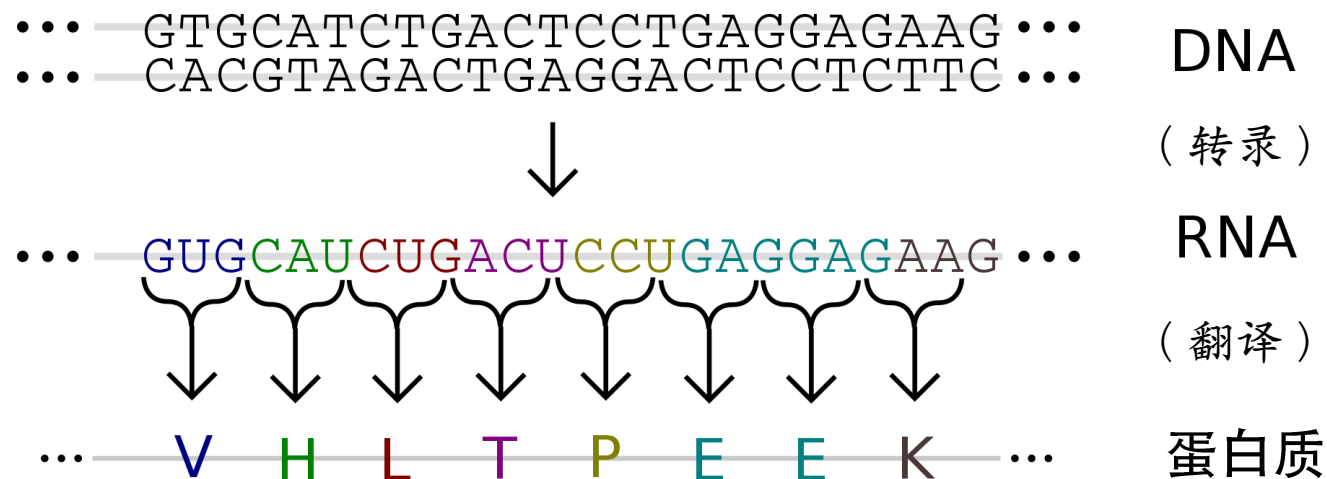
05 总结与展望

选题背景与研究意义

分子生物学

- DNA: 由A、C、G、T四种碱基
- RNA: 由A、C、G、U四种碱基
- 蛋白质: 由 20 种氨基酸

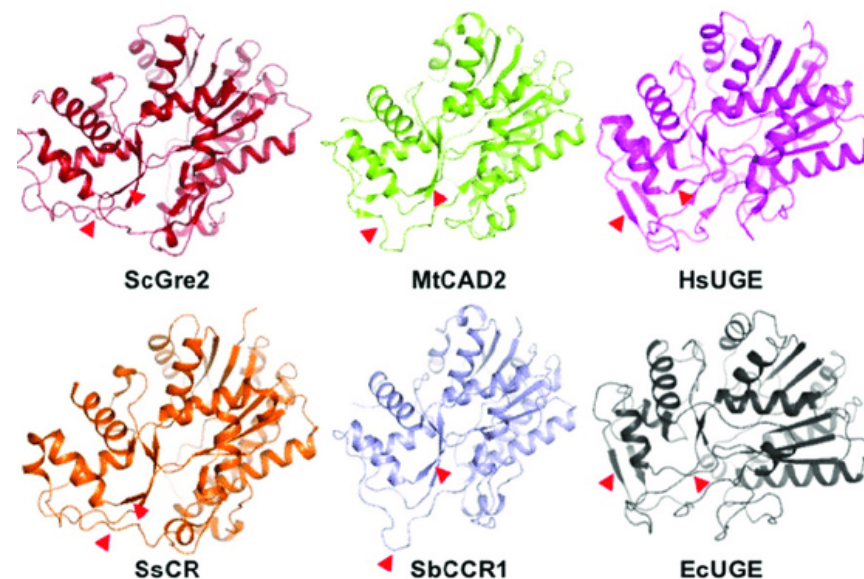
组成的分子序列
(字符串)



选题背景与研究意义

同源蛋白质

	$\alpha 12$	$\beta 3'$
CaGre2	298 SDKSVIAE	268 SGRFT--
ScGre2	297 SGATHNT-	268 -ARFT--
SsCR	293 SDDFS---	265 --RFN--
MtCAD2	281 ADDKPYV-	257 ---VAH-
SbCCR1	300 SDEVNPRK	275 --RVLH
HsUGE	294 -YKVV---	295 ---YS--
EcUGE	286 -YHFA---	261 --LGAGV



- 由一个**共同祖先**演化而来的多个结构间所具有的**共性**特征
- **高度相似性**意味两个序列极有可能拥有共同祖先
- 蛋白质的氨基酸序列决定其三维结构，从而决定其**功能特性**
→进一步分析，应用

内容提要

01 选题背景与研究意义

02 蛋白质同源性搜索问题 —— $O(n^2 l^2)$

03 蛋白质同源性搜索的高效算法L-MinHash

理论基础 : Jaccard相似度是编辑相似度的上界

如何处理 l^2 : Jaccard相似度估计的近似算法MinHash

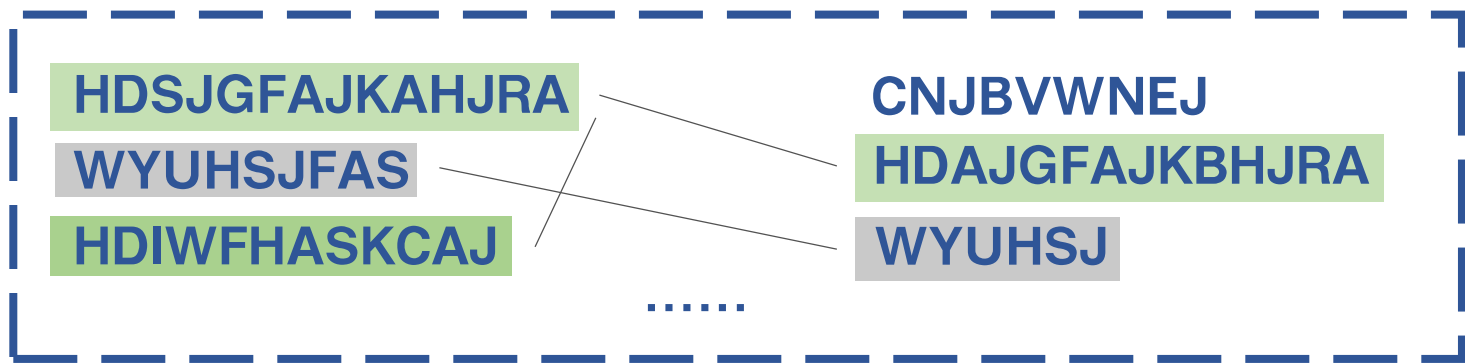
如何处理 n^2 : 基于Jaccard相似度的LSH聚类算法

04 实验结果

05 总结与展望

蛋白质同源性搜索问题

蛋白质同源性搜索问题



编辑相似度 $E_s(a, b)$

- 编辑相似度的定义基于编辑距离
- 编辑距离指两个字符串之间,通过增删改的编辑操作,由一个转换成另一个所需的最少操作次数

增	删	改
AB	ABB	AC
ABB	AB	AB

$$E_d(a, b) = E_d(b, a) = \frac{\text{lev}(a, b) \text{ 编辑距离}}{\max(|a|, |b|)}$$

$$E_s(a, b) = 1 - E_d(a, b)$$

蛋白质同源性搜索问题

动态规划求解编辑距离 $O(l_a l_b)$

		A	B	B	C
	0	1	2	3	4
A	1	0	1	2	3
C	2	1	1	2	3
B	3	2	2	1	2

$$\text{lev}(a, b) = \begin{cases} |a| & \text{if } |b| = 0, \\ |b| & \text{if } |a| = 0, \\ \text{lev}(\text{tail}(a), \text{tail}(b)) & \text{if } a[0] = b[0], \\ 1 + \min \begin{cases} \text{lev}(\text{tail}(a), b) \\ \text{lev}(a, \text{tail}(b)) \\ \text{lev}(\text{tail}(a), \text{tail}(b)) \end{cases} & \text{otherwise} \end{cases}$$

蛋白质同源性搜索问题的时间复杂度

$O(n^2 l^2)$

n : 蛋白质序列数量 8×10^6

$3 \times 10^{18} \approx 3 \times 10^{10}$ 秒

l : 蛋白质序列平均长度 200

≈ 1000 年

蛋白质同源性搜索问题

研究现状及挑战

- 序列比对算法： Smith-Waterman算法和Needleman-Wunsch算法及其优化
- 启发式策略加速： FASTA和BLAST软件
- 哈希算法避开序列直接比较： Mash、Mashmap和Mhap
- 挑战： 蛋白质序列长度过长、数据规模庞大
- 目标： 在可接受时间范围内快速搜索出高相似度的序列对

内容提要

01 选题背景与研究意义

02 蛋白质同源性搜索问题 —— $O(n^2 l^2)$

03 蛋白质同源性搜索的高效算法L-MinHash

理论基础 : Jaccard相似度是编辑相似度的上界

如何处理 l^2 : Jaccard相似度估计的近似算法MinHash

如何处理 n^2 : 基于Jaccard相似度的LSH聚类算法

04 实验结果

05 总结与展望

蛋白质同源性搜索的高效算法L-MinHash

设计思路

- 对蛋白质序列按相似度聚类，在更小的类中计算编辑相似度

HDSJGFAJKAHJRA
HDAJGFAJKBHJRA
HDIWFHASKCAJ

.....

CNJBVWNEJ
WYUHSJ
WYUHSJFAS

随机序列	长度	相似度	概率
	1	100%	1/20
	2	50%	1/160

若 8×10^6 条聚成10000簇，则平均每簇仅800条需两两比对
在每个簇中分别求解 时间复杂度从 3×10^{18} 变成 3×10^{14}

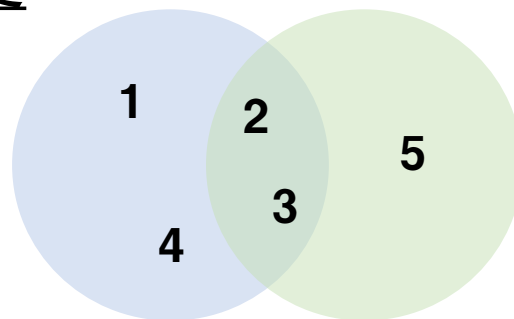
- 何种距离度量 编辑距离 $O(l^2)$
- 何种聚类算法 ~~k-means~~ 聚类 $O(nkt)$

k : 簇数
 t : 迭代次数

蛋白质同源性搜索的高效算法L-MinHash

距离度量：Jaccard相似度

$$J_s(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|}$$



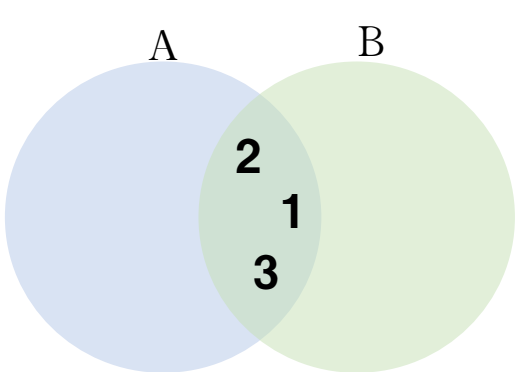
$$J_s(\{1, 2, 3, 4\}, \{2, 3, 5\}) \\ = \frac{|\{2, 3\}|}{|\{1, 2, 3, 4, 5\}|} = \frac{2}{5}$$

- Jaccard相似度是编辑相似度的上界（论文中已证明）
- Jaccard相似度不超过阈值，则编辑相似度一定不高于阈值，两个序列肯定不相似
- 计算的时间复杂度 $O(n + m)$

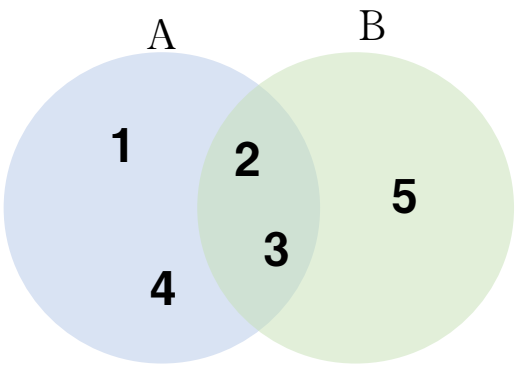
蛋白质同源性搜索的高效算法L-MinHash

Jaccard相似度估计的近似算法MinHash

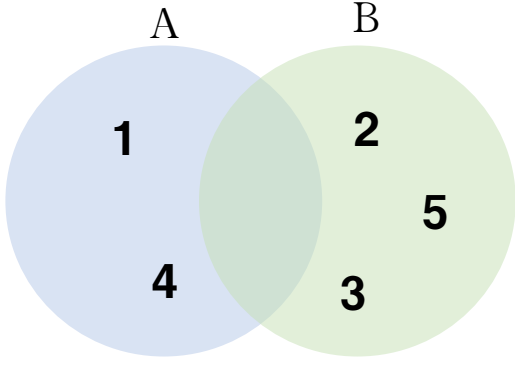
$$J_s(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|}$$



例：哈希函数为模3操作 集合A: 1 2 0 集合B: 1 2 0
 哈希函数为模4操作 集合A: 1 2 3 集合B: 1 2 3



集合A: 1 2 0 1 集合B: 2 0 2
集合A: 1 2 3 0 集合B: 2 3 1

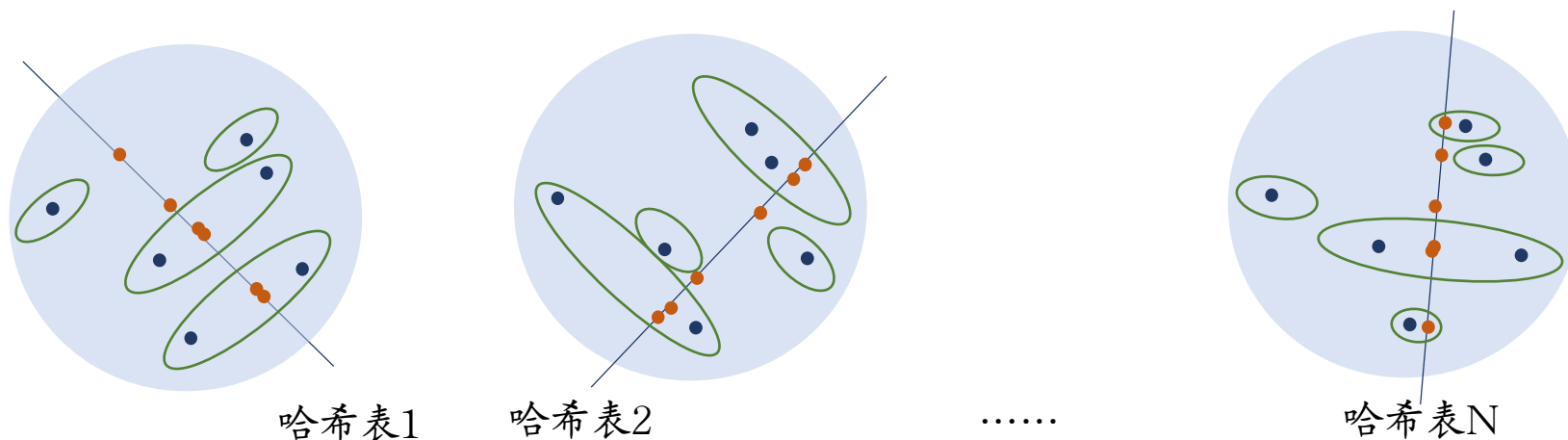


集合A: 1 1 集合B: 2 0 2
集合A: 1 0 集合B: 2 3 1

- 交集集中的数命中最小值则MinHash相等
- $\Pr[h_{min}(A) = h_{min}(B)] = J_s(A, B)$
- 重复多次哈希即可估计交集大小，进而估计Jaccard相似度

蛋白质同源性搜索的高效算法L-MinHash

聚类算法：基于Jaccard相似度的局部敏感哈希（LSH）

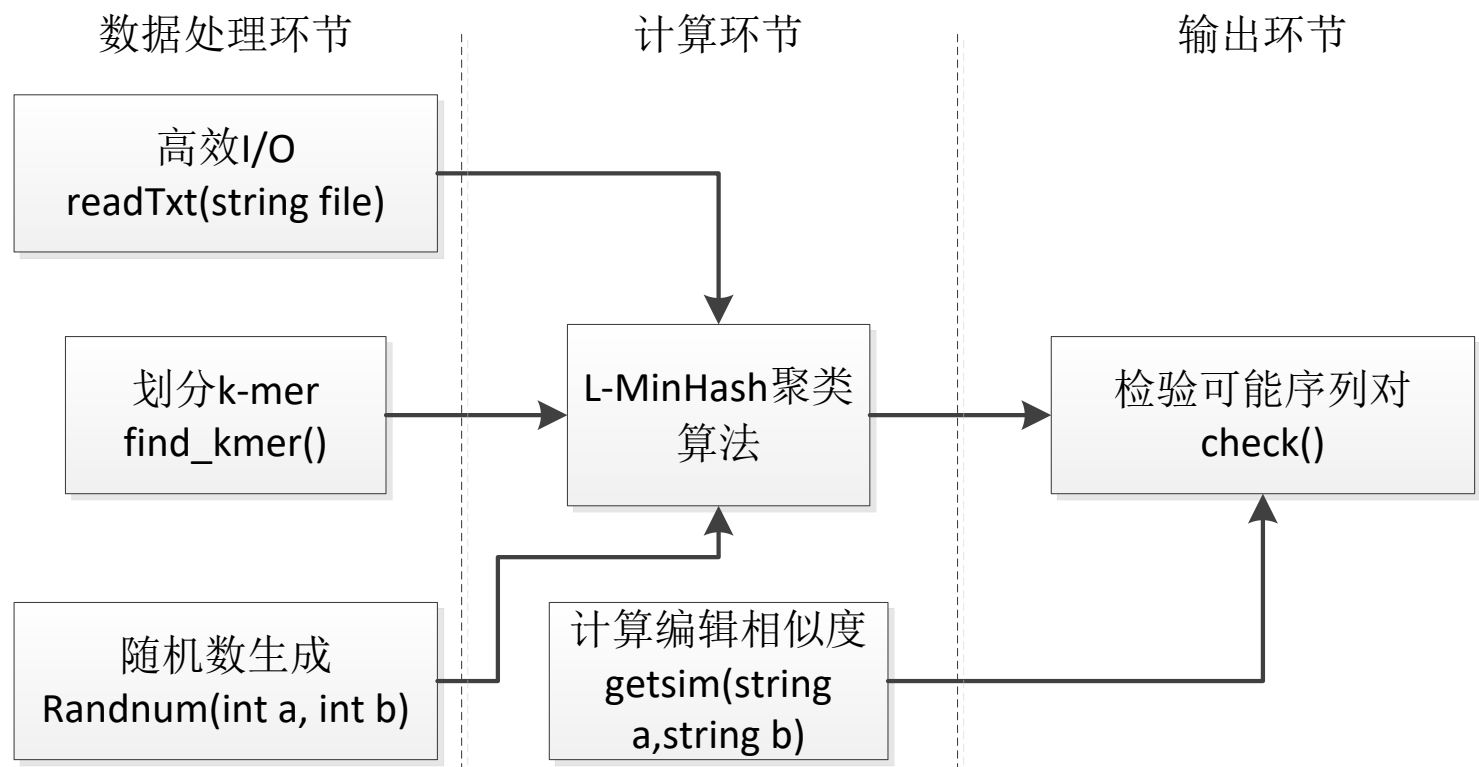


- 非常简单的哈希函数：效率高，步骤简洁，但误差大
- 对序列个数 n 线性的时间复杂度
- 独立重复地多次哈希可以迅速降低错误率
- 每次哈希都能在一起的数据，说明就是真正相似的数据

蛋白质同源性搜索的高效算法L-MinHash

算法框架

$L\text{-MinHash} = \text{MinHash} + \text{LSH}$



蛋白质同源性搜索的高效算法L-MinHash

算法伪代码（部分）

算法 4.1 k-mer 分割算法

```
输入：长度为  $L$  的蛋白质序列  $S$ , k-mer 的长度  $k$ 
输出：输入序列  $S$  的全部  $k$ -mer 加权集合  $V$ 
1:  $V \leftarrow []$  //初始化集合
2: for  $i = 1$  to  $L-k+1$  //每条序列拥有的 k-mer 数量为  $L-k+1$ 
3:    $s \leftarrow S[i..i+k-1]$ 
4:    $V \leftarrow V \cup \{s, H[s]\}$ 
5:    $H[s] = H[s]+1$ 
6: end for
```

算法 4.2 Order Min Hash 算法

```
输入：n 组蛋白质序列  $S[]$ , k-mer 的长度  $k$ , 散列函数模数  $p$ , 全域散列模数  $pp$ 
输出：聚类后存在同源性可能的序列对集合  $V$ 
1:  $V \leftarrow []$ 
2: let  $A[1..L]$  be a new array //A 存放散列函数的基数
3: for  $i=1$  to  $L$ 
4:    $A[i] = \text{RANDOM}(1, p-1)$  //生成  $L$  组散列函数
5: end for
6: for  $ii = 1$  to  $L$ 
7:   for  $i = 1$  to  $n$ 
8:      $m \leftarrow |k\_mer[i]|$  //m 是第  $i$  个序列 k-mer 的数量
9:     for  $j = 1$  to  $m$ 
10:       $x \leftarrow k\_mer[i][j]$ 
11:       $val = 1$  //val 用来计算 k-mer 的散列值
12:      for  $jj = 1$  to  $k$ 
13:         $val = (val * A[ii] + x[jj]) \% p$ 
14:      end for
15:       $hash[j] = val \% pp$ 
```

算法 4.3 动态规划求解编辑相似度

```
输入：长度分别为  $l_1, l_2$  的蛋白质序列  $S_1$  和  $S_2$ 
输出：输入序列  $S_1$  和  $S_2$  的编辑相似度  $s$ 
1: let  $dp[0..l_1][0..l_2]$  be a new array
2: for  $i = 0$  to  $l_1-1$ 
3:    $dp[i][0] = i$ 
4: end for
5: for  $i = 0$  to  $l_2-1$ 
6:    $dp[0][i] = i$ 
7: end for
8: for  $i = 1$  to  $l_1$ 
9:   for  $j = 1$  to  $l_2$ 
10:    if  $S_1[i] = S_2[j]$ 
11:       $dp[i][j] = dp[i-1][j-1]$ 
12:    else  $dp[i][j] = 1 + \min\{ dp[i-1][j], dp[i][j-1], dp[i-1][j-1] \}$ 
13:   end for
14: end for
15:  $s = 1 - dp[l_1][l_2] / \max(l_1, l_2)$ 
15: return  $s$ 

16: end for
17: select  $hash[1..m]$  corresponding to the smallest  $l$  values
//将最小的  $l$  个值放置在 hash 序列最左边,  $l$  个值内部保持原有序列排序
18: for  $j = 1$  to  $l$ 
19:    $v \leftarrow v \cup hash[j]$ 
20: end for
21:  $set[v] \leftarrow set[v] \cup i$  //对包含  $l$  个值和相对位置信息的列表做一个散列
22: end for
23: for  $i = 1$  to  $|set[ ]|$ 
24:   for  $j = 1$  to  $|set[i]|$ 
25:     for  $jj = j + 1$  to  $|set[i]|$ 
26:        $V \leftarrow V \cup \{ set[i][j], set[i][jj] \}$  //散列相同的两个序列可能同源
27:     end for
28:   end for
29: end for
30: end for
31: return  $V$ 
```


内容提要

01 选题背景与研究意义

02 蛋白质同源性搜索问题 —— $O(n^2 l^2)$

03 蛋白质同源性搜索的高效算法L-MinHash

理论基础 : Jaccard相似度是编辑相似度的上界

如何处理 l^2 : Jaccard相似度估计的近似算法MinHash

如何处理 n^2 : 基于Jaccard相似度的LSH聚类算法

04 实验结果

05 总结与展望

实验结果

模型的效率与准确性的对比

- 初步模型相较于现有模型（Order Min Hash, 2019）**提速**约30%
- 在一些适当参数下，初步模型能达到**较高的准确率**

初步模型在真实数据集上的效果

- 在将 8×10^6 条序列中共找到992, 821对相似度高于0.7的序列对

```
1 ILSSTXCGJGAKSMJFXZJGCJPOGTLVXXPGNBMNJDJTAXCTJBGLGWJJBKHSTUPKKMGJLGXPPGKVXUPZKPLJHHLXKKTLKKTJBKUMAJPJPJXGLWXWFGIVWXWJLXPKMXXGGJLGSUJUANWKPFK
2 ILSSTXCGJGAKSMJFXZJGCJPOGTLVXXPGNBMNJDJTAXCTJBGLGWJJBKHSTUPKKMGJLGXPPGKVXUPZKPLJHHLXKKTLKKTJBKUMAJPJPJXGLWXWFGIVWXWJLXPKMXXGGJLGSUJUANWKPFK
3 0.999493
4 IPPOGGPAALASTBJABHAXTGPUWXOOWPXTJGJAAJPXL TZOXSDSTJAJAUTSGXPLJTGABWLSWAMLGKPKAGXSBSAVVGHMJHBKRUOLJHGBOBTPHAPGVWGTABUGWOOWPWNGWZTGBTIWWIFHWGHI
5 IPPOGGPAALASTBJABHAXTGPUWXOOWPXTJGJAAJPXL TZOXSDSTJAJAUTSGXPLJTGABWLSWAMLGKPKAGXSBSAVVGHMJHBKRUOLJHGBOBTPHAPGVWGTABUGWOOWPWNGWZTKBTIWWIFHWGHI
6 0.999486
7 ITPXTA0OLKZJLPMKKTAMAWKSOTWSTKPLWUSWKAMLVPLKTUTSUJXHMTCP0BXVPSWUSAPGVASVUXLTTHAAGGGRLVPHLKMCKGWPPHLXPHXRTCOMLKKOHGOWGAUAJHSDZKSABXPJEIKPWFS
8 ITPXTA0OLKZJLPMKKTAMAWKSOTWSTKPLWUSWKAMLVPLKTUTSUJXHMTCP0BXVPSWUSAPGVASVUXLTTHAAGGGRLVPHLKMCKGWPPHLXPHXRTCOMLKKOHGOWGAUAJHSDZKSABXPJEIKPWFS
9 0.99935
10 IUPGPPVGPAPXATASTSPPKJOLPOUTGDAWPKLILFOBALLWTFAXPGCSBGFXOOTTWTMKAAMOCMABXLLAAXKPPPGPOHHOCLTBGASWSPBSPXBBXWTATXP5JISAMMOGGGKPCXPXZPLWAAYGOO
11 IUPGPPVGPAPXATASTSPPKJOLPOUTGDAWPKLILFOBALLWTFAXPGCSBGFXOOTTWTMKAAMOCMABXLLAAXKPPPGPOHHOCLTBGASWSPBSPXBBXWTATXP5JISAMMOGGGKPCXPXZPLWAAYGOO
12 0.999332
13 IPFLLOP0SLPLALLLPOLPSTAPIDATGG000LGMJXGTGA00LOLFOTLUOJTGKKYATAHGTEGTAGTKAHLTTAGSTA0UBTPPPWUBABPOOPSLOOCTGQGATTLVYUHATTHKTTTTTOXOGZMGABMAHI
14 IPFLLOP0SLPLALLLPOLPSTAPIDATGG000LGMJXGTGA00LOLFOTLUOJTGKKYATAHGTEGTAGTKAHLTTAGSTA0UBTPPPWUBABPOOPSLOOCTGQGATTLVYUHATTHKTTTTTOXOGZMGABMAHI
```

内容提要

01 选题背景与研究意义

02 蛋白质同源性搜索问题 —— $O(n^2 l^2)$

03 蛋白质同源性搜索的高效算法L-MinHash

理论基础 : Jaccard相似度是编辑相似度的上界

如何处理 l^2 : Jaccard相似度估计的近似算法MinHash

如何处理 n^2 : 基于Jaccard相似度的LSH聚类算法

04 实验结果

05 总结与展望

总结与期望

创新点和主要贡献

- 独立证明了序列间的Jaccard相似度是编辑相似度的**上界**（算法应用的理论基础）
- 利用**最小哈希和局部敏感哈希**设计了L-MinHash算法（最小哈希实现了Jaccard相似度的快速估计，局部敏感哈希基于相似度估计值对全部序列进行了聚类）
- **复现**了已有的模型**Order Min Hash**，并与之进行比较
- **实验结果**：分别在**模拟数据**和**真实数据**上对不同算法的性能进行了测试，实验结果验证了新算法具有出色的性能优势，值得进行深入研究。
- **不足**：系统框架较粗糙，算法性能仍有待改进
- **目标**：下一步继续完善算法，进行实验，对论文进行细致修改后，暑假投IEEE BIBM会议（生物信息学最具影响力三大国际会议之一），使之可以真正应用于生物学研究。

谢 谢

请各位老师批评指正