

## Informace k datovému souboru VDR\_hypotrofie\_plodu.xls

Nedostatek vitamínu D je známý rizikový faktor pro vznik různých onemocnění, např. rakovina, cukrovka, srdeční a ledvinové choroby, autoimunitní onemocnění apod. Máme k dispozici data, s jejichž pomocí se budeme snažit nalézt souvislosti mezi vitamínem D a jeho metabolismem u těhotných žen ve vztahu k morbiditám vyskytujícím se v těhotenství. Konkrétně se jedná o **hypotrofii plodu**, **preeklampsii**, a **mutaci v genu pro enzym MTHFR** - methylenetetrahydrofolátreduktáza.

VDR neboli receptor vitamínu D patří do velké skupiny nukleárních **receptorů** a **transkripčních faktorů**. VDR zprostředkovává biologické efekty vitamínu D. Reguluje expresi až 500 genů z více než 20000 genů lidského genomu. Gen pro VDR obsahuje 11 **exonů**. V populaci existuje řada variant genu pro VDR – hovoříme o **polymorfismu**. Polymorfismy byly pojmenovány podle **restrikčních endonukleáz** použitých pro jejich detekci, a to ApaI, BsmI, CDx, Fok I, Taq I. Polymorfismy se nacházejí na různých exonech. Pro alelový polymorfismus Apa I rozeznáváme alely AA, AC, CC, pro Bsm I a CDx TT, TC, CC a pro Fok I a Taq I alely GG, GA, AA.

**Hypotrofie** znamená, že hmotnost plodu je nízká vzhledem ke gestačnímu věku, tj. je pod 10. percentilem či více než dvě směrodatné odchylky pod průměrem pro daný gestační věk. Gestační věk je počet týdnů strávený v děloze od početí.

**Preeklampsie** neboli pozdní gestóza či těhotenská toxikóza je onemocnění, které se projevuje otoky, hypertenzí, sníženou funkcí ledvin a v nejzávažnějších případech i křečovitými stavy. Ohrožuje matku i dítě.

**Mutace v genu pro MTHFR** zvyšuje riziko rozštěpových vad u plodu.

**Receptor** je bílkovina umístěná v buňce, která se váže na specifické molekuly - ligandy, jako neurotransmitery, hormony nebo ostatní látky, a spouští buněčnou odezvu na tyto ligandy.

**Transkripční faktor** má schopnost spouštět transkripci DNA.

**Exon** je část sekvence nukleové kyseliny (DNA či RNA), podle níž se obvykle tvoří v procesu translace bílkovina.

**Translace** je sekundární proces syntézy bílkovin (část procesu genové exprese).

**Polymorfismus** je stav, kdy v populaci existují pro určitý znak aspoň dvě alely a zároveň frekvence jeho výskytu přesahuje 1 %.

**Restrikčních endonukleáza** je enzym, který štěpí DNA na tzv. restrikčních místech.

### **Hardy-Weinbergův zákon**

Tento zákon vyjadřuje vztah mezi četnostmi genotypů v populaci za určitých podmínek (populace je dostatečně velká a panmiktická, neprobíhají v ní migrace ani mutace a selekce. Jsou-li tyto podmínky splněny, je populace v genetické rovnováze.

Uvažujme situaci, kdy sledujeme gen se dvěma alelami A (dominantní) a a (recesivní). Pravděpodobnost výskytu alely A označíme p, pravděpodobnost výskytu alely a označíme q. Protože předpokládáme, že jsou v populaci jen tyto dvě alely, musí platit  $p + q = 1$ . Pravděpodobnost vzniku nového jedince typu AA (dominantní homozygot) je  $p^2$ , pravděpodobnost vzniku jedince aa (recesivní homozygot) je  $q^2$  a pravděpodobnost vzniku jedince Aa (heterozygot) je  $1 - p^2 - q^2 = 1 - p^2 - (1 - p)^2 = 1 - p^2 - 1 + 2p - p^2 = 2p(1 - p) = 2pq$ . Protože jedinci jiných typů se v populaci nemohou vyskytovat, platí  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ .

### Odhady pravděpodobností p, q pomocí relativních četností

Předpokládejme, že v populaci o n jedincích je N(AA) dominantních homozygotů, N(aa) recesivních homozygotů a N(Aa) heterozygotů. Odhadem pravděpodobnosti  $p^2$  je relativní

četnost  $\frac{N(AA)}{n}$ , tedy  $\hat{p} = \sqrt{\frac{N(AA)}{n}}$  je odhad pravděpodobnosti výskytu dominantního

homozygota,  $\hat{q} = 1 - \hat{p}$  je odhad pravděpodobnosti výskytu recesivního homozygota a  $2\hat{p}\hat{q}$  je odhad pravděpodobnosti výskytu heterozygota.

### Ověření, zda složení populace je v souladu s Hardy – Weinbergovým zákonem

Na hladině významnosti  $\alpha$  testujeme nulovou hypotézu: „zastoupení dvojic alel v dané populaci odpovídá Hardy – Weinbergovu zákonu“ proti alternativní hypotéze. „zastoupení dvojic alel v dané populaci neodpovídá Hardy – Weinbergovu zákonu“.

Pro testování této hypotézy použijeme test dobré shody. Nejprve vypočteme teoretické

četnosti dominantních homozygotů:  $n\hat{p} = n\sqrt{\frac{N(AA)}{n}}$ , recesivních homozygotů:

$n\hat{q} = n\sqrt{\frac{N(aa)}{n}}$  a heterozygotů:  $n2\hat{p}\hat{q} = n\sqrt{\frac{N(Aa)}{n}}$ .

Testová statistika má tvar:

$K = \frac{(N(AA) - n\hat{p})^2}{n\hat{p}} + \frac{(N(aa) - n\hat{q})^2}{n\hat{q}} + \frac{(N(Aa) - n2\hat{p}\hat{q})^2}{n2\hat{p}\hat{q}}$  a za platnosti nulové hypotézy se

asymptoticky řídí rozložením  $\chi^2(2)$ . Kritický obor:  $W = \langle \chi^2_{1-\alpha}(2), \infty \rangle$ . Nulovou hypotézu tedy zamítáme na asymptotické hladině významnosti  $\alpha$ , když  $K \in W$ .