

Hardy-Weinberg Dengesine Uygunluğun Exact Test ile Kontrolü

Bahar ÇITAK, Tahsin KESİCİ

Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootekni Bölümü Biyometri-Genetik Anabilim Dalı, Dışkapı, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 13.02.1998

Özet: Bir örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir populasyondan alındığı hipotezini kontrol etmek için, exact ve χ^2 uygunluk testlerinin kullanımı ve birbirleri ile karşılaştırılması verilmiştir. Bu testlerin uygunluğu örnek genişliğine bağlıdır. İki, üç ve dört allelli lokuslar için bu testler yapıldığı zaman sonuçlar örnek genişliği büyük olduğu durumda exact ve χ^2 uygunluk testleri sonucunda varılan kararların aynı olduğunu göstermiştir. Ancak, örnek genişliği küçük olduğu zaman exact test, χ^2 uygunluk testinden daha uygun sonuç vermektedir.

Anahtar Sözcükler: Exact Test, Hardy-Weinberg Dengesi

Exact Test for Investigation of Hardy-Weinberg Equilibrium

Abstract: The use of exact and χ^2 goodness-of-fit tests to control the hypothesis that a sample represents the population in Hardy-Weinberg equilibrium are explained and compared with each other. These tests were applied for the loci with two, three and four alleles. The reliability of these tests depends on the sample size. The results showed that the exact and χ^2 goodness-of-fit tests provided almost the same results if the sample size is considerably large. The exact test is, however, more reliable than the χ^2 goodness-of-fit test when the sample size is small.

Key Words: Exact test, Hardy-Weinberg Equilibrium

Giriş

Hardy-Weinberg yasasının genetik çıkarımlara temel teşkil etmesi bakımından populasyon genetiği alanında önemli bir yeri vardır. Hardy-Weinberg yasasına göre seleksiyon, mutasyon, göç olmayan ve rastgele çiftleşen bir populasyonda gen ve genotip frekansları generasyondan generasyona değişmez. Belirli bir örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir populasyondan rastgele alınan örneklerden biri olup olmadığını test etmek amacıyla çeşitli metotlar geliştirilmiştir.

Bu metotlardan Pearson χ^2 uygunluk testleri, G istatistiği ve koşullu χ^2 testleri, ortak bir özelliğe sahiptirler. Her biri yaklaşık sonuç verirler. Örnek genişliği ve/veya bazı genotip frekansları küçük olduğu durumda uygunluk testlerinin önşartları yerine getirilemez. Her ne kadar küçük örnek genişlikleri için düzeltmeler yapılsa da uygunluk testlerinden elde edilen sonuçların güvenilir olmadığı görülmüştür. Bundan dolayı örnek genişliği yeterli olmadığı ve/veya bazı sınıf frekanslarının küçük veya sıfır olduğu durumlar için Sir. R.A. Fisher tarafından geliştirilen exact test ve bunun değişik uyarlamaları yapılmıştır.

Bu gibi durumlar için Hardy-Weinberg dengesindeki populasyondan çekilen bir örneğin koşullu örnekleme dağılımı tanımlanmıştır (1). Dağılım örnekteki her bir allelin sayısına göre koşullandırılır. Bu dağılım iki allel durumunda Fisher'in exact dağılımına eşdeğerdir. Aynı zamanda Fisher tarafından geliştirilen $2 \times n$, $n \times n$ exact dağılımları da mevcuttur.

Hardy-Weinberg dengesine uygunluk hipotezlerinin iki allel durumunda istatistik olarak karşılaştırılmasında exact test kullanılmıştır. Bunun heterozigotların fenotipik olarak ayırt edilebildiği durumlarda üç allelli duruma genişletilebileceği de vurgulanmıştır (2).

İkiden fazla allelli Hardy-Weinberg dengesindeki bir populasyon için koşullu örnekleme dağılımı geliştirilmiştir (3). Ancak Chapco metodu ile karşılaştırıldığında, Levene'nin metodunun hesaplama süresi bakımından daha hızlı olduğu ve aynı sonuçları verdiği gözlenmiştir (1).

Her lokusta iki veya daha fazla allel olduğu durumlar için exact testler genelleştirilebilir. Allel sayısı fazla olduğu zaman, genotip sınıf sayısı da artacağından, örnek genişliği küçük olduğu durumda genotip frekanslarından

bazıları çok küçük veya sıfır olabilir. Bu durumda klasik uygunluk testlerinin ön şartları yerine getirilemeyeceğinden exact test kullanmak daha uygun olmaktadır. Son yıllarda, çok allelli durumlar için Hardy-Weinberg oranlarını test etmek amacıyla exact testler geliştirilmiştir (4, 5).

Materyal ve Metot

Çok allelli lokuslar için Hardy-Weinberg oranlarına ilişkin exact testlerin genelleştirilmesinden önce iki allelli ve üç allelli lokuslar için testler açıklanmaktadır. İki, üç ve dört allel durumları için FORTRAN programlama dilinde yazılmış bilgisayar programı mevcuttur¹. Yapılan sayısal örneklerin sonuçları bu program yardımı ile bulunmuştur.

İki Allel Durumu

AA, Aa, aa genotiplerinden oluşan iki allelli diploid bir populasyondan rastgele bir örnek ele alındığında, Hardy-Weinberg dengesini kontrol etmek için, öncelikle bu örneğin gözlenme olasılığı bulunur. Bunun için A ve a tipi allellerin mutlak frekansları sabit olacak şekilde n genişlikteki mümkün olan örneklerin tümü dikkate alınır. Bu örneklerin her biri, allellerin populasyon frekansları bilindiğinde, multinomial gözlenme olasılığına sahiptir. Eğer n_{AA} , n_{Aa} ve n_{aa} , AA, Aa ve aa genotipindeki canlıların örnekteki sayıları ise, Hardy-Weinberg dengesindeki bir populasyondan (n_{AA} , n_{Aa} , n_{aa}) örneğinin gözlenme olasılığı multinomial dağılımdan aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\frac{n!}{n_{AA}!n_{Aa}!n_{aa}!} 2^{n_{Aa}} (2n_{AA}+n_{Aa})^{n_{AA}} (2n_{aa}+n_{Aa})^{n_{aa}} \quad (1)$$

A ve a allellerinin toplamları olan $n_A=2n_{AA}+n_{Aa}$ ve $n_a=2n_{aa}+n_{Aa}$ sabit olacak şekilde, sınırlı bir populasyonda mümkün olan örneklerin her biri için elde edilme olasılığı;

$$\frac{n!n_A!n_a!}{(2n)!n_{AA}!n_{Aa}!n_{aa}!} 2^{n_{Aa}} \quad (2)$$

eşitliği ile bulunur. Bu olasılık n_A ve n_a bilindiği zaman (n_{AA} , n_{Aa} , n_{aa}) örneğinin koşullu gözlenme olasılığıdır (1,2).

İstatistiksel çıkarımlar, gözlenen örneğin en düşük olasılıkla Hardy-Weinberg dengesindeki bir populasyondan çekilen n_A A allelli, n_a a allelli örnek olmasının birikimli olasılığına göre yapılır. Bu olasılıklar arasından gözlenen örneğin olasılığına eşit veya daha düşük olasılıklar toplanarak birikimli olasılık hesaplanır. Bulunan

bu olasılık önceden belirlenen α seviyesinden küçük ise örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir populasyondan alınmadığı hipotezi reddedilemez.

Sabit sayıda A ve a allellerinden oluşan n genişlikteki mümkün örneklerin kümesi (s_{AA} , s_{Aa} , s_{aa}) aşağıda verilen algoritma yardımıyla bulunur:

AA, Aa ve aa genotipli bireylerin gözlenen sayıları (n_{AA} , n_{Aa} , n_{aa}) ise, A ve a allellerinin sayısı yukarıda belirtildiği gibi $n_A=2n_{AA}+n_{Aa}$ ve $n_a=2n_{aa}+n_{Aa}$ olacaktır. O halde mümkün örneklerin oluşturduğu kümenin ilk örneği;

$$\begin{aligned} &n_A \ n_a \text{ ise;} \\ &(0, n_A, (n_A-n_A)/2) \\ &n_A > n_a \text{ ise;} \\ &((n_A-n_a)/2, n_a, 0) \end{aligned}$$

dır.

Sonraki mümkün örneklerin her biri, n_A ve n_a sabit olması için s_{Aa} 'dan 2 çıkarıp s_{AA} ve s_{aa} 'ya 1 ekleyerek bulunur. Bu işlemler heterozigotlar 1 veya 0 oluncaya kadar devam ettirilir. Küme en düşük sayıda heterozigot içeren örnekle başlatılırsa, sonraki örnekler s_{AA} ve s_{aa} 'nın her birinden 1 çıkarıp s_{Aa} 'ya 2 ekleyerek bulunur. Bu işlemler homozigot sınıflarından biri 0 oluncaya kadar devam eder.

Örnek: 10A, 14a allelli bir örnek incelemeye alınsın ve rastgele çiftleşme sonunda meydana gelen genotiplerin frekansları aşağıdaki gibi olsun.

AA	Aa	aa
4	2	6

Dikkat edilirse bu örnekte beklenen frekansların bazıları 5'ten küçük olduğundan χ^2 testi uygulanmamalıdır. Dolayısıyla, bu örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir populasyondan rastgele seçilen örneklerden biri olup olmadığına exact test uygulanarak karar verilir. Bunun içinde yukarıda verilen algoritma yardımı ile mümkün örneklerin ilki aşağıdaki gibi elde edilir.

Algoritmada belirtildiği üzere 10A, 14a allelli mümkün örneklerin ilkinde $n_A < n_a$ olduğundan $n_{AA}=0$ alınacaktır. A allelinin mutlak frekansı $n_A=2n_{AA}+n_{Aa}=10$ olduğu için $n_{Aa}=10$ olur. Benzer şekilde a allelinin mutlak frekansı $n_a=2n_{aa}+n_{Aa}=14$ olduğu için $n_{aa}=2$ olarak bulunur. Bu durumda mümkün örneklerin ilki aşağıdaki gibidir:

¹ Bilgisayar programı yazarlardan temin edilebilir.

AA	Aa	aa
0	10	2

Elde edilen örneğin olasılığı 2 numaralı eşitlik kullanılarak;

$$\frac{12!10!14!}{24!0!10!2!} 2^{10} = 0.034459 \text{ olarak bulunur.}$$

Diğer mümkün örnekler, her defasında Aa frekansından 2 çıkarıp, AA ve aa frekanslarına 1 ekleyerek bulunur. Mümkün örneklerin tümü elde edildikten sonra bu örnekler için hesaplanan olasılıklar Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. 10A, 14a allelli mümkün örnekler için olasılıklar ve birikimli olasılıkları (Örnekler olasılıklarına göre sıralanmıştır.)

s_{AA}	s_{Aa}	s_{aa}	P	C
5	0	7	.000403	.000403
4	2	6	.028267	.028670
0	10	2	.034459	.063129
3	4	5	.226141	.289270
1	8	3	.258447	.547717
2	6	4	.452283	1.000000

Söz konusu olasılıklar bulunduktan sonra gözlenen örneğin olasılığı ile bundan daha küçük olasılıklar toplanarak bulunan birikimli olasılık $P=0.02867$ 'dir. Bu olasılık araştırmacının önceden kararlaştırdığı $\alpha=0.05$ seviyesi ile karşılaştırıldığı zaman, bu örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir popülasyondan rastgele seçilmiş örneklerden biri olduğu söylenemez.

Örnek: Rastgele çiftleşen bir popülasyondan alınan örnekte gözlenen genotip frekansları aşağıdaki gibi olsun.

AA	Aa	aa
8	9	10

Bu örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir popülasyondan rastgele seçilmiş bir örnek olduğunu söyleyebilmek için exact test yanında χ^2 testi uygulamak da mümkündür. Bu amaçla yapılan χ^2 testi sonucunda bulunan χ^2 değeri 2.938'dir. Bu değer ve daha büyük χ^2 değerlerinin olasılığı, $P=0.0865$ 'tir. Bu olasılık, belirlenen α seviyesinden büyüktür. Dolayısıyla bu örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir popülasyondan alındığı

kararına varılır. Aynı örneğe Exact test uygulandığı zaman bulunan birikimli olasılık ise $P=0.1194$ 'tür. Bu olasılık da α seviyesinden büyük olduğu için bu örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir popülasyondan çekildiği hipotezi burada da reddedilemez.

Üç Allel Durumu

n_A , n_a ve n_{a^*} sabit olmak üzere n genişlikte mümkün olan bütün örnekler bulunabilirse (n_{AA} , n_{Aa} , n_{Aa^*} , n_{aa} , n_{aa^*} , $n_{a^*a^*}$) gibi herhangi bir örneğin gözlenme olasılığı aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanabilir (1):

$$\frac{n! \prod_{i=1}^k n_i!}{(2n)! \prod_{i \leq j}^k n_{ij}!} 2^{\sum_{i < j} n_{ij}} \quad (3)$$

Eşitlikte, k , allel sayısıdır. n_A A allelli, n_a a allelli ve n_{a^*} a^* allelli, n genişlikteki mümkün olan bütün örnekler aşağıdaki algoritma yardımı ile elde edilebilir;

n_A , n_a , n_{a^*} ise mümkün olan örneklerin birincisi 0 AA, n_A Aa, 0 Aa* alt kümesi ile başlar. $n_a=2n_{aa}+n_{Aa}+n_{aa^*}$ ve $n_{a^*}=2n_{a^*a^*}+n_{Aa^*}+n_{aa^*}$ olduğundan, a allellinden geriye kalanlar $n_{a(kalan)} = n_a - n_{Aa}$ ve a^* allellinden geriye kalanlar $n_{a^*(kalan)} = n_{a^*} - n_{Aa^*}$ ile tüm iki allel kombinasyonları aşağıdaki gibi elde edilir.

$n_{a(kalan)}$, $n_{a^*(kalan)}$ ise aa genotipinin frekansı 0 n_{aa} , $n_{a(kalan)}/2$ arasında değişir. Aksi durumda ise a^*a^* genotipinin frekansı 0 $n_{a^*a^*}$, $n_{a^*(kalan)}/2$ arasında değişir. İlk durum göz önüne alınırsa; 0 AA, n_A Aa, 0 Aa* alt kümesi ile oluşturulabilecek kombinasyonların birincisi, 0 aa, $n_{a(kalan)}$ aa*, $n_{a^*(kalan)}$ - $n_{a(kalan)}/2$ a^*a^* şeklindedir.

Daha sonra 0 AA, n_A Aa, 0 Aa* alt kümesi ile oluşturulabilecek tüm iki allel kombinasyonlarını bulmak için aa genotipinin frekansı, $n_{a(kalan)}/2$ değerine ulaşıncaya kadar her defasında 1 arttırılır. Bu kombinasyonlar bulunduktan sonra Aa genotipinin frekansından 1 çıkarılarak Aa* genotipinin frekansına 1 eklenir. 0 AA, (n_A-1) Aa ve 1 Aa* ile mümkün olan tüm iki allel kombinasyonlarını bulmak için $(n_{a^*}-1)a^*$ allellerinin yanı sıra $(n_a - n_A + 1)$ a alleli kullanılır. Bu yöntem a^* alleli ile A alleli tamamen heterozigot oluncaya kadar tekrarlanır. Ayrıca AA homozigotlarının frekansı eğer n_A 2 ile bölünebiliyorsa 0 n_{AA} , $n_A/2$ arasında değer alabilir. n_A 2 ile bölünemediği zaman ise, 0 n_{AA} , $(n_A-1)/2$ arasında değer alabilir.

Bu algoritma yardımı ile bulunan örneklerin gözlenme olasılıkları hesaplandıktan sonra, büyüklüklerine göre

sıralanır. Daha sonra, birikimli olasılıklar bulunarak belirlenen α seviyesine göre test edilir.

Örnek: Rastgele çiftleşen bir populyasyondan alınan örnekte gözlenen genotip frekansları aşağıdaki gibi olsun.

AA	Aa	Aa*	aa	aa*	a*a*
0	0	3	2	0	1

3A, 4a ve 5a* allelli mümkün örneklerin ilki 0 AA, 3Aa, 0Aa* kümesi ile başlar. Bundan sonra ise bu küme ile oluşturulabilecek diğer genotip frekansları, $n_{a(kalan)}=4-3=1$ ve $n_{a^*(kalan)}=5-0=5$ ile iki allel durumunda olduğu gibi bulunur. Burada $n_{a(kalan)}$ $n_{a^*(kalan)}$ olduğundan aa genotipinin frekansı ilk örnekte 0'dır. Bu durumda aa* genotipinin frekansı $n_{a(kalan)}=1$ olması gerekir. $n_{a^*}=2n_{aa^*}+n_{Aa^*}+n_{aa^*}$ olduğu için a*a* genotipinin frekansı $n_{a^*a^*}=(5-1)/2$ 'dir. Bu durum aşağıdaki gibi gösterilebilir.

AA	Aa	Aa*	aa	aa*	a*a*
0	3	0	0	1	2

Daha sonraki mümkün örnekler ise algoritma yardımı ile Tablo 2'deki gibi bulunur.

Örneğin gözlenme olasılığı ve bu olasılıktan küçük diğer olasılıkları toplayarak elde edeceğimiz birikimli olasılık $\alpha=0.05$ seviyesinden küçük olacağından, bu örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki populyasyondan rastgele seçilen örneklerden herhangi biri olduğunu söyleyemeyiz.

Örnek: Rastgele çiftleşen bir populyasyondan alınan örnekte gözlenen genotip frekansları aşağıdaki gibi olsun.

AA	Aa	Aa*	aa	aa*	a*a*
7	5	9	7	6	8

Bu örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir populyasyondan çekilip çekilmediğini kontrol etmek amacı ile yapılan χ^2 testi sonucunda 7.568 değeri bulunmuştur. Bulunan 3 serbestlik dereceli χ^2 değeri ve daha büyük χ^2 değerlerinin olasılığı $P=0.0558$ olup $\alpha=0.05$ seviyesinden büyük olduğundan, örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir populyasyondan rastgele alınan örneklerden biri olduğu hipotezi reddedilemez. Aynı örnek için Exact test kullanılarak bulunan birikimli olasılık değeri $P=0.0526$, belirlenen α seviyesinden büyüktür. Burada da aynı sonuca varılır.

Dört veya Daha Fazla Allel Durumu

Dört allelli durumlar için, mümkün örneklerin herhangi birinin olasılığı (3) numaralı eşitlik ile $k=4$ için hesaplanabilir. n_A A alleli, n_a a alleli, n_{a^*} a* alleli ve $n_{a^{**}}$ a** alleli ile 4 allelli mümkün olan bütün örnekler aşağıdaki gibi elde edilir.

Alleller n_A n_a , n_{a^*} , $n_{a^{**}}$ olacak şekilde mümkün örneklerin ilki 0 AA, n_A Aa, 0 Aa*, 0 Aa** ile başlar. a, a* ve a** allellerinden kalanlar daha önceki bölümde belirtilen 3 allelli mümkün olan tüm örneklerin bulunması için kullanılır. Daha sonra ise Aa hücresinden 1 A alleli çıkarılarak a* alleli ile birleştirilir. Bunun dışında bir kez de 0 AA, (n_A-1) Aa, 1Aa*, 0 Aa** bireylerinden oluşan mümkün örneklerin tümünde A alleli Aa* hücresinden alınır a** alleli ile birleştirilir. Bu durumda örnek 0 AA,

Tablo 2. 3A, 4a, 5a* allelli mümkün olan örneklere ait olasılıklar ve birikimli olasılıkları (Örnekler olasılıklarına göre sıralanmışlardır.)

S_{AA}	S_{Aa}	S_{Aa^*}	S_{aa}	S_{aa^*}	$S_{a^*a^*}$	P	C
1	0	1	2	0	2	.012987	.012987
0	0	3	2	0	1	.017316	.030303
1	0	1	0	4	0	.034632	.064935
0	3	0	0	1	2	.034632	.099567
1	1	0	1	1	2	.051948	.151515
0	2	1	1	0	2	.051948	.203463
1	1	0	0	3	1	.069264	.272727
0	0	3	1	2	0	.069264	.341991
1	0	1	1	2	1	.103896	.445887
0	1	2	0	3	0	.138528	.584415
0	1	2	1	1	1	.207792	.792207
0	2	1	0	2	1	.207793	1.000000

(n_A-1) Aa, 0 Aa*, 1 Aa** ile yapılabilecek kombinasyonlardan oluşur. Örneklerin son alt kümesi 0 AA, (n_A-2) Aa, 2 Aa*, 0 Aa** örneği ile başlar.

Örnek: Bir popülasyondan rastgele çekilen 6A, 9a, 8a* ve 7a** alleli mümkün örneklerden bazıları için hesaplanan olasılıklar Tablo 3'deki gibidir.

Gözlenen örnek olarak (0 s_{AA} , 4 s_{Aa} , 1 s_{Aa^*} , 1 $s_{Aa^{**}}$, 2 s_{aa} , 1 s_{aa^*} , 0 $s_{aa^{**}}$, 2 $s_{a^*a^*}$, 2 $s_{a^*a^{**}}$, 2 $s_{a^{**}a^{**}}$) ele alındığında, bu örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir popülasyondan çekilmiş olma olasılığı, uygulanan Exact test sonucunda $P=0.0927$ olarak bulunmuştur. Bu olasılık ise $\alpha=0.05$ seviyesinden büyük olduğundan örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir popülasyondan alındığı söylenebilir.

Gözlenen örnek olarak bu kez (2 s_{AA} , 0 s_{Aa} , 0 s_{Aa^*} , 2 $s_{Aa^{**}}$, 2 s_{aa} , 2 s_{aa^*} , 3 $s_{aa^{**}}$, 3 $s_{a^*a^*}$, 0 $s_{a^*a^{**}}$, 1 $s_{a^{**}a^{**}}$) ele alınırsa, bu örneğin birikimli olasılığı $P=0.0108$ olarak bulunur. Bu olasılık ise $\alpha=0.05$ seviyesinden çok düşük olduğundan örneğin Hardy-Weinberg dengesindeki bir popülasyondan alındığını söyleyemeyiz.

Bulgular

Yapılan çalışmada χ^2 testi uygulanabilen örneklerden bulunan χ^2 değerinin olasılığının Exact test uygulanarak bulunan birikimli olasılığa yakın olduğu görülmüştür. Farklı allel sayıları için Hardy-Weinberg dengesindeki bir popülasyondan çekilen sınırlı sayıda örneğin koşullu örnekleme dağılımını genelleştirmek mümkündür. Bu dağılım kullanılarak yapılan Exact test küçük örnek genişlikleri için tercih edilir.

Tartışma

Exact test, Hardy-Weinberg dengesinde olduğu varsayılan sınırsız bir popülasyondan çekilen ve genişliği belirlenen bütün örnekler için uygulanabilir. Örnek genişliği veya allel frekansları fazla olduğu zaman χ^2 testi ile exact test yaklaşık sonuçlar verir. Fakat aksi durumda χ^2 uygunluk testlerinin ön şartları sağlanamadığından Exact test kullanmak gerekir.

Tablo 3. 6A, 9a, 8a* ve 7a** allelli mümkün örneklerden bazıları ve olasılıkları.

s_{AA}	s_{Aa}	s_{Aa^*}	$s_{Aa^{**}}$	s_{aa}	s_{aa^*}	$s_{aa^{**}}$	$s_{a^*a^*}$	$s_{a^*a^{**}}$	$s_{a^{**}a^{**}}$	P
0	4	1	1	2	1	0	2	2	2	$3.48 \cdot 10^{-4}$
1	0	4	0	2	2	3	1	2	1	$6.75 \cdot 10^{-4}$
2	0	0	2	2	2	3	3	0	1	$5.82 \cdot 10^{-5}$

Kaynaklar

- Levene, H., 1949. On a matching problem arising in genetics. *Annals of Mathematical Statistics*, 20, 91-94.
- Emigh, T. H., 1980. A comparison of tests for Hardy-Weinberg equilibrium. *Biometrics* 36, 627-642.
- Chapco, W., 1976. An exact test of the Hardy-Weinberg law. *Biometrics* 32, 183-189.
- Louis, E.J., Dempster, E.R., 1987. An exact test for Hardy-Weinberg and Multiple Allele. *Biometrics* 43, 805-811.
- Guo, S. W., Thompson, E. A., 1992. Performing the exact test of Hardy-Weinberg Proportion for multiple alleles. *Biometrics* 48, 361-372.