Elementi di Bioinformatica

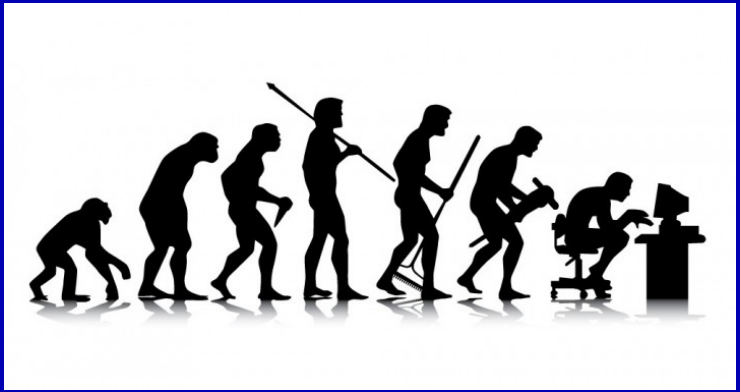
Gianluca Della Vedova

Univ. Milano–Bicocca
http://gianluca.dellavedova.org

30 novembre 2018

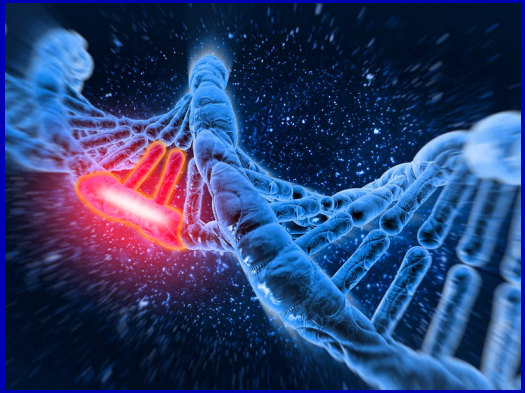
Alberi evolutivi

Evolution



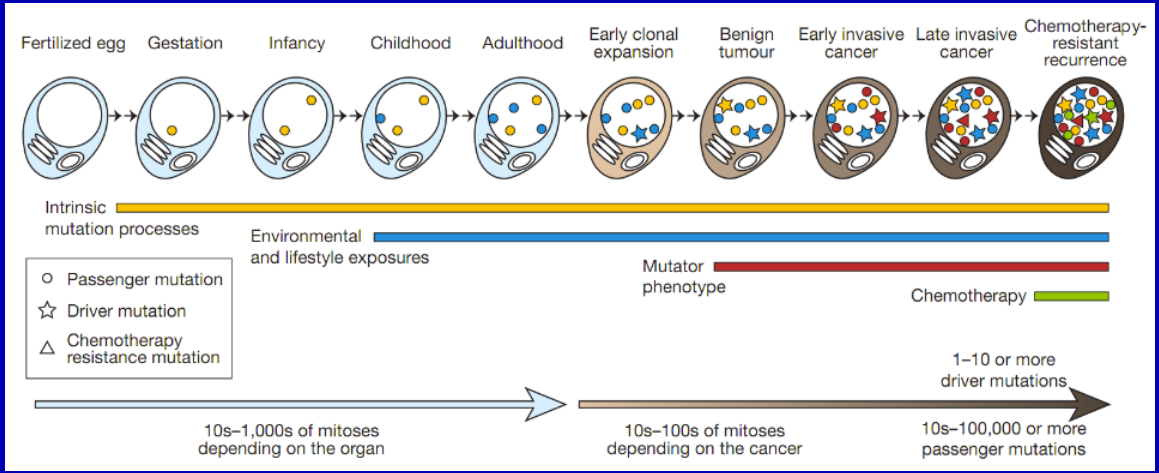
- Change over generations
- Random mutations

Actual Mutation



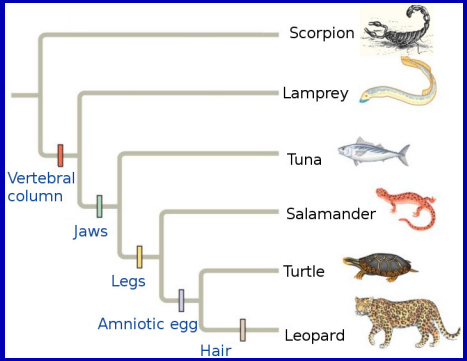
Hollywood Mutation

Individual Evolution



- Cells accumulate mutations throughout the entire life

Character-based evolution

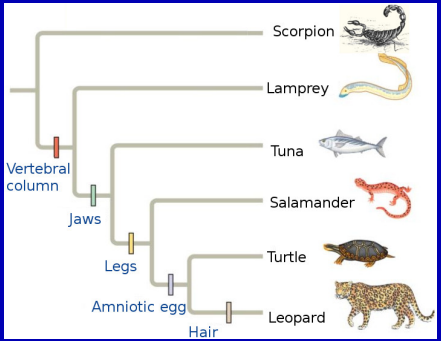


A possible rule

Each character is gained exactly once in the tree.

Perfect Phylogeny Problem

	A	J	H	L	V
Scorpion	0	0	0	0	0
Lamprey	0	0	0	0	1
Tuna	0	1	0	0	1
Salamander	0	1	0	1	1
Turtle	1	1	0	1	1
Leopard	1	1	1	1	1



Problem

- Input: a binary matrix M
- Output: a tree explaining M, if it exists

Linear time algorithm (Gusfield, Networks 1991)

1. Radix Sort the columns by decreasing number of 1s
2. Build the tree, inserting the species one at a time

Characters and States

Change of state

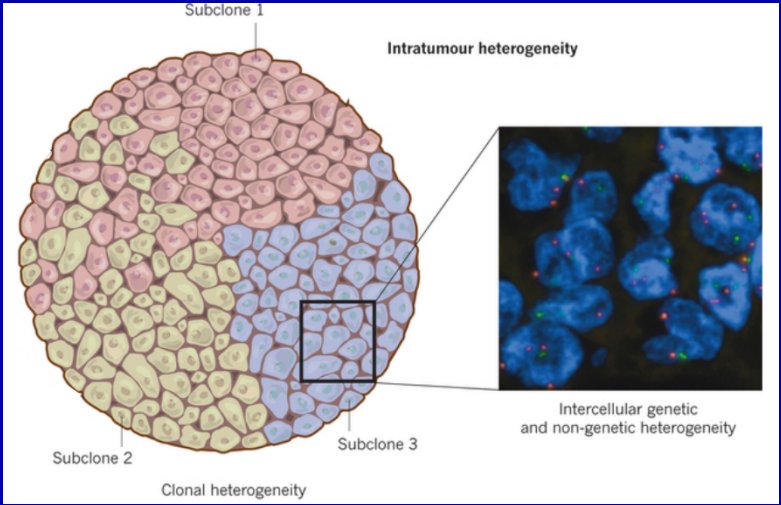
- A character c is gained $\Rightarrow$ the state of c changes from 0 to 1 in an edge
- A character c is lost $\Rightarrow$ the state of c changes from 1 to 0 in an edge (backmutation)

Models of Evolution

Each character c is gained exactly once in the tree.

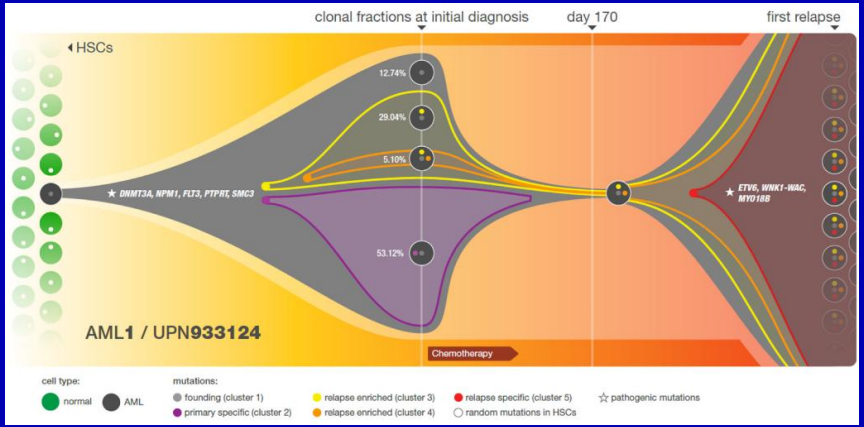
1. Perfect Phylogeny: No backmutations
2. Persistent Phylogeny: Each character can be lost at most once in the tree. 012 model
3. Dollo parsimony: Unlimited backmutations

Tumors



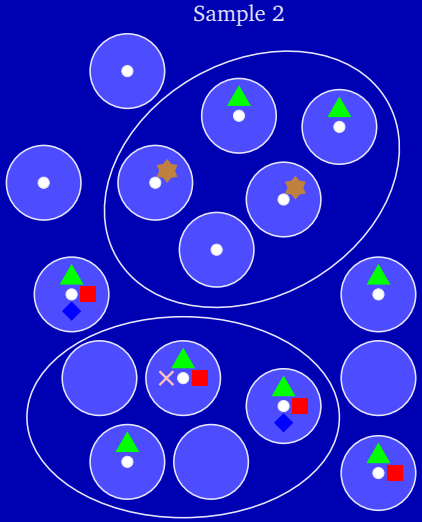
- A tumor is a mixture of healthy and cancer cells
- A tumor is a mixture of cancer clones

Tumor Evolution



- Different clones make different fractions of the tumor

Tumor Evolution



- A sample is a mixture of clones
- For each sample, we have the frequency of each mutation
- frequency matrix F

	◆	▲	●	■	×	✸
S_1	0.2	0.6	0.6	0.4	0.2	0.0
S_2	0.0	0.4	1.0	0.0	0.0	0.4

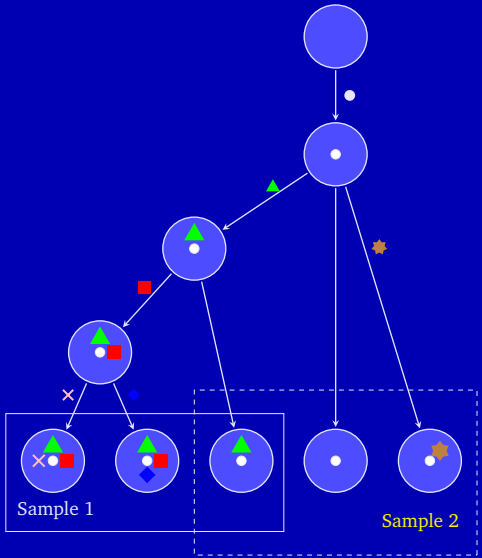
Tumor Evolution: Compute

Matrix B representing tree T

◆	▲	●	■	✕	✸
0	0	1	0	0	1
0	1	1	1	1	0
0	1	1	0	0	0
0	0	1	0	0	0
1	1	1	1	0	0

Usage matrix U

	Species			
0	0.2	0.2	0	0.2
0.4	0	0.4	0.2	0



Approcci basati su parsimonia.

- Piccola vs grande parsimonia
- Algoritmo di Fitch
- Algoritmo di Sankoff
- Confronto

Piccola parsimonia

Istanza

- Matrice binaria M con n specie e insieme di caratteri C
- Albero T, le cui foglie corrispondono alle specie di M
- Per ogni carattere $c \in C$, un costo w_c fra ogni coppia di stati

Soluzioni ammissibili

Per ogni carattere $c \in C$, una etichettatura λ_c che assegna ad ogni nodo uno degli stati possibili per C

Funzione obiettivo

$\min \sum_{c \in C} \sum_{(x,y) \in E(T)} w_c(\lambda_c(x), \lambda_c(y))$, dove $E(T)$ è l'insieme di lati di T

Algoritmo Sankoff

Osservazione

Ogni carattere può essere gestito separatamente

Programmazione dinamica

- $M[x,z]$: soluzione ottimale del sottoalbero di T che ha radice x, sotto la condizione che x abbia etichetta z
- $M[x,z] = 0$, se x è una foglia con etichetta z
- $M[x,z] = +\infty$, se x è una foglia con etichetta diversa da z
- $M[x,z] = \sum_{f \in F(x)} \min_s \{w(z,s) + M[f,s]\}$, dove $F(x)$ è l'insieme dei figli di x in T, se x è un nodo interno
- soluzione ottimale $\min_s \{M[r,s]\}$, dove r è la radice di T

Algoritmo Fitch

Solo per il caso non pesato, albero T binario

Algoritmo

- $S(x) = \lambda_c(x)$, se x è una foglia
- $S(x) = S(f_l) \cap S(f_r)$, dove f_l e f_r sono i figli di x in T, se $S(f_l) \cap S(f_r) \neq \emptyset$
- $S(x) = S(f_l) \cup S(f_r)$, dove f_l e f_r sono i figli di x in T, se $S(f_l) \cap S(f_r) = \emptyset$

Unificazione

$B(x)$: insieme degli stati z tali che $M[x, z]$ è minimo.

Algoritmo Fitch

Solo per il caso non pesato, albero T binario

Algoritmo

- $S(x) = \lambda_c(x)$, se x è una foglia
- $S(x) = S(f_l) \cap S(f_r)$, dove f_l e f_r sono i figli di x in T, se $S(f_l) \cap S(f_r) \neq \emptyset$
- $S(x) = S(f_l) \cup S(f_r)$, dove f_l e f_r sono i figli di x in T, se $S(f_l) \cap S(f_r) = \emptyset$

Unificazione

$B(x)$: insieme degli stati z tali che $M[x, z]$ è minimo. $B(x) = S(x)$

Algoritmo Fitch

Solo per il caso non pesato, albero T binario

Algoritmo

- $S(x) = \lambda_c(x)$, se x è una foglia
- $S(x) = S(f_l) \cap S(f_r)$, dove f_l e f_r sono i figli di x in T, se $S(f_l) \cap S(f_r) \neq \emptyset$
- $S(x) = S(f_l) \cup S(f_r)$, dove f_l e f_r sono i figli di x in T, se $S(f_l) \cap S(f_r) = \emptyset$

Unificazione

$B(x)$: insieme degli stati z tali che $M[x, z]$ è minimo. $B(x) = S(x)$

Come estendere Fitch ad albero generico (sempre caso non pesato)?

Approcci basati su distanze.

Ultrametrica e orologio molecolare.

Alberi e distanze additive.

Proprietà

Sia T un albero binario senza radice e sia D la matrice delle distanze associata a T. Allora D soddisfa la condizione dei 4 punti.

Condizione dei 4 punti

Si consideri:

1. $D[v, w] + D[x, y]$
2. $D[v, x] + D[w, y]$
3. $D[v, y] + D[w, x]$

Il massimo dei tre valori è ottenuto da esattamente due dei 3 casi sopra

Algoritmo per matrice di distanze additive.

UPGMA

- Unweighted Pair Group with Arithmetic Mean
- $D(C_1, C_2) \leftarrow \frac{1}{|C_1||C_2|} \sum_{i \in C_1} \sum_{j \in C_2} D(i, j)$
- All'inizio $h = 0$ per ogni cluster/specie
- Fondi i due cluster C_1, C_2 con minimo $D(\cdot, cdot)$, ottenendo C
- Per ogni cluster $C^* \neq C$, $D(C, C^*) = \frac{1}{|C||C^*|} \sum_{i \in C} \sum_{j \in C^*} D(i, j)$
- $h(C) \leftarrow \frac{1}{2} D(C_1, C_2)$
- $h(C) - h(C_1)$ etichetta (C, C_1); $h(C) - h(C_2)$ etichetta (C, C_2)
- UPGMA produce ultrametrica

Neighbor Joining.

- $D(C_1, C_2) \leftarrow \frac{1}{|C_1||C_2|} \sum_{i \in C_1} \sum_{j \in C_2} D(i, j)$
- $u(C) \leftarrow \frac{1}{\text{num. cluster} - 2} \sum_{C_3} D(C, C_3)$
- All'inizio $h = 0$ per ogni cluster/specie
- Fondi i due cluster C_1, C_2 con minimo $D(C_1, C_2) - u(C_1) - u(C_2)$, ottenendo C
- Per ogni cluster $C^* \neq C$, $D(C, C^*) = \frac{1}{|C||C^*|} \sum_{i \in C} \sum_{j \in C^*} D(i, j)$
- $\frac{1}{2}(D(C_1, C_2) + u(C_1) - u(C_2))$ etichetta (C, C_1)
- $\frac{1}{2}(D(C_1, C_2) + u(C_2) - u(C_1))$ etichetta (C, C_2)

Modelli di evoluzione.

- Probabilità di transizione fra stati (A, C, G, T).
- dipende dal tempo trascorso fra i due eventi
- tasso istantaneo di mutazione
- probabilità di mutazione *in una generazione*: somma su ogni riga $= 1$

J. Felsenstein. Theoretical Evolutionary Genetics

Modelli di evoluzione: Jukes-Cantor.

- ogni mutazione è equiprobabile
- $1-\mu$: nessuna mutazione
- $\mu/3$: mutazione

Modelli di evoluzione: Kimura 2 parametri

- Distinzione transizioni ($A \longleftrightarrow G$, $C \longleftrightarrow T$), transversioni
- $1 - \mu$: nessuna mutazione
- $\frac{R}{R+1}\mu$: probabilità transizione
- $\frac{1}{2(R+1)}\mu$: probabilità di trasversione $A \longleftrightarrow C$ o $G \longleftrightarrow T$
- $\frac{1}{2(R+1)}\mu$: probabilità di trasversione $A \longleftrightarrow T$ o $C \longleftrightarrow G$
- $R = \frac{R}{R+1}\mu / \left(2\frac{1}{2(R+1)}\mu\right)$: rapporto probabilità di transizioni / probabilità trasversioni

Modelli di evoluzione: General time-reversible

- matrice simmetrica
- consequenza: alberi senza radice

Massima verosimiglianza.

Licenza d'uso