XXIII Международная конференция научно-технических работ школьников
«Старт в Науку»

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА

на тему:

Алгоритм нахождения наибольшей общей подпоследовательности для нескольких последовательностей Linear-MLCS

Выполнил:
Ученик Ришельевского научного лицея
Сидюк Дмитрий Андреевич

Научный руководитель:
Сидюк Андрей Анатольевич
Senior AI developer (math apparatus)
ROMAD Cyber Systems Inc.

Одесса-2021

Содержание

Список литературы

[1] Yanni Li и др. *A Real Linear and Parallel Multiple Longest Common Subsequences (MLCS) Algorithm*. 2016. URL: `https://www.kdd.org/kdd2016/papers/files/rpp0619-liA.pdf`.

1 Введение

Информация в различных своих проявлениях часто выражается в виде последовательностей элементов с конечным алфавитом, что порождает необходимость находить их наибольшие общие подпоследовательности. Будь то цепочка ДНК здорового человека и человека с генетическими отклонениями, паттерны поведения приложений и вредоносных программ, сравнение файлов и т.д. Для решения данной задачи было создано множество алгоритмов. Однако все эти решения объединяет серьезная проблема — они невероятно ресурсозатратные, требуют много памяти и времени для работы.

С современными темпами развития технологий объемы данных стремительно растут, что требует поиска более оптимальных решений проблемы поиска наибольших общих подпоследовательностей. В данной работе будет рассмотрен Linear-MLCS алгоритм, который заключается в построение неизбыточного графа наибольших общих подпоследовательностей *Non-redundant Common Subsequence Graph* (NCSG) с дальнейшими его прямой и обратной топологическими сортировками для устранения сопутствующих дефектов. Данный алгоритм намного эффективнее аналогов в использовании места и времени необходимого для работы, к тому же он позволяет найти абсолютно все возможные наибольшие общие подпоследовательности *Multiple Longest Common Subsequence* (MLCS) для неограниченного количества последовательностей.

Целью данной работы является реализация алгоритма Linear-MLCS на языках программирования Python и C++, а так же исследование некоторых зависимостей в полученных с его помощью последовательностях.

2 Реализация алгоритма на языке Python

Для наглядной демонстрации работы алгоритма реализуем его на языке Python. Принцип действия алгоритма состоит из 6 основных частей:

1. Избавление от уникальных элементов
2. Построение таблиц
3. Построение NCSG
4. Сортировка NCSG
5. Чтение NCSG

Рассмотрим каждую из частей на примере трех последовательностей

$$S_1 = TFGACGADTC \quad S_2 = ATGLCTCAFG \quad S_3 = CTADGTALCG$$

с алфавитом используемым на практике для описания цепочек ДНК $\Sigma_4 = \{A, C, G, T\}$

2.1 Избавление от уникальных элементов

Прежде всего следует избавиться от уникальных элементов последовательностей, т.к. элементы не содержащиеся во всех исходных последовательностях не могут содержаться и в их подпоследовательностях. Т.е. нужно удалить элементы отмеченные красным цветом

$$S_1 = TFGACGADTC \quad S_2 = ATGLCTCAFG \quad S_3 = CTADGTALCG$$

Для достижения данной цели напишем следующую функцию:

```
def Preprocessing(self, Sequences): #В функцию передается список исходных последовательностей
    if len(Sequences) > 0: #Проверяем, не пуст ли переданный список
        self.alphabet = set(Sequences[0]) #Запоминаем алфавит первой последовательности из списка
        for i in range(1, len(Sequences)): #Перебираем остальные последовательности
            self.alphabet = self.alphabet.intersection(Sequences[i]) #Удаляем уникальные элементы
    else:
        return()
    res = []
    for i in range(len(Sequences)):
        res.append([s for s in Sequences[i] if s in self.alphabet]) #Составляем обновленный
        ↪ список последовательностей
    return(res)
```

```
>>> data = [list('TFGACGADTC'), list('ATGLCTCAFG'), list('CTADGTALCG')]
>>> dataPreprocessed = Preprocessing(data)
>>> dataPreprocessed
[['T', 'G', 'A', 'C', 'G', 'A', 'T', 'C'], ['A', 'T', 'G', 'C', 'T', 'C', 'A', 'G'], ['C', 'T',
↪ 'A', 'G', 'T', 'A', 'C', 'G']]
```

Полученные последовательности без уникальных элементов

$$S_1 = TGACGATC \quad S_2 = ATGCTCAG \quad S_3 = CTAGTACG$$

мы используем в дальнейшем для построения таблиц Successor Tables.

2.2 Построение таблиц

Следующим шагом необходимо построить таблицы Successor Tables для каждой из последовательностей, ориентируясь на которые в дальнейшем будет построен NCSG. Построим таблицы следующей функцией:

```
def SuccessorTable(self, Sequences): #На вход функции передается список последовательностей
    res = []
```

```
    for i in range(len(Sequences)): #Рассматриваем каждую последовательность по очереди
        currTable = {char: [] for char in self.alphabet} #Создаем словарь, ключами которого
        ↪ являются элементы алфавита
        for j in range(len(Sequences[i])): #Перебираем элементы текущей последовательности
            for key in currTable.keys(): #Перебираем алфавит
                try:
                    pos = Sequences[i][j:].index(key) + j #Получаем позицию первого вхождения
                    ↪ элемента алфовита key после текущего элемента последовательности j

                except:
                    continue #Если таких вхождений нет, переходим к следующему элменту алфавита
                currTable[key].append(pos+1) #Формируем таблицу, заполняя её индексами первых
                ↪ вхождений текущего элемента алфавита после текущего элемента
                ↪ последовательности j
        res.append(currTable) #В переменную res записываем получившиеся таблицы, которые и
        ↪ возвращает функция
    return(res)
```

В нашем случае нужно построить 3 таблицы, левые столбцы которых заполняются элементами алфавита $\Sigma_4 = \{A, C, G, T\}$, а верхние строки нулем и далее элементами последовательностей полученных в пункте 2.1 с их соответствующими индексами начиная с единицы. Далее строка с каждым элементом алфавита заполняется номерами следующих вхождений данного элемента в последовательности. Итоговые таблицы для последовательностей S_1, S_2 и S_3 представлены в приложении 1.

Приложение 1: Successor Tables для рассматриваемых последовательностей S_1, S_2 и S_3

S_1	=	T	G	A	C	G	A	T	C
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
A	3	3	3	6	6	6	-	-	-
C	4	4	4	4	8	8	8	8	-
G	2	2	5	5	5	-	-	-	-
T	1	7	7	7	7	7	7	-	-

S_2	=	A	T	G	C	T	C	A	G
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
A	1	7	7	7	7	7	7	-	-
C	4	4	4	4	6	6	-	-	-
G	3	3	3	8	8	8	8	8	-
T	2	2	5	5	5	-	-	-	-

S_3	=	C	T	A	G	T	A	C	G
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
A	3	3	3	6	6	6	-	-	-
C	1	7	7	7	7	7	7	-	-
G	4	4	4	4	8	8	8	8	-
T	2	2	5	5	5	-	-	-	-

2.3 Построение NCSG

Теперь, имея таблицы мы можем построить *Non-redundant Common Subsequence Graph* (NCSG), дальнейшее чтение которого и позволит найти наибольшие общие подпоследовательности для нескольких последовательностей *Multiple Longest Common Subsequenc* (MLCS). Для построения NCSG напишем следующую функцию:

```
def ConstructedNCSG(self, tables, data): #На вход функции передаются таблицы Successor Tables, а так же список отсортированных последовательностей
    self.sourcePoint = tuple([0 for _ in data]) #Формируем нулевую, начальную точку
    self.sinkPoint = tuple([65535 for _ in data]) #Формируем конечную точку
    level_keys = set() #Множество вершин текущего слоя
    level_keys.add(self.sourcePoint) #Первый слой состоит только из начальной точки
    self.ncsg[self.sourcePoint] = {'char': '', 'out': set(), 'in': set()} #Формируем NCSG, к каждой вершине NCSG привязано множество входящих и исходяцих вершин, а так же элемент алфавита
    while len(level_keys) > 0: #Временная переменная с вершинами текущего слоя
        tmp_keys = set() #Временная переменная с вершинами текущего слоя
        for key in level_keys: #Перебираем вершины последнего найденного слоя
            for char in self.alphabet: #Перебираем элементы алфавита
                link = [] #Временная переменная с координатами текущей вершины
                for i in range(len(tables)): #Перебираем таблицы
                    try:
                        link.append(tables[i][char][key[i]]) #Для каждой вершины, начиная с исходной (0, 0, 0), в соответствующих её координатам таблицах для каждого элемента алфавита находим координаты новых вершин с которыми данная вершина имеет связь
                    except:
                        link = self.sinkPoint #Если искомой координаты нет, значит мы пришли в конечную точку NCSG
                        break
                link = tuple(link) #Преобразуем полученные координаты вершины в кортеж
                if (link != self.sinkPoint) and (not link in self.ncsg):
                    tmp_keys.add(link)
                if not link in self.ncsg:
                    self.ncsg[link] = {'char': char, 'out': set(), 'in': set()}
                self.ncsg[link]['in'].add(key) #Добавляем связь, входящую в найденную вершину из предыдущей
                self.ncsg[key]['out'].add(link) #Добавляем связь, исходящую из предидущйе вершины в найденную
        level_keys = tmp_keys #Определяем список найденных вершин нового слоя
```

Рассмотрим построение NCSG по-порядку. Сначала искусственно зададим начало графа — точку (0, 0, 0). Далее выберем таблицу для первой последовательности S_1 и любой элемент алфавита, например элемент «A». Теперь рассмотрим координаты текущей, в данном случае

первой, начальной точки. Первая координата — 0, значит находим число в первой таблице по ключу A и индексу 0. Это число — 3, в приложении 2 оно выделено красным цветом.

Приложение 2: Successor Table для последовательности S_1 и элемента «A»

S_1	=	T	G	A	C	G	A	T	C
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
A	3	3	3	6	6	6	-	-	-

Вторая координата это так же 0, значит находим число, теперь уже во второй таблице по ключу A и индексу 0, это число 1. Аналогично в третьей таблице находим третье число, это число 3. В итоге мы получили координаты новой вершины A (3, 1, 3).

Приложение 3: Successor Table для последовательности S_2 и элемента «A»

S_2	=	A	T	G	C	T	C	A	G
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
A	1	7	7	7	7	7	7	-	-

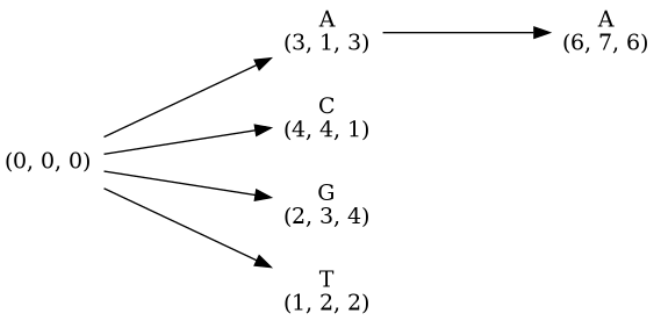
Приложение 4: Successor Table для последовательности S_3 и элемента «A»

S_3	=	C	T	A	G	T	A	C	G
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
A	3	3	3	6	6	6	-	-	-

Выбираем следующий элемент алфавита, например элемент «C». Аналогичным способом находим его координаты (4, 4, 1). Перебирая оставшиеся элементы получаем и их координаты G (2, 3, 4) и T (1, 2, 2).

После того как мы перебрали весь алфавит для начальной точки (0, 0, 0), выбираем одну из полученных вершин, например вершину A (3, 1, 3) и начинаем перебирать алфавит уже для нее. Рассмотрим первую её координату, это число 3, значит в первой таблице находим число с индексом 3 и ключом A, это число 6, в приложении 2 оно отмечено зеленым цветом. Теперь берем вторую координату, это число 1, значит находим во второй таблице число с индексом 1 и ключом A, это число 7, оно так же отмечено зеленым цветом, аналогично находим третье число в третьей таблице, число 6. Найденные числа (6, 7, 6) являются координатами вершины A нового слоя, имеющей связь с вершиной для который мы перебираем алфавит в данный момент, т.е. с вершиной A (3, 1, 3). NCSG на данном этапе построения приведен в приложении 5.

Приложение 5: построение NCSG, 1 этап



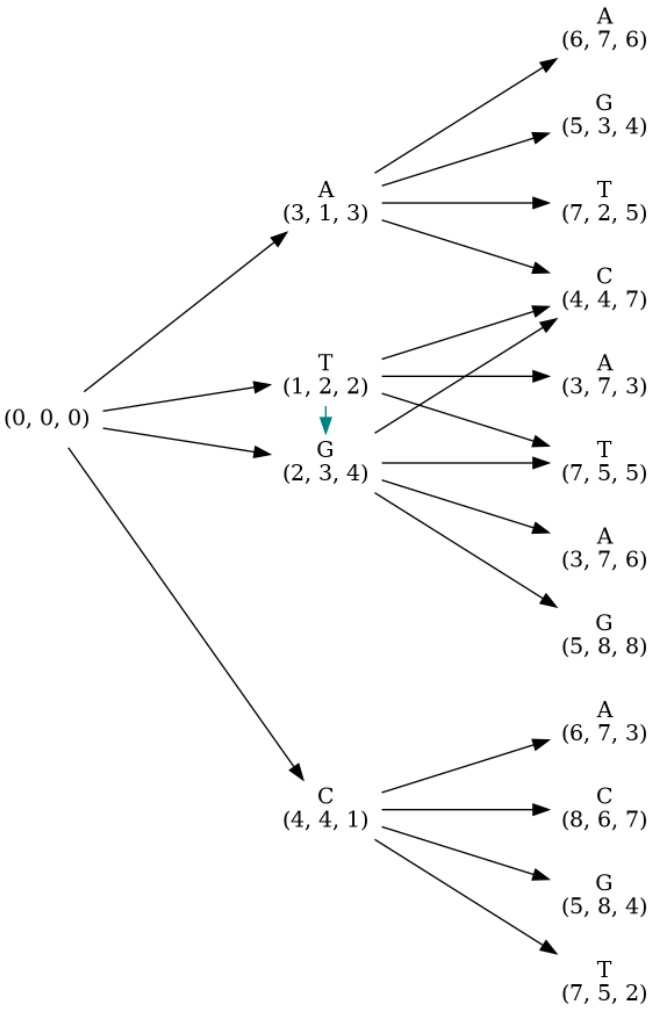
Закончив перебирать алфавит для текущей вершины A (3, 1, 3) мы получим все вершины с которыми она имеет исходящую связь, т.е. вершины A (6, 7, 6), C (4, 4, 7), G (5, 3, 4) и T (7, 2, 5).

Таким образом, перебрав алфавит для всех вершин текущего слоя, мы получим все вершины следующего и их связи с текущим. NCSG на данном этапе построения приведен в приложении 6, синим цветом отмечены связи не выходящие за пределы своего слоя.

Таким же образом необходимо получить все вершины следующего слоя, перебрав вершины полученного и так далее до тех пор, пока не закончится информация в таблицах. Если искомой координаты по текущему ключу и индексу в таблицах нет, значит мы пришли к конечной точке нашего NCSG, точке (∞, ∞, ∞).

Итоговый NCSG для последовательностей S_1 = TGACGATC, S_2 = ATGCTCAG и S_3 = CTAGTACG приведен в приложении 7. Помимо межслоевых связей, есть так же связи не выходящие за пределы своего слоя, они помечены синим цветом. Следующим шагом необходимо избавиться от таких связей произведя прямую топологическую сортировку.

Приложение 6: построение NCSG, 2 этап



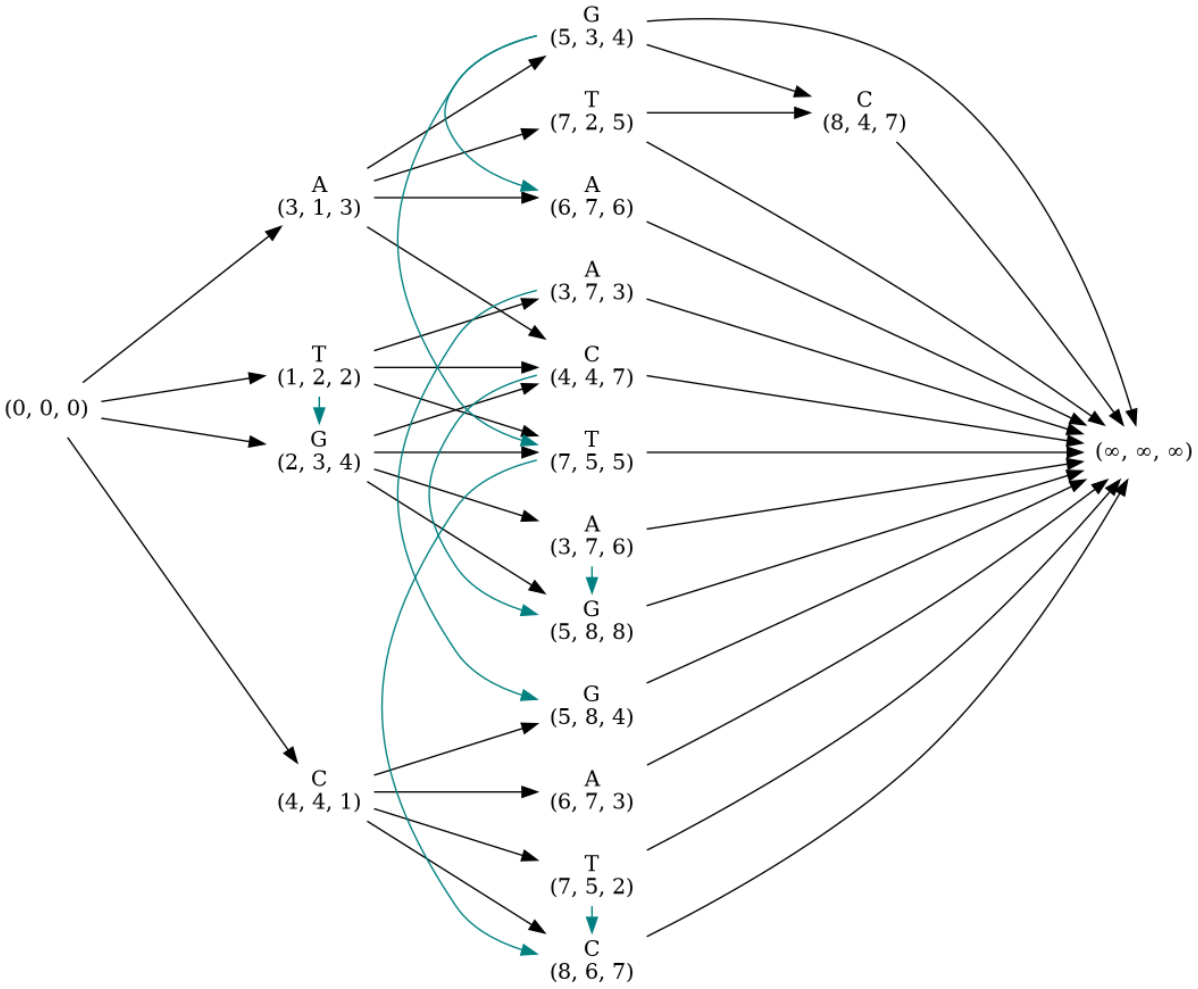
2.4 Сортировка NCSG

Для нахождения самого длинного пути из начала NCSG, в конец, который и будет являться наибольшей общей подпоследовательностью, необходимо произвести его прямую топологическую сортировку. Для этого напишем функцию *ForwardTopSort*:

```
def ForwardTopSort(self, data): #На вход функции передаются список отсортированных
↪  последовательностей
    level_keys = set() #Ключи текущего слоя
    level_keys.add(self.sourcePoint) #Добавляем нулевую точку в качестве первого слоя
    layers = [] #Объявляем список множеств вершин каждого из слоев
    while len(level_keys) > 0:
        layers.append(level_keys) #Записываем готовый слой в переменную
        tmp_keys = set() #Временная переменная с множеством вершин текущего слоя
        for key in level_keys: #Перебераем вершины текущего слоя
            mustRemoved = set() #Множество ключей, с которыми нужно оборвать связи
            for link in self.ncsg[key]['out']: #Перебераем выходы текущей вершины
                if len(self.ncsg[link]['in'].difference(level_keys)) > 0: #Проверяем, есть ли у
                ↪  вершины связи с вершинами своего слоя
```

```
                    self.ncsg[link]['in'].discard(key) #Если такие связи есть, обрываем вход в
                    ↪ текущую вершину для вершины предыдущего слоя
                    mustRemoved.add(link) #Записываем в переменную вершину, выход к которой
                    ↪ необходимо оборвать
                else:
                    tmp_keys.add(link) #Если таких связей нет, записываем текущую вершину без
                    ↪ изменений
            self.ncsg[key]['out'].difference_update(mustRemoved) #Обрываем выход из текущей
            ↪ вершины к записанной ранее
        level_keys = tmp_keys #Записываем готовые вершины текущего слоя
    return(layers)
```

Приложение 7: построенный *Non-redundant Common Subsequence Graph* (NCSG)

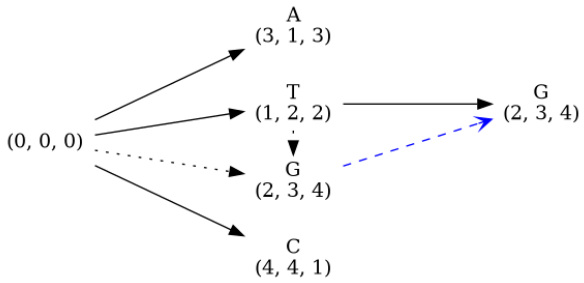


Принцип действия данной сортировки заключается в следующем. Мы перебираем вершины по очереди каждого из слоев и если у вершины есть связь с вершиной своего же слоя, мы обрываем связь с вершиной предыдущего.

Рассмотрим на примере нашего NCSG, для последовательностей S_1, S_2 и S_3. Перебор слоев начинаем с первого, ему принадлежит только одна вершина $(0, 0, 0)$, а значит у данной вершины не может быть связей с другими вершинами своего слоя в силу отсутствия таких вершин. Теперь

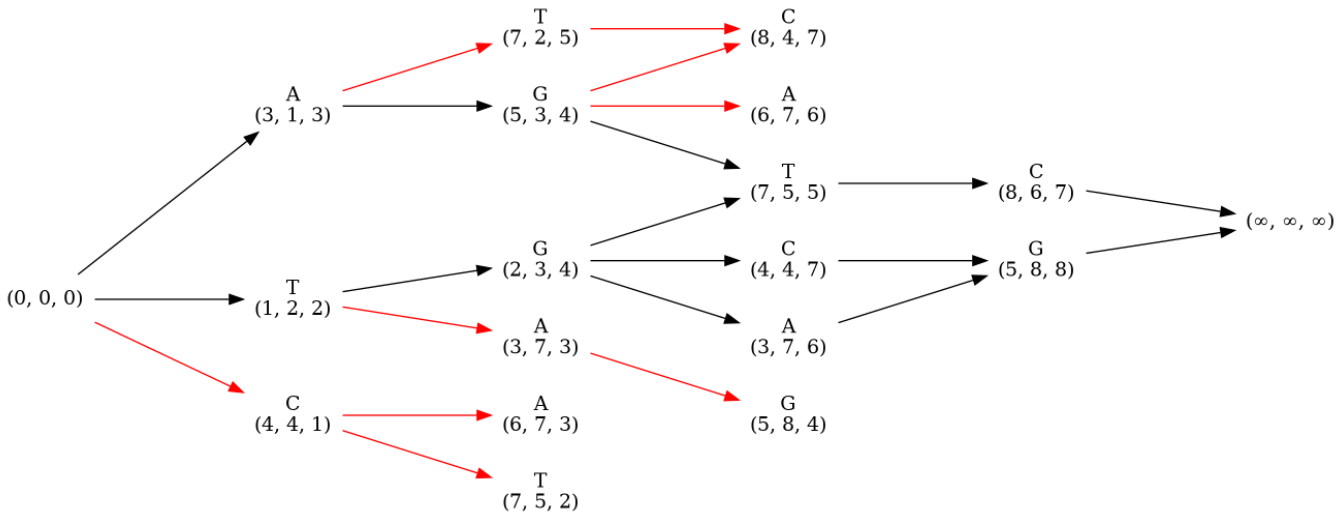
рассмотрим второй слой, его вершина G $(2, 3, 4)$ имеет входящую связь от вершины T $(1, 2, 2)$, в таком случае мы обрываем все связи данной вершины G $(2, 3, 4)$ с предыдущим слоем, тем самым перенося её на слой вперед.

Приложение 8: сортировка NCSG прямой топологической сортировкой



Далее рассмотрим третий слой, он содержит 5 вершин имеющих входящие связи от других вершин этого слоя. Для каждой из них так же обрываем связи с предыдущим слоем. Таким образом, перебрав все слои мы получим граф показанный ниже. Если после рассматриваемого слоя есть ещё один слой с которым данная вершина не имеет связи, путь к данной вершине мы в дальнейшем не рассматриваем, т.к. такой путь не является самым длинным. Не рассматриваемые пути обозначены красным цветом.

Приложение 9: NCSG отсортированный прямой топологической сортировкой



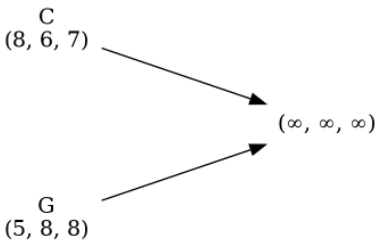
2.5 Чтение NCSG

Самые длинные пути отсортированного NCSG и являются искомыми MLCS. Однако отсортированный NCSG содержит как самые длинные, так и менее длинные пути, отмеченные красным цветом в приложении 9. Во избежание таких, неподходящих путей, прочитаем полученный NCSG задом наперед. Для этого напишем следующую функцию:

```
1 def GetMLCS_3(self):
2     def dfs_paths(graph, start, goal):
3         paths = [] #Переменная, в которую мы будем записывать найденные пути
4         stack = [(start, [start])] #Переменная, в которую мы временно записываем вершины и пути к
          ↪  ним
```

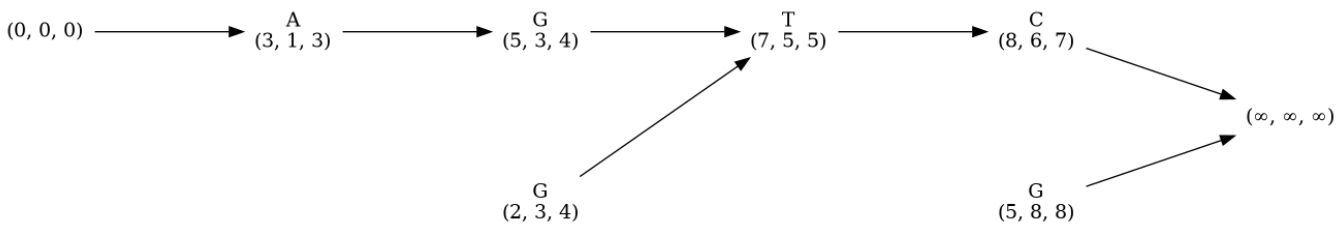
```
        while stack:
            (vertex, path) = stack.pop() #Рассматриваем последнюю вершину из переменной stack и
            ↪ путь к ней
            for next in graph[vertex]['in']: #Перебираем все вершины входящие в данную
                if next == goal: #Проверяем, является ли вершина входящая в данную начальной
                ↪ точкой (0, 0, 0)
                    paths.append(path[1:]) #Если да, записываем полученный путь в переменную
                    ↪ paths
                else:
                    stack.append((next, path + [next])) #В противном случае записываем входящую
                    ↪ вершину и путь к ней в переменную stack
        return paths #Функция возвращает список всех путей из конца NCSG в начало
    paths = dfs_paths(self.ncsg, self.sinkPoint, self.sourcePoint) #Получаем список всех путей из
    ↪ конца NCSG в начало
    sequences = []
    for path in paths: #Перебираем полученные пути
        sequence = []
        for key in reversed(path): #Перебираем вершины текущего пути из начала в конец
            sequence.append(self.ncsg[key]['char']) #Формируем подпоследовательности начальных
            ↪ последовательностей
        sequences.append(sequence) #Записываем найденную подпоследовательность
    return(sequences)
```

Приложение 10: чтение NCSG, 1 этап



Чтение NCSG происходит следующим образом. В качестве начальной точки для чтения выбираем конечную точку NCSG, точку (∞, ∞, ∞). Для данной вершины перебираем все в неё входящие и проверяем, нет ли среди этих, входящих вершин, начальной точки NCSG, точки $(0, 0, 0)$. Если нет, запоминаем каждую входящую вершину и пути к ним. Теперь, после того как мы перебрали все входящие в данную вершину точки, рссмариваем каждую из полученных вершин.

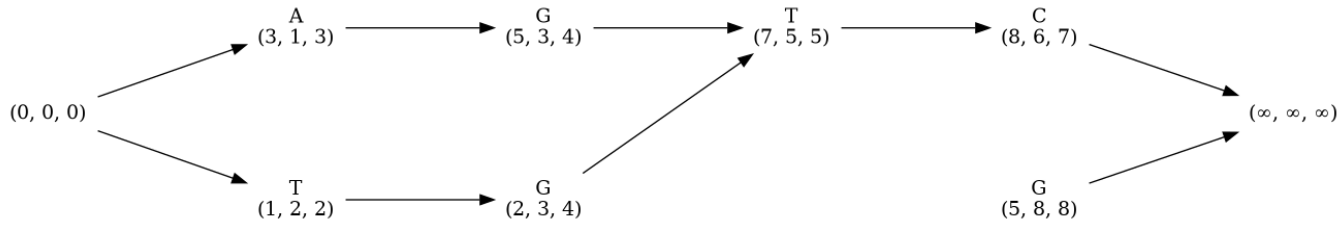
Приложение 11: чтение NCSG, 2 этап



Для каждой из них снова перебираем все входящие и так далее до тех пор, пока среди входящих вершин текущей не окажется начальная точка NCSG, точка $(0, 0, 0)$, это будет означать что мы прочитали весь путь и получили все его элементы. Далее возвращаемся к одной из вершин без входящих связей, на примере в приложении 11 это

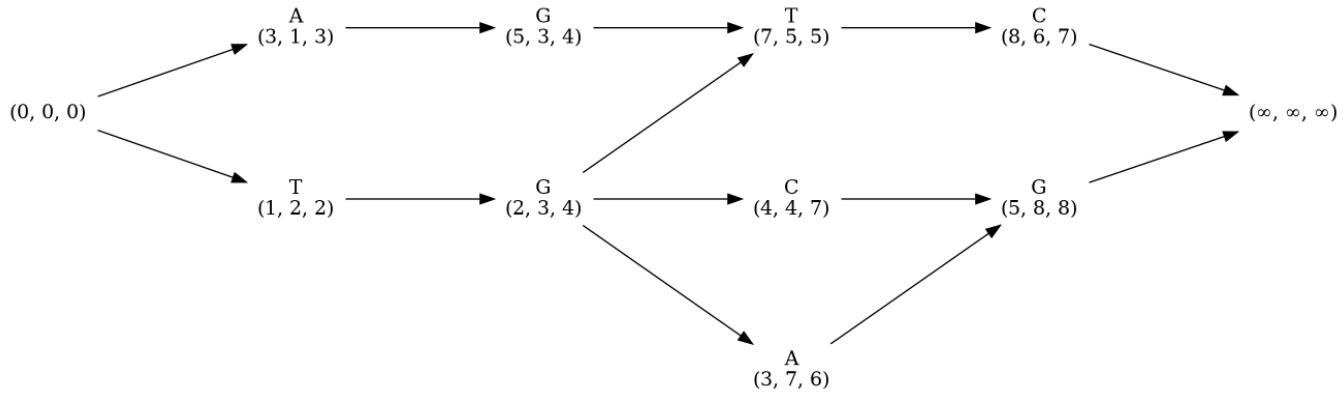
вершины G $(2, 3, 4)$ и G $(5, 8, 8)$, и проделываем для неё то же самое, находя все элементы ещё одного пути.

Приложение 12: чтение NCSG, 3 этап



Проделывая данную операцию мы получаем все наибольшие пути NCSG, в конечном счете мы получим граф содержащий пути одинаковой длины, такой граф для последовательностей S_1, S_2 и S_3 приведен в приложении 13.

Приложение 13: чтение NCSG, 4 этап



Теперь достаточно выписать элементы каждого из путей в направлении отсортированного NCSG, т.е. из начальной точки $(0, 0, 0)$ к конечной (∞, ∞, ∞). В нашем случае возможно четыре различных пути, а значит мы получили четыре MLCS для последовательностей S_1, S_2 и S_3:

$$S_1 = TFGACGADTC \quad S_2 = ATGLCTCAFG \quad S_3 = CTADGTALCG$$

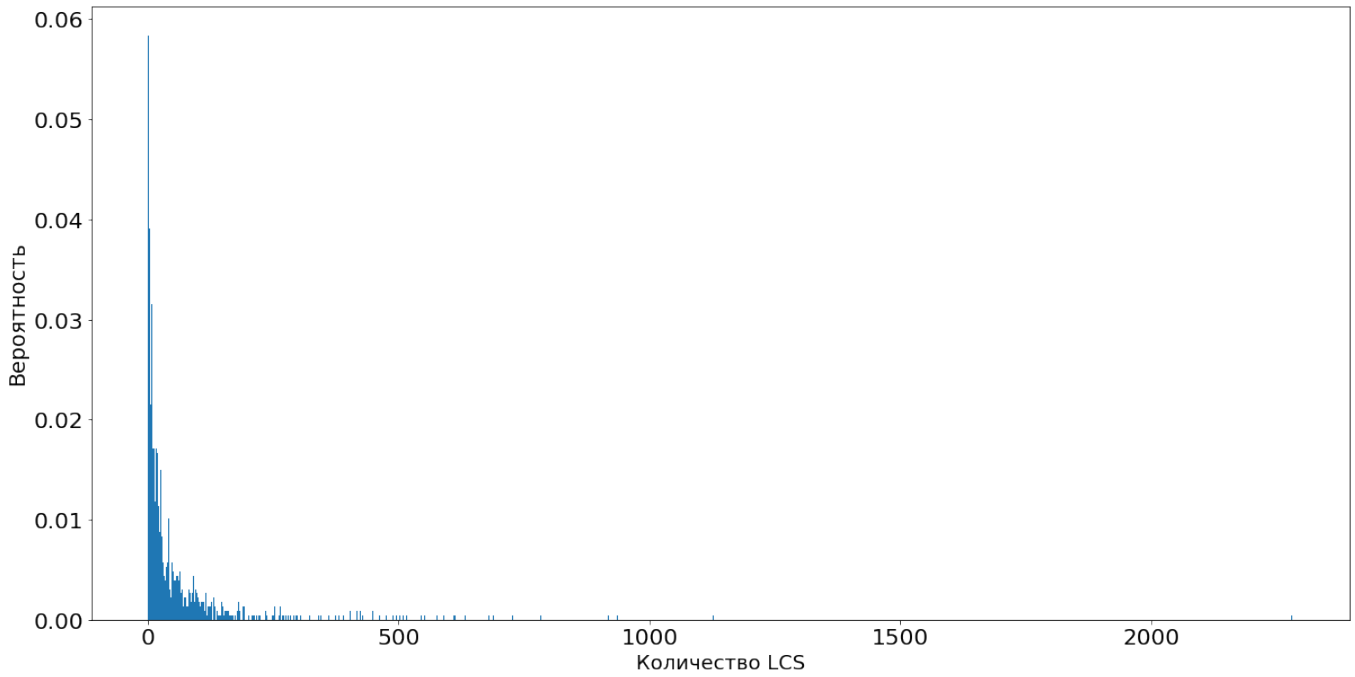
- $MLCS_1$ = AGTC
- $MLCS_2$ = TGTC
- $MLCS_3$ = TGCG
- $MLCS_4$ = TGAG

3 Исследования с использованием алгоритма MLCS

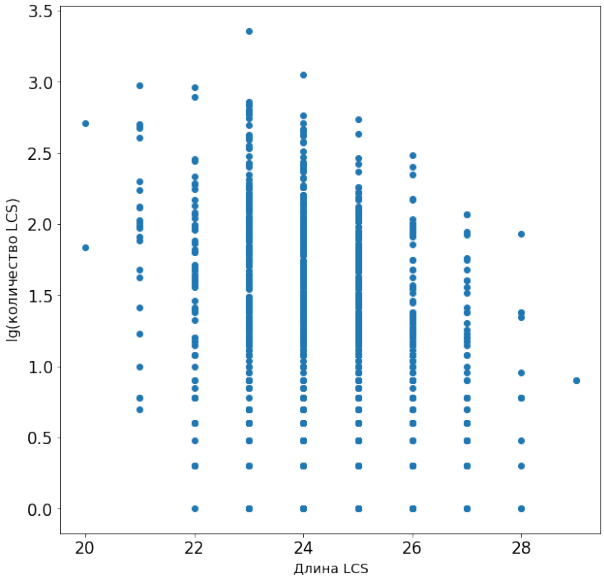
Практически важен для применения в биоинформатике алфавит длиной 4 символа $\Sigma_4 = \{A, C, G, T\}$ как часть природных ДНК последовательностей. С помощью реализованного алгоритма исследуем некоторые интересные зависимости полученных LCS. Для этого сгенерируем 1000 случайных наборов из трех последовательностей длиной по 50 символов и алфавитом 4 символа

каждая. Сразу обратило на себя внимание количество полученных LCS. Их количество доходило до 2107. В приложении 14 приведена гистограмма вероятностей полученного количества LCS. В 95% случаях количество LCS было меньше 260.

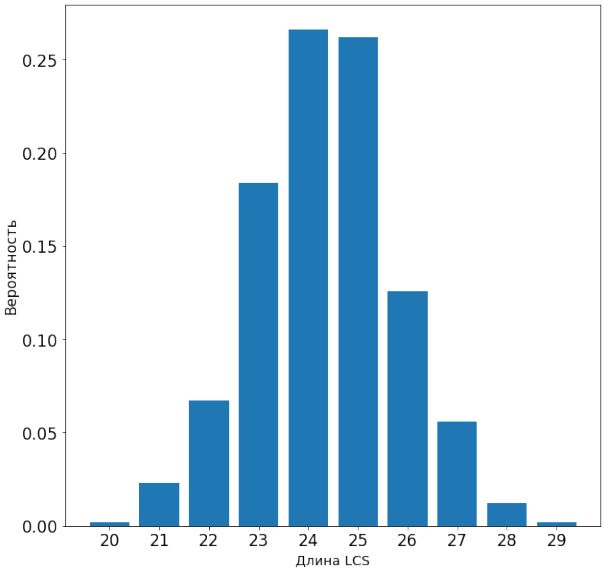
Приложение 14: Гистограмма вероятностей количества LCS



Приложение 15: Соотношение между длинами получаемых LCS и их количеством



Приложение 16: Гистограмма распределения вероятностей длин LCS



В приложении 15 приведено соотношение между длинами получаемых LCS и их количеством для наборов из трех последовательностей длиной 50 элементов и алфавитом 4. Количество LCS приводится в логарифмическом масштабе. Длины полученных LCS лежат в довольно узком диапазоне их распределение вероятностей схоже с нормальным распределением со средним $\bar{n} = 24.345$ и среднеквадратичным отклонением $\sigma = 1.44$. В приложении 16 приводится гистограмма распределения вероятностей длин LCS.

4 Итоги исследования

За время выполнения работы мы реализовали алгоритм Linear-MLCS на языках программирования Python и C++, в том числе метод построения NCSG графа, его чтения, а так же методы прямой и обратной топологических сортировок. Описали работу алгоритма на примере его реализации на языке Python. Провели исследования зависимостей количества полученных LCS от их длины, определили распределение вероятностей длин LCS и их количества.

Коды реализаций алгоритма на языках Python и C++ доступны на GitHub по ссылке https://github.com/Garison1/MLCS-research.