Applicazioni dell'algoritmica alla biologia: alberi evolutivi

Matteo Tortoli

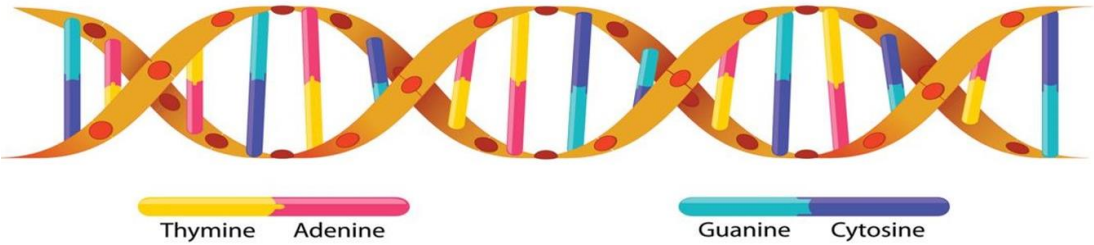
Relatrice Prof.ssa Maria Cecilia Verri

Firenze, 12 luglio 2019

Concetti base di biologia

DNA ed allineamento di sequenze

Il **DNA** o **acido desossiribonucleico** è una macromolecola contenente il patrimonio genetico degli esseri viventi.



- Struttura a doppia elica di lunghezza variabile;
- 4 tipi di basi azotate:
  - Timina (T)
  - Adenina (A)
  - Guanina (G)
  - Citosina (C)

Una successione di basi azotate prende il nome di **sequenza**.

Esempio di una sequenza di DNA → ATGTAAGACT

Che cos'è la bioinformatica?

X-Informatics → Il risultato dell'incontro tra l'informatica ed altre scienze di base.

Bioinformatica

La bioinformatica è un campo multidisciplinare della scienza che coinvolge la genetica, la biologia molecolare, l'informatica, la matematica e la statistica, rivolta a studiare sistemi biologici utilizzando metodi e modelli informatici e computazionali.

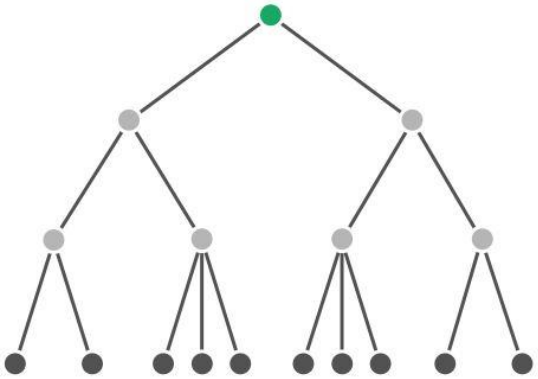
Filogenetica → Studia le relazioni evolutive tra le entità biologiche attraverso la costruzione di **alberi evolutivi** (o **alberi filogenetici**).

Albero Evolutivo

È un albero che rappresenta le relazioni evolutive tra le entità biologiche, dove i nodi (o vertici) rappresentano tali entità, mentre gli archi mostrano le loro relazioni.

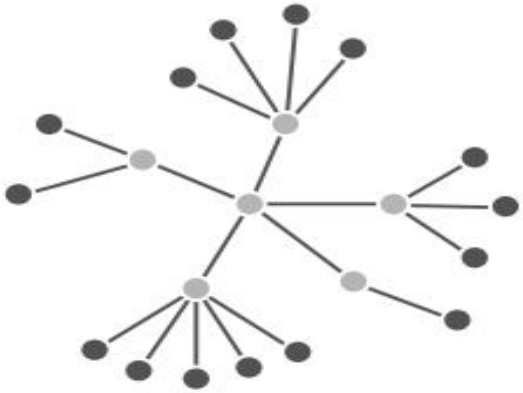
Due tipi di albero

Albero radicato



- Nodo speciale chiamato radice

Albero non radicato



- Albero senza la radice

Come si costruiscono gli alberi evolutivi?

Matrice delle distanze

Algoritmi basati sulla distanza: prendono in input una *matrice delle distanze*.

Distanza è una funzione $d(x,y)$ tale che:

- Non negatività $d(x,y) \geq 0 \quad \forall\, x,y \in R^k$
- Identità $d(x,y) = 0 \leftrightarrow x = y$
- Simmetria $d(x,y) = d(y,x)\ \forall\, x,y \in R^k$
- Disuguaglianza triangolare $d(x,y) \leq d(x,z) + d(y,z)\ \forall\, x,y,z \in R^k$

Date n unità, calcolando la distanza per ogni coppia di elementi si ottiene una *matrice delle distanze* D $n \times n$.

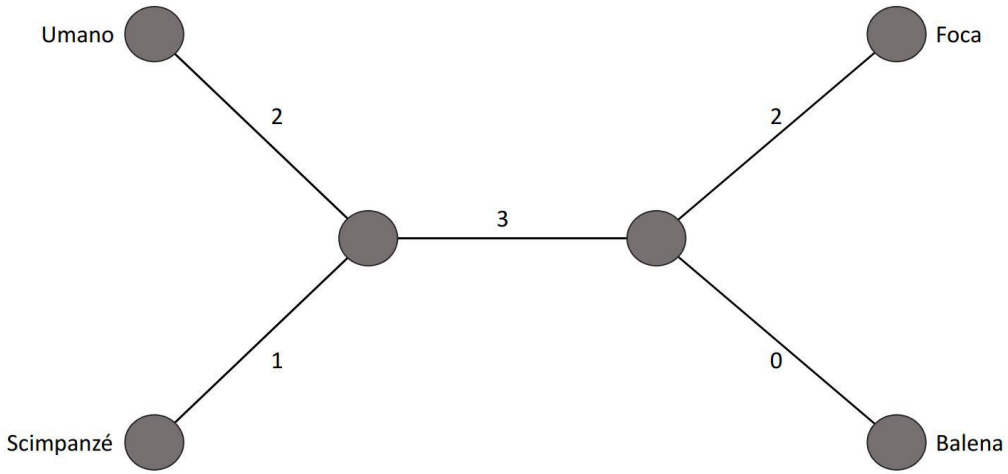
Esempio:

SPECIE	ALLINEAMENTO	MATRICE DELLE DISTANZE			
		Umano	Scimpanzé	Foca	Balena
Umano	ATGTAAGACT	0	3	7	5
Scimpanzé	ACGTAGGCCT	3	0	6	4
Foca	TCGAGAGCAC	7	6	0	2
Balena	TCGAAAGCAT	5	4	2	0

Problema degli alberi basati sulla distanza

Proprietà dell'albero:

- Numero non negativo su ogni arco → distanza tra i nodi;
- Tutti i vertici hanno grado diverso da 2 → *Albero semplice*;
- L'albero si *adatta* alla matrice.



Un albero T si *adatta* ad una matrice delle distanze D se ⟶ $\forall i, j \in V, D_{ij} = d_{ij}(T)$

Sia T che D si definiscono *additivi*, altrimenti si parla di *non additività*.

Problema degli alberi basati sulla distanza:

*Data in **input** una matrice delle distanze additiva restituire in **output** un albero evolutivo semplice.*

Obiettivo degli algoritmi basati sulla distanza ⟶ Risolvere il problema degli alberi basati sulla distanza

Algoritmo per il problema degli alberi basati sulla distanza

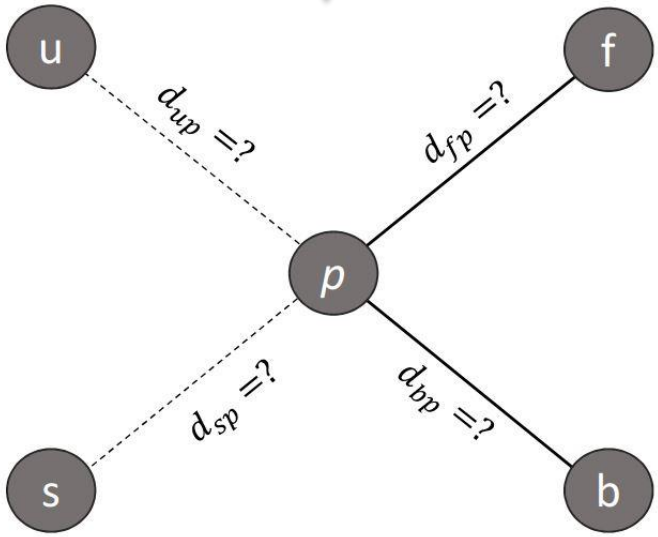
Parte 1

Matrice in input → $D =$

specie	u	s	f	b
u	0	3	7	5
s	3	0	6	4
f	7	6	0	2
b	5	4	2	0

$min \rightarrow D_{fb} = 2$

d_{fp} e d_{bp}? Aggiungi u ed s a T e scrivi le distanze in funzione di p.



$$d_{fp} = d_{fu} - d_{up}$$

$$d_{bp} = d_{bu} - d_{up}$$

d_{up}?

$$d_{up} = \frac{D_{fu} + D_{bu} - D_{fb}}{2}$$

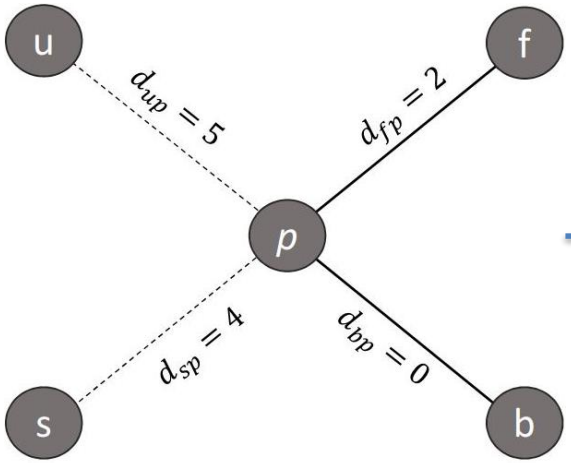
Si ottiene che $d_{fp} = 2$ e $d_{bp} = 0$

Algoritmo per il problema degli alberi basati sulla distanza

Parte 2

$d_{up} = d_{fu} - d_{fp} = 5$

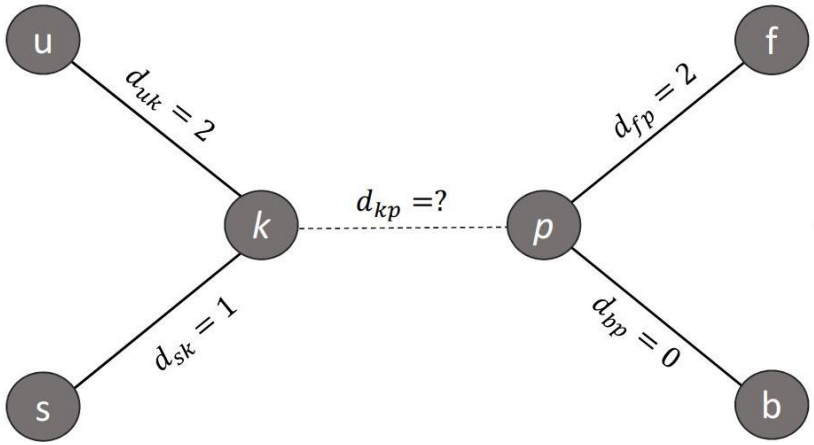
$d_{sp} = d_{bs} - d_{bp} = 4$



Aggiorna D: elimina f e b ed al loro posto si inserisce p.

$$D = \begin{array}{c} \text{specie} \\ \text{u} \\ \text{s} \\ \text{p} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{ccc} \text{u} & \text{s} & \text{p} \end{array} \\ \begin{pmatrix} 0 & 3 & 5 \\ 3 & 0 & 4 \\ 5 & 4 & 0 \end{pmatrix} \end{array}$$

Il genitore di u e s? Scegli un nodo k e applica ricorsivamente gli step precedenti

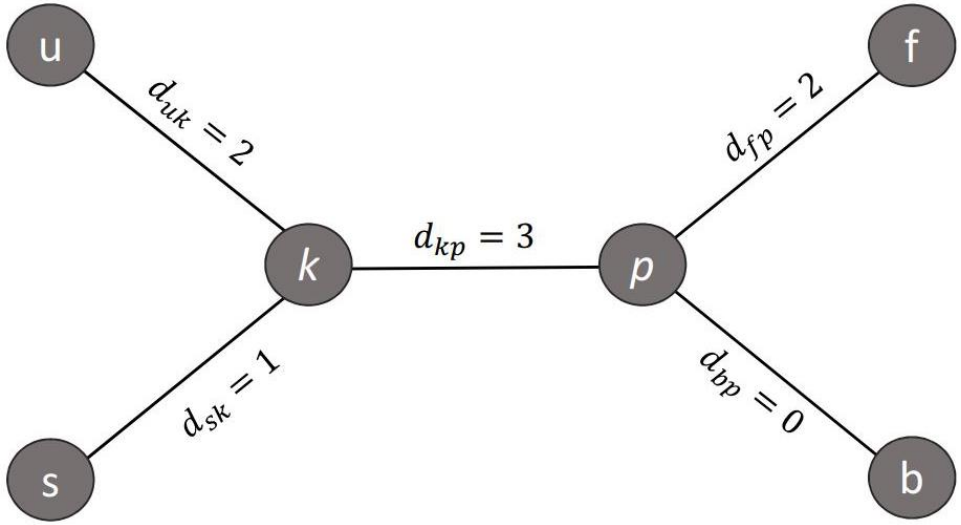


Algoritmo per il problema degli alberi basati sulla distanza

Parte 3

Infine si calcola $d_{kp} = d_{up} - d_{uk} = 5 - 2 = 3$

Albero finale



Complessità temporale

2 Step:

- Trovare il minimo in D di dimensione $n \times n$:

$$T(step1) = O(n^2)$$

- Calcolare la distanza dei vertici genitori ed aggiornare la matrice D.

$$T(step2) = O(n)$$

$$T(totale) = T(step1) + T(step2) \simeq O(n^2)$$

L'algoritmo è terminato!

Criticità dell'algoritmo

L'algoritmo costruisce T se e solo se:

- L'elemento più piccolo in D corrisponde a due foglie vicine in T;
- D è *additiva*.

↓

Per definizione di non additività, non c'è modo che un albero si adatti ad una matrice non additiva.

↓

In tal caso possiamo costruire un albero T che approssimi D non additiva.

↓

Algoritmo che risolve entrambe le criticità: **Neighbor-Joining**

Neighbor-Joining

Parte 1

Matrice non additiva in input → $D =$

specie	f	b	u	s
f	0	3	4	3
b	3	0	4	5
u	4	4	0	2
s	3	5	2	0

→ **Obiettivo**: costruire T che approssimi al meglio D.

1. Costruisci la matrice $D^\star$ → Data in input D si definisce $D^\star$:

$$\forall\, f, b \in D,\ \ D^\star(f,b) = (n-2)\cdot D(f,b) - \sum_{k=1}^{n} D(f,k) - \sum_{k=1}^{n} D(b,k)$$

$D^\star =$

specie	f	b	u	s
f	0	−16	−12	−14
b	−16	0	−14	−12
u	−12	−14	0	−16
s	−14	−12	−16	0

L'elemento più **piccolo** in $D^\star$ corrisponde ad una coppia di foglie **vicine** nell'albero T.

Neighbor-Joining

Parte 2

2. Cerca l'elemento minimo in $D^\star$ → $D^\star_{fb} = -16$.

3. Calcola il *delta* tra f e b. → $\Delta_{fb} = \frac{\sum_{k=1}^{n} D(f,k) - \sum_{k=1}^{n} D(b,k)}{n-2} = -1$

4. Calcola $edgeweight(f)$ e $edgeweight(b)$
   - → $edgeweight(f) = \frac{D_{fb} + \Delta_{fb}}{2} = 1$
   - → $edgeweight(b) = \frac{D_{fb} - \Delta_{fb}}{2} = 2$

5. Aggiorna la matrice D → Aggiungi il genitore di f e b, ovvero una riga ed una colonna p tale che:

$$\forall u \in D \setminus \{f, b\},\ D_{up} = \frac{D_{fu} + D_{bu} - D_{fb}}{2}$$

Elimina f e b da D.

Neighbor-Joining

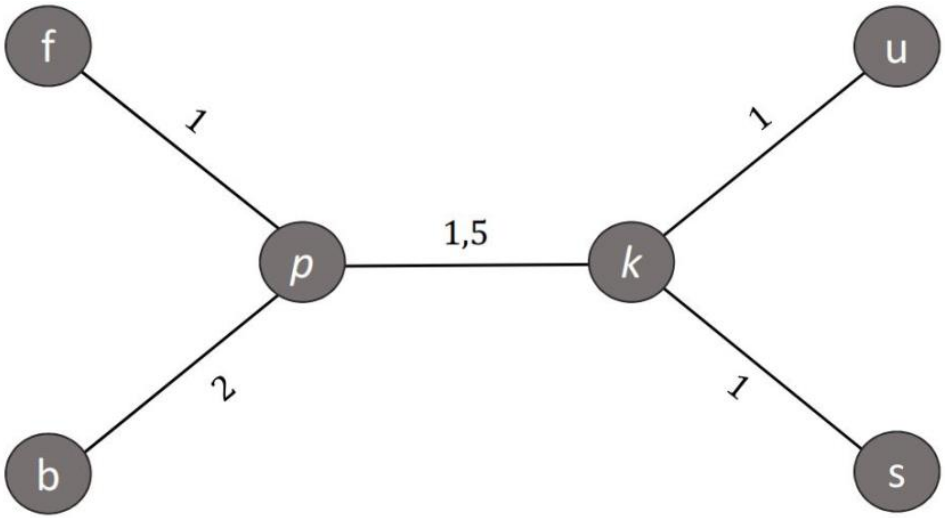
Parte 3

La matrice risultate è → $D = \begin{array}{c} \text{specie} \\ p \\ u \\ s \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{ccc} p & u & s \end{array} \\ \begin{pmatrix} 0 & 2,5 & 2,5 \\ 2,5 & 0 & 2 \\ 2,5 & 2 & 0 \end{pmatrix} \end{array}$ → Esegui gli step fino a che non ottieni una matrice 2×2.

↓

$D = \begin{array}{c} \text{specie} \\ p \\ k \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{cc} p & k \end{array} \\ \begin{pmatrix} 0 & 1,5 \\ 1,5 & 0 \end{pmatrix} \end{array}$ ← p e k nodi interni → arco di peso 1,5. Costruisci T.

↓



L'algoritmo è terminato!

Neighbor-Joining

Parte 4 - Calcolo discrepanza tra D e $D(T)$

$$D(T) = \begin{array}{c} \\ f \\ b \\ u \\ s \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{cccc} specie & f & b & u & s \end{array} \\ \begin{pmatrix} 0 & 3 & 3,5 & 3,5 \\ 3 & 0 & 4,5 & 4,5 \\ 3,5 & 4,5 & 0 & 2 \\ 3,5 & 4,5 & 2 & 0 \end{pmatrix} \end{array} \longrightarrow Discrepancy(D(T), D) = \sum_{i=1}^{j-1} \sum_{j=i+1}^{n} (D_{ij}(T) - D_{ij})^2 = 1$$

Poca discrepanza tra D e $D(T)$.

Complessità Temporale

2 step:

- Crea D^* e cerca l'elemento minimo $\longrightarrow T(step1) = O(n^2)$
- Calcola il peso degli archi delle foglie ed aggiorna la matrice D $\longrightarrow T(step2) = O(n)$

$$T(NJ) = T(step1) + T(step2) = O(n^2)$$

Eseguito tante volte quante sono le foglie in D, quindi n volte

$$T(Totale) = T(NJ) \times O(n) = O(n^3)$$

Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean

Parte 1

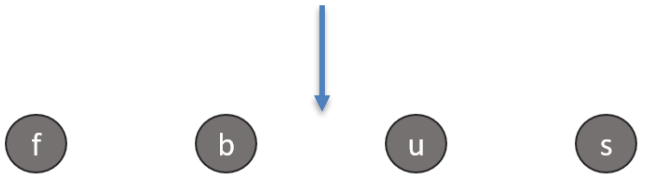
UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean) → data in input una matrice delle distanze *additiva* o *non*, restituisce un albero *radicato* in cui tutte le foglie sono alla stessa distanza dalla radice.

- Foglie → entità biologiche attualmente esistenti;
- Nodi interni → speciazioni;
- Ogni vertice ha associato un numero non negativo → età del vertice;
- Peso degli archi → differenza tra le età dei nodi;

Matrice non additiva in input →

$$D = \begin{array}{c} \text{specie} \\ \text{f} \\ \text{b} \\ \text{u} \\ \text{s} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{cccc} \text{f} & \text{b} & \text{u} & \text{s} \end{array} \\ \begin{pmatrix} 0 & 3 & 4 & 3 \\ 3 & 0 & 4 & 5 \\ 4 & 4 & 0 & 2 \\ 3 & 5 & 2 & 0 \end{pmatrix} \end{array}$$

1. A partire da D crea un cluster per foglia



Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean

Parte 2

2. Scegli i due cluster X e Y più vicini secondo la seguente definizione di distanza: → $D_{X,Y} = \frac{1}{|X| \cdot |Y|} \cdot \sum_{i \in X, j \in Y} D_{i,j}$ → $D_{u,s} = 2$

3. Crea un cluster $\{u, s\}$ tale che → $\{u, s\} = \{u\} \cup \{s\}$

4. Crea in T un nodo interno per $\{u, s\}$, calcola la sua età ed il peso degli archi di u e s

$$age(\{u, s\}) = \frac{D_{u,s}}{2} = 1$$

$$edgeweight(\{u, s\}, s) = age(\{u, s\}) - age(s) = 1$$

$$edgeweight(\{u, s\}, u) = age(\{u, s\}) - age(u) = 1$$

L'albero risultante:

Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean

Parte 3

5. Aggiorna D → elimina u e s ed aggiungi $\{u, s\}$ calcolando la distanza media tra coppie di cluster

$$D_{f,\{u,s\}} = \frac{D_{f,u} + D_{f,s}}{2} = 3,5$$

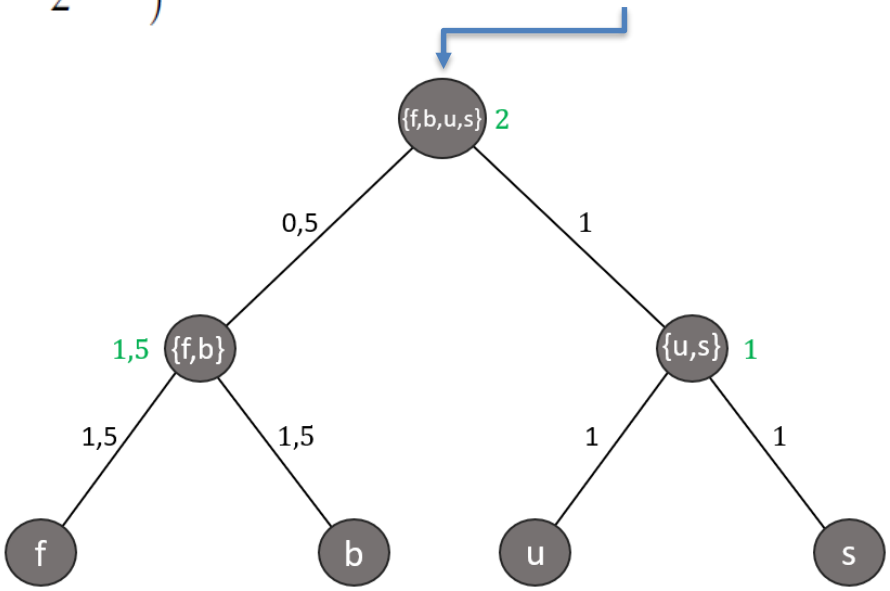
$$D_{b,\{u,s\}} = \frac{D_{b,u} + D_{b,s}}{2} = 4,5$$

$$D = \begin{array}{c} \\ \text{f} \\ \text{b} \\ \{\text{u, s}\} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{ccc} \text{specie} & \text{f} & \text{b} \end{array} \quad \{\text{u, s}\} \\ \begin{pmatrix} 0 & 3 & 3,5 \\ 3 & 0 & 4,5 \\ 3,5 & 4,5 & 0 \end{pmatrix} \end{array}$$

Esegui gli step fino a che non ottieni una matrice 1×1.

$$D = \begin{array}{c} \\ \{\text{f, b, u, s}\} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \text{specie} \end{array} \quad \{\text{f, b, u, s}\} \\ \begin{pmatrix} 2 \end{pmatrix} \end{array}$$

Il cluster $\{f, b, u, s\}$ è la radice in T.



L'algoritmo è terminato!

Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean

Parte 4 – Complessità temporale

Ad ogni iterazione vengono effettuate una serie di operazioni, tra cui aggiornare D → $\mathrm{T(UPGMA)} = O(n)$.
Queste operazioni vengono iterate n volte, ovvero fino a che non si ottiene una matrice 1×1 → $O(n)$

$$T(Totale) = T(UPGMA) \times O(n) = O(n^2)$$

La discussione è terminata, grazie per l'attenzione!