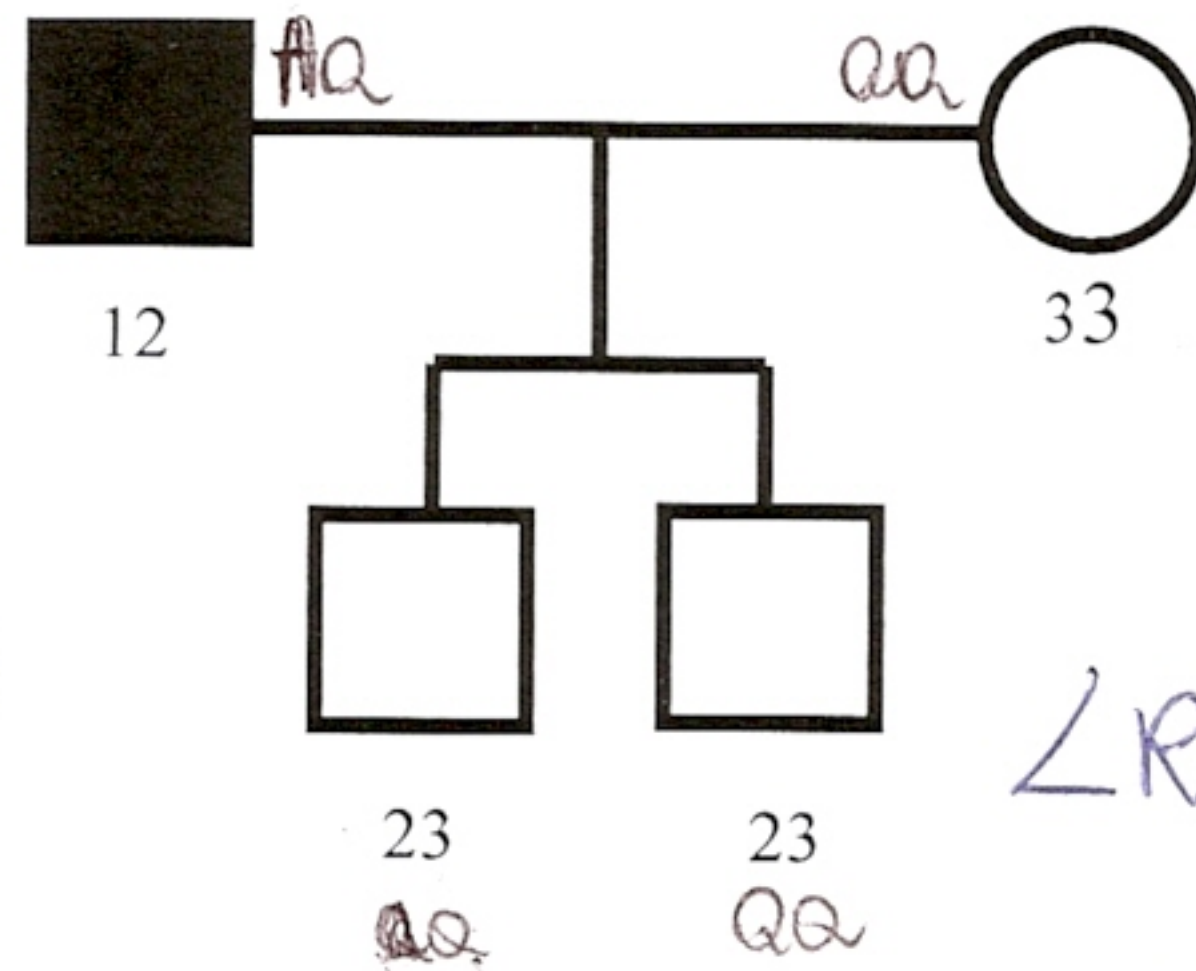


Linkage Zadanie 1

Oblicz iloraz prawdopodobieństw (szanse) i ich logarytm (LOD score) dla hipotezy, że choroba o dziedziczeniu autosomalnym dominującym jest sprzężona z locus A, którego allele oznaczono w przedstawionych poniżej rodzinach. Przyjmij θ (theta)=0

$L_1 = 4p \times (0,5 \cdot \theta)^2$
 $L_2 = 4p \times (0,5 \times 0,5)^2$
 $LR = \frac{0,25}{0,0125} = \frac{1}{4} \cdot \frac{16}{1} = 4$
 $LOD = \log_{10} LR$



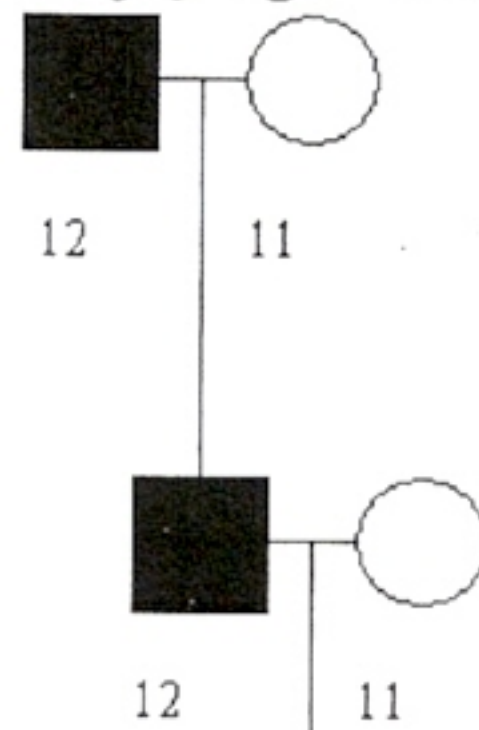
$L_1 = 4p \times \theta^2 \times [0,5(1-\theta)]^2$
 $L_2 = 4p \times (0,5 \times 1)^2$
 $LR = \frac{4p [0,5 - 0,5\theta]^2}{4p (0,5 \times 0,5)^2} = \frac{0,25}{0,0125}$

2

Linkage Zadanie 2

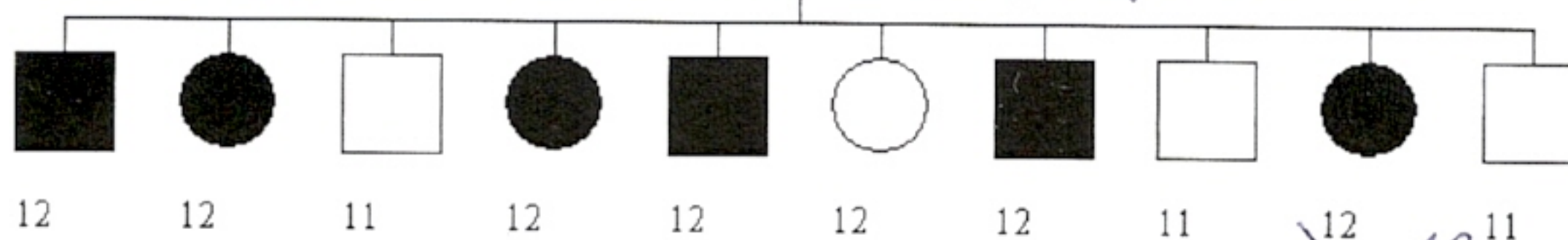
Oblicz iloraz prawdopodobieństw (szanse) i ich logarytm (LOD score) dla hipotezy, że choroba o dziedziczeniu autosomalnym dominującym jest sprzężona z locus A, którego allele oznaczono w przedstawionych poniżej rodzinach. Przyjmij θ (theta) = 0,05, 0,1, 0,2. Jakie wnioski na temat lokalizacji genu wywołującego chorobę można wyciągnąć z obliczeń?

$L_1 = 4p \times 0,5 \times (1-\theta) \times 0,5$
 $L_2 = 4p \times 0,5^2$



$L_1 = (4p \times 0,5) \times [0,5(1-\theta)]^2 + 4p \times 0,5^2$
 $L_2 = 4p \times (0,5 \times 0,5)^2 = 4p \times \frac{1}{16}$
 $LR =$

dla 0,05
 $LR = 32,3$

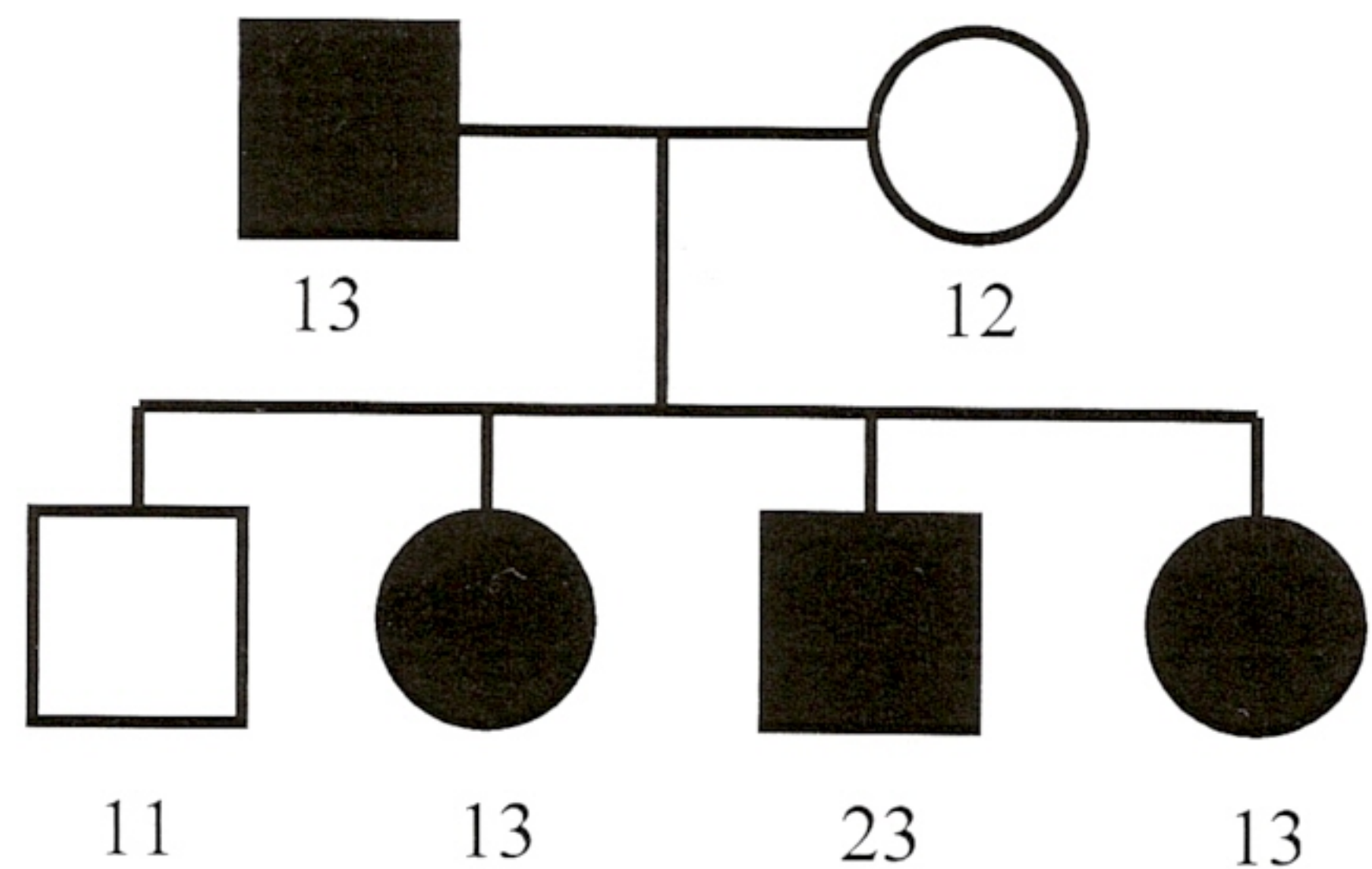
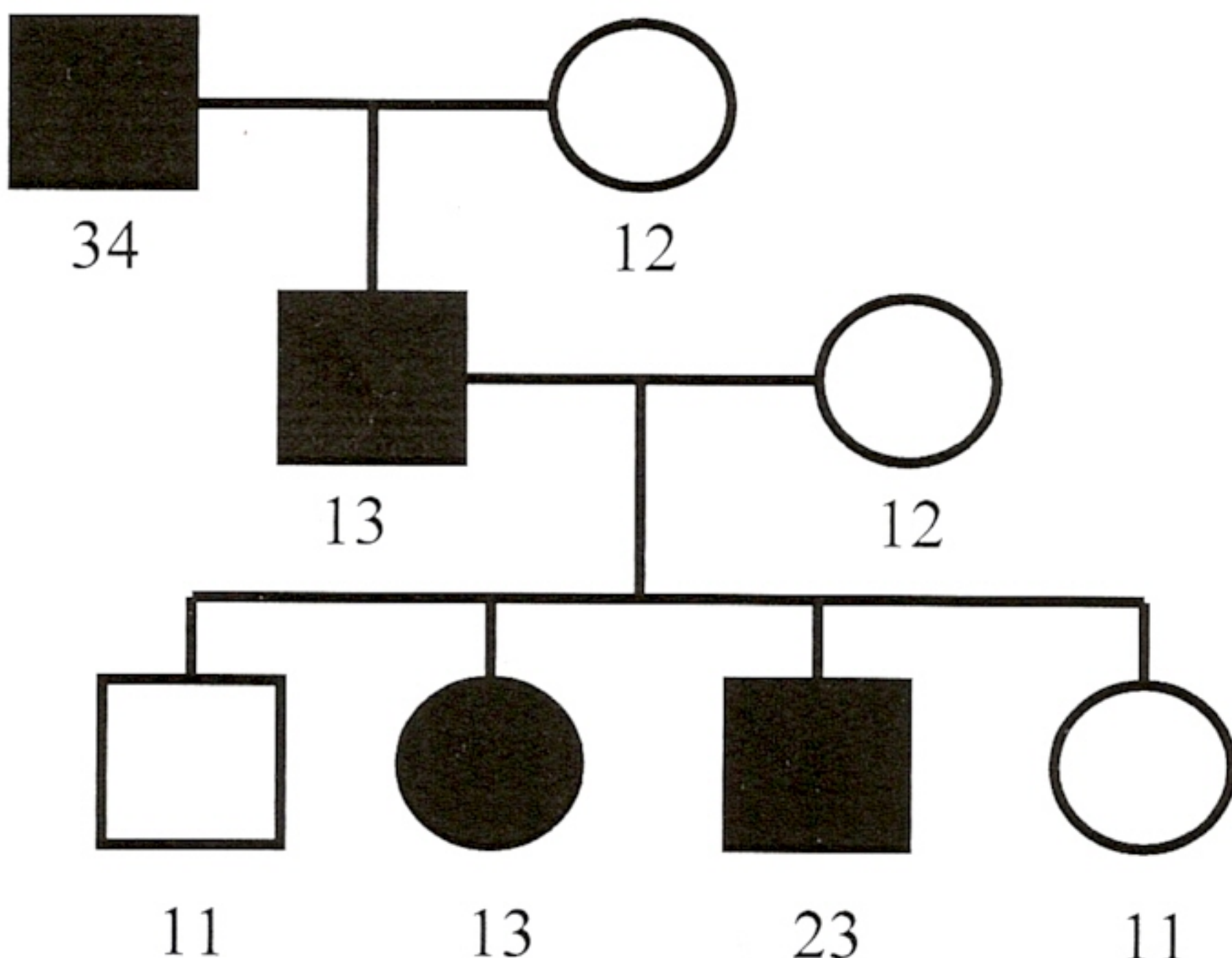


$L_1 = 4p \cdot 0,5 \cdot 0,25 + 4p \cdot 0,5 = 4p \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{4} + 4p \cdot \frac{1}{2} = 4p \cdot \frac{1}{8} + 4p \cdot \frac{4}{8} = 4p \cdot \frac{5}{8} = 4p \cdot \frac{10}{16}$

$LOD = 1$
 $LR = \frac{10/16}{1/16} = \frac{10}{1} = 10$

Linkage Zadanie 3

Oblicz iloraz prawdopodobieństw (szanse) i ich logarytm (LOD score) dla hipotezy, że choroba o dziedziczeniu autosomalnym dominującym jest sprzężona z locus A, którego allele oznaczono w przedstawionych poniżej rodzinach. Przyjmij θ (theta)=0. Zakładając, że w powyższych rodowodach występuje ta sama choroba jaki jest łączny LOD score?



$$\text{LOD score} \geq 3 \quad (\text{LR} \geq 1000)$$

jest sprzężenie

$$\text{LOD score} \leq -2 \quad \text{LR} \leq \frac{1}{100}$$

brak sprzężenia

$$\text{LOD score} \geq -2, < 3$$

wynik nieznaczący

Zmętki bada się w rodzinach

Im więcej sprzężeń, tym więcej różnych alleli w rodzinach
wyniki można sumować

$$\text{LR}_{\text{całokształt}} = \text{LR}_1 \times \text{LR}_2 \times \dots \times \text{LR}_n$$



$$\text{Lod}_{\text{całokształt}} = \text{Lod}_1 + \text{Lod}_2 + \dots + \text{Lod}_n$$

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

Zastosowanie:

- ustalanie wzajemnego położenia loci
- mapowanie genomu z użyciem markerów (liczby)
- lokalizacja ~~loci~~ loci odpowiedzialnych za choroby
- „pośrednia” diagnostyka obecności mutacji

Zad1)

$$L_p = 2A a \cdot a^2$$

$$\begin{aligned} L_1 &= 0,5 \left(L_p \cdot (0,5 \cdot (1-\theta)) \cdot 0,5 \cdot (1-\theta) \right) + \\ &+ 0,5 \left(L_p \cdot 0,5 \cdot \theta \cdot 0,5 \cdot \theta \right) = \\ &= 0,5 \left[L_p \cdot 0,5^2 (1-\theta)^2 \right] + 0,5 L_p \cdot 0,5^2 \cdot \theta^2 = \\ &= 0,5 L_p \cdot 0,5^2 \left[(1-\theta)^2 + \theta^2 \right] \end{aligned}$$

$$L_2 = L_p \cdot 0,5^2 \cdot 0,5^2$$

$$\text{LR} = \frac{0,5 \cdot [(1-\theta)^2 + \theta^2]}{0,5^4} = \frac{1}{0,5} = 2$$

$$\text{Log} = 0,3$$

Wada)

29.09.2000

ANALIZA SPRZĘŻENIA

Dystans pomiędzy loci w genetyce określa się poprzez
ciężkość rekombinacji θ (theta)

$$0 \leq \theta \leq 0,5$$

Segregacja alleli dwóch genów - czym bliżej są położone

SPRZĘŻENIE - typowa segregacja dwóch loci / alleli
zw. z położeniem na jednym chromosomie

Analiza spr. opiera się na porównaniu 2 prawdop.
podobieństw: obliczeniu LR

L_1 - prawdo. odnowodu zakłada się sprzężenie

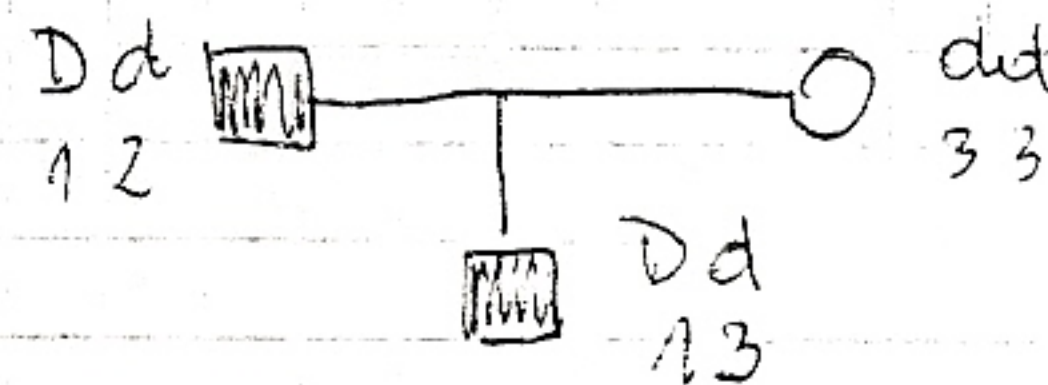
L_2 - " " " " " " brak " " " "

Analiza sprzężenia wymaga przyjęcia założenia - parametrów

- typ dziedziczenia
- penetracja
- heterozygność
- mutacje genu

kluczowy parametr θ

$$1) L_p = 2 \cdot D \cdot d \times d^2$$



$$L_1 = L_p \times 0,5 \times (1 - \theta) \times 1 \times 1$$

→ jest sprzężenie, nie została rekombinacja jeśli są przekazywane razem (θ - wartość rekomb.)

$$L_2 = L_p \times 0,5^2 \times 1 \times 1$$

↳ brak spr.

$$LR = 0,5 (1 - \theta) / 0,5^2 = (1 - \theta) / 0,5$$

jeśli $\theta = 0$ LR = 2

Zakładając że D i d ma ten sam sprzężenie i u ojca A i D są na jednym chromosomie w odległości θ

2) loci A i D na różnych chromosomach

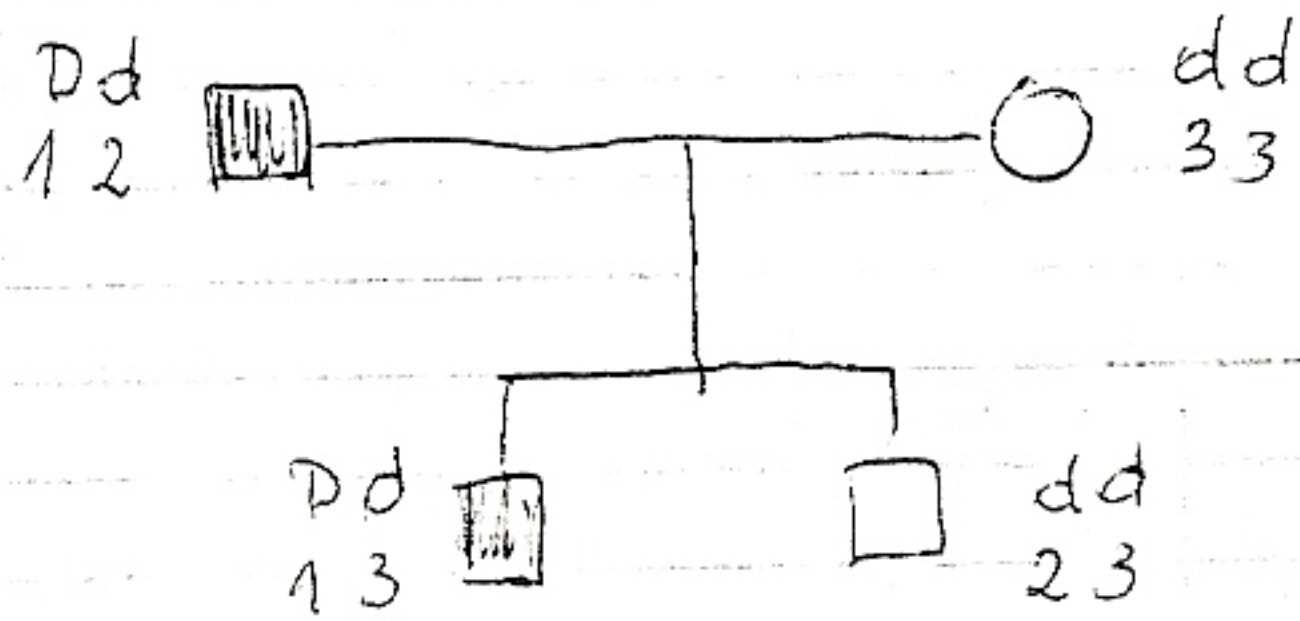
$$L_1 = L_p \times 0,5 \times \theta \times 1 \times 1$$

$$L_2 = L_p \times 0,5 \times 0,5 \times 1 \times 1$$

$$LR = \frac{0,5 \times \theta}{0,5^2} = \frac{\theta}{0,5}$$

jeśli $\theta = 0,1$ LR = 0,2

3) $L_p = 2Dd$



nie widać rekombinacji

szeregowo → $L_1 = 0,5 (L_p \times 0,5 \times (1-\theta) \times 1 \times 1 \times 0,5 \times (1-\theta) \times 1 \times 1) + 0,5 (L_p \times 0,5 \times \theta \times 1 \times 1 \times 0,5 \times \theta \times 1 \times 1) =$

$= 0,5 \times L_p \times 0,5^2 ((1-\theta)^2 + \theta^2)$

brak szeregowej → $L_2 = L_p \times 0,5^2 \times 0,5^2$

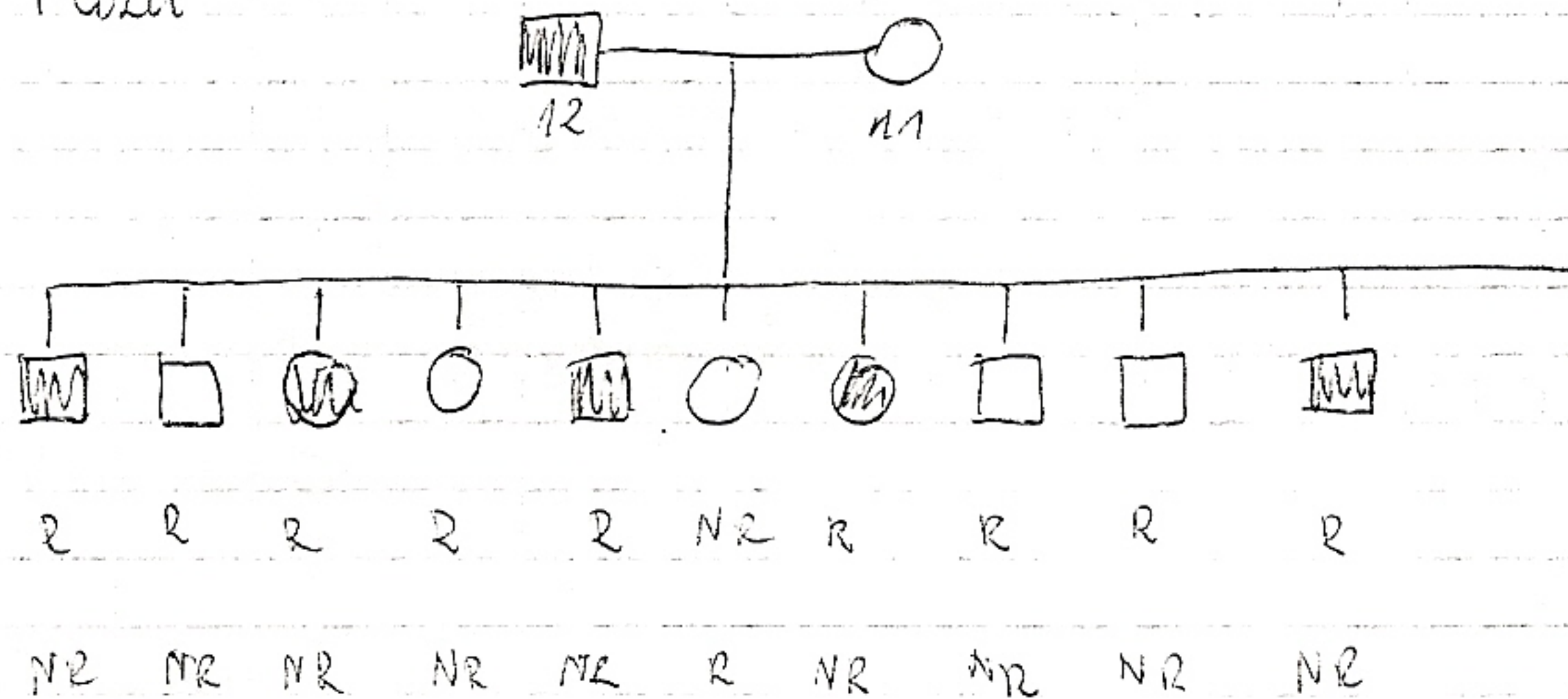
$LR = 0,5 \times ((1-\theta)^2 + \theta^2) / 0,5^2$

Prawda. przy założeniu braku sprzężenia jest takie samo jak

prawda. przy aut. obciążeniu sprzężenia przy $\theta = 0,5$

$LR = \frac{L(\text{pedigree} | \theta = x)}{L(\text{pedigree} | \theta = 0,5)}$

Faza



$LR = \frac{1}{2} \left(\underbrace{\frac{(\theta^2 (1-\theta)^{nr})}{(\theta=0,5)^n}}_{\text{faza 1}} + \underbrace{\frac{(\theta^{nr} (1-\theta)^{nr})}{(\theta=0,5)^n}}_{\text{faza 2}} \right)$

Pojęcie fazy - faza znana

$\frac{(\theta^{nr} (1-\theta)^{nr})}{(\theta=0,5)^n}$

Lod score - wygodniejsza forma przedstawiania LR

$Lod = \log_{10} LR$