



SEEMAP - 2021

Utilizando prioris de complexidade penalizada para estimação de tamanho de uma população a partir de filogenias

CRISTIANA APARECIDA NOGUEIRA COUTO
ORIENTADOR: LUIZ MAX CARVALHO

Tópicos desta Apresentação

Introdução

Justificativa

Métodos

Discussões

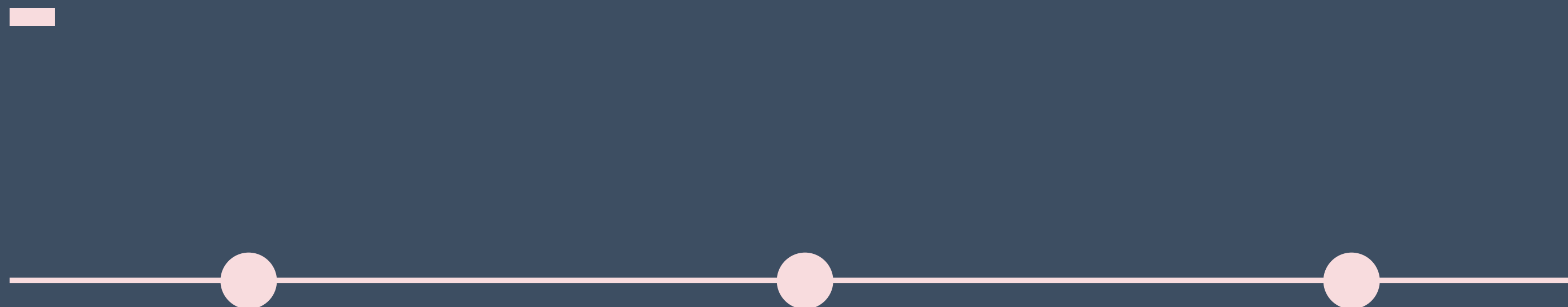
Considerações finais

Referências bibliográficas

Neste trabalho propõe-se um estudo de modelagem estatística bayesiana analisando a escolha de prioris para estimação de um fenômeno biológico.

1. Introdução

Sequência de apresentação



ENTENDO O
FENÔMENO
BIOLÓGICO A
SER
INVESTIGADO

E porque deseja-se estudá-lo

MODELOS
MATEMÁTICOS
EXISTENTES

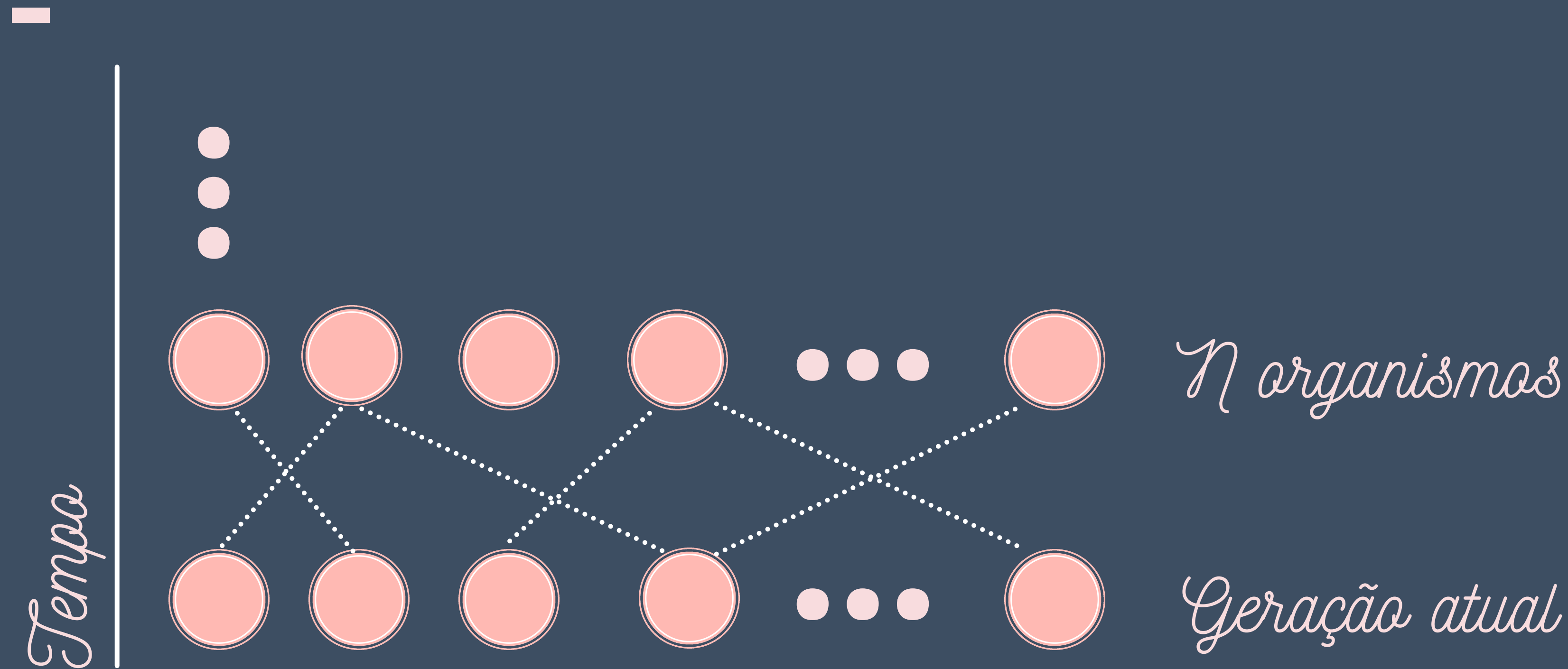
Quais as suas características?
Quais os parâmetros? Entre
outros ...

ANÁLISES
PROPOSTAS

Quais as modificações
propostas para o modelo e
qual a razão de fazê-las

O processo genealógico

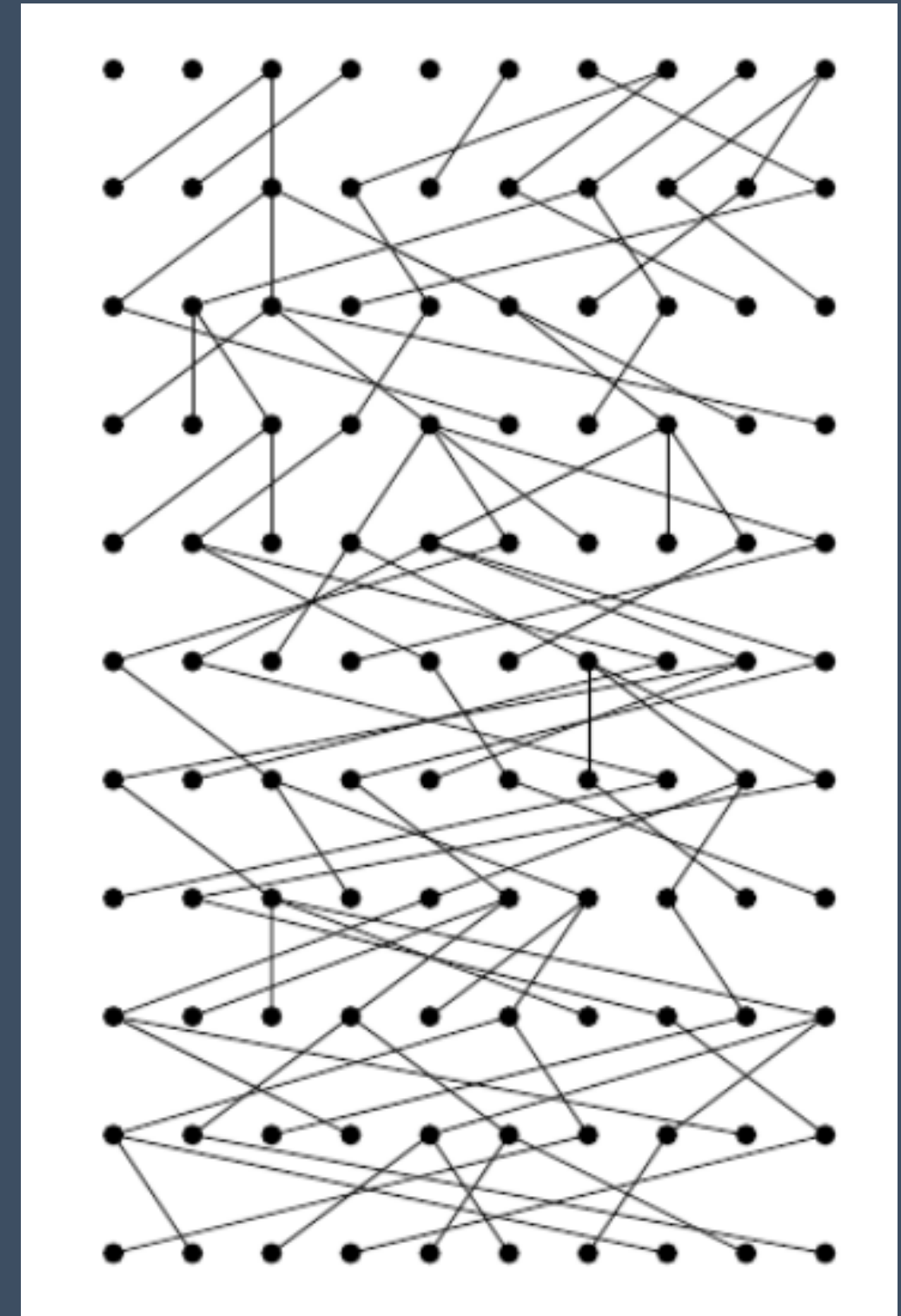
05



O processo genealógico

—

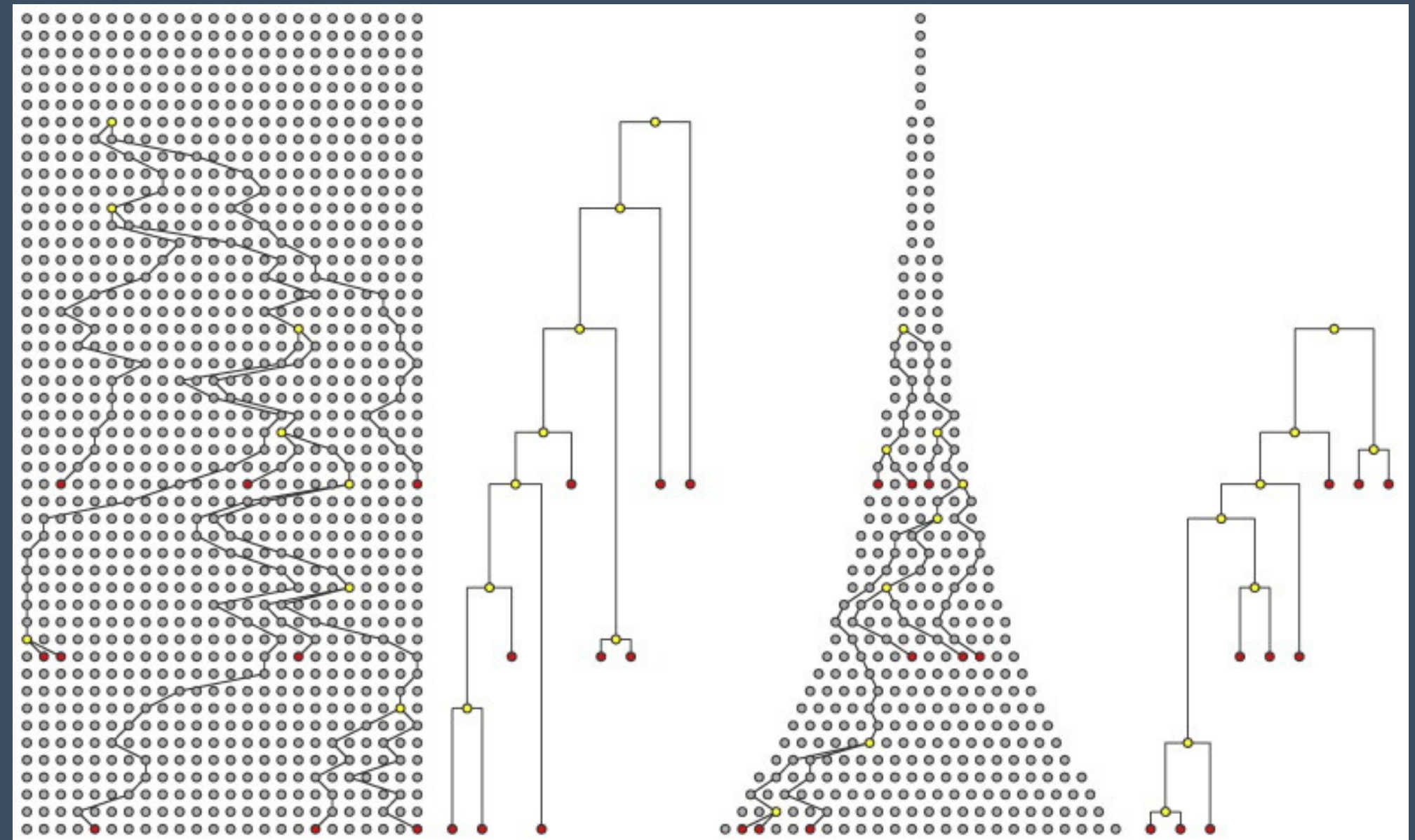
- Modelo Wright-Fisher de evolução;
- População constante;



FONTE: (NORDBORG, 2004)

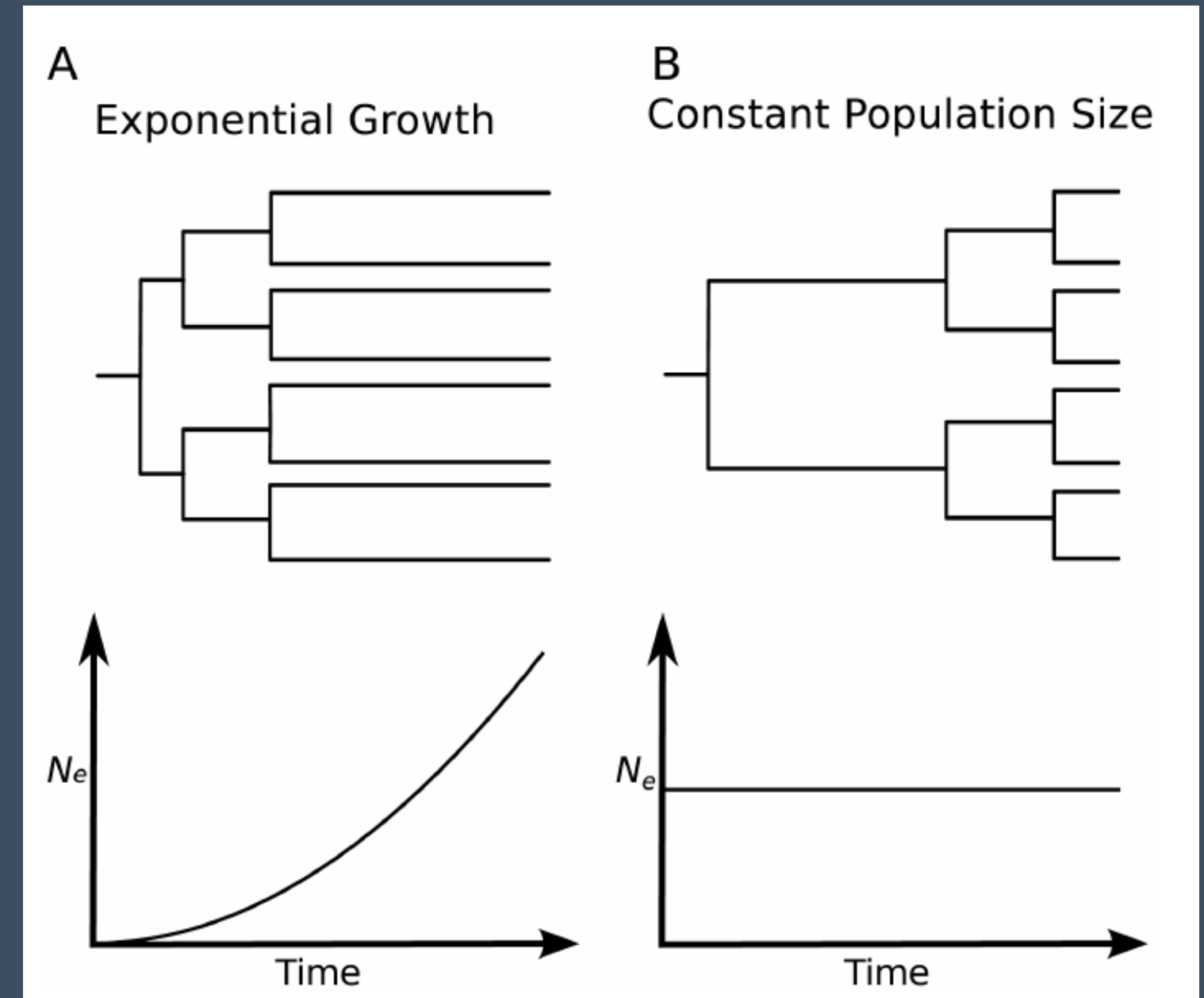
Amostra da população e árvore filogenética

- Fazer inferências sobre a população total a partir de amostras da população;



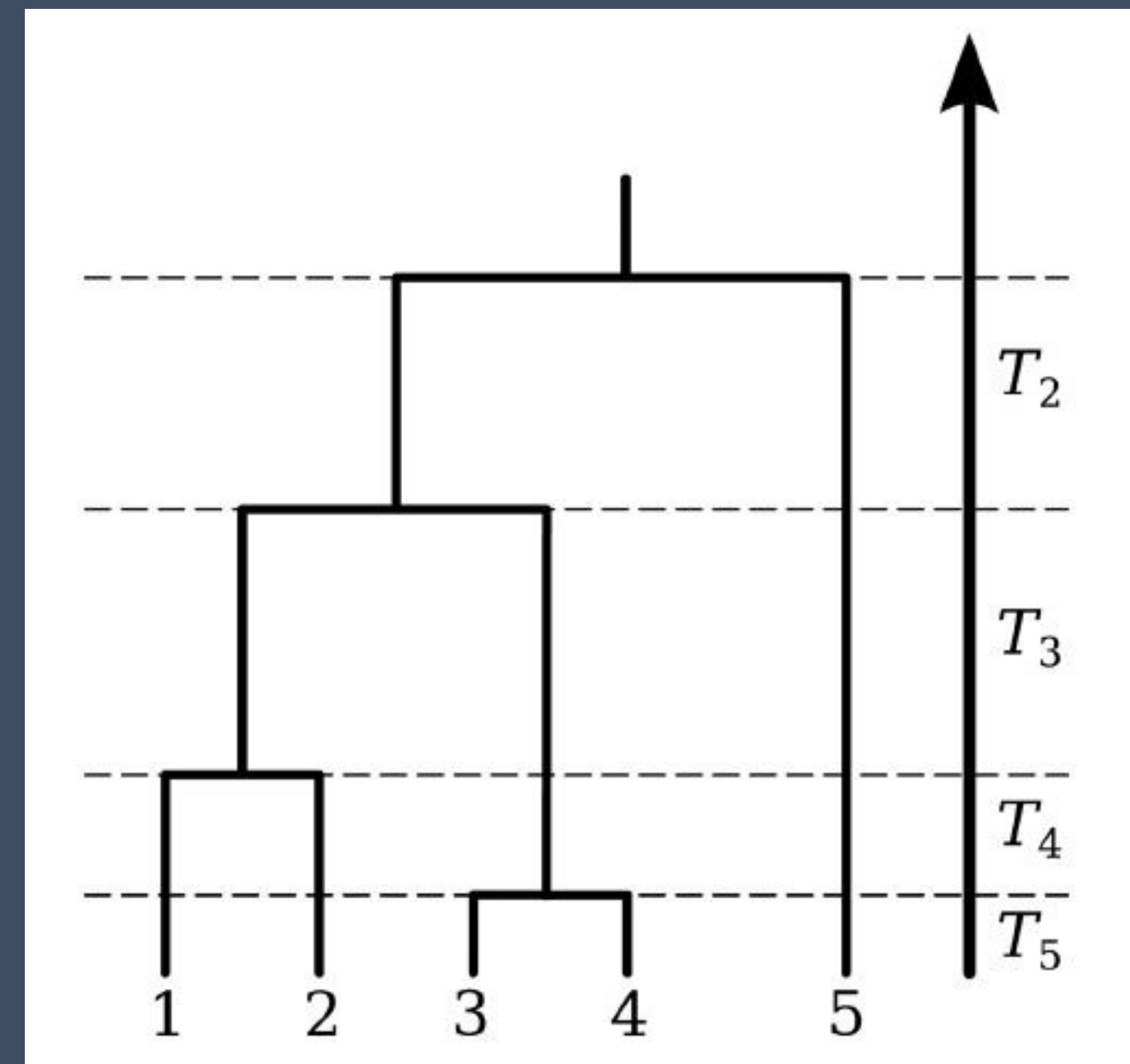
Crescimento da população

- Figura idealizada de filogenias de vírus que mostram os efeitos das mudanças no tamanho da população viral.



Tempos de coalescência

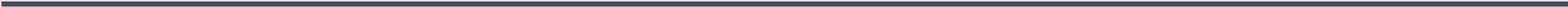
- Cada vez que voltamos no tempo, as linhagens coalescem quando um ou mais indivíduos são gerados pelo mesmo indivíduo;
- O número de linhagens se reduz até chegar a uma;
- TMRCA



Revisão de literatura



Conjunto de dados	Descrição do objetivo
63 sequências de HCV, vírus transmissor da hepatite C, amostrados em 1993 no Egito.	Investigar a dinâmica populacional do HCV no Egito (MININ; BLOOMQUIST; SUCHARD, 2008)
Três conjuntos de dados correspondendo a três épocas gripais, período recorrente anual caracterizado pelos surtos de influenza	Investigar a dinâmica populacional intra-sazonal da influenza (MININ; BLOOMQUIST; SUCHARD, 2008)
399 sequências de HIV-1, amostradas no Senegal entre 1990 e 2014 . Todas as 179 sequências são do subtipo CRF02_AG.	Inferir a função demográfica(DIDELOT; VOLZ, 2021)




Motivação



Num contexto de aplicação epidemiológica, por exemplo, quando aplicada a dados genéticos de patógenos, a inferência do tamanho da população efetiva também pode fornecer informações importantes sobre a dinâmica epidemiológica de uma infecção.

2. Modelos

Modelo Demográfico por Partes:

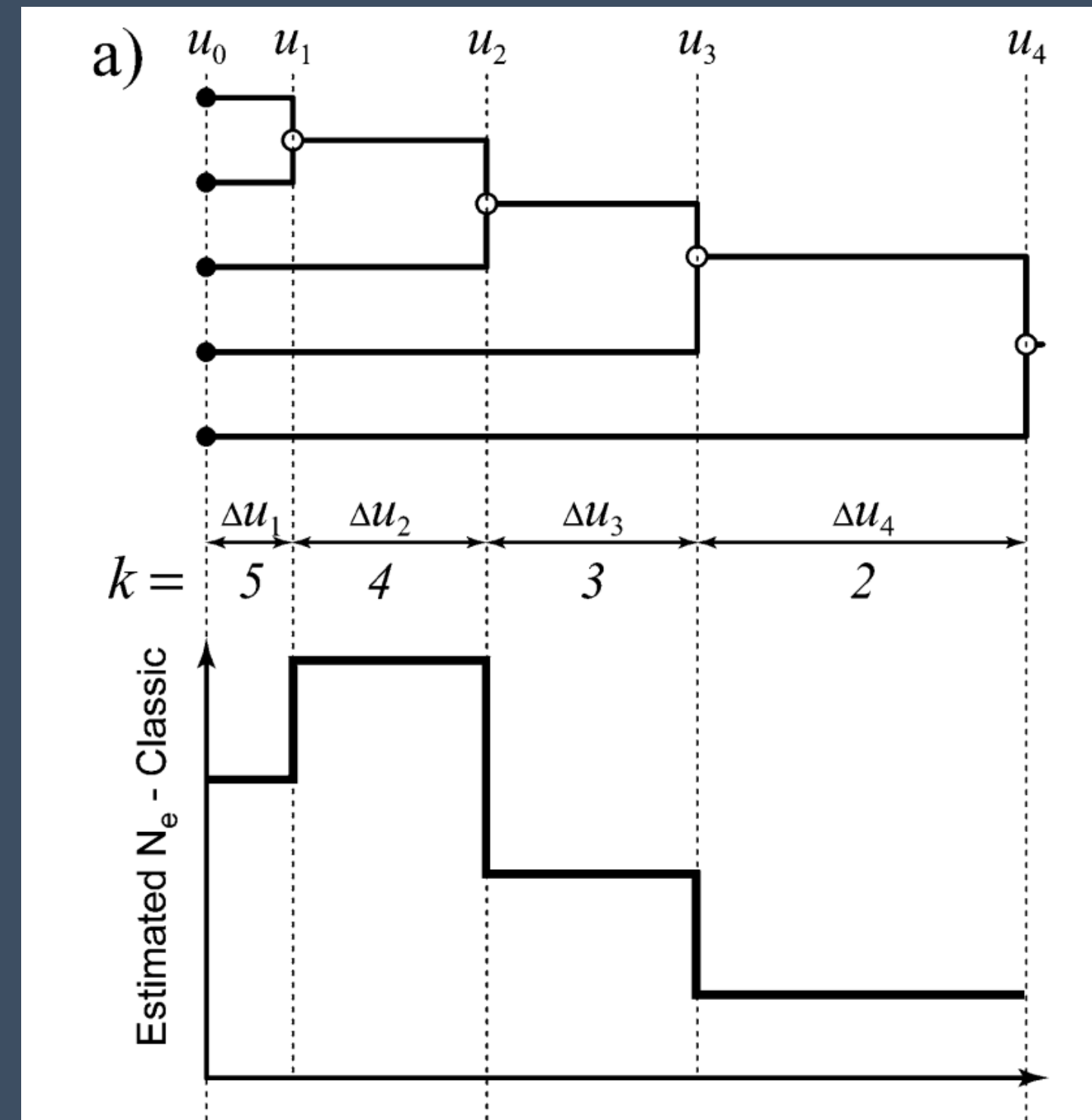


Seja uma árvore filogenética T com n folhas. Seja $s = (s_2, s_3, \dots, s_n)$ os intervalos de inter-coalescência de T , ou seja, intervalos entre os eventos de coalescência.

Seja θ o tamanho da população, onde $\theta = (\theta_2, \dots, \theta_n)$.

Modelo skyline clássico

- A mudança no tamanho efetivo da população coincide com os tempos de coalescência;
- Função escada;



- Supõe que o tamanho da população muda suavemente ao longo do tempo;
- Define um processo GMRF como priori no logaritmo do tamanho efetivo da população com um parâmetro de precisão τ .

Nesse modelo, precisamos inferir o parâmetro de precisão τ que é desconhecido.

Modelo Skyrider

$$Pr(s|\theta) = \prod_{i=2}^n Pr(s_k|\theta_k) \quad (1)$$

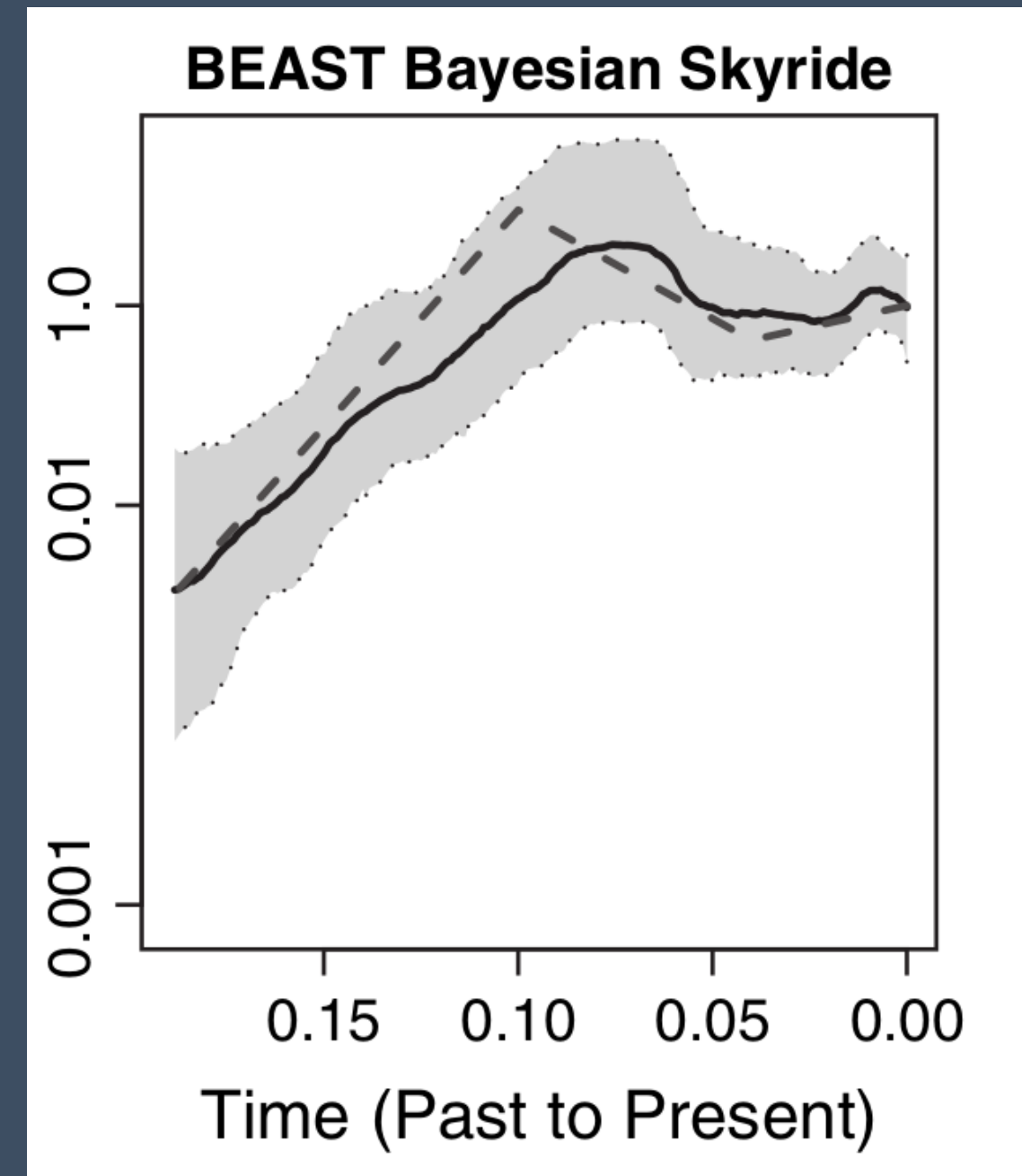
Transformação $\gamma_k = \log(\theta_k)$, $k = 2, \dots, n$.

$$Pr(\gamma|\tau) \propto \tau^{\frac{n-2}{2}} \exp\left(\frac{-\tau}{2} \sum_{k=2}^{n-1} \frac{(\gamma_{k+1} - \gamma_k)^2}{\delta_k}\right) \quad (2)$$



Modelo Skyrider

Estimação do tamanho efetivo de uma população com efeito gargalo



Objetivo



Busca-se entender a influência da escolha da distribuição a priori nas inferências sobre a dinâmica populacional obtidas a partir de árvores filogenéticas.

3. Métodos

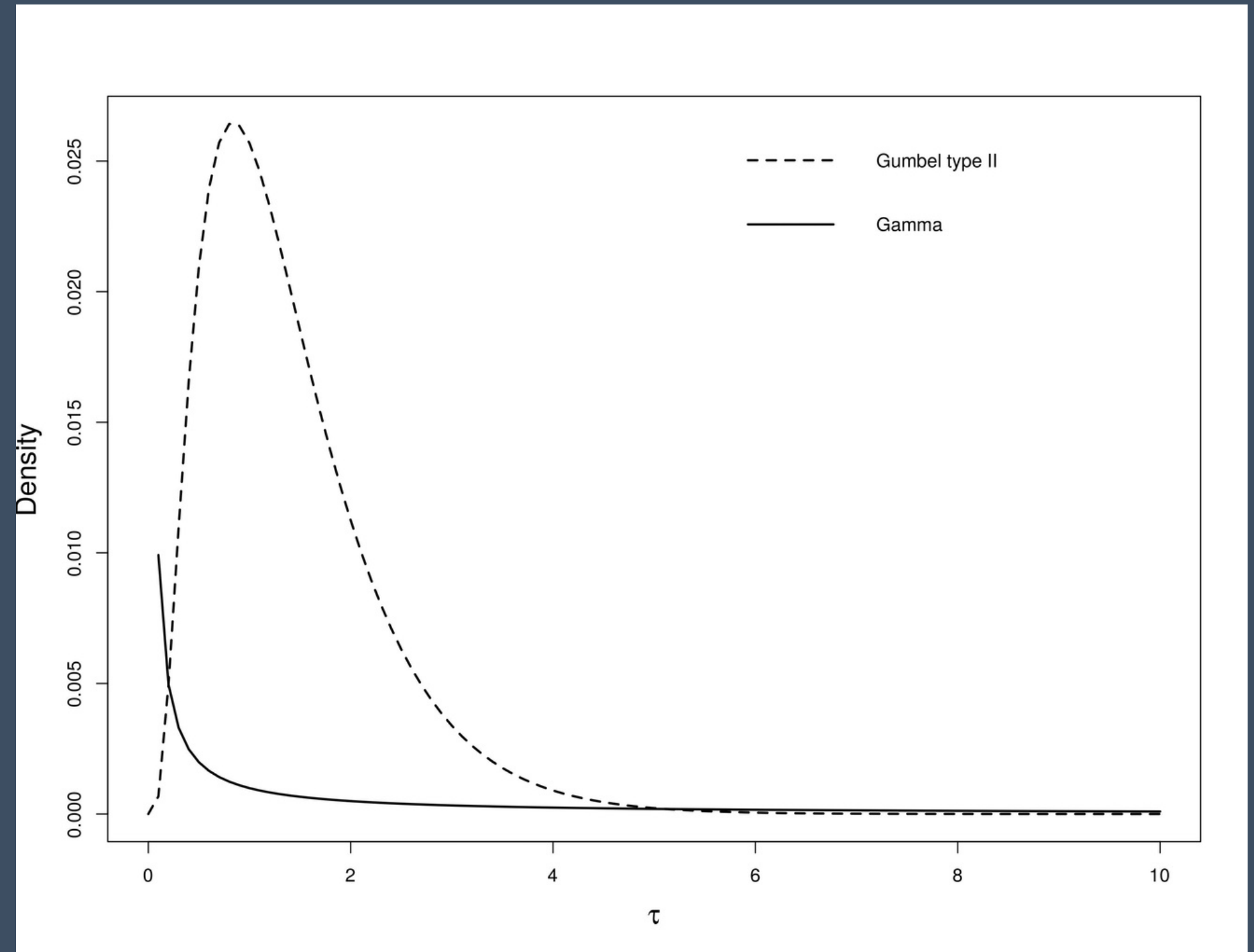
Prioris de Complexidade Penalizada



O trabalho de (SIMPSON et al., 2017) propõe um conceito para a construção de distribuições a priori que são robustas, invariantes à reparametrização e baseada em alguns princípios.

Prioris para o parâmetro de precisão τ

■



Experimentos com dados simulados:



- População constante;
- População exponencial;
- População que teve um efeito gargalo, ou seja, um evento que reduz drasticamente o tamanho de uma população.

Os conjuntos de dados estão sendo simulados com o pacote `phylodyn` do R.



Dados reais



Experimentos com dados reais:

- Dengue do tipo 4;
- Influenza H3N2;
- Outros conjuntos de dados comumente usadas na literatura, como as sequências de HIV amostradas no Egito,



Referências



CARVALHO, L. M. F. de. A better prior for the precision parameter in skyride/grid/track. 2021.



DIDELOT, X.; VOLZ, E. M. Maximum likelihood inference of pathogen population size history from a phylogeny. bioRxiv, Cold Spring Harbor Laboratory, 2021. Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/early/2021/01/19/2021.01.18.427056>>.



DRUMMOND, A. J. et al. Bayesian Coalescent Inference of Past Population Dynamics from Molecular Sequences. Molecular Biology and Evolution, v. 22, n. 5, p. 1185–1192, 02 2005. ISSN 0737-4038. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/molbev/msi103>> .



KÜHNERT, D.; WU, C.-H.; DRUMMOND, A. J. Phylogenetic and epidemic modeling of rapidly evolving infectious diseases. Infection, Genetics and Evolution, Elsevier BV, v. 11, n. 8, p. 1825–1841, dez. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.08.005>>.

MININ, V. N.; BLOOMQUIST, E. W.; SUCHARD, M. A. Smooth skyride through a rough skyline: Bayesian coalescent-based inference of population dynamics. Molecular Biology and Evolution, Oxford University Press (OUP), v. 25, n. 7, p. 1459–1471, abr. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/molbev/msn090>>.

NORDBORG, M. Coalescent theory. Handbook of statistical genetics, Wiley Online Library, 2004.



Referências



SIMPSON, D. et al. Penalising model component complexity: A principled, practical approach to constructing priors. Statistical Science, Institute of Mathematical Statistics, v. 32, n. 1, fev. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1214/16-sts576>>.



VOLZ, E. M.; KOELLE, K.; BEDFORD, T. Viral phylodynamics. PLoS Computational Biology, Public Library of Science (PLOS), v. 9, n. 3, p. e1002947, mar. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002947>>.



OBRIGADA PELA ATENÇÃO!



CONTATO:

email:

cristiana.couto@fgv.edu.br

luiz.fagundes@fgv.br



AGRADECIMENTOS:

- Centro para o Desenvolvimento da Matemática e Ciências – CDMC

See Ya!

