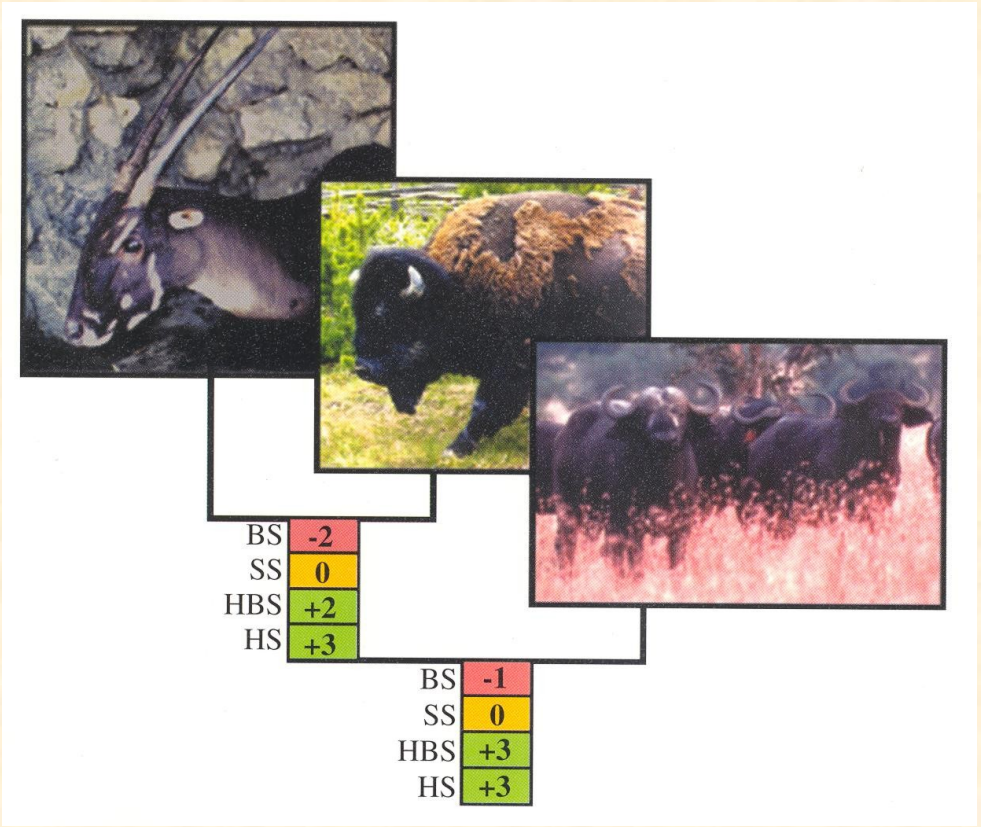
ÚVOD DO FYLOGENETICKÉ ANALÝZY II.



esf evropský sociální fond v ČR
EVROPSKÁ UNIE
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY
OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost
UNIVERSITAS MASARYKIANA BRUNENSIS
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Maximální věrohodnost (Maximum likelihood, ML)

heterogenita substitučních rychlostí, ML a konzistence

Bayesovská analýza

MCMC

Měření spolehlivosti stromů

jackknife, bootstrap, parametrický bootstrap, permutační testy

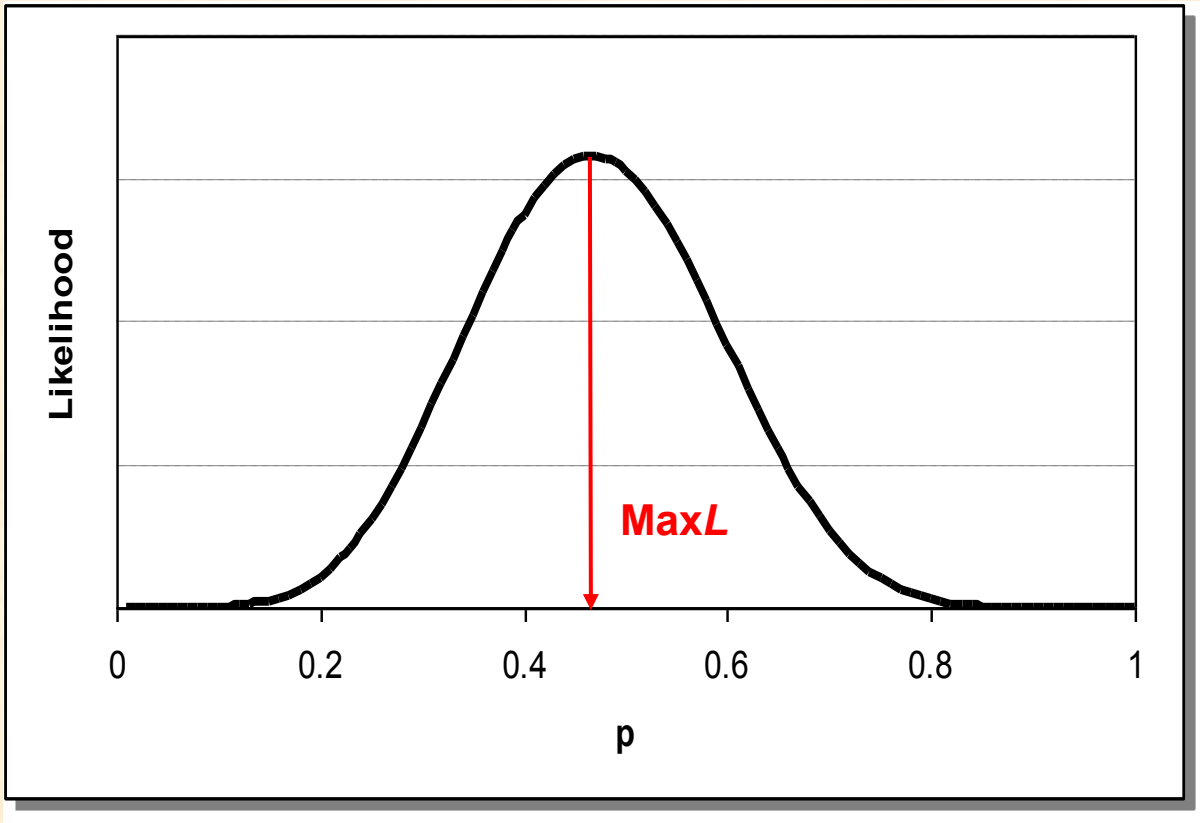
Testování hypotéz

testy molekulárních hodin, srovnávání stromů, distance mezi stromy

Konsensuální stromy

Maximální věrohodnost (maximum likelihood, ML)

- hod mincí 15× → skóre OOHHHOHOOOHOHHO: 7× panna (hlava, H), 8× orel (O)
- pravděpodobnost, že padne hlava = p, orel = $(1 - p)$
- hody nezávislé ⇒ pravděpodobnost výsledného skóre =
  $(1 - p)\times(1 - p)\times p\times p\times p\times(1 - p)\times p\times(1 - p)\times(1 - p)\times(1 - p)\times p\times(1 - p)\times p\times p\times(1 - p) = p^7(1\text{-}p)^8$
- maximum = 0,4666 ≈ 7/15



$L = (D \mid H)$

podmíněná pravděpodobnost získání dat D při hypotéze H

$p = 1/2 \Rightarrow L = 3{,}0517.10^{-5}$

$p = 1/3 \Rightarrow L = 1{,}7841.10^{-5}$

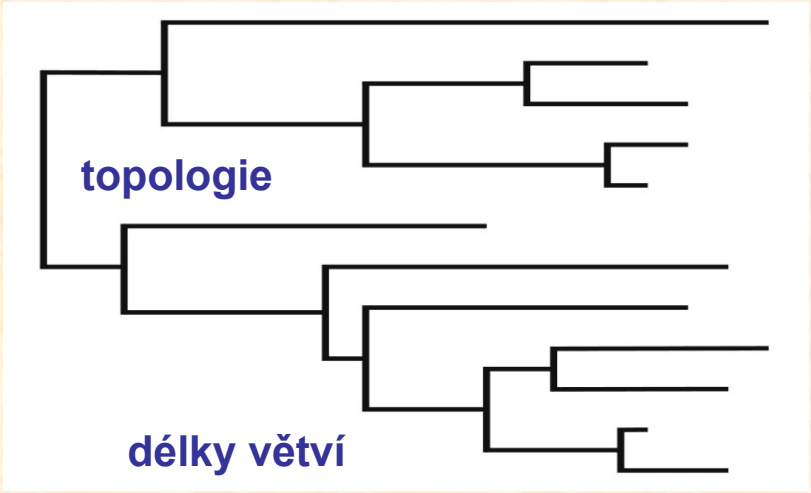
⇒ výsledek hodů 1,7× pravděpodobnější s pravou mincí

Maximální věrohodnost ve fylogenetické analýze

data:

```
1    TCAAAAATGGCTTTATTCGCTTAATGCCGTTAACCCTTGCGGGGGCCATG
2    TCCGTGATGGATTTATTTCCGCAATGCCTGTCATCTTATTCTCAAGTATC
3    TTCGTGATGGATTTATTGCAGGTATGCCAGTCATCCTTTTCTCATCTATC
4    TTCGTGACGGGTTTATCTCGGCAATGCCGGTCATCCTATTTTCGAGTATT
```

strom:



evoluční model

= hypotéza

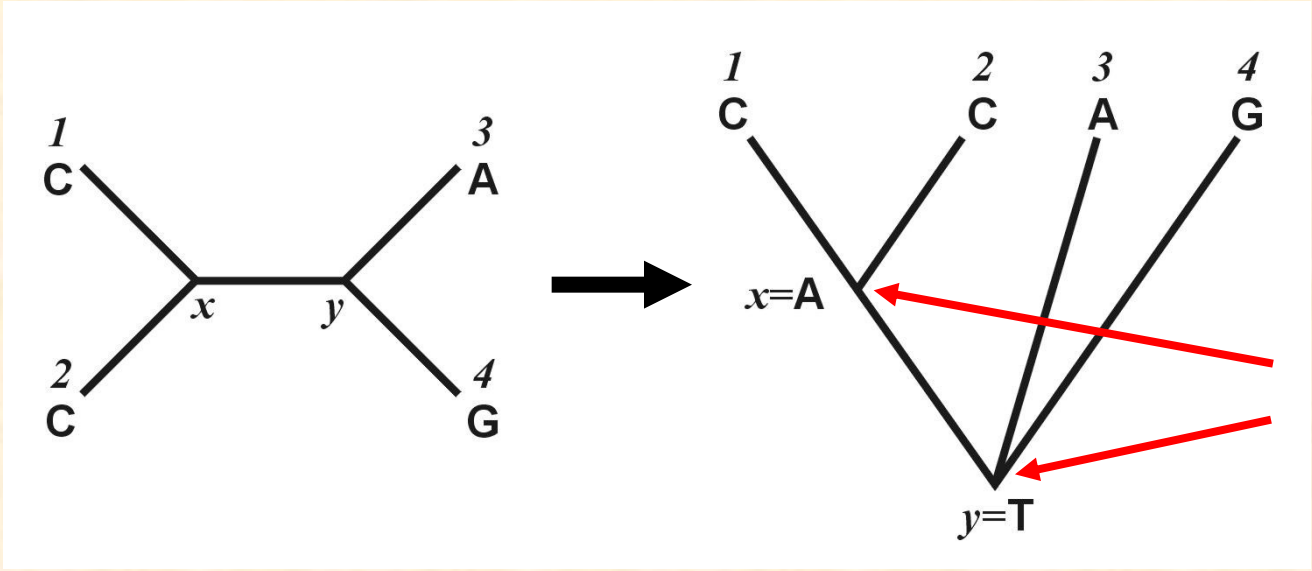
$L = P(\mathrm{D} \mid \mathrm{H})$,

kde D = matice dat

H = τ (topologie),
ν (délky větví),
θ (model)

Věrohodnostní funkce: jaká je pravděpodobnost získání daných dat při dané hypotéze?

```
      1                    j                                   N
1     TCAAAAATGGCTTTATTCGCTTAATGCCGTTAACCCTTGCGGGGGCCATG
2     TCCGTGATGGATTTATTTCCGCAATGCCTGTCATCTTATTCTCAAGTATC
3     TTCGTGATGGATTTATTGCAGGTATGCCAGTCATCCTTTTCTCATCTATC
4     TTCGTGACGGGTTTATCTCGGCAATGCCGGTCATCCTATTTTCGAGTATT
```

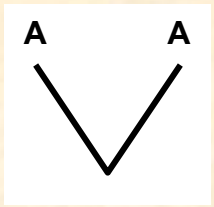


x: 4 nukleotidy
y: 4 nukleotidy
$\Rightarrow 4 \times 4 = 16$
možných scénářů

1) $L(1) = P(\text{A}) \times P(\text{T}) \times P(\text{AC}) \times P(\text{AC}) \times P(\text{TA}) \times P(\text{TG})$
2) $L(j) = P(\text{scénář 1}) + \ldots + P(\text{scénář 16})$

3) všechny pozice: $L = L(1) \times L(2) \times \ldots \times L(j) \times \ldots \times L(N) = \prod_{j=1}^{N} L_j$

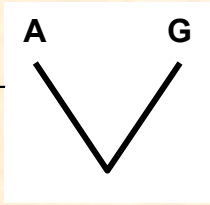
4) $\ln L = \ln L(1) + \ln L(2) + \ldots + \ln L(N) = \sum_{j=1}^{N} \ln L_j$



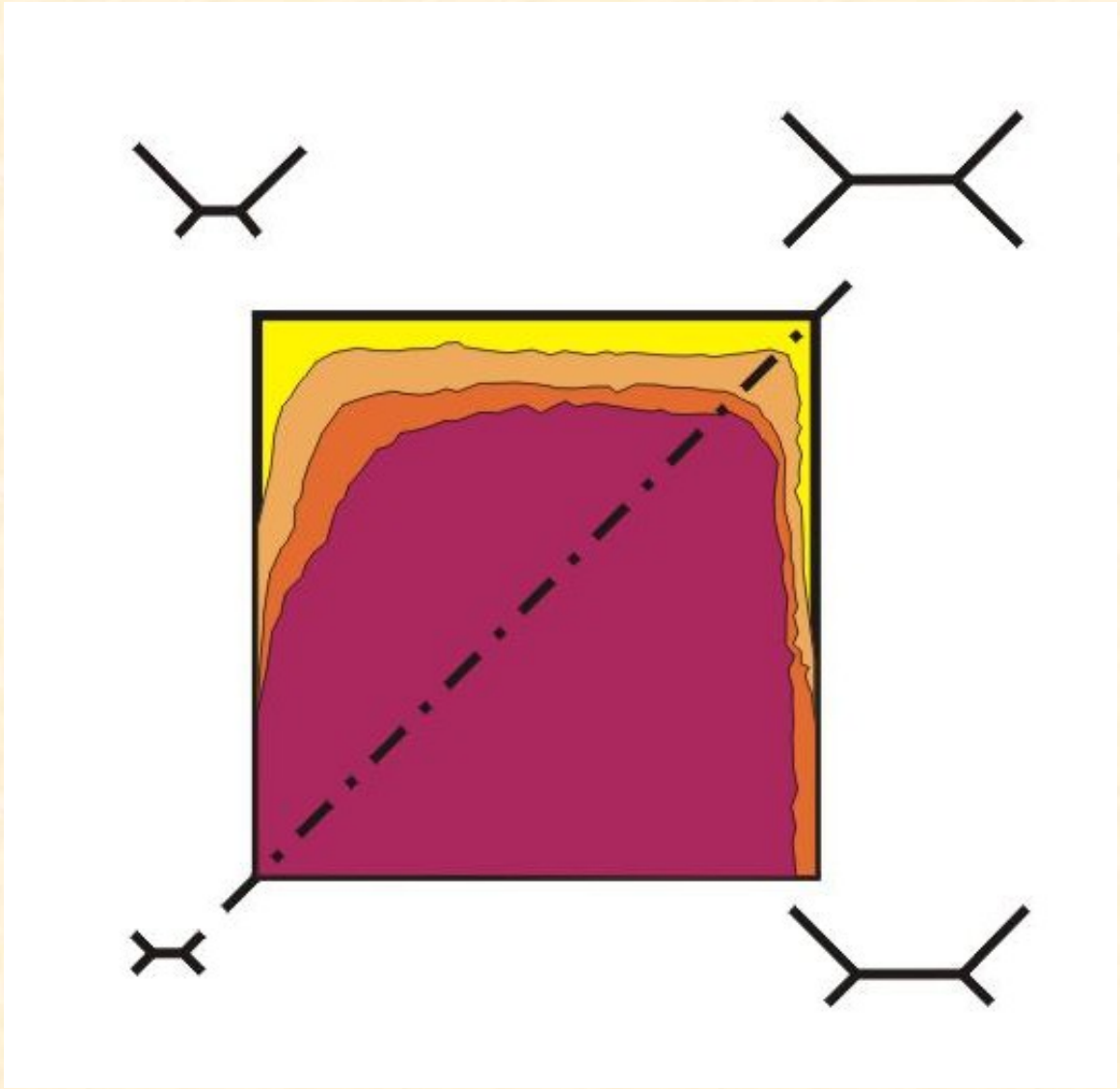
Věrohodnost (ML) a úspornost (MP)

Počet změn	Parsimonie	$\nu = 0{,}01$ (0,2475)	$\nu = 0{,}10$ (0,2266)	$\nu = 0{,}20$ (0,20611)	$\nu = 1{,}00$ (0,11192)
0	100	99,99	99,83	99,31	82,17
1	0	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0	0,0011	0,11	0,44	9,13
3	0			0,034	3,55
4	0				0,0027

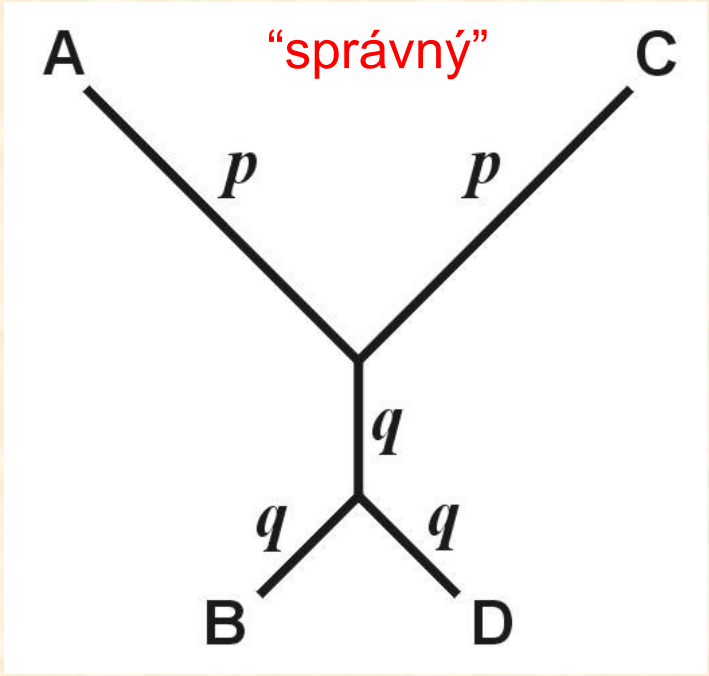
Počet změn	Parsimonie	$\nu = 0{,}01$ (0,00083)	$\nu = 0{,}10$ (0,00786)	$\nu = 0{,}20$ (0,01462)	$\nu = 1{,}00$ (0,04602)
0	0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	100	99,66	96,64	92,36	66,54
2	0	0,33	3,22	6,22	21,19
3	0		0,12	0,48	8,61
4	0		0,003	0,023	2,05
5	0			0,0037	0,42

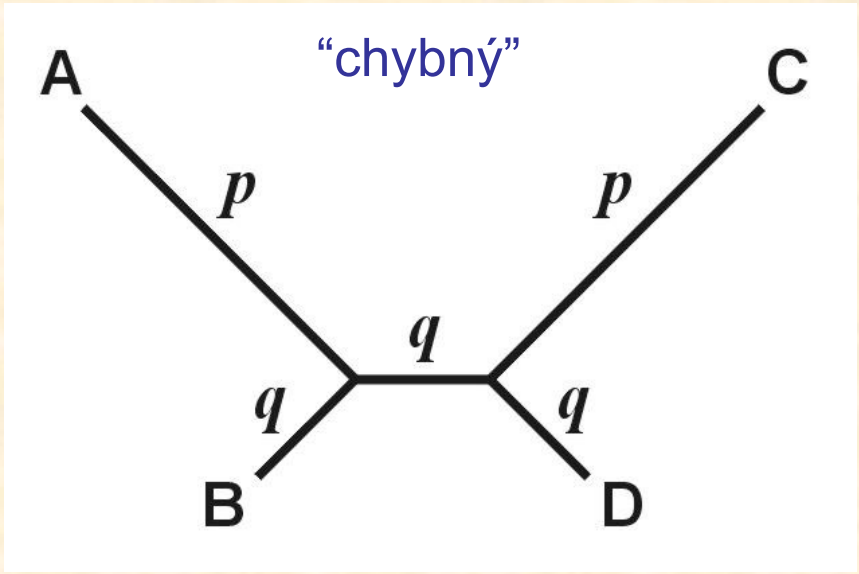


Věrohodnost a konzistence



Věrohodnost a konzistence





Farrisova
(anti-Felsensteinova,
inverzní Felsensteinova)
zóna

“long-branch repulsion”

Bayesovská analýza

ML: jaká je pravděpodobnost dat při dané hypotéze?

bayesiánský přístup - příklad:

- soubor 100 kostek, ze kterých máme vybrat jednu
- víme, že ze 100 kostek je 80 v pořádku, ale 20 je upraveno tak, aby padala 6
- pravděpodobnosti jednotlivých výsledků u pravých kostech stejné, u falešných se liší:

	pravá	falešná
	1/6	1/21
	1/6	3/21
	1/6	3/21
	1/6	4/21
	1/6	4/21
	1/6	6/21

- házíme 2× **1. hod:**  **2. hod:** 

→ Jaká je pravděpodobnost, že naše kostka je falešná?

- aposteriorní pravděpodobnost (posterior probability)
  = pr. platnosti hypotézy při získaných datech: $P(H \mid D)$
- a.p. je funkcí věrohodnosti $P(D \mid H)$ a apriorní pravděpodobnosti (prior prob.)
- prior vyjadřuje náš apriorní předpoklad nebo znalost
- příklad se 2 hody kostkou:

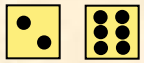
Aposteriorní pravděpodobnost, že naše kostka je falešná, je dána Bayesovou rovnicí:

věrohodnost prior

$$P(H \mid D) = \frac{P(D \mid H) \times P(H)}{\Sigma[P(D \mid H_i) \times P(H_i)]}$$

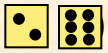
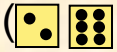
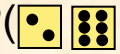
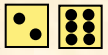
suma čitatelů pro všechny alternativní hypotézy

- apriorní pravděpodobnost (falešná) = 0.2
  (20/100 falešných kostek v souboru)

- Pr., že dostaneme  s pravou kostkou:
  $P = 1/6 \times 1/6 = 1/36$

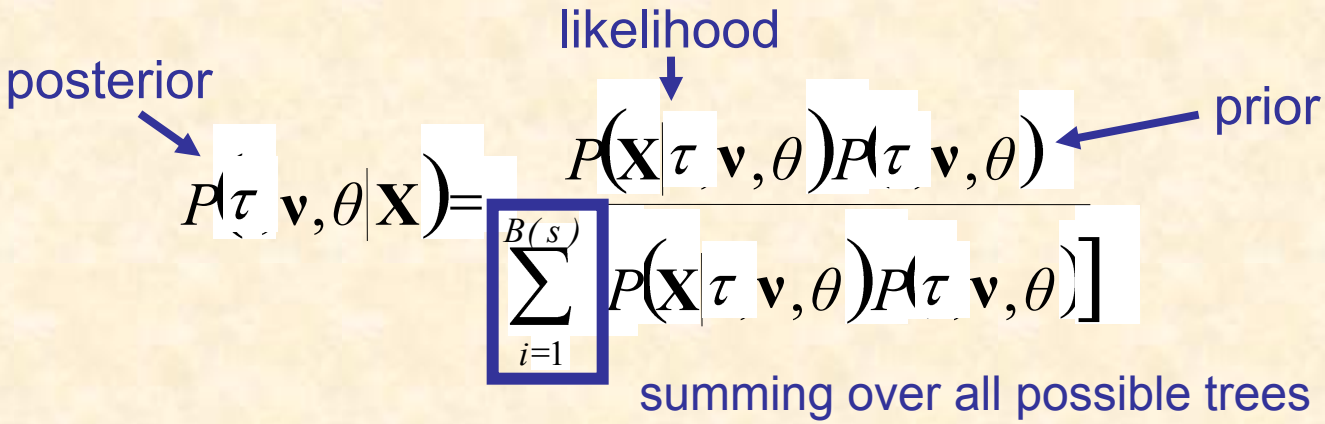
- Pr. že dostaneme  s falešnou kostkou:
  $P = 3/21 \times 6/21 = 18/441$

	pravá	falešná
	1/6	1/21
	1/6	3/21
	1/6	3/21
	1/6	4/21
	1/6	4/21
	1/6	6/21

$$P(\text{biased}|\ \text{  }) = \frac{P(\text{  }|\text{biased}) \times P(\text{biased})}{P(\text{  }|\text{biased}) \times P(\text{biased}) + P(\text{  }|\text{fair}) \times P(\text{fair})}$$

$$= \frac{18/441 \times 2/10}{18/441 \times 2/10 + 1/36 \times 8/10} = \underline{0.269}$$

Bayesovská metoda ve fylogenetické analýze:



Parametry pro bayesovskou analýzu: ML odhady → empirická BA

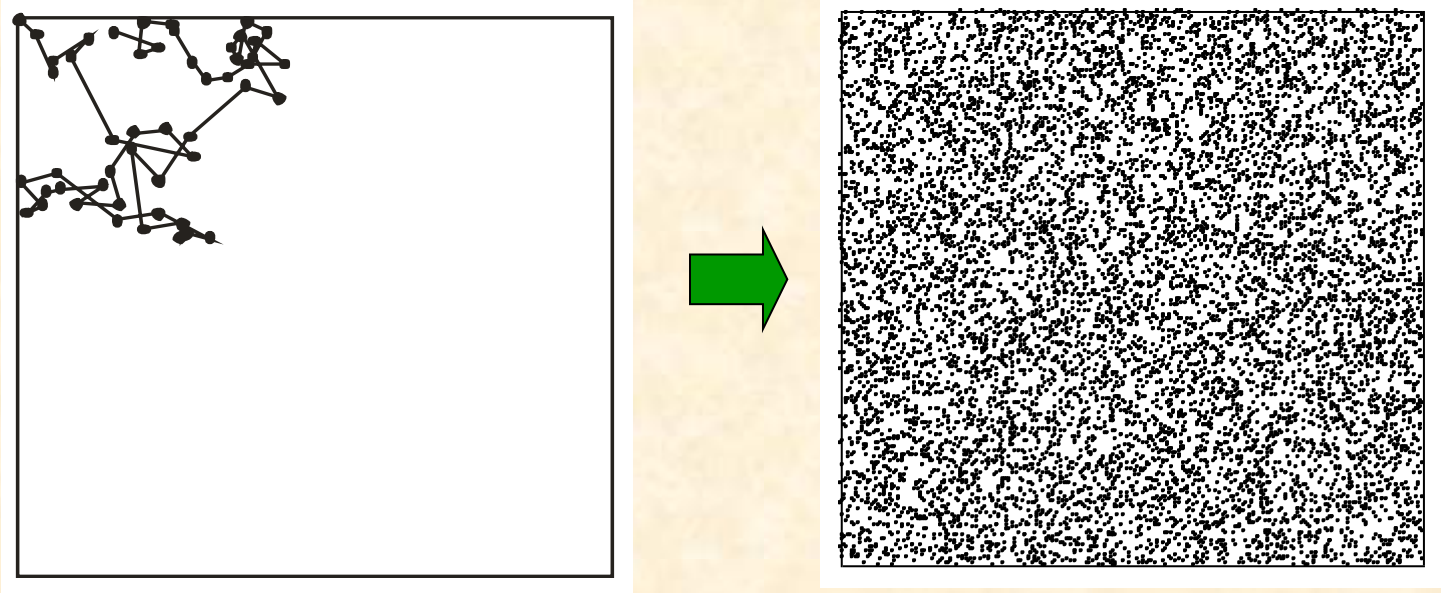
všechny kombinace → hierarchická BA

$$P(\mathbf{X} | \tau, \mathbf{v}, \theta) = \int P(\mathbf{X} | \tau, \mathbf{v}, \theta) dF(\mathbf{v}, \theta)$$

- Problém: příliš složité $\Rightarrow$ nelze řešit analyticky, pouze numericky aproximovat
- řešení: metody Monte Carlo
- náhodný výběr vzorků, při velkém množství aproximace skutečnosti
- Markovovy řetězce: Markov chain Monte Carlo (MCMC)

Markovův proces: t(-1) A $\rightarrow$ T(0) C $\rightarrow$ T(+1) G

… *P* stejná po celé fylogenii = homogenní Markovův proces

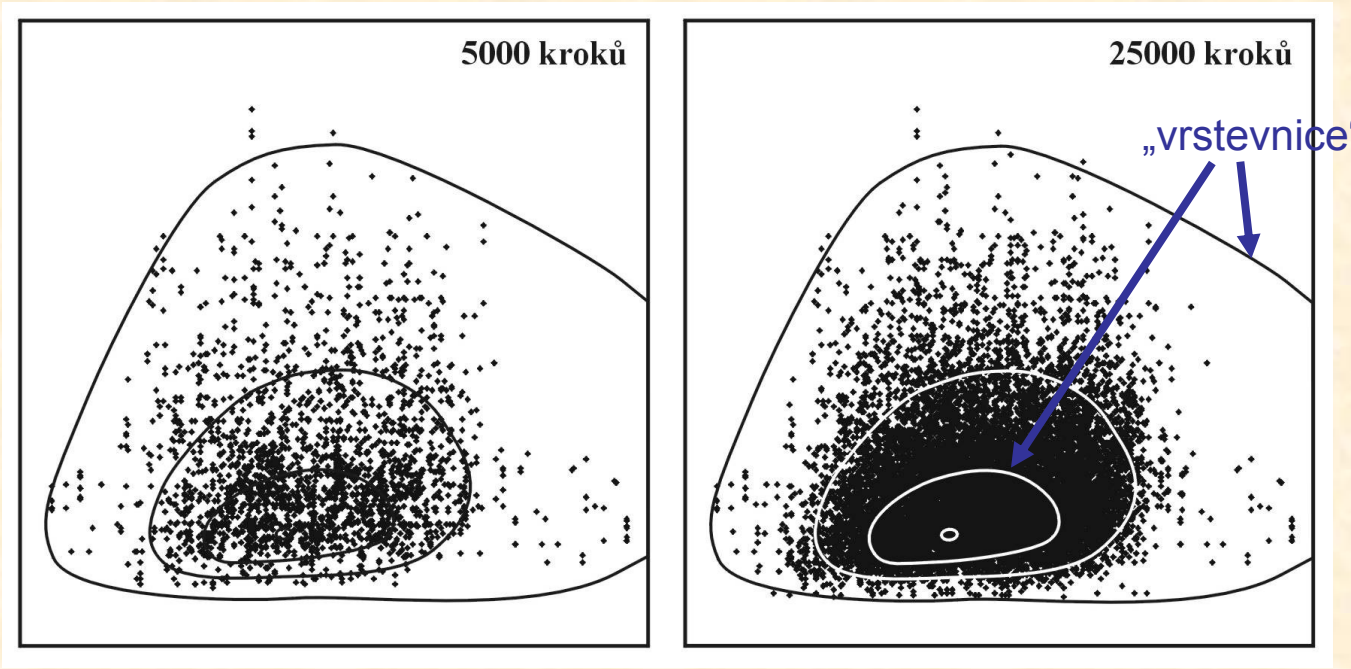


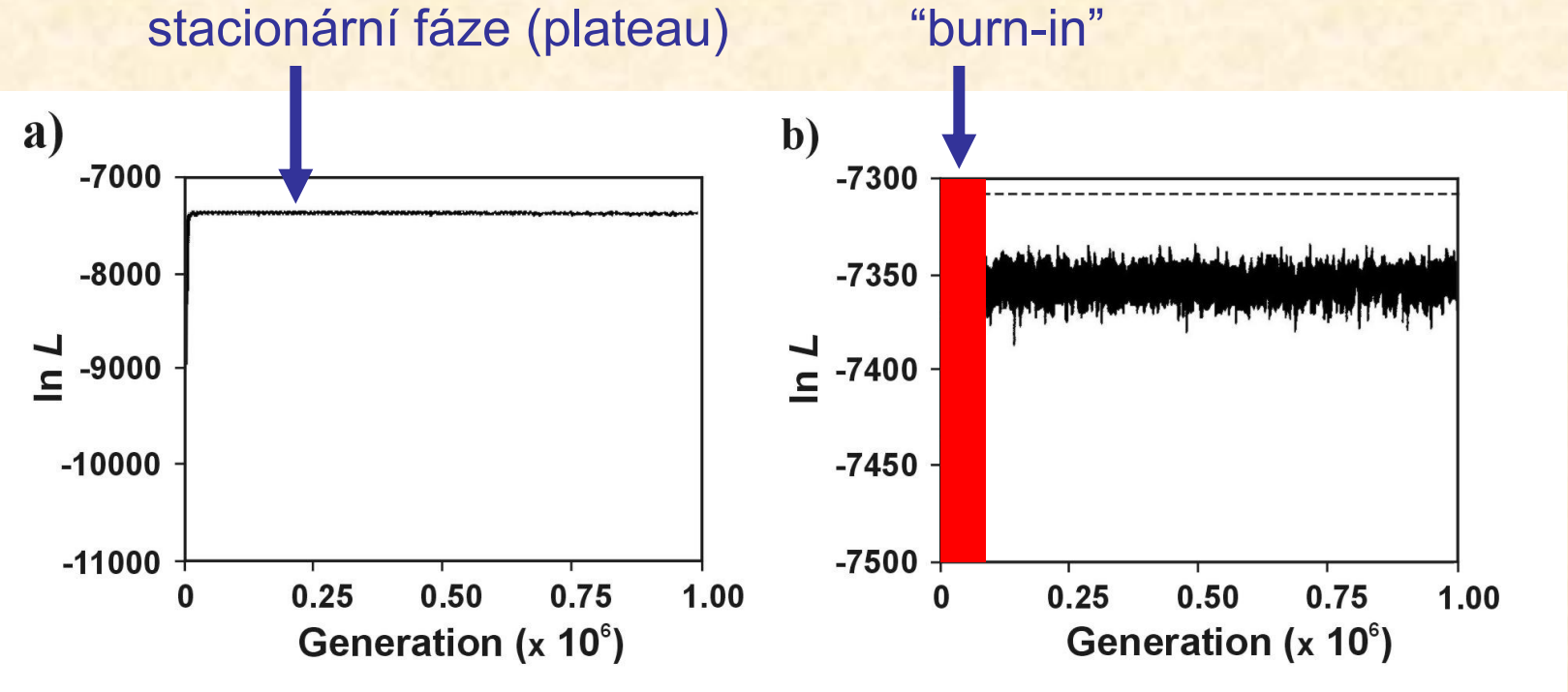
Metropolisův-Hastingsův algoritmus:

Změna parametru $x \rightarrow x'$

1. jestliže $P(x') > P(x)$, akceptuj x'
2. jestliže $P(x') \leq P(x)$, vypočti $r = P(x')/P(x)$
   protože platí, že $P(x') \leq P(x)$, musí být $r \leq 1$
3. generuj náhodné číslo U z rovnoměrného rozělení z intervalu (0, 1)
4. jestliže $r \geq U$, akceptuj x', jestli ne, ponechej x

usměrněný pohyb robota v aréně:





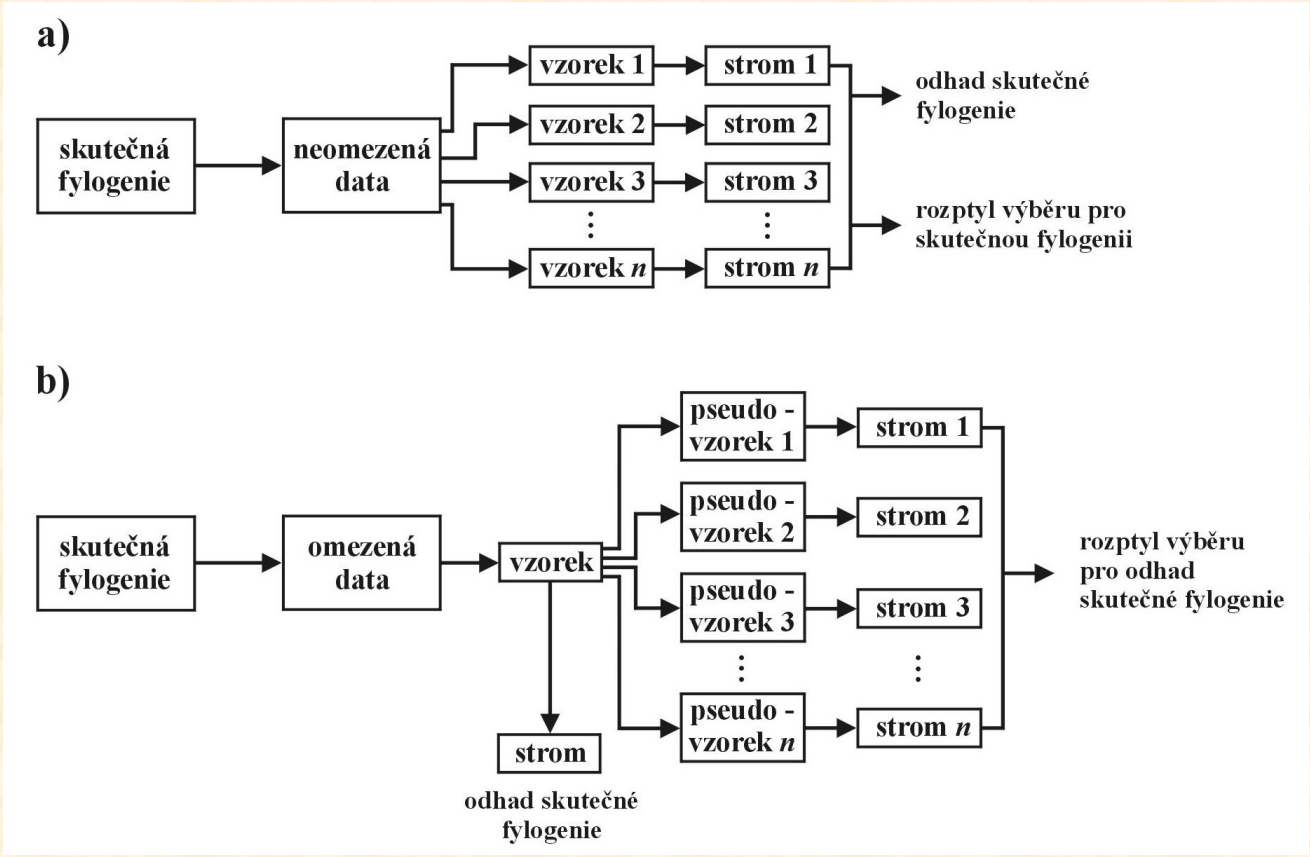
MrBayes: *http://morphbank.ebc.uu.se/mrbayes/*
4 independent chains, Metropolis-coupled MCMC

Problémy apriorních pravděpodobností!

Měření spolehlivosti stromů

Metody opakovaného výběru

- bez navrácení – jackknife
- z navrácením – bootstrap



- parametrický bootstrap: evoluční model
- aposteriorní pravděpodobnosti

Je hierarchiká struktura stromu reálná?

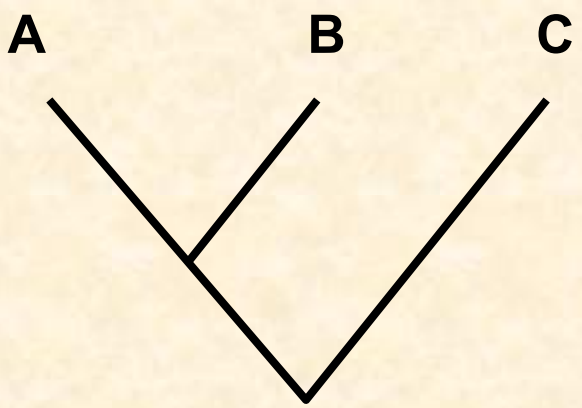
- permutation tail probability test (PTP)
- topology-dependent permutation tail prob. test (T-PTP)

Testování hypotéz

- **Testování modelů:** LRT, Akaike, Bayes

Testy molekulárních hodin

- **Relative rate test** (RRT): AC=BC?



- **linearizované stromy**
  odstranění signifikantně odlišných taxonů

- **relaxované molekulární hodiny**
  umožňují změnu rychlostí podél větví

Srovnání stromů

Je jeden strom lepší než druhý?

Testy párových pozic:

- winning sites test
- Felsensteinův *z* test
- Templetonův test
- Kishinův-Hasegawův test (KHT, RELL)

Pro více než dva stromy:

- Shimodairův-Hasegawův (SH) test

Jsou dva stromy signifikantně odlišné?

Distance mezi stromy:

- partition metric
- quartet metric
- path difference metric
- metody inkorporující délky větví

Problémy s distancemi mezi stromy!

Konsensuální stromy

- striktní konsensus
- majority-rule

- problém s konsensuálními stromy – kombinovaná vs. separátní analýza, supermatrix vs. supertree
- konsensuální stromy v metodách opakovaného výběru, bayesovská analýza

Fylogenetické programy

- **alignment:**
  ClustalX *http://inn-prot.weizmann.ac.il/software/ClustalX.html*

- **PAUP***
- **PHYLIP**
- **McClade ... MP**
- **MOLPHY, TREE-PUZZLE ... ML**
- **MrBayes ... BA**

- **práce se stromy:**
  TreeView *http://taxonomy.zoology.gla.ac.uk/rod/treeview.html*