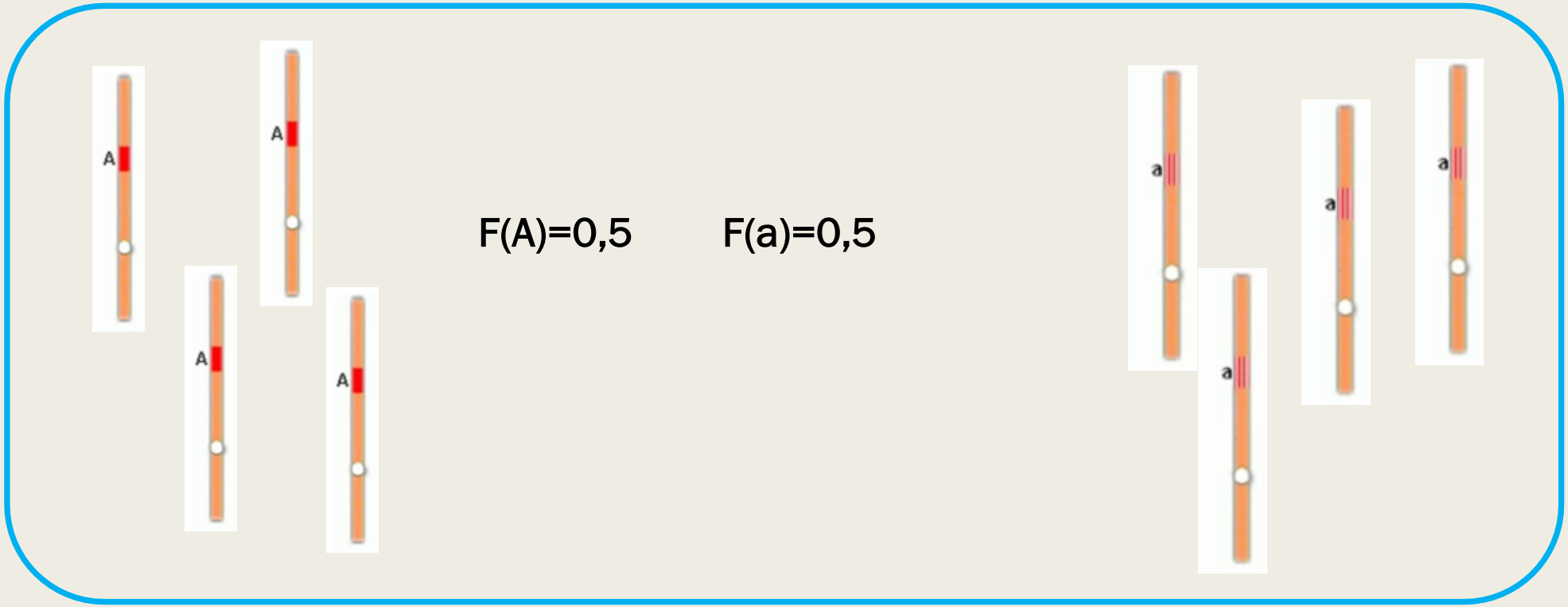
TESTE DE HARDY-WEINBERG

BI0103

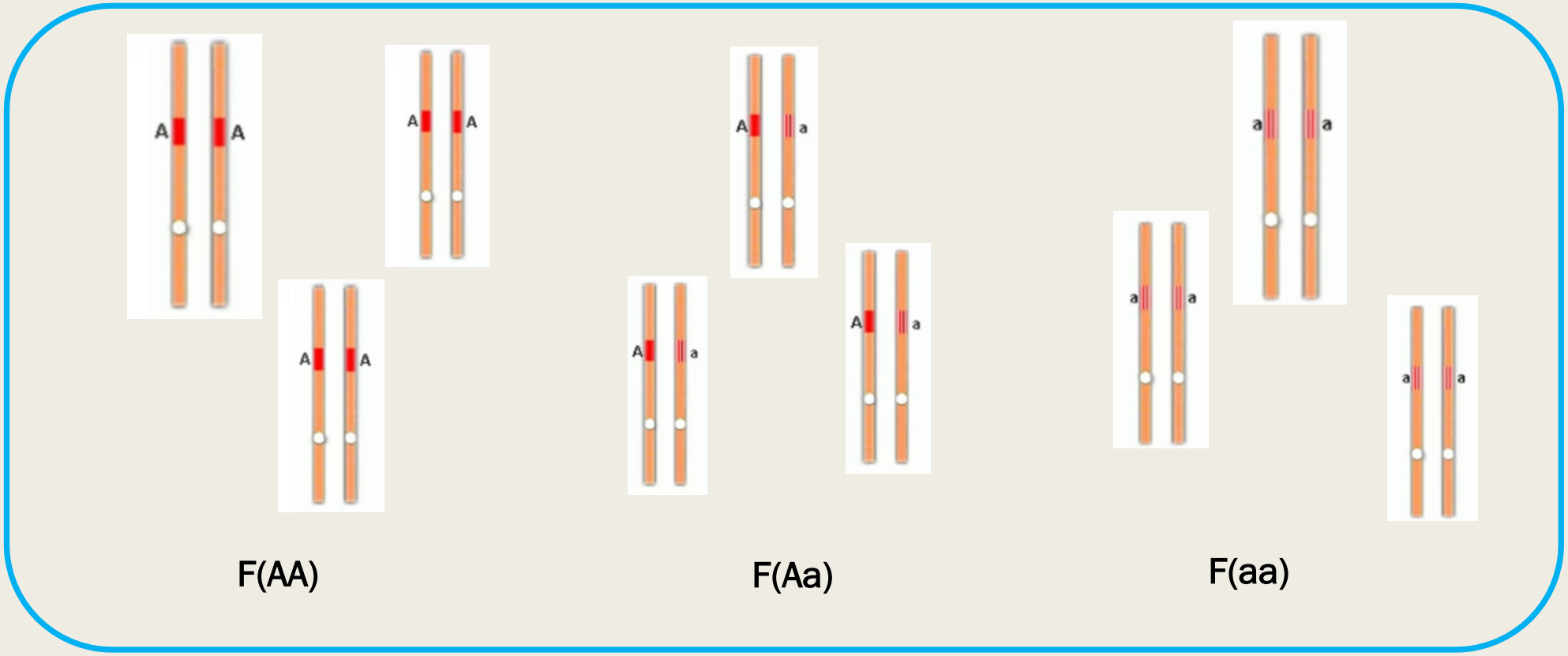
Definindo frequência alélica

- Proporção ou porcentagem de diferentes alelos para um gene na população.



Definindo frequência genotípica

- Proporção ou porcentagem de diferentes genótipos para um gene na população.



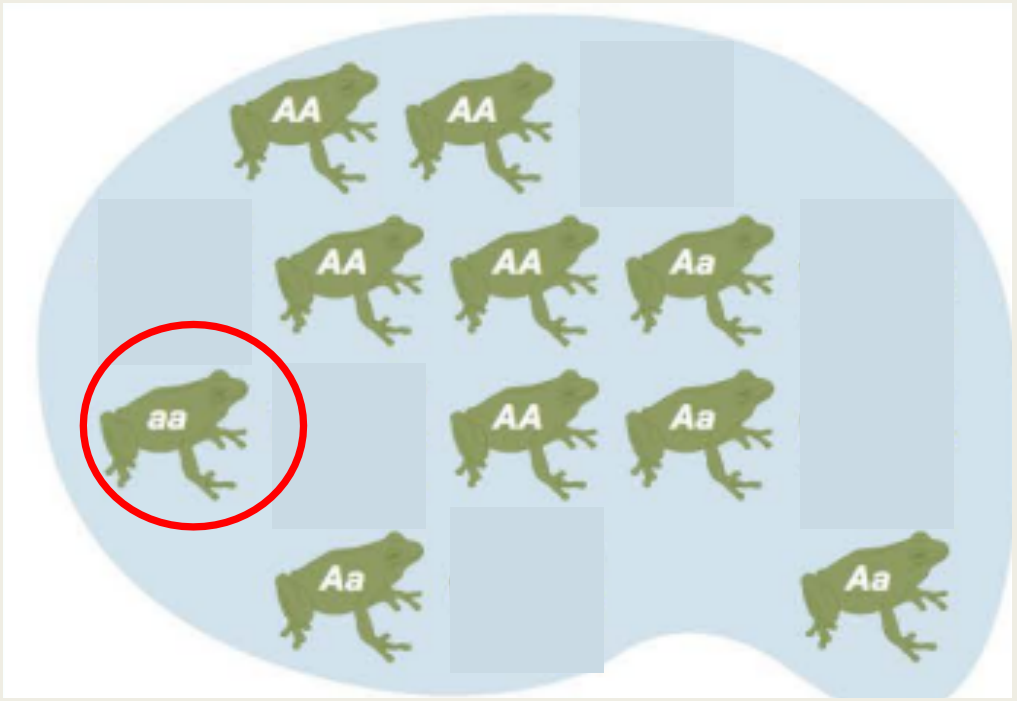
Calculando a frequência alélica e genotípica

Qual a freqüência de indivíduos com o genótipo “aa” na população?

f(aa) = 1/10 = 0,1

Qual a freqüência do alelo “a” na população?

f(a) = 6/20 ⟶ 3/10 = 0,3



Frequências genotípicas
f (Aa) = 4/10
f (AA) = 5/10
f (aa) = 1/10

Frequências alélicas
f(A)=14/20 = 7/10 = 0,7
f(a) = 6/20 = 0,3

Genética de populações

♂ \ ♀	A	a
Frequências	p	q

♂ \ ♀	f(A)	f(a)
f(A)	p*p	q*p
f(a)	p*q	q*q

Probabilidade do alelo = frequencia alélica inicial

- Probabilidade AA= p2
- Probabilidade Aa= 2pq
- Probabilidade aa= q2

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Modelo de Hardy-Weinberg (1908)



Godfrey Harold Hardy



Wilhelm Weinberg

Motivação: "*the idea that a dominant character should show a tendency to spread over a whole population, or that a recessive should tend to die out.*"

O que é um modelo?

Genética de populações

♂ \ ♀	Alelos	
	R	r
Freqüências	p	q

Probabilidade do alelo = frequencia alélica inicial

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Estudo de caso 1- Tipo sanguíneo MN

Observado

Amostra	MM	MN	NN	Total
Norte-Americanos	125 (0,317)	193 (0,49)	76 (0,193)	394 (1,0)

Frequências alélicas

f(p)	f(q)
0,562	0,438

Esperado

MM= f(p2)	MN = f(2pq)	NN = f(q2)
0,316	0,492	0,192

MM	MN	NN
124,5	193,8	75,7

Wiener e Wexler, 1958

Como testar se a população está em equilibrio de HW?

Teste de Qui- Quadrado

Estabelecimento da hipótese nula e hipótese alternativa

$$X^2 = \sum_{i=1}^{n} \frac{(o_i - e_i)^2}{e_i}$$

Hipótese nula: afirma que um parâmetro da população é igual a um valor hipotético.

Hipótese alternativa: afirma que um parâmetro da população é menor ou maior que o valor hipotético na hipótese nula.

Tabela Qui-Quadrado

X^2calculado<X^2tabelado = Aceita-se Ho (está em equilíbrio)

X^2calculado>X^2tabelado= Rejeita-se Ho (não está em equilíbrio)

Graus de liberdade: Número de genótipos - número de alelos

Tabela 3.1 Valores críticos da distribuição do χ^2

				P					
df	0,995	0,975	0,9	0,5	0,1	0,05	0,025	0,01	0,005
1	,000	,000	0,016	0,455	2,706	3,841	5,024	6,635	7,879
2	0,010	0,051	0,211	1,386	4,605	5,991	7,378	9,210	10,597
3	0,072	0,216	0,584	2,366	6,251	7,815	9,348	11,345	12,838
4	0,207	0,484	1,064	3,357	7,779	9,488	11,143	13,277	14,860
5	0,412	0,831	1,610	4,351	9,236	11,070	12,832	15,086	16,750

P-valor

- Em um teste de hipótese, o p-valor é a probalidade de obter um teste estatistico tão extremo quanto aquele que foi observado, assumindo que a hipótese nula é verdadeira.

Aplicando o teste

$$X^2 = \frac{(125 - 124{,}5)^2}{124{,}5} + \frac{(193 - 193{,}8)^2}{193{,}8} + \frac{(76 - 75{,}7)^2}{75{,}7} = 0{,}006$$

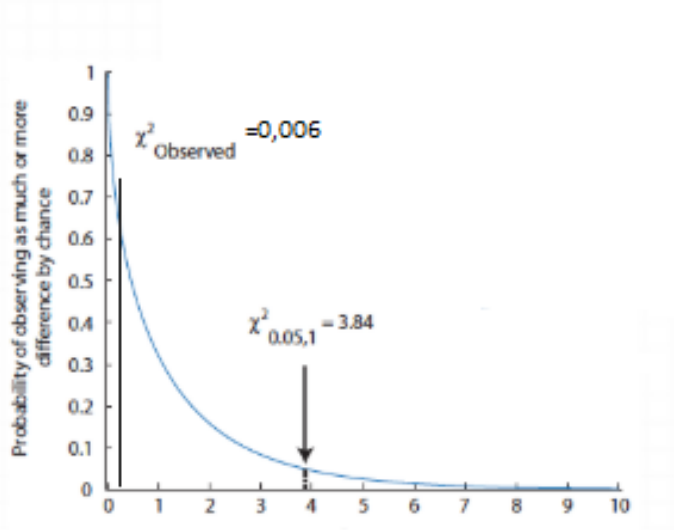
Tabela 3.1 Valores críticos da distribuição do χ^2

	P								
df	0,995	0,975	0,9	0,5	0,1	0,05	0,025	0,01	0,005
1	,000	,000	0,016	0,455	2,706	3,841	5,024	6,635	7,879
2	0,010	0,051	0,211	1,386	4,605	5,991	7,378	9,210	10,597
3	0,072	0,216	0,584	2,366	6,251	7,815	9,348	11,345	12,838
4	0,207	0,484	1,064	3,357	7,779	9,488	11,143	13,277	14,860
5	0,412	0,831	1,610	4,351	9,236	11,070	12,832	15,086	16,750

Área de rejeição da H_0

3,841 > 0,006

Aceita-se a H_0!



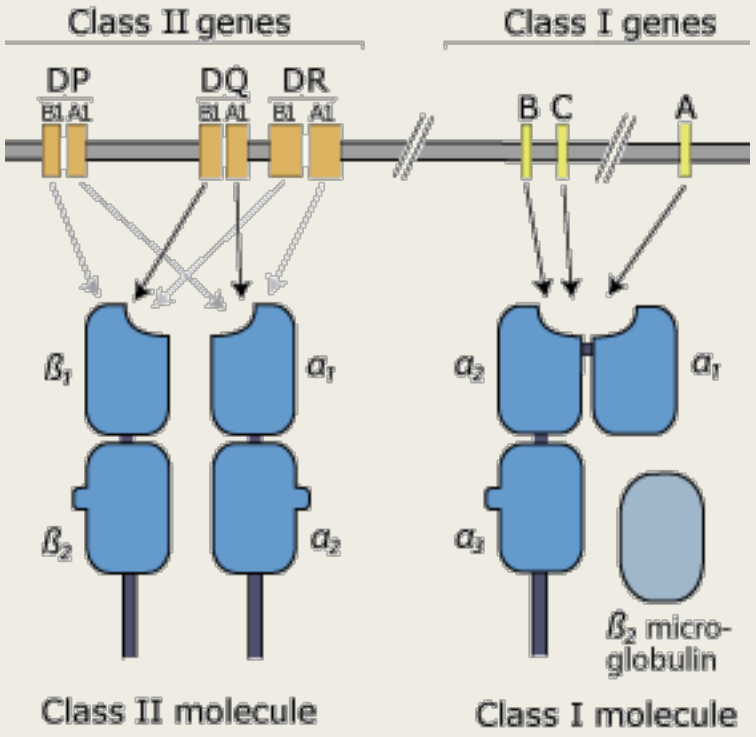
Tipo sanguíneo MN em populações humanas

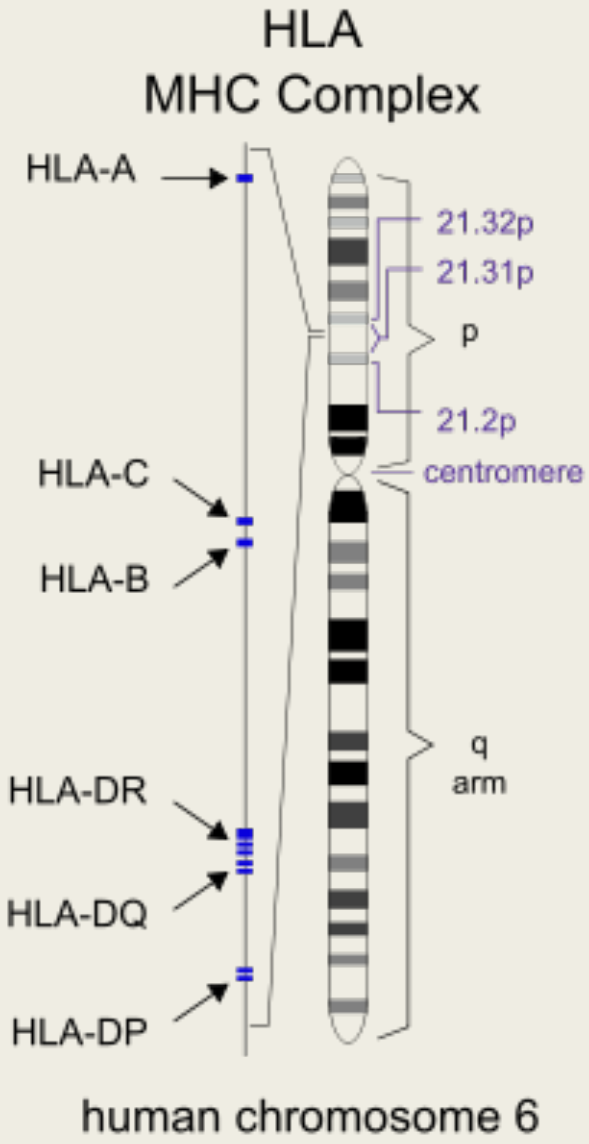
AMOSTRA	GENÓTIPOS				FREQÜÊNCIAS GÊNICAS			No. ESPERADO			$\chi^2_{(1)}$	Ref.*
	MM	*MN*	*NN*	Total	*p*	*q*	σ	np^2	*n2pq*	nq^2		
Norte-Americanos	125 (31,7)	193 (49,0)	76 (19,3)	394 (100)	0,562	0,438	0,018	124,5	193,8	75,7	0,006 0,90<P<0,95	1
Holandeses	52 (27,1)	88 (45,8)	52 (27,1)	192 (100)	0,500	0,500	0,026	48	96	48	1,354 0,20<P<0,30	2
Ingleses	363 (28,4)	634 (49,6)	282 (22,0)	1279 (100)	0,532	0,468	0,010	362	637	280	0,031 0,80<P<0,90	3
Xavantes	41 (51,9)	30 (38,0)	8 (10,1)	79 (100)	0,709	0,291	0,036	39,7	32,6	6,7	0,501 0,30<P<0,50	4
Brasileiros	30 (30)	50 (50)	20 (20)	100 (100)	0,550	0,450	0,035	30,25	49,5	30,25	0,011 0,90<P<0,95	5

* 1- Wiener e Wexler, 1958; 2- Saldanha *et al.*, 1960; 3-Race e Sanger, 1962; 4- Neel *et al.*, 1964; 5- Beiguelman, dados não publicados.

HLA-DQA1 □

- Complexo principal de histocompatibilidade (MHC)





Estudo de caso 2: HLA-DQA1

- Complexo principal de histocompatibilidade (MHC)

Tabela 18.2 Frequências de genótipos para o SNP rs9272426 no *locus HLA-DQA1* do MHC em pessoas da Toscana, Itália.

	Genótipos			
	A/A	A/G	G/G	Soma
Número observado	17	55	12	84
Frequência observada	0,202	0,655	0,143	1

$$X^2 = \sum_{i=1}^{n} \frac{(o_i - e_i)^2}{e_i}$$

Frequências alélicas

f(p)	f(q)
0,53	0,47

Esperado

A/A= f(p2)	A/G = f(2pq)	G/G = f(q2)
0,281	0,498	0,221

A/A	A/G	G/G
23,574	41,851	18,574

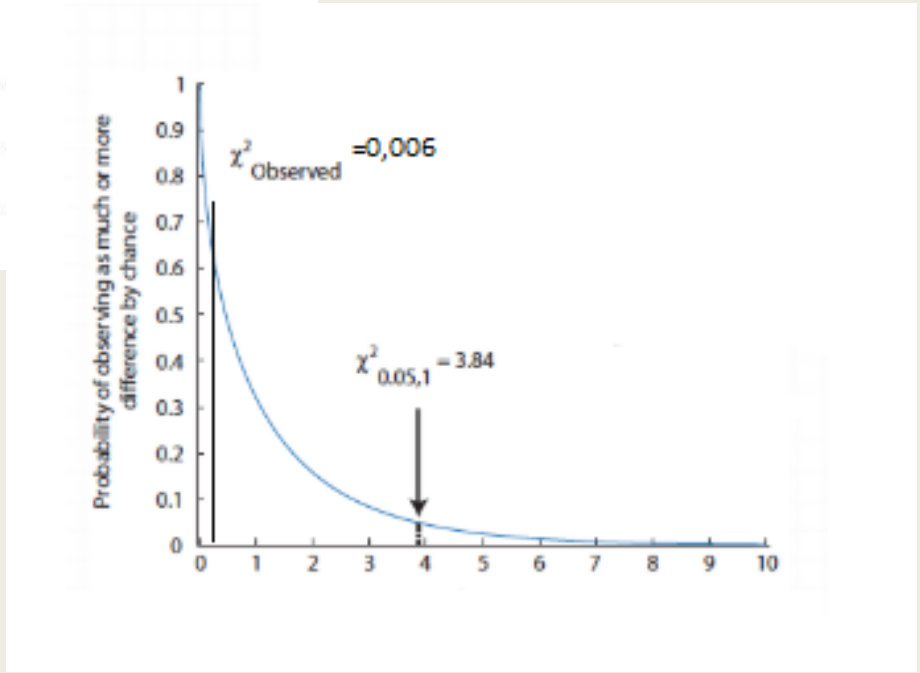
$$X^2 = \frac{(17 - 23{,}574)^2}{23{,}574} + \frac{(55 - 41{,}851)^2}{41{,}851} + \frac{(12 - 18{,}574)^2}{18{,}574} = 8{,}29$$

Tabela 3.1 Valores críticos da distribuição do χ^2

	P								
df	0,995	0,975	0,9	0,5	0,1	0,05	0,025	0,01	0,005
1	,000	,000	0,016	0,455	2,706	3,841	5,024	6,635	7,879
2	0,010	0,051	0,211	1,386	4,605	5,991	7,378		
3	0,072	0,216	0,584	2,366	6,251	7,815	9,348		
4	0,207	0,484	1,064	3,357	7,779	9,488	11,143		
5	0,412	0,831	1,610	4,351	9,236	11,070	12,832		

3,841 < 8,29

Não se enquadra nas expectativas de Hardy-Weinberg com respeito ao HLA-DQA1



Conclusão

- Uma população sob os pressupostos de HW, as frequências alélicas não mudam;
- O modelo: prevê as frequências alélicas e genotípicas na próxima geração (pop. em equilíbrio);
- Se a previsão não condiz com o observado, pressupostos foram violados;
- Qui-Quadrado: A diferença que estamos observando é significativa?