

Elementi di Bioinformatica

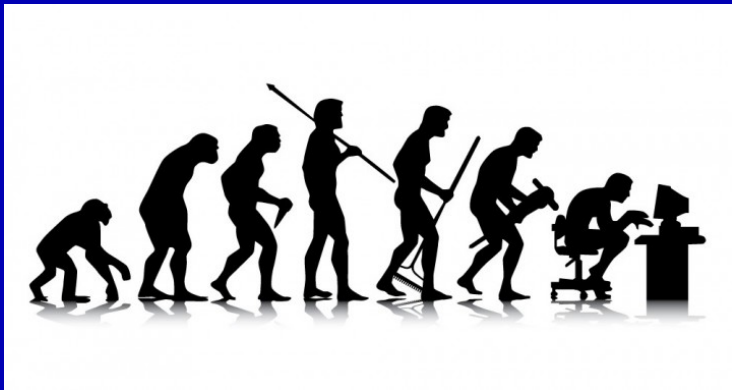
Gianluca Della Vedova

Univ. Milano-Bicocca
<https://gianluca.dellavedova.org>

24 novembre 2020

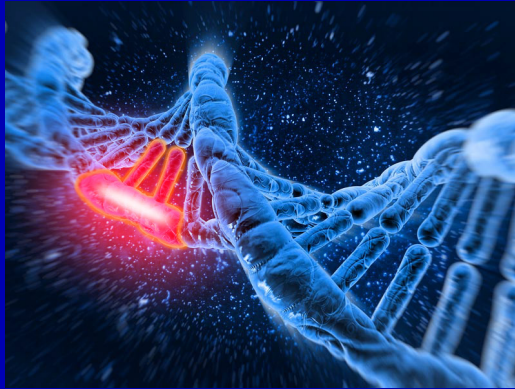
Alberi evolutivi

Evoluzione



- Effetti visibili in generazioni
- Mutazioni casuali

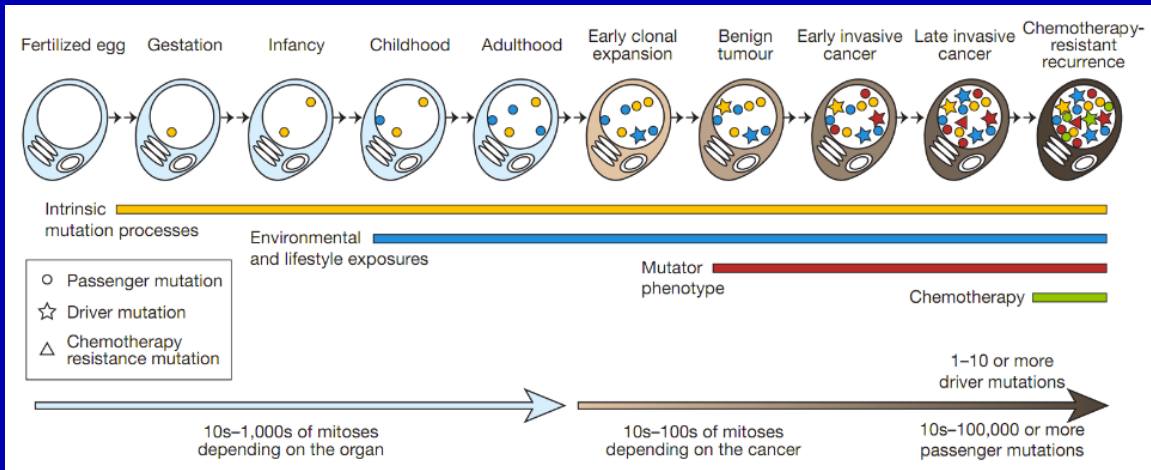
Mutazioni reali



Mutazione fantasiosa

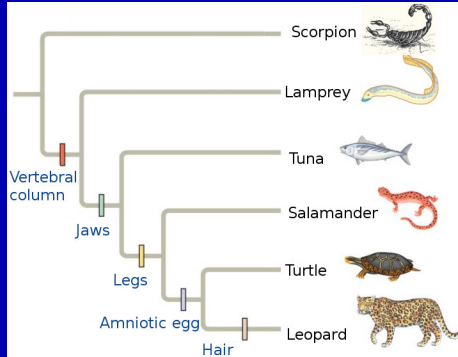


Evoluzione in un individuo



■ Cellule **accumulano** mutazioni durante la vita

Evoluzione basata su caratteri



Regola 1 (semplice)

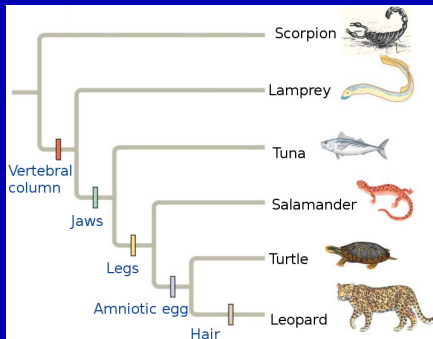
Ogni carattere è acquisito **esattamente una volta** nell'albero.

Filogenesi perfetta

	A	J	H	L	V
Scorpione	0	0	0	0	0
Anguilla	0	0	0	0	1
Tonno	0	1	0	0	1
Salamandra	0	1	0	1	1
Tartaruga	1	1	0	1	1
Leopardo	1	1	1	1	1

Problema

- Input: matrice binaria M
- Output: un albero che **spiega** M , se esiste



Algorithm di Gusfield — lineare

- 1 Radix Sort delle colonne, in ordine decrescente (anche del numero di 1)
- 2 Costruire l'albero, una specie alla volta

Caratteri e stati

Cambio di stato

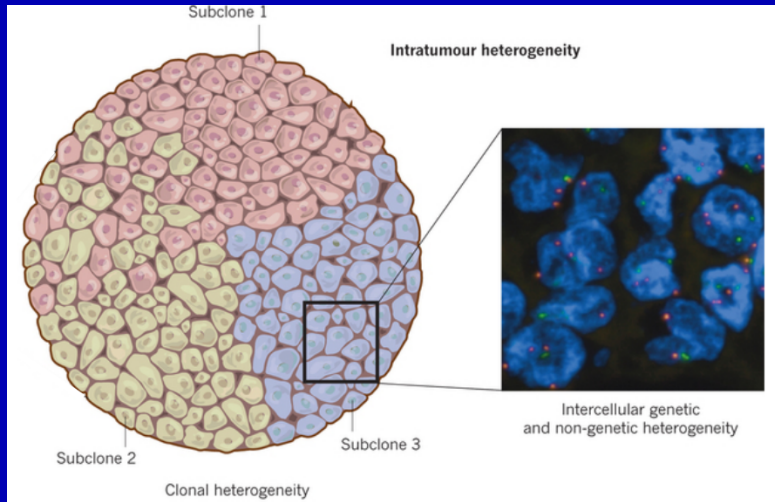
- Un carattere c è **acquisito** \Rightarrow lo stato di c passa da 0 a 1 in un arco
- Un carattere c è **perso** \Rightarrow lo stato di c passa da 1 a 0 in un arco (**backmutation**)

Modelli di evoluzione

Ogni carattere c è acquisito **esattamente una volta** nell'albero.

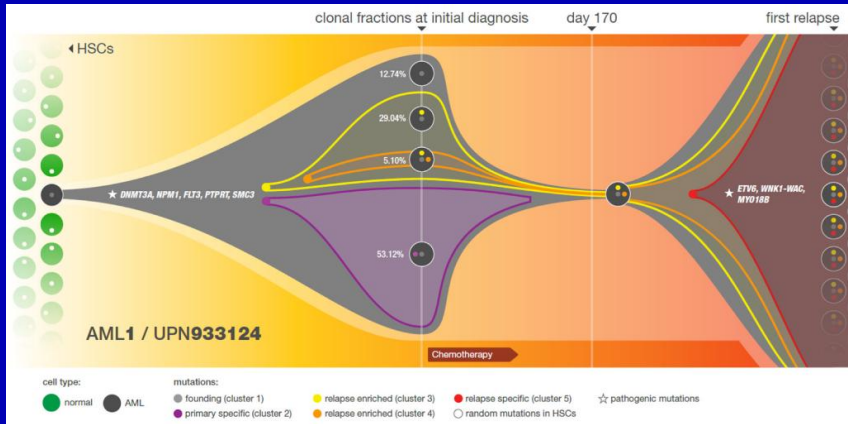
- 1 Filogenesi perfetta: nessuna backmutation
- 2 Filogenesi persistente: ogni carattere può essere perso al massimo una volta nell'albero. **modello 012**
- 3 **Dollo**: backmutations senza limiti

Tumori



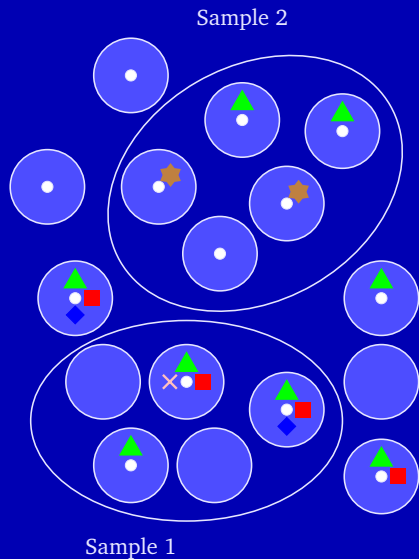
- Un **tumore** contiene sia cellule cancerose che sane
- Un **tumore** è un miscuglio di cloni (sottopopolazioni) diverse.

Evoluzione tumorale



- I cloni compaiono con numerosità differente nel tumore

Evoluzione tumorale



- Un **campione** contiene diversi cloni
- Per ogni campione, abbiamo la **frequenza** con cui ogni mutazione appare
- matrice di frequenze F

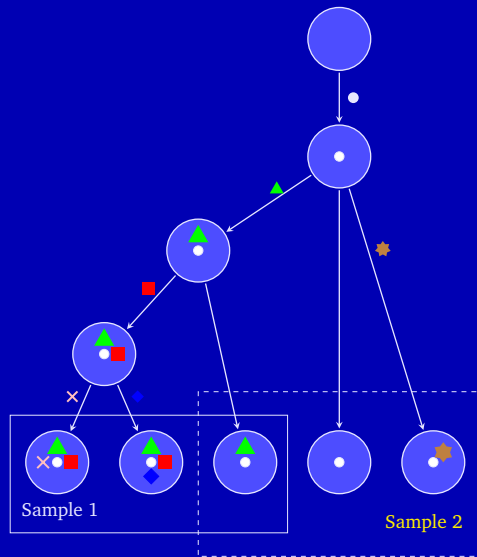


S_1	0.2	0.6	0.6	0.4	0.2	0.0
S_2	0.0	0.4	1.0	0.0	0.0	0.4

Calcolare l'evoluzione tumorale

Matrice B spiegata da 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



Approcci basati su parsimonia.

- Piccola (topologia nota) vs grande (topologia ignota)
- Algoritmo di Fitch
- Algoritmo di Sankoff
- Confronto

Piccolo problema di parsimonia

Istanza

- Matrice M con n specie e insieme di m 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

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

Algoritmo Fitch

Solo per il caso non pesato, albero T binario

Algoritmo

$S(x)$ è l'insieme di stati ottimali per il nodo x . Nessuna restrizione sull'insieme degli stati.

- $S(x) = \lambda_c(x)$, 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 $P[x, z]$ è minimo.

Algoritmo Fitch

Solo per il caso non pesato, albero T binario

Algoritmo

$S(x)$ è l'insieme di stati ottimali per il nodo x . Nessuna restizione sull'insieme degli stati.

- $S(x) = \lambda_c(x)$, 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 $P[x, z]$ è minimo. **$B(x) = S(x)$**

Algoritmo Fitch

Solo per il caso non pesato, albero T binario

Algoritmo

$S(x)$ è l'insieme di stati ottimali per il nodo x . Nessuna restrizione sull'insieme degli stati.

- $S(x) = \lambda_c(x)$, 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 $P[x, z]$ è minimo. **$B(x) = S(x)$**

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

Approcci basati su distanze.

Distanza

$d : S \times S \mapsto \mathbb{R}^+$ tale che:

- 1 $d(a, b) = 0 \iff a = b, \forall a, b \in S$
- 2 $d(a, b) = d(b, a), \forall a, b \in S$ (simmetria)
- 3 $d(a, b) \leq d(a, c) + d(c, b), \forall a, b, c \in S$ (disuguaglianza triangolare)

definizione

$d : S \times S \mapsto \mathbb{R}^+$ tale che:

- 1 $d(a, b) = 0 \iff a = b, \forall a, b \in S$
- 2 $d(a, b) = d(b, a), \forall a, b \in S$ (simmetria)
- 3 $d(a, b) \leq d(a, c) + d(c, b), \forall a, b, c \in S$ (disuguaglianza triangolare)
- 4 $\max\{d(a, b), d(a, c), d(c, b)\}$ ottenuto da almeno 2 casi, $\forall a, b, c \in S$

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.

Tripla degenerare

Siano x, y, z tre specie e sia D la matrice di distanza. Allora la tripla (x, y, z) è **degenerare** se $D[x, y] + D[x, z] = D[y, z]$.

Sbilancio

Siano x, y, z tre specie e sia D la matrice di distanza. Allora lo sbilancio di x rispetto a (y, z) è $S(x, y, z) = D[x, y] + D[x, z] - D[y, z]$.

- 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.

- $D(C_1, C_2) \leftarrow \frac{1}{|C_1||C_2|} \sum_{i \in C_1} \sum_{j \in C_2} D(i, j)$
- $u(C) \leftarrow \frac{1}{\text{num. cluster}-2} \sum_{C_3} D(C, C_3)$
- 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 ($A \leftrightarrow G, C \leftrightarrow T$), transversioni
- $1 - \mu$: nessuna mutazione
- $\frac{R}{R+1}\mu$: probabilità transizione
- $\frac{1}{2(R+1)}\mu$: probabilità di trasversione $A \leftrightarrow C$ o $G \leftrightarrow T$
- $\frac{1}{2(R+1)}\mu$: probabilità di trasversione $A \leftrightarrow T$ o $C \leftrightarrow G$
- $R = \frac{R}{R+1}\mu / \left(2\frac{1}{2(R+1)}\mu\right)$: rapporto probabilità di transizioni / probabilità transversioni

Modelli di evoluzione: General time-reversible

- matrice simmetrica
- conseguenza: alberi senza radice

Massima verosimiglianza.

Licenza d'uso

Quest'opera è soggetta alla licenza Creative Commons: Attribuzione-Condividi allo stesso modo 4.0. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

Sei libero di riprodurre, distribuire, comunicare al pubblico, esporre in pubblico, rappresentare, eseguire, recitare e modificare quest'opera alle seguenti condizioni:

- **Attribuzione** — Devi attribuire la paternità dell'opera nei modi indicati dall'autore o da chi ti ha dato l'opera in licenza e in modo tale da non suggerire che essi avallino te o il modo in cui tu usi l'opera.
- **Condividi allo stesso modo** — Se alteri o trasformi quest'opera, o se la usi per crearne un'altra, puoi distribuire l'opera risultante solo con una licenza identica o equivalente a questa.