# Cours M2 BIBS - Séance 3

## Programmation dynamique avancée

Yann Ponty

Bioinformatics Team
École Polytechnique/CNRS/INRIA AMIB – France

3 Janvier 2011

> *The development of successful dynamic programming recurrences is a matter of experience, talent and luck. (Relecteur anonyme, 2000)*

Tout algorithme de programmation dynamique définit :

1. Espace de recherche
2. Fonction objectif ou score
3. Décomposition

Entités conceptuelles non-indépendantes :

- Décomposition doit parcourir tout l'Espace de recherche de façon unique
- Décomposition doit permettre un calcul local de la Fonction objectif

Choix d'une bonne décomposition est crucial !

Compilation de ces trois éléments $\Rightarrow$ Équation de programmation dynamique.
Question : Comment formaliser cette notion de compilation ?

# Deux grandes familles de formalismes

- Approches *analyse syntaxique* (parsing) :
  Modèle : Grammaire non-contextuelle
  Espace de recherche = Arbres de syntaxe abstraite (parse trees).

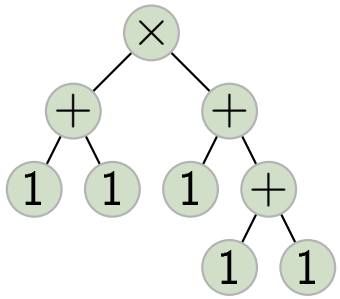
- Approche Hypergraphe :
  Espace de recherche = (hyper-)chemins d'un hypergraphe.

- Approches *analyse syntaxique* (parsing) :
  Modèle : Grammaire non-contextuelle
  Espace de recherche = Arbres de syntaxe abstraite (parse trees).

  Ex1 (Caravane d'El Mamoun) :
  Grammaire $= \{S \to S + S \mid S \times S \mid 1\}$
  Quelle(s) valeur(s) pour une expression arithmétique sans parenthésage :

$$1 + 1 \times 1 + 1 + 1 = \ ?$$

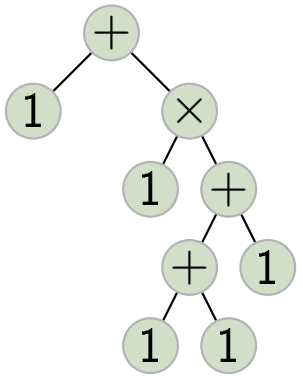
# Deux grandes familles de formalismes




- Approches *analyse syntaxique* (parsing) :
  Modèle : Grammaire non-contextuelle
  Espace de recherche = Arbres de syntaxe abstraite (parse trees).

  Ex1 (Caravane d'El Mamoun) :
  Grammaire $= \{S \to S + S \mid S \times S \mid 1\}$
  Quelle(s) valeur(s) pour une expression arithmétique sans parenthésage :
  $$1 + 1 \times 1 + 1 + 1 = \ = (1 + 1) \times (1 + (1 + 1)) = 6\,?$$

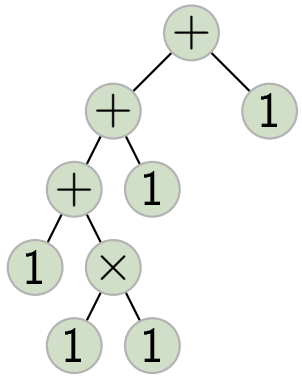
# Deux grandes familles de formalismes




- Approches *analyse syntaxique* (parsing) :
  Modèle : Grammaire non-contextuelle
  Espace de recherche = Arbres de syntaxe abstraite (parse trees).

  Ex1 (Caravane d'El Mamoun) :
  Grammaire $= \{S \to S + S \mid S \times S \mid 1\}$
  Quelle(s) valeur(s) pour une expression arithmétique sans parenthésage :
  $$1 + 1 \times 1 + 1 + 1 = \ = 1 + (1 \times ((1 + 1) + 1)) = 4\,?$$

# Deux grandes familles de formalismes




- Approches *analyse syntaxique* (parsing) :
  Modèle : Grammaire non-contextuelle
  Espace de recherche = Arbres de syntaxe abstraite (parse trees).

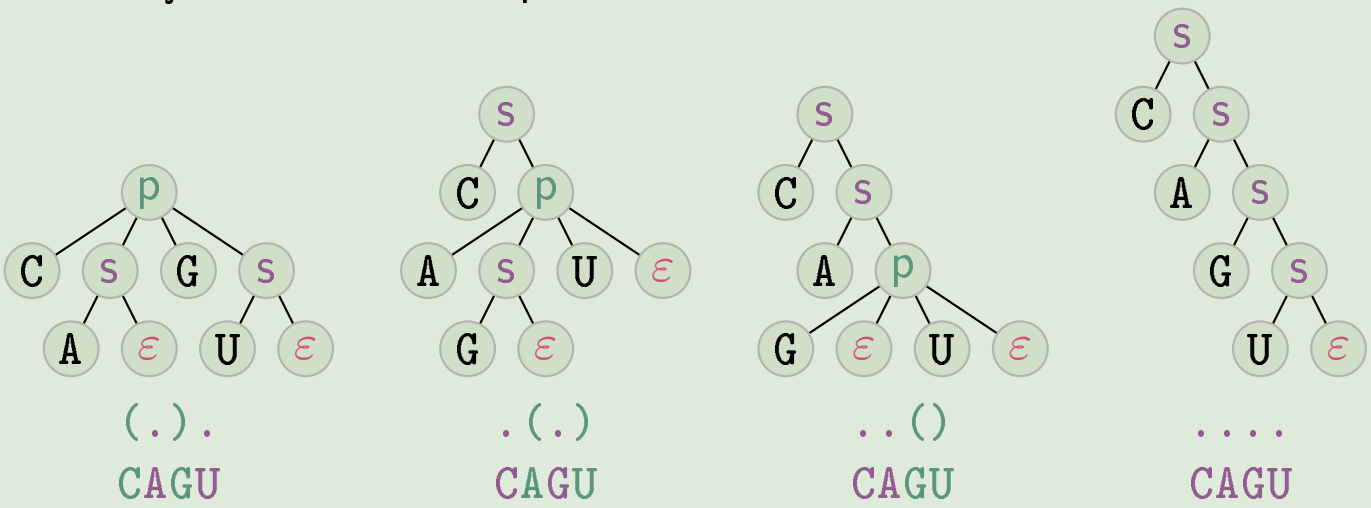
  Ex1 (Caravane d'El Mamoun) :
  Grammaire $= \{S \to S + S \mid S \times S \mid 1\}$
  Quelle(s) valeur(s) pour une expression arithmétique sans parenthésage :
  $$1 + 1 \times 1 + 1 + 1 = \ = ((1 + (1 \times 1)) + 1) + 1 = 4\,?$$
  En général : Se demander comment parenthéser l'expression de façon à min (resp.max)-imiser la valeur de l'expression est un problème d'analyse syntaxique (pondéré).

- Approches *analyse syntaxique* (parsing) :
  Modèle : Grammaire non-contextuelle
  Espace de recherche = Arbres de syntaxe abstraite (parse trees).

Ex2 (ARN) :

$$R \to \mathtt{A}\,R\,\mathtt{U}\,R \mid \mathtt{U}\,R\,\mathtt{A}\,R \mid \mathtt{G}\,R\,\mathtt{C}\,R \mid \mathtt{C}\,R\,\mathtt{G}\,R \mid \mathtt{G}\,R\,\mathtt{U}\,R \mid \mathtt{U}\,R\,\mathtt{G}\,R \quad \text{(Règles p)}$$
$$\mid \mathtt{A}\,R \mid \mathtt{C}\,R \mid \mathtt{G}\,R \mid \mathtt{U}\,R \mid \varepsilon \quad \text{(Règles s)}$$

Arbres de syntaxe abstraite pour CAGU :



- Approches *analyse syntaxique* (parsing) :
  Modèle : Grammaire non-contextuelle
  Espace de recherche = Arbres de syntaxe abstraite (parse trees).

  Ex2 (ARN) :

  $$R \to \mathtt{A}\,R\,\mathtt{U}\,R \mid \mathtt{U}\,R\,\mathtt{A}\,R \mid \mathtt{G}\,R\,\mathtt{C}\,R \mid \mathtt{C}\,R\,\mathtt{G}\,R \mid \mathtt{G}\,R\,\mathtt{U}\,R \mid \mathtt{U}\,R\,\mathtt{G}\,R \quad \text{(Règles p)}$$
  $$\mid \mathtt{A}\,R \mid \mathtt{C}\,R \mid \mathtt{G}\,R \mid \mathtt{U}\,R \mid \varepsilon \quad \text{(Règles s)}$$

  \+ Pondération des règles (Ex : 1/0 pour p/s)
  $\Rightarrow$ Repliement à la Nussinov = Parsing pondéré **sans équation explicite** !

  Intérêt :
  - Algorithmique générique en $O(n^3)$
  - Pas de manipulation des indices $\Rightarrow$ moins d'erreurs . . .
  - Grammaires plus modulaires : Robustesse au changement de modèle
  - Séparation assez naturelle espace de recherche/score d'évaluation
  - Extensions possibles à certaines grammaires faiblement contextuelles (surcoût algorithmique)

- Approches *analyse syntaxique* (parsing) :
  Modèle : Grammaire non-contextuelle
  Espace de recherche = Arbres de syntaxe abstraite (parse trees).

  Ex2 (ARN) :

  $$R \to \mathtt{A}\,R\,\mathtt{U}\,R \mid \mathtt{U}\,R\,\mathtt{A}\,R \mid \mathtt{G}\,R\,\mathtt{C}\,R \mid \mathtt{C}\,R\,\mathtt{G}\,R \mid \mathtt{G}\,R\,\mathtt{U}\,R \mid \mathtt{U}\,R\,\mathtt{G}\,R \quad \text{(Règles p)}$$
  $$\mid \mathtt{A}\,R \mid \mathtt{C}\,R \mid \mathtt{G}\,R \mid \mathtt{U}\,R \mid \varepsilon \quad \text{(Règles s)}$$

  \+ Pondération des règles (Ex : 1/0 pour p/s)
  $\Rightarrow$ Repliement à la Nussinov = Parsing pondéré **sans équation explicite** !

  Intérêt :
  - Algorithmique générique en $O(n^3)$
  - Pas de manipulation des indices $\Rightarrow$ moins d'erreurs . . .
  - Grammaires plus modulaires : Robustesse au changement de modèle
  - Séparation assez naturelle espace de recherche/score d'évaluation
  - Extensions possibles à certaines grammaires faiblement contextuelles (surcoût algorithmique)

  Inconvénients :
  - Apprendre le formalisme
  - Performances : Pertes de constantes d'implémentation, voir d'ordre de grandeur algorithmique pour structures plus complexes
  - Problèmes d'ambiguités *sémantique* déjà complexes à définir

# Deux implémentations de l'analyses syntaxique générique

$$
\left.
\begin{array}{l}
V_T = \{0, \cdots, 9, +, \times\}, \\
V_N = S, \\
P = \left\{ \begin{array}{l} S \to S + S \\ S \to S \times S \\ S \to 0 \mid 1 \mid 2 \mid 3 \mid 4 \mid 5 \mid 6 \mid 7 \mid 8 \mid 9 \end{array} \right.
\end{array}
\right\} \text{Context-free grammar}
$$

$$
\left.
\begin{array}{l}
\mathcal{A} = \mathbb{N} \\
\lambda_{\mathcal{A}} = \left\{ \begin{array}{l} S_{\mathcal{A}}(0) = 0 \\ \vdots \\ S_{\mathcal{A}}(9) = 9 \\ S_{\mathcal{A}}(+, \times) = 0 \end{array} \right. \\
F_P = \left\{ \begin{array}{l} f_{S \to S+S}(xyz) = x + z \\ f_{S \to S \times S}(xyz) = x \times z \\ f_{S \to a \in V_T}(x) = x \end{array} \right.
\end{array}
\right\} \text{Attribute system}
$$

[Crédit : J. Waldispühl]

- Grammaires (multibandes) attribuées (Lefebvre, Waldispühl *et al*)
  Calculer/minimiser un score sur un système d'attribut.
  Avantages : Pseudonoeuds simples peuvent être explorés grace à des grammaires multibandes en *synchronisant* les analyses syntaxiques .
  Inconvénient : Induction de surcoût algorithmiques substantiel pour certaines familles *légèrement* contextuelles (ex : Repliement avec pseudonoeuds).

`http://people.csail.mit.edu/jw/software.php`

# Deux implémentations de l'analyses syntaxique générique

Grammaire d'analyse (yield grammar) :

```
>nussinov78 alg inp = axiom s where
> (nil,left,right,pair,split,h) = alg
> s = tabulated (
>   nil   <<< empty                  |||
>   left  <<< base -~~ s             |||
>   right <<<          s ~~- base    |||
>   (pair <<< base -~~ s ~~- base)
>               `with` basepairing |||
>   split <<<       s +~+ s        ... h)
```

Algèbre d'évaluation (base-pair algebra) :

```
>pairmax :: Nussinov_Algebra Char Int
>pairmax = (nil,left,right,pair,
            split,h) where
> nil _         = 0
> left  _ x     = x
> right   x _   = x
> pair  _ x _   = x + 1
> split x y     = x + y
> h xs          = [maximum xs]
```

- Programmation dynamique algébrique (ADP, Giegerich *et al*)
  Avantages :
  - Applications plus générale grâce à une séparation de grammaires respectivement consacrées à l'analyse syntaxique et à l'évaluation.
  - Cadre formel et implémentation *in-extenso* ($>$ 20 publis, dont 3 thèses).

  Inconvénient :
  - Notations cryptiques, implémentation liée fortement au langage Haskell.
  - Pseudonoeuds : Formalisme doit être *hacké*, perdant une partie des bénéfice de l'approche générique.
  - Structure combinatoire disparaît derrière des notations (trop ?) abstraites.
    $\Rightarrow$ Gros problèmes d'ambiguité, impossible à traiter de façon purement automatisée (Problèmes *indécidables*).

`http://bibiserv.techfak.uni-bielefeld.de/adp/`

Hypergraphes (Roytberg/Finkelstein,...)

Avantages :

- Très grande expressivité.
- Toute grammaire non-contextuelle peut être transformée en un hypergraphe équivalent (Hyperchemins en bijection avec les parse trees).
- Influence limitée de l'ordre.

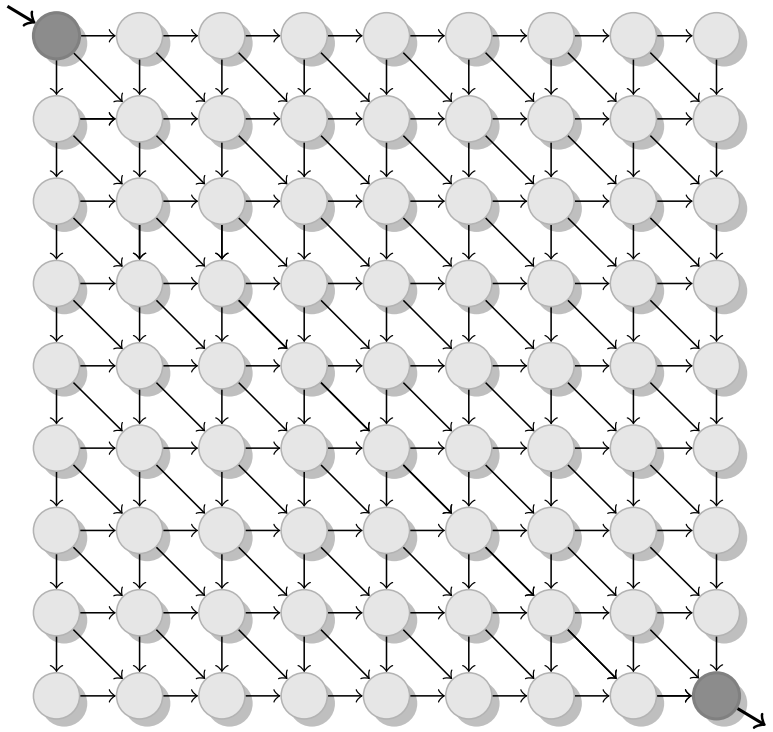
Inconvénient :

- Pas (encore) d'implémentation générique.
- Travail de modélisation plus conséquent.
  En particulier, la question de l'ambiguité est laissée à la charge du concepteur, mais les conditions d'applications des algorithmes génériques correspondent à des problèmes décidables.
- Manipulation explicite des indices (Force et faiblesse).

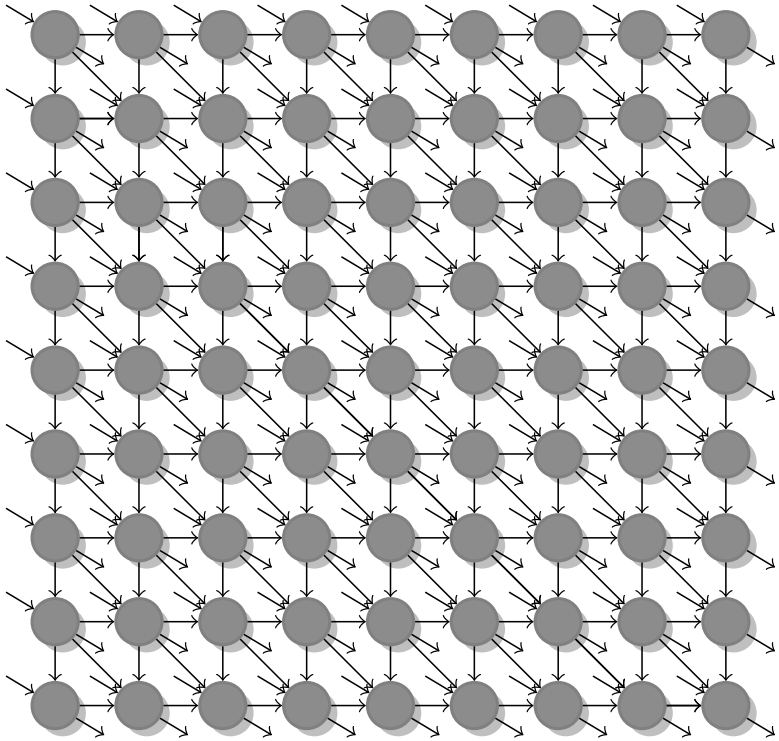
Rappel : Dans Needleman-Wunsch (alignement global), la remontée (ou backtrack) correspond à un chemin de coût minimal dans la matrice, ie un chemin dont la somme des coûts des arêtes est minimale.

| | | A | C | A | C | A | C | T | A |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| A | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 |
| G | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| C | 0 | 0 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 |
| A | 0 | 2 | 2 | 5 | 4 | 5 | 4 | 3 | 4 |
| C | 0 | 1 | 4 | 4 | 7 | 6 | 7 | 6 | 5 |
| A | 0 | 2 | 3 | 6 | 6 | 9 | 8 | 7 | 8 |
| C | 0 | 1 | 4 | 5 | 8 | 8 | 11 | 10 | 9 |
| A | 0 | 2 | 3 | 6 | 7 | 10 | 10 | 10 | 12 |

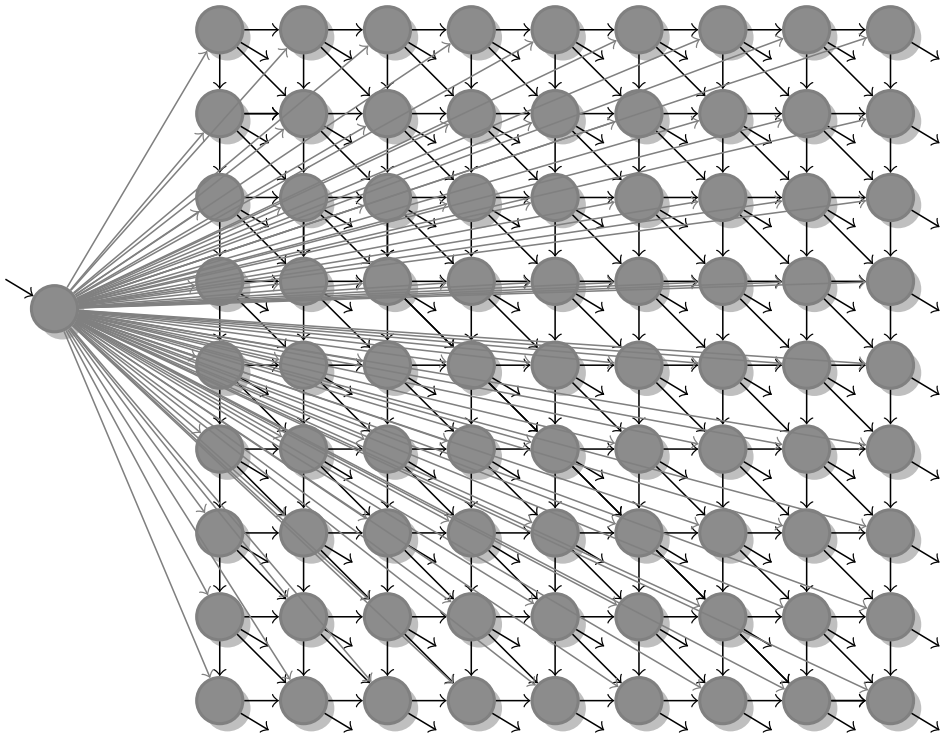
Rappel : Dans Needleman-Wunsch (alignement global), la remontée (ou backtrack) correspond à un chemin de coût minimal dans la matrice, ie un chemin dont la somme des coûts des arêtes est minimale.



Rappel : Dans Smith-Waterman, la remontée (ou backtrack) correspond à un chemin de coût minimal dans la matrice, ie un chemin dont la somme des coûts des arêtes est minimale.

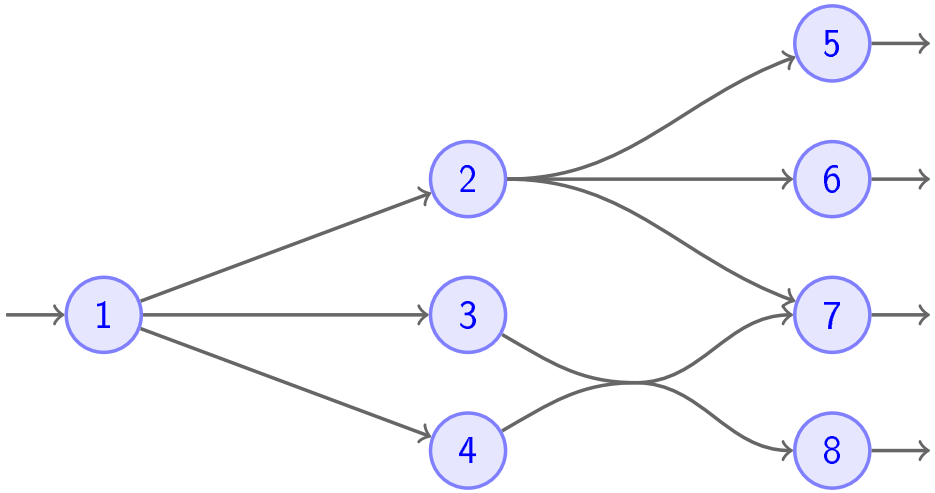


Rappel : Dans Smith-Waterman, la remontée (ou backtrack) correspond à un chemin de coût minimal dans la matrice, ie un chemin dont la somme des coûts des arêtes est minimale.



Remarque : L'absence de cycle facilite ici la programmation dynamique.

Malheureusement, on ne peut pas prolonger cette analogie vers Nussinov car les schémas de backtracks sont analogues à des arbres.
$\Rightarrow$ Il faudrait des graphes dont les chemins sont des arbres $\rightarrow$ Hypergraphes !

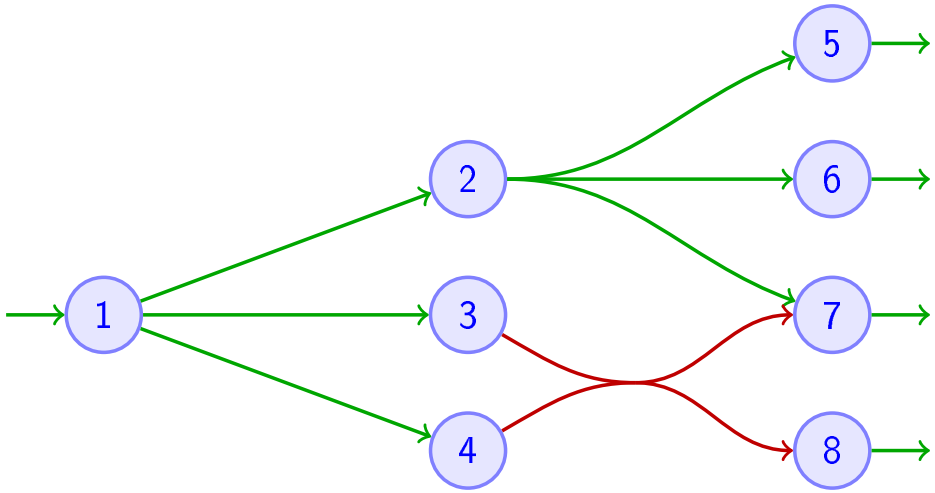



Les hypergaphes généralisent les graphes (dirigés) à des (hyper) arcs de degrés entrant/sortant arbitraires.

**Definition (Hypergraphes)**

Un hypergraphe $\mathcal{H}$ est un couple $(V, E)$ tel que :

- $V$ est un ensemble de sommet
- $E$ est un ensemble d'hyperarcs $e = (t(e) \to h(e))$ tels que $t(e), h(e) \subset E$



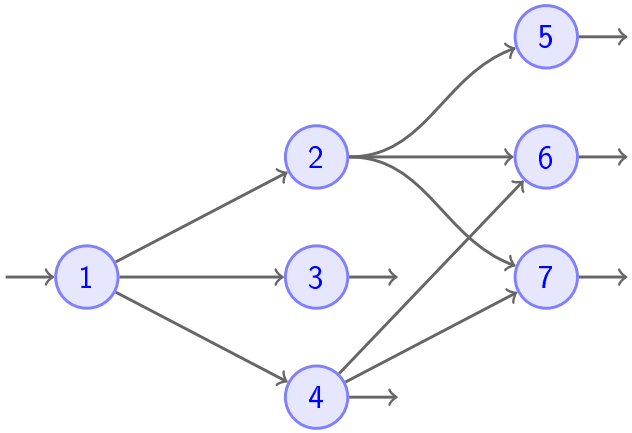

Les hypergaphes généralisent les graphes (dirigés) à des (hyper) arcs de degrés entrant/sortant arbitraires.

**Definition (Hypergraphes)**

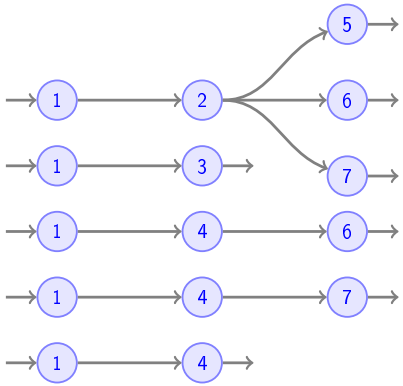
Un hypergraphe $\mathcal{H}$ est un couple $(V, E)$ tel que :

- $V$ est un ensemble de sommet
- $E$ est un ensemble d'hyperarcs $e = (t(e) \to h(e))$ tels que $t(e), h(e) \subset E$

Les hypergraphes avant, ou F(orward)-graphes, sont des hypergraphes dont les arcs ont degré entrant exactement égal à 1.



F-graphe

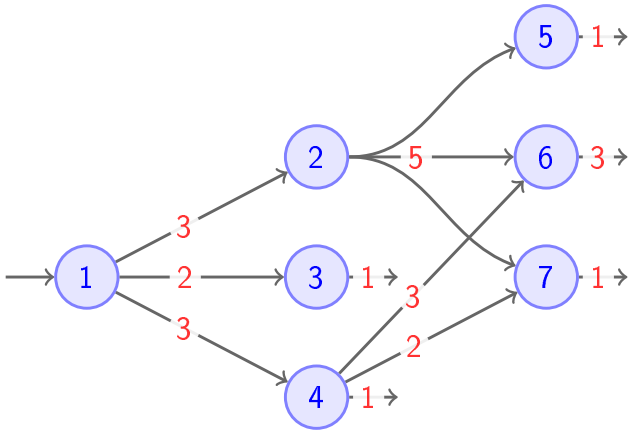


Tous les F-chemins partant du sommet 1

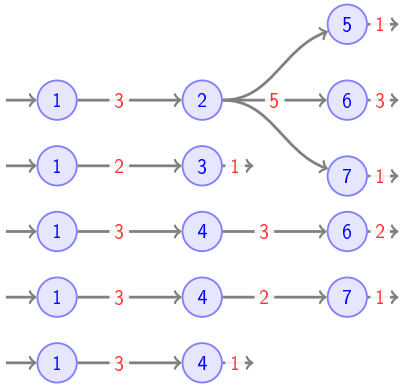
**Definition (F-chemin)**

Un F-chemin est un arbre de racine $s \in V$, et dont les fils sont des F-chemins construits à partir des sommets sortants d'un arc $e = (s \to \mathbf{t}) \in E$.

Remarque : Les arcs ayant degré sortant 0 ($\mathbf{t} = \varnothing$) fournissent un cas terminal à cette définition recursive.




F-graphe



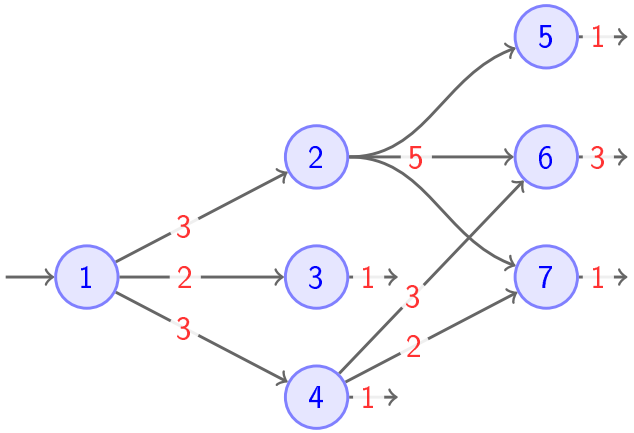

Tous les F-chemins partant du sommet 1

**Definition (F-chemin)**

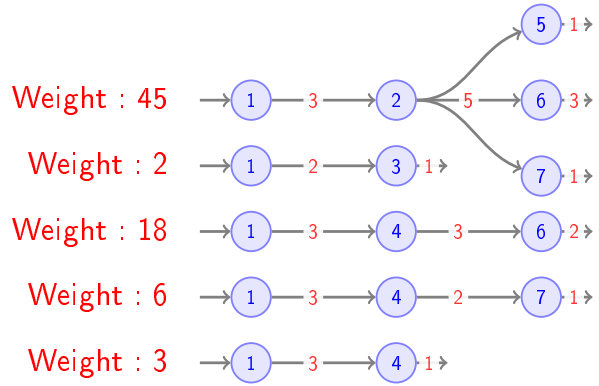
Un F-chemin est un arbre de racine $s \in V$, et dont les fils sont des F-chemins construits à partir des sommets sortants d'un arc $e = (s \to \mathbf{t}) \in E$.

Remarque : Les arcs ayant degré sortant 0 ($\mathbf{t} = \varnothing$) fournissent un cas terminal à cette définition recursive.

Un F-graphe est **indépendant** si et seulement si chacun de ses chemins emprunte au plus une fois chaque arc.



F-graphe



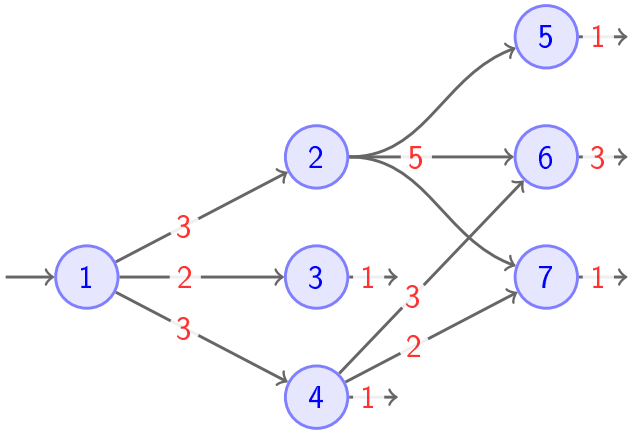
Tous les F-chemins partant du sommet 1

**Definition (F-chemin)**

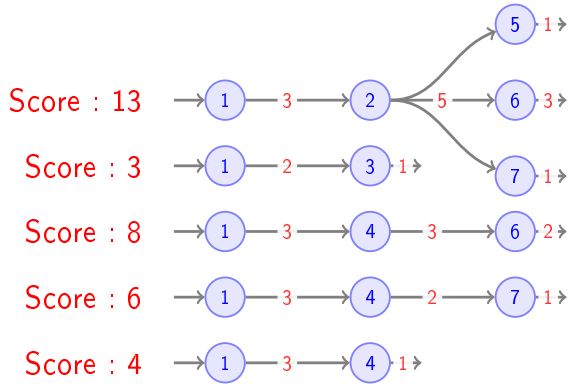
Un F-chemin est un arbre de racine $s \in V$, et dont les fils sont des F-chemins construits à partir des sommets sortants d'un arc $e = (s \to \mathbf{t}) \in E$.

Remarque : Les arcs ayant degré sortant 0 ($\mathbf{t} = \varnothing$) fournissent un cas terminal à cette définition recursive.
Un F-graphe est **indépendant** si et seulement si chacun de ses chemins emprunte au plus une fois chaque arc.
Soit $\pi : E \to \mathbb{R}$ un valuation **valuation**, associant une valeur numérique à chaque arc $e \in E$. On peut alors définir des notions de :

- **Poids** d'un chemin, égal au **produit** des valeurs de ses arcs.
- **Score** d'un chemin, égal au **la somme** des valeurs de ses arcs.




F-graphe




Tous les F-chemins partant du sommet 1

**Definition (F-chemin)**

Un F-chemin est un arbre de racine $s \in V$, et dont les fils sont des F-chemins construits à partir des sommets sortants d'un arc $e = (s \to \mathbf{t}) \in E$.

Remarque : Les arcs ayant degré sortant 0 ($\mathbf{t} = \varnothing$) fournissent un cas terminal à cette définition recursive.

Un F-graphe est **indépendant** si et seulement si chacun de ses chemins emprunte au plus une fois chaque arc.

Soit $\pi : E \to \mathbb{R}$ un valuation **valuation**, associant une valeur numérique à chaque arc $e \in E$. On peut alors définir des notions de :

- **Poids** d'un chemin, égal au **produit** des valeurs de ses arcs.
- **Score** d'un chemin, égal au **la somme** des valeurs de ses arcs.

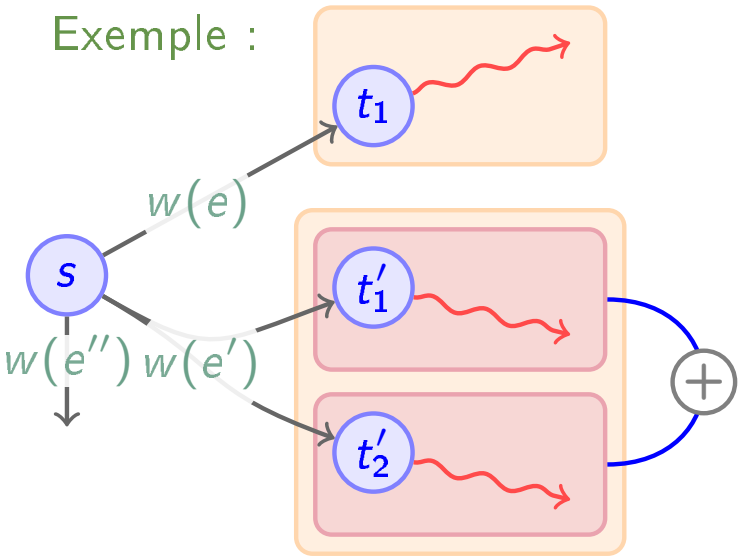
$\mathcal{H} = (s_0, V, E, \pi)$ : hypergraphe acyclique $s_0$ : Sommet initial $\pi$ : valuation

Quelques questions *naturelles* :

- Quel est le score (min/max)imal $m_{s_0}$ d'un F-chemin partant de $s_0 \in V$ ?
  $\Rightarrow$ Complexités : $\Theta(|E| + |V|)$ temps/$\Theta(|V|)$ mémoire.

$$m_s = \min_{e=(s \to \mathbf{t}) \in E} \left( w(e) + \sum_{u \in \mathbf{t}} m_u \right)$$

Exemple :



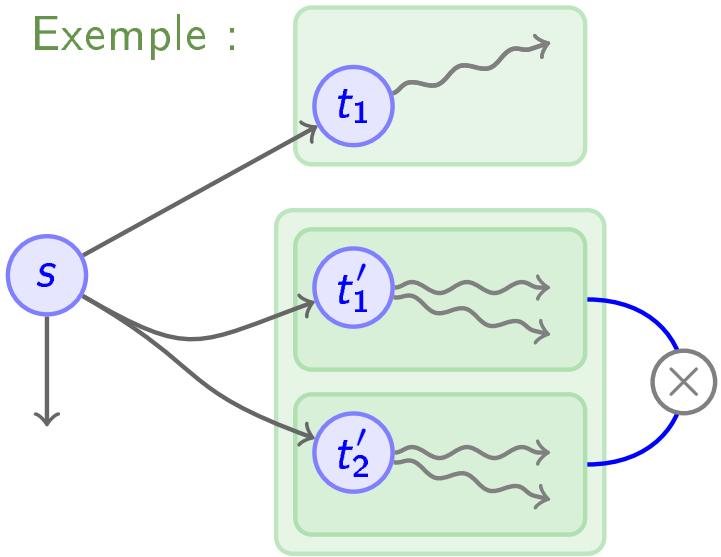
$\mathcal{H} = (s_0, V, E, \pi)$ : hypergraphe acyclique $s_0$ : Sommet initial $\pi$ : valuation

Quelques questions *naturelles* :

- Quel est le score (min/max)imal $m_{s_0}$ d'un F-chemin partant de $s_0 \in V$ ?
  $\Rightarrow$ Complexités : $\Theta(|E| + |V|)$ temps/$\Theta(|V|)$ mémoire.
- Quel est le nombre $n_{s_0}$ de F-chemins partant de $s_0 \in V$ ?
  $\Rightarrow$ Complexités : $\Theta(|E| + |V|)$ temps/$\Theta(|V|)$ mémoire.

$$n_s = \sum_{(s \to \mathbf{t}) \in E} \prod_{u \in \mathbf{t}} n_u$$

Exemple :



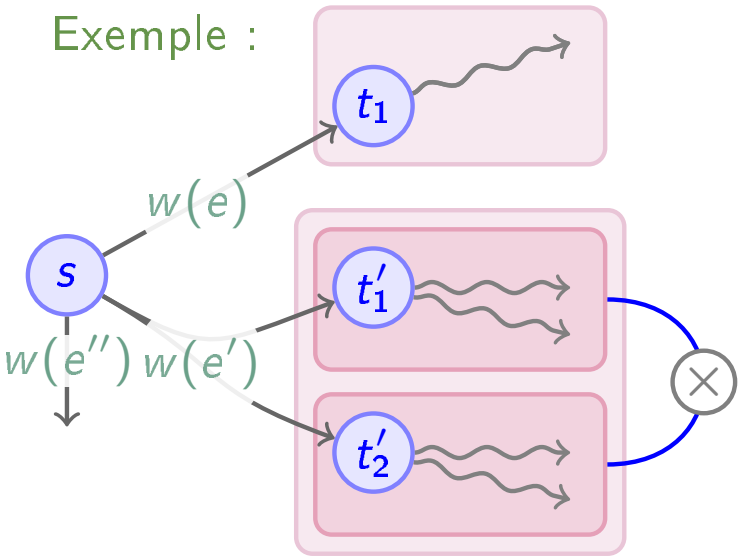
$\mathcal{H} = (s_0, V, E, \pi)$ : hypergraphe acyclique $s_0$ : Sommet initial $\pi$ : valuation

Quelques questions *naturelles* :

- Quel est le score (min/max)imal $m_{s_0}$ d'un F-chemin partant de $s_0 \in V$ ?
  $\Rightarrow$ Complexités : $\Theta(|E| + |V|)$ temps/$\Theta(|V|)$ mémoire.
- Quel est le nombre $n_{s_0}$ de F-chemins partant de $s_0 \in V$ ?
  $\Rightarrow$ Complexités : $\Theta(|E| + |V|)$ temps/$\Theta(|V|)$ mémoire.
- Quel poids total $w_{s_0}$ de tous les F-chemins partant de $s_0 \in V$ ?
  $\Rightarrow$ Complexités : $\Theta(|E| + |V|)$ temps/$\Theta(|V|)$ mémoire.

$$w_s = \sum_{e=(s \to \mathbf{h}(e)) \in E} w(e) \cdot \prod_{s' \in \mathbf{h}(e)} w_{s'}$$

Exemple :



**Definition (Distribution pondérée)**

Supposons une distribution pondérée sur l'ensemble $\mathcal{T}$ des F-chemins :

$$\mathbb{P}(p|\pi) = \frac{\prod_{e \in p} \pi(e)}{w_{s_0}}, \forall p \in \mathcal{T}.$$

De nouvelles questions *ensemblistes* se posent alors :

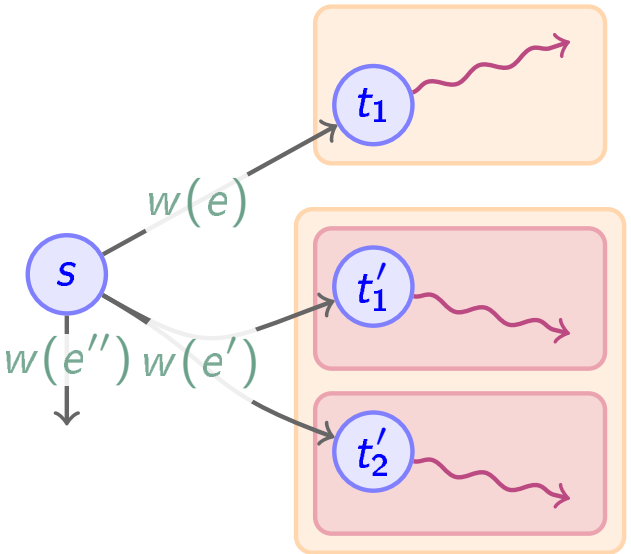
- Comment engendrer $p \in \mathcal{T}$ aléatoirement selon la distribution pondérée ?
  $\Rightarrow$ Complexité : $\Theta(|E| + |V|)$ temps/$\Theta(|V|)$ mémoire précalcul
  $+ \mathcal{O}(|p| + \sum_{e \in p} |\mathbf{h}(e)|)$ time génération.

- Distribution(s) de valuation(s) additive(s) ...

Algorithme :
Choisir $e_i = (s \to \mathbf{t}_i)$ avec probabilité $p_{s,i}$ telle que :

$$p_{s,i} = \frac{w(e) \cdot \prod_{s' \in \mathbf{t}} w_{s'}}{w_s}$$

Réitérer récursivement sur tous les $\mathbf{t}_i$.



**Definition (Distribution pondérée)**

Supposons une distribution pondérée sur l'ensemble $\mathcal{T}$ des F-chemins :

$$\mathbb{P}(p|\pi) = \frac{\prod_{e \in p} \pi(e)}{W_{s_0}}, \forall p \in \mathcal{T}.$$

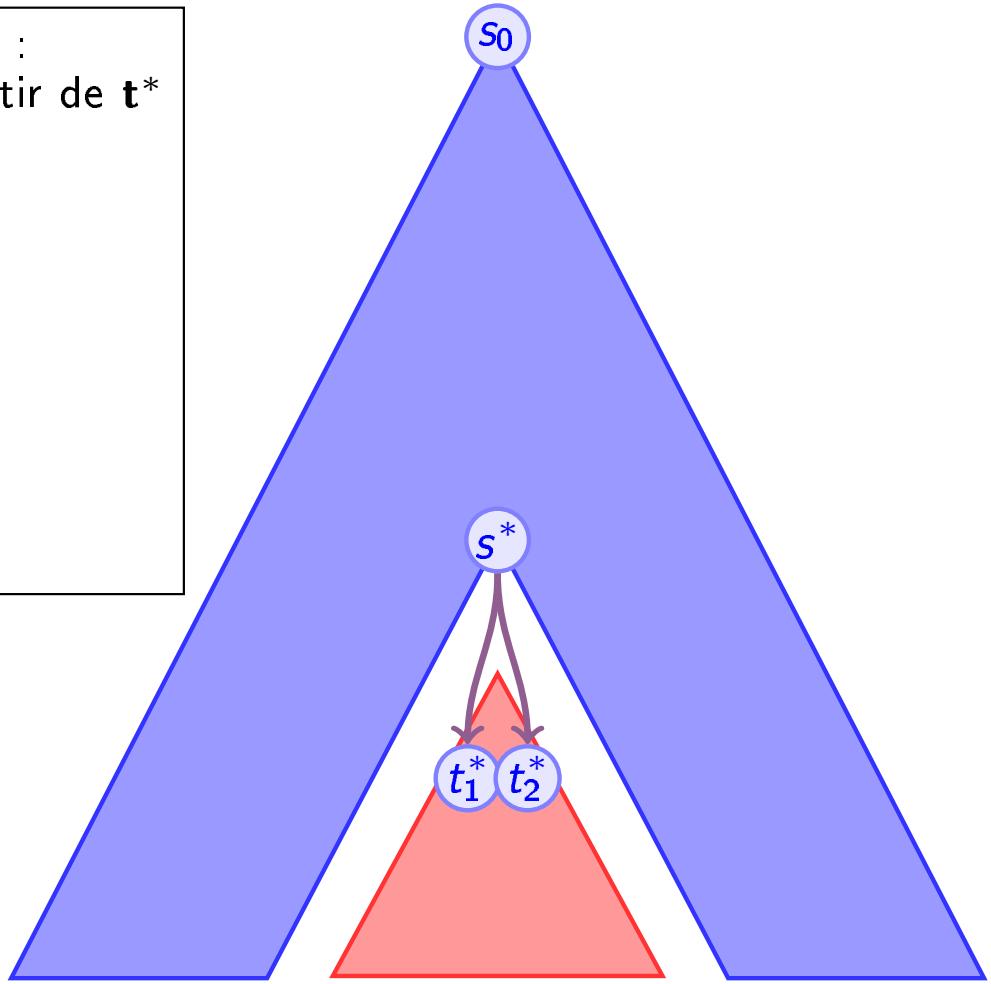
De nouvelles questions *ensemblistes* se posent alors :

- Comment engendrer $p \in \mathcal{T}$ aléatoirement selon la distribution pondérée ?
  $\Rightarrow$ Complexité : $\Theta(|E| + |V|)$ temps/$\Theta(|V|)$ mémoire précalcul
  $+ \mathcal{O}(|p| + \sum_{e \in p} |\mathbf{h}(e)|)$ time génération.
- Quelle probabilité pour un arc donné d'être dans un F-chemin aléatoire ?
  $\Rightarrow$ Algorithme inside/outside
- Distribution(s) de valuation(s) additive(s) ...

# Algorithme Inside/outside

F-chemin empruntant $e^* = (s^* \rightarrow \mathbf{t}^*)$ :

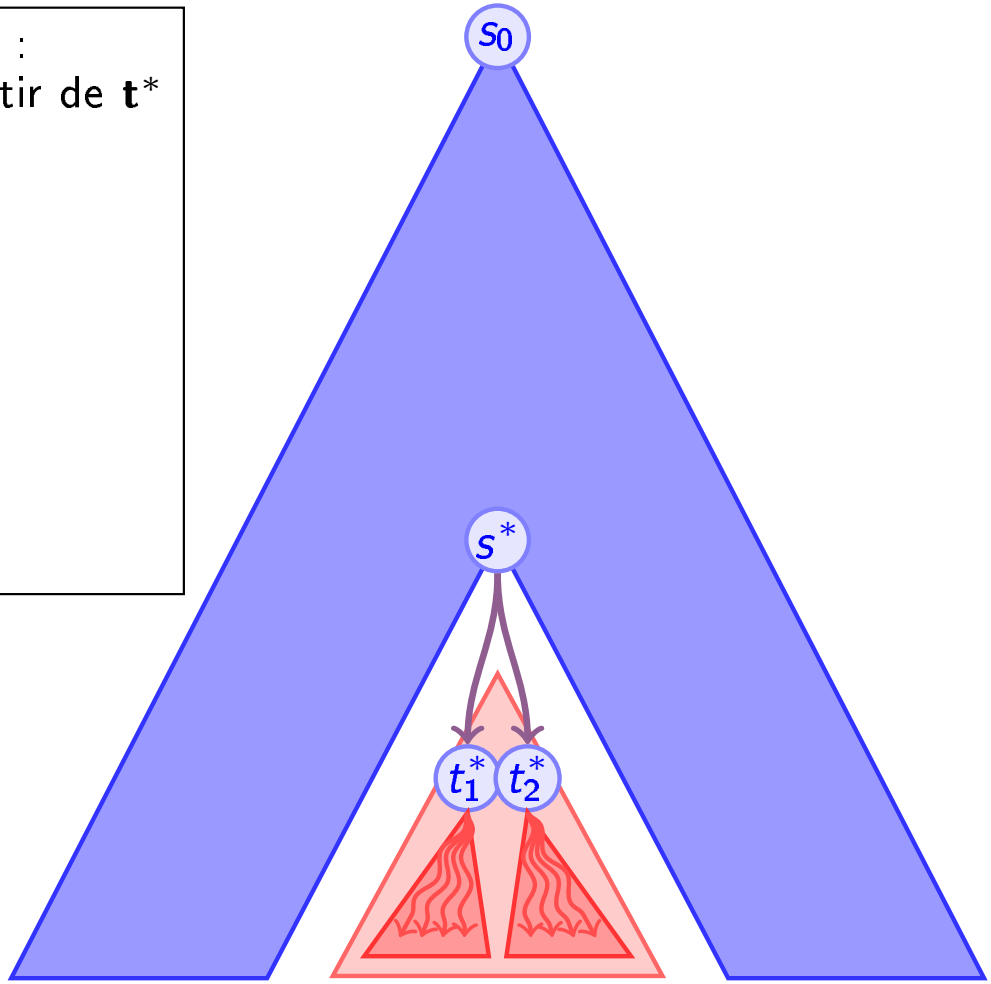
- Inside : $|t^*|$-uplet construit à partir de $\mathbf{t}^*$



# Algorithme Inside/outside

F-chemin empruntant $e^* = (s^* \rightarrow \mathbf{t}^*)$ :

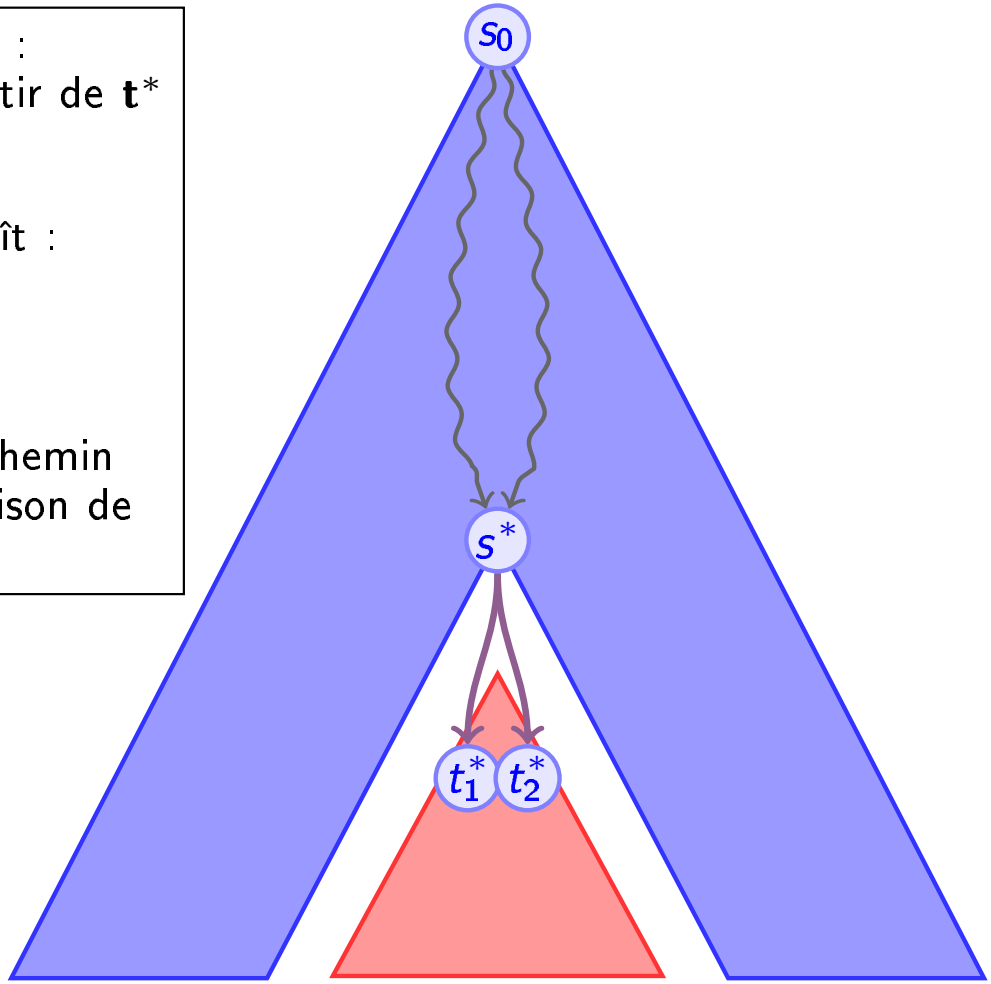
- Inside : $|t^*|$-uplet construit à partir de $\mathbf{t}^*$



# Algorithme Inside/outside

F-chemin empruntant $e^* = (s^* \rightarrow \mathbf{t}^*)$ :

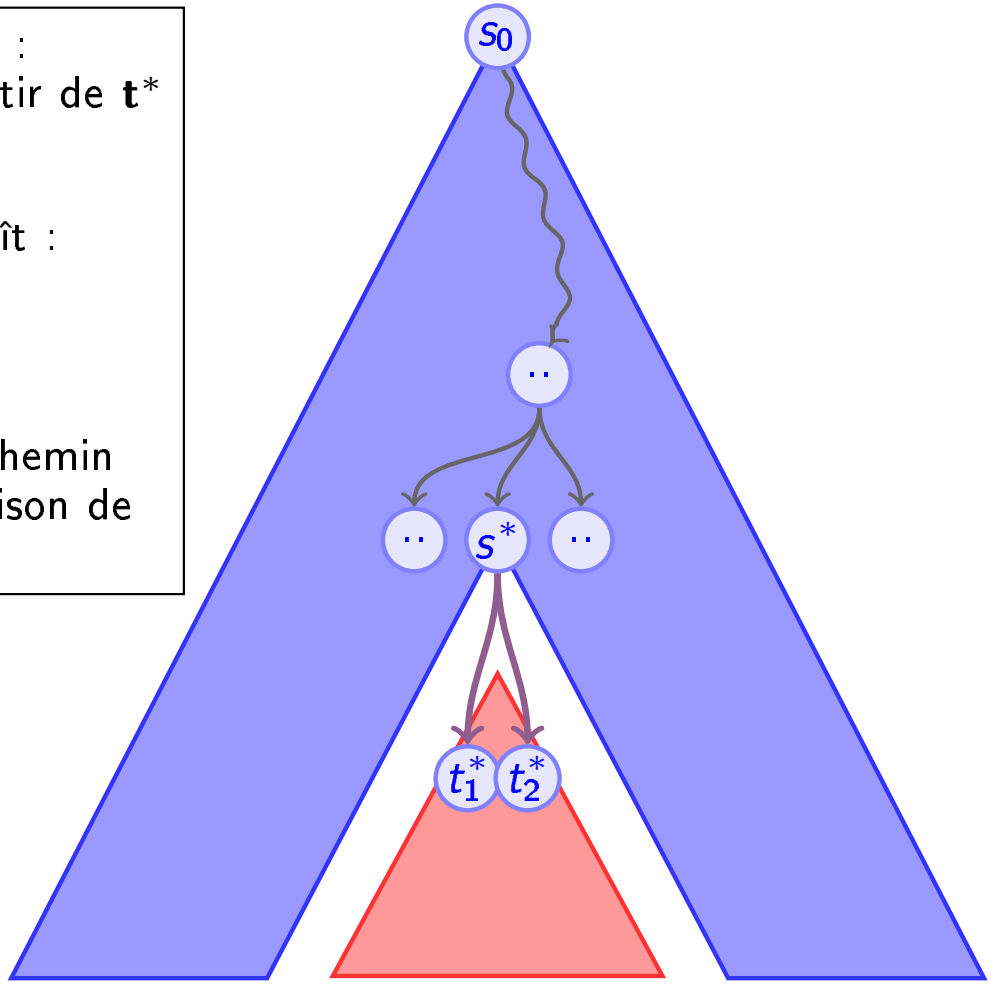
- Inside : $|t^*|$-uplet construit à partir de $\mathbf{t}^*$
- Arc distingué $e^*$
- Outside : Contexte où $e^*$ apparaît :
  - Chemin $p = (s_0, s_1, \ldots, s^*)$ using F-arcs $(e_1, \ldots, e_k)$
  - Pour chaque sommet dans $h(e_i)/\{p\}$, compléter le F-chemin en explorant toute combinaison de frêres pour $p$.



# Algorithme Inside/outside

F-chemin empruntant $e^* = (s^* \rightarrow \mathbf{t}^*)$ :

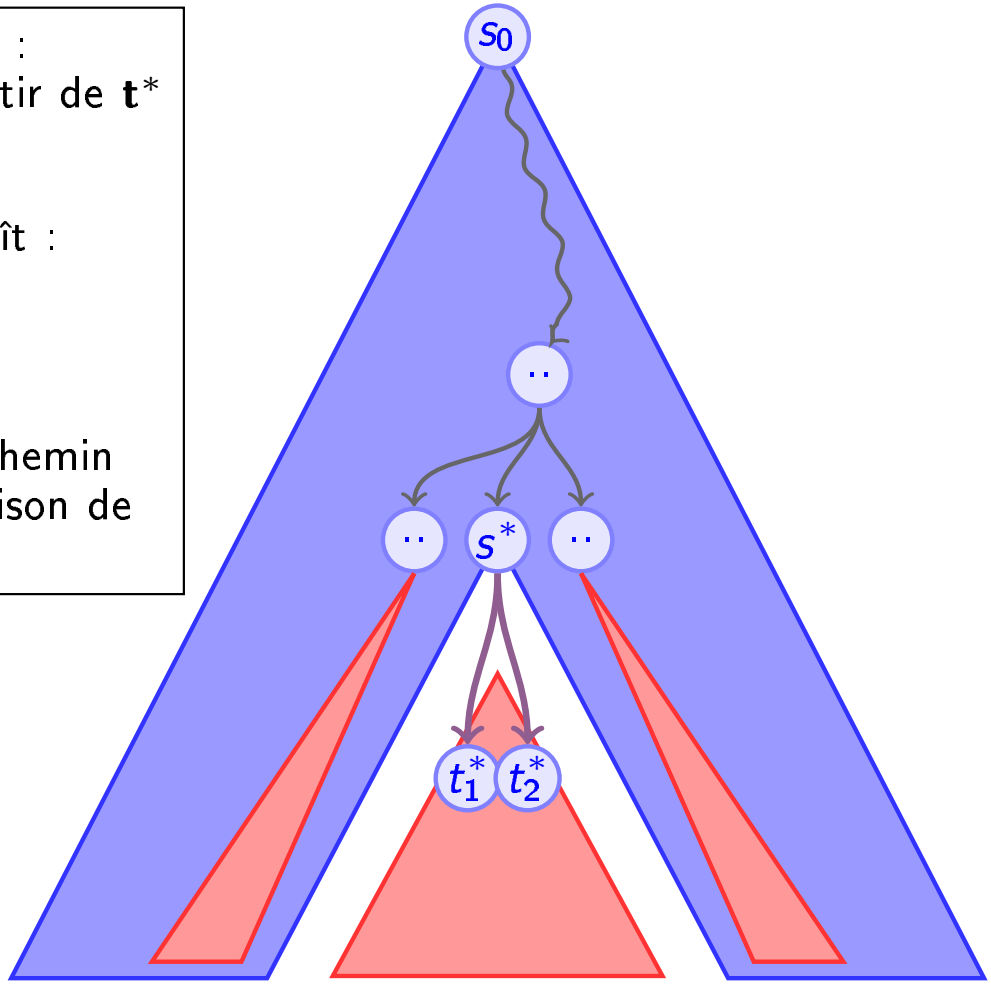
- Inside : $|t^*|$-uplet construit à partir de $\mathbf{t}^*$
- Arc distingué $e^*$
- Outside : Contexte où $e^*$ apparaît :
  - Chemin $p = (s_0, s_1, \ldots, s^*)$ using F-arcs $(e_1, \ldots, e_k)$
  - Pour chaque sommet dans $h(e_i)/\{p\}$, compléter le F-chemin en explorant toute combinaison de frères pour $p$.



# Algorithme Inside/outside

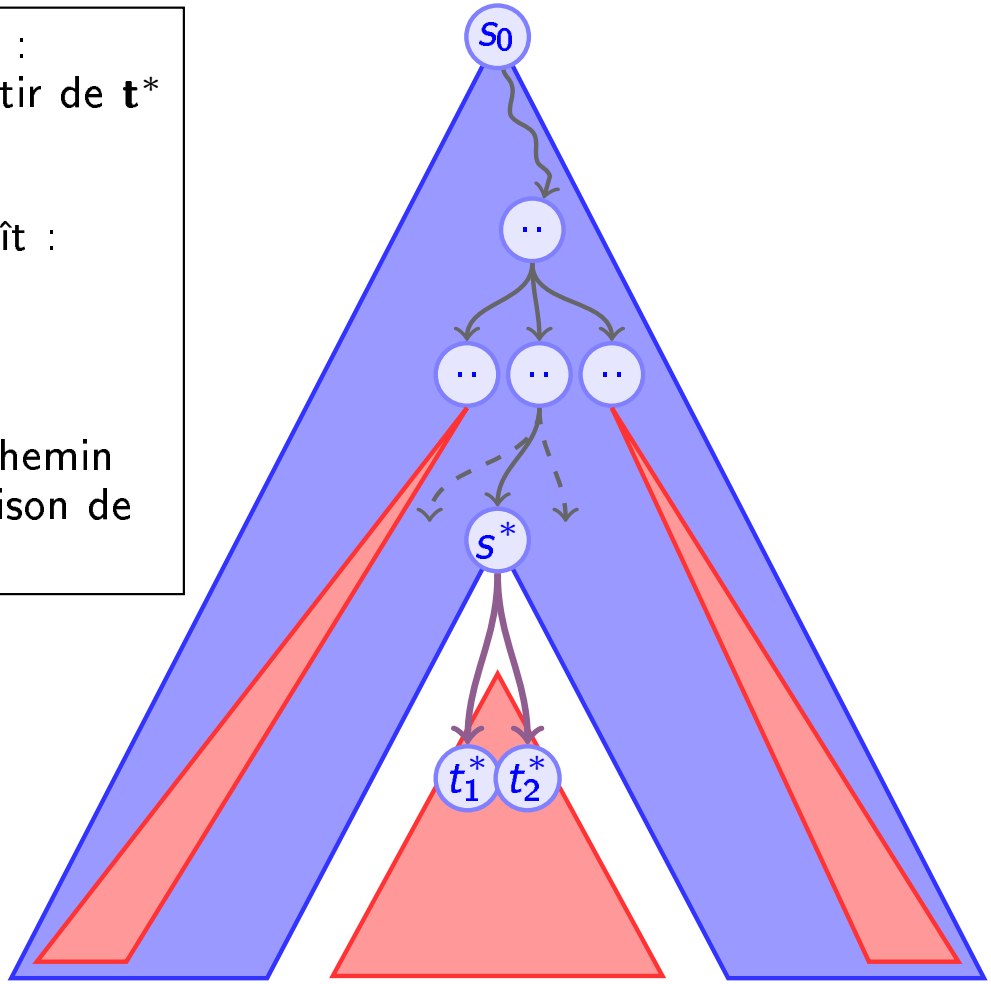
F-chemin empruntant $e^* = (s^* \rightarrow \mathbf{t}^*)$ :

- Inside : $|t^*|$-uplet construit à partir de $\mathbf{t}^*$
- Arc distingué $e^*$
- Outside : Contexte où $e^*$ apparaît :
  - Chemin $p = (s_0, s_1, \ldots, s^*)$ using F-arcs $(e_1, \ldots, e_k)$
  - Pour chaque sommet dans $h(e_i)/\{p\}$, compléter le F-chemin en explorant toute combinaison de frères pour $p$.



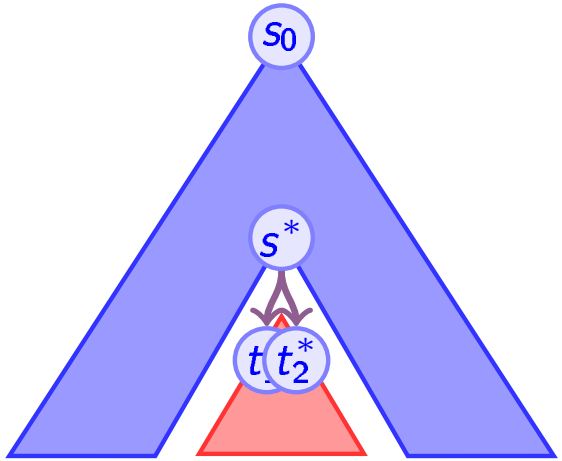
F-chemin empruntant $e^* = (s^* \rightarrow \mathbf{t}^*)$ :

- Inside : $|t^*|$-uplet construit à partir de $\mathbf{t}^*$
- Arc distingué $e^*$
- Outside : Contexte où $e^*$ apparaît :
  - Chemin $p = (s_0, s_1, \ldots, s^*)$ using F-arcs $(e_1, \ldots, e_k)$
  - Pour chaque sommet dans $h(e_i)/\{p\}$, compléter le F-chemin en explorant toute combinaison de frères pour $p$.



F-chemin empruntant $e^* = (s^* \to \mathbf{t}^*)$ :

- Inside : $|t^*|$-uplet construit à partir de $\mathbf{t}^*$
- Arc distingué $e^*$
- Outside : Contexte où $e^*$ apparaît :
  - Chemin $p = (s_0, s_1, \ldots, s^*)$ using F-arcs $(e_1, \ldots, e_k)$
  - Pour chaque sommet dans $h(e_i)/\{p\}$, compléter le F-chemin en explorant toute combinaison de frères pour $p$.




Si le F-graphe est acyclique et indépendant, cette décomposition est complète et non-ambiguë, et implique le système suivant pour la probabilité cumulée $p_{e^*}$ de tous les F-chemins empruntant $e^* = (s^* \to \mathbf{t}^*)$ :

$$p_{e^*} = \frac{b_{s^*} \cdot \pi(e) \cdot \prod_{s' \in t^*} w_{s'}}{w_{s_0}}$$

$$b_s = \mathbf{1}_{s=s_0} + \sum_{\substack{e'=(s' \to \mathbf{t}') \in E \\ \text{s. t. } s \in \mathbf{t}}} \pi(e') \cdot b_{s'} \cdot \prod_{\substack{s'' \in \mathbf{t}' \\ s'' \neq s}} w_{s''}, \quad \forall s \in V$$

**Definition (Distribution pondérée)**

Supposons une distribution pondérée sur l'ensemble $\mathcal{T}$ des F-chemins :

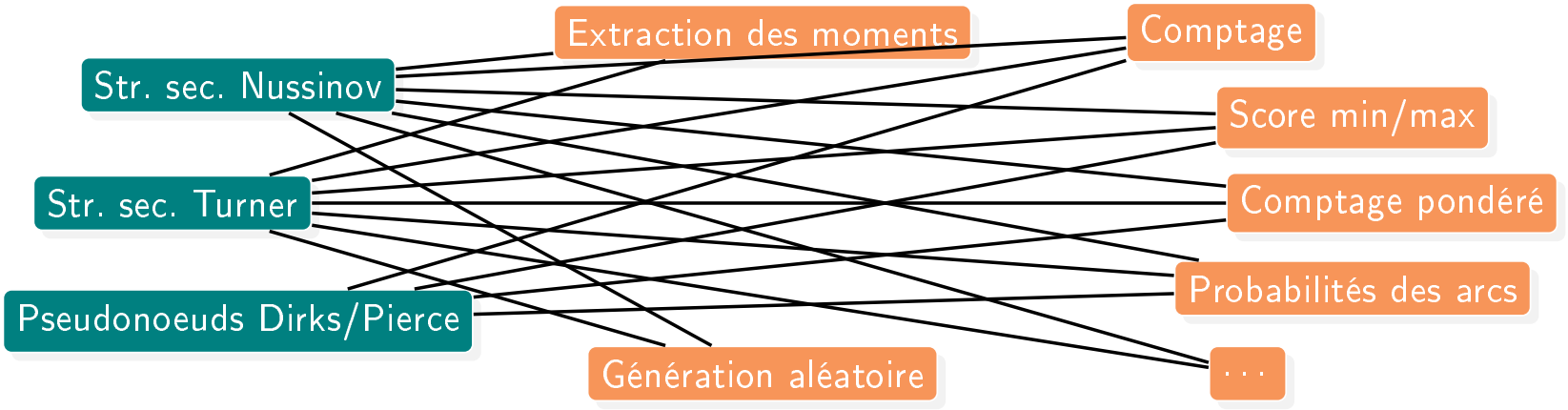
$$\mathbb{P}(p|\pi) = \frac{\prod_{e \in p} \pi(e)}{W_{s_0}}, \forall p \in \mathcal{T}.$$

De nouvelles questions ensemblistes se posent alors :

- Comment engendrer $p \in \mathcal{T}$ aléatoirement selon la distribution pondérée ?
  $\Rightarrow$ Complexité : $\Theta(|E| + |V|)$ temps/$\Theta(|V|)$ mémoire précalcul
  $+ \mathcal{O}(|p| + \sum_{e \in p} |\mathbf{h}(e)|)$ time génération.
- Quelle probabilité pour un arc donné d'être dans un F-chemin aléatoire ?
  $\Rightarrow$ Algorithme inside/outside
  $\Rightarrow$ Complexité : $\Theta(|E| + |V| + \sum_{e \in E} h(e)^2)$ temps/$\Theta(|V|)$ mémoire
- Distribution(s) de valuation(s) additive(s) (Moments d'une distribution pondérée) ...

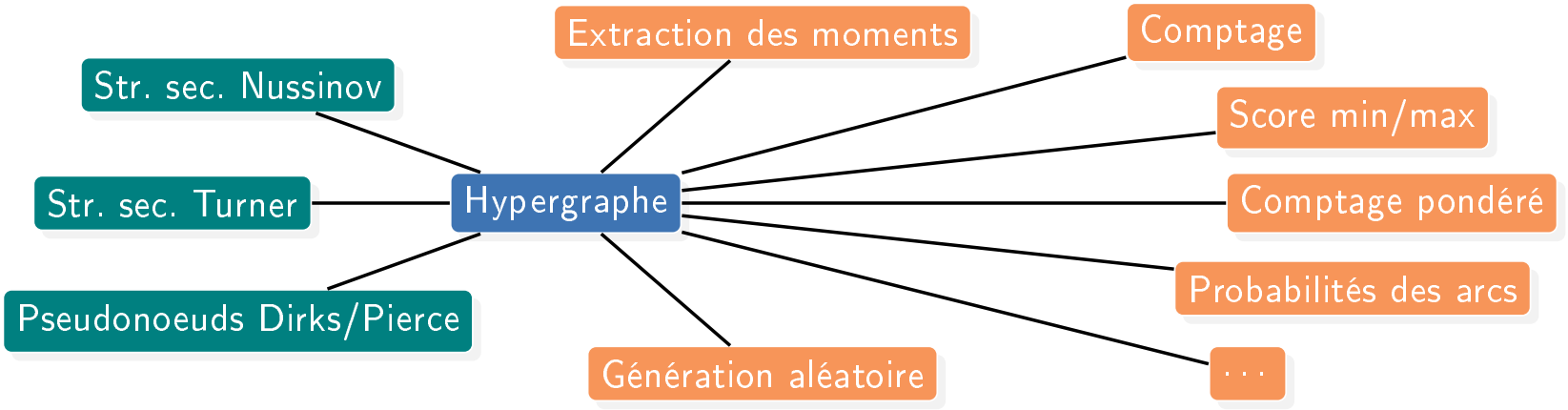
## Message #1

Applications spécifiques de la programmation dynamique peuvent (et doivent) être détachées de l'équation, et être exprimée à un niveau abstrait.



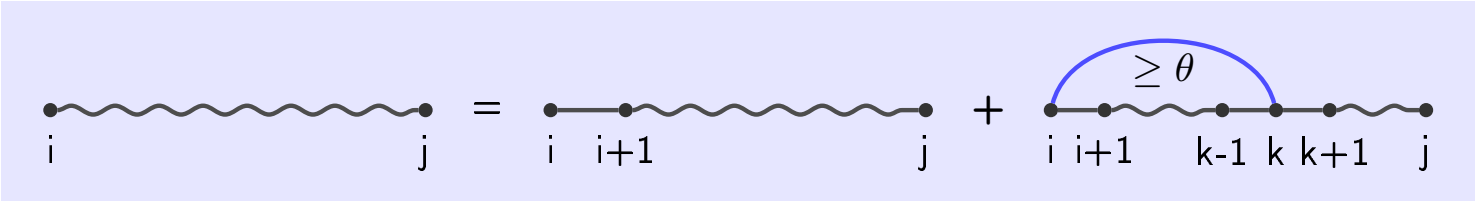
**Message #1**

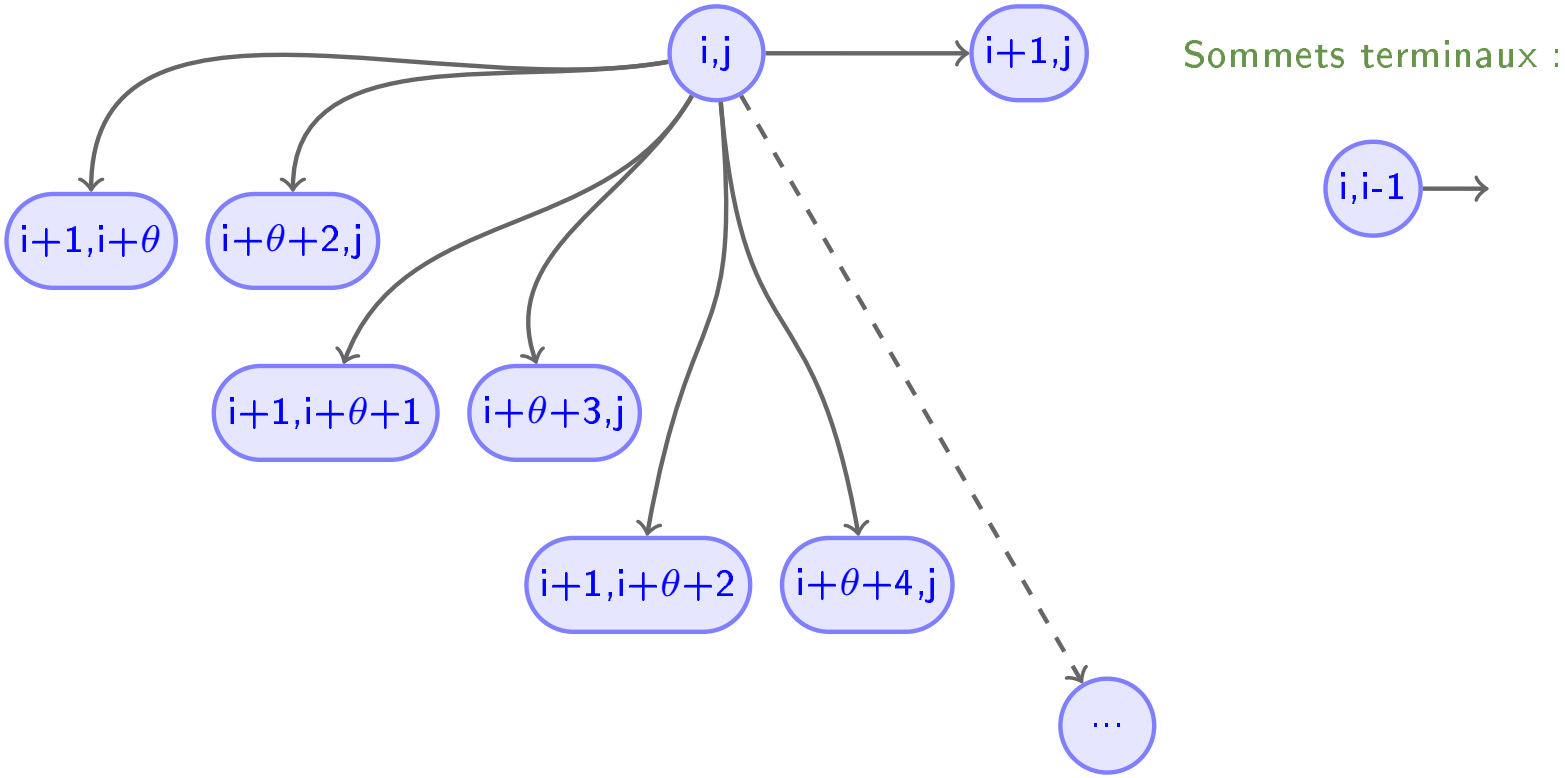
Applications spécifiques de la programmation dynamique peuvent (et doivent) être détachées de l'équation, et être exprimée à un niveau abstrait.




Credits : Roytberg and Finkelstein pour le *parallèle* Hypergraphe en Bioinformatique, L. Hwang pour une jolie formalisation algébriques de la programmation dynamique hypergraphe, Flajolet *et al* pour des transformations symboliques utilisé pour l'extraction des moments . . .

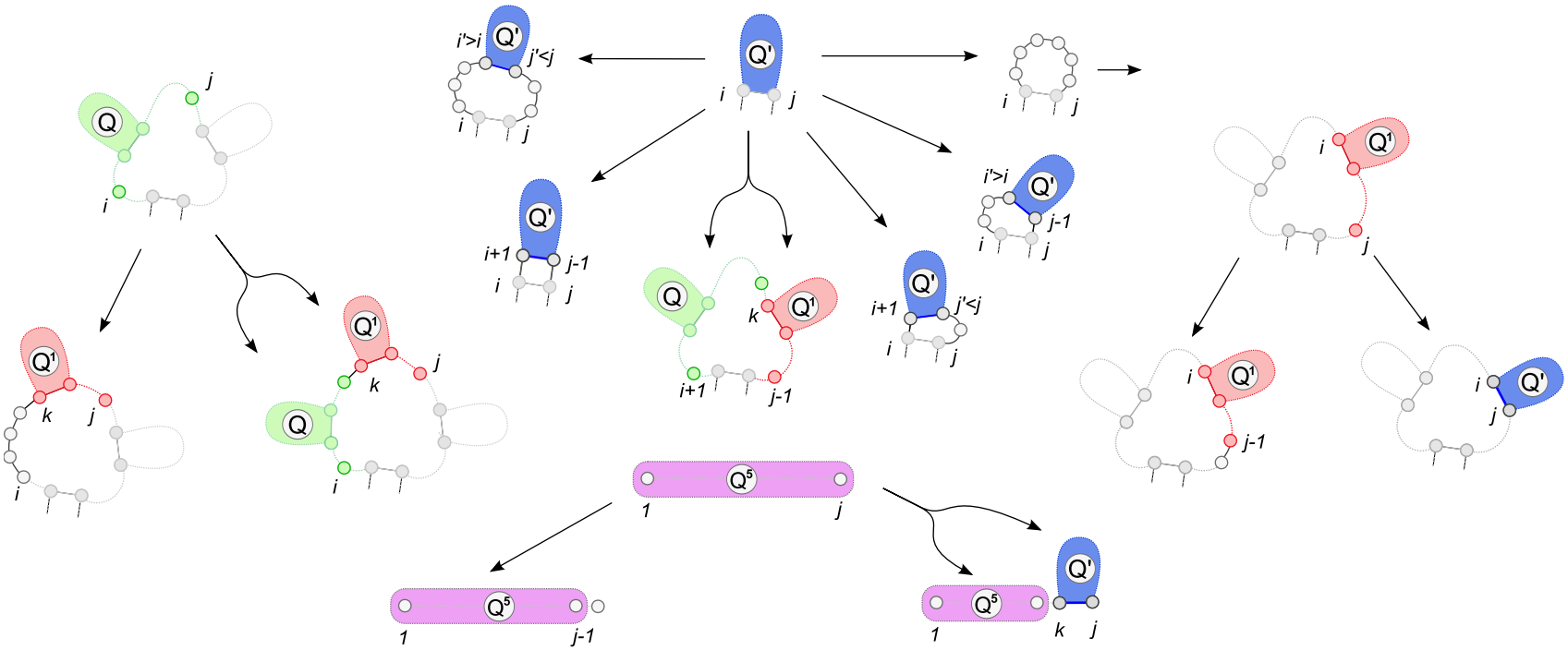
Mais que faire de tout ça ?




Sommets terminaux :

# Décomposition Mfold/Unafold




Cette décomposition est non-ambiguë et complète, et donne les arcs d'un F-graphe a $\Theta(n^2)$ sommets et $\mathcal{O}(n^3)$ qui est :

- Acyclique : Largeur d'intervalle strictement décroissante le long d'un arc.
- Independant : Intervalles disjoints deux-à-deux en sortie d'un arc.

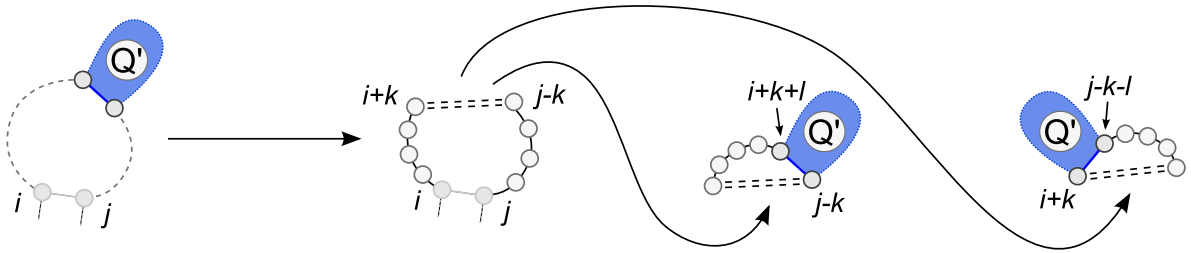


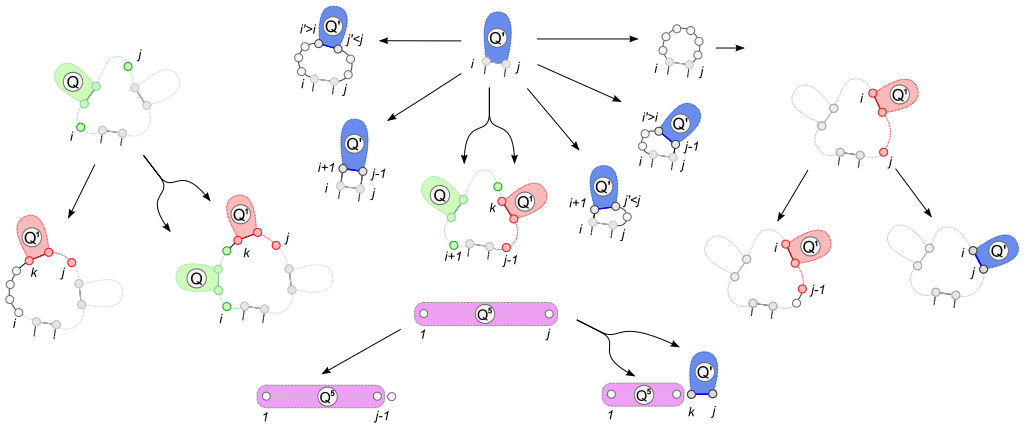

Figure: Stratégies alternatives pour les boucles internes, créant tout d'abord la partie symétrique en premier, puis la partie asymétrique.

Du fait des boucles internes, l'ensemble des F-arcs engendrés pour le cas $Q'$ est de cardinalité en $\mathcal{O}(n^4)$, ce qui contredit la complexité annoncée en $\mathcal{O}(n^3)$. Deux niveaux de réponses à cela :

- Réponse 1 : Il est pratique courante de borner la taille totale d'une boucle interne à une constante prédéfinie $K = 30$, ce qui ramène la complexité asymptotique à $\mathcal{O}(n^3)$.
- Réponse 2 : Il est possible de traiter séparément la partie symétrique et l'*excroissance* asymétrique, comme illustré dans la figure ci-dessus. Ceci ne permet cependant pas de capturer entièrement tous les aspects du modèle.

En pratique, les paramètres expérimentaux ne sont disponibles que jusqu'à une certaine taille, puis sont extrapolés. Le modèle d'énergie peut donc être approché jusqu'à n'importe quelle précision par un algorithme en $\mathcal{O}(n^3)$.

Cette discussion illustre l'intrication entre modèle d'énergie et modélisation de l'espace de recherche.

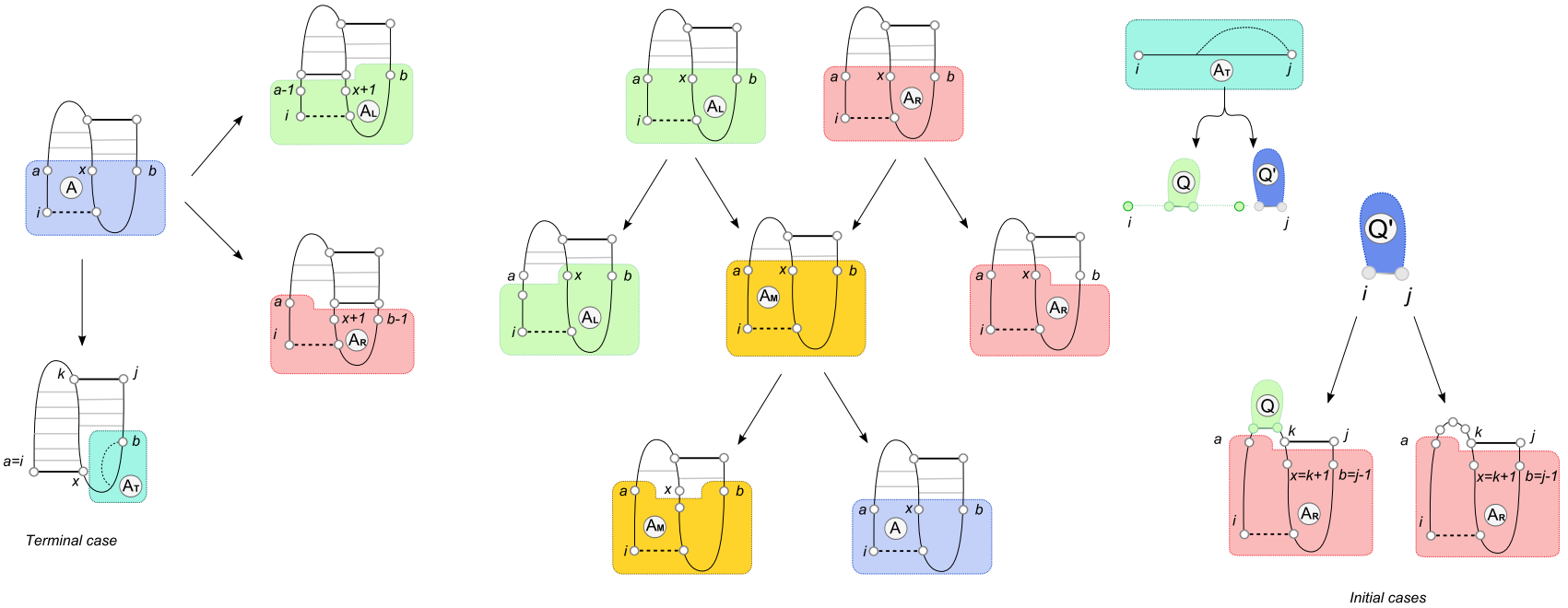


Cette décomposition est non-ambiguë et complète, et donne les arcs d'un F-graphe a $\Theta(n^2)$ sommets et $\mathcal{O}(n^3)$ qui est :

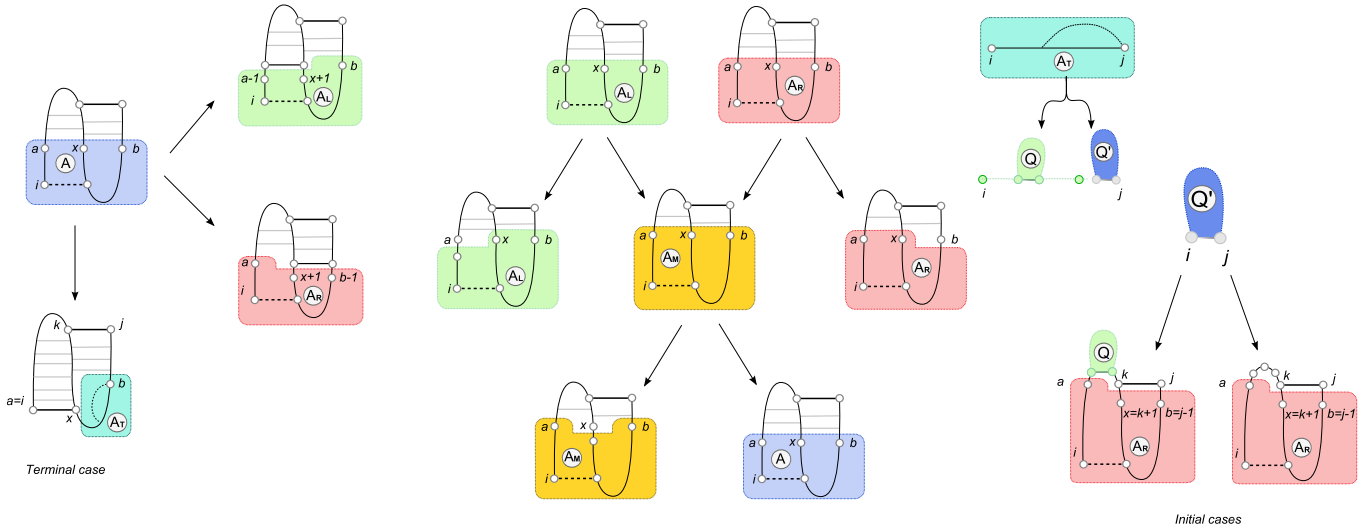
- Acyclique : Largeur d'intervalle strictement décroissante le long d'un arc.
- Independant : Intervalles disjoints deux-à-deux en sortie d'un arc.

| Application | Algorithme | Temps | Mémoire | Référence |
|---|---|---|---|---|
| Minimisation d'énergie | Score Min + $\pi_{\mathcal{T}}$ | $\mathcal{O}(n^3)$ | $\mathcal{O}(n^2)$ | [ZS81] |
| Fonction de partition | Comptage + $e^{\frac{-\pi_{\mathcal{T}}}{RT}}$ | $\mathcal{O}(n^3)$ | $\mathcal{O}(n^2)$ | [McC90] |
| Probas paires de bases | Proba arcs + $e^{\frac{-\pi_{\mathcal{T}}}{RT}}$ | $\mathcal{O}(n^3)$ | $\mathcal{O}(n^2)$ | [McC90] |
| Échantillonnage statistique ($k$-samples) | Gen. aléa. + $e^{\frac{-\pi_{\mathcal{T}}}{RT}}$ | $\mathcal{O}(n^3 + k \cdot n \log n)$ | $\mathcal{O}(n^2)$ | [DL03, Pon08] |
| Moments de l'énergie (Moyenne, Var.) | Moments + $e^{\frac{-\pi_{\mathcal{T}}}{RT}}$ | $\mathcal{O}(n^3)$ | $\mathcal{O}(n^2)$ | [MMN05] |
| $k$-ième moment de valuations additives | Moments + $e^{\frac{-\pi_{\mathcal{T}}}{RT}}$ | $\mathcal{O}(k^3.n^3)$ | $\mathcal{O}(k.n^2)$ | – |
| Corrélations de valuations additives | Moments + $e^{\frac{-\pi_{\mathcal{T}}}{RT}}$ | $\mathcal{O}(n^3)$ | $\mathcal{O}(n^2)$ | – |
| Moments généraux | Moments + $e^{\frac{-\pi_{\mathcal{T}}}{RT}}$ | $\mathcal{O}(4^k.n^3)$ | $\mathcal{O}(2^k.n^2)$ | – |

# Basic pseudoknots (Akutsu)



# Pseudonoeuds simples (Akutsu)




Décomposition non-ambiguë des pseudonoeuds simples d'Akutsu *et al.*
$\Rightarrow$ Algorithmes $\mathcal{O}(n^4)/\mathcal{O}(n^4)$ en temps/mémoire pour la minimisation d'énergie en paires de bases, et $\mathcal{O}(n^5)/\mathcal{O}(n^4)$ temps/mémoire pour le modèle de Turner.

On peut directement répondre à des questions telles que :

- Quelle est la probabilité (ie stabilité) de la structure d'énergie minimale parmi les pseudonoeuds simples ?
- Quelle nombre moyen (énergie moyenne et corrélation) de pseudonoeuds dans l'ensemble des repliements d'une séquence ?
- ...

# References I


Y. Ding and E. Lawrence.

**A statistical sampling algorithm for RNA secondary structure prediction.**
*Nucleic Acids Res*, 31(24) :7280–7301, 2003.

J.S. McCaskill.

**The equilibrium partition function and base pair binding probabilities for RNA secondary structure.**
*Biopolymers*, 29 :1105–1119, 1990.

István Miklós, Irmtraud M Meyer, and Borbála Nagy.

**Moments of the boltzmann distribution for rna secondary structures.**
*Bull Math Biol*, 67(5) :1031–1047, Sep 2005.

Y. Ponty.

**Efficient sampling of RNA secondary structures from the boltzmann ensemble of low-energy : The boustrophedon method.**
*J Math Biol*, 56(1-2) :107–127, Jan 2008.

M. Zuker and P. Stiegler.

**Optimal computer folding of large RNA sequences using thermodynamics and auxiliary information.**
*Nucleic Acids Res*, 9 :133–148, 1981.

# Application : Implémentation des applications d'hypergraphe en Python