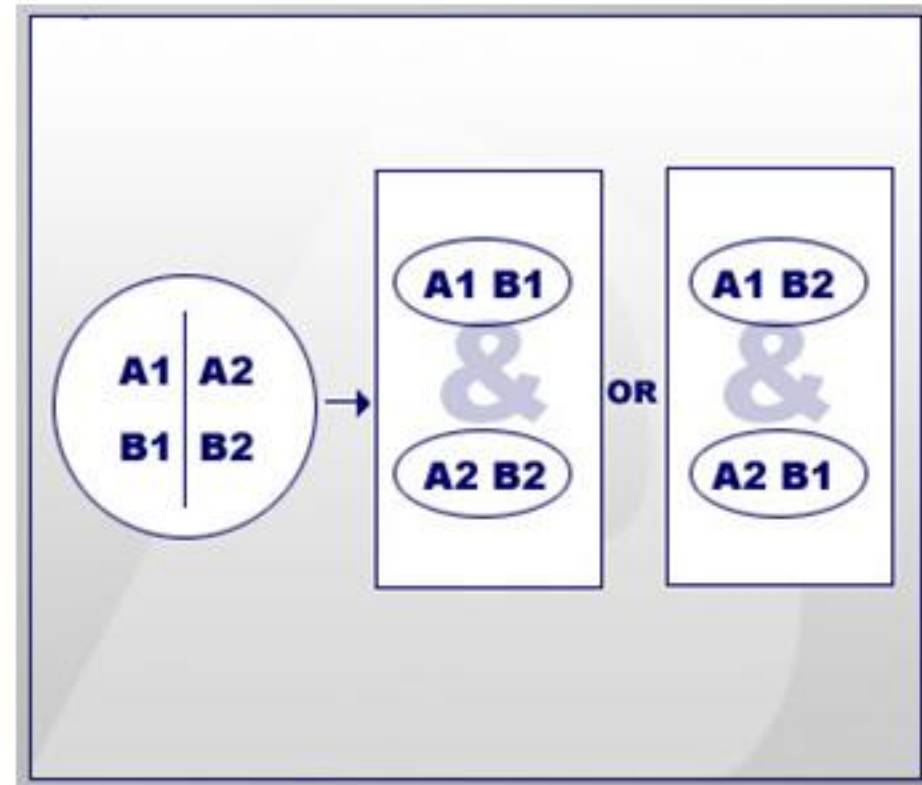
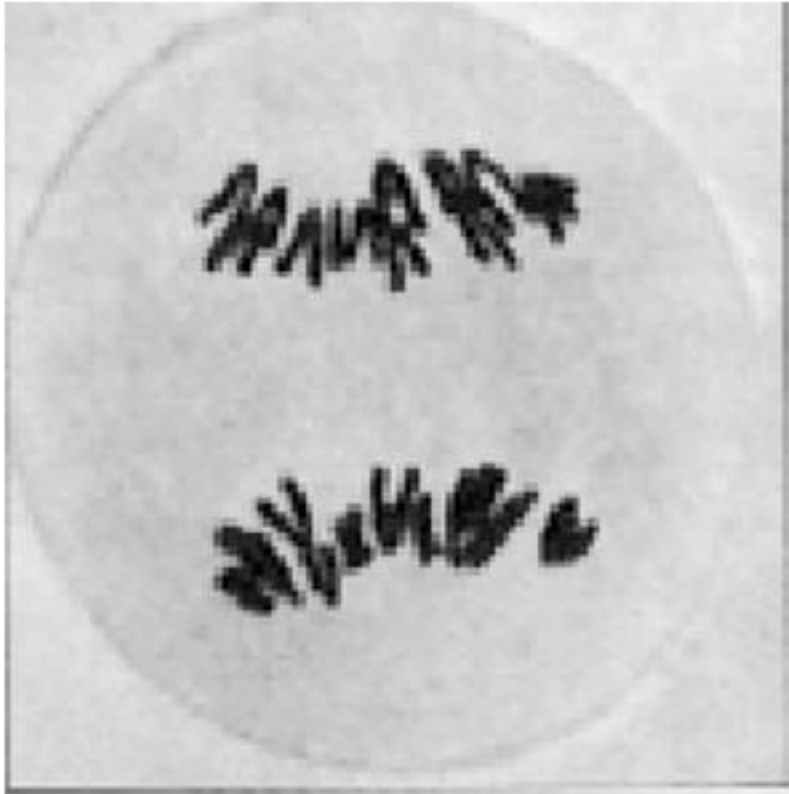


Analiza sprzężeń

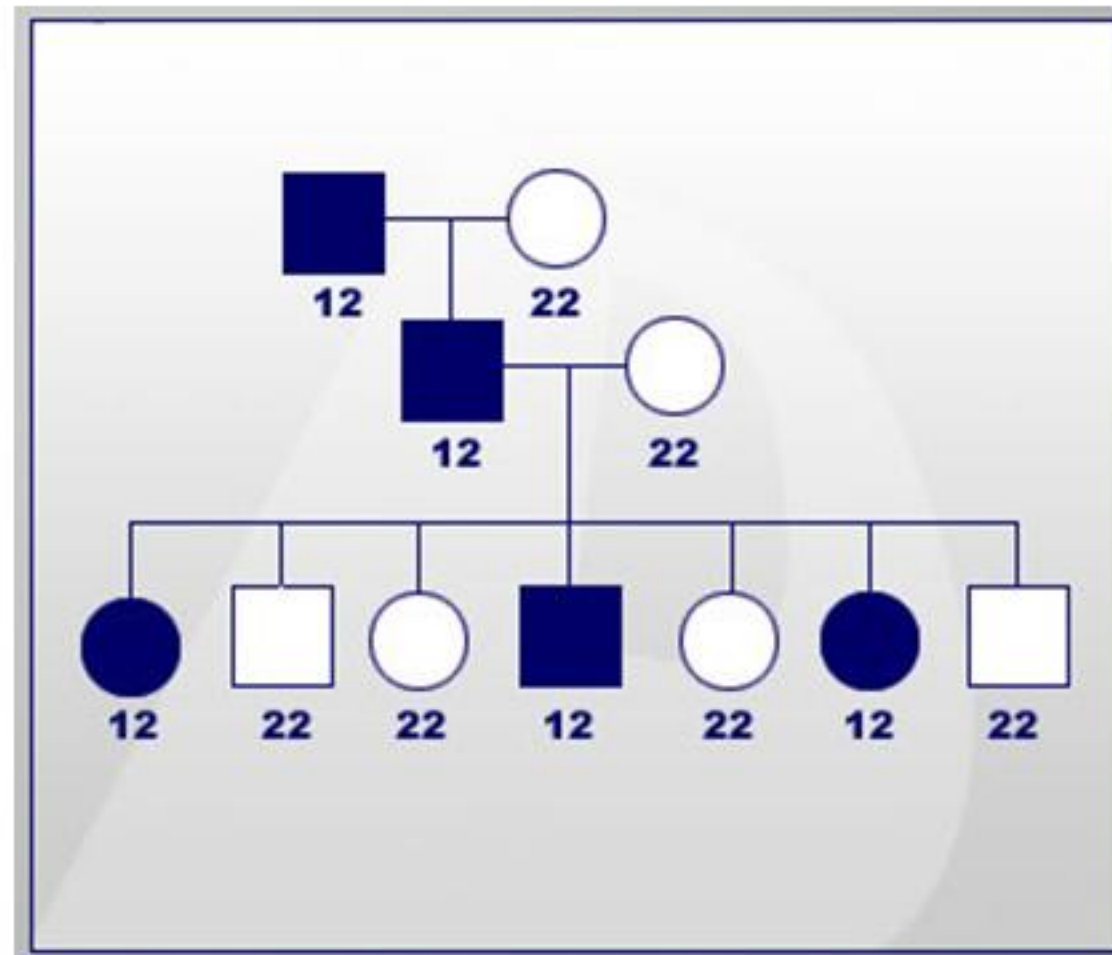
Linkage analysis

Mejoza



Segregacja alleli dwóch genów –
czym bliżej są położone tym częściej
dziedziczą się razem.
Dystans pomiędzy loci w genetyce
określa się poprzez **częstość
rekombinacji θ (theta)** ($0 \leq \theta \leq 0,5$)

Sprzężenie: łączna segregacja
dwóch cech/alleli związana z
położeniem na jednym
chromosomie



Analiza sprzężeń opiera się na
porównaniu 2
prawdopodobieństw
i obliczeniu LR – *likelihood ratio*

L1 = prawdopodobieństwo rodowodu zakładając sprzężenie

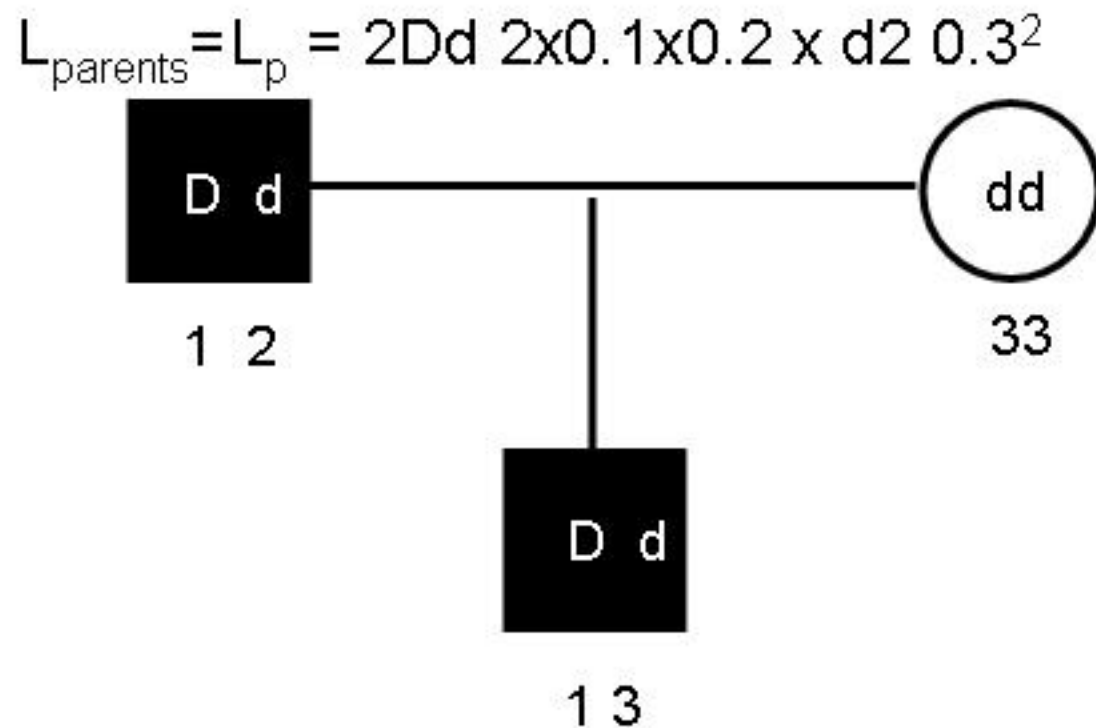
L2 = prawdopodobieństwo rodowodu zakładając brak sprzężenia

Analiza sprzężeń wymaga przyjęcia założeń - parametrów parametrów modelu

Components
- Inheritance pattern of trait locus
- Trait allele frequency
- Trait allele penetrance
- Phenocopies
- Marker allele frequencies
- Mutation rate

Kluczowym parametrem modelu jest θ (theta) czyli częstość rekombinacji pomiędzy locus markera i locus choroby

Przykład 1



Zakładając, że D i marker są sprzężone i u ojca '1' i D znajdują się na jednym chromosomie w odległości θ :

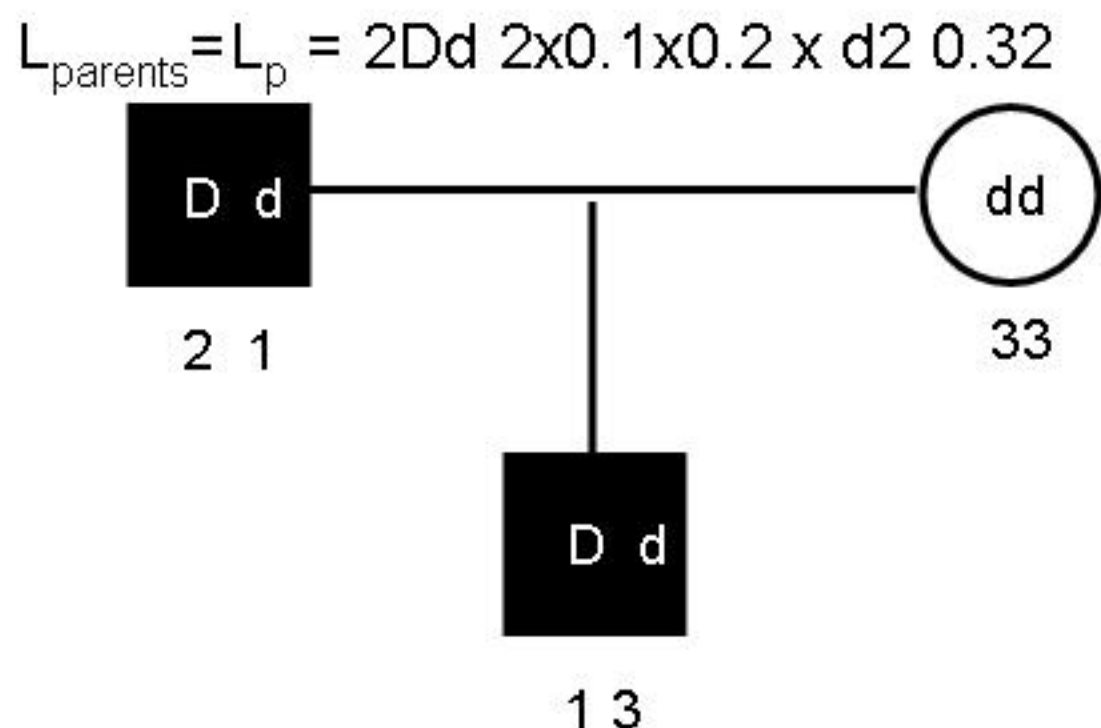
$$L1 = L_p \times 0.5 \times (1 - \theta) \times 1 \times 1$$

$$L2 = L_p \times 0.5^2 \times 1 \times 1$$

$$\mathbf{LR = 0.5(1 - \theta) / 0.5^2 = (1 - \theta) / 0.5}$$

jeśli $\theta=0$, $LR=2$

Przykład 2



Zakładając, że D i marker są sprzężone (leżą w odległości θ)
i u ojca '1' znajduje się na innym chromosomie niż D :

$$L1 = L_p \times 0.5 \times \theta \times 1 \times 1$$

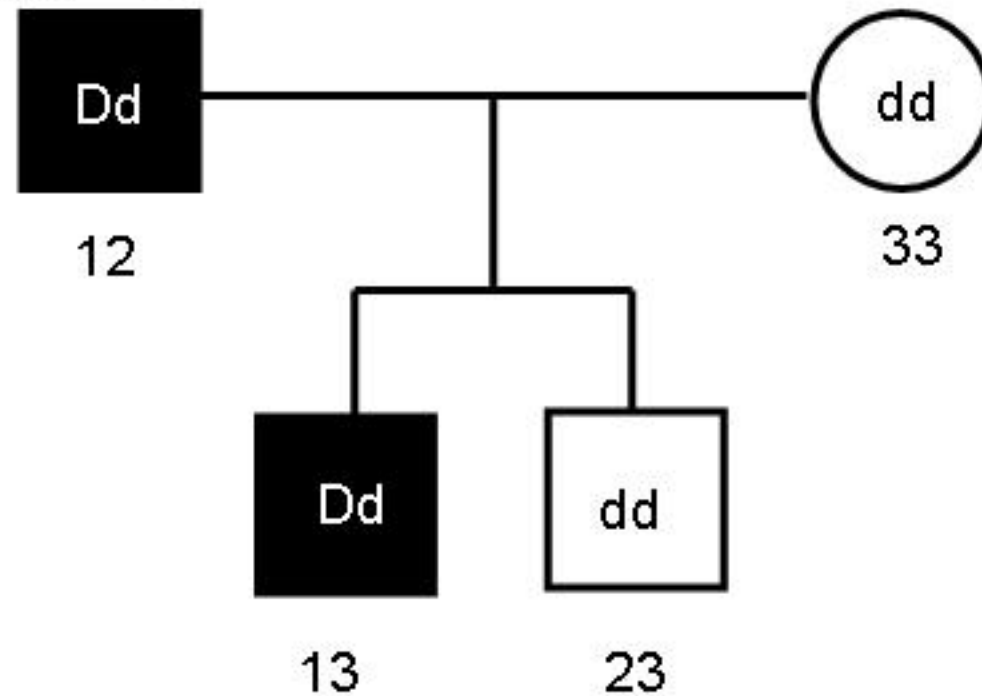
$$L2 = L_p \times 0.5 \times 0.5 \times 1 \times 1$$

$$\mathbf{LR = 0.5 \times \theta / 0.5^2 = \theta / 0.5}$$

jeśli $\theta = 0.1$, $LR = 0.2$

Przykład 3

$$L_{\text{parents}} = L_p = 2Dd \ 2 \times 0.1 \times 0.2 \times d^2 \ 0.3^2$$



$$L1 = 0.5(L_p \times 0.5 \times (1-\theta) \times 1 \times 1 \times 0.5 \times (1-\theta) \times 1 \times 1) +$$

$$0.5(L_p \times 0.5 \times \theta \times 1 \times 1 \times 0.5 \times \theta \times 1 \times 1) =$$

$$0.5 \times L_p \times 0.5^2 \left((1-\theta)^2 + \theta^2 \right)$$

$$L2 = L_p \times 0.5^2 \times 0.5^2$$

$$LR = 0.5 \times \left((1-\theta)^2 + \theta^2 \right) / 0.5^2$$

Prawdopodobieństwo przy założeniu braku sprzężenia *jest tożsame* z prawdopodobieństwem przy założeniu obecności sprzężenia przy $\theta = 0.5$

LR=

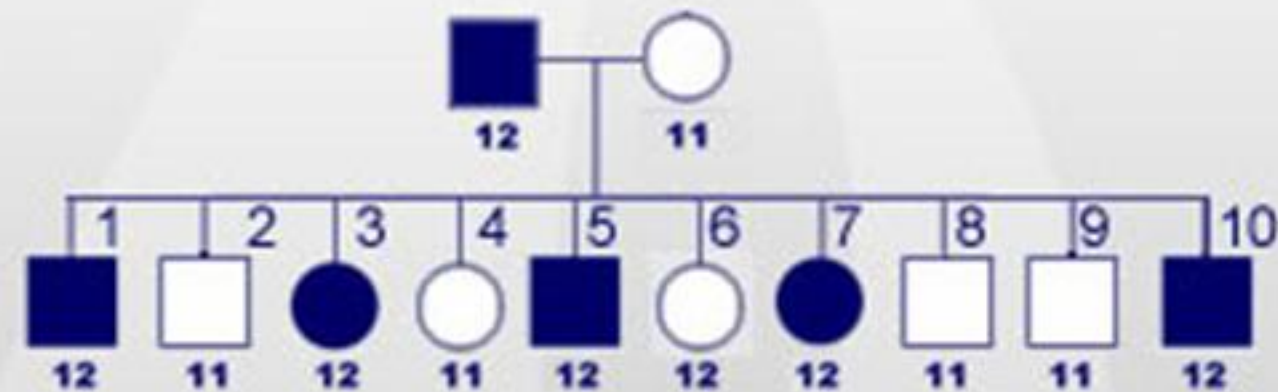
$$\frac{L(\text{pedigree} \mid \Theta = x)}{L(\text{pedigree} \mid \Theta = 0.50)}$$

where Θ is the recombination fraction

Uogólnienie zasady obliczania LR w analizie sprzężeń

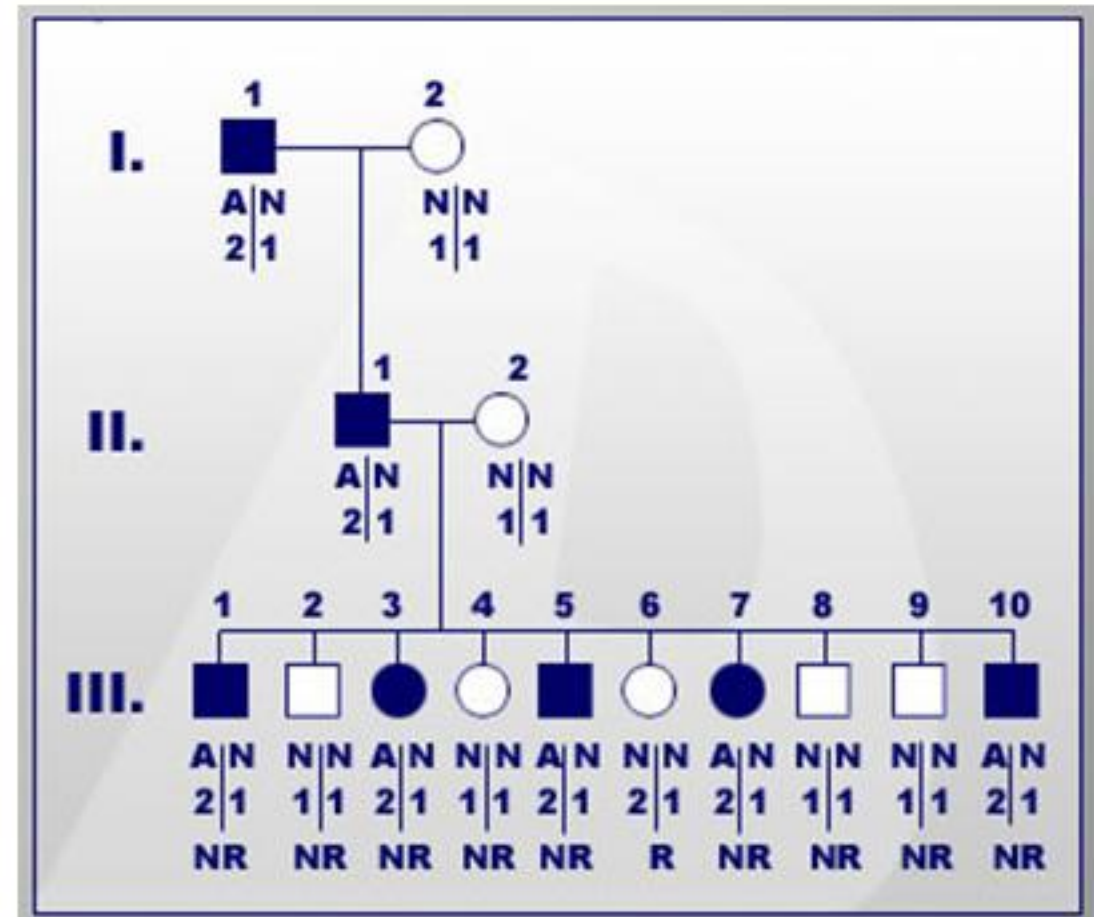
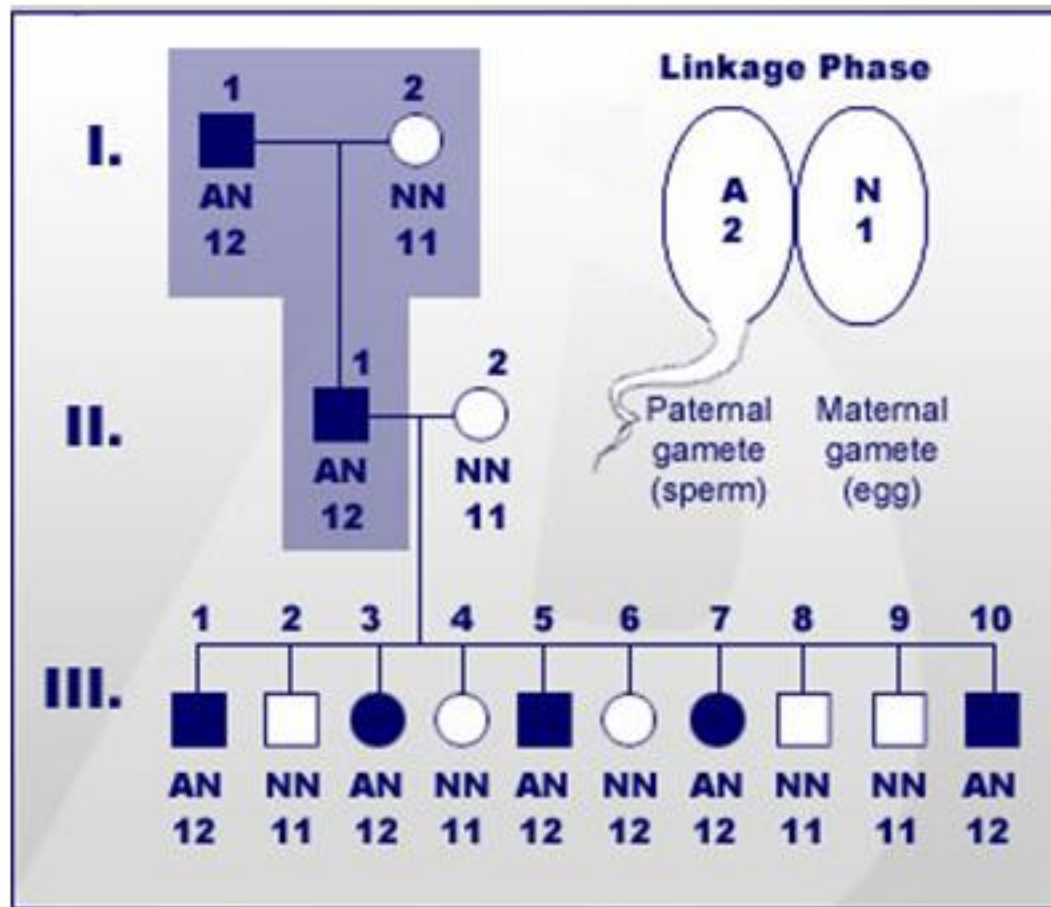
$$LR = \frac{1}{2} \left(\frac{\overbrace{(\Theta^R (1-\Theta)^{NR})}^{\text{Phase 1}}}{(\Theta = 0.5)^N} + \frac{\overbrace{(\Theta^R (1-\Theta)^{NR})}^{\text{Phase 2}}}{(\Theta = 0.5)^N} \right)$$

Phase 1: Disease segregates with "1" allele.
Phase 2: Disease segregates with "2" allele.



Phase 1: R R R R R NR R R R R
Phase 2: NR NR NR NR NR R NR NR NR NR

Pojęcie fazy - faza znana



$$\frac{(\theta^r (1-\theta)^{nr})}{(\theta=0.5)^n}$$

Lod score jest zwyczajową formą przedstawiania wartości LR

$$\text{Lod} = \log_{10} \text{LR}$$

$$\text{lod score} = z = \log_{10} \left[\frac{\theta^R (1-\theta)^{NR}}{(\theta=0.5)^N} \right]$$

Where $N = R + NR$

Przyjęte kryteria oceny wartości parametru Lod score

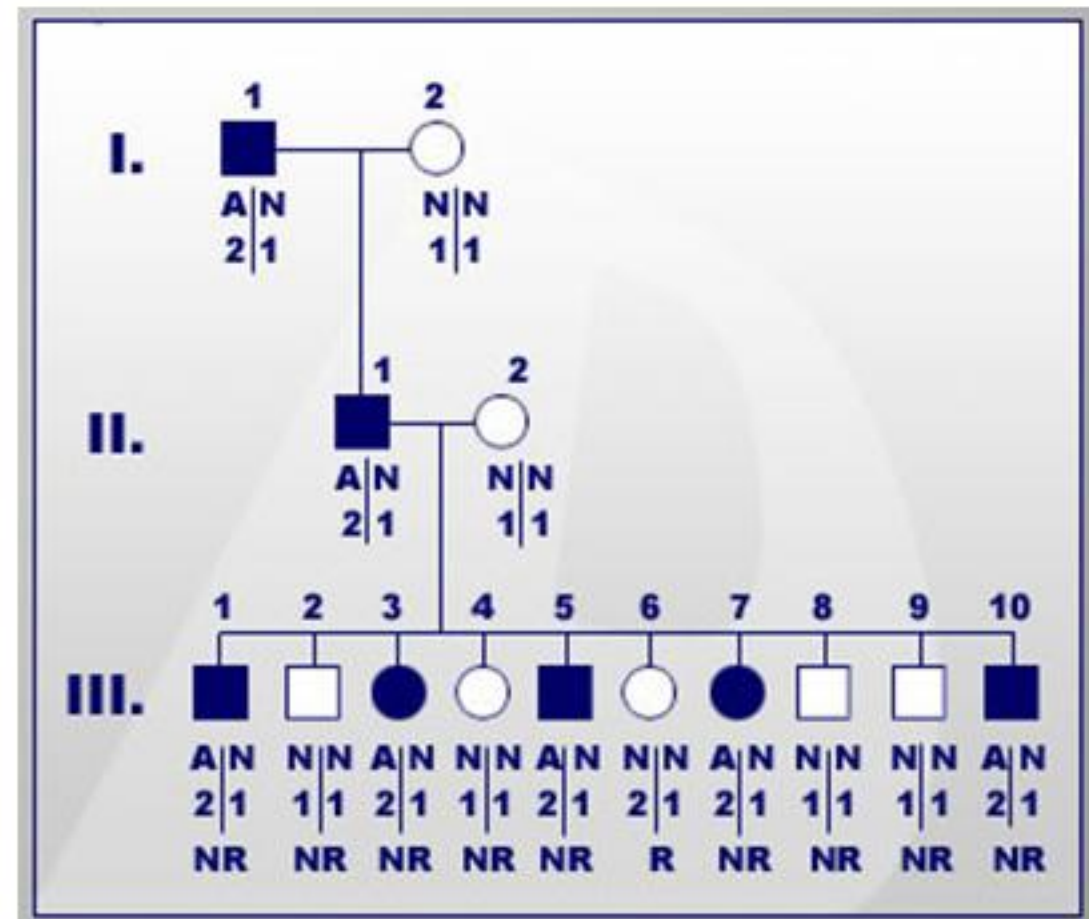
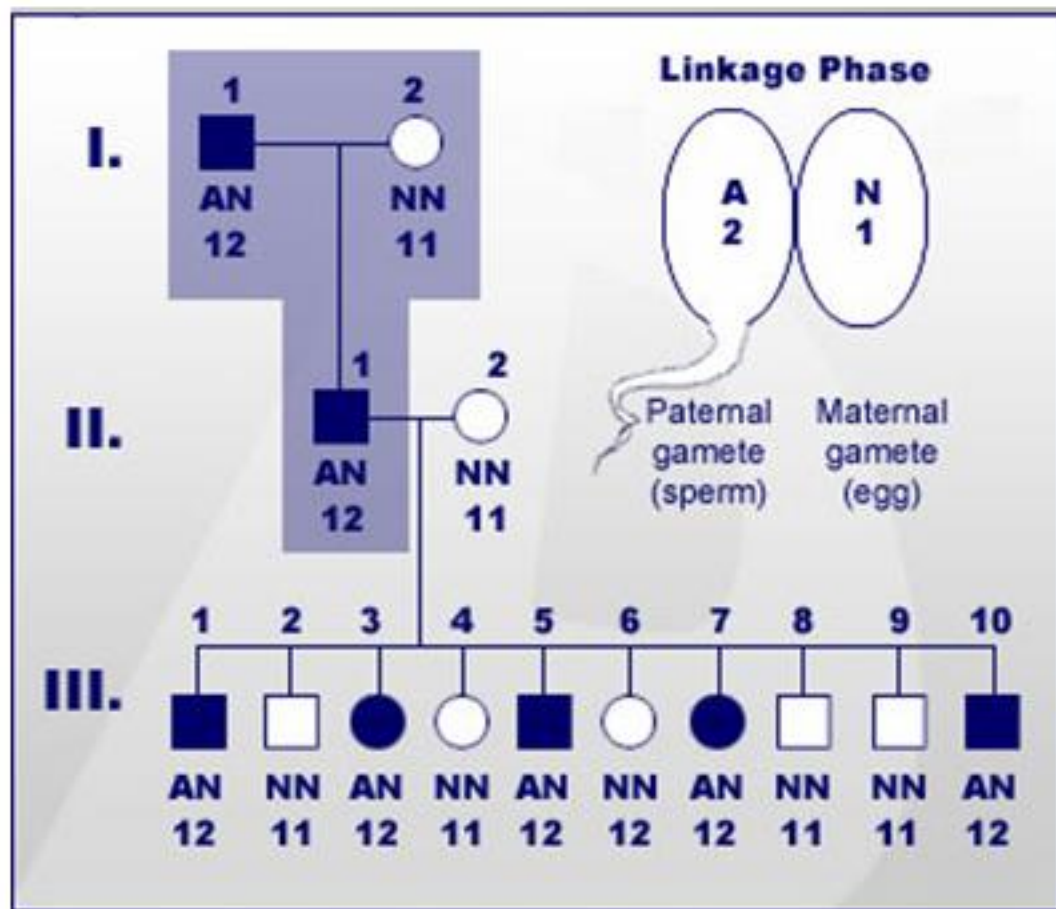
LOD score ≥ 3 (LR ≥ 1000)
dowód obecności sprzężenia

LOD score ≤ -2 (LR $\leq 1:100$)
dowód braku sprzężenia

LOD score > -2 i < 3

Wynik nierozstrzygający

Obliczenia prowadzi się dla różnych wartości θ ($0 \leq \theta < 0,5$)

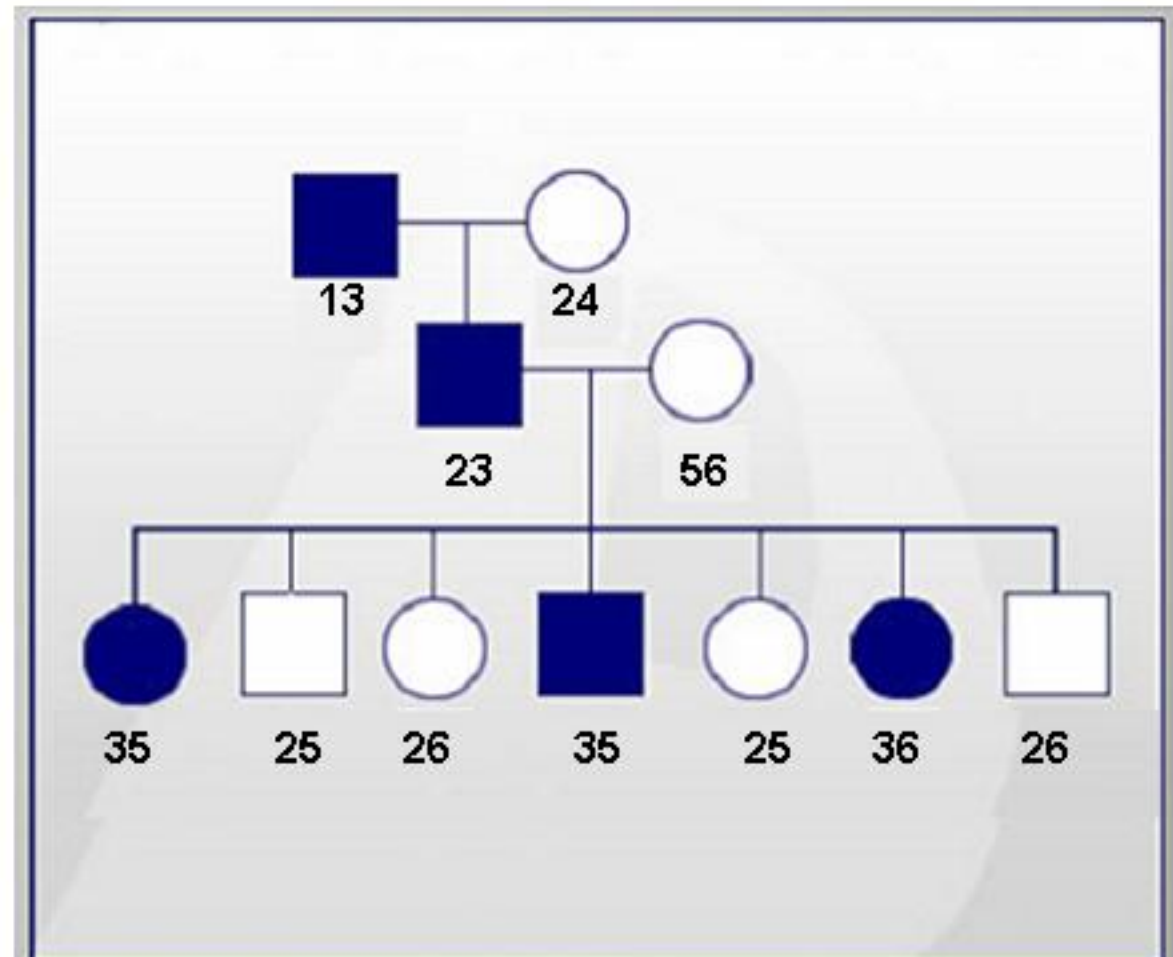
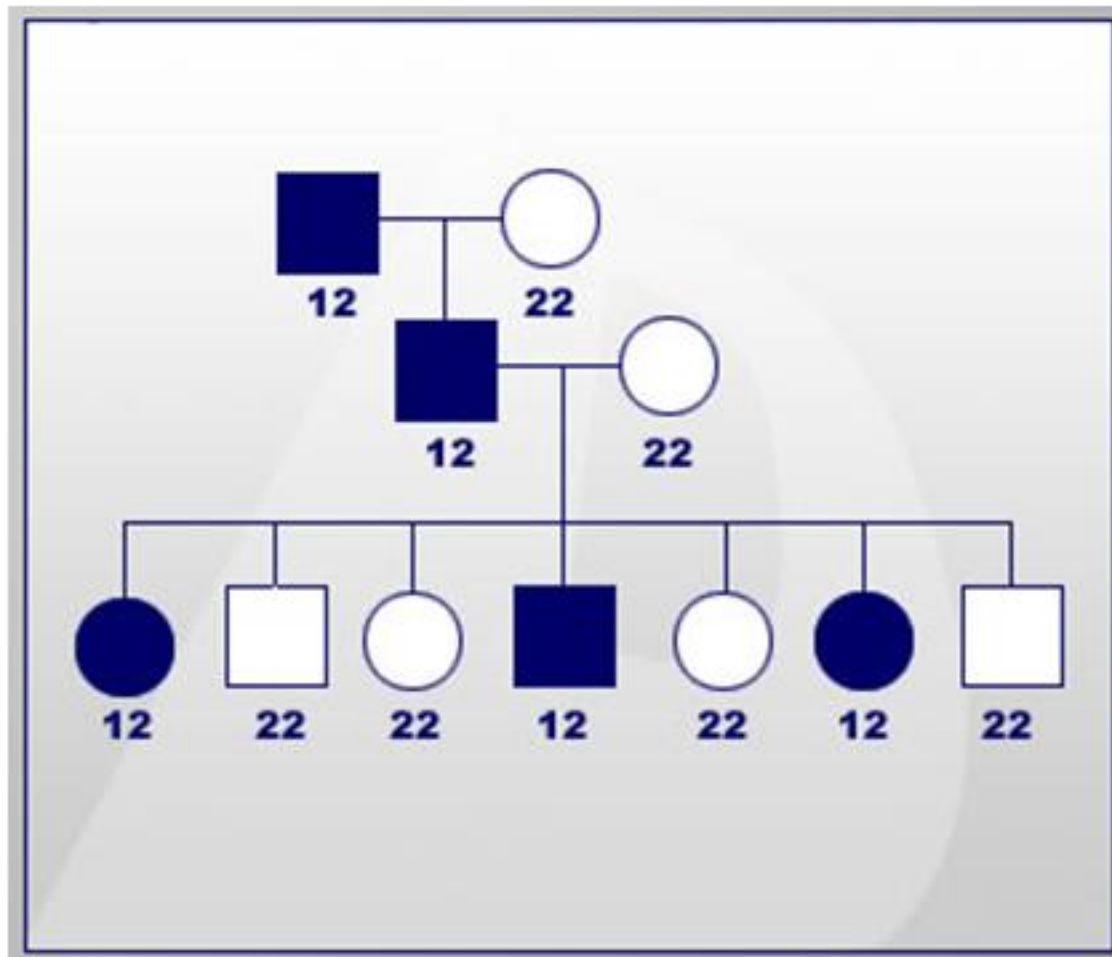


$$\log \frac{(\theta^r (1-\theta)^{nr})}{(\theta=0.5)^n}$$

	θ						
	0.01	0.05	0.10	0.15	0.20	0.30	0.40
B	0.97	1.51	1.60	1.55	1.44	1.09	0.62

Zwykle bada się grupę rodzin

*Choć sprzężenie często dotyczy
różnych alleli w różnych rodzinach
wyniki można sumować*



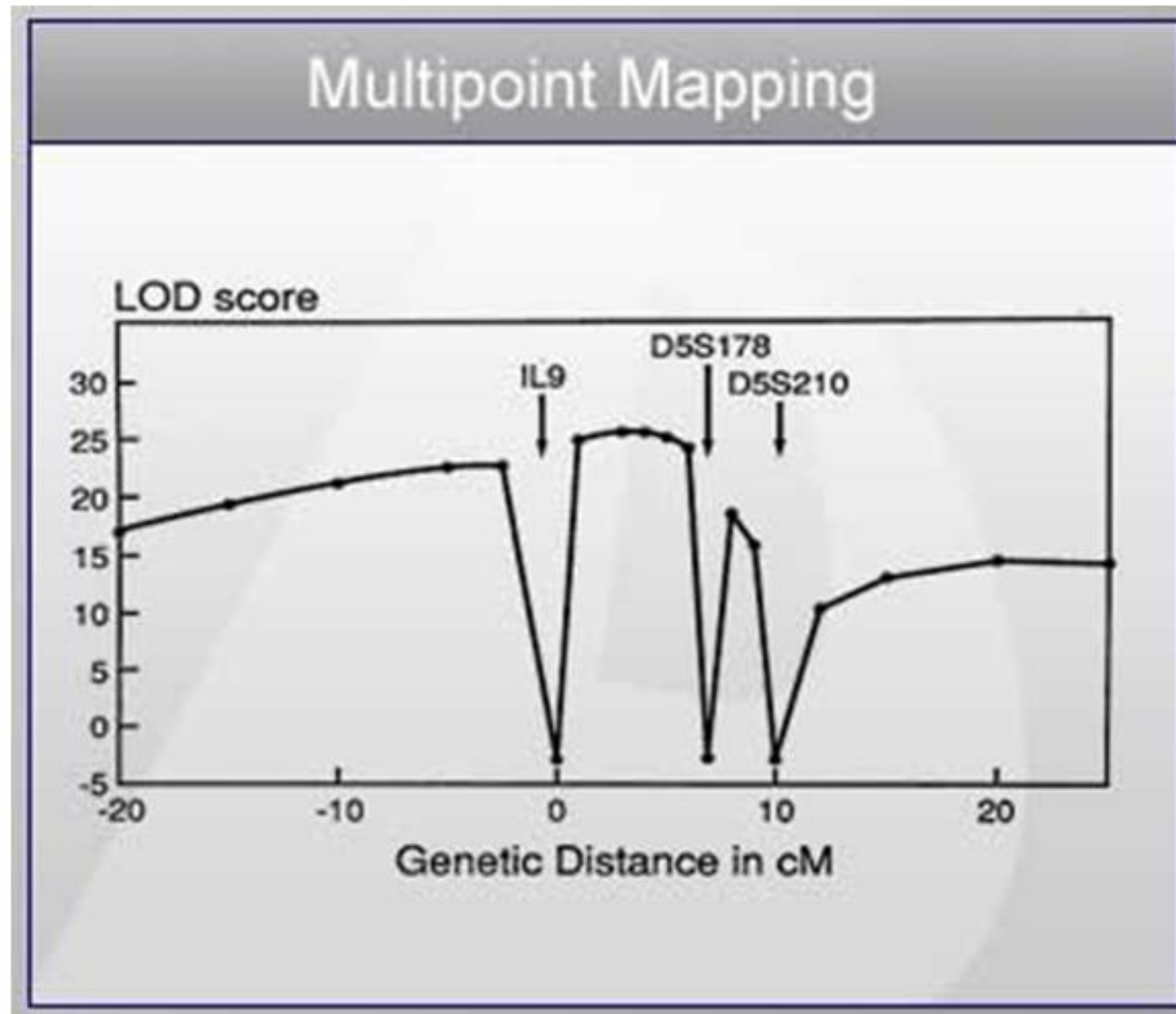
$$LR_{\text{całościowe}} = LR_1 \times LR_2 \times \dots \times LR_n$$

Zatem:

$$Lod_{\text{całościowy}} = Lod_1 + Lod_2 + \dots + Lod_n$$

$$\text{np.: } 10^2 \times 10^1 = 10^{2+1} = 10^3$$

Wielopunktowa analiza sprzężeń



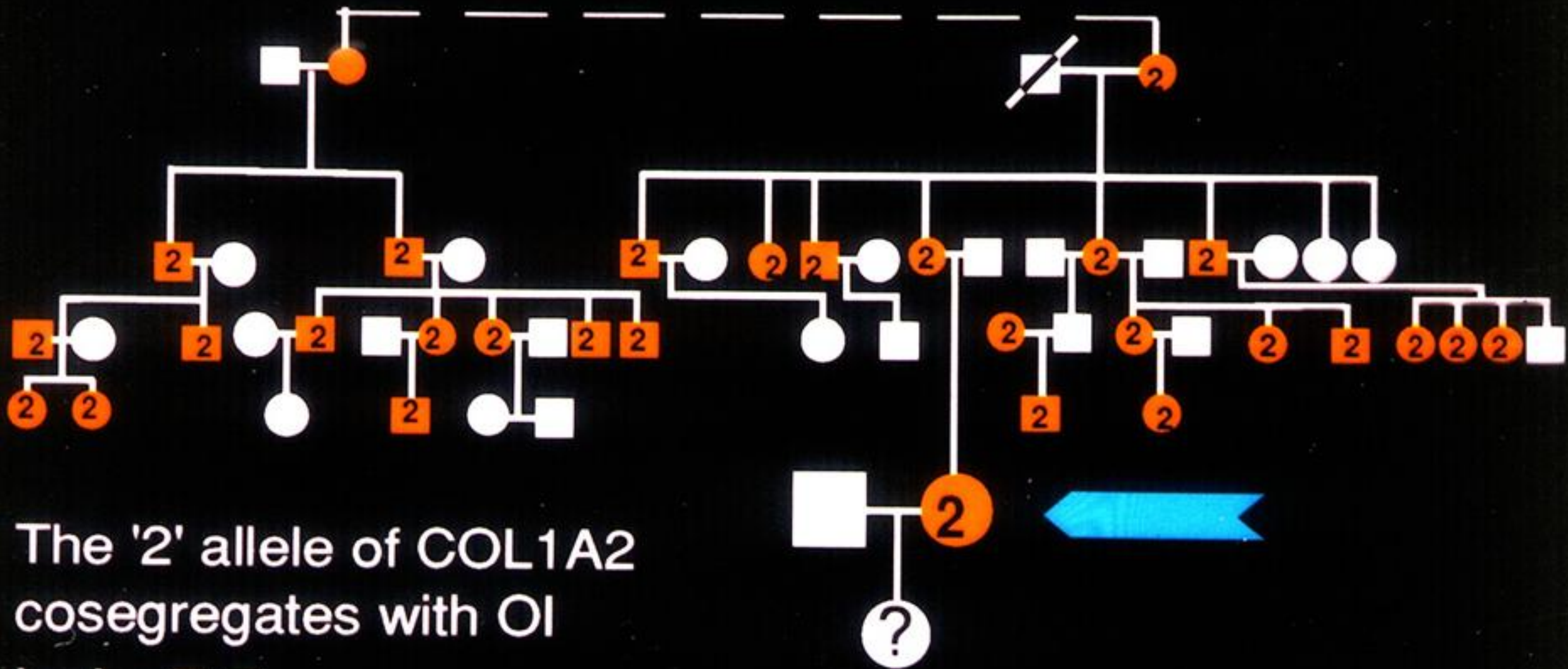
Zastosowanie analizy sprzężeń

- Ustalanie względnego położenia loci
- Mapowanie genomu z użyciem markerów
- Lokalizacja loci odpowiedzialnych za choroby

- „Pośrednia” diagnostyka obecności mutacji

Identification of a marker linked with OI on the basis of significant lod score

Lynch et al. 1991



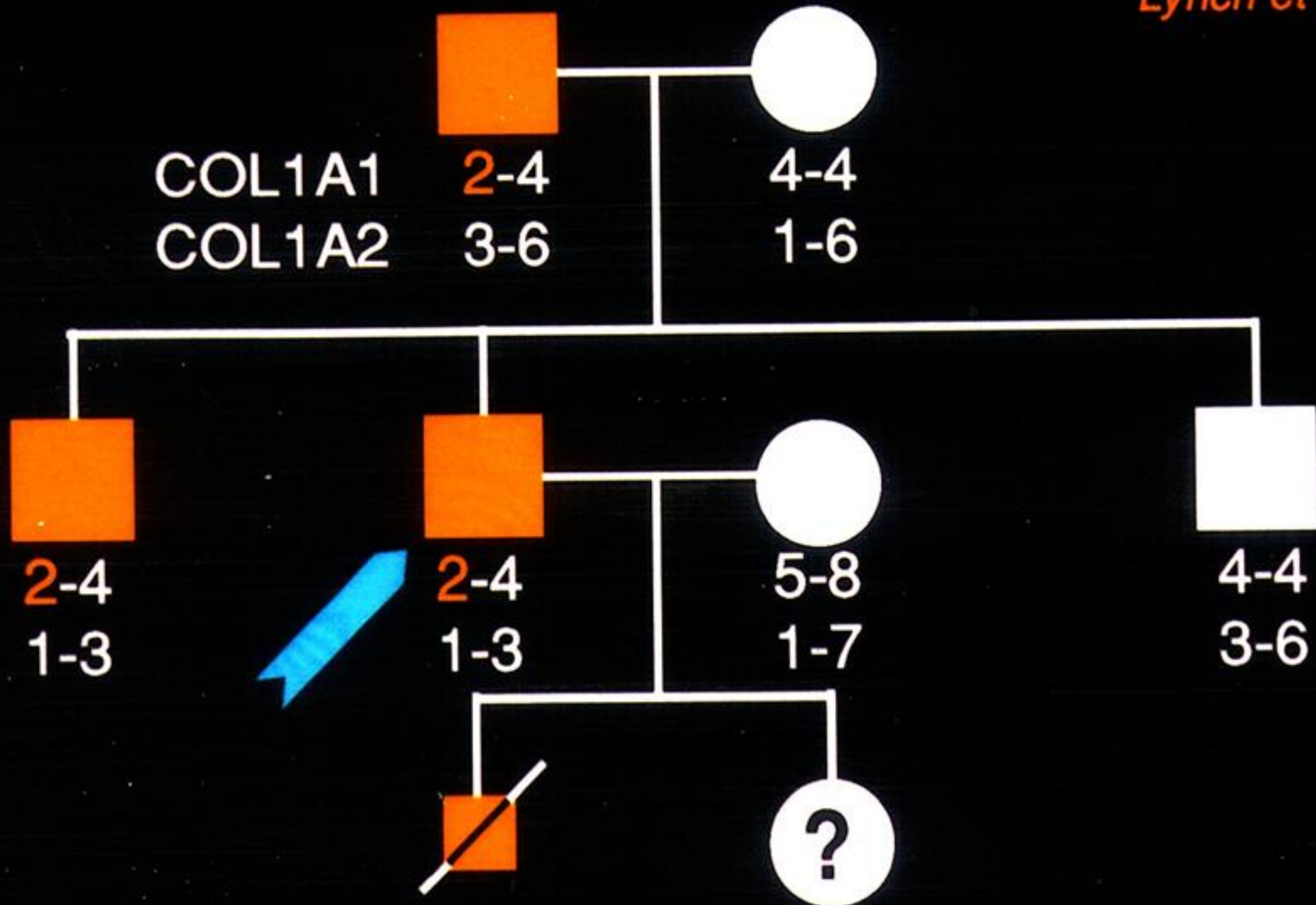
The '2' allele of COL1A2 cosegregates with OI

lod = 7.7

P=0.9999

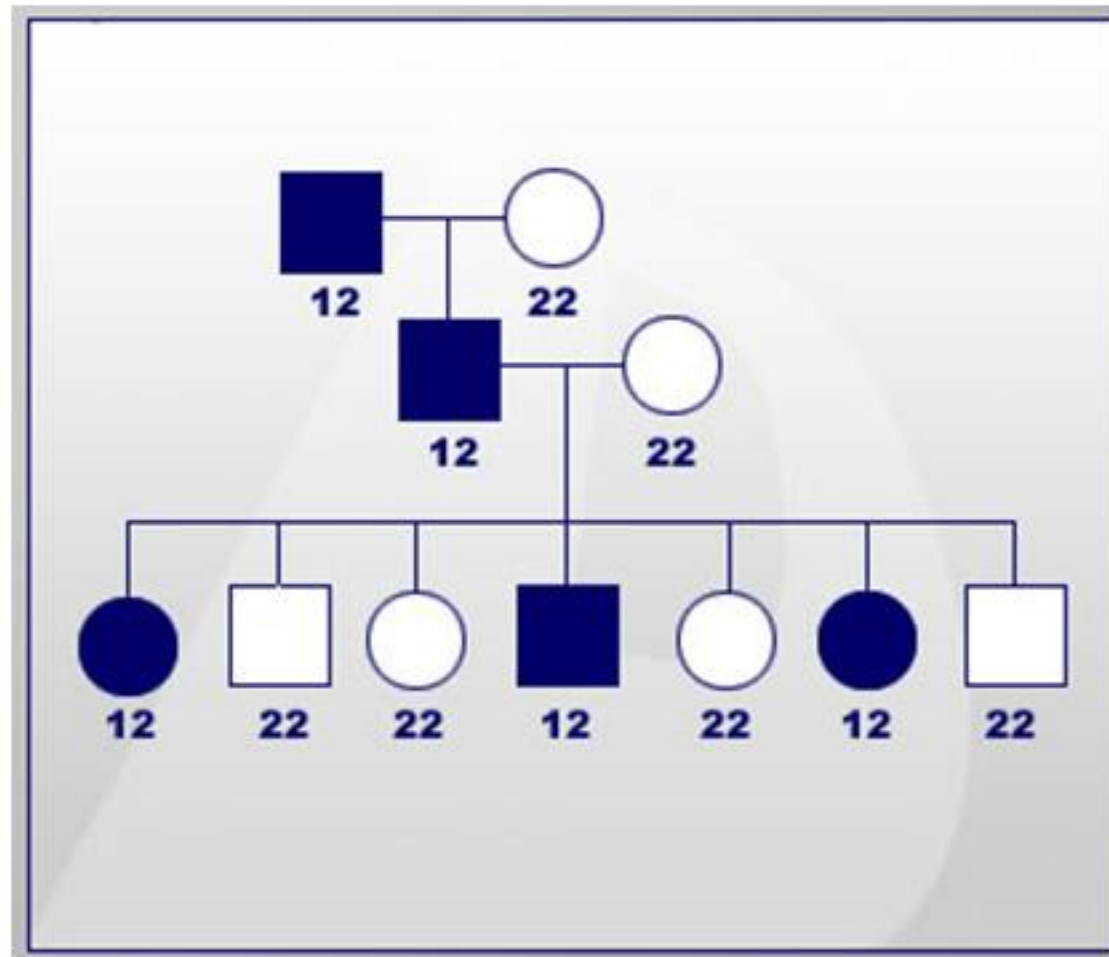
Identification of a marker linked with OI on the basis of exclusion

Lynch et al. 1991



Koniec

Przykład:



$L_1(\text{zakładając sprzężenie, } (\theta=0)) = 1$

$L_2 = 0,5^7 = 0,0078125$

$LR = L_1 / L_2 = 128$

Analiza sprzężeń, przykład 1.

I

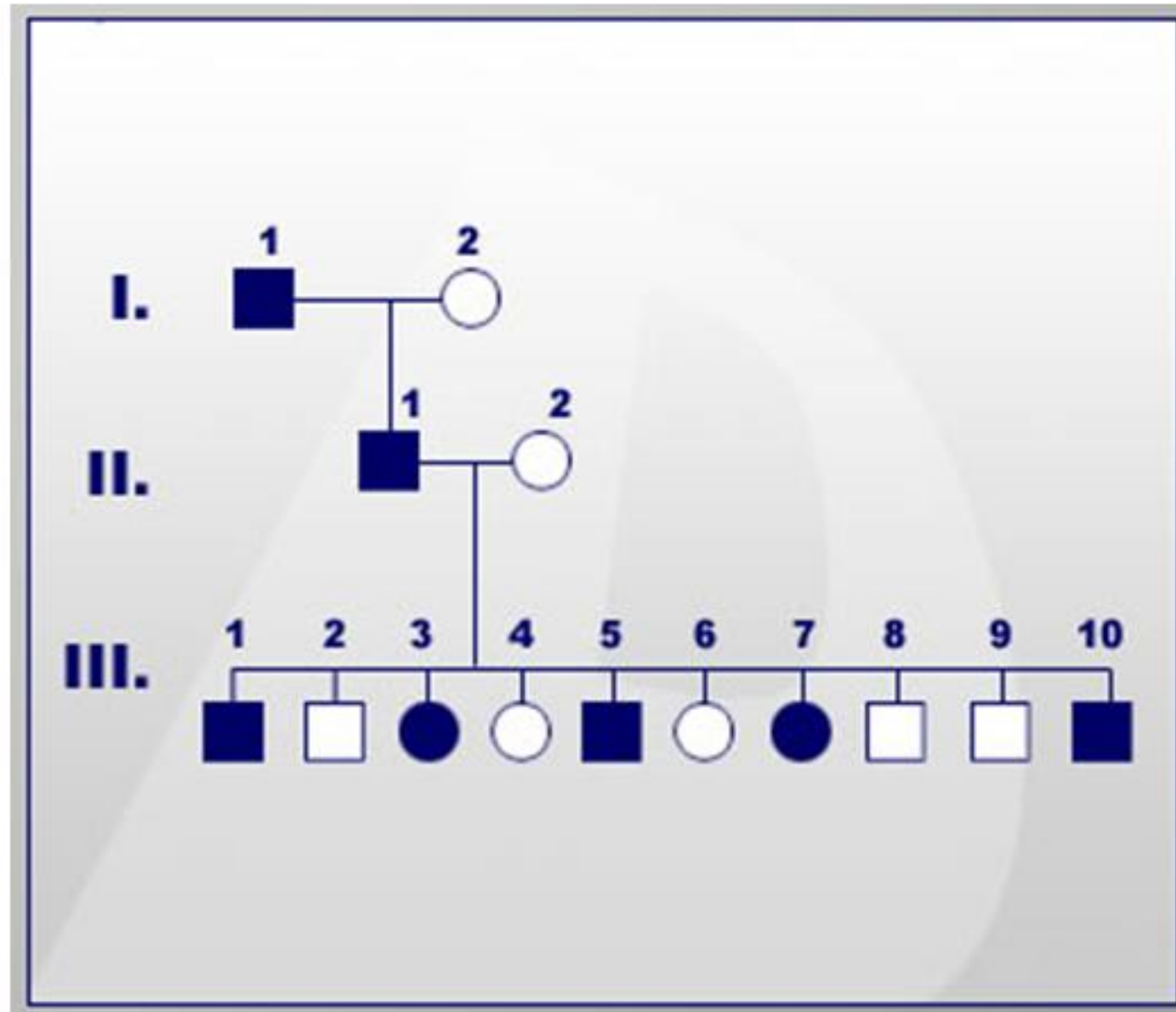
Założenia (parametry modelu)

Choroba o dziedziczeniu:

autosomalnym dominującym,
100% penetracji

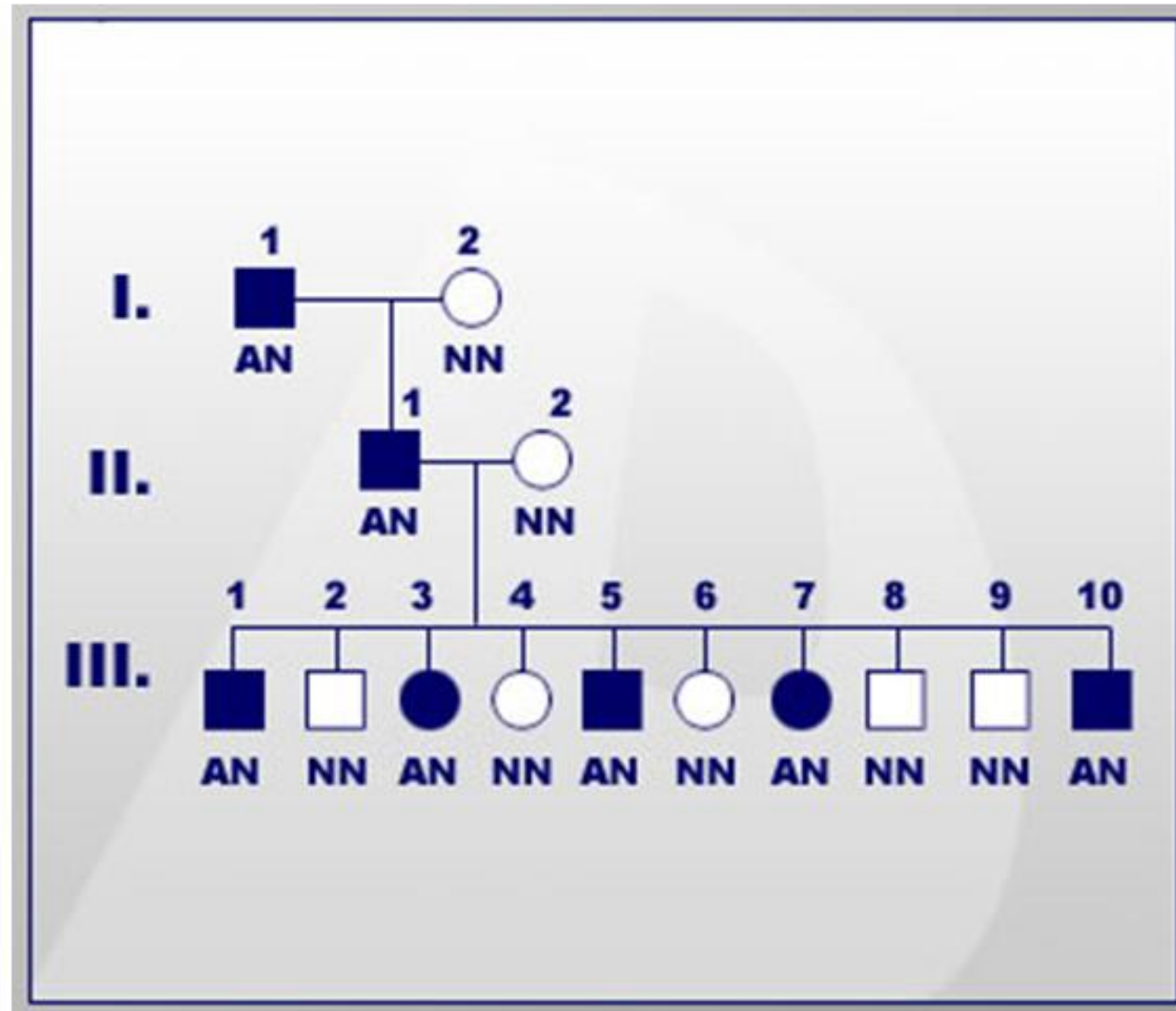
Zmutowany gen b. rzadki

Brak innych przyczyn choroby



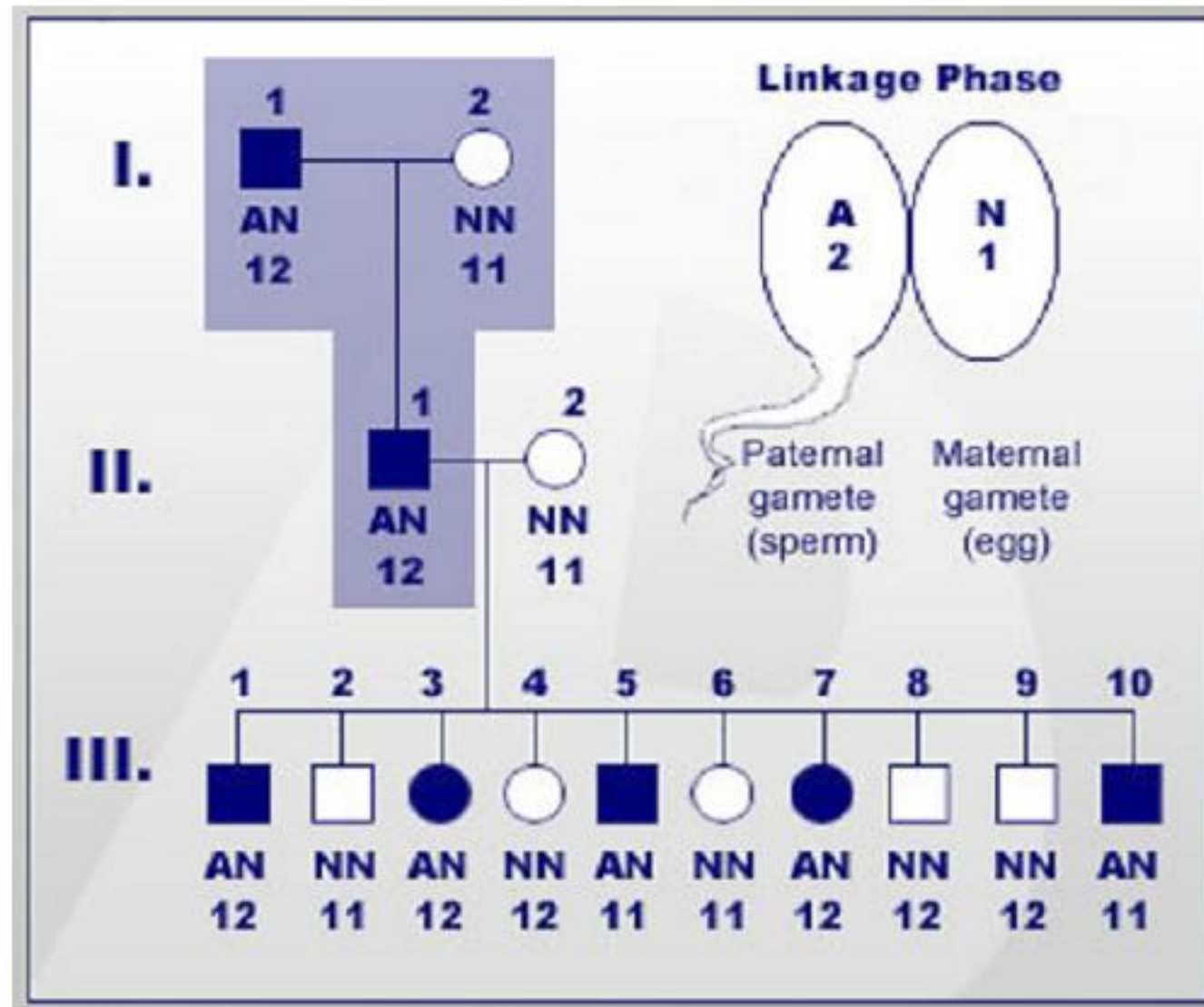
Analiza sprzężeń, przykład 1.

II



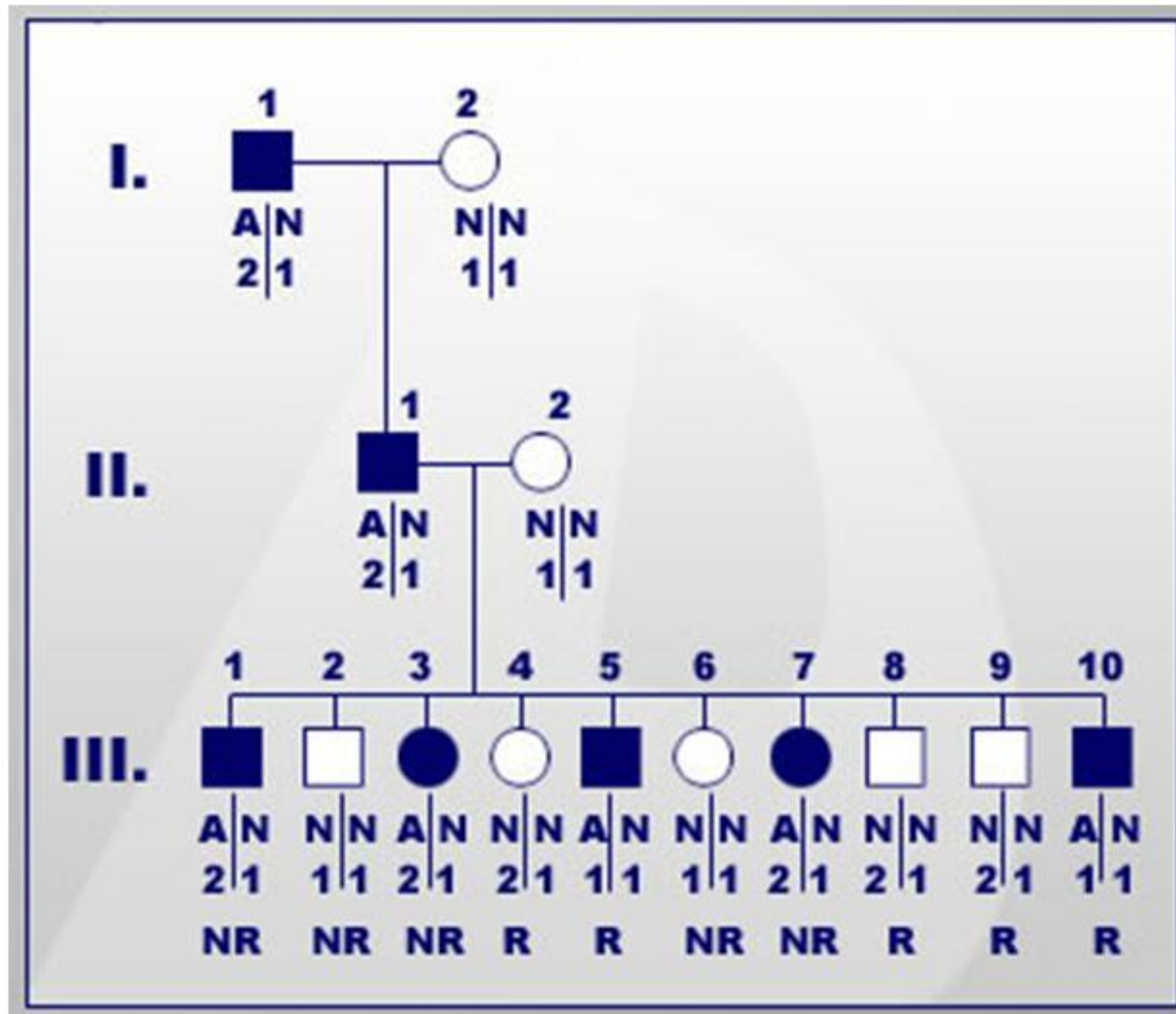
Analiza sprzężeń, przykład 1.

III



Analiza sprzężeń, przykład 1.

IV



Analiza sprzężeń, przykład 1.

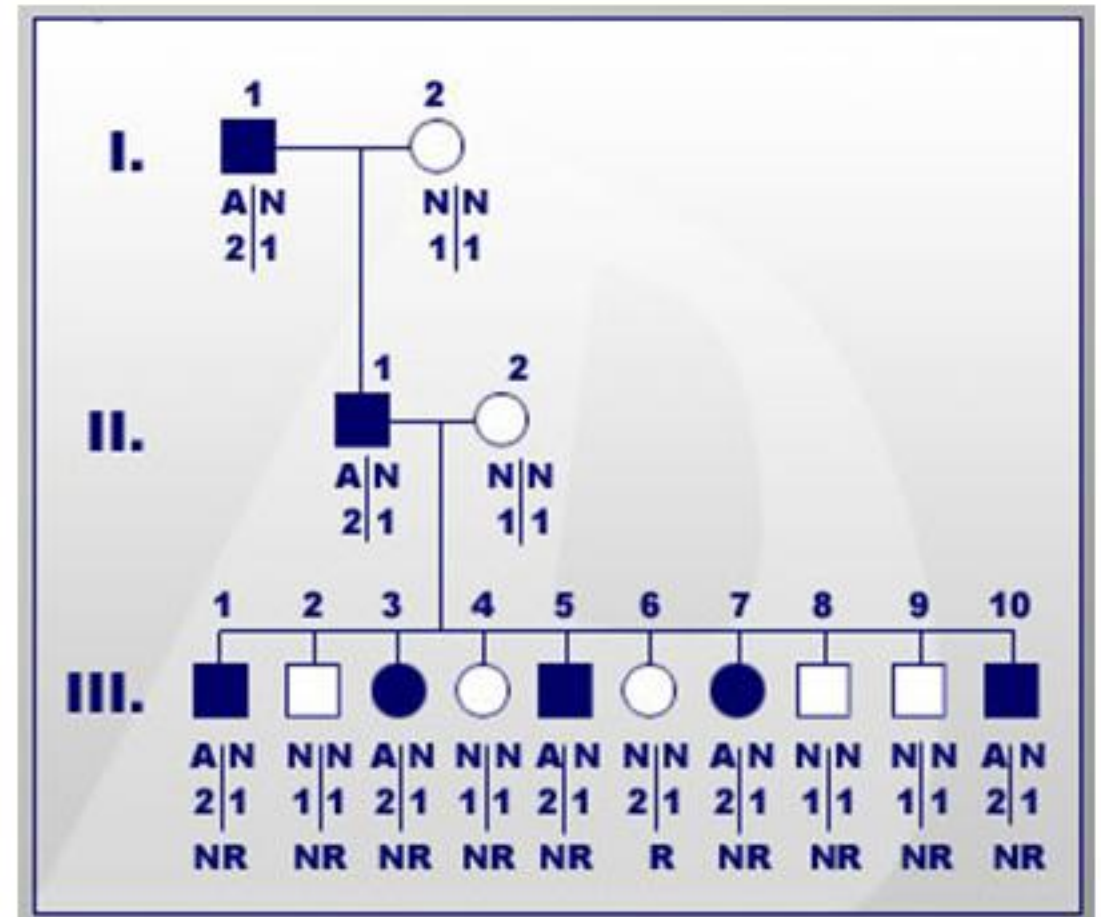
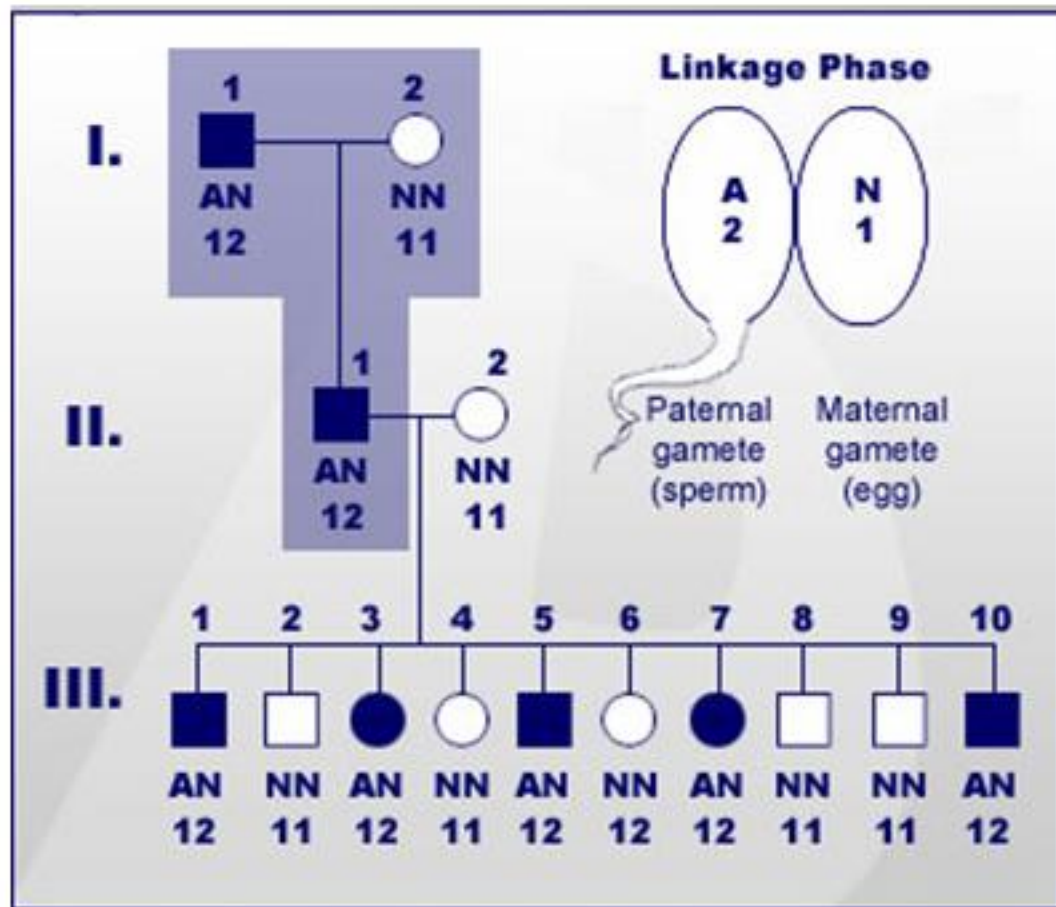
V

$$\log \frac{(\theta^r (1-\theta)^{nr})}{(\theta=0.5)^n}$$

	θ						
	0.01	0.05	0.10	0.150	0.20	0.30	0.40
A	-7.01	-3.61	-2.22	-1.46	-0.97	-0.39	-0.09

Analiza sprzężeń, przykład 2.

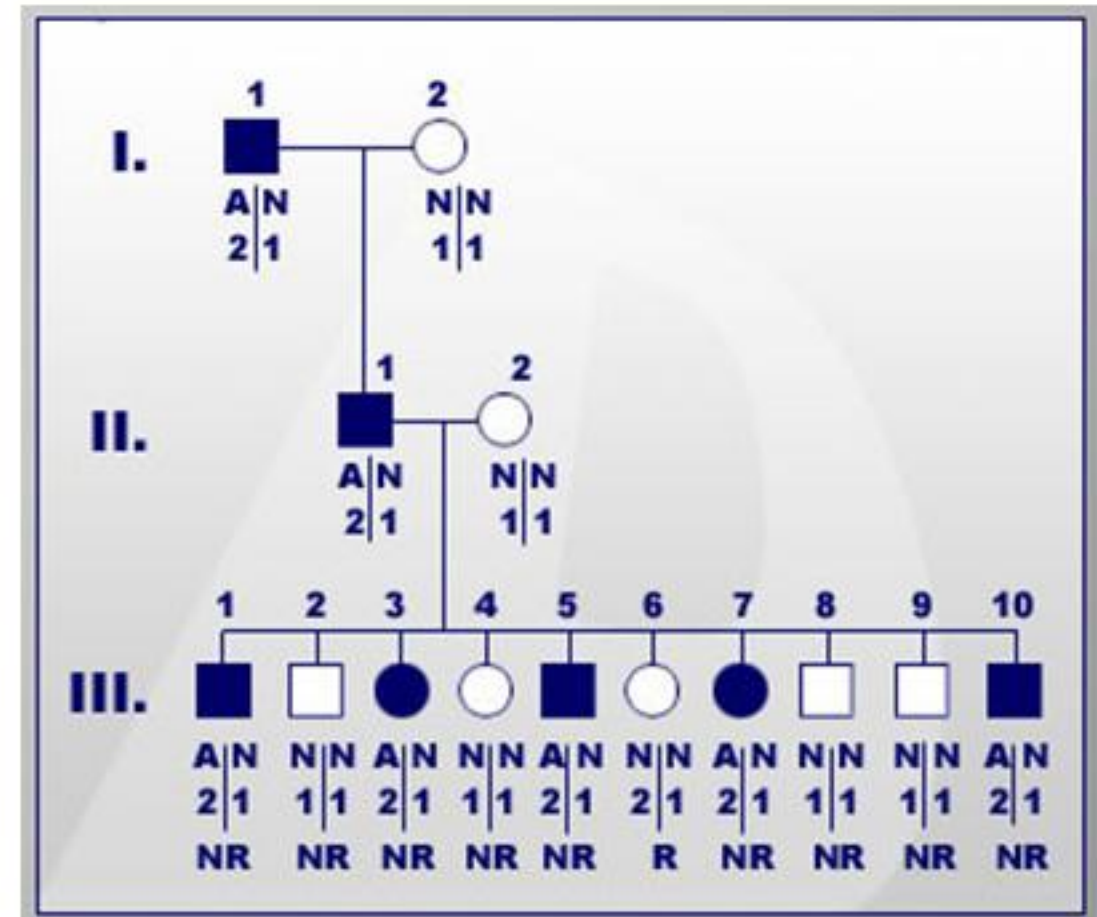
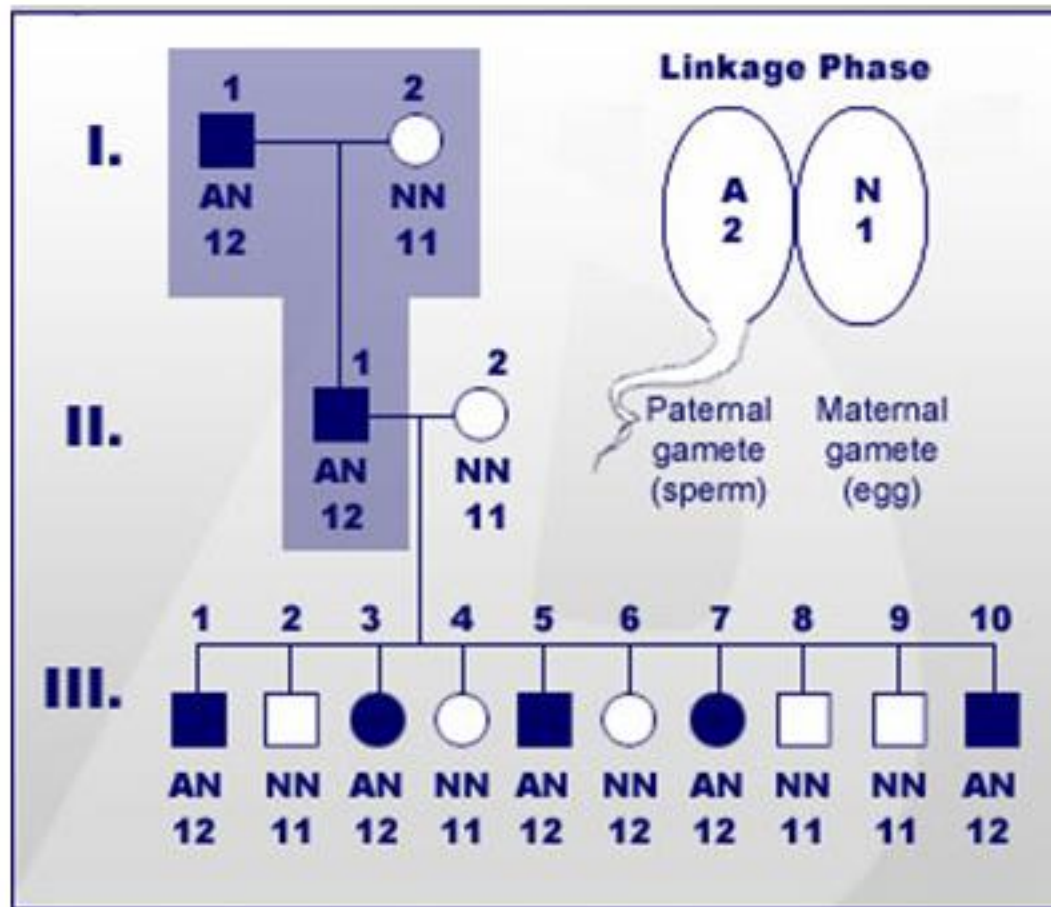
Znana faza



$$\log \frac{(\theta^r (1-\theta)^{nr})}{(\theta=0.5)^n}$$

	θ						
	0.01	0.05	0.10	0.15	0.20	0.30	0.40
B	0.97	1.51	1.60	1.55	1.44	1.09	0.62

Pojęcie fazy - faza znana



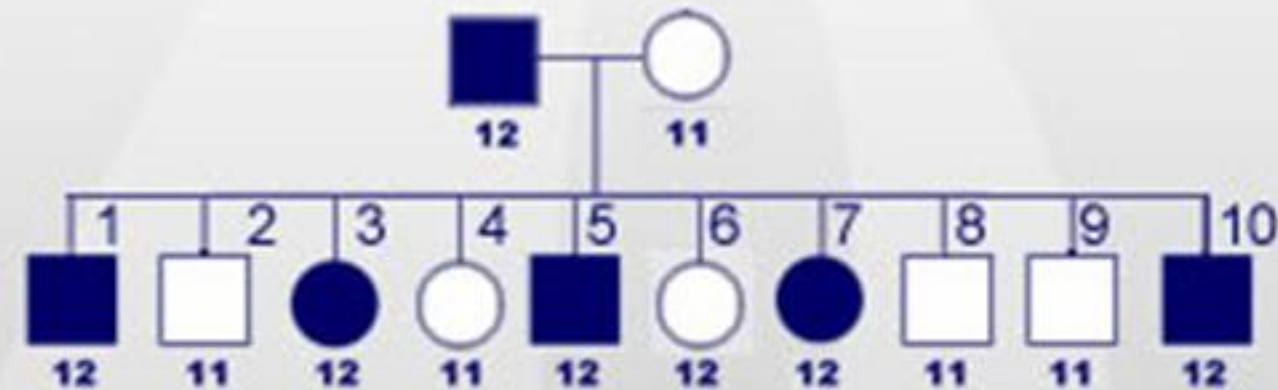
$$\log \frac{(\theta^r (1-\theta)^{nr})}{(\theta=0.5)^n}$$

	θ						
	0.01	0.05	0.10	0.15	0.20	0.30	0.40
B	0.97	1.51	1.60	1.55	1.44	1.09	0.62

Pojęcie fazy – faza nieznana

Phase 1: Disease segregates with "1" allele.
Phase 2: Disease segregates with "2" allele.

$$lod = \log_{10} \left[\frac{1}{2} \left(\frac{(\theta^R (1-\theta)^{NR})}{(\theta=0.5)^N} + \frac{(\theta^R (1-\theta)^{NR})}{(\theta=0.5)^N} \right) \right]$$



Phase 1: R R R R R NR R R R R
 Phase 2: NR NR NR NR NR R NR NR NR NR

0.001	0.05	0.10	0.15	0.20	0.30	0.40
0.99	1.21	1.30	1.25	1.14	0.79	0.33

Ogólna formuła obliczania LR

$$LR = \frac{(\theta^r (1-\theta)^{nr})}{(\theta=0.5)^n}$$