LGN5830 - Biometria de Marcadores Genéticos

Tópico 3: Mapas Genéticos I
Segregação Mendeliana

Antonio Augusto Franco Garcia

http://about.me/augusto.garcia

augusto.garcia@usp.br

Departamento de Genética
ESALQ/USP
2015

STATISTICAL GENETICS ·LAB· ESALQ / USP

USP ESALQ UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO DEPARTAMENTO DE GENÉTICA PIRACICABA, SP, BRAZIL

Conteúdo

Conteúdo

Conteúdo

Conteúdo

Testes de Hipóteses

Etapas

Cartoon Guide to Statistics

- Hipóteses

Step 1. *FORMULATE ALL HYPOTHESES.*

H_0, THE *NULL HYPOTHESIS*, IS USUALLY THAT THE OBSERVATIONS ARE THE RESULT PURELY OF *CHANCE*.

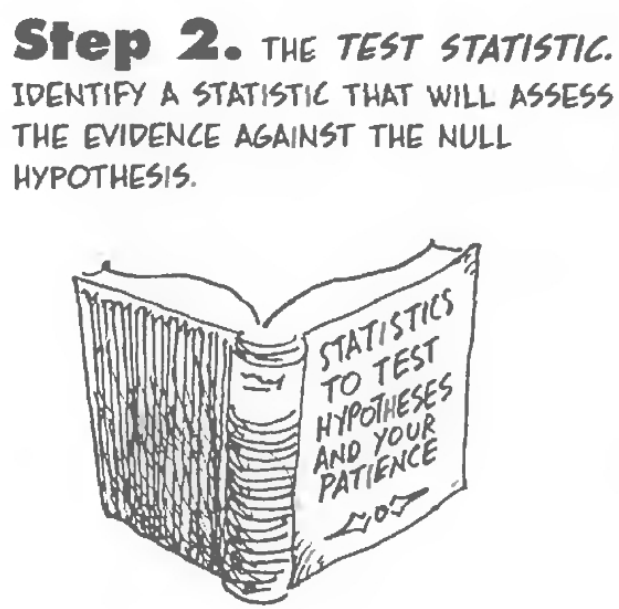
H_a, THE *ALTERNATE HYPOTHESIS*, IS THAT THERE IS A REAL EFFECT, THAT THE OBSERVATIONS ARE THE RESULT OF THIS REAL EFFECT, PLUS CHANCE VARIATION.

Testes de Hipóteses

Etapas

Cartoon Guide to Statistics

- Estatística do Teste

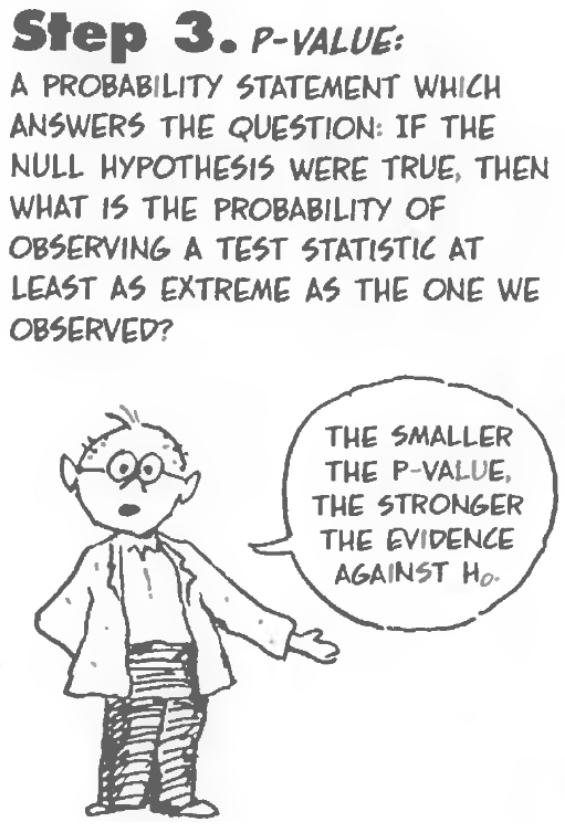


Testes de Hipóteses

Etapas

Cartoon Guide to Statistics

- Obtenha o *p-valor*



Etapas

Cartoon Guide to Statistics

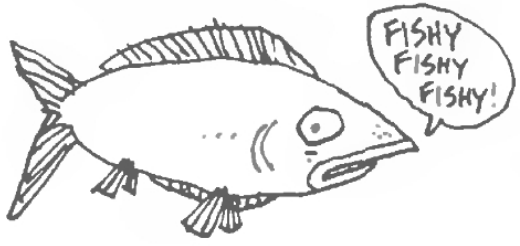
- Tome a decisão

Step 4. COMPARE THE P-VALUE TO A FIXED *SIGNIFICANCE LEVEL*, α.

α ACTS AS A CUT-OFF POINT BELOW WHICH WE AGREE THAT AN EFFECT IS STATISTICALLY SIGNIFICANT. THAT IS, IF

$$\text{P-VALUE} \leq \alpha$$

THEN WE *RULE OUT THE NULL HYPOTHESIS* H_0 AND AGREE THAT SOMETHING ELSE IS GOING ON.



Teste t

Exemplo: Diferença entre duas médias

- Uma população homogênea foi genotipada com um marcador dominante
- Deseja-se saber se o peso dos indivíduos é diferente em função do genótipo do marcador (presença/ausência)
- Dados:

$\mu_1 = 17.5$	$n_1 = 20$	$\sigma_1^2 = 7.4$
$\mu_2 = 15.0$	$n_2 = 18$	$\sigma_2^2 = 6.9$

- H_0: $\mu_1 = \mu_2$ *vs* H_a: $\mu_1 \neq \mu_2$
- Estatística:

$$t = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

Teste t

Exemplo: Diferença entre duas médias

- Uma população homogênea foi genotipada com um marcador dominante
- Deseja-se saber se o peso dos indivíduos é diferente em função do genótipo do marcador (presença/ausência)
- Dados:

$\mu_1 = 17.5$	$n_1 = 20$	$\sigma_1^2 = 7.4$
$\mu_2 = 15.0$	$n_2 = 18$	$\sigma_2^2 = 6.9$

- H_0: $\mu_1 = \mu_2$ *vs* H_a: $\mu_1 \neq \mu_2$
- Estatística:

$$t = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

Teste t

Exemplo: Diferença entre duas médias

- Uma população homogênea foi genotipada com um marcador dominante
- Deseja-se saber se o peso dos indivíduos é diferente em função do genótipo do marcador (presença/ausência)
- Dados:

$\mu_1 = 17.5$	$n_1 = 20$	$\sigma_1^2 = 7.4$
$\mu_2 = 15.0$	$n_2 = 18$	$\sigma_2^2 = 6.9$

- H_0: $\mu_1 = \mu_2$ *vs* H_a: $\mu_1 \neq \mu_2$
- Estatística:

$$t = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

Teste t

Exemplo: Diferença entre duas médias

- Uma população homogênea foi genotipada com um marcador dominante
- Deseja-se saber se o peso dos indivíduos é diferente em função do genótipo do marcador (presença/ausência)
- Dados:

$\mu_1 = 17.5$	$n_1 = 20$	$\sigma_1^2 = 7.4$
$\mu_2 = 15.0$	$n_2 = 18$	$\sigma_2^2 = 6.9$

- H_0: $\mu_1 = \mu_2$ vs H_a: $\mu_1 \neq \mu_2$
- Estatística:

$$t = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

Teste t

Exemplo: Diferença entre duas médias

- Uma população homogênea foi genotipada com um marcador dominante
- Deseja-se saber se o peso dos indivíduos é diferente em função do genótipo do marcador (presença/ausência)
- Dados:

$\mu_1 = 17.5$	$n_1 = 20$	$\sigma_1^2 = 7.4$
$\mu_2 = 15.0$	$n_2 = 18$	$\sigma_2^2 = 6.9$

- H_0: $\mu_1 = \mu_2$ *vs* H_a: $\mu_1 \neq \mu_2$
- Estatística:

$$t = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

Teste t

Exemplo: Diferença entre duas médias

$\mu_1 = 17.5$	$n_1 = 20$	$\sigma_1^2 = 7.4$
$\mu_2 = 15.0$	$n_2 = 18$	$\sigma_2^2 = 6.9$

- $t_{obs} = 2.88, t_{0.05;\,36} = 2.028$
- Conclusão?

Teste t

Exemplo: Diferença entre duas médias

$\mu_1 = 17.5$	$n_1 = 20$	$\sigma_1^2 = 7.4$
$\mu_2 = 15.0$	$n_2 = 18$	$\sigma_2^2 = 6.9$

- $t_{obs} = 2.88, t_{0.05;\,36} = 2.028$
- Conclusão?

Simulação

- População com $\mu = 16$ e $\sigma^2 = 7.15$ (distribuição normal)
- 10000 pares de amostras (com reposição) com $n_1 = 20$ e $n_2 = 18$
- Estatística t para cada par de amostras

Simulação

- População com $\mu = 16$ e $\sigma^2 = 7.15$ (distribuição normal)
- 10000 pares de amostras (com reposição) com $n_1 = 20$ e $n_2 = 18$
- Estatística t para cada par de amostras

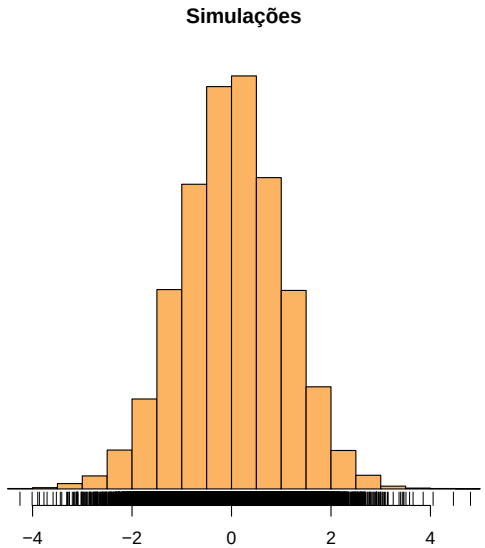
Simulação

- População com $\mu = 16$ e $\sigma^2 = 7.15$ (distribuição normal)
- 10000 pares de amostras (com reposição) com $n_1 = 20$ e $n_2 = 18$
- Estatística t para cada par de amostras

Simulação

- População com $\mu = 16$ e $\sigma^2 = 7.15$ (distribuição normal)
- 10000 pares de amostras (com reposição) com $n_1 = 20$ e $n_2 = 18$
- Estatística t para cada par de amostras

2.5%	97.5%
−2.040624	2.023649



Conteúdo

Decisão

- Neyman-Pearson: significativo ou não-significativo (comparação com o nível de significância)
- Fisher: uso dos *p-valores*

p-valor

Muito usado em Genética (e várias outras áreas), mas possui interpretação e significado pouco intuitivos.

- Fisher nunca disse explicitamente como os cientistas devem interpretar o *p-valor*
- Fisher: "... below p of 0.01 one can declare an effect (that is – significance), above 0.2 not (that is – insignificant), and in-between it might be smart to do another experiment."

Decisão

- Neyman-Pearson: significativo ou não-significativo (comparação com o nível de significância)
- Fisher: uso dos *p-valores*

p-valor

Muito usado em Genética (e várias outras áreas), mas possui interpretação e significado pouco intuitivos.

- Fisher nunca disse explicitamente como os cientistas devem interpretar o *p-valor*
- Fisher: "... below *p* of 0.01 one can declare an effect (that is – significance), above 0.2 not (that is – insignificant), and in-between it might be smart to do another experiment."

Decisão

- Neyman-Pearson: significativo ou não-significativo (comparação com o nível de significância)
- Fisher: uso dos *p-valores*

p-valor

Muito usado em Genética (e várias outras áreas), mas possui interpretação e significado pouco intuitivos.

- Fisher nunca disse explicitamente como os cientistas devem interpretar o *p-valor*
- Fisher: "... below *p* of 0.01 one can declare an effect (that is – significance), above 0.2 not (that is – insignificant), and in-between it might be smart to do another experiment."

Decisão

- Neyman-Pearson: significativo ou não-significativo (comparação com o nível de significância)
- Fisher: uso dos *p-valores*

p-valor

Muito usado em Genética (e várias outras áreas), mas possui interpretação e significado pouco intuitivos.

- Fisher nunca disse explicitamente como os cientistas devem interpretar o *p-valor*
- Fisher: "... below *p* of 0.01 one can declare an effect (that is – significance), above 0.2 not (that is – insignificant), and in-between it might be smart to do another experiment."

Testes de Hipóteses

- Abordagem frequentista: uso do *p-valor* e do α como evidências para se testar uma dada hipótese
- Para se testar hipóteses científicas, geralmente dois modelos são comparados: H_0: $\theta = 0$ e H_1: $\theta \neq 0$
- Testes estatísticos são realizados para medir desvios da hipótese de nulidade
- Há muita confusão na literatura sobre p e α

Testes de Hipóteses

- Abordagem frequentista: uso do *p-valor* e do α como evidências para se testar uma dada hipótese
- Para se testar hipóteses científicas, geralmente dois modelos são comparados: H_0: $\theta = 0$ e H_1: $\theta \neq 0$
- Testes estatísticos são realizados para medir desvios da hipótese de nulidade
- Há muita confusão na literatura sobre p e α

Testes de Hipóteses

- Abordagem frequentista: uso do *p-valor* e do α como evidências para se testar uma dada hipótese
- Para se testar hipóteses científicas, geralmente dois modelos são comparados: H_0: $\theta = 0$ e H_1: $\theta \neq 0$
- Testes estatísticos são realizados para medir desvios da hipótese de nulidade
- Há muita confusão na literatura sobre p e α

Testes de Hipóteses

- Abordagem frequentista: uso do *p-valor* e do α como evidências para se testar uma dada hipótese
- Para se testar hipóteses científicas, geralmente dois modelos são comparados: H_0: $\theta = 0$ e H_1: $\theta \neq 0$
- Testes estatísticos são realizados para medir desvios da hipótese de nulidade
- Há muita confusão na literatura sobre p e α

Testes de Hipóteses

VERDADEIRO OU FALSO?

(1) O *p-valor* é a probabilidade de estar errado caso H_0 seja verdadeiro

(2) O *p-valor* é a probabilidade observar falsos positivos

(3) Se $LOD = 3$, o *p-valor* é igual a 10^{-3}

FIQUE ATENTO! Um erro muito comum é assumir que α é o *p-valor* observado

SÃO EQUIVALENTES: falsa descoberta (false discovery), erro tipo I, falso positivo

Testes de Hipóteses

VERDADEIRO OU FALSO?

(1) O *p-valor* é a probabilidade de estar errado caso H_0 seja verdadeiro

(2) O *p-valor* é a probabilidade observar falsos positivos

(3) Se $LOD = 3$, o *p-valor* é igual a 10^{-3}

FIQUE ATENTO! Um erro muito comum é assumir que α é o *p-valor* observado

SÃO EQUIVALENTES: falsa descoberta (false discovery), erro tipo I, falso positivo

Testes de Hipóteses

VERDADEIRO OU FALSO?

(1) O *p-valor* é a probabilidade de estar errado caso H_0 seja verdadeiro
FALSO! Esta é a definição de α

(2) O *p-valor* é a probabilidade observar falsos positivos

(3) Se $LOD = 3$, o *p-valor* é igual a 10^{-3}

FIQUE ATENTO! Um erro muito comum é assumir que α é o *p-valor* observado

SÃO EQUIVALENTES: falsa descoberta (false discovery), erro tipo I, falso positivo

Testes de Hipóteses

VERDADEIRO OU FALSO?

(1) O *p-valor* é a probabilidade de estar errado caso H_0 seja verdadeiro
FALSO! Esta é a definição de α

(2) O *p-valor* é a probabilidade observar falsos positivos

(3) Se $LOD = 3$, o *p-valor* é igual a 10^{-3}

FIQUE ATENTO! Um erro muito comum é assumir que α é o *p-valor* observado

SÃO EQUIVALENTES: falsa descoberta (false discovery), erro tipo I, falso positivo

Testes de Hipóteses

VERDADEIRO OU FALSO?

(1) O *p-valor* é a probabilidade de estar errado caso H_0 seja verdadeiro
FALSO! Esta é a definição de α

(2) O *p-valor* é a probabilidade observar falsos positivos
FALSO!

(3) Se $LOD = 3$, o *p-valor* é igual a 10^{-3}

FIQUE ATENTO! Um erro muito comum é assumir que α é o *p-valor* observado

SÃO EQUIVALENTES: falsa descoberta (false discovery), erro tipo I, falso positivo

Testes de Hipóteses

VERDADEIRO OU FALSO?

(1) O *p-valor* é a probabilidade de estar errado caso H_0 seja verdadeiro
FALSO! Esta é a definição de α

(2) O *p-valor* é a probabilidade observar falsos positivos
FALSO!

(3) Se $LOD = 3$, o *p-valor* é igual a 10^{-3}

FIQUE ATENTO! Um erro muito comum é assumir que α é o *p-valor* observado

SÃO EQUIVALENTES: falsa descoberta (false discovery), erro tipo I, falso positivo

Testes de Hipóteses

VERDADEIRO OU FALSO?

(1) O *p-valor* é a probabilidade de estar errado caso H_0 seja verdadeiro
FALSO! Esta é a definição de α

(2) O *p-valor* é a probabilidade observar falsos positivos
FALSO!

(3) Se $LOD = 3$, o *p-valor* é igual a 10^{-3}
FALSO!

FIQUE ATENTO! Um erro muito comum é assumir que α é o *p-valor* observado

SÃO EQUIVALENTES: falsa descoberta (false discovery), erro tipo I, falso positivo

Testes de Hipóteses

VERDADEIRO OU FALSO?

(1) O *p-valor* é a probabilidade de estar errado caso H_0 seja verdadeiro
FALSO! Esta é a definição de α

(2) O *p-valor* é a probabilidade observar falsos positivos
FALSO!

(3) Se $LOD = 3$, o *p-valor* é igual a 10^{-3}
FALSO!

FIQUE ATENTO! Um erro muito comum é assumir que α é o *p-valor* observado

SÃO EQUIVALENTES: falsa descoberta (false discovery), erro tipo I, falso positivo

Testes de Hipóteses

VERDADEIRO OU FALSO?

(1) O *p-valor* é a probabilidade de estar errado caso H_0 seja verdadeiro
FALSO! Esta é a definição de α

(2) O *p-valor* é a probabilidade observar falsos positivos
FALSO!

(3) Se $LOD = 3$, o *p-valor* é igual a 10^{-3}
FALSO!

FIQUE ATENTO! Um erro muito comum é assumir que α é o *p-valor* observado

SÃO EQUIVALENTES: falsa descoberta (false discovery), erro tipo I, falso positivo

Testes de Hipóteses

Definição

O *p-valor* é definido como a probabilidade de observar valores mais extremos da estatística do teste sob H_0 do que o valor observado.
Sendo T a estatística do teste que assume valores positivos,

$$p = Pr(T \geq T_{obs}|H_0)$$

Testes de Hipóteses

Definição

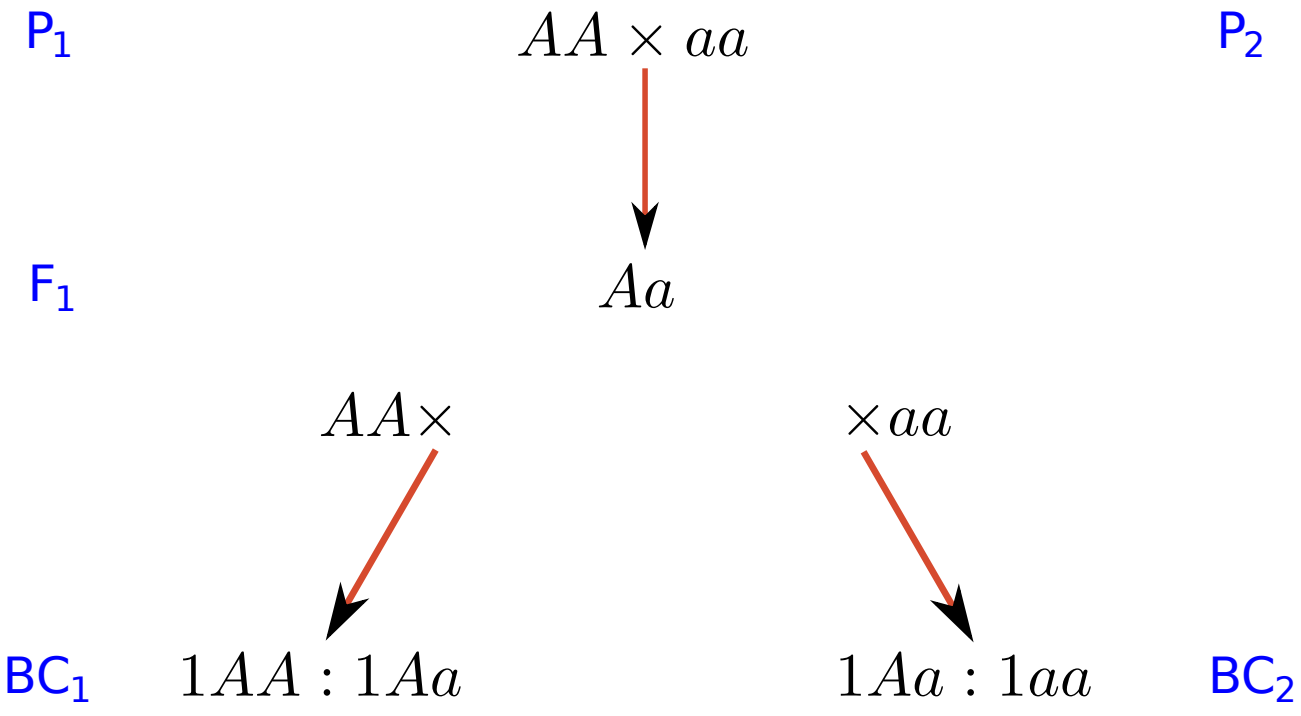
O *p-valor* é definido como a probabilidade de observar valores mais extremos da estatística do teste sob H_0 do que o valor observado. Sendo T a estatística do teste que assume valores positivos,

$$p = Pr(T \geq T_{obs}|H_0)$$

Conteúdo

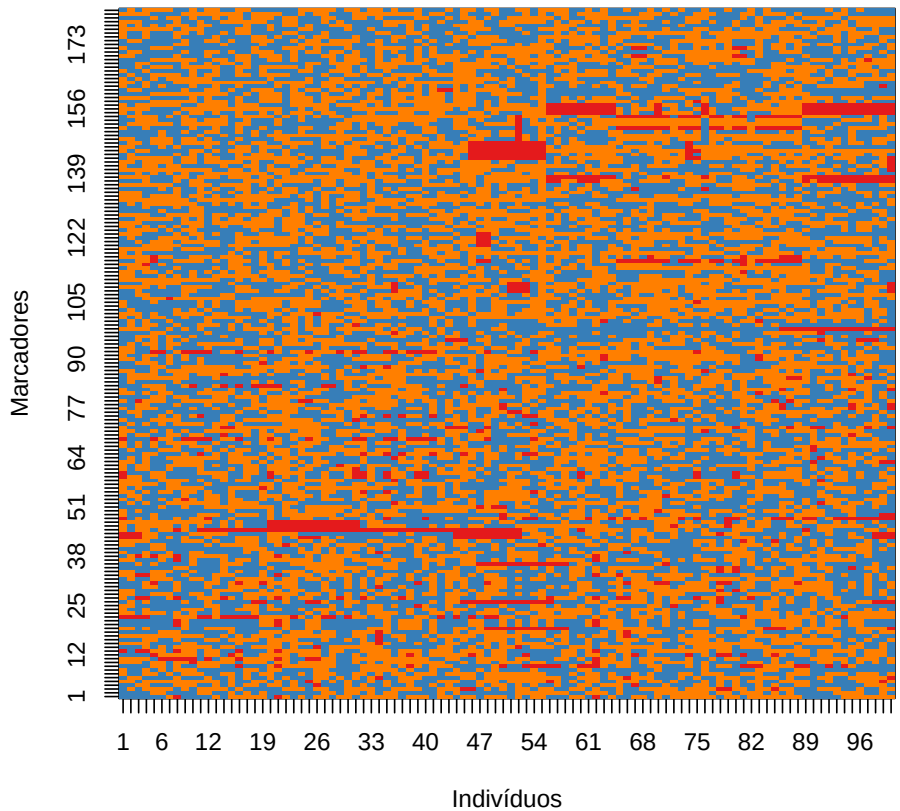
Retrocruzamentos

Fundamentos



Dados

Cana-de-açúcar (1:1), Garcia et al. 2006



Retrocruzamentos

	AA	Aa
Freq. esperada	$1/2$	$1/2$
n. esp.	$n/2$	$n/2$
n. obs.	n_1	n_2

$$\chi^2 = \sum \frac{(n.obs - n.esp)^2}{n.esp} = \frac{(n_1 - n/2)^2}{n/2} + \frac{(n_2 - n/2)^2}{n/2} =$$

$$= \frac{(n_1 - n_2)^2}{n} \sim \chi^2_1$$

Quantos GLs?

Retrocruzamentos

	AA	Aa
Freq. esperada	$1/2$	$1/2$
n. esp.	$n/2$	$n/2$
n. obs.	n_1	n_2

$$\chi^2 = \sum \frac{(n.obs - n.esp)^2}{n.esp} = \frac{(n_1 - n/2)^2}{n/2} + \frac{(n_2 - n/2)^2}{n/2} =$$

$$= \frac{(n_1 - n_2)^2}{n} \sim \chi^2_1$$

Quantos GLs?

Retrocruzamentos

	AA	Aa
Freq. esperada	$1/2$	$1/2$
n. esp.	$n/2$	$n/2$
n. obs.	n_1	n_2

$$\chi^2 = \sum \frac{(n.obs - n.esp)^2}{n.esp} = \frac{(n_1 - n/2)^2}{n/2} + \frac{(n_2 - n/2)^2}{n/2} =$$

$$= \frac{(n_1 - n_2)^2}{n} \sim \chi^2_1$$

Quantos GLs?

Retrocruzamentos

	AA	Aa
Freq. esperada	$1/2$	$1/2$
n. esp.	$n/2$	$n/2$
n. obs.	n_1	n_2

$$\chi^2 = \sum \frac{(n.obs - n.esp)^2}{n.esp} = \frac{(n_1 - n/2)^2}{n/2} + \frac{(n_2 - n/2)^2}{n/2} =$$

$$= \frac{(n_1 - n_2)^2}{n} \sim \chi^2_1$$

Quantos GLs?

1 (para $\theta = 1/2$)

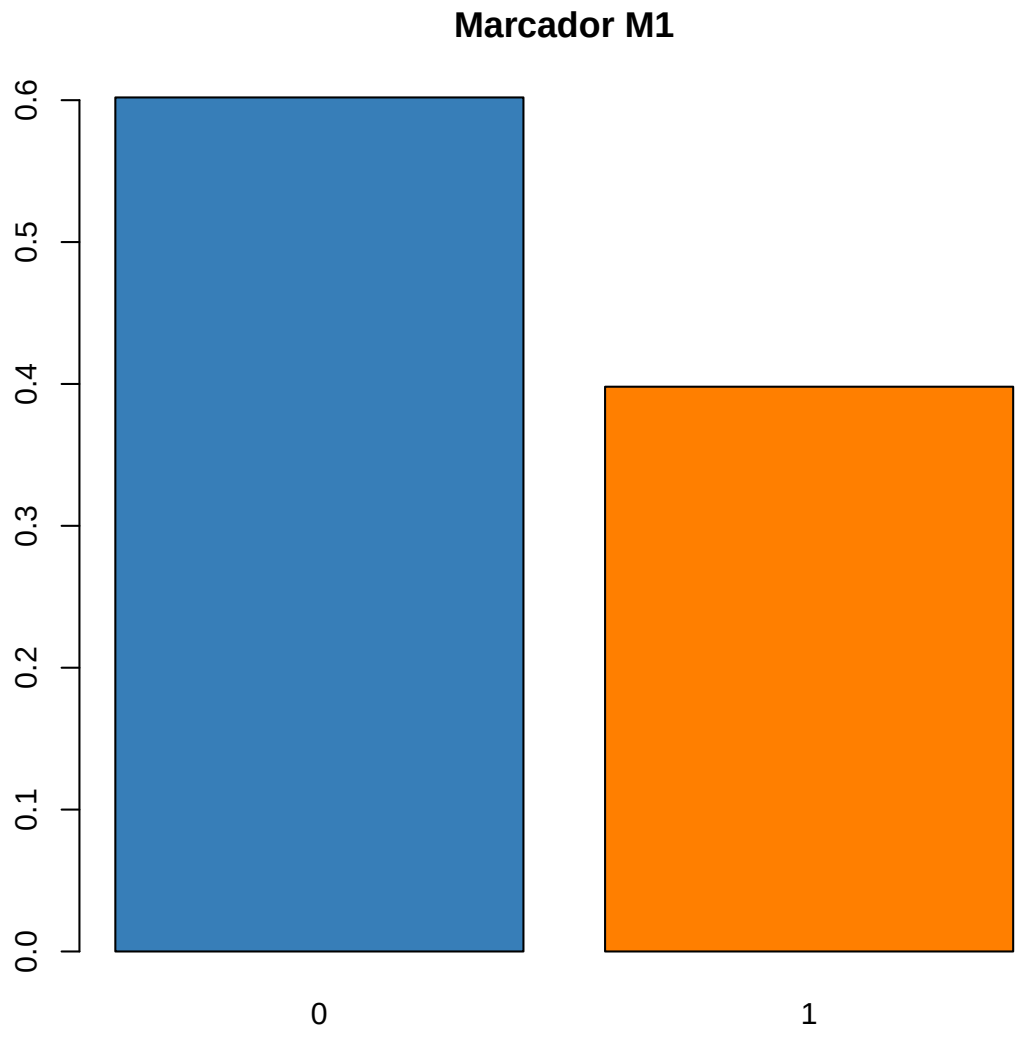
Retrocruzamento

- Faça o teste da segregação mendeliana para um dos marcadores

Exercício - Mouse data (RC)

	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	3	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
...														
100		1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
101		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
102		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
103		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Distribuição de frequências

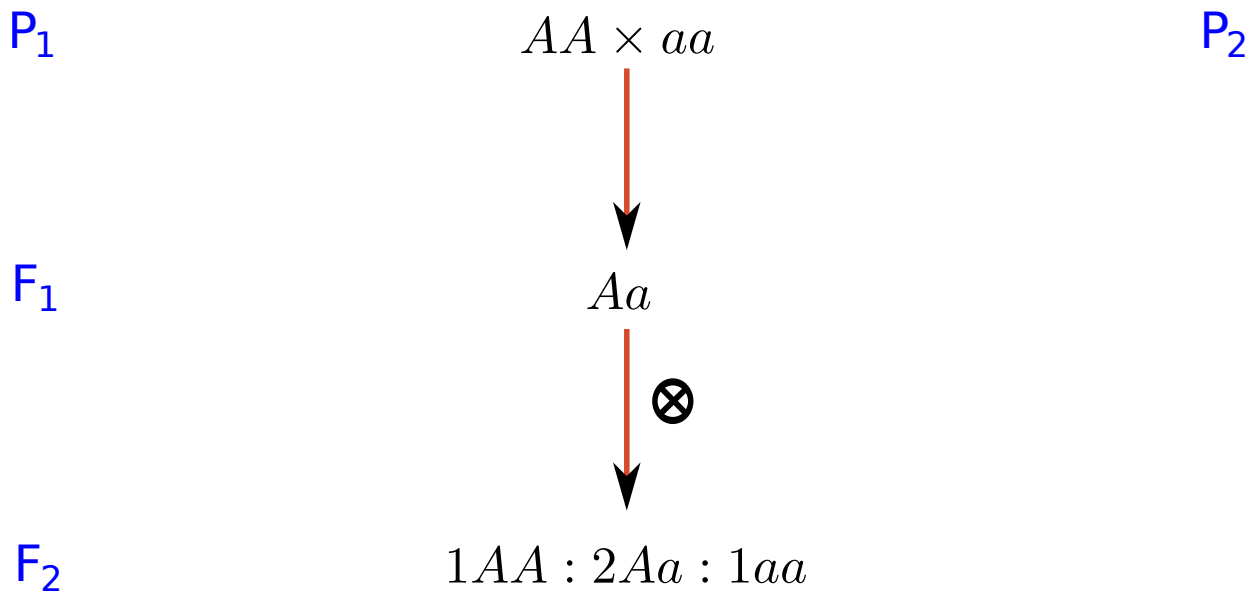


Resultados usando o R

```
       chi.square  p.valor
 [1,]  4.281553398 0.03852812
 [2,]  3.504854369 0.06118923
 [3,]  2.805825243 0.09392250
 [4,]  3.504854369 0.06118923
 [5,]  2.805825243 0.09392250
 [6,]  2.184466019 0.13940941
 [7,]  1.640776699 0.20021894
 [8,]  0.242718447 0.62224957
 [9,]  0.087378641 0.76753650
[10,] 0.087378641 0.76753650
[11,] 0.087378641 0.76753650
[12,] 0.009708738 0.92150913
[13,] 0.786407767 0.37518855
[14,] 0.242718447 0.62224957
```

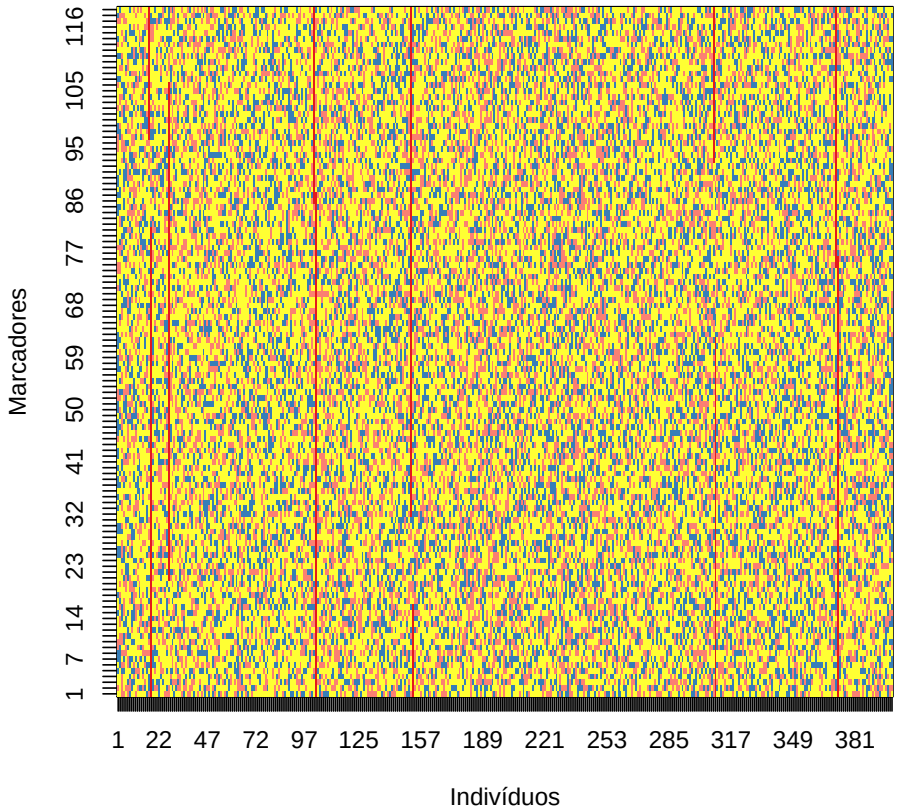
Populações F_2

Fundamentos



Dados

Milho (1:2:1), Sibov et al. 2003



Teste de Aderência

F_2

	AA	Aa	aa
Freq. esperada	$1/4$	$1/2$	$1/4$
n. esp.	$n/4$	$n/2$	$n/4$
n. obs.	n_1	n_2	n_3

$$\chi^2 = \sum \frac{(n.obs - n.esp)^2}{n.esp} = \frac{(n_1 - n/4)^2}{n/4} + \frac{(n_2 - n/2)^2}{n/2} +$$

$$+ \frac{(n_3 - n/4)^2}{n/4} \sim \chi^2_2$$

Quantos GL?

Teste de Aderência

F_2

	AA	Aa	aa
Freq. esperada	$1/4$	$1/2$	$1/4$
n. esp.	$n/4$	$n/2$	$n/4$
n. obs.	n_1	n_2	n_3

$$\chi^2 = \sum \frac{(n.obs - n.esp)^2}{n.esp} = \frac{(n_1 - n/4)^2}{n/4} + \frac{(n_2 - n/2)^2}{n/2} +$$

$$+ \frac{(n_3 - n/4)^2}{n/4} \sim \chi^2_2$$

Quantos GL?

Teste de Aderência

F_2

	AA	Aa	aa
Freq. esperada	$1/4$	$1/2$	$1/4$
n. esp.	$n/4$	$n/2$	$n/4$
n. obs.	n_1	n_2	n_3

$$\chi^2 = \sum \frac{(n.obs - n.esp)^2}{n.esp} = \frac{(n_1 - n/4)^2}{n/4} + \frac{(n_2 - n/2)^2}{n/2} +$$

$$+ \frac{(n_3 - n/4)^2}{n/4} \sim \chi^2_2$$

Quantos GL?

Teste de Aderência

F_2

	AA	Aa	aa
Freq. esperada	$1/4$	$1/2$	$1/4$
n. esp.	$n/4$	$n/2$	$n/4$
n. obs.	n_1	n_2	n_3

$$\chi^2 = \sum \frac{(n.obs - n.esp)^2}{n.esp} = \frac{(n_1 - n/4)^2}{n/4} + \frac{(n_2 - n/2)^2}{n/2} +$$

$$+ \frac{(n_3 - n/4)^2}{n/4} \sim \chi^2_2$$

Quantos GL?

Dois: θ_1 e θ_2 (multinomial)

RILs

	AA	aa
Freq. esperada	$1/2$	$1/2$
n. esp.	$n/2$	$n/2$
n. obs.	n_1	n_2

$$\chi^2 = \sum \frac{(n.obs - n.esp)^2}{n.esp} = \frac{(n_1 - n_2)^2}{n} \sim \chi^2_1$$

1 GL

Conteúdo

Polvo Paul

2010 FIFA World Cup

Teams	Stage	Date	Prediction	Result	Outcome
Germany vs Australia	Group stage	13 June	Germany[22]	4–0	Correct
Germany vs Serbia	Group stage	18 June	Serbia[22]	0–1	Correct
Ghana vs Germany	Group stage	23 June	Germany[22]	0–1	Correct
Germany vs England	Round of 16	27 June	Germany[23]	4-1	Correct
Argentina vs Germany	Quarter-finals	3 July	Germany[24]	0–4	Correct
Germany vs Spain	Semi-finals	7 July	Spain[25]	0–1	Correct
Uruguay vs Germany	3rd place play-off	10 July	Germany[26]	2–3	Correct
Netherlands vs Spain	Final	11 July	Spain[27]	0–1	Correct

Acaso?

- Qual a probabilidade de observar este evento (excluindo empates)?

Acaso?

- Qual a probabilidade de observar este evento (excluindo empates)?
- $\left(\frac{1}{2}\right)^8$
- 1 em 256

Acaso?

- Qual a probabilidade de observar este evento (excluindo empates)?
- $\left(\frac{1}{2}\right)^8$
- 1 em 256
- A fama do polvo começou após acertar o resultado de *Alemanha vs Inglaterra*

Acaso?

- Qual a probabilidade de observar este evento (excluindo empates)?
- $\left(\frac{1}{2}\right)^8$
- 1 em 256
- A fama do polvo começou após acertar o resultado de *Alemanha vs Inglaterra*
- Porém, com 178 indivíduos, há grande chance de alguém acertar o resultado de uma série de 8 jogos

Acaso?

- Qual a probabilidade de observar este evento (excluindo empates)?
- $\left(\frac{1}{2}\right)^8$
- 1 em 256
- A fama do polvo começou após acertar o resultado de *Alemanha vs Inglaterra*
- Porém, com 178 indivíduos, há grande chance de alguém acertar o resultado de uma série de 8 jogos
  - Qual a probabilidade de encontrar duas pessoas que fazem aniversário na mesma data, numa sala com pessoas tomadas ao acaso?

Acaso?

- Qual a probabilidade de observar este evento (excluindo empates)?
- $\left(\frac{1}{2}\right)^8$
- 1 em 256
- A fama do polvo começou após acertar o resultado de *Alemanha vs Inglaterra*
- Porém, com 178 indivíduos, há grande chance de alguém acertar o resultado de uma série de 8 jogos
  - Qual a probabilidade de encontrar duas pessoas que fazem aniversário na mesma data, numa sala com pessoas tomadas ao acaso?
  - Com 57 pessoas, a probabilidade é 99%! (http://goo.gl/5irBA)

Múltiplos Testes

- Mapeamento Genético: normalmente, os testes são realizados repetidas vezes
- $1 - \alpha$: probab. de não cometer erro tipo I em um teste
- $(1 - \alpha)^m$: prob. de não cometer *erro tipo I* nos m testes
- Note que estamos assumindo que os m testes são independentes
- α^*: erro conjunto tipo I
- Logo, $1 - \alpha^* = (1 - \alpha)^m$ e $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^m$

Múltiplos Testes

- Mapeamento Genético: normalmente, os testes são realizados repetidas vezes
- $1 - \alpha$: probab. de não cometer erro tipo I em um teste
- $(1 - \alpha)^m$: prob. de não cometer *erro tipo I* nos m testes
- Note que estamos assumindo que os m testes são independentes
- α^*: erro conjunto tipo I
- Logo, $1 - \alpha^* = (1 - \alpha)^m$ e $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^m$

Múltiplos Testes

- Mapeamento Genético: normalmente, os testes são realizados repetidas vezes
- $1 - \alpha$: probab. de não cometer erro tipo I em um teste
- $(1 - \alpha)^m$: prob. de não cometer *erro tipo I* nos m testes
- Note que estamos assumindo que os m testes são independentes
- α^*: erro conjunto tipo I
- Logo, $1 - \alpha^* = (1 - \alpha)^m$ e $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^m$

Múltiplos Testes

- Mapeamento Genético: normalmente, os testes são realizados repetidas vezes
- $1 - \alpha$: probab. de não cometer erro tipo I em um teste
- $(1 - \alpha)^m$: prob. de não cometer *erro tipo I* nos m testes
- Note que estamos assumindo que os m testes são independentes
- α^*: erro conjunto tipo I
- Logo, $1 - \alpha^* = (1 - \alpha)^m$ e $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^m$

Múltiplos Testes

- Mapeamento Genético: normalmente, os testes são realizados repetidas vezes
- $1 - \alpha$: probab. de não cometer erro tipo I em um teste
- $(1 - \alpha)^m$: prob. de não cometer *erro tipo I* nos m testes
- Note que estamos assumindo que os m testes são independentes
- α^*: erro conjunto tipo I
- Logo, $1 - \alpha^* = (1 - \alpha)^m$ e $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^m$

Múltiplos Testes

- Mapeamento Genético: normalmente, os testes são realizados repetidas vezes
- $1 - \alpha$: probab. de não cometer erro tipo I em um teste
- $(1 - \alpha)^m$: prob. de não cometer *erro tipo I* nos m testes
- Note que estamos assumindo que os m testes são independentes
- α^*: erro conjunto tipo I
- Logo, $1 - \alpha^* = (1 - \alpha)^m$ e $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^m$

Múltiplos Testes

Exemplo - Mouse Data

- $m = 14$
- $\alpha = 0.05$
- Qual a probabilidade de ocorrer pelo menos um falso positivo nos 14 testes?

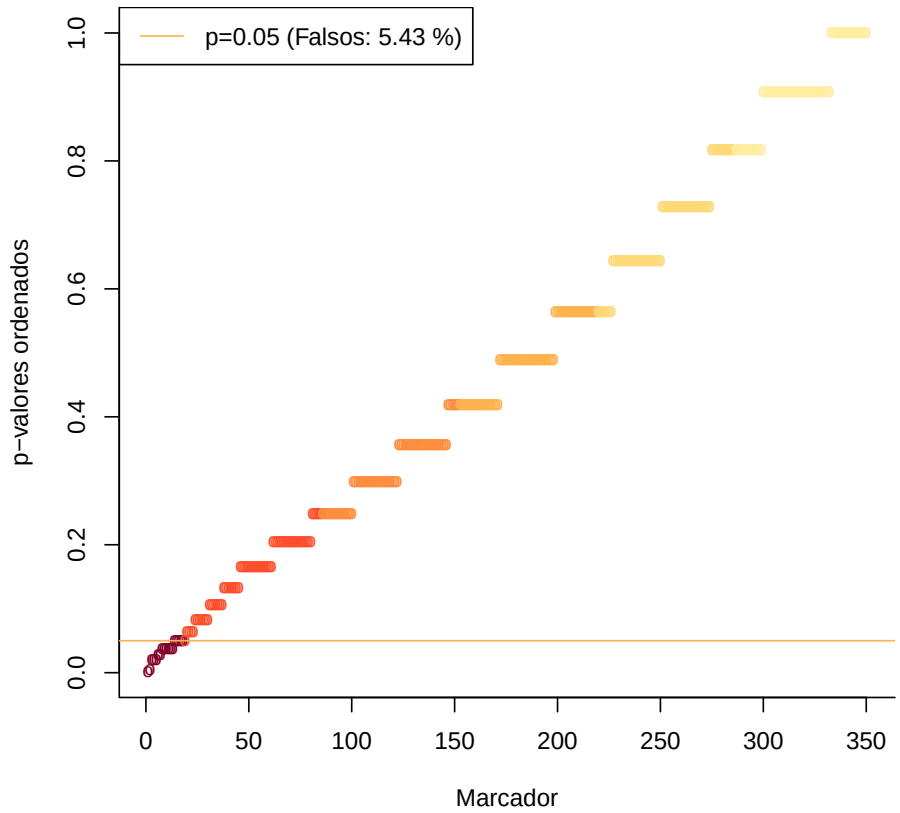
Múltiplos Testes

Exemplo - Mouse Data

- $m = 14$
- $\alpha = 0.05$
- Qual a probabilidade de ocorrer pelo menos um falso positivo nos 14 testes?
- Resp.: $\alpha^* = 0.51$

Múltiplos Testes

Simulação: 350 marcadores, n=300 (RC)



Conteúdo

Bonferroni

Šidák

$$1 - \alpha^* = (1 - \alpha)^m$$
$$\sqrt[m]{1 - \alpha^*} = 1 - \alpha$$
$$\alpha = 1 - \sqrt[m]{1 - \alpha^*}$$

Bonferroni

$$\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^m = m\alpha - \binom{m}{2}\alpha^2 + \binom{m}{3}\alpha^3 - \binom{m}{4}\alpha^4 + \cdots$$

$$\boxed{\alpha \approx \frac{\alpha^*}{m}}$$

Bonferroni

Šidák

$$1 - \alpha^* = (1 - \alpha)^m$$
$$\sqrt[m]{1 - \alpha^*} = 1 - \alpha$$
$$\alpha = 1 - \sqrt[m]{1 - \alpha^*}$$

Bonferroni

$$\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^m = m\alpha - \binom{m}{2}\alpha^2 + \binom{m}{3}\alpha^3 - \binom{m}{4}\alpha^4 + \cdots$$

$$\boxed{\alpha \approx \frac{\alpha^*}{m}}$$

Bonferroni

Exemplo - Mouse Data

- $m = 14$
- $\alpha^* = 0.05$
- Qual valor de α deve ser usado em cada teste para garantir esse valor global de 5%?

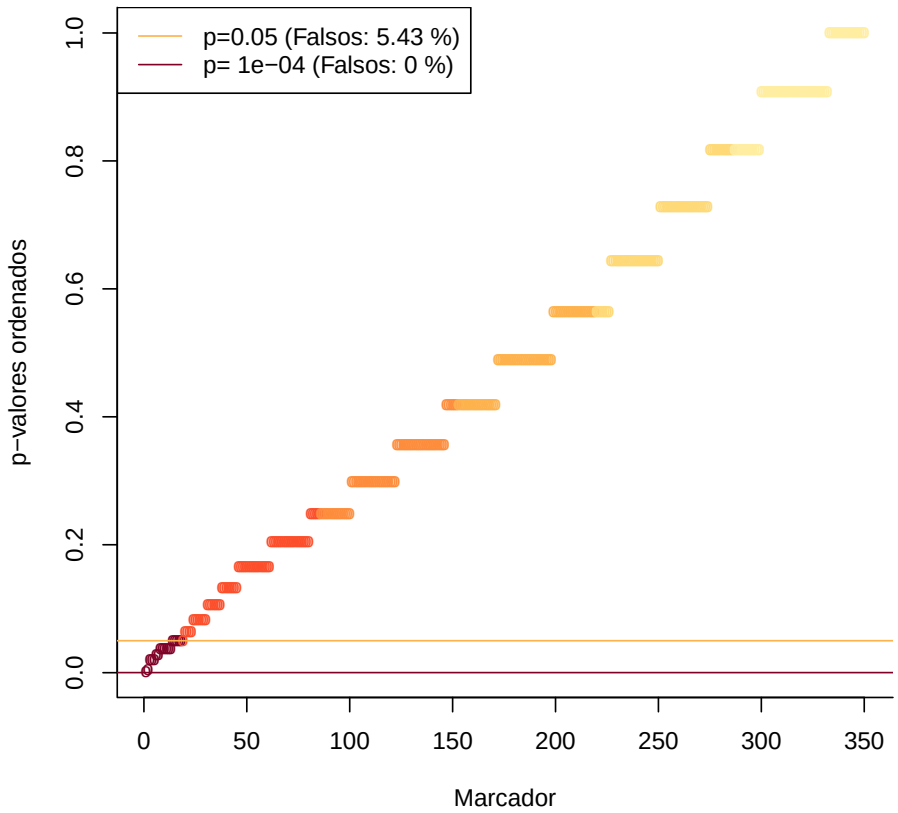
Bonferroni

Exemplo - Mouse Data

- $m = 14$
- $\alpha^* = 0.05$
- Qual valor de α deve ser usado em cada teste para garantir esse valor global de 5%?
- Resp.: $\alpha = 0.00357$ (menor que 0.05)

Bonferroni

Simulação: 350 marcadores, n=300 (RC)



Múltiplos testes - mapas genéticos

Pontos para reflexão

- Os m testes são independentes no caso dos mapas genéticos?
- São graves as consequências de não descartar marcas que não segregam mendelianamente?

  SIM Fu e Ritland. 1994, Lorieux et al. 1995a, b; Vogl e Xu 2000; Luo e Xu 2003; Luo et al. 2005; Wang et al. 2005

  NÃO Zhao-Bang Zeng

  TALVEZ Xu, S. 2008. Quantitative trait locus mapping can benefit from segregation distortion. *Genetics* 180 (4): 2201-2208.

- A correção de Bonferroni é conhecidamente conservativa.

Múltiplos testes - mapas genéticos

Pontos para reflexão

- Os m testes são independentes no caso dos mapas genéticos?
- São graves as consequências de não descartar marcas que não segregam mendelianamente?

  SIM Fu e Ritland. 1994, Lorieux et al. 1995a, b; Vogl e Xu 2000; Luo e Xu 2003; Luo et al. 2005; Wang et al. 2005

  NÃO Zhao-Bang Zeng

  TALVEZ Xu, S. 2008. Quantitative trait locus mapping can benefit from segregation distortion. *Genetics* 180 (4): 2201-2208.

- A correção de Bonferroni é conhecidamente conservativa.

Múltiplos testes - mapas genéticos

Pontos para reflexão

- Os m testes são independentes no caso dos mapas genéticos?
- São graves as consequências de não descartar marcas que não segregam mendelianamente?

  SIM Fu e Ritland. 1994, Lorieux et al. 1995a, b; Vogl e Xu 2000; Luo e Xu 2003; Luo et al. 2005; Wang et al. 2005

  NÃO Zhao-Bang Zeng

  TALVEZ Xu, S. 2008. Quantitative trait locus mapping can benefit from segregation distortion. *Genetics* 180 (4): 2201-2208.

- A correção de Bonferroni é conhecidamente conservativa.

Múltiplos testes - mapas genéticos

Pontos para reflexão

- Os m testes são independentes no caso dos mapas genéticos?
- São graves as consequências de não descartar marcas que não segregam mendelianamente?

  SIM Fu e Ritland. 1994, Lorieux et al. 1995a, b; Vogl e Xu 2000; Luo e Xu 2003; Luo et al. 2005; Wang et al. 2005

  NÃO Zhao-Bang Zeng

  TALVEZ Xu, S. 2008. Quantitative trait locus mapping can benefit from segregation distortion. *Genetics* 180 (4): 2201-2208.

- A correção de Bonferroni é conhecidamente conservativa.

Múltiplos testes - mapas genéticos

Pontos para reflexão

- Os m testes são independentes no caso dos mapas genéticos?
- São graves as consequências de não descartar marcas que não segregam mendelianamente?

  SIM Fu e Ritland. 1994, Lorieux et al. 1995a, b; Vogl e Xu 2000; Luo e Xu 2003; Luo et al. 2005; Wang et al. 2005

  NÃO Zhao-Bang Zeng

  TALVEZ Xu, S. 2008. Quantitative trait locus mapping can benefit from segregation distortion. *Genetics* 180 (4): 2201-2208.

- A correção de Bonferroni é conhecidamente conservativa.

Múltiplos testes - mapas genéticos

Pontos para reflexão

- Os m testes são independentes no caso dos mapas genéticos?
- São graves as consequências de não descartar marcas que não segregam mendelianamente?

SIM	Fu e Ritland. 1994, Lorieux et al. 1995a, b; Vogl e Xu 2000; Luo e Xu 2003; Luo et al. 2005; Wang et al. 2005
NÃO	Zhao-Bang Zeng
TALVEZ	Xu, S. 2008. Quantitative trait locus mapping can benefit from segregation distortion. *Genetics* 180 (4): 2201-2208.

- A correção de Bonferroni é conhecidamente conservativa.

"Naive approach" para mapas genéticos

- Assumindo independência condicional (propriedade markoviana)

$$\underbrace{M_1, M_2, \ldots, M_i}_{\text{37.5 cM}}, \underbrace{M_{i+1}, M_{i+2}, \ldots, M_m}_{\text{37.5 cM}}$$

$$\underbrace{M_1, M_2, \ldots, M_i}_{(1-\alpha)\cdot 1 \ldots \cdot 1}, \underbrace{M_{i+1}, M_{i+2}, \ldots, M_m}_{(1-\alpha)\cdot 1 \ldots \cdot 1}$$

$$1 - \alpha^* = (1-\alpha)^2 = (1-\alpha)^{m^*}$$

Número de Testes

$$m^* = \frac{L}{37.5}$$

Conteúdo

Razão de Falsas Descobertas (FDR)

- *False Discovery Rate*: alternativa para controle do erro tipo I
- Seu uso é frequente em experimentos de expressão gênica, SNPs (genômica), etc (e várias outras áreas)
- Motivação: usar $\alpha = 0.05$ (ou $\alpha = 0.01$) fornece muitos falso positivos; usar α^* elimina muitos positivos verdadeiros
- Princípio: dados os resultados significativos, determina-se quantos deles (proporção) são verdadeiramente significativos ($1 - FDR$)

Razão de Falsas Descobertas (FDR)

- *False Discovery Rate*: alternativa para controle do erro tipo I
- Seu uso é frequente em experimentos de expressão gênica, SNPs (genômica), etc (e várias outras áreas)
- Motivação: usar $\alpha = 0.05$ (ou $\alpha = 0.01$) fornece muitos falso positivos; usar α^* elimina muitos positivos verdadeiros
- Princípio: dados os resultados significativos, determina-se quantos deles (proporção) são verdadeiramente significativos ($1 - FDR$)

Razão de Falsas Descobertas (FDR)

- *False Discovery Rate*: alternativa para controle do erro tipo I
- Seu uso é frequente em experimentos de expressão gênica, SNPs (genômica), etc (e várias outras áreas)
- Motivação: usar $\alpha = 0.05$ (ou $\alpha = 0.01$) fornece muitos falso positivos; usar α^* elimina muitos positivos verdadeiros
- Princípio: dados os resultados significativos, determina-se quantos deles (proporção) são verdadeiramente significativos ($1 - FDR$)

Razão de Falsas Descobertas (FDR)

- *False Discovery Rate*: alternativa para controle do erro tipo I
- Seu uso é frequente em experimentos de expressão gênica, SNPs (genômica), etc (e várias outras áreas)
- Motivação: usar $\alpha = 0.05$ (ou $\alpha = 0.01$) fornece muitos falso positivos; usar α^* elimina muitos positivos verdadeiros
- Princípio: dados os resultados significativos, determina-se quantos deles (proporção) são verdadeiramente significativos ($1 - FDR$)

Resultados possíveis

m p-valores

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m

False Discovery Rate (FDR)

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m

Definição

FDR: É a proporção esperada de falsas descobertas dentre as hipóteses H_0 rejeitadas

$$\frac{\text{n. falsos positivos}}{\text{n. testes significativos}} = \frac{F}{F+T} = \frac{F}{S}$$

$$FDR = E\left[\frac{F}{F+T}\right] = E\left[\frac{F}{S}\right]$$

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m

Definição

FDR: É a proporção esperada de falsas descobertas dentre as hipóteses H_0 rejeitadas

$$\frac{\text{n. falsos positivos}}{\text{n. testes significativos}} = \frac{F}{F+T} = \frac{F}{S}$$

$$FDR = E\left[\frac{F}{F+T}\right] = E\left[\frac{F}{S}\right]$$

FDR

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m

- Seja t o threshold (limiar) usado para considerar os *p-valores* como significativos ($0 < t \leq 1$)
- Para m muito grande (p. ex., milhares):

$$FDR(t) = E\left[\frac{F(t)}{S(t)}\right] \approx \frac{E[F(t)]}{E[S(t)]}$$

- Uma estimativa de $E[S(t)]$ é o número $S(t)$ observado (isto é, o número observado de *p-valores* menores ou iguais a t)
- $E[F(t)] = m_o.t$

FDR

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m

- Seja t o threshold (limiar) usado para considerar os *p-valores* como significativos ($0 < t \leq 1$)
- Para m muito grande (p. ex., milhares):

$$FDR(t) = E\left[\frac{F(t)}{S(t)}\right] \approx \frac{E[F(t)]}{E[S(t)]}$$

- Uma estimativa de $E[S(t)]$ é o número $S(t)$ observado (isto é, o número observado de *p-valores* menores ou iguais a t)
- $E[F(t)] = m_o.t$

FDR

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m

- Seja t o threshold (limiar) usado para considerar os *p-valores* como significativos ($0 < t \leq 1$)
- Para m muito grande (p. ex., milhares):

$$FDR(t) = E\left[\frac{F(t)}{S(t)}\right] \approx \frac{E[F(t)]}{E[S(t)]}$$

- Uma estimativa de $E[S(t)]$ é o número $S(t)$ observado (isto é, o número observado de *p-valores* menores ou iguais a t)
- $E[F(t)] = m_o.t$

FDR

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m

- Seja t o threshold (limiar) usado para considerar os *p-valores* como significativos ($0 < t \leq 1$)
- Para m muito grande (p. ex., milhares):

$$FDR(t) = E\left[\frac{F(t)}{S(t)}\right] \approx \frac{E[F(t)]}{E[S(t)]}$$

- Uma estimativa de $E[S(t)]$ é o número $S(t)$ observado (isto é, o número observado de *p-valores* menores ou iguais a t)
- $E[F(t)] = m_o.t$

False Discovery Rate (FDR)

FDR

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m

- Note que m_0 não é conhecido!
- É usual considerar $\pi_0 = m_0/m$, e não m_0 (fácil interpretação)

FDR

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m

- Note que m_0 não é conhecido!
- É usual considerar $\pi_0 = m_0/m$, e não m_0 (fácil interpretação)

FDR

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m

- Note que m_0 não é conhecido!
- É usual considerar $\pi_0 = m_0/m$, e não m_0 (fácil interpretação)

Estimativa do FDR

$$\widehat{FDR}(t) = \frac{m_0.t}{S(t)} = \frac{\hat{\pi}_0 m.t}{S(t)}$$

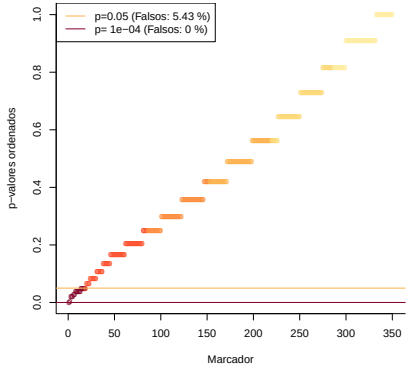
FDR

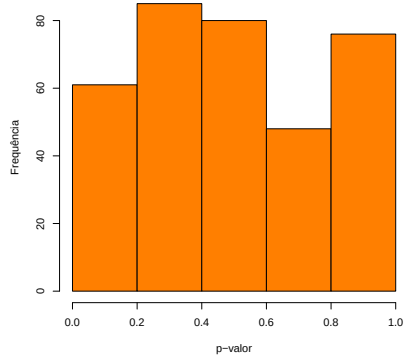
- $\pi_0 = \frac{m_0}{m}$: pode ser estimado com base na distribuição dos *p-valores* sob H_0

FDR

- $\pi_0 = \frac{m_0}{m}$: pode ser estimado com base na distribuição dos *p-valores* sob H_0

Simulação - 350 locos (1:1) sob H_0





FDR

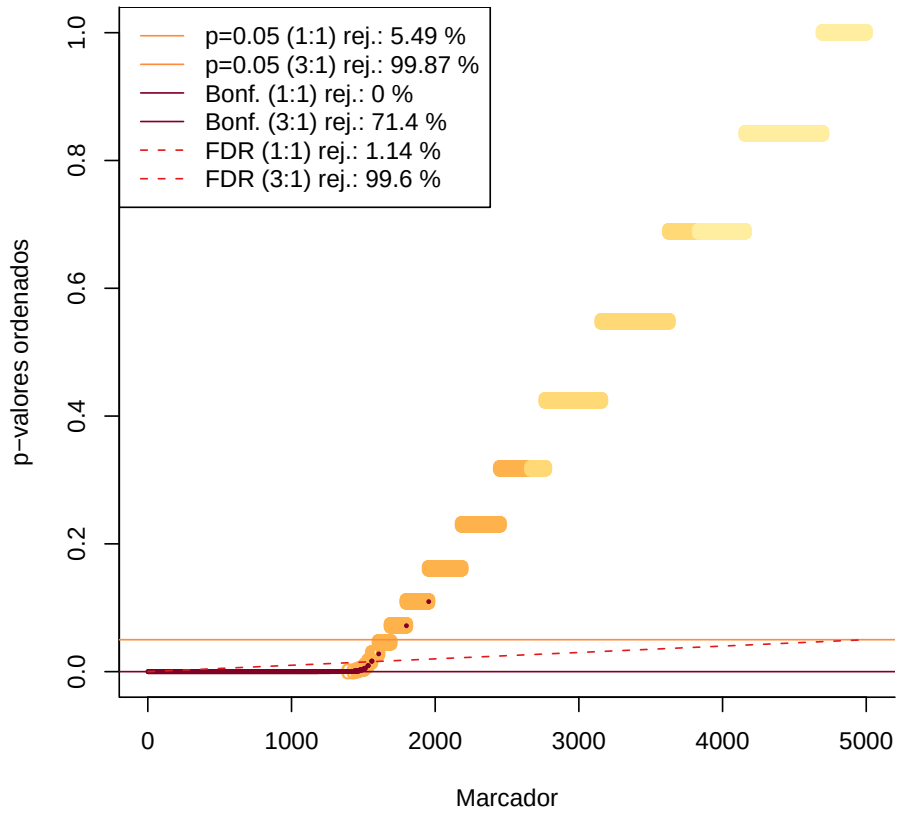
Cálculo

$$\widehat{FDR}(t) = \frac{\hat{\pi}_0 m.t}{S(t)}$$

$$t = \frac{\widehat{FDR}(t).S(t)}{\hat{\pi}_0 m}$$

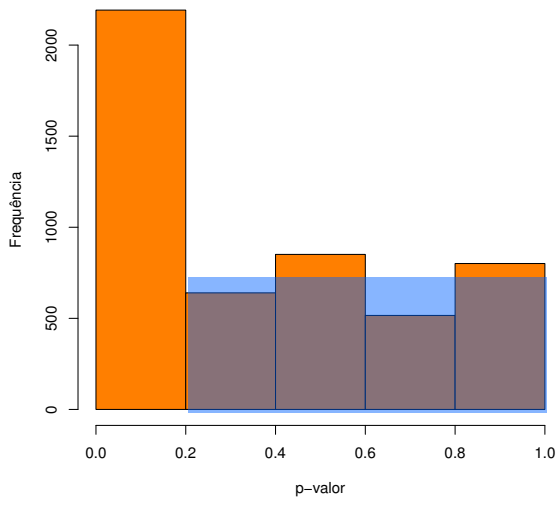
Simulação

100 ind., 5000 marc. (3500 1:1 e 1500 3:1), teste para 1:1



π_0

p-valores



Estimativas de π_0

- Análise visual

$$\hat{\pi}_0 = \frac{0.8 \times 750}{0.2 \times 2200 + 0.8 \times 750} = 0.59$$

- Software Q-VALUE
  http://genomine.org/qvalue/

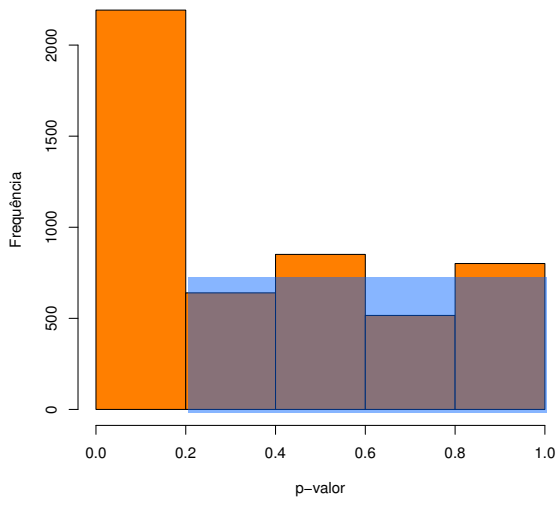
```
library(qvalue)
q. <- qvalue(X[,1])
q.
$pi0
[1] 0.5648856
$qvalues
   [1] 1.756017e-11 9.618898e-11 ...
...
```

Valor Real

- $\pi_0 = \frac{m_0}{m} = \frac{3500}{3500+1500} = 0.70$

π_0

p-valores



Estimativas de π_0

- Análise visual

  $\hat{\pi}_0 = \frac{0.8 \times 750}{0.2 \times 2200 + 0.8 \times 750} = 0.59$

- Software Q-VALUE
  http://genomine.org/qvalue/

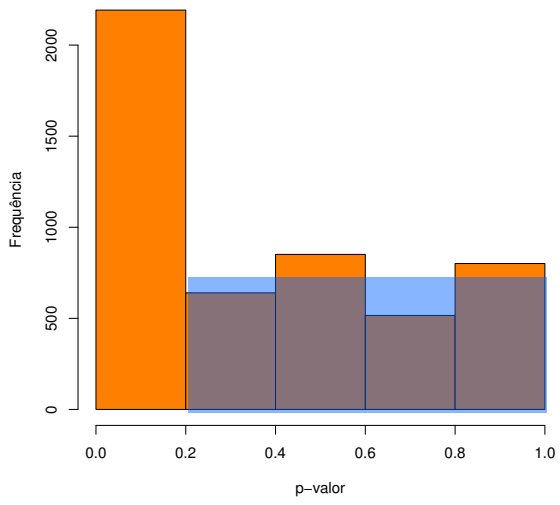
```
library(qvalue)
q. <- qvalue(X[,1])
q.
$pi0
[1] 0.5648856
$qvalues
   [1] 1.756017e-11 9.618898e-11 ...
...
```

Valor Real

- $\pi_0 = \frac{m_0}{m} = \frac{3500}{3500+1500} = 0.70$

π_0

p-valores



Estimativas de π_0

- Análise visual

  $\hat{\pi}_0 = \frac{0.8 \times 750}{0.2 \times 2200 + 0.8 \times 750} = 0.59$

- Software Q-VALUE
  http://genomine.org/qvalue/

```
library(qvalue)
q. <- qvalue(X[,1])
q.
$pi0
[1] 0.5648856
$qvalues
   [1] 1.756017e-11 9.618898e-11 ...
...
```

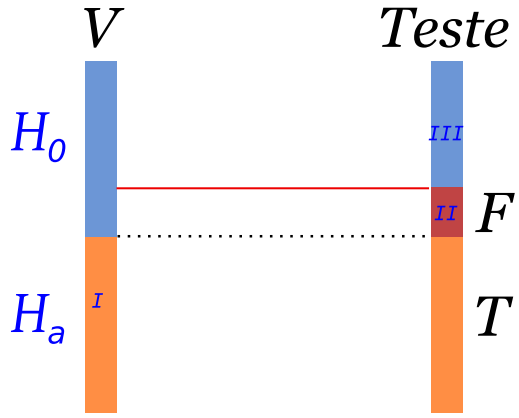
Valor Real

- $\pi_0 = \frac{m_0}{m} = \frac{3500}{3500+1500} = 0.70$

False Discovery Rate (FDR)

FDR vs *Erro Tipo I*

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m



- Erro Tipo I: $\frac{II}{II+III}$
- *FDR:* $\frac{II}{I+II}$

Comparação

$$t = \frac{FDR(t).i}{\pi_0 m}$$

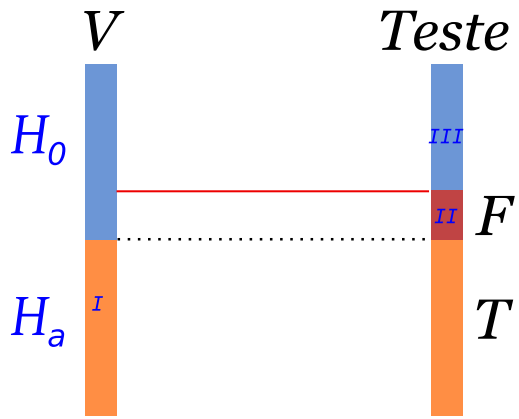
$$\alpha = \frac{\alpha^*}{m}$$

Atenção

FDR é conservativo

FDR vs *Erro Tipo I*

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m



- Erro Tipo I: $\frac{II}{II+III}$
- *FDR:* $\frac{II}{I+II}$

Comparação

$$t = \frac{FDR(t).i}{\pi_0 m}$$

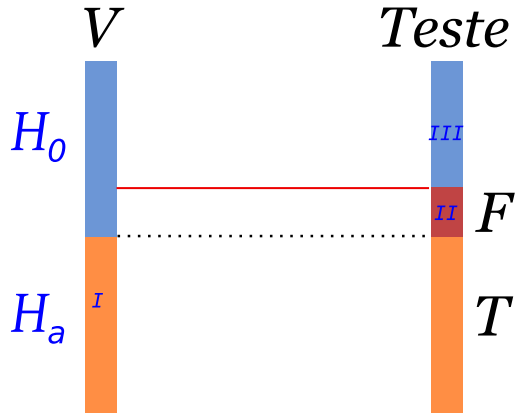
$$\alpha = \frac{\alpha^*}{m}$$

Atenção

FDR é conservativo

FDR vs *Erro Tipo I*

	Signif.	Não signif.	Total
H_0 verdadeiro	F	$m_0 - F$	m_0
H_a verdadeiro	T	$m_1 - T$	m_1
Total	S	$m - S$	m



- Erro Tipo I: $\frac{II}{II+III}$
- *FDR*: $\frac{II}{I+II}$

Comparação

$$t = \frac{FDR(t).i}{\pi_0 m}$$

$$\alpha = \frac{\alpha^*}{m}$$

Atenção

FDR é conservativo

Dados reais

Hedenfalk et al. 2001

- Expressão diferencial de 3226 genes (câncer)
- Usando p-valor 0.001 para determinar significância, encontraram 51 genes diferencialmente expressos (sugestivos), sendo apenas 9-11 deles tomados como diferencialmente expressos
- Com base nos q-valores (limiar 0.05), Storey e Tibshirani (2003) encontraram evidências de que 160 genes são diferencialmente expressos (sendo que cerca de 8 desses 160 possivelmente sejam falsos positivos)

Dados reais

Hedenfalk et al. 2001

- Expressão diferencial de 3226 genes (câncer)
- Usando p-valor 0.001 para determinar significância, encontraram 51 genes diferencialmente expressos (sugestivos), sendo apenas 9-11 deles tomados como diferencialmente expressos
- Com base nos q-valores (limiar 0.05), Storey e Tibshirani (2003) encontraram evidências de que 160 genes são diferencialmente expressos (sendo que cerca de 8 desses 160 possivelmente sejam falsos positivos)

Considerações Finais

Alguns pontos

- *FDR*: balanço entre o número de falsos positivos e o número de positivos verdadeiros
- Interessante para estudos exploratórios (ex: expressão gênica), em que não faz sentido preocupar-se em demasia com os genes sob H_0
- Não é recomendado para mapas genéticos ou QTLs (!)
- Pode ser interessante para Mapeamento Associativo
- Trabalhos recentes consideram o problema da dependência dos testes (discutiremos oportunamente)

Considerações Finais

Alguns pontos

- *FDR*: balanço entre o número de falsos positivos e o número de positivos verdadeiros
- Interessante para estudos exploratórios (ex: expressão gênica), em que não faz sentido preocupar-se em demasia com os genes sob H_0
- Não é recomendado para mapas genéticos ou QTLs (!)
- Pode ser interessante para Mapeamento Associativo
- Trabalhos recentes consideram o problema da dependência dos testes (discutiremos oportunamente)

Considerações Finais

Alguns pontos

- *FDR*: balanço entre o número de falsos positivos e o número de positivos verdadeiros
- Interessante para estudos exploratórios (ex: expressão gênica), em que não faz sentido preocupar-se em demasia com os genes sob H_0
- Não é recomendado para mapas genéticos ou QTLs (!)
- Pode ser interessante para Mapeamento Associativo
- Trabalhos recentes consideram o problema da dependência dos testes (discutiremos oportunamente)

Considerações Finais

Alguns pontos

- *FDR*: balanço entre o número de falsos positivos e o número de positivos verdadeiros
- Interessante para estudos exploratórios (ex: expressão gênica), em que não faz sentido preocupar-se em demasia com os genes sob H_0
- Não é recomendado para mapas genéticos ou QTLs (!)
- Pode ser interessante para Mapeamento Associativo
- Trabalhos recentes consideram o problema da dependência dos testes (discutiremos oportunamente)

Considerações Finais

Alguns pontos

- *FDR*: balanço entre o número de falsos positivos e o número de positivos verdadeiros
- Interessante para estudos exploratórios (ex: expressão gênica), em que não faz sentido preocupar-se em demasia com os genes sob H_0
- Não é recomendado para mapas genéticos ou QTLs (!)
- Pode ser interessante para Mapeamento Associativo
- Trabalhos recentes consideram o problema da dependência dos testes (discutiremos oportunamente)

Principais Referências


Storey, John D.; Tibshirani, Robert
Statistical significance for genomewide studies
Proc. Nat. Acad. Sci. 100: 9440-9445, 2003


Storey, John D.
False Discovery Rates
International Encyclopedia of Statistical Science 1: 504-508, 2011


Käll, L.; Storey, J. D.; MacCoss, M. J.; Noble, W. S.
Posterior error probabilities and false discovery rates: two sides of the same coin
Journal of Proteome Research 7: 40-44, 2008