

# Sequenzen-Alignierung in der Bioinformatik 3

VO Algorithm Engineering  
 Professor Dr. Petra Mutzel  
 Lehrstuhl für Algorithm Engineering, LS11

24. VO 30.01.2006

## Literatur für diese VO

- A. Bockmayr, K. Reinert: Mathematische Aspekte der Bioinformatik, Skript WS 2005, Kap. 2: Alignments using Combinatorial Optimization, FU Berlin
- K. Reinert, H.-P. Lenhof, P. Mutzel, K. Mehlhorn, J.D. Kececioglu: A Branch-and-Cut Algorithm for Multiple Sequence Alignment, RECOMB 1997, Santa Fe, New Mexico
- (E. Althaus, A. Caprara, H.-P. Lenhof, K. Reinert: A Branch-and-Cut Algorithm for Multiple Sequence Alignment, Mathematical Programming 2005)

## Überblick

Einführung: Maximum Weight Trace

Graphentheoretische Formulierung

Formulierung als ILP

Schnittebenenverfahren

Branch-and-Cut Algorithmus

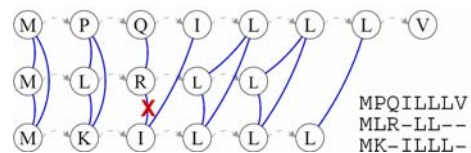
Experimentelle Ergebnisse

## Konsistenzbasierte Verfahren

Ziel: multiples Alignment, das am besten zu allen optimalen paarweisen Alignments passt

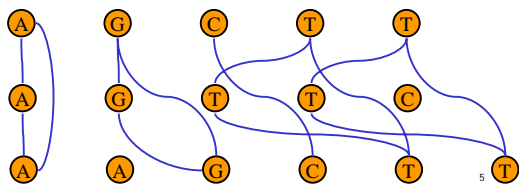
- Formulierung als Maximum Weight Trace Problem (Kececioglu, 1993): *Trace*, das die Summe des Gewichts der realisierten Kanten maximiert

Alignmentgraph für 3 Sequenzen



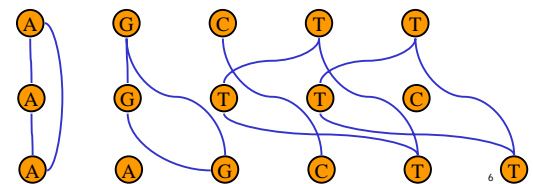
## Maximum Weight Trace: Begriffe

- Def. **Vollständiger Alignment Graph (VAG)**: vollständiger  $k$ -partiter Graph  $G=(V,E)$  mit Kantenkosten  $w(e) = p(i,j)$  (Wert einer Alignment von  $s_i$  mit  $t_j$ )
- Def. **Alignment Graph (AG)**: Teilgraph des VAG
- Eine Kante  $(i,j)$  eines AG heißt **realisiert** bzgl. einer Alignment  $A$ , falls in  $A$  das Zeichen  $s_i$  mit  $t_j$  aligniert ist.
- Die Menge aller realisierter Kanten heißt **Trace** der Alignment.
- Eine Kantenmenge  $T \subseteq E$  heißt **Trace**, wenn eine Alignment existiert, die  $T$  realisiert.



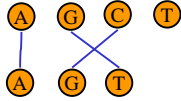
## Maximum Weight Trace: Problem

- Geg:  $k$  Sequenzen und der dazugehörige Alignment Graph  $G=(V,E)$  mit Kantenkosten  $w$ .
- Das Maximum Weight Trace Problem sucht einen Trace mit maximalem Gewicht  $c(T) = \sum_{e \in T} w(e)$



### Charakterisierung von Traces

- Ist jeder Teilgraph von AG ein Trace eines Alignments?
- Nein! Z.B.:

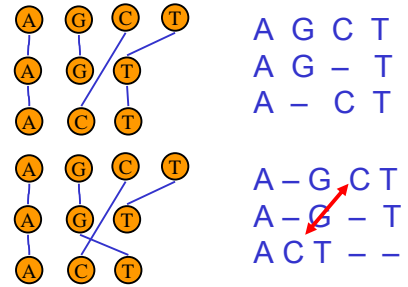


- Ziel: Charakterisiere die Menge der zulässigen Traces:
- Ein Teilgraph T eines AG ist ein Trace genau dann wenn ...
- Für  $k=2$  Sequenzen:
- ... wenn T keine Kreuzungen enthält (Einbettung wie von Sequenzen vorgegeben, geradlinige Kanten).

7

### Charakterisierung von Traces

- Ein Teilgraph T eines AG ist ein Trace genau dann wenn ...

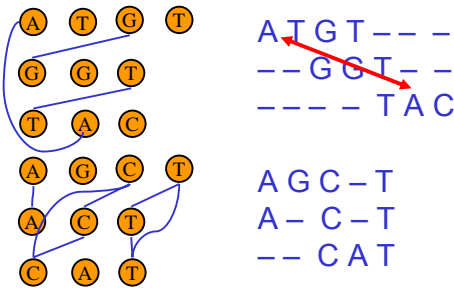


A G C T  
A G - T  
A - C T  
  
A - G C T  
A - G - T  
A C T - -

8

### Charakterisierung von Traces

- Ein Teilgraph T eines AG ist ein Trace genau dann wenn ...

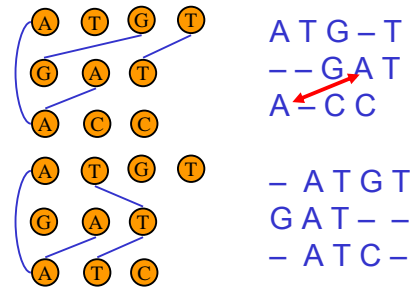


ATGT - - -  
- - GST - - -  
- - - TAC  
  
AGC - T  
A - C - T  
- - CAT

9

### Charakterisierung von Traces

- Ein Teilgraph T eines AG ist ein Trace genau dann wenn ...

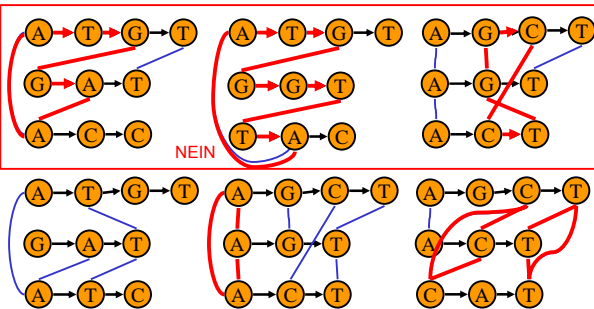


ATG - T  
- - GAT  
A = CC  
  
- ATGT  
GAT - -  
- ATC -

10

### Charakterisierung von Traces

- Ein Teilgraph T eines AG ist ein Trace genau dann wenn ...

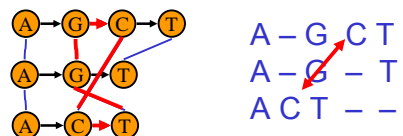


- ... T keinen **mixed cycle** (enthält  $\geq 1$  Kante aus H) in EAG hat

11

### Charakterisierung von Traces

- Idee: Erweiterung des AG durch Kantenmenge H  $\rightarrow$  **Erweiterter Alignment Graph (EAG)**
- Ein Kreis C heißt **mixed**, wenn er mindestens eine Kante aus H enthält.
- Ein Teilgraph T eines AG ist ein Trace genau dann wenn T keinen **mixed cycle** in EAG enthält.



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

12

### Formulierung des MWT als ILP

$$\begin{aligned} \max \quad & \sum_{e \in E} w_e x_e \\ \sum_{e \in C \cap E} x_e & \leq |E \cap C| - 1 \quad \forall \text{ mixed cycles } C \text{ in EAG} \\ 0 & \leq x_e \leq 1 \quad \forall e \in E \\ x_e & \text{ ganzzahlig} \end{aligned}$$

Die nicht-trivialen Ungleichungen heißen **Mixed Cycle Ungleichungen.**

13

### Idee von Schnittebenenverfahren

(1) Starte mit einer Teilmenge der Restriktionen

(2) Löse LP, sei  $x^*$  die gefundene Optimallösung

(3) Entscheide, ob es weggelassene Restriktionen  $a^T x \leq b_0$  gibt, so dass  $a^T x > b_0$ ?

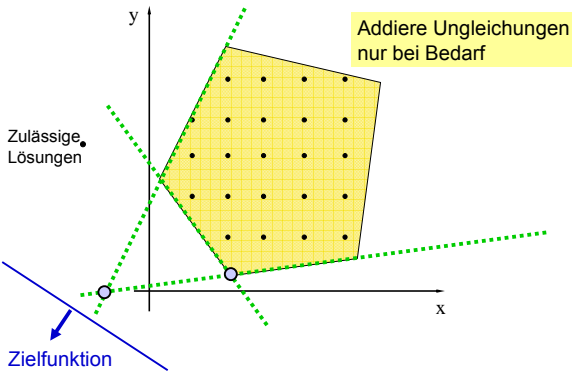
(3.1) Falls NEIN: STOP (Relaxierung gelöst)

(3.2) Falls JA: Bestimme solche, füge sie zu IP hinzu und gehe zu (1)

**Separationsproblem**

14

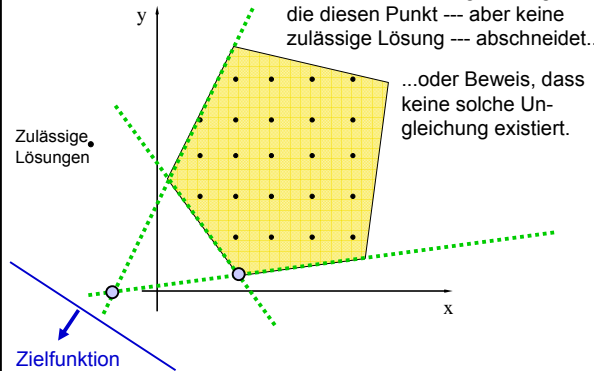
### Schnittebenenverfahren



15

### Separationsproblem

Gegeben ist ein Punkt  $x$  und OP. Gesucht ist eine Ungleichung, die diesen Punkt --- aber keine zulässige Lösung --- abschneidet...



16

### Satz von Grötschel, Lovasz, Schrijver

(1) Das Optimierungsproblem ist in polynomieller Zeit lösbar genau dann wenn das zugehörige Separationsproblem in polynomieller Zeit lösbar ist.

Frage: Können wir das Separationsproblem für Mixed Cycle Ungleichungen in polynomieller Zeit lösen?

$$\sum_{e \in C \cap E} x_e \leq |E \cap C| - 1 \quad \forall \text{ mixed cycles } C \text{ in EAG}$$

**Ja!**

17

### Separierung der Mixed Cycle Ungleichungen

• Geg. ist eine Lösung  $x^*$  der LP-Relaxierung. Finde einen mixed cycle, der die Ungleichung verletzt oder beweise, dass kein solcher existiert.

$$\sum_{e \in C \cap E} x_e \leq |E \cap C| - 1 \quad \Leftrightarrow \quad \sum_{e \in C \cap E} (1 - x_e) \geq 1$$

• Jede Kante  $e \in E$  erhält Kosten  $c_e = 1 - x_e^*$  und die gerichteten Kanten  $a \in H$  erhalten  $c_a = 0$ .

• Dann berechnen wir für jeden Knoten  $s_j$  (entspricht j-tes Zeichen in Sequenz  $i$ ) einen kürzesten Weg von  $s_{j+1}$  nach  $s_j$  bzgl. den Kosten  $c$ .

• Falls die Kosten von  $P$  kleiner als 1 sind, dann haben wir eine verletzte Ungleichung gefunden: der Kreis  $P \cup (s_j, s_{j+1})$ . Ansonsten existiert kein solcher Kreis durch diese H-Kante.

18

### Das Trace-Polytop

$$P_T(G) = \text{conv}\{\chi^T \in \{0, 1\}^E \mid T \subseteq E \text{ ist ein Trace in } G\}$$

Ziel: Finde Maximum Weight Trace:

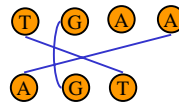
$$\max\{w^T x \mid x \in P_T(G)\}$$

- Aufgabe: Finde eine partielle Beschreibung durch Ungleichungen des Trace Polytops
- Lösung:
  - Mixed Cycle Ungleichungen (aus ILP-Beschreibung)
  - Cliques-Ungleichungen

19

### Verstärken der LP-Relaxierung durch zusätzliche Ungleichungen

- Für diese Ungleichungen betrachten wir jeweils 2 Sequenzen
- Definiere den Graphen  $G''$ : Knoten entsprechen den E-Kanten, und zwei Knoten sind durch eine Kante miteinander verbunden, wenn sie sich kreuzen → **Cliques-Ungleichungen**:



$$\sum_{e \in K} x_e \leq 1 \quad \text{für alle Cliques } K \text{ in } G''$$

Ja! Mithilfe von Pairgraphen

Frage: Können wir das Separationsproblem für Cliques-Ungleichungen in polynomieller Zeit lösen?

20

### MWT für k=2 Sequenzen

- Für k=2 Sequenzen: Die LP-Relaxierung gegeben durch die trivialen Ungleichungen und die Cliques-Ungleichungen ist ganzzahlig und liefert als Ergebnis einen optimalen Trace.

$$\begin{aligned} \max \quad & \sum_{e \in E} w_e x_e \\ \text{s.t.} \quad & \sum_{e \in K} x_e \leq 1 \quad \forall \text{ Cliques } K \text{ in } G'' \\ & 0 \leq x_e \leq 1 \quad \forall e \in E \end{aligned}$$

~~$x_e$  ganzzahlig~~

- Dies liefert somit einen polynomiellen Algorithmus, der nicht auf Dynamischer Programmierung beruht. (Lange Zeit offenes Problem).

21

### Das Trace-Polytop

$$P_T(G) = \text{conv}\{\chi^T \in \{0, 1\}^E \mid T \subseteq E \text{ ist ein Trace in } G\}$$

Ziel: Finde Maximum Weight Trace:

$$\max\{w^T x \mid x \in P_T(G)\}$$

- Aufgabe: Finde eine partielle Beschreibung durch Ungleichungen des Trace Polytops
- Lösung:
  - Mixed Cycle Ungleichungen (aus ILP-Beschreibung)
  - Cliques-Ungleichungen
  - Ladder-Ungleichungen, ...

22

### Branch-and-Cut Verfahren

Verbindung von Schnittebenenverfahren mit Branch-and-Bound

Versuche, jeweils die Teilprobleme (LP-Relaxierungen) mittels Schnittebenenverfahren zu lösen

Falls die Lösung nicht ganzzahlig ist, dann wähle nicht-ganzzahlige Variable und generiere zwei neue Teilprobleme:

P1 mit zusätzlichen Restriktionen  $x_e=0$   
 P2 mit zusätzlichen Restriktionen  $x_e=1$

23

### Multiple Sequence Alignment mit beliebigen Gap-Kosten

- Das ILP-Modell kann erweitert werden um beliebige affine Gap-Funktionen. Hierzu werden zusätzliche Bögen in EAG eingefügt, die die Gaps modellieren.
- u.a. auch Affine Funktion:  $w(k) = h + gk$ , mit  $w(0) = 0$
- auch beliebige andere Gap-Funktionen
- auch ortsabhängig



24

## Branch-and-Cut Algorithmus für MWT

- Preprocessing zur Variablenreduktion
- LP-basierte primale Heuristik
- Separationsverfahren
- verschiedene Branching- und Enumerationsregeln

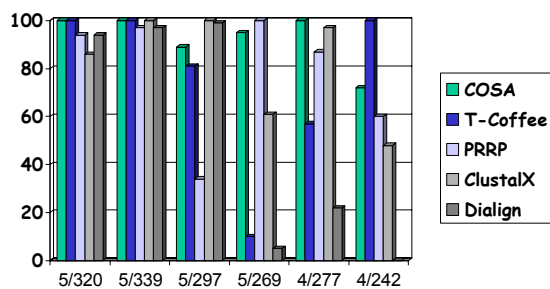
25

## Experimentelle Resultate

- COSA (**C**ombinatorial **S**equence **A**lignment): Branch-and-Cut Algorithmus mit beliebigen Gap-Funktionen
- beweisbar optimal gelöst werden konnten 18 aus 27
- auch die anderen sehr nahe am Optimum
- größte gelöste Instanz:
  - 5 Sequenzen mit bis zu 572 Zeichen insgesamt
  - ohne Gap-Kosten 1997: 15 Sequenzen der Länge ca. 4000 , 6 Sequenzen mit ca. 1800
- Vergleich (als Heuristik) mit den besten Alignierungsprogrammen: PRRP, ClustalX, Dialign, T-Coffee (Heuristiken, default Parameter)
- Problem: LPs werden zu groß!

26

## Experimentelle Resultate



Y-Achse: Prozente relativ zum besten Program

27 ENDE