Applications de la science des données et de l'intelligence artificielle

Algorithmes de programmation dynamique pour l'alignement de séquences

Nicolas Thierry-Mieg
CNRS / TIMC-IMAG / BCM, Grenoble, France

Merci à Jacques van Helden, Université d'Aix-Marseille, pour ses slides en libre-accès

ENSIMAG 2A 2020-2021

Programmation dynamique ?

« Dynamic programming is a general method for optimization that involves computing and storing partial solutions to problems. Solutions that have already been found can be retrieved rather than being recomputed.

Dynamic programming algorithms are used throughout AI and computer science ».

Artificial Intelligence: Foundations of Computational Agents, 2nd Edition

David L. Poole and Alan K. Mackworth, 2017

Alignement de séquences par paires: pairwise sequence alignment

- Objectif: identifier les similarités entre deux séquences
  - Séquences d'ADN: ATGC + N
  - Séquences peptidiques == protéines: ACDEF...Y (20 acides aminés)

Alignements globaux (Needleman-Wunsch) versus locaux (Smith-Waterman)

- Alignement global
  - L'alignement final inclut obligatoirement les deux séquences complètes.

```
LQGPSKGTGKGS-SRSWDN
|----|--|||---|--|-
LN-ITKSAGKGAIMRLGDA
```

  - Approprié, par exemple, pour les protéines homologues qui sont conservées sur toute leur longueur.
  - Algorithme: ***Needleman-Wunsch*** (1970).

- Needleman, S. B. & Wunsch, C. D. (1970). A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. J Mol Biol 48, 443-53.
- Smith, T. F. & Waterman, M. S. (1981). Identification of common molecular subsequences. J Mol Biol 147, 195-7.

Alignements globaux (Needleman-Wunsch) versus locaux (Smith-Waterman)

- Alignement global
  - L'alignement final inclut obligatoirement les deux séquences complètes.

```
LQGPSKGTGKGS-SRSWDN
|----|--|||---|--|-
LN-ITKSAGKGAIMRLGDA
```

  - Approprié, par exemple, pour les protéines homologues qui sont conservées sur toute leur longueur.
  - Algorithme: ***Needleman-Wunsch*** (1970).
- Alignement local
  -

```
LQGPSKTGKGS-SSRIWDN
      |-|||
LN-ITKAGKGAIMRLGDA
```

    L'alignement final est restreint aux segments conservés.

```
KTGKG
|-|||
KAGKG
```

  - Approprié, par exemple, pour les protéines qui partagent un domaine commun, restreint à un segment de chaque séquence.
  - Algorithme: ***Smith-Waterman*** (1981).

- Needleman, S. B. & Wunsch, C. D. (1970). A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. J Mol Biol 48, 443-53.
- Smith, T. F. & Waterman, M. S. (1981). Identification of common molecular subsequences. J Mol Biol 147, 195-7.

Alignement de séquences par paires: pairwise sequence alignment

- Objectif: identifier les similarités entre deux séquences
  - Séquences d'ADN: ATGC + N
  - Séquences peptidiques == protéines: ACDEF...Y (20 acides aminés)

```
GATTACA et TATA?
          GATTAcA
             ||||
          ---TAtA

GATTACA et ATAC?
          GATTACA
           || ||
          -AT-AC-
```

Alignement de séquences par paires: pairwise sequence alignment

- Objectif: identifier les similarités entre deux séquences
  - Séquences d'ADN: ATGC + N
  - Séquences peptidiques == protéines: ACDEF...Y (20 acides aminés)

```
GATTACA et TATA?
          GATTAcA
             ||||
          ---TAtA

GATTACA et ATAC?
          GATTACA
           || ||
          -AT-AC-
```

- Score/coût d'une substitution, par exemple pour l'ADN: match +1, mismatch -1
- Insertions-délétions (indels), modèle linéaire de coût: -2 par '-'
- On cherche des alignements dont le score est maximal

- Alignement global: l'intégralité des deux séquences

Alignement de séquences par paires: pairwise sequence alignment

- Objectif: identifier les similarités entre deux séquences
  - Séquences d'ADN: ATGC + N
  - Séquences peptidiques == protéines: ACDEF...Y (20 acides aminés)

```
GATTACA et TATA?
         GATTAcA
            ||||
         ---TAtA
```

Score?

```
GATTACA et ATAC?
         GATTACA
          || ||
         -AT-AC-
```

Score?

- Score/coût d'une substitution, par exemple pour l'ADN: match +1, mismatch -1
- Insertions-délétions (indels), modèle linéaire de coût: -2 par '-'
- On cherche des alignements dont le score est maximal

- Alignement global: l'intégralité des deux séquences

Alignement de séquences par paires: pairwise sequence alignment

- Objectif: identifier les similarités entre deux séquences
  - Séquences d'ADN: ATGC + N
  - Séquences peptidiques == protéines: ACDEF...Y (20 acides aminés)

```
GATTACA et TATA?
         GATTAcA
            ||||
         ---TAtA
```

Score (global): -4

```
GATTACA et ATAC?
         GATTACA
          || ||
         -AT-AC-
```

Score (global): -2

- Score/coût d'une substitution, par exemple pour l'ADN: match +1, mismatch -1
- Insertions-délétions (indels), modèle linéaire de coût: -2 par '-'
- On cherche des alignements dont le score est maximal

- Alignement global: l'intégralité des deux séquences

Alignement de séquences par paires: pairwise sequence alignment

- Objectif: identifier les similarités entre deux séquences
  - Séquences d'ADN: ATGC + N
  - Séquences peptidiques == protéines: ACDEF...Y (20 acides aminés)

```
GATTACA et TATA?
         GATTAcA
            ||||
         ---TAtA
```

Score (global): -4

```
GATTACA et ATAC?
         GATTACA
          || ||
         -AT-AC-
```

Score (global): -2

- Score/coût d'une substitution, par exemple pour l'ADN: match +1, mismatch -1
- Insertions-délétions (indels), modèle linéaire de coût: -2 par '-'
- On cherche des alignements dont le score est maximal

- Alignement global: l'intégralité des deux séquences
- Alignement semi-global: ignorer les indels aux extrémités

Alignement de séquences par paires: pairwise sequence alignment

- Objectif: identifier les similarités entre deux séquences
  - Séquences d'ADN: ATGC + N
  - Séquences peptidiques == protéines: ACDEF...Y (20 acides aminés)

```
GATTACA et TATA?
         GATTAcA
            ||||
         ---TAtA
```

Score (global): -4
Score (semi-global): +2

```
GATTACA et ATAC?
         GATTACA
          || ||
         -AT-AC-
```

Score (global): -2
Score (semi-global): +2

- Score/coût d'une substitution, par exemple pour l'ADN: match +1, mismatch -1
- Insertions-délétions (indels), modèle linéaire de coût: -2 par '-'
- On cherche des alignements dont le score est maximal

- Alignement global: l'intégralité des deux séquences
- Alignement semi-global: ignorer les indels aux extrémités

Alignement de séquences par paires: pairwise sequence alignment

- Objectif: identifier les similarités entre deux séquences
  - Séquences d'ADN: ATGC + N
  - Séquences peptidiques == protéines: ACDEF...Y (20 acides aminés)

```
GATTACA et TATA?
         GATTAcA
            ||||
         ---TAtA
```

Score (global): -4
Score (semi-global): +2

```
GATTACA et ATAC?
         GATTACA
          || ||
         -AT-AC-
```

Score (global): -2
Score (semi-global): +2
D'autres alignements semi-globaux aussi bons?

- Score/coût d'une substitution, par exemple pour l'ADN: match +1, mismatch -1
- Insertions-délétions (indels), modèle linéaire de coût: -2 par '-'
- On cherche des alignements dont le score est maximal

- Alignement global: l'intégralité des deux séquences
- Alignement semi-global: ignorer les indels aux extrémités

Alignement de séquences par paires: pairwise sequence alignment

- Objectif: identifier les similarités entre deux séquences
  - Séquences d'ADN: ATGC + N
  - Séquences peptidiques == protéines: ACDEF...Y (20 acides aminés)

```
GATTACA et TATA?
         GATTAcA
            ||||
         ---TAtA
```

Score (global): -4
Score (semi-global): +2

```
GATTACA et ATAC?
         GATTACA
          || ||
         -AT-AC-
```

Score (global): -2
Score (semi-global): +2
D'autres alignements semi-globaux aussi bons?

```
        GATTACA
         | |||
        -A-TAC-
```

Score (global): -2
Score (semi-global): +2

```
         GAtTACA
           ||||
         --aTAC-
```

Score (global): -4
Score (semi-global): +2

Alignement de séquences par paires: pairwise sequence alignment

- Objectif: identifier les similarités entre deux séquences
  - Séquences d'ADN: ATGC + N
  - Séquences peptidiques == protéines: ACDEF...Y (20 acides aminés)

```
GATTACA et TATA?
          GATTAcA
             ||||
          ---TAtA
```

Score (global): -4
Score (semi-global): +2

```
GATTACA et ATAC?
          GATTACA
           || ||
          -AT-AC-
```

Score (global): -2
Score (semi-global): +2

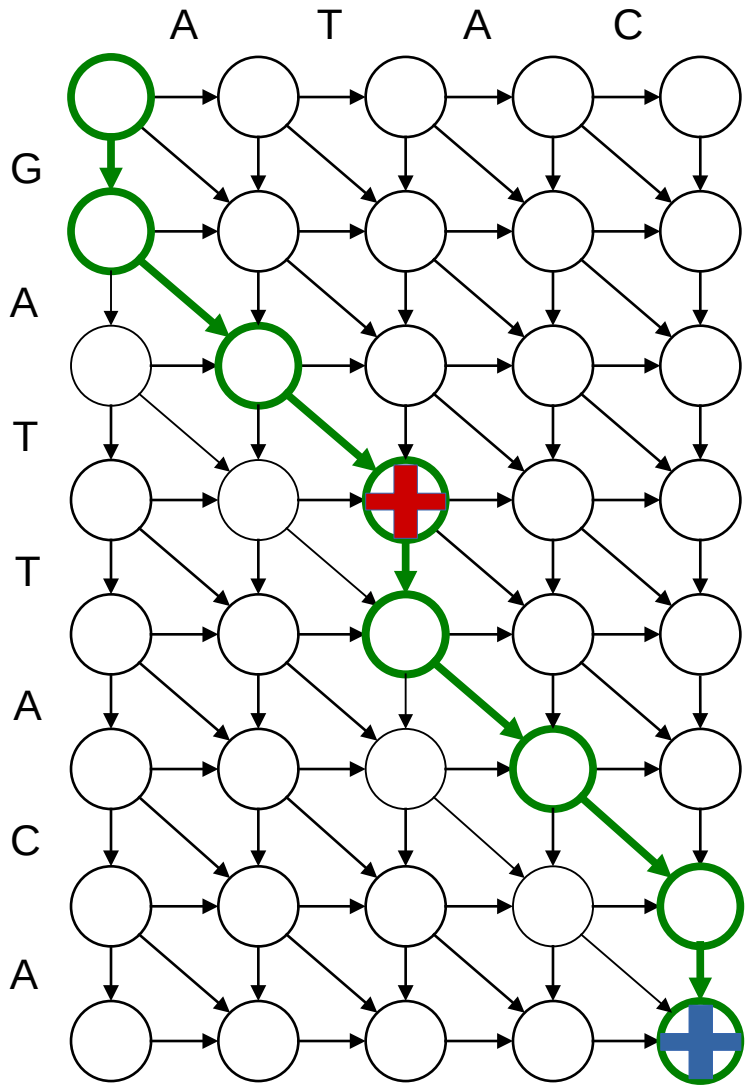
- Score/coût d'une substitution, par exemple pour l'ADN: match +1, mismatch -1
- Insertions-délétions (indels), modèle linéaire de coût: -2 par '-'
- On cherche des alignements dont le score est maximal

- Alignement global: l'intégralité des deux séquences
- Alignement semi-global: ignorer les indels aux extrémités
- **Alignement local: sous-séquences**

Algorithme - programmation dynamique

Idée: remplir une matrice (n+1,p+1)

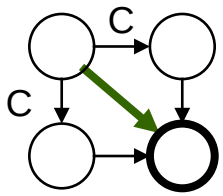
Un chemin de la case (0,0) à la case (i,j) représente un alignement des préfixes de longueurs i et j des deux séquences



Algorithme – déplacements dans la matrice

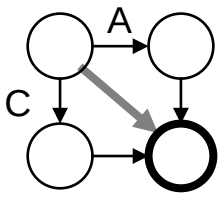
Déplacement diagonal: substitution (match ou mismatch)

Match



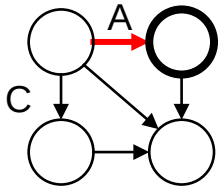
C
C

Mismatch



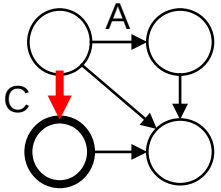
A
C

Déplacement horizontal: insertion d'un '-' dans la séquence verticale



A
-

Déplacement vertical: insertion d'un '-' dans la séquence horizontale



-
C

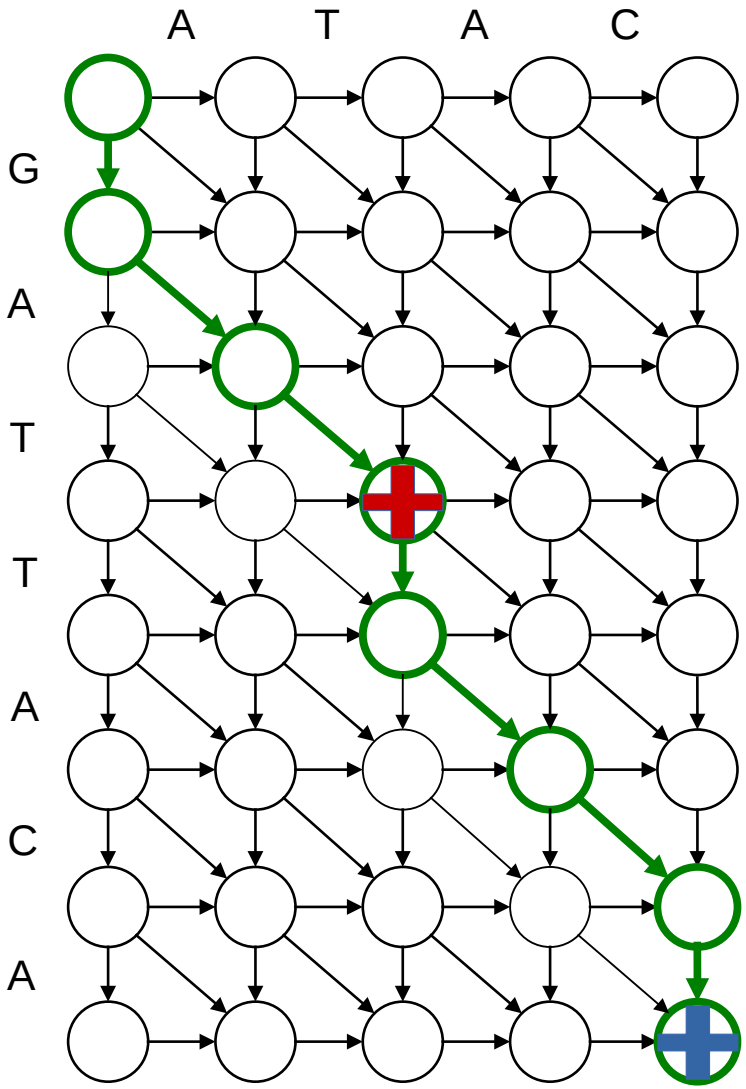
Algorithme - programmation dynamique

Idée: remplir une matrice (n+1,p+1)

Un chemin de la case (0,0) à la case (i,j) représente un alignement des préfixes de longueurs i et j des deux séquences

Exemple rouge+vert:

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



Algorithme - programmation dynamique

Idée: remplir une matrice (n+1,p+1)

Un chemin de la case (0,0) à la case (i,j) représente un alignement des préfixes de longueurs i et j des deux séquences

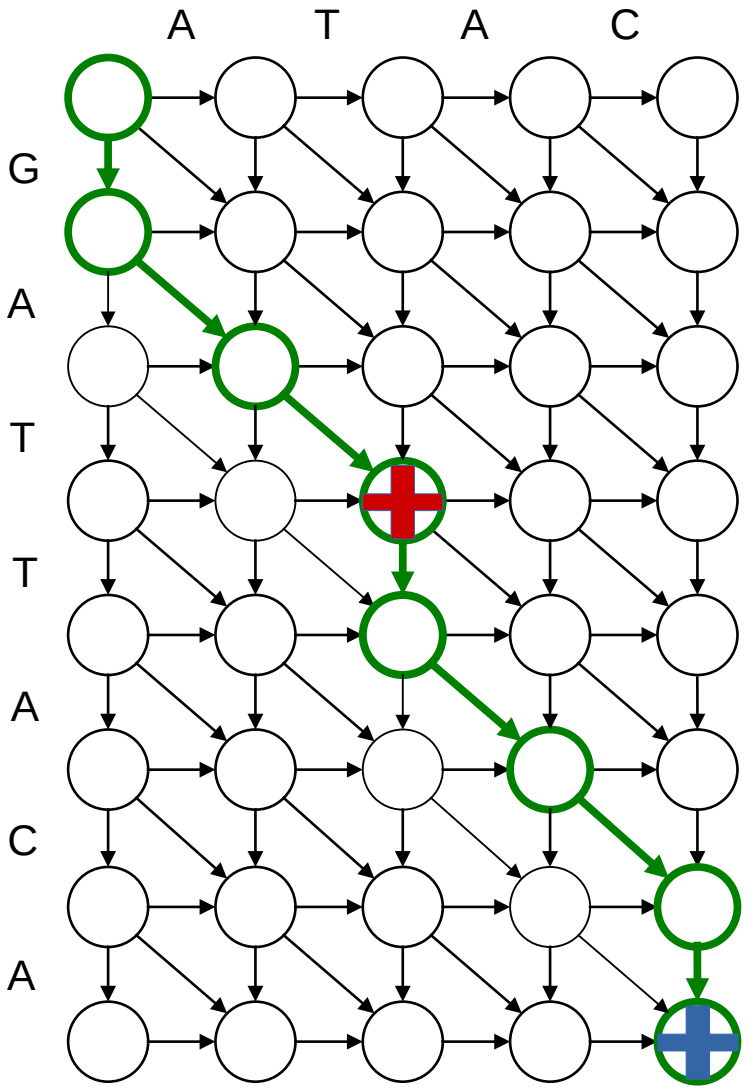
Exemple rouge+vert:

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

Un alignement global est un chemin du coin haut-gauche jusqu'au coin bas-droit

Exemple bleu+vert:

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



Algorithme - programmation dynamique

Idée: remplir une matrice (n+1,p+1)

Un chemin de la case (0,0) à la case (i,j) représente un alignement des préfixes de longueurs i et j des deux séquences

Exemple rouge+vert:

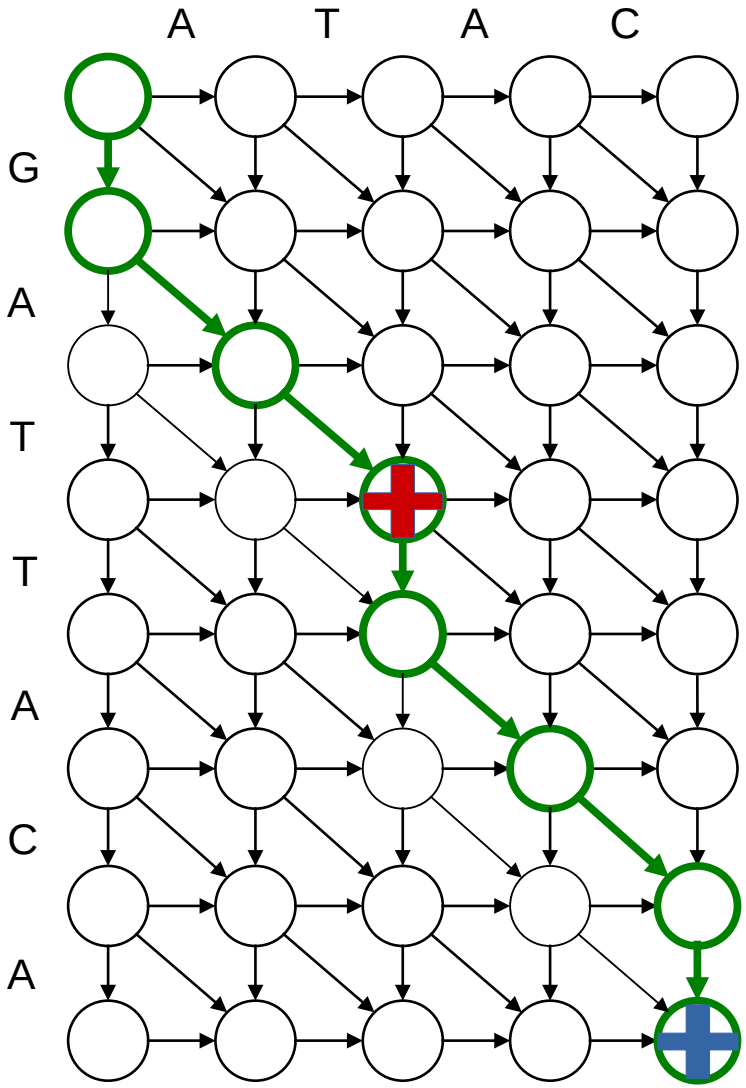
```
- A T
  | |
G A T
```

Un alignement global est un chemin du coin haut-gauche jusqu'au coin bas-droit

Exemple bleu+vert:

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

Un alignement semi-global est...?



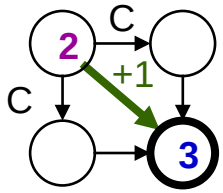
Algorithme – scores

Chaque case contiendra le score du ou des meilleurs alignements de préfixes aboutissant à cette case

Exemple de modèle de coût:

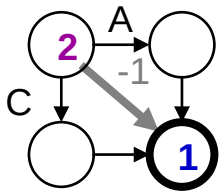
- match +1
- mismatch -1
- indel -2

Match

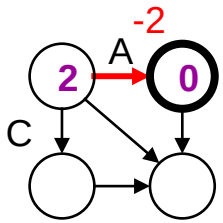


C
C

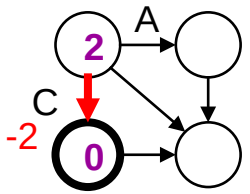
Mismatch



A
C



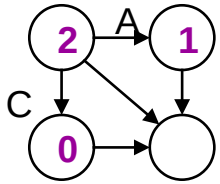
A
-

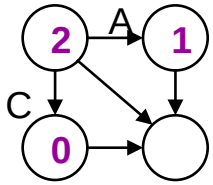


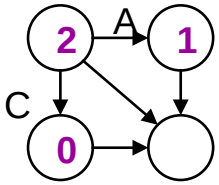
-
C

Algorithme – scores & meilleur chemin

Exemple 1

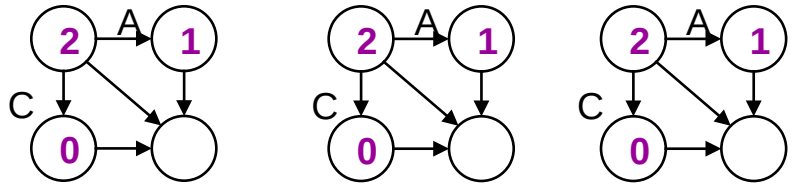






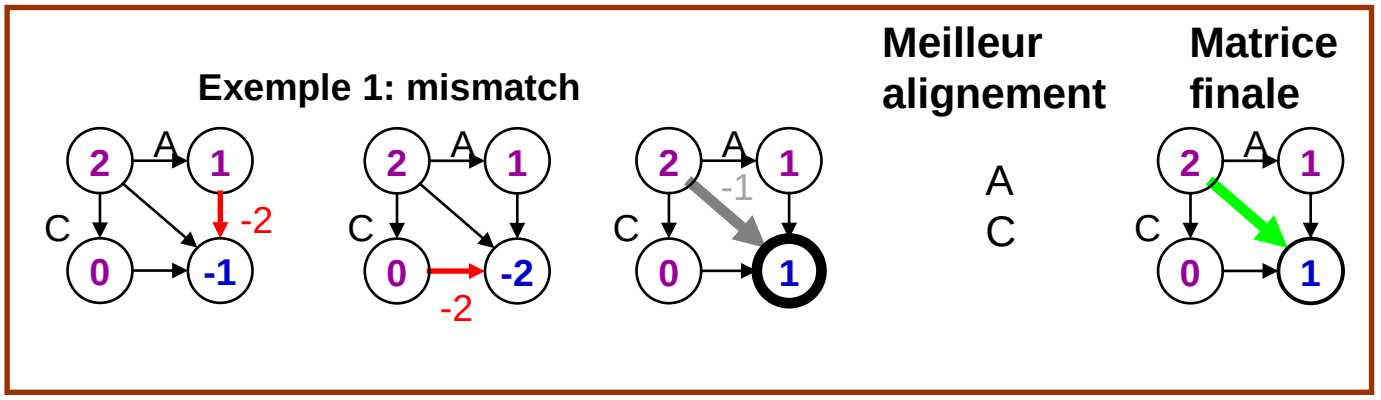
Algorithme – scores & meilleur chemin

Exemple 1



S(i,j) = max{ S(i-1,j-1) + subst(s1[i-1],s2[j-1]) ,
S(i-1,j) + indel ,
S(i,j-1) + indel }

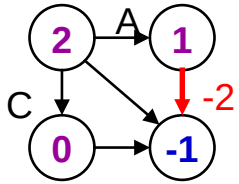
Algorithme – scores & meilleur chemin

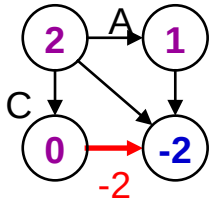


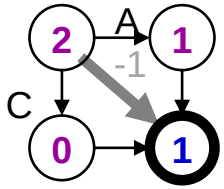
S(i,j) = max{ S(i-1,j-1) + subst(s1[i-1],s2[j-1]) ,
S(i-1,j) + indel ,
S(i,j-1) + indel }

Algorithme – scores & meilleur chemin

Exemple 1: mismatch



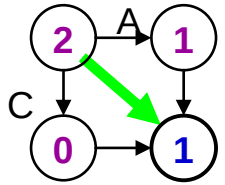




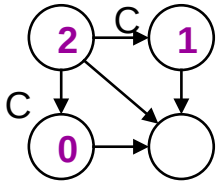
Meilleur alignement

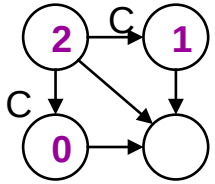
A
C

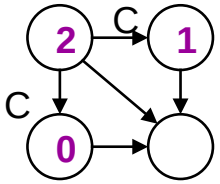
Matrice finale



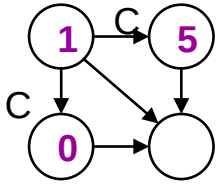
Exemple 2

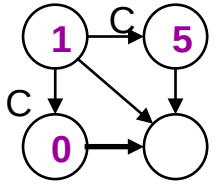


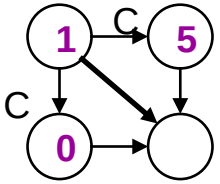




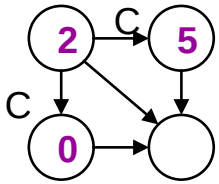
Exemple 3

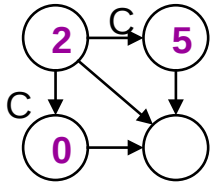


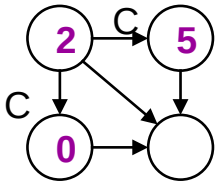




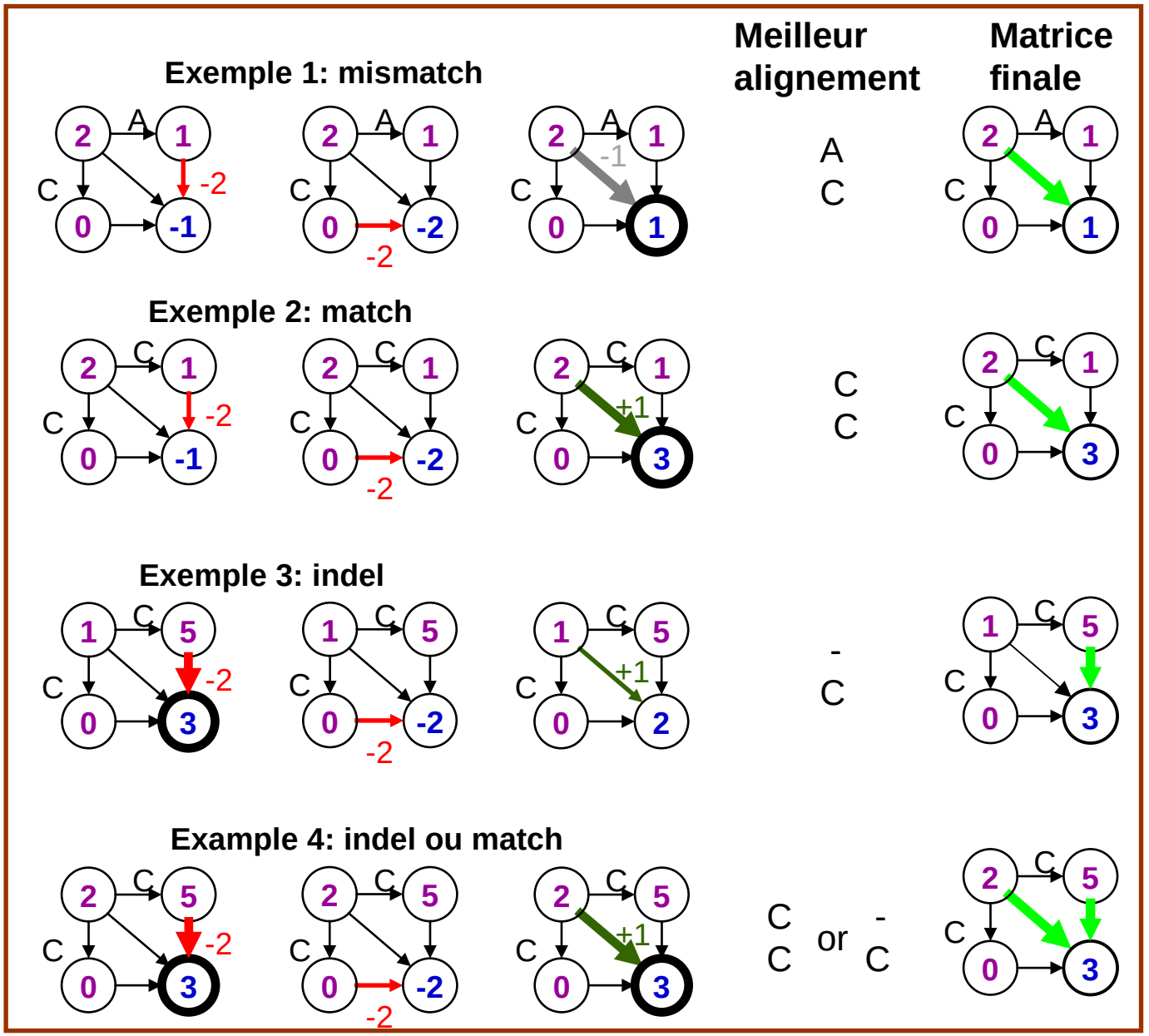
Exemple 4







Algorithme – scores & meilleur chemin

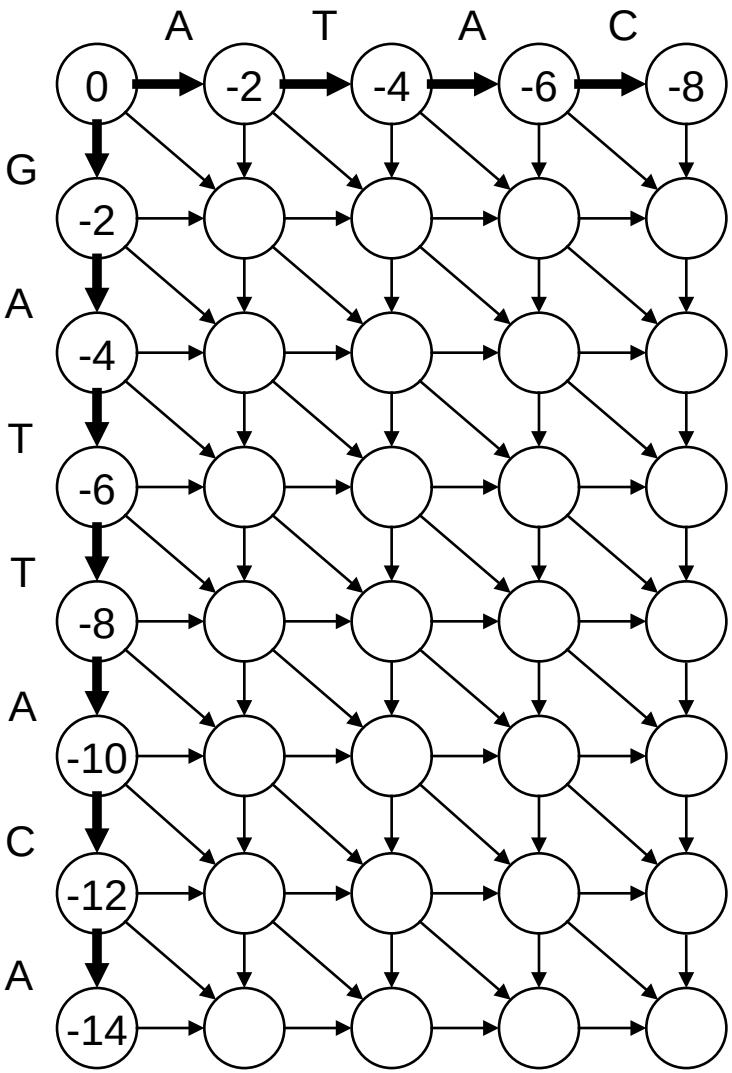


Algorithme – initialisation du score

Alignement global

Exemple de modèle de coût:

- match +1
- mismatch -1
- indel -2



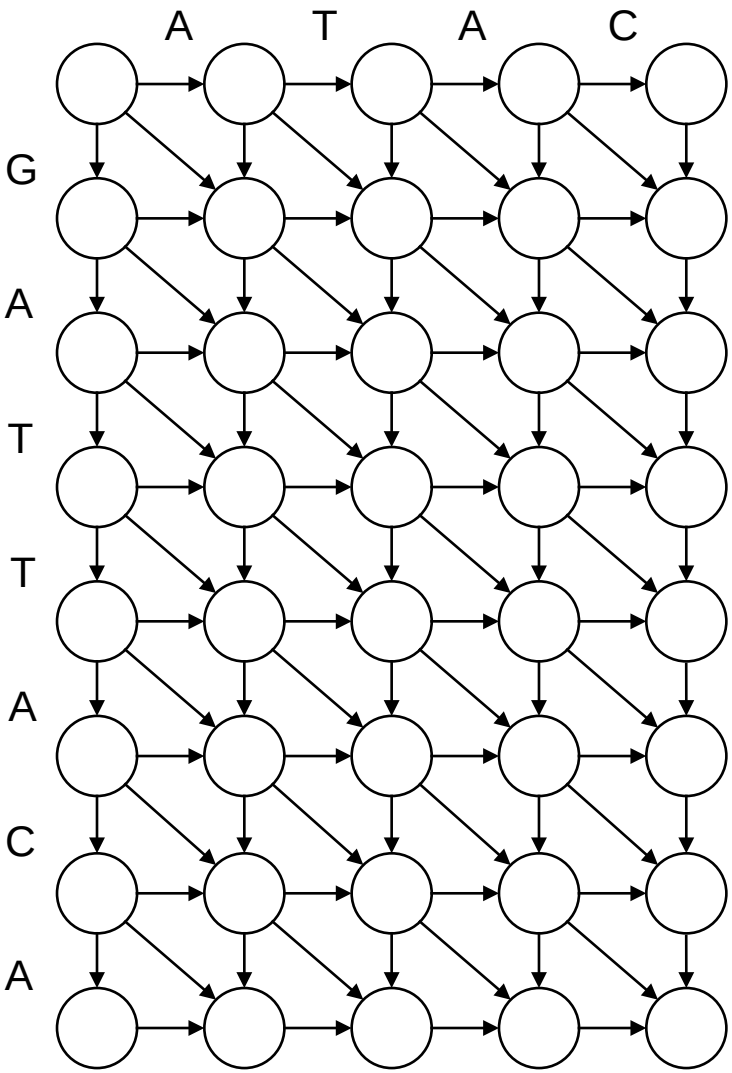
Algorithme – initialisation du score

Alignement global

Alignement semi-global?

Exemple de modèle de coût:

- match +1
- mismatch -1
- indel -2

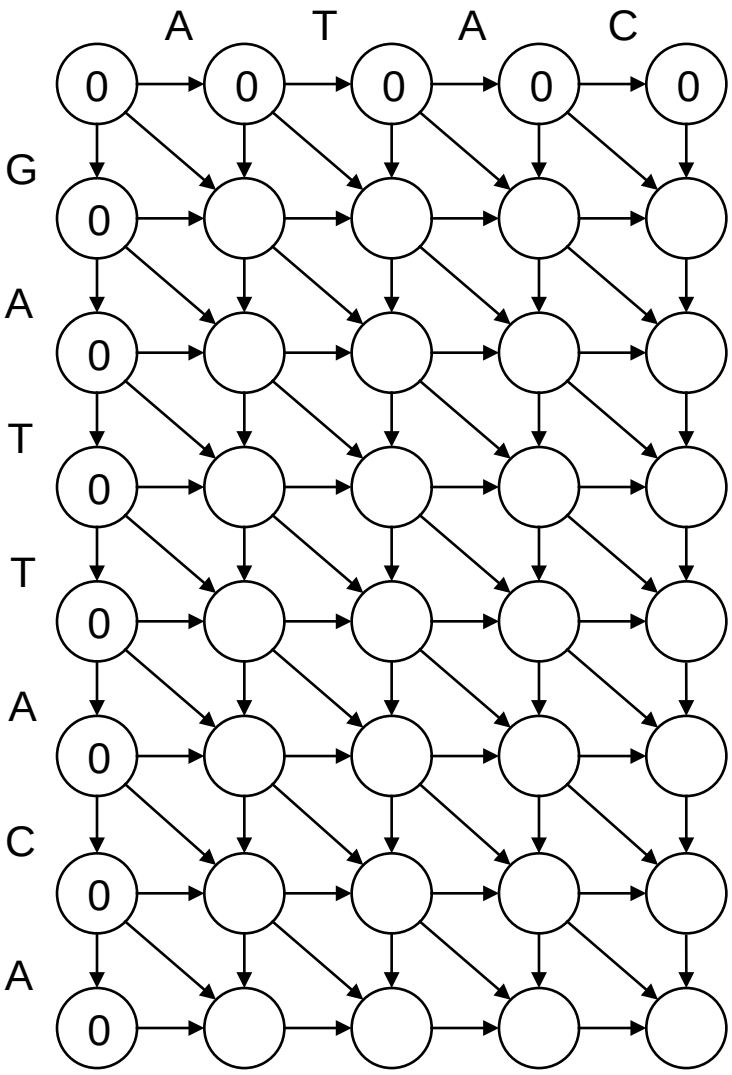


Algorithme – initialisation du score

Alignement semi-global

Exemple de modèle de coût:

- match +1
- mismatch -1
- indel -2

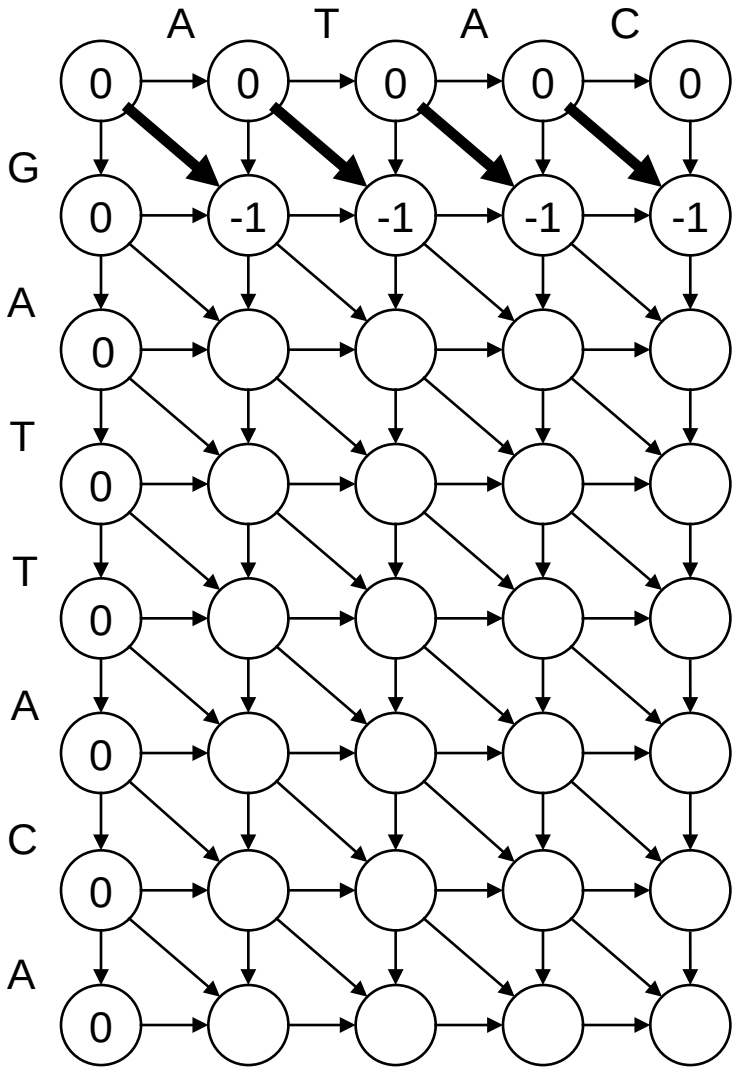


Algorithme semi-global – remplissage de la matrice

1. Initialisation -> premières ligne et colonne

2. On remplit la seconde ligne de gauche à droite (ou la seconde colonne de haut en bas).
On retient:

- le meilleur score
- le ou les chemins qui l'ont produit



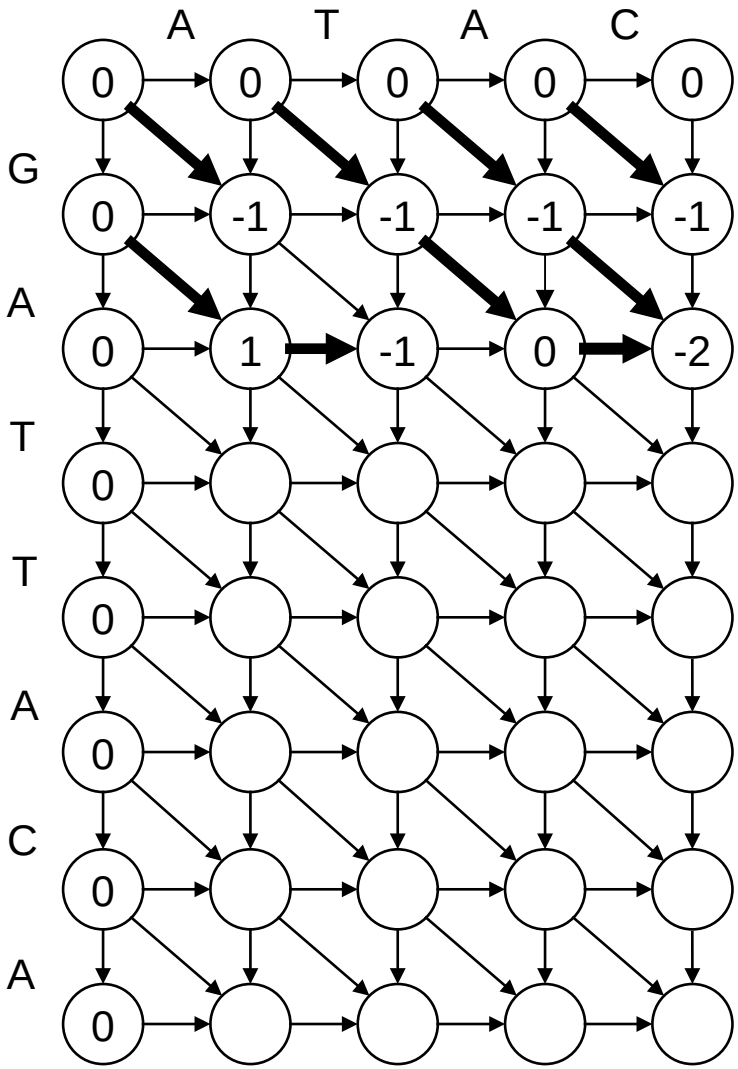
Algorithme semi-global – remplissage de la matrice

1. Initialisation -> premières ligne et colonne

2. On remplit la seconde ligne de gauche à droite (ou la seconde colonne de haut en bas).
On retient:

- le meilleur score
- le ou les chemins qui l'ont produit

3. Remplissage de la 3ème ligne: idem



Algorithme semi-global – remplissage de la matrice

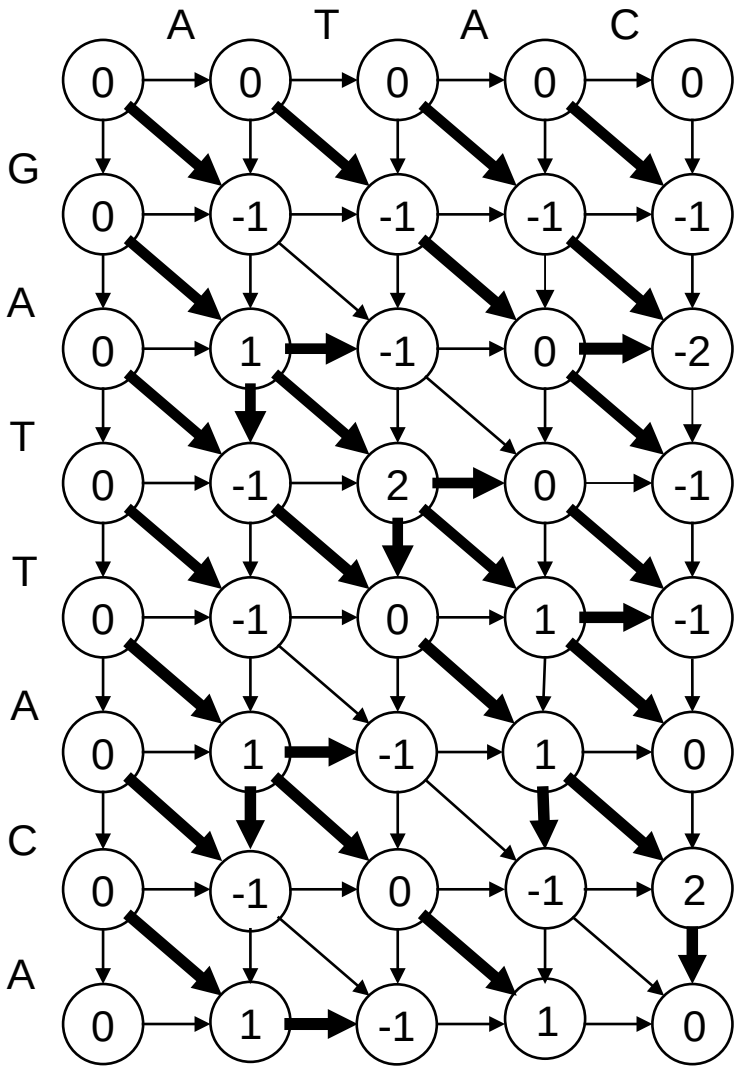
1. Initialisation -> premières ligne et colonne

2. On remplit la seconde ligne de gauche à droite (ou la seconde colonne de haut en bas).
On retient:

- le meilleur score
- le ou les chemins qui l'ont produit

3. Remplissage de la 3ème ligne: idem

4. On itère... -> matrice remplie!



Algorithme semi-global – remplissage de la matrice

1. Initialisation -> premières ligne et colonne

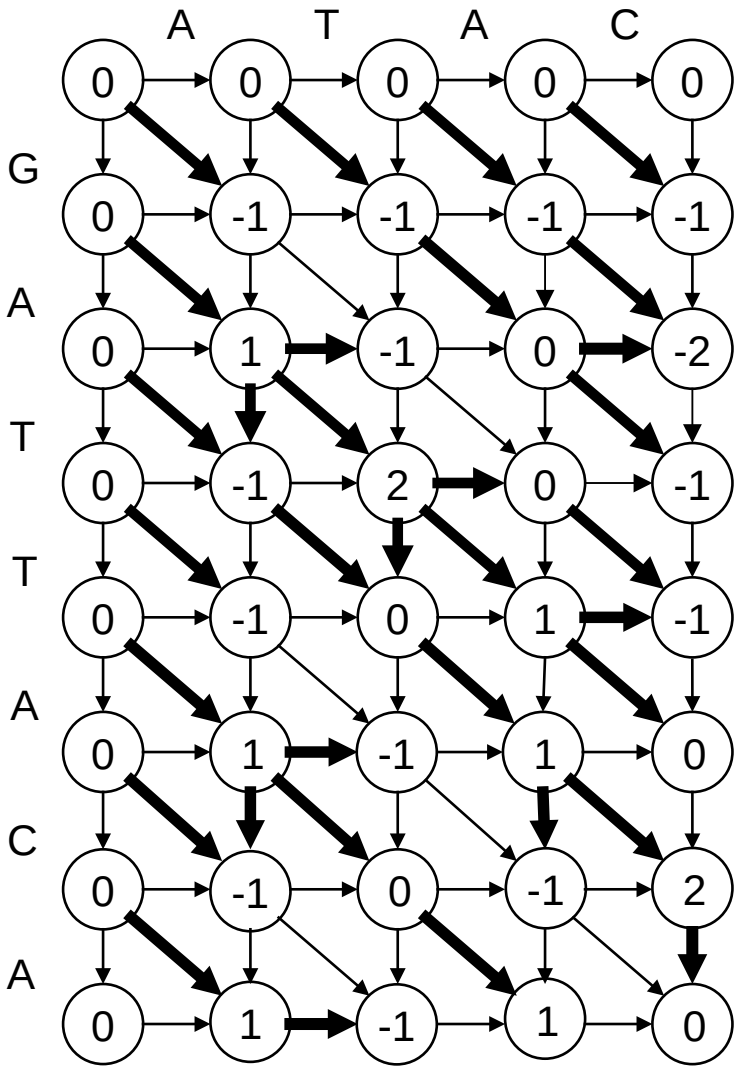
2. On remplit la seconde ligne de gauche à droite (ou la seconde colonne de haut en bas).
On retient:

- le meilleur score
- le ou les chemins qui l'ont produit

3. Remplissage de la 3ème ligne: idem

4. On itère... -> matrice remplie!

5. Global: seule l'initialisation aurait été différente, ensuite on partirait de la case bas-droite et on remonterait en suivant les chemins optimaux jusqu'à atteindre la case haut-gauche...



Algorithme semi-global – remplissage de la matrice

1. Initialisation -> premières ligne et colonne

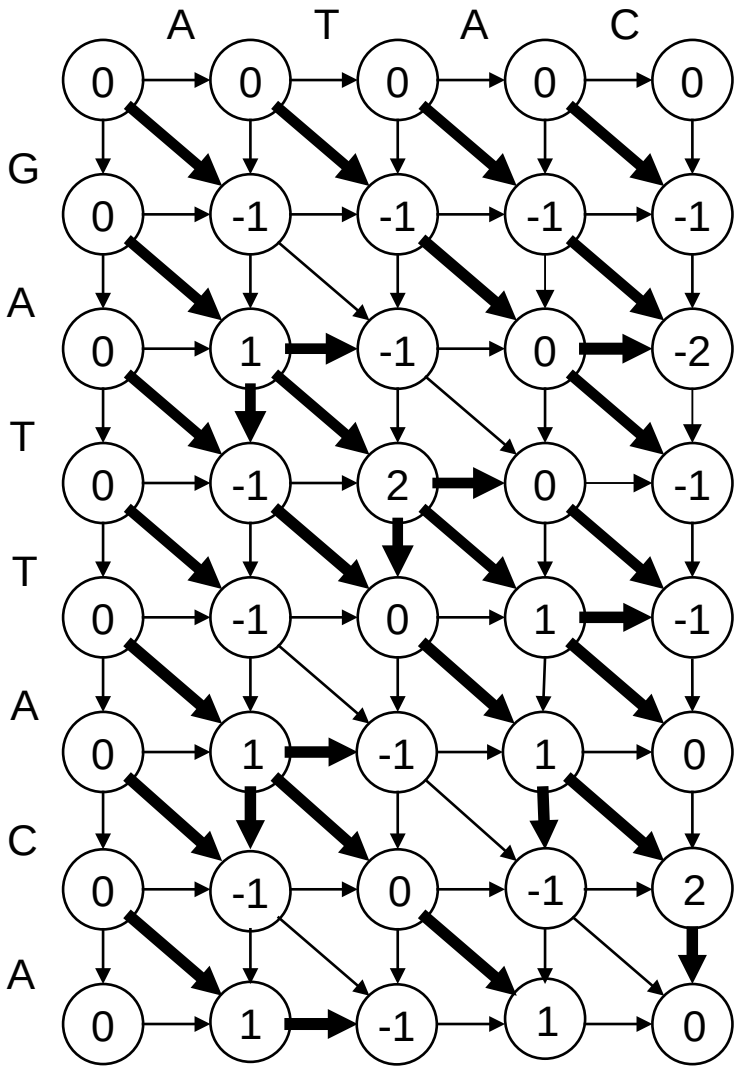
2. On remplit la seconde ligne de gauche à droite (ou la seconde colonne de haut en bas).
On retient:

- le meilleur score
- le ou les chemins qui l'ont produit

3. Remplissage de la 3ème ligne: idem

4. On itère... -> matrice remplie!

5. Semi-global: on part de **???** et on remonte en suivant les chemins optimaux jusqu'à atteindre **???**



Algorithme semi-global – remplissage de la matrice

1. Initialisation -> premières ligne et colonne

2. On remplit la seconde ligne de gauche à droite (ou la seconde colonne de haut en bas).
On retient:

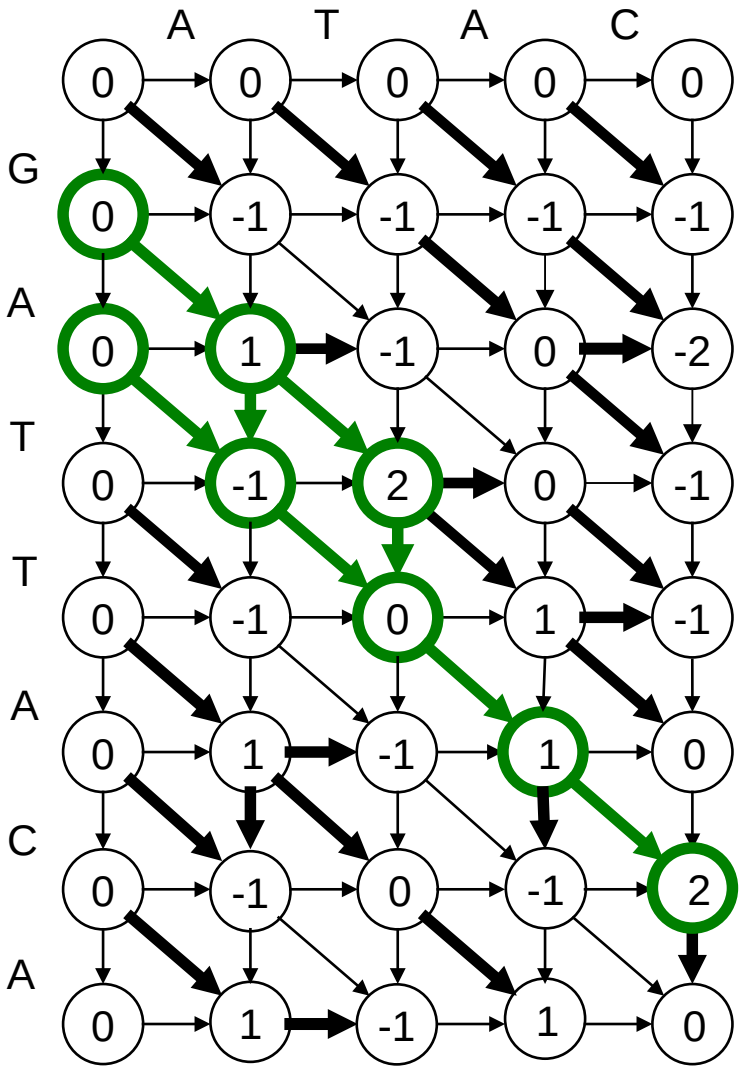
- le meilleur score
- le ou les chemins qui l'ont produit

3. Remplissage de la 3ème ligne: idem

4. On itère... -> matrice remplie!

5. Semi-global: on part de **la/les cases de score max dans la dernière ligne/colonne** et on remonte en suivant les chemins optimaux jusqu'à atteindre **une case de la première ligne/colonne**

→ **les alignements optimaux**



Algorithme semi-global – remplissage de la matrice

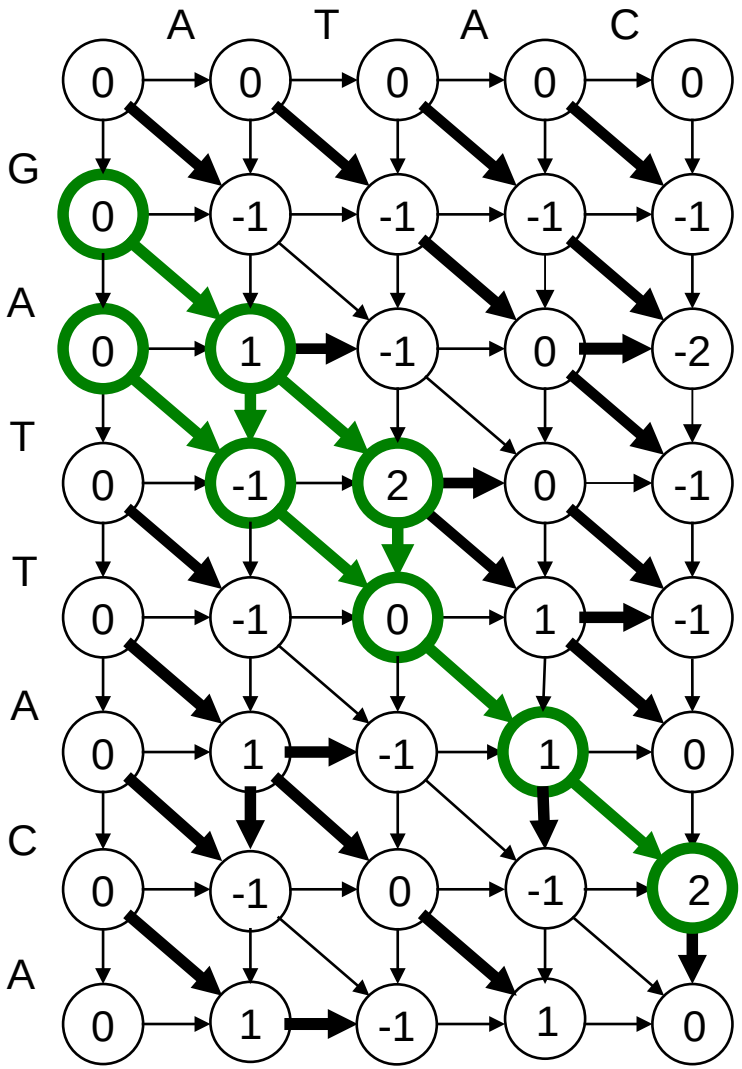
GATTACA et ATAC?

Score (semi-global): +2

```
GATTACA
 || ||
-AT-AC-
```

```
GATTACA
 | |||
-A-TAC-
```

```
GAtTACA
  ||||
--aTAC-
```



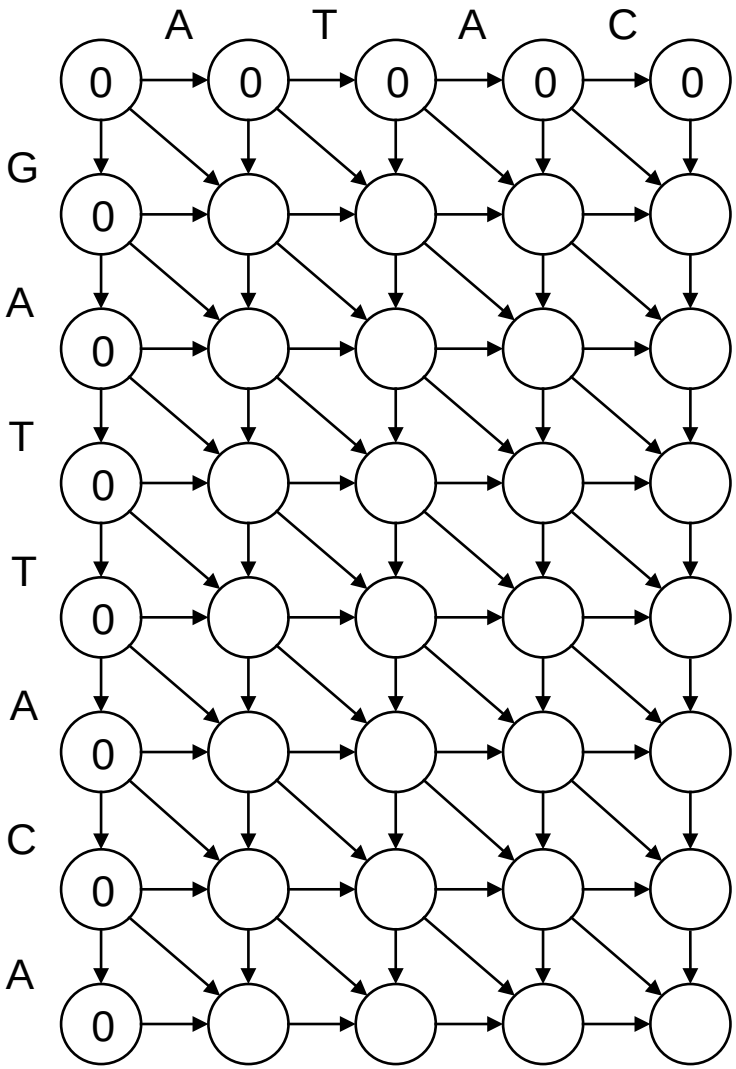
Algorithme de Smith-Watmerman: alignement local

Alignement **local**: un alignement peut commencer n'importe où dans la matrice

→

Même initialisation que semi-global, et en plus tout score négatif est remplacé par zéro (sans prédécesseur: ce sera la début potentiel d'un alignement local optimal)

S(i,j) = max{ S(i-1,j-1) + subst(s1[i-1],s2[j-1]) ,
S(i-1,j) + indel ,
S(i,j-1) + indel ,
0 }



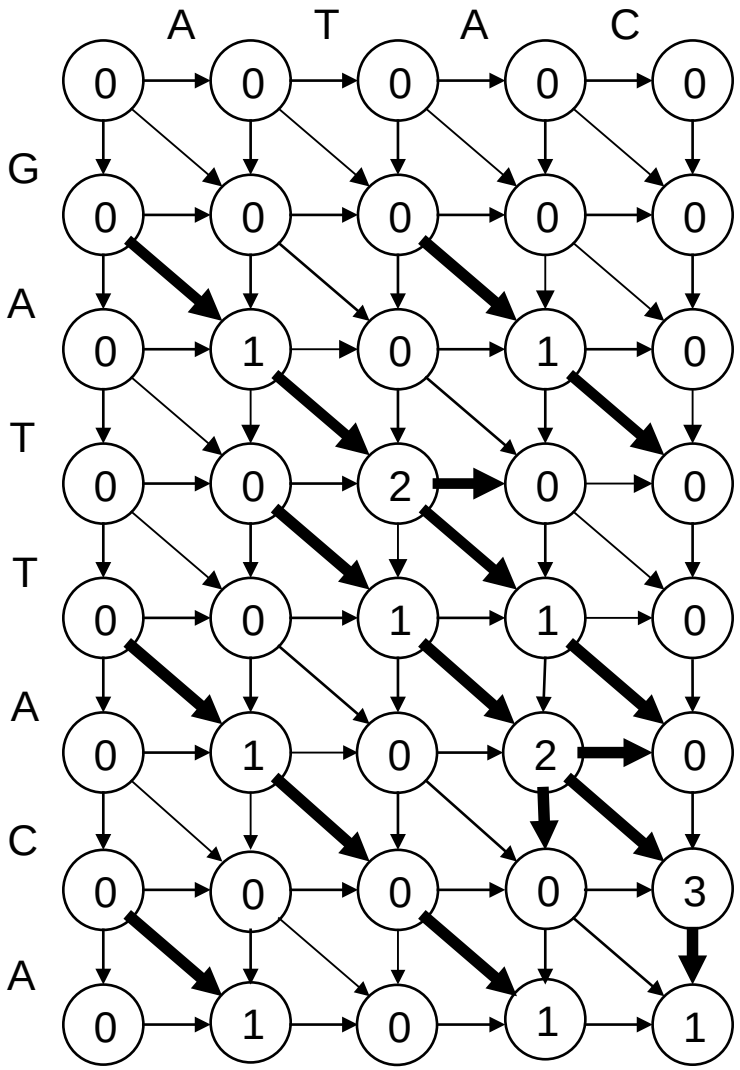
Algorithme de Smith-Watmerman: alignement local

Alignement **local**: un alignement peut commencer n'importe où dans la matrice

→

Même initialisation que semi-global, et en plus tout score négatif est remplacé par zéro (sans prédécesseur: ce sera la début potentiel d'un alignement local optimal)

S(i,j) = max{ S(i-1,j-1) + subst(s1[i-1],s2[j-1]) ,
S(i-1,j) + indel ,
S(i,j-1) + indel ,
0 }



Algorithme de Smith-Watmerman: alignement local

Alignement **local**: un alignement peut commencer n'importe où dans la matrice

→

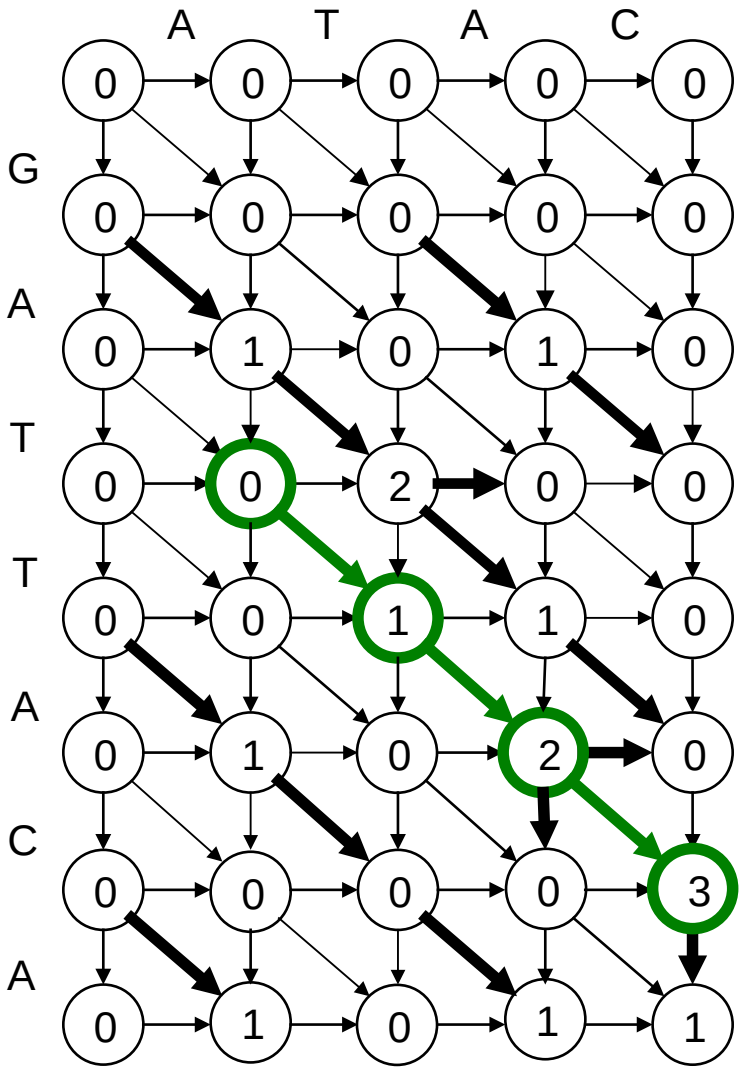
Même initialisation que semi-global, et en plus tout score négatif est remplacé par zéro (sans prédécesseur: ce sera la début potentiel d'un alignement local optimal)

Un alignement peut terminer n'importe où

→

on trouve les cases de score maximal dans **toute** la matrice: ce sont les fins des alignements optimaux

On remonte jusqu'à une case de score nul sans prédécesseur: début de l'alignement optimal considéré



Algorithme de Smith-Watmerman: alignement local

Alignement **local**: un alignement peut commencer n'importe où dans la matrice

→

Même initialisation que semi-global, et en plus tout score négatif est remplacé par zéro (sans prédécesseur: ce sera la début potentiel d'un alignement local optimal)

Un alignement peut terminer n'importe où

→

on trouve les cases de score maximal dans **toute** la matrice: ce sont les fins des alignements optimaux

On remonte jusqu'à une case de score nul sans prédécesseur: début de l'alignement optimal considéré

Alignement local optimal (score 3) de l'exemple:

```
(gat) TAC (a)
      |||
  (a) TAC
```