Introducción a la Filoinformática: Pan-genómica y Filogenómica – Diplomado en Bioinformática, Univ. Autónoma de Sinaloa, Oct. 2021

http://econtinua.uas.edu.mx/diplomados/2510-2700-18_001.htm

Pablo Vinuesa (vinuesa[at]ccg . unam . mx; @pvinmex)
Centro de Ciencias Genómicas, (CCG-UNAM), Campus Morelos,
Cuernavaca, México http://www.ccg.unam.mx/~vinuesa/

Todo el material del curso (presentaciones, tutorales y datos) lo encontrarás en:
https://github.com/vinuesa/intro-filoinfo_UAS

Tutorial sobre uso de modeltest3.7 y jmodeltest2

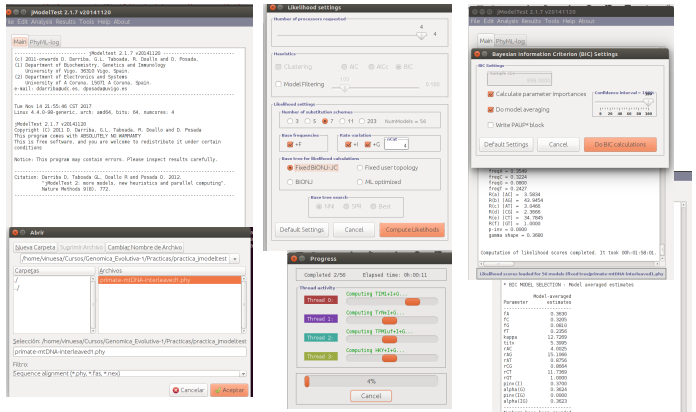
Un tutorial sobre el uso de Modeltest3.7 y jModelTest2 para la selección de modelos usando LRTs, AICs y BICs

- Conviene que leas este tutorial después de haber estudiado el tutorial de manejo de PAUP* desde la línea de comandos y el tema de teoría sobre el uso del criterio de máxima verosimilitud en filogenética.

- (j)Modeltest es una aplicación escrita por David Posada y colegas, que seleccionan el modelo mejor ajustado de la familia GTR para un alineamiento de DNA, usando dos tipos de estrategias: tests pareados de razones de verosimilitud (LRTs, hLRTs = hierarchical LRTs) y criterios de información (AIC y BIC).

Para ello necesita que PAUP* o PhyML calculen los -lnL scores de un subconjunto (56) de todos los posibles modelos de la familia GTR (203). Estos scores de -lnL se calculan corriendo un "batch file" de comandos PAUP*. Lo primero que se estima es un árbol (rápido) NJ-JC69. Se usa la topología resultante para evaluar los distintos modelos y obtener estimas de ML de los parámetros correspondientes.

https://github.com/ddarriba/jmodeltest2



Darriba D, Taboada GL, Doallo R, Posada D. 2012. jModelTest 2: more models, new heuristics and parallel computing. Nature Methods 9(8), 772.
Guindon S and Gascuel O (2003). A simple, fast and accurate method to estimate large phylogenies by maximum-likelihood". Systematic Biology 52: 696-704.

```
phyml -i primate-mtDNA-interleaved.phy -d nt -n 1 -b 0 -m 010010 -f m -c 4 -a e --no_memory_check -o lrt
```

```
#-------------------------------------------------------------
# >>>>>>>>>>>> Tutoral de uso de jmodeltest2 <<<<<<<<<<<<<<<<<
# -------------------------------------------------------------
# Pablo Vinuesa; http://www.ccg.unam.mx:/~vinuesa/
# 23 Nov. 2015.
# Para: Curso de Introduccion a la Bioinformatica
# Posgrado UNAM; semestre 2016-1
#=============================================================

# 1. Instalacion: en tu $HOME, a~nade estas lineas al archivo .bashrc
# Aliases and ENV_VAR for JMODELTEST2.1.7

cd              # te lleva a tu $HOME
pico .bashrc    # edita el archivo con pico

# al final del archivo copia estas dos lineas y guarda el archivo
export JMODELTEST_HOME=/home/vinuesa/intro2bioinfo/jmodeltest-2.1.7
alias jmodeltest="java -jar $JMODELTEST_HOME/jModelTest.jar"


# teclea: (para hacer un sourcing al archivo de configuracion .bashrc, es decir,
#         que el sistema lo vuelva a leer para cargar las nuevas instrucciones)
. .bashrc


# Ahora comprobamos que podemos acceder a jmodeltest2 tecleando:

jmodeltest -help  # debe desplegar la ayuda de jmodeltest2

#=============================================================
```

Tutorial de uso de modeltest 3.7 y jmodeltest2


```
# genera el un directorio de trabajo para este ejercicio
mkdir practica_jmodeltest && cd practica_jmodeltest

# haz liga simbolica al set de datos primate-mtDNA-interleaved1.phy en este directorio de trabajo
ln -s /home/vinuesa/intro2bioinfo/seq_data/primate-mtDNA-interleaved1.phy .

# explora el archivo
less primate-mtDNA-interleaved1.phy


# corre jmodeltest2 con los parametros abajo indicados
# -d datos
# -i usa modelos que asumen una proporcion de sitios invariantes
# -f usa modelos que asumen diferentes frecuencias de bases
# -g usa distribucion gamma con 4 clases discretas de tasas para modelar
#       la heterogeneidad de tasas de sustitucion intre sitios
# -AIC  usa criterio de informacion de Akaike para la seleccion de modelos

jmodeltest -d primate-mtDNA-interleaved1.phy -i -f -g 4  -AIC


# Ahora corremos phyml bajo el mejor modelo seleccionado
phyml -i primate-mtDNA-interleaved1.phy -d nt -m 010010 -b -4 -f e -c 4 -a e --no_memory_check -o tlr -s
BEST
```

- interpretación de la salida de modeltest: **1. hLRTs**

```
-----------------------------------------------------------------
*       HIERARCHICAL LIKELIHOD RATIO TESTS (hLRTs)        *
-----------------------------------------------------------------

Confidence level = 0.01

Equal base frequencies
  Null model = JC                   -lnL0 = 6424.2026
  Alternative model = F81           -lnL1 = 6284.9956
  2(lnL1-lnL0) =  278.4141                    df = 3
  P-value = <0.000001
Ti=Tv
  Null model = F81                  -lnL0 = 6284.9956
  Alternative model = HKY           -lnL1 = 5981.7202
  2(lnL1-lnL0) =  606.5508                    df = 1
  P-value = <0.000001
Equal Ti rates
  Null model = HKY                  -lnL0 = 5981.7202
  Alternative model = TrN           -lnL1 = 5978.8550
  2(lnL1-lnL0) =  5.7305                      df = 1
  P-value =  0.016673
Equal Tv rates
  Null model = HKY                  -lnL0 = 5981.7202
  Alternative model = K81uf         -lnL1 = 5973.2393
  2(lnL1-lnL0) =  16.9619                     df = 1
  P-value =  0.000038
```

(continúa en la siguiente página)

- interpretación de la salida de modeltest: **1. hLRTs** (Continuación)

```
Only two Tv rates
  Null model = K81uf                -lnL0 = 5973.2393
  Alternative model = TVM           -lnL1 = 5938.5615
  2(lnL1-lnL0) =  69.3555                     df = 2
  P-value = <0.000001
Equal rates among sites
  Null model = TVM                  -lnL0 = 5938.5615
  Alternative model = TVM+G         -lnL1 = 5709.6323
  2(lnL1-lnL0) =  457.8584                    df = 1
  Using mixed chi-square distribution
  P-value = <0.000001
No Invariable sites
  Null model = TVM+G                -lnL0 = 5709.6323
  Alternative model = TVM+I+G       -lnL1 = 5709.6323
  2(lnL1-lnL0) =  0.0000                      df = 1
  Using mixed chi-square distribution
  P-value = >0.999999 es decir, no rechazo la H0 !!! El modelo seleccionado es TVM+G
```

- interpretación de la salida de modeltest: **1. hLRTs** (Continuación)

```
Model selected: TVM+G
 -lnL  =  5709.6323
 K  =  8
 Base frequencies:
  freqA =          0.3581
  freqC =          0.3186
  freqG =          0.0846
  freqT =          0.2387
 Substitution model:
  Rate matrix
  R(a) [A-C] =      3.9989
  R(b) [A-G] =     40.5788
  R(c) [A-T] =      3.4119
  R(d) [C-G] =      2.3909
  R(e) [C-T] =     40.5788
  R(f) [G-T] =      1.0000
 Among-site rate variation
  Proportion of invariable sites = 0
  Variable sites (G)
   Gamma distribution shape parameter =       0.3752
```

-interpretación de la salida de modeltest: **2. AIC = -2 ln L + 2 K; Akaike 1974**
(cantidad de información perdida cuando la realidad es aproximada por un modelo)

```
-------------------------------------------------------------------
*          AKAIKE INFORMATION CRITERION (AIC)
*
-------------------------------------------------------------------
Model selected: TrN+G
 -lnL =     5710.5513
  K   =     6
  AIC =     11433.1025

  Base frequencies:
    freqA =          0.3581
    freqC =          0.3252
    freqG =          0.0765
    freqT =          0.2402
  Substitution model:
   Rate matrix
    R(a) [A-C] =     1.0000
    R(b) [A-G] =    16.0043
    R(c) [A-T] =     1.0000
    R(d) [C-G] =     1.0000
    R(e) [C-T] =    11.6796
    R(f) [G-T] =     1.0000
  Among-site rate variation
   Proportion of invariable sites = 0
   Variable sites (G)
    Gamma distribution shape parameter =  0.3566
```

- interpretación de la salida de modeltest: **2. AIC** (continuación)

```
PAUP* Commands Block: If you want to implement the previous
estimates as likelihod settings in PAUP*, attach the next
block of commands after the data in your PAUP file:


[!
Likelihood settings from best-fit model (TrN+G) selected by
AIC in Modeltest 3.7 on Sat May 20 17:12:56 2006
]

BEGIN PAUP;
Lset  Base=(0.3581 0.3252 0.0765)  Nst=6  Rmat=(1.0000
16.0043 1.0000 1.0000 11.6796)  Rates=gamma  Shape=0.3566
Pinvar=0;
END;
```

- interpretación de la salida de modeltest: **2. AIC** (continuación)

* MODEL SELECTION UNCERTAINTY : Akaike Weights

Model	-lnL	K	AIC	delta	weight	cumWeight
TrN+G	5710.5513	6	11433.1025	0.0000	0.2463	0.2463
HKY+G	5711.9385	5	11433.8770	0.7744	0.1672	0.4135
TIM+G	5710.4355	7	11434.8711	1.7686	0.1017	0.5152
TrN+I+G	5710.5513	7	11435.1025	2.0000	0.0906	0.6058
TVM+G	5709.6323	8	11435.2646	2.1621	0.0835	0.6894
K81uf+G	5711.8125	6	11435.6250	2.5225	0.0698	0.7591
GTR+G	5708.9224	9	11435.8447	2.7422	0.0625	0.8217
HKY+I+G	5711.9385	6	11435.8770	2.7744	0.0615	0.8832
TIM+I+G	5710.4355	8	11436.8711	3.7686	0.0374	0.9206
TVM+I+G	5709.6323	9	11437.2646	4.1621	0.0307	0.9513
K81uf+I+G	5711.8125	7	11437.6250	4.5225	0.0257	0.9770
GTR+I+G	5708.9224	10	11437.8447	4.7422	0.0230	1.0000

intervalo de credibilidad del 95 %

- interpretación de la salida de modeltest: **2. AIC** (continuación)

* MODEL AVERAGING AND PARAMETER IMPORTANCE (using Akaike Weights)
Including all 56 models (indices normalizados y relativos de Akaike)

Parameter	Importance	Model-averaged estimates
fA	1.0000	0.3596
fC	1.0000	0.3223
fG	1.0000	0.0794
fT	1.0000	0.2387
TiTv	0.2287	5.4113
rAC	0.1998	3.7999
rAG	0.5615	19.9668
rAT	0.1998	3.2371
rCG	0.1998	2.3657
rCT	0.5615	14.9960
pinv(I)	0.0000	0.3717
alpha(G)	0.7311	0.3621
pinv(IG)	0.2689	0.0000
alpha(IG)	0.2689	0.3621

Values have been rounded.
(I): averaged using only +I models.
(G): averaged using only +G models.
(IG): averaged using only +I+G models.

- Interpretación de la importancia de parámetros

1. los params. de frec. son un componenete esencial del modelo
2. Ti/Tv también es significativa
3. El pto. 2 se ratifica en la import. de rAG y rCT respecto a tasas de Tv
4. El parámetro alpha (uso de distrib. gamma) es mucho más imp. que asumir sólo pinv.

Modelos de base evaluados por Modeltest

Table 1. Model names. Some models have no reference (TNef, K81uf, TIMef, TIM, TVMef, TVM), they are just some variations of some existing models, and they were no developed, only named, by D. Posada.

Model	Name
JC	Jukes and Cantor (Jukes and Cantor, 1969)
F81	Felsenstein 81 (Felsenstein, 1981)
K80	Kimura 80 (=K2P) (Kimura, 1980)
HKY	Hasegawa, Kishino, Yano 85 (Hasegawa, Kishino and Yano, 1985)
TNef	Tamura-Nei equal frequencies
TN	Tamura-Nei (Tamura and Nei, 1993)
K81	Two transversion-parameters model 1 (=K81=K3P) (Kimura, 1981)
K81uf	Two transversion-parameters model 1 unequal frecuencies
TIMef	Transitional model equal frequencies
TIM	Transitional model
TVMef	Transversional model equal frequencies
TVM	Transversional model
SYM	Symmetrical model (Zharkihk, 1994)
GTR	General time reversible (=REV) (Tavaré, 1986)

Modelos de base evaluados por Modeltest

Table 2. Model parameters. The substitution codes are just two ways of indicating the substitution scheme. Any of these models can ignore rate variation or include invariable sites (+I), rate variation among sites (+G), or both (+I+G).

Model	Free parameters	Base frequencies	Substitution rates	Substitution code 1	Substitution code 2
JC	0	equal	a=b=c=d=e=f	000000	aaaaaa
F81	3	unequal	a=b=c=d=e=f	000000	aaaaaa
K80	1	equal	a=c=d=f, b=e	010010	abaaba
HKY	4	unequal	a=c=d=f, b=e	010010	abaaba
TNef	2	equal	a=c=d=f, b, e	010020	abaaca
TN	5	unequal	a=c=d=f, b, e	010020	abaaca
K81	2	equal	a=f, c=d, b=e	012210	abccba
K81uf	5	unequal	a=f, c=d, b=e	012210	abccba
TIMef	3	equal	a=f, c=d, b, e	012230	abccda
TIM	6	unequal	a=f, c=d, b, e	012230	abccda
TVMef	4	equal	a, c, d, f, b=e	012314	abcdbe
TVM	7	unequal	a, c, d, f, b=e	012314	abcdbe
SYM	5	equal	a, c, d, f, b, e	012345	abcdef
GTR	8	unequal	a, c, d, f, b, e	012345	abcdef