

代号 007
学号 1203121619
分类号 1-1(分类号) 密级 公开

题(中、英文)目 基于压缩后缀数组的短读比对算法

A Short Read Alignment Algorithm with

Compressed Suffix Array

作者姓名 李双江 指导教师姓名、职务 霍红卫教授

学科门类 工科 学科、专业 计算机软件与理论

提交论文日期 二〇一四年十月

Contributers:

HaoChen write the statement page

Olorin183795 bug report

yzg3307 bug report

Author by Xue-Jilong (xuejilong@gmail.com) and Justin-Wong (bigeagle@xdlinux.info)

Typeset by L^AT_EX 2_< and C_T^EX and provide for Bachelor Thesis of Xidian University.

The first page will not appear in your final thesis paper. Take it easy for this copyright footnote. :-)

西安电子科技大学

学位论文独创性（或创新性）声明

秉承学校严谨的学风和优良的科学道德，本人声明所呈交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢中所罗列的内容以外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果；也不包含为获得西安电子科技大学或其它教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中做了明确的说明并表示了谢意。

申请学位论文与资料若有不实之处，本人承担一切相关的法律责任。

本人签名：_____

日期_____

西安电子科技大学

关于论文使用授权的说明

本人完全了解西安电子科技大学有关保留和使用学位论文的规定，即：研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位属西安电子科技大学。学校有权保留递交论文的复印件，允许查阅和借阅论文；学校可以公布论文的全部或部分内容，可以允许采用影印、缩印或其它复制手段保存论文。同时本人保证，毕业后结合学位论文研究课题再撰写的文章一律署名单位为西安电子科技大学。（保密的论文在解密后遵守此规定）

本学位论文属于保密，在____年解密后适用本授权书。

本人签名：_____

日期_____

导师签名：_____

日期_____

摘要

新一代基因测序技术(NGS)的出现使得测序成本飞速下降，随之而来的是大量的短读需要更快速准确的比对程序来处理。第一代基于散列表技术的序列比对算法如 MAQ 等能够快速准确的完成比对工作，但其不支持 gap 比对的特性使得在短读序列(short reads)过长导致 indel 出现频繁时，比对的精度也随之下降。另一方面，近年来压缩索引(BWT,CSA,FM-index)领域的相关研究使得在内存中索引人类基因组这样的大规模序列成为可能。这导致近年来出现了很多基于压缩索引的短读比对算法，如 BWA 等。本文提出了一种基于压缩后缀数组和后向搜索实现的近似匹配的算法来实现短读比对，在比对时间和比对精度上都取得了很好的效果。

本文提出并实现的基于压缩后缀数组的短读比对算法(CSAA)，采用了压缩后缀数组的后向搜索来做近似匹配。通过引入搜索树，CSAA 支持完全的 gap 比对。另一方面 CSAA 在搜索树上使用了一种类似堆的优先堆数据结构，使得搜索树上的搜索空间大大下降，而且每一次的搜索方向都能保证是最优的。最后结合罚分机制以及 difference 距离，定义 seed 等方法，进一步降低搜索空间，提高 CSAA 的比对速度。

CSAA 支持单端和双端序列比对，以 Fastq 格式输入，输出为标准的 SAM(Sequence Alignment Map) 格式。CSAA 还支持多线程比对，可以根据计算机的运算能力指定多个线程，以取得数倍的加速优势。

关键词：短读比对，序列比对，压缩索引，压缩后缀数组

ABSTRACT

Nowadays, decreasing cost and better accessibility of next generation sequencing methods have produced a large amount of short reads which is calling for the development of fast and accurate read alignment programs. A first generation of hash-table based methods has been developed, including MAQ, which is accurate, feature rich and fast enough to align short reads from a single individual. However, MAQ does not support gapped alignment of longer reads where indels may occur frequently. On the other hand, recent experimental studies on compressed indexes (BWT, CSA, FM-index) have confirmed their practicality for indexing very long strings such as human genome in the main memory, and many alignment methods based on compressed index have been developed, for example, BWA. In this paper we show how to build a software called CSAA that exploits a CSA index of reference sequence, and perform well on alignment speed and accuracy.

We proposed and implemented Compresses Suffix Array Alignment (CSAA), a new short read alignment tool that is based on backward search with compressed suffix array, to align short reads to a large reference such as human genome. CSAA uses a search tree on multiple proximate sequences to support mismatch and gapped alignment. CSAA also introduced a heap like structure to decrease search space on search tree. Finally, with the help of penalty strategy and seed, CSAA achieved similar accuracy and faster speed than MAQ.

CSAA supports single-end and pair-end mapping with Fastq as input format and SAM (Sequence Alignment Map) as output format. CSAA also supports multi-thread running on a multi-core machine to get a faster alignment speed.

Keywords: short reads alignment, DNA sequence alignment, compressed index, compress suffix array

目 录

第一章 绪论	1
1.1 研究意义和背景介绍	1
1.2 国内外研究现状	2
1.3 本文的主要内容及组织结构	2
第二章 预备知识	5
2.1 压缩索引	5
2.2 短读序列比对	6
2.2.1 DNA 序列格式	6
2.2.2 单端测序和双端测序	8
2.2.3 DNA 序列的预处理	8
2.2.4 短读比对的过程	8
2.3 本章小结	9
第三章 压缩后缀数组的实现	11
3.1 后缀数组和压缩后缀数组	11
3.2 简明数据结构	12
3.3 rank&select 操作	14
3.3.1 RRR 方法的理论基础	14
3.3.2 RRR 方法的实现	16
3.3.3 RRR 方法实验结果	17
3.4 压缩后缀数组和模式匹配	20
3.4.1 CSA 前向搜索模式匹配算法	20
3.4.2 CSA 后向搜索模式匹配	21
3.5 压缩后缀数组和自索引	22
3.6 本章小结	23
第四章 基于压缩后缀数组的序列比对算法	25
4.1 精确匹配	25
4.2 近似匹配	25

4.3 搜索树	28
4.4 分支限界	29
4.5 本章小结	32
第五章 CSAA 的实现和数据测试	35
5.1 空间高效的索引算法	35
5.2 比对过程并行化	37
5.3 使用 seed 提高比对速度	38
5.4 双端序列比对	40
5.5 CSAA 对比实验测试	41
5.5.1 测试环境和数据	42
5.5.2 索引建立时间	43
5.5.3 模拟数据测试	43
5.5.4 真实数据测试	43
5.6 本章小节	44
第六章 总结与展望	45
6.1 总结	45
6.2 进一步工作	45
致 谢	47
参考文献	49

第一章 绪论

1.1 研究意义和背景介绍

DNA(脱氧核糖核酸)是生物遗传信息的载体，其双螺旋结构的两个链互相补充，构成稳定结构。其中每个链都含有完备的遗传信息，这些遗传信息体现在构成 DNA 链的四种碱基——腺嘌呤 (A)，胸腺嘧啶 (T)，鸟嘌呤 (C) 和胞嘧啶 (G) 的排列顺序上。在现代生物学研究中，为分析 DNA 的遗传表达等特性，需要特定对物种 DNA 进行测序。早期的 sanger 测序作为第一代测序手段在人类基因组计划中起到了巨大的作用。

随着生物学，医学等相关科学的发展，新的 DNA 测序技术不断涌现，其中，以 Illumina/Solexa 为代表的 NGS(NEXT-GENERATION SEQUENCING DAT) 技术以其低廉的测序成本和便捷快速的特点成为当前的主流 DNA 测序技术。基于这一新技术实现的测序机器每台工作一天就能产生数十亿的短读序列 (short reads)^[19]。NGS 测序技术一般应用于两类测试场景，重测序 (Resequencing) 和从头测序 (de novo sequencing)，这也对应着产生了 DNA 分析领域的两个最核心的研究问题：比对 (alignment) 和重组 (assembly)。若测序的目标物种的基因序列之前还未被测序过，那么从头测序就是研究的第一步，这需要关注把短读以最优方式连接起来。若测序目标物种已经完成了测序，那么重测序关注的问题是如何把短读序列映射到已知的同物种基因组上，从而分析同源生物的个体基因差异，这个过程就是本文关注短读比对 (short read alignment)。由于每一次测序实验都会得到大量的短读 (short reads) 序列 (5 亿到 20 亿个)，同时生物个体基因之间的差异会导致基因序列存在差异，短读映射面临着基因的近似比对和快速高效比对两个难题。本文即提出一种基于压缩后缀数组索引算法的快速高效比对算法来解决这两个问题。

重测序得到的短读序列中每一个短读一般不超过 1000 个碱基 (大多数情况下都是 20 到 100 个碱基的长度)，但一次测序实验中短读数量都会超过一千万个。参考序列是已经经过准确测序，重组后的已知基因组序列，比如人类基因组序列就是合并出来的总长达 2.8G 的 DNA 序列。出于医疗，身份鉴别等原因会对某个具体的人进行再次 DNA 测序，这就是 DNA 重测序，此时测序得到的大量短读序列分析的第一步就是把这些短读映射到参考序列上，对人类而言，大多都是映射到人类基因组序列上，也可以映射到一个人工合成的参考序列上。映射的过程是对每一个短读在参考序列上查找的过程，即要在参考序列上找到一个合适的位置，使得从这个位置开始，短读是参考序列的一个子串。

综上所述，短读序列的比对问题可以抽象为一个模式查找问题：给定一个共有 m 个模式的模式集合 $P = \{P_1, P_2 \dots P_m\}$ ，每个模式的长度已知分别为 $l_1, l_2 \dots l_m$ ，已知一个长为 n 的参考序列 T ，求得一个集合 $S = \{s_1, s_2 \dots s_n\}$ 使得

$P_i = T[s_i \dots s_i + l_i - 1]$ 。这个查找的过程即为短读到参考序列的比对映射。其中参考序列 T 和短读序列 P_i 都是由 DNA 测序中常用的碱基字符 $\{A, T, C, G, N\}$ 构成的。

1.2 国内外研究现状

为实现快速且准确的短读序列映射，近年来出现了很多比对算法。所有这些算法都可以分为两类，一类是通过对短读序列使用散列表等方法建立短读序列的索引，之后遍历整个参考序列。另一类是为参考序列建立索引，之后再对每个短读进行独立的比对。

第一类比对算法的代表是 MAQ, ZOOM, SHRiMP 等。MAQ^[11] 基于散列技术，结合短读中每一个核苷酸的测序质量分数，实现了无空位 (ungapped) 比对。ZOOM^[15] 使用了 space seeds 技术，提高了比对的精确率。而 SHRiMP^[22] 则结合 space seeds” 和 smith-water 算法得到了更高的精确率。

第二类算法为参考序列建立索引，通过索引后的数据可以实现快速的比对。如 SOAP, WHAM, BFAST 等。SOAP^[12] 使用 seeds 技术和一个散列查询表加速比对，且可以处理较少的空位比对。WHAM^[14] 对参考序列建立散列表，先通过散列表查找潜在的比对位置，再进一步比对确定最终结果。BFAST 则通过为参考序列建立多个索引来提高精确度。这几种方法使用的索引方法都需要很大的内存空间，所以比对时空间需求很大，尤其是在用类基因组这样的较大序列作为参考序列时。在第二类方法中以 SOAP2, Bowtie, BWA 为代表的基于 BW 变换 (Burrows-Wheeler transform, BWT)^[2] 来创建参考序列索引的方法具有很大的空间优势。Bowtie^[8] 使用 BWT 建立索引，采用回溯递归的搜索方法，再结合双端搜索实现了高速，空间高效的比对，是目前最快的比对软件之一，但缺陷是不能实现空位 (gap) 比对。BWA^[9] 也是基于 BWT 的一种比对算法，比对速度较 Bowtie 慢，但可实现空位比对。SOAP2^[13] 使用了 bidirectional BWT 来建立参考序列的索引，比对速度和 Bowtie 相当。基于 BWT 的这些方法都使用了后向搜索方法^[16] 来加速查询。后向搜索可以在 $O(m)$ 时间内实现长为 m 的字符串的计数查询，以及 $O(m \log n)$ 时间复杂度的 query 查询。利用后向搜索的性质，Bowtie 实现了基于回溯法的非精确匹配算法，而 BWA 则采用前缀树搜索的方法实现非精确匹配。在实现非精确匹配的基础上，加上一些打分机制，既实现了短读序列到参考序列的匹配。

1.3 本文的主要内容及组织结构

本文提出一种采用压缩后缀数组 (COmpressed Suffix Array, CSA) 建立索引^[3]，实现短读比对的算法:CSAA(csa alienment)。这一算法采用的是 CSA 的后向搜索特性，同时还使用了优先队列来保存所有可能的匹配位置，并为每个可能的匹配位置打分，在匹配过程中，通过分支限界抛弃所有低分搜索方向，降低搜索空间，

同时保证匹配结果最优。按照上一节中对短读比对算法的分类，该算法属于对参考序列进行索引的比对算法。

本文总共六章，按照以下形式组织。

第一章是全文简介，主要介绍本文所研究的课题，研究北京及其意义。并对国内外研究现状做了简单介绍。突出本文所提出的 CSAA 的研究意义。

第二章预备知识详细介绍了本文中要用到的一些先验知识，包括压缩索引和序列比对两部分。前者重点介绍索引，自索引，压缩索引的相关概念，后者是本章的重点，详细介绍了序列比对的相关知识，比对数据的构成，比对的评判标准等。

第三章是本文应用的索引算法压缩后缀数组的介绍，内容包括了压缩后缀数组的原理，构建算法，RRR 数据结构的原理和实现等。并且之后还给出了本文中应用的搜索算法，后向搜索的时间分析和空间分析，作为之后 CSAA 实现的基础。

第四章是本文的核心，主要介绍了我们提出的序列比对算法比对原理，比对过程，以及对时间，空间占用的分析。首先在第一小节给出了一个简单的基于压缩后缀数组的精确比对算法，接着在第二小节我们在精确比对的基础上给出了一个理论的递归的近似比对算法。之后我们分析了近似比对算法的时间和空间需求，提出了分支限界的思想，通过 *difference* 距离和罚分机制实现了分支限界，最后我们提出了一个实践中可行的化递归为迭代的优先堆数据结构，提出了最终的比对算法。

第五章是在第四章提出的算法的基础上给出了 CSAA 的实现方法。重点描述了在应用领域如何去提高比对的时间效率，空间效率，比对精度等指标。描述了空间高效的索引方法的应用，多线程的应用，seed 的应用以及双端比对的实现等概念。每一个改进我们都在随后给出了实验测试效果。最后在第五章结尾，我们给出了 CSAA 和 BWA，bowtie,MAQ 等的对比测试。验证了 CSAA 在某些方面的优越特性。

第六章是对全文的总结，归纳了本文提出的算法的相关特性。同时提出了 CSAA 的一些不足点，以及可以改进的工作。

第二章 预备知识

序列比对领域常用的比对方法是对短读序列或者参考序列建立索引，除了前文所提到的通常的基于散列表的索引方法之外，最常使用的就是压缩索引算法。压缩索引一方面能对数据规模进行压缩，减少算法实现时对内存空间的需求；另一方面也起到索引的作用，加快对模式的搜索。如前文所述，DNA 数据经过处理后可以当作一个文本序列，而序列比对问题可以抽象为一个模式查找问题，因此，序列比对使用的索引方法本质上是文本索引算法。本章将介绍文本索引算法的一些概念，同时在第二部分对 DNA 数据格式处理做一些简述。

2.1 压缩索引

文本索引的目的是加快模式查询的速度。模式查询问题可以表述为：给定一个长为 m 的输入模式，找出 P 在长为 n 的文本 T 中的出现位置。在模式查询领域，KMP 提出了第一个时间复杂度为 $O(m + n)$ 的线性查询算法，空间需求只有 $O(1)$ ，这是非索引方法所能达到的最优结果。之后为提高查询速度所涉及的搜索算法都是基于索引的方法。当前最优影响力的索引是倒排索引，但倒排索引是一种词索引，文本 T 必须是结构化的，可以分为词，以便构建单词集。而如 DNA 等数据，是没有明显的单词集的，其所查询的模式也可能出现在文本 T 的任何一个位置，即模式串 P 可以是 T 的任意子串。而后缀数组和后缀树以及类似 trie 树或者自动机都可用于 DNA 这样的无结构文本的模式查询，这种索引称为全文本索引 (full text index)。

后缀数组和后缀树由于其所需存储空间过大，在实践应用中存在诸多限制，而压缩索引的出现就是针对全文本索引空间复杂度过高的一个解决方案。最有名的两个全文本压缩索引就是压缩后缀数组和 FM 索引。这两个索引的优势还体现在其自索引性质上，即建立索引后，无需再保存原文本 T ，CSA 或者 FM 本身即隐含了文本 T ，这进一步使得索引的规模降到了文本的 0 阶经验熵。另一个问题是构建 CSA 或者 FM 时，都需要 $O(n \log n)$ 位的辅助空间，这使得在构建较大规模的文本 (如本文中使用的人类基因组) 索引时，对计算机内存的消耗很大，在常规 PC 上无法完成索引构建工作，对此，Hon, Sadakane 和 Sung 提出了逐步构建 CSA 和 FM，再归并的方法^{[7][4]}，使得构造空间降低到了 $O(n \log |\Sigma|)$ 位。

以 BWT 为代表的自索引算法近年来在序列比对领域多有出现，例如前文中提到的 Bowtie, BWA 等。本文提出的序列比对算法则使用另一种自索引算法：压缩后缀数组 (CSA)^[3]。同 BWT 相比，CSA 的模式查询速度更快，应用于序列比对，相应的比对速度也会更快，提高整个比对的效率。

CSA 上的模式查询使用后向搜索算法 (backward searching), Sadakane 已经证明, 在 CSA 上的后向搜索实践复杂度是 $O(m)$, 条件是字符集满足 $|\Sigma| = O(\text{poly log}(n))^{[24]}$ 。本文提出的 CSAA 比对算法中, 序列的查询也使用的是后向搜索算法。

2.2 短读序列比对

2.2.1 DNA 序列格式

在 DNA 序列分析领域, DNA 数据一般都来自国际知名的几大 DNA 数据库, 如 GenBanki, EMBL, DDBJ 等。不同的测序方法, 通常得到的序列数据也会有一些差异。对此, 为方便后续处理, 生物信息学定义了一些通用的序列存储格式, 如 Fasta, Fastq 等。通常 Illumina 测序数据都是 Fastq 格式, 所以本文中实现的软件 CSAA 也以 Fastq 作为标准输入格式。

Fastq 格式是 DNA 序列格式中常见的一种, Fastq 格式的序列一般都包含有四行, 第一行由'@'开始, 后面跟着序列的描述信息, 这点跟 Fasta 格式是一样的。第二行是序列的字符表示。第三行由'+'开始, 后面也可以跟着序列的描述信息, 和第一行信息相同, 通常可以省略。第四行是第二行序列的质量评价 (quality values, 是测序的质量评价), 字符数跟第二行的序列是相等的。下面是 Fastq 格式序列的一个序列示例。

```
@HWUSI-EAS100R:6:73:941:1973#0/1
GATTGGGTTCAAAGCAGTATRRGYKKMSTCAAATAGTAAATCCATTGTTCAACT
+HWUSI-EAS100R:6:73:941:1973#0/1
!''*'(((*++))%%)%.1***-+*'')**55CCF>>>>CCCCCCC6
```

Illumina 测序仪是按照荧光信号来判断所测序的碱基是哪一种的, 例如红黄蓝绿分别对应 ATCG, 但对每个结果都是有一定的误差的。最初 sanger 中心用 Phred quality score 来衡量该 read 中每个碱基的质量, 既 $Q = -10 \lg P$, 其中 P 代表该碱基被测序错误的概率, 如果该碱基测序出错的概率为 0.001, 则 $Q = 30$, $30+33=63$, 63 对应的 ASCII 码为 "?", 则在第四行中该碱基对应的质量分数代表值即为 "?"。一般地, 碱基质量从 0-40, 既 ASCII 码为从 "!" (0+33) 到 "I" (40+33)。这上是 sanger 中心采用记录 read 测序质量的方法, Illumina 没有完全依照 sanger 中心的方法来定义测序质量, 而是把 P 换成了 $P/(1 - P)$, 其他完全按照 sanger 的定义来做。可以看出当测序质量很高的情况下两种形式几乎没区别, 但低质量的碱基则有区别了。

在 Fastq 格式中还可能出现其他一些核苷酸符号, 具体含义如表2.1所述。

DNA 序列的标准保存格式是 Fastq 等格式, 同样的, 对序列比对的输出格式, 也有一个约定的标准数据格式: SAM 格式。SAM 的全称是 sequence alignment/map

表 2.1 Fastq 格式支持的核苷酸符号

核苷酸代码 意义

A	Adenosine
C	Cytosine
G	Guanine
T	Thymidine
U	Uracil
R	G A (puRine)
Y	T C (pYrimidine)
K	G T (Ketone)
M	A C (aMino group)
S	G C (Strong interaction)
W	A T (Weak interaction)
B	G T C (not A) (B comes after A)
D	G A T (not C) (D comes after C)
H	A C T (not G) (H comes after G)
V	G C A (not T, not U) (V comes after U)
N	A G C T (aNy)
X	masked
-	gap of indeterminate length

format, 一般是文本形式的, 也可以存为二进制形式文件, 即 **BAM** 格式。SAM 由头文件和 map 结果组成, 头文件由一行行以 “@” 起始的注释构成。而 map 结果是类似下面的文本:

```
C12FP66670 0      chr1    12805 1 42M4I5M * 0 0 TTGGATGCCCTC...
C12FP30032 272    chr1    13494 1 51M       * 0 0 ACTGCCTGGCGCT...
```

SAM 文件中每个 read 只占一行, 被 tab 分成了很多列, 一共有 12 列, 分别记录了: read 名称, SAM 标记, chromosome 名称, 5 端起始位置, MAPQ (mapping quality, 描述比对的质量, 数字越大, 特异性越高), CIGAR 字串 (记录插入, 删除, 错配信息), mate 名称 (记录 mate pair 信息), mate 的位置, 模板的长度, read 序列, read 质量, 程序用标记。

本文中重点关注的是第三列, chrome 名称, 以及第四列, 起始位置。通常作为参考序列的基因组是由多条染色体构成的, 比对程序需要得到 read 在哪一条染色体上, 以及在该染色体上的位置, 即 5' 端起始位置。

2.2.2 单端测序和双端测序

目前的测序方法中，如 Solid，都有单端测序 (Single-read) 和双端测序 (Paired end) 之分。二者在测序方法上不同，得到的测序数据也有一些差异。主要区别在于文库的建立上。

无论是单端测序还是双端测序，第一步都是对 DNA 分子进行切割，这是通过切割酶来实现的。切割后，大 DNA 分子被切割成长为 300bp 左右的短序列 (fragments)。测序第二步是增值，通过对这些短序列进行复制，增值，提高 DNA 分子数量。第三步是加入引物，开始测序。单端测序时只在 DNA 短序列分子的一端加上引物，然后依次读取核苷酸，直到读完一个 read。通常一个 read 长为 80 到 1000bp，读取核苷酸时，因为越往后读取错误率越高，所以一般 read 序列也是越往后，可靠性越低。双端测序时，会在 DNA 短序列两端都加上引物，然后分别读取核苷酸。所以，双端测序得到的是一个 DNA 短序列分子的两个 read，这两个 read 读取的是 DNA 链的两个不同的链，并且因为只读取两端的前 100bp 左右的核苷酸，所以，这两个 read 序列并不一定重合，二者之间有一定的距离 (distance)，distance 的长度为短序列 (fragment) 的长度减去两个短读序列的长度之和。反映到在参考 DNA 序列上，distance 为两个序列映射位置之差的绝对值。

2.2.3 DNA 序列的预处理

DNA 序列的输入格式是 Fastq，需要首先对其做一些预处理工作，将序列数据转成结构化的文本数据，以便使用 CSA 建立索引和比对。预处理包括两部分数据的处理。处理方法类似。

首先建立索引时需要把参考序列处理成一个单串，因为参考序列会有多条序列组成，需要把多条序列连接成一条序列，然后再建立索引。预处理参考序列时要保存序列的辅助信息，这需要一个辅助的数据结构来完成。此外因为比对时的输入短读序列也需要保存其辅助信息，所以预处理 reads 时一样要把核心的碱基序列提取出来，并用辅助数据结构保存 reads 的辅助信息。

2.2.4 短读比对的过程

短读序列比对是通过在一个参考序列中搜索一个模式，使得该模式和给定的短读序列尽量相似的过程。在比对的过程中，如果参考序列和短读序列的两个核苷酸相同，称为一个匹配 (match)，如果不相同称为一个错配 (mismatch)。错配一般有替换 (substitute)，插入 (insert)，删除 (delete) 三种，后两者本质上都是让一个核苷酸和一个空位相匹配，所以插入和删除统称为空位比对 (gap alignment)。如图2.1 中，两个 DNA 序列的一个比对，图中上部分是参考序列的一个片段，下半部分是一个短读。这个匹配中，可以看到有多个错配 (图中蓝色标记)，两个替换失配：G 替换为 C 和 A 替换为 T；还有两个 gap 匹配，C 匹配一个 gap，gap 匹配

一个 T。在短读比对中，插入操作定义为在短读上插入一个 gap，而删除操作则定义为在参考序列上插入一个 gap，这和在短读上删除一个核苷酸是等价的。由于参考序列建立索引后直接在参考序列上插入 gap 是难以直接实现的，所以参考序列上的 gap 插入可以用 read 上的删除替代。

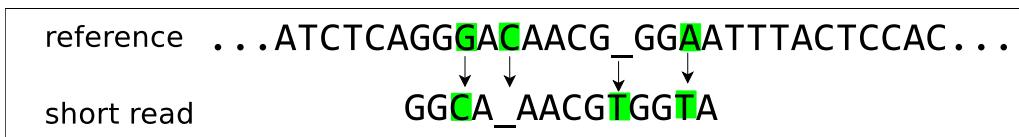


图 2.1 短读比对示例

2.3 本章小结

本章分为两个部分，对本文用到的一些先验知识做了一些简述。第一部分简述了索引，全文算引，自索引等概念，并对本文要用到的索引算法：压缩后缀数组做了简介，描述了其特性，以及后向搜索。第二部分是对生物信息学领域序列比对的一些基本概念的解释。包括 DNA 序列数据格式和单端测序，双端测序的概念。

第三章 压缩后缀数组的实现

3.1 后缀数组和压缩后缀数组

压缩后缀数组 (CSA) 是由 Grossi 和 Vitter^[3] 最早提出的第一种实现全文索引的压缩索引数据结构，是对后缀数组 (SA)^[18] 占用空间过大的改进，并且实现了自索引特性。

设长为 n 的文本序列 T ，字符集为 Σ ，本文中将假设 T 有一个特殊的结尾符号 $\$$ ， $\$$ 不在 Σ 中并且字典序小于 Σ 中的所有符号。假设 T 存储在一个数组 $T[0 \dots n - 1]$ 中。对任何的整数 i ，假设

- $T[i]$ 为 T 中从左往右 0 开始的第 i 个字符；
- T_i 为 T 的第 i 个后缀，即 $T_i = T[i]T[i + 1] \dots T[n - 1]$ 。

的后缀数组 $SA[0 \dots n - 1]$ 定义为 T 的 n 个后缀按字典序排序后的序列，由 $\{0, 1, \dots, n - 1\}$ 的一个排列构成，满足 $T_{SA[0]} < T_{SA[1]} < \dots < T_{SA[n-1]}$ 。即 $SA[i]$ 表示 T 的 n 个后缀中第 i 小的后缀的开始位置。如表3.1所示。后缀数组占用空间 $n \log n$ ，给定文本 T 和其后缀数组 $SA[0 \dots n - 1]$ ， T 中的任何模式 P 可以在 $O(|P| \log n + occ)$ 时间复杂度内求出其出现位置^[18]，并且不需要读原文本 T 。其中 occ 是模式的出现次数。

对于任意的整数 $i \in [0 \dots n - 1]$ ，定义 $SA^{-1}[i] = j$ 使得 $SA[j] = i$ ，很明显 $SA^{-1}[i]$ 为 T_i 在 T 的所有后缀中的排名，即 T 的后缀中比 T_i 小的后缀的数量。

表 3.1 $acaaccg\$$ 的后缀数组和 Φ 数组

i	$T[i]$	T_i	$SA[i]$	$T_{SA[i]}$	$\Phi[i]$	$T[SA[i]]$
0	a	acaaccg\$	7	\$	2	\$
1	c	caaccg\$	2	aaccg\$	3	a
2	a	aaccg\$	0	acaaccg\$	4	a
3	a	accg\$	3	accg\$	5	a
4	c	ccg\$	1	caaccg\$	1	c
5	c	cg\$	4	ccg\$	6	c
6	g	g\$	5	cg\$	7	c
7	a	\$	6	g\$	0	g

$$\Phi[i] = j \quad if \ SA[j] = (SA[i] + 1) \ mod \ n^{[5]} \quad (3-1)$$

序列 T 的压缩后缀数组 (Compressed Suffix Array, CSA) 是对后缀数组 (SA) 空间复杂度过大的一个改进。其本身也是一个包含 n 个整数与后缀数组 SA 大小相同且由 SA 的近邻函数变换而来的数组 Φ 。近邻函数定义如3-1，由于 $T[n-1] = \$$ ，所以 $\Phi[0] = SA^{-1}[0]$ 。另一个角度来看，若后缀 T_k 在 T 的后缀中排名为 i ，则 $\Phi[i]$ 为后缀 T_{k+1} 在 T 的后缀中的排名。同时，可以看到 $SA^{-1}[1] = SA^{-1}[SA[SA^{-1}[0]+1]] = \Phi[\Phi[SA[SA^{-1}[0]]]] = \Phi[\Phi[0]]$ ，同理可以得到 $SA^{-1}[2] = \Phi[\Phi[\Phi[0]]]$ 。以此类推，即可根据 $\Phi[0 \dots n-1]$ 迭代求出 $SA^{-1}[0 \dots n-1]$ ，由 $SA^{-1}[0 \dots n-1]$ 可快速求出 $SA[0 \dots n-1]$ 。由此可得出，从后缀数组 $SA[0 \dots n-1]$ 到数组 $\Phi[0 \dots n-1]$ 的变换是可逆的。

$\Phi[0 \dots n-1]$ 包含 n 个整数，显示存储时，也需要 $n \lceil \log n \rceil$ 位的存储空间，同后缀数组 SA 相同。然而，观察表3.1 可以发现 $\Sigma[1 \dots n-1]$ 可以分解为 $|\Sigma|$ 个严格递增的序列，这使得压缩后缀数组可以用简明数据结构存储。而 $\Sigma[1 \dots n-1]$ 的递增属性则是基于以下引理。

引理 3.1. 对于任意的整数 $i < j$ ，若 $T[SA[i]] = T[SA[j]]$ ，则 $\Phi[i] < \Phi[j]$ 。

证明. 当 $i < j$ 时，则 $T_{SA[i]} < T_{SA[j]}$ 一定成立，反之亦然。这等价于当 $T[SA[i]] = T[SA[j]]$ 时， $T_{SA[i]+1} < T_{SA[j]+1}$ ，即 $T_{SA[\phi[i]]} < T_{SA[\phi[j]]}$ ，所以可以得到 $\Phi[i] < \Phi[j]$ 。即引理3.1成立。 \square

对任意一个 Σ 中的字符 c ，定义 $\alpha(c)$ 为 T 的后缀中首字符小于 c 的后缀的数目，定义 $\beta(c)$ 为 T 的后缀中首字符为 c 的后缀的数目。则有以下结论：

推论 3.2. 对于 Σ 中的任意一个字符 c ， $\Phi[\alpha(c)], \Phi[\alpha(c)+1] \dots \Phi[\alpha(c)+\beta(c)-1]$ 是一个严格递增序列。

证明. 对于任意的字符 c ， $T[SA[\alpha(c)]] = T[SA[\alpha(c)+1]] = \dots = T[SA[\alpha(c)+\beta(c)-1]] = c$ ，由引理3.1可知， Φ 在 $\Phi[\alpha(c) \dots \alpha(c)+\beta(c)-1]$ 上严格递增。 \square

根据以上结论， Φ 可以划分为 $|\Sigma|$ 个递增序列，这个递增性质是压缩后缀数组可压缩性的本质保证。Grossi 和 Vitter^[3] 据此提出了一种压缩模式来存储 Φ ，使得可以在 $O(n(H_0 + 1))$ 位的空间内存储 Φ 数组，其中 $H_0 \leq \log |\Sigma|$ ，是文本 T 的 0 阶经验熵。这种存储模式就是下文中所叙述的简明数据结构。

3.2 简明数据结构

简明数据结构 (Succint Data Structure) 是对整数序列进行简明编码，达到压缩存储的效果并实现常数时间解码的一类数据结构的总称。本节中将以 Vitter 原始论文中使用的 Rice 编码为例阐述简明数据结构的存储原理。实际上，除了 Rice 编码，简明数据结构还可以使用很多编码形式，如 Elias 编码^[25] 等。

在介绍简明数据结构之前，我们需要先定义 *rank*&*select* 两个操作。

定义 3.1. 在一个 01 二元序列 B 上, $rank_0(i)$ 操作定义为 B 表中前 i 位中 0 的个数; 而 $select_0(i)$ 定义为 B 表中第 i 个 0 的下标位置。类似的 $rank_1(i)$ 和 $select_1(i)$ 则定义为 B 表中前 i 位中 1 的个数, 和第 i 个 1 在 B 表中的下标。

设有 s 个升序的整数, 每一个整数有 w 位, $s < 2^w$ 。简明数据结构的原理是把这 s 个整数分为两部分, 分别存储在两个表 Q, R 里。取出每个整数的前 $z = \lfloor \log s \rfloor$ 位组成一个新的整数, 设为 q_i , 显然有 $0 \leq q_h \leq q_{h+1} < s$, 其中 $1 \leq h < s$ 。设各个整数中去除前 z 位后剩下的部分组成的整数为 r_1, r_2, \dots, r_s 。

由于 $q_1 \leq q_2 \leq \dots \leq q_s$, 所以采用一元编码 (unary representation) 表示 q_i 。对于任意的整数 $i \geq 0$, 其一元编码为 $0^i 1$, 即 i 个 0 后紧随一个 1。在此构建 Q 表采用一元编码表示: $q_1, q_2 - q_1, \dots, q_s - q_{s-1}$ 。由此, 表 Q 是一个二进制表。加上辅助数据结构 $select$ 操作, 可以在常数时间内获得表 Q 二进制串中第 h 个 1 出现的位置。为获取 q_h , 只需调用 $select(h)$ 获得第 h 个 1 出现的位置 j , 再通过 $j - h$ 计算出二进制串中前 j 位中 0 的个数, 很明显, 串中 0 的个数 $j - h$ 即为 q_h 。

表 Q 由两部分组成, 表示 q_i 的二进制串和辅助数据结构。总共有 s 个数, 所以二进制串中至少有 s 个 1; q_i 中最大的数为 2^z , 所以最多有 2^z 个 0, 所以二进制串的内存空间为 $s + 2^z \leq 2s$ 位。而支持 $select$ 操作的辅助数据结构的空间复杂度是 $O(s/\log \log s)$ 位, 所以 Q 表总的空间复杂度是 $2s + O(s/\log \log n)$ 。查询时间为常数时间。

对于 R 表, 可以简单的当作普通数组存储即可, 总共需要 $s(w - \lfloor \log s \rfloor)$ 位, 查询时间为常数时间。

最后, 为查询升序整数序列中任意一个整数 s_h , 只需查询 Q 表和 R 表分别获取 q_h 和 r_h , 而后返回 $q_h \cdot 2^{w-z} + r_h$ 即为所查询的 s_h 。时间复杂度为常数时间。

综上所述, 可得以下结论:

推论 3.3. 对于 s 个升序的整数组成的序列, 设每一个整数最多 w 位且 $s < 2^w$, 使用 Rice 编码, 可以把这 s 个整数存储在最多 $s(2 + w - \lfloor \log s \rfloor) + O(s/\log \log s)$ 位的空间内, 且查询任意整数的时间复杂度为 $O(1)$ 。

以上是使用 Rice 编码 $\Phi[0 \dots n - 1]$, 若使用 Elias delta 编码, 压缩效率会更高。假设一个整数 p 的二进制表示为 $b(p)$, 那么 p 的 Elias delta 编码为 $1^{|b(r)|} 0 b(r) b(p)$, 这里 $r = |b(p)|$ 是 p 的二进制表示的位数。该编码的长度是 $\log(2 \log p + 1) + 1 + \log p = \log p(1 + o(1))$ 。对于 $\Phi[\alpha(c), \alpha(c) + 1 \dots \alpha(c) + \beta(c) - 1]$, 因为是一个递增序列, 所以对其前后差值编码。所以对于 Φ 的一个递增区间, 用 alias delta 编码的总长度为 $\sum_{i,i-1 \in \{\alpha(c), \alpha(c)+1 \dots \alpha(c)+\beta(c)-1\}} (1 + o(1)) \log(\Phi[i] - \Phi[i-1])$ 位。这在最坏情况下为 $\beta(c)(1 + o(1)) \log(n/\beta(c))$ 。因此整个 $\Phi[0 \dots n - 1]$ 用 Alisa delta 编码的总长度为:

$$\sum_{c \in \Sigma} \beta(c)(1 + o(1)) \log(n/\beta(c)) = nH_0(1 + o(1)) \quad (3-2)$$

现在考虑如何解码 Elias delta 编码，如上文所示，首先需要找到第一个 0 的位置，并计算 0 之前 1 的个数。这一步操作可以使用 *rank&select* 操作在常数时间内完成，即先解码 $1^{|b(r)|}0$ ，得到 $|b(r)| = select_0(1)$ ，再解码 $b(r)$ ，最后得到 $b(p)$ ，完成解码。对应到 CSA 的 Φ 数组上，因为是差分存储，所以需要逐步解码 Φ ，在实际应用中可以分块采样加速解码 Φ 。

综上两种简明数据结构，要实现对 Φ 数组的压缩存储的基础都是 *rank&select* 操作。下一小节对 *rank&select* 操作给出详细介绍。

3.3 rank&select 操作

根据上一小节的论述，简明数据结构实现的基础是 *rank&select* 操作，本节即详细介绍这两个操作的实现方法。Jacobson 在论文^[6] 中阐述了这两种操作的经典采样分割实现方法。由于经典方法存在空间复杂度较低的问题，本文采用了更高效的 RRR 方法实现 *rank&select* 操作。

RRR 方式是由 R.Raman, V.Ramna 以及 S.Srinivasa Rao 等人于 2002 年提出的一种静态的字典结构^[21]。通过这种结构可以实现对 01 二元序列的常数时间的 *rank&select* 操作，并且采用同一方法可扩展到对多符号序列的常数时间的 *rank&select* 操作。在二元 01 序列上，RRR 方法实现 *rank* 操作只需要 $nH_0 + o(n)$ 位的空间，而常用的 Jacobson 的 *rank&select* 方法则需要 $n + O(n \log \log n / \log n)$ 位的空间^[6]。可以看到在 01 序列中，如果 0 和 1 的几率相等时，二者的空间占用相差不大，而若 0 和 1 出现的几率并不相等，其中一个出现的几率远大于另一个时，RRR 方法的空间占用将小于 n 比特。而在压缩后缀数组 $\Phi[0 \dots n - 1]$ 的简明存储中，需要维持一个由 01 序列构成的采样点的字典结构，该字典需要实现 *rank&select* 操作，且字典中的 0 远多于 1，在这一应用场景中，采用 RRR 方法要优于 Jacobson 的方法。

3.3.1 RRR 方法的理论基础

RRR 方法和 Jacobson 的方法在目录结构上类似，都采用了分块的方法和两层目录结构。具体做法是首先把长为 n 的二元串 B 分成长为 $s = \log n^2$ 的大块 $S_1, S_2 \dots S_{n/s}$ 。之后每一个大块再分成长为 $b = \log n/2$ 的小块 $B_i(j)$ 。这两种划分方法在 RRR 中和 Jacobson 的方法是一致的，所不同的是之后的处理。对于每一个小块 $B_i(j)$ ，在 Jacobson 的方法中是显式直接存储的，而在 RRR 方法中则采用了一个 (c, o) 对替代 $B_i(j)$ ，其中 c 表示 $B_i(j)$ 这个小块中的 1 的个数，即这个小块的类别，而 o 表示 $B_i(j)$ 在所有的有 c 个 1 的长为 b 位的证数中的名次。显然，对于第 c 类，总共有 $\binom{b}{c}$ 个。而 c 的最大值为 b ，所以一个 (c, o) 对需要的存储空间是 $\log c + 1 + \log \binom{b}{c}$ 位。从这里可以看出，相对于原来的 b 位的原始串，采用一个 (c, o) 对替代后，所需空间是随原始串中 1 的个数变化的，1 的个数越少（即 c 越

小)，所需要的存储空间也会相应的变小，而就整体而言，一个 (c, o) 对所占的空间也是小于 b 位的。这就是 **RRR** 方法的优势所在。对于每一类 c 中的每一个 (c, o) 对，都可以预先处理得到这个 (c, o) 对对应的长为 b 的 01 串的每一位的 $rank$ 值，并保存为 G_c 表，总共需要 $b \log(c+1)$ 位的空间。所有的 G_c 表组合起来就构成了我们预处理得到的表 G ，总共需要 $\sum_{c=0}^b b \log(c+1) \binom{c}{b} = O(\sqrt{n} \text{poly} \log n)$ 位的空间。

通过上面叙述的方法，可以把每一个小块 $B_i(j)$ 变换成一个 (c, o) 对，表示为 $D_i(j)$ ，并且 $D_i(j)$ 总共需要 $\log(c+1) + \log \binom{c}{b}$ 位的空间，累加所有的小块对应的 (c, o) 对所需要的空间，前面一项累加后为 $O(\log \log n)$ 位，后面一项累加起来为 nH_0 位。把所有的变长的 $D_i(j)$ 连接起来构成一个单独的表，即 D 表，所需空间为 $nH_0 + O(\log \log n)$ 位。

对于每一个大块 S_i ，对应存储一个指针 P_i 指向这个大块的第一个小块对应的 (c, o) 对在 D 表中的位置，即 $P_i = D_i(0)$ ，并且指针 R_i 存储这个大块对应的第一位的 $rank$ 值，即 $R_i = rank((i-1)*s)$ 。 P 表和 R 表总共需要的空间是 $O(n/\log n)$ 位。同样的，对应每一个属于大块 S_i 的小块 $B_i(j)$ ，也存储一个指向其 (c, o) 对在 D 表中的位置的指针 $L_i(j)$ ，只是 $L_i(j)$ 是该位置相对于所在大块位置的相对位置，即 $L_i(j) = D_i(j) - P_i$ 。类似的，保存每一个小块 $B_i(j)$ 的第一位的 $rank$ 值 $Q_i(j)$ ，当然也是相对于所在大块的 $rank$ 值，即 $Q_i(j) = rank((i-1)*s) + (j-1)*b - R_i$ 。由于这些相对量的最大值都是 $\log n$ ，所以 L 表和 Q 表总共需要 $O(n \log \log n / \log n)$ 位的空间。

在求解任意的 $rank(p)$ 时，首先计算第 p 位对应的大块的编号 $i = p/s$ ，以及小块编号 $j = (p - (i-1)*s)/b$ ，之后，加上所在的大块对应的 $rank$ 值 R_i 和小块对应的相对 $rank$ 值 $Q_i(j)$ 。再根据 P_i 和 $L_i(j)$ 的值可得到这个小块对应的 (c, o) 对的值 $D_i(j)$ ，通过访问 D 表的 $D_i(j)$ 位置，即可得到第 p 位所在小块的每一位的 $rank$ 值，加上前面得到的相对 $rank$ 值即可得到最终的 $rank$ 值。

上面所述即为 **RRR** 方法的原理，总共需要保存 D, P, R, L, Q 五个表，总的空间需求是 $nH_0 + O(n \log \log n / \log n)$ 位，可以在常数时间内实现 $rank$ 操作^[17]。

RRR 方法的 $select$ 操作的实现是基于 $rank$ 的实现的，查找 $rank[j] = i$ ，并且 $rank[j-1] = i-1$ ，则有 $select[i] = j$ 。所以，只需在一直 $rank$ 时，进行简单的二分查找即可实现求解 $select$ 操作，且不需要任何的额外的辅助空间，时间复杂度是 $rank$ 操作时间复杂度的 $\log n$ 倍。该方法的优点是实现简单，不需要额外的空间，但却并没有很好的利用 **RRR** 方法的性质。从上一小节的叙述中可知，为了实现 **RRR** 的 $rank$ 操作，特意存储了两个目录表， R 表和 Q 表，其中 R 表是第一级目录，即大块儿的初始位置的 $rank$ 值，而 Q 表是第二级目录，即各个小块儿的初始位置相对所在大块儿的起始位置的相对 $rank$ 值。利用这一性质， $select$ 操作可以更高效的完成，原理依然是二分搜索，但无需对整个序列的 $rank$ 进行二分操作，而是在两层目录上分别进行二分搜索，逐层的缩小搜索的范围，最后实

现 $select$ 操作。具体的计算 $select[j]$ 的算法过程如下：

算法 3.1 RRR select(j) 算法

Input: R, Q, P, L, D, s, j

Output: $select(j)$

- 1: 首先搜索 R 表，得到一个位置 i ，使得 $R[i] < j < R[i + 1]$ ，即可确定 $i * s < select[j] < (i + 1) * s$ 。
 - 2: 再搜索 Q 表中的 $Q[i * s, i * s + 1 \dots (i + 1) * s]$ 得到 k 使得 $R[i] + Q[k] < j < R[i] + Q[k + 1]$ ，即可确定 $k * b < j < (k + 1) * b$ 。
 - 3: 有了前两部的范围，实际上即得到了对应的第三次查询的需要的大块儿的编号 i 和小块儿的编号 k ，查询 $P[i]$ 和 $L[j]$ 即得到了对应的 (c, o) 对在 D 表中的位置，接下来查询 D 表即可得到该 (c, o) 对对应的局部 $rank$ 值。
 - 4: 线性查询第 3 步中得到的 D 表中的 $rank$ 序列，使得 $rank[m] = j - R[i] - Q[k]$ ，则 $select[j] = i * s + k * b + m$ ，即为最终查询结果。
-

上述的 $select$ 方法基于二分实现，时间复杂度是三次查询时间复杂度之和，即 $\log n/s + \log s/b + \Theta(b)$ 。

3.3.2 RRR 方法的实现

上一小节介绍了 RRR 的理论实现方法，这种方法有比较好的理论基础，但实际上过于复杂，并不适合具体的实现。两层目录，四个表最终在实际环境中所占的空间会很大，空间效率并不是很具优势。故在实际应用实现中一般会做一些简化处理，从而得到更好的空间效率。下面论述的既是一种高效的具有实际应用效果的实现方法。

首先，不同于理论中需要随输入数据规模可变的块长，实现时只要一层目录，且把小块的长度 b 固定为 15，这样每一个 c 都恰好只需一个 4 位的整数来表示， o 的保存方法不变，对于 D 表，只需要把所有的 15 位的整数重新按类别 c 排序，同一类的数放在一个桶内，所有的桶链接成一个表，这个表实际上存储了 215 个 16 位的整数，总共只需要 64KB 的空间。 D 表放弃了保存每一个 b 位长的整数的每一个 $rank$ 值，这导致最终需要平均 4 次操作才能得到任意一个位的 $rank$ ，相对于原始论文中的方法，时间效率有所下降。但空间效率得到了改善。同样的为了减少空间占用，我们把两层目录改为单层目录，每一个大块的长度可为 15 的整数倍 k ，即每一个大块中包含 k 个小块，对每一个小块保存两个表， R 和 S 。其中 R 表保存每一个小块的类别 c ，即这个小块有多少个 1； S 表保存每一个小块对应的 o 值，即这个小块在所述类别中的位置。明显的 R 表总共需要 $4n/15 = 0.25n$ 位的空间，而 S 表总共需要 $\log(\frac{15}{c_1}) + \log(\frac{15}{c_2}) + \dots + \log(\frac{15}{c_{n/15}})$ 位。有了 R 和 S 表，只需顺序访问 R 表即可得到对应小块对应的 c ，经过累加计算访问 S 表可得到 o ，再根据 (c, o) 对访问 D 表即可得到对应小块的真实 01 序列。但要求得任意位置的

$rank$ 值，则还需加上两个辅助结构， $sumR$ 和 $sumS$ 表。其中 $sumR[i]$ 保存的是第 i 个大块的第一位所在位置的 $rank$ 值，即 $sumR[i] = rank(i \ 15 \ k-1)$ ， S 表保存每一个大块的第一个小块对应的 (c, o) 对的 o 值所在在 S 表中的偏移量。

对于要解码的任意的 $rank[p]$ ，首先计算其所在大块的编号 $i = p/(k \ 15)$ ，再计算其所在小块的编号 $j = p/15$ 。之后我们即可计算出 p 所在小块的第一位的 $rank$ 值为 $sumR[i] + \sum_{t=i*k}^{j-1} R[t]$ ，其中 $R[t]$ 为第 t 个小块对应的 c 值，这个值可以在 R 表上常数时间内得到。有了这个相对值，借助于 $sumS[i] + \sum_{t=i*k}^{j-1} (\frac{b}{R[t]})$ 即可得到对应小块的 o 值在 S 表上的偏移量，访问 S 表即可得到 o 值，接着利用得到的 (c, o) 对去访问 D 表就可以得到这个小块的原始 01 序列，再借助 $popcount$ 指令，可以在常数时间内获得这个小块内任意位置的 $rank$ 值，和之前的相对 $rank$ 值相加即为最终的 $rank$ 值。总的时间开销会大于 Jacobson 的方法，比原始 RRR 论文中的方法也稍慢，但总的空间效率则得到了极大的提高。

对应于 $rank$ 的实现方法， $select$ 的实现方法也要和理论方法稍有不同。但本质的方法是相同的，依然是在每一层上进行二分搜索。具体的求解 $select[j]$ 的算法如下：

算法 3.2 select 实现

Input: $sumR, R, sumS, D, j$

Output: $select(j)$

- 1: 首先在 $sumR$ 表上二分搜索 i ，使得 $sumR[i] < j < sumR[i + 1]$ ，则可以判定 $i * 15 < select[j] < (i + 1) * 15$ 。
 - 2: 接着在 R 表的 $R[i*15 \dots i*(15+1)]$ 上线性搜索，使得 $sumR[i] + \sum_{t=i*15}^k R[t] < j < sumR[i] + \sum_{t=i*15}^{k+1} R[t]$ 。此时可以判定 $k * 15 < select[j] < (k + 1) * 15$ 。
 - 3: 接着需要根据 $R[k]$ 和 $sumS[i] + \sum_{t=i*15}^{k-1} (\frac{b}{R[t]})$ 得到对应的 (c, o) 对，从而查询 D 表得到对应的 15 位 01 串。
 - 4: 根据 3 中得到的 01 串，线性搜索这个 01 串，使得 $sumR[i] + \sum_{t=i*15}^k R[t] + P(m) = j$ ，其中 $P(m)$ 为 3 中所得 01 串上前 m 位的 $popCount$ 值，则可得最终的结果为 $select(j) = k * 15 + m$
-

由上述算法描述可以看到， $select$ 的实现是在 1 次二分搜索和若干次线性搜索的基础上完成的。总的时间复杂度是三次搜索时间复杂度之和，即： $\log(\frac{n}{15*k}) + \Theta(k) + O(1)$ ，其中 k 为整数，意义是每一个大块儿中所包含的小块儿的数目。

3.3.3 RRR 方法实验结果

综上所述，可以看出 RRR 方法空间效率是其优势所在，所以这一小节，我们通过实验着重测试 RRR 方法的空间占用，并且和 Jacobson 的方法在同一测试平台上进行实验结果对比。测试数据是随机构造的 01 序列，其中 1 的出现几率为

10%。数据的规模是 64M 到 1G 的 01 序列。测试环境是在普通 PC 机上，拥有 4G 的内存和双核奔腾 CPU。结果如表3.2所示，而 Jacobson 的方法在同样测试条件下的效果在表3.3。

表 3.2 RRR 方法的时间效率和空间效率

数据规模 (MB) 结构大小 (Byte)	rank&select 结构大小 (Byte)	Bit Per Symbol	rank 时间 (us)	get 时间 (us)
64	5557352	0.6625	1.46	1.46
128	11064000	0.6595	1.47	1.45
256	22092224	0.6584	1.47	1.46
512	44178496	0.6583	1.52	1.46
1024	88410688	0.6583	1.52	1.46

表 3.3 Jacobson 方法的时间效率和空间效率

数据规模 (MB) 结构大小 (Byte)	rank&select 结构大小 (Byte)	Bit Per Symbol	rank 时间 (us)	get 时间 (us)
64	1.927e+7	2.297	0.536	0
128	3.6148e+7	2.297	0.536	0
256	7.22991e+7	2.1546	0.543	0
512	1.446e+8	2.155	0.543	0

表中的 rank&select 结构大小指最终需要存储的支持 rank&select 操作的辅助数据结构的大小。bit per symbol 表示经过算法处理建立的索引中，每个 0 或者 1 需要占的位数，实际就是压缩率。Rank 时间指在索引结构上完成一次 rank 操作的平均时间，get 指获取任意原始串的任意位的值的时间。从上表中的实验结果可以看到随着数据规模的增大，两种方法的压缩率都趋于平缓，RRR 方法保持在 0.66 左右，而 Jacobson 的方法则保持在 2.155。对于 rank 而言，RRR 的方法因为有过多的累加操作，平均求值时间几乎是 Jacobson 的 3 倍，但相对的，RRR 方法的空间占用也比 Jacobson 的方法减少了 2 倍多，达到了真正的压缩效果。而 Jacobson 则很明显的只是达到了求 rank&Select 的目的，其索引结构空间占用比原输入序列还要大，没有压缩效果。

从3.3.1理论阐述中可知 RRR 方法的空间压缩性能是随着输入序列中 0 和 1 的比例，也即输入序列的熵值变化的。 $nH_0 + O(n \log \log n / \log n)$ 的空间复杂度是渐进空间占用，具体应用时所能达到的压缩效果会随实际输入序列的经验熵而变化。通过固定输入序列的大小为 512MB，随机生成的 01 序列中 1 的比例从 5% 到 50% 变化，测试这样一组数据的 RRR 方法的空间占用，实际结果如图3.3.3所示。

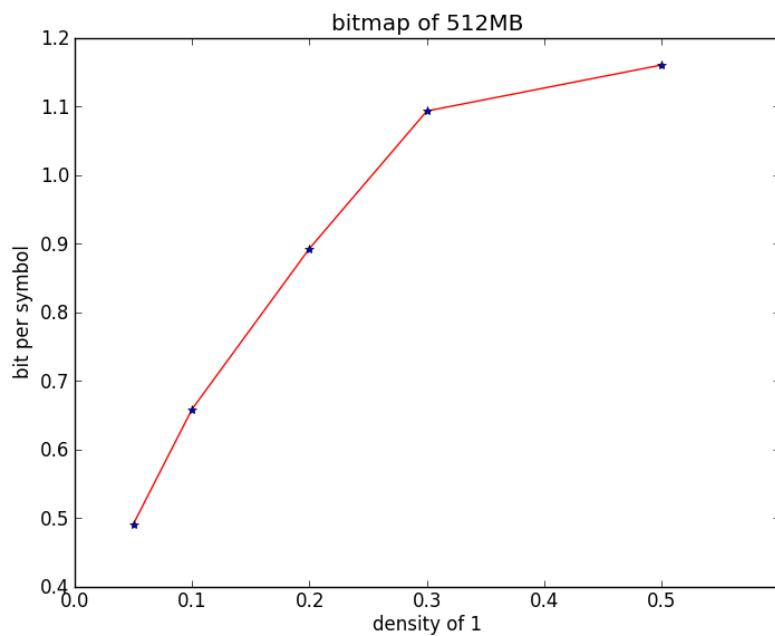


图 3.1 RRR 方法压缩率随序列经验熵的变化曲线

从图中数据不难看出，很明显的，随着 01 分布的变化，RRR 数据结构大小变动也很大，bit per symbol 在 1 的密度是 5% 时只有 0.48，但在 1 的和 0 的密度相等时，bit per symbol 则达到了 1.16，已经超过了 1，没有压缩效果了。由此可见，在选择 RRR 方法作为 bitmap 上的 rank&select 结构时，首先要考虑的既是输入序列中 01 的分布情况，即输入序列的经验熵。

除了经典的 RRR 方法之外，近年来还出现了一些很有效的 rank&select 数据结构实现^[20]，其中 esp, recrank, vcode 以及 sdarray 都是类似于 RRR 方法，bit per symbol 有可能达到小于 1 的实现。这些方法的性能表现在文献^[1] 和文献^[20] 中都有详尽的叙述，这里只展示在空间占用上 RRR 方法和这几种方法的对比。

表 3.4 RRR 方法和其他几种方法的压缩效率对比

数据结构	Bit Per Symbol
rrr	0.48
sdarray	2.05
recrank	1.25
esp	0.50

表3.4中列出了几种方法和 RRR 方法的 bit per symbol 的大小对比，数据来源是论文^[1]，其测试数据是 500M 的 01 序列，1 的比例是 5%。在这一条件下，可以看到 RRR 方法具有明显的空间优势，其压缩率是最高的。

通过对 RRR 方法实现并和 Jacobson 的方法做实验对比，可知，在 01 序列并

不均匀时，采用 RRR 方法具有明显的优势。而压缩后缀数组的实现中所用得到的支持 rank 操作的字典则都是 01 序列不均匀分布的，所以在 CSA 中采用 RRR 方法实现 rank 操作会有更好的空间效果。Select 操作的实现是在 rank 的基础上实现的，总的时间复杂度可以看作 rank 操作的整数倍。在 select 操作相对于 rank 操作较少时，具有较好的表现。RRR 方式总体的效果是比较理想的，尤其是在空间占用上具有很大的优势，在实际应用中，若 01 序列的分布是很悬殊的，则 RRR 将是很可取的一种 rank&select 操作实现。

3.4 压缩后缀数组和模式匹配

3.4.1 CSA 前向搜索模式匹配算法

从上一节对 CSA 性质的介绍中，我们知道后缀 $T_{SA[\alpha(c)]}, T_{SA[\alpha(c)+1]} \dots T_{SA[\alpha(c)+\beta(c)-1]}$ 的首字符都是 c 。设需要搜索的模式为 $P[0 \dots m-1]$ ，首先对于字符 $P[0]$ ，明显的其对应的在 T 中出现的位置为 $SA[\alpha(c)], SA[\alpha(c)+1] \dots SA[\alpha(c)+\beta(c)-1]$ ，这个位置集可以表示为 $SA[\alpha(c) \dots \alpha(c)+\beta(c)-1]$ ，计为 (l, r) ，称为后缀范围 (suffix range)。下一步搜索 $P[1]$ ，即检测 $T[SA[\alpha(P[0])] + 1], T[SA[\alpha(P[0]) + 1] + 1], \dots, T[SA[\alpha(P[0]) + \beta(P[0])-1] + 1]$ 是否等于 $P[1]$ 。由后缀数组的性质可知，这一步的结果得到的后缀数组的下标依然是连续的。以此类推，直到模式串中最后一个字符搜索完毕，即可得到匹配结果。

进一步观察上面的比较，可以发现，比较 $T[SA[\alpha(P[0])] + 1], T[SA[\alpha(P[0]) + 1] + 1], \dots, T[SA[\alpha(P[0]) + \beta(P[0])-1] + 1]$ 是否等于 $P[1]$ 时并不需要比较字符串。因为 $P[1]$ 对应的也有一个序列 $SA[\alpha(P[1])], SA[\alpha(P[1])+1], \dots, SA[\alpha(P[1])+\beta(P[1])-1]$ ，所以只需要求出 $SA[\alpha(P[0])] + 1, SA[\alpha(P[0])+1] + 1, \dots, SA[\alpha(P[0]) + \beta(P[0])-1] + 1$ 和 $SA[\alpha(P[1])], SA[\alpha(P[1])+1], \dots, SA[\alpha(P[1]) + \beta(P[1])-1]$ 的交集即为模式串 $P[1]P[2]$ 出现的位置。

在上面的迭代过程中要求 $SA[\alpha(P[0])] + 1, SA[\alpha(P[0])+1] + 1, \dots, SA[\alpha(P[0]) + \beta(P[0])-1] + 1$ 和 $SA[\alpha(P[1])], SA[\alpha(P[1])+1], \dots, SA[\alpha(P[1]) + \beta(P[1])-1]$ 的交集。实际计算中无需求出相应的 SA 值，只需求出其对应后缀范围的交集即可，此时可以利用压缩后缀数组的性质 $SA[i] + 1 = SA[\Phi[i]]$ ，所以在计算中只需计算 $\alpha(P[1]), \alpha(P[1]) + 1, \dots, \alpha(P[1]) + \beta(P[1])-1$ 和 $\Phi[\alpha(P[0])], \Phi[\alpha(P[0]) + 1], \dots, \Phi[\alpha(P[0]) + \beta(P[0])-1]$ 的交集即可。以此类推，可得到模式串 P 的后缀数组范围。

具体的算法描述如算法3.3。

算法3.3的搜索过程和基于后缀数组的模式匹配算法是等价的。只是这里利用了 Φ 数组的特性，总的时间复杂度依然是 $O(m \log n)$ 。

算法 3.3 前向搜索模式匹配

Input: P, Φ, α, β **Output:** (l, r)

```

1: function FORWARDSEARCH( $P, \Phi, \alpha, \beta$ )
2:    $m \leftarrow \text{size}(P)$ 
3:    $n \leftarrow \text{size}(CSA)$ 
4:    $(l, r) \leftarrow (\alpha(P[0]), \alpha(P[0]) + \beta(P[0]) - 1)$ 
5:   for  $i \leftarrow 1$  to  $m - 1$  do
6:      $(l_{tmp}, r_{tmp}) \leftarrow (\alpha(P[i]), \alpha(P[i]) + \beta(P[i]) - 1)$ 
7:     for  $j \leftarrow l$  to  $r$  do
8:       if  $\Phi[j] \in (l_{tmp}, r_{tmp})$  then
9:          $l \leftarrow j$ 
10:        break
11:      for  $j \leftarrow r$  down to  $l$  do
12:        if  $\Phi[j] \in (l_{tmp}, r_{tmp})$  then
13:           $r \leftarrow j$ 
14:          break
15:      if  $l > r$  then
16:        return  $\emptyset$ 
17:    return  $(l, r)$ 

```

3.4.2 CSA 后向搜索模式匹配

压缩后缀数组上的后向搜索模式匹配算法是由 Sadakan 最早提出来的^[24]。如上文中所述，我们用 (l, r) 表示一个模式串在 T 上的后缀位置，模式匹配的目的正是要找到 P 的 (l, r) 。首先，计算 $P[m]$ 的后缀位置，很明显 $(\alpha(P[m]), \alpha(P[m]) + \beta(P[m]) - 1)$ 就是。假设一般情况，我们已经知道 $P[i+1 \dots m-1]$ 的后缀数组位置为 $(l_{P_{i+1}}, r_{P_{i+1}})$ ，那么 $P[i \dots m-1]$ 的后缀数组位置 (l_{P_i}, r_{P_i}) 必定是由 $P[i]$ 的后缀数组位置的一部分组成的，设 $P[i]$ 的后缀数组位置为 $(l_{P[i]}, r_{P_i})$ ，那么对于 $l_{P[i]} \leq k \leq r_{P_i}$ 只要 $SA^{-1}SA[k] + 1$ 在 $(l_{P_{i+1}}, r_{P_{i+1}})$ 中， k 一定在 (l_{P_i}, r_{P_i}) 中。也就是说 $P[i \dots n-1]$ 的出现位置一定是 $P[i]$ 的出现位置后面紧跟着 $P[i+1 \dots m-1]$ 的出现位置。加上 $\Phi[i] = SA^{-1}[SA[i] + 1]$ ，所以我们可以得到公式3-3。

$$k \in (l_{P_i}, r_{P_i}) \iff k \in (l_{P[i]}, r_{P[i]}) \wedge \Phi[k] \in (l_{P_{i+1}}, r_{P_{i+1}}) \quad (3-3)$$

由于在简明数据结构存储下 Φ 可以在常数时间内获得，并且其值在 $(l_{P_{i+1}}, r_{P_{i+1}})$ 上是递增的，所以，可以用二分搜索来搜索 $\Phi[k]$ 是否在 $(l_{P_{i+1}}, r_{P_{i+1}})$ 上，时间复杂度是 $O(\log n)$ 。重复上述过程 m 次，即可在 CSA 上用 $O(m \log n)$ 时间复杂度找到模式 $P[0 \dots m-1]$ 的后缀数组范围 (l, r)

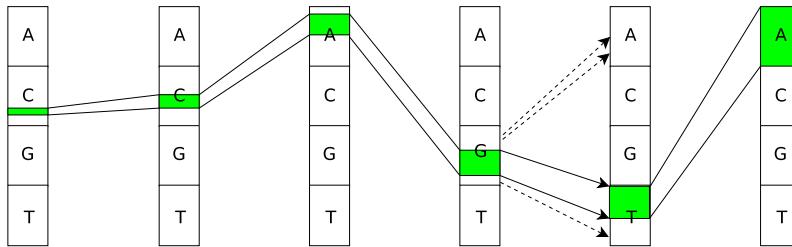


图 3.2 CSA 上的后向搜索

算法3.4给出了 CSA 上的后向搜索的伪代码。而图3.2给出了一个采用算法3.4的例子，搜索模式 $P = CCAGTA$ 。每一个方块儿对应一个字符的后缀数组区域，灰色的区域表示对应 P 的一个后缀在 T 的后缀数组上的位置范围。在右起第二步，计算新的区域时，根据下一个字符 G 的后缀范围，计算其 Φ 值，查看这个 Φ 是否落在当前模式 TA 的后缀范围内，由于 Φ 的递增特性，很容易用二分搜索方法找到新的区域的上下界。

算法 3.4 后向搜索

Input: P, Φ, α, β

Output: (l, r)

```

1: function BACKWARDSEARCH( $P, \Phi, \alpha, \beta$ )
2:    $l_m \leftarrow 0; r_m \leftarrow n - 1$ 
3:   for  $i \leftarrow m - 1$  down to 0 do
4:      $l_i \leftarrow \min\{k \in [\alpha(P[i]), \alpha(P[i]) + \beta(P[i]) - 1], \Phi[k] \in [l_{i+1}, r_{i+1}]\}$ 
5:      $r_i \leftarrow \max\{k \in [\alpha(P[i]), \alpha(P[i]) + \beta(P[i]) - 1], \Phi[k] \in [l_{i+1}, r_{i+1}]\}$ 
6:     if  $l > r$  then
7:       return  $\emptyset$ 
8:   return  $(l_0, r_0)$ 

```

3.5 压缩后缀数组和自索引

压缩后缀数组优于后缀数组的另一性质是其自索引性。在上一小节的模式匹配算法中，可以看到并不需要原文本 T 即可完成匹配，基于这个原理，只要给压缩后缀数组添加一个辅助数组即可实现压缩后缀数组的自索引算法。

考虑已知 Σ 中任意字符 c 的 $\alpha(c)$ 值，则 $\beta(c) = \alpha(c+1) - \alpha(c)$ ，所以只需保存 $\alpha(c)$ 即可完成无需原文本的模式匹配，基于此在压缩后缀数组基础上增加一个辅助数组 α 即可实现自索引。

考虑下面的性质 $T[SA[\alpha(c)]] = T[SA[\alpha(c)+1]] = \dots = T[SA[\alpha(c)+\beta(c)-1]] = c$ ，所以对于 T 中任意位置 i 处的字符，只要求出其对应后缀 T_i 的名次，即 $j = SA^{-1}[i]$ ，便可在 α 数组中搜索其所在区间使得对某个字符 c 存在

$\alpha(c) \leq j < \alpha(c+1)$, 即得到 $T[SA[j]] = c$, 所以即可知 $T[i] = c$ 。而由前文中可所述 Φ 的性质可知后缀数组的逆数组 SA^{-1} 是可以在线性时间内得到的。

按照上面叙述的方法可以很方便的恢复出文本 T 的任意字符, 进而恢复出 T 的任意长的子串 $T_{i,j}$ 。在实际运算中考虑到压缩后缀数组的性质 $SA^{-1}[i+1] = \Phi[SA^{-1}[i]]$, 所以在已知 $SA[i]$ 求出 $T[i]$ 的情况下求 $T[i+1]$ 时, 不必再求 $SA^{-1}[i+1]$, 直接返回 $\Phi[SA^{-1}[i]]$, 这个计算是常数时间的, 而不是线性时间^[23]。

具体算法如算法3.5。

算法 3.5 CSA 自索引

Input: Φ, α, i, j

Output: $T[i \dots j]$

```

1: for  $k \leftarrow i$  to  $j$  do
2:   if  $k=i$  then
3:      $rank \leftarrow SA^{-1}[k]$ 
4:      $prev \leftarrow rank$ 
5:   else
6:      $rank \leftarrow \Phi[prev]$ 
7:    $T[k] \leftarrow \text{BINARYSEARCH}(rank, \alpha)$ 
8: return  $T[i \dots j]$ 

```

上述算法总共执行 $m = j - i + 1$ 步, 每一步执行一次 $|\Sigma|$ 上的二分搜索, 且要求 SA , 所以时间复杂度为 $O(\log |\Sigma| + \log \log n)$, 所以总的时间复杂度为 $O(m(\log |\Sigma| + \log \log n))$ 。

3.6 本章小结

本章主要在前面阐述的后缀数组和压缩后缀数组性质的基础上提出了基于压缩后缀数组的文本索引和自索引算法。并详细介绍了上实现压缩后缀数组的基本数据结构:RRR 算法。之后介绍了两种 CSA 上的 $O(m \log n)$ 时间复杂度的模式匹配算法: 前向搜索和后向搜索。为下一章的 DNA 序列比对算法给出实现基础。最后还介绍了 CSA 的自索引性质, 并给了由压缩后缀数组恢复原文本序列的算法。

第四章 基于压缩后缀数组的序列比对算法

本章将介绍基于 CSA 的短读比对算法 (CSAA)。CSAA 采用 CSA 索引参考序列，利用 CSA 的后向搜索完成匹配过程。CSA 的后向搜索是一种精确匹配算法，可以在 $O(m \log n)$ 是间复杂度内找出长为 m 的模式 P 在长为 n 的序列中的后缀数组位置。然而，由于 DNA 序列存在个体变异，以及测序技术有一定的错误率，反应在短读序列上就是短读序列的每一个核苷酸并非都是可靠的，所以在做短读映射时就不能简单的使用精确模式匹配算法，而应该尽可能根据短读序列的性质找到一个最可靠的匹配位置。本文提出了两种策略来实现短读比对中的非精确匹配要求。一是在后向搜索过程中引入了搜索树，使得在短读匹配过程中可以随时对短读序列上的某个核苷酸进行插入，删除，替换等操作，达到模糊匹配的目的。另一个策略是在搜索树上引入优先堆的数据结构，这一数据结构结合评分机制保证在后向搜索的每一步中都是沿着最优的搜索方向前进，并且采用分支限界的策略适时淘汰很差的搜索方向，最终实现找到一个最优的匹配位置的目的。

4.1 精确匹配

精确匹配本质上就是后向搜索。根据算法3.4，可知给定一个长为 n 的参考序列 T ， P 为测序得到的短读序列中的一个短读，假设已经获取到短读的后缀 $P[i + 1 \dots m - 1]$ 的后缀数组位置 $(l_{P_{i+1}}, r_{P_{i+1}})$ ，那么可以跟据公式4-1 确定后缀 $P[i \dots m - 1]$ 的后缀数组位置 (l_{P_i}, r_{P_i}) 。

$$\begin{aligned} l_{P_i} &\leftarrow \min\{k \in [\alpha(P[i]), \alpha(P[i]) + \beta(P[i]) - 1], \Phi[k] \in [l_{P_{i+1}}, r_{P_{i+1}}]\} \\ r_{P_i} &\leftarrow \max\{k \in [\alpha(P[i]), \alpha(P[i]) + \beta(P[i]) - 1], \Phi[k] \in [l_{P_{i+1}}, r_{P_{i+1}}]\} \end{aligned} \quad (4-1)$$

由于 $\Phi[\alpha(P[i]) \dots \alpha(P[i]) + \beta(P[i]) - 1]$ 是严格递增序列，所以公式4-1可以采用二分搜索实现。搜索 $[\alpha(P[i]), \alpha(P[i]) + \beta(P[i]) - 1]$ 的左边界和右边界在 $\Phi[\alpha(P[i]) \dots \alpha(P[i]) + \beta(P[i]) - 1]$ 上是否出现，即可得 $P[i \dots n - 1]$ 的后缀数组位置 (l_{P_i}, r_{P_i}) 。

综上所述，可以得到以下精确匹配算法4.1，该算法采用后向搜索的方法，根据一个给定的模式 X 的后缀数组 (l, r) 和字符 c 计算出新模式 cX 的后缀数组位置。根据这个算法，加上一定策略，即可得到我们下文将提出的近似匹配算法。

4.2 近似匹配

根据上一小节所述的精确匹配算法思想，模式匹配就只有两种结果，要么匹配上，要么没匹配上这种完全的匹配方式并不适合大多数存在变异和测序误差的

算法 4.1 精确匹配

Input: $\Phi, \alpha, \beta, l_{old}, r_{old}, c$

Output: (l, r)

```

1: function EXACTMATCH( $\Phi, \alpha, \beta, l_{old}, r_{old}, c$ )
2:    $l_c \leftarrow \alpha(c)$ 
3:    $r_c \leftarrow \alpha(c) + \beta(c) - 1$ 
4:    $(l, r) \leftarrow \text{BINARYSEARCH}(\Phi[l_c \dots r_c], l_{old}, r_{old})$ 
5:   if  $l > r$  then
6:     return  $\emptyset$ 
7:   else
8:     return  $(l, r)$ 

```

短读序列。本文提出的 CSAA 算法是建立在非精确匹配的基础上的。

由于同一物种之间存在的个体差异 (具体在 DNA 上表现为单核苷酸变异 SNP)，以及测序技术存在的误差，Resequencing 技术得到的短读序列和该物种的标准参考序列之间哪怕是同一基因片段也必然存在着一些不同，这会造成即使同一种基因序列也无法完全比对映射到参考序列上。所以对短读和参考序列之间的比对仅仅精确比对映射是远远不够的，这会造成大量的短读因为和参考序列相差一两个核苷酸不同而不能映射到参考序列上，而这一两个不同的核苷酸很可能是测序误差或者生物个体之间的 SNP 造成的，不应当认为二者是不能匹配的。所以，采用合适的非精确比对算法是必须的。本文提出的非精确匹配算法中，支持对短读进行替换 (substitution)，插入 (insert)，删除 (delete) 三种变换操作，通过这三种操作可以保证变异的或者发生测序错误的短读序列依然能正确匹配到参考序列的合适位置上。

考虑一个给定的长为 m 的短读序列 P ，采用后向搜索，当搜索到第 $i+1$ 个位置时，得到序列 P_{i+1} 的后缀数组位置 (l_{i+1}, r_{i+1}) ，依照精确匹配的算法下一步应当在 (l_{i+1}, r_{i+1}) 的基础上搜索字符 $P[i]$ ，从而得到一个新的后缀数组位置 (l_i, r_i) 。在此，如果我们不搜索 $P[i]$ ，而是搜索另一个符号 $c \neq P[i]$ ，得到另一个后缀数组位置 (l'_i, r'_i) 。接着在 (l'_i, r'_i) 基础上继续搜索 $P[0 \dots i-1]$ ，那么最终得到后缀数组位置 (l_0, r_0) 将不再是序列 P 的一个后缀数组位置了，而是将 $P[i]$ 替换为 c 后的新字符串的后缀数组位置。称这个新位置为 P 的一个替换近似串的后缀数组位置，计为 $(l_0, r_0, m, P(S_i))$ ，即长为 m 的序列 P 在 i 位置进行一次替换后可以映射到参考序列的后缀数组位置 (l_0, r_0) 。

图4.1给出了把短读序列中的一个符号 T 替换为 A 时的搜索过程，实线为精确匹配的过程，虚线是替换后的搜索过程。

不同于替换操作，如果在搜索到 $P[i]$ 时，放弃搜索 $P[i]$ 符号，直接在 (l_{i+1}, r_{i+1}) 的基础上搜索序列 $P[0 \dots i-1]$ ，那么最终得到的后缀数组位置 (l_0, r_0) 将是 P 删

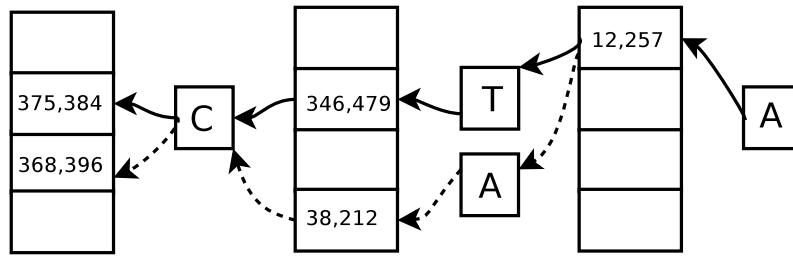


图 4.1 替换操作示例

除 $P[i]$ 后的近似串在参考序列上的后缀数组位置，计为 $(l_0, r_0, m, P(D_i))$ ，即长为 m 的序列 P 在 i 位置进行一次删除后可以映射到参考序列的后缀数组位置 (l_0, r_0) 。

如图4.2所示为删除短读序列中的一个符号后的搜索过程。

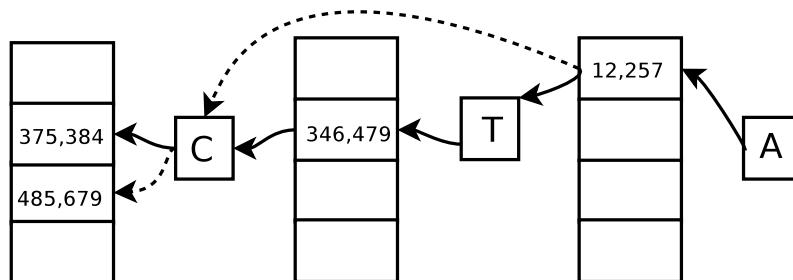


图 4.2 删除操作示例

对于插入操作，在搜索到 $P[i]$ 时，不直接搜索 $P[i]$ ，而是在 l_{i-1}, r_{i-1} 的基础上搜索符号 c ，得到 (l'_i, r'_i) ，接着在此基础上搜索序列 $P[0 \dots i]$ ，最终得到的后缀数组位置 (l_0, r_0) 将是 P 在 i 位置插入符号 c 后的近似序列的后缀数组位置。计为 $(l_0, r_0, m, P(Ii))$ ，即长为 m 的序列 P 在 i 位置插入一个符号后可以映射到参考序列的后缀数组位置 (l_0, r_0) 。

如图4.3所示为插入一个符号'A'前后的短读序列中的一个符号后的搜索过程。

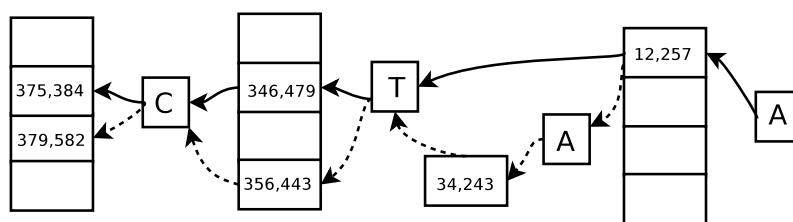


图 4.3 插入操作示例

综上所述，通过在搜索的过程中加入替换，删除，插入三种操作，可以扩展后向搜索的搜索方向，达到近似匹配的目的。如果已知模式串的某个字符是不可靠的，那么我们可以通过在这个位置加入上述三种操作，实现非精确匹配，查找到这个模式串的可能匹配位置。而大多数情况下，我们是不知道具体哪一个字符

不可靠的，所以只能试探每一个字符，对每一个字符都做删除，替换，插入操作，从而找到一个合适的位置。据此，我们提出非精确匹配算法4.2，这个算法递归的实现近似匹配，对 P 的每一个位置都做了三种操作，所以这个算法的本质是对长为 m 的序列 m 做了所有可能的近似串的搜索，即做了 $|\Sigma|^m$ 个序列的匹配。因为采用了后向搜索的过程，每一次递归实际都是产生 Σ 次替换递归， Σ 次插入递归，和 1 次删除递归，所以实际的时间复杂度满足递归式4-2。解递归式4-2可得 $T(m) = (2\Sigma + 1)^{m-1} + \Theta(m \log n)$ 。

$$T(m) = \begin{cases} \Theta(1) & \text{if } m = 1 \\ 2(\Sigma + 1)T(m - 1) + \Theta(\log n) & \text{if } m > 1 \end{cases} \quad (4-2)$$

算法 4.2 近似匹配

Input: $\Phi, \alpha, \beta, l, r, P, i$

Output: (l, r)

```

1: function INEXACTMATCH( $\Phi, \alpha, \beta, l, r, P, i$ )
2:   if  $i < 0$  then
3:     return  $(l, r)$ 
4:    $S \leftarrow \emptyset$ 
5:    $S \leftarrow S \cup \text{INEXACTMATCH}(\Phi, \alpha, \beta, l, r, P, i - 1)$             $\triangleright$  删除  $P[i]$  操作
6:   for all  $c \in \Sigma$  do
7:      $(l, r) \leftarrow \text{EXACMATCH}(\Phi, \alpha, \beta, l, r, c)$             $\triangleright$  调用算法4.1
8:     if  $l \leq r$  then
9:        $S \leftarrow S \cup \text{INEXACTMATCH}(\Phi, \alpha, \beta, l, r, P, i - 1)$             $\triangleright$  替换  $P[i]$  为  $c$ 
10:       $S \leftarrow S \cup \text{INEXACTMATCH}(\Phi, \alpha, \beta, l, r, P, i)$             $\triangleright$  在  $P[i]$  后插入  $c$ 
11:   return  $S$ 

```

4.3 搜索树

根据上一小节中描述的方法，用后向搜索实现替换，删除，插入操作的方法，实现短读序列的近似匹配。在不知道具体的替换，删除以及插入位置时，需要在每一次后向搜索一个符号时都分别做一次替换，删除，插入操作。而每一次操作实际上都导致了一个新的近似序列的产生，在未完成整个序列的搜索时，最终哪一个近似序列能够较好的映射到参考序列上依然是未知的，这就要求我们在搜索过程中保留每一个可能的近似序列。

实际上，每一次的替换，删除或者插入操作导致的新的近似序列可以看作一个树上的遍历过程。如图4.4所示，对于一个长为 4 的短读 $P = \text{"CGTA"}$ 的搜索过程，简化起见，省略了删除和插入操作。首先通过 CSA 查询 $P[3] = \text{'A'}$ 在参考序

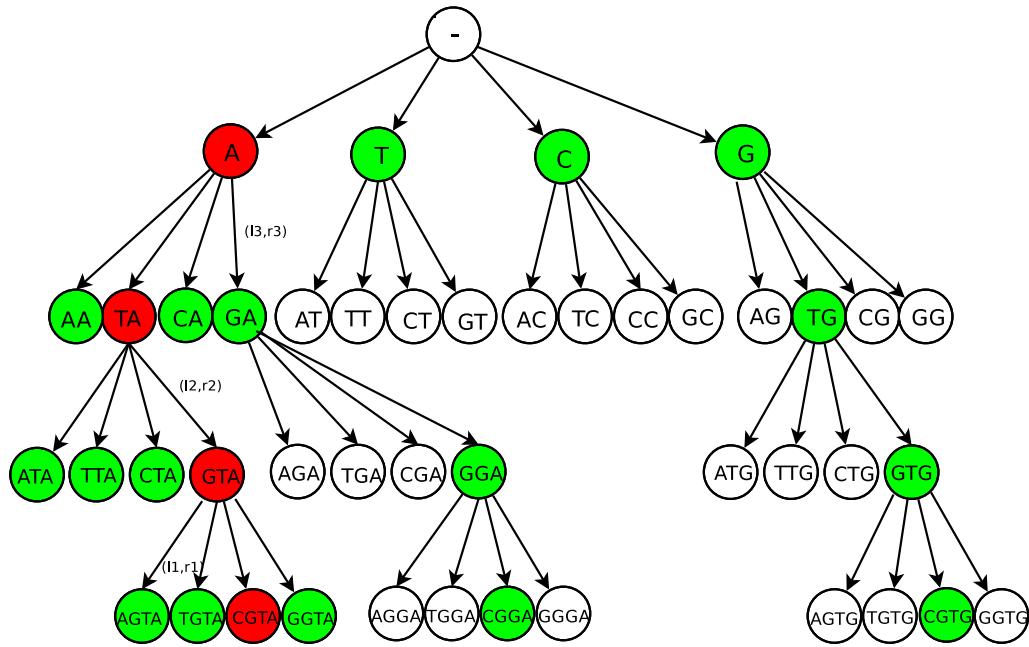


图 4.4 近似匹配示例

列上的后缀数组位置。接着把 $P[3] = 'A'$ 分别替换为 ‘T’，‘C’，‘G’，在 CSA 上查找替换后的后缀数组位置。图中红色路径标志的是到当前搜索深度没有替换操作的近似串，而绿色标记的则是到当前深度有一次替换操作的近似串，无色的是有两次以上替换操作的近似串搜索路径。可以看到，随着搜索深度的增加，搜索的方向急剧扩大，加上还有未画出的删除和插入操作，可能的搜索方向会更多。

搜索树的本质是对每一个可能的近似序列都进行搜索，假设一个短读序列的长度为 m ，DNA 序列字符集为 4，根据上一小节，总的时间复杂度为 $9^{m-1} + \Theta(m \log n)$ 。考虑到 m 一般在 20 到 70 之间，如果直接采用搜索树来进行近似匹配，搜索规模会非常大而难以在有效时间内实现。实际上也无需比对所有的近似串，对于某些替换，删除或者插入操作过多的近似串，应该提前抛弃掉，即采用分支限界法来对搜索树进行剪枝，去除掉无效的搜索方向，降低搜索空间。

4.4 分支限界

根据上一小节的分析，搜索树的搜索空间复杂度是随短读序列长度指数级增长的，因此必须进行适当的剪枝，抛弃一些没有价值的搜索方向。传统的 DNA 序列比对中用到了编辑距离 (Edit Distance)，汉明距离 (Hamming Distance) 等来度量两个序列的相似度。在此我们也可以使用类似的方法做分支限界，比如采用编辑距离，可通过给定一个允许的最大编辑距离 $maxDistance$ ，当在短读序列 P 上后向搜索进行到第 i 步时，在某个搜索方向上的一个近似序列为 P' ，计算 P 和 P' 之间的编辑距离，若距离大于预先定义的 $maxDistance$ ，则抛弃这个搜索方向，否则，保持这个搜索方向。汉明距离做分支限界的方法和编辑距离方法类似。

采用编辑距离和汉明距离的方法必须对每一个得到的近似序列和短读序列计算距离，这一方面会导致算法效率的降低，另一方面由于我们在做短读比对时，会有大量的短读需要比对，这些短读的长度不一定都相同，指定唯一的 $maxDistance$ 是不合适的。对此，在论文^[9]中，作者提出了一种类似于编辑距离的算法，称之为 $difference$ 数组，该算法很好的实现了自适应的类编辑距离的最大限制距离。因此本文提出的 CSAA 比对算法也使用 $difference$ 数组作为分支限界的一个条件。 $difference$ 数组是利用 CSA 上的精确匹配算法，首先对需要比对的短读做预处理，处理过程如算法4.3所示。处理过的 $difference[i]$ 反映了在搜索 $P[i \dots n - 1]$ 时可以允许的最大替换，插入，删除操作的次数。由于在序列比对中我们采用的是后向搜索的过程，所以在计算 $difference$ 数组时，也需要从后往前算，使得 $difference$ 是一个递减的序列，也即在从后往前比对短读 $P[0 \dots n - 1]$ 时，越往前，允许的替换，插入，删除数量越多。

算法 4.3 计算 $difference$ 数组

Input: Φ, α, β, P

Output: $difference[0 \dots |P| - 1]$

```

1: function CALCULATEDIFFERENCE( $\Phi, \alpha, \beta, P$ )
2:    $z \leftarrow 0$ 
3:    $l \leftarrow 0$ 
4:    $r \leftarrow |P| - 1$ 
5:   for  $i \leftarrow |P| - 1$  downto 0 do
6:      $(l, r) \leftarrow \text{EXACTMATCH}(\Phi, \alpha, \beta, l, r, P[i])$             $\triangleright$  调用算法4.1
7:     if  $l > r$  then   $\triangleright$  失配,  $difference[i]$  增加一次, 否则  $difference[i]$  不变
8:        $l \leftarrow 0$ 
9:        $r \leftarrow |P| - 1$ 
10:       $z \leftarrow z + 1$ 
11:       $difference[i] \leftarrow z$ 

```

$difference$ 数组的作用，是结合每一个近似序列的一个辅助值 z 来分支限界的。开始比对时，序列 P 的 z 值是 0，之后每做一次插入，删除或者替换，则 z 增加一次，而在该操作位置的最大允许删除，插入，替换操作数是 $difference[i]$ 。比较两者，若 $z > difference[i]$ 则证明该搜索方向做了过多的替换，删除，插入操作，短读已经和参考序列相似度太小，应当删除该搜索方向，考虑搜索树上的其他方向。

除了 $difference$ 距离，另一可用的分支限界策略是罚分机制。在搜索树上向前搜索时，每一次替换，删除或者插入操作都会产生一个新的近似序列，而每增加一次这样的操作，都会导致这个方向上的近似序列和参考序列的相似度下降。基于此，我们可以预定义一个罚分上限 $maxPenalty$ 。同时为替换，插入，删除三

种操作分别定义各自的罚分，当这个短读比对过程中每做一次上述操作时，都会对这个近似序列增加相应的罚分，当罚分达到预定义的最大罚分 $maxPenalty$ 时，即认为这个近似序列已经和短读序列相似度太小，没有必要再继续搜索这个方向。通过这样的罚分机制，可以去除较差的近似序列，达到分支限界的目的。

在生物信息学领域，每一个删除或者插入统称为一个 *indel*，而每一个 *indel* 都会在短读序列上造成一个空位 (*gap*)，对应的罚分称为空位罚分。*gap* 通常分为两种，一种是单独出现在序列中，称为 *gap open*；另一种是连续的 *gap*，称为 *gap extension*。*gap open* 的罚分是各个 *gap* 罚分的线性叠加和，而通常 *gap extension* 的罚分不能简单的做线性增加来处理。*Affine gap penalties* 是生物信息学领域常用的一种罚分机制，假设有一个 *gap extension* 长为 x ，则这个 *gap* 的罚分为 $-(\rho + \sigma x)$ ，其中 $\rho > 0$ ， σ 是每一个 *indel* 操作的罚分。

有了 *difference* 距离和 *gap* 罚分两种分支限界的策略，可以大大减少搜索的规模，通过控制合适的 $maxPenalty$ 可以实现在比对时间和比对精度之间的平衡。然而如果直接依赖算法4.2实现比对算法也是不合适的。因为算法4.2是一个递归的算法，递归算法本身在实际实现时过于低效，我们的 *short read* 一般都长 30bp 以上，这样的深度是不能用递归的。另一方面，递归比对的本质在搜索树上表现为一个深度优先的搜索，每一次递归都会把一个方向上的所有方向做一次尝试，直到遇到分支限界条件不合适才会回溯到上一层。这一特性会引起过度回溯的问题。这一问题的本质是每次进入一个新的搜索方向时没有做出正确的选择，整体的搜索方向是随机的，算法大多数的递归选择都会进入不是最好的方向，从而最终不得不回溯，这显著增大了时间开销。据此本文提出一种优先堆结构，把搜索树上的深度优先搜索改为广度优先搜索。每一层上都把所有的搜索方向排序放在一个优先堆里，算法每进入下一个搜索方向都在当前优先堆中选择最优的即罚分最低的搜索方向进入。借助这一优先堆结构，可以把搜索方向限制在只沿着最优的搜索方向前进，从而实现最优化比对。同时，还可以限定优先堆的大小，抛弃掉虽然符合分支限界条件但相对于其他搜索方向过差的搜索方向。

优先队列使用了最大堆来实现，每一项保存一个近似匹配的序列相关匹配信息，以每个近似序列的罚分和 z 值作为优先堆的 *key* 值。本文中使用的优先堆支持如下操作：

- **INIT-HEAP($heap$)**: 初始化优先堆 $heap$ 为空。
- **INSERT-HEAP($heap, x$)**: 把元素 x 插入优先堆 $heap$ 中，并按照罚分排序。
- **EXTRACT-MIN($heap$)**: 去掉并返回 $heap$ 中罚分最小的元素。
- **HEAP-SIZE($heap$)**: 返回 $heap$ 中元素的数量。
- **HEAP-DROP-MAX($heap$)**: 删除 $heap$ 中罚分最大的算素。

综上所述，我们提出本文的核心比对算法4.5，该算法中使用了算法4.4，后者是在给定的位置上做替换，插入，删除操作的过程。比对算法4.5可以指定 $maxPenalty$ 和 $maxHeapSize$ 两个参数来控制比对的精度和比对时间之间的平衡。

算法 4.4 处理替换，删除，插入

Input: $P, \Phi, \alpha, \beta, x, heap$

Output: $heap$

```

1: function PROCESSINDEL( $P, \Phi, \alpha, \beta, x, heap$ )
2:    $y.l \leftarrow x.l; y.r \leftarrow x.r; y.i \leftarrow x.i - 1$                                  $\triangleright$  删除  $P[i]$ 
3:    $y.penalty \leftarrow x.penalty + delPenalty$ 
4:    $y.z \leftarrow x.z + 1$ 
5:   INSERT-HEAP( $heap, y$ )
6:   for all  $c \in \{A, C, G, T\}$  do
7:      $(l, r) \leftarrow \text{EXACTMATCH}(\Phi, \alpha, \beta, x.l, x.r, c)$ 
8:     if  $l \leq r$  then
9:        $y.l \leftarrow l; y.r \leftarrow r; y.i \leftarrow x.i$                                       $\triangleright$  在  $P[i]$  之后插入  $c$ 
10:       $y.penalty \leftarrow x.penalty + insPenalty;$ 
11:       $y.z \leftarrow x.z + 1$ 
12:      INSERT-HEAP( $heap, y$ )
13:      if  $P[i] = c$  then                                                                $\triangleright$  match
14:         $y.l \leftarrow l; y.r \leftarrow r; y.i \leftarrow x.i - 1$ 
15:         $y.penalty \leftarrow x.penalty;$ 
16:         $y.z \leftarrow x.z$ 
17:        INSERT-HEAP( $heap, y$ )
18:      else                                                                $\triangleright$  替换  $P[i]$ 
19:         $y.l \leftarrow l; y.r \leftarrow r; y.i \leftarrow x.i - 1$ 
20:         $y.penalty \leftarrow x.penalty + subPenalty$ 
21:         $y.z \leftarrow x.z + 1$ 
22:        INSERT-HEAP( $heap, y$ )
23:   return  $heap$ 

```

4.5 本章小结

本章是本文的核心，主要介绍了我们提出的序列比对算法比对原理，比对过程，以及对时间，空间占用的分析。首先在第一小节给出了一个简单的基于压缩后缀数组的精确比对算法，接着在第二小节我们在精确比对的基础上给出了一个理论的递归的近似比对算法。之后我们分析了近似比对算法的时间和空间需求，

算法 4.5 CSA 比对算法

Input: $\Phi, \alpha, \beta, P, maxPenalty, maxHeapSize$ **Output:** $result$ ▷ 输出为符合比对条件的所有结果组成优先堆

```

1: function CSAALIGNMENT( $\Phi, \alpha, \beta, P, maxPenalty, maxHeapSize$ )
2:    $difference \leftarrow \text{CALCULATEDIFFERENCE}(\Phi, \alpha, \beta, P)$ 
3:    $heap \leftarrow \text{INIT-HEAP}(heap)$ 
4:    $result \leftarrow \text{INIT-HEAP}(result)$ 
5:    $x.l \leftarrow 0; x.r \leftarrow |P| - 1; x.i \leftarrow |P| - 1$ 
6:    $x.penalty \leftarrow 0; x.z \leftarrow 0$ 
7:    $heap \leftarrow \text{PROCESSINDEL}(P, \Phi, \alpha, \beta, x.heap)$  ▷ 处理  $P[m - 1]$ 
8:   while  $x \leftarrow \text{EXTRACT-MIN}(heap)$  do
9:     if  $x.i < 0$  then
10:        $\text{INSERT}(result, x)$  ▷ 获得一个较好的比对结果
11:       continue
12:     if  $x.z > difference[x.i]$  or  $x.penalty > maxPenalty$  then ▷ 剪枝
13:       continue
14:      $heap \leftarrow \text{PROCESSINDEL}(P, \Phi, \alpha, \beta, x, heap)$  ▷ 处理  $P[0 \dots m - 2]$ 
15:     while  $\text{HEAP-SIZE}(heap) > maxHeapSize$  do ▷ 去除较差的比对方向
16:        $\text{HEAP-DROP-MAX}(heap)$ 
17:   return  $result$  ▷ 返回所有符合条件的比对结果

```

提出了分支限界的思想，通过 $difference$ 距离和罚分机制实现了分支限界，最后我们提出了一个实践中可行的化递归为迭代的优先堆数据结构，提出了最终的比对算法。

第五章 CSAA 的实现和数据测试

上文中给出了 CSAA 的算法描述，实际实现中 CSAA 还采用了一些优化措施，进一步提高程序的效率。这些措施主要是从提高时间效率，空间效率和比对准确度两个方面来考虑的。CSAA 在实现时考虑到 CSA 查询后缀数组位置的速度较快，而由后缀数组位置查询实际的映射位置比较慢，同时因为在做近似匹配的过程也无需具体的映射位置，所以 CSAA 定义了一个 SAI 文件，该文件是 CSAA 的中间输出文件，所存内容为短读序列的符合条件的所有匹配结果，即算法4.5的返回结果组成的文件。最后通过 CSAA 的一个子程序结合参考序列 T 完成 SAI 文件到标准的比对文件 SAM 文件的输出。CSAA 主要包括三个子程序:build index,alignment,output。build index 子程序完成对参考序列 T 建立压缩后缀数组索引，对同一个参考序列只需建立一次索引即可。alignment 子程序是 CSAA 的核心，完成对短读序列到参考序列 T 的映射，输出比对的结果。最终 S 通过 output 子程序将比对结果转为标准比对结果文件 SAM(Sequence Alignment/Map format)。这三个子程序的算法描述在前文中都有所述，本章将重点讨论在实现时对效率的改进和实验测试结果。

5.1 空间高效的索引算法

本文使用的是压缩后缀数组来建立索引的，传统的构造压缩后缀数组首先需要构建后缀数组，而目前最优的后缀数组构造算法需要的内存空间也在原文本的 9 倍大小，这意味着如果我们采用传统的方法建立索引，对于像人类基因组 (2.8GB) 这样的较大的参考序列，峰值内存将超过 25G。这远远超过一般 PC 机器的 4G 内存工作能力。对此我们采用文献^[7] 提出的空间高效的压缩后缀数组构造方法作为我们的索引构建算法。

CSAA 使用的压缩后缀数组构建算法直接构建 $\Phi[0 \dots n - 1]$ ，直接跳过后缀数组的构建，总的运行时空间复杂度为 $O(n(H_0 + 1))$ 位。其中 H_0 为文本 T 的 0 阶经验熵，至多为 $\log |\Sigma|$ 。而时间复杂度为 $O(n \log n)$ ，独立于字符集大小。

设 $T[0 \dots n - 1]$ 为长为 n 的字符串序列，且 $T[n - 1] = \$$ ，令 SA_T 和 Φ_T 为 T 的后缀数组和 Φ 数组。假设我们已经获得了 Φ_T ，现在希望得到字符串 $T' = cT$ 的 Φ 数组，其中 c 为 Σ 的一个字符。令 $SA_{T'}$ 和 $\Phi_{T'}[0 \dots n - 1]$ 为 T' 的后缀数组和 Φ 数组，首先 T' 的后缀数组是很容易从 T 的后缀数组获取的。在 T' 的所有后缀中除了 T' 本身外都是和 T 的后缀相同的，所以， $SA_{T'}$ 只比 SA_T 多一个项，为获得 $SA_{T'}$ ，我们只需要把后缀 T'_0 (下标从 0 开始的后缀) 插入到 SA_T 中。令 $x = Rank(T'_0, suffix(T))$ ，其中 $suffix(T)$ 指 T 的所有后缀， x 即为 T'_0 在 T 的所有后缀中的字典序排名，那么据此可知后缀 T'_0 可以插入 $SA_T[x - 1]$ 和 $SA_T[x]$

之间。对应的，因为在 T 最前面插了一个字符 c ，所以 SA_T 的所有数值都要加 1，因为其对应的后缀的起始位置加了 1。对此我们可以得出以下引理。

引理 5.1. 令 $x = Rank(T'_0, suffix(T))$, 那么有：

$$SA_{T'}[i] = \begin{cases} SA_T[i] + 1 & \text{if } 0 \leq i \leq x - 1 \\ 0 & \text{if } i = x \\ SA_T[i - 1] + 1 & \text{if } i \geq x + 1 \end{cases}$$

根据5.1，我们可以得到以下 T 和 T' 的 Φ 数组之间的关系。

引理 5.2. 令 $x = Rank(T'_0, suffix(T))$, 那么有：

- $\Phi_{T'}[0] = 0$
- 当 $1 \leq i < x$, $\Phi_{T'}[i] = \begin{cases} \Phi_T[i] & \text{if } \Phi_T[i] < x \\ \Phi_T[i] + 1 & \text{if } \Phi_T[i] \geq x \end{cases}$
- 当 $i = x$, $\Phi_{T'}[i] = \begin{cases} \Phi_T[0] & \text{if } \Phi_T[0] < x \\ \Phi_T[0] + 1 & \text{if } \Phi_T[0] \geq x \end{cases}$
- 当 $x < i \leq n$, $\Phi_{T'}[i] = \begin{cases} \Phi_T[i - 1] & \text{if } \Phi_T[i - 1] < x \\ \Phi_T[i - 1] + 1 & \text{if } \Phi_T[i - 1] \geq x \end{cases}$

根据引理5.2，我们可以提出以下的不需后缀数组，直接构建压缩后缀数组的算法。

算法 5.1 空间高效的压缩后缀数组构建算法

Input: $T, \Phi_T[0 \dots n - 1], c$

Output: $\Phi_{cT}[0 \dots n]$

- 1: 根据 $\Phi_T[0 \dots n - 1]$ 计算字符串 $T' = cT$ 在 T 的所有后缀中的排名 x 。
- 2: 令 $\Phi_{T'}[0] = x$ 。

- 3: 对于 $1 \leq i \leq n$, 令 $\Phi_{T'}[i] = \begin{cases} \Phi_T[i] & \text{if } i < x \\ \Phi_T[0] & \text{if } i = x \\ \Phi_T[i - 1] & \text{if } i > x \end{cases}$
 - 4: 对于任意 $1 \leq i \leq n$ 令 $\Phi_{T'}[i] = \begin{cases} \Phi_{T'}[i] + 1 & \text{if } \Phi_{T'}[i] \leq x \\ \Phi_{T'}[i] & \text{others} \end{cases}$
-

按照算法5.1可以递增的构建出序列 T 的 Φ 数组，进而构建出压缩后缀数组。通过该算法建立索引所需的时间要多于传统的构建方法，但运行时内存需求要小

表 5.1 压缩后缀数组构造算法的时间空间效率对比

序列大小	经典构造方法		增量构造方法	
	CPU times(s)	peak working memory(MB)	CPU times(s)	peak working memory(MB)
128MB	84	899.6	242	189.5
256MB	180	1867.8	515	377.9
512MB	376	2113.6	1103	755.1
1024MB	840	8680.1	2408	1510.3
2048MB	1792	19532.5	5336	3020.5
3051MB	-	-	9004	5974

的多，特别是在构建像人类基因组 (2.8GB) 这样的大规模文本序列的索引时，有很大的优势。我们可以在传统 PC 机上完成构建，无需大内存的工作站，可以节省很多成本。

表5.1给出了传统基于后缀数组构建压缩后缀数组的方法和增量式构造压缩后缀数组方法二者在构造时间，内存空间占用上的对比。可以看到增量式构造法明显对内存的需求低了很多，可以在一般 PC 机器上完成较大规模的基因组的索引构建，对应的构造时间也大了很多。整体而言，增量构造法的时间和空间占用和输入序列的大小成线性增长，而经典构造方法需要更多的内存，所以在输入序列较大时，因为占用的虚存也随之增大，导致时间效率下降，但总体而言经典构造法仍然比增量构造法要快的多。综上所述，在序列比较小时，我们应当使用经典构造法，在序列较大导致内存不足时应当使用增量构造法。实验中所使用数据为来自 NCBL 的 hg19.fa，不同长度的序列由此序列截取，测试环境是拥有 14G 内存，4 核 CPU 的工作站。

5.2 比对过程并行化

CSAA 给参考序列建立索引需要很多时间，但我们只需要给一个参考序列建一次索引就可以了，其后的向同一参考序列的比对无需再建立一次索引。在比对阶段，由于一次实验的短读数量非常大，通常在几百万到数十亿条的规模，这使得比对过程通常耗时非常长。

观察比对的过程可以发现，每一条短读的比对都是独立进行的，之间互相只共享参考序列索引的数据和操作，且比对结果也是互相独立的一个优先堆。据此，我们可以很容易的设计一个并行计算的算法来完成比对。考虑到在计算过程中需要共享参考序列索引以及匹配算法的操作。所以 CSAA 选择了多线程编程模型作为并行方案。

csaa 在执行比对时，可以指定线程的数量，程序启动后，将建立多个线程，

并把所有的短读数据分成多份，由每个线程单独执行一份，从而实现快速的比对。每个线程比对完成后都会把比对结果写入一个临时文件，待所有的线程执行完毕后再按顺序把比对结果输出到程序指定的文件。具体的并行算法如算法5.2所示。

算法 5.2 CSAA 比对并行算法

Input: $k, \Phi, \alpha, \beta, maxPenalty, maxHeapSize$

Output: $result$

```

1: function MATCH-MULT( $k, \Phi, \alpha, \beta, maxPenalty, maxHeapSize$ )
2:   分割 reads 文件为  $k$  个小文件  $\{read_1, read_2 \dots read_k\}$ 
3:   建立  $k$  个线程  $threads = \{thread_1, thread_2 \dots thread_k\}$ 
4:   for all  $thread_i \in threads$  do
5:     从文件  $read_i$  读取一个短读  $read$ 
6:        $\triangleright$  调用算法4.5
7:      $result \leftarrow CSAALIGNMENT(\Phi, \alpha, \beta, read, maxPenalty, maxHeapSize)$ 
8:     输出  $result$  到文件  $result_i$ 
9:   合并文件  $\{result_1, result_2 \dots result_k\}$  到文件  $result$ 
10:  输出文件  $result$ 

```

通过增加比对时的线程数量可以快速减少比对的时间，如图5.1所示。实验中所用的参考序列为来自 NCBI 的人类基因组 hg19.fa，短读序列是用 wgsim 仿真程序生成的模拟短读数据，短读长分别为 35bp, 70bp, 125bp，0.09% 的 SNP 出现几率，0.01% 的 indel 出现几率，短读数量为 100 万个。可以看到，当由单线程变为双线程时，比对时间减少了一倍，这显示 CSAA 的多线程能明显提高比对的速度。之后再提高线程数不能再提高比对速度是因为测试机器是双核的，再多的线程已经不能有效提高 CSAA 的比对速度。对应的，当进程数增多时，比对所需要的内存也随之增多。图5.1中的曲线还显示，比对的速度以及内存消耗和短读长是密切相关的，短读越长，比对的时间也越长，所需内存也越多。

5.3 使用 seed 提高比对速度

在 DNA 测序技术中，单端测序和双端测序都存在测序质量的问题。引物结合位点越近的位置，测序结果准确率越高，而越远的位置，测序准确率越低。根据这一现象，关于 Bowtie 实现的论文^[8] 中提出了 seed 的概念，该论文认为针对短读序列中测序可信度较高的部分采用较高的限制，在较低的地方做较低的限制可以取得更快的比对速度和更好的比对结果。如图5.2所示， $read$ 前面蓝色部分是可信度比较高的 seed 部分，后面是可信度比较低的非 seed 部分。

在算法4.5中，我们当某个近似序列的 $x.penalty > maxPenalty$ 时，会直接剪枝。CSAA 中实际上是分为两部分来剪枝的，seed 部有一个 $maxPenalty$ ，非 seed 部分有另一个 $maxPenalty$ ，前者较小，后者较大。通过这样的策略，可以控制搜

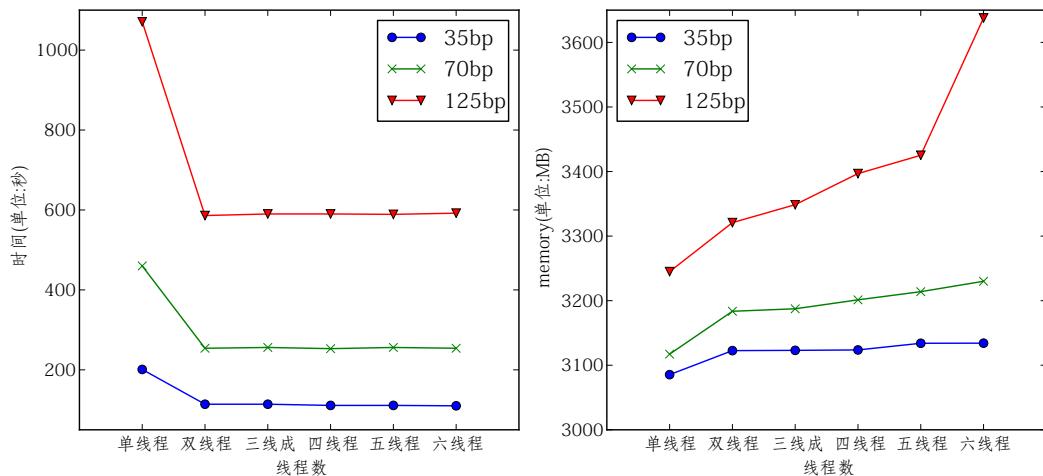


图 5.1 多进程比对的时间空间效率

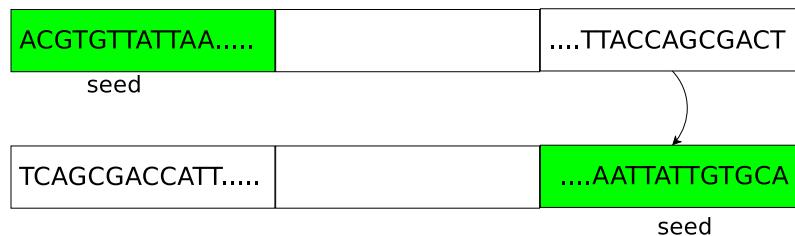


图 5.2 seed 示例

索结果中的待选近似序列中的替换删除，插入等操作的绝大部分发生在非 seed 部分，即 read 的不可靠部分，从而有效提高比对的精度。至于 seed 的具体长度，可以根据不同的测序技术来给定。默认情况下，Bowtie 的 seed 长度是 28，随本文发布的 CSAA 中 seed 的默认长度是 32。

因为 seed 的限制条件较高，所以如果能首先对 seed 进行匹配，可以尽早抛弃掉一些不满足 seed 部分匹配要求，从而不用搜索非 seed 部分，从而提高搜索速度。但因为 seed 是在短读序列的前缀部分，而我们使用 CSA 索引的后向搜索时是从后往前搜索的，最后才搜索 seed 部分。所以在 CSAA 中无论是建立索引还是短读匹配都是对短读的逆序序列进行的。如图5.2所示，通过逆序，把 read 的 seed 部分转到后向搜索的首先搜索的部分。

在图5.3中，对 seed 的长度对比对速度和比对精度做了对比测试，测试中的数据同图5.1使用的模拟数据相同，都是 100 万条 hg19 上的仿真数据，indel 概率为 0.01%，SNP 概率 0.09%，不同的是本次实验中只测试了长为 70bp 的短读。可以发现，seed 的选取对比对速度有着明显的影响，seed 选取的越长，比对的速度越快，几乎成线性下降的趋势。seed 的长度对 recall rate 和 accuracy 同样有影响，seed 选取的越长，recall rate 有明显下降，这是因为如果 seed 越长，seed 部分不匹配的可能越大，造成更多的短读不能匹配到参考序列上，而 accuracy 有所提高则

是因为较长的 seed 选取，抛弃了更多的可能错误匹配，保证了更少的匹配错误。

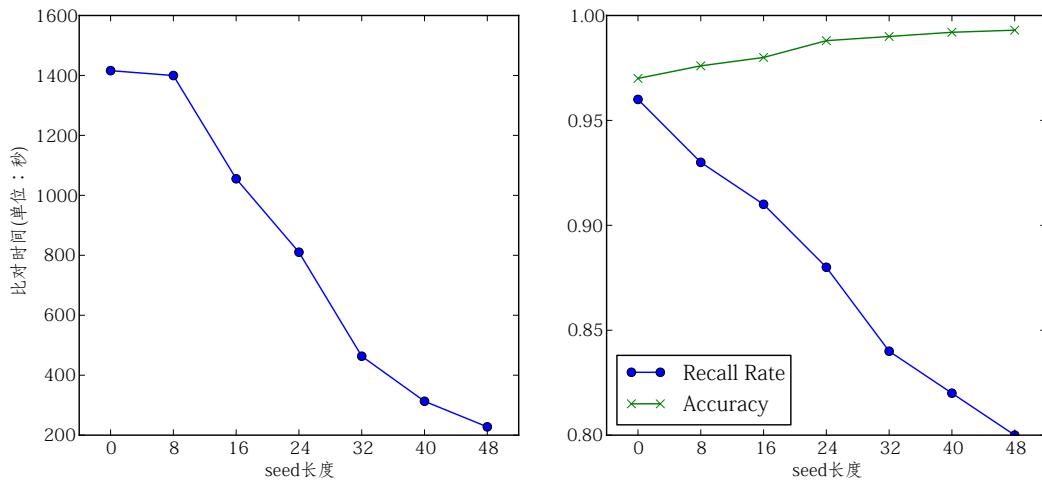


图 5.3 seed 长度对比对速度和比对精度的影响

本文中，比对精度包括两个测量指标，一个是 recall rate，一个是 mapping accuracy。recall rate 是正确比对的短读 (correctly mapped reads) 数占总的短读数 (all reads) 的比例，而 mapping accuracy 是正确比对的短读数 (correctly mapped reads) 占成功比对到参考序列上的短读 (mapped reads) 的比例。在序列比对中，对于实际测序实验中得到的短读数据，由于预先并不知道短读的真正位置，所以正确比对的短读 (correctly mapped reads) 数量是未知的。只有用模拟数据才能获取短读的真正位置，再用比对软件对模拟生成的短读进行比对，把获取的比对结果和预知的模拟短读的真正位置做比较就能度量该比对软件的正确比对短读数目，从而计算出 mapping accuracy，来度量一个软件的比对的可信度。另一方面，因为比对软件在比对中设定的一些参数限制，如本文中的罚分，difference 距离等等，使得一些发生了较大的变异 (SNP,indels) 的短读不能映射到参考序列上，即该短读没有映射位置，从而造成最终在所有短读中只有一部分得以映射到参考序列上，这就是 mapped reads，而 recall rate 即反映了这一衡量短读比对性能的指标。在实际比对中，比对软件得到的参考序列上的比对位置和生成仿真数据时的实际位置并不需要完全比上，只要二者之间的距离在一定距离内即认为这个比对结果是正确的，本文中所有的实验中这一距离定义为 20。

5.4 双端序列比对

在前面的预备知识中我们提到了双端测序方法不同于单端测序，同一个 fragment 会得到两个 read 序列。CSAA 可以支持双端数据的比对，比对的算法和单端算法一致，分别对同一个个序列的 read1 和 read2 采用算法4.5进行比对，得到两个比对结果，最终使用合并程序合并两个比对结果，得到最终比对结果。

如图5.4 phase3 所示，双端测序时，因为测序精度的限制只能测序一个 fragment 的两端的部分数据，而大多数情况下因 fragment 比较长两端的数据并不重合，所以 read1 和 read2 之间会有一个未测序的 distance。。根据测序规则，序列都是从 5' 端开始读，因而 read1 和 read2 必然是在 DNA 的不同链上，但测序时很难知道 read1 和 read2 是在 DNA 的某个具体链上，所以我们在比对时，需要把 read1, read1 的互补链, read2, read2 的互补连这四个序列分别和参考序列比对。但这样一来会导致需要比对四次，需要合并四个比对结果，合并的复杂度会很大。因此，CSAA 在实现时，采用了互补参考序列的方法，把参考序列和参考序列的互补序列的逆序列链接在一起，够成一个序列，从而减少了比对次数，如图 5.4phase1 到 phase2 所示。这样只需要比对两次即可，合并复杂度也降低了。

在合并 read1 和 read2 的比对结果时，CSAA 除了比较两个比对结果集的比对得分之外，还通过比对 distance 来选定比对结果。如图5.4 所示，途中 phase3 是一个虚拟的 fragment 到短读的测序示例，fragment 长为 10，双端测序的两个短读 read1 和 read2 都是 4。通过比对程序，phase 4 显示了比对的结果，可以看到，read1 和 read2 都有两个最优的比对位置，read1 的比对位置是 p_1, p_1' , read2 的比对位置是 p_2, p_2' ，由于 $p_2' > n$ ，即该位置实在参考序列的互补链上，所以首先需要把 p_2 转为参考序列的正确位置上，即 $2n - p_2'$ ，参考序列上该位置起从左向右的互补链是和 read2 相匹配的。按照前文所述的双端测序方法可知，read1 和 read2 是一个 read2 的两端的测序数据，所以比对的正确结果中，read1 和 read2 的比对位置之差应当为测序的 fragment 的长度，所以，双端比对的两组比对结果合并的原则即检测比对的两组比对位置的差值是否正好是 fragment 的长度，符合则该比对结果是可信的比对结果，不符合则抛弃。对应的在图5.4中，可以发现 p_1, p_2' 这一组比对结果才是合理的，因为 $|(2n - p_2') - p_1|$ 正好是 phase3 中的 fragment 的长度。

在实际测序中，我们并不能能知道 fragment 的准确长度，而且经过分割，复制后的 fragment 的长度并不是长度都相等的，只能根据测序实验方法获取一个范围，CSAA 中，默认 fragment 长度为 200 到 300 之间，这是 illumina 实验的 fragment 长度范围。

综上所述，在 CSAA 中用双端比对可以提高比对的精度，表5.2也反映了这点，但对应的双端比对要耗费更多的时间，是单端比对的两倍时间多。表5.2使用的数据和图5.3中使用的数据相同，比对过程都使用单线程。

5.5 CSAA 对比实验测试

为测试 CSAA 的性能，本文同时测试了 Bowtie^[8] 和 BWA^[9] 这两个个比对工具，和 CSAA 进行比较。分别对比这几个工具在不同规模数据上建立索引时的时间，需要的内存；以及在模拟数据上和真实数据上的比对能力。MAQ 为所有的短读序列建立 hash 表，进而遍历整个参考序列来实现比对。Bowtie 和 BWA 是用基

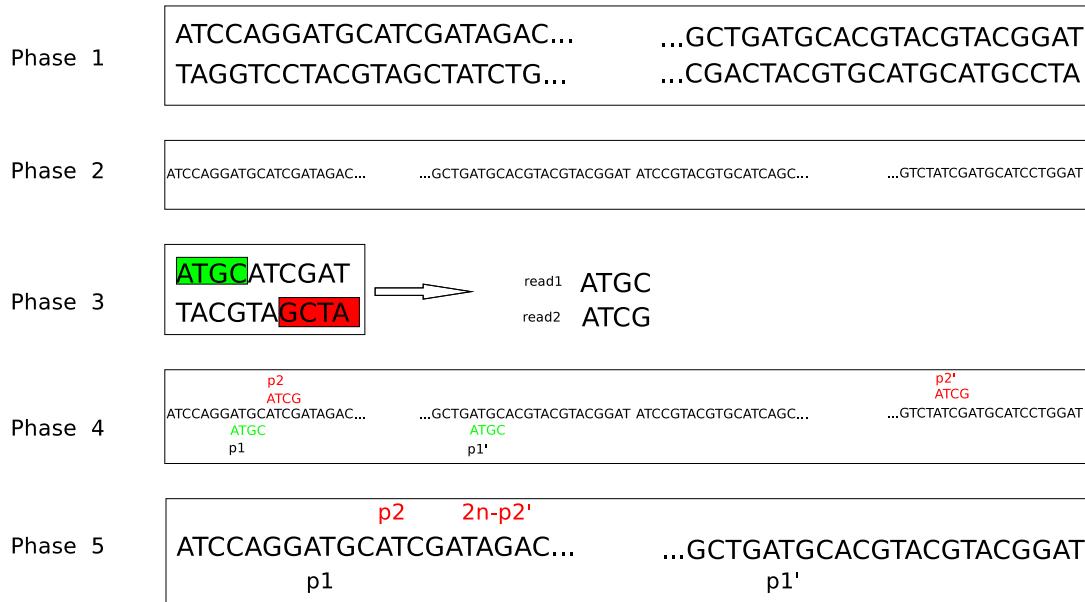


图 5.4 双端比对示例

表 5.2 单端比对和双端比对结果对比

短读长度	单端比对			双端比对		
	Time(s)	Rec(%)	Acc(%)	Time(s)	Rec(%)	Acc(%)
35	201	80	98.1	480	88.4	98.2
70	460	84	98.1	1011	92.2	98.2
125	1071	87	98.3	2212	94.1	98.4

于 BWT 的索引建立的比对工具，其中 Bowtie 采用了回溯法实现替换操作，但不支持 insert 和 delete 操作，即上文中所论述的 gap alignment。BWA 除了支持 insert, delete 之外，还加入了 smith-water 方法提高比对精度。比对测试中，我们的 csaa 和 bwa,bowtie 等都只使用单线程运行。

5.5.1 测试环境和数据

在对 CSAA 的对比测试中，我们使用 gcc 4.6.3 编译链接，并且使用了 -O3 优化。系统环境为 ubuntu 12.04 amd64，运行在一台具有 18G 内存的工作站上。测试使用的数据是标准的人类基因组序列，ucsc version 为 hg19，来自 1000 Genome Project 的名为 Genome Reference Consortium GRCh37 的参考序列。实验中所用的模拟数据也是在该数据上生成。

测试中，CSAA 和 BWA 在测试时均指定单线程，seed 长为 32。Bowtie 使用的是 Bowtie-v1，使用单线程，且不使用 -best 参数，即 Bowtie 使用 DFS 搜索。Bowtie 使用默认的长为 31 的 seed。模拟数据的获取和比对精度结果获得中使用了 SAMtools 系列工具。

5.5.2 索引建立时间

表5.3中对比了 bowtie,BWA 和 CSAA 三种工具分别建立索引时所需要的时间和内存消耗对比情况，表中数据分别对应几个工具在索引 512M,1024M 和 2048M 的数据时所需要的时间和内存。CSAA 中使用经典方法构建压缩后缀数组。

表 5.3 建立索引的时间空间对比

Program	Time(s)			Memory(M)		
	512M	1024M	2048M	512M	1024M	2048M
Bowtie	1311	2720	5581	987	1109	1210
BWA	531	1103	2203	1890	1902	2006
CSAA	413	840	1792	2113	8680.1	19532.5

从表5.3中的测试结果可以看到，CSAA 相对其他两个不对工具在索引时间上具有较大优势，这是由于 BWA 和 Bowtie 都同时给 inverted reference 建立了索引，用时会较长。其中 Bowtie 建立索引时是分块建立索引的，最终再合并成一个索引，时间效率最差，但需用内存空间最小。

5.5.3 模拟数据测试

本文使用 SAMtools 工具包中的 wgsim 工具从人类基因组序列 hg19 中随机生成模拟的短读序列。然后，分别用四种比对工具对这些模拟的短读序列进行比对，最后测试比对速度以及比对精确度。因为这些模拟数据在参考序列上的映射位置是已知的，所以可以计算出各个工具的比对结果的 accuracy。本次实验中的精度测试工具使用 SAMtolls 中的 wgsim_eval.pl 程序。

表5.4和5.5所示为四个测试工具在单端和双端模拟数据上的的比对结果展示，参考序列是人类基因组序列 hg19，模拟短读序列的长度为 70bp，总共有 100 万个短读。

表5.4和5.5中的实验的模拟数据使用 wgsim 程序在人类基因组上生成的长为 70bp，生成过程中，单核苷酸变异 (SNP) 的概率是 0.09%，indel 变异的概率是 0.01%，indel 的长度满足正太分布 $N(500, 50)$ 。对比结果中 Rec 是 recall rate，Acc 是 accuracy。意义如上文中所解释。从表中可以看出，在长为 70bp 的 100 万个短读的映射中，CSAA 相对于 BWA 和 Bowtie 在查询时更节省内存，在 recall rate 和 accuracy 上和 BWA，Bowtie 基本持平。

5.5.4 真实数据测试

为测试 CSAA 在真实数据上的表现，本文从网络上下载了 12.2 million 个长为 51bp 的短读数据库。这些数据来自 European Read Archive(AC:ERR000589)，是

表 5.4 单端模拟数据比对测试

Program	Time(s)	Memory(M)	Rec(%)	Acc(%)
Bowtie	612	2911	85.3	99.8
BWA	382	3116	90.7	99.8
CSAA	460	2905	84	98.1

表 5.5 双端模拟数据比对测试

Program	Time(s)	Memory(M)	Rec(%)	Acc(%)
Bowtie	603	3011	89.6	99.2
BWA	820	3117	94.3	99.8
CSAA	1011	2905	92.2	98.2

1000 Genomes Project 的一个名男性基因组测序，由 Illumina 测序技术完成测序。参考序列选的是人类基因组，测序编号 hg19。

表 5.6 实际数据比对测试

Program	Time(min)	Memory(MB)	Recall(%)
Bowtie	53	3122	84.6
BWA	34	3887	88.4
CSAA	87	3413	84.5

表5.6中的测试结果显示，在实际数据中 CSAA 也具有较高的准确性，84% 的短读序列都能映射到参考序列上，基本性能和 BWA 很接近。

5.6 本章小节

本章主要介绍了 CSAA 在实现方面所做的一些优化，以及相应的优化的实验效果展示。本章首先在第一节介绍了改进后的压缩后缀数组索引算法在空间方面的效率。第二节主要介绍采用并行化方法提高比对效率的方法和效果。第三节介绍 seed 的概念以及采用 seed 提高比对精确度的方法。第四小节紧接着描述了 CSAA 对双端测序的支持。最后一小节通过综合比对测试，对比 CSAA 和常见的几种比对程序的比对效果，可以看到 CSAA 在比对精度和时间上还是有很大的优势的。

第六章 总结与展望

6.1 总结

生物信息学的一个重要研究领域即序列分析，而序列分析的首要基础工作即短读比对 (short reads alignment)。近年来也已经涌现出了很多成功的短读比对程序，如 bowtie, BWA, MAQ 等在实践应用领域取得了很大的成功。我们在对压缩后缀数组的研究基础上，提出了基于压缩后缀数组的短读序列比对算法，为序列分析提供了另一个可选的工具。

对于短读比对而言，需要考量的两个指标是比对时间和比对精度。比对时间由两个因素组成，一个是建立索引的时间，一个是比对时间。建立索引采用压缩后缀数组由于内存耗用的限制，所以我们采用了增量法，时间效率有所下降，但空间效率得到提高，使得 CSAA 可以在普通 PC 上索引较大规模的参考基因组。比对时间耗时大则是因为短读数量规模大，本文提出的解决方案是多线程处理短读序列。因为序列比对中天然的存在各个短读比对过程相互独立的性质，可以非常高效的实现并行化，从而提高了比对的速度。除此之外，本文还应用了 seed，分支预测等方法尽量减少无效的搜索方向上的时间耗费，提高了 CSAA 的时间效率。

另一个需要考量的是比对精度问题。比对精度是考验一个比对算法的核心因素，本文提出了采用压缩后缀数组的后向搜索算法来做近似匹配的方法，可以较为快速的完成短读的匹配，并且支持 substitute, insert, delete 三种操作，也即真正实现了对 gap open 和 gap extension 的全面支持，因此 CSAA 可以实现相较 bowtie 更高的比对精度。

除了以上工作，本文实现的 CSAA 也对双端测序数据有较好的支持，双端测序为比对精度的提高提供了更多的依据。虽然双端比对消耗更多的时间，但结合双端测序和 distance 数据，最终我们获取了更好的比对精度。

6.2 进一步工作

本文提出的 CSAA 虽然可以解决比对问题，但实际上还是有很多问题需要解决的。一个是建立索引的时间过大，CSA 的构建时间太长，在构建本文使用的人类基因组数据 (2.8GB) 的索引时，耗时 26 小时。如何更有效的构建索引是以后工作尚需解决的问题。另一个就是本文所能处理的测序数据类型有限，只能处理 Illumina 测序得到的数据，对于最新的 Solid 测序数据尚还不能支持。最后就是 CSAA 比对程序在比对过程中并没有完全利用到测序时核苷酸的质量分数数据，如何通过测序时核苷酸本身的质量分数来决定 CSAA 比对过程中的分支限界以及对近似序列的罚分，这是需要进一步完成的工作，如能考虑这一因素，相信

CSAA 的比对精度会更高。最后就是如果 CSAA 在比对过程中把所有的"A,C,G,T"以外的所有核苷酸标记都转成了"N"，这是为了比对的方便。如果比对时考虑其本身的意义，对 CSAA 的精度的提高也是有好处的。

致 谢

毕业论文暂告收尾，这也意味着我在西安电子科技大学的六年半的学习生活即将结束。回首既往，自己一生最宝贵的时光能于这样的校园之中，能在众多学富五车、才华横溢的老师的熏陶下度过，实是荣幸之极。在这四年的时间里，我在学习上和思想上都受益非浅。这除了自身努力外，与各位老师、同学和朋友的关心、支持和鼓励都是分不开的。

论文的写作是枯燥而又充满挑战的，且生物信息学是交叉学科的典型，出身计算机领域的我对生物学深感陌生，因而在整个毕业设计过程中都碰到了很多问题，所幸有实验室各位老师的指导和教诲，实验室博士，硕士等学识渊博，经验丰富的同学的帮助下，我顺利的完成了毕业设计和论文写作。在此，我特别要感谢我的导师霍红卫教授。从论文的选题、文献的查找阅读、国内外最新成果的收集、实验设备的采购，以及向同行专家老师的沟通请假等等方面，霍老师都提供了全面的帮助。没有霍老师的帮助，我的论文是很难完成的。此外还有孙志刚博士提供的资料，陈龙刚提供的压缩后缀数组索引程序等也为我的论文顺利完成提供了很大的帮助。同样的也要感谢赵恒，聂宜静，赵玉豪，王哲，陈晓阳，赵睿醒等同学一起为实验室创造的优良科研氛围，以及在学习上给我的帮助。

感谢所有关心、支持、和帮助我的的老师同学们。

时间的仓促及自身专业水平的不足，整篇论文肯定存在尚未发现的缺点和错误。恳请阅读此篇论文的老师、同学，多予指正，不胜感激！

谨把本文献给我最敬爱的父母亲以及所有关心我的人！

参考文献

- [1] Francisco Claude and Gonzalo Navarro. Practical rank/select queries over arbitrary sequences. In *String Processing and Information Retrieval*, pages 176–187. Springer, 2009.
- [2] Paolo Ferragina and Giovanni Manzini. Indexing compressed text. *Journal of the ACM (JACM)*, 52(4):552–581, 2005.
- [3] Roberto Grossi and Jeffrey Scott Vitter. Compressed suffix arrays and suffix trees with applications to text indexing and string matching. *SIAM Journal on Computing*, 35(2):378–407, 2005.
- [4] Wing-Kai Hon, Tak-Wah Lam, Kunihiko Sadakane, and Wing-Kin Sung. Constructing compressed suffix arrays with large alphabets. In *Algorithms and Computation*, pages 240–249. Springer, 2003.
- [5] Hongwei Huo, Longgang Chen, Jeffrey Scott Vitter, and Yakov Nekrich. A practical implementation of compressed suffix arrays with applications to self-indexing. In *Data Compression Conference (DCC), 2014*, pages 292–301. IEEE, 2014.
- [6] Guy Jacobson. Space-efficient static trees and graphs. In *Foundations of Computer Science, 1989., 30th Annual Symposium on*, pages 549–554. IEEE, 1989.
- [7] Tak-Wah Lam, Kunihiko Sadakane, Wing-Kin Sung, and Siu-Ming Yiu. A space and time efficient algorithm for constructing compressed suffix arrays. In *Computing and Combinatorics*, pages 401–410. Springer, 2002.
- [8] Ben Langmead, Cole Trapnell, Mihai Pop, Steven L Salzberg, et al. Ultrafast and memory-efficient alignment of short dna sequences to the human genome. *Genome Biol*, 10(3):R25, 2009.
- [9] Heng Li and Richard Durbin. Fast and accurate short read alignment with burrows–wheeler transform. *Bioinformatics*, 25(14):1754–1760, 2009.
- [10] Heng Li, Bob Handsaker, Alec Wysoker, Tim Fennell, Jue Ruan, Nils Homer, Gabor Marth, Goncalo Abecasis, Richard Durbin, et al. The sequence alignment/map format and samtools. *Bioinformatics*, 25(16):2078–2079, 2009.

- [11] Heng Li, Jue Ruan, and Richard Durbin. Mapping short dna sequencing reads and calling variants using mapping quality scores. *Genome research*, 18(11):1851–1858, 2008.
- [12] Ruiqiang Li, Yingrui Li, Karsten Kristiansen, and Jun Wang. Soap: short oligonucleotide alignment program. *Bioinformatics*, 24(5):713–714, 2008.
- [13] Ruiqiang Li, Chang Yu, Yingrui Li, Tak-Wah Lam, Siu-Ming Yiu, Karsten Kristiansen, and Jun Wang. Soap2: an improved ultrafast tool for short read alignment. *Bioinformatics*, 25(15):1966–1967, 2009.
- [14] Yinan Li, Jignesh M Patel, and Allison Terrell. Wham: a high-throughput sequence alignment method. *ACM Transactions on Database Systems (TODS)*, 37(4):28, 2012.
- [15] Hao Lin, Zefeng Zhang, Michael Q Zhang, Bin Ma, and Ming Li. Zoom! zillions of oligos mapped. *Bioinformatics*, 24(21):2431–2437, 2008.
- [16] Ross A Lippert. Space-efficient whole genome comparisons with burrows-wheeler transforms. *Journal of Computational Biology*, 12(4):407–415, 2005.
- [17] Veli Mäkinen and Gonzalo Navarro. Implicit compression boosting with applications to self-indexing. In *String Processing and Information Retrieval*, pages 229–241. Springer, 2007.
- [18] Udi Manber and Gene Myers. Suffix arrays: a new method for on-line string searches. *siam Journal on Computing*, 22(5):935–948, 1993.
- [19] Michael L Metzker. Sequencing technologies—the next generation. *Nature Reviews Genetics*, 11(1):31–46, 2009.
- [20] Daisuke Okanohara and Kunihiko Sadakane. Practical entropy-compressed rank/select dictionary. In *ALENEX*. SIAM, 2007.
- [21] Rajeev Raman, Venkatesh Raman, and S Srinivasa Rao. Succinct indexable dictionaries with applications to encoding k-ary trees and multisets. In *Proceedings of the thirteenth annual ACM-SIAM symposium on Discrete algorithms*, pages 233–242. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2002.
- [22] Stephen M Rumble, Phil Lacroute, Adrian V Dalca, Marc Fiume, Arend Sidow, and Michael Brudno. Shrimp: accurate mapping of short color-space reads. *PLoS computational biology*, 5(5):e1000386, 2009.

-
- [23] Kunihiko Sadakane. Compressed text databases with efficient query algorithms based on the compressed suffix array. In *Algorithms and Computation*, pages 410–421. Springer, 2000.
 - [24] Kunihiko Sadakane. Succinct representations of lcp information and improvements in the compressed suffix arrays. In *Proceedings of the thirteenth annual ACM-SIAM symposium on Discrete algorithms*, pages 225–232. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2002.
 - [25] Ian H Witten, Alistair Moffat, and Timothy C Bell. *Managing gigabytes: compressing and indexing documents and images*. Morgan Kaufmann, 1999.