Межфакультетский курс «Биоинформатика»
Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ
весна 2026

Лекция 10, часть 1

Алгоритмы выравнивания биологических последовательностей

С.А.Спирин

22 апреля 2026

Задача выравнивания

>CYB5_CHICK
MVGSSEAGGEAWRGRYYRLEEVQKHNNSQSTWIIVHHRIYDITKFLDEHPGGEEVLREQA
GGDATENFEDVGHSTDARALSETFIIGELHPDDRPKLQKPAETLITTVQSNSSSWSNWVI
PAIAAIIVALMYRSYMSE

>CYB5_HUMAN
MAEQSDEAVKYYTLEEIQKHNHSKSTWLILHHKVYDLTKFLEEHPGGEEVLREQAGGDAT
ENFEDVGHSTDAREMSKTFIIGELHPDDRPKLNKPPETLITTIDSSSSWWTNWVIPAISA
VAVALMYRLYMAED

Как сопоставить буквы одной последовательности буквам другой?

Хочется не возиться с каждой парой последовательностей, а поручить это дело компьютеру…

Задача выравнивания

Биологическая задача: сопоставить буквы одной последовательности буквам другой, чтобы соответствующие буквы имели общее происхождение (построить правильное выравнивание)

Формализация: каждому возможному выравниванию сопоставить число – его качество (обычно называется “вес”, по-английски Score), так, чтобы правильное выравнивание по возможности отличалось от неправильных бóльшим весом.

Алгоритмическая задача: придумать алгоритм, находящий выравнивание с самым большим весом за разумное время.

Змей-горыныч биоинформатики

Формализация 1: вес глобального выравнивания

```
CYB5_CHICK         1 MVGSSEAGGEAWRGRYYRLEEVQKHNNSQSTWIIVHHRIYDITKFLDEHP     50
                       .:|...||  .:||.|||:||||:|:|||:|:||::||:||||:|||
CYB5_HUMAN         1 ---MAEQSDEA--VKYYTLEEIQKHNHSKSTWLILHHKVYDLTKFLEEHP     45

CYB5_CHICK        51 GGEEVLREQAGGDATENFEDVGHSTDARALSETFIIGELHPDDRPKLQKP    100
                     |||||||||||||||||||||||||.:|:|||||||||||||||.||
CYB5_HUMAN        46 GGEEVLREQAGGDATENFEDVGHSTDAREMSKTFIIGELHPDDRPKLNKP     95

CYB5_CHICK       101 AETLITTVQSNSSSWSNWVIPAIAAIIVALMYRSYMSE-    138
                     .||||||:.|:||.|:||||||:|:.||||||.||:|
CYB5_HUMAN        96 PETLITTIDSSSSWWTNWVIPAISAVAVALMYRLYMAED    134
```

Вес выравнивания = сумма весов **позиций** выравнивания

Вес позиции, если в ней сопоставлены две буквы, равен соответствующему элементу **матрицы замен**.

За каждый символ несоответствия («гэп», в данном случае это минус) из веса вычитается некоторое положительное число («штраф за гэп»)

Матрица замен аминокислот

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

Формализация 1: вес глобального выравнивания

```
CYB5_CHICK         1 MVGSSEAGGEAWRGRYYRLEEVQKHNNSQSTWIIVHHRIYDITKFLDEHP     50
                     .:|...||  .:||.|||:||||:|:|||:|:||::||:||||:|||
CYB5_HUMAN         1 ---MAEQSDEA--VKYYTLEEIQKHNHSKSTWLILHHKVYDLTKFLEEHP     45

CYB5_CHICK        51 GGEEVLREQAGGDATENFEDVGHSTDARALSETFIIGELHPDDRPKLQKP    100
                     |||||||||||||||||||||||||.:|:|||||||||||||||.||
CYB5_HUMAN        46 GGEEVLREQAGGDATENFEDVGHSTDAREMSKTFIIGELHPDDRPKLNKP     95

CYB5_CHICK       101 AETLITTVQSNSSSWSNWVIPAIAAIIVALMYRSYMSE-    138
                     .||||||:.|:||.|:||||||:|:.||||||.||:|
CYB5_HUMAN        96 PETLITTIDSSSSWWTNWVIPAISAVAVALMYRLYMAED    134
```

Вес выравнивания = сумма весов **позиций** выравнивания

Вес позиции, если в ней сопоставлены две буквы, равен соответствующему элементу **матрицы замен** (например, для позиции 4 он равен −1, потому что в ней сопоставлены M и S).

За каждый символ несоответствия («гэп», в данном случае это минус) из веса вычитается некоторое положительное число («штраф за гэп»)

Проблема 1: адекватность формализации

- Оптимальное выравнивание = максимальное по весу
- Эволюционно правильное выравнивание: в каждой колонке стоят гомологичные (имеющие общее происхождение) буквы.

Это не всегда одно и то же!

Проблема 2: реализация

Нужен алгоритм, находящий оптимальное выравнивание.

Решение 1: перепробуем все варианты выравнивания и для каждого посчитаем вес, потом выберем лучшее.

Можно посчитать, что для двух последовательностей длины 100 имеется около 10^{60} различных вариантов их выравнивания.

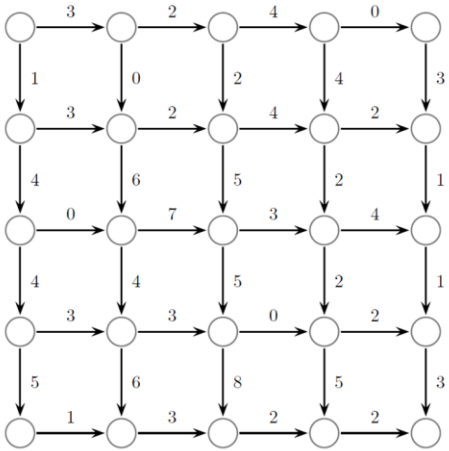
Ни один компьютер не переберёт все варианты даже за тысячу лет...

Проблема 2: реализация

Нужен алгоритм, находящий оптимальное выравнивание.

Решение 2: алгоритм динамического программирования – от части к целому.

Примером алгоритма динамического программирования может служить поиск оптимального пути по городу с прямоугольной планировкой — “**Manhattan Tourist problem**” (см., например, https://slideplayer.com/slide/8282966/)



Проблема 2: реализация

Нужен алгоритм, находящий оптимальное выравнивание.

Решение 2: алгоритм динамического программирования – от части к целому.

Идея: посчитаем оптимальное выравнивание сначала для начальных отрезков – «префиксов» обеих последовательностей.

Формула для веса выравнивания подобрана так, что если мы знаем оптимальное выравнивание для:

1. первых *k* букв (*k*-префикса) первой последовательности и *m*-префикса второй
2. (*k*+1)-префикса первой и *m*-префикса второй
3. *k*-префикса первой и (*m*+1)-префикса второй

то мы можем найти оптимальное выравнивание (*k*+1)-префикса первой и (*m*+1)-префикса второй, перебрав всего три варианта!

Идея динамического программирования

Пусть известны:

1. Оптимальное выравнивание первых *k* букв первой и *m* букв второй

```
Seq1 MVGSSEAGGEAWRGRYYRLEEV     k
          |...||  .:||.|||:
Seq1 ---MAEQSDEA--VKYYTLEEI     m
```

2. Оптимальное выравнивание первых *k* букв первой и *m* + 1 букв второй

```
Seq1 MVGSSEAGGEAWRGRYYRLEEV-     k
          |...||  .:||.|||:
Seq1 ---MAEQSDEA--VKYYTLEEIQ     m+1
```

3. Оптимальное выравнивание первых *k* +1 букв первой и *m* букв второй

```
Seq1 MVGSSEAGGEAWRGRYYRLEEVQ     k+1
          |...||  .:||.|||:
Seq1 ---MAEQSDEA--VKYYTLEEI-     m
```

Идея динамического программирования

Теперь, чтобы найти оптимальное выравнивание первых *k*+1 букв первой и *m*+1 букв второй, надо выбрать всего между тремя вариантами:

```
Seq1 MVGSSEAGGEAWRGRYYRLEEVQ     k+1
          |...||  .:||.|||:|
Seq1 ---MAEQSDEA--VKYYTLEEIQ     m+1
```

```
Seq1 MVGSSEAGGEAWRGRYYRLEEV-Q     k+1
          |...||  .:||.|||:
Seq1 ---MAEQSDEA--VKYYTLEEIQ-     m+1
```

```
Seq1 MVGSSEAGGEAWRGRYYRLEEVQ-     k+1
          |...||  .:||.|||:
Seq1 ---MAEQSDEA--VKYYTLEEI-Q     m+1
```

Алгоритм Нидлмана – Вунша (Needleman&Wunsch)

match = 1 mismatch = -1 gap = -1

		G	C	A	T	G	C	U
	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7
G	-1	1	0	-1	-2	-3	-4	-5
A	-2	0	0	1	0	-1	-2	-3
T	-3	-1	-1	0	2	1	0	-1
T	-4	-2	-2	-1	1	1	0	-1
A	-5	-3	-3	-1	0	0	0	-1
C	-6	-4	-2	-2	-1	-1	1	0
A	-7	-5	-3	-1	-2	-2	0	0

Рис. из Википедии

Матрица $(n_1+1)\times(n_2+1)$ заполняется слева направо и сверху вниз весами лучших выравниваний двух **префиксов** исходных последовательностей и стрелками.
Стрелка показывает последний шаг **лучшего** пути в данную клетку.
После заполнения матрицы выравнивание восстанавливается движением по стрелкам, начиная с правого нижнего угла.

Алгоритм Нидлмана – Вунша (Needleman&Wunsch)

match = 1 mismatch = -1 gap = -1

		G	C	A	T	G	C	U
	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7
G	-1	1	0	-1	-2	-3	-4	-5
A	-2	0	0	1	0	-1	-2	-3
T	-3	-1	-1	0	2	1	0	-1
T	-4	-2	-2	-1	1	1	0	-1
A	-5	-3	-3	-1	0	0	0	-1
C	-6	-4	-2	-2	-1	-1	1	0
A	-7	-5	-3	-1	-2	-2	0	0

Рис. из Википедии

Время работы пропорционально произведению длин последовательностей
(что намного меньше числа различных выравниваний, равного числу сочетаний из n_1+n_2 по n_1)

Формализация 1а: аффинные штрафы за гэпы

В реальности одна большая делеция более вероятна, чем две малых той же суммарной длины. Поэтому хочется вычитать из веса выравнивания штраф за делецию/вставку не в виде суммы по всем гэпам, а более умным способом, зависящим от длины инделя.

Но: не удаётся создать аналог алгоритма Нидлмана – Вунша для произвольной функции зависимости величины штрафа от длины инделя ☹

Компромисс: штраф имеет вид $G + E \cdot L$, где L – длина инделя, G и E – положительные числа, причём $G > E$.
Для такой (аффинной) зависимости штрафа от длины существует аналог алгоритма Нидлмана – Вунша, работающий всего в три раза медленнее исходного.

Формализация 2: вес локального выравнивания

Часто бывает, что нужно выровнять короткую и длинную последовательность, причём в длинной есть небольшой кусок, сходный с короткой. Алгоритм Нидлмана – Вунша (точнее, соответствующая формализация) в этом случае работает плохо из за большого груза штрафов за концевые гэпы.

Вес локального выравнивания вычисляется только по позициям, заключённым между первым и последним сопоставлением букв (концевые гэпы игнорируются).

Разработан алгоритм Смита – Уотермэна (Smith&Waterman), похожий на алгоритм Нидлмана – Вунша, но выдающий оптимальное по такому весу (так называемое **оптимальное локальное**) выравнивание.

Локальное выравнивание

Задачу локального выравнивания можно сформулировать так:

1. выбрать фрагмент первой последовательности и
2. фрагмент второй последовательности и
3. выравнивание этих фрагментов

   так, чтобы вес был максимальным (среди всех возможных в пунктах 1, 2, 3 выборов).

Пример локального выравнивания

```
>HXB7_HUMAN P09629 Homeobox protein Hox-B7
MSSLYYANTLFSKYPASSSVFATGAFPEQTSCAFASNPQRPGYGAGSGASFAASMQGLYP
GGGGMAGQSAAGVYAAGYGLEPSSFNMHCAPFEQNLSGVCPGDSAKAAGAKEQRDSDLAA
ESNFRIYPWMRSSGTDRKRGRQTYTRYQTLELEKEFHYNRYLTRRRRIEIAHTLCLTERQ
IKIWFQNRRMKWKKENKTAGPGTTGQDRAEAEEEEEE

>ANTP_DROME P02833 Homeotic protein antennapedia
MTMSTNNCESMTSYFTNSYMGADMHHGHYPGNGVTDLDAQQMHHYSQNANHQGNMPYPRF
PPYDRMPYYNGQGMDQQQQHQVYSRPDSPSSQVGGVMPQAQTNGQLGVPQQQQQQQQQPS
QNQQQQQAQQAPQQLQQQLPQVTQQVTHPQQQQQQPVVYASCKLQAAVGGLGMVPEGGSP
PLVDQMSGHHMNAQMTLPHHMGHPQAQLGYTDVGVPDVTEVHQNHHNMGMYQQQSGVPPV
GAPPQGMMHQGQGPPQMHQGHPGQHTPPSQNPNSQSSGMPSPLYPWMRSQFGKCQERKRG
RQTYTRYQTLELEKEFHFNRYLTRRRRIEIAHALCLTERQIKIWFQNRRMKWKKENKTKG
EPGSGGEGDEITPPNSPQ
```

```
HXB7_HUMAN       126 IYPWMRSS-G--TDRKRGRQTYTRYQTLELEKEFHYNRYLTRRRRIEIAH    172
                     :||||||. |  .:|||||||||||||||||||:||||||||||||||
ANTP_DROME       283 LYPWMRSQFGKCQERKRGRQTYTRYQTLELEKEFHFNRYLTRRRRIEIAH    332

HXB7_HUMAN       173 TLCLTERQIKIWFQNRRMKWKKENKTAG-PGTTGQ    206
                     .|||||||||||||||||||||||.| ||:.|:
ANTP_DROME       333 ALCLTERQIKIWFQNRRMKWKKENKTKGEPGSGGE    367
```

Алгоритм даёт ответ всегда, даже если осмысленного ответа не существует!

Оптимальное выравнивание двух неродственных последовательностей:

- глобальное:

```
CYB5_CHICK         1 MVGSSEAGGEAWRGRYYRLEEV--------QKHNNSQSTWIIVHHRIYDI     42
                                     :.::        |..:..:|:.:.::.:::.|
MTAL2_YEAST        1 ------------------MNKIPIKDLLNPQITDEFKSSILDINKKLFSI     32

CYB5_CHICK        43 TKFLDEHPGG----EEV-LREQAG--GDATENFEDVGHSTDARALSETFI     85
                     ...|.:.|..    ||| ||:..|  ..|.:|          |.:|
MTAL2_YEAST       33 CCNLPKLPESVTTEEEVELRDILGFLSRANKN----------RKIS----     68

CYB5_CHICK        86 IGELHPDDRPKLQKPAETLITTV-------QSNSSSWSNWVIPAIAAIIV    128
                           |:..||.:....|.||:       :|..:..||:.:........
MTAL2_YEAST       69 ------DEEKKLLQTTSQLTTTITVLLKEMRSIENDRSNYQLTQKNKSAD    112

CYB5_CHICK       129 ALMYRSYMSE-------------------------------------     138
                     .|::.....:
MTAL2_YEAST      113 GLVFNVVTQDMINKSTKPYRGHRFTKENVRILESWFAKNIENPYLDTKGL    162

CYB5_CHICK       138 ---------------------------------------------    138

MTAL2_YEAST      163 ENLMKNTSLSRIQIKNWVSNRRRKEKTITIAPELADLLSGEPLAKKKE    210
```

- локальное:

```
CYB5_CHICK         92 DDRPKLQKPAETLITTV    108
                      |:..||.:....|.||:
MTAL2_YEAST        69 DEEKKLLQTTSQLTTTI     85
```

А ещё бывает множественное выравнивание

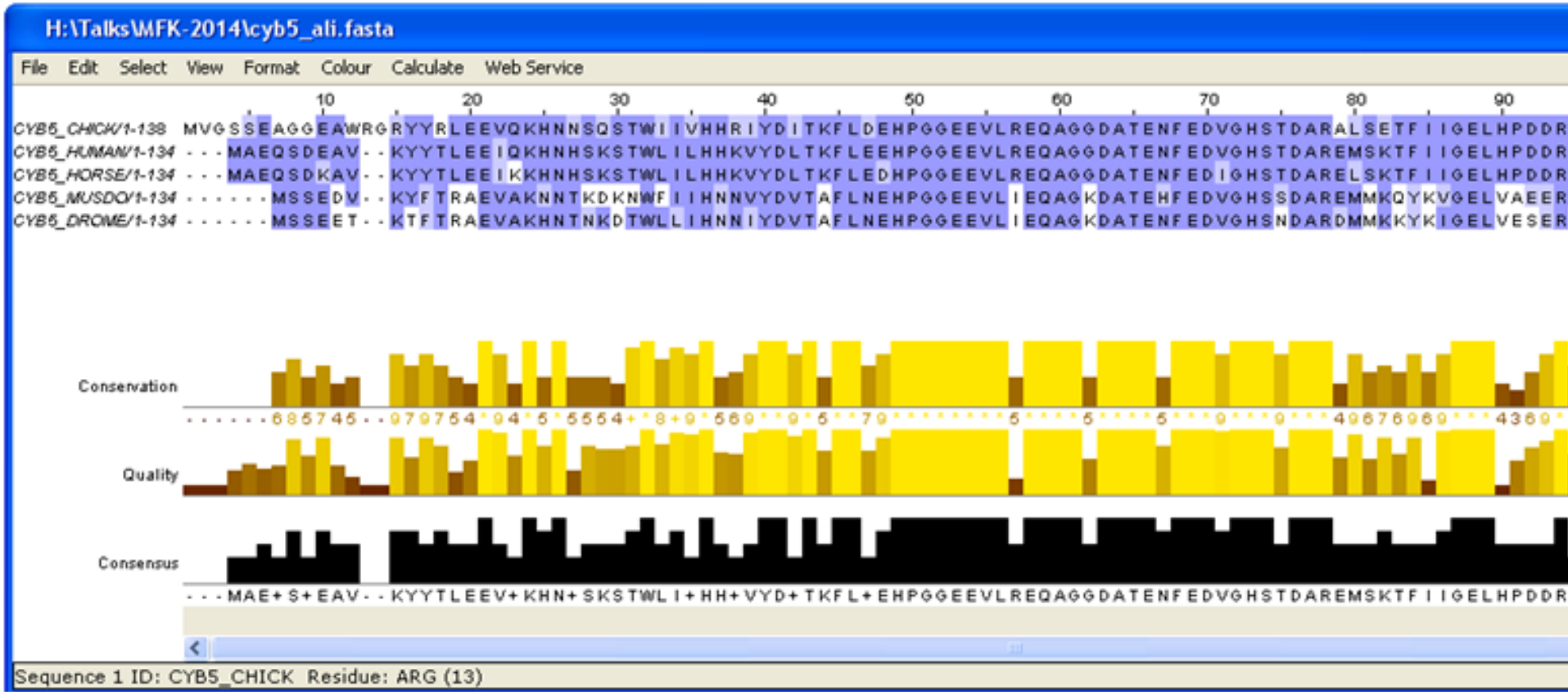
```
CLUSTAL W (1.83) multiple sequence alignment


CYB5_CHICK      MVGSSEAGGEAWRGRYYRLEEVQKHNNSQSTWIIVHHRIYDITKFLDEHPGGEEVLREQA
CYB5_HUMAN      ---MAEQSDEAV--KYYTLEEIQKHNHSKSTWLILHHKVYDLTKFLEEHPGGEEVLREQA
CYB5_HORSE      ---MAEQSDKAV--KYYTLEEIKKHNHSKSTWLILHHKVYDLTKFLEDHPGGEEVLREQA
CYB5_MUSDO      ------MSSEDV--KYFTRAEVAKNNTKDKNWFIIHNNVYDVTAFLNEHPGGEEVLIEQA
CYB5_DROME      ------MSSEET--KTFTRAEVAKHNTNKDTWLLIHNNIYDVTAFLNEHPGGEEVLIEQA


CYB5_CHICK      GGDATENFEDVGHSTDARALSETFIIGELHPDDRPKLQKPAE-TLITTVQSNSSSWSNWV
CYB5_HUMAN      GGDATENFEDVGHSTDAREMSKTFIIGELHPDDRPKLNKPPE-TLITTIDSSSSWWTNWV
CYB5_HORSE      GGDATENFEDIGHSTDARELSKTFIIGELHPDDRSKIAKPVE-TLITTVDSNSSWWTNWV
CYB5_MUSDO      GKDATEHFEDVGHSSDAREMMKQYKVGELVAEERSNVPEKSEPTWNTEQKTEESSMKSWL
CYB5_DROME      GKDATENFEDVGHSNDARDMMKKYKIGELVESERTSVAQKSEPTWSTEQQTEESSVKSWL


CYB5_CHICK      IPAIAAIIVALMYRSYMSE---
CYB5_HUMAN      IPAISAVAVALMYRLYMAED--
CYB5_HORSE      IPAISAVVVALMYRIYTAED--
CYB5_MUSDO      MPFVLGLVATLIYKFFFGTKSQ
CYB5_DROME      VPLVLCLVATLFYKFFFGGAKQ
```

Визуализация множественного выравнивания



Алгоритмы множественного выравнивания

Все алгоритмы **эвристические**. Это значит, что они не решают никакую точно сформулированную задачу (в отличие от алгоритма Нидлмана – Вунша)

- Muscle
- MAFFT
- Probcons
- Pride
- ClustalO
- DiAlign
- …

Задачи биоинформатики последовательностей

- Выравнивание:
  - парное глобальное
  - парное локальное
  - множественное
- Поиск в банках данных (BLAST)
- Предсказание генов
- Реконструкция филогении
- Поиск функциональных мотивов в белках, РНК, ДНК
- Сборка геномов (по результатам секвенирования)
- Предсказание 3D структуры по последовательности
- …

Задачи биоинформатики 3D структур

- Визуализация
- Автоматическая разметка структур (выделение доменов, элементов вторичной структуры, полостей и т.д.)
- Выравнивание структур
- Предсказание связывания с лигандами
- …