

KODUSED ÜLESANDED

Lahendada võiks proovida vähemalt 7-t alljärgnevalt toodud 9-st ülesandest!

Ülesanne 1.

Peatükis 2.1 kirjeldatud lahknemissuhete analüüs töötab ka siis, kui hüpoteetilisi geene on enam kui üks – siis tuleb lihtsalt lisaks Mendeli I ja II seadusele rakendada teoreetiliste sageduste arvutamisel ka Mendeli III seadust. Alljärgnevalt üks näide taolisest analüüsist iseseisvaks läbilahendamiseks.

Mesilaste vastsed arenevad kärjekannudes ning neid hooldavad töomesilased. Töomesilaste ülesanne on haiged või surnud vastsed kõrvaldada, et tagada hügieeniline keskkond.

Selles tegevuses on kaks geneetiliselt kontrollitud etappi:

- (1) haiget vastset sisaldava kärjekannu avamine;
- (2) vastse eemaldamine kärjekannust.

Osa mesilasi on aga nn ebahügieenilised ning jätvavad haiged või surnud vastsed kõrge.

Kui ristata ebahügieenilisi mesilasi hügieenilistega (mõeldud on puhtaid liine, st et nii hügieenilised kui ka ebahügieenilised mesilased on saanud paljude põlvkondade vastavate omadustega mesilaste järjestikuse ristamise tulemusel ja on seega homosügootsed), on kõik järglased ebahügieenilised, mis näitab, et ebahügieeniline käitumine on dominantne tunnus.

Selgitamaks täpsemalt mesilaste hügieenilisuse geneetilisi tagamaid, ristati saadud järglasi uuesti hügieeniliste mesilastega.

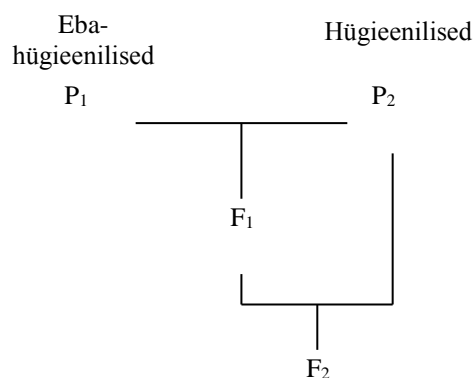
Katse skeem on kujutatud kõrvaloleval joonisel ja tulemused on kokku võetud järgmises tabelis.

n_i	Ristandmesilaste (F2) tüüp				Kokku
	Hügieen.	Ebahüg. ¹	Ebahüg. ²	Ebahüg. ³	
	110	98	87	105	400

¹ avavad kärjekannud, kuid ei kõrvalda sealt nakatunud vastseid,

² ei ava kärjekanne, kuid kõrvaldavad nakatunud vastseid avatud kärjekannudest,

³ ei ava kärjekanne ega kõrvalda vastseid.



Kas antud katse põhjal saab ümber lükata teadlaste peades tekkinud hüpoteesi, et mesilaste hügieenilisus on määratud kahe dialleelse lookuse poolt, kus üks paar alleele kontrollib kärjekannu avamist, teine aga vastsete kõrvaldamist?

Ülesanne 2.

CCR-5 on kemokiini retseptor, mis võimaldab HIV-viirusel nakatada organismi viiruste eest kaitsma pidavaid CD4+ T-rakke (nn tapjarakke) ning on sestap vajalik AIDS-i arenguks. CCR-5 geeni 32. aluspaari deletsioon põhjustab vigaste aminohapete kodeerimise, mis toob kaasa retseptori normaalse töö katkemise ja ehk ka kaitse HIV-i vastu. Viimasel juhul võiks AIDS-ivabadel inimestel esineda enam kahekordseid deletsioone (mõlemas homoloogses kromosoomis) kui võiks eeldada deletsiooniga ja ilma geenide juhuslikul kombineerumisel.

Uuring viidi läbi aastaid AIDS-ile eksponeeritud kuid seni seda tõbe mitte külge saanud meeste hulgas. Kokku 212-st AIDS-ivabast mehest olid 4 kahekordse deletsiooniga CCR-5 geeni 32. positsioonis (genotüübiga --), 33 ühekordse deletsiooniga (genotüübiga +-) ja 175 deletsioonita (kahe normaalse alleeliga ++).

Kas deletsioon CCR-5 geeni 32. positsioonis võib kaitsta AIDS-i vastu? Vastake küsimusele nii täpse binoomjaotusel baseeruva testi kui ka tõepärasuhte testi alusel.

Ülesanne 3.

Näidake, et kui ristsiirde võimalikud toimumiskohad järgivad statsionaarset Poissoni protsessi, siis järgivad Poissoni protsessi ka juhuslikult valitud meiosisil toimuvate ristsiirete asukohad (eeldame inter-ferentsuse puudumist).

Vihjed. Jagame kromosoomi mittelõikuvateks lõplikuks arvuks intervallideks I_1, I_2, \dots, I_k . Tähistagu $N(i)$ ristisirede võimalike toimumiskohtade (kiasmide) arvu intervallis I_i ja $M(i)$ juhuslikult valitud meiosisil toimunud ristisirete arvu intervallis I_i .

Vaja on näidata, et ristisirete arvud $M(i)$ on sõltumatud ja $M(i) \sim P(d_i)$, st et $M(i)$ on Poissoni protsess (d_i – intervalli I_i pikkus).

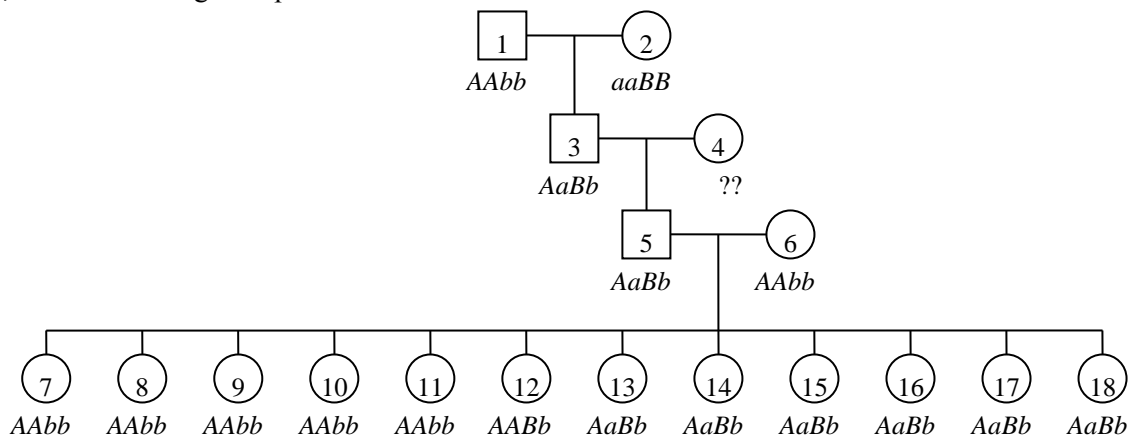
Ja veel – et eeldasime interferentsuse puudumist, siis igas potentsiaalses kohas toimub ristisire tõenäosusega $\frac{1}{2}$.

Ülesanne 4.

Tuletage Carter-Falconeri kaardistamisfunktsiooni avaldis geneetilisele kaardile vastava kauguse x leidmiseks rekombinatsioonimäärast r_x , võttes diferentsiaalvõrrandis $c_0 = (2r_x)^3$ marginaalseks koos-esinemise kordajaks $c_0 = (2r_x)^3$. Kasutades tuletatud avaldist, leidke rekombinatsioonimäärale 22% vastav kaugus geneetilisel kaardil.

Ülesanne 5.

Võtame vaatluse alla järgneva sugupuu (sigade oma). Sugupuu alumises osas on kahekordselt heterosügootne kult (5) paaritunud kahekordselt homosügootse emisega (6), tulemusena on sündinud 12 põrsast, kes on kõik ka genotüpiseeritud.



Arvutage tõepärafunktsiooni $L(r; n, k)$ väärtus põrsaste genotüüpide tarvis, võttes rekombinatsioonimäärat r väärtusteks 0; 0,01; 0,1; 0,2 ja 0,5. Leidke ka vastavad tõepärasuhte statistiku $\Lambda(r)$ ja LOD-skoori $LOD(r)$ väärtused.

Arvutused teostage järgimistel tingimustel.

- (a) Eeldage, et kuldi 5 järjestatud genotüüp on kujul $Ab|aB$. Arvutage selle juhu jaoks ka rekombinatsioonimäärat suurima tõepära hinnang.
- (b) Eeldage, et kuldi 5 genotüübi haplotüüpideks jagunemine (ahelduse faas) ei ole teada (eirake kuldi 5 vanemaid). Arvutage täiendavalt (järglaste genotüüpide alusel) kuldi 5 järjestatud genotüüpide $Ab|aB$ ja $AB|ab$ tõenäosused, võttes rekombinatsioonimääraks $r = 0,4$.
- (c) Kasutage kogu sugupuu informatsiooni, eeldades täiendavalt, et kuldi 5 mitteteadaolev ema 4 on valitud juhuslikult populatsioonist, kus $P(A) = 0,8$ ja $P(B) = 0,2$.

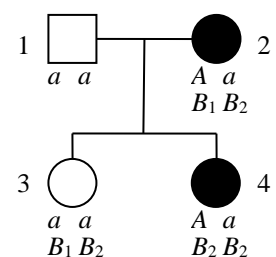
Ülesanne 6.

Võtame vaatluse alla kahe haige indiviidiga perekonna, kus isa ei ole genotüpiseeritud. Eeldame, et haigus on põhjustatud täielikult dominantse alleeli A poolt (kõik Aa ja AA indiviidid on haiged) ning haiged indiviidid on haiguslookuse osas heterosügootsed.

Tuletage tõepärafunktsiooni

$$L(\theta) = \sum_{\mathbf{g}} \prod_{i=1}^n P(y_i | g_i, \mathbf{f}) \prod_{i \in F} P(g_i) \prod_{j \in NF} P(g_j | g_{F_j}, g_{M_j})$$

avaldis toodud sugupuu tarvis ning leidke LOD -skoori väärtus kohal $r = 0$.



Ülesanne 7.

Analoogselt näitele peatükis 3.3 konstrueerige regressioonivõrrand modelleerimaks genotüübiga $A_1B_2|A_1B_2$ järglase fenotüübiväärtust markerist A 2 cM võrra markeri B pool asuva dialleelse QTL-i eeldusel. Rekombinatsioonimäärad leidke binomiaalse kaardistamisfunktsiooni alusel (võttes potentsiaalsete ristsiirete asukohtade arvuks $N = 2$). QTL-alleeli Q_1 sagedus populatsioonis on $P(Q_1) = 0,2$ ning QTL-alleelide ja markeralleelide kombinatsioonid on aegade jooksul tekkinud juhuslikult.

Ülesanne 8.

Olgu meil vaatluse all marker alleelidega a_1, a_2, \dots, a_k sagedustega vastavalt p_1, p_2, \dots, p_k ning kaks indiviidi. Tähistagu X_1 ja X_2 alleeli a_1 arvu vastavalt esimesel ja teisel indiviidil (et mõlema indiviidi puhul on tegu eeldatavalt diploidse organismiga, siis $X_i = 0, 1, 2$). Näidake, et Hardy-Weinbergi tasakaalu korral kehtivad seosed:

$$\begin{aligned} D(X_i) &= 2p_i(1 - p_i), \\ \text{Cov}(X_1, X_2) &= 2\phi p_1(1 - p_1), \\ r(X_1, X_2) &= 2\phi, \end{aligned}$$

kus ϕ on vaatluse all olevate indiviidide vaheline suguluskoefitsient.

Märkused. Kahe indiviidi, i ja j , vaheline suguluskoefitsient võrdub tõenäosusega, et juhuslikult valitud alleel indiviidi i genotüübist on päritolult identne indiviidi j vastava alleeliga. Kaks alleeli on identsed päritolult (ibd – *identical by descent*), kui nad on ühise eellase vastava alleeli füüsilised koopiad.

Ülesanne 9.

Uurime haigust X . Tuvastamaks selle haiguse geneetilist determineeritust, on meil homogeenset populatsiooni võetud vaatluse alla 25 haiget ja 25 tervet indiviidi ning määratud nende genotüübid haigusega arvatavalt assotsieeruva geeni (markeri) suhtes. Alleelisagedused haigetel ja tervetel on toodud järgnevas tabelis.

	Alleel							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Terved	13	9	4	4	5	8	1	6
Haiged	21	8	6	10	0	2	3	0

- Viige nende andmete alusel läbi χ^2 -test ja leidke olulisuse tõenäosus, lähtudes esmalt statistiku jaotumisest asümptootiliselt χ^2 -jaotusega nullhüpoteesi kehtides, ning seejärel ka permutatsioonitesti kasutades.
- Lõhkuge toodud 2×8 -tabel kaheksaks 2×2 -tabeliks (üks 2×2 -tabel iga alleeli kohta, eeskiri: “on alleel i versus ei ole alleeli i ”). Arvutage χ^2 -statistiku väärtus kõigi nende tabelite korral ning leidke suurimale statistiku väärtusele vastav olulisuse tõenäosus, eeldades, et leitud statistik on nullhüpoteesi kehtides ligikaudu χ^2 -jaotusega; kasutage seejuures Bonferroni korrigeerimist.

Märkused. Bonferroni korrigeerimine (test) on mitmese testimise (võrdlemise) protseduur, kus, saavutamaks kõigi g võrdluse peale kokku maksimaalset eksimise tõenäosust α , võetakse igal üksikul testil olulisuse nivooks α/g .

Permutatsioonitest seisneb esialgse analüüsi paljukordses kordamises juhuslikult ümberpaigutatud andmetega (antud juhul peaks juhuslikult permuteeruma haigestumise andmed üle alleelide). Kõigil kordadel arvutatud teststatistiku väärtuste alusel leitakse statistiku empiiriline jaotus ja valitud olulisuse nivoole vastav kriitiline väärtus, mida siis võrreldakse reaalselt andmete alusel leitud teststatistikuga.