

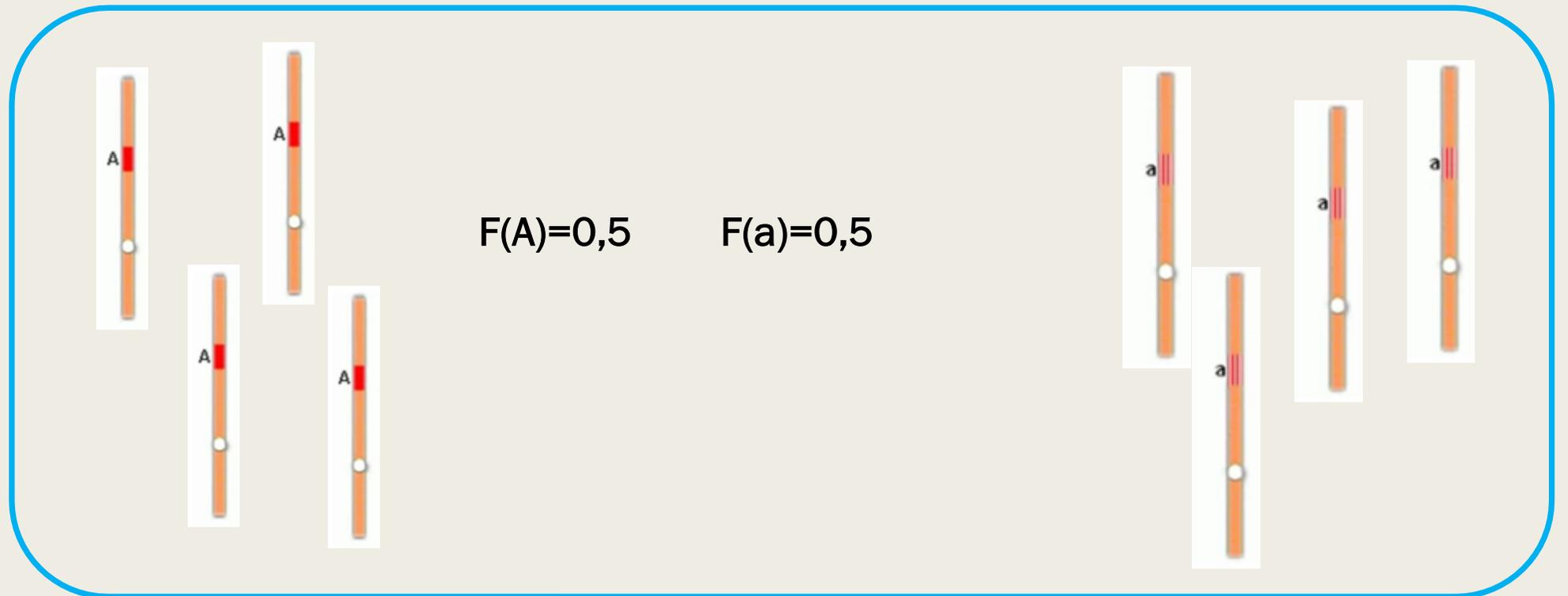
The image features two large, thick black L-shaped brackets. One is positioned on the left side, with its vertical bar extending downwards and its horizontal bar extending to the right. The other is on the right side, with its vertical bar extending upwards and its horizontal bar extending to the left. These brackets frame the central text.

TESTE DE HARDY-WEINBERG

BI00230

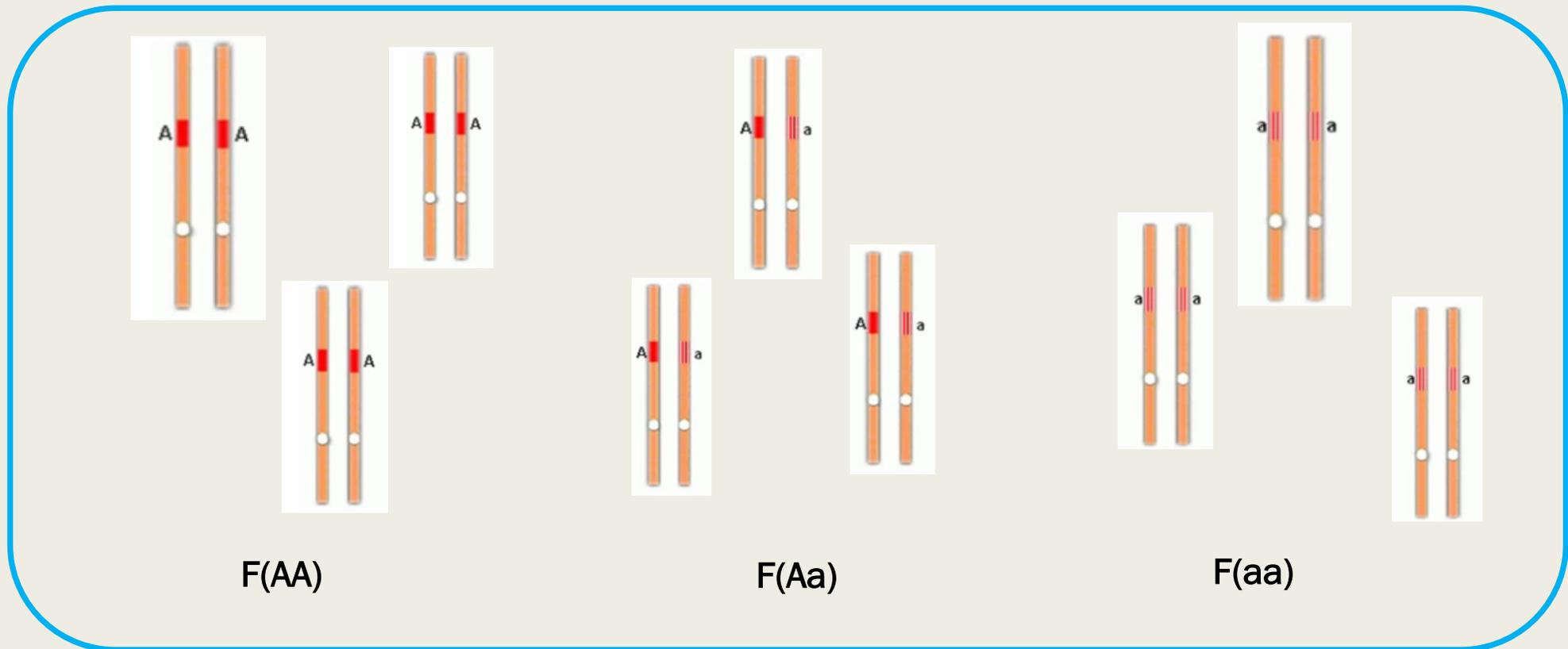
Definindo frequência alélica

- 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.



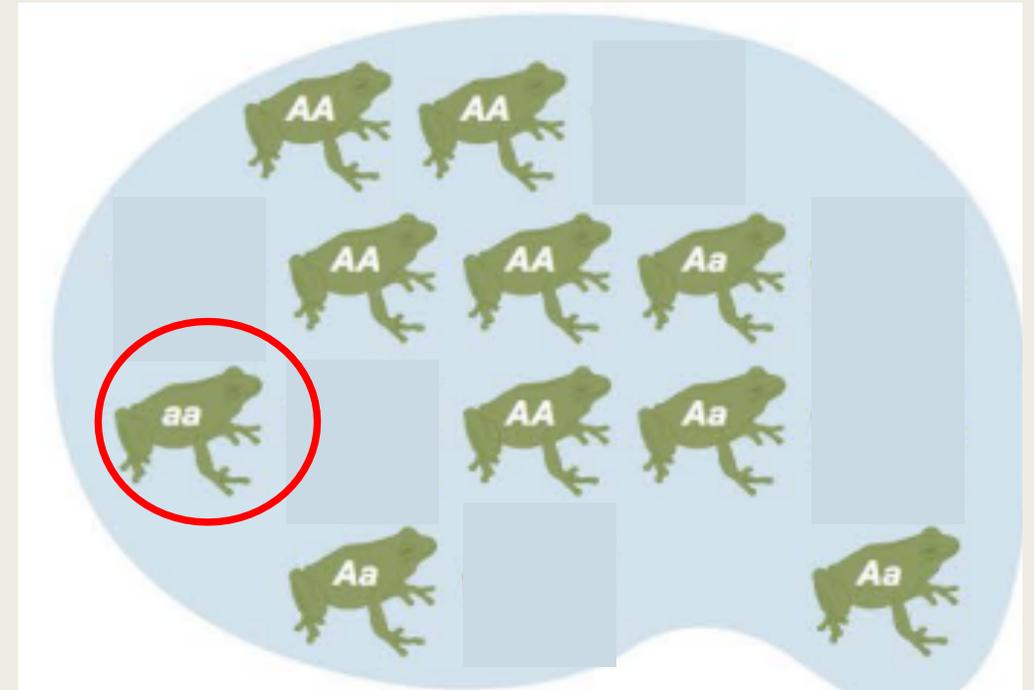
Calculando a frequência alélica e genotípica

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

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

Qual a frequência do alelo “a” na população?

$$f(a) = 6/20 \rightarrow 3/10 = 0,3$$



Frequências genotípicas

$$f(Aa) = 4/10$$

$$f(AA) = 5/10$$

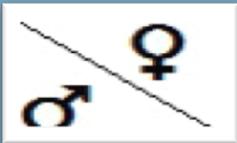
$$f(aa) = 1/10$$

Frequências alélicas

$$f(A) = 14/20 = 7/10 = 0,7$$

$$f(a) = 6/20 = 0,3$$

Modelo de Mendel

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

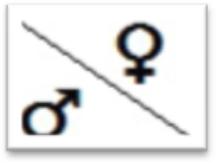
Qual a probabilidade de ser menina e Aa?

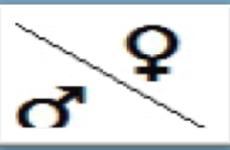
$$0,5 * 0,5 = 0,25$$

Qual a probabilidade de possuir o traço dominante? (A)

$$0,25 + 0,5 = 0,75$$

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 AA= p^2
- Probabilidade Aa= $2pq$
- Probabilidade aa= q^2

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

Probabilidade do alelo =
frequência alélica inicial

Modelo de Hardy-Weinberg (1908)



Godfrey Harold Hardy

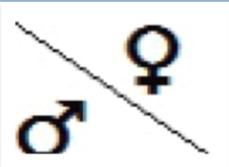


Wilhelm Weinberg

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.”*

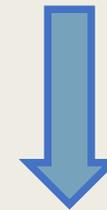
O que é um modelo?

Genética de populações

	Alelos	
	R	r
Freqüências	p	q



Probabilidade do alelo =
frequência alélica inicial



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

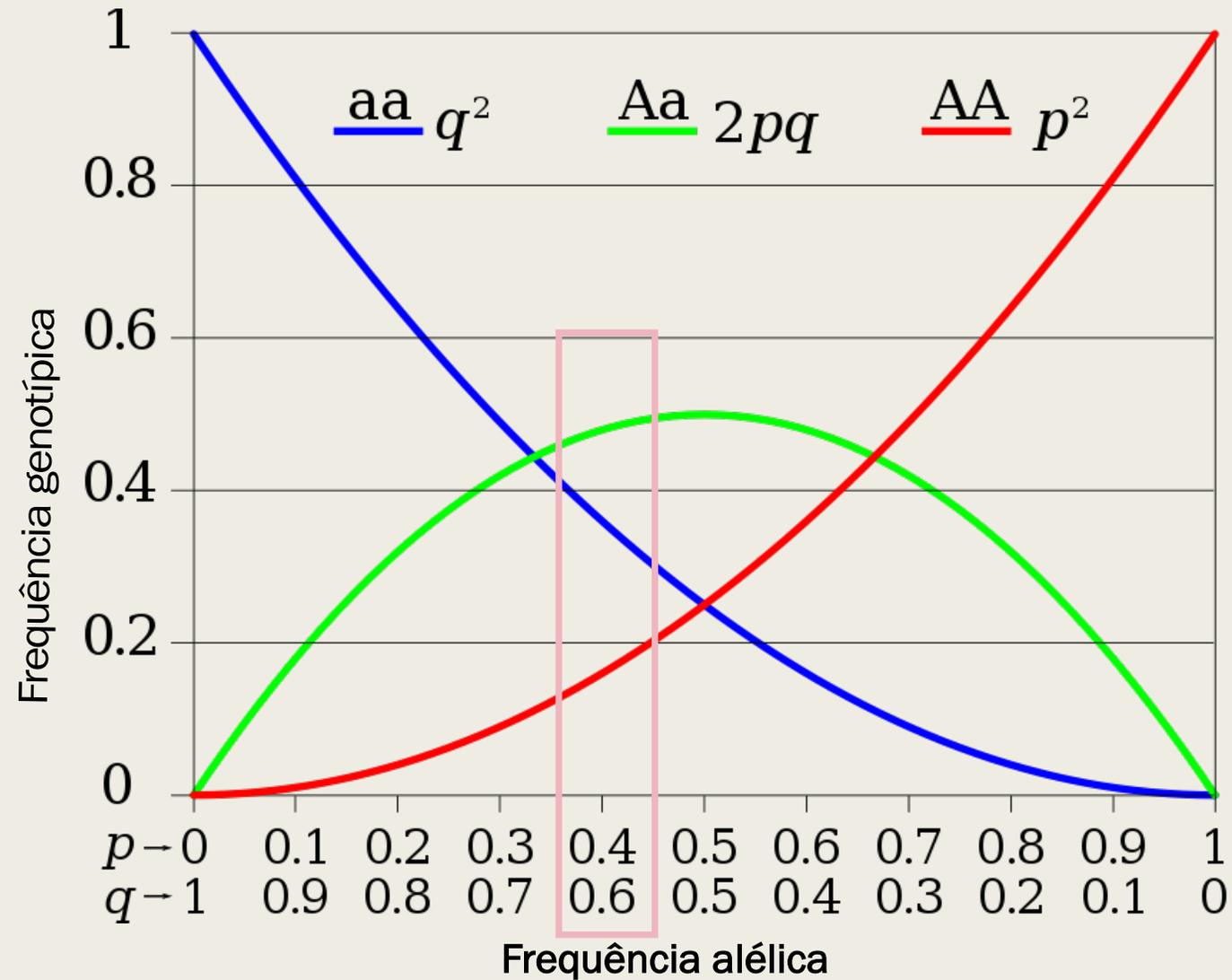
Demonstração

f(AA) é 36%, f(Aa) é 48% e f(aa) é 16%

F(A)=0,6
F(a)=0,4

Casais (geração filial)		Proporções Mendelianas (1° geração)			Frequência 1° geração		
Tipo		AA	Aa	aa	AA	Aa	aa
AA x AA	$0,36 \times 0,36 = 0,1296$	100%			0,1296		
AA x Aa	$2 \times (0,36 \times 0,48) = 0,3456$	50%	50%		0,1728	0,1728	
AA x aa	$2 \times (0,36 \times 0,16) = 0,1152$		100%			0,1152	
Aa x Aa	$0,48 \times 0,48 = 0,2304$	25%	50%	25%	0,0576	0,1152	0,0576
Aa x aa	$2 \times (0,48 \times 0,16) = 0,1536$		50%	50%		0,0768	0,0768
aa x aa	$0,16 \times 0,16 = 0,0256$			100%			0,0256
Total	1,0				0,36	0,48	0,16

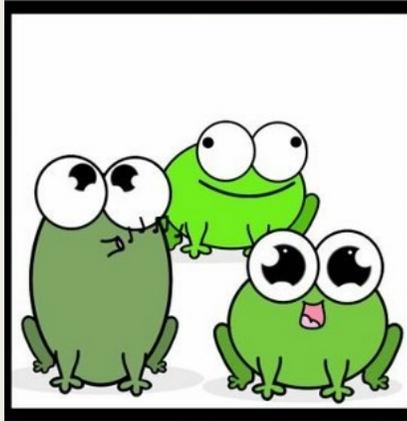
O modelo básico



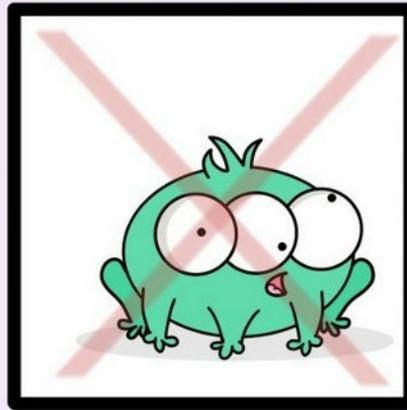
- Em uma população mendeliana, sob determinadas condições, as frequências alélicas permanecem **constantes** com o passar das gerações.

Pressupostos do modelo de Hardy-Weinberg

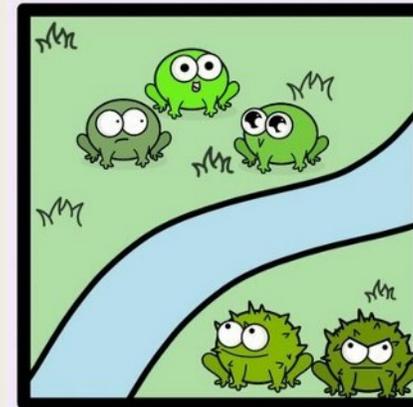
1. No selection



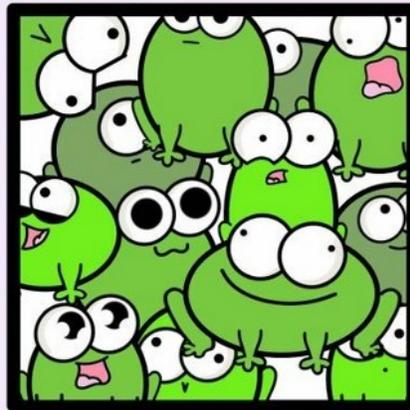
2. No Mutation



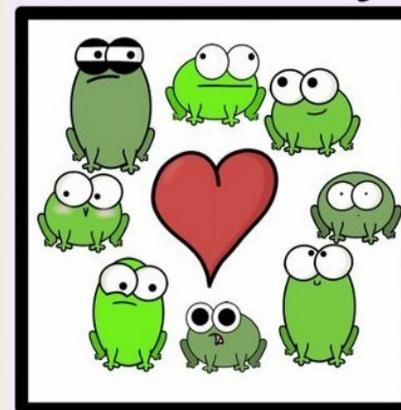
3. No Migration



4. Large Population



5. Random Mating



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(p ²)	MN = f(2pq)	NN = f(q ²)
0,316	0,492	0,192
MM	MN	NN
124,5	193,8	75,7

Como testar se a população está em equilíbrio 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

$X^2_{\text{calculado}} < X^2_{\text{tabelado}} =$ Aceita-se H_0 (está em equilíbrio)

$X^2_{\text{calculado}} > X^2_{\text{tabelado}} =$ Rejeita-se H_0 (não está em equilíbrio)

Graus de liberdade:
Número de
genótipos - número
de alelos

Tabela 3.1 Valores críticos da distribuição do χ^2

df	<i>P</i>								
	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 probabilidade de obter um teste estatístico tão extremo quanto aquele que foi observado, assumindo que a hipótese nula é verdadeira.

Aplicando o teste

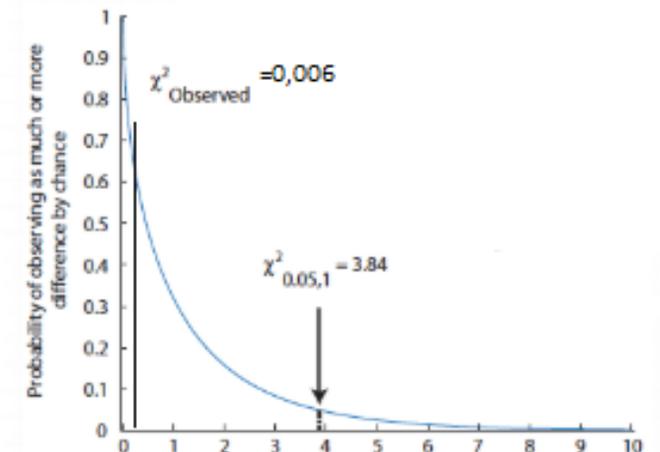
$$\chi^2 = \frac{(125 - 124,5)^2}{124,5} + \frac{(193 - 193,8)^2}{193,8} + \frac{(76 - 75,7)^2}{75,7} = 0,006$$

Tabela 3.1 Valores críticos da distribuição do χ^2

df	P								
	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

3,841 > 0,006
Aceita-se a H_0 !

Área de rejeição da H_0



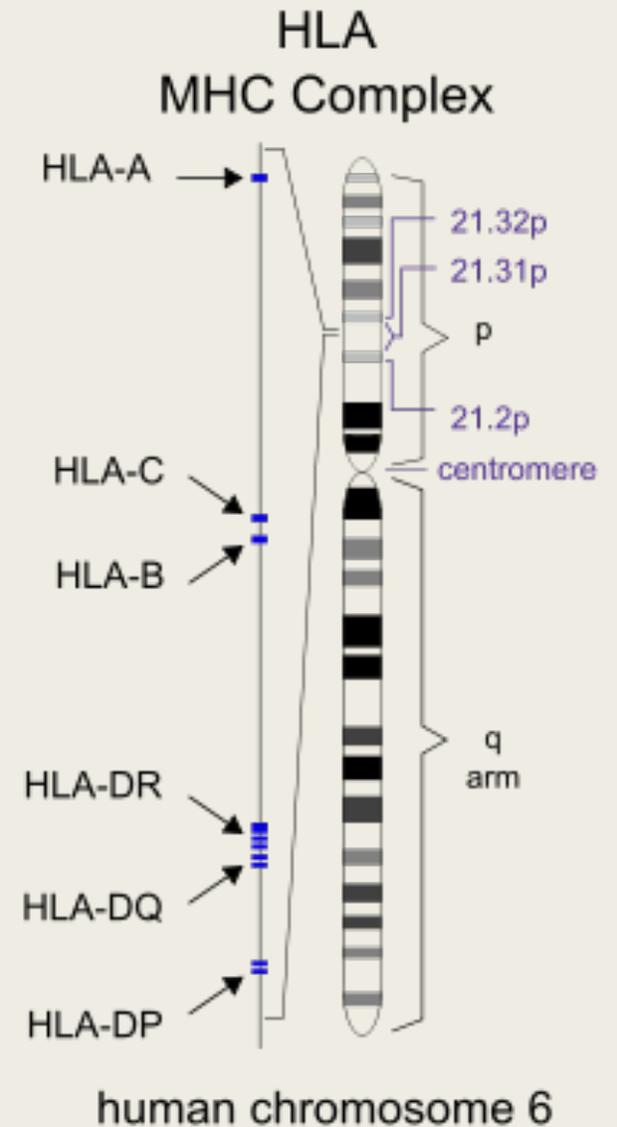
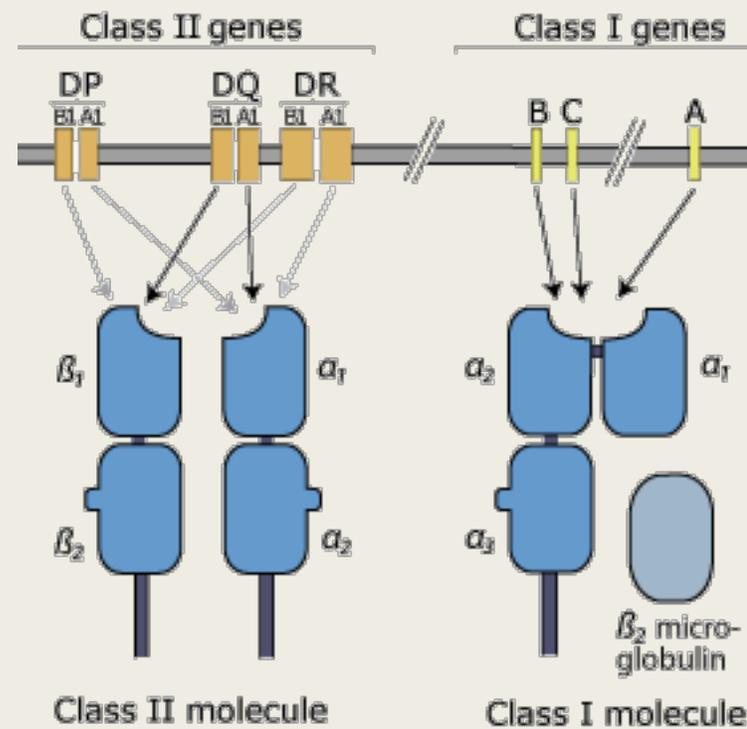
Tipo sanguíneo MN em populações humanas

AMOSTRA	GENÓTIPOS				FREQÜÊNCIAS GÊNICAS			No. ESPERADO			χ^2 (1)	Ref.*
	<i>MM</i>	<i>MN</i>	<i>NN</i>	Total	<i>p</i>	<i>q</i>	σ	<i>np</i> ²	<i>n2pq</i>	<i>nq</i> 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			Soma
	A/A	A/G	G/G	
Número observado	17	55	12	84
Frequência observada	0,202	0,655	0,143	1

Frequências alélicas

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

Esperado

A/A = f(p ²)	A/G = f(2pq)	G/G = f(q ²)
0,281	0,498	0,221

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

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

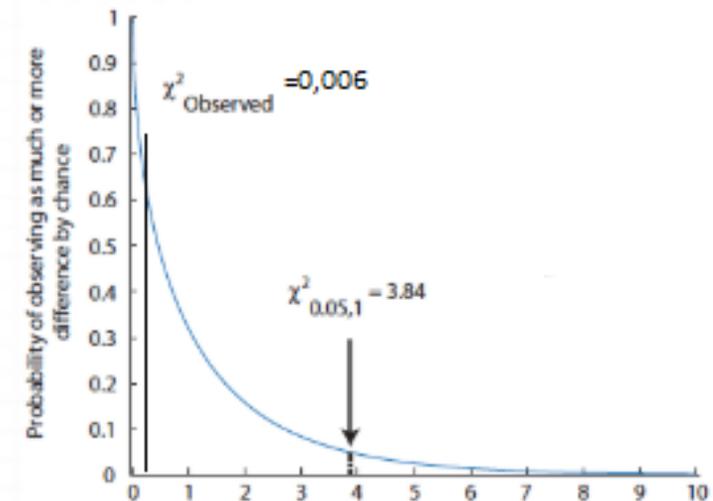
$$\chi^2 = \frac{(17 - 23,574)^2}{23,574} + \frac{(55 - 41,851)^2}{41,851} + \frac{(12 - 18,574)^2}{18,574} = 8,29$$

Tabela 3.1 Valores críticos da distribuição do χ^2

df	P								
	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



Estudo de caso 3: albinismo oculocutâneo marrom (BOCA)



- Alelo recessivo no locus OCA2;
- 1 em 1.100, logo:

$$f_{a/a} = q^2 = 1/1.100 = 0,0009$$

$$q = \sqrt{0,0009} = 0,03$$

$$p = 1 - q = 0,97$$

Alelo recessivo é comum?

45% Caucasiano
51% dos afro-americanos
57% Hispânicos são tipo O+.

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?