Analisi di algoritmi per il Motif Finding

Tommaso Papini
tommaso.papini1@stud.unifi.it

Gabriele Bani
gabriele.bani@stud.unifi.it

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

11 Dicembre 2015

Un po' di background

DNA:

- sequenza di **nucleotidi**
- 4 tipi di nucleotide: A, T, C, G
- ***l-mer***: sottosequenza di DNA di lunghezza *l*

Motifs

In biologia può essere necessario ricavare certe sequenze di DNA "nascoste"

- ✓ pattern di nucleotidi ripetuti (l-mer)
- ✓ utili a capire determinati comportamenti biologici
  - sequenze di attivazione di geni specifici

Il problema del Motif Finding

Il problema del **Motif Finding** consiste nel ricavare un set di t **l-mer** da un insieme di t sequenze di DNA.

Input

- *DNA*: matrice di nucleotidi $t \times n$
  - t sequenze di DNA
  - ognuna di lunghezza n
- l: lunghezza del motif cercato

Output

✓ $s = (s_1, s_2, \ldots, s_t)$: lista di t posizioni iniziali di l-mer il più simili tra loro

Un primo esempio

CGGGGCTATGCAACTGGGTCGTCACATTCCCCTTTCGATA
TTTGAGGGTGCCCAATAAATGCAACTCCAAAGCGGACAAA
GGATGCAACTGATGCCGTTTGACGACCTAAATCAACGGCC
AAGGATGCAACTCCAGGAGCGCCTTTGCTGGTTCTACCTG
AATTTTCTAAAAAGATTATAATGTCGGTCCATGCAACTTC
CTGCTGTACAACTGAGATCATGCTGCATGCAACTTTCAAC
TACATGATCTTTTGATGCAACTTGGATGAGGGAATGATGC

Un primo esempio

CGGGGCTATGCAACTGGGTCGTCACATTCCCCTTTCGATA
TTTGAGGGTGCCCAATAAATGCAACTCCAAAGCGGACAAA
GGATGCAACTGATGCCGTTTGACGACCTAAATCAACGGCC
AAGGATGCAACTCCAGGAGCGCCTTTGCTGGTTCTACCTG
AATTTTCTAAAAAGATTATAATGTCGGTCCATGCAACTTC
CTGCTGTACAACTGAGATCATGCTGCATGCAACTTTCAAC
TACATGATCTTTTGATGCAACTTGGATGAGGGAATGATGC

Mutazioni random

CGGGGCTATcCAgCTGGGTCGTCACATTCCCCTTTCGATA
TTTGAGGGTGCCCAATAAggGCAACTCCAAAGCGGACAAA
GGATGgAtCTGATGCCGTTTGACGACCTAAATCAACGGCC
AAGGAaGCAACcCCAGGAGCGCCTTTGCTGGTTCTACCTG
AATTTTCTAAAAAGATTATAATGTCGGTCCtTGgAACTTC
CTGCTGTACAACTGAGATCATGCTGCATGCcAtTTTCAAC
TACATGATCTTTTGATGgcACTTGGATGAGGGAATGATGC

Come trovare l'l-mer più simile tra tutti?

Allineamento

CGGGGCT**ATcCAgCT**GGGTCGTCACATTCCCCTTTCGATA

TTTGAGGGTGCCCAATAA**ggGCAACT**CCAAAGCGGACAAA

GG**ATGgAtCT**GATGCCGTTTGACGACCTAAATCAACGGCC

AAGG**AaGCAACc**CCAGGAGCGCCTTTGCTGGTTCTACCTG

AATTTTCTAAAAAGATTATAATGTCGGTCC**tTGgAACT**TC

CTGCTGTACAACTGAGATCATGCTGC**ATGCcAtT**TTCAAC

TACATGATCTTTTG**ATGgcACT**TGGATGAGGGAATGATGC

Profilo e Consenso

Allineamento		A	T	C	C	A	G	C	T
		G	G	G	C	A	A	C	T
		A	T	G	G	A	T	C	T
		A	A	G	C	A	A	C	C
		T	T	G	G	A	A	C	T
		A	T	G	C	C	A	T	T
		A	T	G	G	C	A	C	T
Profilo	**A**	5	1	0	0	5	5	0	0
	T	1	5	0	0	0	1	1	6
	G	1	1	6	3	0	1	0	0
	C	0	0	1	4	2	0	6	1
Consenso		A	T	G	C	A	A	C	T

Score

Come definire la "bontà" di un set di l-mer?

Funzione score

Si definisce una funzione **score** sul vettore $s = (s_1, s_2, \ldots, s_t)$ di posizioni iniziali:

$$Score(s, DNA) = \sum_{j=1}^{l} M_{P(s)}(j)$$

dove

- ✓ $P(s)$: matrice profilo su s
- ✓ $M_{P(s)}(j)$: elemento massimo nella colonna j-esima di $P(s)$

Si cerca il set di posizioni iniziali s che **massimizzi** $Score(s, DNA)$!

Score: l'esempio di prima

Allineamento		A	T	C	C	A	G	C	T
		G	G	G	C	A	A	C	T
		A	T	G	G	A	T	C	T
		A	A	G	C	A	A	C	C
		T	T	G	G	A	A	C	T
		A	T	G	C	C	A	T	T
		A	T	G	G	C	A	C	T
Profilo	**A**	5	1	0	0	5	5	0	0
	T	1	5	0	0	0	1	1	6
	G	1	1	6	3	0	1	0	0
	C	0	0	1	4	2	0	6	1
Consenso		A	T	G	C	A	A	C	T

$$Score(s, DNA) = 5 + 5 + 6 + 4 + 5 + 5 + 6 + 6 = 42$$

Score

Quanto può valere lo score?

$$Score(s, DNA) = \begin{cases} l \cdot t, & \text{nel caso migliore} \\ \frac{l \cdot t}{4}, & \text{nel caso peggiore} \end{cases}$$

- ✓ lt corrisponde al caso in cui tutti gli l-mer sono identici
- ✓ $\frac{lt}{4}$ corrisponde al caso in cui gli l-mer siano diversi in tutte le posizioni

Algoritmi brute force

Forza bruta

In informatica il metodo "forza bruta" (o ricerca esaustiva della soluzione) è un algoritmo di risoluzione di un problema dato che consiste nel verificare tutte le soluzioni teoricamente possibili fino a che si trova quella effettivamente corretta.

Simple motif search

L'idea

Esamina tutte le possibili combinazioni delle posizioni di partenza s e prendi quella con maggior *Score*.

- Posizioni iniziali: $s = (1, \ldots, 1)$
- Posizioni finali: $s = ((n - l + 1), \ldots, (n - l + 1))$

Si utilizza il metodo *NextElement* per passare da un elemento al successivo in ordine alfabetico.

Simple motif search

Pseudocodice

```
1:  procedure SimpleMotifSearch(DNA, t, n, l)
2:      s ← (1, 1, ..., 1)
3:      bestScore ← Score(s, DNA)
4:      while true do
5:          s ← NextElement(s, t, n − l + 1)
6:          if Score(s, DNA) > bestScore then
7:              bestScore ← Score(s, DNA)
8:              bestMotif ← s
9:          end if
10:         if s = (1, 1, ..., 1) then
11:             return bestMotif
12:         end if
13:     end while
14: end procedure
```

Simple motif search

Complessità

Quante **iterazioni** fa l'algoritmo?

- ✓ vengono esaminate tutte le possibili combinazioni
  - $(n - l + 1)$ possibili scelte per ogni posizione iniziale
  - t posizioni iniziali (una per ogni sequenza)
- ✓ $(n - l + 1)^t$ possibili combinazioni di posizioni iniziali

Quanti **passi** per calcolare *Score*?

- ✓ tl per calcolare la matrice Profilo
- ✓ $4l$ per calcolare *Score*

Costo

$$\mathcal{O}(tln^t)$$

Branch & bound

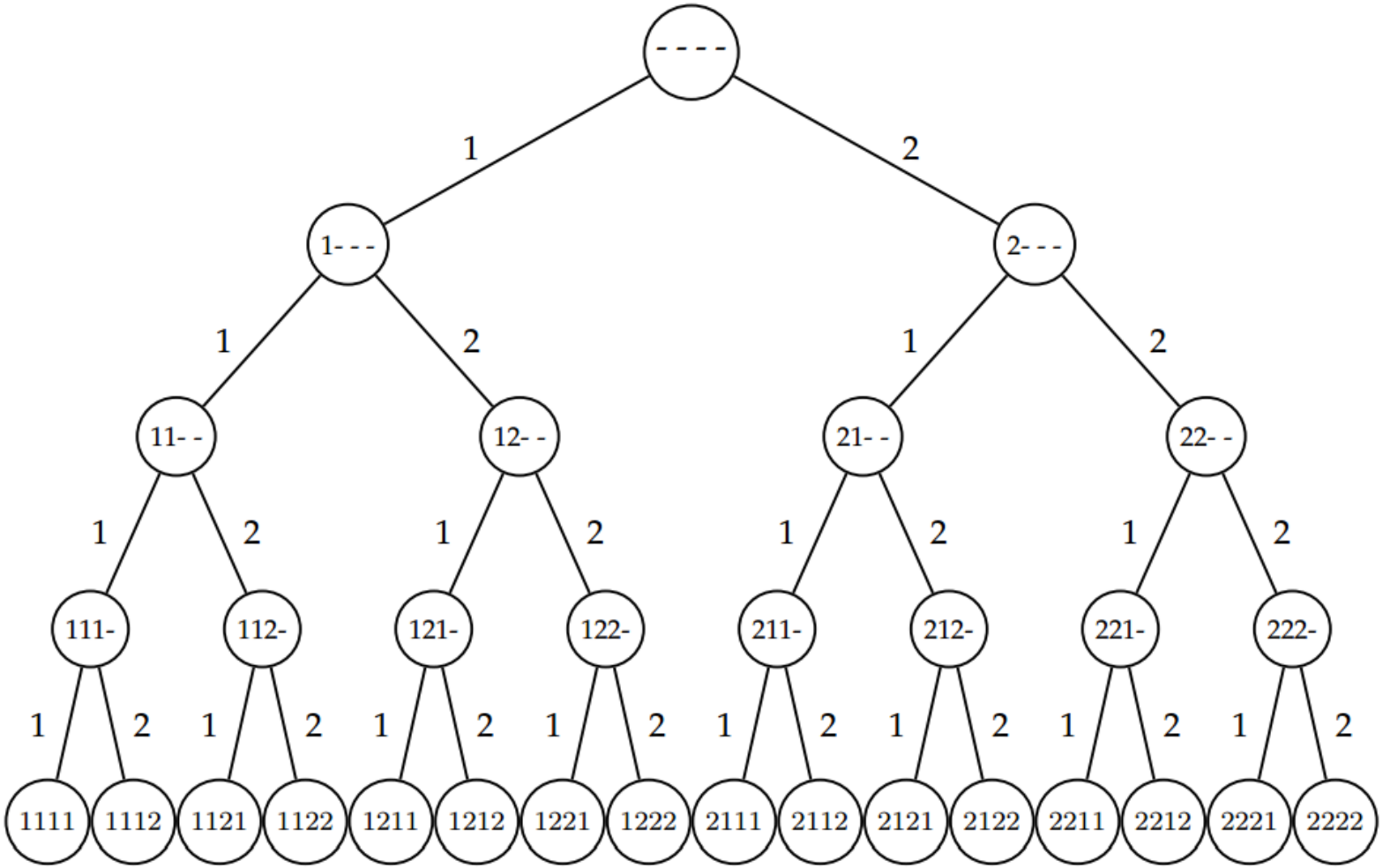
L'idea

Ottimizza *Simple Motif Search* evitando di analizzare sequenze non ottimali

- ✓ enumerazione delle sequenze tramite **alberi**
- ✓ funzione di *Score ottimistico*
  - *Score parziale* su un nodo interno
  - *Score ideale* per le restanti posizioni

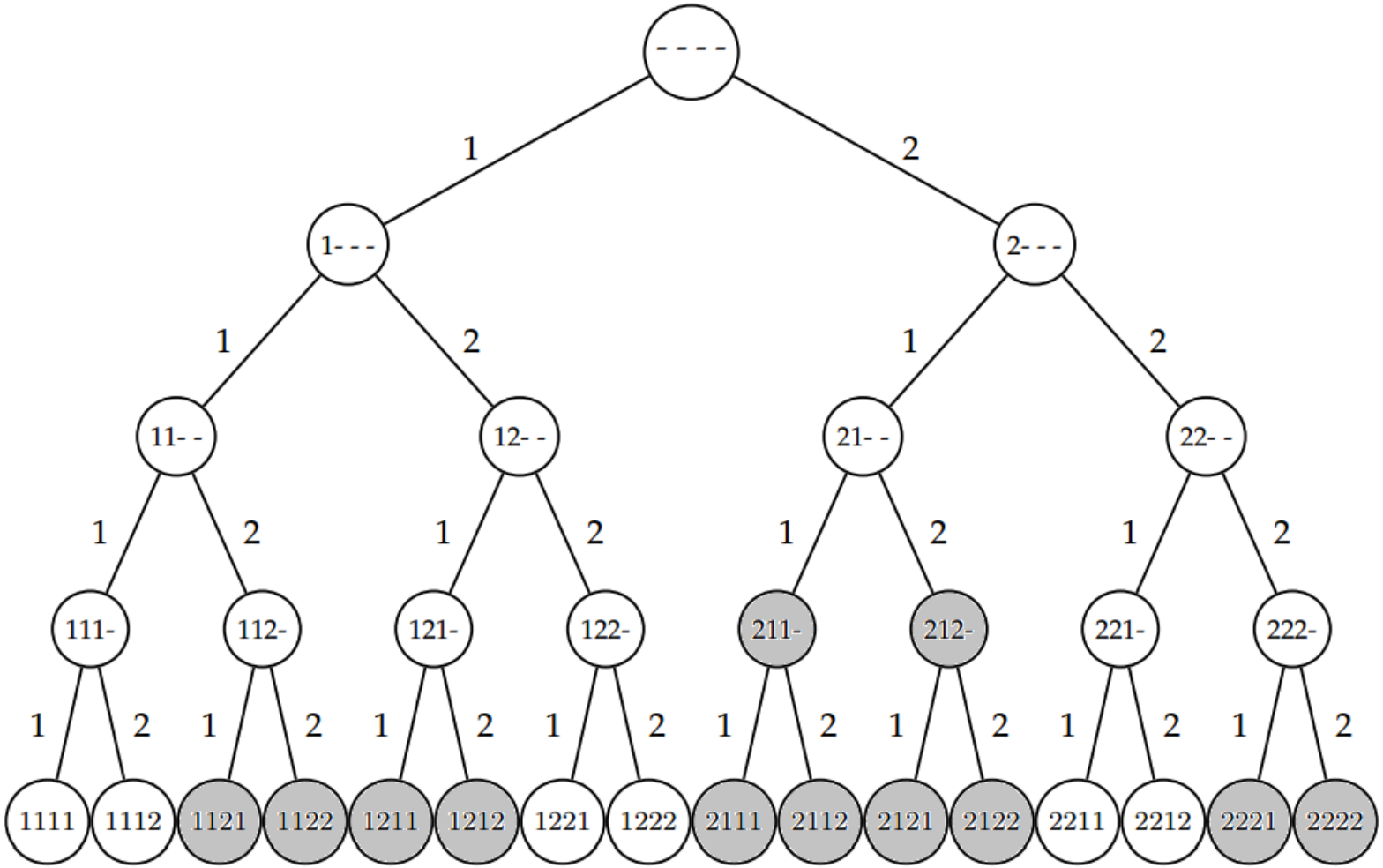
Branch & bound

Un esempio



Branch & bound

Un esempio



Branch & bound

Si esegue una visita in profondità dell'albero

- ✓ calcola lo *Score ottimistico* per ogni nodo
- ✓ scarta i sottoalberi con *Score ottimistico* sub-ottimo

Score ottimistico

$$\text{Score ottimistico} = \mathit{Score}(s, i, \mathit{DNA}) + (t - i) \cdot l$$

- ✓ $\mathit{Score}(s, i, \mathit{DNA})$: *Score parziale* relativo alle prime i sequenze di DNA
- ✓ $(t - i) \cdot l$: *Score parziale* delle restanti posizioni (supponendole identiche)

- ✓ *NextVertex* per passare al prossimo vertice (DFS)
- ✓ *Skip* per passare al prossimo vertice saltando il sottoalbero attuale

Branch & bound

Pseudocodice

```
1:  procedure BranchAndBoundMotifSearch(DNA, t, n, l)
2:      s ← (1, 1, ..., 1)
3:      bestScore ← 0
4:      i ← 1
5:      while i > 0 do
6:          if i < t then
7:              optimisticScore ← Score(s, i, DNA) + (t − i)l
8:              if optimisticScore < bestScore then
9:                  (s, i) ← Skip(s, i, (n − l + 1))
10:             else
11:                 (s, i) ← NextVertex(s, i, t, (n − l + 1))
12:             end if
13:         else
14:             if Score(s, DNA) > bestScore then
15:                 bestScore ← Score(s, DNA)
16:                 bestMotif ← s
17:             end if
18:             (s, i) ← NextVertex(s, i, t, (n − l + 1))
19:         end if
20:     end while
21:     return bestMotif
22: end procedure
```

Branch & bound

Complessità

Quante **iterazioni**?

- ✓ una per ogni nodo interno/foglia (caso pessimo)
  - $N = \frac{(n-l+1)^t-1}{(n-l+1)-1}$ nodi interni
  - $L = (n-l+1)^t$ foglie
- ✓ $N + L$ passi totali

Quanto **passi** per calcolare *Score*?

- ✓ come prima!

Costo

$$\mathcal{O}(tln^t)$$

Come prima!

- ✓ più costoso nel caso pessimo
- ✓ conveniente se esegue tanti *Skip*

Algoritmi greedy

Algoritmi randomizzati

Conclusioni

Domande? Grazie!

Domande? *Grazie!*

Domande? Grazie!