Algorithmische Bioinformatik

Approximatives Stringmatching

Edit-Abstand

Ulf Leser
Wissensmanagement in der Bioinformatik

Inhalt dieser Vorlesung

- Approximative Stringvergleiche
- Edit-Abstand und Alignment
- Effiziente Berechnung
- Varianten

Exakter approximativer Stringvergleich

- Definiere eine Abstandsfunktion d (distance)
- Kernproblem: Für zwei Strings A, B: Berechne d(A,B)
- Anwendungen
  - Finde alle Substrings B‘ von B mit d(A,B‘)<k
  - Finde Substring B‘ von B, so dass d(A,B‘) minimal ist
  - Gegeben A und eine Menge S von Strings: Finde s∈S mit d(A,s)!=min
- Basis: Wie definiert man den Abstand zweier Strings?
  - Oft eine Metrik: d(A,A)=0; d(A,B)=d(B,A); d(A,C)≤d(A,B),d(B,C)

Mögliche Maße

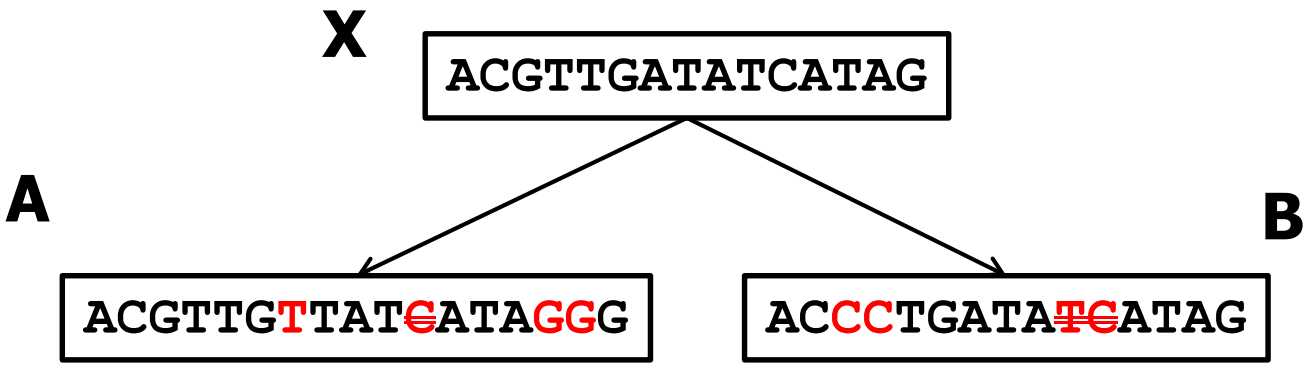
- Hamming-Abstand
  - Voraussetzung: |A|=|B|
  - Vergleiche A und B Zeichen für Zeichen
  - Hamming-Abstand = Anzahl der Mismatches
  - Verwendung: Korrektur bei digitaler Signalübertragung
  - Beispiel: ha(CGTGCTCGC, ACGTGCTCG)= 9
- Jaccard-Abstand (auf q-Grammen)
  - Berechne alle q-Gramme von A und B
  - Abstandsfunktion (über Mengen oder Multimengen)

$$d(A,B) = \frac{|\, qgram(A) \cap qgram(B) \,|}{|\, qgram(A) \cup qgram(B) \,|}$$

Biologie

- Funktion von Proteinen wird bestimmt durch Sequenz
  - Sequenz → 3D-Faltung → Domänen → Interaktion/Reaktion
- Proteinsequenz wird bestimmt durch Sequenz des Gens
- Sind sich zwei Proteinsequenzen sehr ähnlich, dann haben sie sehr wahrscheinlich die gleiche Funktion
- Sind sich zwei (hinreichend lange) Sequenzen sehr ähnlich, dann kann das kein Zufall sein
- Annahme: Sie hängen evolutionär zusammen

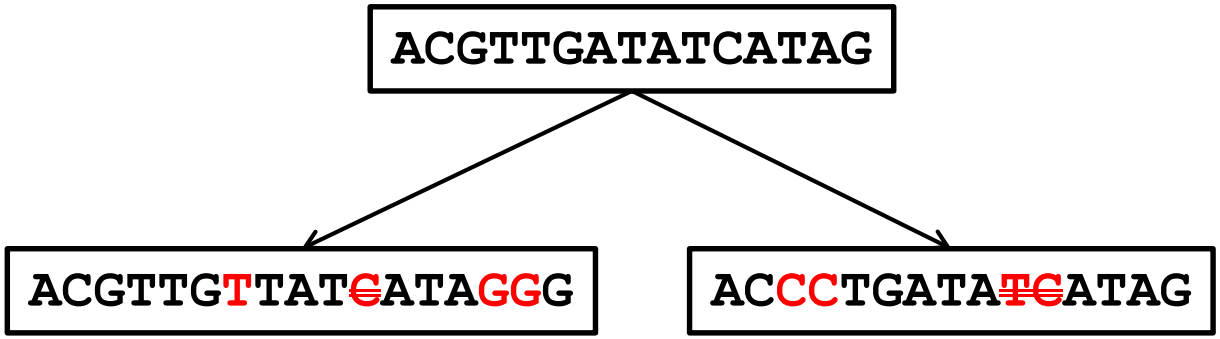
Evolution



- Ähnlichkeit kommt vom gemeinsamen Ursprung
- Evolution erfolgt in kleinen Schritten
  - Einfügung einer Base (INS), Löschen (DEL), Ersetzen (REP)
- Wie „viel" Evolution ist bei X→A und X→B passiert?
  - Wir kennen nur A und B
  - Wenn Evolution zufällig (im Sequenzraum) erfolgt und der Abstand klein ist, dann sollte gelten

$$d(X,A) + d(X,B) \sim d(A,B)$$

Evolution



- Definition von d
  - Wir zählen primitive evolutionäre Ereignisse (INS/DEL/REP)
  - Wir suchen die kleinste Anzahl Ereignisse, die X in A/B verwandelt haben kann (Edit-Abstand)
  - Biologisch motiviertes Abstandsmaß

Sequenz und Funktion

- Sequenz und Funktion hängen eng zusammen, sind aber nicht direkt ableitbar
  - Proteine: Ab 20-30% Ähnlichkeit geht man von verwandter Funktion aus
  - Aber: Schon einzelne Mutation kann Funktion verändern
- Bestimmung von Funktion ist extrem aufwändig (wenn überhaupt möglich)
- Bestimmung von Sequenzen dagegen sehr billig
- Idee: Annäherung der Funktion über Sequenzähnlichkeiten
  - Geburtsüberlegung der Bioinformatik
  - Basiert auf approximativem Stringmatching

Realität ist komplizierter

- Sequenzen heißen
  - Homolog, wenn sie einen gemeinsamen Ursprung haben und von diesem durch Evolution divergiert sind
  - Ortholog, wenn sie in verschiedenen Spezies vorkommen, aber vom gleichen „Vorfahren" abstammen
  - Paralog, wenn sie durch Duplikation innerhalb einer Spezies entstanden sind
- Wir ersetzen Homologie durch hohe Sequenzähnlichkeit
- Wir unterscheiden in dieser Vorlesung nicht zwischen Paralogen und Orthologen

Positionen sind nicht egal

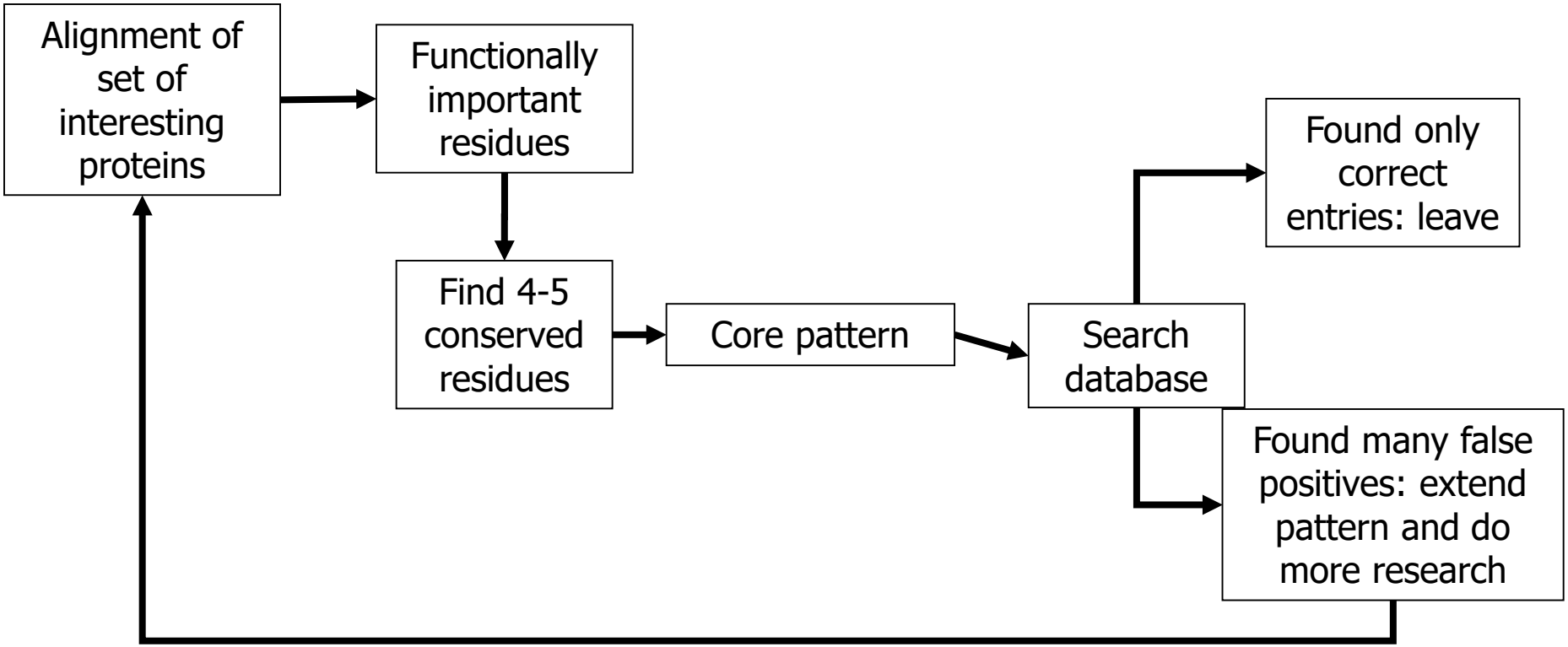
Was wir behandeln

- Globales Alignment: Wie ähnlich sind sich zwei Strings?
  - Heisst auch „Needleman-Wunsch"
- Lokales Alignment: Wie ähnlich sind sich die zwei ähnlichsten Substrings zweier Strings?
  - Heisst auch „Smith-Waterman"
- Datenbankformulierung. Gegeben Sequenz S und Sequenzdatenbank D
  - Finde die k Sequenzen aus D, die S am global ähnlichsten sind
  - Finde die k Sequenzen aus D, die S am lokal ähnlichsten sind
    - BLAST

Anwendungsbeispiel: Proteindomänen

- Pattern, Domäne, Motiv, Site: Teile einer Proteinsequenz mit funktionaler Bedeutung
  - Bindungsstellen, enzymatische Aktivität, Signal, etc.
  - Beschrieben durch reguläre Ausdrücke, Fingerprints, Profile, ...
- Datenbanken von Domänen
  - PROSITE, Pfam, InterPro, BLOCKS, PRINTS, ...
- Beispiel PROSITE
  - Beginn: Finden einer „interessanten" Teilsequenz in der Literatur
  - Identifikation ähnlicher Sequenzen in anderen Proteinen
    - Approximatives Stringmatching
  - Identifikation der konservierten Aminosäuren
    - Multiple Sequence Alignment

Entstehung von Prosite Pattern



Pattern given as kind-of regular expression:

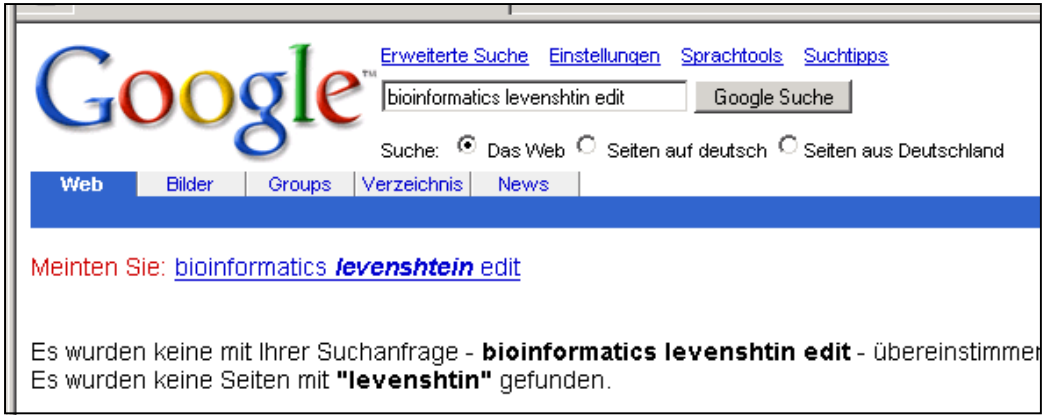
[AC]-x-V-x(4)-{ED}

ala/cys-any-val-any-any-any-any-(any except glu or asp)

Quelle: „PROTEIN PATTERN DATABASES", EBI

Außerhalb der Bioinformatik

- Unscharfe Suche in Texten
  - Suche mit „Xylofon“ und finde auch „Xhylophon“
- Personenabgleich / Entity Matching / Deduplication
  - Ist „Herr Müller, 27, Stargarder Str 54“ identisch zu „Hr. Mueller, 27, Stagarder Str. 54“ ?
- Phonetische Suche (soundex)
  - Finde alle Meyer, Meier, Maier, Mair, ...

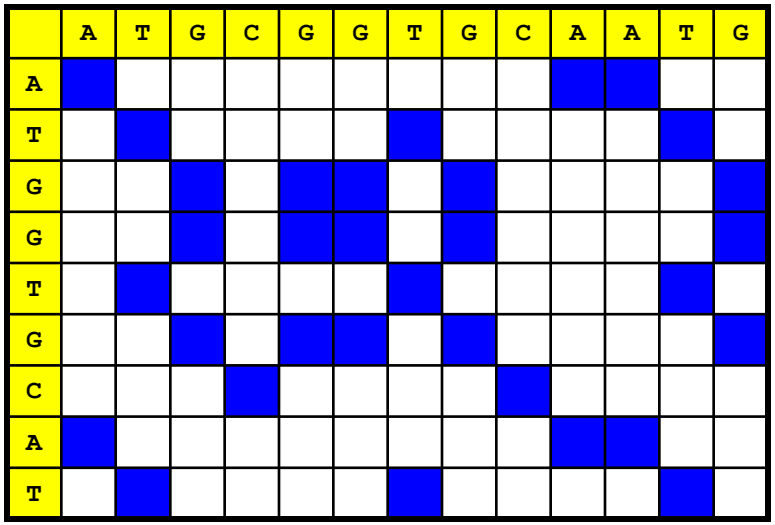


Inhalt dieser Vorlesung

- Approximative Stringvergleiche
- Edit-Abstand und Alignment
- Effiziente Berechnung
- Varianten

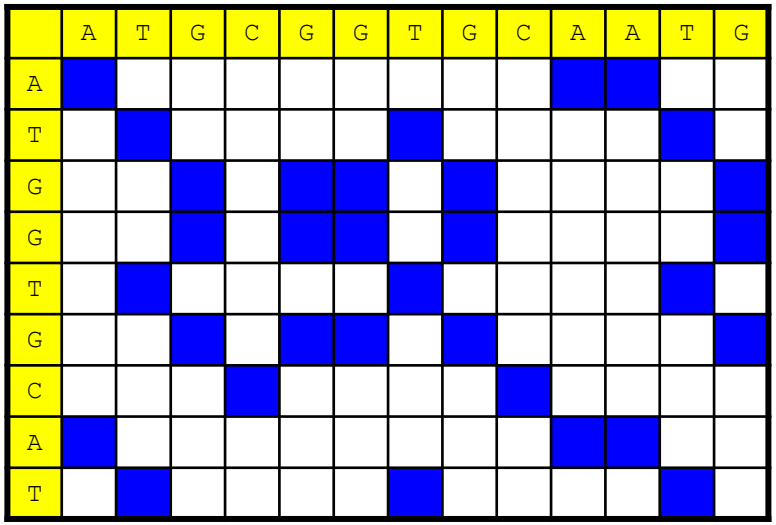
Dotplot

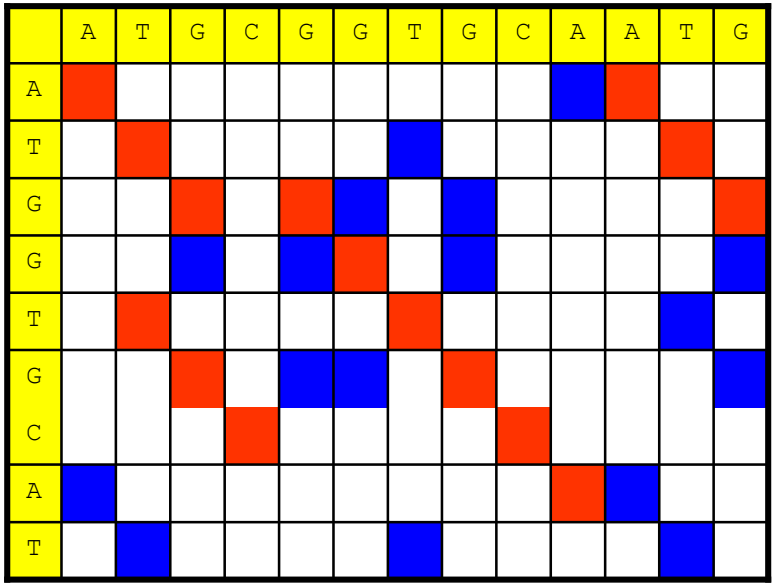
- Definition
  Ein Dotplot zweier Strings A, B ist eine Matrix M mit
  - *Die Spalten entsprechen den Zeichen von A*
  - *Die Zeilen entsprechen den Zeichen von B*
  - *M[a,b]=1 gdw. A[a] = B[b]; sonst 0*



Dotplot und gleiche Teilstrings

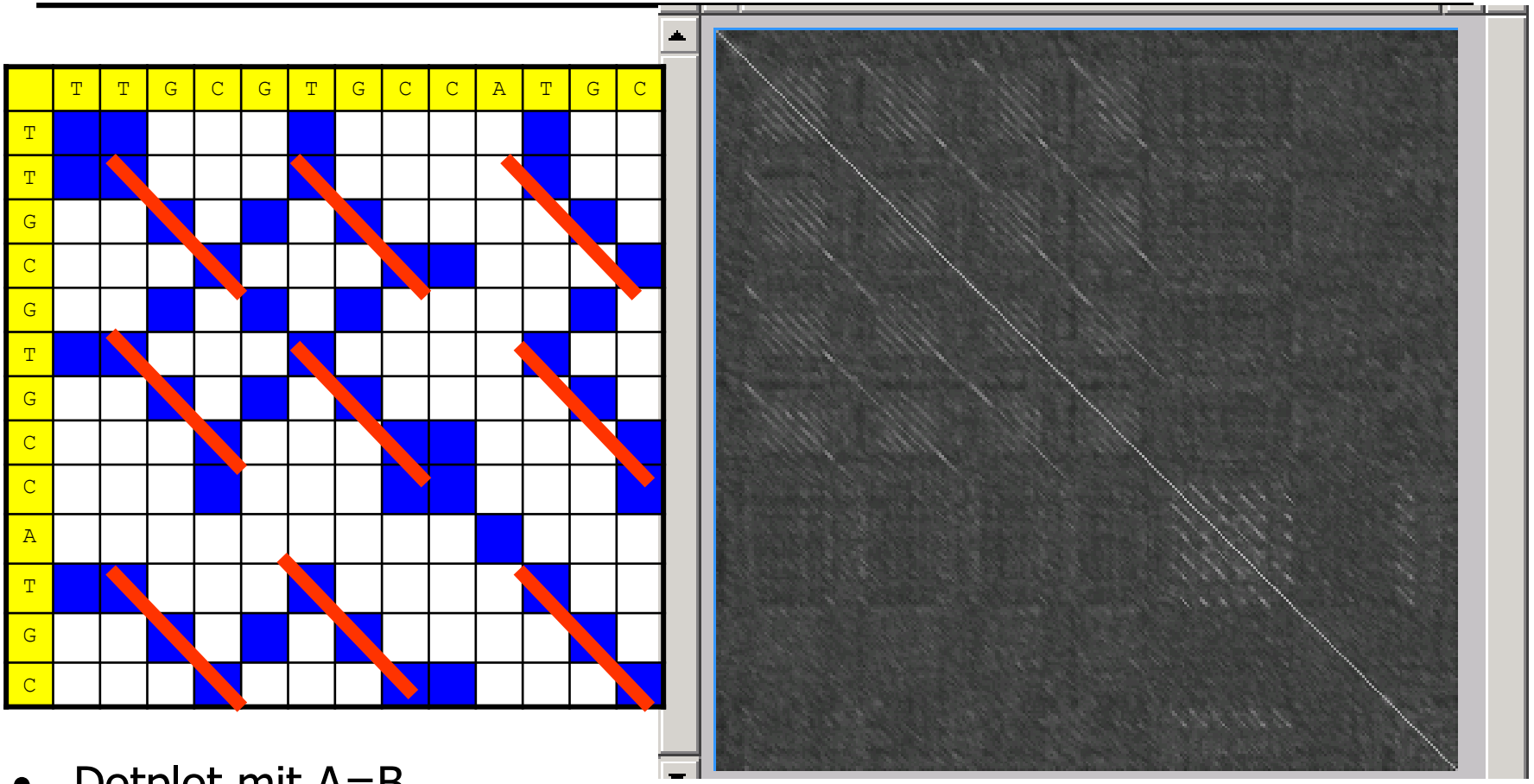
- Wie erkennt man gleiche Teilstrings im Dotplot?





- Diagonalen von links-oben nach rechts-unten
  - Größter gemeinsamer Teilstring – längste Diagonale
  - Visuell bei kurzen Strings möglich

Repetitive Sequenzen



- Dotplot mit A=B
  - Zitat (Genbank, P24014):
    [SIMILARITY] CONTAINS 7 EGF-LIKE DOMAINS.
    [SIMILARITY] Contains 24 leucine-rich (LRR) repeats.

Finden längster gemeinsamer Teilstrings

- Gegeben Dotplot M zweier Strings A, B
- Gesucht: Längster gemeinsamer Teilstring
- Naives Verfahren (|A|=|B|=m)
  - Prüfe jede der 2*m Diagonalen: O(m)
  - Suche zusammenhänge Sequenzen von 1‘ern: O(m)
  - Merke das längste zusammenhängende Stück
  - Komplexität: $O(m^2)$
  - (Zusätzlich: Konstruktion von M - wie komplex?)
- Wir kennen schon lineare Algorithmen
- Außerdem wollen wir approximativ matchen

Editskripte

- Definition
  Ein Editskript e für zwei Strings A, B aus $\Sigma^{*}=\Sigma \cup$ "_" ist eine Sequenz von Editieroperationen
  - *I (Einfügen eines Zeichen $c \in \Sigma$ in A)*
    - *Dargestellt als Lücke in A; das neue Zeichen erscheint in B*
  - *D (Löschen eines Zeichen c in A)*
    - *Dargestellt als Lücke in B; das alte Zeichen erscheint in A*
  - *R (Ersetzen eines Zeichen in A mit einem anderen Zeichen in B)*
  - *M (Match, d.h., gleiche Zeichen in A und B an dieser Stelle)*

  so, dass e(A)=B
- Beispiel: A=„ATGTA", B=„AGTGTC"
  - **MIMMMR** **IRMMMDI**
    A_TGTA **_ATGTA_**
    AGTGTC **AGTGT_C**

Editabstand

- Offensichtlich gibt es immer unendlich viele Editskripte
- Definition
  - *Die Länge eines Editskript ist die Anzahl von Operationen o im Skript mit $o \in \{I, R, D\}$*
  - *Der Editabstand (oder Levenshtein-Abstand) zweier Strings A, B ist die Länge des kürzesten Editskript für A, B*
- Bemerkung
  - Matches zählen nicht – interessant sind nur die Änderungen
  - Es gibt oft verschiedene kürzeste Editskripte
  -

```
IMMMMMD      DMMMMMI
_AGAGAG      AGAGAG_
GAGAGA_      _GAGAGA
```

Alignment

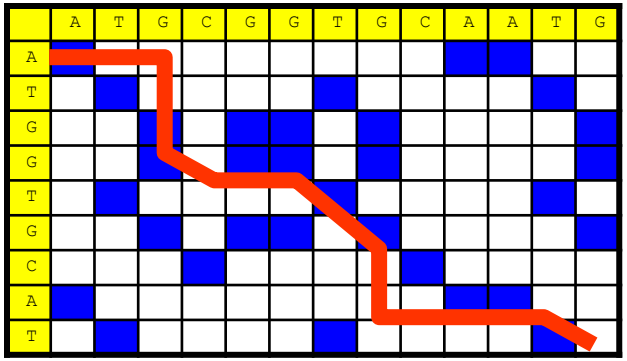
- Definition
  - *Ein (globales) Alignment zweier Strings A,B ist eine Untereinanderanordnung von A und B mit beliebigen zusätzlichen Leerzeichen, ohne dass zwei Leerzeichen untereinander stehen*
    - Achtung: Untereinanderstehende Zeichen müssen nicht matchen
  - *Der Alignmentscore eines Alignment ist die Anzahl von Leerzeichen und Mismatches*
  - *Der Alignmentabstand zweier Strings A, B ist der minimale Alignmentscore aller Alignments der beiden Strings*
- Beispiele

A_TGT_A	**A_T_GTA**	**_AGAGAG**	**AGAGAG_**
AGTGTC_	**_AGTGTC**	**GAGAGA_**	**_GAGAGA**
Score: 3	**5**	**2**	**2**

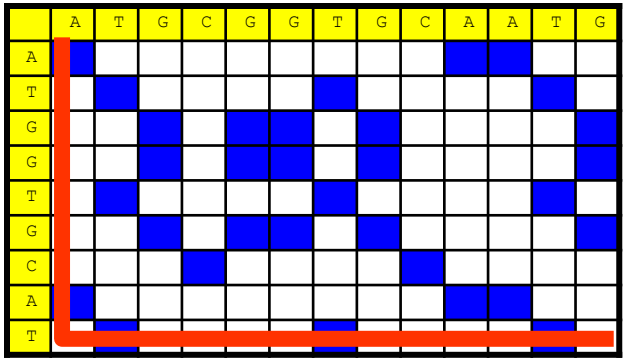
Alignments und Dotplots

- Übersetzung von Pfaden im Dotplot in Alignments
  - Dotplot: Sei A horizontal und B vertikal aufgetragen
  - Alignment: Sei A über B angeordnet
  - Schritt nach rechts: Nächstes Zeichen von A; „_" in B
  - Schritt nach unten: Nächstes Zeichen von B; „_" in A
  - Schritt nach rechts-unten: Nächstes Zeichen von A und B

```
ATG___CGGTG__CAATG
___ATGG__TGCA____T
```



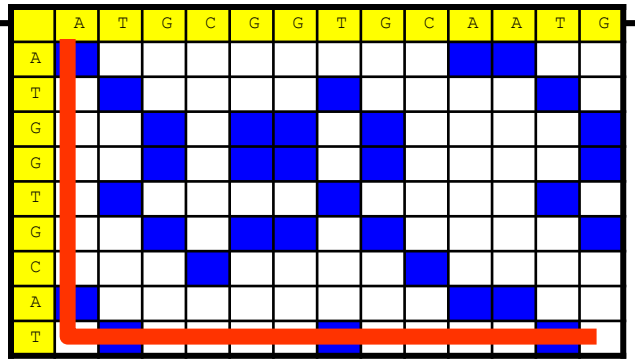

```
___________ATGCGGTGCAATG
ATGGTGCCAT_____________
```



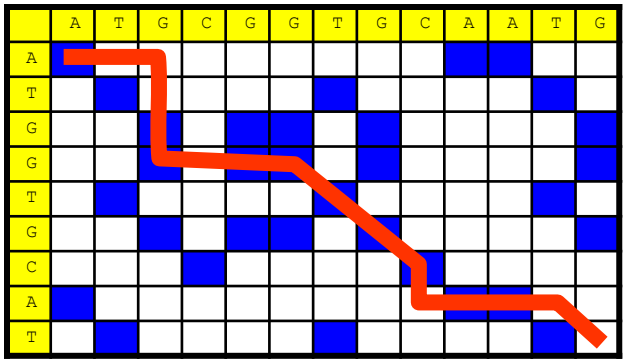
Pfadgüte

- „Gute Pfade" haben viele Matches (1'er Felder)
- Definition
  - *Die Güte eines Pfades P durch einen Dotplot M ist die Anzahl an diagonal durchquerten 1'er Feldern*
  - *Die Länge eines Pfades P durch einen Dotplot M ist die Anzahl an Schritten, die nicht diagonal durch 1'er Felder laufen*
- Bemerkung
  - Der beste Pfad kann also höchstens Güte min(m,n) haben

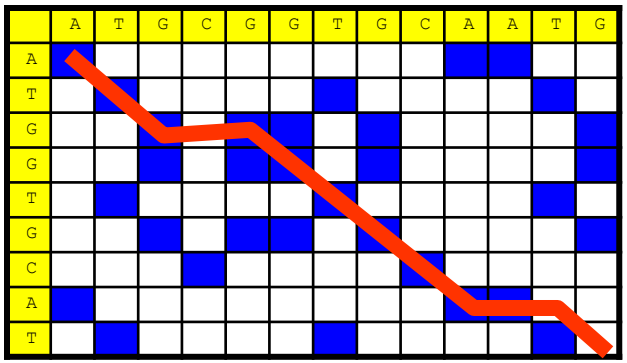
Beispiele



Pfadgüte: 0



Pfadgüte: 4



Pfadgüte: 9

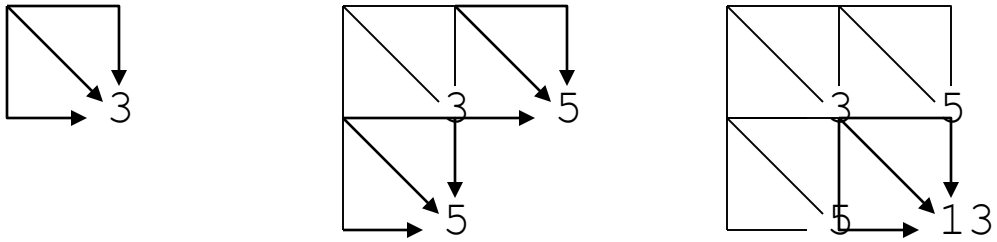
Maximale Güte?

Äquivalenzen

- Gegeben zwei Strings A,B und deren Dotplot M
- Die folgenden Probleme sind äquivalent
  - Finde das optimale Alignment von A und B
    (= Alignmentabstand)
  - Finde die minimale Menge an Editoroperationen von A nach B
    (= Editabstand)
  - Finde in M den Pfad mit minimaler Länge
    (= Pfadlänge)
- Beweis: Einfach
- Wir verwenden im Folgenden meistens Alignments
  - Einfacher zu lesen, weniger redundant, platzsparend

Algorithmus

- Naives Verfahren um den besten Pfad zu finden
  - Alle Pfade aufzählen
  - Das sind exponentiell viele



- Nur Pfade „um" die Hauptdiagonale: > $3^{\min(m,n)}$
  - Genaue Anzahl Pfade: Übungsaufgabe
  - Inakzeptable Laufzeit
- Tatsächliche Komplexität des Problems: O(m*n)

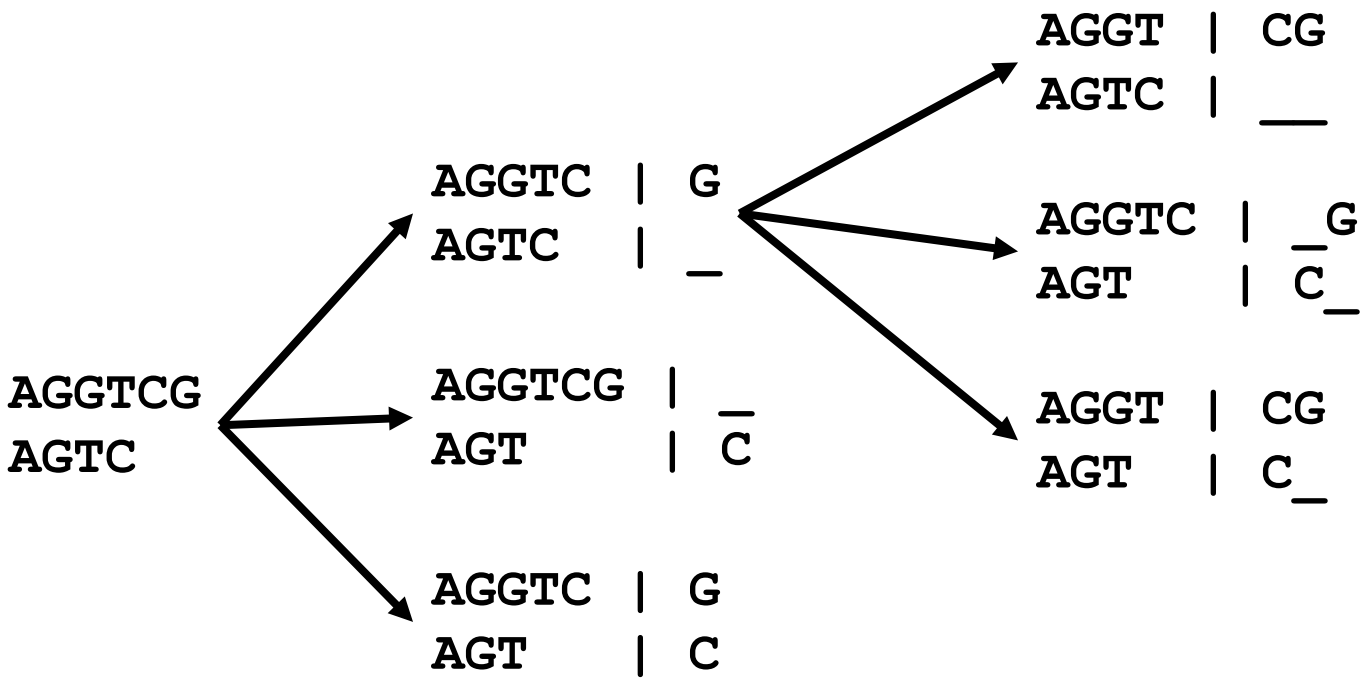
Inhalt dieser Vorlesung

- Approximative Stringvergleiche
- Edit-Abstand und Alignment
- Effiziente Berechnung
- Varianten

Editabstände

- Definition
  Gegeben zwei Strings A, B mit |A|=n, |B|=m
  - *Funktion dist(A,B) berechne den Editabstand von A, B*
  - *Funktion d(i,j), $0 \leq i \leq n$ und $0 \leq j \leq m$, berechne den Editabstand zwischen A[1..i] und B[1..j]*
- Bemerkungen
  - Offensichtlich: d(n,m)=dist(A,B)
  - d(i,j) dient zur rekursiven Berechnung von dist(A,B)
  - Divide-and-Conquer: Wie kann man d(i,j) aus „kleineren" d(x,y) Werten berechnen?

Rekursive Betrachtung



Zusammen

- Theorem
  - *Der Editabstand zweier Strings A,B mit |A|=n, |B|=m berechnet sich mit Startbedingung*

$$d(i,0) = i \qquad d(0,j) = j$$

als d(n,m) mit folgender Rekursionsgleichung

$$d(i,j) = \min\begin{Bmatrix} d(i,j-1)+1 \\ d(i-1,j)+1 \\ d(i-1,j-1)+t(i,j) \end{Bmatrix}$$

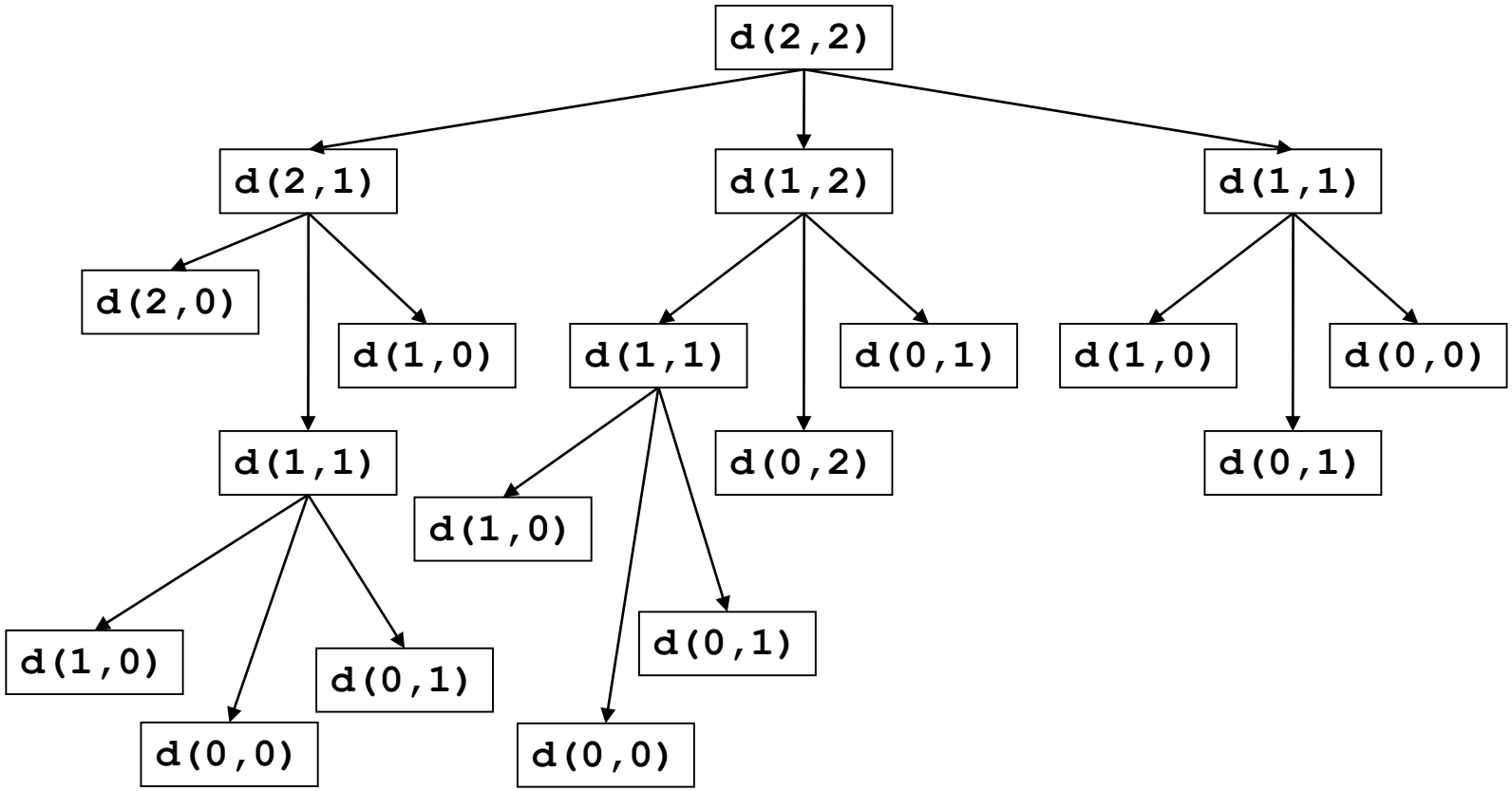
wobei t(i,j) = 0 wenn A[i]=B[j] sonst 1

Rekursiver Algorithmus

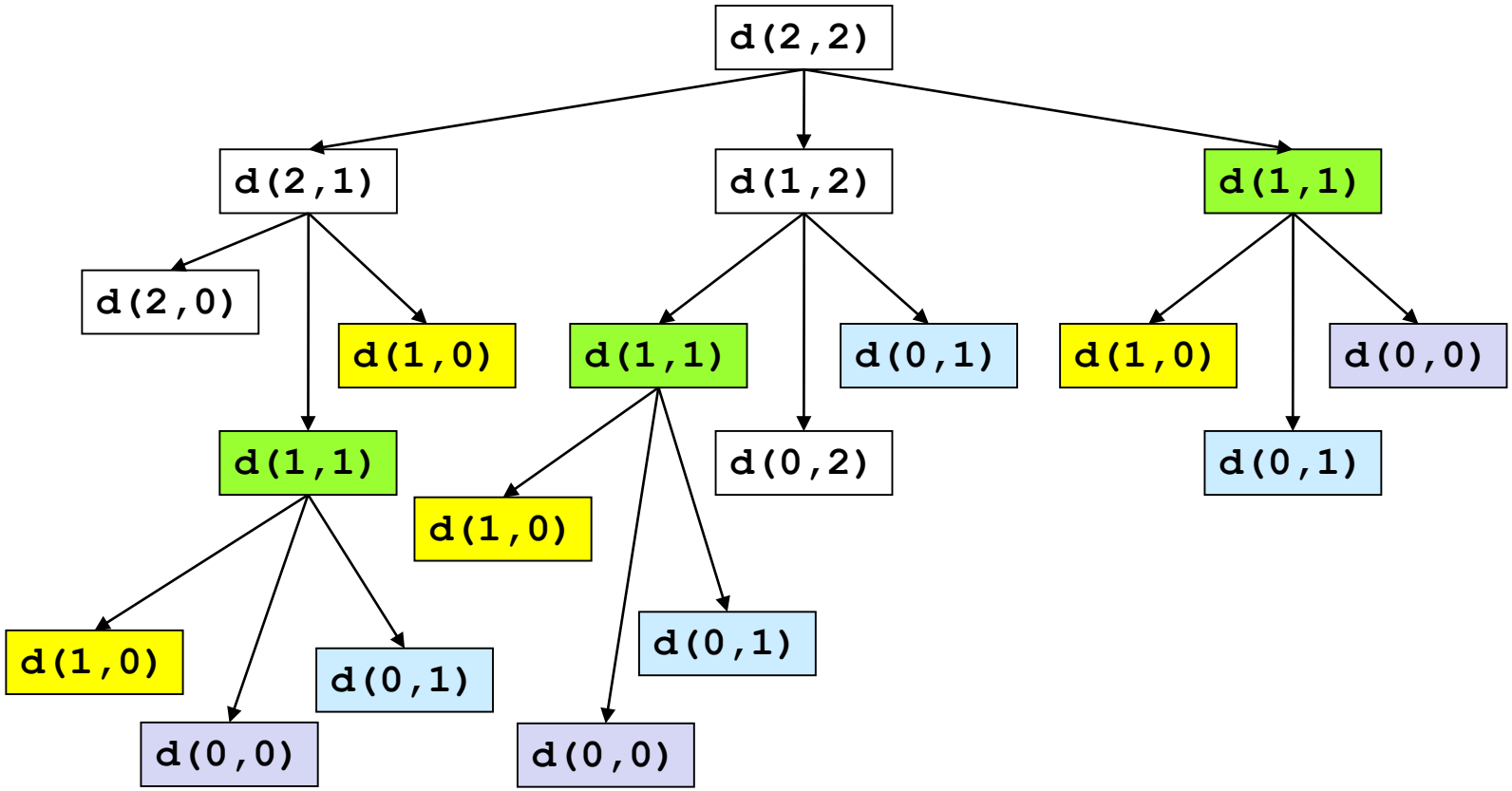
```
function d(i,j) {
        if (i = 0)              return j;
        else if (j = 0)         return i;
        else
                return min (    d(i-1,j) + 1,
                                d(i,j-1) + 1,
                                d(i-1,j-1) + t(A[i],B[j]));
}
function t(c1, c2) {
        if (c1 = c2)            return 0;
        else                    return 1;
}
```

- Komplexität?
  - Für (n,m) erfolgen 3 Aufrufe, die wiederum jeweils 3 Aufrufe auslösen, die ...
  - Komplexität damit mindestens $O(3^{\min(n,m)})$

Aufrufbaum


d(2,2)
d(2,1)
d(1,2)
d(1,1)
d(2,0)
d(1,0)
d(1,1)
d(0,1)
d(1,0)
d(0,0)
d(1,1)
d(0,2)
d(0,1)
d(1,0)
d(1,0)
d(0,1)
d(0,1)
d(0,0)
d(0,0)

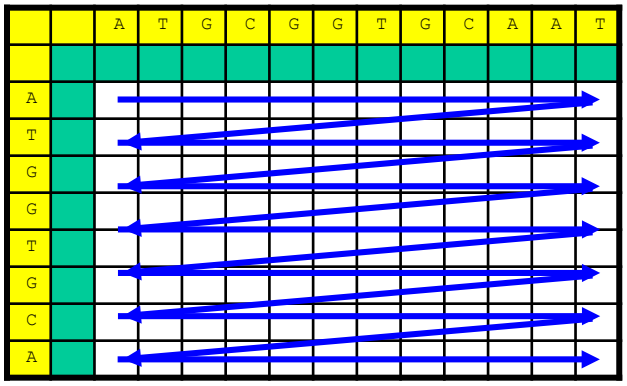
Redundanz

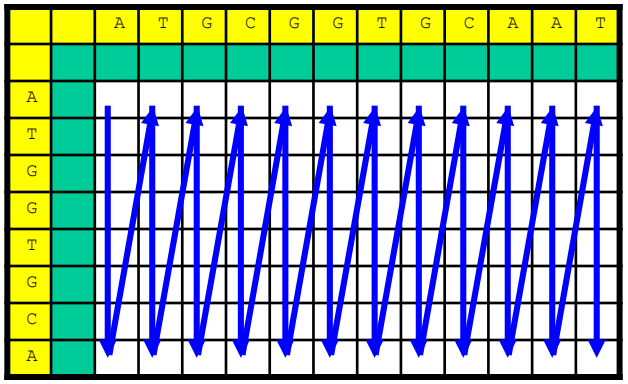


Es gibt nur (n+1)*(m+1) verschiedene Aufrufe

Tabellarische Berechnung

- Grundidee
  - Speichern der Teillösungen in Tabelle
  - Bei Berechnung: Wiederverwendung wo immer möglich
- Aufbau der Tabelle: Bottom-Up (statt rekursiv Top-Down)
  - Initialisierung mit festen Werten d(i,0) und d(0,j)
  - Sukzessive Berechnung von d(i,j) mit steigendem i,j
  - Für d(i,j) brauchen wir d(i,j-1), d(i-1,j) und d(i-1,j-1)
  - Verschiedene Reihenfolgen möglich





Beispiel

$$d(i,j) = \min \begin{cases} d(i,j-1)+1 \\ d(i-1,j)+1 \\ d(i-1,j-1)+t(i,j) \end{cases}$$

		A	T	G	C	G	G	T
	0	1	2	3	4	5	6	7
A	1							
T	2							
G	3							
G	4							

		A	T	G	C	G	G	T
	0	1	2	3	4	5	6	7
A	1	0						
T	2							
G	3							
G	4							

		A	T	G	C	G	G	T
	0	1	2	3	4	5	6	7
A	1	0	1	2	3	4	5	6
T	2							
G	3							
G	4							

		A	T	G	C	G	G	T
	0	1	2	3	4	5	6	7
A	1	0	1	2	3	4	5	6
T	2	1	0	1	2	3	4	5
G	3							
G	4							

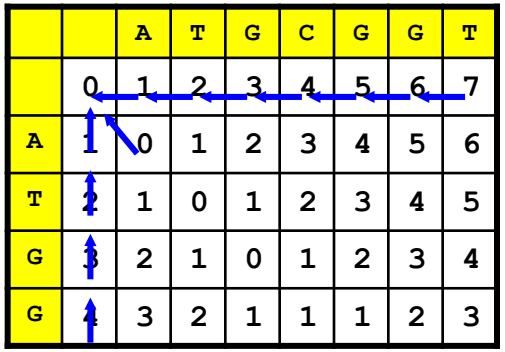
		A	T	G	C	G	G	T
	0	1	2	3	4	5	6	7
A	1	0	1	2	3	4	5	6
T	2	1	0	1	2	3	4	5
G	3	2	1	0	1	2	3	4
G	4							

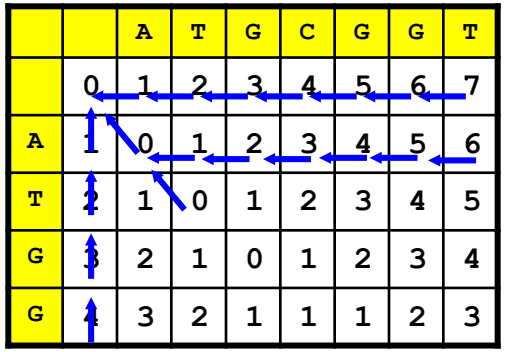
		A	T	G	C	G	G	T
	0	1	2	3	4	5	6	7
A	1	0	1	2	3	4	5	6
T	2	1	0	1	2	3	4	5
G	3	2	1	0	1	2	3	4
G	4	3	2	1	1	1	2	3

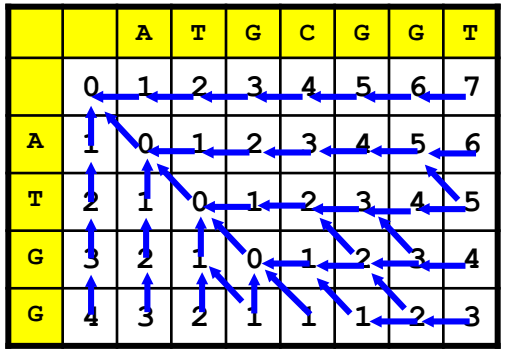
Alignment

		A	T	G	C	G	G	T
	0	1	2	3	4	5	6	7
A	1	0	1	2	3	4	5	6
T	2	1	0	1	2	3	4	5
G	3	2	1	0	1	2	3	4
G	4	3	2	1	1	1	2	3

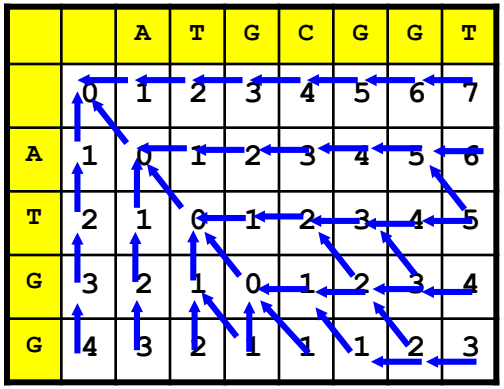
- Editabstand von ATGG, ATGCGGT ist 3
- Wo ist das Alignment?
- Traceback
  - Bei Berechnung von d(i,j) behalte Pointer auf Vorgängerzelle(n) mit Minimum
  - Die muss nicht eindeutig sein
  - Alle Wege führen zu gültigen Alignments







Vom Pfad zum Alignment



		A	T	G	C	G	G	T
	0	1	2	3	4	5	6	7
A	1	0	1	2	3	4	5	6
T	2	1	0	1	2	3	4	5
G	3	2	1	0	1	2	3	4
G	4	3	2	1	1	1	2	3

- Jeder Pfad von (n,m) nach (0,0) ist ein optimales Alignment
  - Starte von (n,m)
  - Nach links: Deletion in A
  - Nach oben: Insertion in A
  - Diagonal: Match/Replace

		A	T	G	C	G	G	T
	0	1	2	3	4	5	6	7
A	1	0	1	2	3	4	5	6
T	2	1	0	1	2	3	4	5
G	3	2	1	0	1	2	3	4
G	4	3	2	1	1	1	2	3

```
ATGCGGT
ATG_G__
```

		A	T	G	C	G	G	T
	0	1	2	3	4	5	6	7
A	1	0	1	2	3	4	5	6
T	2	1	0	1	2	3	4	5
G	3	2	1	0	1	2	3	4
G	4	3	2	1	1	1	2	3

```
ATGCGGT
AT__GG_
```

Komplexität

- Aufbau der Tabelle
  - Berechnung einer Zelle betrachtet genau drei andere Zellen
  - m*n Zellen
  - Insgesamt: O(m*n)
- Traceback (für ein Alignment)
  - Man kann einen beliebigen Pfad wählen
  - Es muss einen Pfad von (n,m) nach (0,0) geben
    - Jede Zelle hat mindestens einen Pointer
    - Keine Zelle zeigt aus der Tabelle hinaus
  - Worst-Case Pfadlänge ist O(m+n)
- Zusammen
  - O(m*n) (für m*n > m+n)

Needleman-Wunsch

- S.B. Needleman, C.D. Wunsch, „A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins“, J. of Molecular Biology, 48, 1970
- Der originale Algorithmus hat Komplexität $O(n^3)$
  - Einen Trick übersehen
- „Needleman-Wunsch“ wird trotzdem oft als Synonym für die Idee der dynamischen Programmierung zur Berechnung des Edit-Abstands verwendet

Analogie: Kürzeste Wege in Editgraphen

- Definition. *Ein Editgraph für A,B mit |A|=n, |B|=m ist*
  - *Graph mit (m+1)*(n+1) Knoten*
  - *Jeder Knoten ist beschriftet mit Label (i,j) für 0≤i≤n, 0≤j≤m*
  - *Kanten und Gewichte*
    - *(i,j-1)→(i,j) mit Gewicht 1*
    - *(i-1,j)→(i,j) mit Gewicht 1*
    - *(i-1,j-1)→(i,j) mit Gewicht 0 gdw. A[i]=B[j]; sonst 1*
- Es gilt
  - „Leichteste" Wege von (1,1) bis (n,m) sind optimale Alignments
  - Dijkstra's Algorithmus läuft in O(n*log(n) + m) (n/m: Knot/Kanten)
  - Also schnellere Lösung?
    - Nein: Wir haben m*n Knoten
  - Aber: Oft muss nicht der ganze Graph traversiert werden

Zusammenfassung

- Berechnung des optimalen globalen Alignments ist O(m*n)
- Platzbedarf ist auch O(m*n)
  - Wir werden Algorithmen mit linearem Platzbedarf kennen lernen
- Diverse Erweiterungen
  - Biologie: Mutationswahrscheinlichkeiten, Aminosäureähnlichkeiten, Evolutionsmodell, ...
  - Erst diese Erweiterungen machen approximatives Stringmatching sinnvoll verwendbar in der Bioinformatik
  - Ändern aber oftmals wenig am Algorithmus

Selbsttest

- Warum interessiert uns in der Bioinformatik gerade der Editabstand zweier Sequenzen?
- Wie ist der Editabstand zweiter Strings definiert?
- Berechnen Sie den Editabstand von AGGTC und GCTA mittels dynamische Programmierung auf einem Blatt Papier
- Wiederholen Sie die Berechnung, wenn $c_{I/D}=2$ und $c_R=1$
- Was ist der Needleman-Wunsch Algorithmus?
- Wie viele optimale Alignments kann es durch eine m*n große Tabelle geben?
- Ist Editabstand eine Metrik?