

MO640 – Biologia Computacional

Zanoni Dias

Instituto de Computação – Unicamp

Segundo Semestre de 2018

Roteiro

- 1 Alinhamento de Sequências
- 2 Alinhamento Global
- 3 Alinhamento Semi-Global
- 4 Alinhamento Local
- 5 Pontuação para Alinhamento de Caracteres
- 6 Penalidades para Blocos de Buracos
- 7 Alinhamento Global usando Espaço Linear
- 8 Alinhamento Global de Sequências Similares
- 9 Algoritmo Sub-Quadrático para Alinhamento Global
- 10 Banco de Dados de Sequências
- 11 BLAST
- 12 BLAST 2.0

O que é Alinhamento de Sequências?

- Um alinhamento de duas sequências de caracteres α e β é obtido inserindo-se espaços nas sequências, e então colocando-se uma sobre a outra de modo que cada caracter ou espaço esteja emparelhado a um único caracter (ou a um espaço) da outra cadeia.
- Não podem haver espaços alinhados com espaços.
- Exemplo:
 - ▶ Sequências:
 - ★ $\alpha = \text{AAACTGCACAATCTTAATGCCCTTTTAT}$
 - ★ $\beta = \text{GCGGATCAACTTATTCCATCTCTT}$
 - ▶ Alinhamento:
 - ★ $\alpha' = \text{AAACTGC}\color{red}{\text{A}}\text{-CAACTCTTCTTAAT}\color{red}{\text{GCAGTC}}\text{-}\color{red}{\text{CTTTTAT}}$
 - ★ $\beta' = \text{-}\color{red}{\text{GC}}\text{-}\color{red}{\text{GGATCAACTCT}}\text{-CTT-AT}\color{red}{\text{TCAGTCATCTCTT}}\text{-}$

Por que Alinhar Sequências?

- Comparar sequências
- Localizar trechos homólogos
- Predição de estrutura secundária
- Predição de função
- Inferência filogenética

Como Comparar Alinhamentos?

- Alinhamento 1:

- ▶ α' = CAGG**ATGCTAGCAAAAACCATCGCGGGCGATAA**

- ▶ β' = --GG**CATGTAGCACACGACGCTGGGAGAAT-**

- Alinhamento 2:

- ▶ α'' = C**AGG**ATGCTAGCAAAA**ACCATCGC**-GGG**CGATAA-**

- ▶ β'' = -**GGC**ATG-TAGCAC**CACGA**-CGCTGGG**AG--AAT**

- Qual é o melhor?

- Critério objetivo: função de pontuação para alinhamentos.

- Exemplo 1: gap = -1, match = 2, mismatch = -4

- ▶ Alinhamento 1: 3 gaps + 16 matches + 14 mismatches = -27

- ▶ Alinhamento 2: 7 gaps + 22 matches + 6 mismatches = 13

- Exemplo 2: gap = -10, match = 1, mismatch = -1

- ▶ Alinhamento 1: 3 gaps + 16 matches + 14 mismatches = -28

- ▶ Alinhamento 2: 7 gaps + 22 matches + 6 mismatches = -54

Alinhamento Ótimo

Problema

Dadas duas sequências α e β com, respectivamente, m e n caracteres, e um critério de pontuação de alinhamentos, deseja-se obter o alinhamento de pontuação máxima entre estas duas sequências.

- Dado um esquema de pontuação e um alinhamento, é fácil determinar se este é o melhor alinhamento possível entre as duas sequências?
- Como ter certeza que um dado alinhamento é o melhor possível?
 - ▶ Calcular todos os alinhamentos possíveis!

Tipos de Alinhamentos

- *Global*: alinhamento de pontuação máxima envolvendo as duas sequências completas. Desejável em situações onde as sequências são similares, por exemplo, ao se alinhar genes ou proteínas homólogas.
- *Semi-Global (ou Semi-Local)*: não penaliza buracos criados nas pontas das sequências. Desejável, por exemplo, no caso de montagem de genomas, onde busca-se um alinhamento de pontuação máxima entre o prefixo de uma sequência e o sufixo da outra (ou vice-versa).
- *Local*: alinhamento de pontuação máxima entre qualquer par de subsequências (das sequências originais). Desejável, por exemplo, para se identificar trechos altamente conservados entre dois genomas.

Tipos de Alinhamentos

Global

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

Semi-Global

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

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

Local

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


Alinhamento Global - Força Bruta - 1ª Abordagem

- Onde a primeira base de uma das sequências pode se alinhar?

- ▶ Opção 1:

- ★ C[CAGCCGAATCGATCGCATG]

- ★ -[CATCAGCGATCGATCTTT]

- ▶ Opção 2:

- ★ C[CAGCCGAATCGATCGCATG]

- ★ C[ATCAGCGATCGATCTTT]

- ▶ Opção 3:

- ★ -C[CAGCCGAATCGATCGCATG]

- ★ C-[ATCAGCGATCGATCTTT]

- ▶ Opção 4:

- ★ -C[CAGCCGAATCGATCGCATG]

- ★ CA[TCAGCGATCGATCTTT]

- ▶ ...

Alinhamento Global - Força Bruta - 1ª Abordagem

- Onde a primeira base de uma das seqüências pode se alinhar?

▶ ...

▶ Opção $2n - 2$:

★ -----C [CAGCCGAATCGATCGCATG]

★ CATCAGCGATCGATCTT [T]

▶ Opção $2n - 1$:

★ -----C [CAGCCGAATCGATCGCATG]

★ CATCAGCGATCGATCTT- [T]

▶ Opção $2n$:

★ -----C [CAGCCGAATCGATCGCATG]

★ CATCAGCGATCGATCTTT []

▶ Opção $2n + 1$:

★ -----C [CAGCCGAATCGATCGCATG]

★ CATCAGCGATCGATCTTT- []

Algoritmo 1: Align

```
Input:  $\alpha, a_i, a_f, \beta, b_i, b_f$   
if  $a_i > a_f$  then  
  | return  $gap \times (b_f - b_i + 1)$   
end  
if  $b_i > b_f$  then  
  | return  $gap \times (a_f - a_i + 1)$   
end  
 $max \leftarrow gap + \text{Align}(\alpha, a_i + 1, a_f, \beta, b_i, b_f)$   
for all  $b_k \in [b_i..b_f]$  do  
  |  $aux \leftarrow \text{Align}(\alpha, a_i + 1, a_f, \beta, b_k + 1, b_f)$   
  |  $aux1 \leftarrow gap \times (b_k - b_i) + \sigma(\alpha[a_i], \beta[b_k]) + aux$   
  |  $aux2 \leftarrow gap \times (b_k - b_i + 2) + aux$   
  | if  $aux1 > max$  then  
    |  $max \leftarrow aux1$   
  | end  
  | if  $aux2 > max$  then  
    |  $max \leftarrow aux2$   
  | end  
end  
return  $max$ 
```

Complexidade e Tempo de Execução

- Complexidade:

- ▶ $T(m, n) = \sum_{i=0}^n T(m-1, i) + (n+1)$
- ▶ $T(m, n) \geq \sum_{i=0}^{n-1} T(m-1, i) + (n+1)$
- ▶ $T(m, n) \geq \sum_{i=0}^{\min\{m,n\}-1} T(\min\{m,n\}-1, i) + (\min\{m,n\} + 1)$
- ▶ $T(m, n) \geq \sum_{i=0}^{\min\{m,n\}-1} (\min\{m,n\} - i) \times 2^i = 2^{\min\{m,n\}} - 1$
- ▶ $T(m, n) = \Omega(2^{\min\{m,n\}})$

- Exemplo: computador de 3GHz (1 instrução por ciclo)

- ▶ $m = n = 25$:
 - ★ Tempo: $2^{25} / (3 \times 2^{30}) = 3$ centésimos de segundo
- ▶ $m = n = 50$:
 - ★ Tempo: $2^{50} / (3 \times 2^{30}) = 12$ dias
- ▶ $m = n = 75$:
 - ★ Tempo: $2^{75} / (3 \times 2^{30}) = 1$ milhão de anos
- ▶ $m = n = 100$:
 - ★ Tempo: $2^{100} / (3 \times 2^{30}) = 37$ trilhões de anos

Alinhamento Global - Força Bruta - 2ª Abordagem

- Quais as possíveis opções para a última coluna do alinhamento?
 - ▶ Opção 1:
 - ★ CCAGCCGAATCGATCGCAT**G**
 - ★ CATCAGCGATCGAT**T**
 - ▶ Opção 2:
 - ★ CCAGCCGAATCGATCGCAT**G**
 - ★ CATCAGCGATCGATCT**-**
 - ▶ Opção 3:
 - ★ CCAGCCGAATCGATCGCAT**G-**
 - ★ CATCAGCGATCGAT**CT**

Algoritmo 2: Align

Input: α, m, β, n

if $m = 0$ **then**

 | **return** $gap \times n$

end

if $n = 0$ **then**

 | **return** $gap \times m$

end

return $\max \left\{ \begin{array}{l} Align(\alpha, m - 1, \beta, n - 1) + \sigma(\alpha[m], \beta[n]), \\ Align(\alpha, m - 1, \beta, n) + gap, \\ Align(\alpha, m, \beta, n - 1) + gap \end{array} \right\}$

Complexidade e Tempo de Execução

- Complexidade:

- ▶ $T(m, n) = T(m - 1, n - 1) + T(m, n - 1) + T(m - 1, n) + \Theta(1)$
- ▶ $T(m, n) \geq 3T(m - 1, n - 1) + \Theta(1)$
- ▶ $T(m, n) = \Omega(3^{\min\{m, n\}})$

- Exemplo: computador de 3GHz (1 instrução por ciclo)

- ▶ $m = n = 10$:
 - ★ Tempo: $3^{10} / (3 \times 2^{30}) = 18$ milionésimos de segundo
- ▶ $m = n = 20$:
 - ★ Tempo: $3^{20} / (3 \times 2^{30}) = 1$ segundo
- ▶ $m = n = 30$:
 - ★ Tempo: $3^{30} / (3 \times 2^{30}) = 18$ horas
- ▶ $m = n = 40$:
 - ★ Tempo: $3^{40} / (3 \times 2^{30}) = 120$ anos
- ▶ $m = n = 50$:
 - ★ Tempo: $3^{50} / (3 \times 2^{30}) = 7$ milhões de anos

Contagem de Subproblemas

- O grande problema do método anterior que o alinhamento de dois prefixos de α e de β podem ser recalculado muitas vezes.
- Existem quantos subproblemas distintos, envolvendo alinhamentos de prefixos não vazios de α e de β ?
 - ▶ Apenas $m \times n$ subproblemas!
- Memorização (*memoization*): evita o recálculo de subproblemas, armazenando os valores previamente calculados numa matriz.
- Podemos usar uma matriz para armazenar os valores dos alinhamentos ótimos entre todos prefixos de α e todos os prefixos de β .

Algoritmo 3: Memoization

Input: α, m, β, n
for all $i \in [1..n]$ **do**
 for all $j \in [1..m]$ **do**
 $M[i, j] \leftarrow \infty$
 end
end
return *AlignMemoization*(α, m, β, n)

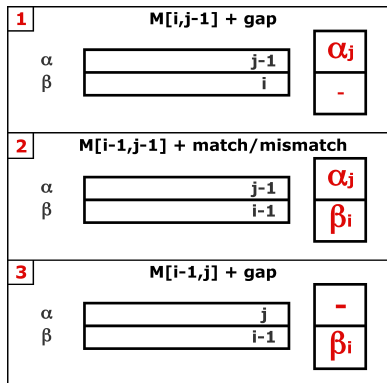
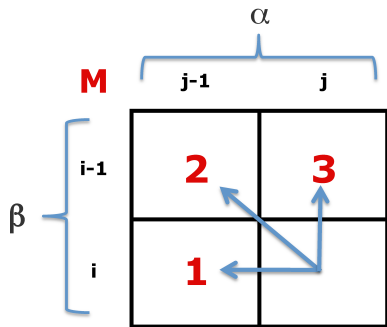
Algoritmo 4: AlignMemoization

Input: α, m, β, n
if $m = 0$ **then return** $gap \times n$;
if $n = 0$ **then return** $gap \times m$;
if $M[n - 1, m - 1] = \infty$ **then** $M[n - 1, m - 1] \leftarrow$ *AlignMemoization*($\alpha, m - 1, \beta, n - 1$);
if $M[n - 1, m] = \infty$ **then** $M[n - 1, m] \leftarrow$ *AlignMemoization*($\alpha, m, \beta, n - 1$);
if $M[n, m - 1] = \infty$ **then** $M[n, m - 1] \leftarrow$ *AlignMemoization*($\alpha, m - 1, \beta, n$);
return $\max \left\{ \begin{array}{l} M[n - 1, m - 1] + \sigma(\alpha[m], \beta[n]), \\ M[n - 1, m] + gap, \\ M[n, m - 1] + gap \end{array} \right\}$

Programação Dinâmica

- Ideias básicas:
 - ▶ Matriz M armazena os valores dos alinhamentos ótimos entre todos os prefixos de α e todos os prefixos de β .
 - ▶ O valor do alinhamento ótimo entre as duas sequências deve estar armazenado na posição $M[n,m]$.
 - ▶ A matriz M pode ser preenchida, numa ordem adequada, sem a necessidade de nenhuma chamada recursiva.
 - ▶ Para simplificar o algoritmo, podemos armazenar na matriz M os valores dos alinhamentos ótimos de prefixos de α ou de β com a sequência vazia.
- Em 1970, Saul Needleman e Christian Wunsch propuseram o algoritmo de programação dinâmica para alinhamento de sequências.

Matriz de Programação Dinâmica



Alinhamento Global

Algoritmo 5: Global

Input: α, m, β, n

for all $i \in [0..n]$ **do**

$M[i, 0] \leftarrow \text{gap} \times i$

end

for all $j \in [1..m]$ **do**

$M[0, j] \leftarrow \text{gap} \times j$

end

for all $i \in [1..n]$ **do**

for all $j \in [1..m]$ **do**

$M[i, j] \leftarrow \max \left\{ \begin{array}{l} M[i, j - 1] + \text{gap}, \\ M[i - 1, j - 1] + \sigma(\alpha[j], \beta[i]), \\ M[i - 1, j] + \text{gap} \end{array} \right\}$

end

end

return $M[n, m]$

Complexidade e Tempo de Execução

- Complexidade:
 - ▶ $T(m, n) = \Theta(mn)$
- Exemplo: computador de 3GHz (1 instrução por ciclo)
 - ▶ $m = n = 10$:
 - ★ Tempo: $(10 \times 10)/(3 \times 2^{30}) = 31$ bilionésimos de segundo
 - ▶ $m = n = 100$:
 - ★ Tempo: $(100 \times 100)/(3 \times 2^{30}) = 3$ milionésimos de segundo
 - ▶ $m = n = 1000$:
 - ★ Tempo: $(1000 \times 1000)/(3 \times 2^{30}) = 310$ milionésimos de segundo
 - ▶ $m = n = 10000$:
 - ★ Tempo: $(10000 \times 10000)/(3 \times 2^{30}) = 31$ milésimos de segundo
 - ▶ $m = n = 100000$:
 - ★ Tempo: $(100000 \times 100000)/(3 \times 2^{30}) = 3$ segundos
 - ▶ $m = n = 1000000$:
 - ★ Tempo: $(1000000 \times 1000000)/(3 \times 2^{30}) = 5$ minutos

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5											
T	-10											
T	-15											
G	-20											
G	-25											
C	-30											
C	-35											
A	-40											
C	-45											

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3										
T	-10											
T	-15											
G	-20											
G	-25											
C	-30											
C	-35											
A	-40											
C	-45											

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2									
T	-10											
T	-15											
G	-20											
G	-25											
C	-30											
C	-35											
A	-40											
C	-45											

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7								
T	-10											
T	-15											
G	-20											
G	-25											
C	-30											
C	-35											
A	-40											
C	-45											

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10											
T	-15											
G	-20											
G	-25											
C	-30											
C	-35											
A	-40											
C	-45											

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5					
C	-30											
C	-35											
A	-40											
C	-45											

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global

× β	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
		0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7

α =

β =

C
C

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7

α =

A **C**

β =

A **C**

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7

α =

A A C

β =

- A C

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7

α =

C A A C

β =

C - A C

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7
α	=							T	C	A	A	C
β	=							-	C	-	A	C

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7
α	=						G	T	C	A	A	C
β	=						C	-	C	-	A	C

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7
α	=					G	G	T	C	A	A	C
β	=					G	C	-	C	-	A	C

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7
α	=				G	G	G	T	C	A	A	C
β	=				G	G	C	-	C	-	A	C

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7
α	=			T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	=			T	G	G	C	-	C	-	A	C

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7
α	=		C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	=		T	T	G	G	C	-	C	-	A	C

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7
α	=	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	=	A	T	T	G	G	C	-	C	-	A	C

Alinhamento Global

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7
α	=	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C
β	=	A	T	T	G	G	C	-	C	-	A	C

Exercícios

Exercício

Escreva um algoritmo, em pseudocódigo, que dadas duas seqüências α e β , com, respectivamente, m e n caracteres, e uma matriz de pontuação de alinhamentos M , entre todos os pares de prefixos de α e de β , retorne um alinhamento ótimo entre α e β .

Exercício

Calcule a complexidade assintótica (usando a notação Θ) dos algoritmos Memoization e AlignMemoization.

Exercício

Prove ou dê um contraexemplo: se α for muito maior do que β ($|\alpha| \gg |\beta|$), então existe um alinhamento global ótimo entre α e β que não adiciona buracos em α . Considere um esquema de pontuação de alinhamento tal que $\text{gap} \leq \text{mismatch} < 0 < \text{match}$.

Exercícios

Exercício

Dadas duas seqüências α e β , com respectivamente m e n caracteres, mostre como determinar em tempo polinomial se o alinhamento ótimo entre α e β é único.

Exercício

Mostre que, para todo $k \in \mathbb{N}$, existem duas seqüências α e β , com respectivamente m e n caracteres ($k \leq n \leq m$), tal que o número de alinhamentos ótimos entre α e β é $\Omega(2^k)$.

Exercício

Mostre que, para todo $k \in \mathbb{N}$, existem duas seqüências α e β , com respectivamente m e n caracteres ($m, n \in \mathcal{O}(k)$), tal que o número de alinhamentos ótimos entre α e β é $\Omega(2^k)$.

Alinhamento Global

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	-95
G	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47	-52	-57	-62	-67	-72	-77	-82	-87
G	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44	-49	-54	-59	-64	-69	-74	-79
G	-15	-7	-4	4	-1	-1	-6	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46	-51	-56	-61	-66	-71
T	-20	-12	-9	-1	2	-3	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28	-33	-38	-43	-48	-53	-58	-63
T	-25	-17	-14	-6	-3	0	0	5	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
G	-30	-22	-19	-11	-8	0	-2	0	3	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
C	-35	-27	-19	-16	-8	-5	-2	-4	-2	1	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
A	-40	-32	-24	-21	-13	-10	-7	-4	-1	-4	4	-1	-1	-1	-6	-11	-16	-21	-26	-31
C	-45	-37	-29	-26	-18	-15	-12	-9	-6	-3	-1	7	2	-3	-3	-3	-8	-13	-18	-23
C	-50	-42	-34	-31	-23	-20	-17	-14	-11	-8	-5	2	5	0	-5	0	-5	-5	-10	-15
G	-55	-47	-39	-31	-28	-20	-22	-19	-16	-8	-10	-3	0	3	3	-2	-2	-7	-7	-7

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global: Alinhamento Downmost

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	-95
G	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47	-52	-57	-62	-67	-72	-77	-82	-87
G	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44	-49	-54	-59	-64	-69	-74	-79
G	-15	-7	-4	4	-1	-1	-6	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46	-51	-56	-61	-66	-71
T	-20	-12	-9	-1	2	-3	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28	-33	-38	-43	-48	-53	-58	-63
T	-25	-17	-14	-6	-3	0	0	5	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
G	-30	-22	-19	-11	-8	0	-2	0	3	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
C	-35	-27	-19	-16	-8	-5	-2	-4	-2	1	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
A	-40	-32	-24	-21	-13	-10	-7	-4	-1	-4	4	-1	-1	-1	-6	-11	-16	-21	-26	-31
C	-45	-37	-29	-26	-18	-15	-12	-9	-6	-3	-1	7	2	-3	-3	-3	-8	-13	-18	-23
C	-50	-42	-34	-31	-23	-20	-17	-14	-11	-8	-5	2	5	0	-5	0	-5	-5	-10	-15
G	-55	-47	-39	-31	-28	-20	-22	-19	-16	-8	-10	-3	0	3	3	-2	-2	-7	-7	-7
α	=	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	=	G	-	G	-	G	T	T	-	G	-	C	-	A	-	C	-	C	-	G
-7	=	3	-5	3	-5	3	3	3	-5	3	-5	3	-5	3	-5	3	-5	3	-5	3

Alinhamento Global: Alinhamento Upmost

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	-95
G	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47	-52	-57	-62	-67	-72	-77	-82	-87
G	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44	-49	-54	-59	-64	-69	-74	-79
G	-15	-7	-4	4	-1	-1	-6	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46	-51	-56	-61	-66	-71
T	-20	-12	-9	-1	2	-3	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28	-33	-38	-43	-48	-53	-58	-63
T	-25	-17	-14	-6	-3	0	0	5	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55
G	-30	-22	-19	-11	-8	0	-2	0	3	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47
C	-35	-27	-19	-16	-8	-5	-2	-4	-2	1	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39
A	-40	-32	-24	-21	-13	-10	-7	-4	-1	-4	4	-1	-1	-1	-6	-11	-16	-21	-26	-31
C	-45	-37	-29	-26	-18	-15	-12	-9	-6	-3	-1	7	2	-3	-3	-3	-8	-13	-18	-23
C	-50	-42	-34	-31	-23	-20	-17	-14	-11	-8	-5	2	5	0	-5	0	-5	-5	-10	-15
G	-55	-47	-39	-31	-28	-20	-22	-19	-16	-8	-10	-3	0	3	3	-2	-2	-7	-7	-7
α	=	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	=	G	-	G	-	G	-	T	-	-	-	-	T	-	G	C	A	C	C	G
-7	=	3	-5	3	-5	3	-5	3	-5	-5	-5	-5	3	-5	3	3	3	3	3	3

Distância de Edição

Problema

A distância Levenshtein ou distância de edição entre duas sequências de caracteres é dada pelo número mínimo de operações necessárias para transformar uma sequência na outra. Uma operação é definida como uma inserção, uma remoção ou uma substituição de um caracter. Foi definida pela primeira vez em 1965 por Vladimir Levenshtein.

Exemplo

genoma

gnoma (remoção do "e")

gnomo (substituição do "a" por um "o")

gnomos (inserção do "s")

Exercício

Dadas duas sequências α e β com, respectivamente, m e n caracteres, mostre como calcular eficientemente a distância de edição entre elas.

Distância de Edição

- Custos das operações:
 - ▶ Inserção = 1
 - ▶ Remoção = 1
 - ▶ Substituição = 1
- Importante: a distância de edição é um problema de minimização.
- Como usar o algoritmo de Alinhamento Global como uma caixa preta para calcular a distância de edição entre duas sequências?
 - ▶ Match = 0
 - ▶ Mismatch = -1
 - ▶ Gap = -1

Distância de Edição

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11
A	-1											
T	-2											
T	-3											
G	-4											
G	-5											
C	-6											
C	-7											
A	-8											
C	-9											

Gap = -1

Match = 0

Mismatch = -1

Distância de Edição

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11
A	-1	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-8	-9	-10
T	-2	-2	-2	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10
T	-3	-3	-3	-2	-3	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9
G	-4	-4	-4	-3	-2	-3	-3	-4	-5	-6	-7	-8
G	-5	-5	-5	-4	-3	-3	-3	-3	-4	-5	-6	-7
C	-6	-5	-5	-5	-4	-4	-4	-4	-3	-4	-5	-6
C	-7	-6	-5	-6	-5	-5	-5	-5	-4	-4	-5	-5
A	-8	-7	-6	-6	-6	-6	-6	-6	-5	-4	-4	-5
C	-9	-8	-7	-7	-7	-7	-7	-7	-6	-5	-5	-4

Gap = -1

Match = 0

Mismatch = -1

Distância de Edição

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11
A	-1	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-8	-9	-10
T	-2	-2	-2	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10
T	-3	-3	-3	-2	-3	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9
G	-4	-4	-4	-3	-2	-3	-3	-4	-5	-6	-7	-8
G	-5	-5	-5	-4	-3	-3	-3	-3	-4	-5	-6	-7
C	-6	-5	-5	-5	-4	-4	-4	-4	-3	-4	-5	-6
C	-7	-6	-5	-6	-5	-5	-5	-5	-4	-4	-5	-5
A	-8	-7	-6	-6	-6	-6	-6	-6	-5	-4	-4	-5
C	-9	-8	-7	-7	-7	-7	-7	-7	-6	-5	-5	-4
α	=	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	=	-	A	T	-	T	G	G	C	C	A	C

Alinhamento Semi-Global

- Como alterar o algoritmo de Needleman e Wunsch para produzir alinhamentos semi-globais?
 - ▶ Não penalizar buracos no começo das sequências.
 - ★ Alterar a inicialização da matriz, atribuindo valor zero para o alinhamento de qualquer prefixo com a subsequência vazia.
 - ▶ Não penalizar buracos no final das sequências.
 - ★ Buscar o valor do alinhamento ótimo em todas as posições da última linha ou da última coluna da matriz.

Alinhamento Semi-Global

Algoritmo 6: Semi-Global

Input: α, m, β, n

for all $i \in [0..n]$ **do**

 | $M[i, 0] \leftarrow 0$

end

for all $j \in [1..m]$ **do**

 | $M[0, j] \leftarrow 0$

end

for all $i \in [1..n]$ **do**

 | **for all** $j \in [1..m]$ **do**

 | $M[i, j] \leftarrow \max \left\{ \begin{array}{l} M[i, j - 1] + \text{gap}, \\ M[i - 1, j - 1] + \sigma(\alpha[j], \beta[i]), \\ M[i - 1, j] + \text{gap} \end{array} \right\}$

 | **end**

end

$\text{max} \leftarrow -\infty$

for all $i \in [0..n]$ **do**

 | **if** $M[i, m] > \text{max}$ **then** $\text{max} \leftarrow M[i, m]$;

end

for all $j \in [0..m - 1]$ **do**

 | **if** $M[n, j] > \text{max}$ **then** $\text{max} \leftarrow M[n, j]$;

end

return max

Alinhamento Semi-Global

\times	α	A	T	C	T	T	C	G	T	T	A	T	C	A	C	G	C	A	C	T	A	
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0																					
T	0																					
T	0																					
G	0																					
G	0																					
C	0																					
C	0																					
A	0																					
A	0																					
T	0																					
C	0																					
C	0																					
C	0																					
G	0																					
C	0																					

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Semi-Global

\times	α	A	T	C	T	T	C	G	T	T	A	T	C	A	C	G	C	A	C	T	A	
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	-2	-2	3	-2	-2	3	-2	-2	-2	-2	-2	3	-2	3	-2	3	-2	3	-2	-2	-2
T	0	-2	1	-2	6	1	-2	1	1	1	-4	1	-2	1	-2	1	-2	1	-2	6	1	1
T	0	-2	1	-1	1	9	4	-1	4	4	-1	-1	-1	-4	-1	-4	-1	-4	-1	1	4	4
G	0	-2	-4	-1	-3	4	7	7	2	2	2	-3	-3	-3	-6	2	-3	-3	-6	-3	-1	-1
G	0	-2	-4	-6	-3	-1	2	10	5	0	0	0	-5	-5	-5	-3	0	-5	-5	-8	-5	-5
C	0	-2	-4	-1	-6	-5	2	5	8	3	-2	-2	3	-2	-2	-7	0	-2	-2	-7	-10	-10
C	0	-2	-4	-1	-3	-8	-2	0	3	6	1	-4	1	1	1	-4	-4	-2	1	-4	-9	-9
A	0	3	-2	-6	-3	-5	-7	-4	-2	1	9	4	-1	4	-1	-1	-6	-1	-4	-1	-1	-1
A	0	3	1	-4	-8	-5	-7	-9	-6	-4	4	7	2	2	2	-3	-3	-3	-3	-6	2	2
T	0	-2	6	1	-1	-5	-7	-9	-6	-3	-1	7	5	0	0	0	-5	-5	-5	0	-3	-3
C	0	-2	1	9	4	-1	-2	-7	-11	-8	-5	2	10	5	3	-2	3	-2	-2	-5	-2	-2
C	0	-2	-4	4	7	2	2	-3	-8	-13	-10	-3	5	8	8	3	1	1	1	-4	-7	-7
C	0	-2	-4	-1	2	5	5	0	-5	-10	-15	-8	0	3	11	6	6	1	4	-1	-6	-6
G	0	-2	-4	-6	-3	0	3	8	3	-2	-7	-12	-5	-2	6	14	9	4	-1	2	-3	-3
C	0	-2	-4	-1	-6	-5	3	3	6	1	-4	-9	-9	-7	1	9	17	12	7	2	0	0

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Semi-Global

\times	α	A	T	C	T	T	C	G	T	T	A	T	C	A	C	G	C	A	C	T	A	
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	-2	-2	3	-2	-2	3	-2	-2	-2	-2	-2	3	-2	3	-2	3	-2	3	-2	-2	-2
T	0	-2	1	-2	6	1	-2	1	1	1	-4	1	-2	1	-2	1	-2	1	-2	6	1	1
T	0	-2	1	-1	1	9	4	-1	4	4	-1	-1	-1	-4	-1	-4	-1	-4	-1	1	4	4
G	0	-2	-4	-1	-3	4	7	7	2	2	2	-3	-3	-3	-6	2	-3	-3	-6	-3	-1	-1
G	0	-2	-4	-6	-3	-1	2	10	5	0	0	0	-5	-5	-5	-3	0	-5	-5	-8	-5	-5
C	0	-2	-4	-1	-6	-5	2	5	8	3	-2	-2	3	-2	-2	-7	0	-2	-2	-7	-10	-10
C	0	-2	-4	-1	-3	-8	-2	0	3	6	1	-4	1	1	1	-4	-4	-2	1	-4	-9	-9
A	0	3	-2	-6	-3	-5	-7	-4	-2	1	9	4	-1	4	-1	-1	-6	-1	-4	-1	-1	-1
A	0	3	1	-4	-8	-5	-7	-9	-6	-4	4	7	2	2	2	-3	-3	-3	-3	-6	2	2
T	0	-2	6	1	-1	-5	-7	-9	-6	-3	-1	7	5	0	0	0	-5	-5	-5	0	-3	-3
C	0	-2	1	9	4	-1	-2	-7	-11	-8	-5	2	10	5	3	-2	3	-2	-2	-5	-2	-2
C	0	-2	-4	4	7	2	2	-3	-8	-13	-10	-3	5	8	8	3	1	1	1	-4	-7	-7
C	0	-2	-4	-1	2	5	5	0	-5	-10	-15	-8	0	3	11	6	6	1	4	-1	-6	-6
G	0	-2	-4	-6	-3	0	3	8	3	-2	-7	-12	-5	-2	6	14	9	4	-1	2	-3	-3
C	0	-2	-4	-1	-6	-5	3	3	6	1	-4	-9	-9	-7	1	9	17	12	7	2	0	0

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Semi-Global

×		α																					
		A	T	C	T	T	C	G	T	T	A	T	C	A	C	G	C	A	C	T	A		
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	C	0	-2	-2	3	-2	-2	3	-2	-2	-2	-2	3	-2	3	-2	3	-2	3	-2	-2		
T	0	-2	1	-2	6	1	-2	1	1	1	-4	1	-2	1	-2	1	-2	1	-2	6	1		
T	0	-2	1	-1	1	9	4	-1	4	4	-1	-1	-1	-4	-1	-4	-1	-4	-1	1	4		
G	0	-2	-4	-1	-3	4	7	7	2	2	2	-3	-3	-3	-6	2	-3	-3	-6	-3	-1		
G	0	-2	-4	-6	-3	-1	2	10	5	0	0	0	-5	-5	-5	-3	0	-5	-5	-8	-5		
C	0	-2	-4	-1	-6	-5	2	5	8	3	-2	-2	3	-2	-2	-7	0	-2	-2	-7	-10		
C	0	-2	-4	-1	-3	-8	-2	0	3	6	1	-4	1	1	1	-4	-4	-2	1	-4	-9		
A	0	3	-2	-6	-3	-5	-7	-4	-2	1	9	4	-1	4	-1	-1	-6	-1	-4	-1	-1		
A	0	3	1	-4	-8	-5	-7	-9	-6	-4	4	7	2	2	2	-3	-3	-3	-3	-6	2		
T	0	-2	6	1	-1	-5	-7	-9	-6	-3	-1	7	5	0	0	0	-5	-5	-5	0	-3		
C	0	-2	1	9	4	-1	-2	-7	-11	-8	-5	2	10	5	3	-2	3	-2	-2	-5	-2		
C	0	-2	-4	4	7	2	2	-3	-8	-13	-10	-3	5	8	8	3	1	1	1	-4	-7		
C	0	-2	-4	-1	2	5	5	0	-5	-10	-15	-8	0	3	11	6	6	1	4	-1	-6		
G	0	-2	-4	-6	-3	0	3	8	3	-2	-7	-12	-5	-2	6	14	9	4	-1	2	-3		
C	0	-2	-4	-1	-6	-5	3	3	6	1	-4	-9	-9	-7	1	9	17	12	7	2	0		
α																		C	A	C	T	A	
β																			C	-	-	-	-

Alinhamento Semi-Global

\times	α	A	T	C	T	T	C	G	T	T	A	T	C	A	C	G	C	A	C	T	A	
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
C	0	-2	-2	3	-2	-2	3	-2	-2	-2	-2	-2	3	-2	3	-2	3	-2	3	-2	-2	
T	0	-2	1	-2	6	1	-2	1	1	1	-4	1	-2	1	-2	1	-2	1	-2	6	1	
T	0	-2	1	-1	1	9	4	-1	4	4	-1	-1	-1	-4	-1	-4	-1	-4	-1	1	4	
G	0	-2	-4	-1	-3	4	7	7	2	2	2	-3	-3	-3	-6	2	-3	-3	-6	-3	-1	
G	0	-2	-4	-6	-3	-1	2	10	5	0	0	0	-5	-5	-5	-3	0	-5	-5	-8	-5	
C	0	-2	-4	-1	-6	-5	2	5	8	3	-2	-2	3	-2	-2	-7	0	-2	-2	-7	-10	
C	0	-2	-4	-1	-3	-8	-2	0	3	6	1	-4	1	1	1	-4	-4	-2	1	-4	-9	
A	0	3	-2	-6	-3	-5	-7	-4	-2	1	9	4	-1	4	-1	-1	-6	-1	-4	-1	-1	
A	0	3	1	-4	-8	-5	-7	-9	-6	-4	4	7	2	2	2	-3	-3	-3	-3	-6	2	
T	0	-2	6	1	-1	-5	-7	-9	-6	-3	-1	7	5	0	0	0	-5	-5	-5	0	-3	
C	0	-2	1	9	4	-1	-2	-7	-11	-8	-5	2	10	5	3	-2	3	-2	-2	-5	-2	
C	0	-2	-4	4	7	2	2	-3	-8	-13	-10	-3	5	8	8	3	1	1	1	-4	-7	
C	0	-2	-4	-1	2	5	5	0	-5	-10	-15	-8	0	3	11	6	6	1	4	-1	-6	
G	0	-2	-4	-6	-3	0	3	8	3	-2	-7	-12	-5	-2	6	14	9	4	-1	2	-3	
C	0	-2	-4	-1	-6	-5	3	3	6	1	-4	-9	-9	-7	1	9	17	12	7	2	0	
α														-	A	C	G	C	A	C	T	A
β														C	C	C	G	C	-	-	-	-

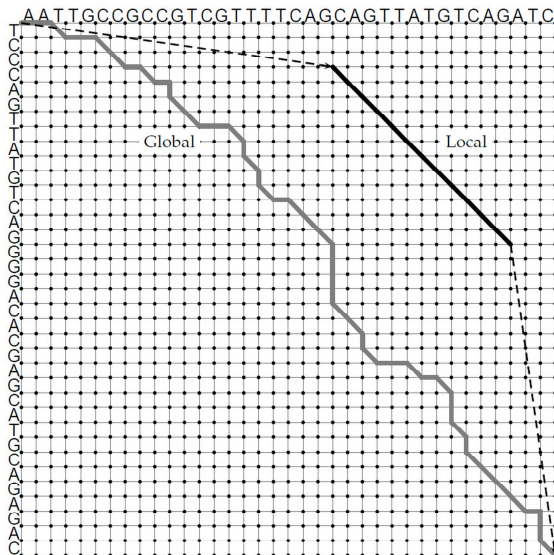
Alinhamento Semi-Global

\times	α	A	T	C	T	T	C	G	T	T	A	T	C	A	C	G	C	A	C	T	A
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	-2	-2	3	-2	-2	3	-2	-2	-2	-2	-2	3	-2	3	-2	3	-2	3	-2	-2
T	0	-2	1	-2	6	1	-2	1	1	1	-4	1	-2	1	-2	1	-2	1	-2	6	1
T	0	-2	1	-1	1	9	4	-1	4	4	-1	-1	-1	-4	-1	-4	-1	-4	-1	1	4
G	0	-2	-4	-1	-3	4	7	7	2	2	2	-3	-3	-3	-6	2	-3	-3	-6	-3	-1
G	0	-2	-4	-6	-3	-1	2	10	5	0	0	0	-5	-5	-5	-3	0	-5	-5	-8	-5
C	0	-2	-4	-1	-6	-5	2	5	8	3	-2	-2	3	-2	-2	-7	0	-2	-2	-7	-10
C	0	-2	-4	-1	-3	-8	-2	0	3	6	1	-4	1	1	1	-4	-4	-2	1	-4	-9
A	0	3	-2	-6	-3	-5	-7	-4	-2	1	9	4	-1	4	-1	-1	-6	-1	-4	-1	-1
A	0	3	1	-4	-8	-5	-7	-9	-6	-4	4	7	2	2	2	-3	-3	-3	-3	-6	2
T	0	-2	6	1	-1	-5	-7	-9	-6	-3	-1	7	5	0	0	0	-5	-5	-5	0	-3
C	0	-2	1	9	4	-1	-2	-7	-11	-8	-5	2	10	5	3	-2	3	-2	-2	-5	-2
C	0	-2	-4	4	7	2	2	-3	-8	-13	-10	-3	5	8	8	3	1	1	1	-4	-7
C	0	-2	-4	-1	2	5	5	0	-5	-10	-15	-8	0	3	11	6	6	1	4	-1	-6
G	0	-2	-4	-6	-3	0	3	8	3	-2	-7	-12	-5	-2	6	14	9	4	-1	2	-3
C	0	-2	-4	-1	-6	-5	3	3	6	1	-4	-9	-9	-7	1	9	17	12	7	2	0
α			C	T	T	C	G	T	T	A	-	T	C	A	C	G	C	A	C	T	A
β			C	T	T	G	G	C	C	A	A	T	C	C	C	G	C	-	-	-	-

Alinhamento Semi-Global

\times	α	A	T	C	T	T	C	G	T	T	A	T	C	A	C	G	C	A	C	T	A
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	-2	-2	3	-2	-2	3	-2	-2	-2	-2	-2	3	-2	3	-2	3	-2	3	-2	-2
T	0	-2	1	-2	6	1	-2	1	1	1	-4	1	-2	1	-2	1	-2	1	-2	6	1
T	0	-2	1	-1	1	9	4	-1	4	4	-1	-1	-1	-4	-1	-4	-1	-4	-1	1	4
G	0	-2	-4	-1	-3	4	7	7	2	2	2	-3	-3	-3	-6	2	-3	-3	-6	-3	-1
G	0	-2	-4	-6	-3	-1	2	10	5	0	0	0	-5	-5	-5	-3	0	-5	-5	-8	-5
C	0	-2	-4	-1	-6	-5	2	5	8	3	-2	-2	3	-2	-2	-7	0	-2	-2	-7	-10
C	0	-2	-4	-1	-3	-8	-2	0	3	6	1	-4	1	1	1	-4	-4	-2	1	-4	-9
A	0	3	-2	-6	-3	-5	-7	-4	-2	1	9	4	-1	4	-1	-1	-6	-1	-4	-1	-1
A	0	3	1	-4	-8	-5	-7	-9	-6	-4	4	7	2	2	2	-3	-3	-3	-3	-6	2
T	0	-2	6	1	-1	-5	-7	-9	-6	-3	-1	7	5	0	0	0	-5	-5	-5	0	-3
C	0	-2	1	9	4	-1	-2	-7	-11	-8	-5	2	10	5	3	-2	3	-2	-2	-5	-2
C	0	-2	-4	4	7	2	2	-3	-8	-13	-10	-3	5	8	8	3	1	1	1	-4	-7
C	0	-2	-4	-1	2	5	5	0	-5	-10	-15	-8	0	3	11	6	6	1	4	-1	-6
G	0	-2	-4	-6	-3	0	3	8	3	-2	-7	-12	-5	-2	6	14	9	4	-1	2	-3
C	0	-2	-4	-1	-6	-5	3	3	6	1	-4	-9	-9	-7	1	9	17	12	7	2	0
α	A	T	C	T	T	C	G	T	T	A	-	T	C	A	C	G	C	A	C	T	A
β	-	-	C	T	T	G	G	C	C	A	A	T	C	C	C	G	C	-	-	-	-

Alinhamento Global x Alinhamento Local



Alinhamento Local - Abordagem Ingênua

- O alinhamento local ótimo entre duas sequências α e β é o melhor alinhamento (global) entre uma subsequência de α e uma subsequência de β .
- É possível usar o algoritmo de alinhamento global de Needleman e Wunsch para produzir alinhamentos locais?
- Quantas subsequências (não nulas) as sequências α e β , formadas respectivamente por m e n caracteres, possuem?
 - ▶ Respectivamente, $m(m + 1)/2 = \Theta(m^2)$ e $n(n + 1)/2 = \Theta(n^2)$ subsequências.
- Algoritmo ingênuo: testar todos os pares de subsequências e escolher aquele para com o maior valor de alinhamento global.
- Qual a complexidade do algoritmo ingênuo para alinhamento local?

Análise de Complexidade

- Complexidade:

$$T(m, n) = \sum_{\alpha'=1}^m \sum_{\alpha''=\alpha'}^m \sum_{\beta'=1}^n \sum_{\beta''=\beta'}^n \Theta((\alpha'' - \alpha' + 1)(\beta'' - \beta' + 1))$$

- Limite superior:

$$T(m, n) \leq \frac{m(m+1)}{2} \frac{n(n+1)}{2} O(mn) = O(m^3 n^3)$$

- Limite inferior:

$$T(m, n) \geq \sum_{\alpha'=1}^{\lfloor \frac{m}{3} \rfloor} \sum_{\alpha''=m-\lfloor \frac{m}{3} \rfloor+1}^m \sum_{\beta'=1}^{\lfloor \frac{n}{3} \rfloor} \sum_{\beta''=n-\lfloor \frac{n}{3} \rfloor+1}^n \Omega\left(\left\lceil \frac{m}{3} \right\rceil \left\lceil \frac{n}{3} \right\rceil\right)$$

$$T(m, n) \geq \left\lfloor \frac{m}{3} \right\rfloor \left\lfloor \frac{m}{3} \right\rfloor \left\lfloor \frac{n}{3} \right\rfloor \left\lfloor \frac{n}{3} \right\rfloor \Omega\left(\left\lceil \frac{m}{3} \right\rceil \left\lceil \frac{n}{3} \right\rceil\right) = \Omega(m^3 n^3)$$

Complexidade e Tempo de Execução

- Complexidade:

- ▶ $T(m, n) = \Theta(m^3 n^3)$

- Exemplo: computador de 3GHz (1 instrução por ciclo)

- ▶ $m = n = 10$:

- ★ Tempo: $10^6 / (3 \times 2^{30}) = 310$ bilionésimos de segundo

- ▶ $m = n = 100$:

- ★ Tempo: $100^6 / (3 \times 2^{30}) = 310$ segundos

- ▶ $m = n = 1000$:

- ★ Tempo: $1000^6 / (3 \times 2^{30}) = 10$ anos

- ▶ $m = n = 10000$:

- ★ Tempo: $10000^6 / (3 \times 2^{30}) = 10$ bilhões de anos

Alinhamento Local

- Como alterar o algoritmo de Needleman e Wunsch para produzir alinhamentos locais?
 - ▶ Redefinir o significado das células da matriz M .
 - ★ A célula $M[i,j]$ deve representar o valor do alinhamento ótimo entre todos os sufixos das sequências $\alpha[1..j]$ e $\beta[1..i]$.
 - ▶ Qual o valor mínimo que uma célula pode armazenar?
 - ★ O valor correspondente ao alinhamento de um sufixo vazio com qualquer outro, ou seja, zero.
 - ▶ Qual o valor do alinhamento local ótimo entre as duas sequências?
 - ★ O maior valor armazenado em qualquer uma das posições da matriz.
 - ▶ Como recuperar o alinhamento local ótimo?
 - ★ O alinhamento deve começar numa célula com valor zero e terminar na célula de maior valor da matriz (obter alinhamento na ordem inversa).
- Em 1981, Temple Smith e Michael Waterman propuseram o algoritmo de programação dinâmica para alinhamento local de sequências.

Alinhamento Local

Algoritmo 7: Local

Input: α, m, β, n

for all $i \in [0..n]$ **do**

$M[i, 0] \leftarrow 0$

end

for all $j \in [1..m]$ **do**

$M[0, j] \leftarrow 0$

end

for all $i \in [1..n]$ **do**

for all $j \in [1..m]$ **do**

$$M[i, j] \leftarrow \max \left\{ \begin{array}{l} 0, \\ M[i, j - 1] + \text{gap}, \\ M[i - 1, j - 1] + \sigma(\alpha[j], \beta[i]), \\ M[i - 1, j] + \text{gap} \end{array} \right\}$$

end

end

$\text{max} \leftarrow 0$

for all $i \in [1..n]$ **do**

for all $j \in [1..m]$ **do**

if $M[i, j] > \text{max}$ **then** $\text{max} \leftarrow M[i, j]$;

end

end

return max

Alinhamento Local

\times	α	G	A	C	A	A	C	G	T	T	A	C	T	G	C	T	T	A	C	T	A
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0																				
T	0																				
T	0																				
G	0																				
G	0																				
C	0																				
C	0																				
A	0																				
C	0																				
T	0																				
C	0																				
C	0																				
C	0																				
G	0																				
C	0																				

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Local

\times	α	G	A	C	A	A	C	G	T	T	A	C	T	G	C	T	T	A	C	T	A	
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0
T	0	0	0	0	1	0	0	1	3	3	0	0	6	1	0	6	3	0	0	6	1	0
T	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	1	0	3	4	0	3	9	4	0	3	4	0
G	0	3	0	0	0	0	0	3	0	2	4	0	0	6	2	0	4	7	2	0	1	0
G	0	3	1	0	0	0	0	3	1	0	0	2	0	3	4	0	0	2	5	0	0	0
C	0	0	1	4	0	0	3	0	1	0	0	3	0	0	6	2	0	0	5	3	0	0
C	0	0	0	4	2	0	3	1	0	0	0	3	1	0	3	4	0	0	3	3	1	0
A	0	0	3	0	7	5	0	1	0	0	3	0	1	0	0	1	2	3	0	1	6	0
C	0	0	0	6	2	5	8	3	0	0	0	6	1	0	3	0	0	0	6	1	1	0
T	0	0	0	1	4	0	3	6	6	3	0	1	9	4	0	6	3	0	1	9	4	0
C	0	0	0	3	0	2	3	1	4	4	1	3	4	7	7	2	4	1	3	4	7	0
C	0	0	0	3	1	0	5	1	0	2	2	4	1	2	10	5	0	2	4	1	2	0
C	0	0	0	3	1	0	3	3	0	0	0	5	2	0	5	8	3	0	5	2	0	0
G	0	3	0	0	1	0	0	6	1	0	0	0	3	5	0	3	6	1	0	3	0	0
C	0	0	1	3	0	0	3	1	4	0	0	3	0	1	8	3	1	4	4	0	1	0

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Local

\times	α	G	A	C	A	A	C	G	T	T	A	C	T	G	C	T	T	A	C	T	A
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	3	0	0
T	0	0	0	0	1	0	0	1	3	3	0	0	6	1	0	6	3	0	0	6	1
T	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	1	0	3	4	0	3	9	4	0	3	4
G	0	3	0	0	0	0	0	3	0	2	4	0	0	6	2	0	4	7	2	0	1
G	0	3	1	0	0	0	0	3	1	0	0	2	0	3	4	0	0	2	5	0	0
C	0	0	1	4	0	0	3	0	1	0	0	3	0	0	6	2	0	0	5	3	0
C	0	0	0	4	2	0	3	1	0	0	0	3	1	0	3	4	0	0	3	3	1
A	0	0	3	0	7	5	0	1	0	0	3	0	1	0	0	1	2	3	0	1	6
C	0	0	0	6	2	5	8	3	0	0	0	6	1	0	3	0	0	0	6	1	1
T	0	0	0	1	4	0	3	6	6	3	0	1	9	4	0	6	3	0	1	9	4
C	0	0	0	3	0	2	3	1	4	4	1	3	4	7	7	2	4	1	3	4	7
C	0	0	0	3	1	0	5	1	0	2	2	4	1	2	10	5	0	2	4	1	2
C	0	0	0	3	1	0	3	3	0	0	0	5	2	0	5	8	3	0	5	2	0
G	0	3	0	0	1	0	0	6	1	0	0	0	3	5	0	3	6	1	0	3	0
C	0	0	1	3	0	0	3	1	4	0	0	3	0	1	8	3	1	4	4	0	1

Gap = -5

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Local

\times	α	G	A	C	A	A	C	G	T	T	A	C	T	G	C	T	T	A	C	T	A	
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0
T	0	0	0	0	1	0	0	1	3	3	0	0	6	1	0	6	3	0	0	6	1	0
T	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	1	0	3	4	0	3	9	4	0	3	4	0
G	0	3	0	0	0	0	0	3	0	2	4	0	0	6	2	0	4	7	2	0	1	0
G	0	3	1	0	0	0	0	3	1	0	0	2	0	3	4	0	0	2	5	0	0	0
C	0	0	1	4	0	0	3	0	1	0	0	3	0	0	6	2	0	0	5	3	0	0
C	0	0	0	4	2	0	3	1	0	0	0	3	1	0	3	4	0	0	3	3	1	0
A	0	0	3	0	7	5	0	1	0	0	3	0	1	0	0	1	2	3	0	1	6	0
C	0	0	0	6	2	5	8	3	0	0	0	6	1	0	3	0	0	0	6	1	1	0
T	0	0	0	1	4	0	3	6	6	3	0	1	9	4	0	6	3	0	1	9	4	0
C	0	0	0	3	0	2	3	1	4	4	1	3	4	7	7	2	4	1	3	4	7	0
C	0	0	0	3	1	0	5	1	0	2	2	4	1	2	10	5	0	2	4	1	2	0
C	0	0	0	3	1	0	3	3	0	0	0	5	2	0	5	8	3	0	5	2	0	0
G	0	3	0	0	1	0	0	6	1	0	0	0	3	5	0	3	6	1	0	3	0	0
C	0	0	1	3	0	0	3	1	4	0	0	3	0	1	8	3	1	4	4	0	1	0

α
 β

C
C

Alinhamento Local

\times	α	G	A	C	A	A	C	G	T	T	A	C	T	G	C	T	T	A	C	T	A	
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0
T	0	0	0	0	1	0	0	1	3	3	0	0	6	1	0	6	3	0	0	6	1	1
T	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	1	0	3	4	0	3	9	4	0	3	4	4
G	0	3	0	0	0	0	0	3	0	2	4	0	0	6	2	0	4	7	2	0	1	1
G	0	3	1	0	0	0	0	3	1	0	0	2	0	3	4	0	0	2	5	0	0	0
C	0	0	1	4	0	0	3	0	1	0	0	3	0	0	6	2	0	0	5	3	0	0
C	0	0	0	4	2	0	3	1	0	0	0	3	1	0	3	4	0	0	3	3	1	1
A	0	0	3	0	7	5	0	1	0	0	3	0	1	0	0	1	2	3	0	1	6	6
C	0	0	0	6	2	5	8	3	0	0	0	6	1	0	3	0	0	0	6	1	1	1
T	0	0	0	1	4	0	3	6	6	3	0	1	9	4	0	6	3	0	1	9	4	4
C	0	0	0	3	0	2	3	1	4	4	1	3	4	7	7	2	4	1	3	4	7	7
C	0	0	0	3	1	0	5	1	0	2	2	4	1	2	10	5	0	2	4	1	2	2
C	0	0	0	3	1	0	3	3	0	0	0	5	2	0	5	8	3	0	5	2	0	0
G	0	3	0	0	1	0	0	6	1	0	0	0	3	5	0	3	6	1	0	3	0	0
C	0	0	1	3	0	0	3	1	4	0	0	3	0	1	8	3	1	4	4	0	1	1

α
 β

C C
G C

Alinhamento Local

\times	α	G	A	C	A	A	C	G	T	T	A	C	T	G	C	T	T	A	C	T	A	
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0
T	0	0	0	0	1	0	0	1	3	3	0	0	6	1	0	6	3	0	0	6	1	0
T	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	1	0	3	4	0	3	9	4	0	3	4	0
G	0	3	0	0	0	0	0	3	0	2	4	0	0	6	2	0	4	7	2	0	1	0
G	0	3	1	0	0	0	0	3	1	0	0	2	0	3	4	0	0	2	5	0	0	0
C	0	0	1	4	0	0	3	0	1	0	0	3	0	0	6	2	0	0	5	3	0	0
C	0	0	0	4	2	0	3	1	0	0	0	3	1	0	3	4	0	0	3	3	1	0
A	0	0	3	0	7	5	0	1	0	0	3	0	1	0	0	1	2	3	0	1	6	0
C	0	0	0	6	2	5	8	3	0	0	0	6	1	0	3	0	0	0	6	1	1	0
T	0	0	0	1	4	0	3	6	6	3	0	1	9	4	0	6	3	0	1	9	4	0
C	0	0	0	3	0	2	3	1	4	4	1	3	4	7	7	2	4	1	3	4	7	0
C	0	0	0	3	1	0	5	1	0	2	2	4	1	2	10	5	0	2	4	1	2	0
C	0	0	0	3	1	0	3	3	0	0	0	5	2	0	5	8	3	0	5	2	0	0
G	0	3	0	0	1	0	0	6	1	0	0	0	3	5	0	3	6	1	0	3	0	0
C	0	0	1	3	0	0	3	1	4	0	0	3	0	1	8	3	1	4	4	0	1	0

α T C C
 β T G C

Alinhamento Local

\times	α	G	A	C	A	A	C	G	T	T	A	C	T	G	C	T	T	A	C	T	A	
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0
T	0	0	0	0	1	0	0	1	3	3	0	0	6	1	0	6	3	0	0	6	1	1
T	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	1	0	3	4	0	3	9	4	0	3	4	4
G	0	3	0	0	0	0	0	3	0	2	4	0	0	6	2	0	4	7	2	0	1	1
G	0	3	1	0	0	0	0	3	1	0	0	2	0	3	4	0	0	2	5	0	0	0
C	0	0	1	4	0	0	3	0	1	0	0	3	0	0	6	2	0	0	5	3	0	0
C	0	0	0	4	2	0	3	1	0	0	0	3	1	0	3	4	0	0	3	3	1	1
A	0	0	3	0	7	5	0	1	0	0	3	0	1	0	0	1	2	3	0	1	6	6
C	0	0	0	6	2	5	8	3	0	0	0	6	1	0	3	0	0	0	6	1	1	1
T	0	0	0	1	4	0	3	6	6	3	0	1	9	4	0	6	3	0	1	9	4	4
C	0	0	0	3	0	2	3	1	4	4	1	3	4	7	7	2	4	1	3	4	7	7
C	0	0	0	3	1	0	5	1	0	2	2	4	1	2	10	5	0	2	4	1	2	2
C	0	0	0	3	1	0	3	3	0	0	0	5	2	0	5	8	3	0	5	2	0	0
G	0	3	0	0	1	0	0	6	1	0	0	0	3	5	0	3	6	1	0	3	0	0
C	0	0	1	3	0	0	3	1	4	0	0	3	0	1	8	3	1	4	4	0	1	1

α
 β

C T C C
C T G C

Alinhamento Local

× β	α																				
	G	A	C	A	A	C	G	T	T	A	C	T	G	C	T	T	A	C	T	A	
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
C	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	3	0	0
T	0	0	0	0	1	0	0	1	3	3	0	0	6	1	0	6	3	0	0	6	1
T	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	1	0	3	4	0	3	9	4	0	3	4
G	0	3	0	0	0	0	0	3	0	2	4	0	0	6	2	0	4	7	2	0	1
G	0	3	1	0	0	0	0	3	1	0	0	2	0	3	4	0	0	2	5	0	0
C	0	0	1	4	0	0	3	0	1	0	0	3	0	0	6	2	0	0	5	3	0
C	0	0	0	4	2	0	3	1	0	0	0	3	1	0	3	4	0	0	3	3	1
A	0	0	3	0	7	5	0	1	0	0	3	0	1	0	0	1	2	3	0	1	6
C	0	0	0	6	2	5	8	3	0	0	0	6	1	0	3	0	0	0	6	1	1
T	0	0	0	1	4	0	3	6	6	3	0	1	9	4	0	6	3	0	1	9	4
C	0	0	0	3	0	2	3	1	4	4	1	3	4	7	7	2	4	1	3	4	7
C	0	0	0	3	1	0	5	1	0	2	2	4	1	2	10	5	0	2	4	1	2
C	0	0	0	3	1	0	3	3	0	0	0	5	2	0	5	8	3	0	5	2	0
G	0	3	0	0	1	0	0	6	1	0	0	0	3	5	0	3	6	1	0	3	0
C	0	0	1	3	0	0	3	1	4	0	0	3	0	1	8	3	1	4	4	0	1

α
 β

A C T C C
 A C T G C

Alinhamento Local

\times	α	G	A	C	A	A	C	G	T	T	A	C	T	G	C	T	T	A	C	T	A	
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0
T	0	0	0	0	1	0	0	1	3	3	0	0	6	1	0	6	3	0	0	6	1	1
T	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	1	0	3	4	0	3	9	4	0	3	4	4
G	0	3	0	0	0	0	0	3	0	2	4	0	0	6	2	0	4	7	2	0	1	1
G	0	3	1	0	0	0	0	3	1	0	0	2	0	3	4	0	0	2	5	0	0	0
C	0	0	1	4	0	0	3	0	1	0	0	3	0	0	6	2	0	0	5	3	0	0
C	0	0	0	4	2	0	3	1	0	0	3	1	0	3	4	0	0	0	3	3	1	1
A	0	0	3	0	7	5	0	1	0	0	3	0	1	0	0	1	2	3	0	1	6	6
C	0	0	0	6	2	5	8	3	0	0	0	6	1	0	3	0	0	0	6	1	1	1
T	0	0	0	1	4	0	3	6	6	3	0	1	9	4	0	6	3	0	1	9	4	4
C	0	0	0	3	0	2	3	1	4	4	1	3	4	7	7	2	4	1	3	4	7	7
C	0	0	0	3	1	0	5	1	0	2	2	4	1	2	10	5	0	2	4	1	2	2
C	0	0	0	3	1	0	3	3	0	0	0	5	2	0	5	8	3	0	5	2	0	0
G	0	3	0	0	1	0	0	6	1	0	0	0	3	5	0	3	6	1	0	3	0	0
C	0	0	1	3	0	0	3	1	4	0	0	3	0	1	8	3	1	4	4	0	1	1

α

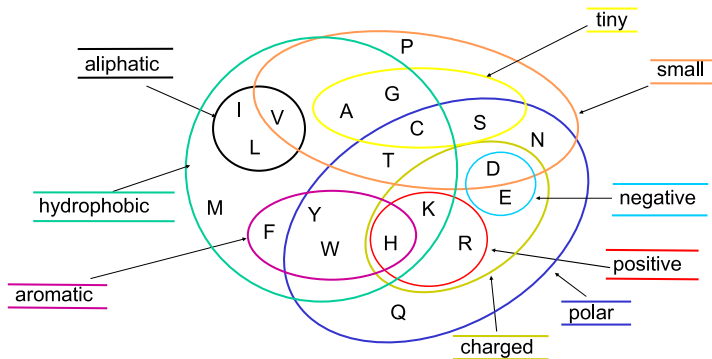
β

A C T C C
A C T G C

Pontuação para Alinhamento de Caracteres

- Simples (para nucleotídeos):
 - ▶ Match: alinhamento de dois caracteres iguais
 - ▶ Mismatch: alinhamento de dois caracteres diferentes
- Matrizes de Substituições (para aminoácidos):
 - ▶ Família PAM
 - ▶ Família BLOSUM

Propriedades dos Aminoácidos



Família PAM

- Desenvolvida por Margaret Dayhoff (1978).
- PAM: *Percent (or Point) of Accepted Mutations*.
- Distância 1-PAM: uma mutação (substituição) a cada 100 aminoácidos em média.
- Duas proteínas com distância k -PAM não necessariamente possuem $k\%$ de diferença entre seus aminoácidos.
- A similaridade esperada entre duas sequências protéicas com distância 200-PAM é de cerca de 25%.
- Seja $F^k(a_i, a_j)$ a probabilidade de um aminoácido a_i mutar para o aminoácido a_j em sequências com distância k -PAM e seja $freq(a_j)$ a frequência do aminoácido a_j .
- Fórmula geral para matrizes PAM:

$$PAM_k(a_i, a_j) = \left[10 \times \log \frac{F^k(a_i, a_j)}{freq(a_j)} \right]$$

- Valores mais utilizados: $k = 40$, $k = 120$ e $k = 250$.

Família BLOSUM

- Desenvolvida por Steven Henikoff e Jorja Henikoff (1992).
- BLOSUM: *BLOcks of Amino Acid SUBstitution Matrix*
- BLOCKS: banco de dados de alinhamentos múltiplos de blocos conservados (sem gaps) de 504 grupos de proteínas.
- $BLOSUM_k$ considera apenas sequências com uma similaridade maior do que $k\%$ entre suas bases.
- Seja $freq_k(a_i, a_j)$ a frequência de alinhamentos de aminoácidos a_i com aminoácidos a_j e seja $freq_k(a_i)$ a frequência do aminoácido a_i , em ambos os casos, em sequências com similaridade maior do que $k\%$ entre suas bases (considerando o banco de dados BLOCKS).
- Fórmula geral para matrizes BLOSUM:

$$BLOSUM_k(a_i, a_j) = \left\lceil \log_2 \frac{freq_k(a_i, a_j)}{freq_k(a_i) \times freq_k(a_j)} \right\rceil$$

- $BLOSUM_{62}$: matriz padrão para alinhamento de proteínas (BLAST).

BLOCKS

A	A	B	C	D	A	-	-	-	B	B	C	D	A
-	A	B	C	D	A	-	A	-	B	B	C	B	B
B	B	B	C	D	A	B	A	-	B	C	C	A	A
A	A	A	C	D	A	C	-	D	C	B	C	D	-
C	C	B	A	D	A	B	-	D	B	B	D	C	C
A	A	A	C	A	A	-	-	-	B	B	C	C	C

BLOSUM₆₂

	C	S	T	P	A	G	N	D	E	Q	H	R	K	M	I	L	V	F	Y	W	
C	9																				C
S	-1	4																			S
T	-1	1	5																		T
P	-3	-1	-1	7																	P
A	0	1	0	-1	4																A
G	-3	0	-2	-2	0	6															G
N	-3	1	0	-2	-2	0	6														N
D	-3	0	-1	-1	-2	-1	1	6													D
E	-4	0	-1	-1	-1	-2	0	2	5												E
Q	-3	0	-1	-1	-1	-2	0	0	2	5											Q
H	-3	-1	-2	-2	-2	-2	1	-1	0	0	8										H
R	-3	-1	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	1	0	5									R
K	-3	0	-1	-1	-1	-2	0	-1	1	1	-1	2	5								K
M	-1	-1	-1	-2	-1	-3	-2	-3	-2	0	-2	-1	-1	5							M
I	-1	-2	-1	-3	-1	-4	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	1	4						I
L	-1	-2	-1	-3	-1	-4	-3	-4	-3	-2	-3	-2	-2	2	2	4					L
V	-1	-2	0	-2	0	-3	-3	-3	-2	-2	-3	-3	-2	1	3	1	4				V
F	-2	-2	-2	-4	-2	-3	-3	-3	-3	-3	-1	-3	-3	0	0	0	-1	6			F
Y	-2	-2	-2	-3	-2	-3	-2	-3	-2	-1	2	-2	-2	-1	-1	-1	-1	3	7		Y
W	-2	-3	-2	-4	-3	-2	-4	-4	-3	-2	-2	-3	-3	-1	-3	-2	-3	1	2	11	W

PAM x BLOSUM

- A família PAM assume um modelo evolucionário baseado em árvores filogenéticas. A família BLOSUM não assume nenhum modelo evolucionário, mas considera blocos conservados de proteínas.
- A Entropia Relativa (H) de uma matriz de substituição é dada por:

$$H = \sum_{i=1}^{20} \sum_{j=1}^i \text{freq}(a_i) \text{freq}(a_j) \sigma(a_i, a_j)$$

- Equivalência entre matrizes (com base em sua Entropia Relativa):

$$\begin{array}{l} PAM_{100} \iff BLOSUM_{90} \quad | \quad PAM_{200} \iff BLOSUM_{52} \\ PAM_{120} \iff BLOSUM_{80} \quad | \quad PAM_{250} \iff BLOSUM_{45} \\ PAM_{160} \iff BLOSUM_{60} \quad | \quad PAM_{400} \iff BLOSUM_{30} \end{array}$$

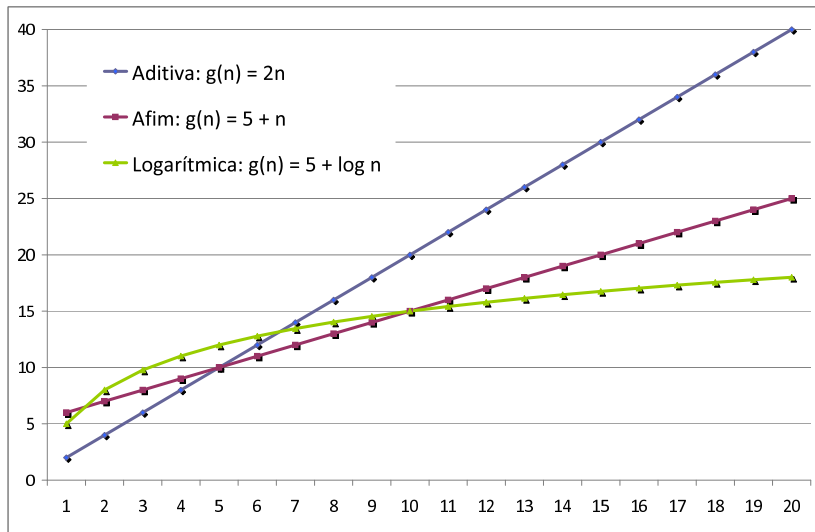
Erro no Cálculo das Matrizes da Família BLOSUM

- Em 2008, Mark Styczynski e Kyle Jensen mostraram que as matrizes BLOSUM, comumente utilizadas na prática, foram calculadas de forma errada, devido a um erro de software.
- Este erro, que afeta cerca de 15% das posições das matrizes BLOSUM, passou despercebido por mais de 15 anos.
- Teste computacionais, realizados pela mesma dupla de pesquisadores, mostraram que as matrizes “erradas” apresentam melhores resultados na prática do que as matrizes “corretas” .

Penalidades para Blocos de Buracos

- Ao invés de penalizar buracos individualmente, podemos penalizar blocos de buracos consecutivos num alinhamento.
- Existem várias opções de funções de penalização de blocos de buracos.
- Funções Aditivas: $g(k_1 + k_2) = g(k_1) + g(k_2)$
 - ▶ Linear: $g(k) = a \times k$
- Funções Sub-Aditivas: $g(k_1 + k_2) < g(k_1) + g(k_2)$
 - ▶ Afim: $g(k) = a + b \times k$
 - ▶ Funções Convexas: $g(k) - g(k - 1) > g(k + 1) - g(k)$
 - ★ Logarítmica: $g(k) = a + b \times \log k$

Exemplos de Funções para Penalidades de Buracos



Penalidades para Blocos de Buracos

- Diferenças entre alinhamentos com mesma matriz de pontuação de alinhamento de bases, mas com penalidades diferentes para blocos de buracos:

- ▶ Exemplo de alinhamento global ótimo com pontuação aditiva:

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

- ▶ Exemplo de alinhamento global ótimo com pontuação sub-aditiva:

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

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

- *Importante*: inserir um novo buraco em um alinhamento tem custo diferente caso o alinhamento corrente termine num buraco ou não.
- Para preencher a célula $M[i, j]$ devemos considerar 3 opções:
 - ▶ Valor do alinhamento ótimo representado pela célula $M[i - 1, j - 1]$ acrescido do alinhamento dos caracteres $\alpha[j]$ e $\beta[i]$.
 - ▶ Valor do alinhamento ótimo representado por uma célula $M[i, j - k]$, acrescido de um alinhamento entre $\beta[j - k + 1..j]$ e um bloco formado por k buracos (para $1 \leq k \leq j$).
 - ▶ Valor do alinhamento ótimo representado por uma célula $M[i - k, j]$, acrescido de um alinhamento entre $\alpha[i - k + 1..i]$ e um bloco formado por k buracos (para $1 \leq k \leq i$).
- Algoritmo proposto por Michael Waterman, Temple Smith e William Beyer em 1976.

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3											
G	4											
G	5											
C	6						*					
C	7											
A	8											
C	9											

$$M[6,6] + \sigma(G,C)$$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3											
G	4											
G	5											
C	6											
C	7						*					
A	8											
C	9											

$k = 1$

$M[7,6] + g(1)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3											
G	4											
G	5											
C	6											
C	7					*						
A	8											
C	9											

$k = 2$

$M[7,5] + g(2)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3											
G	4											
G	5											
C	6											
C	7				*							
A	8											
C	9											

$k = 3$

$M[7,4] + g(3)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3											
G	4											
G	5											
C	6											
C	7			*								
A	8											
C	9											

$k = 4$

$M[7,3] + g(4)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3											
G	4											
G	5											
C	6											
C	7		*									
A	8											
C	9											

$k = 5$

$M[7,2] + g(5)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3											
G	4											
G	5											
C	6											
C	7	*										
A	8											
C	9											

$k = 6$

$M[7,1] + g(6)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3											
G	4											
G	5											
C	6											
C	*											
A	8											
C	9											

$k = 7$

$M[7,0] + g(7)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3											
G	4											
G	5											
C	6							*				
C	7											
A	8											
C	9											

$k = 1$

$M[6,7] + g(1)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3											
G	4											
G	5							*				
C	6											
C	7											
A	8											
C	9											

$k = 2$

$M[5,7] + g(2)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3											
G	4							*				
G	5											
C	6											
C	7											
A	8											
C	9											

$k = 3$

$M[4,7] + g(3)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3							*				
G	4											
G	5											
C	6											
C	7											
A	8											
C	9											

$k = 4$

$M[3,7] + g(4)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1											
T	2							*				
T	3											
G	4											
G	5											
C	6											
C	7											
A	8											
C	9											

$k = 5$

$M[2,7] + g(5)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	1							*				
T	2											
T	3											
G	4											
G	5											
C	6											
C	7											
A	8											
C	9											

$k = 6$

$M[1,7] + g(6)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	C	C	T	G	T	G	G	C	A	A	C
β	0	1	2	3	4	5	6	*	8	9	10	11
A	1											
T	2											
T	3											
G	4											
G	5											
C	6											
C	7											
A	8											
C	9											

$k = 7$

$M[0,7] + g(7)$

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	0	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24
G	-6	3	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20
G	-7	-3	1	0	-6	-2	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-11	-17	-18	-19	-20	-16
G	-8	-4	-5	4	-2	-3	-9													
T	-9																			
T	-10																			
G	-11																			
C	-12																			
A	-13																			
C	-14																			
C	-15																			
G	-16																			

α = **G C G C G** | **T**
 β = **G G G - - -**
 -9 = 3 -2 3 -6 -1 | -6

Open Gap = -5

Match = +3

Extend Gap = -1

Mismatch = -2

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	0	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24
G	-6	3	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20
G	-7	-3	1	0	-6	-2	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-11	-17	-18	-19	-20	-16
G	-8	-4	-5	4	-2	-3	-4													
T	-9																			
T	-10																			
G	-11																			
C	-12																			
A	-13																			
C	-14																			
C	-15																			
G	-16																			

α = **G C G** | **C G T**
 β = **G G G** - - -
 -4 = 3 -2 3 | -6 -1 -1

Open Gap = -5

Match = +3

Extend Gap = -1

Mismatch = -2

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	0	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24
G	-6	3	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20
G	-7	-3	1	0	-6	-2	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-11	-17	-18	-19	-20	-16
G	-8	-4	-5	4	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17
T	-9	-5	-6	-2	2	-4	0	-1	-7	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18
T	-10	-6	-7	-3	-4	0	-1	3	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14
G	-11	-7	-8	-4	-5	-1	-2	-3	1	0	-6	-7	-8	-9	-5	-11	-12	-13	-14	-10
C	-12	-8	-4	-5	-1	-7	-3	-4	-5	-1	-2	-3	-9	-10	-11	-2	-8	-9	-10	-11
A	-13	-9	-10	-6	-7	-3	-9	-5	-1	-7	2	-4	-5	-6	-7	-8	1	-5	-6	-7
C	-14	-10	-6	-7	-3	-9	-5	-6	-7	-3	-4	5	-1	-2	-3	-4	-5	4	-2	-3
C	-15	-11	-7	-8	-4	-5	-11	-7	-8	-9	-5	-1	3	-3	-4	0	-6	-2	7	1
G	-16	-12	-13	-4	-10	-1	-7	-8	-9	-5	-6	-2	-3	1	0	-6	-2	-3	1	10

Open Gap = -5

Extend Gap = -1

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	0	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24
G	-6	3	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20
G	-7	-3	1	0	-6	-2	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-11	-17	-18	-19	-20	-16
G	-8	-4	-5	4	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17
T	-9	-5	-6	-2	2	-4	0	-1	-7	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18
T	-10	-6	-7	-3	-4	0	-1	3	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14
G	-11	-7	-8	-4	-5	-1	-2	-3	1	0	-6	-7	-8	-9	-5	-11	-12	-13	-14	-10
C	-12	-8	-4	-5	-1	-7	-3	-4	-5	-1	-2	-3	-9	-10	-11	-2	-8	-9	-10	-11
A	-13	-9	-10	-6	-7	-3	-9	-5	-1	-7	2	-4	-5	-6	-7	-8	1	-5	-6	-7
C	-14	-10	-6	-7	-3	-9	-5	-6	-7	-3	-4	5	-1	-2	-3	-4	-5	4	-2	-3
C	-15	-11	-7	-8	-4	-5	-11	-7	-8	-9	-5	-1	3	-3	-4	0	-6	-2	7	1
G	-16	-12	-13	-4	-10	-1	-7	-8	-9	-5	-6	-2	-3	1	0	-6	-2	-3	1	10
α	=	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	=	-	-	G	G	G	T	T	-	-	-	-	-	-	G	C	A	C	C	G
10	=	-6	-1	3	-2	3	3	3	-6	-1	-1	-1	-1	-1	3	3	3	3	3	3

Alinhamento Global com Função Genérica de Penalidade para Buracos

Algoritmo 8: Global

Input: α, m, β, n

$M[0,0] \leftarrow 0$

for all $i \in [1..n]$ **do** $M[i,0] \leftarrow g(i)$;

for all $j \in [1..m]$ **do** $M[0,j] \leftarrow g(j)$;

for all $i \in [1..n]$ **do**

for all $j \in [1..m]$ **do**

$\max \leftarrow M[i-1, j-1] + \sigma(\alpha[j], \beta[i])$

for all $k \in [1..j]$ **do**

if $\max < M[i, j-k] + g(k)$ **then** $\max \leftarrow M[i, j-k] + g(k)$;

end

for all $k \in [1..i]$ **do**

if $\max < M[i-k, j] + g(k)$ **then** $\max \leftarrow M[i-k, j] + g(k)$;

end

$M[i, j] \leftarrow \max$

end

end

return $M[n, m]$

Análise de Complexidade

- Complexidade:

$$T(m, n) = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \Theta(i + j + 1)$$

- Limite superior:

$$T(m, n) \leq mnO(m + n + 1) = O(m^2n + mn^2)$$

- Limite inferior:

$$T(m, n) \geq \sum_{i=\lfloor \frac{m}{2} \rfloor + 1}^m \sum_{j=\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1}^n \Omega(i + j + 1)$$

$$T(m, n) \geq \lfloor \frac{m}{2} \rfloor \lfloor \frac{n}{2} \rfloor \Omega\left(\left\lceil \frac{m}{2} \right\rceil + \left\lceil \frac{n}{2} \right\rceil\right) = \Omega(m^2n + mn^2)$$

Complexidade e Tempo de Execução

- Complexidade:

- ▶ $T(m, n) = \Theta(mn(m + n)) = \Theta(m^2n + mn^2)$

- Exemplo: computador de 3GHz (1 instrução por ciclo)

- ▶ $m = n = 10$:

- ★ Tempo: $(10 \times 10 \times 20)/(3 \times 2^{30}) = 31$ bilionésimos de segundo

- ▶ $m = n = 100$:

- ★ Tempo: $(100 \times 100 \times 200)/(3 \times 2^{30}) = 621$ milionésimos de segundo

- ▶ $m = n = 1000$:

- ★ Tempo: $(1000 \times 1000) \times 2000/(3 \times 2^{30}) = 621$ milésimos de segundo

- ▶ $m = n = 10000$:

- ★ Tempo: $(10000 \times 10000) \times 20000/(3 \times 2^{30}) = 10$ minutos

- ▶ $m = n = 100000$:

- ★ Tempo: $(100000 \times 100000 \times 200000)/(3 \times 2^{30}) = 7$ dias

- ▶ $m = n = 1000000$:

- ★ Tempo: $(1000000 \times 1000000 \times 2000000)/(3 \times 2^{30}) = 19$ anos

Alinhamento Global com Função Afim de Penalidade para Buracos

- Para obter um algoritmo de melhor complexidade, e ainda assim penalizar um bloco de buracos de forma mais adequada, podemos considerar funções sub-aditivas afins, ao invés de funções genéricas.
- Construção de três matrizes:
 - ▶ $M_{\searrow}[i, j]$: alinhamento ótimo que termina com o alinhamento dos caracteres $\alpha[j]$ e $\beta[i]$
 - ▶ $M_{\leftarrow}[i, j]$: alinhamento ótimo que termina com o alinhamento do caracter $\alpha[j]$ com um buraco
 - ▶ $M_{\uparrow}[i, j]$: alinhamento ótimo que termina com o alinhamento de um buraco com o caracter $\beta[i]$
- Valor do alinhamento global máximo:
 - ▶ $\max\{M_{\searrow}[n, m], M_{\leftarrow}[n, m], M_{\uparrow}[n, m]\}$
- Algoritmo proposto por Osamu Gotoh em 1982.

Alinhamento Global com Função Afim de Penalidade para Buracos

Algoritmo 9: Initialize

Input: m, n

$M_{\swarrow}[0, 0] \leftarrow 0$

$M_{\leftarrow}[0, 0] \leftarrow -\infty$

$M_{\uparrow}[0, 0] \leftarrow -\infty$

for all $i \in [1..n]$ **do**

$M_{\swarrow}[i, 0] \leftarrow -\infty$

$M_{\leftarrow}[i, 0] \leftarrow -\infty$

$M_{\uparrow}[i, 0] \leftarrow -(a + b \times i)$

end

for all $j \in [1..m]$ **do**

$M_{\swarrow}[0, j] \leftarrow -\infty$

$M_{\leftarrow}[0, j] \leftarrow -(a + b \times j)$

$M_{\uparrow}[0, j] \leftarrow -\infty$

end

Alinhamento Global com Função Afim de Penalidade para Buracos

Algoritmo 10: GlobalAfim

Input: α, m, β, n

Initialize(m, n)

for all $i \in [1..n]$ **do**

for all $j \in [1..m]$ **do**

$$M_{\swarrow}[i, j] \leftarrow \sigma(\alpha[j], \beta[i]) + \max \left\{ \begin{array}{l} M_{\swarrow}[i-1, j-1], \\ M_{\leftarrow}[i-1, j-1], \\ M_{\uparrow}[i-1, j-1] \end{array} \right\}$$

$$M_{\leftarrow}[i, j] \leftarrow \max \left\{ \begin{array}{l} M_{\swarrow}[i, j-1] - (a+b), \\ M_{\leftarrow}[i, j-1] - b, \\ M_{\uparrow}[i, j-1] - (a+b) \end{array} \right\}$$

$$M_{\uparrow}[i, j] \leftarrow \max \left\{ \begin{array}{l} M_{\swarrow}[i-1, j] - (a+b), \\ M_{\leftarrow}[i-1, j] - (a+b), \\ M_{\uparrow}[i-1, j] - b \end{array} \right\}$$

end

end

return $\max\{M_{\swarrow}[n, m], M_{\leftarrow}[n, m], M_{\uparrow}[n, m]\}$

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Matriz M_{α}

\times	β	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G	
		0	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$
G		$-\infty$	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow
G		$-\infty$	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow
G		$-\infty$	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow
T		$-\infty$	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow
T		$-\infty$	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow
G		$-\infty$	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow
C		$-\infty$	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow
A		$-\infty$	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow
C		$-\infty$	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow
C		$-\infty$	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow
G		$-\infty$	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow

Open Gap = -5

Extend Gap = -1

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Matriz M_{\leftarrow}

\times		α																		
		G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	$-\infty$	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24
	G	$-\infty$	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
G	$-\infty$	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
G	$-\infty$	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
T	$-\infty$	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
T	$-\infty$	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
G	$-\infty$	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
C	$-\infty$	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
A	$-\infty$	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
C	$-\infty$	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
C	$-\infty$	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
G	$-\infty$	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←

Open Gap = -5

Extend Gap = -1

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Matriz M_{\uparrow}

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$
G	-6	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
G	-7	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
G	-8	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
T	-9	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
T	-10	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
G	-11	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
C	-12	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
A	-13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
C	-14	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
C	-15	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
G	-16	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑

Open Gap = -5

Extend Gap = -1

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Matriz $M_{\alpha, \beta}$

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	0	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$
G	$-\infty$	3	-8	-4	-10	-6	-12	-13	-14	-10	-16	-17	-18	-19	-15	-21	-22	-23	-24	-20
G	$-\infty$	-3	1	0	-6	-2	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-11	-17	-18	-19	-20	-16
G	$-\infty$	-4	-5	4	-2	-3	-4	-10	-11	-7	-8	-14	-15	-16	-12	-13	-19	-20	-21	-17
T	$-\infty$	-10	-6	-7	2	-4	0	-1	-7	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18
T	$-\infty$	-11	-7	-8	-4	0	-1	3	-3	-9	-10	-11	-7	-8	-14	-15	-16	-17	-18	-19
G	$-\infty$	-7	-8	-4	-5	-1	-2	-3	1	0	-6	-7	-8	-9	-5	-11	-12	-13	-14	-10
C	$-\infty$	-13	-4	-10	-1	-7	-3	-4	-5	-1	-2	-3	-9	-10	-11	-2	-13	-9	-10	-16
A	$-\infty$	-14	-10	-6	-7	-3	-9	-5	-1	-7	2	-4	-5	-6	-12	-13	1	-10	-11	-12
C	$-\infty$	-15	-6	-12	-3	-9	-5	-11	-7	-3	-9	5	-6	-7	-8	-4	-10	4	-2	-8
C	$-\infty$	-16	-7	-8	-4	-5	-11	-7	-8	-9	-5	-1	3	-3	-4	0	-6	-2	7	-4
G	$-\infty$	-12	-13	-4	-10	-1	-7	-13	-9	-5	-11	-7	-3	1	0	-6	-2	-8	-4	10

Open Gap = -5

Extend Gap = -1

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Matriz M_{\leftarrow}

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	$-\infty$	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24
G	$-\infty$	-12	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20
G	$-\infty$	-13	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21
G	$-\infty$	-14	-10	-11	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17
T	$-\infty$	-15	-11	-12	-8	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18
T	$-\infty$	-16	-12	-13	-9	-10	-6	-7	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14
G	$-\infty$	-17	-13	-14	-10	-11	-7	-8	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15
C	$-\infty$	-18	-14	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-8	-9	-10	-11
A	$-\infty$	-19	-15	-16	-12	-13	-9	-10	-11	-7	-8	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-5	-6	-7
C	$-\infty$	-20	-16	-12	-13	-9	-10	-11	-12	-13	-9	-10	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-2	-3
C	$-\infty$	-21	-17	-13	-14	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-11	-7	-3	-4	-5	-6	-7	-8	1
G	$-\infty$	-22	-18	-19	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-8	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-5

Open Gap = -5

Extend Gap = -1

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Matriz M_{\uparrow}

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$
G	-6	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24	-25	-26	-27	-28	-29	-30
G	-7	-3	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24	-25	-26
G	-8	-4	-5	-6	-12	-8	-14	-15	-16	-12	-18	-19	-20	-21	-17	-23	-24	-25	-26	-22
T	-9	-5	-6	-2	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23
T	-10	-6	-7	-3	-4	-10	-6	-7	-13	-14	-15	-16	-12	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24
G	-11	-7	-8	-4	-5	-6	-7	-3	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20
C	-12	-8	-9	-5	-6	-7	-8	-4	-5	-6	-12	-13	-14	-15	-11	-17	-18	-19	-20	-16
A	-13	-9	-10	-6	-7	-8	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-15	-16	-12	-8	-14	-15	-16	-17
C	-14	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-6	-7	-8	-4	-10	-11	-12	-13	-9	-5	-11	-12	-13
C	-15	-11	-12	-8	-9	-10	-11	-7	-8	-9	-5	-1	-7	-8	-9	-10	-6	-2	-8	-9
G	-16	-12	-13	-9	-10	-11	-12	-8	-9	-10	-6	-2	-3	-9	-10	-6	-7	-3	1	-5

Open Gap = -5

Extend Gap = -1

Match = +3

Mismatch = -2

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Alinhamento Upmost (Matriz M_{\searrow})

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G	
β	0	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	
G	$-\infty$	3	-8	-4	-10	-6	-12	-13	-14	-10	-16	-17	-18	-19	-15	-21	-22	-23	-24	-20	
G	$-\infty$	-3	1	0	-6	-2	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-11	-17	-18	-19	-20	-16	
G	$-\infty$	-4	-5	4	-2	-3	-4	-10	-11	-7	-8	-14	-15	-16	-12	-13	-19	-20	-21	-17	
T	$-\infty$	-10	-6	-7	2	-4	0	-1	-7	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	
T	$-\infty$	-11	-7	-8	-4	0	-1	3	-3	-9	-10	-11	-7	-8	-14	-15	-16	-17	-18	-19	
G	$-\infty$	-7	-8	-4	-5	-1	-2	-3	1	0	-6	-7	-8	-9	-5	-11	-12	-13	-14	-10	
C	$-\infty$	-13	-4	-10	-1	-7	-3	-4	-5	-1	-2	-3	-9	-10	-11	-2	-13	-9	-10	-16	
A	$-\infty$	-14	-10	-6	-7	-3	-9	-5	-1	-7	2	-4	-5	-6	-12	-13	1	-10	-11	-12	
C	$-\infty$	-15	-6	-12	-3	-9	-5	-11	-7	-3	-9	5	-6	-7	-8	-4	-10	4	-2	-8	
C	$-\infty$	-16	-7	-8	-4	-5	-11	-7	-8	-9	-5	-1	3	-3	-4	0	-6	-2	7	-4	
G	$-\infty$	-12	-13	-4	-10	-1	-7	-13	-9	-5	-11	-7	-3	1	0	-6	-2	-8	-4	10	
α	=													T	A	G	C	A	C	C	G
β	=													T	T	G	C	A	C	C	G
	=													3	-2	3	3	3	3	3	3

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Alinhamento Upmost (Matriz M_{\leftarrow})

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G	
β	$-\infty$	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24	
G	$-\infty$	-12	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	
G	$-\infty$	-13	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	
G	$-\infty$	-14	-10	-11	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	
T	$-\infty$	-15	-11	-12	-8	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	
T	$-\infty$	-16	-12	-13	-9	-10	-6	-7	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	
G	$-\infty$	-17	-13	-14	-10	-11	-7	-8	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	
C	$-\infty$	-18	-14	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-8	-9	-10	-11	
A	$-\infty$	-19	-15	-16	-12	-13	-9	-10	-11	-7	-8	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-5	-6	-7	
C	$-\infty$	-20	-16	-12	-13	-9	-10	-11	-12	-13	-9	-10	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-2	-3	
C	$-\infty$	-21	-17	-13	-14	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-11	-7	-3	-4	-5	-6	-7	-8	1	
G	$-\infty$	-22	-18	-19	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-8	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-5	
α	=					C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	=					-	-	-	-	-	-	-	-	T	T	G	C	A	C	C	G
	=					-6	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	3	-2	3	3	3	3	3	3

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Alinhamento Upmost (Matriz M_{\searrow})

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	0	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$
G	$-\infty$	3	-8	-4	-10	-6	-12	-13	-14	-10	-16	-17	-18	-19	-15	-21	-22	-23	-24	-20
G	$-\infty$	-3	1	0	-6	-2	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-11	-17	-18	-19	-20	-16
G	$-\infty$	-4	-5	4	-2	-3	-4	-10	-11	-7	-8	-14	-15	-16	-12	-13	-19	-20	-21	-17
T	$-\infty$	-10	-6	-7	2	-4	0	-1	-7	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18
T	$-\infty$	-11	-7	-8	-4	0	-1	3	-3	-9	-10	-11	-7	-8	-14	-15	-16	-17	-18	-19
G	$-\infty$	-7	-8	-4	-5	-1	-2	-3	1	0	-6	-7	-8	-9	-5	-11	-12	-13	-14	-10
C	$-\infty$	-13	-4	-10	-1	-7	-3	-4	-5	-1	-2	-3	-9	-10	-11	-2	-13	-9	-10	-16
A	$-\infty$	-14	-10	-6	-7	-3	-9	-5	-1	-7	2	-4	-5	-6	-12	-13	1	-10	-11	-12
C	$-\infty$	-15	-6	-12	-3	-9	-5	-11	-7	-3	-9	5	-6	-7	-8	-4	-10	4	-2	-8
C	$-\infty$	-16	-7	-8	-4	-5	-11	-7	-8	-9	-5	-1	3	-3	-4	0	-6	-2	7	-4
G	$-\infty$	-12	-13	-4	-10	-1	-7	-13	-9	-5	-11	-7	-3	1	0	-6	-2	-8	-4	10
α	=	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	=	G	G	G	-	-	-	-	-	-	-	-	T	T	G	C	A	C	C	G
10	=	3	-2	3	-6	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	3	-2	3	3	3	3	3	3

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Alinhamento Downmost (Matriz M_{\searrow})

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G	
β	0	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	
G	$-\infty$	3	-8	-4	-10	-6	-12	-13	-14	-10	-16	-17	-18	-19	-15	-21	-22	-23	-24	-20	
G	$-\infty$	-3	1	0	-6	-2	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-11	-17	-18	-19	-20	-16	
G	$-\infty$	-4	-5	4	-2	-3	-4	-10	-11	-7	-8	-14	-15	-16	-12	-13	-19	-20	-21	-17	
T	$-\infty$	-10	-6	-7	2	-4	0	-1	-7	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	
T	$-\infty$	-11	-7	-8	-4	0	-1	3	-3	-9	-10	-11	-7	-8	-14	-15	-16	-17	-18	-19	
G	$-\infty$	-7	-8	-4	-5	-1	-2	-3	1	0	-6	-7	-8	-9	-5	-11	-12	-13	-14	-10	
C	$-\infty$	-13	-4	-10	-1	-7	-3	-4	-5	-1	-2	-3	-9	-10	-11	-2	-13	-9	-10	-16	
A	$-\infty$	-14	-10	-6	-7	-3	-9	-5	-1	-7	2	-4	-5	-6	-12	-13	1	-10	-11	-12	
C	$-\infty$	-15	-6	-12	-3	-9	-5	-11	-7	-3	-9	5	-6	-7	-8	-4	-10	4	-2	-8	
C	$-\infty$	-16	-7	-8	-4	-5	-11	-7	-8	-9	-5	-1	3	-3	-4	0	-6	-2	7	-4	
G	$-\infty$	-12	-13	-4	-10	-1	-7	-13	-9	-5	-11	-7	-3	1	0	-6	-2	-8	-4	10	
α	=															G	C	A	C	C	G
β	=															G	C	A	C	C	G
	=															3	3	3	3	3	3

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Alinhamento Downmost (Matriz M_{\leftarrow})

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	$-\infty$	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24
G	$-\infty$	-12	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20
G	$-\infty$	-13	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21
G	$-\infty$	-14	-10	-11	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17
T	$-\infty$	-15	-11	-12	-8	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18
T	$-\infty$	-16	-12	-13	-9	-10	-6	-7	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14
G	$-\infty$	-17	-13	-14	-10	-11	-7	-8	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15
C	$-\infty$	-18	-14	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-8	-9	-10	-11
A	$-\infty$	-19	-15	-16	-12	-13	-9	-10	-11	-7	-8	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-5	-6	-7
C	$-\infty$	-20	-16	-12	-13	-9	-10	-11	-12	-13	-9	-10	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-2	-3
C	$-\infty$	-21	-17	-13	-14	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-11	-7	-3	-4	-5	-6	-7	-8	1
G	$-\infty$	-22	-18	-19	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-8	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-5
α	=								A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	=								-	-	-	-	-	-	G	C	A	C	C	G
	=								-6	-1	-1	-1	-1	-1	3	3	3	3	3	3

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Alinhamento Downmost (Matriz M_{\searrow})

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	0	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$
G	$-\infty$	3	-8	-4	-10	-6	-12	-13	-14	-10	-16	-17	-18	-19	-15	-21	-22	-23	-24	-20
G	$-\infty$	-3	1	0	-6	-2	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-11	-17	-18	-19	-20	-16
G	$-\infty$	-4	-5	4	-2	-3	-4	-10	-11	-7	-8	-14	-15	-16	-12	-13	-19	-20	-21	-17
T	$-\infty$	-10	-6	-7	2	-4	0	-1	-7	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18
T	$-\infty$	-11	-7	-8	-4	0	-1	3	-3	-9	-10	-11	-7	-8	-14	-15	-16	-17	-18	-19
G	$-\infty$	-7	-8	-4	-5	-1	-2	-3	1	0	-6	-7	-8	-9	-5	-11	-12	-13	-14	-10
C	$-\infty$	-13	-4	-10	-1	-7	-3	-4	-5	-1	-2	-3	-9	-10	-11	-2	-13	-9	-10	-16
A	$-\infty$	-14	-10	-6	-7	-3	-9	-5	-1	-7	2	-4	-5	-6	-12	-13	1	-10	-11	-12
C	$-\infty$	-15	-6	-12	-3	-9	-5	-11	-7	-3	-9	5	-6	-7	-8	-4	-10	4	-2	-8
C	$-\infty$	-16	-7	-8	-4	-5	-11	-7	-8	-9	-5	-1	3	-3	-4	0	-6	-2	7	-4
G	$-\infty$	-12	-13	-4	-10	-1	-7	-13	-9	-5	-11	-7	-3	1	0	-6	-2	-8	-4	10
α	=						T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	=						T	T	-	-	-	-	-	-	G	C	A	C	C	G
	=						3	3	-6	-1	-1	-1	-1	-1	3	3	3	3	3	3

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Alinhamento Downmost (Matriz M_{\leftarrow})

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G	
β	$-\infty$	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24	
G	$-\infty$	-12	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	
G	$-\infty$	-13	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	
G	$-\infty$	-14	-10	-11	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	
T	$-\infty$	-15	-11	-12	-8	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	
T	$-\infty$	-16	-12	-13	-9	-10	-6	-7	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	
G	$-\infty$	-17	-13	-14	-10	-11	-7	-8	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	
C	$-\infty$	-18	-14	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-8	-9	-10	-11	
A	$-\infty$	-19	-15	-16	-12	-13	-9	-10	-11	-7	-8	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-5	-6	-7	
C	$-\infty$	-20	-16	-12	-13	-9	-10	-11	-12	-13	-9	-10	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-2	-3	
C	$-\infty$	-21	-17	-13	-14	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-11	-7	-3	-4	-5	-6	-7	-8	1	
G	$-\infty$	-22	-18	-19	-10	-11	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-8	-9	-5	-6	-7	-8	-9	-5	
α	=					C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	=					-	-	T	T	-	-	-	-	-	-	G	C	A	C	C	G
	=					-6	-1	3	3	-6	-1	-1	-1	-1	-1	3	3	3	3	3	3

Alinhamento Global com Função Afim para Penalidade de Buracos: Alinhamento Downmost (Matriz uma M_{\searrow})

\times	α	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	0	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$	$-\infty$
G	$-\infty$	3	-8	-4	-10	-6	-12	-13	-14	-10	-16	-17	-18	-19	-15	-21	-22	-23	-24	-20
G	$-\infty$	-3	1	0	-6	-2	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-11	-17	-18	-19	-20	-16
G	$-\infty$	-4	-5	4	-2	-3	-4	-10	-11	-7	-8	-14	-15	-16	-12	-13	-19	-20	-21	-17
T	$-\infty$	-10	-6	-7	2	-4	0	-1	-7	-8	-9	-10	-6	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18
T	$-\infty$	-11	-7	-8	-4	0	-1	3	-3	-9	-10	-11	-7	-8	-14	-15	-16	-17	-18	-19
G	$-\infty$	-7	-8	-4	-5	-1	-2	-3	1	0	-6	-7	-8	-9	-5	-11	-12	-13	-14	-10
C	$-\infty$	-13	-4	-10	-1	-7	-3	-4	-5	-1	-2	-3	-9	-10	-11	-2	-13	-9	-10	-16
A	$-\infty$	-14	-10	-6	-7	-3	-9	-5	-1	-7	2	-4	-5	-6	-12	-13	1	-10	-11	-12
C	$-\infty$	-15	-6	-12	-3	-9	-5	-11	-7	-3	-9	5	-6	-7	-8	-4	-10	4	-2	-8
C	$-\infty$	-16	-7	-8	-4	-5	-11	-7	-8	-9	-5	-1	3	-3	-4	0	-6	-2	7	-4
G	$-\infty$	-12	-13	-4	-10	-1	-7	-13	-9	-5	-11	-7	-3	1	0	-6	-2	-8	-4	10
α	=	G	C	G	C	G	T	T	A	G	A	C	T	A	G	C	A	C	C	G
β	=	G	G	G	-	-	T	T	-	-	-	-	-	-	G	C	A	C	C	G
10	=	3	-2	3	-6	-1	3	3	-6	-1	-1	-1	-1	-1	3	3	3	3	3	3

Exercícios

Exercício

Calcule a complexidade assintótica (usando a notação Θ) do algoritmo de alinhamento global com função afim para penalidade de blocos de buracos proposto por Osamu Gotoh.

Exercício

Escreva um algoritmo, em pseudocódigo, que dadas duas sequências α e β , com respectivamente m e n caracteres, e três matrizes de pontuação de alinhamentos entre α e β usando função afim para penalidade de blocos de buracos (M_{\leftarrow} , M_{\searrow} e M_{\uparrow}), retorne um alinhamento ótimo entre α e β .

Alinhamento Global usando Espaço Linear

- Todos os algoritmos de alinhamento que vimos até agora usam espaço quadrático em relação ao tamanho das sequências ($\Theta(mn)$).
- Este requisito de memória pode tornar estes algoritmos proibitivos.
- Por exemplo, ao tentar alinhar duas sequências com um milhão de caracteres seria necessário aproximadamente 4TB de memória, considerando que um inteiro ocupe 4 bytes (32 bits) de memória.
- Note que é possível obter o valor do alinhamento ótimo usando apenas duas linhas da matriz de programação dinâmica.
- Como obter o valor ótimo e o alinhamento usando apenas espaço linear em relação ao tamanho das sequências de entrada?

Alinhamento Global usando Espaço Linear

- Usar o paradigma de Divisão e Conquista em cima da matriz de Programação Dinâmica:
 - ▶ Calcular o vetor V_1 com os valores dos alinhamentos ótimos entre todos os prefixos da sequência α com a sequência $\beta[1..\lfloor \frac{n}{2} \rfloor]$.
 - ▶ Calcular o vetor V_2 com os valores dos alinhamentos ótimos entre todos os prefixos da sequência $\bar{\alpha}$ com a sequência $\beta[\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1..n]$.
 - ★ *Observação:* \bar{x} significa a sequência reversa de x .
 - ▶ Encontrar k tal que $V_1[k] + V_2[m - k]$ seja o máximo possível.
 - ▶ O valor k indica que o alinhamento ótimo entre as sequências α e β passa pela posição $M[\lfloor \frac{n}{2} \rfloor, k]$.
 - ▶ Resolver recursivamente o alinhamento entre $\alpha[1..k]$ e $\beta[1..\lfloor \frac{n}{2} \rfloor]$, assim como o alinhamento entre $\bar{\alpha}[k + 1..m]$ e $\beta[\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1..n]$.
- Nos slides seguintes consideraremos que além dos vetores V_1 e V_2 , que representam as últimas linhas das submatrizes, temos acesso aos vetores que representam as penúltimas das submatrizes.
- Algoritmo proposto por Daniel Hirschberg em 1975.

Alinhamento Global usando Espaço Linear

×	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C	C	G	T	C	T	G	C	G
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	-95
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47	-52	-57	-62	-67	-72	-77	-82	-87
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44	-49	-54	-59	-64	-69	-74	-79
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46	-51	-56	-61	-66	-71
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28	-33	-33	-38	-43	-48	-53	-58	-63
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-45	-50	-55
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-42	-47
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1	-6	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28	-33
A	-50	-42	-34	-31	-23	-15	-12	-9	-1	7	7	5	5	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30
G	-55	-47	-39	-36	-28	-20	-12	-14	-6	2	5	5	3	8	3	-2	-7	-12	-17	-22
G	-60	-52	-44	-41	-33	-25	-17	-14	-11	-3	0	3	3	6	6	1	-4	-4	-9	-14
C	-65	-57	-49	-46	-38	-30	-22	-19	-11	-8	-5	3	6	1	4	9	4	-1	-1	-6
A	-70	-62	-54	-51	-43	-35	-27	-24	-16	-8	-5	-2	1	4	-1	4	7	2	-3	-3
T	-75	-67	-59	-51	-48	-40	-32	-24	-21	-13	-10	-7	-4	-1	7	2	7	5	0	-5
-5	=	3	-2	3	3	3	-5	-5	3	-2	3	3	-2	3	-2	3	-5	-2	-5	-2
α	=	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C	C	G	T	C	T	G	C	G
β	=	A	T	T	G	G	-	-	C	C	A	C	A	G	G	C	-	A	-	T

Alinhamento Global usando Espaço Linear

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C	C	G	T	C	T	G	C	G																																													
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	-95																																													
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47	-52	-57	-62	-67	-72	-77	-82	-87																																													
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44	-49	-54	-59	-64	-69	-74	-79																																													
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46	-51	-56	-61	-66	-71																																													
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28	-33	-33	-38	-43	-48	-53	-58	-63																																													
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-45	-50	-55																																													
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-42	-47																																													
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44																																													
		-36	-41	-41	-36	-31	-26	-21	-16	-11	-6	-14	-14	-9	-7	-10	-18	-21	-24	-32	-40	A																																											
		-44	-39	-39	-39	-34	-29	-24	-19	-19	-14	-9	-12	-12	-7	-5	-13	-16	-19	-27	-35	C																																											
		-47	-47	-42	-37	-37	-37	-32	-27	-22	-17	-17	-12	-15	-10	-5	-8	-11	-19	-22	-30	A																																											
		-55	-50	-45	-40	-35	-35	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-13	-8	-3	-6	-14	-17	-25	G																																											
		-63	-58	-53	-48	-43	-38	-38	-38	-33	-28	-23	-18	-13	-13	-11	-6	-1	-9	-12	-20	G																																											
		-71	-66	-61	-56	-51	-46	-41	-36	-36	-31	-26	-21	-21	-16	-11	-11	-6	-4	-12	-15	C																																											
		-79	-74	-69	-64	-59	-54	-49	-44	-39	-34	-34	-29	-24	-19	-14	-14	-9	-4	-7	-10	A																																											
		-87	-82	-77	-72	-67	-62	-57	-52	-47	-42	-37	-32	-27	-22	-17	-12	-12	-7	-2	-5	T																																											
		-95	-90	-85	-80	-75	-70	-65	-60	-55	-50	-45	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	β																																											
		A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C	C	G	T	C	T	G	C	G	α	\times																																											
Gap = +5																						Match = +3																						Mismatch = -2																					

Alinhamento Global usando Espaço Linear

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C	C	G	T	C	T	G	C	G											
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	-95											
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47	-52	-57	-62	-67	-72	-77	-82	-87											
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44	-49	-54	-59	-64	-69	-74	-79											
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46	-51	-56	-61	-66	-71											
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28	-33	-33	-38	-43	-48	-53	-58	-63											
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-45	-50	-55											
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-42	-47											
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44											
		-36	-41	-41	-36	-31	-26	-21	-16	-11	-6	-14	-14	-9	-7	-10	-18	-21	-24	-32	-40	A									
		-44	-39	-39	-39	-34	-29	-24	-19	-19	-14	-9	-12	-12	-7	-5	-13	-16	-19	-27	-35	C									
		-47	-47	-42	-37	-37	-37	-32	-27	-22	-17	-17	-12	-15	-10	-5	-8	-11	-19	-22	-30	A									
		-55	-50	-45	-40	-35	-35	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-13	-8	-3	-6	-14	-17	-25	G									
		-63	-58	-53	-48	-43	-38	-38	-38	-33	-28	-23	-18	-13	-13	-11	-6	-1	-9	-12	-20	G									
		-71	-66	-61	-56	-51	-46	-41	-36	-36	-31	-26	-21	-21	-16	-11	-11	-6	-4	-12	-15	C									
		-79	-74	-69	-64	-59	-54	-49	-44	-39	-34	-34	-29	-24	-19	-14	-14	-9	-4	-7	-10	A									
		-87	-82	-77	-72	-67	-62	-57	-52	-47	-42	-37	-32	-27	-22	-17	-12	-12	-7	-2	-5	T									
		-95	-90	-85	-80	-75	-70	-65	-60	-55	-50	-45	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	β									
		A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C	C	G	T	C	T	G	C	G	α	\times									
Gap = -5																						Match = +3					Mismatch = -2				

Alinhamento Global usando Espaço Linear

×	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C	C	G	T	C	T	G	C	G		
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	-95		
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47	-52	-57	-62	-67	-72	-77	-82	-87		
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44	-49	-54	-59	-64	-69	-74	-79		
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46	-51	-56	-61	-66	-71		
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28	-33	-33	-38	-43	-48	-53	-58	-63		
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-45	-50	-55		
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-42	-47		
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44		
		-36	-41	-41	-36	-31	-26	-21	-16	-11	-6	-14	-14	-9	-7	-10	-18	-21	-24	-32	-40	A
		-44	-39	-39	-39	-34	-29	-24	-19	-19	-14	-9	-12	-12	-7	-5	-13	-16	-19	-27	-35	C
		-47	-47	-42	-37	-37	-37	-32	-27	-22	-17	-17	-12	-15	-10	-5	-8	-11	-19	-22	-30	A
		-55	-50	-45	-40	-35	-35	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-13	-8	-3	-6	-14	-17	-25	G
		-63	-58	-53	-48	-43	-38	-38	-38	-33	-28	-23	-18	-13	-13	-11	-6	-1	-9	-12	-20	G
		-71	-66	-61	-56	-51	-46	-41	-36	-36	-31	-26	-21	-21	-16	-11	-11	-6	-4	-12	-15	C
		-79	-74	-69	-64	-59	-54	-49	-44	-39	-34	-34	-29	-24	-19	-14	-14	-9	-4	-7	-10	A
		-87	-82	-77	-72	-67	-62	-57	-52	-47	-42	-37	-32	-27	-22	-17	-12	-12	-7	-2	-5	T
		-95	-90	-85	-80	-75	-70	-65	-60	-55	-50	-45	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	β
		A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C	C	G	T	C	T	G	C	G	α	×

Alinhamento Global usando Espaço Linear

×	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C	C	G	T	C	T	G	C	G		
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	-95		
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47	-52	-57	-62	-67	-72	-77	-82	-87		
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44	-49	-54	-59	-64	-69	-74	-79		
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46	-51	-56	-61	-66	-71		
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28	-33	-33	-38	-43	-48	-53	-58	-63		
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-45	-50	-55		
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-42	-47		
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44		
		-36	-41	-41	-36	-31	-26	-21	-16	-11	-6	-14	-14	-9	-7	-10	-18	-21	-24	-32	-40	A
		-44	-39	-39	-39	-34	-29	-24	-19	-19	-14	-9	-12	-12	-7	-5	-13	-16	-19	-27	-35	C
		-47	-47	-42	-37	-37	-37	-32	-27	-22	-17	-17	-12	-15	-10	-5	-8	-11	-19	-22	-30	A
		-55	-50	-45	-40	-35	-35	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-13	-8	-3	-6	-14	-17	-25	G
		-63	-58	-53	-48	-43	-38	-38	-38	-33	-28	-23	-18	-13	-13	-11	-6	-1	-9	-12	-20	G
		-71	-66	-61	-56	-51	-46	-41	-36	-36	-31	-26	-21	-21	-16	-11	-11	-6	-4	-12	-15	C
		-79	-74	-69	-64	-59	-54	-49	-44	-39	-34	-34	-29	-24	-19	-14	-14	-9	-4	-7	-10	A
		-87	-82	-77	-72	-67	-62	-57	-52	-47	-42	-37	-32	-27	-22	-17	-12	-12	-7	-2	-5	T
		-95	-90	-85	-80	-75	-70	-65	-60	-55	-50	-45	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	β
		A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C	C	G	T	C	T	G	C	G	α	×

A **A**
C **A**

Alinhamento Global usando Espaço Linear

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C		
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40		
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32		
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24		
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16		
		-16	-11	-6	-1	4	4	-4	-7	-15	G
		-24	-19	-14	-9	-4	1	1	-2	-10	G
		-32	-27	-22	-17	-12	-7	-2	3	-5	C
		-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	
		A	C	T	G	G	G	T	C		

A A
C A

Alinhamento Global usando Espaço Linear

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C		
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40		
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32		
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24		
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16		
		-16	-11	-6	-1	4	4	-4	-7	-15	G
		-24	-19	-14	-9	-4	1	1	-2	-10	G
		-32	-27	-22	-17	-12	-7	-2	3	-5	C
		-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	
		A	C	T	G	G	G	T	C		

A A
C A

Alinhamento Global usando Espaço Linear

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C		
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40		
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32		
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24		
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16		
		-16	-11	-6	-1	4	4	-4	-7	-15	G
		-24	-19	-14	-9	-4	1	1	-2	-10	G
		-32	-27	-22	-17	-12	-7	-2	3	-5	C
		-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	
		A	C	T	G	G	G	T	C		

A A
C A

Alinhamento Global usando Espaço Linear

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C		
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40		
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32		
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24		
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16		
		-16	-11	-6	-1	4	4	-4	-7	-15	G
		-24	-19	-14	-9	-4	1	1	-2	-10	G
		-32	-27	-22	-17	-12	-7	-2	3	-5	C
		-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	
		A	C	T	G	G	G	T	C		

T	G	A	A
T	G	C	A

Alinhamento Global usando Espaço Linear

\times	α	A	C	T	G	G	G	T	C		
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40		
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32		
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24		
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16		
		-16	-11	-6	-1	4	4	-4	-7	-15	G
		-24	-19	-14	-9	-4	1	1	-2	-10	G
		-32	-27	-22	-17	-12	-7	-2	3	-5	C
		-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	
		A	C	T	G	G	G	T	C		

T	G		A	A
T	G		C	A

Alinhamento Global usando Espaço Linear

\times	α	A	C		
β	0	-5	-10		
A	-5	3	-2		
		-7	-2	-5	T
		-10	-5	0	
		A	C		

T G
T G

A A
C A

Alinhamento Global usando Espaço Linear

\times	α	A	C		
β	0	-5	-10		
A	-5	3	-2		
		-7	-2	-5	T
		-10	-5	0	
		A	C		

T G
T G

A A
C A

Alinhamento Global usando Espaço Linear

\times	α	A	C		
β	0	-5	-10		
A	-5	3	-2		
		-7	-2	-5	T
		-10	-5	0	
		A	C		

T G
T G

A A
C A

Alinhamento Global usando Espaço Linear

\times	α	A	C		
β	0	-5	-10		
A	-5	3	-2		
		-7	-2	-5	T
		-10	-5	0	
		A	C		

A C T G
A T T G

A A
C A

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		G	G	T	C		
	0	-5	-10	-15	-20		
G	-5	3	-2	-7	-12		
		-12	-7	-2	3	-5	C
		-20	-15	-10	-5	0	
		G	G	T	C		

A C T G
A T T G

A A
C A

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		G	G	T	C			
	0	-5	-10	-15	-20			
G	-5	3	-2	-7	-12			
		-12	-7	-2	3	-5	C	
		-20	-15	-10	-5	0		
		G	G	T	C			

A C T G
A T T G

A A
C A

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		G	G	T	C		
	0	-5	-10	-15	-20		
G	-5	3	-2	-7	-12		
		-12	-7	-2	3	-5	C
		-20	-15	-10	-5	0	
		G	G	T	C		

A C T G
A T T G

A A
C A

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		G	G	T	C			
	0	-5	-10	-15	-20			
G	-5	3	-2	-7	-12			
		-12	-7	-2	3	-5	C	
		-20	-15	-10	-5	0		
		G	G	T	C			

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		T	C
	0	-5	-10
C	-5	-2	-2

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		T	C
	0	-5	-10
C	-5	-2	-2

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		C	C	G	T	C	T	G	C	G		
	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45		
C	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37		
A	-10	-2	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34		
G	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-16	-21	-26		
		-23	-18	-13	-13	-11	-6	-1	-9	-12	-20	G
		-26	-21	-21	-16	-11	-11	-6	-4	-12	-15	C
		-34	-29	-24	-19	-14	-14	-9	-4	-7	-10	A
		-37	-32	-27	-22	-17	-12	-12	-7	-2	-5	T
		-45	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	
		C	C	G	T	C	T	G	C	G		

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		C	C	G	T	C	T	G	C	G		
	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45		
C	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37		
A	-10	-2	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34		
G	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-16	-21	-26		
		-23	-18	-13	-13	-11	-6	-1	-9	-12	-20	G
		-26	-21	-21	-16	-11	-11	-6	-4	-12	-15	C
		-34	-29	-24	-19	-14	-14	-9	-4	-7	-10	A
		-37	-32	-27	-22	-17	-12	-12	-7	-2	-5	T
		-45	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	
		C	C	G	T	C	T	G	C	G		

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		C	C	G	T	C	T	G	C	G		
	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45		
C	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37		
A	-10	-2	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34		
G	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-16	-21	-26		
		-23	-18	-13	-13	-11	-6	-1	-9	-12	-20	G
		-26	-21	-21	-16	-11	-11	-6	-4	-12	-15	C
		-34	-29	-24	-19	-14	-14	-9	-4	-7	-10	A
		-37	-32	-27	-22	-17	-12	-12	-7	-2	-5	T
		-45	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	
		C	C	G	T	C	T	G	C	G		

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		C	C	G	T	C	T	G	C	G		
	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45		
C	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37		
A	-10	-2	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34		
G	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-16	-21	-26		
		-23	-18	-13	-13	-11	-6	-1	-9	-12	-20	G
		-26	-21	-21	-16	-11	-11	-6	-4	-12	-15	C
		-34	-29	-24	-19	-14	-14	-9	-4	-7	-10	A
		-37	-32	-27	-22	-17	-12	-12	-7	-2	-5	T
		-45	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	
		C	C	G	T	C	T	G	C	G		
					G	T						
					G	G						

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		C	C	G	T	C	T	G	C	G		
	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45		
C	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37		
A	-10	-2	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34		
G	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-16	-21	-26		
		-23	-18	-13	-13	-11	-6	-1	-9	-12	-20	G
		-26	-21	-21	-16	-11	-11	-6	-4	-12	-15	C
		-34	-29	-24	-19	-14	-14	-9	-4	-7	-10	A
		-37	-32	-27	-22	-17	-12	-12	-7	-2	-5	T
		-45	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5	0	
		C	C	G	T	C	T	G	C	G		
		A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	
		A	T	T	G	G	-	-	C	C	A	
						G	T					
						G	G					

Alinhamento Global usando Espaço Linear

			C	C						
		0	-5	-10						
C		-5	3	-2						
			-7	-2	-5	A				
			-10	-5	0					
			C	C						

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

			C	C									
		0	-5	-10									
C		-5	3	-2									
			-7	-2	-5	A							
			-10	-5	0								
			C	C									

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		C	T	G	C	G							
	0	-5	-10	-15	-20	-25							
C	-5	3	-2	-7	-12	-17							
		-14	-14	-9	-4	-7	-10	A					
		-17	-12	-12	-7	-2	-5	T					
		-25	-20	-15	-10	-5	0						
		C	T	G	C	G							

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		C	T	G	C	G							
	0	-5	-10	-15	-20	-25							
C	-5	3	-2	-7	-12	-17							
		-14	-14	-9	-4	-7	-10	A					
		-17	-12	-12	-7	-2	-5	T					
		-25	-20	-15	-10	-5	0						
		C	T	G	C	G							

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		C	T	G	C	G							
	0	-5	-10	-15	-20	-25							
C	-5	3	-2	-7	-12	-17							
		-14	-14	-9	-4	-7	-10	A					
		-17	-12	-12	-7	-2	-5	T					
		-25	-20	-15	-10	-5	0						
		C	T	G	C	G							

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		C	T	G	C	G								
	0	-5	-10	-15	-20	-25								
C	-5	3	-2	-7	-12	-17								
		-14	-14	-9	-4	-7	-10	A						
		-17	-12	-12	-7	-2	-5	T						
		-25	-20	-15	-10	-5	0							
		C	T	G	C	G								

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		C	T	G	C	G													
	0	-5	-10	-15	-20	-25													
C	-5	3	-2	-7	-12	-17													
		-14	-14	-9	-4	-7	-10	A											
		-17	-12	-12	-7	-2	-5	T											
		-25	-20	-15	-10	-5	0												
		C	T	G	C	G													

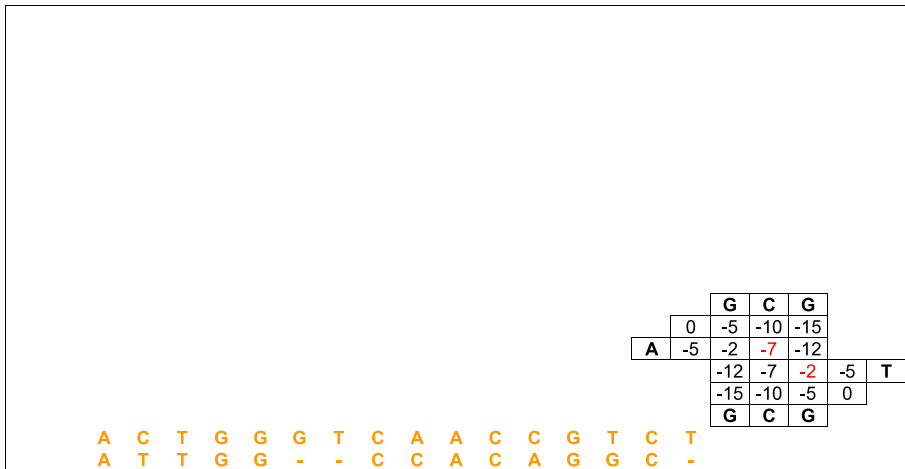
A C T G G G T C A A C C G T C T
A T T G G - - C C A C A G G C -

Alinhamento Global usando Espaço Linear

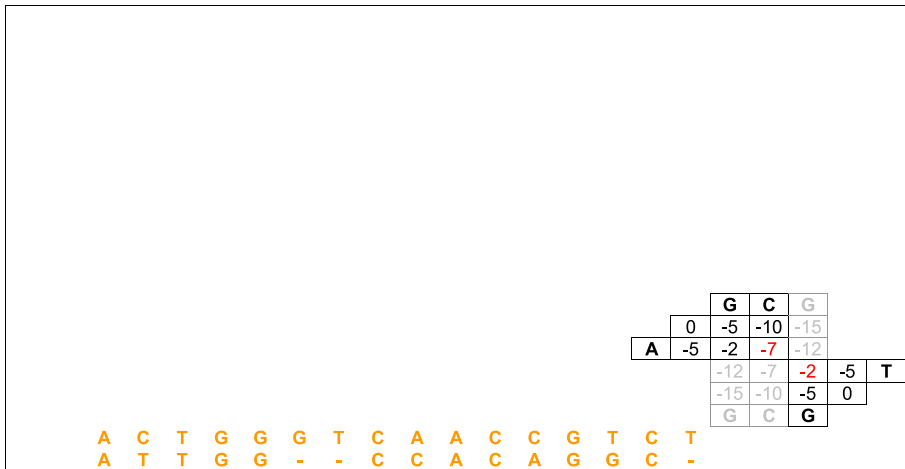
A C T G G G T C A A C C G T C T
A T T G G - - C C A C A G G C -

		G	C	G											
	0	-5	-10	-15											
A	-5	-2	-7	-12											
		-12	-7	-2	-5	T									
		-15	-10	-5	0										
		G	C	G											

Alinhamento Global usando Espaço Linear



Alinhamento Global usando Espaço Linear



Alinhamento Global usando Espaço Linear

		G	C	G																
	0	-5	-10	-15																
A	-5	-2	-7	-12																
		-12	-7	-2	-5	T														
		-15	-10	-5	0															
		G	C	G																

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

		G
	0	-5
A	-5	-2

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

Alinhamento Global usando Espaço Linear

×	α	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C	C	G	T	C	T	G	C	G
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	-95
A	-5	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47	-52	-57	-62	-67	-72	-77	-82	-87
T	-10	-2	1	1	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44	-49	-54	-59	-64	-69	-74	-79
T	-15	-7	-4	4	-1	-6	-11	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46	-51	-56	-61	-66	-71
G	-20	-12	-9	-1	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28	-33	-33	-38	-43	-48	-53	-58	-63
G	-25	-17	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-45	-50	-55
C	-30	-22	-14	-11	-3	5	8	3	3	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-42	-47
C	-35	-27	-19	-16	-8	0	3	6	6	1	-4	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44
A	-40	-32	-24	-21	-13	-5	-2	1	4	9	4	-1	-6	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41
C	-45	-37	-29	-26	-18	-10	-7	-4	4	4	7	7	2	-3	-8	-13	-18	-23	-28	-33
A	-50	-42	-34	-31	-23	-15	-12	-9	-1	7	7	5	5	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30
G	-55	-47	-39	-36	-28	-20	-12	-14	-6	2	5	5	3	8	3	-2	-7	-12	-17	-22
G	-60	-52	-44	-41	-33	-25	-17	-14	-11	-3	0	3	3	6	6	1	-4	-4	-9	-14
C	-65	-57	-49	-46	-38	-30	-22	-19	-11	-8	-5	3	6	1	4	9	4	-1	-1	-6
A	-70	-62	-54	-51	-43	-35	-27	-24	-16	-8	-5	-2	1	4	-1	4	7	2	-3	-3
T	-75	-67	-59	-51	-48	-40	-32	-24	-21	-13	-10	-7	-4	-1	7	2	7	5	0	-5
-5	=	3	-2	3	3	3	-5	-5	3	-2	3	3	-2	3	-2	3	-5	-2	-5	-2
α	=	A	C	T	G	G	G	T	C	A	A	C	C	G	T	C	T	G	C	G
β	=	A	T	T	G	G	-	-	C	C	A	C	A	G	G	C	-	A	-	T

Complexidade de Tempo e de Espaço

- Complexidade de Espaço:

- ▶ $E(m, n) = \Theta(m + n)$

- Complexidade de Tempo:

- ▶ Primeira observação: o número de chamadas recursivas é no máximo proporcional aos tamanhos das sequências α e β , já que conseguimos alinhar pelo menos um caractere a cada chamada recursiva:

- ★ $T(m, n) = O(m + n) \times O(mn) = O(m^2n + mn^2)$

- ▶ Segunda observação: a cada passo do algoritmo, metade da matriz M é descartada, logo o número de chamadas recursivas deve ser no máximo proporcional ao logaritmo do tamanho da matriz:

- ★ $T(m, n) = O(\lceil \log_2 mn \rceil) \times O(mn) = O(mn \log mn)$

- ▶ Terceira observação: podemos obter um resultado melhor fazendo uma análise assintótica agregada (soma de todos os passos do algoritmo):

- ★ $T(m, n) = \sum_{k=0}^{\lceil \log_2 mn \rceil} \Theta\left(\frac{mn}{2^k}\right)$

- ★ $T(m, n) = \Theta\left(\sum_{k=0}^{\lceil \log_2 mn \rceil} \frac{mn}{2^k}\right)$

- ★ $T(m, n) = \Theta\left(mn \sum_{k=0}^{\lceil \log_2 mn \rceil} \frac{1}{2^k}\right) = \Theta\left(mn \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{2^k}\right)$

- ★ $T(m, n) = \Theta(mn)$

Alinhamento com Pontuação Afim e Espaço Linear

- Algoritmo de Daniel Hirschberg (1975):
 - ▶ Pontuação Aditiva
 - ▶ Divisão e Conquista + Programação Dinâmica (1 matriz)
 - ▶ Complexidade de Espaço: $\Theta(m + n)$
 - ▶ Complexidade de Tempo: $\Theta(mn)$
- Algoritmo de Osamu Gotoh (1982):
 - ▶ Pontuação Afim
 - ▶ Programação Dinâmica (3 matrizes)
 - ▶ Complexidade de Espaço: $\Theta(mn)$
 - ▶ Complexidade de Tempo: $\Theta(mn)$
- Algoritmo de Eugene Myers e Webb Miller (1988):
 - ▶ Pontuação Afim
 - ▶ Divisão e Conquista + Programação Dinâmica (3 matrizes)
 - ▶ Complexidade de Espaço: $\Theta(m + n)$
 - ▶ Complexidade de Tempo: $\Theta(mn)$

Alinhamento de Sequências com Função Convexa para Penalidade de Buracos

- Algoritmo proposto por Webb Miller e Eugene Myers (1988).
- Complexidade:
 - ▶ Tempo (pior caso): $\Theta(mn \log mn)$.
 - ▶ Espaço (esperado): $\Theta(m + n)$.
- Pouco utilizado na prática.

Exercícios

Exercício

Escreva algoritmos, em pseudocódigo, que dadas duas sequências α e β , com respectivamente m e n caracteres, calcule:

- *O valor de um alinhamento global ótimo entre α e β .*
- *O valor de um alinhamento semi-global ótimo entre α e β .*
- *O valor de um alinhamento local ótimo entre α e β .*

Seus algoritmos devem considerar função aditiva para penalidade de blocos de buracos e usar espaço linear em relação ao tamanho da entrada.

Alinhamento Global de Sequências Similares

- Suponha que queremos alinhar duas sequências α e β de mesmo tamanho n (é fácil adaptar o algoritmo para funcionar com duas sequências de tamanho diferentes).
- Se as duas sequências são similares, é razoável supor que existam poucos buracos no alinhamento ótimo entre as duas sequências.
- Seja $2k$ o número de buracos no alinhamento ótimo.
 - ▶ Note que no caso das duas sequências terem o mesmo tamanho, o número de buracos será sempre par.
- O que podemos afirmar em relação as células da matriz que representam alinhamentos ótimos entre α e β ?
 - ▶ Elas estão, no máximo, a k células de distância da diagonal principal.
- Ideia: preencher apenas as células que estão a k células de distância da diagonal principal da matriz de Programação Dinâmica.

Alinhamento Global de Sequências Similares

- Como determinar o valor de k , sem conhecer as sequências?
- Seja M a pontuação para *match*, m para *mismatch* e g para *gap*.
- Qual a maior pontuação possível para um alinhamento que não esteja completamente contido na faixa de k células de distância da diagonal principal?
 - ▶ $M \times (n - k - 1) + 2 \times (k + 1) \times g$
- Algoritmo:
 - 1 Inicialização: $k = 1$
 - 2 Preencha a matriz de Programação Dinâmica considerando apenas as células com distância no máximo k para a diagonal principal.
 - 3 Se $M[n, n] > M \times (n - k - 1) + 2 \times (k + 1) \times g$, pare e retorne o alinhamento máximo.
 - 4 Caso contrário, incremente o valor de k e volte ao passo 2.
- Algoritmo proposto por James Fickett (1983).

Alinhamento Global de Sequências Similares

\times	α	G	C	G	A	A	A	A	G	T	G	A	T	T	T	C	C	T	C	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	-95
C	-5	-2	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47	-52	-57	-62	-67	-72	-77	-82	-87
A	-10	-7	-4	-4	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44	-49	-54	-59	-64	-69	-74	-79
G	-15	-7	-9	-1	-6	-6	-11	-16	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46	-51	-56	-61	-66	-71
G	-20	-12	-9	-6	-3	-8	-8	-13	-13	-18	-18	-23	-28	-33	-38	-43	-48	-53	-58	-63
G	-25	-17	-14	-6	-8	-5	-10	-10	-10	-15	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60
C	-30	-22	-14	-11	-8	-10	-7	-12	-12	-12	-17	-17	-22	-27	-32	-32	-37	-42	-47	-52
G	-35	-27	-19	-11	-13	-10	-12	-9	-9	-14	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-34	-39	-44	-49
A	-40	-32	-24	-16	-8	-10	-7	-9	-11	-11	-14	-6	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46
A	-45	-37	-29	-21	-13	-5	-7	-4	-9	-13	-13	-11	-8	-13	-18	-23	-28	-33	-38	-43
A	-50	-42	-34	-26	-18	-10	-2	-4	-6	-11	-15	-10	-13	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40
A	-55	-47	-39	-31	-23	-15	-7	1	-4	-8	-13	-12	-12	-15	-12	-17	-22	-27	-32	-37
G	-60	-52	-44	-36	-28	-20	-12	-4	4	-1	-5	-10	-14	-14	-17	-14	-19	-24	-29	-34
T	-65	-57	-49	-41	-33	-25	-17	-9	-1	7	2	-3	-7	-11	-11	-16	-16	-16	-21	-26
G	-70	-62	-54	-46	-38	-30	-22	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-13	-18	-18	-18	-23
A	-75	-67	-59	-51	-43	-35	-27	-19	-11	-3	5	13	8	3	-2	-7	-12	-17	-20	-20
T	-80	-72	-64	-56	-48	-40	-32	-24	-16	-8	0	8	16	11	6	1	-4	-9	-14	-19
G	-85	-77	-69	-61	-53	-45	-37	-29	-21	-13	-5	3	11	14	9	4	-1	-6	-11	-16
T	-90	-82	-74	-66	-58	-50	-42	-34	-26	-18	-10	-2	6	14	17	12	7	2	-3	-8
A	-95	-87	-79	-71	-63	-55	-47	-39	-31	-23	-15	-7	1	9	12	15	10	5	0	-5

n = 19 | M = 3 | m = -2 | g = -5

Alinhamento Global de Sequências Similares

\times	α	G	C	G	A	A	A	A	G	T	G	A	T	T	T	C	C	T	C	C
β	0	-5																		
C	-5	-2	-2																	
A		-7	-4	-4																
G			-9	-1	-6															
G				-6	-3	-8														
G					-8	-5	-10													
C						-10	-7	-12												
G							-12	-9	-9											
A								-9	-11	-11										
A									-11	-13	-13									
A										-13	-15	-10								
A											-15	-12	-12							
G												-17	-14	-14						
T													-14	-11	-11					
G														-16	-13	-13				
A															-18	-15	-15			
T																-20	-17	-12		
G																	-22	-17	-14	
T																		-19	-19	-16
A																			-21	-21

n = 19 | M = 3 | m = -2 | g = -5 | k = 1

máximo = 31

Alinhamento Global de Sequências Similares

\times	α	G	C	G	A	A	A	A	G	T	G	A	T	T	T	C	C	T	C	C
β	0	-5	-10																	
C	-5	-2	-2	-7																
A	-10	-7	-4	-4	-4															
G		-7	-9	-1	-6	-6														
G			-9	-6	-3	-8	-8													
G				-6	-8	-5	-10	-10												
C					-8	-10	-7	-12	-12											
G						-10	-12	-9	-9	-14										
A							-7	-9	-11	-11	-16									
A								-4	-9	-13	-13	-13								
A									-6	-11	-15	-10	-15							
A										-8	-13	-12	-12	-17						
G											-5	-10	-14	-14	-19					
T												-7	-7	-11	-11	-16				
G													-9	-9	-13	-13	-18			
A														-11	-11	-15	-15	-20		
T															-8	-13	-17	-12	-17	
G																-10	-15	-17	-14	-19
T																	-12	-12	-17	-16
A																		-14	-14	-19

n = 19 | M = 3 | m = -2 | g = -5 | k = 2

máximo = 18

Alinhamento Global de Sequências Similares

\times	α	G	C	G	A	A	A	A	G	T	G	A	T	T	T	C	C	T	C	C
β	0	-5	-10	-15																
C	-5	-2	-2	-7	-12															
A	-10	-7	-4	-4	-4	-9														
G	-15	-7	-9	-1	-6	-6	-11													
G		-12	-9	-6	-3	-8	-8	-13												
G			-14	-6	-8	-5	-10	-10	-10											
C				-11	-8	-10	-7	-12	-12	-12										
G					-13	-10	-12	-9	-9	-14	-9									
A						-10	-7	-9	-11	-11	-14	-6								
A							-7	-4	-9	-13	-13	-11	-8							
A								-4	-6	-11	-15	-10	-13	-10						
A									-6	-8	-13	-12	-12	-15	-12					
G										-8	-5	-10	-14	-14	-17	-14				
T											-10	-7	-7	-11	-11	-16	-16			
G												-12	-9	-9	-13	-13	-18	-18		
A													-14	-11	-11	-15	-15	-20	-20	
T														-11	-8	-13	-17	-12	-17	-22
G															-13	-10	-15	-17	-14	-19
T																-15	-12	-12	-17	-16
A																	-17	-14	-14	-19

n = 19 | M = 3 | m = -2 | g = -5 | k = 3

máximo = 5

Alinhamento Global de Sequências Similares

\times	α	G	C	G	A	A	A	A	G	T	G	A	T	T	T	C	C	T	C	C
β	0	-5	-10	-15	-20															
C	-5	-2	-2	-7	-12	-17														
A	-10	-7	-4	-4	-4	-9	-14													
G	-15	-7	-9	-1	-6	-6	-11	-16												
G	-20	-12	-9	-6	-3	-8	-8	-13	-13											
G		-17	-14	-6	-8	-5	-10	-10	-10	-15										
C			-14	-11	-8	-10	-7	-12	-12	-12	-17									
G				-11	-13	-10	-12	-9	-9	-14	-9	-14								
A					-8	-10	-7	-9	-11	-11	-14	-6	-11							
A						-5	-7	-4	-9	-13	-13	-11	-8	-13						
A							-2	-4	-6	-11	-15	-10	-13	-10	-15					
A								1	-4	-8	-13	-12	-12	-15	-12	-17				
G									4	-1	-5	-10	-14	-14	-17	-14	-19			
T										7	2	-3	-7	-11	-11	-16	-16	-16		
G											10	5	0	-5	-10	-13	-18	-18	-18	
A												13	8	3	-2	-7	-12	-17	-20	-20
T													16	11	6	1	-4	-9	-14	-19
G														14	9	4	-1	-6	-11	-16
T															17	12	7	2	-3	-8
A																15	10	5	0	-5

n = 19 | M = 3 | m = -2 | g = -5 | k = 4

máximo = -8

Alinhamento Global de Sequências Similares

\times	α	G	C	G	A	A	A	A	G	T	G	A	T	T	T	C	C	T	C	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25														
C	-5	-2	-2	-7	-12	-17	-22													
A	-10	-7	-4	-4	-4	-9	-14	-19												
G	-15	-7	-9	-1	-6	-6	-11	-16	-16											
G	-20	-12	-9	-6	-3	-8	-8	-13	-13	-18										
G	-25	-17	-14	-6	-8	-5	-10	-10	-10	-15	-15									
C		-22	-14	-11	-8	-10	-7	-12	-12	-12	-17	-17								
G			-19	-11	-13	-10	-12	-9	-9	-14	-9	-14	-19							
A				-16	-8	-10	-7	-9	-11	-11	-14	-6	-11	-16						
A					-13	-5	-7	-4	-9	-13	-13	-11	-8	-13	-18					
A						-10	-2	-4	-6	-11	-15	-10	-13	-10	-15	-20				
A							-7	1	-4	-8	-13	-12	-12	-15	-12	-17	-22			
G								-4	4	-1	-5	-10	-14	-14	-17	-14	-19	-24		
T									-1	7	2	-3	-7	-11	-11	-16	-16	-16	-21	
G										2	10	5	0	-5	-10	-13	-18	-18	-18	-23
A											5	13	8	3	-2	-7	-12	-17	-20	-20
T												8	16	11	6	1	-4	-9	-14	-19
G													11	14	9	4	-1	-6	-11	-16
T														14	17	12	7	2	-3	-8
A															12	15	10	5	0	-5

n = 19 | M = 3 | m = -2 | g = -5 | k = 5

máximo = -21

Alinhamento Global de Sequências Similares

\times	α	G	C	G	A	A	A	A	G	T	G	A	T	T	T	C	C	T	C	C
β	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85	-90	-95
C	-5	-2	-2	-7	-12	-17	-22	-27	-32	-37	-42	-47	-52	-57	-62	-67	-72	-77	-82	-87
A	-10	-7	-4	-4	-4	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-39	-44	-49	-54	-59	-64	-69	-74	-79
G	-15	-7	-9	-1	-6	-6	-11	-16	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46	-51	-56	-61	-66	-71
G	-20	-12	-9	-6	-3	-8	-8	-13	-13	-18	-18	-23	-28	-33	-38	-43	-48	-53	-58	-63
G	-25	-17	-14	-6	-8	-5	-10	-10	-10	-15	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60
C	-30	-22	-14	-11	-8	-10	-7	-12	-12	-12	-17	-17	-22	-27	-32	-32	-37	-42	-47	-52
G	-35	-27	-19	-11	-13	-10	-12	-9	-9	-14	-9	-14	-19	-24	-29	-34	-34	-39	-44	-49
A	-40	-32	-24	-16	-8	-10	-7	-9	-11	-11	-14	-6	-11	-16	-21	-26	-31	-36	-41	-46
A	-45	-37	-29	-21	-13	-5	-7	-4	-9	-13	-13	-11	-8	-13	-18	-23	-28	-33	-38	-43
A	-50	-42	-34	-26	-18	-10	-2	-4	-6	-11	-15	-10	-13	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40
A	-55	-47	-39	-31	-23	-15	-7	1	-4	-8	-13	-12	-12	-15	-12	-17	-22	-27	-32	-37
G	-60	-52	-44	-36	-28	-20	-12	-4	4	-1	-5	-10	-14	-14	-17	-14	-19	-24	-29	-34
T	-65	-57	-49	-41	-33	-25	-17	-9	-1	7	2	-3	-7	-11	-11	-16	-16	-16	-21	-26
G	-70	-62	-54	-46	-38	-30	-22	-14	-6	2	10	5	0	-5	-10	-13	-18	-18	-18	-23
A	-75	-67	-59	-51	-43	-35	-27	-19	-11	-3	5	13	8	3	-2	-7	-12	-17	-20	-20
T	-80	-72	-64	-56	-48	-40	-32	-24	-16	-8	0	8	16	11	6	1	-4	-9	-14	-19
G	-85	-77	-69	-61	-53	-45	-37	-29	-21	-13	-5	3	11	14	9	4	-1	-6	-11	-16
T	-90	-82	-74	-66	-58	-50	-42	-34	-26	-18	-10	-2	6	14	17	12	7	2	-3	-8
A	-95	-87	-79	-71	-63	-55	-47	-39	-31	-23	-15	-7	1	9	12	15	10	5	0	-5

n = 19 | M = 3 | m = -2 | g = -5

Complexidade de Tempo e de Espaço

- Complexidade de Espaço:

- ▶ $E(n) = \Theta(kn)$
- ▶ Pior caso $k = \Theta(n)$, logo: $E(n) = \Theta(n^2)$
- ▶ Usando as ideias de Hirschberg, é possível implementar o algoritmo usando apenas espaço linear no tamanho das sequências ($E(n) = \Theta(n)$).

- Complexidade de Tempo:

- ▶ Primeira abordagem:

- ★ Incremento (passo 4): $k = k + 1$
- ★ $T(n) = \sum_{i=1}^k \Theta(in) = \Theta(n) \sum_{i=1}^k i$
- ★ $T(n) = \Theta(n) \frac{(k+1)k}{2} = \Theta(nk^2)$
- ★ Pior caso $k = \Theta(n)$, logo: $T(n) = \Theta(n^3)$

- ▶ Segunda abordagem:

- ★ Incremento (passo 4): $k = 2 \times k$
- ★ $T(n) = \sum_{i=0}^{\log_2 k} \Theta(2^i n) = \Theta(n) \sum_{i=0}^{\log_2 k} 2^i$
- ★ $T(n) = \Theta(n)(2^{1+\log_2 k} - 1) = \Theta(n)(2k - 1) = \Theta(nk)$
- ★ Pior caso $k = \Theta(n)$, logo: $T(n) = \Theta(n^2)$

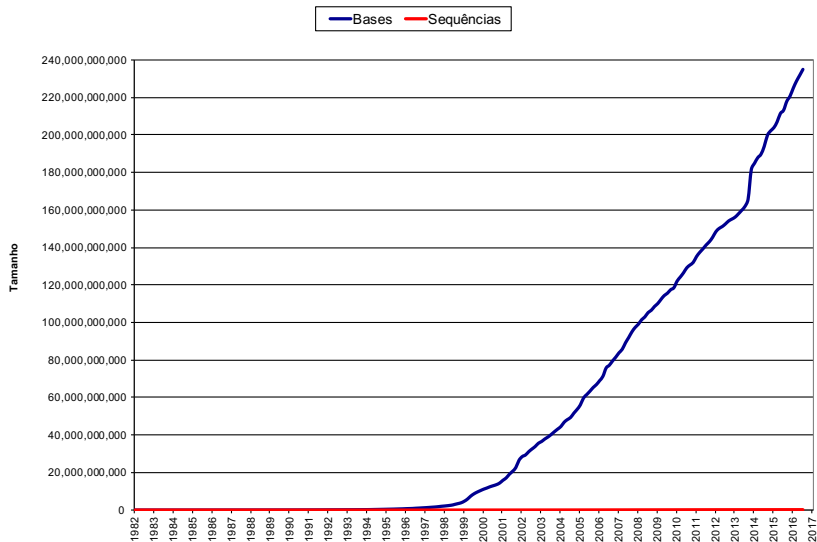
Algoritmo Sub-Quadrático para Alinhamento Global

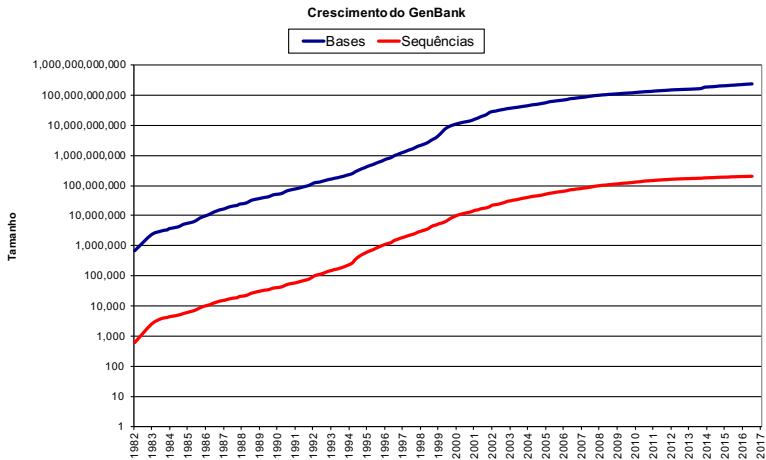
- É possível obter um algoritmo de tempo sub-quadrático para alinhamento global considerando pontuação aditiva para buracos?
- Four-Russian Algorithm (Arlazarov, Dinic, Kronrod e Faradzev), 1970. O método foi desenvolvido apenas por Kronrod, único russo do grupo.
 - ▶ Divide a matriz de programação dinâmica em quadrados de dimensão t .
 - ▶ Pré-computa os alinhamentos de todos os pares de subsequências de tamanho t , em tempo $\Theta(16^t t^2)$.
 - ▶ Preenche a matriz de Programação Dinâmica, usando os valores pré-computados, em tempo $\Theta((m/t)(n/t)t) = \Theta(mn/t)$.
- Complexidade: $T(n) = \Theta(16^t t^2 + mn/t)$
- Valor de t que minimiza a complexidade do algoritmo:
 - ▶ $t = \log_{16}(m + n)$.
- Complexidade:
 - ▶ $T(n) = \Theta((m + n) \log^2(m + n) + mn / \log(m + n))$
 $= \Theta(mn / \log(m + n))$
- Algoritmo não utilizado na prática.

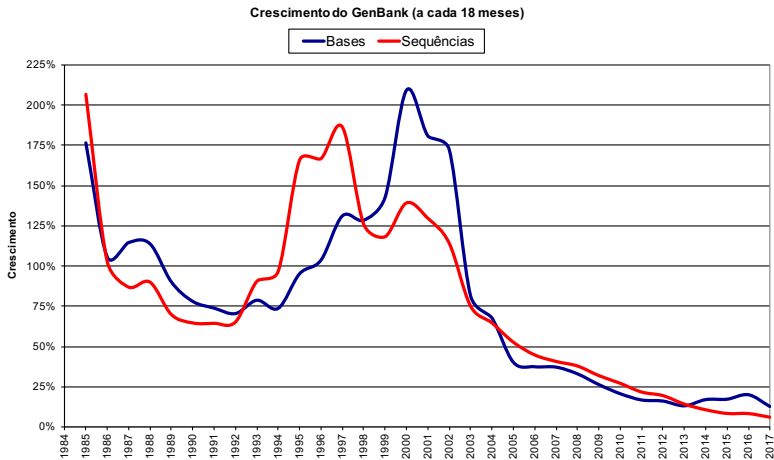
GenBank

- Maior banco público de sequências de nucleotídeos e de proteínas do mundo.
- Fundado por Walter Goad em 1982.
- Desenvolvido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI) e financiado pelo National Institutes of Health (NIH).
- Crescimento do GenBank:
 - ▶ *From 1982 to the present, the number of bases in GenBank has doubled approximately every 18 months.*

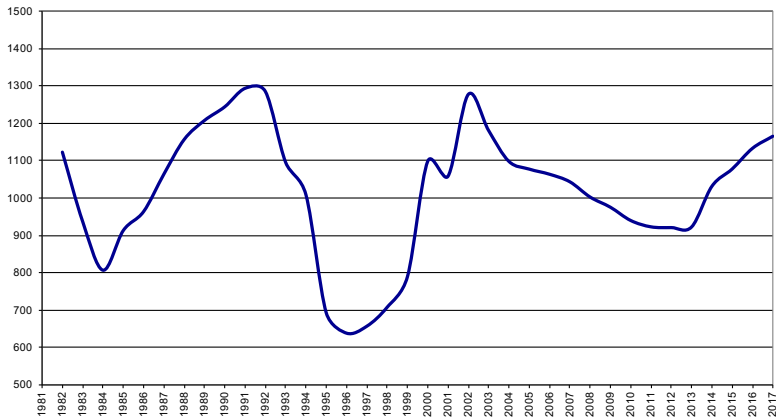
Crescimento do GenBank







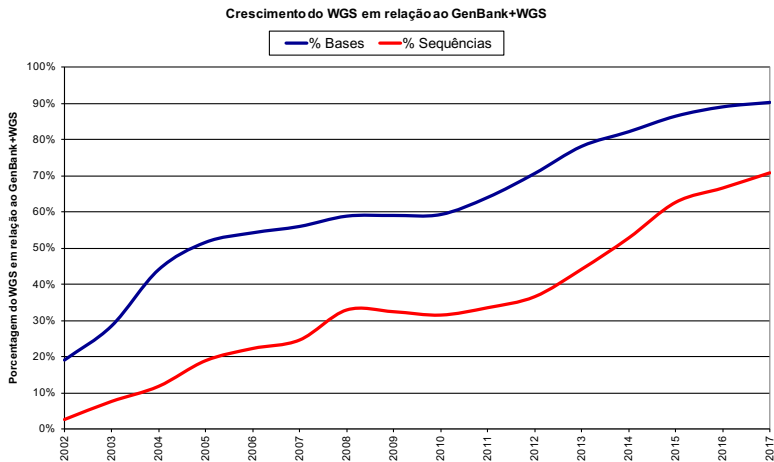
Tamanho Médio das Sequências do GenBank

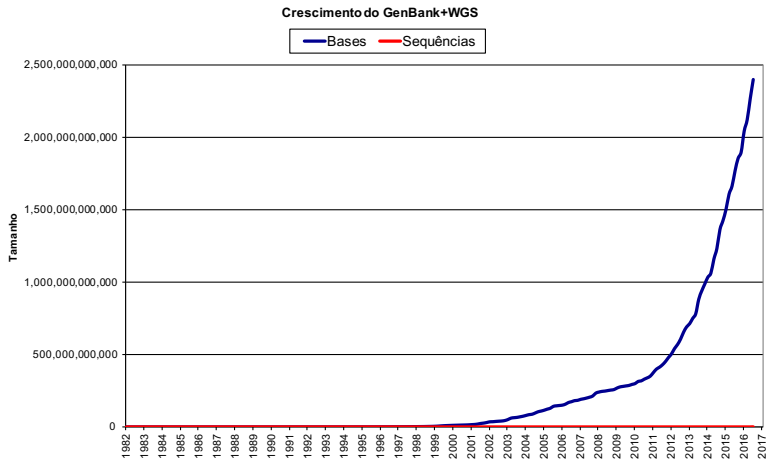


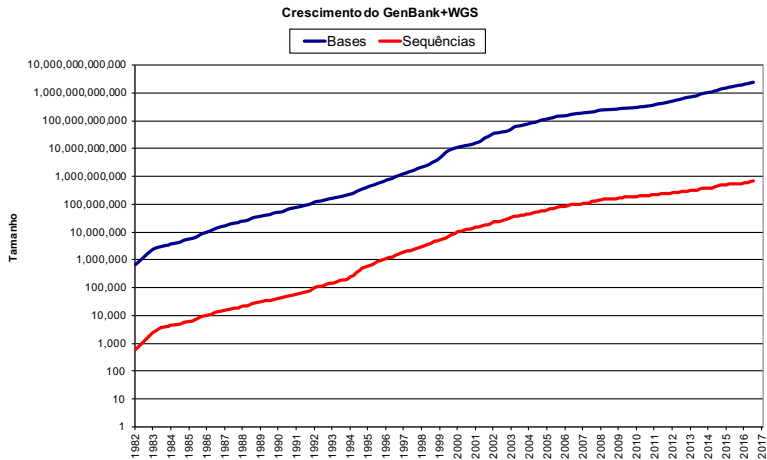
GenBank - WGS (Whole Genome Shotgun)

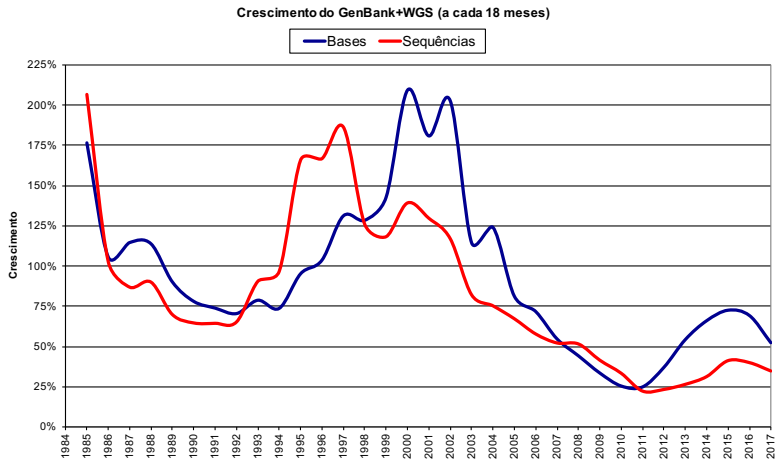
- Com a simplificação, automatização e barateamento do processo de sequenciamento, o número de genomas completamente ou parcialmente sequenciados cresceu muito nas últimas duas décadas.
- Dois importantes marcos da genômica:
 - ▶ Nacional: em 2000, sequenciamento da bactéria *Xylella fastidiosa* (2.7Mbp, 3 mil genes), causadora da doença “amarelinho” que afeta laranjeiras.
 - ▶ Internacional: em 2001, sequenciamento do genoma humano (3Gbp, 30 mil genes).
- Desde 2002 o GenBank possui uma divisão (WGS - Whole Genome Shotgun) dedicado a montagens completas ou parciais de genomas.
- A proporção de bases e sequências do WGS em relação ao GenBank vem crescendo muito nos últimos anos.

WGS × (GenBank+WGS)

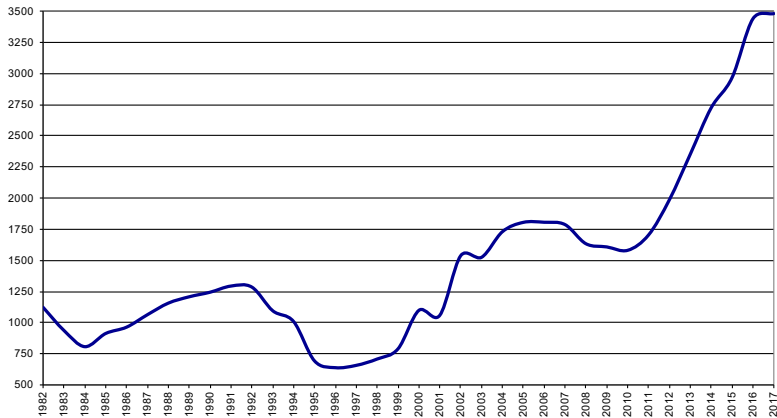




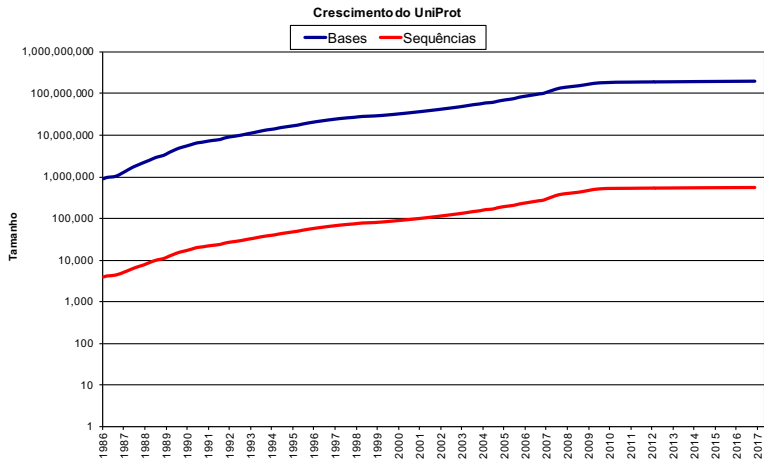




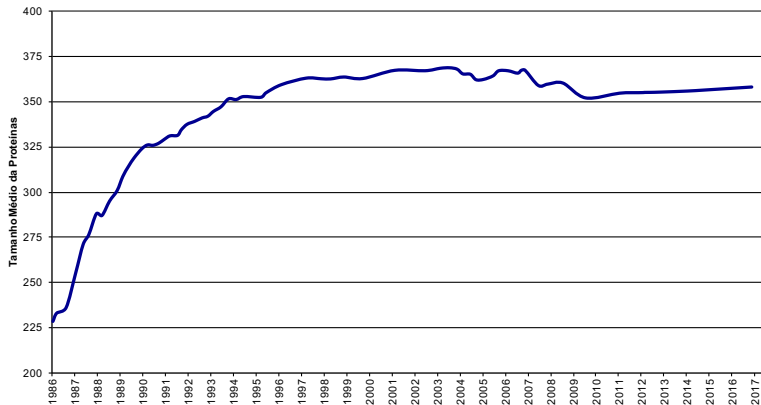
Tamanho Médio das Sequências do GenBank+WGS



- UniProt: Universal Protein Resource.
- Consórcio criado em 2002 envolvendo:
 - ▶ Swiss-Prot: Swiss Institute of Bioinformatics (SIB) e European Bioinformatics Institute (EBI). Maior banco manualmente curado de proteínas do mundo.
 - ▶ TrEMBL: Swiss Institute of Bioinformatics (SIB) e European Molecular Biology Laboratory (EMBL-EBI). Banco de proteínas gerado computacionalmente pela tradução dos dados do EMBL Nucleotide Sequence Database.
 - ▶ PIR: Georgetown University Medical Center (GUMC). Conjunto de banco de dados de proteínas criados para auxiliar a análise genômica e proteômica.



Tamanho das Sequências do UniProt



Alinhamento de uma Sequência contra todas as Sequências do GenBank

- Exemplo: computador de 3GHz (1 instrução por ciclo)

- ▶ $n = 10$:

- ★ Tempo: $(10 \times 10^{12}) / (3 \times 2^{30}) = 50$ segundos

- ▶ $n = 100$:

- ★ Tempo: $(100 \times 10^{12}) / (3 \times 2^{30}) = 9$ minutos

- ▶ $n = 1000$:

- ★ Tempo: $(1000 \times 10^{12}) / (3 \times 2^{30}) = 4$ dias

- ▶ $n = 10000$:

- ★ Tempo: $(10000 \times 10^{12}) / (3 \times 2^{30}) = 36$ dias

- ▶ $n = 100000$:

- ★ Tempo: $(100000 \times 10^{12}) / (3 \times 2^{30}) = 1$ ano

- ▶ $n = 1000000$:

- ★ Tempo: $(1000000 \times 10^{12}) / (3 \times 2^{30}) = 10$ anos

- ▶ $n = 10000000$:

- ★ Tempo: $(10000000 \times 10^{12}) / (3 \times 2^{30}) = 1$ século

BLAST

- BLAST: Basic Local Alignment Search Tool.
- Ferramenta proposta por Stephen Altschul, Warren Gish, Webb Miller, Eugene Myers e David Lipman em 1990.
- Desenvolvido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI) e financiado pelo National Institutes of Health (NIH).
- Heurística para alinhamento local: não garante a obtenção do alinhamento local ótimo.
- Possui uma forte base estatística.
- Site oficial:
 - ▶ <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>
- O artigo original do BLAST foi o artigo mais citado da década de 1990 e hoje em dia possui mais de 73700 citações.

BLAST

- Nomenclatura:
 - ▶ *query*: sequência que será comparada.
 - ▶ *database*: banco de sequências.
 - ▶ *HSP*: high-scoring sequence pair, par de subsequências com alta similariedade.
 - ▶ *seed*: sequência curta utilizada para iniciar um alinhamento.
 - ▶ *hit*: alinhamento com similariedade maior que a mínima.
- Passos básicos:
 - ▶ Obter uma lista de *seeds* da *query*.
 - ▶ Procurar *hits* de *seeds* com as sequências do banco de dados.
 - ▶ Estender os *hits* para obter os alinhamentos.

BLAST

- Remover regiões de baixa complexidade da *query* (regiões com poucos tipos de elementos). Estas regiões são marcadas como subsequências de Xs (para sequências protéicas) e de Ns (para sequências de DNA).
- Construir uma lista de sementes (*seeds*) com todas as sequências de tamanho w que possuam pontuação pelo menos T quando alinhadas com a *query*.
- Geralmente os parâmetros w e T , sob algum esquema de pontuação específico, são ajustado para se obter uma lista de sementes (*seeds*) cerca de 50x maior que o tamanho da *query*.
- Em geral, $w \geq 3$ para proteínas e $w \geq 11$ para sequências de DNA.
- A escolha de uma matriz de pontuação adequada (PAM_{120} , $BLOSUM_{62}$, etc) é fundamental nesta fase.

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

```
V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R  
V H R E
```

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

```
V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R  
V H R E  
  H R E M
```

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

```
V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R  
V H R E  
  H R E M  
    R E M A
```


BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R

V H R E
H R E M
R E M A
E M A A
M A A R
A A R T
A R T S
R T S P

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

```
V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R
V H R E           T S P L
H R E M           S P L R
R E M A           P L R P
E M A A           L R P L
M A A R           R P L V
A A R T           P L V A
A R T S           L V A T
R T S P           V A T A
```

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

```
V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R
V H R E           T S P L           A T A G
H R E M           S P L R           T A G P
R E M A           P L R P           A G P A
E M A A           L R P L           G P A L
M A A R           R P L V           P A L S
A A R T           P L V A           A L S P
A R T S           L V A T           L S P V
R T S P           V A T A           S P V P
```

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

```
V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R
V H R E           T S P L           A T A G           P V P P
H R E M           S P L R           T A G P           V P P C
R E M A           P L R P           A G P A           P P C V
E M A A           L R P L           G P A L           P C V H
M A A R           R P L V           P A L S           C V H L
A A R T           P L V A           A L S P           V H L T
A R T S           L V A T           L S P V           H L T L
R T S P           V A T A           S P V P           L T L R
```

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

```
V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R
V H R E           T S P L           A T A G           P V P P
H R E M           S P L R           T A G P           V P P C
R E M A           P L R P           A G P A           P P C V
E M A A           L R P L           G P A L           P C V H
M A A R           R P L V           P A L S           C V H L
A A R T           P L V A           A L S P           V H L T
A R T S           L V A T           L S P V           H L T L
R T S P           V A T A           S P V P           L T L R
```

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R
E M A A = 18

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R

E M A A = 18

A A A C = 6

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R

E M A A = 18

A A A C = 6

A A A D = 3

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

V H R E M A A R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R

E M A A = 18

A A A C = 6

A A A D = 3

• • •

E H A I = 14

E H A K = 9

• • •

Y Y Y Y = -15

BLAST - Criação da Lista de *Seeds*

V H R **E M A A** R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R

E M A A = 18

A A A C = 6

A A A D = 3

• • •

E H A I = 14

E H A K = 9

• • •

Y Y Y Y = -15

Seeds:
($T \geq 11$)

BLAST - Criação da Lista de Seeds

V H R **E M A A** R T S P L R P L V A T A G P A L S P V P P C V H L T L R

E M A A = 18

A A A C = 6

A A A D = 3

• • •

E H A I = 14

E H A K = 9

• • •

Y Y Y Y = -15

Seeds:

(T ≥ 11)

• • •

E M A A

E H A I

• • •

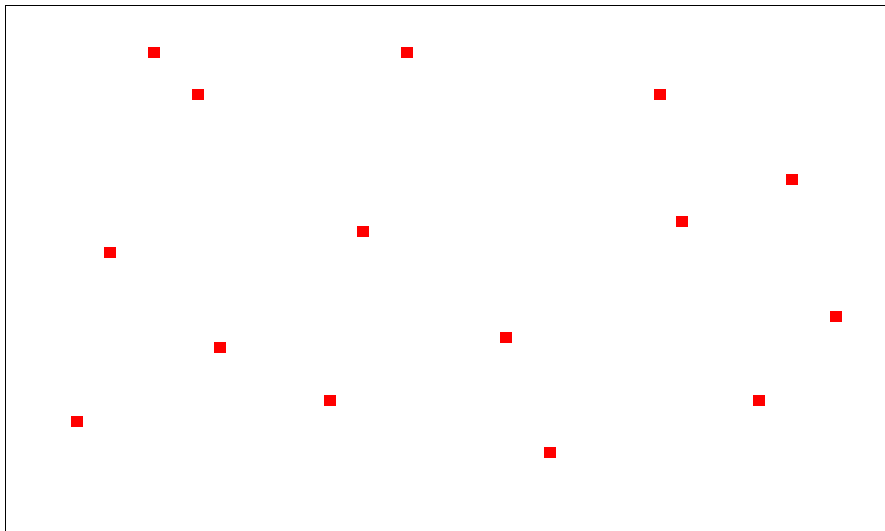
BLAST - Busca por *Hits*

- Duas opções de busca:
 - ▶ Para cada *seed*, buscar *hits* em cada uma das sequências do banco de dados.
 - ▶ Para cada sequência do banco de dados, buscar *hits* com cada uma das *seeds*.
- Duas opções de estrutura de dados para auxiliar a busca:
 - ▶ Construção de um vetor, onde cada posição representa uma sequência protéica de tamanho w . A i -ésima posição do vetor armazena uma lista de todas as ocorrências de *hits* da i -ésima sequência na *query*.
 - ★ Poucas posições deste vetor armazenam informações úteis.
 - ★ Alternativa: armazenar as informações num *hash*.
 - ▶ Construção de uma máquina de estados, usando autômatos finitos, onde cada estado representa a última palavra lida, e as transições de estados ocorrem a cada leitura de uma nova base da sequência do banco onde se está buscado por *hits*.
- Geralmente usa-se autômatos finitos para buscar todas as *seeds* em cada uma das sequências do banco (uma por uma).

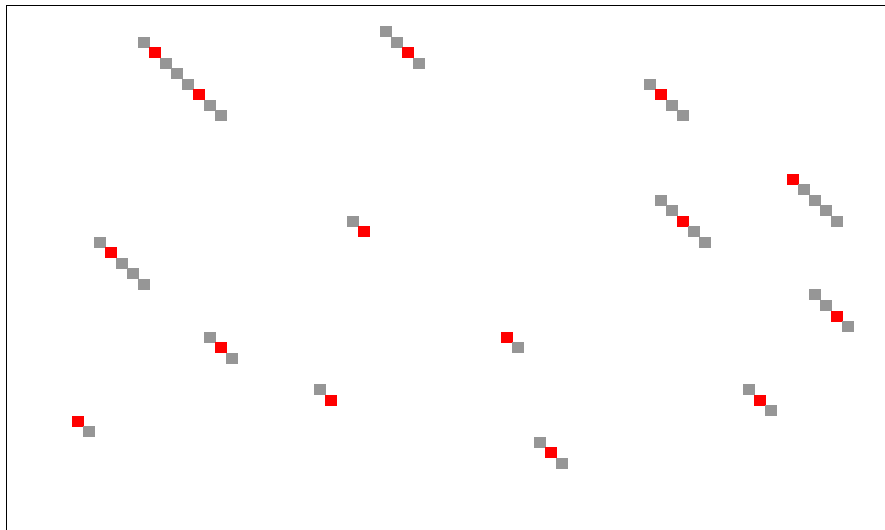
BLAST - Obtenção dos *HSPs*

- Estende-se o *hit* em ambas as direções, apenas considerando alinhamento sem buracos.
- A extensão é interrompida após se distanciar muito do melhor alinhamento obtido até então.
- Por exemplo, para proteínas, o valor da distância máxima é 20. Este valor garante que a probabilidade deste método perder um alinhamento de maior pontuação é de cerca de 0,1%.
- Apenas *HSPs* com pontuação maior ou igual a um limiar S são apresentados como respostas.
- Estima-se que 90% do tempo de processamento é gasto nesta etapa.
- A performance do algoritmo nesta fase está intimamente relacionada a escolha dos parâmetros w e T .
 - ▶ Quanto maior for o valor de w , maior o número de *seeds* a se considerar.
 - ▶ Quanto maior for o valor de T , mais restrita será a busca por *HSPs*.

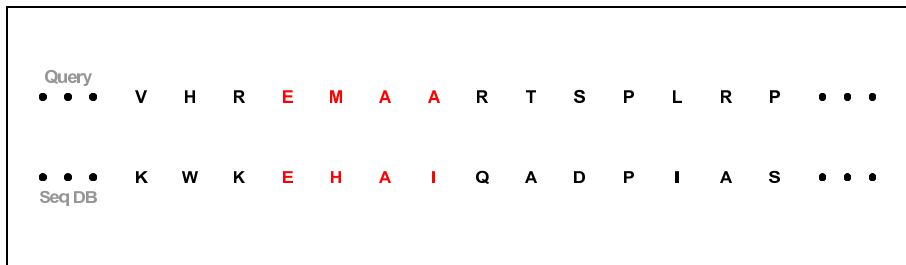
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



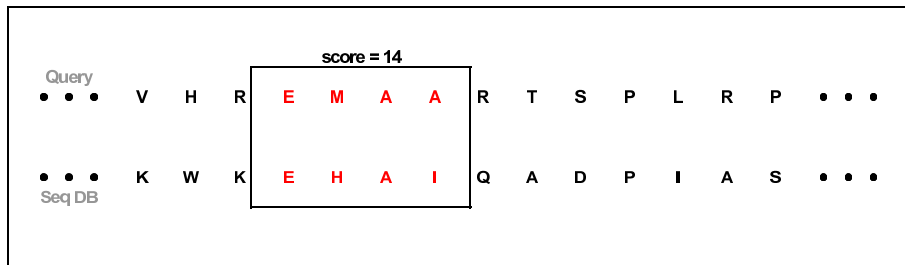
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



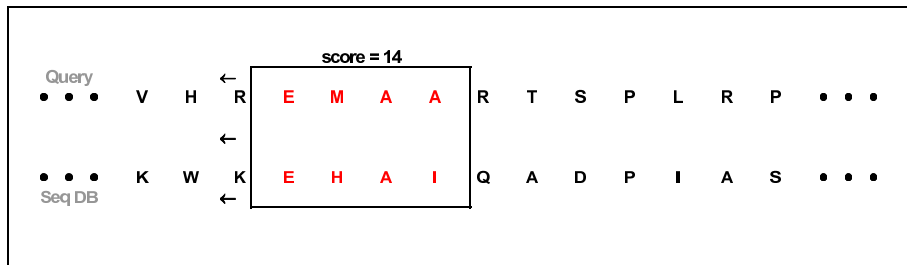
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



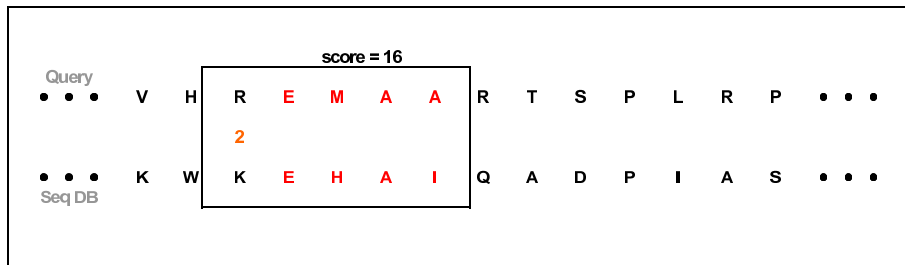
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



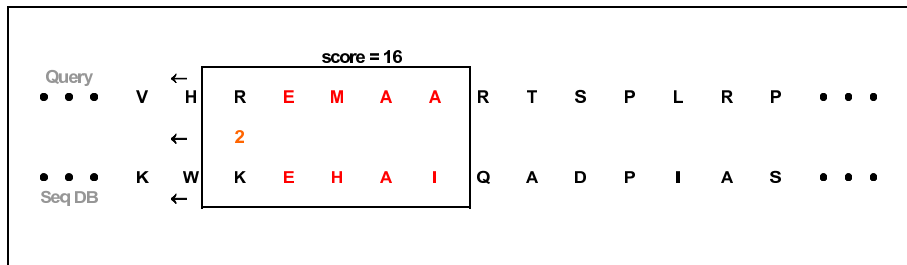
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



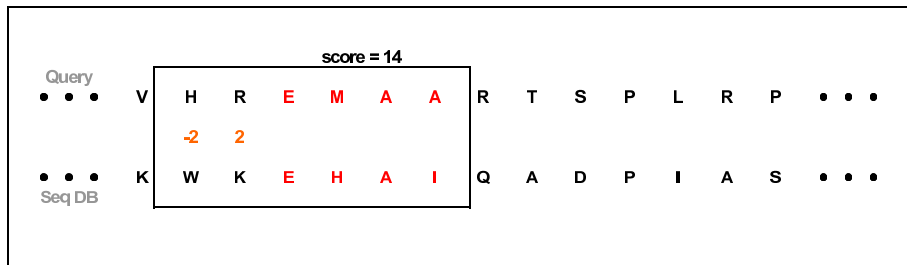
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



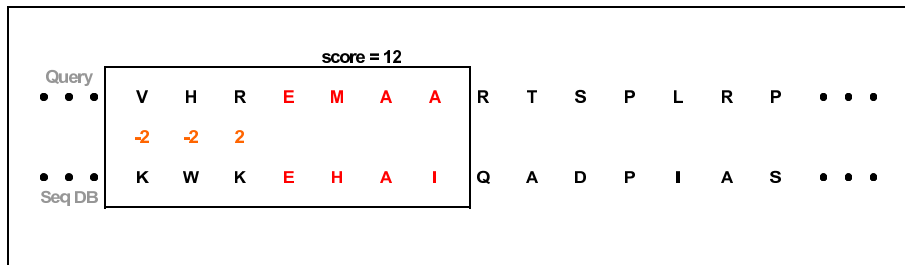
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



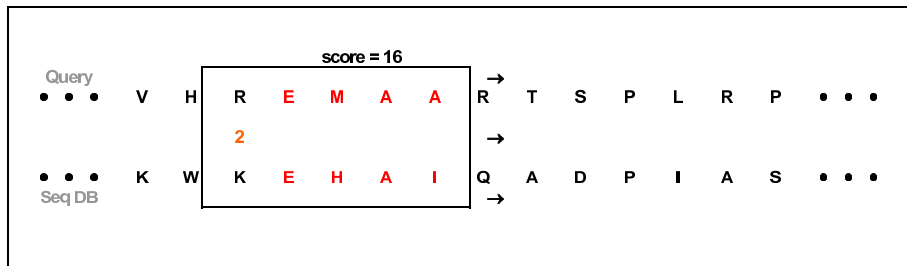
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



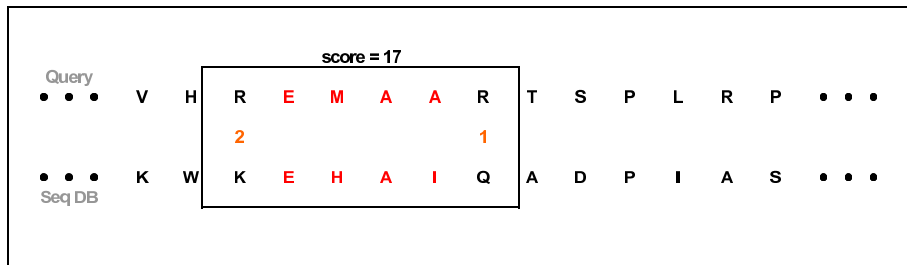
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



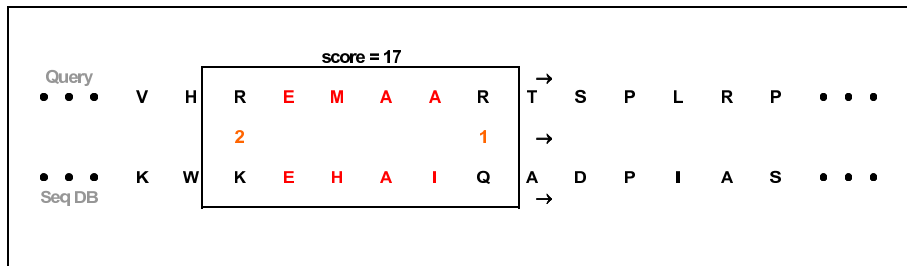
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



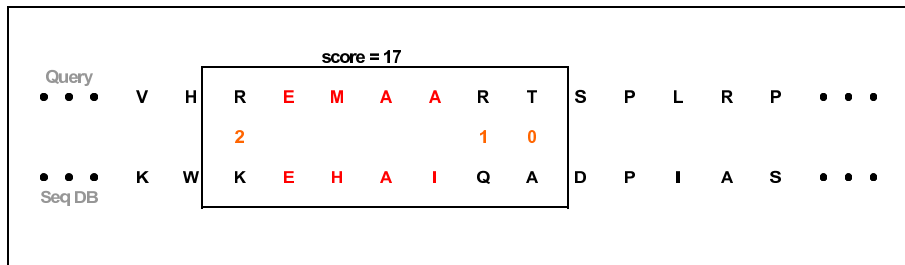
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



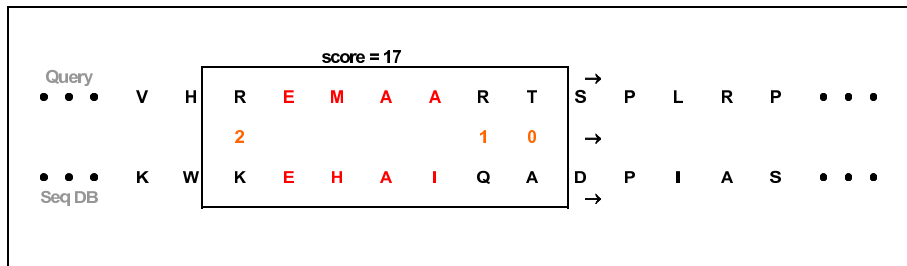
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



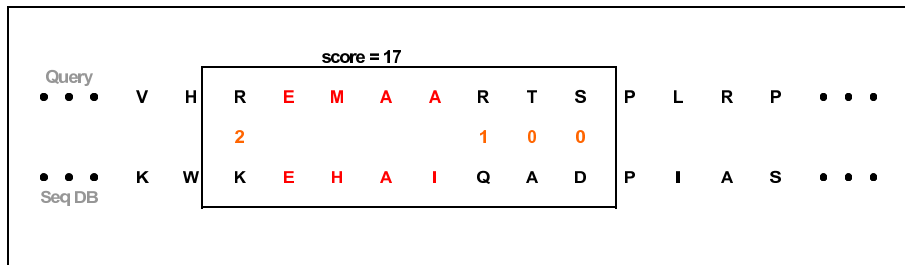
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



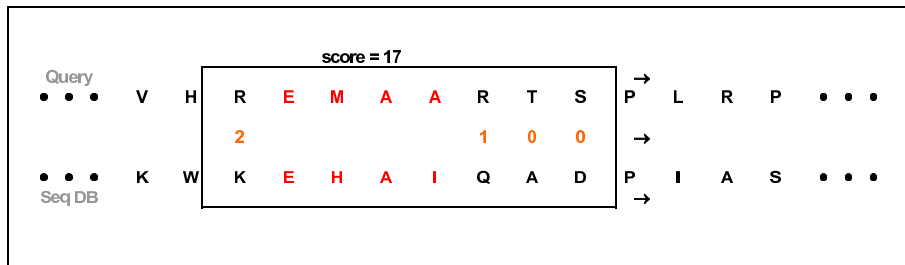
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



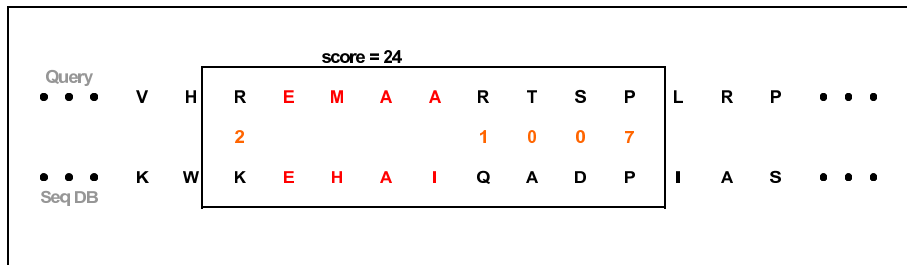
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



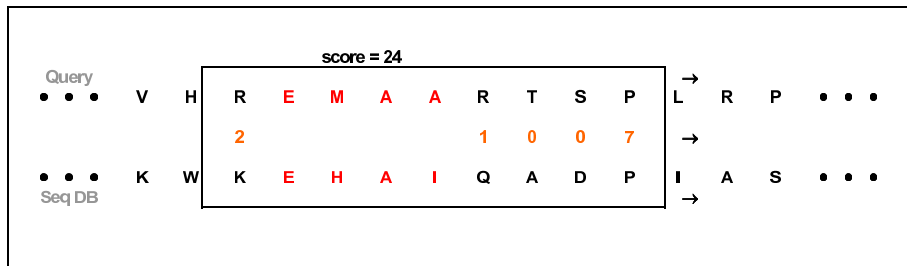
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



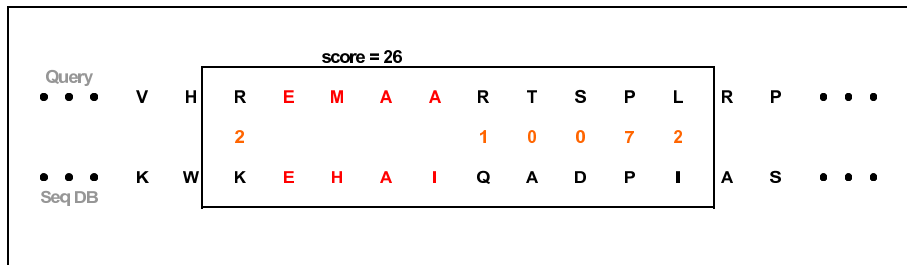
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



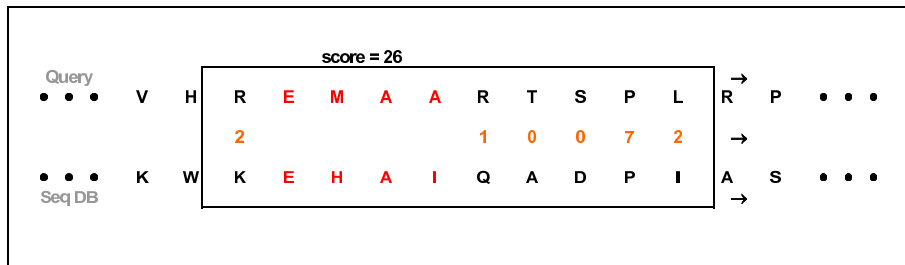
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



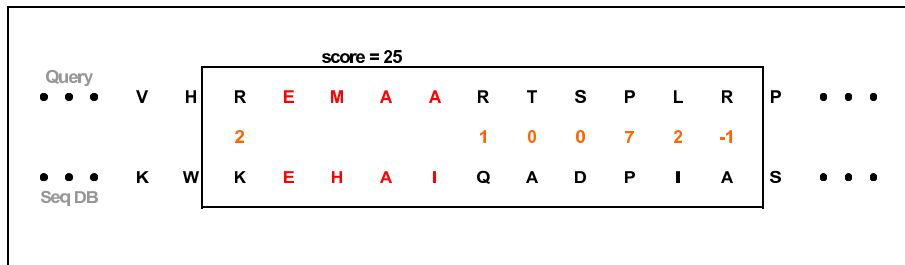
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



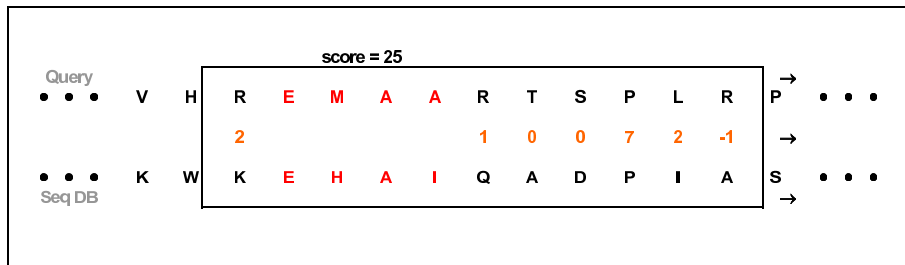
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



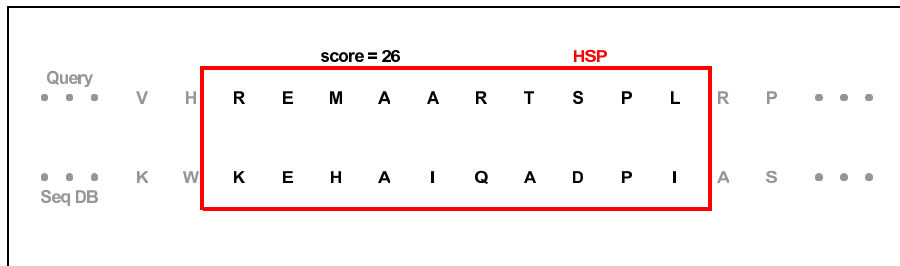
BLAST - Obtenção dos *HSPs*



BLAST - Obtenção dos *HSPs*



BLAST - Obtenção dos *HSPs*



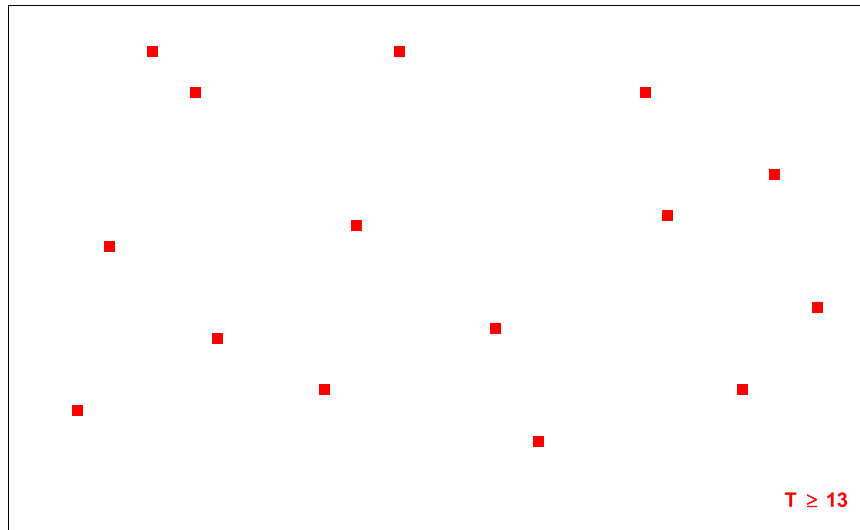
BLAST 2.0

- Extensão apresentada por Stephen Altschul, Thomas Madden, Alejandro Schaeffer, Jinghui Zhang, Zheng Zhang, Webb Miller e David Lipman em 1997.
- Duas principais inovações:
 - ▶ The Two-Hit Method
 - ▶ Gapped BLAST
- O artigo que introduziu a segunda versão do BLAST é um dos artigos mais citados do mundo, com mais de 66800 citações.

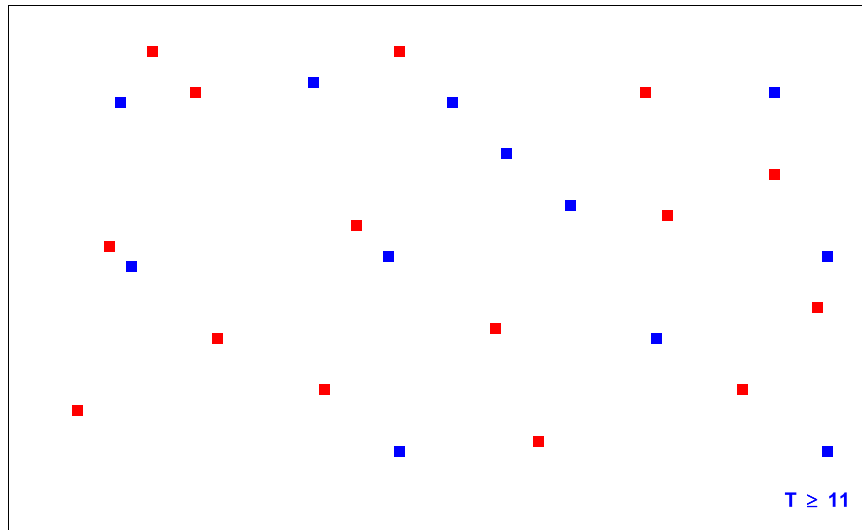
BLAST 2.0 - The Two-Hit Method

- Objetivo: acelerar o tempo de processamento do algoritmo original.
- Reduz o número de extensões.
- Observação: *HSPs* são muito maiores que w .
- Um *HSP* frequentemente contém dois ou mais *hits*.
- Apenas procurar um *HSP* se existirem dois *hits* na mesma diagonal.
- Como implementar:
 - ▶ Se os *hits* se sobrepõe, ignorar.
 - ▶ Se os *hits* estiverem a uma distância menor do que um certo valor A , estender.
- O valor de T deve ser reduzido para se manter a mesma sensibilidade.

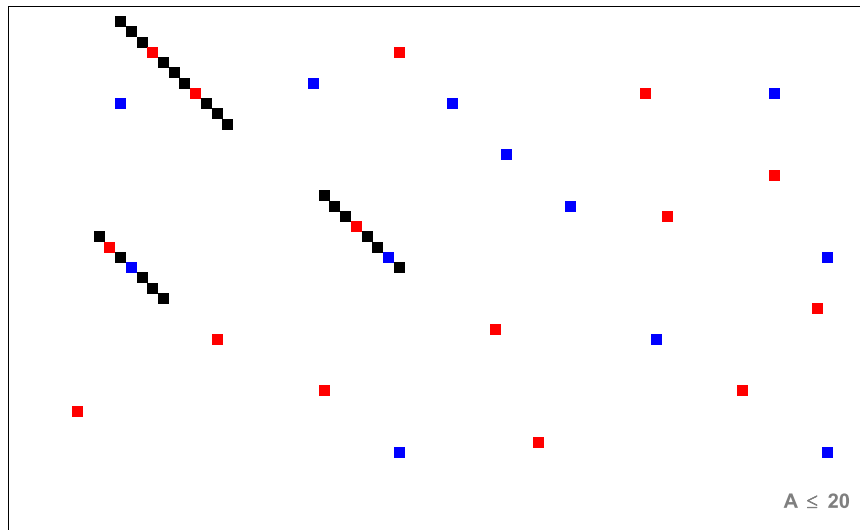
BLAST 2.0 - The Two-Hit Method



BLAST 2.0 - The Two-Hit Method



BLAST 2.0 - The Two-Hit Method



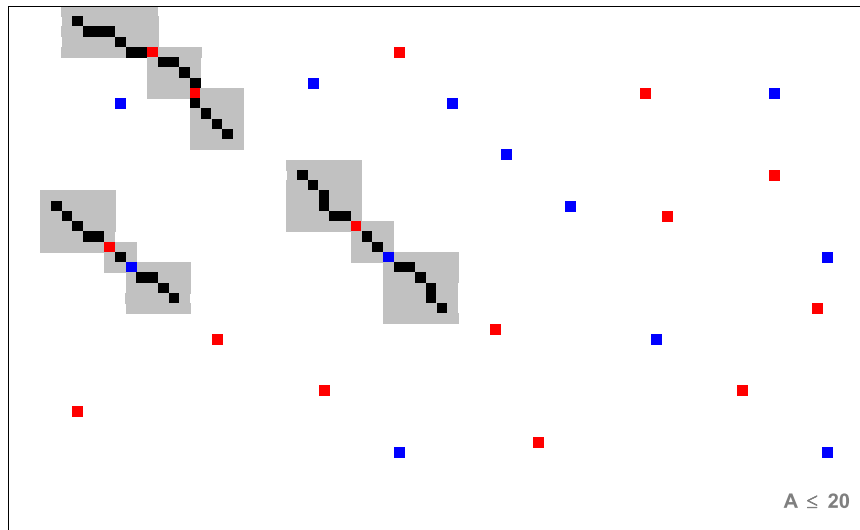
BLAST 2.0 - The Two-Hit Method

- Métodos para extensão de hits (valores padrão para proteínas):
 - ▶ *One-Hit*: $w = 3$ e $T = 13$.
 - ▶ *Two-Hits*: $w = 3$ e $T = 11$.
- Comparação entre os métodos:
 - ▶ *Two-Hits* gera aproximadamente 3.2x mais *hits*.
 - ▶ *Two-Hits* faz aproximadamente 86% menos extensões.

BLAST 2.0 - Gapped BLAST

- Extensões de *hits* não são mais limitados a diagonais da matriz de Programação Dinâmica, permitindo alinhamento com buracos.
- A extensão é interrompida quando o alinhamento cai abaixo de um limiar pré-estabelecido (X_G).
- Se a pontuação do *HSP* for maior que um parâmetro S , então o HSP é apresentado na lista de respostas.
- O BLAST 2.0 é cerca 3x mais rápido do que a versão original.

BLAST 2.0 - Gapped BLAST



Complexidade

- Seja w o tamanho dos *seeds*, \mathcal{A} o alfabeto ($|\mathcal{A}| = 4$ para DNA, $|\mathcal{A}| = 20$ para proteínas), M o tamanho do banco de dados (número total de bases), h o número de *hits* encontrados e n o tamanho da *query*.
- Fase 1: Obter uma lista de *seeds*:
 - ▶ $O(nw|\mathcal{A}|^w)$
- Fase 2: Procurar *hits* de *seeds* nas sequências do banco de dados:
 - ▶ $O(M)$
- Fase 3: Estender os *hits* para obter os alinhamentos (*HSPs*):
 - ▶ $O(hn^2)$
- Total:
 - ▶ $O(nw|\mathcal{A}|^w + M + hn^2)$

Bit Score e E-Value

- O BLAST indica para cada HSP retornado um *bit score* e um *E-value*.
- O *bit score* representa a pontuação normalizada do alinhamento, e é dada pela fórmula:

$$S' = \frac{\lambda S - \ln K}{\ln 2}$$

- O *E-value* representa o número esperado de HSPs com score maior ou igual a S , e é dado pela fórmula:

$$E = \frac{KMn}{e^{\lambda S}}$$

- As constantes λ e K são calculadas considerando a matriz de pontuação e a distribuição das bases no banco de dados.

E-Value x P-Value

- Não confundir E-value com P-value:
 - ▶ E-Value: número esperado de alinhamentos aleatórios com pontuação maior ou igual a S .
 - ▶ P-Value: probabilidade de se obter aleatoriamente um alinhamento com uma pontuação maior ou igual a S .
- E-value pode ser um número maior que 1, enquanto o P-value é sempre um valor entre 0 e 1.
- Dado um E-value é possível obter o P-value (e vice-versa) através da seguinte fórmula:

$$P = 1 - e^{-E}$$

Família BLAST

- O BLAST é composto por uma família de programas, todos acessíveis através do executável *blastall*:
 - ▶ *blastn*: [*query*: DNA] × [*database*: DNA].
 - ▶ *blastp*: [*query*: proteína] × [*database*: proteína].
 - ▶ *blastx*: [*query*: DNA] × [*database*: proteína] (nos 6 frames da *query*).
 - ▶ *tblastx*: [*query*: DNA] × [*database*: DNA] (nos 6 frames da *query* e de cada sequência do banco de dados).
 - ▶ *tblastn*: [*query*: proteína] × [*database*: DNA] (nos 6 frames de cada sequência do banco de dados).
 - ▶ *megablast*: ideal para comparar várias sequências contra um banco de sequências. Concatena todas as sequências de entrada em uma única, e depois faz um pós-processamento para obter os alinhamentos corretos.