

# Modelos com Proporção entre Operações e Regiões Intergênicas Rígidas e Flexíveis

Defesa de Tese de Doutorado

---

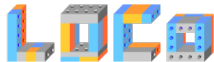
Candidato: **Klairton de Lima Brito**

Orientador: **Prof. Dr. Zanoni Dias**

Coorientador: **Prof. Dr. Ulisses Martins Dias**

16 de Dezembro de 2022

Laboratório de Otimização Combinatória  
Instituto de Computação  
Universidade Estadual de Campinas



# Agenda

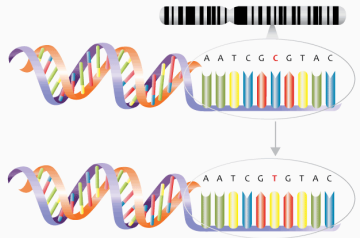
1. Introdução
2. Conceitos e Definições
3. Modelos com Proporção entre Operações
4. Modelos Intergênicos Rígidos
5. Modelos Intergênicos Flexíveis
6. Conclusões

# Introdução

---

# Motivação

- Processo evolutivo
- Mutações genéticas
- Rearranjos de genoma:
  - Reversão
  - Transposição
  - Inserção
  - Deleção
- Distância evolutiva



# Conceitos e Definições

---

# Representação dos Genomas

- Existem diferentes estruturas que podem ser utilizadas para representar um genoma:
  - Strings
  - Permutações
- Representações utilizadas:
  - Clássica
  - Intergênica rígida
  - Intergênica flexível
- Assumimos que:
  - Cada gene no genoma é único
  - Os genomas comparados compartilham o mesmo conjunto de genes

# Representação Clássica

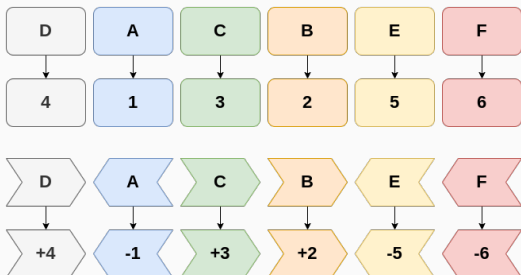


Figura 1: Exemplo de representações clássicas com e sem sinais.

# Representação Intergênica Rígida

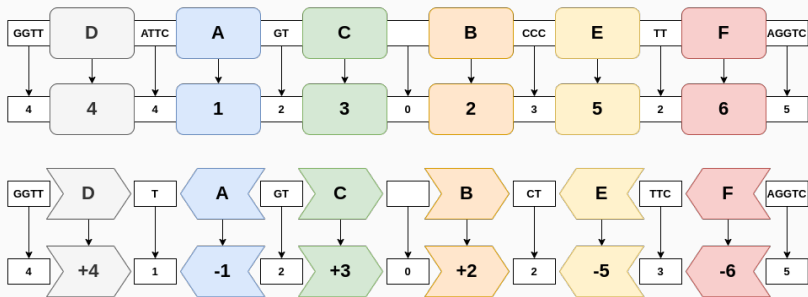


Figura 2: Exemplo de representações intergênicas rígidas com e sem sinais.



# Representação Intergênica Flexível

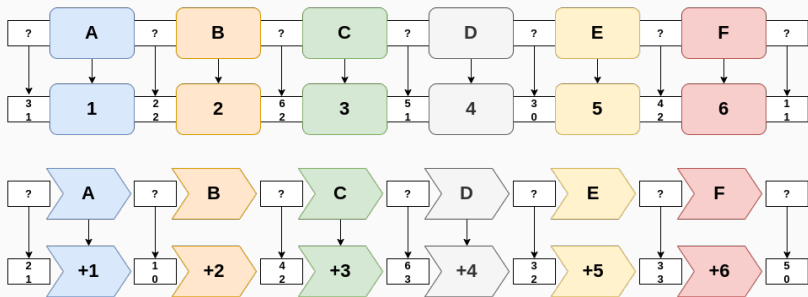


Figura 3: Exemplo de representações intergênicas flexíveis com e sem sinais.

# Representação dos genomas

## Representações

- Clássica:  $(\pi)$
- Intergênica rígida:  $(\pi, \check{\pi})$
- Intergênica flexível:  $(\pi, \check{\pi}^{\min}, \check{\pi}^{\max})$

## Características dos Elementos

- $\pi_i$  representa o gene na posição  $i$
- $\check{\pi}_i$  indica o tamanho da região intergênica na posição  $i$
- $\check{\pi}_i^{\min}$  e  $\check{\pi}_i^{\max}$  indicam, respectivamente, o tamanho mínimo e máximo permitido para o tamanho da região intergênica na posição  $i$ , onde  $\check{\pi}_i^{\min} \leq \check{\pi}_i^{\max}$

# Modelo de Rearranjo

## Modelo de Rearranjo

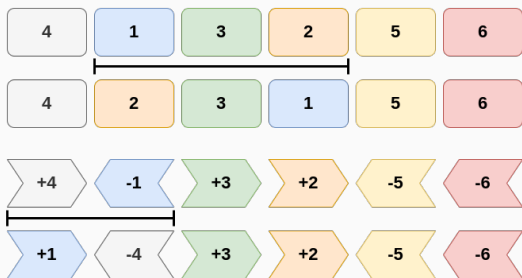
Determina o conjunto de eventos de rearranjo que podem ser utilizados para transformar um genoma em outro

## Eventos Conservativos

- Reversão
- Transposição
- Move

## Eventos Não Conservativos

- Indel:
  - Inserção
  - Deleção



**Figura 4:** Reversões sendo aplicadas em representações clássicas com e sem sinais.

# Transposição $\tau^{(i,j,k)}$

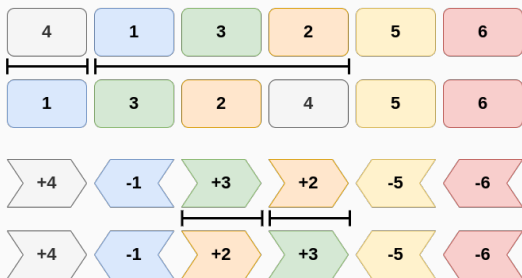
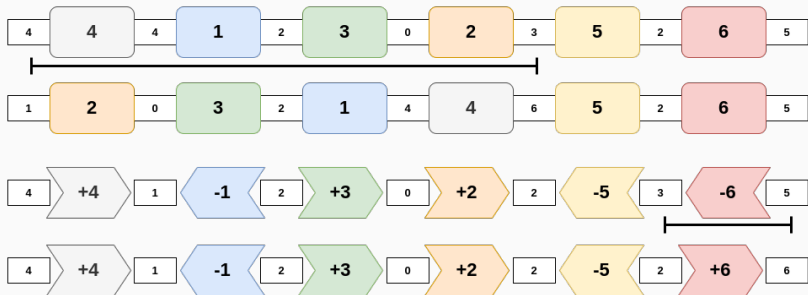


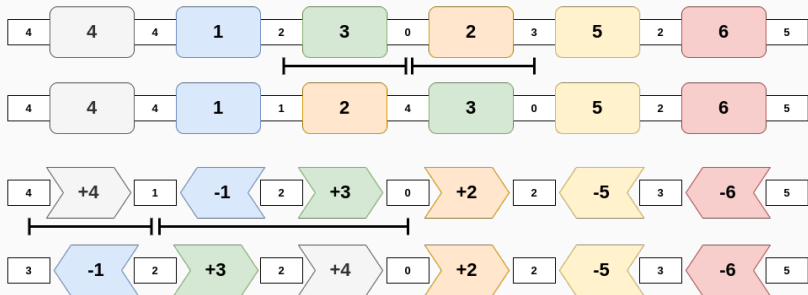
Figura 5: Transposições sendo aplicadas em representações clássicas com e sem sinais.

# Reversão Intergênica $\rho_{(x,y)}^{(i,j)}$



**Figura 6:** Reversões intergênicas sendo aplicadas em representações intergênicas rígidas com e sem sinais.

# Transposição Intergênica $\tau_{(x,y,z)}^{(i,j,k)}$



**Figura 7:** Transposições intergênicas sendo aplicadas em representações intergênicas rígidas com e sem sinais.

# Move Intergênico $\mu_{(x)}^{(i,j)}$

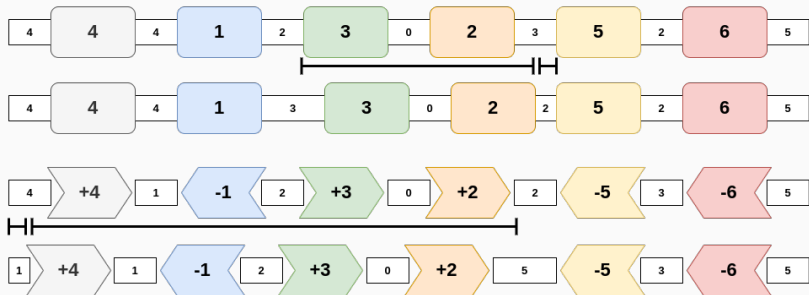
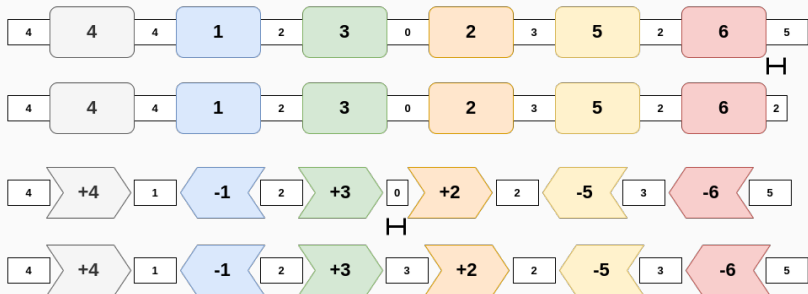


Figura 8: Moves intergênicos sendo aplicados em representações intergênicas rígidas com e sem sinais.



# Indel Intergênico $\delta_{(x)}^{(i)}$



**Figura 9:** Indels intergênicos sendo aplicados em representações intergênicas rígidas com e sem sinais.

## Instâncias

- Clássica:
  - $(\pi, \iota)$
- Intergênica rígida:
  - $((\pi, \check{\pi}), (\iota, \check{\iota}))$
- Intergênica flexível:
  - $((\pi, \check{\pi}), (\iota, \check{\iota}^{\min}, \check{\iota}^{\max}))$

## Forma Estendida

- $\pi_0 = 0$  e  $\pi_{n+1} = n + 1$
- $\iota_0 = 0$  e  $\iota_{n+1} = n + 1$

# Modelos com Proporção entre Operações

---

## Cenário Evolutivo

- Probabilidade de um evento de rearranjo afetar o genoma
- Abordagens conhecidas:
  - Não ponderada
  - Ponderada

## Questionamento

Existe a garantia que os eventos com menor peso, supostamente os mais frequentes em um cenário evolutivo, serão realmente os mais utilizados pelos algoritmos?

## Exemplo

$$\begin{aligned}\pi &= (+0 \ \underline{-1 \ +4 \ -8 \ +3 \ +5} \ +2 \ -7 \ -6 \ +9) \\ \pi^1 &= \pi \cdot \rho^{(1,5)} = (+0 \ -5 \ \underline{-3 \ +8} \ \underline{-4 \ +1 \ +2} \ -7 \ -6 \ +9) \\ \pi^2 &= \pi^1 \cdot \tau^{(2,4,9)} = (+0 \ \underline{-5 \ -4} \ \underline{+1 \ +2} \ \underline{-7 \ -6} \ -3 \ +8 \ +9) \\ \pi^3 &= \pi^2 \cdot \tau^{(1,3,7)} = (+0 \ +1 \ +2 \ \underline{-7 \ -6 \ -5 \ -4 \ -3} \ +8 \ +9) \\ \pi^4 &= \pi^3 \cdot \rho^{(3,7)} = (+0 \ +1 \ +2 \ +3 \ +4 \ +5 \ +6 \ +7 \ +8 \ +9)\end{aligned}$$

## Solução

$$S = (\rho^{(1,5)}, \tau^{(2,4,9)}, \tau^{(1,3,7)}, \rho^{(3,7)})$$

## Exemplo

$$\begin{aligned}\pi &= (+0 -1 \underline{+4 -8 +3 +5 +2 -7 -6} +9) \\ \pi^1 &= \pi \cdot \rho^{(2,8)} = (+0 -1 \underline{+6 +7 -2} -5 -3 +8 -4 +9) \\ \pi^2 &= \pi^1 \cdot \rho^{(2,4)} = (+0 -1 +2 -7 -6 -5 \underline{-3 +8} \underline{-4} +9) \\ \pi^3 &= \pi^2 \cdot \tau^{(6,8,9)} = (+0 \underline{-1} +2 -7 -6 -5 -4 -3 +8 +9) \\ \pi^4 &= \pi^3 \cdot \rho^{(1,1)} = (+0 +1 +2 \underline{-7 -6 -5 -4 -3} +8 +9) \\ \pi^5 &= \pi^4 \cdot \rho^{(3,7)} = (+0 +1 +2 +3 +4 +5 +6 +7 +8 +9)\end{aligned}$$

## Solução com Abordagem de Proporção

$$S' = (\rho^{(2,8)}, \rho^{(2,4)}, \tau^{(6,8,9)}, \rho^{(1,1)}, \rho^{(3,7)})$$

## Problema de Ordenação de Permutações por Reversões e Transposições com Restrição de Proporção ( $Sb_pRT$ )

- Entrada:
  - Instância clássica com ou sem sinais
  - Um número racional  $k$ , com  $k \in [0..1]$
- Saída:
  - Uma sequência de eventos de reversão e transposição  $S$ , tal que
$$\frac{|S_p|}{|S|} \geq k$$

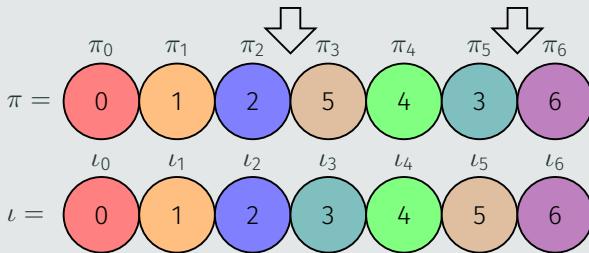
## Estruturas Utilizadas

- Breakpoints:
  - Tipo um:  $|\pi_{i+1} - \pi_i| \neq 1$
  - Tipo dois:  $\pi_{i+1} - \pi_i \neq 1$
- Grafo de ciclos clássico



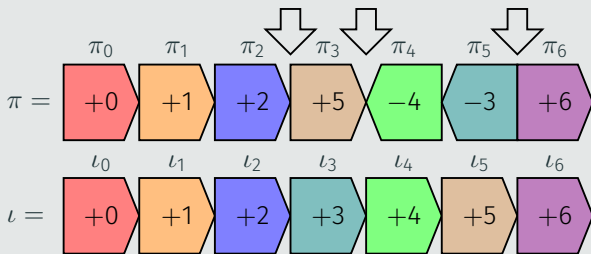
# Exemplo

## Breakpoint Tipo Um



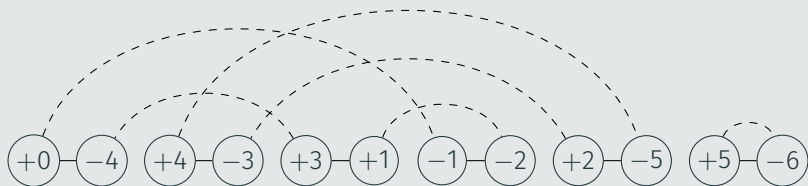
# Exemplo

## Breakpoint Tipo Dois



# Exemplo

## Grafo de Ciclos Clássico



## Generalização

- Quando  $k = 1$ , temos o problema de Ordenação de Permutações por Reversões (SbR):
  - Instâncias clássicas sem sinais: NP-difícil [16]
  - Instâncias clássicas com sinais: Algoritmo exato polinomial [19]
- Quando  $k = 0$ , temos o problema de Ordenação de Permutações por Reversões e Transposições (SbRT):
  - Instâncias clássicas com e sem sinais: NP-difícil [20]

## Questionamento

Qual a complexidade do problema quando  $0 < k < 1$ ?

## Problema de Ordenação de Permutações por 3-Transposições (B3T) [15]

- Entrada:
  - Uma instância clássica sem sinais  $\mathcal{I} = (\pi, \iota)$ , tal que  $b_2(\mathcal{I}) = 3s$
  - $s$  é um número natural positivo
- Pergunta:
  - Existe uma sequência de eventos de transposição  $S$  capaz de transformar  $\pi$  em  $\iota$ , tal que  $|S| = \frac{b_2(\mathcal{I})}{3}$ ?

## Sb<sub>p</sub>RT (Versão de Decisão)

- Entrada:
  - Uma instância clássica com ou sem sinais  $\mathcal{I} = (\pi, \iota)$ , um número racional  $k \in [0..1]$  e um número natural  $t$
- Pergunta:
  - Existe uma sequência de eventos de reversão e transposição  $S$  capaz de transformar  $\pi$  em  $\iota$ , tal que  $\frac{|S_p|}{|S|} \geq k$  e  $|S| = t$ ?

## NP-difícil

- É possível obter uma redução do problema **B3T**
- $\mathcal{I} = (\pi, \iota)$  satisfaz **B3T** se, e somente se,  $\mathcal{I}' = (\pi', \iota')$  satisfaz **Sb<sub>p</sub>RT** adotando a proporção  $k$

## Resultados Teóricos

- Instâncias clássicas sem sinais:
  - $(3 - k)$ -aproximação
- Instâncias clássicas com sinais:
  - $(\frac{6-3k}{2})$ -aproximação
  - $(\frac{6-3k}{3-k})$ -aproximação assintótica

## Resultados Experimentais

- Base de dados criadas para cada cenário
- Comparativo com outros algoritmos da literatura
- Quando necessário, soluções foram modificadas
- Algoritmos propostos apresentam um ótimo desempenho

# Modelos Intergênicos Rígidos

---



## Modelos

- Incorporar mais informações aos modelos além da ordem e orientação dos genes
- Resultados mais realistas para a distância evolutiva [4,5]
- Instâncias intergênicas rígidas:
  - Ordem e orientação dos genes
  - Tamanho das regiões intergênicas
- Eventos intergênicos:
  - Reversão
  - Transposição
  - Move
  - Indel

## Abordagem não Ponderada

- $Sb_I R$
- $Sb_I RI$
- $Sb_I RM$
- $Sb_I RMI$
- $Sb_I RT$
- $Sb_I RTI$
- $Sb_I RTM$
- $Sb_I RTMI$

## Abordagem Ponderada

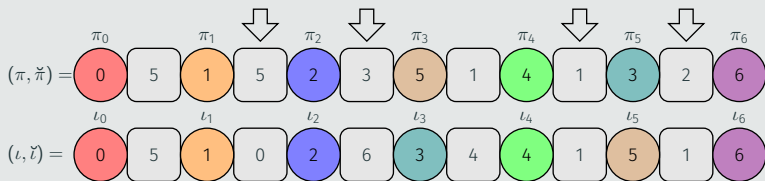
- $Sb_{WI} RI$
- $Sb_{WI} RT$
- $Sb_{WI} RTI$

## Estruturas Utilizadas

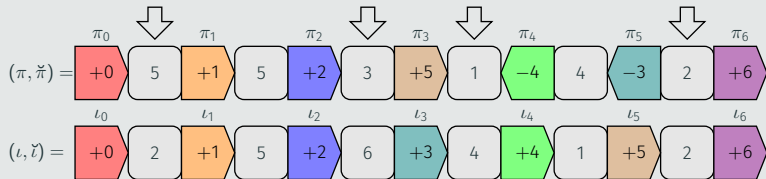
- Breakpoint intergênico
- Grafo de Ciclos Ponderado Rígido

# Exemplo

## Breakpoint Intergênico Tipo Um

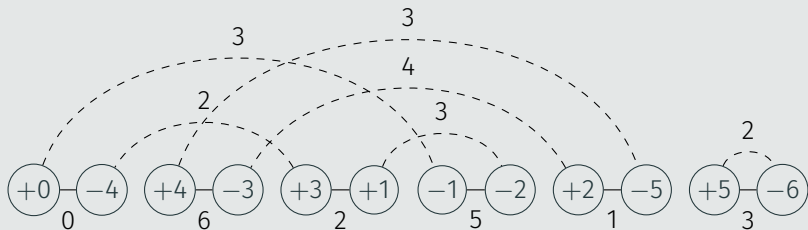


## Breakpoint Intergênico Tipo Dois



# Exemplo

## Grafo de Ciclos Ponderado Rígido



## Generalização

- Problemas clássicos com o mesmo modelo de rearranjo:
  - $(\pi, \iota) \rightarrow ((\pi', \check{\pi}'), (\iota', \check{\iota}'))$
  - $\pi' = \pi$
  - $\iota' = \iota$
  - $\check{\pi}' = \check{\iota}' = (0, 0, \dots, 0)$

## Problema 3-Partição (3-PART) [18]

- Entrada:
  - Um conjunto de números inteiros positivos  $A = \{a_1, a_2, \dots, a_{3n}\}$ , tal que  $\sum_{i=1}^{3n} a_i = Bn$  e  $B \in \mathbb{Z}^+$
  - $\frac{B}{4} < a_i < \frac{B}{2}$ , com  $1 \leq i \leq 3n$
- Pergunta:
  - Existe uma partição do conjunto  $A$  em triplas  $A_1, A_2, \dots, A_n$ , tal que  $\sum_{a_i \in A_j} a_i = B$  para cada tripla  $A_j$ , com  $1 \leq j \leq n$ ?

## Sb<sub>1</sub>RM e Sb<sub>1</sub>RMI

- NP-difícil
  - É possível obter uma redução do problema **3-PART**
  - A satisfaz **3-PART** se, e somente se,  $di_{RM}(\mathcal{I}) \leq 3n$  e  $di_{RMI}(\mathcal{I}) \leq 3n$

## Exemplo da Redução

$$A = \{a_1, a_2, \dots, a_{3n}\}$$



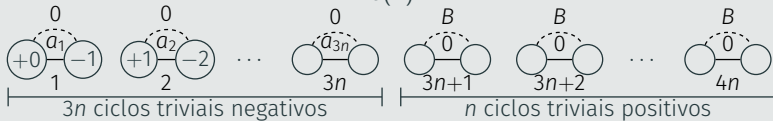
$$(\pi, \tilde{\pi}) = ((+0 +1 +2 \dots +4n), (a_1, a_2, \dots, a_{3n}, 0, 0, \dots, 0))$$

$$(\iota, \tilde{\iota}) = ((+0 +1 +2 \dots +4n), (0, 0, \dots, 0, B, B, \dots, B))$$

$$\mathcal{I} = ((\pi, \tilde{\pi}), (\iota, \tilde{\iota}))$$



$G(\mathcal{I})$





## Algoritmos de Aproximação

- Abordagem não ponderada:
  - Pelo menos um algoritmo de aproximação com um fator constante para cada modelo investigado
  - Heurísticas que podem ser incorporadas aos algoritmos propostos
- Abordagem ponderada:
  - Um algoritmo de aproximação com um fator constante para cada função de custo investigada

## Base de Dados

- Criadas especificamente para cada modelo de rearranjo
- Comparativo com outros algoritmos da literatura
- Melhor desempenho prático quando comparado com outros algoritmos

## Genomas Reais

- Sistema Cyanorak 2.1
- Genomas de 97 cianobactérias
- Comparativo com um algoritmo para a versão clássica do problema

# Modelos Intergênicos Flexíveis

---

## Cenário Evolutivo

- Genes desempenham um papel prioritário em relação as regiões intergênicas
- Regiões intergênicas tendem a ser mais suscetíveis a mudanças

## Objetivo

- Reduzir a rigidez dos modelos em relação ao tamanho fixo das regiões intergênicas
- Intervalo de valores possível para cada região intergênica
- Aumentar as possibilidades de soluções

## Eventos Intergênicos

- Reversão
- Transposição
- Move
- Indel

## Abordagem não Ponderada

- $Sb_{FI}R$
- $Sb_{FI}RI$
- $Sb_{FI}RM$
- $Sb_{FI}RMI$
- $Sb_{FI}RT$
- $Sb_{FI}RTI$
- $Sb_{FI}RTM$
- $Sb_{FI}RTMI$
- $Sb_{FI}T$
- $Sb_{FI}TM$

## Estruturas Utilizadas

- Regiões Intergênicas Flexíveis
- Grafo de Ciclos Ponderado Flexível

## Complexidade

Modelos intergênicos flexíveis são generalizações de modelos intergênicos rígidos

## Abordagem

- Funções de redução:
  - $((\pi, \tilde{\pi}), (\iota, \iota^{\min}, \iota^{\max})) \rightarrow ((\pi', \tilde{\pi}'), (\iota', \iota'))$
  - Mesmo valor para o limitante inferior
  - Soluções viáveis
- Algoritmos de aproximação

## Base de Dados

- Criadas especificamente para cada modelo de rearranjo
- Diferentes cenários:
  - Sorvedouro
  - Fonte
  - Equilíbrio
- Bom desempenho prático dos algoritmos propostos

# Conclusões

---



## Melhorias Incorporadas aos Modelos

- Abordagem de proporção
- Modelos intergênicos:
  - Rígido
  - Flexível

## Contribuições Teóricas e Práticas

- Análise de complexidade de diversos problemas nas variações com e sem sinais
- Algoritmos de aproximação com fatores constantes
- Aplicação dos algoritmos propostos em dados gerados e reais

## Possibilidades de Investigação

- Abordagem de proporção:
  - Novos modelos de rearranjo
  - Incorporar regiões intergênicas
- Modelo intergênicos:
  - Incorporar eventos não conservativos que afetam tanto genes como regiões intergênicas
  - Genomas com genes com múltiplas cópias
  - Investigar a complexidade da variação com sinais do problema considerando os eventos de reversão e indel
- Novos algoritmos com melhores fatores de aproximação

- *“Sorting by Genome Rearrangements on Both Gene Order and Intergenic Sizes”*, publicado no mês de Fevereiro de 2020, na revista *Journal of Computational Biology* [11]
  - Versão preliminar apresentada em 2019 no 15th International Symposium on Bioinformatics Research and Applications (ISBRA) [10]
- *“Reversals and Transpositions Distance with Proportion Restriction”*, publicado no mês de Agosto de 2021, na revista *Journal of Bioinformatics and Computational Biology* [7]
  - Versão preliminar apresentada em 2020 no 13th Brazilian Symposium on Bioinformatics (BSB) [6]
- *“An Improved Approximation Algorithm for the Reversal and Transposition Distance Considering Gene order and Intergenic Sizes”*, publicado no mês de Dezembro de 2021, na revista *Algorithms for Molecular Biology* [12]

- “*Genome Rearrangement Distance with a Flexible Intergenic Regions Aspect*”, aceito para publicação no mês de Abril de 2022, na revista IEEE-ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics [9]
  - Versão preliminar apresentada em 2021 na 7th-8th International Conference on Algorithms for Computational Biology (AlCoB) [8]
  - Versão abordando instâncias sem sinais foi apresentada em 2021 no XI Latin and American Algorithms, Graphs and Optimization Symposium (LAGOS) [13]
- “*A New Approach for the Reversal Distance with Indels and Moves in Intergenic Regions*”, foi apresentado em 2022 no 19th Annual Satellite Conference of RECOMB on Comparative Genomics (RECOMB-CG) [14]

## Submetido:

- *“Rearrangement Distance with Reversals, Indels and Moves in Intergenic Regions on Signed and Unsigned Permutations”*

## Preparado:

- *“Maximum Alternating Balanced Cycle Decomposition Problem and Applications in Intergenic Scenarios”*

## Outras Contribuições

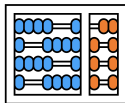
- *“Block-Interchange Distance Considering Intergenic Regions”*, apresentado em 2019 no 12th Brazilian Symposium on Bioinformatics (BSB) [17]
- *“On the Complexity of Sorting by Reversals and Transpositions Problem”*, publicado no mês de Novembro de 2019, na revista Journal of Computational Biology [20]
- *“Heuristics for Genome Rearrangement Distance with Replicated Genes”*, publicado no mês de Novembro de 2021, na revista IEEE-ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics [25]
  - Versão preliminar apresentada em 2021 na 7th-8th International Conference on Algorithms for Computational Biology (AlCoB) [24]
- *“Sorting Signed Permutations by Intergenic Reversals”*, publicado no mês de Novembro de 2021, na revista IEEE-ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics [21]

## Outras Contribuições

- “*Sorting Permutations by Intergenic Operations*”, publicado no mês de Novembro de 2021, na revista IEEE-ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics [23]
  - Versão preliminar apresentada em 2021 na 7th-8th International Conference on Algorithms for Computational Biology (ALCoB) [22]
- “*Reversal and Indel Distance with Intergenic Region Information*”, aceito para publicação no mês de Outubro de 2022, na revista IEEE-ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics [3]
  - Versão preliminar apresentada em 2021 na 7th-8th International Conference on Algorithms for Computational Biology (ALCoB), realizada de forma virtual [1]
- “*A 1.375-Approximation Algorithm for Sorting by Transpositions with Faster Running Time*”, apresentado em 2022 no 15th Brazilian Symposium on Bioinformatic (BSB) [2]

Obrigado!





# Modelos com Proporção entre Operações e Regiões Intergênicas Rígidas e Flexíveis

Defesa de Tese de Doutorado

---

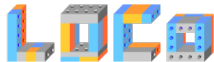
Candidato: **Klairton de Lima Brito**

Orientador: **Prof. Dr. Zanoni Dias**

Coorientador: **Prof. Dr. Ulisses Martins Dias**

16 de Dezembro de 2022

Laboratório de Otimização Combinatória  
Instituto de Computação  
Universidade Estadual de Campinas








A. O. Alexandrino, K. L. Brito, A. R. Oliveira, U. Dias, and Z. Dias.  
**Reversal Distance on Genomes with Different Gene Content and Intergenic Regions Information.**

*In Proceedings of the 8th International Conference on Algorithms for Computational Biology (AlCoB'2021)*, volume 12715, pages 121–133. Springer International Publishing, 2021.



A. O. Alexandrino, K. L. Brito, A. R. Oliveira, U. Dias, and Z. Dias.  
**A 1.375-Approximation Algorithm for Sorting by Transpositions with Faster Running Time.**

*In Proceedings of the 15th Brazilian Symposium on Bioinformatics (BSB'2022)*, pages 1–12, 2022.

-  A. O. Alexandrino, K. L. Brito, A. R. Oliveira, U. Dias, and Z. Dias.  
**Reversal and Indel Distance with Intergenic Region Information.**  
*IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, pages 1–13, 2022.
-  P. Biller, L. Guéguen, C. Knibbe, and E. Tannier.  
**Breaking Good: Accounting for Fragility of Genomic Regions in Rearrangement Distance Estimation.**  
*Genome Biology and Evolution*, 8(5):1427–1439, 2016.
-  P. Biller, C. Knibbe, G. Beslon, and E. Tannier.  
**Comparative Genomics on Artificial Life.**  
In *Pursuit of the Universal*, pages 35–44. Springer International Publishing, 2016.



K. L. Brito, A. O. Alexandrino, A. R. Oliveira, U. Dias, and Z. Dias.  
**Sorting by Reversals and Transpositions with Proportion Restriction.**

*In Proceedings of the 13th Brazilian Symposium on Bioinformatics (BSB'2020)*, pages 117–128. Springer International Publishing, 2020.



K. L. Brito, A. O. Alexandrino, A. R. Oliveira, U. Dias, and Z. Dias.  
**Reversals and Transpositions Distance with Proportion Restriction.**

*Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 19(04):2150013, 2021.




K. L. Brito, A. O. Alexandrino, A. R. Oliveira, U. Dias, and Z. Dias.  
**Reversals Distance Considering Flexible Intergenic Regions Sizes.**

*In Proceedings of the 8th International Conference on Algorithms for Computational Biology (AlCoB'2021)*, pages 134–145. Springer International Publishing, 2021.




K. L. Brito, A. O. Alexandrino, A. R. Oliveira, U. Dias, and Z. Dias.  
**Genome Rearrangement Distance with a Flexible Intergenic Regions Aspect.**

*IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, pages 1–13, 2022.

-  K. L. Brito, G. Jean, G. Fertin, A. R. Oliveira, U. Dias, and Z. Dias. **Sorting by Reversals, Transpositions, and Indels on both Gene Order and Intergenic Sizes.**

*In Proceedings of the 15th International Symposium on Bioinformatics Research and Applications (ISBRA'2019)*, pages 28–39. Springer International Publishing, 2019.

-  K. L. Brito, G. Jean, G. Fertin, A. R. Oliveira, U. Dias, and Z. Dias. **Sorting by Genome Rearrangements on both Gene Order and Intergenic Sizes.**

*Journal of Computational Biology*, 27(2):156–174, 2020.



K. L. Brito, A. R. Oliveira, A. O. Alexandrino, U. Dias, and Z. Dias.  
**An Improved Approximation Algorithm for the Reversal and Transposition Distance Considering Gene Order and Intergenic Sizes.**

*Algorithms for Molecular Biology*, 16(1):1-21, 2021.



K. L. Brito, A. R. Oliveira, A. O. Alexandrino, U. Dias, and Z. Dias.  
**Reversal and Transposition Distance of Genomes Considering Flexible Intergenic Regions.**

*In Proceedings of the XI Latin and American Algorithms, Graphs and Optimization Symposium (LAGOS'2021)*, pages 21-29.

*Procedia Computer Science*, Elsevier, 2021.



K. L. Brito, A. R. Oliveira, A. O. Alexandrino, U. Dias, and Z. Dias.  
**A New Approach for the Reversal Distance with Indels and Moves in Intergenic Regions.**

*In Proceedings of 19th Annual Satellite Conference of RECOMB on Comparative Genomics (RECOMB-CG 2022)*, volume 13234, pages 205–220. Springer International Publishing, 2022.



L. Bulteau, G. Fertin, and I. Rusu.  
**Sorting by Transpositions is Difficult.**

*SIAM Journal on Discrete Mathematics*, 26(3):1148–1180, 2012.



A. Caprara.  
**Sorting Permutations by Reversals and Eulerian Cycle Decompositions.**

*SIAM Journal on Discrete Mathematics*, 12(1):91–110, 1999.





U. Dias, A. R. Oliveira, K. L. Brito, and Z. Dias.  
**Block-Interchange Distance Considering Intergenic Regions.**  
In *Proceedings of the 12th Brazilian Symposium on Bioinformatics (BSB'2019)*, volume 11347, pages 58–69. Springer International Publishing, 2019.



M. R. Garey and D. S. Johnson.  
***Computers and Intractability; A Guide to the Theory of NP-Completeness.***  
W. H. Freeman & Co., New York, NY, USA, 1990.



S. Hannenhalli and P. A. Pevzner.  
**Transforming Cabbage into Turnip: Polynomial Algorithm for Sorting Signed Permutations by Reversals.**  
*Journal of the ACM*, 46(1):1–27, 1999.



A. R. Oliveira, K. L. Brito, U. Dias, and Z. Dias.

**On the Complexity of Sorting by Reversals and Transpositions Problems.**

*Journal of Computational Biology*, 26:1223–1229, 2019.



A. R. Oliveira, G. Jean, G. Fertin, K. L. Brito, L. Bulteau, U. Dias, and Z. Dias.

**Sorting Signed Permutations by Intergenic Reversals.**

*IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 18(6):2870–2876, 2021.



A. R. Oliveira, G. Jean, G. Fertin, K. L. Brito, U. Dias, and Z. Dias.  
**A 3.5-Approximation Algorithm for Sorting by Intergenic Transpositions.**

*In Proceedings of the 7th International Conference on Algorithms for Computational Biology (ALCoB'2020)*, pages 16–28. Springer International Publishing, 2020.



A. R. Oliveira, G. Jean, G. Fertin, K. L. Brito, U. Dias, and Z. Dias.  
**Sorting Permutations by Intergenic Operations.**

*IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 18(6):2080–2093, 2021.



G. Siqueira, K. L. Brito, U. Dias, and Z. Dias.

## **Heuristics for Reversal Distance Between Genomes with Duplicated Genes.**

*In Proceedings of the 7th International Conference on Algorithms for Computational Biology (AlCoB'2020)*, pages 29–40. Springer International Publishing, 2020.



G. Siqueira, K. L. Brito, U. Dias, and Z. Dias.

## **Heuristics for Genome Rearrangement Distance With Replicated Genes.**

*IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 18(6):2094–2108, 2021.