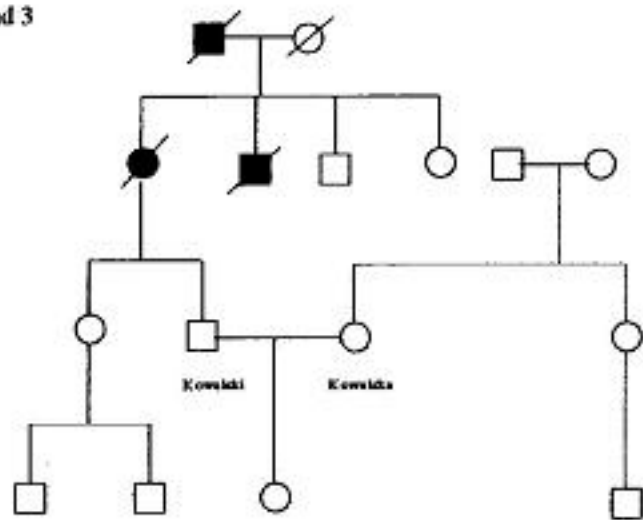


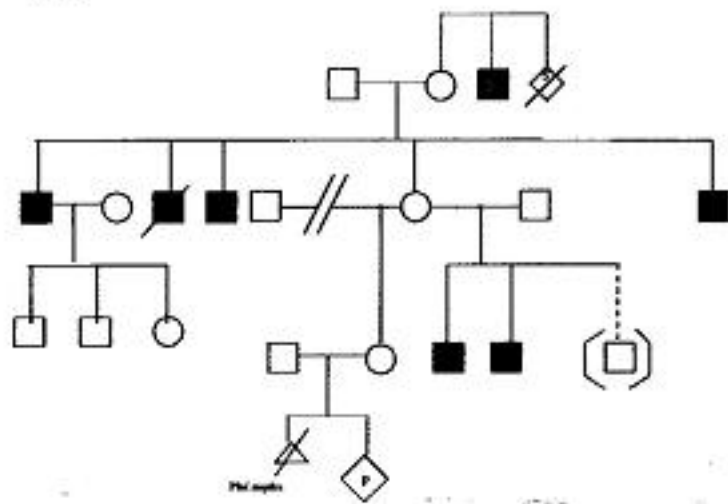
ZESTAW 4

zad 3



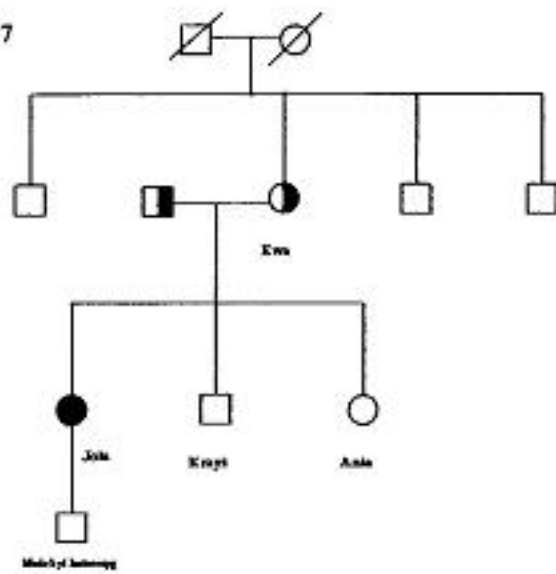
autosomalne
dominujące

zad 11A



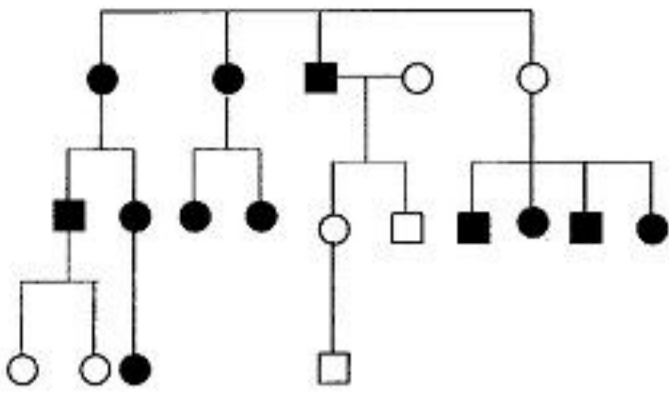
recesywne sprzężone
z chromosomem X

zad.17



autosomalne
recesywne

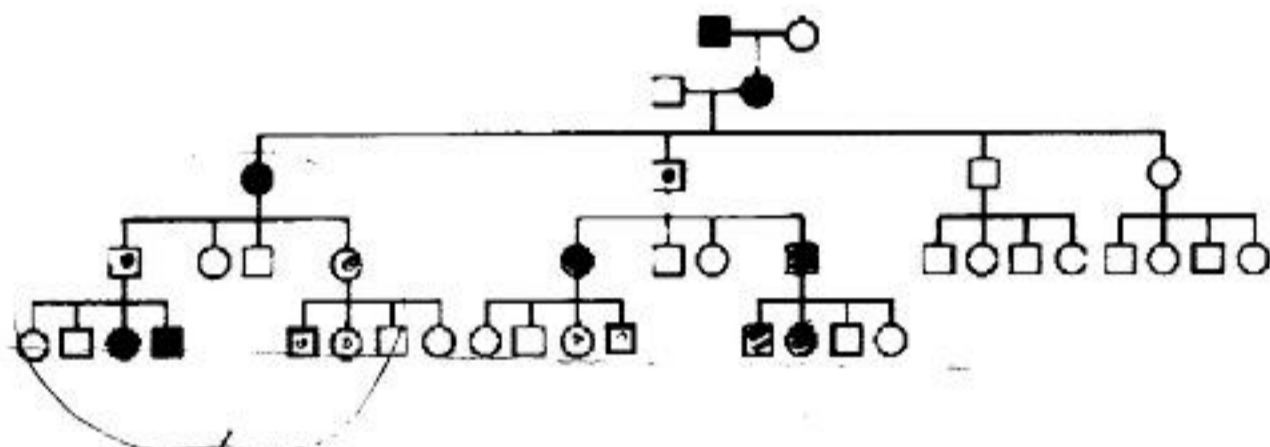
Zad. 27



mitochondydzialne

Zad. 30

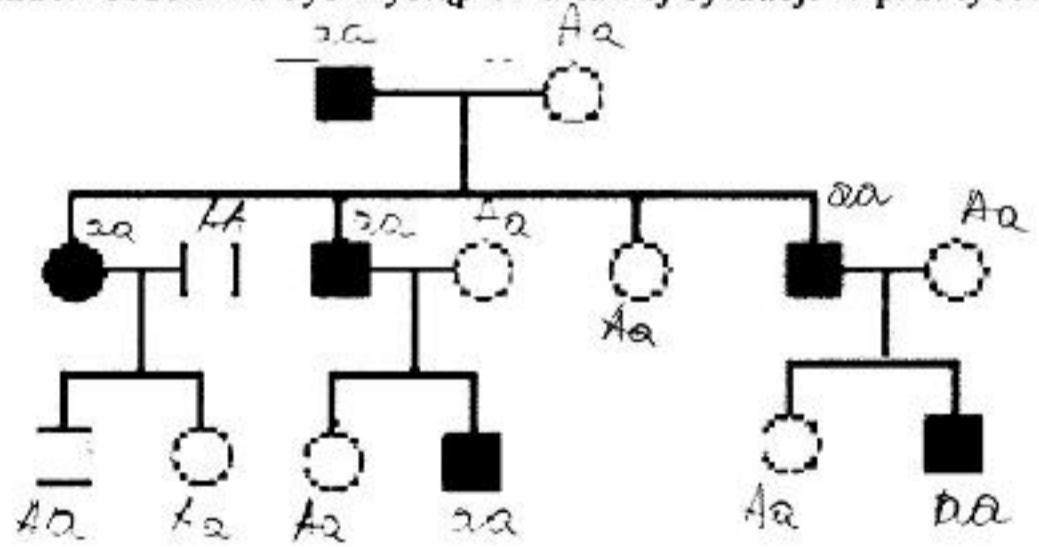
Uzupełnij rodowód zaznaczając osoby chore, tak aby wskazywał na imprinting matczyny (to jest inaktywację zmutowanego allele przy dziedziczeniu ze strony matki).



Zad 32.

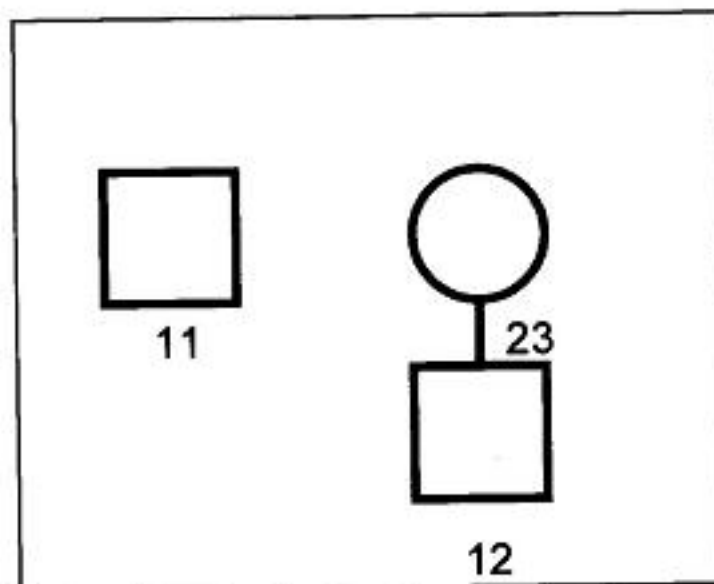
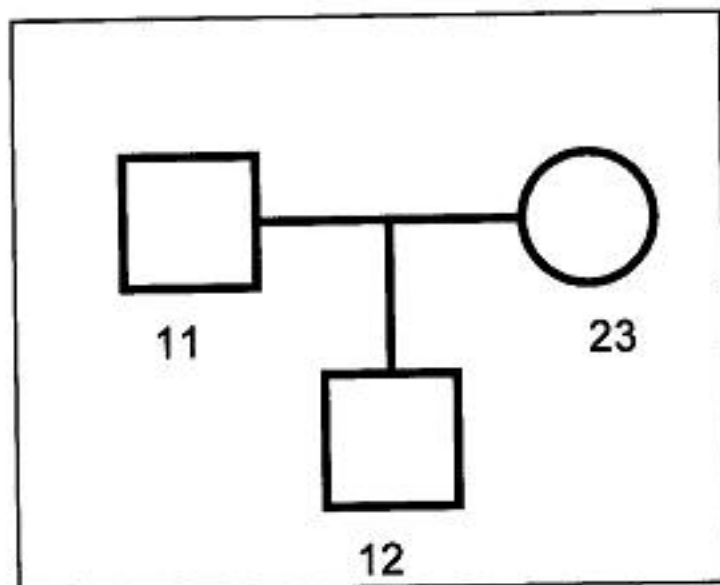
Poniższy rodowód sugeruje dziedziczenie autosomalne dominujące. Zaproponuj genotypy poszczególnych osób, tak by dziedziczenie było zgodne z modelem autosomalnym recesywnym (należy przerysować rodowód).

Przy jakich założeniach oczekiwałbyś wystąpienia takiej sytuacji w praktyce?



LR Zadanie 1

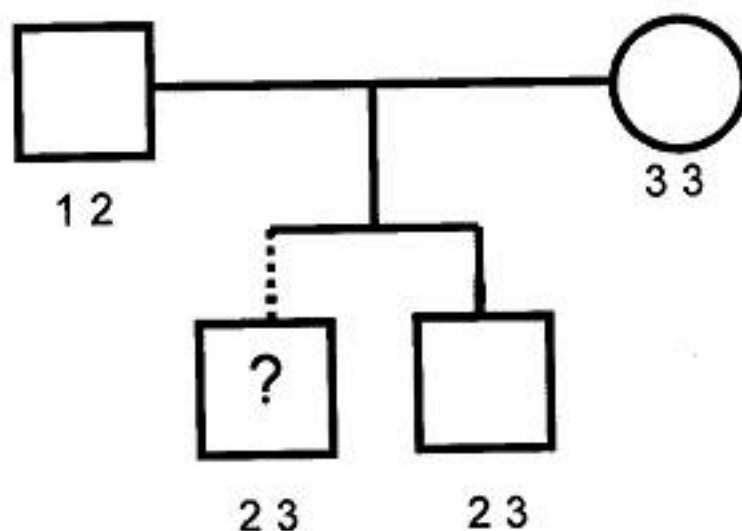
Oblicz prawdopodobieństwo poniższych rodowodów zakładając następujące częstości markera: 1 -0,1; 2-0,2; 3-0,3.



Porównaj wyniki obliczając LR. Zinterpretuj wynik.

LR Zadanie 2

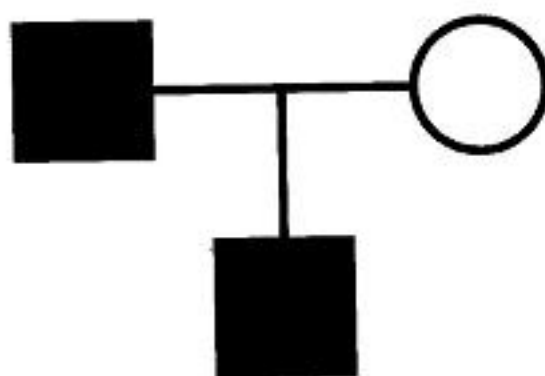
Przyjmując następujące częstości alleli locus A: 1 -0,1; 2 -0,2; 3 -0,3 oblicz szanse, że mężczyzna oznaczony '?' jest spokrewniony z pozostałymi osobami, tak jak pokazano. Jako alternatywę przyjmij, że nie jest on w ogóle spokrewniony z pokazanymi osobami.



LR Zadanie 3

Oblicz prawdopodobieństwo poniższego rodowodu przyjmując dziedziczenie autosomalne dominujące, 100% penetrację i częstość zmutowanego genu w populacji - 0,01; 0,03; 0,04.

Zapisz wynik w formie \log_{10}



Powtórz obliczenia przyjmując dziedziczenie autosomalne recesywne.

Jaki zapis jest wygodniejszy?

Który rodzaj dziedziczenia jest bardziej prawdopodobny i ile razy?

RR vs. RR

Pojęcia podstawowe

Odp.

Gra polega na jednokrotnym rzucie monetą. Przegrywa się przy wyrzuceniu 'orła'.

Policz:

Ryzyko przegranej	$1/2$
Szanse przegranej i wygranej	1, 1
Iloraz szans przegranej	1

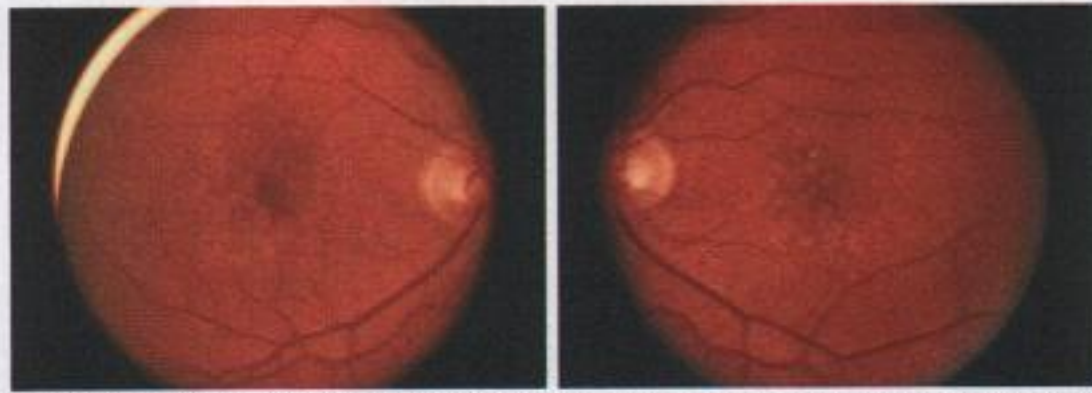
Gra polega na dwukrotnym rzucaniu monetą. Przegrywa się przy wyrzuceniu dwóch 'orłów'.

Policz:

Ryzyko przegranej	$1/4=0.25$
Szanse przegranej i wygranej	$0.25 / 0.75 = 1/3, 0.75/0.25=3$
Iloraz szans wygranej	$3 / 1/3 = 9$

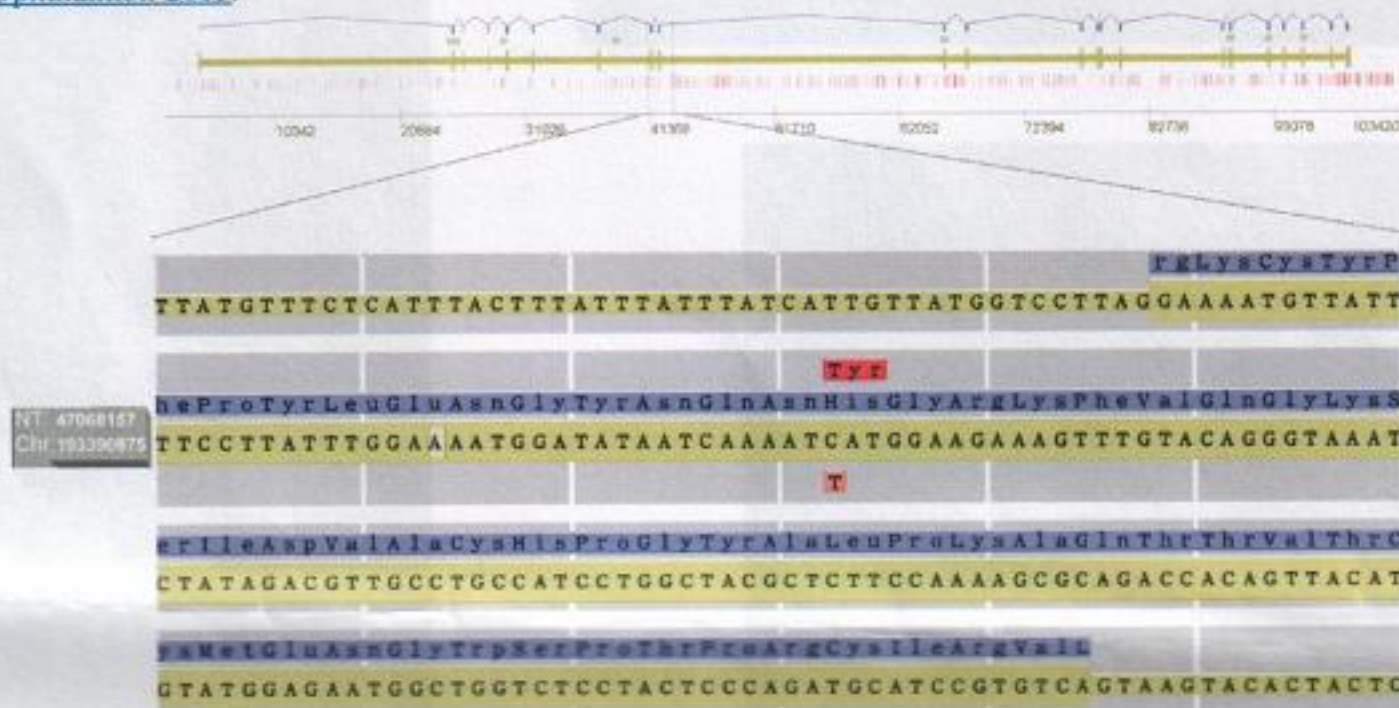
Zaproponuj sytuacje związane bezpośrednio z genetyką medyczną, w których rozkład prawdopodobieństw jest identyczny.

Zwyrodnienie siatkówki (AMD) a polimorfizm czynnika H dopełniacza (CFH) Odp.



Fundus photographs of 60-year-old woman with large, confluent macular drusen in both eyes and a small hemorrhage with lipid exudates in the papillomacular bundle

[Am J Ophthalmol. 2005.](#)



Struktura genu CFH z zaznaczonym polimorfizmem Y402H w eksonie 9

AMD jest degeneracyjną chorobą siatkówki częstą wśród osób starszych i stanowiącą główny powód poważnego upośledzenia wzroku w tej grupie. Po 70 r.ż ok. 20% populacji ma objawy AMD. W związku ze starzeniem się społeczeństwa można oczekiwać, że występowanie AMD będzie miało tendencję wzrostową.

Niedawno odkrytym ważnym czynnikiem genetycznym predysponującym do AMD jest polimorfizm Y402H (T1277C) genu CFH (complement factor H) kodującego białko istotne dla funkcjonowania systemu dopełniacza. Względne ryzyko rozwoju AMD u osób po 70 r. ż Genotypem najsilniej predysponującym do choroby jest genotyp CFH 1277 'CC' (homozygotyczność Y402H).

W badaniu 1 100 losowo wybranych osób po 70 r. ż. stwierdzono następujące częstości występowanie AMD i CFH 1277 'CC':

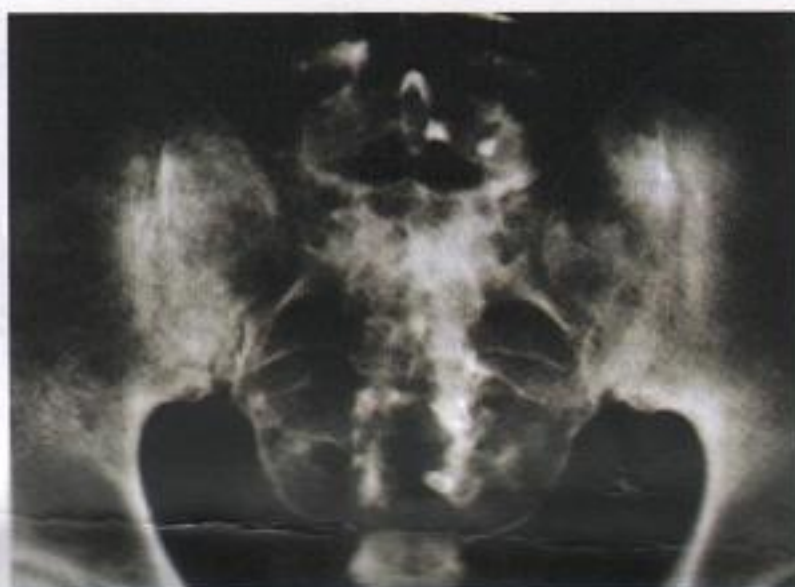
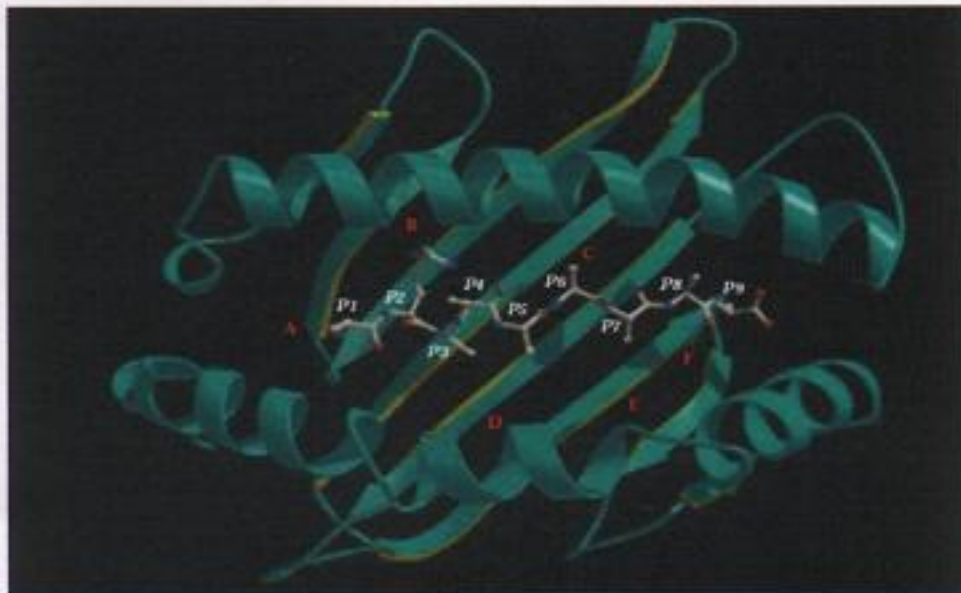
	AMD+	AMD-
CFH 1277 'CC' (+) N=100	75	25
CFH 1277 'CC' (-) N=1 000	125	875

[Am J Hum Genet. 2005](#)

Na podstawie danych w tabeli oblicz: częstość AMD w populacji po 70 r. ż, częstość genotypu CFH 1277 'CC', względne ryzyko (RR) i iloraz szans (OR) wystąpienia AMD u osób z genotypem CFH 1277 'CC'.

$$F = 200/1100 = 0.18, 100/1100 = 0.091 \quad RR = 75/100 / 125/1000 = 6. \quad OR = 21$$

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (zzsk) a HLA –B27 Odp.



J Computer-Aided Mol Des 1997

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (zzsk, *ankylosing spondylitis, AS*) jest stosunkowo częstą chorobą reumatologiczną w przebiegu której dochodzi do zeszywnienia stawów krzyżowo–biodrowych i stawów kręgosłupa oraz szeregu objawów pozastawowych (zapalenie tęczówki, uszkodzenie zastawki aorty, blok przedsionkowo komorowy). Do wystąpienia zzzk predysponuje gen kodujący cząsteczkę HLA-B27.

W tabeli przedstawiono występowanie zzsk wśród losowo wybranych grup z i bez HLA-B27.

	Zzsk (+)	Zzsk (-)
HLA B27 (+) N=140	9	131
HLA B27 (-) N=133	1	132

Arthritis Rheum. 1998, 1:58-67

Oblicz ryzyko choroby u osób z HLA B27 i bez HLA-B27 oraz względne ryzyko (RR) i iloraz szans (OR) wystąpienia choroby u osób z HLA-B27 względem osób bez HLA-B27.

$9/140=0.064$, $1/133=0.0075$, $RR\ 8,55$ $OR\ 9,07$

W innej pracy badano występowanie HLA B27 wśród pacjentów z zzsk (N=100) i wśród osób zdrowych (N=1 000). Wyniki przedstawia tabela.

	HLA B27 (+) N=190	HLA B27 (-) N=910
Zzsk (+) N=100	90	10
Zzsk (-) N=1000	100	900

Oblicz iloraz szans (OR) wystąpienia choroby u osób z HLA-B27 względem osób bez HLA-B27. Czy wynik jest zbliżony do wyniku poprzedniego eksperymentu? Który wynik jest bardziej wiarygodny i dlaczego. **OR 81**

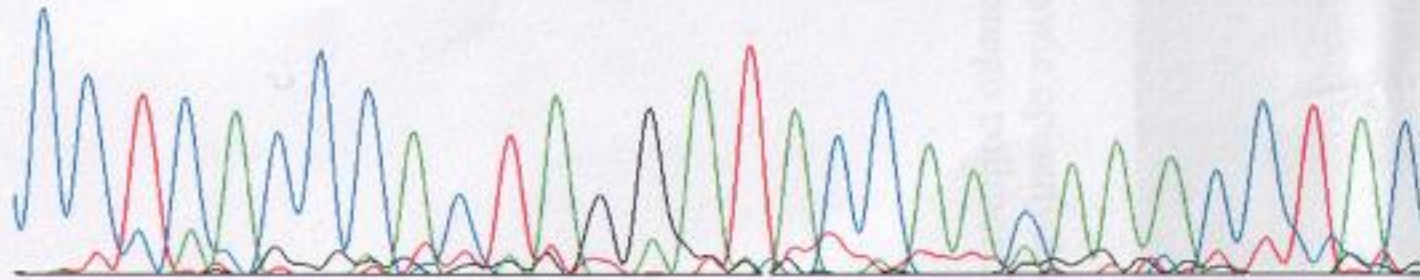
Analiza sekwencjonowania

Sekwencja bez mutacji (dzika)

forward

ekson

| C C T | C A C | C C A | C T A | G G A | T A C | C A A | C A A | A C C | T A C |



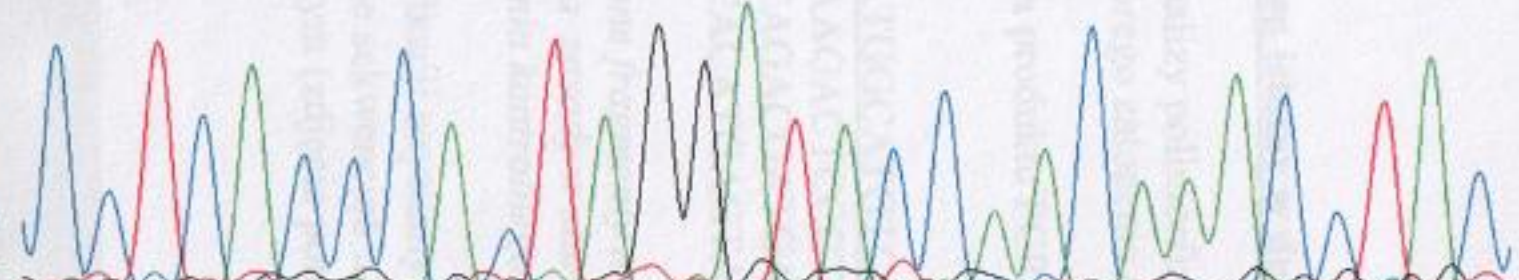
Pro His Pro Leu Gly Tyr Gln Gln Thr Tyr

Sekwencja bez mutacji (dzika)

reverse

ekson

| C C T | C A C | C C A | C T A | G G A | T A C | C A A | C A A | A C C | T A C |



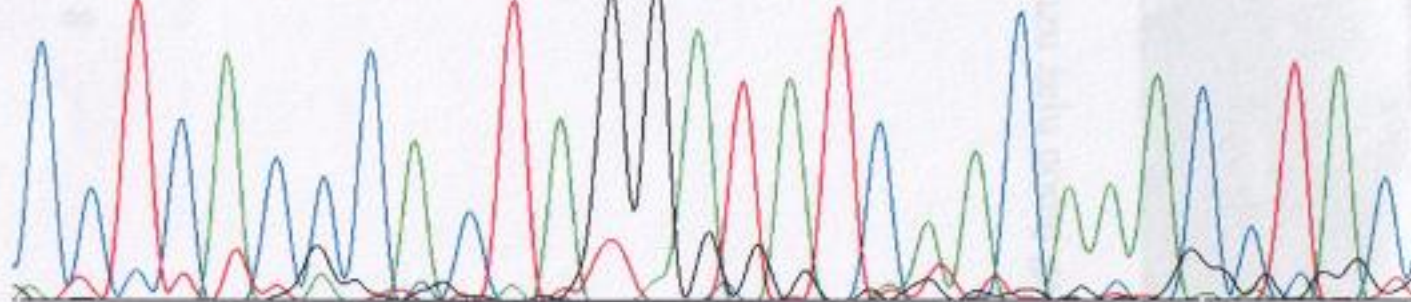
Pro His Pro Leu Gly Tyr Gln Gln Thr Tyr

Sekwencja z mutacją

forward

ekson

C C T C A C C C A C T A G G A T A T C A A C A A A C C T A C

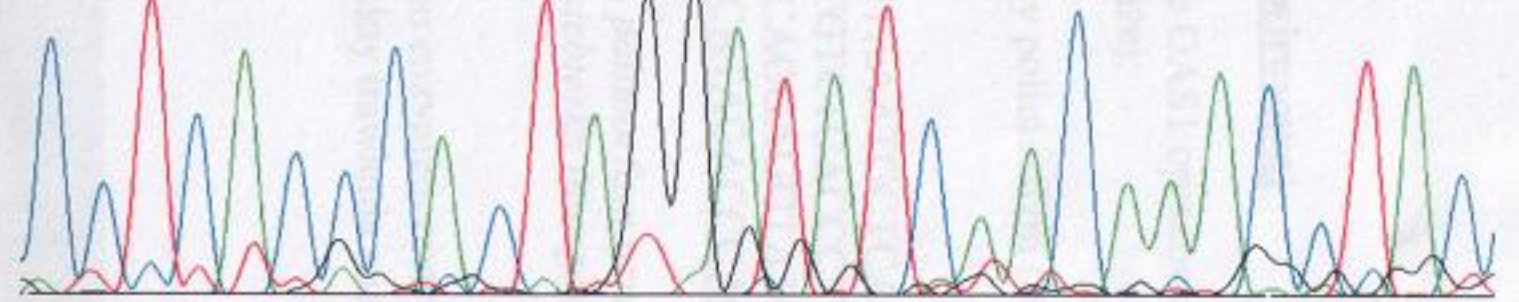


Sekwencja z mutacją

reverse

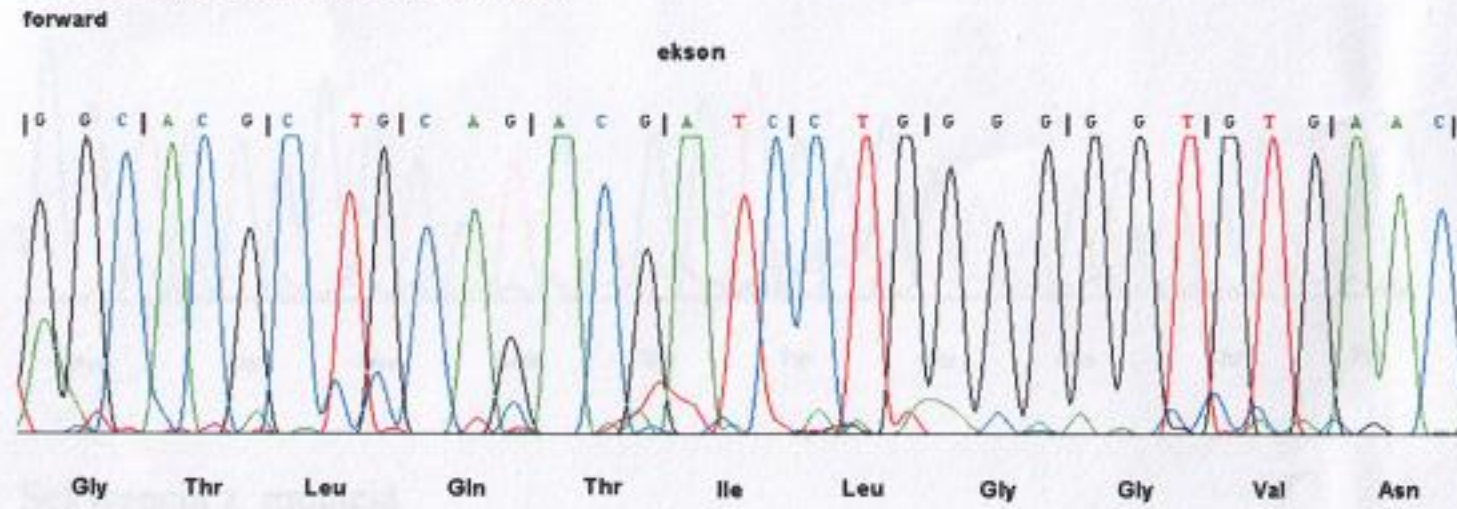
ekson

C C T C A C C C A C T A G G A T A T C A A C A A A C C T A C



Nr 8. Analiza sekwencjonowania

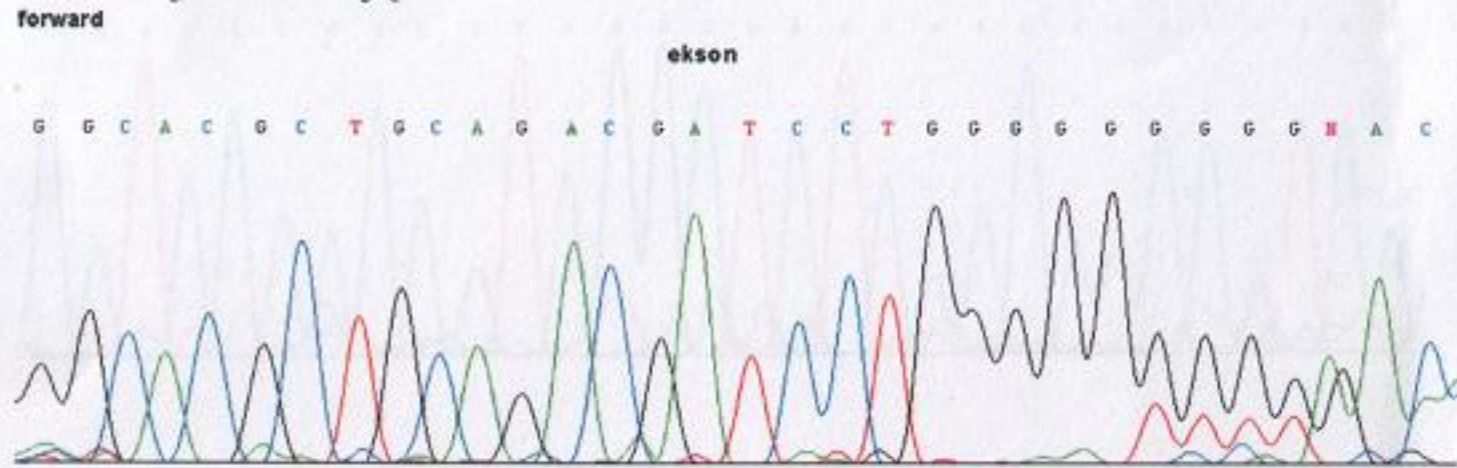
Sekwencja bez mutacji (dzika)



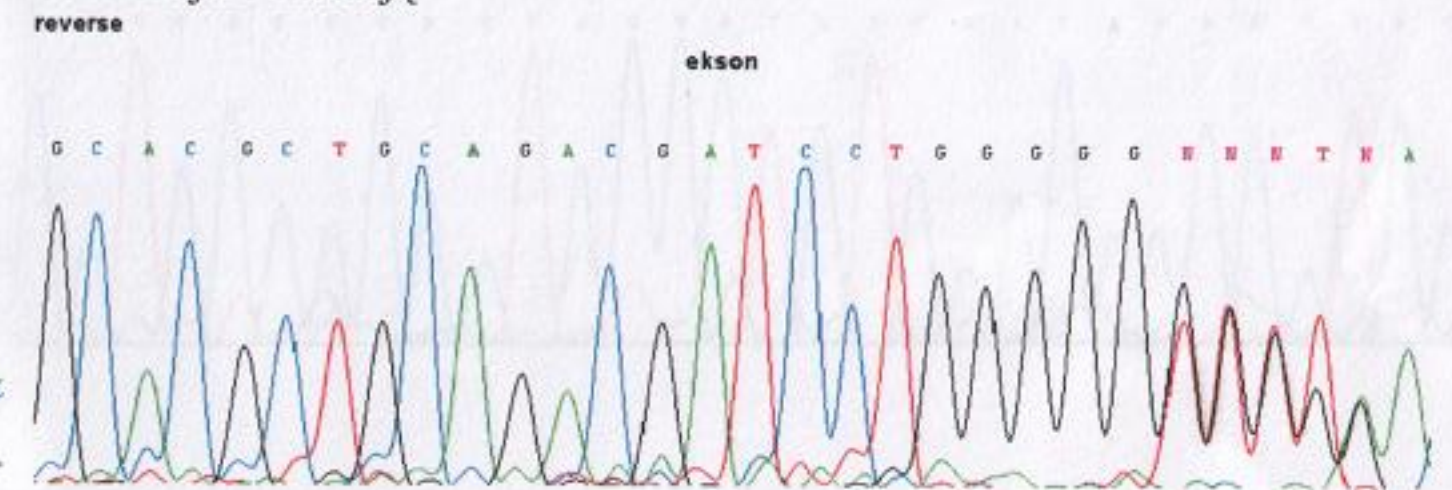
Sekwencja bez mutacji (dzika)



Sekwencja z mutacją



Sekwencja z mutacją



OAS1 (gen istotny w dpowiedzi na infekcje wirusowa)

W celu analizy polimorfizmu typu SNP w genie OAS1 opracowano test oparty na PCR-RFLP, którego założenia są przedstawione poniżej:

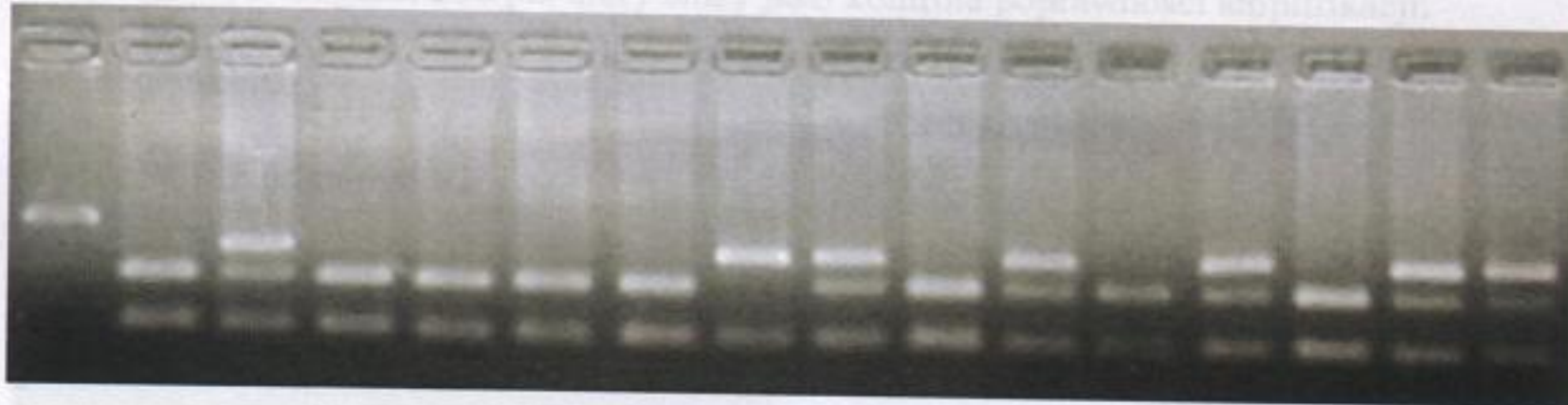
Sekwencja produktu PCR zawierającego badany polimorfizm (długość - 212 bp):

TCCAGATGGCATGTCACAGTGTCTACCGTAAATGCTCACTGAATCCAGCTGCAAT
GCAGGAAGACTCCCTGATGTGATCATGTGTCTCACCCCTTTC **A/GGCTGAAAGCAA**
CAGTGCAGACGATGAGACCGACGATCCCAGGAGGTATCAGAAATATGGTTACAT
TGGAACACATGAGTACCCTCATTCTCTCATAGACCCAGCACACTCCA

Podkreślone fragmenty to sekwencje starterów, polimorfizm oznaczony na czerwono, Niezgodna zasady w starterze zaznaczona na niebiesko (niezgodność wprowadzona w celu wytworzenia kontrolnego miejsca trawienia).

Po amplifikacji uzyskany produkt PCR trawiono enzymem restrykcyjnym: **AluI**, który rozpoznaje sekwencję **5'...AG▼CT...3'**. Produkty trawienia analizowano w żelu agarozowym (zdjęcie poniżej).

PCR



Na podstawie opisanych założeń metody i obrazu żelu podaj genotypy osób w zakresie analizowanego polimorfizmu.

IVS – Cx26 Promotor

GGGGCTCAAAGGAACTAGGA/GGATCGGGACCTCGAAGGGGACTTGGGGGGTTC
GGGGCTTTCGGGGGCGGTCGGGGGGTTCGCGGACCCGGGAAGCTCTGAGGACCCA
GAGGCCGGGCGCGCTCCGCCCGCGGGCGCCGCCCTCCGTAACCTTCCCAGTCTC
CGAGGGAAGAGGCGGGGTGTGGGGTGCGGTTAAAAGGCGCCACGGCGGGAGAC
AGGTGTTGCGGCCCGCAGCGCCCGCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCTC
GGCGGCGCCCGGCCAGGACCCGCCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGAC
CCCAACGCCGAGACCCCCGCCCGGCCCGCCGCGCTTCTCCCGACGCAGGTGA
GCCCGCCGGCCCCGGACTGCCCGGCCAGGAACCTGGCGCGGGGAGGGACCGCGA
GACCAGAGCGGTTGCCCGGCCGCGTGGGTCTCGGGGAACCGGGGGGCTGGACC
AACACACGTCCTT

W celu analizy polimorfizmu w promotorze koneksyny 26 opracowano test typu *allele specific PCR* (AS-PCR) oparty na następujących założeniach:

Próbka DNA jest poddawana amplifikacji met. PCR z użyciem 2 zestawów starterów.

Zestawy posiadają ten sam starter *reverse* oraz jeden z dwóch poniższych starterów *forward* (F1 i F2):

Starter F1: GGGGCTCAAAGGAACTAGGA

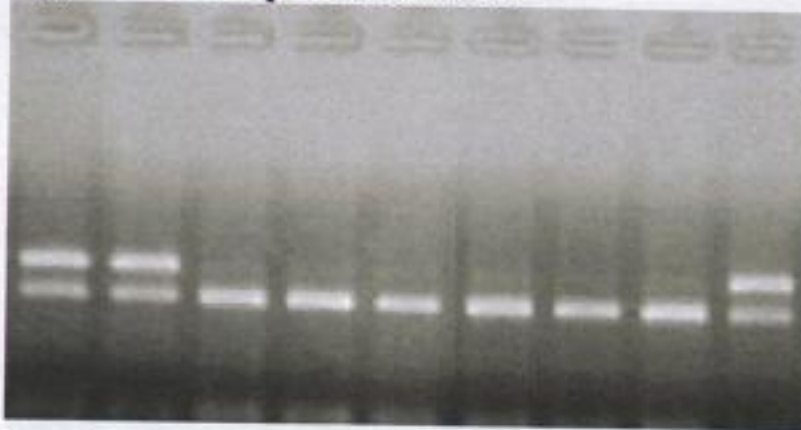
Starter F2: GGGGCTCAAAGGAACTAGGG

Uzyskiwany w obu reakcjach produkt PCR ma długość 499pz

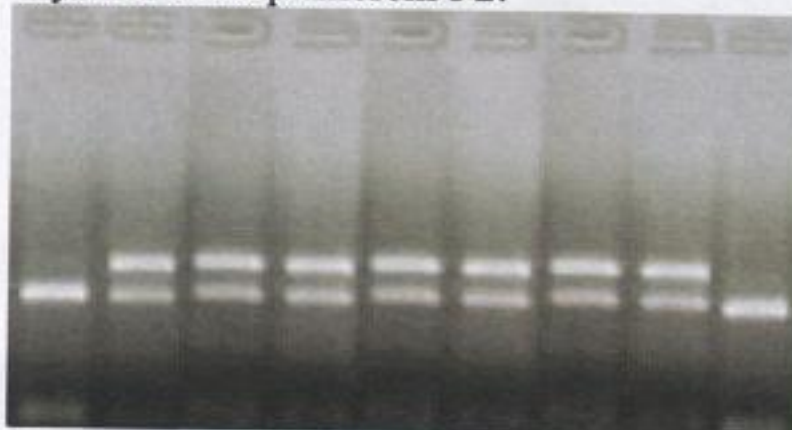
Dodatkowo w każdym zestawie znajduje się para starterów amplifikująca fragment DNA (z innego genu) o długości 330 pz, który służy jako kontrola poprawności amplifikacji.

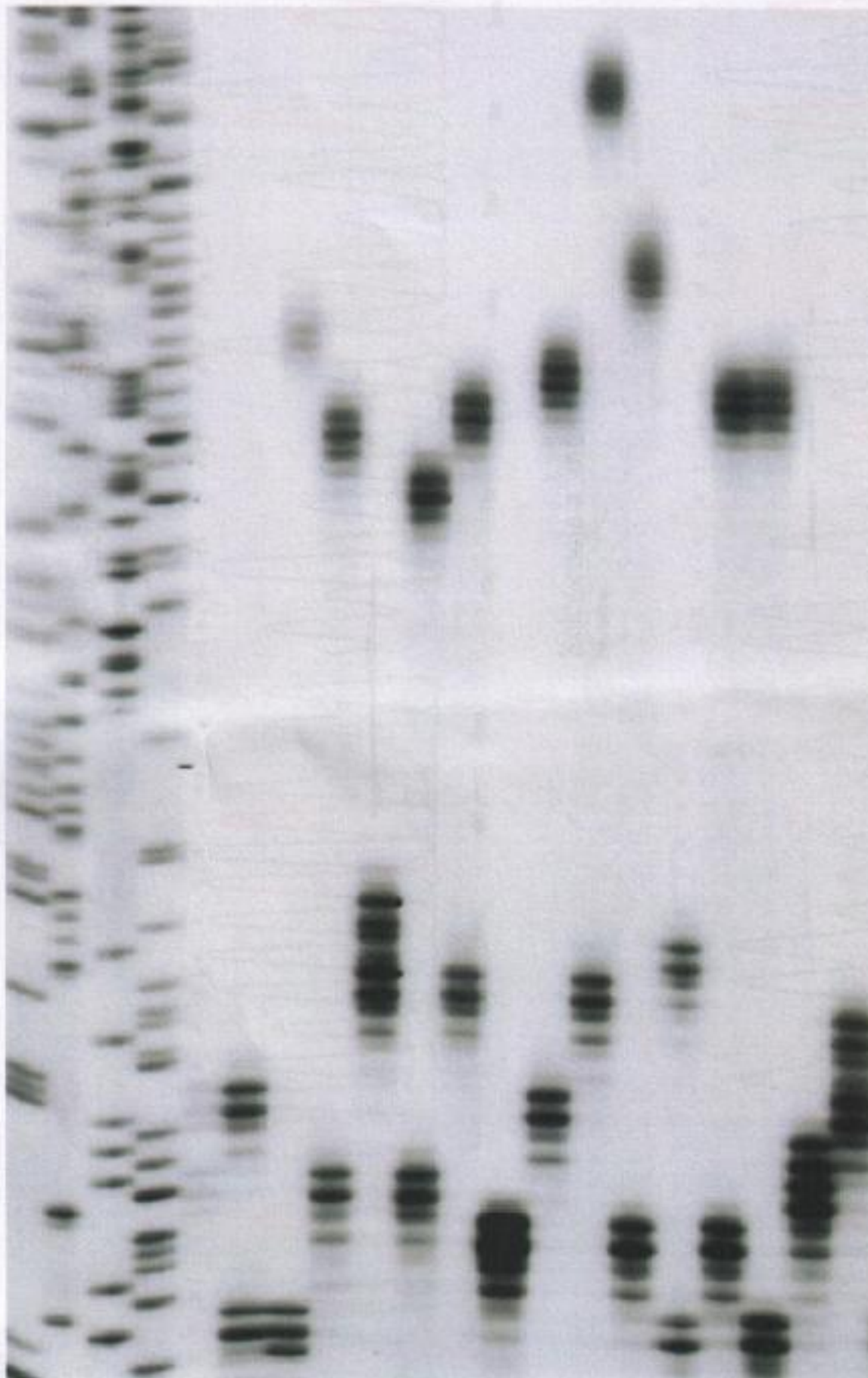
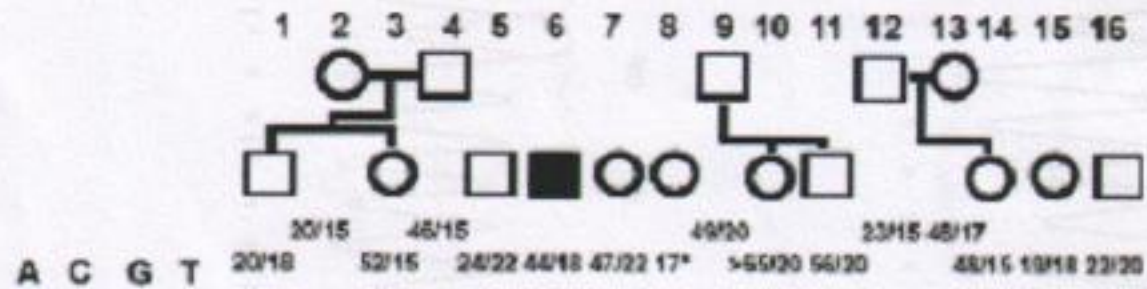
Na zdjęciach pokazano wyniki analizy 9 próbek DNA. Określ ich genotypy w zakresie badanego układu.

Wynik PCR z primerem F1:



Wynik PCR z primerem F2:





Powyżej przedstawiono wynik analizy długości sekwencji o typie STR (CAG_n) w genie huntingtyny wśród członków rodzin w których występuje płasawica Huntingtona. Zaznacz na rodowodach (zamalowując na czarno) osoby, które posiadają patogenną mutację (jedna osoba zaznaczona dla przykładu). Które osoby zachorują najwcześniej?
dane Inst Psych i Neur, dr A Sulek.