Genetische Statistik

WS 2021/2022 R-Übung 3: Regressionsmodelle in R

Dr. Janne Pott (janne.pott@uni-leipzig.de)

November 23, 2021

Fragen

Gibt es Fragen zu

- Vorlesung?
- Übung?
- Seminar?

Plan heute

Besprechung von

- Blatt 3 - A1 (lineare Regression)
- RBlatt 3 (Regressionsmodelle)

Anschließend

- kurze Vorstellung der Seminarpaper

Aufgabe 1: Lineare Regression - Hintergrund (1)

- Regresswerte = Vorhergesagte Werte: $\hat{y}_i = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_i$
- Residuen = Abweichung Vorhersage - Beobachtung: $\hat{y}_i - y_i$
- Residual Sum of Square (RSS) = Summe der quadratischen Fehler: $\sum_{i=1}^{n} (\hat{y}_i - y_i)^2$
- Mean Square Error = Residuale Varianz: $\frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} (\hat{y}_i - y_i)^2$

Aufgabe 1: Lineare Regression - Hintergrund (2)

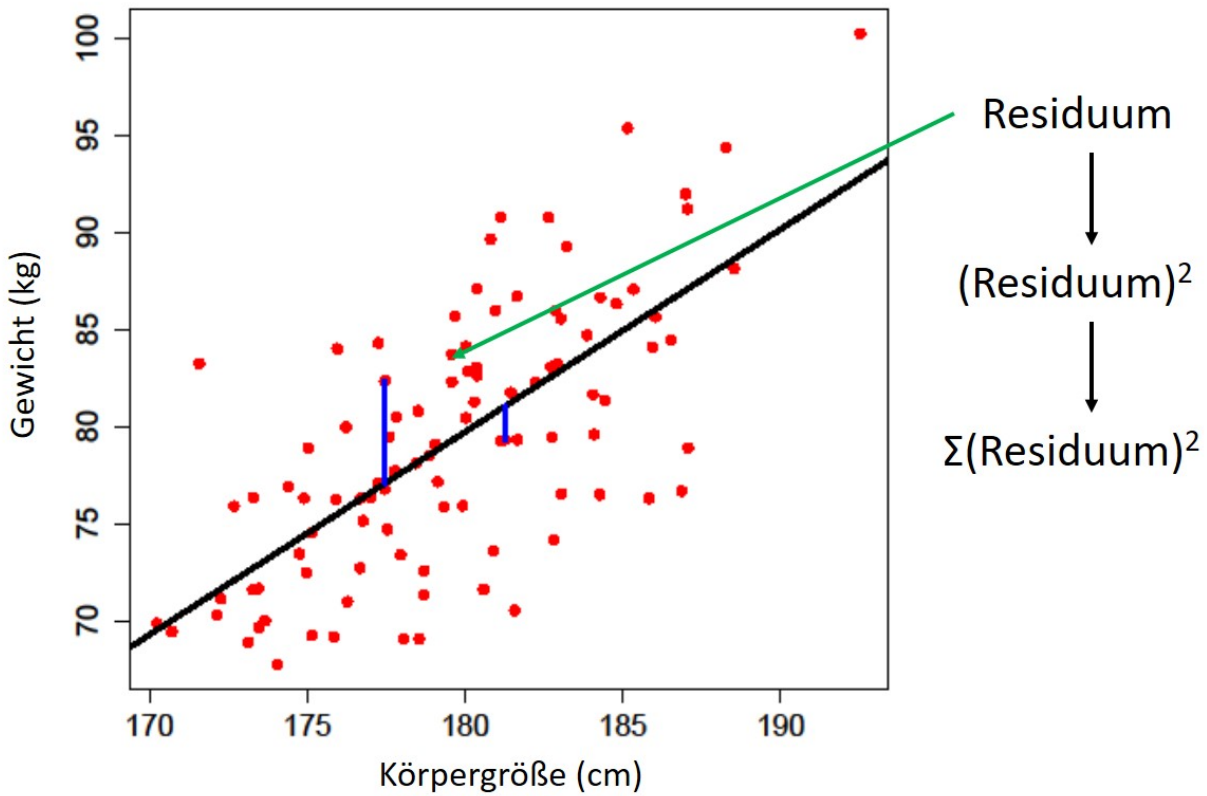


Figure 1: Lineare Regression. Quelle: Vorlesung

Aufgabe 1: Lineare Regression (Einschub - 1)

Größe (cm)	180	175	160	170	190
Gewicht (kg)	80	80	58	60	85

$$RSS(\beta_0, \beta_1) = \sum_{i=1}^{n} [(\beta_0 + \beta_1 x_i) - y_i]^2$$

- $\hat{\beta}_0$ und $\hat{\beta}_1$?
- β_0 und β_1 für den obigen Datensatz!
- Welches Gewicht können Sie für eine 176 cm große Person vorhersagen?

Aufgabe 1: Lineare Regression (Einschub - 2)

$$RSS(\beta_0, \beta_1) = \sum_{i=1}^{n}[(\beta_0 + \beta_1 x_i) - y_i]^2; \bar{x} = \frac{1}{n}\sum x_i \text{ und } \bar{y} = \frac{1}{n}\sum y_i$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial RSS(\beta_0, \beta_1)}{\partial \beta_0} &= 2\sum(\beta_0 + \beta_1 x_i - y_i) \\
&= 2n\beta_0 + 2\beta_1 \sum x_i - 2\sum y_i \stackrel{!}{=} 0 \\
\Rightarrow \beta_0 &= \frac{1}{n}(\sum y_i - \beta_1 \sum x_i) = \bar{y} - \beta_1 \bar{x}
\end{aligned} \tag{1}$$

Aufgabe 1: Lineare Regression (Einschub - 3)

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial RSS(\beta_0, \beta_1)}{\partial \beta_1} &= 2 \sum [\beta_0 + \beta_1 x_i - y_i] x_i \\
&= 2\beta_0 \sum x_i + 2\beta_1 \sum x_i^2 - 2 \sum x_i y_i \stackrel{!}{=} 0 \\
\Rightarrow \beta_1 &= \frac{\sum x_i y_i - \beta_0 \sum x_i}{\sum x_i^2} = \frac{\sum x_i y_i - (\bar{y} - \beta_1 \bar{x}) \sum x_i}{\sum x_i^2} \\
&\Leftrightarrow \beta_1 (\sum x_i^2 - \bar{x} \sum x_i) = \sum x_i y_i - \bar{y} \sum x_i \\
&\Leftrightarrow \beta_1 (\sum x_i^2 - n\bar{x}^2) = \sum x_i y_i - n\bar{x}\bar{y}
\end{aligned}
\tag{2}
$$

Aufgabe 1: Lineare Regression (Einschub - 4)

$$
\begin{aligned}
\Rightarrow \beta_1 &= \frac{\sum x_i y_i - n\bar{x}\bar{y}}{\sum x_i^2 - n\bar{x}^2} \\
&= \frac{\sum x_i y_i - n\bar{x}\bar{y} - n\bar{x}\bar{y} + n\bar{x}\bar{y}}{\sum x_i^2 - n\bar{x}^2 - n\bar{x}^2 + n\bar{x}^2} \\
&= \frac{\sum x_i y_i - \bar{y}\sum x_i - \bar{x}\sum y_i + n\bar{x}\bar{y}}{\sum x_i^2 - 2\bar{x}^2\sum x_i + n\bar{x}^2} \\
&= \frac{\sum (x_i y_i - x_i\bar{y} - \bar{x}y_i + \bar{x}\bar{y})}{\sum (x_i^2 - 2x_i\bar{x} + \bar{x}^2)} \\
&= \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2} \\
&= \frac{\text{empirischen Kovarianz von x und y}}{\text{empirischen Varianz von x}}
\end{aligned}
$$

Aufgabe 1: Lineare Regression (Einschub - 5)

```
groesse<-c(180,175,160,170,190)
gewicht<-c(80,80,58,60,85)

x_m<-mean(groesse)
y_m<-mean(gewicht)
var1<-sum((groesse-x_m)*(gewicht-y_m))
var2<-sum((groesse-x_m)^2)
b1<-var1/var2
b0<-y_m - b1*x_m

b1; b0; b0+b1*176
```

```
## [1] 1.01
```

```
## [1] -104.15
```

```
## [1] 73.61
```

Aufgabe 1: Lineare Regression

- Univariate lineare Regression für *sex* und *SNP* auf *trait*!
- Multivariate lineare Regression & Interaktionsanalyse!
- Bestes Modell?
- Welches genetische Modell wird hier verwendet?
- Test der anderen genetischen Modelle
- Autosomal oder X-chromosomal?

Aufgabe 1: Lösung (1)

```
mod4<-lm(trait~sex*SNP,data=myDat)
summary(mod4)
```

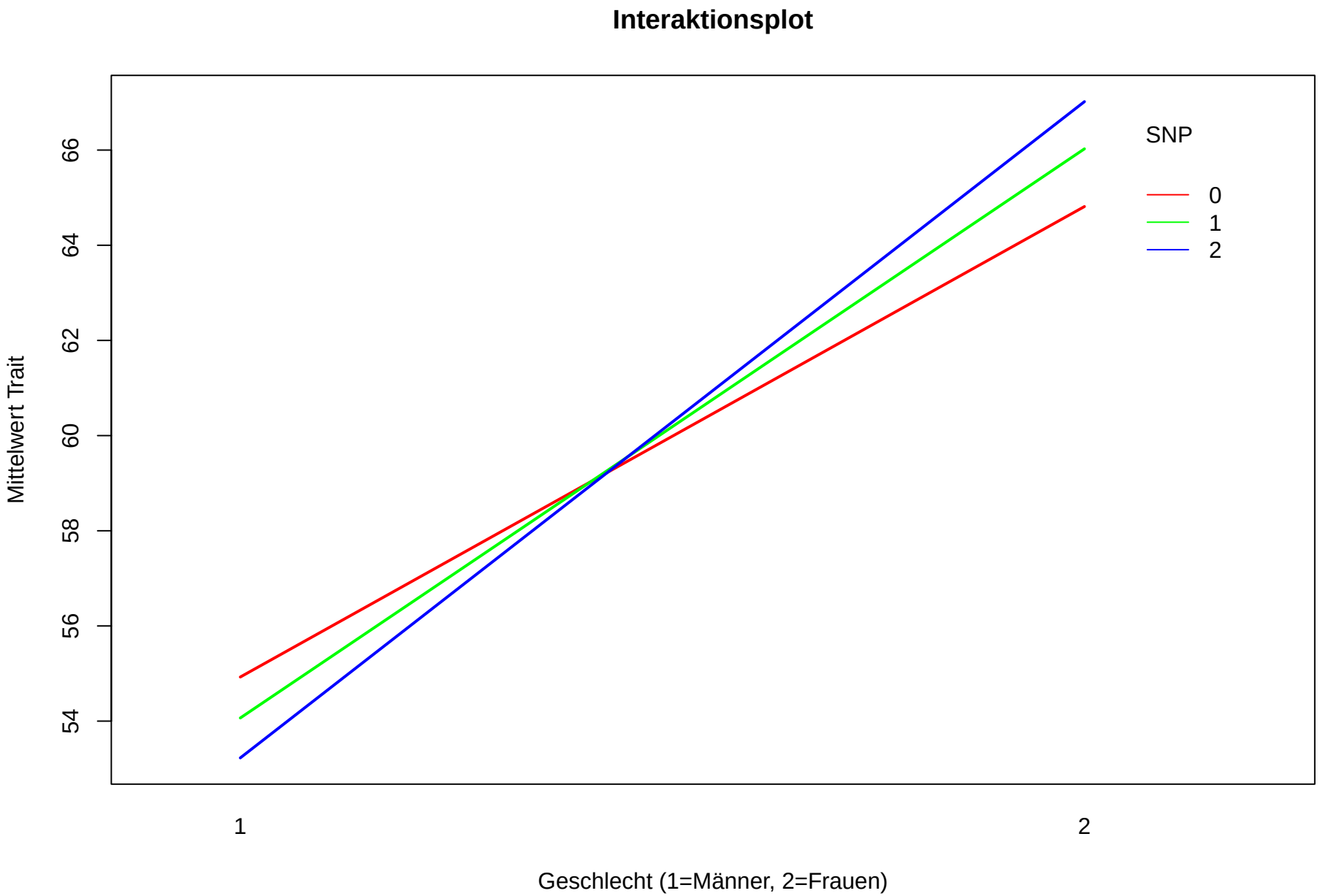
```
##
## Call:
## lm(formula = trait ~ sex * SNP, data = myDat)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -21.0476  -3.3349  -0.0202   3.3597  22.0749
##
## Coefficients:
##             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  44.9109     0.1842  243.76   <2e-16 ***
## sex          10.0145     0.1475   67.88   <2e-16 ***
## SNP          -2.7565     0.1821  -15.13   <2e-16 ***
## sex:SNP       1.9012     0.1157   16.43   <2e-16 ***
```

Aufgabe 1: Lösung (2)

Table 2: Modellvergleich 1 (Modellgüte Adjustierung)

	adj. r^2	logLik	df	AIC
sex	0.5881264	-60649.90	3	121305.8
SNP	0.2416666	-66753.96	3	133513.9
sex+SNP	0.5881462	-60648.92	4	121305.8
sex*SNP	0.5936130	-60514.79	5	121039.6

Aufgabe 1: Lösung (3)



Aufgabe 1: Lösung (4)

```
add<-wskAB + 2*wskBB
dom<-wskAB + wskBB
rez<-wskBB

mod_add<-lm(myDat$trait ~ add*myDat$sex)
mod_dom<-lm(myDat$trait ~ dom*myDat$sex)
mod_rez<-lm(myDat$trait ~ rez*myDat$sex)
```

Aufgabe 1: Lösung (5)

Table 3: Modellvergleich 2 (Modellgüte genetisches Modell)

	adj. r^2	logLik	df	AIC
additiv	0.5936130	-60514.79	5	121039.6
dominant	0.5915228	-60566.09	5	121142.2
rezessiv	0.5916271	-60563.54	5	121137.1

Aufgabe 1: Lösung (6)

```
mod<-lm(myDat$trait ~ (wskAB + wskBB) * myDat$sex)
summary(mod)
```

```
##
## Call:
## lm(formula = myDat$trait ~ (wskAB + wskBB) * myDat$sex)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -21.0489  -3.3386  -0.0188   3.3584  22.0624
##
## Coefficients:
##                 Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)      45.0402     0.2425 185.701   <2e-16 ***
## wskAB            -2.9341     0.3030  -9.684   <2e-16 ***
## wskBB            -5.6036     0.4737 -11.830   <2e-16 ***
## myDat$sex         9.8866     0.2141  46.171   <2e-16 ***
```

Aufgabe 1: Lösung (7)

Table 4: Modellvergleich 3 (Effektschätzer genetisches Modell)

	beta	adj. r^2	logLik	df	AIC
additiv	-2.756529	0.5936130	-60514.79	5	121039.6
dominant	-3.757434	0.5915228	-60566.09	5	121142.2
rezessiv	-3.875292	0.5916271	-60563.54	5	121137.1
Effekt AB	-2.934067	0.5935862	-60514.45	7	121042.9
Effekt BB	-5.603627	0.5935862	-60514.45	7	121042.9

Aufgabe 1: Lösung (8) - Zusammenfassung

- Interaktion am besten, wenn auch nur kleiner Zuwachs für r^2.
- Additives Modell am besten, bestätigt im multivariaten Modell:
  - beide genetischen Effektschätzer sind signifikant von 0 unterschiedlich
  - $\beta_1 \approx 0.5 * \beta_2$
- X-chromosom: Männer nur A oder B (keine Heterozygoten möglich)
  - Option 1: 3770 Männer als Genotypisierungsfehler unwahrscheinlich
  - Option 2: keine X-Inaktivierung, die 618 mit *2* sind Genotypisierungsfehler
  - Option 3: X-Chromosom, aber PAR (pseudo-autosomal-region), heterozygote Männer möglich
  - Fazit: Man sollte besser vorher wissen, was das für ein SNP ist, und dann ggf die Modelle wählen (Inaktivierung, Interaktion).

Aufgabe 2: Logistische Regression - Hintergrund (1)

- Bsp. Fragestellung: Eine Gruppe von 20 Studierenden lernt zwischen 0 und 6 Stunden für eine Prüfung. Wie beeinflusst der Lernaufwand die Wahrscheinlichkeit die Prüfung zu bestehen?
- $\beta_1 = 1.5, \beta_0 = -4.1$
- Log-odds Bestehen $= 1.5 * x - 4.1 = 1.5 * (x - 2.7)$
- 1 Stunde mehr lernen erhöht die log-odds um 1.5; 50% Chance bei 2.7 h.
- $P(bestehen|lernen = 2h) = 0.25$
- $P(bestehen|lernen = 3h) = 0.61$
- $P(bestehen) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 * x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 * x}}$

Aufgabe 2: Logistische Regression - Hintergrund (2)

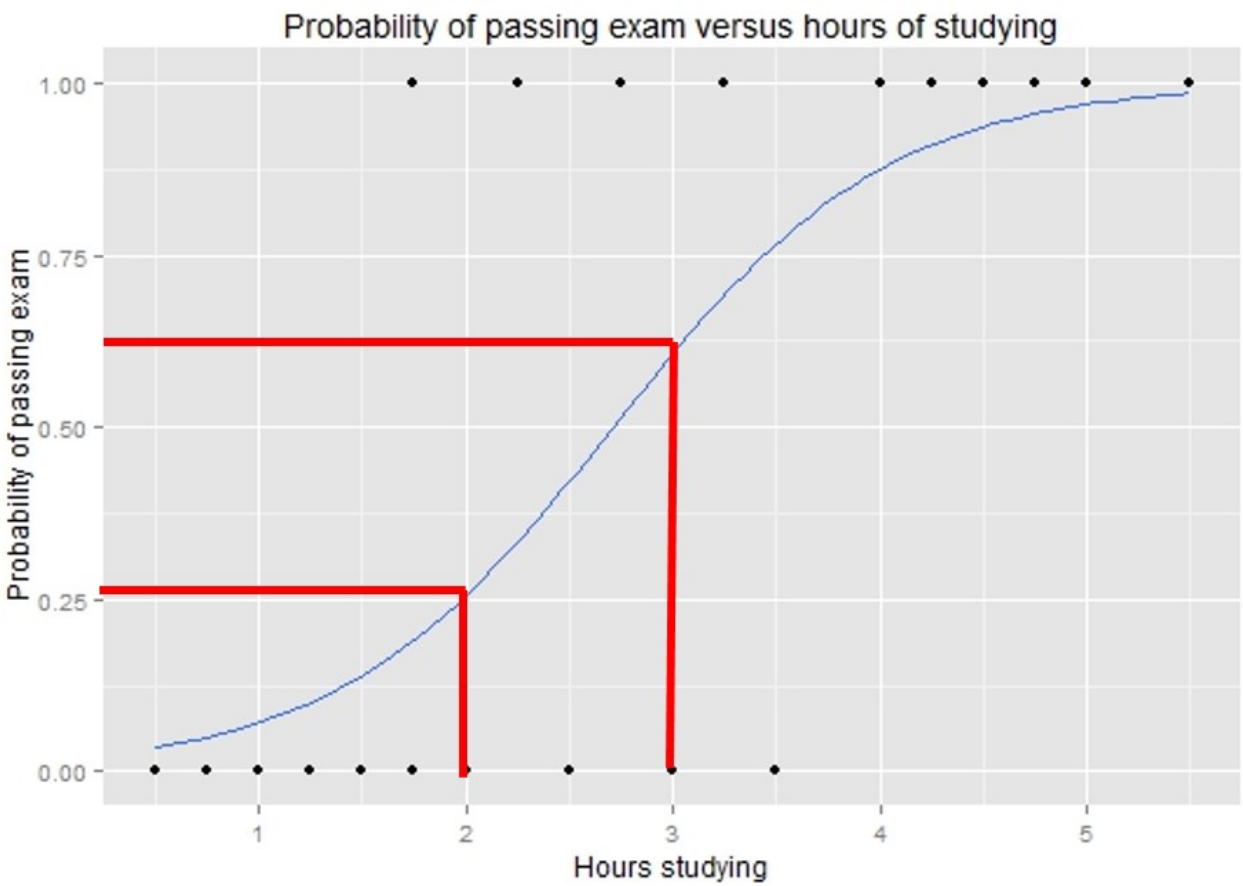


Figure 2: Logistische Regression. Quelle: Wikipedia

Aufgabe 2: Proportional Odds - Hintergrund (1)

- Bsp. Fragestellung: Eine Gruppe von 20 Studierenden lernt zwischen 0 und 6 Stunden für eine Prüfung. Wie beeinflusst der Lernaufwand die Wahrscheinlichkeit die Prüfung mit Note 1, 2, 3, 4 oder nicht zu bestehen?
- Annahme: "equal slope", die logistische Funktion für die Wahrscheinlichkeit, mindestens Note j zu erreichen, verläuft für jede Note parallel verschoben, aber mit der gleichen Steigung.
- $\beta_1 = 1.5$ wie vorher, aber pro Stufe anderer Intercept

Aufgabe 2: Logistische Regression - Hintergrund (2)

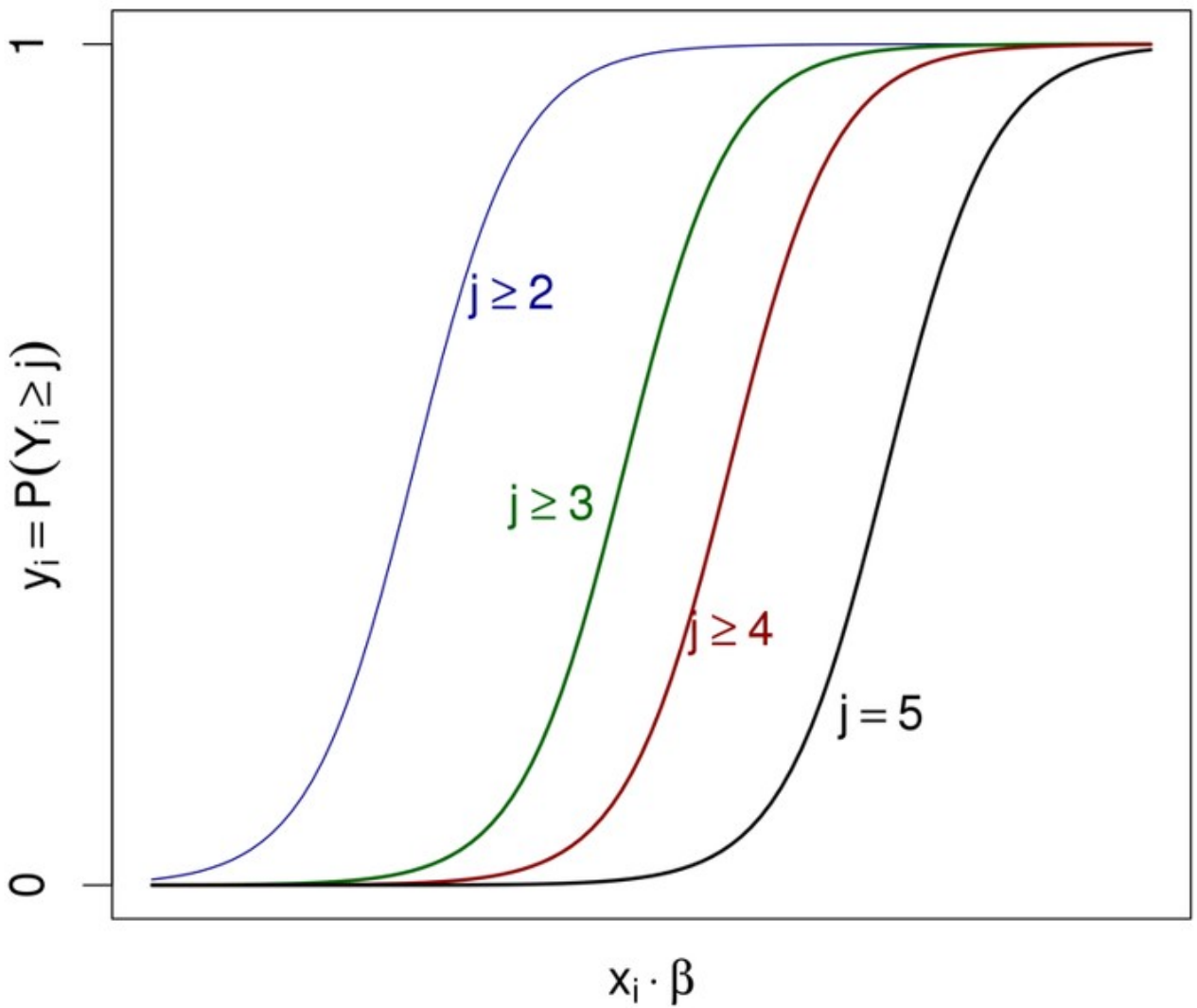


Figure 3: Proportional Odds Regression. Quelle: Schlarmann, Galatsch, 2014

Aufgabe 2: Logistische / Proportional Odds Regression

- **Median** und **Quartile** von *trait* & Definition je eines binären und kategorialen Phänotypen.
- Univariaten, multivariaten Effekte von *sex* und *SNP* auf *trait2* mittels logistischer Regression!
- Univariaten, multivariaten Effekte von *sex* und *SNP* auf *trait3* mittels proportional odds regression!
- Vergleichen mit linearer Regression

Aufgabe 2: Lösung (1)

```
modB1<-glm(trait2~sex,family = "binomial",data = myDat)
modB2<-glm(trait2~SNP,family = "binomial",data = myDat)
modB3<-glm(trait2~SNP+sex,family = "binomial",data = myDat)
modB4<-glm(trait2~SNP*sex,family = "binomial",data = myDat)

modD1<-polr(as.factor(trait3)~sex,data = myDat,Hess = T)
modD2<-polr(as.factor(trait3)~SNP,data = myDat,Hess = T)
modD3<-polr(as.factor(trait3)~SNP+sex,data = myDat,Hess = T)
modD4<-polr(as.factor(trait3)~SNP*sex,data = myDat,Hess = T)
```

Aufgabe 2: Lösung (2)

```
summary(modB4)
```

```
##
## Call:
## glm(formula = trait2 ~ SNP * sex, family = "binomial", data
##
## Deviance Residuals:
##      Min        1Q    Median        3Q       Max
## -2.19797  -0.54185   0.02112   0.51875   2.28582
##
## Coefficients:
##             Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept) -5.24240    0.10735 -48.834   <2e-16 ***
## SNP         -1.07609    0.11971  -8.989   <2e-16 ***
## sex          3.39801    0.08530  39.835   <2e-16 ***
## SNP:sex      0.73013    0.07401   9.865   <2e-16 ***
## ---
```

Aufgabe 2: Lösung (3)

```
summary(modD4)
```

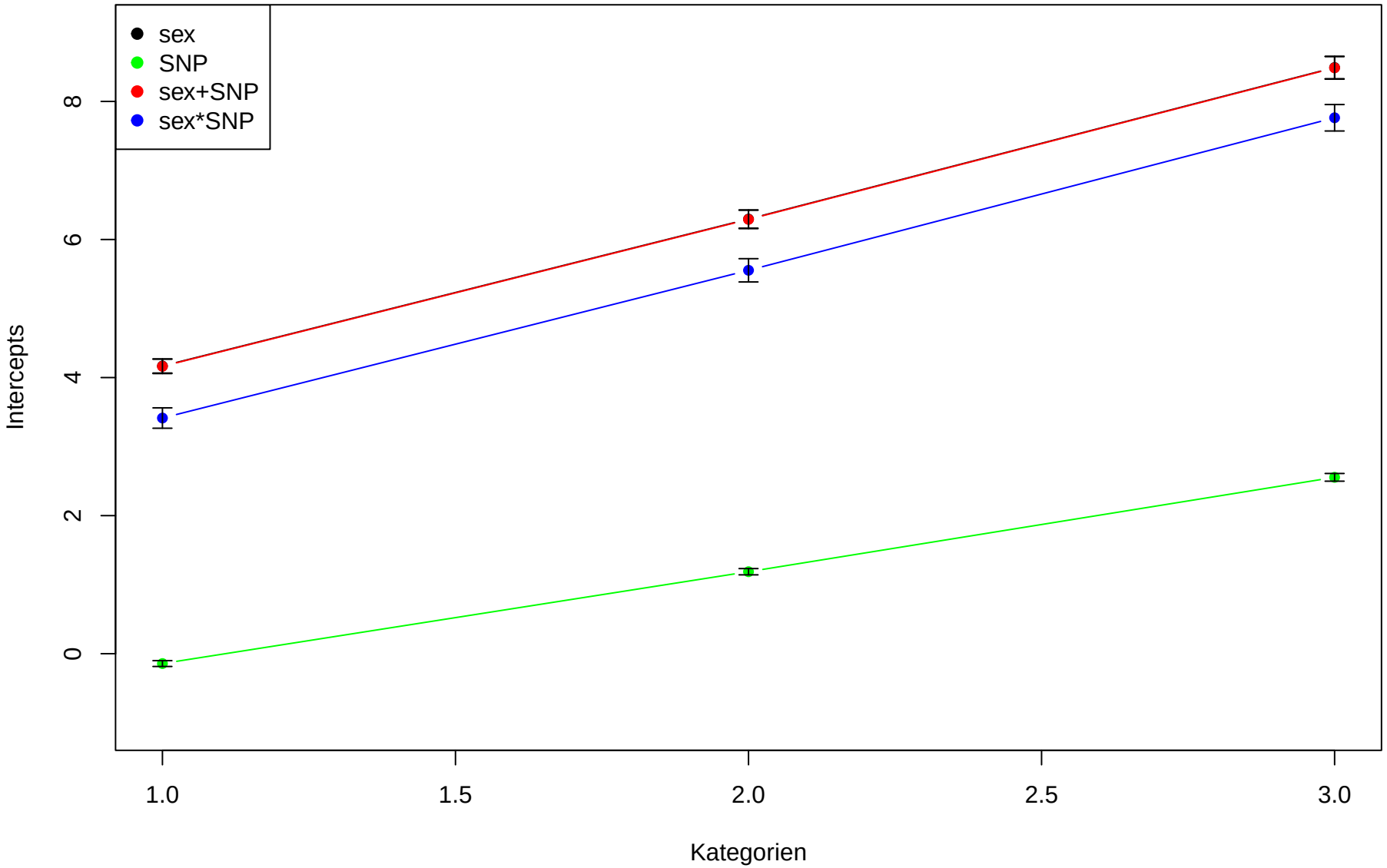
```
## Call:
## polr(formula = as.factor(trait3) ~ SNP * sex, data = myDat,
##
## Coefficients:
##             Value Std. Error t value
## SNP       -0.9143    0.07104  -12.87
## sex        3.6291    0.06431   56.43
## SNP:sex    0.6197    0.04498   13.78
##
## Intercepts:
##     Value    Std. Error t value
## 0|1   3.4137   0.0753    45.3120
## 1|2   5.5537   0.0859    64.6222
## 2|3   7.7634   0.0977    79.4778
##
```

Aufgabe 2: Lösung (4)

Table 5: Modellvergleich 4 (Modellgüte log & prop Odds)

	logLik - log	AIC - log	logLik - prop Odds	AIC - prop Odds
sex	-7093.055	14190.11	-19890.78	39789.56
SNP	-11251.702	22507.40	-25097.02	50202.03
sex+SNP	-7092.853	14191.71	-19890.66	39791.31
sex*SNP	-7043.272	14094.54	-19795.05	39602.11

Aufgabe 2: Lösung (5)



Aufgabe 2: Lösung (6) - Zusammenfassung

- Das Interaktionsmodell bleibt das beste
- Die Intercepts bei der Prop. Odds Regression steigen quasi-linear an (=proportional)

Aufgabe 3: Nichtlineare Regression - Hintergrund (1)

- Sättigungsfunktion: Umsatzgeschwindigkeit einer enzymatischen Reaktion in Abhängigkeit der Substratkonzentration
- Annahme: Enzymkonzentration ist fix.
- V_{max}: maximale Reaktionsgeschwindigkeit
- $K_m = \frac{k_1' + k_2}{k_1}$: Michaelis-Menten-Konstante = Substratkonzentration bei halb-maximaler Geschwindigkeit, Abhängig von Reaktion und Milieu (z.B. pH-Wert)
- $K_d = \frac{k_1'}{k_1}$ = Dissoziationskonstante

$$E + S \xrightarrow{k_1} ESC$$

$$ESC \xrightarrow{k_1'} E + S$$

$$ESC \xrightarrow{k_2} E + P$$

(3)

Aufgabe 2: Logistische Regression - Hintergrund (2)

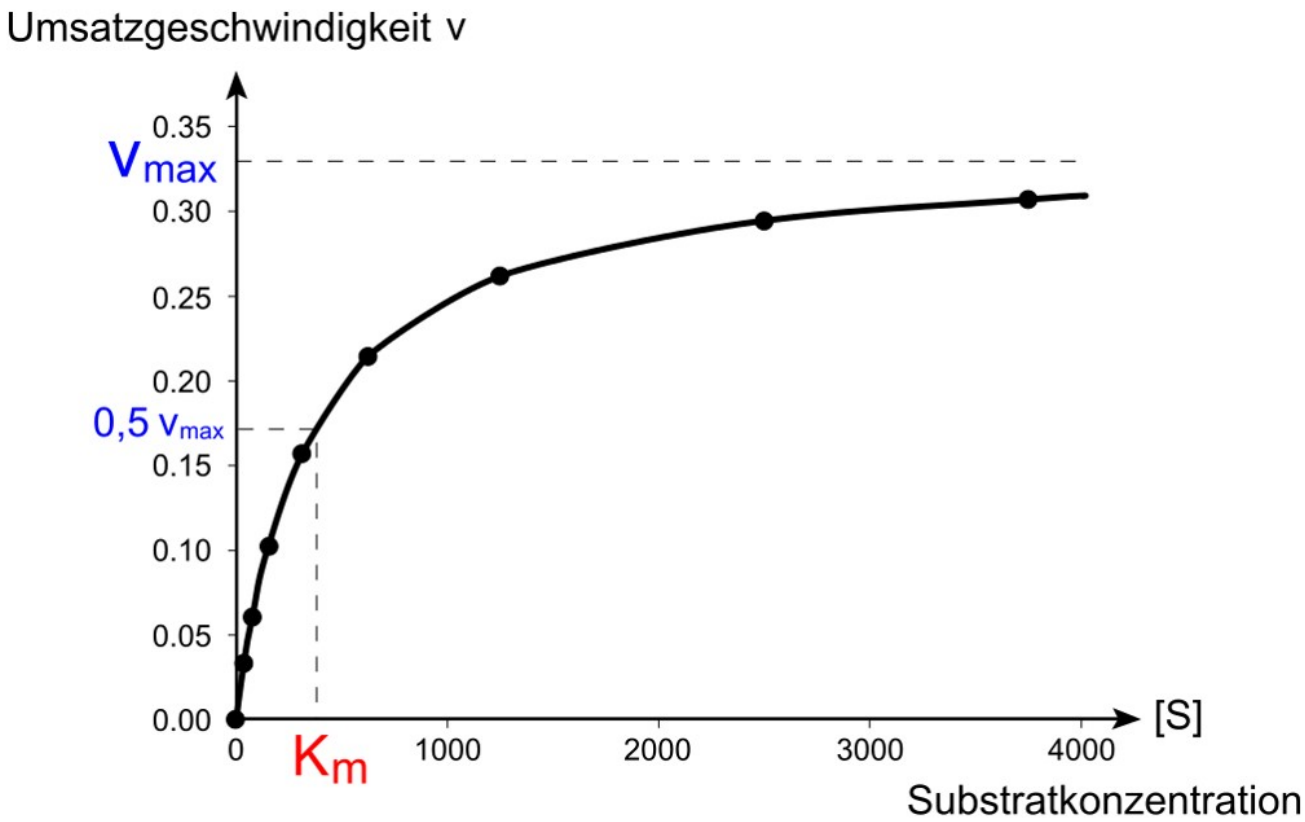


Figure 4: Proportional Odds Regression. Quelle: wikipedia

Aufgabe 3: Nichtlineare Regression

- V_{max} und K_m für Erwachsene und Embryonen getrennt!
  - Startwerte: $V_{max} = max(v)$ und $K_m = \frac{1}{2} max(v)$
- Was passiert wenn man die Startwerte weglässt?
- Plot und Interpretation!

Aufgabe 3: Lösung (1)

```
vmaxA<-max(myDat$vA)
vmaxE<-max(myDat$vE)
kmA<-vmaxA/2
kmE<-vmaxE/2

modA<-nls(vA ~ vmax*cS/(cS+km), data=myDat,
          start = list(km=kmA,vmax=vmaxA))
modA2<-nls(vA ~ vmax*cS/(cS+km), data=myDat)

modE<-nls(vE ~ vmax*cS/(cS+km), data=myDat,
          start = list(km=kmE,vmax=vmaxE))
modE2<-nls(vE ~ vmax*cS/(cS+km), data=myDat)
```

Aufgabe 3: Lösung (2)

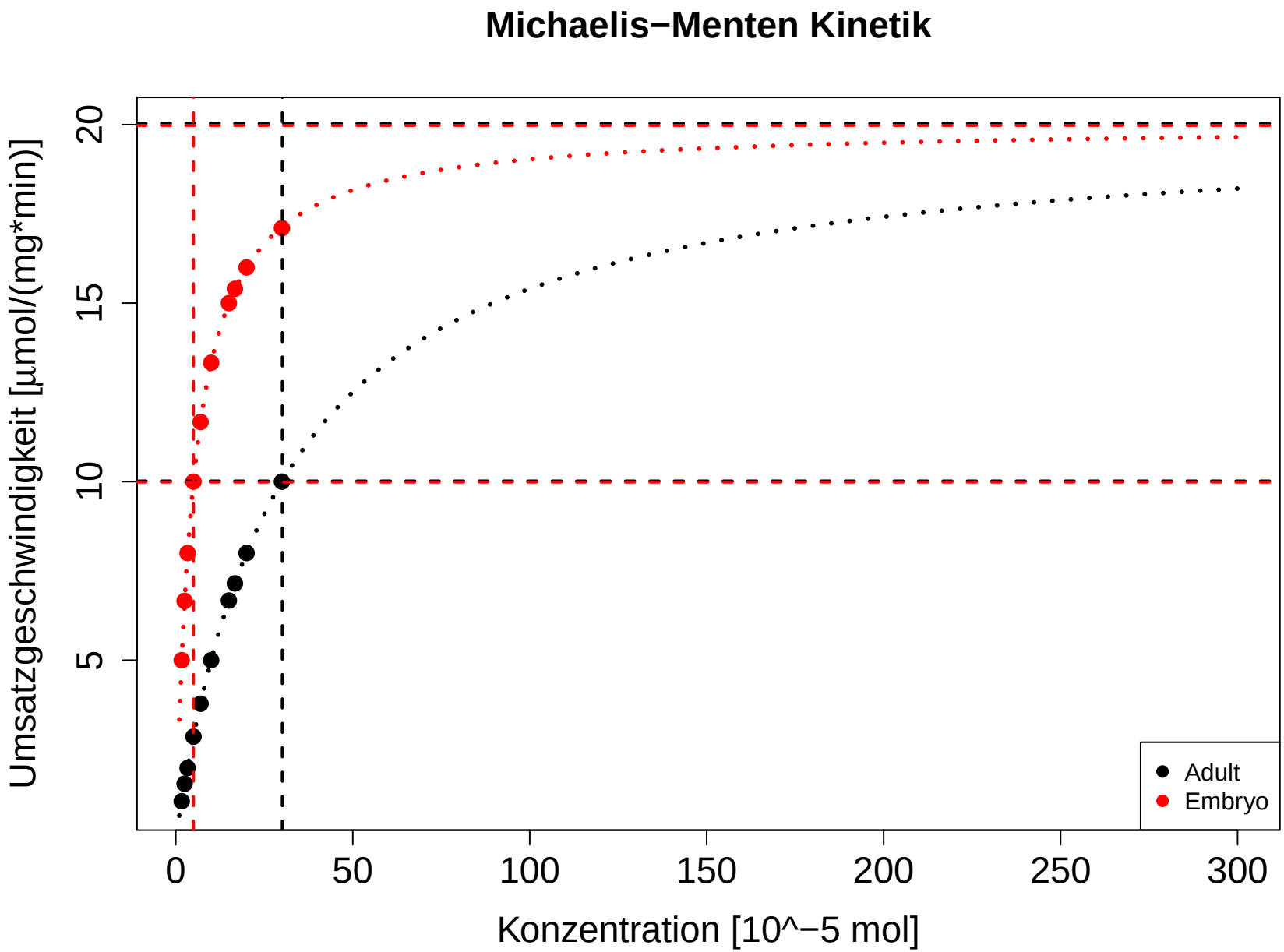
```
summary(modA)$coef
```

```
##       Estimate Std. Error  t value     Pr(>|t|)
## km    30.09194 0.10508271 286.3643 2.475794e-17
## vmax 20.03563 0.04408017 454.5270 6.147233e-19
```

```
summary(modA2)$coef
```

```
##       Estimate Std. Error  t value     Pr(>|t|)
## vmax 20.03563 0.04408017 454.5270 6.147236e-19
## km    30.09194 0.10508272 286.3643 2.475795e-17
```

Aufgabe 3: Lösung (3)



Aufgabe 3: Lösung (4) - Zusammenfassung

- Maximale Umsatzgeschwindigkeit ist in Embryonen und Erwachsenen fast gleich
- Die Affinität (K_m) unterscheidet sich stark

Blatt 3: - Zusammenfassung

- In der Genetik wird am häufigsten die lineare Regression mit einem additiven genetischen Effekt bestimmt (am einfachsten & am schnellsten)
- Ausnahme: es gibt Vorwissen!
- Kandidaten-Loki können nochmal genauer mit anderen Modellen getestet werden
- Lineare & logistische Regression sind in den meisten Analysesoftware enthalten, prop. Odds nicht (daher auch recht selten –> Annahme pseudo-linear –> lin. Regression)