



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Εισαγωγή στη Βιοπληροφορική

Ενότητα 4: Τεχνικές Ανάλυσης και Σύγκρισης
Ακολουθιών Βιολογικών Δεδομένων II

Μακρής Χρήστος, Τσακαλίδης Αθανάσιος,
Περδικούρη Αικατερίνη

Πολυτεχνική Σχολή

Τμήμα Μηχανικών Η/Υ και Πληροφορικής

Σκοποί ενότητας

- Η παρουσίαση των αλγορίθμων προσεγγιστικής εύρεσης προτύπου και στοίχισης συμβολοσειρών
- Η παρουσίαση των αλγορίθμων σύγκρισης ακολουθιών βιολογικών δεδομένων



Περιεχόμενα ενότητας

- Βασικοί ορισμοί
- Στοίχιση ακολουθιών
- Μέθοδος δυναμικού προγραμματισμού
- Προσεγγιστική εύρεση προτύπου
- Εφαρμογές στην ανάλυση ακολουθιών βιολογικών δεδομένων
- Αλγόριθμος BLAST
- Αλγόριθμος FASTA



Βασική Βιβλιογραφική Πηγή στην οποία βασίζονται οι διαφάνειες

- Dan Gusfield , Algorithms on Strings, Trees and Sequences,, Cambridge University Press, 10th edition 2007

Τεχνικές Ανάλυσης και Σύγκρισης Ακολουθιών Βιολογικών Δεδομένων II

Τεχνικές Ανάλυσης και Σύγκρισης Ακολουθιών Βιολογικών Δεδομένων

- Προσεγγιστική Εύρεση Προτύπου - Approximate Pattern Matching
- Στοίχιση Ακολουθιών - Multiple Sequence Alignment
- Εφαρμογές σε Προβλήματα Μοριακής Βιολογίας



Βασικοί Ορισμοί (α)

- **Απόσταση Μετασχηματισμού - Edit Distance:** για 2 συμβολοσειρές ορίζουμε το ελάχιστο πλήθος των πράξεων μετασχηματισμού που απαιτούνται για να μετασχηματίσουμε την πρώτη συμβολοσειρά στη δεύτερη. Οι βασικές πράξεις μετασχηματισμού είναι η **ένθεση**, **διαγραφή** και **αντικατάσταση** συμβόλων.
- Παράδειγμα: S_1 : vintner και S_2 : writers
- $\text{edit-distance}(S_1 \rightarrow S_2) = 5$
- Λέγεται και Levenshtein distance, παραμένει το ίδιο είτε αν η ακολουθία πράξεων εφαρμόζεται στο S_1 είτε στο S_2 .



Βασικοί Ορισμοί (β)

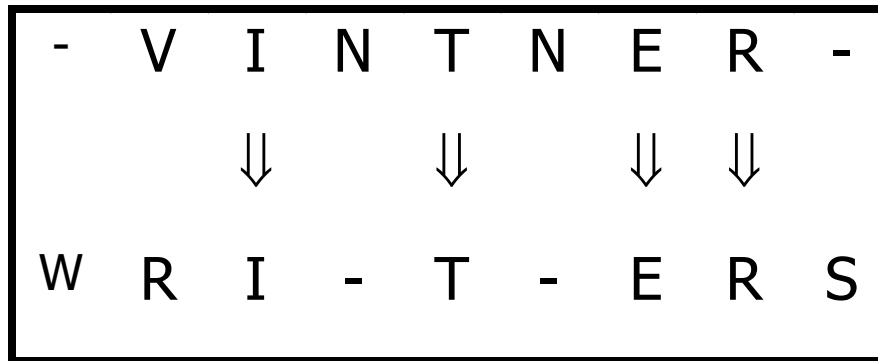
- **Ακολουθία Μετασχηματισμού - Edit Transcript:** για το μετασχηματισμό μιας συμβολοσειράς ορίζεται ως η ακολουθία των πράξεων μετασχηματισμού που απαιτούνται για να μετασχηματίσουμε την πρώτη συμβολοσειρά στη δεύτερη. Οι βασικές πράξεις μετασχηματισμού αναπαρίστανται ως εξής:
 - **ένθεση: I**
 - **διαγραφή: D**
 - **αντικατάσταση: R**
 - **ταίριασμα: M**
- Παράδειγμα: S_1 : vintner και S_2 : writers
- $\text{edit-distance}(S_1 \rightarrow S_2) = \text{RIMDMDMMI}$

Πηγή Dan Gusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, 2010.



Στοιχισή Ακολουθιών

- **Στοιχισή Ακολουθιών- Sequence Alignment:** τοποθετούμε τη μια ακολουθία κάτω από την άλλη έτσι ώστε οι κοινοί χαρακτήρες να τοποθετούνται στις ίδιες θέσεις.



Πηγή Dan Gusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, 2010.



Στοίχιση Ακολουθιών επιτρέποντας κενά

- Στοίχιση δυο ακολουθιών με την εισαγωγή 7 κενών χαρακτήρων σε 4 θέσεις, που μεταφράζεται ως μετάλλαξη της ακολουθίας του DNA στις αντίστοιχες θέσεις.

c t t t a a c - - a - a c
c - - - c a c c c a t - c



Η Μέθοδος του Δυναμικού Προγραμματισμού

- **Δυναμικός Προγραμματισμός:**

Έστω 2 ακολουθίες S_1 και S_2 , θα συμβολίζουμε ως $D(i,j)$ την απόσταση μετασχηματισμού μεταξύ των προθεμάτων $S_1[1..i]$ και $S_2[1..j]$, δηλαδή τον ελάχιστο αριθμό πράξεων μετασχηματισμού που απαιτούνται για να μετασχηματίσουμε τους i πρώτους χαρακτήρες της ακολουθίας S_1 στους j πρώτους χαρακτήρες της ακολουθίας S_2 .

- Χρήση 3 βασικών τεχνικών:
 - σχέση αναδρομής- recurrence relation,
 - χρήση πίνακα- tabular computation,
 - σχέση οπισθοχώρησης- traceback.



Παράδειγμα Πίνακα Δυναμικού Πρ/σμου

$D(i,j)$			<i>w</i>	<i>r</i>	<i>i</i>	<i>t</i>	<i>e</i>	<i>r</i>	<i>s</i>
		0	1	2	3	4	5	6	7
	0	0	1	2	3	4	5	6	7
<u>v</u>	1	1	1	2	3	4	5	6	7
<u>i</u>	2	2	2	2	2	3	4	5	6
<u>n</u>	3	3	3	3	3	3	4	5	6
<u>t</u>	4	4	4	4	4	*			
<u>e</u>	5	5							
<u>r</u>	6	6							
<u>s</u>	7	7							

Πηγή Dan Gusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, 2010.



Η Σχέση Αναδρομής

- **Σχέση Αναδρομής:**

$$D(i,j)=\min[D(i-1,j)+1,D(i,j-1)+1,D(i-1,j-1)+t(i,j)]$$

- **$D(i,j-1)+1$** : πρέπει να ενθέσουμε το χαρακτήρα $S_2[j]$
- **$D(i-1,j)+1$** : πρέπει να διαγράψουμε το χαρακτήρα $S_1[i]$,
- **$D(i-1,j-1)+1$** : για να μετασχηματίσουμε το χαρακτήρα $S_1[i]$ στο χαρακτήρα $S_2[j]$ πρέπει να αντικαταστήσουμε το χαρακτήρα $S_1[i]$, με το χαρακτήρα $S_2[j]$,
- **$D(i-1,j-1)$** : έχουμε ταίριασμα

Πηγή Dan Gusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, 2010.



Παράδειγμα: σχέση αναδρομής

$D(i,j)$			<i>w</i>	<i>r</i>	<i>i</i>	<i>t</i>	<i>e</i>	<i>r</i>	<i>s</i>
		0	1	2	3	4	5	6	7
	0	0	1	2	3	4	5	6	7
<u>v</u>	1	1	1	2	3	4	5	6	7
<u>i</u>	2	2	2	2	2	3	4	5	6
<u>n</u>	3	3	3	3	3	3	4	5	6
<u>t</u>	4	4	4	4	4	*			
<u>e</u>	5	5							
<u>r</u>	6	6							
<u>s</u>	7	7							

$D(4,4) = D(3,3) = 3$, αφού $S_1(4) = S_2(4) = t$.

Πηγή Dan Gusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, 2010.



Η Σχέση Οπισθοχώρησης

- **Σχέση Οπισθοχώρησης:**

- από την (i,j) θέση προς την $(i,j-1)$ αν $D(i,j) = D(i,j-1) + 1$ (ένθεση χαρακτήρα)
- από την (i,j) θέση προς την $(i-1,j)$ αν $D(i,j) = D(i-1,j) + 1$ (διαγραφή χαρακτήρα)
- από την (i,j) θέση προς την $(i-1,j-1)$ αν $D(i,j) = D(i-1,j-1) + t(i,j)$ (αντικατάσταση χαρακτήρα ή ταίριασμα)



Προσθήκη δεικτών οπισθοχώρησης

D(i,j)			w	r	i	t	e	r	s
		0	1	2	3	4	5	6	7
	0	0	? 1	? 2	? 3	? 4	? 5	? 6	? 7
v	1	?1	? 1	? ? 2	? ? 3	? ? 4	? ? 5	? ? 6	? ? 7
i	2	?2	? ?2	? 2	? 2	? 3	? 4	? 5	? 6
n	3	?3	? ?3	? ?3	? ?3	? 3	? ?4	? ?5	? ? 6
t	4	?4	? ?4	? ?4	? ?4	? 3	? ?4	? ?5	? ? 6
e	5	?5	? ?5	? ?5	? ?5	?4	? 4	? ?5	? ? 6
r	6	?6	? ?6	? ?6	? ?6	?5	? 4	? ?5	? ? 6
s	7	?7	? ?7	? 6	? ? ?7	?6	?5	? 4	? 5

Πηγή Dan Gusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, 2010.



Ερμηνεία δεικτών οπισθοχώρησης

D(i,j)			w	r	i	t	e	r	s
	0	1	2	3	4	5	6	7	
	0	0	? 1	? 2	? 3	? 4	? 5	? 6	? 7
v	1	? 1	? 1	? ? 2	? ? 3	? ? 4	? ? 5	? ? 6	? ? 7
i	2	? 2	? ? 2	? 2	? 2	? 3	? 4	? 5	? 6
n	3	? 3	? ? 3	? ? 3	? ? 3	? 3	? ? 4	? ? 5	? ? 6
t	4	? 4	? ? 4	? ? 4	? ? 4	? 3	? ? 4	? ? 5	? ? 6
e	5	? 5	? ? 5	? ? 5	? ? 5	? 4	? 4	? ? 5	? ? 6
r	6	? 6	? ? 6	? ? 6	? ? 6	? 5	? 4	? ? 5	? ? 6
s	7	? 7	? ? 7	? 6	? ? ? 7	? 6	? 5	? 4	? 5

V	I	N	T	N	E	R	-
W	R	I	T	-	E	R	S



Πολυπλοκότητα της μεθόδου Δυναμικού Προγραμματισμού

- Αρχικοποίηση: $O(n) + O(m)$
- Σχέση Αναδρομής: $O(n*m)$
- Δείκτες Οπισθοχώρησης: $O(n+m)$
- Πολυπλοκότητα: $O(n^2)$
- Ισοδυναμία με πρόβλημα της θεωρίας γραφημάτων, όπου κάθε κόμβος έχει ετικέτα ένα ζεύγος (i,j)



Βασικοί Ορισμοί (γ)

- **Ζυγισμένη Απόσταση Μετασχηματισμού - Weighted Edit Distance:** το ελάχιστο κόστος των πράξεων μετασχηματισμού που απαιτούνται για να μετασχηματίσουμε την πρώτη συμβολοσειρά στη δεύτερη. Κάθε πράξη μετασχηματισμού έχει συγκεκριμένο κόστος - βάρος. Έστω ότι οι βασικές πράξεις μετασχηματισμού έχουν τα ακόλουθα βάρη:
 - ένθεση ή διαγραφή: d
 - αντικατάσταση: r
 - ταίριασμα: m .
- Παράδειγμα: S_1 : vintner και S_2 : writers
- $\text{weighted edit-distance}(S_1 \rightarrow S_2) = \mathbf{r+4d+4m}$.



Η Σχέση Αναδρομής με βάρη

- **Σχέση Αναδρομής:**

$$D(i,j)=\min[D(i-1,j)+d,D(i,j-1)+d,D(i-1,j-1)+t(i,j)],$$

- **ΌΠΟΥ:**

- $t(i,j) = e$, αν $S_1(i) = S_2(j)$,
- $t(i,j) = r$, αν $S_1(i) \neq S_2(j)$ και
- $D(i,0) = i \cdot d$ και $D(0,j) = j \cdot d$.

Η σχέση μπορεί να υπολογιστεί κινούμενοι κατά στήλες από αριστερά προς τα δεξιά, αφού έχουμε υπολογίσει τη πρώτη γραμμή και τη πρώτη στήλη.



ΕΠΕΚΤΑΣΕΙΣ

- Ζυγισμένη Απόσταση Μετασχηματισμού βάσει Αλφαβήτου - Weighted Edit Distance.
- Σε εφαρμογές Μοριακής Βιολογίας τα βάρη αντικατάστασης χαρακτήρων αποθηκεύονται σε Πίνακες Αντικατάστασης - Substitution Matrix: PAM και BLOSUM
- Καλύτερη (σημασιολογικά) η αντιμετώπιση σαν alignment και η ενσωμάτωση του score.
- Κατά κανόνα match είναι θετικό, οτιδήποτε άλλο 0 ή αρνητικό



Υπολογισμός score-function στοίχισης ακολουθιών

1	2	3	4	5	6	7
<i>g</i>	<i>a</i>	<i>g</i>	-	<i>t</i>	<i>c</i>	<i>t</i>
<i>g</i>	<i>a</i>	<i>c</i>	<i>c</i>	<i>t</i>	<i>c</i>	-

S	a	c	g	t	-
a	1	-1	-2	0	-1
c		3	-2	-1	0
g			0	-4	-2
t				3	-1
-					0

■ **Score-function** = $0+1-2+0+3+3-1=4$



Δυναμικός Προγραμματισμός & Ομοιότητα Ακολουθιών βάσει αλφαβήτου

- Σχέση Αναδρομής για την ομοιότητα ακολουθιών:

$$V(i,j) = \max[V(i-1,j-1) + s(S_1(i), S_2(j)), V(i-1,j) + s(S_1(i), _), V(i,j-1) + s(_, S_2(j))],$$

- όπου:

– $s(x,y)$: η τιμή στοίχισης του χαρακτήρα x με τον y

– $V(0,j) = \sum s(_, S_2(k)), 1 \leq k \leq j$ και

– $V(i,0) = \sum s(S_1(k), _), 1 \leq k \leq i.$



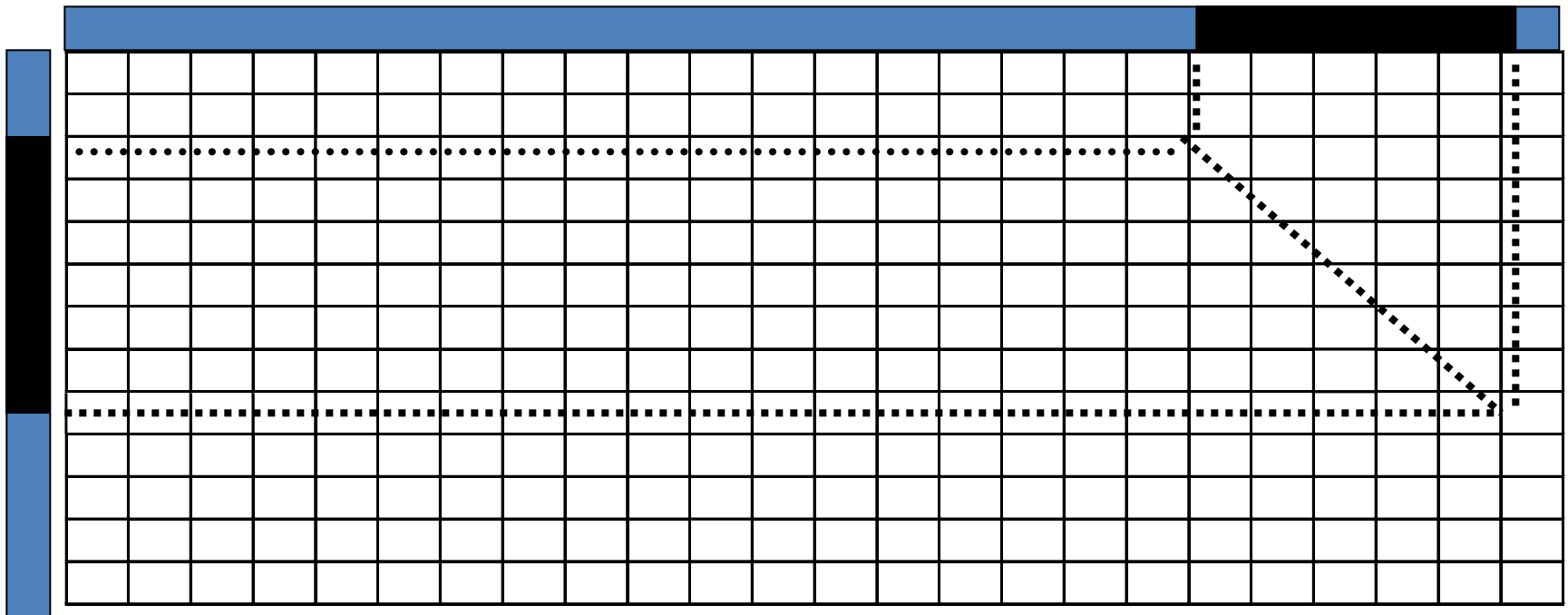
Το Πρόβλημα Τοπικής Στοίχισης Επιθέματος- Local Suffix Alignment Problem

- **Local suffix alignment problem:** για δυο ακολουθίες S_1 και S_2 εντόπισε ένα επίθεμα α του $S_1[1..i]$ (με την πιθανότητα να είναι κενό) και ένα επίθεμα β του $S_2[1..j]$ (πιθανόν κενό) τέτοια ώστε το $V(\alpha, \beta)$ να έχει τη μέγιστη τιμή από όλα τα άλλα δυνατά ζεύγη επιθεμάτων των $S_1[1..i]$ και $S_2[1..j]$. Συμβολίζουμε ως $u(i, j)$ τη βέλτιστη τοπική στοίχιση επιθεμάτων για τις τιμές i και j ($i < n$ και $j < m$).
- Αρχικές συνθήκες $v(i, 0) = 0$ και $v(0, j) = 0$ καθώς μπορούμε να επιλέξουμε κάθε άδειο επίθεμα.
- $$u(i, j) = \max[0, u(i-1, j-1) + s(S_1(i), S_2(j)), u(i-1, j) + s(S_1(i), _), u(i, j-1) + s(_, S_2(j)))]$$

Πηγή Dan Gusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, 2010.



Locally Similar Strings



Πηγή Dan Gusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, 2010.



Παρατηρήσεις

- Η ολική στοίχιση καλείται Needleman-Wunsch στοίχιση.
- Η τοπική στοίχιση καλείται Smith-Waterman στοίχιση.
- Η Smith-Waterman στοίχιση μπορεί να εντοπίσει περιοχές υψηλής ομοιότητας πραγματοποιώντας trace-back from από κάθε κελί (i,j) προς τα πίσω έτσι ώστε να εντοπίσει ένα ζευγάρι με ομοιότητα $v(i,j)$.



Στοιχίση Ακολουθιών με κενά

- **Έννοια κενού:** συνεχόμενα spaces, θέλουμε να ελέγχουμε την κατανομή των κενών.
- **Εισαγωγή Κενών:** Για να συμπεριλάβουμε το κόστος που η εισαγωγή κενών εισάγει στη στοιχίση 2 ακολουθιών, μπορούμε σε μια απλή προσέγγιση να θεωρήσουμε ότι κάθε κενό συνεισφέρει ένα σταθερό βάρος W_g , ανεξάρτητα από το μήκος του.
- τιμή στοιχίσης που περιέχει "k" κενά:
$$\sum_{i=1}^l s(S_1'(j_i), S_2'(j_j)) - kW_g$$
- μία καλύτερη προσέγγιση είναι η χρησιμοποίηση μίας συνάρτησης του μήκους του κενού. Τότε μπορούμε να γεμίσουμε ένα πίνακα: $V(i,j) = \max[E(i,j), F(i,j), G(i,j)]$

Πηγή Dan Gusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, 2010.



Στοιχισή με arbitrary gap weights

i



j

$$G(i,j) = V(i-1,j-1) + \text{cost}(i \rightarrow j)$$

$$E(i,j) = \max_k V(i,k) - w(j-k) \quad (0 \leq k \leq j-1)$$

i



gaps



j

$$F(i,j) = \max_l V(l,j) - w(i-l) \quad (0 \leq l \leq i-1)$$

i



gaps

i

Πηγή Dan Gusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, 2010.



- $V(i,j)=\max\{E(i,j), F(i,j), G(i,j)\}$
- $V(i,0)=-w(i)$
- $V(0,j)=-w(j)$
- $E(i,0)=-w(i)$
- $F(0,j)=-w(j)$
- $G(0,0)=0$

Πηγή Dan Gusfield, Algorithms on Strings, Trees and Sequences, Cambridge University Press, 2010.



Εφαρμογές σε Προβλήματα Μοριακής Βιολογίας

- **Το Πρόβλημα της Πολλαπλής Στοίχισης- multiple sequence alignment problem:** Μία πολλαπλή ολική στοίχιση από $k > 2$ συμβολοσειρές $S = \{ S_1, S_2, \dots, S_k \}$ είναι μία φυσική γενίκευση της στοίχισης για δύο συμβολοσειρές.



Γιατί μας ενδιαφέρει η πολλαπλή στοίχιση ακολουθιών

- Η πολλαπλή στοίχιση ακολουθιών χρησιμοποιείται:
 - στην αναγνώριση και αναπαράσταση πρωτεϊνικών οικογενειών και υπερ-οικογενειών,
 - στην αναπαράσταση των χαρακτηριστικών που μεταφέρονται στις ακολουθίες DNA ή στις πρωτεϊνικές ακολουθίες,
 - στην αναπαράσταση της εξελικτικής ιστορίας (φυλογενετικά δέντρα) από ακολουθίες DNA ή πρωτεϊνών.



Αλγόριθμοι Πολλαπλής Στοίχισης Ακολουθιών

- Είδη στοίχισης:
 - Επέκταση δυναμικού προγραμματισμού (αργό σε πολυπλοκότητα)
 - Χρήση δυαδικής στοίχισης (center star algorithm)
- Αλγόριθμοι πολλαπλής στοίχισης ακολουθιών:
 - FASTA
 - BLAST.



Βάσεις Βιολογικών Δεδομένων

- GenBank: NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)
- PIR: Protein Information Resource (<http://pir.georgetown.edu>)
- Swiss-Prot + TrEMBL: Swiss-Prot.htm (<http://tw.expasy.org/sprot/>)
- PRINTS: (<http://umber.sbs.man.ac.uk/dbbrowser/PRINTS/>)
- PROSITE: Prosite (<http://tw.expasy.org/prosite/>)
- PDB-Protein Data Bank: PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/>)
- SCOP: (<http://scop.berkeley.edu/>)
Structural Classification of Proteins
- SCOP: (<http://scop.berkeley.edu/>)



Sequence Database Searching

Βήματα καθορισμού πρωτεϊνικής ακολουθίας

1. Σύγκριση της νέας ακολουθίας με PROSITE και BLOCKS για εύρεση well-characterized sequence motifs.
2. Ψάξιμο στις DNA και protein sequence databases (Genbank, Swiss-Prot, etc.) για εντοπισμό ακολουθιών τοπικά παρόμοιων (με χρήση ενός κριτηρίου τοπικής ομοιότητας) – χρήση FASTA και BLAST
3. Εάν τα παραπάνω ψαξίματα δίνουν ενδιαφέρον αποτέλεσμα, τότε καταφεύγουμε στη χρήση της τεχνικής του δυναμικού προγραμματισμού.
4. Όταν χρειαστεί να εμπλακούν amino acid substitution matrices, συνήθως χρησιμοποιείται μία παραλλαγή του Dayhoff PAM matrix και του BLOSUM matrix.



Ο Αλγόριθμος BLAST (Συντηρείται από το NCBI)

- BLAST: Basic Local Alignment Search Tool, Altschul et. Al. 1990
- Βασική ιδέα: εντοπισμός κοινών υπο-ακολουθιών ίδιου μήκους (segment pairs) που εμφανίζονται και στη δοσμένη ακολουθία μικρού μήκους (input query sequence) και στο σύνολο των ακολουθιών μίας βάσης δεδομένων. Στη συνέχεια επέκταση για εύρεση maximal segment pairs

Αλγόριθμος	Είδος ερώτησης	Είδος ακολουθίας
BLASTP	Πρωτεΐνη	Πρωτεΐνη
BLASTN	Νουκλεοτίδιο	Νουκλεοτίδιο
BLASTX	Νουκλεοτίδιο	Πρωτεΐνη
TBLASTN	Πρωτεΐνη	Νουκλεοτίδιο
TBLASTX	Νουκλεοτίδιο	Νουκλεοτίδιο



1^ο βήμα: τμηματοποίηση της δοσμένης ακολουθίας σε διαδοχικές υπο-λέξεις μεγέθους $w=3$

Query sequence:

a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Words

a	b	c																								
	b	c	d																							
		c	d	e																						
			d	e	f																					

2^ο βήμα: Εντοπισμός των υπο-λέξεων με μέγιστη τιμή στοίχισης για το όλες τις ακολουθίες

High-scoring matching words:

a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z	
a	b	c																								
d	s	k	o	w	j	j	d	f	k	s	l	m	n	k	d	k	j	d	f	k	k	j	d	f	f	
											l	m	n													
m	s	l	z	m	s	o	w	u	r	n	f	k	s	a	d	e	f	a	q	m	a	z	m	s	l	
															d	e	f									

3^ο βήμα: επέκταση των high-scoring words

a	b	c	d	w	f	h	h	f	j	s	l	m	n	k	d	k	j	d	e	h	k	k	j	f	f	
a	b	c	=							<	l	m	n	=												



Ο Αλγόριθμος FASTA

(φιλοξενείται στο EBI)

- FASTA: Fast – All, Lipman et al. 1985
- Κεντρική ιδέα: εύρεση μικρών λέξεων (words ή k-tuples) που εμφανίζονται και στις δύο ακολουθίες. Στην περίπτωση πρωτεϊνικών ακολουθιών το μήκος των λέξεων είναι 1-2 βάσεις ενώ για ακολουθίες DNA το μήκος μίας λέξης μπορεί να φτάνει στις 6 βάσεις



Τα βήματα του αλγορίθμου FASTA

- 1ο βήμα: αναζητούμε λέξεις μήκους k στον πίνακα δυναμικού προγραμματισμού: 'hot spots' (pairs (i,j))
- 2ο βήμα: εντοπίζουμε τις δέκα καλύτερες διαγώνιες τροχιές – diagonal runs από 'hot-spots' στον πίνακα
(a hot spot define the $(i-j)$ -diagonal, the score is the sum of scores of hot-spots plus weighted decreasing as the distance increases)
- 3ο βήμα: συνδυάζουμε «καλές υπο-στοιχίσεις»
- 4ο βήμα: παράγουμε το βέλτιστο μονοπάτι



Τέλος Ενότητας

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Πατρών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημειώματα

Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.0.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Μακρής Χρήστος, Περδικούρη Αικατερίνη.
«Εισαγωγή στη Βιοπληροφορική. Τεχνικές Ανάλυσης και Σύγκρισης
Ακολουθιών Βιολογικών Δεδομένων II». Έκδοση: 1.0. Πάτρα 2015. Όλες οι
εικόνες έχουν δημιουργηθεί από την κυρία Περδικούρη Αικατερίνη, εκτός αν
αναφέρεται διαφορετικά. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:

<https://eclass.upatras.gr/courses/CEID1047/>



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

