

## CAPÍTULO 3. OUTROS TIPOS DE EQUILÍBRIO GENÉTICO

As considerações feitas nos capítulos anteriores a respeito de dialelismo e polialelismo autossômico não podem ser estendidas aos caracteres ligados ao sexo, nem aos caracteres poligênicos, nem a genes em ligação, como teremos oportunidade de verificar no presente capítulo.

### GENES DO CROMOSSOMO X

Na espécie humana, a esmagadora maioria das mulheres tem dois cromossomos X em seu cariótipo, de modo que, quando a população atinge equilíbrio genético, apenas elas podem apresentar os genótipos se distribuindo segundo  $(p + q)^2 = 1$ , nos casos de dialelismo, ou segundo  $(p + q + r + \dots + x)^2 = 1$  nos casos de polialelismo. Isso não pode acontecer nos homens, visto que eles, na esmagadora maioria, possuem cariótipo com um único cromossomo X, de modo que os genes desse cromossomo ficam em hemizigose. Como teremos oportunidade de constatar neste capítulo, se houver equilíbrio genético em relação aos caracteres monogênicos ligados ao sexo, as frequências dos genótipos na população masculina deverão ser iguais às dos alelos que os determinam.

Um outro ponto interessante que deve ser levado em conta é que a estabilidade da distribuição genotípica em relação a genes do cromossomo X somente é atingida após uma única geração em panmixia quando, na geração inicial, as frequências genotípicas dos homens correspondem às frequências gênicas da população. *Se isso não ocorrer serão necessárias várias gerações em panmixia para que a estabilidade da distribuição genotípica seja alcançada.*

Para ilustrar essas afirmações consideremos um par de alelos  $A, a$  do cromossomo X e uma amostra de 110 mulheres e 100 homens de uma população teórica que apresente na geração inicial a seguinte distribuição genotípica:

Valor	Mulheres				Homens		
	$X^A X^A$	$X^A X^a$	$X^a X^a$	TOTAL	$X^A Y$	$X^a Y$	TOTAL
No.	56	20	34	110	60	40	100
%	50,9	18,2	30,9	100	60	40	100

As frequências  $p$  e  $q$  dos alelos  $A$  e  $a$  do cromossomo X nessa população podem ser calculadas a partir da contagem do número de cromossomos X com esses alelos nos gametas que serviram para constituir essa geração inicial. Assim, para estimar a frequência  $p$  do gene  $A$  poderemos, inicialmente, fazer a soma do número de homens que têm o genótipo  $X^A Y$  com o número de mulheres que possuem o genótipo heterozigoto  $X^A X^a$  e com o dobro do número de mulheres com o genótipo homozigoto  $X^A X^A$ , pois os dois cromossomos do cariótipo dessas últimas apresentam esse alelo. Em seguida, dividimos o resultado dessa contagem pelo número total de

cromossomos X nos gametas que deram origem à amostra. Esse número, evidentemente, é dado pela soma do total de indivíduos do sexo masculino (M) ao dobro do total de indivíduos do sexo feminino (F). Empregando os dados de nosso exemplo teríamos, pois:

$$p = \frac{X^A Y + X^A X^a + 2X^A X^A}{M + 2F} = \frac{60 + 20 + (2 \times 56)}{100 + (2 \times 110)} = 0,60$$

Para estimar a frequência  $q$  do alelo  $a$  ligado ao cromossomo X poderíamos calcular  $q = 1 - p = 1 - 0,60 = 0,40$  ou seguir o mesmo tipo de contagem anterior, isto é, calcular:

$$q = \frac{X^a Y + X^A X^a + 2X^a X^a}{M + 2F} = \frac{40 + 20 + (2 \times 34)}{100 + (2 \times 110)} = 0,40$$

Por ser o desvio padrão das frequências desses alelos estimada por intermédio de

$$\sigma = \sqrt{\frac{pq}{2F + M}}, \text{ teríamos em nosso exemplo que } \sigma = \sqrt{\frac{0,60 \times 0,40}{220 + 100}} = 0,027$$

Um outro modo de estimar as frequências dos alelos  $A$  e  $a$  ligados ao cromossomo X é aquela baseada nas frequências dos diferentes genótipos. Para isso, levamos em conta que a frequência de cada genótipo masculino multiplicada pelo total de homens é o número de homens com cada um dos genótipos. Por outro lado, levamos em conta, também, que a frequência de mulheres heterozigotas multiplicada pelo total de mulheres é o número de mulheres heterozigotas e que o dobro do total de mulheres multiplicado pela frequência de mulheres homozigotas é o dobro do número de mulheres com esse genótipo. Em vista disso, fica claro que as fórmulas de cálculo da frequência  $p$  mencionada acima poderia ter sido escritas como abaixo:

$$p = \frac{M \cdot X^A Y + F \cdot X^A X^a + 2F \cdot X^A X^A}{M + 2F}$$

Lembrando, porém que ao trabalharmos com porcentagens, é claro que tornamos o tamanho da amostra masculina artificialmente igual ao da feminina, pois, em ambos os casos a soma de todas as frequências parciais é 1 ou 100%. Pode-se, portanto, escrever que, ao lidarmos com frequências tem-se  $M = F$  e, portanto, a última fórmula pode ser escrita como:

$$p = \frac{F \cdot X^A Y + F \cdot X^A X^a + 2F \cdot X^A X^A}{3F}$$

a qual, depois de simplificada, passa a ser escrita como:

$$p = \frac{X^A Y + X^A X^a + 2X^A X^A}{3}$$

Aplicando raciocínio análogo, a frequência  $q$  do alelo  $a$  pode ser calculada pela fórmula abaixo:

$$q = \frac{X^a Y + X^A X^a + 2X^a X^a}{3}$$

ou, mais facilmente, por intermédio de  $q = 1 - p$ .

Usando os dados de nosso exemplo teríamos :

$$p = \frac{0,60 + 0,182 + (2 \times 0,509)}{3} = 0,60 ; q = 1 - p = 1 - 0,60 = 0,40$$

Como se vê, a freqüência genotípica dos homens corresponde exatamente à freqüência gênica, mas a distribuição genotípica entre as mulheres difere significativamente daquela esperada em equilíbrio genético estável, ou seja,  $X^A X^A = Fp^2$ ;  $X^A X^a = F2pq$ ;  $X^a X^a = Fq^2$ . De fato, comparando as proporções genotípicas esperadas com as observadas, apenas entre as mulheres, tem-se:

Valores	$X^A X^A$	$X^A X^a$	$X^a X^a$	Total
Observado (o)	56	20	34	110
Esperado (e)	39,6	52,8	17,6	110
$\frac{(o - e)^2}{e}$	6,792	20,376	15,282	$\chi^2_{(1)} = 42,45$ $P << 0,001$

Apesar de a distribuição genotípica observada nas mulheres diferir significativamente daquela esperada segundo  $(p+q)^2$ , tem-se que tal equilíbrio genético estável deverá ser atingido após uma única geração de panmixia porque, em nosso exemplo, **as freqüências genotípicas dos homens são iguais às freqüências gênicas**. De fato, é isso o que se pode observar na Tabela 1.3, pois, na primeira geração filial os homens continuam mostrando freqüências genotípicas idênticas às freqüências gênicas, enquanto os genótipos das mulheres passam a se distribuir segundo  $(p+q)^2 = 1$ .

Tabela 1.3. Demonstração de que a distribuição genotípica estável é atingida após panmixia de uma geração inicial composta por homens  $X^A Y$  (60%) e  $X^a Y$  (40%), e mulheres  $X^A X^A$  (50,9 %  $\cong$  51%),  $X^A X^a$  (18,2%  $\cong$  18%) e  $X^a X^a$  (30,9%  $\cong$  31 %).

Casais (geração inicial)		Primeira Geração Filial				
Tipo	Freqüência	$X^A X^A$	$X^A X^a$	$X^a X^a$	$X^A Y$	$X^a Y$
$X^A X^A \times X^A Y$	$0,51 \times 0,60 = 0,306$	0,153	-	-	0,153	-
$X^A X^A \times X^a Y$	$0,51 \times 0,40 = 0,204$	-	0,102	-	0,102	-
$X^A X^a \times X^A Y$	$0,18 \times 0,60 = 0,108$	0,027	0,027	-	0,027	0,027
$X^A X^a \times X^a Y$	$0,18 \times 0,40 = 0,072$	-	0,018	0,018	0,018	0,018
$X^a X^a \times X^A Y$	$0,31 \times 0,60 = 0,186$	-	0,093	-	-	0,093
$X^a X^a \times X^a Y$	$0,31 \times 0,40 = 0,124$	-	-	0,062	-	0,062
Total	=1,000	0,180	0,240	0,080	0,300	0,200
Freqüência em relação a cada sexo		0,360 ( $p^2$ )	0,480 ( $2pq$ )	0,160 ( $q^2$ )	0,600 ( $p$ )	0,400 ( $q$ )

Se a geração inicial da população teórica tomada para exemplo tivesse mostrado as freqüências genotípicas abaixo:

$$\text{Mulheres: } X^A X^A = 0,43; X^A X^a = 0,24; X^a X^a = 0,33$$

$$\text{Homens: } X^A Y = 0,70; X^a Y = 0,30$$

o equilíbrio genético não seria atingido após uma única geração de panmixia, como se pode verificar na Tabela 2.3. Tal equilíbrio demoraria a ser atingido porque, apesar de as frequências dos alelos  $A$  e  $a$  serem as mesmas da população anterior, isto é,  $p = \frac{0,70 + 0,24 + 0,86}{3} = 0,60$  e  $q = 1 - 0,60 = 0,40$ , elas diferem das frequências genotípicas observadas nos homens da geração inicial.

Tabela 2.3. Demonstração de que a distribuição genotípica estável não é alcançada após panmixia de uma geração inicial composta por homens  $X^A Y$  (70%) e  $X^a Y$  (30%) e mulheres  $X^A X^A$  (43%),  $X^A X^a$  (24%) e  $X^a X^a$  (33%).

Casais (geração inicial)		Primeira Geração Filial				
Tipo	Frequência	$X^A X^A$	$X^A X^a$	$X^a X^a$	$X^A Y$	$X^a Y$
$X^A X^A \times X^A Y$	0,301	0,1505	-	-	0,1505	-
$X^A X^A \times X^a Y$	0,129	-	0,0645	-	0,0645	-
$X^A X^a \times X^A Y$	0,168	0,0420	0,0420	-	0,0420	0,0420
$X^A X^a \times X^a Y$	0,072	-	0,0180	0,0180	0,0180	0,0180
$X^a X^a \times X^A Y$	0,231	-	0,1155	-	-	0,1155
$X^a X^a \times X^a Y$	0,099	-	-	0,0495	-	0,0495
Total	1,000	0,1925	0,2400	0,0675	0,2750	0,2250
<b>Frequência em relação a cada sexo</b>		<b>0,3850</b>	<b>0,4800</b>	<b>0,1350</b>	<b>0,5500</b>	<b>0,4500</b>
<b>Frequência esperada em equilíbrio genético</b>		<b>0,3600</b> ( $p^2$ )	<b>0,4800</b> ( $2pq$ )	<b>0,1600</b> ( $q^2$ )	<b>0,6000</b> ( $p$ )	<b>0,4000</b> ( $q$ )

A Tabela 3.3, por sua vez, generaliza o que foi discutido acima ao mostrar a distribuição familiar em uma população teórica que está em equilíbrio genético em relação aos genótipos decorrentes de um par de alelos  $A, a$  do cromossomo X, com frequências  $p$  e  $q = 1 - p$ .

Tabela 3.3. Distribuição das famílias de uma população teórica que está em equilíbrio genético estável em relação aos genótipos determinados por um par de alelos  $A, a$  do cromossomo X, que ocorrem com frequências  $p$  e  $q = 1 - p$ , respectivamente.

Casais		Filhas			Filhos	
Tipo	Frequência	$X^A X^A$	$X^A X^a$	$X^a X^a$	$X^A Y$	$X^a Y$
$X^A X^A \times X^A Y$	$p^2 \cdot p = p^3$	$p^3$	-	-	$p^3$	-
$X^A X^A \times X^a Y$	$p^2 \cdot q = p^2 q$	-	$p^2 q$	-	$p^2 q$	-
$X^A X^a \times X^A Y$	$2pq \cdot p = 2p^2 q$	$p^2 q$	$p^2 q$	-	$p^2 q$	$p^2 q$
$X^A X^a \times X^a Y$	$2pq \cdot q = 2pq^2$	-	$pq^2$	$pq^2$	$Pq^2$	$pq^2$
$X^a X^a \times X^A Y$	$q^2 \cdot p = pq^2$	-	$pq^2$	-	-	$pq^2$
$X^a X^a \times X^a Y$	$q^2 \cdot q = q^3$	-	-	$q^3$	-	$q^3$
<b>Total</b>	<b><math>p+q = 1</math></b>	<b><math>p^2</math></b>	<b><math>2pq</math></b>	<b><math>q^2</math></b>	<b><math>p</math></b>	<b><math>q</math></b>

Nos casos de polialelismo ligados ao sexo que não mostram relações de dominância a estimativa das frequências gênicas também pode ser feita levando em conta a contagem do número

de cromossomos X com esses alelos nos gametas que serviram para constituir essa geração inicial ou a frequência dos genótipos. Assim, num caso de trialelismo em que são analisados os alelos  $A$ ,  $a$  e  $a_1$  de um loco do cromossomo X, poderemos estimar a frequência  $p$ ,  $q$  e  $r$  desses alelos a partir de:

$$p = \frac{X^A Y + X^A X^a + X^A X^{a_1} + 2X^A X^A}{M + 2F}$$

$$q = \frac{X^a Y + X^A X^a + X^a X^{a_1} + 2X^a X^a}{M + 2F}$$

$$r = \frac{X^{a_1} Y + X^A X^{a_1} + X^a X^{a_1} + 2X^{a_1} X^{a_1}}{M + 2F} \quad \text{ou} \quad r = 1 - (p+q)$$

Se levarmos em conta as frequências relativas dos diferentes genótipos, essas frequências gênicas poderão ser estimadas a partir das fórmulas abaixo, onde os símbolos em **negrito** indicam as frequências relativas:

$$p = \frac{\mathbf{X^A Y} + \mathbf{X^A X^a} + \mathbf{X^A X^{a_1}} + 2\mathbf{X^A X^A}}{3}$$

$$q = \frac{\mathbf{X^a Y} + \mathbf{X^A X^a} + \mathbf{X^a X^{a_1}} + 2\mathbf{X^a X^a}}{3}$$

$$r = \frac{\mathbf{X^{a_1} Y} + \mathbf{X^A X^{a_1}} + \mathbf{X^a X^{a_1}} + 2\mathbf{X^{a_1} X^{a_1}}}{3} \quad \text{ou} \quad r = 1 - (p+q)$$

## TESTE DA HIPÓTESE DE EQUILÍBRIO GENÉTICO

Quando, em um estudo de uma amostra, levamos em conta apenas um par de alelos codominantes do cromossomo X e queremos saber se a distribuição dos genótipos determinados por esses alelos é estável, isto é, representa uma população em equilíbrio genético poderemos comparar as proporções observadas com as esperadas nos homens ( $Mp$  e  $Mq$ ) e nas mulheres ( $Fp^2$ ,  $F2pq$  e  $Fq^2$ ) por intermédio de um teste de qui-quadrado. Esse qui-quadrado terá dois graus de liberdade, porque para calcular as cinco classes esperadas (duas masculinas e três femininas) valemo-nos de três informações, a saber, o número de homens, o número de mulheres e a frequência de um dos alelos.

Para exemplificar, consideremos que a desidrogenase de 6-fosfato de glicose (G-6PD) foi estudada eletroforéticamente numa amostra de 210 homens e 200 mulheres de origem européia mediterrânea e que, dentre os homens, 198 (94,3%) apresentaram a variante normal ( $B^+$ ) e 12 (5,7%) mostraram a variante deficiente ( $B^-$ ) dessa enzima. Nas mulheres foi possível distinguir 182 (91%) com variante normal ( $B^+$ ), uma (0,5%) deficiente ( $B^-$ ) e 17 (8,5%) com atividade intermediária, por serem heterozigotas. Para facilitar a notação, indiquemos os genótipos masculinos por  $B^+$  e  $B^-$  e os femininos por  $B^+B^+$ ,  $B^+B^-$  e  $B^-B^-$ .

Com base nesses dados podemos calcular as frequências gênicas e as frequências genóticas esperadas para compará-las com as observadas, obtendo:

$$p = B^+ = \frac{0,943 + 0,085 + 1,820}{3} = 0,949$$

$$q = B^- = 1 - p = 1 - 0,949 = 0,051$$

$$\sigma = 0,009$$

Valores	Mulheres				Homens		
	$B^+B^+$	$B^+B^-$	$B^-B^-$	Total	$B^+$	$B^-$	Total
Observados (o)	182	17	1	200	198	12	210
Esperados (e)	180,1 ( $Fp^2$ )	19,4 ( $F2pq$ )	0,5 ( $Fq^2$ )	200	199,3 ( $Mp$ )	10,7 ( $Mq$ )	210
$\frac{(o-e)^2}{e}$	0,020	0,297	0,5		0,008	0,158	$\chi^2_{(2)} = 0,983$ $0,50 < P < 0,70$

O valor do qui-quadrado com dois graus de liberdade (0,983) permite-nos, pois, concluir que a amostra representa uma população em equilíbrio genético quanto aos genótipos estudados.

Consideremos, agora, um exemplo de trialelismo ligado ao sexo, analisando os resultados de estudos eletroforéticos de G-6PD em africanos (141 homens e 100 mulheres), nos quais se observou a seguinte distribuição:

Homens:  $A^+ = 31$  (22%),  $B^+ = 79$  (56%),  $A^- = 31$  (22%)

Mulheres:  $A^+ = 4$ ,  $B^+ = 31$ ,  $A^- = 4$ ,  $A^+B^+ = 28$ ,  $A^+A^- = 10$ ,  $A^-B^+ = 23$ .

Com esses dados podemos calcular as frequências  $p$ ,  $q$  e  $r$  dos alelos  $A^+$ ,  $B^+$  e  $A^-$  e as frequências genóticas esperadas para compará-las com as observadas, como abaixo:

$$p = A^+ = \frac{0,22 + 0,28 + 0,10 + 0,08}{3} = 0,227$$

$$q = B^+ = \frac{0,56 + 0,28 + 0,23 + 0,62}{3} = 0,563$$

$$r = A^- = 1 - (0,227 + 0,563) = 0,210$$

Valores	Mulheres							Homens			
	$A^+A^+$	$B^+B^+$	$A^-A^-$	$A^+B^+$	$A^+A^-$	$A^-B^+$	Total	$A^+$	$B^+$	$A^-$	Total
Obs. (o)	4	31	4	28	10	23	100	31	79	31	141
Esp. (e)	5,2	31,7	4,4	25,6	9,5	23,6	100	32	79,4	29,6	141
$\frac{(o-e)^2}{e}$	0,277	0,015	0,036	0,225	0,026	0,015		0,031	0,002	0,066	$\chi^2_{(5)} = 0,693$ $0,98 < p < 0,99$

O valor do qui-quadrado obtido (0,693) com cinco graus de liberdade, pois são necessárias quatro informações (a frequência de dois alelos e os totais de homens e de mulheres) para calcular as nove classes esperadas, permite concluir que as amostras de homens e mulheres estudadas representam uma população em equilíbrio genético quanto aos genótipos estudados.

## ESTIMATIVA DAS FREQUÊNCIAS DE GENES DO CROMOSSOMO X QUANDO EXISTE RELAÇÃO DE DOMINÂNCIA ENTRE OS FENÓTIPOS FREQUENTES NA POPULAÇÃO

Consideremos os alelos  $A, a$  de um loco do cromossomo X e que os fenótipos ligados ao sexo por eles determinados apresentam relação de dominância, isto é o fenótipo  $X^A X^A$  não pode ser distinguido do  $X^A X^a$ . Se o fenótipo recessivo nas mulheres ( $X^a X^a$ ) não for raro na população, a frequência do gene responsável por esse fenótipo pode ser estimada de modo relativamente simples a partir de uma amostra aleatória da população. Nessa amostra consideramos que o número de homens (M) representa a contribuição de M cromossomos X da geração anterior e, se o número de mulheres for F, ter-se-á que 2F representa a contribuição de 2F cromossomos X dessa geração.

Se  $q$  for a frequência do cromossomo  $X^a$  e  $p = 1 - q$  for a frequência do cromossomo  $X^A$  espera-se, numa população em equilíbrio genético estável, que:

1. O número de mulheres com o fenótipo recessivo ( $X^a X^a$ ) seja igual ao produto do número de mulheres pela frequência do genótipo  $X^a X^a$ , isto é  $Fq^2$ . Assim, representando o número de mulheres com o genótipo  $X^a X^a$  por  $F_{aa}$ , pode-se escrever  $F_{aa} = Fq^2$ , de onde se tira  $F = \frac{F_{aa}}{q^2}$ .

2. O número de homens com o genótipo  $X^a Y$  seja igual ao produto do número de homens pela frequência  $q$ , isto é  $Mq$ . Representando o número de homens com genótipo  $X^a Y$  por  $M_a$  e o daqueles com genótipo  $X^A Y$  por  $M_A$  pode-se escrever  $M_a = Mq$  de onde se tira  $M = \frac{M_a}{q}$ , bem como  $M_A = M - M_a$ .

Numa amostra aleatória de M homens e F mulheres o número total de cromossomos  $X^a$  será

$$(2F+M)q = 2Fq + Mq$$

e, levando em conta o exposto acima, essa expressão pode ser apresentada como uma equação do segundo grau (Pinto Jr., 1966), como se verifica abaixo:

$$\begin{aligned} (2F+M)q &= 2 \frac{F_{aa}}{q^2} \cdot q + M - M_A \\ (2F+M)q &= \frac{F_{aa}}{q} + \frac{M_a}{q} - M_A \\ (2F+M)q + M_A &= \frac{2F_{aa} + M_a}{q} \\ (2F+M)q^2 + M_A q - (2F_{aa} + M_a) &= 0 \end{aligned}$$

Essa última equação permite o cálculo da estimativa da frequência de  $X^a$ , porque uma das raízes de  $q$  em uma equação do segundo grau é  $q = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$ . Pode-se, pois, escrever que a frequência  $q$  de  $X^a$  pode ser estimada por intermédio de:

$$q = \frac{-M_A + \sqrt{M_A^2 - 4(2F + M)(2F_{aa} + M_a)}}{2(2F + M)}$$

enquanto que a frequência  $p$  de  $X^A$  pode ser calculada por intermédio de  $p = 1 - q$ . O desvio padrão será calculado, de acordo com Neel e Schull (1954) pela fórmula abaixo:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{\frac{4F}{1-q^2} + \frac{M}{pq}}}$$

Para ilustrar a aplicação dessas fórmulas consideremos os dados de Noades *et al.* (1966) a respeito de 2.082 indivíduos (1.013 homens e 1.069 mulheres) caucasóides da Grã-Bretanha cujas hemácias foram testadas com um anti-soro contendo anticorpos anti- $Xg^a$ , o qual é capaz de classificar os seres humanos em  $Xg(a+)$  e  $Xg(a-)$ , conforme as suas hemácias aglutinem ou não após a ação desse anti-soro e da prova indireta da antiglobulina humana (prova indireta de Coombs). Dentre os 1.013 homens examinados por Noades e colaboradores (1966), 667 foram classificados como  $Xg(a+)$  e 346 como  $Xg(a-)$ , enquanto que das 1.069 mulheres 967 foram classificadas como  $Xg(a+)$  e 102 como  $Xg(a-)$ .

Sabendo-se que a reação  $Xg(a-)$  é determinada pelo alelo  $Xg$  do cromossomo X em hemizigose nos homens ( $Xg$ ) e em homozigose nas mulheres ( $XgXg$ ), enquanto que a reação  $Xg(a+)$  é determinado pelo alelo  $Xg^a$  em hemizigose nos homens ( $Xg^a$ ) e em homozigose ou heterozigose nas mulheres ( $Xg^aXg^a$  ou  $Xg^aXg$ ), podemos estimar as frequências dos alelo  $Xg$  e  $Xg^a$  na população da Grã-Bretanha a partir desses dados. Assim, tem-se:

$M_A = 667$	$F_{aa} = 102$
$M_a = 340$	$F = 1.069$
$M = 1.013$	$2F_{aa} = 204$
	$2F = 2.138$

$$q = \frac{-667 + \sqrt{(667)^2 + 4(2.138 + 1.013)(204 + 346)}}{2(2.138 + 1.013)} = 0,3251$$

$$p = 1 - 0,3251 = 0,6749$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{\frac{4 \times 1.069}{1 - 0,106} + \frac{1.013}{0,675 \times 0,325}}} = 0,0103$$

Com base nessas estimativas podemos dizer que o número esperado de mulheres heterozigotas na amostra estudada é igual à frequência  $2pq$  multiplicada pelo total de mulheres, isto é  $F2pq = 1.069 \times 0,4388 = 469,1$ . Além disso, podemos dizer, também que o número esperado de homens e mulheres com os grupos sanguíneos  $Xg(a+)$  e  $Sg(a-)$  deve ser calculado como abaixo:

$$\begin{aligned} \text{Homens } Xg(a+) &= Mp &&= 1.013 \times 0,6749 = 683,7 \\ \text{Homens } Xg(a-) &= Mq &&= 1.013 \times 0,3251 = 329,3 \\ \text{Mulheres } Xg(a+) &= F(p^2 + 2pq) &&= 1.069 \times 0,8943 = 956 \\ \text{Mulheres } Xg(a-) &= Fq^2 &&= 1.069 \times 0,1057 = 113 \end{aligned}$$

Esses números esperados permitem pôr à prova a hipótese nula de que a amostra estudada pode ser considerada como extraída de uma população em equilíbrio genético por intermédio de um qui-quadrado com um grau de liberdade. Isso porque existem quatro classes esperadas e são três as informações da amostra necessárias para calculá-las (o total de homens, o total de mulheres e a frequência de um dos alelos). A análise dos dados de nosso exemplo feita na Tabela 4.3 permite concluir pela aceitação dessa hipótese, já que o qui-quadrado obtido (2,453) indica que as diferenças entre as proporções observadas e esperadas não são significativas.

Tabela 4.3. Verificação de que a amostra estudada por Noades *et al.* (1966) pode ser considerada como extraída de uma população em equilíbrio genético.

Sexo	Grupo Sanguíneo	Número Observado	Número Esperado	$\frac{(o-e)^2}{e}$
Masculino	$Xg(a+)$	667	683,7	0,408
	$Xg(a-)$	346	329,3	0,847
Feminino	$Xg(a+)$	967	956	0,127
	$Xg(a-)$	102	113	1,071
Total		2.082	2.082	$\chi^2_{(1)} = 2,453$ $0,10 < P < 0,20$

### ESTIMATIVA DAS FREQUÊNCIAS DE GENES DO CROMOSSOMO X QUANDO EXISTE RELAÇÃO DE DOMINÂNCIA EM RELAÇÃO A UM FENÓTIPO RARO

Do mesmo modo que em relação aos genes autossômicos é bem mais simples estimar a frequência de heterozigotas de genes do cromossomo X quando o fenótipo recessivo é raro. Quando isso acontece, aceitamos que a população está em equilíbrio genético, de modo que consideramos a frequência dos homens que exibem o fenótipo recessivo raro em estudo como sendo a estimativa da frequência  $q$  do alelo que o determina. Não há a necessidade de levar em conta o número de mulheres homozigotas desse gene porque a sua ocorrência eventual, como é sabido, pode ser desprezada.

Em vista do exposto, tem-se que, em uma população como a de Porto Alegre, RS, na qual a frequência de homens com hemofilia A, que apresentam deficiência do fator VIII de coagulação

(globulina anti-hemofílica), foi estimada em 1: 10.000 (Roisenberg, 1968), pode-se aceitar ser esse valor a estimativa da frequência  $q$  do gene da hemofilia A, ou melhor, das diferentes mutações tomadas em conjunto, que resultam na hemofilia A ( $q = 0,0001$ ). A frequência das mulheres heterozigotas do gene alterado em Porto Alegre pode, pois, ser estimada em 1: 5.000 seja a partir de  $Aa = 2pq$  ou de  $Aa = 2q$ , pois a frequência  $p = 1 - q$  do alelo que condiciona níveis normais do fator VIII é, praticamente, a unidade ( $p = 0,9999$ ). Em outras palavras, em relação a um alelo raro do cromossomo X, a proporção de mulheres portadoras desse alelo (heterozigotas) será, praticamente, o dobro da frequência dos homens que possuem tal alelo em populações em equilíbrio genético.

## EQUILÍBRIO GENÉTICO E HERANÇA POLIGÊNICA

Quando lidamos com caracteres que dependem de mais de um par de alelos (herança poligênica) pode-se demonstrar que, se a população obedecer as oito condições estabelecidas para as populações teóricas em equilíbrio de Hardy e Weinberg, os genótipos decorrentes de cada par de alelos do conjunto poligênico atingem, isoladamente, distribuição estável após uma única geração de panmixia, isto é, os genótipos decorrentes de cada par de alelos obedecerão a lei de Hardy e Weinberg. Entretanto, *os genótipos que incluem todo o conjunto poligênico necessitarão de várias gerações de casamentos aleatórios para alcançar uma distribuição genotípica estável, a menos que a geração inicial seja composta exclusivamente por heterozigotos de todos os alelos do conjunto poligênico.*

Entretanto, o número de gerações necessárias para que a população atinja o equilíbrio genético em relação aos caracteres poligênicos não depende apenas da composição genética inicial, mas também do número de pares de alelos implicados. De fato, se o caráter depender de dois pares de alelos o equilíbrio genético será atingido quando  $(p_1+q_1)^2(p_2+q_2)^2 = 1$ , mas se ele depender de três pares de alelos o equilíbrio genético somente será alcançado quando tivermos  $(p_1+q_1)^2(p_2+q_2)^2(p_3+q_3)^2 = 1$ . Para generalizar, pode-se escrever que, para os caracteres poligênicos, o equilíbrio genético é atingido quando

$$(p_1+q_1)^2(p_2+q_2)^2(p_3+q_3)^2 \dots (p_x+q_x)^2 = 1$$

Para exemplificar, consideremos apenas dois pares de alelos autossômicos  $A,a$  e  $B,b$  com frequências  $A = p_1 = 0,5$ ;  $a = q_1 = 0,5$ ;  $B = p_2 = 0,5$ ;  $b = q_2 = 0,5$ . Se a geração inicial de uma população for composta apenas por indivíduos com genótipos  $AABB$ ,  $AaBb$  e  $aabb$ , cujas frequências são iguais, respectivamente, a 25%, 50% e 25%, ela estará em equilíbrio em relação aos genótipos decorrentes dos alelos  $A, a$  e dos alelos  $B, b$  considerados separadamente, mas não em relação aos dois pares de alelos considerados simultaneamente.

De fato, quando se consideram esses dois pares de alelos ao mesmo tempo é necessário que os genótipos se distribuam segundo  $(p_1+q_1)^2(p_2+q_2)^2 = 1$  para que o equilíbrio genético seja

alcançado. Em outras palavras, é necessário que os nove genótipos possíveis ocorram com as frequências abaixo, as quais foram calculadas levando em conta que, sendo  $p_1 = p_2 = 0,50$  e  $q_1 = q_2 = 0,50$  é possível escrever  $p_1 = p_2 = p$  e  $q_1 = q_2 = q$ .

$$\begin{aligned}
 AABB &= p^2 \cdot p^2 = p^4 = 0,0625 \\
 AABb &= p^2 \cdot 2pq = 2p^3q = 0,1250 \\
 AAbb &= p^2 \cdot q^2 = p^2q^2 = 0,0625 \\
 AaBB &= 2pq \cdot p^2 = 2p^3q = 0,1250 \\
 AaBb &= 2pq \cdot 2pq = 4p^2q^2 = 0,2500 \\
 Aabb &= 2pq \cdot q^2 = 2pq^3 = 0,1250 \\
 aaBB &= q^2 \cdot p^2 = p^2q^2 = 0,0625 \\
 aaBb &= q^2 \cdot 2pq = 2pq^3 = 0,1250 \\
 aabb &= q^2 \cdot q^2 = q^4 = 0,0625
 \end{aligned}$$

Na Tabela 5.3 pode-se constatar que a primeira geração filial, resultante da panmixia da geração inicial em discussão, continua em equilíbrio apenas em relação a cada par de alelos considerados isoladamente, mas não em relação aos dois pares analisados em conjunto. Assim, os genótipos *AA*, *Aa* e *aa* continuam se distribuindo segundo 25%, 50% e 25%, o mesmo ocorrendo com os genótipos *BB*, *Bb* e *bb*. Na distribuição genotípica levando em conta os dois pares de alelos verifica-se na Tabela 5.3 que certos genótipos aparecem com frequência menor que as esperadas em equilíbrio genético, ocorrendo o inverso com outros. Mais algumas gerações em panmixia serão necessárias, portanto, para que a distribuição genotípica estável seja alcançada.

Tabela 5.3. Demonstração de que a distribuição genotípica estável em relação a caracteres poligênicos não é alcançada após uma única geração em panmixia se ela não for iniciada exclusivamente por heterozigotos. Para essa demonstração foram considerados apenas dois pares de alelos autossômicos (*A,a* e *B,b*) e a existência de três genótipos na geração inicial, *AABB* (25%), *AaBb* (50%) e *aabb* (25%).

Geração Inicial		Primeira Geração Filial								
Casais	Freq.	<i>AABB</i>	<i>AABb</i>	<i>AAbb</i>	<i>AaBB</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>	<i>aaBB</i>	<i>aaBb</i>	<i>aabb</i>
<i>AABB</i> × <i>AABB</i>	0,0625	0,062500	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>AABB</i> × <i>AaBb</i>	0,2500	0,062500	0,062500	-	0,062500	0,062500	-	-	-	-
<i>AABB</i> × <i>aabb</i>	0,1250	-	-	-	-	0,125000	-	-	-	-
<i>AaBb</i> × <i>AaBb</i>	0,2500	0,015625	0,031250	0,015625	0,031250	0,062500	0,031250	0,015625	0,031250	0,015625
<i>AaBb</i> × <i>aabb</i>	0,2500	-	-	-	-	0,062500	0,062500	-	0,062500	0,062500
<i>aabb</i> × <i>aabb</i>	0,0625	-	-	-	-	-	-	-	-	0,062500
Total	1,0000	0,140625	0,093750	0,015625	0,093750	0,312500	0,093750	0,015625	0,093750	0,140625
Frequência esperada em equilíbrio genético		0,0625	0,1250	0,0625	0,1250	0,2500	0,1250	0,0625	0,1250	0,0625

## EQUILÍBRIO GENÉTICO E GENES LIGADOS

Se dois pares de alelos *A,a* e *B,b* pertencerem a um mesmo grupo de ligação e ocorrerem com frequências  $p_1$ ,  $q_1$  e  $p_2$ ,  $q_2$ , poderemos supor que na geração inicial de uma população teórica somente existissem indivíduos com os genótipos *AB/AB*, *AB/ab* e *ab/ab*. Se esses dois pares de

alelos se recombinarem em consequência de permuta cromossômica na gametogênese dos indivíduos duplamente heterozigotos  $AB/ab$ , tais indivíduos introduzirão novas combinações gênicas na população, ou seja, as combinações  $Ab$  e  $aB$ , inexistentes anteriormente. Em consequência disso, além dos indivíduos com os genótipos  $AB/AB$ ,  $AB/ab$  e  $ab/ab$ , a população passará a conter aqueles com genótipos  $AB/Ab$ ,  $AB/aB$ ,  $ab/Ab$ ,  $ab/aB$ ,  $Ab/Ab$ ,  $aB/aB$  e  $Ab/aB$ .

É evidente que os indivíduos com genótipo  $Ab/aB$  poderão reintroduzir as combinações gênicas originais na população, isto é, as combinações  $AB$  e  $ab$ , por intermédio de permutas durante a gametogênese. Mas é claro, também, que esse processo deverá ser menos intenso, pelo menos no início, já que a frequência de indivíduos com genótipo  $Ab/aB$  deverá ser pequena. De qualquer modo, a estabilidade da distribuição genotípica, isto é, o equilíbrio genético será atingido quando as frequências das combinações  $AB$ ,  $Ab$ ,  $aB$  e  $ab$  ocorrerem aleatoriamente na população, isto é, quando

$$AB = p_1p_2, Ab = p_1q_2, aB = q_1p_2 \text{ e } ab = q_1q_2$$

Nesse caso, a frequência dos indivíduos duplamente heterozigotos com genótipo  $AB/ab$  será igual à daqueles com genótipo  $Ab/aB$ , pois:

$$2(p_1p_2)(q_1q_2) = 2(p_1q_2)(p_2q_1)$$

e a distribuição estável dos genótipos se fará como se houvesse segregação independente, isto é segundo:

$$(p_1 + q_1)^2(p_2 + q_2)^2$$

## QUESTÕES E RESPOSTAS

**Q 1.** As hemácias de uma amostra de 350 indivíduos de uma população foram testadas com um anti-soro anti- $Xg^a$ , observando-se a seguinte distribuição:

Sexo	No.	$Xg(a+)$	$Xg(a-)$
Masculino	150	90 (60%)	60 (40%)
Feminino	200	178 (89%)	22 (11%)

Estimar a frequência dos alelos  $Xg^a$  e  $Xg$  na população representada por essa amostra e calcular o desvio padrão das frequências gênicas.

$$\mathbf{R 1.} \quad Xg = q = \frac{-90 + \sqrt{8.100 + 4(400 + 150)(44 + 60)}}{2(400 + 150)} = 0,361$$

$$Xg^a = p = 1 - 0,361 = 0,639$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{\frac{800}{1-0,1303} + \frac{150}{0,2307}}} = 0,025$$

**Q 2.** No concernente ao sistema sanguíneo Xg a amostra da questão anterior pode ser considerada como em equilíbrio genético?

**R 2.** Sim, porque o qui-quadrado obtido com um grau de liberdade (1,749) indica que não há diferenças significativas entre as proporções observadas e as esperadas nas quatro classes.

Sexo	Fenótipo	Obs.	Esp	$\frac{(o-e)^2}{e}$
M	Xg(a+)	90	96	0,375
	Xg(a-)	60	54	0,667
F	Xg(a+)	178	174	0,092
	Xg(a-)	22	26	0,615

$$\chi^2 = 1,749; 0,10 < P < 0,20$$

**Q 3.** O gene responsável pela produção de distrofina, uma proteína que se localiza na membrana das fibras musculares estriadas e cardíacas das pessoas normais, está localizado no braço superior do cromossomo X, na região Xp21.2. Várias mutações nesse gene podem impedir a produção dessa proteína e, como consequência, determinar a distrofia muscular do tipo Duchenne, que afeta os indivíduos do sexo masculino e os impede de atingir a idade reprodutiva. Numa população na qual a incidência dessa heredopatia ligada ao sexo tem incidência igual a 4 por 100.000 nascimentos, quer-se saber qual a estimativa da frequência de mulheres heterozigotas do gene da distrofina alterado.

**R 3.** Tendo em mente que no caso das heredopatias recessivas ligadas ao sexo aceitamos que elas estão em equilíbrio genético, a frequência dos homens com uma doença ligada ao cromossomo X é aceita como sendo a frequência do gene alterado. Em nosso caso, portanto,  $q = 0,00004$ . Por outro lado, considerando que, em equilíbrio genético, a frequência de mulheres heterozigotas é  $2pq$  teríamos em nosso caso que essa frequência pode ser estimada em, aproximadamente, 8 por 100.000 nascimentos ou 1 por 12.500 nascimentos.

**Q 4.** Um caráter poligênico é determinado por dois pares de alelos  $A,a$  e  $B,b$ . Em uma certa população as frequências dos alelos  $A$  e  $a$  são respectivamente  $p_1 = 0,60$  e  $q_1 = 0,40$ , enquanto as dos alelos  $B$  e  $b$  são respectivamente  $p_2 = 0,30$  e  $q_2 = 0,70$ . Se essa população estiver em equilíbrio genético em relação ao caráter em questão, qual será a distribuição esperada das frequências genotípicas?

$$\begin{aligned} \mathbf{R 4.} \quad & \mathbf{AABB} = 0,0324 & \mathbf{AaBB} = 0,0432 & \mathbf{aaBB} = 0,0144 \\ & \mathbf{AABb} = 0,1512 & \mathbf{AaBb} = 0,2016 & \mathbf{aaBb} = 0,0672 \\ & \mathbf{AAbb} = 0,1764 & \mathbf{Aabb} = 0,2352 & \mathbf{aabb} = 0,0784 \end{aligned}$$

**Q 5.** Quando dois caracteres estão em ligação, a associação entre eles é sempre observada ao nível familiar, populacional ou em ambos os níveis?

**R 5.** Somente a associação familiar é sempre observada.

**Q 6.** Sabemos que os grupos sanguíneos dos sistemas Duffy e Rh são determinados por genes do cromossomo número 1. Empregando os anti-soros anti-Fy<sup>a</sup>, anti-Fy<sup>b</sup> e anti-D, as seguintes

freqüências gênicas foram estimadas em uma certa população  $Fy^a = 0,43$  e  $Fy^b = 0,57$  no sistema Duffy, e  $D = 0,60$  e  $d = 0,40$  no sistema Rh. Se a população em apreço estiver em equilíbrio genético qual será a freqüência esperada de indivíduos duplamente heterozigotos  $Fy^aD/Fy^bd$  e  $Fy^ad/Fy^bD$  ?

**R 6.** A freqüência esperada de cada tipo de heterozigotos deve ser 11,76% pois deve-se ter  $2(p_1p_2)(q_1q_2) = 2(p_1q_2)(p_2q_1)$ , isto é,  $2(0,43 \times 0,60)(0,57 \times 0,40) = 2(0,43 \times 0,40)(0,57 \times 0,60) = 0,1176$ .

**Q 7.** As freqüências dos genes  $M$  e  $N$  determinadores dos grupos sanguíneos M, MN e N foram estimadas em 60% e 40% em uma população. Nessa mesma população as freqüências dos genes  $Lu^a$  e  $Lu^b$ , responsáveis pela produção dos antígenos  $Lu^a$  e  $Lu^b$  do sistema sanguíneo Lutheran foram estimadas, respectivamente, em 6% e 94%. Na hipótese de equilíbrio genético, qual a porcentagem de indivíduos com o fenótipo MN  $Lu(a+b+)$ , isto é, com genótipo  $MN Lu^aLu^b$  que se espera nessa população?

**R 7.** 5,41% pois  $(2 \times 0,60 \times 0,40)(2 \times 0,06 \times 0,94) = 0,0541$ .

## REFERÊNCIAS

Neel, J.V. & Schull, W.J. *Human Heredity*. Univ. Chicago Press, Chicago, 1a. ed., 1954.

Noades, J., Gavin, J., Tippett, P., Sanger, R. & Race, R.R. The X-linked blood group system Xg. Tests on British, Northern American and Northern European unrelated people and families. *J. Med. Genet.* 3: 162-168, 1966.

Roisenberg, I. *Hemofilia e estados hemofilóides no Rio Grande do Sul*. Tese de Doutorado, Univ. Fed. R.G.do Sul, 1968.