

# Heritabilita III

## - metody odhadu koeficientu heritability

prof. Ing. Tomáš Urban, Ph.D.  
*urban@mendelu.cz*

# ANOVA

### Princip:

Detekce důležitých rozdílných zdrojů efektů

Určit jejich příspěvek na celkové varianci

Variance je odvozena ze součtu čtverců a stupňů volnosti

Nutné jedince ve skupinách se stejným stupněm příbuznosti

Skupiny polosourozenců podle otce

Rodiče – potomci

**Kovariance mezi členy rodin nebo skupin = komponenta variance mezi skupinami**

Rozčlenění součtu čtverců (SS) podle zdrojů variance (skupina zvířat) a výpočet středního čtverce (MS) ~ variance

# Sire model – 1 f ANOVA

- Odhad korelace polosourozenců

$$y_{ij} = \mu + a_i + e_{ij}$$

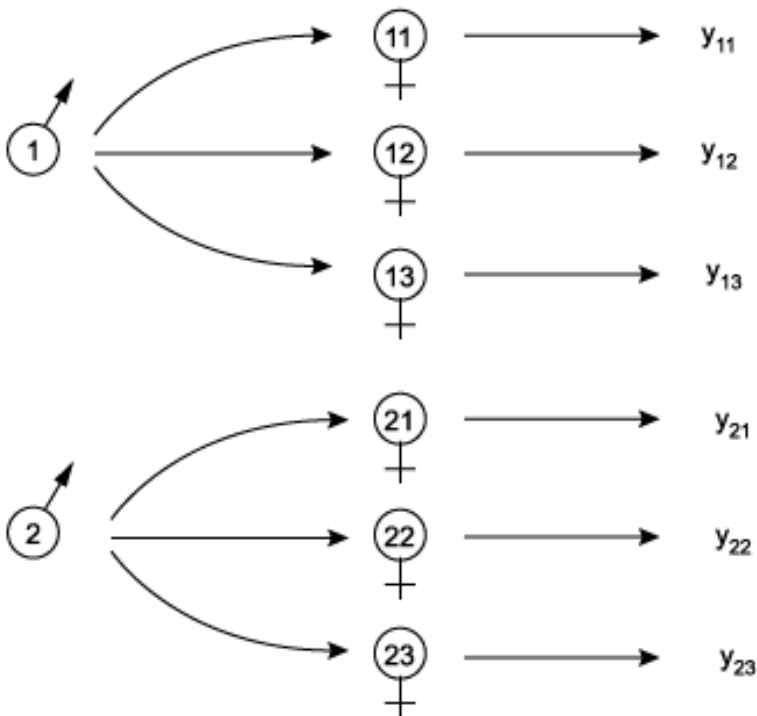
$$V_S = \sigma_S^2 = \frac{1}{4} \sigma_A^2$$

$$V_e = \sigma_e^2 = \frac{3}{4} \sigma_A^2 + \sigma_E^2$$

$$\sigma_y^2 = \sigma_S^2 + \sigma_e^2$$

- předpoklad, že otcové a matky jsou nepříbuzní, náhodně páření, bez selekce
- balancovaný design:  $p$  otců (sire) pářeno s  $n$  matkami (dam)  $\Rightarrow$  1 potomka

Design pokusu pro Sire model



Variance mezi skupinami polosourozenců = kovarianci mezi polosourozenci ve skupině

$$\text{COV}_{(\text{polos.})} = \text{COV}(y_{ij}, y_{ik}) = \sigma_S^2$$

$$4\sigma_S^2 = \sigma_A^2$$

To lze pomocí ANOVA odhadnout

# Sire model – tabulka ANOVA

Zdroj proměnlivosti	df	SS	MS	E(MS)
Mezi rodinami (mezi otci)	$p - 1$	$SS_s = \sum_{i=1}^p n_i (\bar{y}_i - \bar{y})^2$	$MS_s = \frac{SS_s}{(p-1)}$	$\sigma_e^2 + n_0 \sigma_g^2$
V rodinách (reziduální)	$n - p$	$SS_e = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \bar{y}_i)^2$	$MS_e = \frac{SS_e}{(n-p)}$	$\sigma_e^2$
Celkem	$n - 1$	$SS_c = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \bar{y})^2$	$MS_c = \frac{SS_c}{(n-1)}$	

Vážený počet potomků na 1 otce

$$MS_e \doteq \sigma_e^2$$

$$n_0 = \frac{n - (\sum n_i^2 / n)}{n - 1}$$

$$MS_a = \sigma_e^2 + n_0 \sigma_g^2 = MS_e + n_0 \sigma_g^2$$

Intraklasní korelační koeficient

$$\sigma_g^2 = \frac{MS_a - MS_e}{n_0}$$

$$\rho = r_i = \frac{\sigma_g^2}{\sigma_g^2 + \sigma_e^2}$$

$$h^2 = 4\rho = 4 \frac{\sigma_g^2}{\sigma_g^2 + \sigma_e^2} = 4 \frac{\sigma_g^2}{\sigma_p^2}$$

Vybalancovaná data

$$se_{h^2} = 4.s_\rho = 4 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot (1-\rho)^2 (1+(n_0-1)\rho)^2}{n_0(n_0-1)(p-1)}}$$

Nevybalancovaná data

$$se_{h^2} = 4.s_\rho = 4 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot (n-1)(1-\rho)^2 (1+(n_0-1)\rho)^2}{n_0(n_0-p)(p-1)}}$$

# Závěr výpočtu

- odhad koeficientu dědivosti
- odhad střední chyby  $h^2$
- intervalu spolehlivosti (hranice platnosti, např. 95 %)

$$h^2 \pm se_{h^2} \quad \dots \leq h^2 \leq \dots$$

## Př. 1 faktorové ANOVA pro výpočet $h^2$

-skupin polosourozenců

Statistický model jednofaktorové analýzy variance:

$$y_{ij} = \mu + a_i + e_{ij}$$

$y_{ij}$  – užítkovost j-tého potomka po i-tém otci

$\mu$  – obecný průměr populace

$a_i$  – vliv i-tého otce

$e_{ij}$  – ostatní nahodilé vlivy

Výpočet součtu čtverců odchylek od průměru:

- mezi otci

$$SS_a = \sum_{i=1}^p \frac{Y_{i\cdot}^2}{n_i} - \frac{Y_{\cdot\cdot}^2}{n}$$

- uvnitř skupin podle otců (reziduální)

$$SS_e = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_j} y_{ij}^2 - \sum_{i=1}^p \frac{Y_{i\cdot}^2}{n_i}$$

n	O <sub>1</sub>	O <sub>2</sub>	O <sub>3</sub>	O <sub>4</sub>	O <sub>5</sub>
1	717	732	603	648	690
2	704	694	731	669	650
3	753	691	737	693	788
4	700	631	678	718	678
5	675	683	747	606	611
6	793	592	763	669	674
7	691	680	687	657	658
8	687	618	618	600	717
$\Sigma$	5720	5321	5564	5260	5466

skupina	$Y_{i\cdot}$	$Y_{i\cdot}^2$	$Y_{i\cdot}^2/n_i$	$\sum y_{ij}^2$
O <sub>1</sub>	5720	32718400	4089800,00	4100638
O <sub>2</sub>	5321	28313041	3539130,13	3554379
O <sub>3</sub>	5564	30958096	3869762,00	3894894
O <sub>4</sub>	5260	27667600	3458450,00	3469684
O <sub>5</sub>	5466	29877156	3734644,50	3753878

$$Y_{\cdot\cdot} = 27331 \quad 18691786,63 \quad \mathbf{18773473}$$

$$Y_{\cdot\cdot}^2 = 746983561 \quad \sum Y_{i\cdot}^2/n_i \quad \sum \sum y_{ij}^2$$

$$p = 5$$

$$n = 40$$

$$n_i = n_0 = 8$$

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model (a)	4	17197.60000	4299.40000	1.84	0.1428
Error (e)	35	81686.37500	2333.89643		
Corrected Total	39	98883.97500			

$$MS_a = \sigma_e^2 + n_0 \sigma_g^2$$

$$MS_e = \sigma_e^2$$

Výpočet odhadu **genetické variance** podle otců:

$$MS_a = \sigma_e^2 + n_0 \sigma_g^2 = MS_e + n_0 \sigma_g^2$$

$$\sigma_g^2 = \frac{MS_a - MS_e}{n_0} = \frac{4299,4 - 2333,89643}{8} = 245,683$$

$$\rho = r_i = \frac{\sigma_g^2}{\sigma_g^2 + \sigma_e^2} = \frac{245,368}{245,368 + 2333,896} = 0,0952$$

$$h^2 = 4\rho = 4 \frac{\sigma_g^2}{\sigma_g^2 + \sigma_e^2} = 4 \frac{\sigma_g^2}{\sigma_p^2} \quad se_{h^2} = 4 \cdot s_\rho = 4 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot (1-\rho)^2 (1+(n_0-1)\rho)^2}{n_0(n_0-1)(p-1)}}$$

$$h^2 \pm se_{h^2} = 0,38 \pm 0,57$$

## 2 faktorová hierarchická ANOVA

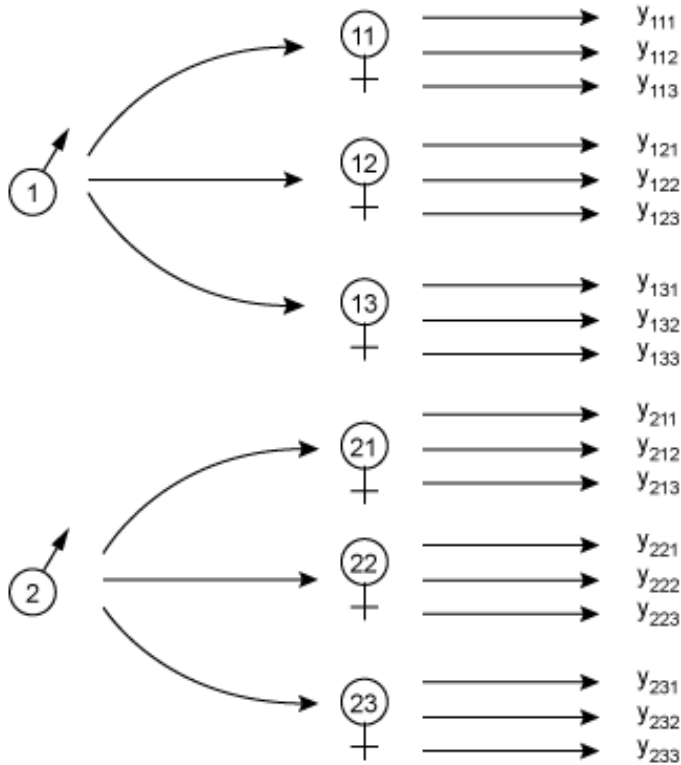
- Odhad korelace u **vlastních sourozenců** a **polosourozenců**
- Stanovení komponent variance mezi a v rodinách vlastních sourozenců

$$Y_{ijk} = \mu + a_i + b_{ij} + e_{ijk}$$

$$\sigma_y^2 = \sigma_s^2 + \sigma_d^2 + \sigma_e^2$$

- předpoklad, nejsou efekty dominance a společného prostředí
- balancovaný design:  $p$  otců (sire) pářeno s  $m$  matkami (dam)  $\Rightarrow n$  potomky

Design pokusu pro analýzu úplných sourozenců a polosourozenců



**Variance mezi skupinami úplných sourozenců = kovarianci mezi úplnými sourozenci ve skupině**

Zdroj proměnlivost	df	SS	MS	E(MS)
Mezi otci (mezi rodinami)	$p - 1$	$SS_s = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_j} n_{ij} (\bar{y}_i - \bar{y})^2$	$MS_s = \frac{SS_s}{(p-1)}$	$\sigma_e^2 + k_2 \sigma_{g_M}^2 + k_3 \sigma_{g_0}^2$
Mezi matkami (uvnitř otců)	$m - p$	$SS_d = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_j} n_{ij} (\bar{y}_{ij} - \bar{y}_i)^2$	$MS_d = \frac{SS_d}{(m-p)}$	$\sigma_e^2 + k_1 \sigma_{g_M}^2$
Mezi potomky (v otcích a matkách)	$n - m$	$SS_e = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_j} \sum_{k=1}^{n_{ij}} (y_{ijk} - \bar{y}_{ij})^2$	$MS_e = \frac{SS_e}{(n-m)}$	$\sigma_e^2$
Cekem	$n - 1$	$SS_c = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{m_j} \sum_{k=1}^{n_{ij}} (y_{ijk} - \bar{y})^2$	$MS_c = \frac{SS_c}{(n-1)}$	

## Odhad $h^2$ u vlastních sourozenců a polosourozenců

$$\sigma_{g_M}^2 = \frac{MS_b - MS_e}{k_1}$$
$$\sigma_{g_O}^2 = \frac{MS_a - MS_e - k_2 \sigma_{g_M}^2}{k_3}$$

Když  $k_1 = k_2$  : 
$$\sigma_{g_O}^2 = \frac{MS_a - MS_b}{k_3}$$

potomků/matku = matek/otce

a) podle otců

$$h_O^2 = 4\rho_O = 4 \frac{\sigma_{g_O}^2}{\sigma_{g_O}^2 + \sigma_e^2} = 4 \frac{\sigma_{g_O}^2}{\sigma_P^2}$$

b) podle matek

$$h_M^2 = 4\rho_M = 4 \frac{\sigma_{g_M}^2}{\sigma_{g_M}^2 + \sigma_e^2} = 4 \frac{\sigma_{g_M}^2}{\sigma_P^2}$$

c) podle otců a matek

$$h_{O+M}^2 = 2\rho_{O+M} = 2 \frac{\sigma_{g_O}^2 + \sigma_{g_M}^2}{\sigma_{g_O}^2 + \sigma_{g_M}^2 + \sigma_e^2} = 2 \frac{\sigma_{g_O}^2 + \sigma_{g_M}^2}{\sigma_P^2}$$

## ANOVA v maticovém zápisu

Model ANOVA můžeme vyjádřit v maticích:

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

**X** je matice designová s 0 a 1, které sledují experimentální plán a jeho lineární model

# Zobecněný lineární model

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \mathbf{e}$$

$\mathbf{y}$ je sloupcový vektor vlastnosti pro N jedinců	$\mathbf{X}$ je designová matice ( $N \times r$ )
$\mathbf{b}$ je vektor parametrů	$\mathbf{e}$ je vektor reziduí

## Designová matice X

		Otec		
		O1	O2	O3
Jedinec	Otec	$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$		
1	1			
2	1			
3	3			
4	2			
5	3			
6	1			
7	2			
8	1			
9	3			
10	2			



# Řešení odhadů nejmenších čtverců vektoru $\mathbf{b}$

$$(\mathbf{X}'\mathbf{X})\mathbf{b} = \mathbf{X}'\mathbf{y}$$

$$\mathbf{b} = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}'\mathbf{y}$$

## Metody založené na ML

Maximum Likelihood (ML)

REstricted Maximum Likelihood (REML)

**Maximilizuje pravděpodobnost pozorovaných dat daných parametřů**

Nebalancovaná data

Komplexní rodokmenová struktura (matice příbuznosti)

Simultánní korekce pro fixní efekty

Vyžaduje známou distribuci (normální)

Odhady jsou nevychýlené a jsou vždy v parametřovém prostoru

Funkce hustoty pravděpodobnosti normálního rozdělení:

$$f(y) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\frac{(y-\mu)^2}{\sigma^2}}$$



Očekávané průměry  $E(y) = Xb$  a  $\text{var}(y) = V$

Logaritmus věrohodnostní funkce:

$$L(b, V | X, y) = -\frac{1}{2} N \log(2\pi) - \frac{1}{2} \log(|V|) - \frac{1}{2} (y - Xb)' V^{-1} (y - Xb)$$

- Rovnice dává pravděpodobnost parametrů  $(b, V)$  daných dat  $(X, y)$
- Na pravé straně
  - první dva výrazy jsou očekávané hodnoty
  - poslední výraz je součet čtverců

První derivace:  $\delta(\log L) / \delta \mathbf{b} = -2\mathbf{X}'\mathbf{V}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{Xb})$

Derivace = 0  $\hat{\mathbf{b}} = (\mathbf{X}'\hat{\mathbf{V}}^{-1}\mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}'\hat{\mathbf{V}}^{-1}\mathbf{y}$

Stejně jako pro LS odhady

## Příklad algoritmu REML

- 1 Řešení rovnic smíšeného modelu s a priori hodnotou komponent variance (poměr)

$$\begin{bmatrix} X'X & X'Z \\ Z'X & Z'Z + \lambda A^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{b} \\ \hat{a} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X'y \\ Z'Y \end{bmatrix}$$

- 2 Řešení komponent variance z MME

$$\sigma_a^2 = [ \hat{a}' A^{-1} \hat{a} + \text{tr}(A^{-1}C) \sigma_e^2 ] / q$$

$$\sigma_e^2 = [ y'y - \hat{b}' X'y - \hat{a}' Z'y ] / (N - r(X))$$

Nové  $\lambda (= \sigma_e^2 / \sigma_a^2)$  a iterovat mezi 1 a 2



# Proč je REML lepší než ANOVA?

Je přesnější

Používá rovnice smíšeného modelu, takže využívá příbuzenské vztahy všech zvířat (animal model)

Má tedy vlastnosti jako BLUP

Dovoluje řešit více komplikované smíšené modely (maternální efekty, multiple traits ...) jako BLUP

ALE při vybalancovaném pokusu jsou výsledky odhadů REML a ANOVA stejné

## Heritability Estimates of Protein %, Fat %, Lactose %, Non Fat Solids and Total Solids of Dairy Cattle in Northern Thailand

N. Chongkasikita, T. Veerasilpa and U. ter Meulenb

Deutscher Tropentag 2002, Witzenhausen, October 9-11, 2002, Conference on International Agricultural Research for Development

530 krav, 3 chovy

protein %, tuk %, laktóza %, sušina bez tuku a celková sušina

Pevné efekty: stádo-rok, sezóna, podíl HF skotu, počet dní laktace (regrese)

AM BLUP, použití REML programem VCE4 (Groeneveld, 1998).

$$Y_{ijklm} = \mu + C_i + HF_j + HY_k + S_l + A_m + b(X_{ijklm} - X) + E_{ijklm}$$

$Y_{ijklm}$	Produkční vlastnosti
$\mu$	průměr
$C_i$	Skupiny 1-10 podle % oblasti bíle zbarvené srsti (barva)
$HF_j$	Skupiny 1-5 podle % Holstein Friesian plemene u krav
$HY_k$	Stádo - Rok (1997, 1998, 1999, 2000 a 2001)
$S_l$	Období otelení (zima, léto a deště)
$A_m$	Jedinci (zvířata)
$b(X_{ijklm} - X)$	Věk při prvním otelení jako kovariata
$E_{ijklm}$	Náhodné reziduální efekty

	protein %	tuk %	laktóza %	sušina bez tuku	celková sušina
<b>Heritabilita</b>	<b>0,342</b>	<b>0,379</b>	<b>0,238</b>	<b>0,260</b>	<b>0,133</b>
$V_A$	0,041	0,130	0,022	0,963	0,036
$V_E$	0,079	0,212	0,069	2,736	0,238

## Odhady komponent variance

Proces rozčlenění fenotypové variance na její komponenty ( $V_A$  a  $V_E$ )

Proč odhadujeme komponenty variance?

Lepší porozumění mechanismu kontrolující vlastnost

Nutné pro predikci plemenných hodnot

Nutné pro optimalizaci šlechtitelských programů

Měly by být komponenty variance znovu odhadovány v čase?

ANO > variance a kovariance se mění v čase v důsledku změn genetických a prostředí (tj. selekce,...)

# 3. neparametrické metody

- obtížně měřitelné znaky
- neznáme fenotyp, známe pořadí
- korelační koeficient dle Spearmana
- stanovíme pořadí rodičů a nezávisle pořadí potomků;
- difference mezi pořadím  $d_i$

$$r_s = 1 - \frac{6 \cdot \sum d_i^2}{n \cdot (n^2 - 1)}$$

n - počet dvojic

## Př. Použití pořadového korelačního koeficientu podle Spearmana u matek a dcer

matky		dcery	
% tuku	pořadí	% tuku	pořadí
4,6	1	4,4	3
4,5	2	4,0	7
4,4	3	3,6	11
4,3	4	3,9	8
4,2	5	4,6	1
4,1	6	4,3	4
4,0	7	4,5	2
3,9	8	4,2	5
3,8	9	3,5	12
3,7	10	4,1	6
3,6	11	3,7	10
3,5	12	3,8	9

$$R = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)} = 1 - \frac{6 \times 198}{12(12^2 - 1)} = 0,3077$$

$$h^2 = R^2 = 0,0947$$

## Př. Výpočet odhadu koeficientu dědivosti na základě zjištění průměrného pořadí matka – dcera

- Vhodné využití u vlastností, které se nedají přesně číselně vyjádřit nebo při sledování málo početného souboru.
- Užitek matek se seřadí podle pořadí od nejvyšší hodnoty užitečnosti do nejnižší a podobně se provede určení pořadí u jejich dcer. Na základě stanovení pořadí u matek přiřadíme ke každé matce pořadí její dcery.
- Soubor se rozdělí na polovinu a vypočítáme průměrné pořadí dcer ( $\bar{r}$ ) lepších a horších matek a průměrné pořadí lepších a horších matek ( $\bar{R}$ ).

pořadí	lepší matky									horší matky								
matek	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
dcer	4	3	1	9	2	16	18	15	5	14	12	6	10	7	8	11	13	17

Výpočet odhadu koeficientu dědivosti podle:  
- průměrného pořadí dcer a matek:

$$h^2 = 2 \frac{\bar{r}_- - \bar{r}_+}{\bar{R}_- - \bar{R}_+} = 0,61728$$

- průměrného pořadí dcer:

$$h^2 = 2 \frac{2(\bar{r}_- - \bar{r}_+)}{n} = 0,61728$$

## 4. selekční experiment

Realizovaná dědivost

$$h^2 = \frac{\bar{X}_0 - \bar{X}}{\bar{X}_s - \bar{X}}$$

Realizovaná dědivost v genetickém zisku

$$h^2 = \frac{\Delta G}{d}$$

