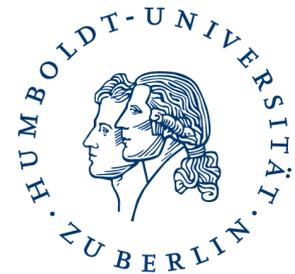


Algorithmische Bioinformatik

Varianten des Alignmentproblems



Ulf Leser
Wissensmanagement in der
Bioinformatik



Inhalt dieser Vorlesung

- Gewichtete Editabstände
- Ähnlichkeit
- End-Free Alignment
- Lokales Alignment
- Alignment mit Gaps

Gewichtete Editabstände

- Unsere bisherige Bewertung von evolutionären Ereignissen
 - Matching ist umsonst (keine Evolution)
 - Löschen / Einfügen / Vertauschen ist **gleich teuer (1)**
- Das muss nicht so sein
 - Aminosäuren sind mehr oder weniger ähnlich
 - Vertauschungen haben unterschiedlich starke Wirkung
 - Ersetzungen (R) sollten unterschiedliche Gewichte haben
 - Lange Gaps wegen Crossing-Over nicht linear schlimmer als kurze
 - Ins/Del auf DNA bewirkt Frameshift – viel schlimmer als Replace
- Man braucht flexiblere **Bewertungsschemata**

Individuelle Kosten für Edit-Operationen

- Operationen werden **unterschiedlich bestraft**
 - Einfügen: c_i
 - Löschen: c_d
 - Match: m
 - Replace: $r(A[i], B[j])$
- $r(x,y)$ entnimmt man einer **Substitutionsmatrix**

- Beispiel

	A	C	G	T
A	0	1	1	1
C	1	0	.5	1
G	1	.5	0	1
T	1	1	1	0

- $r(x,y)$ sollte immer kleiner als c_i+c_d sein, da I+D ein R simulieren
- Nennen wir auch **Scoringfunktion**; kann Kosten für InDels enthalten

Veränderungen am Algorithmus

- Nur marginale Änderungen

$$d(i,0) = i * c_d \quad d(0,j) = j * c_i$$

$$d(i,j) = \min \left\{ \begin{array}{l} d(i,j-1) + c_i \\ d(i-1,j) + c_d \\ d(i-1,j-1) + r(i,j) \end{array} \right\}$$

- Eigenschaften bleiben erhalten
 - Optimalität, tabellarische Berechnung, Pfade, ...

Beispiel

Scoring $r=2, i/d=3$

	0	1	2	3	4	5	6	7
		w	r	i	t	e	r	s
0	0	3	6	9	12	15	18	21
1	v	3	2	5	8	11	14	17
2	i	6	5	4	5	8	11	14
3	n	9	8	7	6	7	10	13
4	t	12	11	10	9	6	9	12
5	n	15	14	13	12	9	8	11
6	e	18	17	16	15	12	9	10
7	r	21	20	17	18	15	12	9

VINTNER_
WRIT_ERS

VINTNER
WRITERS

Scoring $r=1, i/d=1$

	0	1	2	3	4	5	6	7
		w	r	i	t	e	r	s
0	0	1	2	3	4	5	6	7
1	v	1	1	2	3	4	5	6
2	i	2	2	2	2	3	4	5
3	n	3	3	3	3	3	4	5
4	t	4	4	4	4	3	4	5
5	n	5	5	5	5	4	4	5
6	e	6	6	6	6	5	4	5
7	r	7	7	6	7	6	5	4

VINTNER
WRI_T_ERS

V_INTNER_
WRI_T_ERS

VINTNER_
WRIT_ERS

Inhalt dieser Vorlesung

- Gewichtete Editabstände
- Ähnlichkeit
- End-Free Alignment
- Lokales Alignment
- Alignment mit Gaps

Ähnlichkeit

- Intuition: Ähnlichkeit und Abstand
 - Je ähnlicher zwei Strings, desto geringer ist der Abstand
 - Man maximiert Ähnlichkeit und minimiert Abstand
 - Logisch sind **Ähnlichkeit und Abstand äquivalent**
- Ähnlichkeit auf Zeichenebene
 - Ähnliche (gleiche) Zeichen – **positive Werte (belohnen)**
 - Unähnliche Zeichen – negative Werte (bestrafen)
 - INDEL – negative Werte (bestrafen)

Formal

- Definition

Geg.: Alphabet $\Sigma' = \Sigma \cup \{ _ \}$; Strings A, B über Σ' und eine Scoringfunktion $s: \Sigma' \times \Sigma' \rightarrow \text{Int}$ mit InDel-Kosten

- Die *Ähnlichkeit $\text{sim}(A, B)$ eines Alignments* von A und B bzgl. s ist

$$\text{sim}(A, B) = \sum_{i=1}^m s(A[i], B[i])$$

- m : Anzahl Spalten des Alignments

- Bemerkung

- Bei *Ähnlichkeit* sind intuitiv große Werte gut (ähnliche Strings)
- Bei Abstand sind kleine Werte gut

Beispiel

$$\Sigma' = \{A, C, G, T, _\}$$

	A	C	G	T	_
A	4	-2	-2	-2	0
C		4	-2	-2	-2
G			4	-1	0
T				4	-2
_					

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

= 3

A C G T C
A G G T C

= 14

Rekursionsgleichung

- Wieder nur kleine Veränderung
 - Welche?

$$d(i,0) = \sum_{k=1}^i s(A[k], _) \quad d(0,j) = \sum_{k=1}^j s(_, B[k])$$

$$d(i,j) = \max \left\{ \begin{array}{l} d(i, j-1) + s(_, B[j]) \\ d(i-1, j) + s(A[i], _) \\ d(i-1, j-1) + s(A[i], B[j]) \end{array} \right\}$$

Inhalt dieser Vorlesung

- Gewichtete Editabstände
- Ähnlichkeit
- **End-Free Alignment**
- Lokales Alignment
- Alignment mit Gaps

Spezialfall Assembly

- Assembly braucht keine **globalen Alignments**



```
ACGTGAT_AGCTAGCTAG-----  
----GATCGCT_TGCAAGTATCTCTATAT
```

```
CAGGTTAGATGACCAGTA_GAAGTGGCA  
-----GATTACCAGTAGGA-----
```

- Welches Problem müssen wir lösen?

End-Free Ähnlichkeit

- InDels am **Anfang und Ende sind umsonst**
 - Wie drückt sich das in der Matrix aus?

	A	C	G	T	–
A	4	-2	-2	-2	-2
C		4	-2	-2	-2
G			4	-2	-2
T				4	-2
–					0

		T	T	G	G
T					
T					
G					

End-Free Ähnlichkeit

- Insdels am **Anfang und Ende sind umsonst**
 - Anfang: $d(i,0) = 0, d(0,j) = 0$
 - Wo ist der optimale „end-free“ Pfad?

	A	C	G	T	_
A	4	-2	-2	-2	-2
C		4	-2	-2	-2
G			4	-2	-2
T				4	-2
_					0

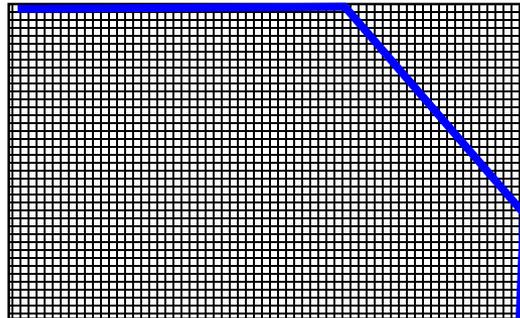
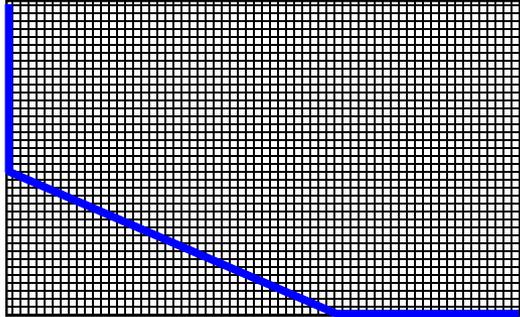
		T	T	G	G
	0	0	0	0	0
T	0	4	4	2	0
T	0	8	8	6	4
G	0	6	6	12	10

TTGG
TT_G

TTGG
TTG_

- End-Free Ähnlichkeit ist das **Maximum der Randzahlen**
 - Von dort bis (n,m) folgen nur INDEL – am Ende umsonst
 - Die (kostenlosen) Leerzeichen am oberen/linken Rand sind durch die geänderte Initialisierung berücksichtigt

End-Free Pfade



umsonst



AAAAAAAAAAAAAAAAAA_ AA_ AAAAAA_ _____
 _____ BBBB BBBB_ BBBB BBBB

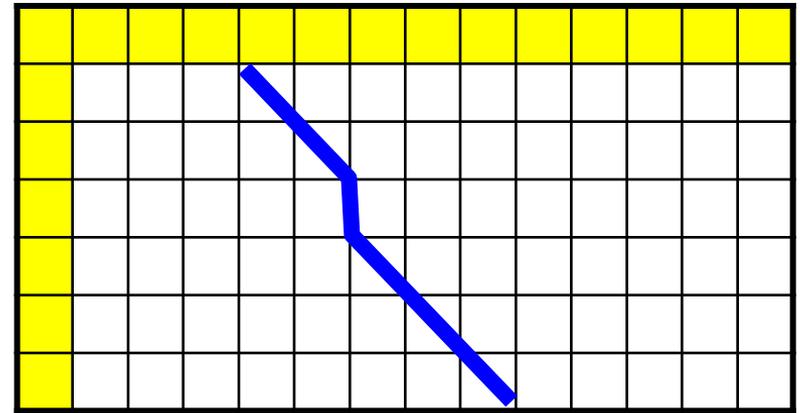
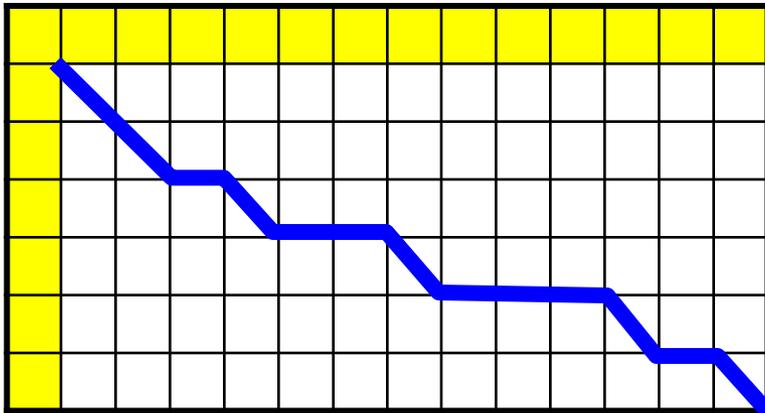
? AAAAAAAAAAAAAAAAAA_ AAAAA_ AAAAAAAAAA
 _____ BBBB BBBB_ BBBB

Beispiel

	A	C	G	T	-
A	4	-2	-2	-2	-2
C		4	-2	-2	-2
G			4	-2	-2
T				4	-2
-					0

AGTCAGTGCGTGC
 AG _ C _ _ T _ _ _ T _ C

AGTCAG _ TGCGTGC
 _ _ _ _ AGCTTC _ _ _ _



Inhalt dieser Vorlesung

- End-Free Alignment
- Gewichtete Editabstände
- Ähnlichkeit
- **Lokales Alignment**
- Alignment mit Gaps

Lokales und globales Alignment

- **Globales Alignments** vergleicht zwei Sequenzen **komplett**
- Biologie benötigt oft ein anders Maß
 - Evolution verschiebt Teilsequenzen (**Blöcke**)
 - Blöcke bestimmen Funktion: Gene, Exons, Domänen, ...
- Also: Suche nach **gut passenden Substrings**
 - Substrings beider Strings, die sich sehr ähnlich sind
 - Wir suchen die Blöcke (nicht das Arrangement der Blöcke)

Beispiel

ACCCTATCGATAGCTAGAAGCTCGATCATAACCGACCAGTAT
AGGAGTCGATAATAACATATAAGAGATAGAATATATTGATG

Globales
Alignment

ACCCTATCGATA--GC-TAGAAGCTCGATCATAACCGACCAGTAT-
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
A-GGAGTCGATAATAACATATAAG-A-GATAGAATATA-TTG-ATG

Biologisch
interessanter

... AGAAGCTCGATCATAACCGACCAGT-AT ...
 | | | | | | | | | |
... AGGAG-TCGATAATAACATATAAGAGAT ...

Lokales Alignment

- Definition. *Gegeben zwei Strings A, B.*
 - Der lokale *Ähnlichkeitsscore* sim^* für A und B ist

$$sim^*(A, B) = \max_{\forall a=A[x..i], b=B[y..j]}(sim(a, b))$$

- Das Alignment von a und b heißt *lokales Alignment*
- Bemerkung
 - Bereiche außerhalb von a in A und von b in B werden ignoriert
 - Unempfindlich gegen *unterschiedlich lange Sequenzen*
 - Längere sehr ähnliche Bereiche erreichen bessere Scores als kürzere (aber hätten den gleichen Abstand)
 - Wichtigkeit der „Blockung“ hängt von Scoringfunktion ab

Berechnung lokaler Alignments

- Naiver Ansatz
 - Aufzählen aller Substrings von A und in B
 - Berechnung des optimalen Alignments aller Paare
 - Auswahl des Paares mit der größten Ähnlichkeit
- Komplexität?

- Sei $|A|=|B|=n$
- Jeweils $O(n^2)$ Substrings
- Damit $O(n^4)$ Paare
- Alignment ist $O(n^2)$
- Zusammen: $O(n^6)$

Länge des Substrings
Anzahl Substrings

n	n-1	n-2	...	1
1	2	3	...	n

Smith-Waterman Algorithmus

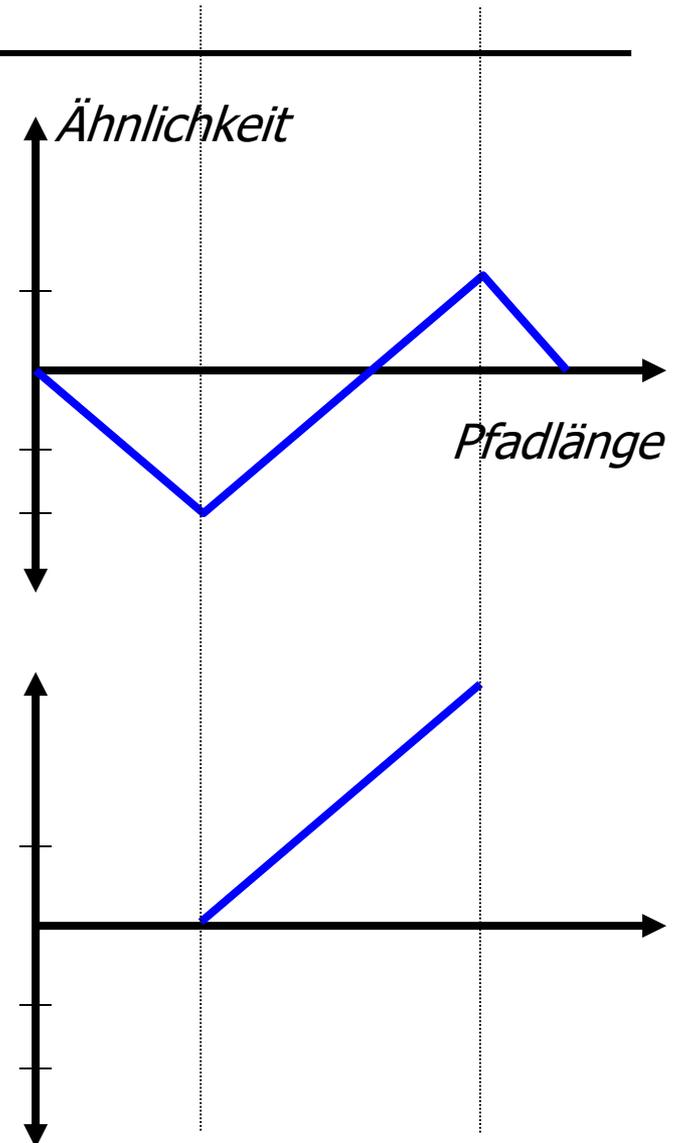
- Smith, Waterman: „Identification of common molecular subsequences“, J. Mol. Bio 147, 1981
- Annahme
 - Wir suchen das **Paar von Substrings** mit **maximaler Ähnlichkeit**
 - Editabstand nicht hilfreich – einfach leere Substrings nehmen
 - Scoring: Positive Werte für Matches, negative für Mismatches
- Grundidee
 - Betrachten wir einen beliebigen Pfad (=Alignment) durch die Matrix
 - Eine Reihe von Matches erzeugt sukzessiv größere Scores
 - Bei Mismatch oder Insertion wird der Pfadscore wieder kleiner
 - Im lokalen Alignment müssen die besten Pfade nicht durch die ganze Matrix – nur zwei Teilstrings abdecken
 - **Pfade mit negativem Score** kann vergessen – lieber einen neuen Pfad starten

Match: +1
I/R/D: -1

Beispiel

	A	T	G	T	G	G	
	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6
G				-1			
T					0		
G						1	
A							0

	A	T	G	T	G	G
		0				
G			1			
T				2		
G					3	
A						...



Beispiel 2

Match: +1
I/R/D: -1

		A	T	G	T	C	G
	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6
A	-1	1	0	-1	-2	-3	-4
T	-2	0	2	1	0	-1	-2
G	-3	-1	1	3	2	1	0

ATGTCG
ATG____
ATGTCG
AT___G
ATGTCG
A__T_G

➤ Drei Lösungen, alle mit gleicher Güte

		A	T	G	T	C	G
	0	0	0	0	0	0	0
A	0	1	0	0	0	0	0
T	0	0	2	1	1	0	0
G	0	0	1	3	2	1	0

ATGTCG
ATG____

➤ Eine Lösung – das lokale Alignment

Voraussetzung

- Definition

Gegeben Strings A, B und $i < n, j < m$. Sei $a = A[1..i]$ und $b = B[1..j]$.

- *Das **lokale Suffixalignmentproblem** sucht die Suffixe a' von a und b' von b so, dass $\text{sim}(a', b')$ maximal ist*
- *Den maximalen Suffixalignmentscore bezeichnen wir als $v(i, j)$ mit*

$$v(i, j) = \max_{\forall a' = A[x..i], b' = B[y..j]} (\text{sim}(a', b'))$$

- Bemerkung

- *Da $\text{sim}(\emptyset, \emptyset) = 0$, ist $v(i, j) \geq 0 \forall i, j$*

Folgerung

- Theorem

Gegeben Strings A, B . Der lokale Ähnlichkeitsscore sim^ für zwei Zeichenketten A, B berechnet sich als:*

$$sim^*(A, B) = \max_{i \leq n, j \leq m} (v(i, j))$$

- Beweis

- Offensichtlich – alle Paare von Teilstrings werden berücksichtigt

- Folgerung

- Wenn wir das lokale Suffixalignmentproblem lösen können, können wir auch das lokale Ähnlichkeitsproblem lösen

Lösen des lokales Suffixalignmentproblems

- Theorem

Gegeben Strings A, B. Dann gilt

$$v(i, j) = \max \left\{ \begin{array}{l} 0 \\ v(i, j-1) + s(_, B[j]) \\ v(i-1, j) + s(A[i], _) \\ v(i-1, j-1) + s(A[i], B[j]) \end{array} \right\}$$

- Traceback

- sim* ist der maximale Score aller Suffixalignments
- Also: Pfad endet beim **maximalen Wert in der Matrix**
 - Nicht notwendigerweise am Rand
- Traceback: Verfolge beliebigen Pfad bis zu einer **Zelle mit Wert 0**

Wann lokales, wann globales Alignment

- Globales Alignment
 - Erfasst beide Sequenzen komplett
 - **Genauer Vergleich ähnlicher Sequenzen**
 - Charakterisierung von Protein-Familien
 - Bestimmung einer Consensus-Sequenz für MSA
- Lokales Alignment
 - Erfasst nur Teile der beiden Sequenzen
 - **Finden der interessanten Regionen in unbekanntem Sequenzen**
 - Exons in genomischer Sequenz
 - Domänen in Proteinsequenzen
 - Allgemein: konservierte (=funktionale) Subsequenzen

-
- Gewichtete Editabstände
 - Ähnlichkeit
 - End-Free Alignment
 - Lokales Alignment
 - Alignment mit Gaps
 - Gaps
 - Beliebige Gapkosten
 - Lineare Gapkosten

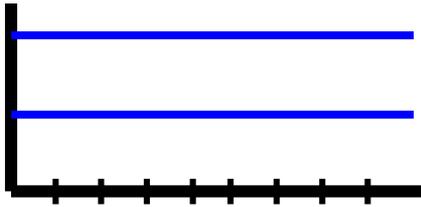
Gaps

- Gap = **Zusammenhänge Folge von Leerzeichen**
 - Bisher zählt jedes Leerzeichen einzeln
 - Mehr Leerzeichen – linear mehr Kosten
- Evolution: Mehr als Punktmutationen und Insdels
 - Crossing-Over während Meiose (geschlechtliche Zellteilung)
 - „Versehentliche“ Duplikation von Sequenzen
 - Transposable Elements
 - Erscheinen als Ketten von Insdel
 - Ist aber nur **ein evolutionäres Ereignis**

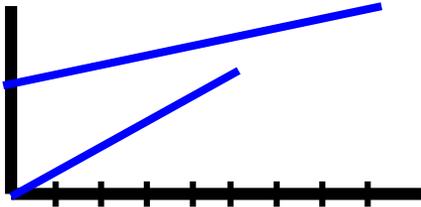
Bewertung von Gaps

- Sei $w(k)$ der Score eines Gaps der Länge k
- Funktionsklassen
 - **Konstanter** Gapscore c
 - $w(k) = c$
 - Wahrscheinlichkeit des Auftretens ist unabhängig von Gaplänge
 - **Linear** mit Kosten für Gapbeginn w_s und Gapfortsetzung w_f
 - $w(k) = w_s + w_f * k$
 - Bisheriges Modell nimmt $w_s=0$ und $w_f=1$ an
 - Längere Gaps sind linear weniger wahrscheinlich (=teurer) als kurze
 - **Konvex**: Score wird nie kleiner, aber immer langsamer größer
 - $w(k) = f(k)$; mit $f'(k) > 0$ und $f''(k) \leq 0$
 - Beispiel: $w = \log(k)$
 - **Beliebiger** Gapscore: Score kann wachsen, fallen, oszillieren, ...
 - $w(k) = f(k)$; mit $f(k)$ beliebig

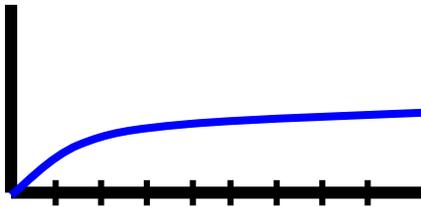
Klassen von Gapscorefunktionen



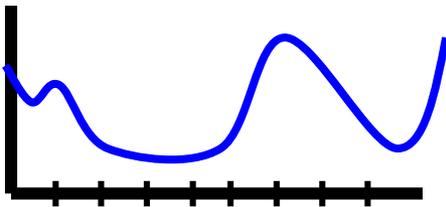
- Konstanter Gapscore



- Linearer Gapscore



- Konvexer Gapscore



- Beliebiger Gapscore

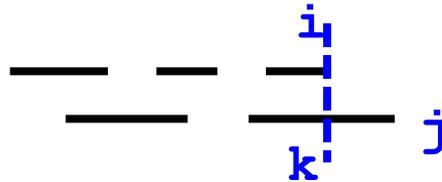
Auswirkungen auf Berechnung

- Je **flexibler die Gapscorefunktion**, desto komplexer die Berechnung
 - Konstant oder linear: $O(n*m)$
 - Konvex: $O(n*m*\log(m))$
 - Beliebig: $O(n*m^2 + n^2*m)$
- Wir analysieren lineare und beliebige Gapscorefunktionen
- Zunächst: **Beliebige Gapscores**

Erinnerung – Normalfall, Insertion in A

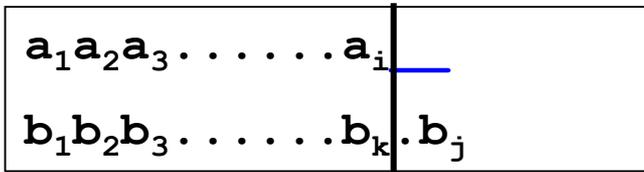
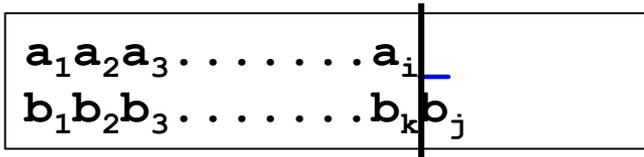
- Fallunterscheidung für die Berechnung von $d(i,j)$
 - Insertion in A (oder Deletion in B)
 - Situation:
$$\begin{array}{c} \dots I \\ XXX_ \\ XXXT \end{array}$$
 - $d(i,j) = d(i, j-1) - 1$
- **Voraussetzung** war, dass wir das optimale Alignment von $A[1..i]$ und $B[1..j-1]$ schon kennen
 - Durch das Einfügen eines „_“ wird der Score um 1 schlechter – egal, wie das Alignment vor der aktuellen Position aussieht
 - Für beliebige Gapscores ist das „davor“ aber wichtig – Score ist unterschiedlich, je nachdem wie groß das Gap ist

Beliebige Gapscores, Insertion in A

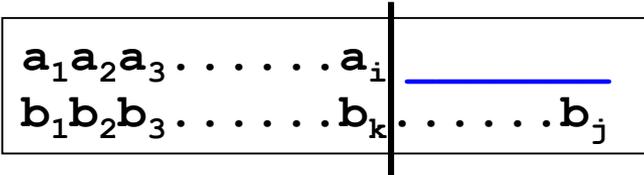


- Wir suchen das optimale Alignment von $A[1..i]$ und $B[1..j]$
- Nehmen wir an, dass **die letzte Spalte** „_“ und $B[j]$ ist
 - Das letzte Nicht-Blank von A aligniert mit irgendeinem Zeichen $B[k]$ links von $j-1$ in B
 - Danach sind in A $j-k$ Blanks und in B $j-k$ Nicht-Blanks – das Gap
 - k steht aber nicht fest – wir suchen den optimalen Fall
 - Wir müssen alle möglichen k betrachten = **alle möglichen Längen des Gaps** in A, das an Position i endet

Mögliche Alignments



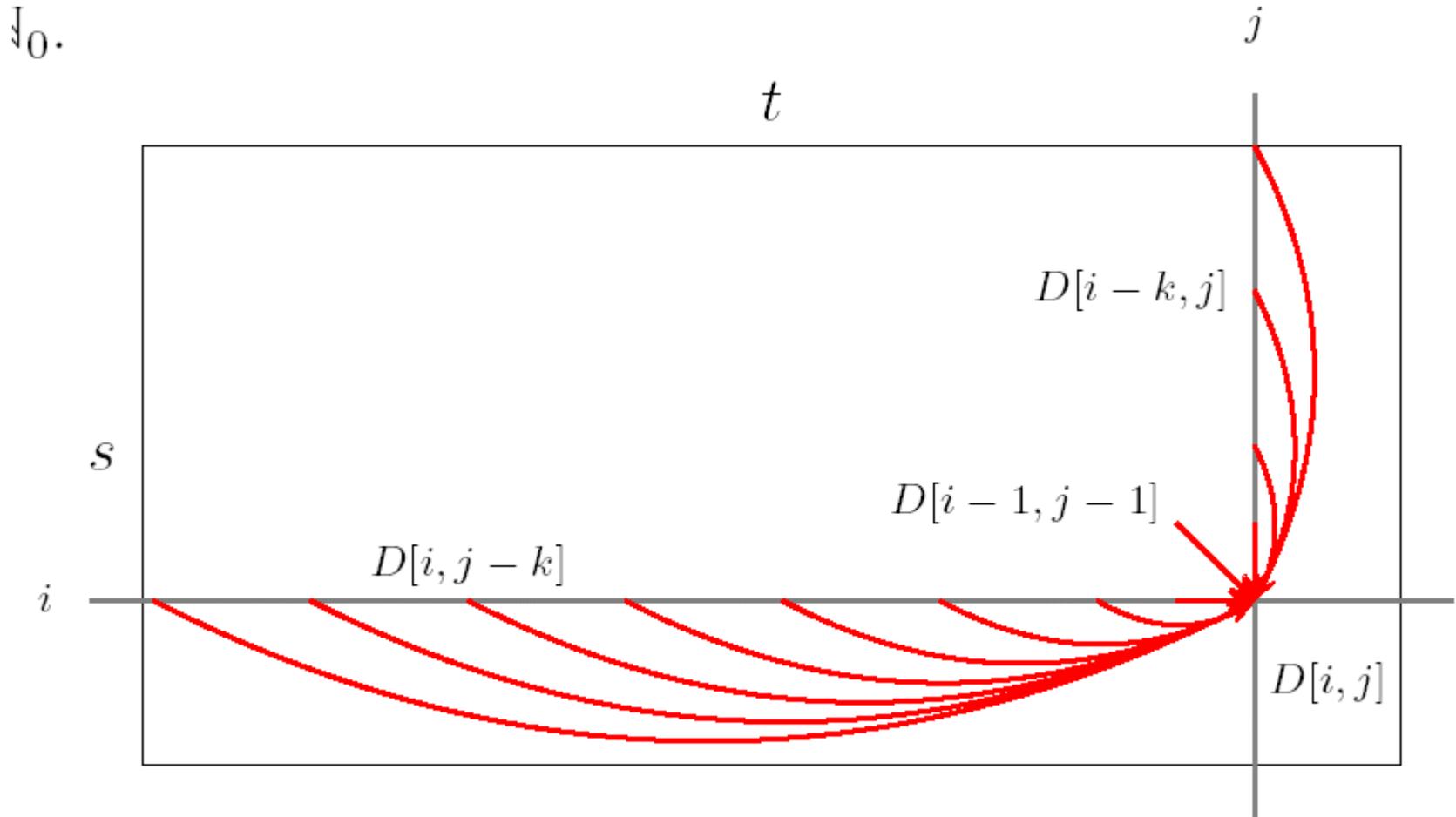
Allgemeiner Fall



- Der optimale Abstand für das Alignment bis i, j unter der Annahme, dass die **letzte Spalte im Alignment** ein Space in A enthält, berechnet sich als:

$$E(i, j) = \max_{1 \leq k \leq j-1} (V(i, k) - w(j - k))$$

Was müssen wir betrachten?



k	w(k)
1	-1
2	-1
3	0
4	-2
...	...

Beispiel

	1	2	3	4
1			2	
2			5	
3			3	
4			4	
5				

- Berechnung von $E(3,4)$
 - $\max(3-1, 5-1, 2-0) = 4$

	1	2	3	4
1			2	
2			5	
3			3	
4			4	
5			5	

- Berechnung von $E(3,5)$
 - $\max(4-1, 3-1, 5-0, 2-2) = 5$
 - Betrachtung von $E(3,4)$ reicht nicht!

Rekursionsgleichungen



$$E(i, j) = \max_{1 \leq k \leq j-1} (V(i, k) - w(j - k))$$



$$F(i, j) = \max_{1 \leq l \leq i-1} (V(l, j) - w(i - l))$$



$$G(i, j) = V(i - 1, j - 1) + s(A[i], B[j])$$

Zusammen: $V(i, j) = \max(E(i, j), F(i, j), G(i, j))$

Komplexität

- Theorem

Gegeben Strings A, B mit $|A|=n$, $|B|=m$. Für beliebige Gapscorefunktionen kann das optimale Alignment in $O(n^2m + nm^2)$ berechnet werden.

- Beweis

- Wir berechnen Einträge einer Tabelle der Größe $n*m$
- In jeder Zelle berechnen wir 4 Werte: $E(i,j)$, $F(i,j)$, $G(i,j)$, $V(i,j)$
 - Berechnung von G und V ist $O(1)$
 - Für E und F müssen die Zellen $(i,j-1)$, $(i,j-2), \dots, (i,1)$ und $(i-1,j)$, $(i-2,j)$, $\dots, (1,j)$ betrachtet werden
 - Für fixes i (eine Spalte füllen) betrachten wir \sum_j für $1 \leq j \leq n-1$ Zellen. Das ist $O(n^2)$
 - Für fixe j (Zeile füllen) ist das $O(m^2)$
- Daraus folgt: $O(n*m^2 + m*n^2)$

Aber ...

- Wir haben den optimalen Wert in $[x,y]$, wobei dafür ein Gap der Länge k , das bei y endet, optimal war
- Nun sind wir bei $[x,j>y]$ und suchen alle Vorgänger ab
 - Wir betrachten auch $[x,y]$ und verlängern das Gap zwischen y und j . Dafür nehmen wir Gapkosten $w(j-y)$ an
- In Wahrheit hätten wir in dem Fall aber doch Gapkosten $w(j-y+k)$
 - Bei beliebigen Gapkosten **gilt nicht**: $w(j-y-2)=w(2)+w(j-y)$
- **Machen wir was falsch?**

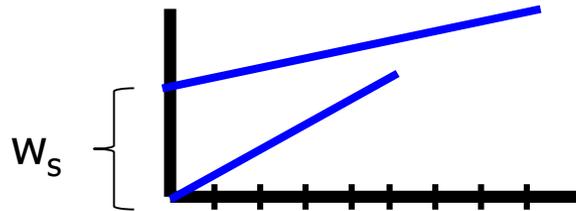
Ansichtssache

- Wenn kurze Gaps billiger sind, dann ...
 - ... drückt das aus, dass kurze Gaps häufigere Ereignisse sind
 - ... sind **wahrscheinlich eher zwei Ereignisse** mit kurzen Gaps direkt hintereinander als eines mit einem langen Gap passiert
- Kann man diskutieren
 - Unser Alignment enthält nur ein Gap, aber wir zählen zwei kürzere
 - Der Algorithmus findet **optimale Stückelungen** längerer Gaps
 - Richtig oder falsch?
- Kann man ausschließen, wenn man pro Zelle getrennt optimale Scores für das Erreichen der Zelle mit Gap und ohne Gap am Ende merkt

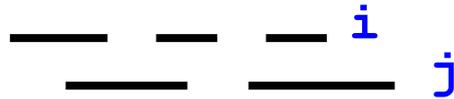
-
- Gewichtete Editabstände
 - Ähnlichkeit
 - End-Free Alignment
 - Lokales Alignment
 - Alignment mit Gaps
 - Gaps
 - Beliebige Gapkosten
 - Lineare Gapkosten

Lineare Gapscorefunktionen

- „Normales“ Alignment: Lineare Gapkosten mit $w_s=0$
- Was muss man tun, wenn $w_s \neq 0$?
- Zwei Möglichkeiten bei Insertion in letzter Spalte
 - Neues Gap: Kostet $w_s + w_f$ (der Fall ist neu)
 - Gap wird fortgesetzt: Kostet w_f (das übliche)



Zwei Fälle, wenn letzte Spalte Insertion ist



- Gap beginnt nach $A[i]$: $E(i, j) = V(i, j - 1) - w_f - w_s$
- Gap in A wird fortgesetzt: $E(i, j) = E(i, j - 1) - w_f$
- Zusammen

$$E(i, j) = \max(V(i, j - 1) - w_f - w_s, E(i, j - 1) - w_f)$$

Unterschied

$$E(i, j) = \max(V(i, j-1) - w_f - w_s, E(i, j-1) - w_f)$$

- Vorsicht
 - E/F sind die Kosten bis zu einer Zelle, wenn **als letztes eine Insertion/Deletion** ausgeführt wurde
 - V sind die optimalen Kosten bis zu einer Zelle, unabhängig davon, welche Operation als letztes ausgeführt wurde
- Wir müssen uns **in jeder Zelle E, F und V merken**
 - Bei beliebigen Gapscores ist das nicht unbedingt notwendig
 - Aber siehe Folie „Aber...“
- Platzbedarf steigt (um konstanten Faktor)

Rekursionsgleichungen



$$E(i, j) = \max(V(i, j-1) - w_f - w_s, E(i, j-1) - w_f)$$



$$F(i, j) = \max(V(i-1, j) - w_f - w_s, F(i-1, j) - w_f)$$



$$G(i, j) = V(i-1, j-1) + s(A[i], B[j])$$

$$V(i, j) = \max(E(i, j), F(i, j), G(i, j))$$

Komplexität

- Theorem

*Gegeben Strings A, B mit $|A|=n$, $|B|=m$. Für **lineare Gapscorefunktionen** kann das optimale Alignment in $O(n*m)$ berechnet werden*

- Beweis

- Wir berechnen in jeder Zelle die Werte $E(i,j)$, $F(i,j)$, $G(i,j)$
- Für die Berechnung jeder Zelle müssen nur konstant viele andere Zellen betrachtet werden
- Daraus folgt: $O(n*m)$
- qed.

Zusammenfassung

- Alignment ist vielschichtig
 - End-Free versus lokales versus globales Alignment
 - Gewichtete Editabstände (Match/Mismatch/Insert/Del)
 - Gap-Score Modelle (konstant/linear/konvex/beliebig)
- Zusammenspiel ist kompliziert
 - Globales Alignment mit hohen Gapkosten erzeugt sehr kompakte Alignments (viele Mismatches)
 - Lokales Alignment mit niedrigen Gapkosten ähnelt irgendwann globalem Alignment
- Wahl eines Modells abhängig von der konkreten **biologischen Fragestellung**

Selbsttest

- Erklären Sie den Unterschied zwischen globalem und lokalem Alignment
- Nehmen Sie an, alle Reads während einer Sequenzierung sind gleich lang. Welche Art Alignments müsste man ausrechnen? Ist das End-Free Alignment?
- Wann benutzt man eher globales, wann eher lokales Alignment?
- Beweis der Komplexität bei beliebigen Gap-Scores
- Welche Komplexität hat globales Alignment mit konstanten Gap-Scores? Warum?