

Interpretace profilu DNA a Baysovská statistika

Člověk, pravděpodobnost a Spravedlnost v Science Café Praha

<https://slideslive.com/38899791/clovek-pravdepodobnost-a-spravedlnost>



Statistika a STR profilování

STR lokus

Mám typický multialelický autozomální STR lokus „A“

- známo je celkem 9 alel (1-9)
- každá z těchto alel má nějakou frekvenci ve studované populaci

1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,02	0,08	0,11	0,24	0,09	0,21	0,15	0,09	0,01

Jak ale vlastně zjistím frekvenci alel v populaci?

→ musím udělat populační studii

Populační studie

„Vezmi reprezentativní vzorek dostatečně velký, aby tvá data byla relevantní, a genotypuj ho.“

Co to je „REPREZENTATIVNÍ VZOREK (VÝBĚR)“?

→ jen sladké mámení... nikdy nemáme plně reprezentativní vzorek dané populace, můžeme se mu jen blížit

Jaké budou hlavní požadavky na reprezentativnost?

Co to je DOSTATEČNĚ VELKÝ“ ?

➤ záleží na nás, s jakou přesností chceme získat údaj o alelických frekvencích - čím větší vzorek, tím přesnější data (tzn. menší SD)

Lze dosáhnout 100% přesnosti?

Populační studie

každou osobu z výběru genotypuji – tzn. stanovím sestavu jejích alel
stanovím četnost výskytu každé alely

- POZOR! – heterozygot 2/3 – započítávám 1x alelu 2 a 1x alelu 3
homozygot 3/3 – započítávám 2x alelu 3

pak stanovím frekvence jednotlivých alel – pro alelu X platí:

$$P(X) = n(X)/N$$

1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	32	44	48	36	42	60	36	4
400	400	400	400	400	400	400	400	400
0,02	0,08	0,11	0,24	0,09	0,21	0,15	0,09	0,01

Populační studie

...tolik stanovení frekvence alel. Toto mohu udělat u jakéhokoli polymorfismu, mohu to udělat u libovolného genetického markeru, biochemického markeru, morfologického markeru, mohu to udělat i pro polymorfismus barvy auta atd.

Ale to je jen začátek!

Už známe frekvence, ale teď musíme ověřit, jak se alely chovají, abychom mohli dále hodnotit

Co je Svatým Grálem populační genetiky?

HW - equilibrium

HW - equilibrium

Co jsou základní předpoklady HWE?

- nekonečná velikost populace
 - žádné mutace
 - žádná selekce
- náhodný pohlavní výběr

HW - equilibrium

NEKONEČNÁ VELIKOST POPULACE

Nekonečnost populace je nezbytným předpokladem, který eliminuje náhodné změny frekvencí alel

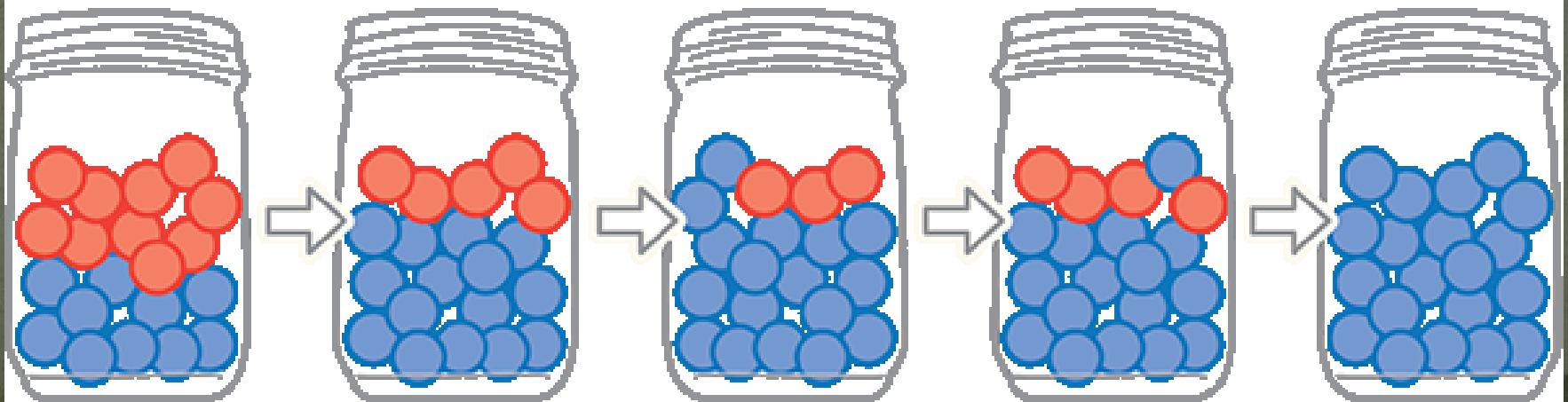
Jak takovým náhodným změnám říkáme?

genetický drift

Každá populace je konečná = je tvořena konečným počtem jedinců, nicméně má-li alespoň rozumnou velikost, je vliv driftu zanedbatelný a HWE poskytuje dobré odhady

Genetický drift

- Proces, kdy dochází k náhodným změnám (posunu = driftu) ve frekvencích alel v dané populaci.
- Není zapříčiněn selekčními tlaky.
- V konečně velkých populacích může genetický drift vést k tzv. fixaci jedné z variantních alel (její frekvence dosáhne 100 %), popř. její eliminaci (frekvence 0 %).



HW - equilibrium

NEEXISTENCE MUTACÍ

Neexistence mutací je dalším nezbytným předpokladem, který eliminuje náhodné změny frekvencí alel

Mohou existovat polymorfní STR lokusy, které nemutují a nikdy nemutovaly?

Opět platí, že dochází-li k mutacím pouze v rozumné míře, je jejich vliv zanedbatelný a HWE poskytuje dobré odhady

HW - equilibrium

NULOVÝ SELEKČNÍ TLAK

Neexistence selekce je nezbytným předpokladem, který eliminuje nenáhodné změny frekvencí alel

Jednotlivé alely samy o sobě nesmějí přinášet nějakou selekční výhodu respektive nevýhodu

Existují STR lokusy, které selekční (ne)výhodu přinášejí?

Pokud samy alely nejsou předmětem selekce, nesmí se tímto předmětem selekce stát ani nepřímo – nesmí existovat genová vazba mezi daným STR lokusem a nějakým funkčním genem, který je selektován

Jak nazýváme tuto „nepřímou selekci“?

genetický draft = selekce na pozadí

Genetický draft

- zvýšení frekvence alely díky genetické vazbě s výhodnou mutací
- selekční vymetení („selective sweep“) = snížení genetické variability v okolí výhodné mutace
- zvyšuje míru vazebné nerovnováhy v populaci

Selekce na pozadí

- snížení frekvence alel díky genetické vazbě s nevýhodnou mutací
- Také vede ke snížení genetické variability v populaci, není však tak výrazné, jako u selekčního vymetení.

HW - equilibrium

Multialelický autozomální STR lokus - několik jednoduchých úloh:

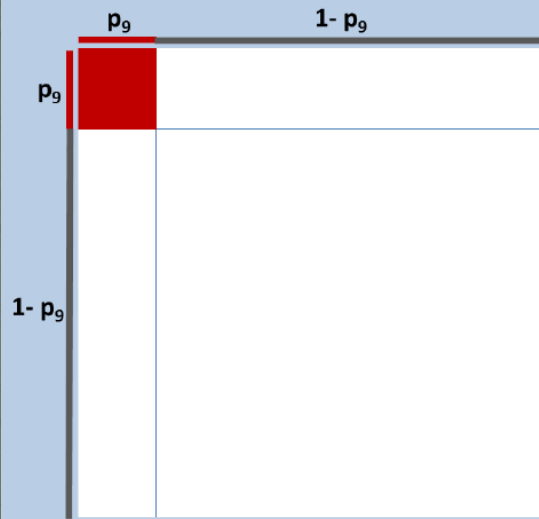
1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,02	0,08	0,11	0,24	0,09	0,21	0,15	0,09	0,01

1. kolik % je v populaci osob s genotypem 9/9 ?
2. kolik % osob má alespoň jednu alelu 4 ?
3. kolik % osob má právě jednu alelu 8 ?
4. kolik % spermií v celé populaci nese alelu 7 ?

HW - equilibrium

1. kolik % je v populaci osob s genotypem 9/9 ?

1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,02	0,08	0,11	0,24	0,09	0,21	0,15	0,09	0,01



$$P = p_9 \times p_9 = p_9^2$$

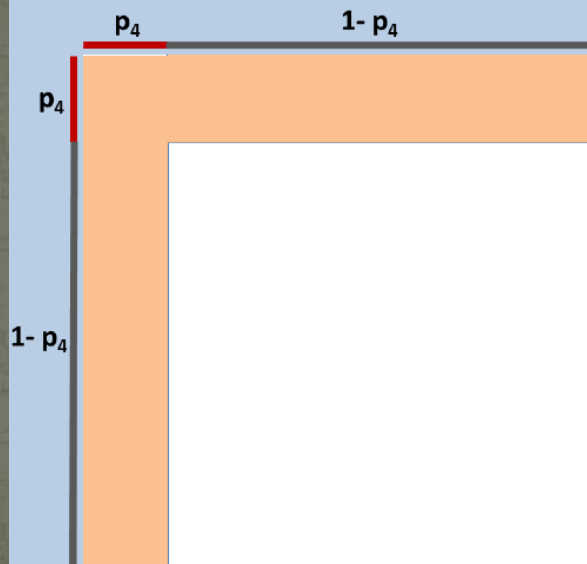
$$P = 0,01 \times 0,01 = \mathbf{0,0001}$$

0,01%

HW - equilibrium

2. kolik % osob má alespoň jednu alelu 4 ?

1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,02	0,08	0,11	0,24	0,09	0,21	0,15	0,09	0,01



$$P = (p_4 \times p_4) + 2(p_4 \times 1-p_4)$$

$$P = 2p_4 - (p_4 \times p_4)$$

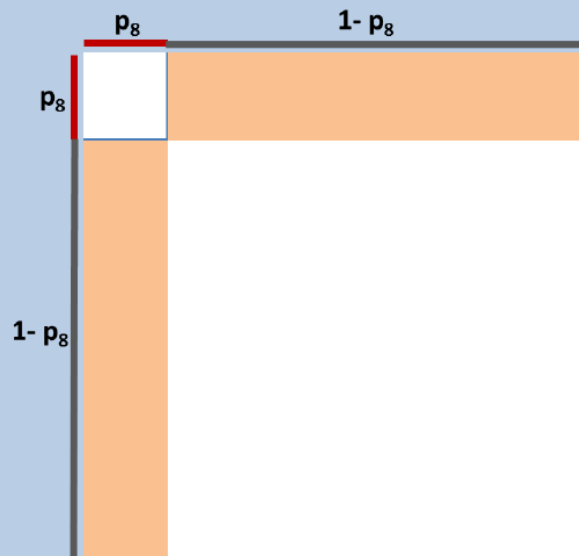
$$P = 1 - (1 - p_4)^2$$

$$P = 0,4224 \quad 42,24\%$$

HW - equilibrium

3. kolik % osob má právě jednu alelu 8 ?

1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,02	0,08	0,11	0,24	0,09	0,21	0,15	0,09	0,01



$$P = 2 \times (1-p_8) \times p_8 = 2(p_8 - p_8^2)$$

$$P = 0,1638$$

16,38%

HW - equilibrium

4. kolik % spermií v celé populaci nese alelu 7 ?

1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,02	0,08	0,11	0,24	0,09	0,21	0,15	0,09	0,01

$$P = p_7 = 0,15 \quad 15\%$$

HW - equilibrium

OVĚŘENÍ

mám lokus A s alelami **1** ($p_1=0,1$), **2** ($p_2=0,3$) a **3** ($p_3=0,6$)

genotyp	1/1	2/2	3/3	1/2	1/3	2/3
Očekávaná četnost	0,01	0,09	0,36	0,06	0,12	0,36
Pozorovaná četnost	0,02	0,06	0,39	0,06	0,13	0,34
rozdíl	0,01	0,03	0,03	0	0,01	0,02

musím posoudit, zda tyto rozdíly mezi očekávaným a pozorovaným mohou být pouze dílem náhody, či zda jsou signifikantní a ukazují, že HWE neplatí

jak? - χ^2

HW - equilibrium

Důsledky pro forenzní výpočty

pokud zjistím, že pro lokus HWE neplatí, nemohu počítat frekvence jednotlivých genotypů prostou kombinatorikou; mohu

- a) užívat výrazně komplikovanější výpočty s koeficienty**
- b) vyloučit lokus z testování**

pokud zjistím, že pro lokus HWE platí, pracuji při hodnocení důkazů s frekvencemi tak, jak je počítá HWE

Proč používat statistiku ve forenzní genetice ?

- Ve forenzní genetice nestačí pouhé konstatování shody či neshody DNA profilů.
- Potřebujeme zjistit, jak silným důkazem jsou námi zjištěné výsledky (shoda v 6 lokusech x 24 lokusů)
- Proto používáme statistiku, abychom zjistili, jaká je pravděpodobnost, že výsledky svědčí pro jednu z hypotéz pouze shodou náhod.

Základní zákony pravděpodobnosti

- $\Pr(A)$ – pravděpodobnost jevu A
- $\Pr(A|E)$ – pravděpodobnost, že tvrzení A je pravdivé, za předpokladu, že známe E (důkaz – z angl. evidence)
- Obecně je $\Pr(\text{Tvrzení}|\text{Informace})$

Forenzní důkaz

IDEÁLNÍ

- Má znaky, které jsou unikátní pro individuální osobu
- Tyto znaky se nemění v čase
- Znaky jsou jednoznačně určitelné na různých místech různými experty
- Umožňuje potvrdit přítomnost osoby na místě činu; vyskytuje se vždy, když hypotéza platí, a zároveň se nevyskytuje nikdy jindy
- Má jednoduché a levné zjištění hodnoty znaku

TYPICKÝ

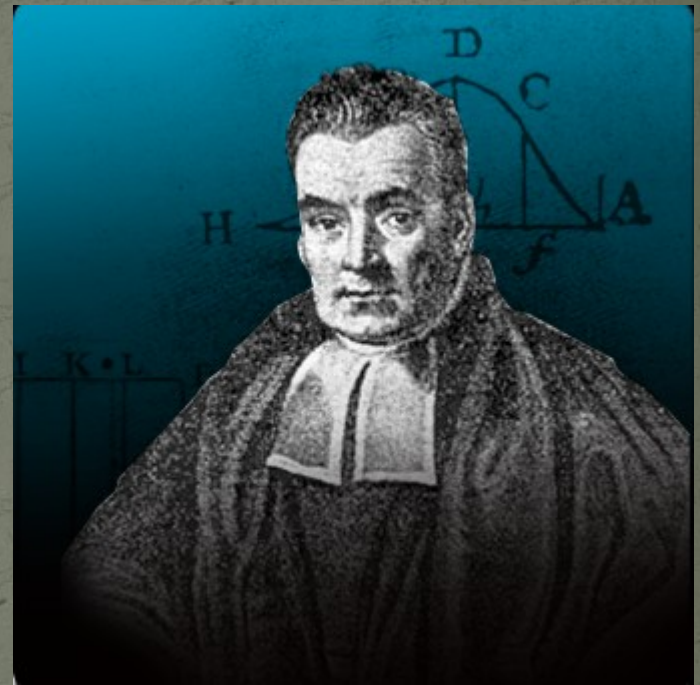
- Znak je přítomen, i když hypotéza není pravdivá (falešná pozitivita testu)
- Znak není přítomen, i když je hypotéza pravdivá (falešná negativita testu)
- Je pravděpodobnější, že se znak vyskytuje, pokud je hypotéza pravdivá

Interferenční logiky

- není doménou vyhrazenou pro znalce, mohou a měli by ji používat všichni účastníci soudního řízení
- znalec nemůže vyvodit závěr (např. krevní skvrnu zanechala určitá osoba, dítě bylo zneužito) na základě jediného důkazu
- vědecký důkaz by měl být zkombinován s dalšími důkazy k případu. Nejlepším způsobem, jak to provést, je použití věrohodnostního poměru, který může být zkombinován s dalšími důkazy prostým vynásobením
- důkaz má váhu jen v takovém kontextu, kdy pomáhá rozlišit mezi hypotézami.
- problémy s vědeckými důkazy vznikají častěji při interpretaci než z experimentálních chyb

Bayesovská inference

- usuzování postaveno na baysevorském teorému
 - úprava pravděpodobnostních očekávání
ve světle nových informací
- postavení si dvou hypotéz H_1 a H_2
- H_n – pravděpodobnost důkazu,
- resp. jak bylo pravděpodobné,
když uvidím důkaz, když platí ta či
ta hypotéza



- T. Bayes (1702 - 1761)-
anglický duchovní