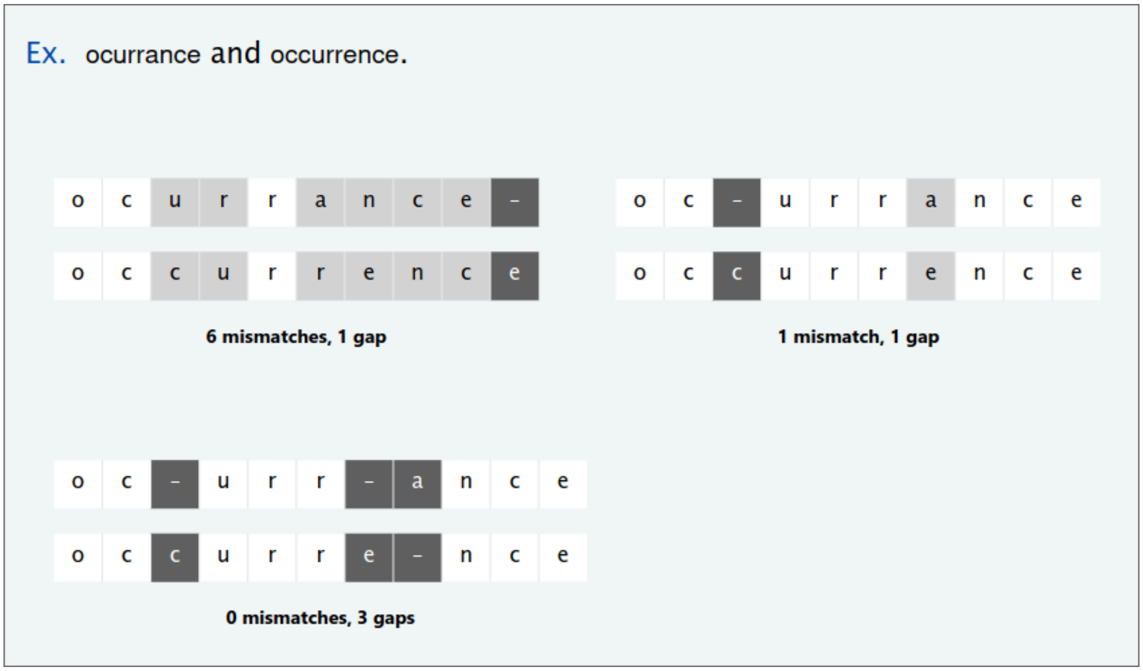
Sequence alignment

Similiarità tra due stringhe



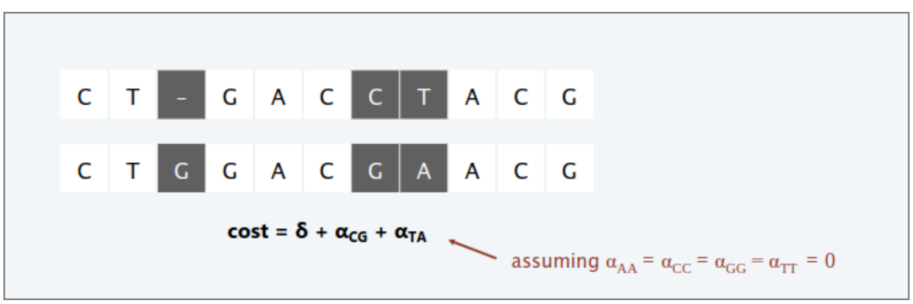
Mismatches: somma del numero di coppie di caratteri diversi tra di loro;
Gap: somma del numero di caratteri che non sono in nessuna coppia.

Edit distance

L'edit distance è la distanza che da l'informazione di quanto due parole siano diverse tra di loro, più la distanza è piccola, più sono simili.

- Gap penality: δ, missmatch penalty: a_{pq}
- $Cost =$ somma delle penalità dei gap e mismatch

L'edit distance fra due parole è il costo minimo che ho per trasformare la prima parola nella seconda. Ci sono diversi modi per trasformare la prima nella seconda e ognuna ha un costo. Io voglio il costo minimo tra due parole, per trasformare la prima nella seconda.

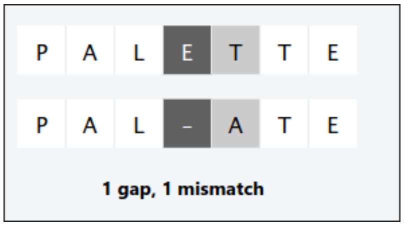


Es

Qual'è l'edit distance tra due stringhe

$PALETTE$ e $PALATE$

Assumiamo $\delta = 2$ e missmatch $= 1$



1 gap, 1 mismatch

$Cost = 3$

Goal

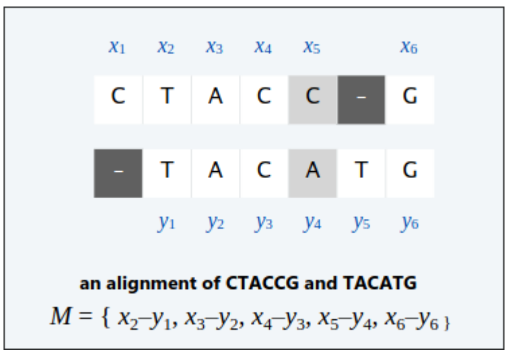
Date due stringe: $x_1, ..., x_m$, $y_1, ..., y_n$, trova l'allineamento di costo minimo.

Un **allineamento** M è un insieme di coppie ordinate (x_i, y_j) tale che ogni carattere appare in al più una coppia e non hanno incroci, ovvero $(x_i - y_j)$ e $(x_{i'} - y_{j'})$ incrociano se $i < i'$ ma $j > j'$.

Il **costo** dell' allineamento M è:

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

Ovvero la somma delle penalità dei mismatch per ogni coppia nell'allineamento M (se sono uguali i caratteri la penalità è 0) più la somma delle penalità dei gap per ogni carattere in x o in y che non sono in un allineamento.



an alignment of CTACCG and TACATG

$M = \{ x_2–y_1, x_3–y_2, x_4–y_3, x_5–y_4, x_6–y_6 \}$

Struttura del problema

$OPT(i, j) =$ è il minimo costo per allineare i prefissi delle stringhe $x_1...x_i$ e $y_1...y_j$

Goal

$OPT(m, n)$

- **Caso 1 matches $x_i - y_j$**

Paga il missmatch a_{ij} più il costo minimo per allineare i precedenti $x_1...x_{i-1}$ e $y_1...y_{j-1}$

- **Caso 2 lascia unmatched x_i**

  Paga il gap δ per x_i più il costo minimo per allineare i precedenti $x_1...x_{i-1}$ e $y_1...y_j$

- **Caso 3 lascia unmatched y_j**

  Paga il gap δ per y_j più il costo minimo per allineare i precedenti $x_1...x_i$ e $y_1...y_{j-1}$

Equazione di bellman

Bellman equation.

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

Casi base, diciamo quando x è vuota allora devo inserire unicamente valori gap δ tante volte quanti sono i caratteri in y ovvero j, viceversa
quando y è vuota allora devo inserire unicamente valori gap δ tante volte quanti sono i caratteri in x ovvero i.

Algoritmo

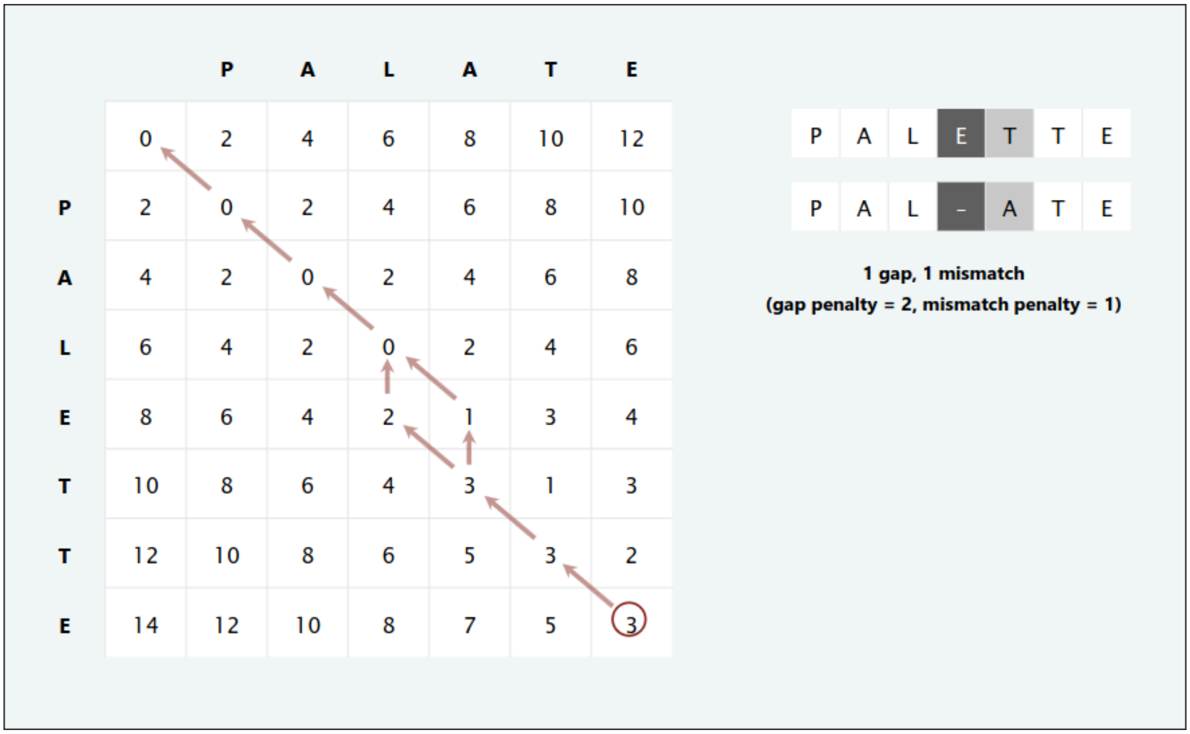
```
SEQUENCE-ALIGNMENT(m, n, x1, …, xm, y1, …, yn, δ, α)

FOR i = 0 TO m
   M[i, 0] ← i δ.
FOR j = 0 TO n
   M[0, j] ← j δ.

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],            already
                      δ + M[i, j–1] }.          computed

RETURN M[m, n].
```

Traceback



Analisi

L'algoritmo DP calcola la edit distance (e un ottimo allineamento) di due stringhe di lunghezza m e n nel tempo e nello spazio $\Theta(mn)$.

dim

Algoritmo calcola l'edit distance, e possibile risalire per estrarre l'allineamento ottimale stesso.

Algoritmo di Hirschberg

Teorema

Esiste un algoritmo per trovare un ottimale allineamento nel tempo $O(mn)$ e nello spazio $O(m+n)$. (combinazione tra Divide et impera e PD)

Primo approccio

Per calcolare la prossima colonna/riga della matrice , mantieni solo due colonne/ righe la volta

$O(m+n)$ spazio

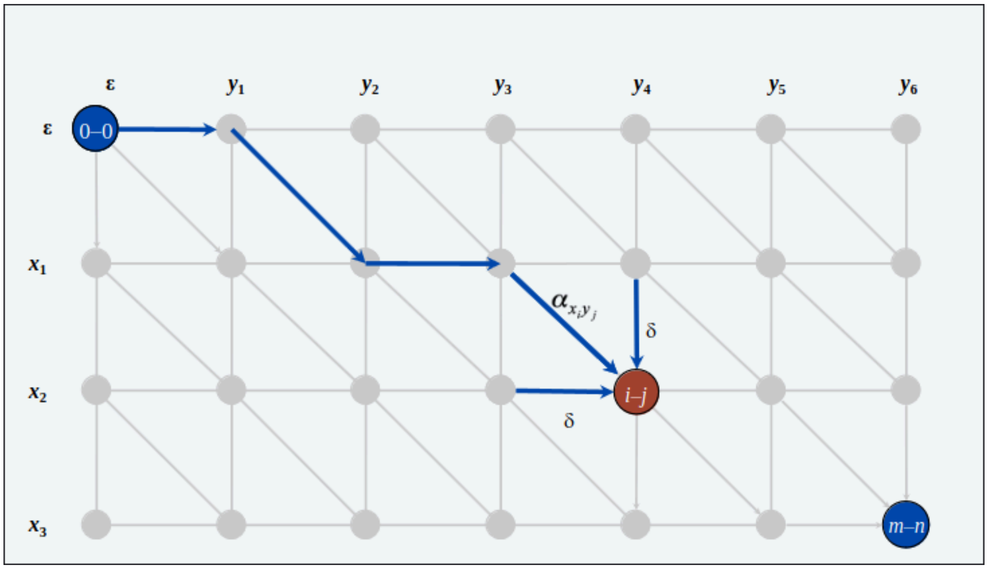
> [!NOTE]
> Così possiamo calcolare l'edit distance ma non l'allineamento

Edit Distance graph

Sia $f(i,j)$ la lunghezza del cammino minimo da $(0,0)$ a (i,j) (la lunghezza dello shortest path da 0,0 a i,j)

Lemma

$f(i,j) = OPT(i,j)$ per tutti gli i,j $OPT(i,j)$ è la lunghezza ottima da i,j



dim lemma

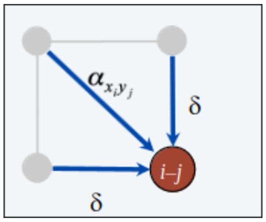
- **caso base** $f(0,0) = OPT(0,0) = 0$
- **ipotesi induttiva**

  Assumi vero per tutti gli (i', j') con $i + j < i' + j'$:
  l'ultimo arco nel cammino minimo per (i, j) viene da $(i-1, j-1)$ o $(i-1, j)$ o da $(i, j-1)$.
  Dunque:
  $f(i,j) =$

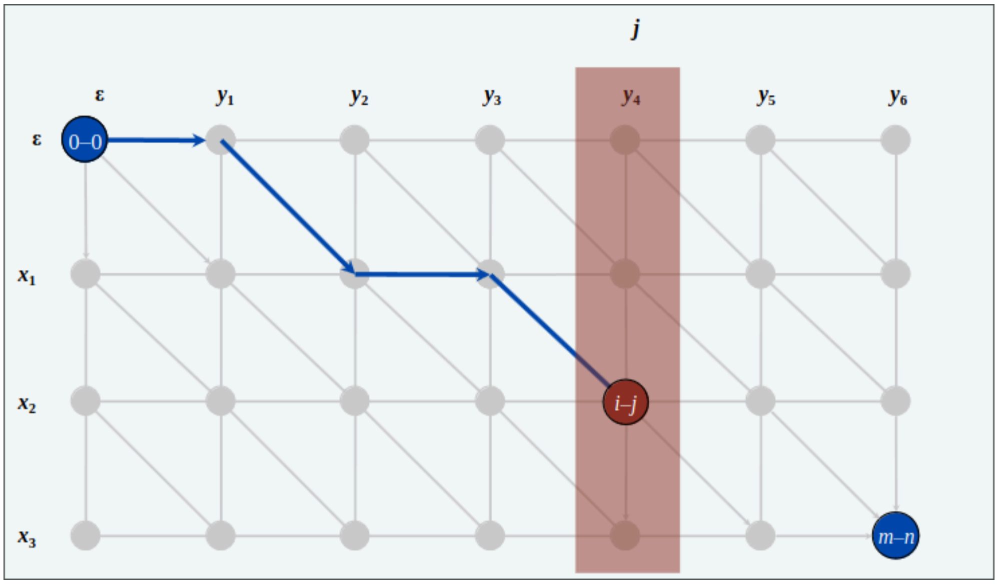
  $= min\{\ \alpha_{x_i,y_i} + f(i-1, j-1), \delta + f(i, j-1), \delta + f(i-1, j)\ \}$ (che per ipotesi induttiva)

  $= min\{\ \alpha_{x_i,y_i} + OPT(i-1, j-1), \delta + OPT(i, j-1), \delta + OPT(i-1, j)\ \}$ (che per l'Eq Bellman)

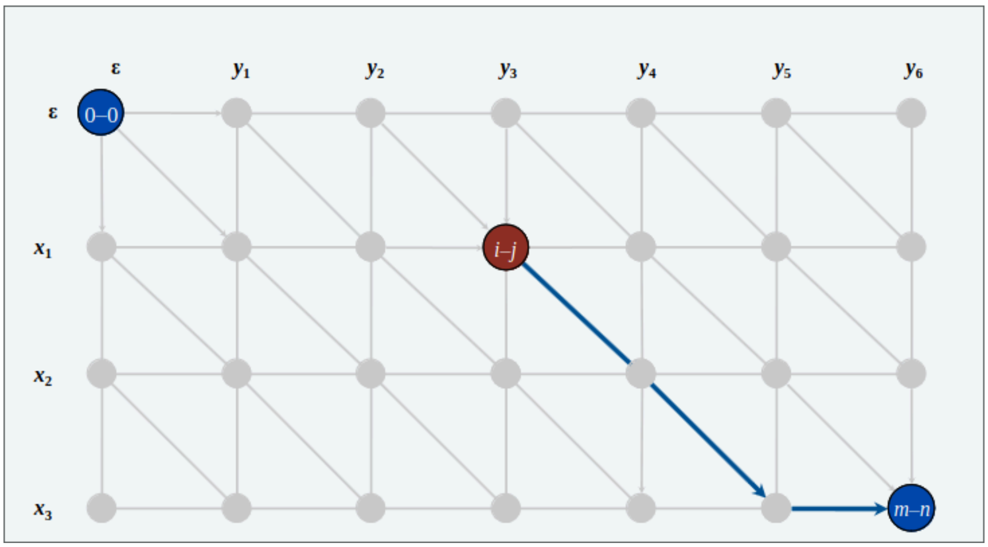
  $= OPT(i,j)$



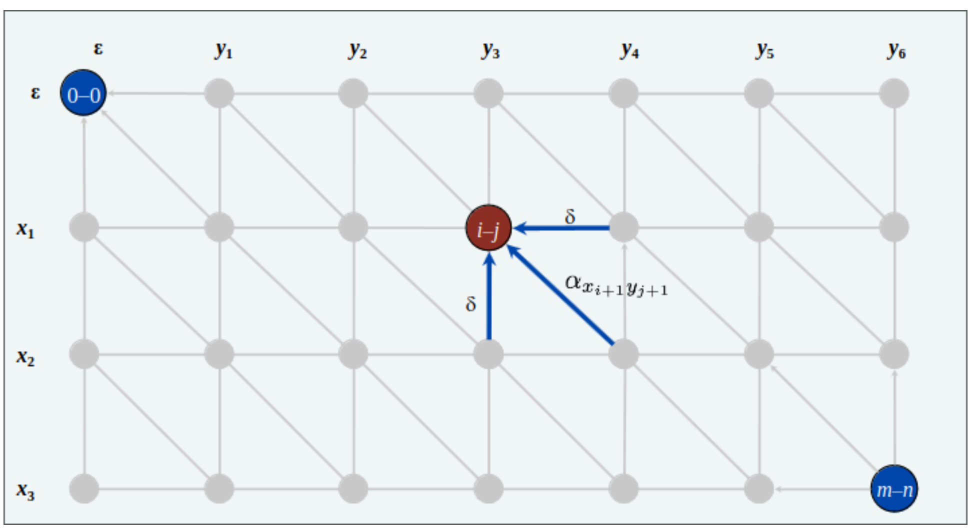
Puoi calcolare $f(\cdot, j)$ per qualsiasi j in $O(mn)$ passi e $O(m+n)$ spazio



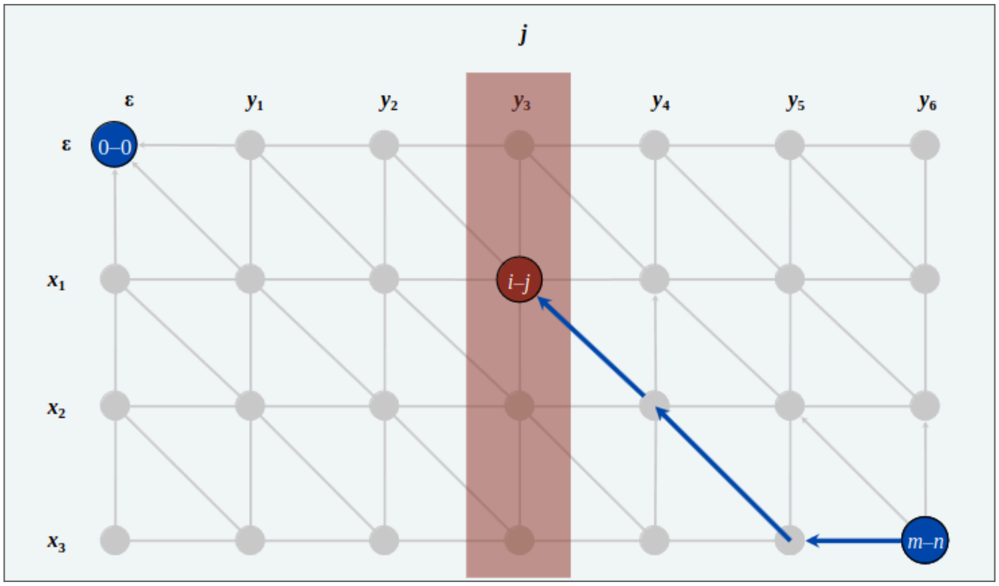
Dato $g(i,j)$ che denota la lunghezza del percorso minimo da $f(i,j)$ a (m,n)



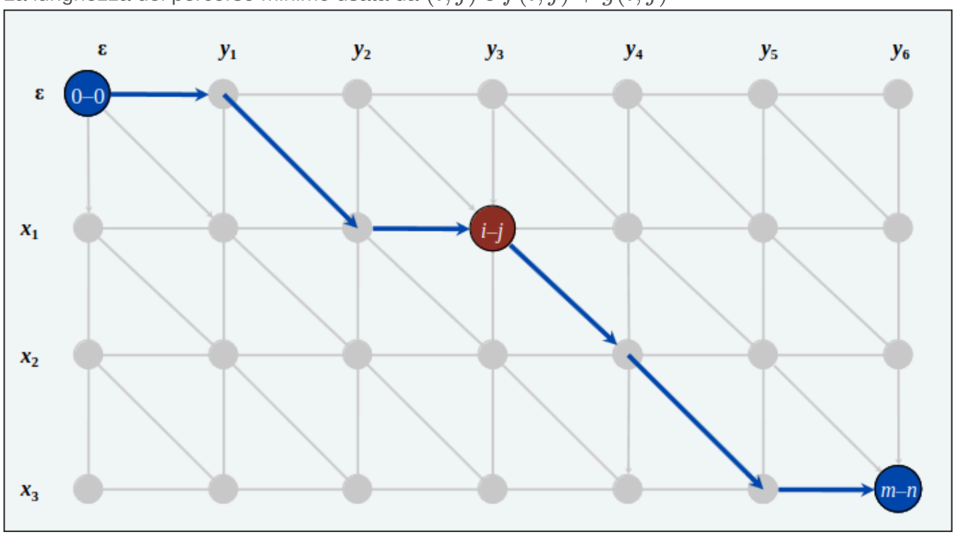
Puoi calcolare $g(\cdot,j)$ invertendo gli archi orientati e invertendo i ruoli di $(0,0)$ e (m,n) (praticamente adesso faccio la stessa cosa di $(0,0),(i,j)$ però con $(m,n),(i,j)$).



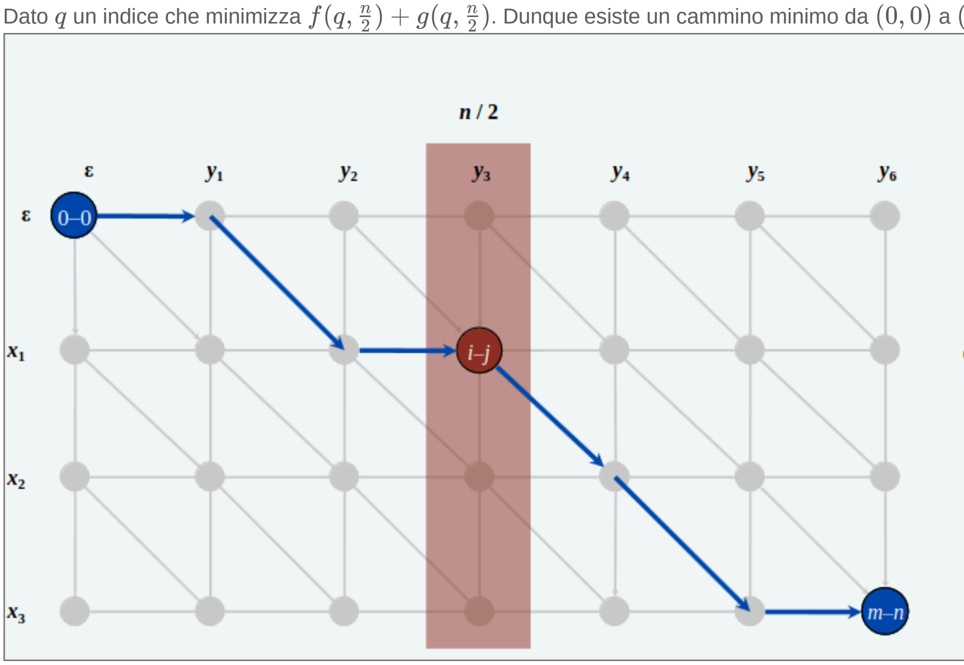
Dunque puoi calcolare $g(\cdot,j)$ per qualsiasi j in $O(mn)$ passi e $O(m+n)$ spazio



> [!NOTE]
> La lunghezza del percorso minimo usata da (i,j) è $f(i,j)+g(i,j)$



> [!NOTE]
> Dato q un indice che minimizza $f(q,\frac{n}{2})+g(q,\frac{n}{2})$. Dunque esiste un cammino minimo da $(0,0)$ a (m,n) che usa il nodo $(q,\frac{n}{2})$

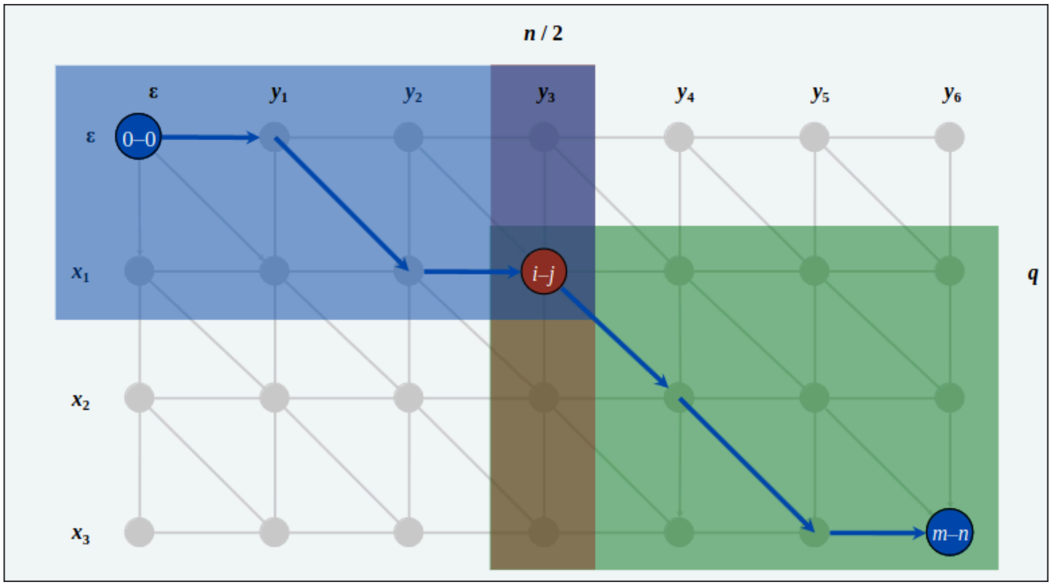


Divide

Trova un indice q che minimizza $f(q, \frac{n}{2}) + g(q, \frac{n}{2})$; salva il nodo $i - j$ come parte della soluzione.

et Impera

Ricorsivamente calcola l'allineamento ottimo in ogni pezzo



Analisi dello spazio usato

Teorema

L'algoritmo di Hirschberg usa spazio $\Theta(m + n)$

dim

Ogni chiamata ricorsiva utilizza spazio $\Theta(m)$ per calcolare $f(\dot{}, \frac{n}{2})$ e $g(\dot{}, \frac{n}{2})$
È necessario mantenere solo lo spazio $\Theta(1)$ per chiamata ricorsiva
Numero di chiamate ricorsive $\leq n$.

Analisi del tempo usato

Teorema

Sia $T(m, n)$ = tempo massimo di esecuzione dell'algoritmo di Hirschberg su stringhe di lunghezza al massimo m e n. Allora, $T(m, n) = O(mn)$

dim

- $O(mn)$ tempo per calcolare $f(\dot{}, \frac{n}{2})$ e $g(\dot{}, \frac{n}{2})$ e trovare l'indice q (gli OPT(i,j) comunque vengono calcolati tutti).
- $T(q, \frac{n}{2}) + T(m – q, \frac{n}{2})$ tempo per due chiamate ricorsive
- (Sostituzione) Scegli una costante c per cui:
  - $T(m, 2) \leq cm$
  - $T(2, n) \leq cn$
  - $T(m, n) \leq cmn + T(q, \frac{n}{2}) + T(m - q, \frac{n}{2})$
- Claim: $T(m, n) \leq 2cmn$
- Casi Base: m=2,n=2
- Ipotesi induttiva:
  - $T(m', n') \leq 2cm'n'$ per ogni (m', n') con $m' + n' < m + n$.

$$T(m, n) \leq T(q, \frac{n}{2}) + T(m - q, \frac{n}{2}) + cmn$$

$$(\text{ che per ipotesi induttiva }) \leq 2cq\frac{n}{2} + 2c(m - q)\frac{n}{2} + cmn$$

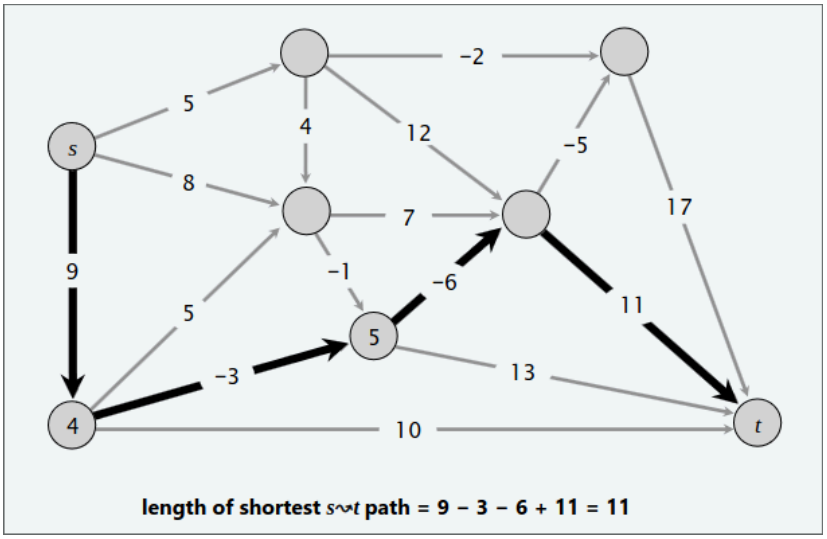
$$= cqn + cmn – cqn + cmn$$

$= 2cmn$

Bellman-Ford-Moore

Shortest-path-problema

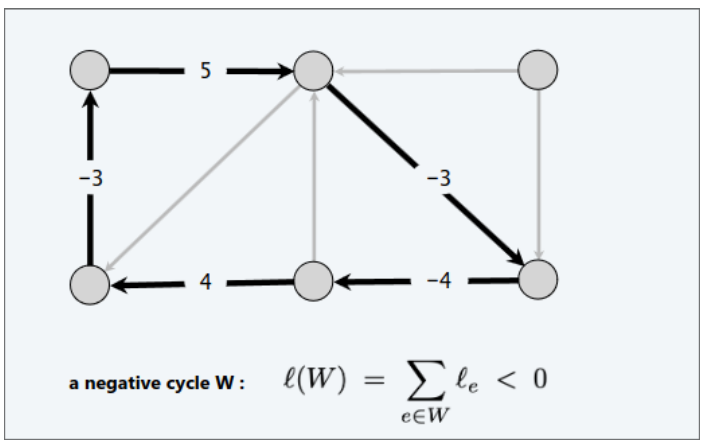
Dato un grafo diretto (A, B), con un arco abitrario di lunghezza l_{vw}, trova il percorso minimo con nodo sorgente s e nodo destinazione t.



> [!NOTE]
> L'algoritmo di Dijkstra non produce cammini minimi con archi di lunghezza negativa

> [!NOTE]
> Aggiungere una costante alle lunghezze di ogni arco positivizzando i pesi non risolve il problema

Un ciclo negativo è un ciclo diretto per cui la somma della lunghezza degli archi è negativa.



Lemma 1

Se qualche percorso $v \to t$ contiene un ciclo negativo, allora non esiste un cammino v⇝t minimo.

dim

Se esiste un tale ciclo W, altrimenti è possibile girare lungo questo ciclo e ottenere un cammino minimo migliore

Lemma 2

Se G non ha cicli negativi, allora esiste un percorso minimo $v \to t$ semplice (ovvero che ha $n-1$ archi).

dim

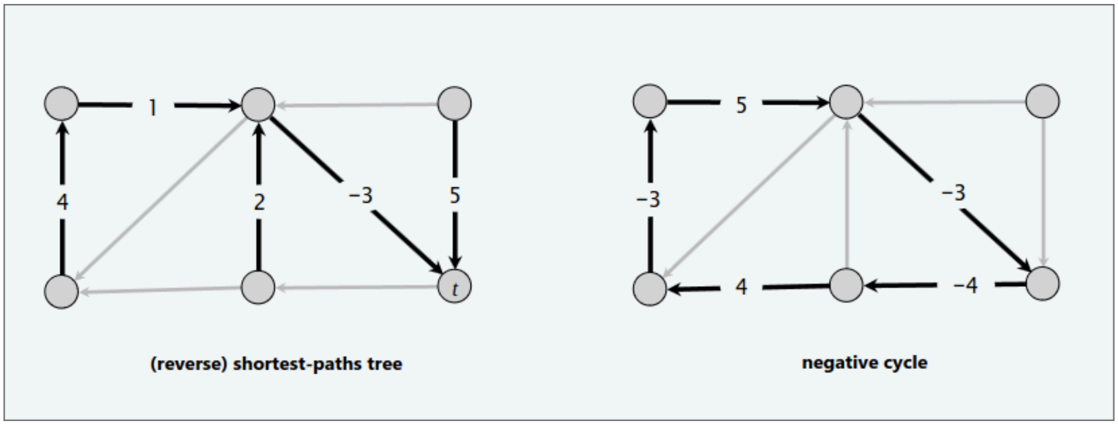
Tra tutti i percorsi minimi $v \to t$ considera quello che usa meno archi possibili, se questo cammino P contiene un ciclo diretto W, possiamo rimuovere la porzione di P corrispondente a W senza incrementare la lunghezza del cammino.

Single-destination shortest-paths problem

Dato un grafo $G = (V, E)$ con lunghezze dei bordi l_{vw} (ma nessun ciclo negativo) e un nodo distinto t, trovare un cammino $v \to t$ minimo per ogni nodo v (ovvero voglio trovare i cammini minimi a partire da un nodo destinazione t, da ogni singolo nodo a t)

Negative-cycle problem

Dato un grafo $G = (V, E)$ con lunghezze degli spigoli l_{vw}, trovare un ciclo negativo (se ne esiste uno).



DP

$OPT(i, v) =$ cammino minimo $v \to t$ che usa al più i archi

Goal

$OPT(n-1, v)$ per ogni v (per il lemma2, se non ci sono cicli diretti esiste un cammino minimo $v \to t$ semplice)

- **Caso 1 Il percorso più breve $v \to t$ utilizza $leq i – 1$ archi**

  $OPT(i, v) = OPT(i-1, v)$

- **Caso 2 Il percorso più breve $v \to t$ utilizza esattamente i archi**

  Se (v, w) è il primo arco nel percorso più breve $v \to t$, si sostiene un costo di l_{vw}.
  Quindi, seleziona il percorso $w \to t$ migliore utilizzando $\leq i – 1$ archi.

Eq Bellman

$$OPT(i,v) \; = \; \begin{cases} 0 & \text{if } i = 0 \text{ and } v = t \\ \infty & \text{if } i = 0 \text{ and } v \neq t \\ \min\left\{ OPT(i-1,v), \;\; \min\limits_{(v,w)\in E} \{OPT(i-1,w) + \ell_{vw}\} \right\} & \text{if } i > 0 \end{cases}$$

Algoritmo

```
SHORTEST-PATHS(V, E, ℓ, t)

FOREACH node v ∈ V :
    M[0, v] ← ∞.
M[0, t] ← 0.
FOR i = 1 TO n – 1
    FOREACH node v ∈ V :
        M[i, v] ← M[i – 1, v].
        FOREACH edge (v, w) ∈ E :
            M[i, v] ← min { M[i, v], M[i – 1, w] + ℓvw }.
```

Teorema

Dato un digrafo $G = (V, E)$ senza cicli negativi l'algoritmo calcola la lunghezza del cammino minimo $v \to t$ per ogni nodo v nel tempo $\Theta(mn)$ e nello spazio $\Theta(n^2)$.

dim

La tabella richiede $\Theta(n^2)$
Ogni iterazione i richiede $\Theta(m)$ passi da quando viene esaminato ogni arco una singola volta.

Trovare il cammino minimo

- Approccio 1: mantenere il $successore[i, v]$ che punta al nodo successivo su un cammino $v \to t$ minimo utilizzando archi $\leq i$.
- Approccio 2: calcolare le lunghezze ottimali $M[i, v]$ e considerarle solo archi con $M[i, v] = M[i–1, w] + l_{vw}$. Qualsiasi percorso diretto in questo il sottografo è il percorso più breve.

Ottimizzazioni spaziali

Mantieni due array 1-dimensionali:

- $d[v] =$ lunghezza di un cammino $v \to t$ minimo che abbiamo trovato finora.
- $successore[v]$ = nodo successivo su un percorso $v \to t$

Ottimizzazioni nelle performance

Se $d[w]$ non è aggiornata nell'iterazione $i - 1$ non ha senso considerare gli archi che entrano in w nell'iterazione i (se quel valore non è cambiato anche la stima non è variata quindi non ha senso controllare gli archi entranti in w)

Algoritmo

```
BELLMAN–FORD–MOORE(V, E, ℓ, t)

FOREACH node v ∈ V :
    d[v] ← ∞.
    successor[v] ← null.
d[t] ← 0.
FOR i = 1 TO n – 1
    FOREACH node w ∈ V :
        IF (d[w] was updated in previous pass)
            FOREACH edge (v, w) ∈ E :
                IF (d[v] > d[w] + ℓvw)              pass i
                    d[v] ← d[w] + ℓvw.              O(m) time
                    successor[v] ← w.
    IF (no d[·] value changed in pass i) STOP.
```

Lemma

Per ogni nodo v : $d[v]$ è la lunghezza di un percorso $v \rightarrow t$.

Lemma

Per ogni nodo v : $d[v]$ è monotona decresecente

Lemma

Dopo il passo $i, d[v] \leq$ lunghezza del cammino minimo $v \rightarrow t$ usando al più i archi

dim (induzione)

- Caso base: $i = 0$
- Assumi vero dopo il passo i:
  - Dato P un qualsiasi cammino da $v \rightarrow t$ con $\leq i+1$ archi
  - Dato (u, w) il primo arco in P e dato P' un sottocammino da w a t
  - Per ipotesi induttiva alla fine della passata i, $d[w] \leq l(P')$ perché P' è un percorso $w \rightarrow t$ con $\leq i$ archi. E per via del Lemma 4 sarà sempre così perché può solo decrementare la stima
  - Dopo consideriamo l'arco (v, w) al passo $i+1$:
    - $d[v] \leq l_{vw} + d[w] \leq l_{vw} + l(P') = l(P)$

Correttezza

Teorema

Supponendo che non ci siano cicli negativi, Bellman-Ford-Moore calcola le lunghezze dei cammini $v \rightarrow t$ in tempo $O(mn)$ e nello spazio $\Theta(n)$.

dim

Per il Lemma 2 ho che il cammino minimo esiste e usa al più $n-1$ archi, per il Lemma 5 la stima del cammino minimo per un nodo v verso t e la minore possibile utilizzando $n-1$ archi.

> [!NOTE]
> Bellman-Ford-Moore è in genere più veloce nella pratica.
> L'arco (v, w) viene considerato nel passaggio $i+1$ solo se $d[w]$ viene

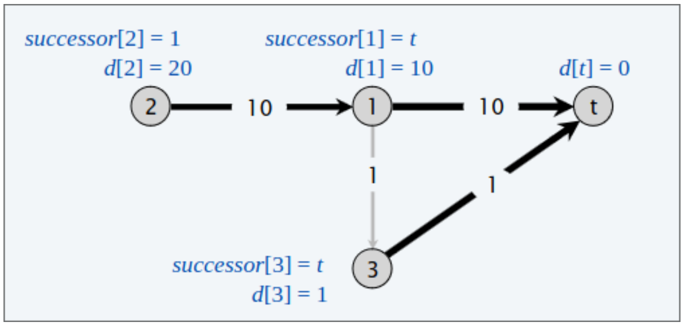
> aggiornato nel passaggio i.
> Se il percorso più breve ha k archi, l'algoritmo lo trova dopo $\leq k$ passaggi

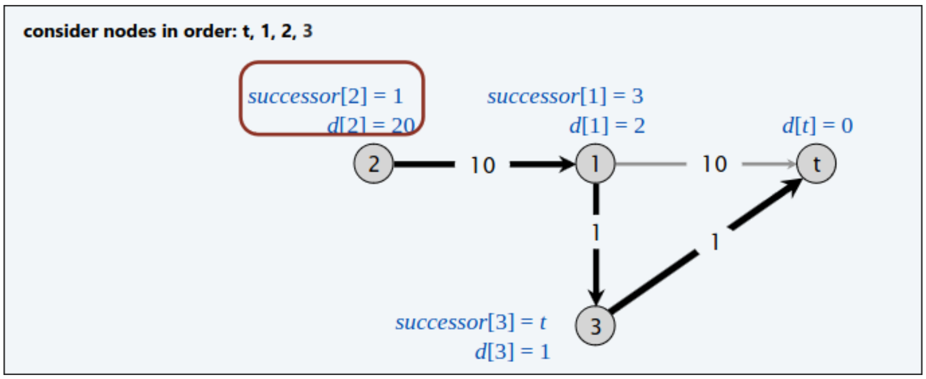
Claim

Durante Bellman-Ford-Moore, seguendo il $successore[v]$ i puntatori danno un percorso diretto da v a t di lunghezza $d[v]$

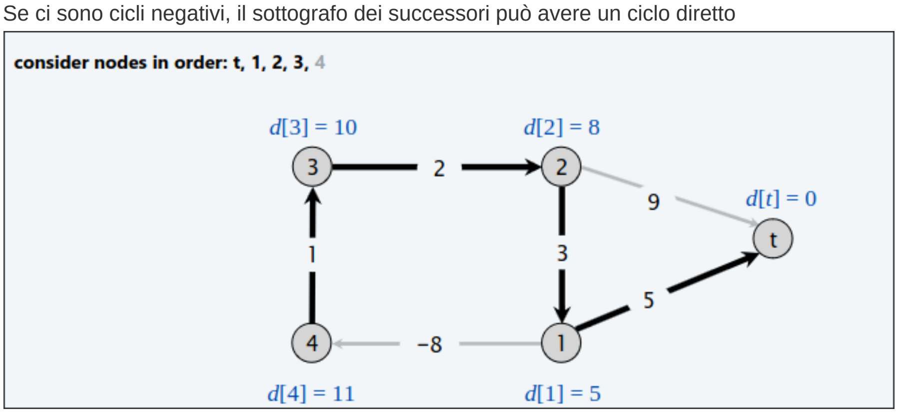
FALSO!

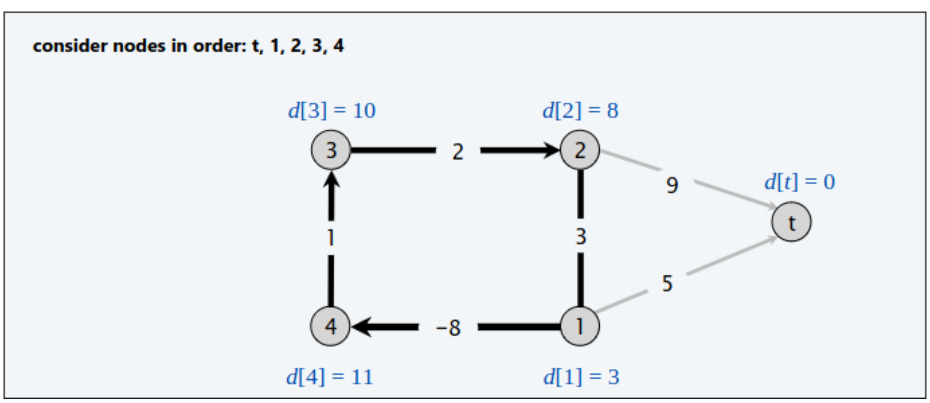
1. La lunghezza del percorso del successore da $v \to t$ potrebbe essere strettamente più piccola di $d[v]$





2. Se ci sono cicli negativi, il sottografo dei successori può avere un ciclo diretto





Lemma

Un qualsiasi ciclo diretto W in un grafo dei successori è un ciclo negativo

dim

Se $successore[v] = w$, noi dobbiamo avere che $d[v] \geq d[w] + lvw$ (le stime sono uguali solo quando $d[w]$ è impostato e $d[w]$ può solo decrescere e $d[w]$ decresce solo quando il $sucessore[v]$ è reimpostato).
Dato $v_1 \rightarrow v_2 \rightarrow \ldots \rightarrow v_k \rightarrow v_1$ è una sequenza di nodi in un ciclo diretto W.
Supponiamo che (v_k, v_1) sia l'ultimo arco in W aggiunto al grafo dei successori
Abbiamo che:

- $d[v_1] \geq d[v_2] + l(v_1, v_2)$
- $d[v_2] \geq d[v_3] + l(v_2, v_3)$
  .
  .
  .
- $d[v_{k-1}] \geq d[k] + l(v_{k-1}, v_k)$
- $d[v_k] > d[v_1] + l(v_k, v_1)$

La somma delle disuguaglianze produce $l(v_1, v_2) + l(v_2, v_3) + l(v_{k-1}, v_k) + l(v_k, v_1) < 0$

Teorema

Supponendo che non ci siano cicli negativi, Bellman-Ford-Moore trova
cammini $v \rightarrow t$ più brevi per ogni nodo v in tempo $O(mn)$ e spazio extra $\Theta(n)$

dim

Il grafo dei successori non può avere cicli diretti [Lemma6]

Algoritmo cicli negativi

```
BELLMAN–FORD–MOORE(V, E, ℓ, t)

FOREACH node v ∈ V :
    d[v] ← ∞.
    successor[v] ← null.
d[t] ← 0.
FOR i = 1 TO n – 1
    FOREACH node w ∈ V :
        IF (d[w] was updated in previous pass)
            FOREACH edge (v, w) ∈ E :
                IF (d[v] > d[w] + ℓvw)
                    d[v] ← d[w] + ℓvw.
                    successor[v] ← w.
    IF (no d[·] value changed in pass i) STOP.
FOREACH edge (v, w) ∈ E
    IF (d[v] > d[w] + ℓvw) THEN return "there is a negative cycle"
```

Dopo aver eseguito le $n-1$ passate, viene fatta un ulteriore passata, diciamo se posso migliorare ancora le stime $d[v] > d[w] + l_{vw}$ allora vi è un ciclo negativo.

Lemma

Se c'è un ciclo negativo (che può raggiungere t) il (modificato)
l'algoritmo lo segnala.

dim

Se non ci sono cicli negativi dopo n passate non succede nulla.
Dato $v_1 \rightarrow v_2 \rightarrow ... \rightarrow v_k \rightarrow v_1$ è una sequenza di nodi in un ciclo diretto negativo W.
Assumiamo per contraddizione che l'algoritmo non restituisca l'esistenza del ciclo (la condizione dell'ultimo IF è sempre falsa).
Allora:

- $d[v_1] \leq d[v_2] + l(v_1, v_2)$
- $d[v_2] \leq d[v_3] + l(v_2, v_3)$
  .
  .
  .
- $d[v_{k-1}] \leq d[k] + l(v_{k-1}, v_k)$
- $d[v_k] \leq d[v_1] + l(v_k, v_1)$

La somma delle disuguaglianze produce $l(v_1, v_2) + l(v_2, v_3) + l(v_{k-1}, v_k) + l(v_k, v_1) \geq 0$ (W non può essere un ciclo negativo: ASSURDO!)