Algorithmes de comparaison de séquences

Hélène Touzet

Équipe Bioinfo — LIFL — USTL

Master recherche informatique
www.lifl.fr/~touzet/masterrecherche.html

Pourquoi comparer des séquences ?

Puisque c'est la structure qui prime
pour la fonction
(cf cours de Maude Pupin)

Pourquoi comparer des séquences ?

- Les programmes de séquençage fournissent des **séquences** qu'il faut annoter

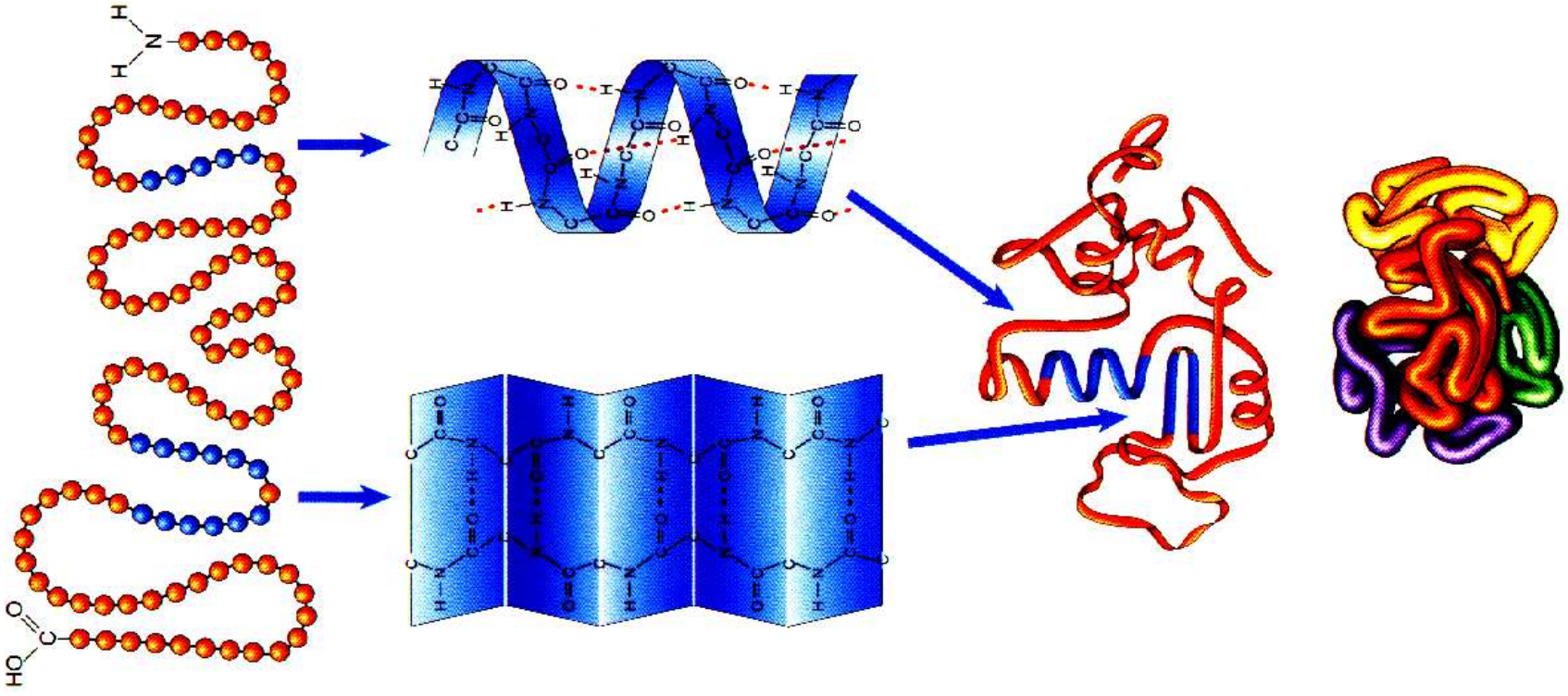
  "Public Collections of DNA and RNA Sequence Reach 100 Gigabases" (août 2005)

- Recherche d'homologie
  La similitude syntaxique est un signe de proximité fonctionnelle.

- Recherche de fonction commune
  Les régions conservées correspondent à des régions fonctionnellement importantes.

- Prédiction de gènes

Structure des protéines



Structure primaire | Structure secondaire | Structure tertiaire | Structure quaternaire

Swissprot:163235 séquences
TrEMBL:1449374 séquences

PDB : 243 structures

Structure des protéines

- Les structures 3D des protéines sont longues et coûteuses à déterminer

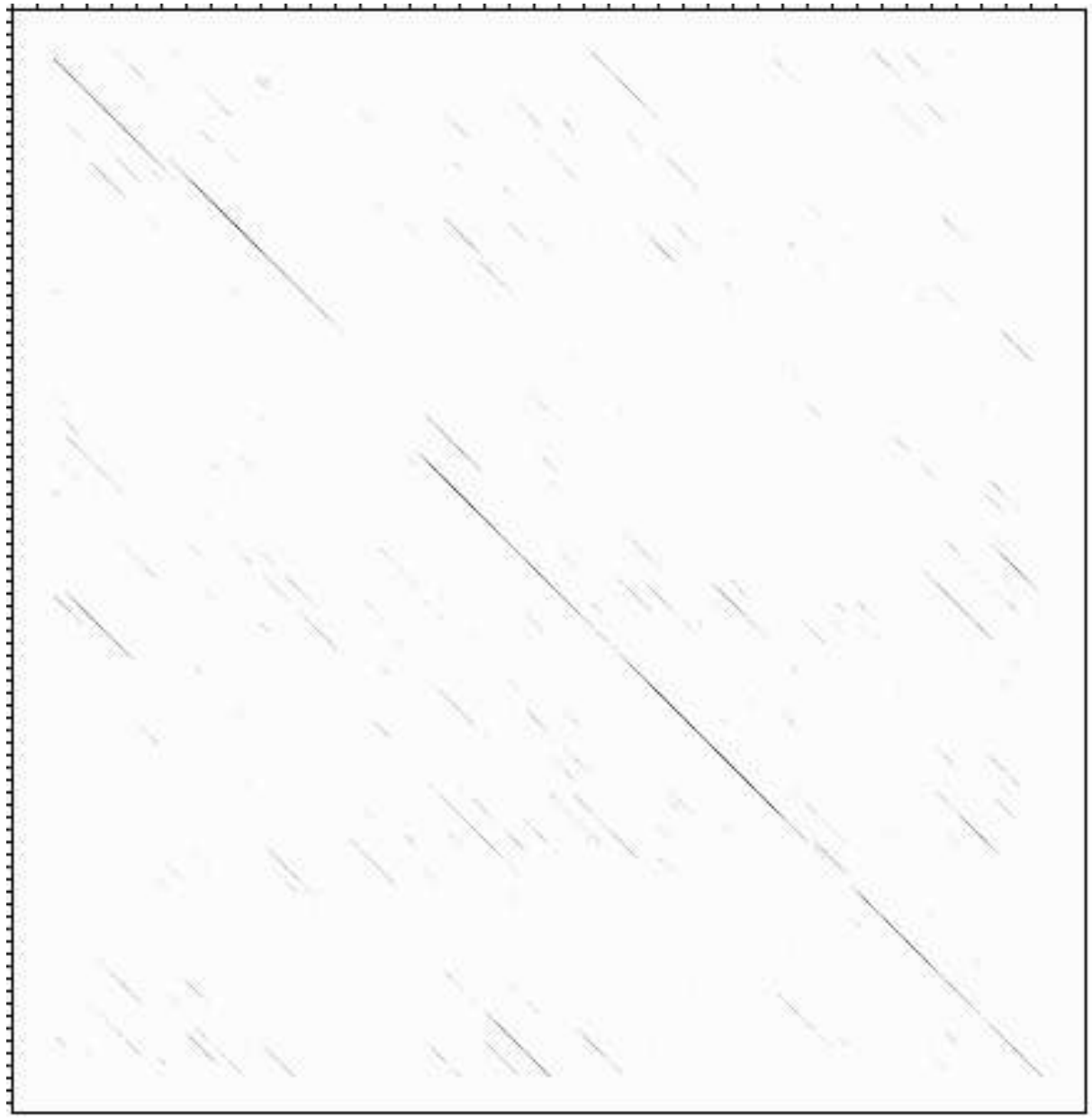
  Cristallographie, résonance magnétique nucléaire

- Dans **PDB**, toutes les protéines avec plus de 25 % d'identité partagent la même structure

  PDB: Protein Data Bank -
  banque de structures de protéines résolues expérimentalement

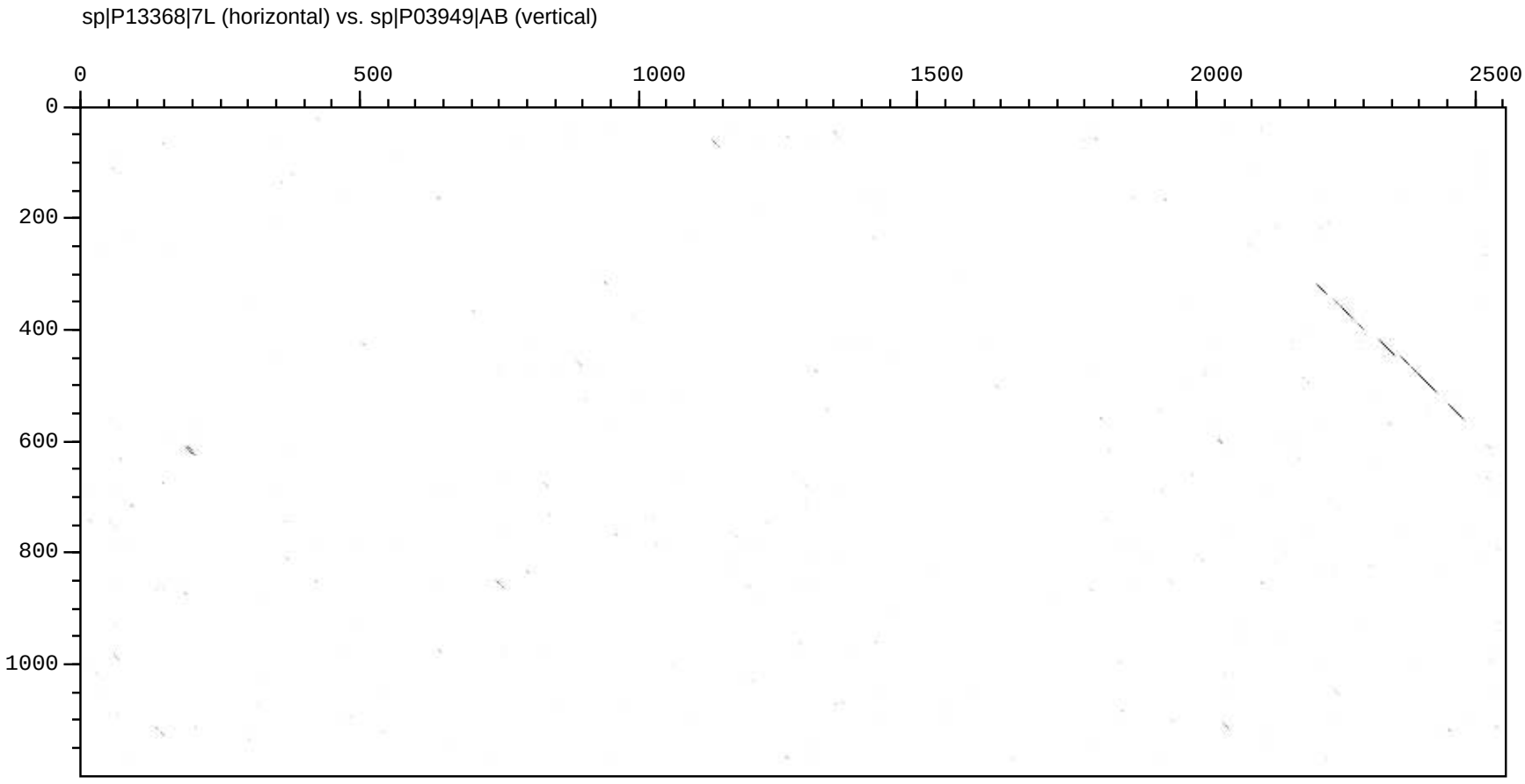
Exemple : l'insuline

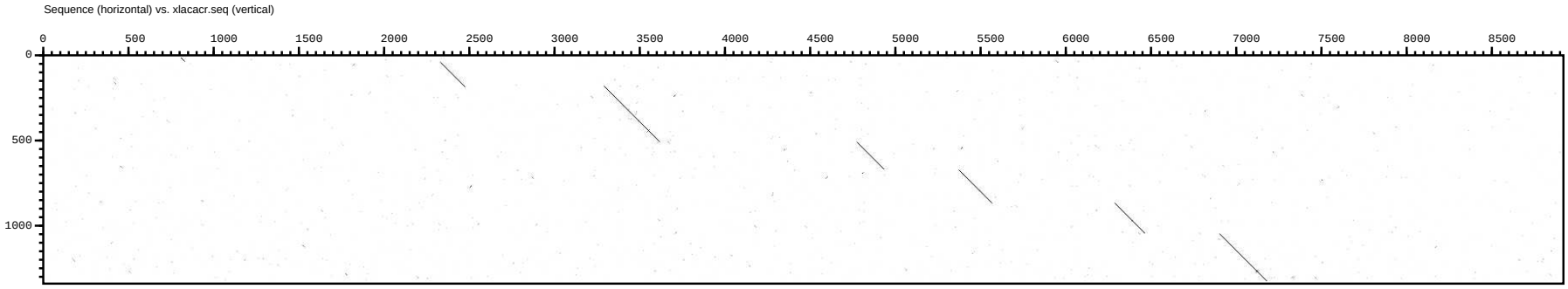
```
éléphant     FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTGIVEQCCTGVCSLYQLENYCN
             |||||||||||||||||||||||||| ||| ||||  ||||||||||
hamster      FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKSGIVDQCCTSICSLYQLENYCN

éléphant     FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTGIVEQCCTGVCSLYQLENYCN
             |||||||||||||||||||||||||| |||||||   ||||||||||
baleine      FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKAGIVEQCCASTCSLYQLENYCN

éléphant     FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTGIVEQCCTGVCSLYQLENYCN
             || ||||||| |||||||||||| || |||||||   ||||||||||
alligator    AANQRLCGSHLVDALYLVCGERGFFYSPKGGIVEQCCHNTCSLYQLENYCN
```



horizontalement : ADN codant pour la chaîne α de l'hémoglobine humaine
verticalement : ADN codant pour la chaîne β de l'hémoglobine humaine

Deux enzymes avec un domaine catalytique commun




Sequence (horizontal) vs. xlacacr.seq (vertical)
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
4500
5000
5500
6000
6500
7000
7500
8000
8500
0
500
1000

Alignement

- Mise en correspondance de deux séquences (ADN ou protéines)

```
R D I S L V - - - K N A G I
|   |   | |       | |   | |
R N I - L V S D A K N V G I
```

- 3 événements mutationnels élémentaires
  - *substitution*
  - *insertion*
  - *délétion*

  } indel

- Score d'une opération
  - *substitution : score de similitude*
  - *indel : pénalité*

- Le score de l'alignement est la somme des scores élémentaires

- 2 séquences $\longrightarrow$ plusieurs alignements possibles

```
R D I S L V - - - K N A G I     R D I - - S L V K N A - - - G I
|   |   | |       | |   | |     |   |     |         |       | |
R N I - L V S D A K N V G I     R N I L V S - - - D A K N V G I
```

```
R D I - - S L V K N A G I
|   |     |     | |   | |
R N I L V S D A K N V G I
```

- Bon/mauvais alignement? *matrices de substitutions*

Mismatch :		Match :		Indel :
		G, N	: 6	
DN	: 1	R, K	: 5	-5
AV, LD	: 0	A, I, L, S, V	: 4	

- 2 séquences $\longrightarrow$ plusieurs alignements possibles

```
R D I S L V - - - K N A G I     R D I - - S L V K N A - - - G I
|   |   | |       | |   | |     |   |     |         |       | |
R N I - L V S D A K N V G I     R N I L V S - - - D A K N V G I
```

```
R D I - - S L V K N A G I
|   |     |     | |   | |
R N I L V S D A K N V G I
```

Scores : 19, -11 et 25 respectivement

- Bon/mauvais alignement? *matrices de substitutions*

Mismatch :		Match :		Indel :
		G, N	: 6	
DN	: 1	R, K	: 5	-5
AV, LD	: 0	A, I, L, S, V	: 4	

Alignement global

Needleman & Wunsch - 1970

Évaluation d'une ressemblance globale entre deux séquences

Données

- deux séquences (nucléotides ou acides aminés),
- des scores de similitude et des pénalités.

Problème

Quel est l'alignement de score maximal ?

Algorithme

Aligner les séquences ACGGCTAT et ACTGTAC avec les scores *match* = *2*, *mismatch* = *-1* et *indel*= *-2*.
Que peut-il se passer pour la dernière opération?

- **Substitution** de T en C

```
ACGGCTA  T
? ? ?    |
ACTGTA   C
```

score de $\boxed{\begin{matrix}\texttt{ACGGCTA}\\ \texttt{ACTGTA}\end{matrix}}$ -1

- **Délétion** de T

```
ACGGCTA  T
? ? ?
ACTGTAC  -
```

score de $\boxed{\begin{matrix}\texttt{ACGGCTA}\\ \texttt{ACTGTAC}\end{matrix}}$ -2

- **Insertion** de C

```
ACGGCTAT -
? ? ?
ACTGTA   C
```

score de $\boxed{\begin{matrix}\texttt{ACGGCTAT}\\ \texttt{ACTGTA}\end{matrix}}$ -2

- $\texttt{Sim}(i,j)$: score optimal entre $U(1..i)$ et $V(1..j)$

- **Formule de récurrence :**

$$\left|\begin{array}{lcl} \texttt{Sim}(0,0) & = & 0 \\ \texttt{Sim}(0,j) & = & \texttt{Sim}(0,j-1) + \mathit{Ins}(V(j)) \\ \texttt{Sim}(i,0) & = & \texttt{Sim}(i-1,0) + \mathit{Del}(U(i)) \\ \texttt{Sim}(i,j) & = & \max \left\{ \begin{array}{l} \texttt{Sim}(i-1,j-1) + \mathit{Sub}(U(i),V(j)) \\ \texttt{Sim}(i-1,j) + \mathit{Del}(U(i)) \\ \texttt{Sim}(i,j-1) + \mathit{Ins}(V(j)) \end{array} \right. \end{array}\right.$$

- **Méthode :** programmation dynamique

Programmation dynamique

- Un algorithme de *programmation dynamique* procède en réduisant le problème à plusieurs instances plus petites, elle-mêmes résolues par décomposition.
- Les résultats des calculs intermédiaires sont stockés dans une table.
- La solution est ensuite construite à partir de la table, en remontant celle-ci.

Ici :

calculs intermédiaires

$=$

scores d'alignements entre préfixes

Étape 1: *création d'une table indexée par les deux séquences.*

		A	C	G	G	C	T	A	T
A									
C									
T									
G									
T									
A									
T									

Case (i, j) : score entre les i premières bases de `ACGGCTAT` et les j premières bases de `ACTGTAT`.

Étape 1: *création d'une table indexée par les deux séquences.*

		A	C	G	G	C	T	A	T
	0	−2	−4	−6	−8	−10	−12	−14	−16
A	−2								
C	−4								
T	−6								
G	−8								
T	−10								
A	−12								
T	−14								

Cas de base - initialisation

Étape 1: *création d'une table indexée par les deux séquences.*

		A	C	G	G	C	T	A	T
	0	−2	−4	−6	−8	−10	−12	−14	−16
A	−2	2	0	−2	−4	−6	−8	−10	−12
C	−4								
T	−6								
G	−8								
T	−10								
A	−12								
T	−14								

Remplissage ligne par ligne

Étape 1: *création d'une table indexée par les deux séquences.*

		A	C	G	G	C	T	A	T
	0	−2	−4	−6	−8	−10	−12	−14	−16
A	−2	2	0	−2	−4	−6	−8	−10	−12
C	−4	0	4	2	0	−2	−4	−6	−8
T	−6	−2	2	3	1	−1	0	−2	−4
G	−8	−4	0	4	5	3	1	−1	−3
T	−10	−6	−2	2	3	4	5	3	1
A	−12	−8	−4	0	1	2	3	7	5
T	−14	−10	−6	−2	−1	0	4	5	9

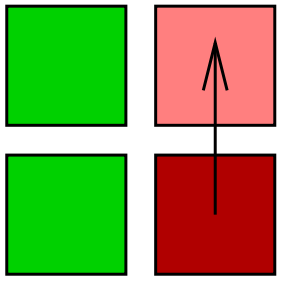
Remplissage ligne par ligne

Étape 2 : *recherche du chemin des scores maximaux dans la matrice.*

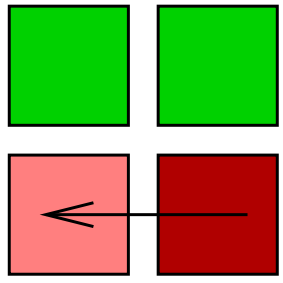
		A	C	G	G	C	T	A	T
	0	−2	−4	−6	−8	−10	−12	−14	−16
A	−2	**2**	0	−2	−4	−6	−8	−10	−12
C	−4	0	**4**	2	0	−2	−4	−6	−8
T	−6	−2	2	**3**	1	−1	0	−2	−4
G	−8	−4	0	4	**5**	**3**	1	−1	−3
T	−10	−6	−2	2	3	4	**5**	3	1
A	−12	−8	−4	0	1	2	3	**7**	5
T	−14	−10	−6	−2	−1	0	4	5	**9**

Étape 3 : *construction de l'alignement*

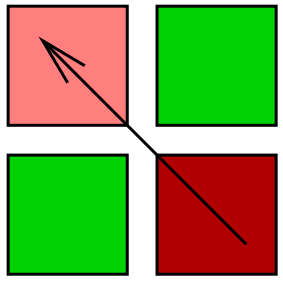
Sur le chemin des scores maximaux, on regarde quelle est l'opération correspondante.



insertion



délétion



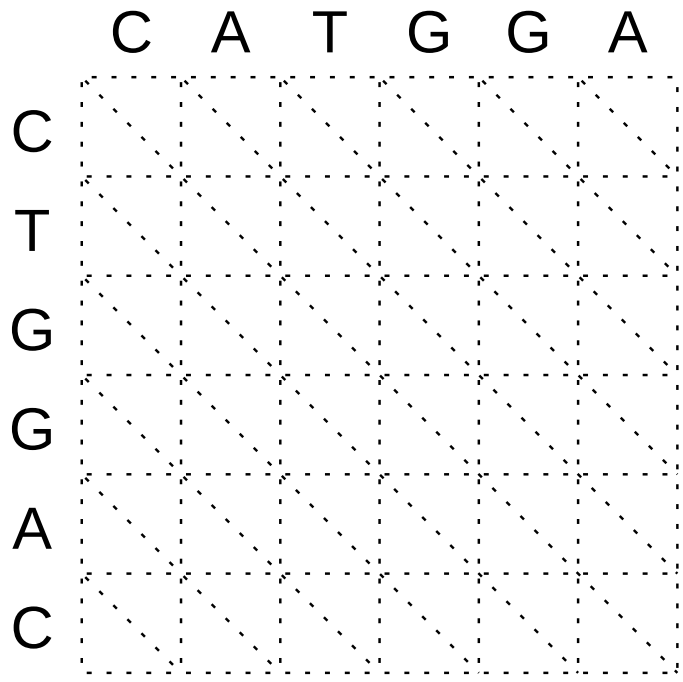
substitution
ou
identité

Résultat

```
A C G G C T A T
| |   |   | | |
A C T G - T A T
```

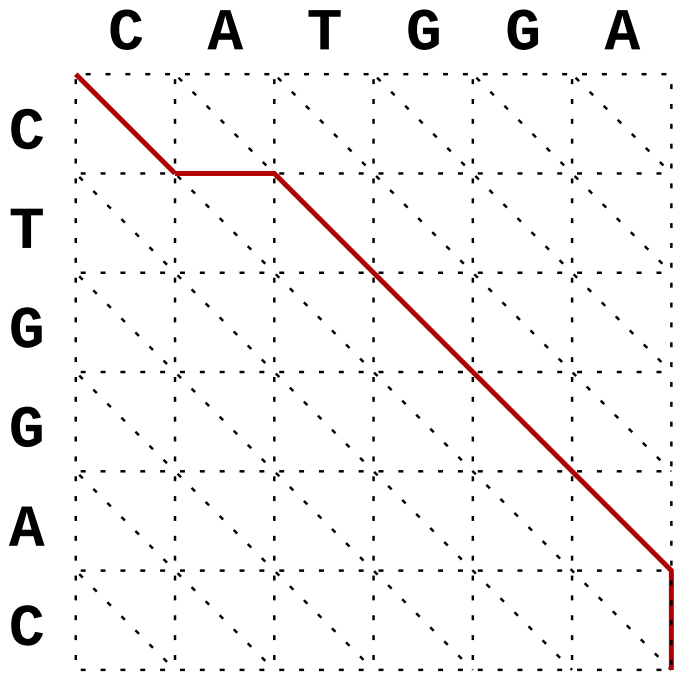
Graphe d'édition pour l'alignement de séquences

- Le problème peut également être vu comme la recherche d'un chemin optimal dans un graphe.
- Grille à deux dimensions
- Trois types d'arc : délétion, insertion et substitution



Graphe d'édition pour l'alignement de séquences

- Le problème peut également être vu comme la recherche d'un chemin optimal dans un graphe.
- Grille à deux dimensions
- Trois types d'arc : délétion, insertion et substitution



C	A	T	G	G	A	-
|		|	|	|	|	
C	-	T	G	G	A	C

Complexité de l'algorithme

- Pour le calcul du score d'alignement : (**étape 1**)
  - $O(n \times m)$ en temps
  - $O(\min\{n, m\})$ en espace
- Pour la construction de l'alignement : (**étapes 1**, **2** et **3**)
  - $O(n \times m)$ en temps et en espace
- Optimisation pour la construction de l'alignement avec espace linéaire (en $O(n)$). *(Myers & Millers - 1988)*

Calcul de l'alignement avec espace linéaire

Diviser pour régner

S, séquence de longueur m, T séquence de longueur n

A: alignement optimal entre deux séquences

Que peut-il se passer pour $S(i)$?

- **Cas 1.** $S(i)$ est aligné avec un certain $T(j)$ ($j \in [1..n]$)

$$\mathbf{A}\begin{pmatrix} S(1..i-1) \\ T(1..j-1) \end{pmatrix} \& \begin{pmatrix} S(i) \\ T(j) \end{pmatrix} \& \mathbf{A}\begin{pmatrix} S(i+1..m) \\ T(j+1..n) \end{pmatrix}$$

- **Cas 2.** $S(i)$ est supprimé: $S(i)$ est aligné avec un $-$, situé entre $T(j)$ et $T(j+1)$ ($j \in [0..n]$)

$$\mathbf{A}\begin{pmatrix} S(1..i-1) \\ T(1..j-1) \end{pmatrix} \& \begin{pmatrix} S(i) \\ - \end{pmatrix} \& \mathbf{A}\begin{pmatrix} S(i+1..m) \\ T(j..n) \end{pmatrix}$$

- Comment déterminer le cas (**1** ou **2**) ?
- Comment déterminer la bonne valeur de j ?

- Similitude entre $S(1..i-1)$ et tous les préfixes de T

  Calculable en espace linéaire

- Similitude entre $S(i+1..m)$ et tous les suffixes de T

  Problème symétrique au précédent - calculable en espace linéaire

- Fonction **Score**

  Entrée : les deux séquences `S` et `T`, l'indice `I` dans `S`
  Sortie : l'indice `J` dans `T` et le `Cas`, 1 ou 2 (Booléen)

  `Cas` : **Vrai**, si l'alignement optimal correspond au cas 1 (substitution de $S(i)$)
  Faux, s'il correspond au cas 2 (délétion de $S(i)$)

  `J` : **indice** correspondant dans T

- Complexité de **Score** ?

Récapitulation

- Division du problème d'alignement entre S et T en deux sous-alignements, coupés en $S(i)$ et $T(j)$
- i est fixé et j est déterminé en fonction de i
- Conclusion avec deux appels récursifs
- Quel indice choisir pour i ?

```
function Align(S,T:Sequence) return Alignement is
   M:Natural:= longueur de S;
   N:Natural:= longueur de T;
begin
   if M=0 then
      return (1..N =>'-', T);
   elsif N=0 then
      return (S, 1..M =>'-');
   else
      Score(S, T, M/2, J, Cas);
      if Cas then -- cas 1: substitution de S(i)
         return Align(S(1..M/2-1),T(1..J-1)) &(S(M/2), T(J))
           &Align(S(M/2+1..M),T(J+1..N));
      else -- cas 2: deletion de S(i)
         return Align(S(1..M/2-1),T(1..J)) &(S(M/2), '-')
           &Align(S(M/2+1..M),T(J+1..N));
      end if;
   end if;
end Align;
```

Complexité ?

Alignement local

Smith & Waterman -1981

Données

- deux séquences (nucléotides ou acides aminés),
- des scores de similitude.

Problème

Quelles sont les régions de forte similarité entre les deux séquences ?

Exemple : GGCTGACCACCTTGTA et GATCACTTCCATGGCAGTA

- Alignement global :

```
1  G G C T G A C C A C C - T T G T A - - -   16
   |     |   | |     | |   |   |   |
1  G A - T C A C T T C C A T G G C A G T A   19
```

Les séquences présentent une similarité que l'alignement global ne révèle pas.

Exemple : GGCTGACCACCTTGTA et GATCACTTCCATGGCAGTA

- Alignement global :

```
1  G G C T G A C C A C C - T T G T A - - -   16
   |     |   | |     | |   |   |   |
1  G A - T C A C T T C C A T G G C A G T A   19
```

  Les séquences présentent une similarité que l'alignement global ne révèle pas.

- Alignement local :

```
5   G A C C A C C T T  13        14   G T A   16
    | |   | | | |   | |              | | |
1   G A T C A C - T T  8         17   G T A   19
```

$\mathtt{Loc}(i,j)$: score optimal entre un suffixe de $U(1..i)$ et un suffixe $V(1..j)$.

Formule de récurrence :

$$\left|\begin{array}{lcl} \mathtt{Loc}(0,0) & = & 0 \\ \mathtt{Loc}(0,j) & = & 0 \\ \mathtt{Loc}(i,0) & = & 0 \\ \mathtt{Loc}(i,j) & = & \max \left\{ \begin{array}{l} \mathtt{Loc}(i-1,j-1) + \mathit{Sub}(U(i),V(j)) \\ \mathtt{Loc}(i-1,j) + \mathit{Del}(U(i)) \\ \mathtt{Loc}(i,j-1) + \mathit{Ins}(V(j)) \\ 0 \end{array} \right. \end{array}\right.$$

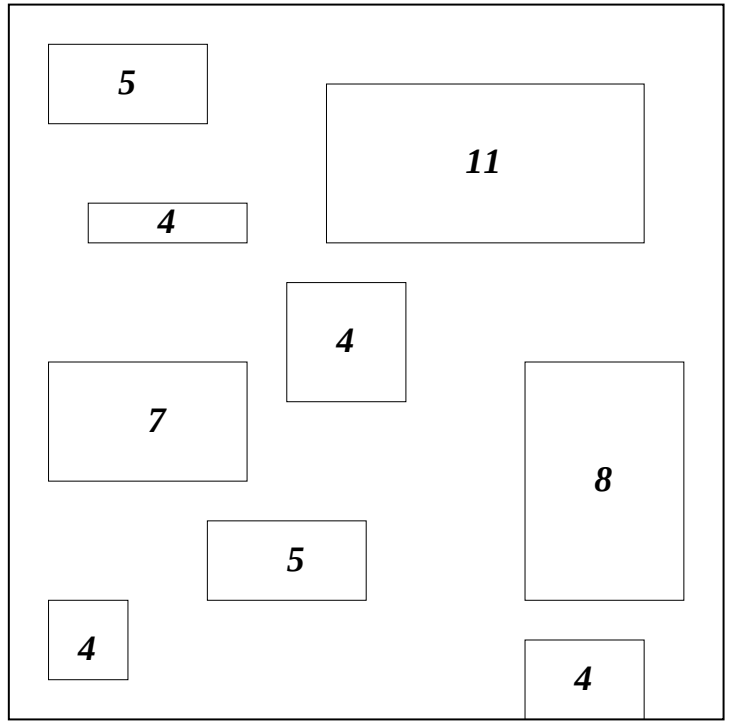
Implémentation, complexité : *cf* alignement global (programmation dynamique)

Recherche du résultat

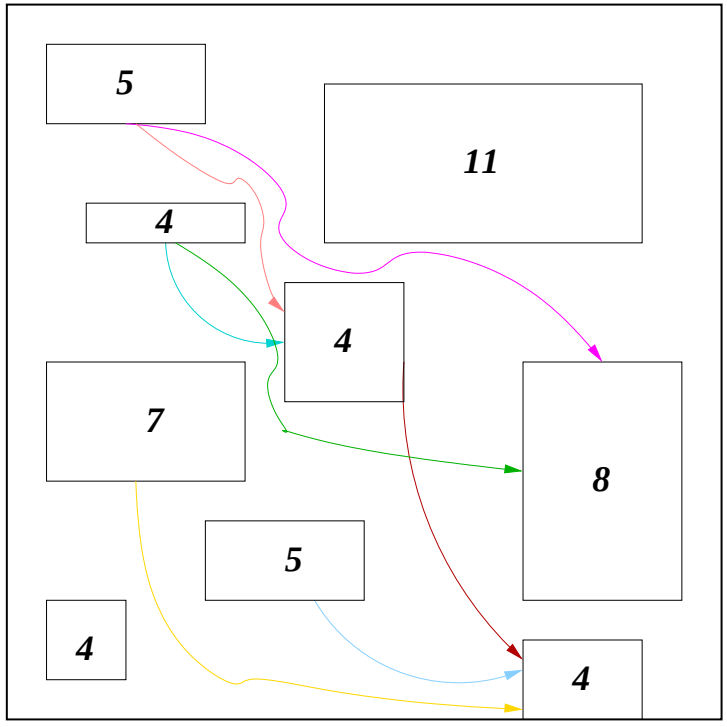
	G	G	C	T	G	A	C	C	A	C	C	T	T
G	2	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
A	1	1	0	0	0	4	3	2	2	1	0	0	0
T	0	0	0	2	1	0	3	2	1	0	0	2	2
C	0	0	2	1	1	0	2	5	4	3	2	1	1
A	0	0	1	1	0	3	2	4	7	6	5	4	3
C	0	0	2	1	0	2	5	4	6	9	8	7	6
T	0	0	1	4	3	2	4	4	5	8	8	10	9
T	0	0	0	3	3	2	3	3	4	7	7	10	12
C	0	0	2	2	2	2	4	5	4	6	6	9	11
C	0	0	2	1	1	1	4	6	4	6	8	8	10
A	0	0	1	1	0	3	3	5	8	7	7	7	9
T	0	0	0	3	2	2	2	4	7	7	6	9	11
G	2	2	1	2	5	4	3	3	6	6	6	8	10

- La zone de plus forte similarité : score maximal
- Les zones de similarités au delà d'un seuil
- **Plus difficile:** les zones de forte similarité compatibles entre elles

Les zones de forte similarité compatibles



Les zones de forte similarité compatibles



- Deux alignements sont compatibles si :
  - ils ne créent pas de croisement
  - ils ne se chevauchent pas
- Recherche du chemin de poids maximal dans un graphe