Angewandte Statistische Methoden in den Nutztierwissenschaften

Peter von Rohr

19 Februar 2018

Administration

- Veranstaltung: 2 V im Vorlesungsverzeichnis
- Plan: 2 V $\rightarrow$ 1 U + 1V
- Übungen: Beispiele in R
- Unterlagen: Skript, Folien, Übungen, Lösungen
- Prüfung: schriftlich, Termin: 28.05.2018, 08:15-09:00
- Prüfungsstoff: Skript, Lösungen der Übungen, Folien

Lernziele

Die Studierenden . . .

- kennen die Eigenschaften der multiplen linearen Regression und
- können einfache Datensätze mithilfe der Regressionsmethode analysieren
- wissen wieso Least Squares zur Schätzung von genomischen Zuchtwerten nicht brauchbar ist
- kennen die in der genomischen Zuchtwertschätzung verwendeten statistischen Verfahren, wie
  - BLUP-basierte Verfahren,
  - Bayes'sche Verfahren
- kennen die LASSO Methode als Alternative zur den oben vorgestellten Methoden und
- können einfache Übungsbeispiele mit der Statistiksoftware R erfolgreich bearbeiten.

Programm

Woche	Datum	Thema
1	19.02	
2	26.02	
3	05.03	Einführung und Lineare Regression
4	12.03	GBLUP
5	19.03	LASSO
6	26.03	Bayes'sche Verfahren in der Genomik

Thema

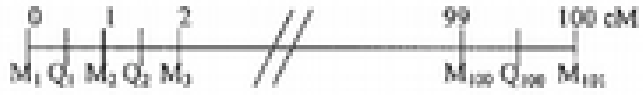
- Mit **Genomischer Selektion** (GS) kam Paradigmentwechsel in der Tierzucht
- Bedeutung dieser Veränderung mit Fokus auf die verwendeten statistische Methoden
- Grundstein für GS war das Paper

"Meuwissen THE, Hayes BJ, Goddard ME (2001) Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. Genetics 157:1819–1829"

Paper

TABLE 1

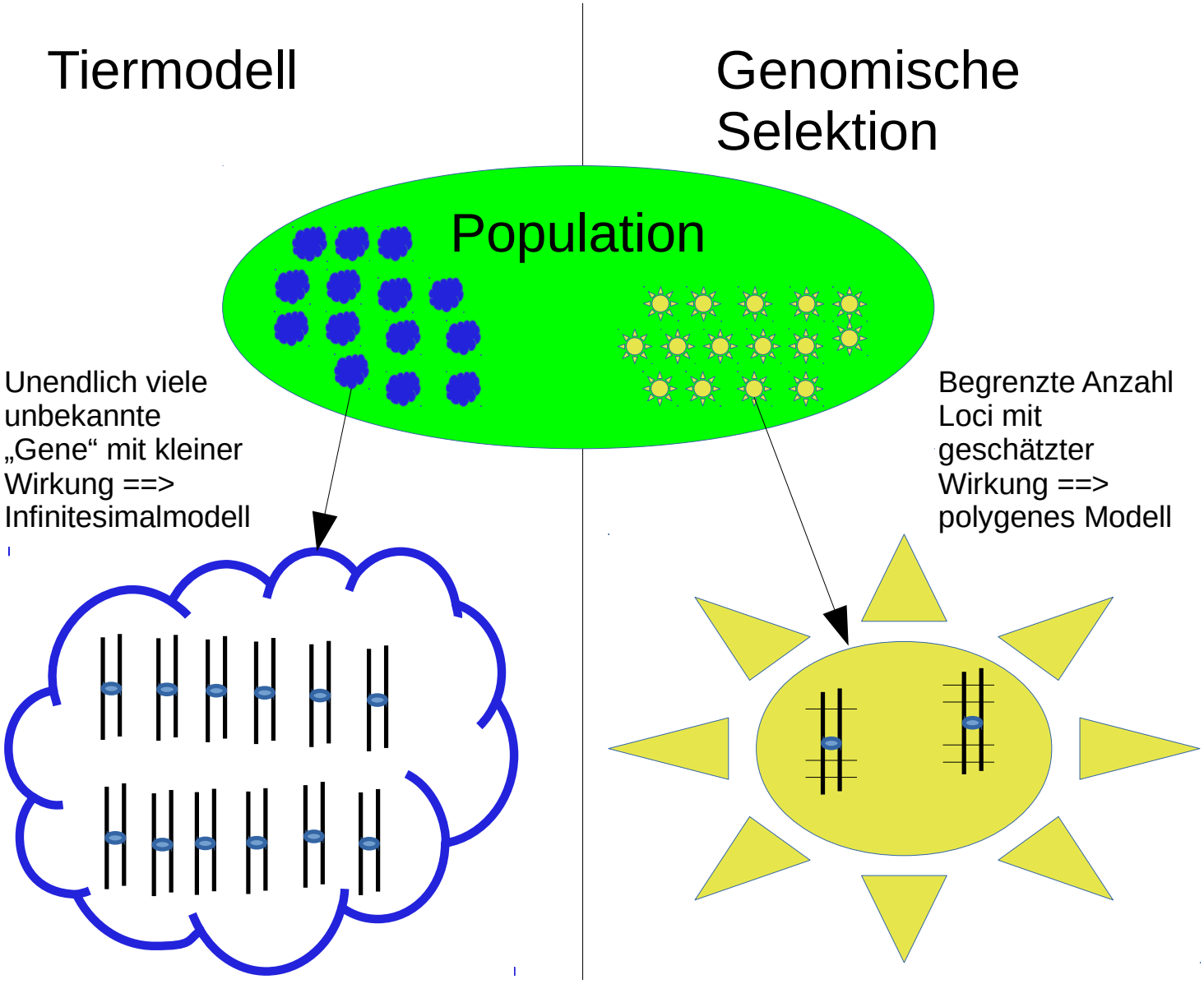
The parameters of the simulated genetic model

Map per chromosome[a]	
Number of chromosomes is the total number of morgans	10
Mutation rate of QTL	2.5×10^{-3}
Distribution of additive mutational effects	Gamma(1.66; 0.4)
Dominance of QTL effects	0
Mutation rate of marker loci	2.5×10^{-3}
Population structure	
Generations 1–1000	Ideal[b], $N = 100$
Generation 1001	Ideal[b], $N = 200$
Generation 1002	20 half-sib families, $N = 2000$
Generation 1003 and later	Ideal[b], $N = 2000$
Marker genotyping	Generations 1001 and later
Phenotypic recording	Generations 1001 and 1002

[a] M, marker position; Q, QTL position.

[b] Ideal denotes a population structure where the effective size equals the actual population size. This structure is simulated by giving every male (female) in generation $t - 1$ an equal probability of becoming the sire (dam) of animal i in generation t, which implies no selection and random mating of males and females.

Genomische Selektion



Vor Einführung von GS

- Informationsquellen für Zuchtwertschätzung
- phänotypische Leistungen
- verwandtschaftliche Beziehungen / Abstammungen / Pedigree
- Varianzkomponenten aus periodischen Schätzungen
- BLUP Tiermodell zur Schätzung der Zuchtwerte
- ab ca 1990 einzelne genetische Marker als fixe oder zufällige Effekte ins Tiermodell integriert
- Problem: einzelne Marker werden sehr schnell fixiert
- Konsequenzen der Fixation für das Zuchtziel unbekannt?
- Uneinigkeit, welches die beste Strategie sein könnte
- Durch technologischen Fortschritt wurde Problem hinfällig

Modellierung vor GS

- BLUP Tiermodell

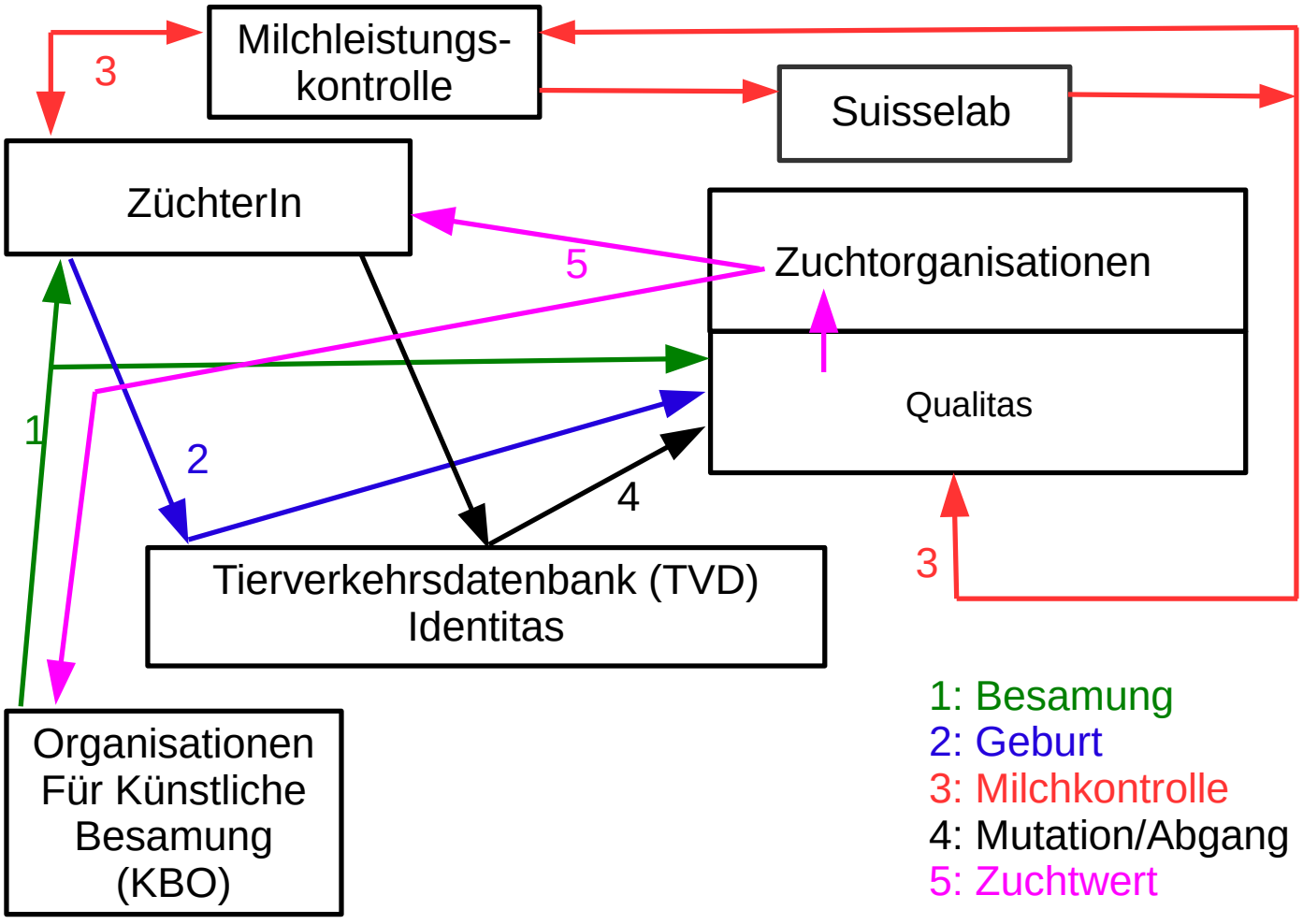
$$\mathbf{y} = \mathbf{Xb} + \mathbf{Zu} + \mathbf{e}$$

wobei:

y:	Vektor mit phänotypischen Beobachtungen
b:	Vektor mit fixen Effekten
X:	Inzidenzmatrix, welche fixe Effekte den Beobachtungen zuordnet
u:	Vektor mit Zuchtwerten (zufällig)
Z:	Inzidenzmatrix der Zuchtwerte
e:	Vektor mit Residuen (zufällig)

- Varianzen: $Var(\mathbf{e}) = \mathbf{R} = \mathbf{I} * \sigma_e^2$, $Var(\mathbf{u}) = \mathbf{G} = \mathbf{A} * \sigma_g^2$, $Cov(\mathbf{u}, \mathbf{e}^T) = Cov(\mathbf{e}, \mathbf{u}^T) = \mathbf{0}$, $\rightarrow Var(\mathbf{y}) = \mathbf{V} = \mathbf{ZGZ}^T + \mathbf{R}$

Informationsfluss in einem Zuchtprogramm



Modellierung mit GS

- Genomische Selektion ist Methode der Wahl in modernen Zuchtprogrammen
- **Theorie**: Genomische Zuchtwerte basieren nicht mehr auf dem BLUP-Tiermodell mit einem "infinitesimal model" für die Genwirkung sondern auf einem Modell einer endlichen Anzahl Genorten mit hauptsächlich additiver Wirkung.
- Häufig verwendet wird eine Prozedur bestehend aus zwei Schritten

1. Schätzung der additivien Substitutionseffekte (*a*-Werte im Substitutionsmodell)
2. Schätzung der genomischen Zuchtwerten aufgrund der unter 1) geschätzten Substitutionseffekte und aufgrund der Typisierungsergebnisse

- NB: Es gibt auch Verfahren, welche beide Schritte zu einem kombinieren, sogenannte "single step" Verfahren

Modellierung mit GS

- Annahme: Betrachtung der zwei-Schritt Prozedur
- Da Genorte bekannt und SNP-Genotypen beobachtet werden können, braucht es kein Tiermodell mit zufälligen Zuchtwerte mehr
- Somit brauchen Zuchtwerte nicht mehr als zufällige Effekte eines gemischten linearen Modells geschätzt zu werden.
- Genetische Komponenten können als additiv genetische Effekte nach dem Gen-Substitutionsmodell aus der quantitativnen Genetik geschätzt werden
- Was bleibt ist ein Modell mit nur fixen Effekten und einem zufälligen Rest

Modelle in GS

- Wie sieht der Schritt 1 aus?
- Idealfall: Summe aller additiven Genwirkungen und SNP Genotypen als Beobachtungen, daraus können Substitutionseffekte mit folgendem Modell geschätzt werden

$$\mathbf{g} = \mathbf{1}\mu + \mathbf{Ma} + \epsilon$$

wobei:

$\mathbf{g}$	Vektor von wahren Zuchtwerten
μ	Achsenabschnitt
$\mathbf{a}$	Vektor mit Gensubstitutionseffekten
$\mathbf{M}$	Inzidenzmatrix als Verknüpfung zwischen $\mathbf{a}$ und $\mathbf{g}$
ϵ	Vektor von zufälligen Residuen

Modelle in GS II

- Wahre Zuchtwerte können nicht beobachtet werden
- Alternativ dazu können phänotypische Beobachtungen verwendet werden
- Individuelle Beobachtung beim Tier

$$\mathbf{y} = (\mathbf{1}\mu + \mathbf{Xb}) + \mathbf{Ma} + (\epsilon + \mathbf{e})$$

wobei:

y	Vektor der phänotypischen Beobachtungen
b	Vektor der fixen Umweltfaktoren
X	Inzidenzmatrix der fixen Effekte
e	Vektor von nicht-genetische Residuen

Modelle in GS III

- BLUP Zuchtwerte $\hat{\mathbf{g}}$ werden wie Beobachtungen behandelt
- Idee: Geschätzter Zuchtwert = wahrer Zuchtwert plus Abweichung

$$\hat{\mathbf{g}} = \mathbf{g} + (\hat{\mathbf{g}} - \mathbf{g}) = \mathbf{1}\mu + \mathbf{Ma} + (\epsilon + (\hat{\mathbf{g}} - \mathbf{g}))$$

Probleme mit BLUP Zuchtwerten als Beobachtungen:

1. Addition der Abweichung zu $\mathbf{g}$ führt zu einer Reduktion der Varianz
2. BLUP Zuchtwerte werden gegen das Mittel der Eltern gedrückt (shrinkage estimator)

$\rightarrow$ **Deregression** der Zuchtwerte

Reduktion der Varianz

- Reduktion der Varianz heisst: $var(\hat{g}_i) \leq var(g_i)$, obwohl $var(\hat{g}_i - g_i) \geq 0$
- Addition der Abweichung $(\hat{g}_i - g_i)$ zum wahren Zuchtwert g_i reduziert die Varianz $var(g + (\hat{g}_i - g_i))$ der Summe
- Grund bei BLUP gilt: $cov(\hat{g}_i, g_i) = var(\hat{g}_i)$
- Allgemein gilt: $var(a - b) = var(a) + var(b) - 2 * cov(a, b)$
- Anwendung auf BLUP Zuchtwerte:

$$var(\hat{g}_i - g_i) = var(\hat{g}_i) + var(g_i) - 2 * cov(\hat{g}_i, g_i) = var(g_i) - var(\hat{g}_i) \geq 0$$

$$\rightarrow var(\hat{g}_i) \leq var(g_i)$$

Schrumpfen (shrinkage) zum Elterndurchschnitt

- Dies gilt für alle Nachkommen gleich unabhängig der Allele, welche sie erhalten haben
- Das Ausmass der Schrumpfung ist abhängig von der Genauigkeit des geschätzten Zuchtwerts
- Unser Interesse ist aber der Einfluss von Markerallelen auf den Phänotyp und der ist unabhängig von der Genauigkeit der Zuchtwerte
- $\rightarrow$ Deregression hebt diese Effekte auf

Deregression von Zuchtwerten

- Wie können wir die geschätzten Zuchtwerte anpassen, damit die genannten Probleme nicht mehr bestehen
- Gesucht ist eine Matrix $\mathbf{K}$, welche mit den geschätzten Zuchtwerten multipliziert wird, so dass Probleme behoben werden

Modelle in GS Zusammenfassung

- Zusammenfassung der Modelle zur Effektschätzung

wahre Zuchtwerte	$\mathbf{g} = \mathbf{1}\mu + \mathbf{Ma} + \epsilon$
phänotypische Beobachtungen	$\mathbf{y} = (\mathbf{1}\mu + \mathbf{Xb}) + \mathbf{Ma} + (\epsilon + \mathbf{e})$
geschätzte Zuchtwerte	$\hat{\mathbf{g}} = \mathbf{1}\mu + \mathbf{Ma} + (\epsilon + (\hat{\mathbf{g}} - \mathbf{g}))$

- Alle diese Modelle sehen eigentlich aus wie eine ...
- Aber ...

Probleme bei der Modellierung mit GS

- Statistische Modelle in genomischer Zuchtwertschätzung haben mehr Parameter (p) als Beobachtungen (n)
- Konsequenz: least squares funktioniert nicht zur Parameterschätzung in den verwendeten Regressionsmodellen
- Frage: welche Methoden stehen zur Auswahl
- Multiple lineare Regression
- LASSO
- BLUP - single step Verfahren
- Bayes'sche Verfahren

Multiple lineare Regression

- Einfachheit des Modells
- Least squares kann nicht verwendet werden, da $n << p$
- kein Ersatz der multiplen linearen Regression durch mehrere Regressionen mit weniger Parameter
- Forward-selection, d.h. schrittweise Berücksichtigung von signifikanten SNPs im Modell ist keine stabile Prozedur, da diese vom Startpunkt abhängig ist
- Referenz

"> Kapitel 1 aus den Vorlesungsunterlagen zu: Computational Statistics. Peter Bühlmann und Martin Mächler. Seminar für Statistik ETHZ. Version 2014"

LASSO

- LASSO bedeutet Least Absolute Shrinkage and Seletion Operator
- Veränderung der Zielfunktion von den quadrierten Residuen zum Absolutbetrag der Residuen führt zu einer Selektion der Effekte
- Referenzen:

"> Kap 6.2.2 von: Gareth James, Daniela Witten, Trevor Hastie and Robert Tibshirani. An Introduction to Statistical Learning. ISBN 978-1-4614-7137-0 ISBN 978-1-4614-7138-7 (eBook) DOI 10.1007/978-1-4614-7138-7 Springer New York Heidelberg Dordrecht London"

BLUP - single step Verfahren

- SNP-Effekte und genomische Zuchtwerte in einem Schritt geschätzt
- Tiere mit phänotypischen Leistungen und/oder genomischer Information in einer Auswertung
- $\rightarrow$ bessere Berücksichtigung der genetischen Vorselektion in der Auswertung
- Referenzen:

"> Z. Liu, M. E. Goddard, F. Reinhardt, and R. Reents. A single-step genomic model with direct estimation of marker effects. J. Dairy Sci. 97:5833–5850 (2014) http://dx.doi.org/10.3168/jds.2014-7924. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030214004895"

"> Ignacy Misztal, Samuel E. Aggrey, and William M. Muir. Experiences with a single-step genome evaluation. 2013 Poultry Science 92 :2530–2534 http://dx.doi.org/10.3382/ps.2012-02739. http://ps.oxfordjournals.org/content/92/9/2530.full.pdf"

Bayes'sche Verfahren

- a priori Information so gewählt, dass nur wenige SNP einen Einfluss, d.h. einen Effekt $\neq 0$ haben
- Referenz:

"> Meuwissen THE, Hayes BJ, Goddard ME (2001) Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. Genetics 157:1819–1829"

"> Kapitel 10 und 11 von: Genome-Wide Association Studies and Genomic Prediction. Cedric Gondro, Julius van der Werf, Ben Hayes. ISSN 1064-3745 ISSN 1940-6029 (electronic) ISBN 978-1-62703-446-3 ISBN 978-1-62703-447-0 (eBook) DOI 10.1007/978-1-62703-447-0 Springer New York Heidelberg Dordrecht London"