Causal Inference for QTL Networks with R/qtlnet Package

Elias Chaibub Neto and Brian S. Yandell

April 5, 2018

This vignette briefly describes the R/qtlnet package. This contains the legacy R/qdg package, and thus has code for Chaibub Neto et al. (2008) and Chaibub Neto et al. (2010) papers. Not all routines are described here. Further, the package has code for parallel processing using Condor that is not yet documented adequately.

R/qtlnet depends on R/pcalg, which in turn depends on RBGL from bioconductor. To ease your pain in installing, you can install as follows from within R:

```
> source("http://bioconductor.org/biocLite.R")
> biocLite("RBGL")
> install.packages("qtlnet")
```

This should work on any platform. It is possible to set up R so that it always checks Bioconductor or other repositories, using pull-down menu (Windows) or .Rprofile (see text below). See R package documentation for more information.

```
## .Rprofile using multiple repositories.
repos <- structure(c(CRAN="http://streaming.stat.iastate.edu/CRAN",
                     CRANextra="http://www.stats.ox.ac.uk/pub/RWin",
                     BioCsoft="http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc",
                     Rforge="http://r-forge.r-project.org"))
options(repos=repos)
```

1 QTLNET routines

```
> library(qtlnet)
```

Acyclic example:

```
> example(acyclic)

acyclc> ## Not run:
acyclc> ##D ## This reproduces Figure 1 exactly.
acyclc> ##D set.seed(3456789)
acyclc> ##D
acyclc> ##D tmp <- options(warn=-1)
acyclc> ##D acyclic.DG <- randomDAG(n = 100, prob = 2 / 99)
acyclc> ##D
acyclc> ##D options(tmp)
acyclc> ##D
acyclc> ##D ## Simulate cross object using R/qtl routines.
acyclc> ##D n.ind <- 300
acyclc> ##D mymap <- sim.map(len=rep(100,20), n.mar=10, eq.spacing=FALSE, include.x=FALSE)
acyclc> ##D mycross <- sim.cross(map=mymap, n.ind=n.ind, type="f2")
acyclc> ##D summary(mycross)
```

```
acyclc> ##D mycross <- sim.geno(mycross,n.draws=1)
acyclc> ##D
acyclc> ##D
acyclc> ##D ## Produce 100 QTL at three markers apiece.
acyclc> ##D acyclic.qtl <- generate.qtl.markers(cross=mycross,n.phe=100)
acyclc> ##D
acyclc> ##D ## Generate data from directed graph.
acyclc> ##D bp <- runif(100,0.5,1)
acyclc> ##D stdev <- runif(100,0.1,0.5)
acyclc> ##D bq <- matrix(0,100,3)
acyclc> ##D bq[,1] <- runif(100,0.2,0.4)
acyclc> ##D bq[,2] <- bq[,1]+0.1
acyclc> ##D bq[,3] <- bq[,2]+0.1
acyclc> ##D ## Generate phenotypes.
acyclc> ##D acyclic.data <- generate.qtl.pheno("acyclic", cross = mycross,
acyclc> ##D   bp = bp, bq = bq, stdev = stdev, allqtl = acyclic.qtl$allqtl)
acyclc> ##D
acyclc> ##D acyclic.qdg <- qdg(cross=acyclic.data,
acyclc> ##D                    phenotype.names=paste("y",1:100,sep=""),
acyclc> ##D                    marker.names=acyclic.qtl$markers,
acyclc> ##D                    QTL=acyclic.qtl$allqtl,
acyclc> ##D                    alpha=0.005,
acyclc> ##D                    n.qdg.random.starts=1,
acyclc> ##D                    skel.method="pcskel")
acyclc> ##D save(acyclic.DG, acyclic.qtl, acyclic.data, acyclic.qdg,
acyclc> ##D   file = "acyclic.RData", compress = TRUE)
acyclc> ## End(Not run)
acyclc>
acyclc> data(acyclic)

acyclc> dims <- dim(acyclic.data$pheno)

acyclc> SuffStat <- list(C = cor(acyclic.data$pheno), n = dims[1])

acyclc> pc <- skeleton(SuffStat, gaussCItest, p = dims[2], alpha = 0.005)

acyclc> summary(pc)
Object of class 'pcAlgo', from Call:
skeleton(suffStat = SuffStat, indepTest = gaussCItest, alpha = 0.005,
    p = dims[2])

Nmb. edgetests during skeleton estimation:
============================================
Max. order of algorithm:  3
Number of edgetests from m = 0 up to m = 3 :  5426 3690 384 36

Graphical properties of skeleton:
=================================
Max. number of neighbours:  4 at node(s) 1 4 19 50 63 65 69 70 78
Avg. number of neighbours:  1.86

Adjacency Matrix G:
    1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
1   . . . . . . . . . .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
```

```
 2   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
 3   . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . . . . . . 1 . . . . . . . . . . . .
 4   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
 5   . . . . . . . . . . . . . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
 6   . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
 7   . . . . . . . . . . . . . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
 8   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . .
 9   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
10   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
11   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . . . . . . . . . . . . .
12   . . . . 1 . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
13   . . . . . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
14   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
15   . . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
16   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . .
17   . . . . . . . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
18   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . . . .
19   . . . . . . . . . . . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . . . .
20   . . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
21   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
22   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
23   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1
24   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
25   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . 1 . . . . . . . . . . . . .
26   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . . .
27   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
28   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . . . . . .
29   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
30   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . .
31   1 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
32   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
33   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . .
34   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 .
35   . . . . . . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
36   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
37   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . .
38   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
39   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
40   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
41   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
42   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
43   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
44   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
45   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
46   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 . . . . . . . . . . . . . .
47   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
48   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
49   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
50   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
51   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
52   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
53   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
54   . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
55   . . . . . . . . . . . 1 . 1 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
```

```
 56   1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 57   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 58   .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 59   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 60   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 61   .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 62   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 63   .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 64   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 65   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 66   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 67   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 68   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 69   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 70   1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 71   .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 72   .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 73   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 74   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 75   .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 76   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 77   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 78   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 79   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 80   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 81   .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 82   .  .  1  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 83   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 84   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .
 85   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 86   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 87   1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 88   .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 89   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 90   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 91   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 92   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 93   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 94   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 95   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 96   .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 97   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 98   .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
 99   .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
100   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
      29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53
  1   .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
  2   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
  3   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
  4   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
  5   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
  6   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
  7   .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
  8   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
```

```
 9    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
10    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .
11    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
12    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
13    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
14    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
15    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
16    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
17    .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
18    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
19    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .
20    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
21    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
22    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
23    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
24    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
25    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
26    .  .  .  .  1  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
27    .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
28    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
29    .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
30    .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
31    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
32    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
33    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
34    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
35    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
36    .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
37    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
38    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
39    1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
40    1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
41    .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
42    .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
43    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
44    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
45    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
46    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .
47    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
48    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
49    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
50    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
51    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .
52    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
53    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
54    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .
55    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
56    .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
57    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
58    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
59    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
60    .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
61    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
62    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .
```

	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78
63	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
64	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
65	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
66	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
67	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
68	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.
69	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.
70	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1
71	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
72	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
73	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
74	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.
75	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
76	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	1	.	.
77	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.
78	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.
79	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
80	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
81	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
82	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.
83	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
84	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
85	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
86	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
87	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
88	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
89	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
90	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
91	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
92	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
93	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
94	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
95	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.
96	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
97	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
98	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
99	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
100	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78
1	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.
2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
4	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.
5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.
6	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.
12	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
13	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1

```
16   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
17   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
18   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
19   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
20   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
21   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
22   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
23   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
24   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
25   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
26   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
27   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
28   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
29   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
30   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
31   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
32   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
33   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
34   .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
35   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
36   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
37   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
38   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
39   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
40   .  .  1  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
41   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
42   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
43   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  1  .  .  .  .  .  .  .  1
44   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
45   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .
46   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
47   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .
48   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
49   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
50   1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  1  .  .  .  .  .
51   .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1
52   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .
53   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .
54   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
55   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
56   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
57   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
58   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .
59   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .
60   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
61   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
62   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
63   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .
64   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
65   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
66   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
67   1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
68   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
69   .  .  .  .  1  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
```

	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
70	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.
71	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
72	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
73	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
74	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
75	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.
76	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
77	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
78	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
79	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
80	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
81	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
82	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
83	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
84	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.
85	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
86	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
87	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
88	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
89	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
90	.	.	1	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
91	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
92	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
93	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1
94	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
95	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.
96	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
97	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
98	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
99	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
100	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.
3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
4	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.
5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.
8	.	.	1	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
9	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
12	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
13	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
21	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

```
23  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
24  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
25  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
26  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
27  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
28  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
29  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
30  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
31  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
32  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .
33  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
34  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
35  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
36  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
37  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
38  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
39  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  1  .  .  .
40  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
41  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .
42  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
43  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
44  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
45  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
46  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
47  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
48  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
49  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
50  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .
51  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
52  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
53  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
54  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
55  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
56  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
57  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
58  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
59  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .
60  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
61  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
62  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
63  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
64  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
65  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  1  .  .  .  .  .  .
66  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
67  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
68  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
69  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
70  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
71  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
72  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
73  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
74  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
75  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
76  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .
```

```
77    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .
78    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .
79    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .
80    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
81    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
82    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
83    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .
84    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
85    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .
86    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
87    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
88    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
89    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
90    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
91    .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
92    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
93    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
94    .  .  .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
95    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
96    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
97    .  .  .  .  1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
98    .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
99    1  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
100   .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .
```

```
acyclc> summary(graph.qdg(acyclic.qdg))
IGRAPH 8b10dbc DN-- 259 394 --
+ attr: name (v/c), label (v/c), color (v/c), fill (v/c), width (e/n)

acyclc> gr <- graph.qdg(acyclic.qdg, include.qtl = FALSE)

acyclc> plot(gr)
```
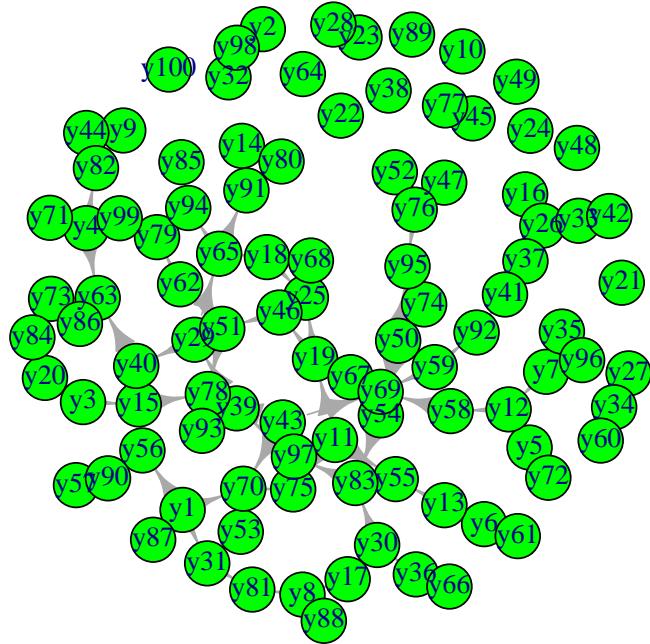
Cyclic A example:

```
> example(cyclica)

cyclic> ## Not run:
cyclic> ##D bp <- matrix(0, 6, 6)
cyclic> ##D bp[2,1] <- bp[4,2] <- bp[4,3] <- bp[5,4] <- bp[2,5] <- bp[6,5] <- 0.5
cyclic> ##D stdev <- rep(0.025, 6)
cyclic> ##D
cyclic> ##D ## Use R/qtl routines to simulate.
cyclic> ##D set.seed(3456789)
cyclic> ##D mymap <- sim.map(len = rep(100,20), n.mar = 10, eq.spacing = FALSE,
cyclic> ##D   include.x = FALSE)
cyclic> ##D mycross <- sim.cross(map = mymap, n.ind = 200, type = "f2")
cyclic> ##D mycross <- sim.geno(mycross, n.draws = 1)
cyclic> ##D
cyclic> ##D cyclica.qtl <- generate.qtl.markers(cross = mycross, n.phe = 6)
cyclic> ##D mygeno <- pull.geno(mycross)[, unlist(cyclica.qtl$markers)]
cyclic> ##D
cyclic> ##D cyclica.data <- generate.qtl.pheno("cyclica", cross = mycross, burnin = 2000,
cyclic> ##D   bq = c(0.2,0.3,0.4), bp = bp, stdev = stdev, geno = mygeno)
cyclic> ##D save(cyclica.qtl, cyclica.data, file = "cyclica.RData", compress = TRUE)
cyclic> ## End(Not run)
```

```
cyclic>
cyclic> data(cyclica)

cyclic> out <- qdg(cross=cyclica.data,
cyclic+                phenotype.names=paste("y",1:6,sep=""),
cyclic+                marker.names=cyclica.qtl$markers,
cyclic+                QTL=cyclica.qtl$allqtl,
cyclic+                alpha=0.005,
cyclic+                n.qdg.random.starts=10,
cyclic+                skel.method="pcskel")

cyclic> gr <- graph.qdg(out)

cyclic> gr
IGRAPH 2c64ce3 DN-- 23 24 --
+ attr: name (v/c), label (v/c), color (v/c), fill (v/c), width (e/n)
+ edges from 2c64ce3 (vertex names):
 [1] y1    ->y2 y2    ->y4 y5    ->y2 y3    ->y4 y4    ->y5 y5    ->y6
 [7] D18M2 ->y1 D8M4  ->y1 D7M7  ->y1 D4M5  ->y2 D4M1  ->y2 D14M6 ->y2
[13] D13M6 ->y3 D11M9 ->y3 D13M10->y3 D12M2 ->y4 D7M1  ->y4 D14M7 ->y4
[19] D7M7  ->y5 D13M3 ->y5 D11M1 ->y5 D2M8  ->y6 D2M7  ->y6 D9M10 ->y6

cyclic> plot(gr)
```
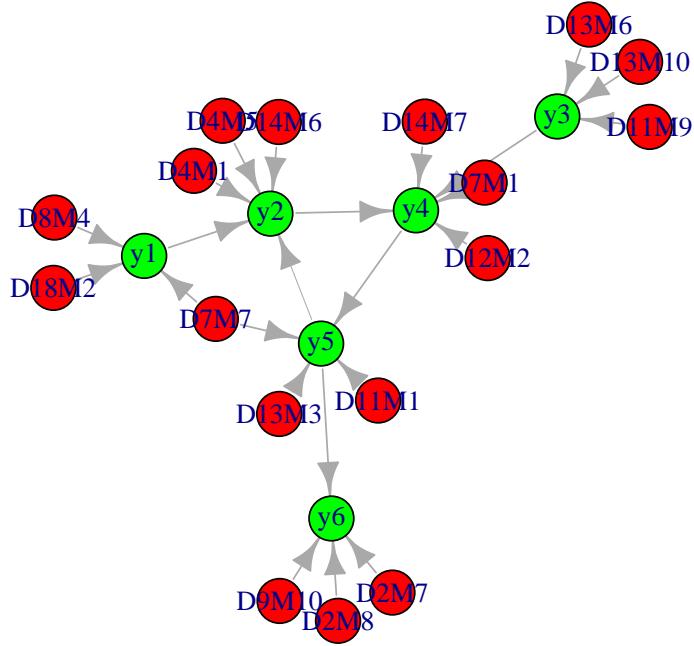
Cyclic B example:

```
> example(cyclicb)

cyclcb> ## Not run:
cyclcb> ##D bp <- matrix(0, 6, 6)
cyclcb> ##D bp[2,1] <- bp[1,5] <- bp[3,1] <- bp[4,2] <- bp[5,4] <- bp[5,6] <- bp[6,3] <- 0.5
cyclcb> ##D stdev <- rep(0.025, 6)
cyclcb> ##D
cyclcb> ##D ## Use R/qtl routines to simulate.
cyclcb> ##D set.seed(3456789)
cyclcb> ##D mymap <- sim.map(len = rep(100,20), n.mar = 10, eq.spacing = FALSE,
cyclcb> ##D   include.x = FALSE)
cyclcb> ##D mycross <- sim.cross(map = mymap, n.ind = 200, type = "f2")
cyclcb> ##D mycross <- sim.geno(mycross, n.draws = 1)
cyclcb> ##D
cyclcb> ##D cyclicb.qtl <- generate.qtl.markers(cross = mycross, n.phe = 6)
cyclcb> ##D mygeno <- pull.geno(mycross)[, unlist(cyclicb.qtl$markers)]
cyclcb> ##D
cyclcb> ##D cyclicb.data <- generate.qtl.pheno("cyclicb", cross = mycross, burnin = 2000,
cyclcb> ##D   bq = c(0.2,0.3,0.4), bp = bp, stdev = stdev, geno = mygeno)
cyclcb> ##D save(cyclicb.qtl, cyclicb.data, file = "cyclicb.RData", compress = TRUE)
cyclcb> ## End(Not run)
```

```
cyclcb>
cyclcb> data(cyclicb)

cyclcb> out <- qdg(cross=cyclicb.data,
cyclcb+                phenotype.names=paste("y",1:6,sep=""),
cyclcb+                marker.names=cyclicb.qtl$markers,
cyclcb+                QTL=cyclicb.qtl$allqtl,
cyclcb+                alpha=0.005,
cyclcb+                n.qdg.random.starts=10,
cyclcb+                skel.method="pcskel")

cyclcb> gr <- graph.qdg(out)

cyclcb> gr
IGRAPH f3d1cf8 DN-- 23 25 --
+ attr: name (v/c), label (v/c), color (v/c), fill (v/c), width (e/n)
+ edges from f3d1cf8 (vertex names):
 [1] y1     ->y2 y1     ->y3 y5     ->y1 y2     ->y4 y3     ->y6 y4     ->y5
 [7] y6     ->y5 D18M2 ->y1 D8M4   ->y1 D7M7   ->y1 D4M5   ->y2 D4M1   ->y2
[13] D14M6 ->y2 D13M6 ->y3 D11M9 ->y3 D13M10->y3 D12M2 ->y4 D7M1   ->y4
[19] D14M7 ->y4 D7M7   ->y5 D13M3 ->y5 D11M1 ->y5 D2M8   ->y6 D2M7   ->y6
[25] D9M10 ->y6

cyclcb> plot(gr)
```

14
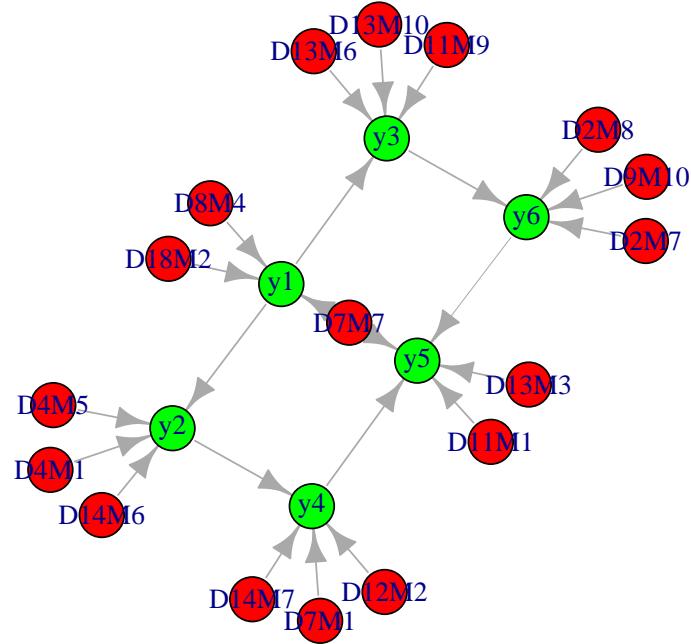
Cyclic C example:

```
> example(cyclicc)

cyclcc> ## Not run:
cyclcc> ##D bp <- matrix(0, 6, 6)
cyclcc> ##D bp[2,5] <- 0.5
cyclcc> ##D bp[5,2] <- 0.8
cyclcc> ##D bp[2,1] <- bp[3,2] <- bp[5,4] <- bp[6,5] <- 0.5
cyclcc> ##D stdev <- rep(0.025, 6)
cyclcc> ##D
cyclcc> ##D ## Use R/qtl routines to simulate map and genotypes.
cyclcc> ##D set.seed(34567899)
cyclcc> ##D mymap <- sim.map(len = rep(100,20), n.mar = 10, eq.spacing = FALSE,
cyclcc> ##D   include.x = FALSE)
cyclcc> ##D mycross <- sim.cross(map = mymap, n.ind = 200, type = "f2")
cyclcc> ##D mycross <- sim.geno(mycross, n.draws = 1)
cyclcc> ##D
cyclcc> ##D ## Use R/qdg routines to produce QTL sample and generate phenotypes.
cyclcc> ##D cyclicc.qtl <- generate.qtl.markers(cross = mycross, n.phe = 6)
cyclcc> ##D mygeno <- pull.geno(mycross)[, unlist(cyclicc.qtl$markers)]
cyclcc> ##D
cyclcc> ##D cyclicc.data <- generate.qtl.pheno("cyclicc", cross = mycross, burnin = 2000,
```

```
cyclcc> ##D    bq = c(0.2,0.3,0.4), bp = bp, stdev = stdev, geno = mygeno)
cyclcc> ##D save(cyclicc.qtl, cyclicc.data, file = "cyclicc.RData", compress = TRUE)
cyclcc> ## End(Not run)
cyclcc>
cyclcc> data(cyclicc)

cyclcc> out <- qdg(cross=cyclicc.data,
cyclcc+                 phenotype.names=paste("y",1:6,sep=""),
cyclcc+                 marker.names=cyclicc.qtl$markers,
cyclcc+                 QTL=cyclicc.qtl$allqtl,
cyclcc+                 alpha=0.005,
cyclcc+                 n.qdg.random.starts=1,
cyclcc+                 skel.method="pcskel")

cyclcc> gr <- graph.qdg(out)

cyclcc> plot(gr)
```
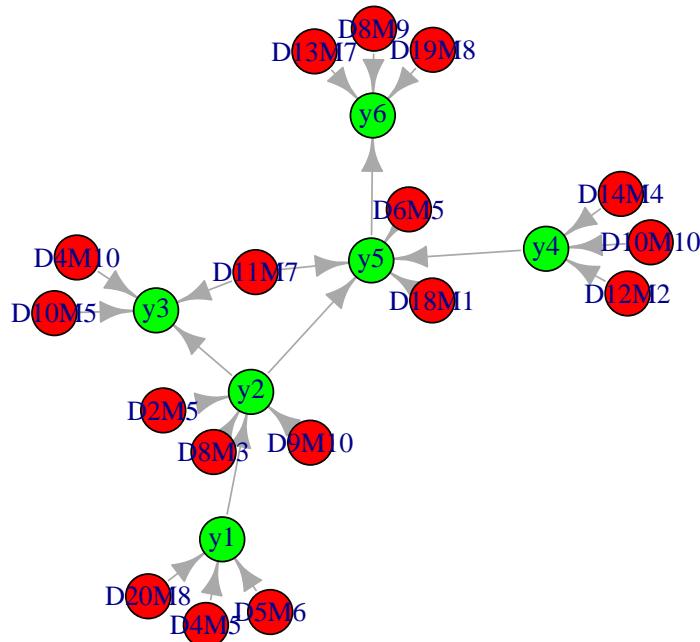

GLX network example (from Chaibub Neto et al. (2008)):

```
> example(glxnet)

glxnet> data(glxnet)
```

```
glxnet> glxnet.cross <- calc.genoprob(glxnet.cross)

glxnet> set.seed(1234)

glxnet> glxnet.cross <- sim.geno(glxnet.cross)

glxnet> n.node <- nphe(glxnet.cross) - 2 ## Last two are age and sex.

glxnet> markers <- glxnet.qtl <- vector("list", n.node)

glxnet> for(i in 1:n.node) {
glxnet+     ac <- model.matrix(~ age + sex, glxnet.cross$pheno)[, -1]
glxnet+     ss <- summary(scanone(glxnet.cross, pheno.col = i,
glxnet+                           addcovar = ac, intcovar = ac[,2]),
glxnet+                 threshold = 2.999)
glxnet+     glxnet.qtl[[i]] <- makeqtl(glxnet.cross, chr = ss$chr, pos = ss$pos)
glxnet+     markers[[i]] <- find.marker(glxnet.cross, chr = ss$chr, pos = ss$pos)
glxnet+ }

glxnet> names(glxnet.qtl) <- names(markers) <- names(glxnet.cross$pheno)[seq(n.node)]

glxnet> glxnet.qdg <- qdg(cross=glxnet.cross,
glxnet+                 phenotype.names = names(glxnet.cross$pheno[,seq(n.node)]),
glxnet+                 marker.names = markers,
glxnet+                 QTL = glxnet.qtl,
glxnet+                 alpha = 0.05,
glxnet+                 n.qdg.random.starts=10,
glxnet+                 addcov="age",
glxnet+                 intcov="sex",
glxnet+                 skel.method="udgskel",
glxnet+                 udg.order=6)

glxnet> glxnet.qdg
$UDG
     node1   node2 edge
1      Glx Slc38a3    0
2      Glx     Ivd    0
3      Glx  Slc1a2    1
4      Glx    Ass1    0
5      Glx    Arg1    0
6      Glx    Pck1    0
7      Glx    Agxt    1
8  Slc38a3     Ivd    0
9  Slc38a3  Slc1a2    0
10 Slc38a3    Ass1    0
11 Slc38a3    Arg1    0
12 Slc38a3    Pck1    0
13 Slc38a3    Agxt    0
14     Ivd  Slc1a2    1
15     Ivd    Ass1    0
16     Ivd    Arg1    0
17     Ivd    Pck1    0
18     Ivd    Agxt    1
19  Slc1a2    Ass1    0
```

```
20  Slc1a2    Arg1    0
21  Slc1a2    Pck1    0
22  Slc1a2    Agxt    0
23    Ass1    Arg1    0
24    Ass1    Pck1    0
25    Ass1    Agxt    0
26    Arg1    Pck1    1
27    Arg1    Agxt    1
28    Pck1    Agxt    0


$DG
  node1 direction  node2  lod score
1   Glx     ---->  Slc1a2  0.3464680
2   Glx     ---->   Agxt   1.5834015
3   Ivd     ---->  Slc1a2  2.5655168
4   Ivd     ---->   Agxt   1.8999843
5  Arg1     <----   Pck1  -0.3165180
6  Arg1     <----   Agxt  -0.5102432


$best.lm
[1] 1


$Solutions
$Solutions$solutions
$Solutions$solutions[[1]]
  node1 direction  node2         lod
1   Glx     ---->  Slc1a2  0.08870972
2   Glx     ---->   Agxt   1.20241212
3   Ivd     ---->  Slc1a2  2.30775847
4   Ivd     ---->   Agxt   1.51899498
5  Arg1     ---->   Pck1   1.60774597
6  Arg1     <----   Agxt  -2.02572245


$Solutions$loglikelihood
[1] 280.6703


$Solutions$BIC
[1] 15.24228


$marker.names
$marker.names$Glx
[1] "D2Mit51"  "D4Mit190" "D5Mit183" "D7Mit117" "D9Mit182" "D13Mit76"


$marker.names$Slc38a3
[1] "D8Mit45"


$marker.names$Ivd
[1] "D2Mit106" "D8Mit45"  "D13Mit91"


$marker.names$Slc1a2
[1] "D2Mit395" "D9Mit20"   "D18Mit177"
```

```
$marker.names$Ass1
[1] "D2Mit263"  "D4Mit190"  "D5Mit240"  "D8Mit249"  "D15Mit252"


$marker.names$Arg1
[1] "D1Mit64"   "D2Mit263"  "D9Mit207"


$marker.names$Pck1
[1] "D4Mit37"   "D10Mit233"


$marker.names$Agxt
[1] "D2Mit411"  "D7Mit294"  "D14Mit126"



$phenotype.names
[1] "Glx"     "Slc38a3" "Ivd"     "Slc1a2" "Ass1"     "Arg1"     "Pck1"
[8] "Agxt"


$addcov
[1] "age"


attr(,"class")
[1] "qdg"  "list"


glxnet> gr <- graph.qdg(glxnet.qdg)

glxnet> plot(gr)

glxnet> ## Or use tkplot().
glxnet> ## Not run:
glxnet> ##D glxnet.cross <- clean(glxnet.cross)
glxnet> ##D save(glxnet.cross, glxnet.qdg, glxnet.qtl, file = "glxnet.RData", compress = TRUE)
glxnet> ## End(Not run)
glxnet>
glxnet>
glxnet>
```
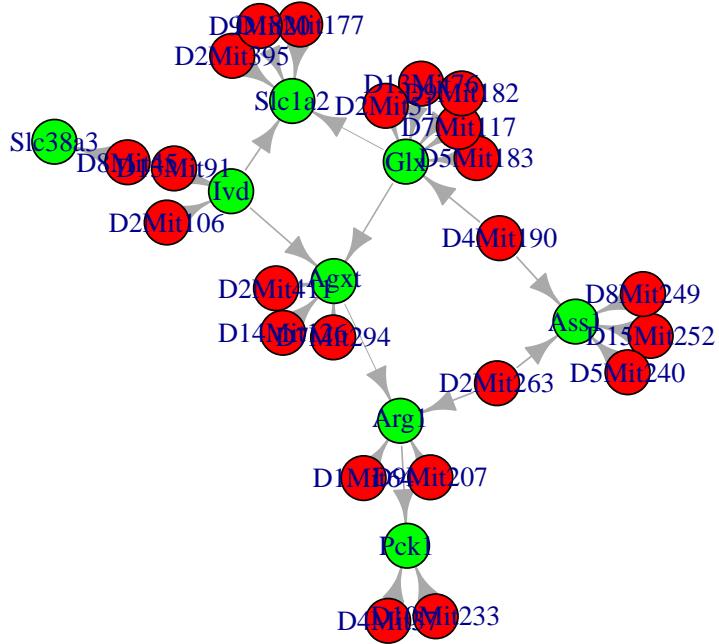
2 QDG routines

The QDG routines are now incorporated into R/qtlnet. This document shows how to generate data, fit a QDG model and plot the inferred graph. We focus on a simple graph, y1 -> y3, y2 -> y3 and y3 -> y4, with QTLs that affect each of the three phenotypes.

```
> library(qtlnet)
```

Simulate a genetic map (20 autosomes, 10 not equaly spaced markers per chromosome).

```
> mymap <- sim.map(len=rep(100,20), n.mar=10, eq.spacing=FALSE, include.x=FALSE)
```

Simulate an F2 cross object with n.ind (number of individuals).

```
> n.ind <- 200
> mycross <- sim.cross(map=mymap, n.ind=n.ind, type="f2")
```

Produce multiple imputations of genotypes using the sim.geno function. The makeqtl function requires it, even though we are doing only one imputation (since we don't have missing data and we are using the genotypes in the markers, one imputation is enough).

```
> mycross <- sim.geno(mycross,n.draws=1)
```

Use 2 markers per phenotype, samples from the cross.

```
> genotypes <- pull.geno(mycross)
> geno.names <- dimnames(genotypes)[[2]]
> m1 <- sample(geno.names,2,replace=FALSE)
> m2 <- sample(geno.names,2,replace=FALSE)
> m3 <- sample(geno.names,2,replace=FALSE)
> m4 <- sample(geno.names,2,replace=FALSE)
> ## get marker genotypes
> g11 <- genotypes[,m1[1]]; g12 <- genotypes[,m1[2]]
> g21 <- genotypes[,m2[1]]; g22 <- genotypes[,m2[2]]
> g31 <- genotypes[,m3[1]]; g32 <- genotypes[,m3[2]]
> g41 <- genotypes[,m4[1]]; g42 <- genotypes[,m4[2]]
> ## generate phenotypes
> y1 <- runif(3,0.5,1)[g11] + runif(3,0.5,1)[g12] + rnorm(n.ind)
> y2 <- runif(3,0.5,1)[g21] + runif(3,0.5,1)[g22] + rnorm(n.ind)
> y3 <- runif(1,0.5,1) * y1 +  runif(1,0.5,1) * y2 + runif(3,0.5,1)[g31] + runif(3,0.5,1)[g32] + rnorm(
> y4 <- runif(1,0.5,1) * y3 + runif(3,0.5,1)[g41] + runif(3,0.5,1)[g42] + rnorm(n.ind)
```

Incorporate phenotypes into cross object.

```
> mycross$pheno <- data.frame(y1,y2,y3,y4)
```

Create markers list.

```
> markers <- list(m1,m2,m3,m4)
> names(markers) <- c("y1","y2","y3","y4")
```

Create qtl object.

```
> allqtls <- list()
> m1.pos <- find.markerpos(mycross, m1)
> allqtls[[1]] <- makeqtl(mycross, chr = m1.pos[,"chr"], pos = m1.pos[,"pos"])
> m2.pos <- find.markerpos(mycross, m2)
> allqtls[[2]] <- makeqtl(mycross, chr = m2.pos[,"chr"], pos = m2.pos[,"pos"])
> m3.pos <- find.markerpos(mycross, m3)
> allqtls[[3]] <- makeqtl(mycross, chr = m3.pos[,"chr"], pos = m3.pos[,"pos"])
> m4.pos <- find.markerpos(mycross, m4)
> allqtls[[4]] <- makeqtl(mycross, chr = m4.pos[,"chr"], pos = m4.pos[,"pos"])
> names(allqtls) <- c("y1","y2","y3","y4")
```

Infer QDG object.

```
> out <- qdg(cross=mycross,
+            phenotype.names = c("y1","y2","y3","y4"),
+            marker.names = markers,
+            QTL = allqtls,
+            alpha = 0.005,
+            n.qdg.random.starts=10,
+            skel.method="pcskel")
> out

$UDG
  node1 node2 edge
1    y1    y3    1
2    y2    y3    1
```

```
5      y3      y4      1

$DG
  node1 direction node2 lod score
1    y1      ---->     y3 0.7316570
2    y2      ---->     y3 0.1541414
3    y3      ---->     y4 1.6069472

$best.lm
[1] 1

$Solutions
$Solutions$solutions
$Solutions$solutions[[1]]
  node1 direction node2      lod
1    y1      ---->     y3  8.756654
2    y2      ---->     y3  8.179139
3    y3      ---->     y4 16.216628


$Solutions$loglikelihood
[1] -1116.04

$Solutions$BIC
[1] 2375.135


$marker.names
$marker.names$y1
[1] "D19M8" "D7M6"

$marker.names$y2
[1] "D19M4" "D10M1"

$marker.names$y3
[1] "D16M3" "D19M8"

$marker.names$y4
[1] "D16M7" "D11M5"


$phenotype.names
[1] "y1" "y2" "y3" "y4"

attr(,"class")
[1] "qdg"  "list"
```

Plot object. The graph is an object of class igraph, which can be plotted using the igraph package.

```
> graph <- graph.qdg(out)
> plot(graph)
```
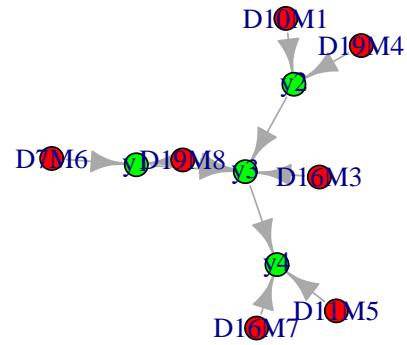
You can use tkplot() for an interactive plot.