ASMNW - Lösung 4

Peter von Rohr

2018-03-24

Aufgabe 1: Einfaches Beispiel mit nur einem SNP

Wir betrachten ein einfaches Beispiel mit nur 10 Tieren, welche für einen einzigen SNP typisiert sind. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Daten mit den SNP-Allelen und den phänotypischen Beobachtungen.

Animal	Phentype	SnpAllele1	SnpAllele2
1	2.03	1	1
2	3.54	1	2
3	3.83	1	2
4	4.87	2	2
5	3.41	1	2
6	2.34	1	1
7	2.65	1	1
8	3.76	1	2
9	3.69	1	2
10	3.69	1	2

Wir nehmen an die Tiere seien nicht verwandt miteinander. Somit können wir die Beziehung zwischen dem einen SNP und den phänotypischen Beobachtungen mit einem einfachen Regressionsmodell testen. Unser Modell lautet:

$$y = 1_n\mu + Wg + e \tag{1}$$

wobei

- y Vektor der Länge n mit phänotypischen Beobachtungen
- μ allemeines Mittel, welches fixe Effekte repräsentiert
- 1_n Vektor der Länge n mit lauter Einsen
- g additiver Effekt des Marker-SNP
- W Inzidenzmatrix, welche die Beobachtungen zum Marker-Effekt verbindet
- e Vektor der zufälligen Resteffekte

Die Inzidenzmatrix W hat n Zeilen und so viele Kolonnen, wie SNP-Marker. Für unser Beispiel hat die Matrix W somit 1 Kolonne. Die Elemente der Matrix W zählen die Anzahl Allele mit positiver Wirkung. In diesem Beispiel sei das Allel "2".

Ihre Aufgabe

Stellen Sie das Modell aus Gleichung (1) für den gegebenen Datensatz auf und bestimmen Sie welche Modellkomponenten bekannt und welche unbekannt sind.

Lösung

Die Komponenten des Modells in Gleichung (1) lauten wie folgt

- Parameter μ und g sind unbekannt und müssen aus den Daten geschätzt werden.
- Die Resteffekte e sind unbekannt. Deren Varianz σ^2 muss aus den Daten geschätzt werden
- Die anderen Modellkomponenten y und W sind bekannt und sind wie folgt definiert

$$y = \begin{bmatrix} 2.03 \\ 3.54 \\ 3.83 \\ 4.87 \\ 3.41 \\ 2.34 \\ 2.65 \\ 3.76 \\ 3.69 \\ 3.69 \end{bmatrix}$$

W ist eigentlich eine Matrix, aber da wir nur einen SNP anschauen, reduziert sie sich auf einen Vektor.

$$W = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 2 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix}$$

Aufgabe 2: Least Squares Lösungen

Da wir 10 Beobachtungen und nur einen SNP betrachten ist die Bedingung für die Schätzung der unbekannten Parameter mit Least Squares erfüllt. Somit können wir die unbekannten Parameter μ und g mit der folgenden Gleichung schätzen.

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1_n^T 1_n & 1_n^T W \\ W^T 1_n & W^T W \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 1_n^T y \\ W^T y \end{bmatrix} \tag{2}$$

Berechnen Sie aufgrund der Gleichungen in (2) die Lösungen für $\hat{\mu}$ und $\hat{g}$.

Lösung

Mit den oben angegebenen Komponenten y und W lautet das Gleichungssystem (2)

$$\begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 10.00 & 8.00 \\ 8.00 & 10.00 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 33.81 \\ 31.66 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2.36 \\ 1.28 \end{bmatrix}$$

Aufgabe 3

Überprüfen Sie die unter Aufgabe 2 erhaltenen Least Squares Lösungen für μ und g mit der Funktion `lm()` R.

Hinweise

- Lesen Sie die Daten aus der in Aufgabe 1 gezeigten Tabelle in den Dataframe namens `dfAufgabe3` ein.

```
nAnzTiere <- 10
dfAufgabe3 <- data.frame(
  Animal = c(1:nAnzTiere),
  Phentype = c(2.03, 3.54,3.83,4.87,3.41,2.34,2.65,3.76,3.69,3.69),
  SnpAllele1 = c(1,1,1,2,1,1,1,1,1,1),
  SnpAllele2 = c(1,2,2,2,2,1,1,2,2,2))
```

- Fügen Sie dem Dataframe eine zusätzliche Kolonne namens `Genotype`hinzu, welche die Genotypen-Codes enthält. Diese Codes entsprechen den Anzahl an "2" Allelen mit positiver Wirkung.
- Verwenden Sie die phänotypischen Beobachtungen in `dfAufgabe3$Phenotype` als Zielgrösse und `dfAufgabe3$Genotype` als erklärende Variable und passen Sie das Regressionsmodell mit der Funktion `lm()` an.

Lösung

Aus den Alleleinformationen im gegebenen Datenframe, bilden wir zuerst den Vektor der Genotypen-Codes und fügen diese zum Dataframe als zusätzliche Kolonne hinzu.

```
Genotype <- dfAufgabe3$SnpAllele1 + dfAufgabe3$SnpAllele2 - 2
dfAufgabe3 <- cbind(dfAufgabe3, Genotype)
```

Jetzt passen wir das Regressionsmodell an und berechnen die Least Squares Schätzungen

```
lmSnp <- lm(dfAufgabe3$Phentype ~ dfAufgabe3$Genotype, data = dfAufgabe3)
summary(lmSnp)
```

```
##
## Call:
## lm(formula = dfAufgabe3$Phentype ~ dfAufgabe3$Genotype, data = dfAufgabe3)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -0.32611 -0.08500  0.01833  0.10528  0.29389
##
## Coefficients:
##                     Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)           2.3561     0.1045   22.56 1.58e-08 ***
## dfAufgabe3$Genotype   1.2811     0.1045   12.27 1.81e-06 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.1982 on 8 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.9495, Adjusted R-squared:  0.9432
## F-statistic: 150.4 on 1 and 8 DF,  p-value: 1.815e-06
```

Aufgabe 4

Gegeben ist ein Datensatz in der Datei asmas_w05_u04_lasso.txt, welcher Genotypen an 100 SNP-Loci und Beobachtungen für ein bestimmtes Merkmal für insgesamt 50 Tiere enthält. Sie können den gesamten Datensatz mit dem folgenden Statement in eine Matrix einlesen.

```
## mat_lasso_data <- matrix(scan("asmas_w05_u04_lasso.txt"), nrow = 50, byrow = TRUE)
```

Betrachten wir uns die ersten fünf Zeilen und die ersten fünf Kolonnen dieser Matrix sehen diese wie folgt aus.

```
##           [,1] [,2] [,3] [,4] [,5]
## [1,] -40.39872   -1    0   -1   -1
## [2,] -46.35871   -1   -1   -1    0
## [3,] -33.60278   -1   -1   -1   -1
## [4,] -48.47177    0   -1   -1   -1
## [5,] -38.82089   -1   -1    0   -1
```

Daraus wird ersichtlich, dass die Beobachtungen aller Tiere in der ersten Kolonne der Datenmatrix `mat_lasso_data` sind und die Genotypen in den Kolonnen 2 bis 101 . Für die Anpassung eines linearen Modells mit LASSO verwenden wir die Funktion `glmnet()` aus dem gleichnamigen Package `glmnet`. Wir verwenden jetzt also alle SNP-Genotypen als erklärende Variablen und die Beobachtungswerte sind unsere Zielgrössen.

Ihre Aufgaben

- Verwenden Sie das folgende R-Statement für die Schätzung der SNP-Effekte mit LASSO

```
require(glmnet)
fitsnp <- glmnet(x = mat_lasso_data[, -1], y = mat_lasso_data[, 1])
```

- Visualisieren Sie die Abhängigkeit zwischen dem Wert von λ und der Anzahl von erklärenden Variablen, welche nicht 0 sind.

```
plot(fitsnp, xvar = "lambda", label = TRUE)
```

- Machen Sie eine Kreuzvalidierung um den Wert vom λ zu bestimmen

```
cvfitsnp <- cv.glmnet(x = mat_snp, y = vec_y)
```

- Stellen Sie die Resultate der Kreuzvalidierung mit der Funktion `plot()` dar.

```
plot(cvfitsnp)
```

- Im Plot der Kreuzvalidierungsresultate gibt es zwei gestrichelte Linien, welche zwei spezielle λ-Werte markieren. Der erste Wert ist das Minimum aller λ-Werte und der zweite ist der Wert, welcher die meisten Variablen auf 0 setzt aber nicht weiter als eine Standardabweichung vom minimalen Wert des mittleren quadrierten Fehler entfernt ist. Die beiden λ-Wert erhalten Sie mit

```
cvfitsnp$lambda.min
cvfitsnp$lambda.1se
```

- Finden Sie alle Koeffizienten, welche nicht 0 sind, für die beiden λ-Werte und vergleichen Sie diese mit den wahren Werten aus der Simulation

```
coefmin <- coef(cvfitsnp, s = "lambda.min")
(cofminnz <- coefmin[coefmin[, 1] != 0,])
```

```
coef1se <- coef(cvfitsnp, s = "lambda.1se")
(coef1senz <- coef1se[coef1se[, 1] != 0, ])
```

Die wahren SNP-Positionen aus der Simulation lauten:

```
(vec_sign_snp_idx <- c(73,54,26,30,7))
```

```
## [1] 73 54 26 30  7
```

Lösung

Die Modellanpassung läuft über das schon gezeigte Kommando

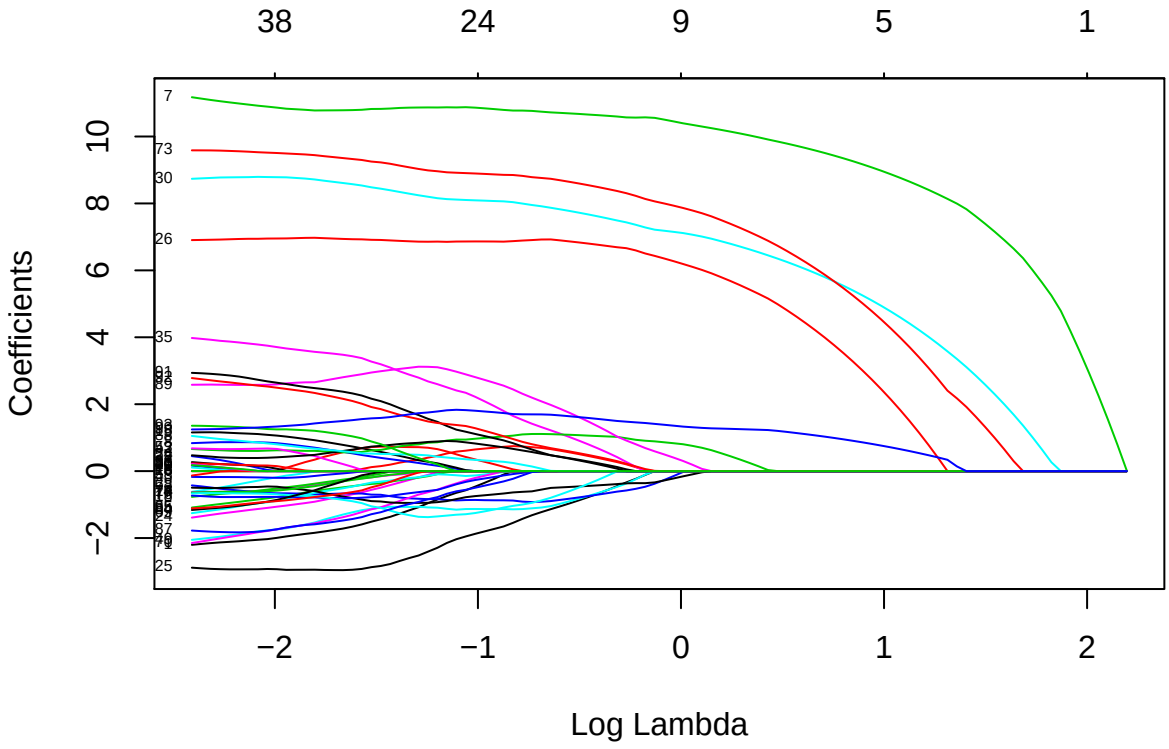
```
require(glmnet)
```

```
## Loading required package: glmnet
## Loading required package: Matrix
## Loading required package: foreach
## Loaded glmnet 2.0-13
```

```
fitsnp <- glmnet(x = mat_lasso_data[, -1], y = mat_lasso_data[, 1])
```

Das Resultat ist ein `glmnet`-Objekt. Dieses Objekt kann mit der `print()` Funktion angeschaut werden. Informativer als der `print()`-Output ist der folgende Plot.

```
plot(fitsnp, xvar = "lambda", label = TRUE)
```

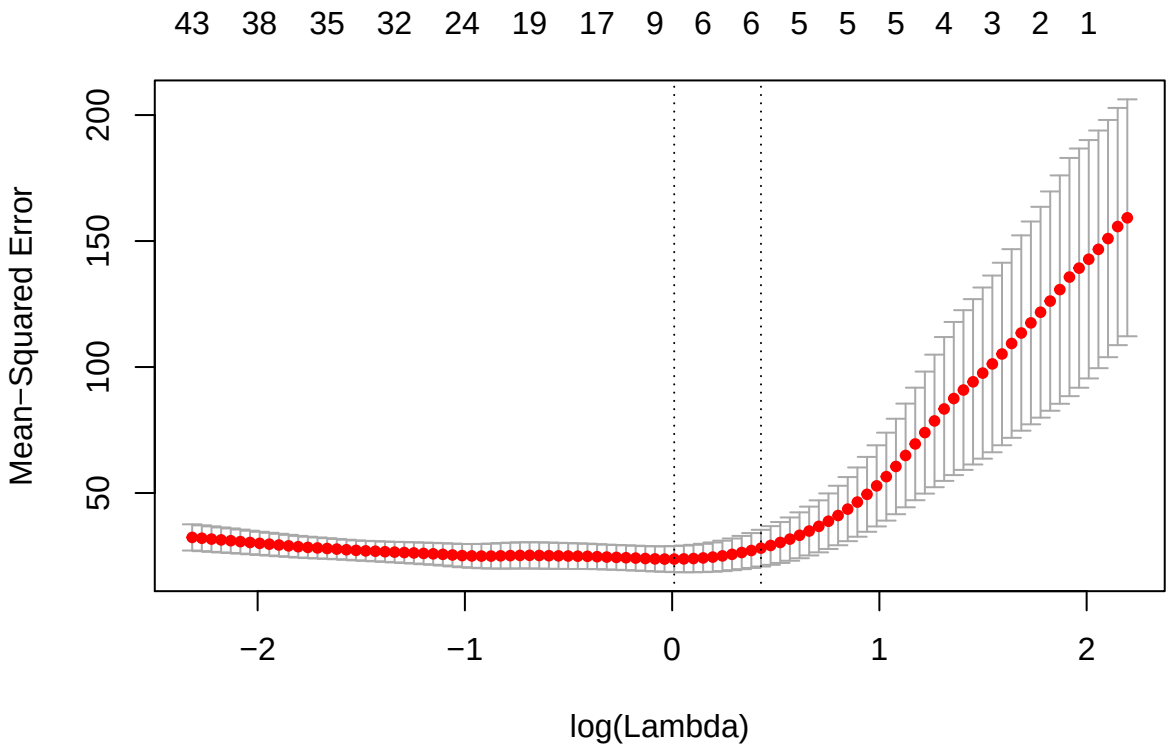


Die Kreuzvalidierung wird mit der Funktion `cv.glmnet()` gemacht.

```
cvfitsnp <- cv.glmnet(x = mat_lasso_data[, -1], y = mat_lasso_data[, 1])
```

Die Resultate werden mit dem folgenden Plot visualisiert.

```
plot(cvfitsnp)
```



Die speziellen λ-Werte sind im Plot mit den gestrichelten Linien markiert. Die Werte sind

```
cvfitsnp$lambda.min
```

```
## [1] 1.010043
```

```
cvfitsnp$lambda.1se
```

```
## [1] 1.535175
```

Die Koeffizienten und somit für unseren Datensatz die SNP-Positionen, welche nicht 0 sind, werden für die beiden λ-Werte ausgegeben.

```
coefmin <- coef(cvfitsnp, s = "lambda.min")
(cofminnz <- coefmin[coefmin[, 1] != 0,])
```

```
##  (Intercept)           V7          V26          V30          V42
## -19.35395974  10.39505749   6.19019129   7.11493457   0.80398209
##          V68          V72          V73          V89          V99
##  -0.02601498  -0.15597888   7.86482651   0.30421332   1.33038397
```

```
coef1se <- coef(cvfitsnp, s = "lambda.1se")
(coef1senz <- coef1se[coef1se[, 1] != 0, ])
```

```
##  (Intercept)           V7          V26          V30          V42
## -22.44905814   9.91129366   5.15776857   6.44850298   0.03218077
##          V73          V99
##   6.88424286   1.22731899
```

Wir extrahieren die SNP-Positionen aus den Koeffizienten

```
(s_snp_pos_min <- gsub(pattern = "V", replacement = "", setdiff(names(cofminnz), "(Intercept)"), fixed =
```

```
## [1] "7"  "26" "30" "42" "68" "72" "73" "89" "99"
```

Die Übereinstimmung zwischen den gefundenen und den wahren SNP-Positionen lauten

```
(vec_match_snp_min <- intersect(s_snp_pos_min, as.character(vec_sign_snp_idx)))
```

```
## [1] "7"  "26" "30" "73"
```

```
(s_snp_pos_1senz <- gsub(pattern = "V", replacement = "", setdiff(names(coef1senz), "(Intercept)"), fix
```

```
## [1] "7"  "26" "30" "42" "73" "99"
```

Die Übereinstimmung zwischen den gefundenen und den wahren SNP-Positionen lauten

```
(vec_match_snp_1senz <- intersect(s_snp_pos_1senz, as.character(vec_sign_snp_idx)))
```

```
## [1] "7"  "26" "30" "73"
```