

CAPÍTULO 6. OS FATORES EVOLUTIVOS

Ao discutirmos o equilíbrio de Hardy e Weinberg, ficou bastante claro que a estabilidade das frequências gênicas numa população somente pode ser mantida se nela não estiverem atuando os fatores evolutivos, ou seja, se a população não estiver sujeita a *mutações*, *seleção natural*, *deriva genética* e a *fluxos gênicos de populações migrantes*. Os efeitos de tais fatores serão analisados no presente capítulo. Antes, porém, é necessário salientar que a *evolução* é definida, atualmente, como a *alteração das frequências de alelos pertencentes ao conjunto gênico da população estudada*. Em vista disso, pode-se concluir que, apesar de a evolução afetar indivíduos, não são eles que evoluem e sim a população como um todo. Assim, por exemplo, se um par de alelos A, a , que ocorre em uma determinada geração de uma população com frequências $p = 0,95$ e $q = 0,05$, passar a mostrar, em uma geração descendente, frequências $p = 0,92$ e $q = 0,08$, não diremos que houve evolução dos indivíduos portadores do alelo a e sim que o conjunto gênico da população evoluiu num determinado sentido, que, no caso, foi o aumento da frequência do alelo a .

1. MUTAÇÃO E SELEÇÃO

É sabido que toda a alteração do genótipo, que surge repentina e aleatoriamente é denominada *mutação*. Em consequência disso, sob esse nome estão incluídas tanto as *alterações submicroscópicas* do material genético, isto é, as alterações nas seqüências de bases do DNA, quanto as alterações do material genético visíveis ao microscópio, isto é, as *aberrações cromossômicas*. As alterações submicroscópicas do material genético, que são comumente chamadas de *mutações gênicas*, ocorrem durante a replicação do DNA, na fase S do ciclo celular, sem que sejam reparadas, podendo tornar-se, por isso, permanentes.

As mutações gênicas, mesmo quando pontuais, isto é, resultantes da substituição de uma única base (púrica ou pirimídica), podem provocar alterações fenotípicas importantes. Não é difícil, pois, imaginar que as aberrações cromossômicas, por serem modificações mais grosseiras do material genético, notadas ao microscópio, possam ter efeitos dramáticos, ao provocar profunda desorganização da informação genética, que pode chegar a impedir a viabilidade do organismo no qual se manifestam. Essas anomalias do cariótipo são classificadas como *numéricas*, quando existe a adição ou a perda de cromossomos, e como *estruturais* (*translocação*, *inversão*, *deficiência*, *duplicação*) quando ocorrem rearranjos do material genético de um cromossomo ou entre cromossomos.

Seguindo a tendência atual, no presente capítulo não discutiremos as aberrações cromossômicas, e nos ateremos apenas às mutações gênicas, como provedoras da variabilidade genética que é submetida à *seleção natural*, definida por Darwin (1859) como sendo *a*

preservação das variações favoráveis e a supressão das prejudiciais, definição essa que continua a ser aceita. Em outras palavras, a permanência na população dos alelos surgidos por mutação depende da ação seletiva exercida pelo ambiente contra os portadores desses alelos. Parece claro, pois, que as duas questões – *mutação* e *seleção* - estão ligadas indissolúvelmente, sendo essa a razão de ambas serem discutidas em conjunto. Antes, porém, vale a pena breves comentários sobre mutações espontâneas e induzidas, e sobre mutações somáticas e gaméticas.

MUTAÇÕES ESPONTÂNEAS E INDUZIDAS

As experiências com microrganismos revelaram que, mesmo em condições normais controladas de cultura, podem ocorrer mutações, as quais, por não terem causa aparente, são denominadas *mutações espontâneas*, para diferenciá-las daquelas que são provocadas por *agentes mutagênicos* e, por isso, denominadas *mutações induzidas*. A verdade é que, a não ser em casos em que é possível controle laboratorial, dificilmente encontramos um ambiente desprovido de agentes mutagênicos, os quais incluem, principalmente, as radiações ionizantes e numerosas substâncias químicas como os pesticidas e fungicidas empregados na agricultura, os peróxidos, os conservantes de alimentos, o ciclamato usado como adoçante, o benzopireno presente no ar poluído das grandes cidades, as alterações de pH etc. Acredita-se que a dose máxima permitida para as pessoas que trabalham sob risco de radiações (0,3 r por semana) prevê apenas riscos individuais, mas não os riscos de indução de mutações, pois essa dose estaria acima daquela capaz de aumentar as taxas de mutação.

Outros agentes mutagênicos são as radiações alfa e beta, os nêutrons, a luz ultravioleta e a idade dos genitores. A elevação da idade materna está bastante associada ao aumento do risco de aberrações cromossômicas, mas o aumento da idade dos genitores também está associada a ocorrência de mutações submicroscópicas do material genético. Assim, por exemplo, com a elevação da idade paterna cresce a probabilidade de nascimento de crianças com nanismo acondroplásico e de aparecimento de mutações em genes do cromossomo X.

MUTAÇÕES SOMÁTICAS E GAMÉTICAS

Evidentemente, as mutações podem ocorrer tanto nas células somáticas (*mutações somáticas*) quanto nas células germinativas (*mutações gaméticas*). As primeiras podem ter sérios reflexos a nível individual, já que a célula somática onde ocorre a mutação pode sofrer alterações significativas, como tornar-se cancerosa ou morrer. Entretanto, do ponto de vista genético, as mutações somáticas não são importantes, porque elas não são transmissíveis hereditariamente e desaparecem com a morte das células nas quais elas ocorreram ou com a morte do indivíduo ao qual essas células pertencem.

Em oposição, as mutações gênicas gaméticas têm grande importância genética, porque elas podem introduzir novas formas alélicas na população, pois podem ser transmitidas hereditariamente. Em outras palavras, se o zigoto que contém a mutação for viável e der origem a um indivíduo, todas as células de tal indivíduo apresentarão a mutação em apreço, a qual poderá ser transmitida a seus descendentes por intermédio dos gametas desse indivíduo. Já a maioria das aberrações cromossômicas que ocorrem na linhagem germinativa não tem importância do ponto de vista genético, porque, geralmente, não são transmissíveis hereditariamente, a exemplo das mutações somáticas.

VALOR ADAPTATIVO E COEFICIENTE SELETIVO

Visto que as mutações são alterações acidentais de um material genético que se mostrou, de certo modo, satisfatório, após milênios de seleção natural, é compreensível que numerosas mutações sejam reconhecidas pelo efeito deletério que provocam, apesar de poderem existir aquelas que, no mesmo ambiente, têm efeito superior ou idêntico ao do alelo mais antigo.

Se um alelo condicionar um efeito fenotípico deletério, seus portadores encontrarão dificuldade para se manter na população, o que prejudicará a transmissão desse gene às gerações seguintes, impedindo, assim, o aumento de sua frequência. Em outras palavras, se um mutante tiver efeito fenotípico deletério, seus portadores mostrarão menor adequação biológica ao ambiente, isto é, menor *adaptação*, quando comparados aos portadores do alelo mais antigo, o qual pode ser chamado de *alelo normal*.

Essa adequação biológica, que recebe o nome de *valor adaptativo*, geralmente simbolizado por f , inicial da palavra inglesa *fitness*, pode ser definida como *a razão entre a fecundidade média dos portadores de uma mutação e a fecundidade média dos indivíduos com o fenótipo tomado como referência e considerado normal*. Como se vê, o valor adaptativo compara a capacidade que os portadores de uma mutação têm de transmiti-la à geração seguinte, com a capacidade que os não-portadores dessa mutação têm em transmitir o alelo mais antigo. Desse modo, o genótipo que propiciar maior número de filhos será considerado melhor adaptado ao ambiente. O valor adaptativo mede, portanto, o sucesso reprodutivo, que depende da *sobrevivência até a idade reprodutiva*, da *seleção sexual*, isto é, do sucesso no acasalamento, e do *número de descendentes*.

Apesar de a seleção natural ser menos rigorosa na espécie humana, em consequência, principalmente, da melhoria das condições sanitárias e dos avanços da medicina, devemos nos lembrar que apenas cerca de 30% dos zigotos alcançarão o estágio de indivíduos aptos a se reproduzir, porque se estima que cerca de 30% das gestações são abortadas espontaneamente, 5%

delas são natimortos ou em óbito neonatal, 3% falecem na infância, 20% sobrevivem até a idade adulta, mas não casam nem deixam descendentes e, dentre os que casam, 10% não têm filhos.

Para o cálculo do valor adaptativo, que é um número que varia de zero a um, o mais correto é levar em conta apenas os filhos que alcançaram a idade reprodutiva. Assim, por exemplo, se os indivíduos com uma determinada anomalia genética tiverem, em média, 1,5 filhos que alcançaram a idade reprodutiva, enquanto os indivíduos de uma amostra controle tiverem, em média, 4 filhos que atingiram essa idade, diremos que o valor adaptativo dessa anomalia é 0,375, porque $f = \frac{1,5}{4} = 0,375$.

O valor adaptativo de uma anomalia também pode ser calculado tomando-se como referência a estimativa do número médio de filhos de casais da população geral que alcançam a idade de 20 anos. Assim, por exemplo, admitamos que se estima em 2,5 o número médio de filhos dos casais da população geral e que 80% dos indivíduos dessa população atingem 20 anos de idade. Aceitemos, também, que os indivíduos com uma determinada heredopatia deixam, em média, 1,5 filhos, e que a taxa de sobrevivência até os 20 anos dos indivíduos com essa doença é 20%. Nesse caso, calcularíamos o valor adaptativo das anomalia em estudo por intermédio de $f = \frac{1,5 \times 0,20}{2,5 \times 0,80} = 0,15$.

A recíproca do valor adaptativo é o *coeficiente seletivo*, geralmente simbolizado pela letra s , que serve para medir a intensidade da seleção natural sobre um determinado fenótipo. Assim, por exemplo, se uma anomalia genética tiver valor adaptativo $f = 0,20$, poderemos dizer que seu coeficiente seletivo é $s = 0,80$, porque $s = 1 - f = 1 - 0,20 = 0,80$. Se o valor adaptativo for $f = 0,15$, o coeficiente seletivo valerá, obviamente, $s = 0,85$.

É bastante sabido que a seleção natural opera sobre os fenótipos e não sobre os genes. Apesar disso, no caso de mutações com efeito dominante e penetrância completa, pode-se dizer que os conceitos de valor adaptativo e de coeficiente seletivo podem ser estendidos aos genes mutantes, porque, nesse caso, os fenótipos deles resultantes e, conseqüentemente, os genes mutantes, ficam expostos à seleção natural desde o momento do surgimento dessas mutações. Não é esse, porém, o caso das mutações dominantes com penetrância incompleta, nem daquelas que se manifestam apenas em homozigose (fenótipo recessivo). Nesse último caso, os mutantes somente se expõem à seleção natural quando atingem freqüências que permitem o aparecimento de homozigotos.

GENES LETAIS

Se uma mutação produzir um alelo que confere a seus portadores um valor adaptativo nulo ($f = 0$), deixando-os, portanto, sujeitos à seleção total ($s = 1$), tal alelo será denominado

gene letal. Evidentemente, sua frequência na população será baixa e mantida apenas pela taxa de mutação. Os genes letais não têm, obrigatoriamente, que provocar a morte precoce de seus portadores, porque a seleção natural pode operar em vários níveis, como já mencionamos acima, de sorte que *o efeito deletério de uma mutação pode manifestar-se nos gametas, nos zigotos, no embrião, nos recém-nascidos ou em qualquer outro momento do desenvolvimento do indivíduo*. Por isso, do ponto de vista genético, tanto os genes que causam esterilidade quanto os que impedem seus portadores de alcançar a idade reprodutiva são considerados letais, pois, nessas situações $s = 1$.

Obviamente, tanto os genes letais quanto as mutações que conferem baixo valor adaptativo a seus portadores serão encontrados em proporção muito pequena na população. Essa a razão pela qual a esmagadora maioria dos genes que determinam efeitos deletérios são **genes idiomorfos**, isto é, têm frequências inferiores a 1%, e não chegam a ser **genes polimorfos**, que atingem frequências entre 1% e 99%.

PERSISTÊNCIA MÉDIA

Se um mutante puder ser considerado um **gene neutro**, isto é, se, praticamente, os seus portadores não estiverem sujeitos à seleção ($s = 0$), ele permanecerá indefinidamente ou quase indefinidamente na população. Por isso, se um mutante conferir a seus portadores maior adaptabilidade ao ambiente do que seus alelos mais antigos, a sua frequência passará a aumentar na população, enquanto a frequência dos alelos mais antigos diminuirá.

Para tornar mais compreensíveis essas afirmações, consideremos um alelo surgido por mutação, que tenha efeito dominante e penetrância completa. A **persistência média** desse gene, simbolizada por i , indica o número médio de gerações que esse mutante permanecerá na população, e é inversamente proporcional ao coeficiente seletivo de seus portadores, podendo-se, pois, escrever $i = \frac{1}{s}$. Se esse alelo surgido por mutação for letal, isto é, se o coeficiente seletivo de seus portadores for $s = 1$, a persistência média desse gene na população também será a unidade ($i = \frac{1}{1} = 1$), ou seja, ele somente conseguirá permanecer na população durante uma única geração, sendo, por isso, a sua frequência igual à taxa dessa mutação. Se, ao contrário, o alelo surgido por mutação for neutro, de modo a conferir valor adaptativo $f = 1$, isto é, $s = 0$ a seus portadores, esse gene permanecerá indefinidamente na população porque $i = \frac{1}{0} = \infty$.

A introdução de modificações no ambiente pode fazer com que um alelo, que, até então, conferia pouca adaptabilidade a seus portadores, passe a sofrer pouca seleção. Desse modo, aumentará a persistência média de tal alelo e, em conseqüência, a sua frequência na população. A

Medicina moderna está se tomando um poderoso agente anti-seletivo, já que, por intermédio dos recursos que ela vem utilizando, numerosos defeitos genéticos que provocavam morte precoce ou que, de algum outro modo, diminuía as possibilidades matrimoniais dos portadores desses defeitos estão sendo corrigidos atualmente.

O EQUILÍBRIO ENTRE MUTAÇÃO E SELEÇÃO

A aceitação da existência de um equilíbrio entre mutação e seleção não é difícil, se partimos do princípio de que, se tal equilíbrio não existisse, as hereditárias monogênicas que ocorrem atualmente deveriam ter freqüências muito altas entre os nossos ancestrais mais distantes.

Assim, por exemplo, uma anomalia dominante autossômica sujeita a um coeficiente seletivo $s = 0,80$, isto é, com valor adaptativo $f = 0,20$, deveria, na ausência de mutação e de alterações sérias do ambiente, ter a sua freqüência diminuída de 80% em cada geração. Desse modo, aceitando a existência de quatro gerações humanas em cada século, ter-se-ia, em apenas dois séculos, que a freqüência de tal anomalia ficaria reduzida a $f^8 = (0,2)^8 = 0,00000256$ de seu valor original. Em outras palavras, teríamos que contrariar as evidências históricas e admitir o absurdo de que, há alguns séculos, numerosas anomalias dominantes autossômicas teriam freqüências centenas ou milhares de vezes mais altas do que as que apresentam atualmente. Como corolário, teríamos, ainda, que admitir estarem essas anomalias em processo de extinção. Visto que essa hipótese deve ser rejeitada, a melhor alternativa é a admissão da existência de um equilíbrio entre o processo de eliminação dos genes com efeito deletério (*seleção*) e a sua *taxa de mutação*, isto é, a freqüência com a qual eles são introduzidos na população em cada geração.

Analisemos, agora, de modo muito simplificado, a maneira pela qual esse equilíbrio dinâmico é atingido. Para tanto admitamos a existência de uma população teórica vivendo em um ambiente que não sofre alterações. Consideremos, ainda, que essa população mantém um número constante de um milhão de indivíduos em cada geração, e aceitemos que na geração inicial todos os indivíduos têm genótipo aa e que a taxa de mutação (μ) do gene a para o seu alelo A , cujo efeito em estudo é dominante, é igual a 1:50.000 ou 0,00002. Finalmente, admitamos que os indivíduos Aa estão sujeitos a um coeficiente seletivo $s = 0,80$.

Visto que a população em apreço tem um milhão de indivíduos por geração, pode-se dizer que na geração inicial existiriam dois milhões de genes a e que tal geração transmitiria à seguinte $\frac{1}{50.000} \times 2.000.000 = 40$ genes mutantes A . Tendo em vista o alto coeficiente seletivo ao qual estão sujeitos os indivíduos Aa , é claro que essa primeira geração filial não transmitiria os 40 mutantes para a segunda, mas apenas 8 deles, pois o valor adaptativo dos indivíduos Aa é $f = 1-s = 0,20$, de sorte que se tem $0,2 \times 40 = 8$. Em consequência disso, e não levando em conta,

para facilidade de cálculo e exposição, que a primeira geração filial tem $2.000.000 - 40 = 1.999.960$ alelos a , mas considerando que ela e todas as seguintes continuam a ter dois milhões desses genes, concluiríamos que a segunda geração filial deveria conter 48 alelos A , ou seja, 8 da geração anterior e 40 novos mutantes.

Lembrando que, por hipótese, o coeficiente seletivo contra os portadores do gene A se mantém constante, tem-se, então, que a terceira geração filial conteria 49,6 genes A , pois ela receberia 40 novos mutantes da segunda geração filial, 8 dos mutantes originários da primeira geração filial ($0,2 \times 40$) e 1,6 mutantes oriundos da geração inicial ($0,2 \times 8$). Operando de modo análogo nas gerações seguintes chega-se à conclusão de que, na população teórica em apreço, o número de alelos A tenderia para o valor fixo de 50 alelos, ou seja, para a frequência $p = \frac{50}{2.000.000} = 0,000025$, o que equivale a $p = \frac{\mu}{s} = \frac{0,00002}{0,80} = 0,000025$.

Se no mesmo exemplo admitíssemos que a taxa de mutação fosse a metade da anterior, isto é, 1: 100.000, concluiríamos que o aumento da frequência do alelo A na população seria menor, enquanto que o equilíbrio seria atingido quando o número de genes A atingisse o limite de 25, ou seja, a frequência $p = \frac{25}{2.000.000} = 0,0000125$.

Ainda em relação ao mesmo exemplo, é fácil constatar que se o coeficiente seletivo que opera contra os portadores do mutante A fosse menor, a frequência atingida por esse alelo, no momento em que fosse alcançado o equilíbrio entre a taxa de mutação e a seleção, seria mais alta do que as mencionadas anteriormente. Assim, se o coeficiente seletivo fosse igual ao valor adaptativo, isto é, se $s = f = 0,5$, a frequência do alelo A tenderia para o valor $p = 0,00004$ quando a taxa de mutação fosse 1:50.000, e para o valor $p = 0,00002$ quando ela fosse 1:100.000. Por outro lado, se a seleção fosse total ($s = 1$) é claro que a frequência do alelo A na população seria igual à taxa de mutação. Em outras palavras, se a taxa de mutação for constante e a seleção natural aumentar, a frequência do gene mutante diminuirá, ocorrendo o oposto quando houver um relaxamento do processo seletivo.

Do exposto, portanto, pode-se concluir que, em relação a uma heredopatia dominante autossômica monogênica, que é mantida somente por mutação, a frequência p do gene que a condiciona atingirá, no máximo, o valor dado pela razão entre a taxa de mutação (μ) e o seu coeficiente seletivo (s), ou seja, $p = \frac{\mu}{s}$.

Por analogia se conclui que, no caso de uma anomalia recessiva autossômica, isto é, quando o mutante tem efeito detrimental apenas em homozigose, a frequência q de tal gene atingirá, no máximo, o valor dado por $q = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$. De fato, considerando que, no caso das anomalias

recessivas autossômicas mantidas por mutação, são eliminados os homozigotos, que devem ocorrer com frequência q^2 , tem-se $q^2 = \frac{\mu}{s}$, de onde se tira $q = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$.

No caso de heredopatias recessivas ligadas ao sexo, pode-se aceitar, também, que a frequência q do gene ligado ao cromossomo X responsável por elas atingirá, no máximo, $q = \frac{3\mu}{s}$.

O mais correto, na realidade, seria escrever $q \cong \frac{3\mu}{s}$ porque a taxa de mutação de um gene ligado ao cromossomo X pode não ser idêntica nas mulheres (μ_F) e nos homens (μ_M), o que conduz a $q = \frac{2\mu_F + \mu_M}{s}$, porque as mulheres têm dois cromossomos X e os homens apenas um. Como se vê, somente quando $\mu_F = \mu_M$ tem-se $q = \frac{3\mu}{s}$.

O CÁLCULO DA TAXA DE MUTAÇÃO

A aceitação do equilíbrio entre mutação e seleção permite entrever a possibilidade de se estimar a taxa com que são produzidos genes mutantes responsáveis por heredopatias com transmissão monogênica, quando se sabe apenas a sua **incidência**, isto é, a **freqüência com que surgem casos novos na população em um determinado intervalo de tempo**.

Em relação às anomalias autossômicas dominantes, a incidência (x) de anômalos diz respeito, na prática, apenas aos heterozigotos do gene que as determina ($x = Aa$), pois sabemos que, nesses casos, é nula ou quase nula a ocorrência de indivíduos homozigotos (AA). Em vista disso, se a frequência do alelo A for designada por p é claro que seu valor será igual à metade da incidência dos indivíduos Aa , ou seja, $p = \frac{Aa}{2} = \frac{x}{2}$. Considerando, por outro lado, que $p = \frac{\mu}{s}$ podemos escrever que $\mu = sp$, ou, ainda, que no caso das anomalias autossômicas dominantes μ é calculado segundo:

$$\mu = \frac{sx}{2}$$

A essa mesma conclusão se pode chegar por intermédio de outro tipo de raciocínio. Assim, consideremos que N é o número de indivíduos de uma população composta predominantemente por pessoas com o genótipo aa , isto é, por homozigotos de um gene autossômico a , μ é a taxa de mutação do gene a para A , que condiciona uma anomalia dominante (Aa) sujeita a um coeficiente seletivo s , x é a incidência de tal anomalia e xN é o número de recém-nascidos com a anomalia dominante.

Nesse caso, $N-xN$ será o número total de indivíduos homozigotos aa entre os recém-nascidos; $2(N-xN)$ será o número de genes dos indivíduos homozigotos aa e xN será tanto o número de genes a , quanto o de genes A dos indivíduos Aa . Portanto, em uma geração, o

número de genes a capazes de produzir alelos A por mutação será $N(2-x)$ pois $2(N-xN) + xN = 2N - 2xN + xN = 2N - xN = N(2-x)$, de sorte que $\mu N(2-x)$ será o número de novos mutantes por geração. Lembrando, porém, que x tem valor muito baixo pode-se escrever que tal número será obtido por intermédio de $2N\mu$.

Visto que, dos xN anômalos de cada geração, sxN são eliminados, e considerando a existência de equilíbrio entre o número de mutações introduzidas na população e aquelas eliminadas, chega-se à igualdade $2N\mu = sxN$, da qual se extrai $\mu = \frac{sx}{2}$.

No caso das anomalias recessivas autossômicas já vimos no tópico anterior que $q^2 = \frac{\mu}{s}$ e, tendo em mente que a frequência x de anômalos recessivos corresponde a q^2 conclui-se, pois que $\mu = sx$.

No concernente às anomalias recessivas ligadas ao sexo sabemos que $q = \frac{3\mu}{s}$, sendo q , praticamente, igual à frequência x dos homens anômalos. Em vista disso, a estimativa da taxa de mutação passa a ser obtida por intermédio de $\mu = \frac{sx}{3}$.

Apesar da validade teórica dessas fórmulas, elas estão sujeitas a muitos riscos de erro, pois, para a sua aplicação é necessário que entre os casos anômalos não sejam, incluídas fenocópias, genocópias, nem filhos ilegítimos. Além disso, os genes ou genótipos em estudo devem ter penetrância completa. De fato, em relação às doenças dominantes, tanto a sua penetrância incompleta nos genitores dos anômalos quanto as mutações em locos diferentes que produzem fenótipo semelhante (genocópias) provocariam super-estimativas das taxas de mutação. Os riscos de erro são, evidentemente, maiores no caso das doenças recessivas autossômicas, pois sabemos que muitos dos genes que as causam exercem um efeito seletivo também nos heterozigotos. Por outro lado, pelo fato de as populações humanas estarem, atualmente, quebrando os isolados de modo muito intenso, em consequência das maiores facilidades de comunicação e transporte, é fácil vislumbrar que elas não estão em equilíbrio em relação a muitos genes. Por isso, a possibilidade de decréscimo da frequência de homozigotos recessivos entre elas, impedindo a sua averiguação e eliminação, teria que ser levada em conta. Em resumo, pode-se dizer, portanto, que das fórmulas citadas acima para estimar a taxa de mutação, a que fornece maior risco de erro é aquela que pretende calcular a taxa de mutação de genes autossômicos responsáveis por anomalias recessivas.

Para calcular a taxa de mutação, no caso das doenças dominantes autossômicas, não é necessário aplicar o método indireto aqui descrito, podendo-se, para esse fim, empregar o método direto, que consiste em calcular a metade da incidência dos casos esporádicos que ocorrem em

um determinado intervalo de tempo. Evidentemente, o emprego do método direto não exclui os riscos de erro do método indireto, ou seja, a inclusão de fenocópias, de genocópias e de filhos ilegítimos, bem como a inclusão, entre os mutantes, de filhos de pessoas nas quais o gene não se expressou clinicamente, isto é, não teve penetrância.

Para demonstrar a aplicação dos métodos direto e indireto de cálculo da taxa de mutação de genes com efeito dominante, suponhamos que, em 100.000 nascimentos ocorridos numa população, em um determinado período, tenha sido diagnosticada uma anomalia autossômica dominante em 6 crianças, duas das quais representado casos familiares, isto é, com um dos genitores manifestando a mesma anomalia. Visto que os quatro recém-nascidos restantes são casos esporádicos, isto é, gerados por genitores normais, a incidência desses casos pode ser estimada em $4:100.000$ ou $0,00004$.

Aceitando-se a hipótese de que, nos casos esporádicos, a anomalia dominante foi determinada por um único gene autossômico raro com penetrância completa e resultante de mutação, consideramos cada caso esporádico como oriundo de um zigoto no qual o mutante estava acompanhado de um alelo condicionador de normalidade. Com isso, a taxa da mutação que determina a anomalia em estudo passa a ser estimada em $0,00002$, pois devemos levar em conta a metade da frequência de anômalos, isto é, $\mu = \frac{0,00004}{2} = 0,00002$ ou $\mu = 2 \times 10^{-5}$. Isso equivale a dizer que, em cada geração, 2 em cada 100.000 gametas apresentariam a mutação em apreço.

Para calcular a taxa de mutação que origina um gene responsável por uma anomalia dominante empregando o método indireto, precisamos, inicialmente, estimar o valor adaptativo da anomalia, o que é feito pela comparação da fecundidade média dos anômalos com a fecundidade média de uma amostra controle. Suponhamos que tivéssemos constatado que 100 indivíduos com a anomalia em estudo tiveram um total de 63 filhos que alcançaram a idade reprodutiva, enquanto que 400 pessoas normais de uma amostra controle geraram 840 filhos que ultrapassaram a maioridade. Nesse caso, a fecundidade média dos anômalos seria estimada em $0,63$, pois $\frac{63}{100} = 0,63$, e a dos normais seria estimada em $2,10$, pois $\frac{840}{400} = 2,10$, o que, por sua vez, permite estimar o valor adaptativo da anomalia em $0,30$, pois $f = \frac{0,63}{2,10} = 0,30$. Isso equivale a dizer que o coeficiente seletivo dessa anomalia é alto, pois $s = 1 - f = 0,70$.

Se a anomalia dominante autossômica em estudo for a mesma do exemplo anterior, poderemos estimar sua incidência na população em $x = 0,00006$, pois $\frac{6}{100.000} = 0,00006$. Como

conseqüência, a taxa de mutação do gene da anomalia passa a ser estimada em, praticamente, 2×10^{-5} porque $\mu = \frac{sx}{2} = \frac{0,7 \times 0,00006}{2} = 0,000021$.

Saldanha (1962_a) sugeriu um método alternativo para calcular o valor adaptativo de anomalias dominantes autossômicas, o qual consiste em verificar a freqüência de casos familiares em uma amostra de anômalos, pois tais casos indicariam a freqüência com que os genes mutantes passariam de uma geração a outra. Desse modo, ter-se-ia uma avaliação direta da razão entre as mutações transmitidas e as mutações produzidas. Assim, por exemplo, se dentre 100 propósitos com uma determinada anomalia autossômica dominante 10 forem casos familiares, o valor adaptativo dessa anomalia seria estimada em 0,10, pois $f = \frac{10}{100} = 0,10$, disso resultando que a razão entre as mutações eliminadas e as produzidas seria estimada em $s = 0,90$. Nesse caso, o intervalo de confiança de 95% de probabilidade que contém o valor do coeficiente seletivo está entre 0,84 e 0,96, pois o desvio padrão de s é estimado em 0,03, visto que

$$\sigma = \sqrt{\frac{0,90 \times 0,10}{100}} = 0,03.$$

SELEÇÃO CONTRA ANOMALIAS DOMINANTES MONOGÊNICAS

A velocidade com que uma anomalia dominante autossômica monogênica é eliminada da população depende do seu coeficiente seletivo (s), bem como da penetrância (P) do gene que a determina, porque a persistência média (i) desse gene será estimada por $i = \frac{1}{Ps}$.

Se a seleção for total ($s = 1$) e a penetrância do gene autossômico for completa ($P = 1$), a freqüência da anomalia dominante por ele determinada será, evidentemente, igual apenas à taxa de mutação que re-introduz esse gene na população, pois os mutantes não terão oportunidade de deixar prole. Cada gene resultante de mutação persistirá por uma única geração, pois $i = 1$.

Se a seleção for total ($s = 1$), mas a penetrância do gene autossômico que determina a anomalia dominante não for completa ($P < 1$), a velocidade com que essa anomalia será eliminada da população dependerá apenas do valor da penetrância do gene. Assim, por exemplo, consideremos dois genes mutantes determinadores de anomalias autossômicas dominantes e que um deles (A) tem penetrância igual a 70% e o outro (B) penetrância igual a 90%. Se ambos estiverem sujeitos a seleção total ($s = 1$), a anomalia determinada pelo gene B será eliminada mais rapidamente da população do que aquela determinada pelo gene A , porque a penetrância do gene B , sendo maior, propiciará persistência média menor dos mutantes. De fato, enquanto a

persistência média do gene A é estimada em 1,43 gerações, pois $i = \frac{1}{0,7}$, a do gene B é estimada em 1,11 gerações, visto que $i = \frac{1}{0,9}$.

Se a seleção não for total ($s < 1$), mas a penetrância do gene autossômico que determina a anomalia dominante for completa ($P=1$), é claro que a velocidade de eliminação dessa anomalia dependerá apenas do valor de seu coeficiente seletivo. Assim, por exemplo, consideremos dois genes mutantes (A e B) com penetrância completa ($P = 1$), que determinam anomalias autossômicas dominantes. Se o gene A estiver sujeito a coeficiente seletivo $s = 0,8$ e o gene B a $s = 0,4$, a anomalia determinada pelo gene A será eliminada mais rapidamente da população porque a persistência média desse gene será $i = \frac{1}{0,8} = 1,25$, enquanto que a do gene B será $i = \frac{1}{0,4} = 2,5$.

Quando não há seleção total ($s < 1$) contra um gene sem penetrância completa ($P < 1$) que determina uma anomalia autossômica dominante, a velocidade de eliminação dessa anomalia será inversamente proporcional ao produto dos valores dessas duas variáveis. Para exemplificar, consideremos dois genes autossômicos resultantes de mutação (A e B) que determinam anomalias dominantes, e aceitemos que o mutante A , com penetrância de 60%, confere $s = 0,6$ a seus portadores, ao passo que o mutante B , com penetrância de 90%, confere a seus portadores $s = 0,4$. Nesse caso, as duas anomalias serão eliminadas com a mesma velocidade, pois os dois mutantes terão a mesma persistência média na população (2,78 gerações). De fato, em relação ao gene A , $i = \frac{1}{0,6 \times 0,6} = 2,78$, e, em relação ao gene B , $i = \frac{1}{0,4 \times 0,9} = 2,78$.

Quando a penetrância é incompleta e a seleção não é total, o efeito da seleção contra anomalias dominantes ligadas ao sexo pode diferir daquele que resulta da ação seletiva contra anomalias dominantes autossômicas porque nas ligadas ao sexo, tanto o coeficiente seletivo quanto a penetrância dos genes que as determinam podem não ser iguais em ambos os sexos.

SELEÇÃO CONTRA ANOMALIAS RECESSIVAS MONOGÊNICAS

A seleção natural contra as anomalias recessivas autossômicas monogênicas tem efeito muito pobre, quando comparado ao que ela exerce sobre as anomalias dominantes. Para demonstrar isso, consideremos uma geração qualquer de uma população, que chamaremos de inicial, na qual os genótipos determinados por um par de alelos autossômicos A, a , com frequências p e $q = 1 - p$ se distribuem segundo a lei de Hardy e Weinberg. Aceitemos, ainda, que o gene a somente se expressa em homozigose, provocando uma anomalia sujeita a seleção total.

Partindo de uma geração inicial na qual as freqüências genótípicas se distribuem segundo $AA = p^2$, $Aa = 2pq$, $aa = q^2$ ter-se-á que, na primeira geração filial, a freqüência do alelo a dependerá da proporção de indivíduos com genótipo Aa nas gerações seguintes. A freqüência q do alelo a na primeira geração filial será, então, $q_1 = \frac{q}{1+q}$, pois

$$q_1 = \frac{\frac{1}{2}Aa}{AA + Aa} = \frac{pq}{p^2 + 2pq} = \frac{q}{p + 2q} = \frac{q}{(1-q) + 2q} = \frac{q}{1+q}$$

Se o mesmo processo seletivo continuar na primeira geração filial é óbvio que, não levando em conta a ocorrência de mutações, a freqüência do alelo a na segunda geração filial

será calculada por intermédio de $q_2 = \frac{q}{1+2q}$, pois $q_2 = \frac{p_1 q_1}{p_1^2 + 2p_1 q_1} = \frac{q_1}{1+q_1} = \frac{\frac{q}{1+q}}{1 + \frac{q}{1+q}} = \frac{q}{1+2q}$.

Admitindo que o mesmo processo persista durante n gerações, chega-se à conclusão de que na n ésima geração a freqüência q_n do alelo a será obtida por intermédio de

$$q_n = \frac{q}{1+nq}$$

Essa fórmula permite estimar, também, o número de gerações necessárias para que a freqüência q do alelo a na geração inicial baixe para uma determinada freqüência q_n , bastando, para isso, resolvê-la em função de n , obtendo

$$n = \frac{q - q_n}{qq_n}$$

Além disso, pode-se concluir que, não levando em conta a taxa de mutação, a freqüência de um gene que condiciona uma anomalia recessiva autossômica sujeita a seleção total somente ficará reduzida à metade quando o número de gerações (n) for igual a $\frac{1}{q}$, pois, quando isso acontece, $q_n = \frac{q}{2}$.

Assim, por exemplo, lembrando que, em média, existem quatro gerações humanas por século, e não levando em conta a taxa de mutação, que é sempre muito baixa, tem-se que, para reduzir a incidência de uma anomalia autossômica recessiva monogênica de 1: 10.000 para 2,5: 100.000 seriam necessárias 100 gerações, isto é, 2.500 anos de seleção total. Somente assim a freqüência do gene responsável pela anomalia baixaria de 0,01 para 0,005.

A pouca eficiência da seleção natural sobre as anomalias recessivas autossômicas se acentua sensivelmente quando ela não é total ou quando a penetrância é incompleta. Realmente, se a seleção dos homozigotos aa não for total, ter-se-á, em uma geração inicial, que as

freqüências genotípicas que devem ser levadas em conta para estimar a freqüência do gene a na geração seguinte serão $Aa = 2pq$ e $aa = q^2 - sq^2$. Desse modo, a freqüência q_1 do alelo a na primeira geração filial será obtida por intermédio de $q_1 = \frac{q - sq^2}{1 - sq^2}$, pois:

$$q_1 = \frac{pq + q^2 - sq^2}{1 - sq^2} = \frac{(1 - q)q + q^2 - sq^2}{1 - sq^2} = \frac{q - sq^2}{1 - sq^2}$$

No caso de o valor do coeficiente seletivo ser pequeno, o denominador da última fórmula pode ser considerado como igual à unidade, sendo possível derivar uma outra, escrita como abaixo (Li, 1972), que permite calcular o número de gerações necessárias para que a freqüência de um gene que apenas se expressa em homozigose baixe de q até q_n :

$$n = \frac{\frac{q - q_n}{qq_n} + 2,303 \log_{10} \frac{qp_n}{q_n p}}{s}$$

De acordo com essa fórmula tem-se, por exemplo, que um gene condicionador de uma anomalia recessiva, sujeito a um coeficiente seletivo $s = 0,10$ necessitaria de 1.007 gerações para reduzir a sua freqüência de 0,01 para 0,005 pois:

$$n = \frac{\frac{0,01 - 0,005}{0,01 \times 0,005} + 2,303 \log_{10} \frac{0,01 \times 0,995}{0,05 \times 0,99}}{0,10} = 1.007$$

A seleção natural opera de modo mais eficiente quando as heredopatias recessivas são determinadas por genes do cromossomo X. Realmente, se uma anomalia recessiva ligada ao sexo ficar sujeita à seleção total, tem-se, na hipótese de ausência de mutação, que o gene com efeito letal eliminaria, em cada geração, um terço dos genes da geração anterior.

SELEÇÃO CONTRA ANOMALIAS RECESSIVAS POLIGÊNICAS

Quando uma anomalia recessiva tem determinação poligênica, o efeito da seleção contra elas é ainda menos eficiente do que a que opera contra as anomalias recessivas com transmissão monogênica. Para facilitar a demonstração dessa afirmação consideremos apenas dois pares de alelos autossômicos, A, a e B, b que segregam independentemente, e aceitemos que o genótipo $aabb$ determina uma anomalia sujeita à seleção total. Consideremos, ainda, para maior facilidade de exposição, a existência de uma população na qual os genes A, a, B, b têm, em uma determinada geração, considerada inicial, freqüências $A = p_1$, $a = q_1 = 1 - p_1$, $B = p_2$, $b = q_2 = 1 - p_2$, as quais são todas iguais a 0,5, de sorte que seja possível escrever $A = a = B = b = 0,5 = q$.

Se nessa geração inicial os genótipos decorrentes desses dois pares de alelos estiverem distribuídos segundo a lei de Hardy e Weinberg ter-se-ia, pois, que as freqüências genotípicas esperadas seriam as seguintes:

$$\begin{array}{lll} AABB = p_1^2 p_2^2 = q^4 & AaBB = 2p_1 q_1 p_2^2 = 2q^4 & aaBB = q_1^2 p_2^2 = q^4 \\ AABb = 2 p_1^2 p_2 q_2 = 2q^4 & AaBb = 4p_1 q_1 p_2 q_2 = 4q^4 & aaBb = 2 q_1^2 p_2 q_2 = 2q^4 \\ AAbb = p_1^2 q_2^2 = q^4 & Aabb = 2p_1 q_1 q_2^2 = 2q^4 & aabb = q_1^2 q_2^2 = q^4 \end{array}$$

Visto que os indivíduos com genótipo *aabb*, que ocorrem com freqüência $q^4 = 6,25\%$ na geração inicial, estão sujeitos a seleção total é evidente que eles não poderão contribuir com seus genes para a geração seguinte. Desse modo, a população geneticamente ativa passará a contar com $1 - q^4$ indivíduos, dentre os quais, apenas os seis tipos de casais apresentados na Tabela 1.6 poderão dar origem a indivíduos *aabb* na primeira geração filial.

Tabela 1.6. Freqüências dos casais que dão origem a indivíduos *aabb* e dos filhos com tal genótipo quando existe seleção completa contra eles. Nesse exemplo $A = a = B = b = q$.

Casais		Filhos <i>aabb</i>	
Tipo	Freqüência	Proporção familiar	Freqüência
<i>AaBb</i> × <i>AaBb</i>	$\frac{16q^8}{(1-q^4)^2}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{q^8}{(1-q^4)^2}$
<i>AaBb</i> × <i>Aabb</i>	$\frac{16q^8}{(1-q^4)^2}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{2q^8}{(1-q^4)^2}$
<i>AaBb</i> × <i>aaBb</i>	$\frac{16q^8}{(1-q^4)^2}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{2q^8}{(1-q^4)^2}$
<i>Aabb</i> × <i>Aabb</i>	$\frac{4q^8}{(1-q^4)^2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{q^8}{(1-q^4)^2}$
<i>Aabb</i> × <i>aaBb</i>	$\frac{8q^8}{(1-q^4)^2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{2q^8}{(1-q^4)^2}$
<i>aaBb</i> × <i>aaBb</i>	$\frac{4q^8}{(1-q^4)^2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{q^8}{(1-q^4)^2}$

Com base nos dados da Tabela 1.6, na qual a soma da última coluna fornece $\frac{9q^8}{(1-q^4)^2}$ conclui-se, pois, que, na população utilizada para exemplo, a freqüência de indivíduos com o genótipo *aabb* baixará, após uma geração na qual há seleção total contra eles, de 6,25% para 4%, visto que $\frac{9q^8}{(1-q^4)^2} = \frac{9 \times 0,003906}{(1-0,0625)^2} = 0,04$. Entretanto, a freqüência dos genes *a* e *b* não sofrerá decréscimo tão grande, pois cada um deles passará a ser encontrado na primeira geração filial com freqüência igual a 46,67% visto que $\frac{q - q^4}{1 - q^4} = \frac{0,4375}{0,9375} = 0,4667$.

A partir dessa geração o resultado do processo seletivo será cada vez menos marcante, mesmo que prevaleçam as condições de seleção total contra os indivíduos com genótipo *aabb*. Assim, por exemplo, na segunda geração filial, a frequência dos alelos *a* e *b* passará a ser 44,01%, na terceira 41,83%, na quarta 39,99% e assim por diante. Em outras palavras, a diminuição relativa da frequência dos alelos *a* e *b*, que na primeira geração filial é de 6,66%, pois $\frac{0,5 - 0,4667}{0,5} = 0,0666$, passará a ser de 5,70% na segunda geração filial, 4,95% na terceira geração, 4,40% na quarta, e assim por diante, sendo, por isso, muito difícil a eliminação de tais genes.

Essa demonstração serve, portanto, de argumento poderoso para falar contra o valor que as medidas drásticas de esterilização de indivíduos com anomalias recessivas com determinação poligênica teriam para as populações humanas. De fato, mesmo supondo que essas medidas pudessem ser aplicadas a todos os animais, o que é pouco provável, seria remota a possibilidade de extinguir novos casos nas gerações seguintes, porque sempre haveria uma alta proporção de portadores dos genes cuja eliminação se pretende. Em nosso exemplo, pode-se constatar que a grande maioria dos indivíduos da população inicial possui os genes *a* ou *b* em heterozigose, pois $1 - (AABB + aabb) = 1 - (0,0625 + 0,0625) = 0,875$ ou 87,5%.

SELEÇÃO CONTRA ANOMALIAS INCOMPLETAMENTE RECESSIVAS

Consideremos dois pares de alelos autossômicos *A,a* e *B,b* que, numa geração inicial de uma população em equilíbrio de Hardy e Weinberg apresentam as frequências $A = B = p$ e $a = b = q = 1 - p$. Suponhamos, ainda, que os genes *a* e *b* provocam, cada qual, uma anomalia, quando em homozigose (*aa* e *bb*) e aceitemos que apenas o gene *a* possa se expressar em parte dos heterozigotos *Aa*. Em outras palavras, consideremos que uma fração dos heterozigotos *Aa* possa manifestar alguns ou todos os sinais da anomalia presente nos homozigotos *aa*, mas que fenômeno análogo não ocorra nos heterozigotos *Bb*.

Tendo em vista que a anomalia causada pelo gene *b* é, por hipótese, completamente recessiva, e que o gene *a* exerce efeitos desvantajosos nos heterozigotos *Aa*, é claro que, se os homozigotos *aa* e *bb* forem selecionados com a mesma intensidade, o efeito seletivo contra o gene *a* será mais eficiente do que contra o gene *b*.

Designando por *h* a frequência de heterozigotos *Aa* ou *Bb* sujeitos à seleção em decorrência da capacidade de expressão dos alelos *a* ou *b*, ter-se-á $h > 0$ em relação aos heterozigotos *Aa* e $h = 0$ em relação aos heterozigotos *Bb*. Em vista disso considerar-se-á que a seleção natural operará selecionando tanto os homozigotos *aa* quanto os *bb* com frequência sq^2 e os heterozigotos *Aa* com frequência $sh2pq$.

Com base no exposto não é difícil demonstrar que a eliminação do gene a pela seleção que opera contra os heterozigotos será tanto mais eficiente, quanto maior for a frequência de heterozigotos em que esse gene se expressa (h), e quanto menor for a frequência desse alelo na população. De fato, a relação entre os efeitos da seleção por intermédio dos heterozigotos Aa e homozigotos aa permite escrever $\frac{sh2pq}{sq^2} = \frac{2hp}{q}$.

Por outro lado, sabendo que essa razão exprime a comparação entre a seleção contra os zigotos Aa (numerador) e os zigotos aa (denominador), tem-se que a eliminação gamética, isto é, de genes, será igual à metade desse valor. Isso permite escrever que a eliminação do gene a pelos heterozigotos Aa em comparação aos homozigotos aa se faz segundo $\frac{hp}{q}$. Essa relação pode ser mais simplificada, ainda, se levarmos em conta que no caso de anomalias recessivas, a frequência p pode ser considerada semelhante à unidade, pois $q = 1 - p$ tem valor muito baixo.

Para tornar ainda mais claro o que foi exposto tomemos um exemplo numérico. Assim, consideremos um par de alelos autossômicos A, a , com frequência $p = 0,99$ e $q = 0,01$, e que o alelo a determine uma anomalia letal em todos os homozigotos aa e em metade dos heterozigotos Aa . Nesse caso, a eliminação do gene a por intermédio dos heterozigotos Aa seria cerca de 50 vezes mais alta do que por meio dos homozigotos aa pois $\frac{hp}{q} = \frac{0,5 \times 0,99}{0,01} = 49,5$ ou

$\frac{h}{q} = \frac{0,5}{0,01} = 50$. Se, nesse exemplo, o valor de h fosse menor é evidente que a eliminação por

intermédio dos heterozigotos seria menos intensa. Assim, se h fosse igual a 25% ter-se-ia

$\frac{hp}{q} = \frac{0,25 \times 0,99}{0,01} = 24,75$ ou $\frac{h}{q} = \frac{0,25}{0,01} = 25$. Consideremos, agora, que a frequência do gene a é

$q = 0,005$. Nesse caso, para valores de $h = 0,5$ e $h = 0,25$ teríamos que a eliminação do gene a por intermédio dos heterozigotos seria mais eficiente que no exemplo anterior, pois $\frac{h}{q}$ passa a ser

igual a 100 quando $h = 0,5$ e igual a 50 quando $h = 0,25$.

SELEÇÃO CONTRA HETEROZIGOTOS

Para analisar as conseqüências genéticas da seleção contra heterozigotos, consideremos um par de alelos autossômicos A, a e aceitemos que os homozigotos AA e aa estão sujeitos à mesma pressão seletiva, enquanto os heterozigotos Aa sofrem maior seleção do que os homozigotos.

Se a frequência desses dois alelos for igual, isto é, se $p = q = 0,5$, mesmo que os heterozigotos sofram seleção total, as frequências gênicas permanecerão inalteradas, porque, com

a eliminação de cada heterozigoto haverá a eliminação simultânea dos dois alelos, isto é, não haverá seleção preferencial de um deles. Contudo, se $p > q$ ou $p < q$, a seleção contra os heterozigotos tenderá a eliminar o alelo com menor frequência na população, pois **a taxa de seleção será a mesma** em relação a alelos que ocorrem com **freqüências diferentes**.

Para exemplificar, consideremos que um par de alelos autossômicos A,a ocorra com frequência $p = 0,70$ e $q = 0,30$ em uma população em equilíbrio genético, de sorte que $AA = 0,49$, $Aa = 0,42$, $aa = 0,09$. Se os heterozigotos Aa passarem a sofrer seleção total, tem-se que, em uma geração, a frequência do alelo a passará de $q = 0,30$ para $q_1 = 0,1552$ porque, com a eliminação dos heterozigotos, a frequência de aa será $\frac{0,09}{0,58} = 0,1552$ enquanto que a frequência de AA será relativamente maior, isto é, $\frac{0,49}{0,58} = 0,8448$. Se o processo de seleção total dos heterozigotos Aa continuar, a frequência do alelo a baixará rapidamente para $q_2 = 0,0327$ e $q_3 = 0,0012$ até que se dê sua eliminação da população.

A seleção contra os heterozigotos Dd do sistema Rh que, antes do advento da globulina anti-Rh₀, operou nas populações humanas, se enquadra no tipo de seleção que acabamos de expor, pois durante milênios as crianças Rh-positivo Dd geradas por mães múltíparas Rh-negativo (dd) estiveram sujeitas à eritroblastose fetal. É, pois, surpreendente que o alelo d desse sistema ainda seja mantido com frequências altas nas populações humanas, e que elas variem em torno de 35% a 40% em numerosas populações caucasóides. Várias hipóteses já foram propostas para explicar esse achado, as quais, entretanto, não são mutuamente exclusivas.

Uma delas é a de que em eras passadas certas populações humanas teriam sido compostas predominantemente por indivíduos Rh positivo e outras por indivíduos Rh negativo. Assim, as populações atuais teriam surgido por miscigenação entre aqueles grupamentos humanos, de sorte que a seleção ainda estava se processando em muitas delas, com a finalidade de eliminar o alelo d . A favor dessa hipótese tem-se as populações da China e do Japão, nas quais a frequência do alelo d do sistema Rh é muito baixa ou mesmo nula, e os bascos, nos quais a frequência desse alelo é maior que a do gene D . Aliás, os bascos são considerados como remanescentes de uma população européia primitiva.

Uma outra hipótese considera que os indivíduos Rh positivo heterozigotos (Dd) teriam maior valor adaptativo que os homozigotos DD ou dd , de modo que a perda dos heterozigotos por eritroblastose fetal seria compensada pelo maior valor adaptativo dos que passassem pelo crivo da seleção natural.

Para explicar a manutenção de altas frequências do alelo d do sistema Rh também se supôs que as mães Rh negativo casadas com homens Rh positivo teriam a necessidade

psicológica de gerar muitos filhos, para compensar a perda daqueles com eritroblastose fetal. Assim, as mulheres Rh negativo casadas com heterozigotos Dd teriam, a possibilidade de repor os alelos d , perdidos por intermédio dos heterozigotos Dd , ao gerar mais filhos Rh negativo (dd).

Finalmente, apesar de não existir qualquer evidência a favor, existe a hipótese de que a taxa de mutação do gene D para seu alelo d seria alta.

SELEÇÃO A FAVOR DE HETEROZIGOTOS

Para compreendermos o resultado da seleção a favor de heterozigotos, consideremos uma população em equilíbrio de Hardy e Weinberg em relação a um par de alelos A, a , cujas freqüências são iguais, respectivamente, a p e $q = 1 - p$. Consideremos, ainda, que o genótipo homozigoto AA passe a sofrer seleção de intensidade s_1 e o genótipo homozigoto aa fique sujeito a seleção de intensidade s_2 . A seleção contra o genótipo heterozigoto Aa será considerada nula, porque a viabilidade desse genótipo será tomada como referência para a dos genótipos homozigotos AA e aa .

Nesse caso, a freqüência do alelo a na primeira geração após seleção será:

$$q_1 = \frac{q^2 - s_2q^2 + pq}{1 - (s_1p^2 + s_2q^2)} = \frac{q(p+q) - s_2q^2}{1 - (s_1p^2 + s_2q^2)} = \frac{q - s_2q^2}{1 - (s_1p^2 + s_2q^2)}$$

de sorte que a diminuição da freqüência desse alelo após uma geração de seleção poderá ser escrita como $q - q_1 = q - \frac{q - s_2q^2}{1 - (s_1p^2 + s_2q^2)}$ ou, mais simplificada, $q - q_1 = \frac{pq(s_2q - s_1p)}{1 - (s_1p^2 + s_2q^2)}$.

Nessa equação é fácil constatar que, se persistirem as mesmas condições de seleção, as freqüências gênicas cessarão sua variação, atingindo equilíbrio quando s_1p for igual a s_2q , o que promoverá a nulidade da variação da freqüência do alelo a através das gerações. Quando isso acontecer pode-se escrever $s_1p = s_2q$ ou $s_1(1 - q) = s_2q$, de onde se tira $q = \frac{s_1}{s_1 + s_2}$. Também se

pode escrever, é claro, $s_1p = s_2(1 - p)$ de onde se extrai $p = \frac{s_2}{s_1 + s_2}$.

Essas últimas fórmulas permitem verificar facilmente que, se os homozigotos AA e aa estiverem sujeitos à mesma pressão seletiva, isto é, se $s_1 = s_2$, as freqüências dos alelos A e a se igualarão ($p = q = 0,5$), independentemente do valor dos coeficientes seletivos, ou seja, de a seleção ser total ou parcial.

A MANUTENÇÃO DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS NEUTROS

As anomalias com transmissão monogênica, dominante ou recessiva, não oferecem dificuldades para explicar sua ocorrência nas populações, porque é fácil admitir que os genes raros que as determinam são consequência de mutação dos alelos normais, sendo os genes raros mantidos com frequência baixa pela ação da seleção natural. Entretanto, como explicar a ocorrência de sistemas de alelos freqüentes, em que nenhum dos genes polimórficos produz qualquer efeito anormal evidente, estando, assim, seus portadores sujeitos a coeficiente seletivo nulo (*polimorfismos neutros*)?

Do ponto de vista teórico é fácil demonstrar que um polimorfismo neutro pode ser mantido graças, apenas, à pressão de mutação (*polimorfismo neutro mutacional*). Para tanto, basta considerar uma população na qual os alelos autossômicos A, a , com freqüências, respectivamente, p e $q = 1 - p$, conferem o mesmo valor adaptativo a seus portadores. Se designarmos por μ a taxa de mutação de a para A , e por ν a taxa de mutação inversa, isto é, de a para A , o equilíbrio genético estável será atingido quando a freqüência de alelos a surgidos por mutação (μp) for igual à de alelos A surgidos por mutação inversa (νq). Quando isso acontecer ter-se-á $\mu p = \nu q$ ou $\mu(1 - q) = \nu q$, fórmula essa que permite escrever $\mu - \mu q = \nu q$, de onde se tira $q(\mu + \nu) = \mu$ e, finalmente, $q = \frac{\mu}{\mu + \nu}$ o que permite dizer que o equilíbrio genético estável da

população será atingido quando a freqüência do alelo a for $q = \frac{\mu}{\mu + \nu}$. Assim, por exemplo, se a taxa de mutação de A para a fosse $\mu = 1,4 \times 10^{-6}$ e a taxa de mutação inversa fosse $\nu = 1,1 \times 10^{-6}$, o equilíbrio genético estável seria atingido quando a freqüência do alelo a fosse igual a 56%, pois $q = \frac{1,4}{1,4 + 1,1} = 0,56$.

Na prática, porém, certos dados fazem restrições à aceitação da existência de polimorfismos neutros mutacionais. Assim, se os pequenos grupamentos humanos do passado não tivessem sofrido tão intensamente os efeitos da deriva genética, que serão estudados em outro tópico deste capítulo, as populações atuais não deveriam diferir significativamente entre si quanto às freqüências de genes aparentemente neutros. No entanto, os vários sistemas de grupos sanguíneos, de proteínas séricas e de enzimas eritrocitárias, que, como se sabe, são polimórficos, são prova eloqüente de que as populações humanas diferem muito entre si quanto à distribuição das freqüências dos alelos que compõem esses sistemas.

Por outro lado, admitindo a ação da deriva genética no passado, deveríamos observar nas populações humanas atuais variação muito maior das freqüências gênicas dos sistemas polimórficos estudados. A clássica análise feita por Alice Brues (1954), a respeito da limitação da distribuição das freqüências dos genes *A* e *B* do sistema sangüíneo eritrocitário ABO em 251 populações, serve bem para ilustrar essa afirmação. A representação gráfica da distribuição dessas freqüências na Figura 1.6 evidencia logo que somente cerca de 20% da área do triângulo correspondente às freqüências possíveis dos alelos *A* e *B*, foram ocupados pelas freqüências observadas, o que não deixa de ser surpreendente. Uma situação semelhante foi assinalada por Saldanha (1964) em relação ao polimorfismo da reação gustativa à feniltiouréia, pois a freqüência do gene responsável pela insensibilidade a essa substância nunca ultrapassa 60%.

Em conseqüência desses argumentos, aventou-se a hipótese de que a existência e a manutenção dos genes polimórficos que não produzem efeito anormal evidente também deveriam ser conseqüência de um processo seletivo. Em outras palavras, os polimorfismos neutros não existiriam, porque os portadores de genes polimórficos que, aparentemente, não têm efeito anormal, também estariam sujeitos à seleção, apesar de o processo seletivo contra eles não ser tão drástico quanto o que opera contra os portadores de genes responsáveis por anomalias.

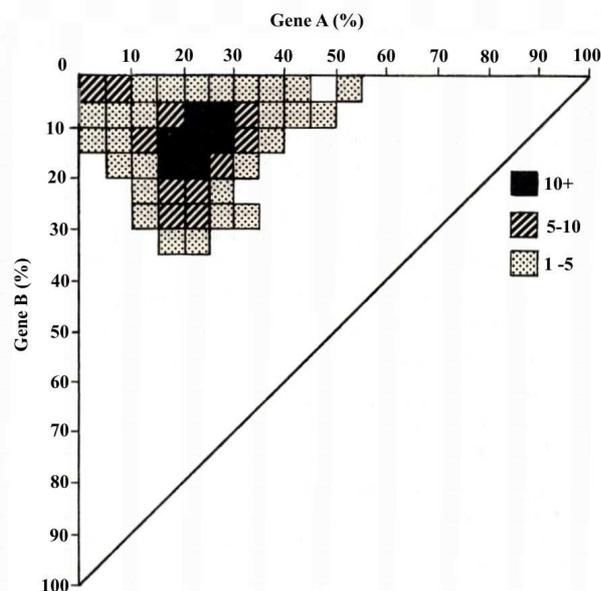


Fig. 1.6. Variação das freqüências dos genes *A* e *B* do sistema sangüíneo eritrocitário ABO observadas em 215 populações, dentro da área correspondente à variação possível (Brues, 1954)..

Essa hipótese começou a ganhar força quando se constatou que os grupos sangüíneos do sistema ABO mostravam associação com doenças, isso indicando que, entre os efeitos pleiotrópicos desses genes, estaria incluída a predisposição a diversas moléstias. A associação do grupo sangüíneo A com carcinoma gástrico e outros tipos de câncer, e com a anemia perniciosa, ou a associação do grupo O com a úlcera gástrica e a úlcera duodenal (Aird *et al.*, 1953; Roberts,

1957) não resultariam em efeito seletivo, porque essas doenças incidem, geralmente, em pessoas que já ultrapassaram a idade reprodutiva. Entretanto, a associação do grupo sanguíneo A e a hanseníase virchowiana (lepromatosa) e do grupo O com a hanseníase tuberculóide (Beiguelman, 1963, 1964_a; Yankah, 1965; Vogel e Chakravarti, 1966) resultariam em efeito seletivo, porque a hanseníase pode causar esterilidade dos indivíduos do sexo masculino, em consequência de orqui-epididimite.

Situações semelhantes foram observadas no polimorfismo da reação gustativa à feniltiouréia. Assim, em pacientes com bócio nodular, a proporção de insensíveis à feniltiouréia foi significativamente mais alta do que a esperada (Harris *et al.*, 1949; Kitchin *et al.*, 1959), ao passo que os sensíveis a essa tiouréia foram mais freqüentes do que se esperava em indivíduos com bócio difuso, em tuberculosos, em hansenianos e em hanseníase com tuberculose (Saldanha, 1956, 1964; Kitchin *et al.*, 1959; Beiguelman, 1962_b, 1964_b, 1964c).

Outras observações falaram a favor de que forças seletivas de pouca intensidade operariam sobre os alelos aparentemente neutros de vários sistemas. Assim, por exemplo, em relação ao sistema sanguíneo ABO, verificou-se que dos casais compostos por mulher sem anticorpos séricos correspondentes aos antígenos ABH das hemácias dos maridos, isto é, dos *casais compatíveis* no sistema ABO resultaram mais filhos do que dos *casais incompatíveis* nesse sistema (Tabela 2.6).

Tabela 2.6. Casais compatíveis e incompatíveis no sistema sanguíneo ABO.

Compatíveis Marido × Mulher		Incompatíveis Marido × Mulher	
O	O	A	O
O	A	A	B
O	B	B	O
O	AB	B	A
A	A	AB	O
A	AB	AB	A
B	B	AB	B
B	AB		
AB	AB		

Visto que os casais incompatíveis podem gerar filhos com antígenos eritrocitários para os quais as mães têm anticorpos séricos correspondentes, a maior taxa de abortos desses casais poderia ser explicada por incompatibilidade sanguínea materno-fetal no sistema ABO. Assim, no Japão, verificou-se que a taxa de mortes intra-uterinas antes do sexto mês de gestação foi de 11,8% nos casais constituídos por marido O e mulher A, enquanto que nos casais compostos por marido A e mulher O essa taxa foi de 17,1% (Matsunaga, 1955; Matsunaga e Itoh, 1958).

Apesar dos argumentos aqui expostos, existe, atualmente, a tendência a aceitar a ocorrência de polimorfismos neutros mutacionais, porque um gene pode ser considerado neutro se o produto do coeficiente seletivo de seus portadores pelo tamanho efetivo da população for muito inferior à unidade (Kimura, 1968). Desse modo, um mesmo gene pode ser neutro ou praticamente neutro em uma população com pequeno tamanho efetivo e não ser neutro em outra, com grande tamanho efetivo.

Um outro tipo de polimorfismo neutro, que sempre teve aceitação fácil, é o **polimorfismo neutro migratório**. Realmente, não existem obstáculos à admissão de que uma população composta, apenas ou quase totalmente, por homozigotos de um gene neutro qualquer A se torne polimórfica porque recebe alta proporção de um alelo a , cujos portadores têm o mesmo valor adaptativo do gene A , em decorrência de miscigenação com outra, que possui o alelo a em proporção elevada. Assim, por exemplo, nas populações européias ou de origem européia, com exceção dos judeus sefaraditas da Turquia, a frequência de indivíduos com o antígeno eritrocitário D_i^a do sistema Diego pode ser considerada nula. Em índios, japoneses e chineses, entretanto, esse antígeno é polimórfico, pois pode atingir frequências iguais a 36% em índios, 8% a 12% em japoneses e 2,5% em chineses (Layrisse *et al.*, 1955; Layrisse e Arends, 1956; Lewis *et al.*, 1956). A presença do gene D_i^a em frequência alta nas populações caucasóides de alguns países das Américas é, sem dúvida, o resultado do fluxo gênico de índios nessas populações.

A MANUTENÇÃO DOS POLIMORFISMOS ADAPTATIVOS

Na espécie humana reconhecem-se alguns polimorfismos cuja manutenção somente pode ser explicada se admitirmos a existência de pressão seletiva. Dentre tais polimorfismos, denominados **polimorfismos adaptativos**, o mais estudado na espécie humana foi o **polimorfismo equilibrado**, cuja manutenção somente pode ser explicada levando em conta a desvantagem ou a vantagem seletiva dos heterozigotos em relação aos homozigotos. Esse tipo de polimorfismo também tem sido chamado por alguns de **polimorfismo balanceado**, numa tradução imperfeita do inglês (*balanced polymorphism*).

Os aspectos teóricos da seleção contra e a favor dos heterozigotos já foram discutidos em tópicos anteriores. Por isso, basta enfatizar, aqui, que a seleção contra heterozigotos somente conduz a uma estabilidade nas frequências genotípicas, isto é, a um polimorfismo equilibrado, no caso particular de os dois alelos de um par terem frequências iguais. Já a seleção a favor dos heterozigotos conduz sempre a um polimorfismo equilibrado.

O exemplo mais divulgado de polimorfismo equilibrado por seleção a favor de heterozigotos é o da hemoglobina S nas populações africanas e em algumas áreas do sul da Europa (Sicília, Calábria, Grécia) e do sul da Ásia. Visto que, nessas populações, os indivíduos

com anemia falciforme (homozigotos *SS*) nunca atingiam a idade reprodutiva, é claro que a frequência do gene responsável por essa hemoglobinopatia deveria corresponder apenas à taxa de mutação. No entanto, esse gene atinge proporções muito altas em algumas populações africanas (Allison, 1954_b), entre as quais é comum o encontro de frequências iguais ou superiores a 10%. Isso equivale a dizer, pois, que, para explicar a manutenção do gene da hemoglobina S nessa frequência tão alta, deveríamos supor a taxa de mutação de 1%, o que, evidentemente, é um absurdo.

Em vista disso, recorreu-se à hipótese de que os indivíduos com o traço ciclêmico (heterozigotos *AS*) teriam uma vantagem seletiva em relação aos homozigotos do gene da cadeia beta de hemoglobina normal (*AA*) e, é claro, em relação aos indivíduos afetados pela anemia falciforme (*SS*). Essa vantagem ocorreria em áreas tropicais e subtropicais onde a malária causada pelo *Plasmodium falciparum* é ou era freqüente. Como se sabe, nas áreas holo-endêmicas, a malária causada por *P. falciparum* é o tipo mais letal em crianças entre os seis meses e os três anos de idade. Antes dos seis meses de vida as crianças dessas regiões são imunes à malária, porque apresentam imunidade adquirida passivamente das mães. Por outro lado, após o terceiro ano de idade, o quadro clínico tende a ser menos drástico, mesmo em indivíduos com alta concentração de parasitas no sangue. Em outras palavras, nessas regiões, as crianças com anemia falciforme (homozigotos *SS*) estariam condenadas à morte precoce por causa da própria hereditária, enquanto que as crianças com hemoglobina totalmente normal (homozigotos *AA*) teriam maior probabilidade do que as heterozigotas *AS* de ir a óbito por malária causada por *P. falciparum*.

Essa hipótese ganhou apoio porque:

1. no período entre os seis meses e os três anos de idade as crianças de regiões endêmicas de *P. falciparum* revelaram que os heterozigotos *AS* tinham menor parasitemia que os homozigotos *AA* (Allison, 1954_b);

2. em crianças com mais de mil parasitas por milímetro cúbico de sangue, a frequência de heterozigotos *AS* (13,7% em 386 crianças) foi, praticamente, a metade da esperada (24,4% em 1.180 controles) na hipótese de inexistência de seleção (Vandepitte e Delaisse, 1957);

3. reunindo os dados de vários autores a respeito de óbitos infantis em diversas populações africanas, causados por malária predominantemente do tipo cerebral, verificou-se que, dentre 100 desses óbitos, havia apenas um caso com traço ciclêmico, o que contrasta com o número teórico esperado de heterozigotos *AS* (22,6%) na hipótese de inexistência de seleção preferencial (Motulsky, 1964).

Além desses, existem, ainda, os dados de Allison (1954_a) sobre os resultados das inoculações de *P. falciparum* em 30 negros africanos de uma área hiper-endêmica de malária.

(Teriam eles se submetido voluntária e conscientemente a essas inoculações?). Dentre os indivíduos inoculados 15 eram heterozigotos *AS* e 15 eram homozigotos *AA* (controles). Dos 15 portadores do traço ciclêmico apenas dois contraíram malária e, mesmo assim, a contagem de parasitas no sangue foi pequena, ao passo que todos os controles manifestaram malária e alguns casos precisaram de tratamento. Beutler *et al.* (1955), entretanto, não conseguiram obter resultado semelhante ao repetir o mesmo experimento em prisioneiros negros norte-americanos, já que não encontraram diferença significativa entre o grupo controle e o grupo com traço ciclêmico.

Uma explicação plausível para a proteção conferida pela hemoglobina S contra a malária causada pelo *P. falciparum* pode ser a de que as hemácias com os trofozoítos ficariam retidas nos capilares durante um tempo suficiente para causar hipóxia, devida tanto à perda de oxigênio para os tecidos quanto para os parasitas. Esse acontecimento, aliado ao fato de que as hemácias com os trofozoítos de *P. falciparum* tendem a aderir às paredes dos capilares dos tecidos periféricos, facilitaria a falciformação das hemácias parasitadas, as quais, por isso, seriam destruídas (Miller *et al.*, 1956).

A explicação dada para a manutenção do polimorfismo da hemoglobina S foi estendida à hemoglobina C, que ocorre em alta frequência na África Ocidental, principalmente em Gana, e à hemoglobina E, que tem frequência alta no Sudoeste da Ásia, apesar de os homozigotos CC e EE não manifestarem complicações tão graves quanto os homozigotos SS. Do mesmo modo, a alta frequência da talassemia beta nas populações vizinhas ao Mar Mediterrâneo e nas asiáticas tem sido explicada como uma consequência da melhor viabilidade dos heterozigotos em regiões onde a malária causada pelo *P. falciparum* foi endêmica.

Aliás, é importante lembrar que foi a coincidência da distribuição geográfica da talassemia beta e, no passado, do *P. falciparum* (Figura 2.6) que levou o grande geneticista, bioquímico e humanista inglês John Burdon Sanderson Haldane a sugerir a hipótese de que os indivíduos com talassemia heterozigótica teriam vantagem seletiva sobre os homozigotos (Haldane, 1949). Como se sabe, os indivíduos com talassemia beta homozigótica apresentam uma anemia grave (*anemia de Cooley* ou *talassemia major*) com alterações eritrocitárias (alvócitos, microcitose, anisocitose, hipocromia, aumento da resistência osmótica), esplenomegalia, hepatomegalia, além de outras alterações que podem prejudicar a sobrevivência até a idade reprodutiva. Os homozigotos do gene que confere ritmo de síntese normal da cadeia beta de hemoglobina seriam, por sua vez, mais selecionados pela malária do que os heterozigotos assintomáticos (*talassemia mínima*) ou que aqueles com uma forma pouco grave de talassemia (*talassemia minor*). Tal proteção poderia decorrer das necessidades nutricionais do *P.*

falciparum, o qual, eventualmente, poderia encontrar obstáculos ao seu desenvolvimento nas hemácias dos heterozigotos do gene da talassemia beta.

A ocorrência de populações com alta frequência de indivíduos com deficiência de G-6PD também foi atribuída à malária causada pelo *P. falciparum* (Motulsky, 1960_a,1960_b), por causa da grande correlação entre a distribuição geográfica das antigas áreas malarígenas e das populações com alta frequência de homens com deficiência de G-6PD. Essa correlação chega a ser tão grande que, na Sardenha, a frequência de homens com deficiência de G-6PD é relativamente baixa nos locais montanhosos (3% a 4%) e muito alta no litoral dessa grande ilha (Siniscalco *et al.*, 1961), onde a malária foi endêmica, podendo atingir 35%. Além disso, nas populações africanas, a frequência da variante A⁻ de G-6PD mostra forte correlação positiva com o gene da hemoglobina S e, de modo análogo, na Sardenha, a frequência da variante mediterrânea de G-6PD está correlacionada positivamente com a do gene da talassemia beta (Siniscalco *et al.*, 1961; Motulsky, 1964). Essas correlações ganham grande significação pelo fato de que a deficiência de G-6PD é ligada ao sexo, ao passo que as hemoglobinopatias em discussão são autossômicas.

A maior preservação dos portadores da deficiência de G-6PD pelo *P. falciparum* talvez seja uma consequência de esse parasito desenvolver-se nas hemácias mais velhas, as quais, nos indivíduos com a variante africana deficiente de G-6PD, são as que mostram enzimopenia. Assim, sabendo-se que as hemácias deficientes de G-6PD podem ter níveis muito baixos de glutatião reduzido (Beutler, 1959), que o *P. falciparum* se utiliza da via oxidativa direta da glicólise (Geiman,1951), que tal parasito requer glutatião reduzido para crescer *in vitro* (McGhhee e Trager,1950) e que 50% desse glutatião das hemácias contribuem para a produção da cisteína necessária a ele (Fulton e Grant,1956), pode-se supor que o *P. falciparum*, por causa de suas necessidades nutricionais, também tenha preservado não só os homens deficientes de G-6PD, mas, também, as mulheres heterozigotas, do gene da deficiência, já que elas possuem duas populações de hemácias (normais e deficientes de G-6PD). Num ambiente com *P. falciparum*, as mulheres heterozigotas poderiam ter uma vantagem seletiva em relação aos homens com deficiência de G-6PD porque estes estariam sujeitos a crises hemolíticas e elas não.

Os polimorfismos equilibrados, decorrentes da seleção a favor dos heterozigotos não implicam, obrigatoriamente, em maior valor adaptativo dos heterozigotos em todos os ambientes, ou, o que dá no mesmo, em um ambiente constante (***polimorfismo equilibrado univalente***). De fato, se os homozigotos de um dos alelos de um par autossômico *A,a* forem favorecido em um grupo de nichos ecológicos, enquanto os homozigotos do outro alelo forem favorecidos em outro grupo de nichos, pode acontecer que, apesar de os heterozigotos não terem o maior valor adaptativo em nenhum dos nichos ecológicos, a média ponderada da viabilidade dos

heterozigotos será, no conjunto, superior à dos homozigotos. Nesse caso, o polimorfismo será dito *polimorfismo equilibrado ambivalente* e será classificado como *espacial* se as diferenças seletivas se distribuírem no espaço e *estacional* ou *sazonal* se elas se distribuírem no tempo (Saldanha, 1964).

Contrastando com o que ocorre nos polimorfismos adaptativos do tipo equilibrado, que são mantidos por um mecanismo homeostático, existem os polimorfismos adaptativos que são fadados à extinção (*polimorfismos transitórios*). Um polimorfismo transitório poderá existir quando os heterozigotos estão em desvantagem seletiva em relação aos homozigotos e os alelos têm freqüências diferentes. Nesse caso, como sabemos, o alelo menos freqüente desaparecerá da população. Um polimorfismo transitório pode, também, ser conseqüência de mutações recorrentes, tendo o mutante vantagem seletiva sobre seu alelo. Durante a fase de substituição do alelo mais antigo pelo mutante existirá o polimorfismo. É importante assinalar, porém, que nem sempre um polimorfismo transitório deve ser adaptativo. Realmente, pode-se supor que um polimorfismo transitório seja conseqüência de deriva genética ou de migração diferencial, sem que essas causas estejam associadas, obrigatoriamente, a um processo seletivo.

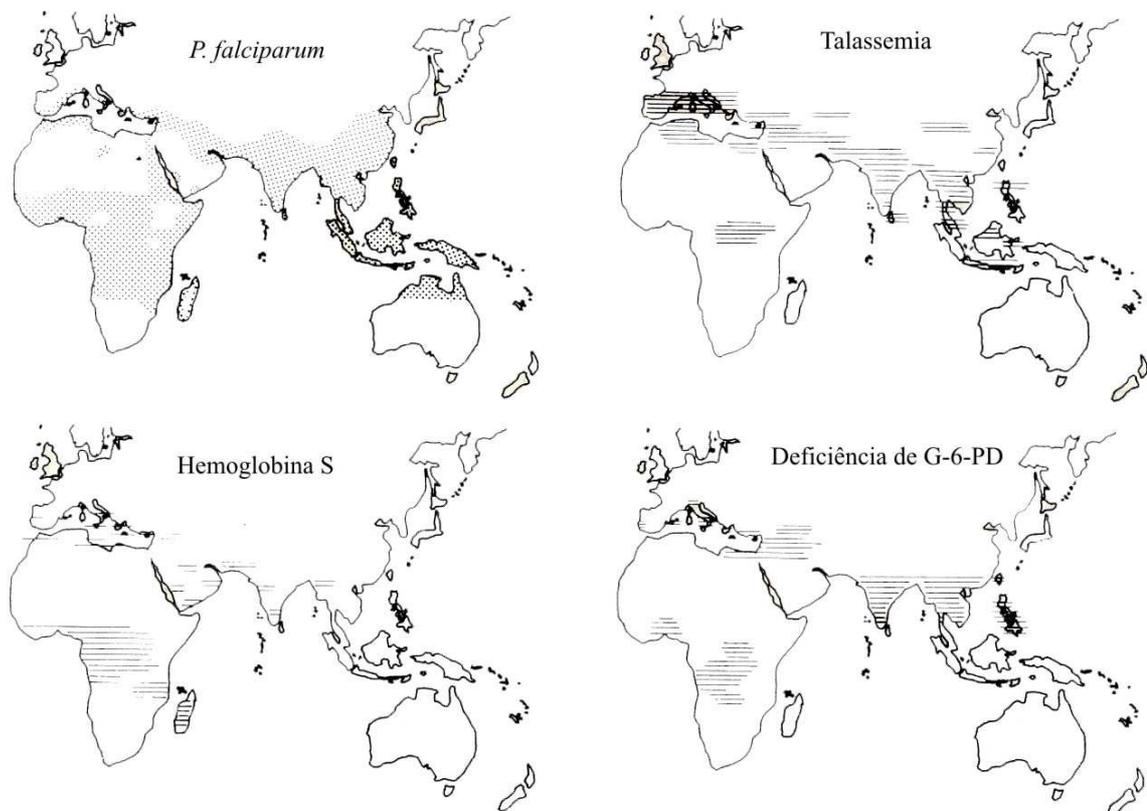


Fig.2.6. Antiga distribuição geográfica do *Plasmodium falciparum*, da talassemia, da hemoglobina S e da deficiência de G-6PD.

2. A DERIVA GENÉTICA

No tópico final do capítulo sobre “Efeito da consangüinidade” foi frisado que os efeitos genéticos resultantes do isolamento dependem do tamanho dos isolados. Nessa ocasião, tivemos oportunidade de verificar que, se uma população for dividida em isolados grandes, o efeito do isolamento é semelhante ao dos casamentos consangüíneos, isto é, há aumento da freqüência de homozigotos na população (*efeito Wahlund*). Nesse caso, portanto, o isolamento não tem efeito evolutivo, pois somente há alteração das freqüências genotípicas, mas não das gênicas.

Nos isolados pequenos, contudo, o isolamento tem efeito evolutivo porque tais grupamentos não conseguem manter um equilíbrio estável da distribuição genotípica, segundo a lei de Hardy e Weinberg, mesmo supondo panmixia na ausência de migração, mutação e seleção. Nessas pequenas subpopulações, a variação aleatória das freqüências gênicas ao longo das gerações pode provocar a eliminação ou, ao contrário, a fixação casual de um gene, independentemente de seu coeficiente seletivo. Em outras palavras, nos pequenos isolados, um gene com alto valor adaptativo pode desaparecer, enquanto outro, com baixo valor adaptativo pode ser fixado. Tal fenômeno, que, em inglês, é denominado *genetic drift*, foi chamado, em português, durante algum tempo, de *oscilação genética*, e depois, renomeado, mais apropriadamente, por Freire-Maia (1974), de *deriva genética*.

Não é difícil demonstrar, algebricamente, que ao longo das gerações de uma pequena população possa ocorrer a eliminação ou a fixação completa de um gene como decorrência, simplesmente, da variação casual de sua freqüência. De fato, cada geração pode ser considerada como uma amostra aleatória de $2n$ gametas retirados da geração precedente de n indivíduos geneticamente ativos. Desse modo, por exemplo, se os alelos A e a estiverem presentes em uma geração de uma população, com freqüências p e $q=1-p$, respectivamente, eles terão 95% de probabilidade de se apresentar na geração seguinte com freqüências contidas nos intervalos praticamente iguais a dois desvios padrão acima e abaixo das freqüências p e q , ou seja, nos intervalos $p \pm 2\sigma$ e $q \pm 2\sigma$. (O desvio padrão de p ou de q é calculado por intermédio de $\sigma = \sqrt{\frac{pq}{2n}}$, no caso de os alelos serem autossômicos, ou por intermédio de $\sigma = \sqrt{\frac{pq}{3n}}$ se eles pertencerem ao cromossomo X).

Visto que o desvio padrão de p ou de q depende do valor de n , está claro que, se n for grande será pouco provável que a variação das freqüências gênicas provoque desvios significativos das freqüências originais nas gerações que se sucedem, desde que se admita ausência de migração, seleção e mutação. Entretanto, se n for pequeno será bastante provável

que, entre uma geração e outra, ocorram desvios significativos das frequências p e q em relação às da geração anterior.

Com a finalidade de ilustrar essa discussão consideremos uma geração inicial de duas populações teóricas (A e B), nas quais os alelos autossômicos A e a têm frequências $p = q = 0,5$. Consideremos, ainda, que as populações A e B são constituídas por um número constante de casais igualmente férteis, que geram o mesmo número de filhos ao longo das gerações, mas que o número de casais da população A é 500.000, enquanto na população B existem apenas 25 casais.

Visto que na população A $n = 1.000.000$ e na população B $n = 50$, sendo n a população geneticamente ativa, tem-se, portanto, que, na primeira, o desvio padrão de q será

$$\sigma = \sqrt{\frac{0,5 \times 0,5}{2 \times 1.000.000}} = 0,00035, \text{ enquanto na segunda ele será estimado como } \sigma = \sqrt{\frac{0,5 \times 0,5}{2 \times 50}} = 0,05.$$

Em conseqüência disso, na geração seguinte à inicial da população A, a frequência do alelo a terá 95% de probabilidade de estar contida no intervalo muito estreito de 0,4993 e 0,5007. Em oposição, na primeira geração filial da população B, a frequência do alelo a tem 95 % de probabilidade de estar contida em intervalo mais amplo, isto é, de 0,4 a 0,6.

Em outras palavras, enquanto a frequência do alelo a tem pouca probabilidade de ficar significativamente alterada ao longo das gerações da população A, tal probabilidade é grande na população B. Assim, se na primeira geração filial da população B a frequência do alelo a fosse, por acaso, $q = 0,45$, ter-se-ia que, na segunda geração filial dessa população, o gene a teria 95% de probabilidade de ocorrer com uma frequência contida no intervalo entre 0,35 e 0,55, pois

$$\sigma = \sqrt{\frac{0,45 \times 0,55}{2 \times 50}} = 0,0497.$$

Diante do exposto, não é difícil vislumbrar que, se o mesmo processo continuar, pode-se chegar à extinção do gene a , com a conseqüente fixação de seu alelo A . Por outro lado, considerando a possibilidade de ocorrência de um aumento casual do gene a , pode-se imaginar, também, um fenômeno oposto, ou seja, a fixação desse gene e a eliminação de seu alelo A . Quanto menor o isolado, maior será a probabilidade de as variações casuais das frequências gênicas provocarem a extinção ou a fixação de um dos alelos, podendo-se dizer que ***nos isolados pequenos as flutuações de amostragem deixam as frequências gênicas sujeitas a variações aleatórias comparáveis às alterações de rumo de um barco abandonado à deriva***. Além disso, pode-se dizer que ***nos pequenos isolados ocorre uma queda da variabilidade genética, pois parte dos alelos é fixada e parte é eliminada, sendo a probabilidade de eliminação igual à de fixação***.

É evidente que nas populações reais o fenômeno da deriva genética pode ser um processo bem mais drástico do que aquele apresentado em nosso exemplo, baseado em populações

teóricas. Isso porque nas populações reais, além de ter que levar em conta a influência do *número de casais férteis*, devemos considerar a ocorrência de outros fatores, um dos quais, por exemplo, é o *tamanho das famílias*. Realmente, se dois pequenos isolados, A e B, tiverem o mesmo número de casais e o mesmo número médio de filhos por casal, mas se no isolado A metade dos casais tiver 2 filhos e a outra metade 6, enquanto no isolado B todos os casais tiverem quatro filhos, este último terá maior probabilidade de apresentar maior heterogeneidade genética do que o primeiro.

Um outro fator importante que deve ser levado em conta é o sistema de casamentos da população, isto é, se ele é monogâmico ou poligâmico, ou se a monogamia está restrita ou não a uma parcela da população ou, ainda, se a monogamia é constante ou se ela se alterna com períodos de promiscuidade sexual como acontecia com os esquimós do Alaska. Além disso, deve-se levar em conta a existência ou não de fatores que favorecem o aumento da consangüinidade entre os cônjuges. Obviamente, tanto a poligamia quanto o aumento da consangüinidade entre os cônjuges favorecem a queda da variabilidade genética.

Tendo em vista a influência desses fatores foi que Wright (1931) criou o conceito de *tamanho efetivo da população*. Assim, o tamanho efetivo da população, obtido por intermédio de fórmulas que levam em conta tais fatores, informará que ela se comporta como se fosse uma população na qual existem n indivíduos reprodutores, com o mesmo número de homens e de mulheres ($\frac{n}{2}$) que se acasalam de modo aleatório, onde a variância do desvio das freqüências de genes autossômicos é $(\frac{pq}{2n})$ e a queda da variabilidade genética é $\frac{1}{2n}$. Tais fórmulas permitiram verificar que o tamanho efetivo das populações humanas varia em torno de $\frac{1}{4}$ do seu tamanho total, havendo estimativas desde $\frac{1}{6}$ até $\frac{1}{3}$ desse tamanho.

A fim de tomar mais claro o entendimento do conceito de tamanho efetivo de uma população, consideremos que num isolado com 200 habitantes se tivesse estimado seu tamanho efetivo em 46 indivíduos. Esse número nos indicaria que a queda da variabilidade genética desse isolado, isto é, o decréscimo da heterozigose por geração seria idêntico ao de um isolado onde houvesse apenas 23 casais geneticamente ativos (46 indivíduos). Além disso, poderíamos estimar a queda da variabilidade genética nesse isolado à razão de $\frac{1}{92}$ ou 1,09% por geração, o que equivale a dizer que, após 92 gerações, toda a população seria constituída por homozigotos.

A distribuição das freqüências de certos genes em algumas populações humanas tem grande probabilidade de ter sido conseqüência da deriva genética, a qual deve ter tido papel evolutivo muito mais relevante do que a seleção natural nas populações primitivas, constituídas

por pequenos isolados genéticos, cujo tamanho efetivo não deveria exceder a 100. Nesses pequenos isolados existia a possibilidade de um único indivíduo, altamente fecundo, ou com descendentes muito fecundos, provocar a predominância de um ou mais genes na população originária de tais isolados, ainda que um desses genes conferisse baixo valor adaptativo a seus portadores. Quando se reconhece a existência desse processo, costuma-se falar em *efeito do fundador*.

Nas populações primitivas também era freqüente a diminuição abrupta de seu tamanho, pela redução do número de pessoas em consequência de guerras, epidemias, fome e outras catástrofes, dizimando famílias, independentemente do valor adaptativo de seus genes. As freqüências gênicas dos sobreviventes nem sempre correspondiam à da população original, de sorte que a população oriunda deles podia mostrar uma composição genética diversa da que existia anteriormente. Esse efeito, decorrente do “estreitamento da passagem” de genes de uma população original para outra por intermédio de uma geração reduzida por uma catástrofe, que afetou uma parte do isolado e que, evidentemente, nada tem a ver com o processo de seleção natural, costuma ser denominado *efeito do gargalo*.

Dentre os exemplos de possíveis consequências de deriva genética pode-se mencionar o caso dos indígenas sul-americanos não miscigenados, os quais apresentam, praticamente, apenas o grupo sanguíneo O. Assim, por exemplo, todos os 1.622 índios do Amazonas e do Mato Grosso estudados por vários pesquisadores (Biocca e Ottensooser, 1944; Ottensooser e Pasqualin, 1949; Lima, 1950; Junqueira e Wishart, 1956) mostraram ser do grupo sanguíneo O. A ausência dos genes *A* e *B* do sistema ABO entre eles poderia ser explicada como consequente de deriva genética ocorrida nos pequenos grupos que compunham as gerações ancestrais que lhes deram origem.

Existem, entretanto, outros exemplos em que o efeito da deriva genética está bem mais evidente, porque os genes que se manifestam com alta freqüência conferem a seus portadores valor adaptativo baixo. É o caso da porfiria hepática do tipo sul-africano (dominante autossômica), que é rara na maioria das populações humanas, mas ocorre em alta proporção nos africânderes (cerca de dois milhões de descendentes de pequeno número de holandeses e de franceses, que se estabeleceram na África do Sul em fins do século XVII). As investigações genealógicas realizadas levam a crer que a maioria dos casos de porfiria hepática entre os africânderes seja constituída por descendentes de um holandês que chegou à Cidade do Cabo em 1686.

Outro caso interessante é o da população dos atóis de Pinguelape e Moki1 e de seus migrantes para a ilha vizinha de Ponape. Nessas ilhas, que fazem parte das Ilhas Carolinas, a freqüência da acromatopsia associada à miopia é altíssima, pois está em torno de 5%. A

explicação para tão alta frequência dessa anomalia autossômica recessiva baseia-se no conhecimento de que a população atual dessas ilhas descende dos poucos sobreviventes (cerca de 30) que restaram na ilha de Pinguelape depois que, em 1775, o tufão Lengkieki e o período de fome que a ele se seguiu devastaram a ilha, matando a maioria dos seus habitantes. Um desses sobreviventes (Muahuele), que deve ter sido heterozigoto do gene raro que produz acromatopsia, deixou prole exageradamente grande, fazendo com que tal alelo se acumulasse na população e aparecesse na forma homozigótica após cinco gerações (Morton, 1973; Maumenee, 1976).

A alta frequência de albinos entre os habitantes da Ilha de Lençóis, no Maranhão (Freire-Maia e Cavalli, 1972,1973) tem, também, todas as características de ser consequência de deriva genética, pois num local tão ensolarado como essa ilha o albinismo tem, evidentemente, valor adaptativo muito baixo.

3. FLUXO GÊNICO DE POPULAÇÕES MIGRANTES

Do mesmo modo que a deriva genética, as migrações têm um efeito evolutivo porque são capazes de promover alterações das frequências gênicas tanto nas populações da qual se originam os imigrantes, quanto naquelas que os recebem. De fato, se de uma população X emigrar um grupo que não é uma amostra representativa dessa população no concernente a certas frequências gênicas, esse grupo emigrante poderá, dependendo do seu tamanho e da intensidade da corrente migratória, passar a acusar as perdas gênicas provocadas pela emigração. Por outro lado, se o grupo que emigra da população X se estabelecer no território ocupado por uma população Y e diferir desta última quanto à frequência de certos genes, tal situação também provocará uma alteração da frequência desses genes na população que recebe os imigrantes.

Para exemplificar essas afirmações consideremos o caso de uma corrente migratória de uma população X para o território ocupado por uma população Y, que é incentivada pelas autoridades governamentais dessa última, as quais, entretanto, a troco do incentivo, exigem a seleção médica dos imigrantes. Suponhamos, que na população X existe uma frequência apreciável dos genes da talassemia beta e da deficiência de G-6PD, e que na população Y tais genes estejam ausentes ou, praticamente ausentes.

Se as autoridades da população Y somente autorizarem a imigração de pessoas que estão livres dos genes da talassemia beta e da deficiência de G-6PD, é evidente que as frequências desses genes crescerão ainda mais na população X, já que ela sofrerá emigração diferencial. O grupo migrante, por sua vez, poderá passar a constituir um grupo racial diverso do original, mesmo que não entre em miscigenação com outras populações. De fato, ele será um conjunto humano que difere da população da qual procede em relação às frequências de certos genes. Se,

entretanto, a seleção mencionada não existisse, estabelecer-se-ia um fluxo de genes da talassemia beta e da deficiência de G-6PD da população X para a população Y.

Os resultados do fluxo gênico de um grupamento humano em outro, pode ser detectado facilmente em populações de áreas nas quais as barreiras geográficas, sócio-culturais, políticas e religiosas são pouco acentuadas. Esse ingresso de genes também pode ser apreciado em populações humanas separadas por grandes distâncias geográficas, desde que as diferenças gênicas entre elas sejam acentuadas e que essas distâncias sejam ocupadas por populações pelas quais os genes possam fluir. Assim, por exemplo, a frequência do gene que determina a produção de antígeno B nas hemácias é mais alta nas populações mongólicas do que nas populações caucasóides européias, ocorrendo o inverso em relação ao gene da insensibilidade gustativa à feniltiouréia (PTC). Entretanto, quando se examina a distribuição das frequências do gene B nas populações européias e asiáticas, pode-se notar um gradiente que diminui no sentido da Ásia para a Europa, e um gradiente no sentido oposto no concernente ao gene da insensibilidade gustativa à PTC. As invasões mongólicas a partir do ano 500 poderiam explicar essas observações.

Nas populações em que há miscigenação com grupos imigrantes, o efeito do fluxo gênico oriundo desses últimos depende, evidentemente, da diferença entre as frequências gênicas das populações que se miscigenam, bem como do tamanho relativo delas. Para exemplificar, consideremos uma cidade predominantemente caucasóide do Estado de São Paulo, na qual se estabeleceu um isolado japonês, que passou a constituir 10% de sua população. Tomemos como marcadores genéticos dessas populações o gene d , responsável, quando em homozigose, pelo grupo sanguíneo Rh-negativo, e o gene t que, em homozigose, determina a insensibilidade gustativa à feniltiouréia. Sabendo-se que as frequências dos genes d e t nos caucasóides de São Paulo são estimados, respectivamente, em 0,304 e 0,497, enquanto que nos japoneses desse Estado são estimados em 0,055 e 0,356, respectivamente (Beiguelman e Marchi, 1962; Beiguelman, 1962, 1963, 1964), vejamos o que aconteceria na população da cidade de nosso exemplo se nela houvesse miscigenação completa.

Visto que o componente caucasóide corresponde a 90% da população total e o japonês a 10% dela, é claro que as frequências dos genes d e t passariam a ser iguais a 27,9 % e 48,3 %, pois o valor médio da frequência do gene d é $\bar{q} = \sum xq = (0,9 \times 0,304) + (0,1 \times 0,058) = 0,279$, enquanto o valor médio da frequência do gene t é $\bar{q} = \sum xq = (0,9 \times 0,497) + (0,1 \times 0,356) = 0,483$. No cálculo da frequência do gene d não levamos em conta a possibilidade de efeito seletivo resultante da incompatibilidade sanguínea materno-fetal, porque no Estado de São Paulo as mulheres Rh-negativo que geram uma criança Rh-positivo têm o direito de receber a globulina anti-D para impedir sua sensibilização pelo antígeno D.

Quando uma população é o resultado da miscigenação de duas outras, que diferem entre si quanto à frequência de um determinado gene, é evidente que a frequência desse gene na população miscigenada (\bar{q}) será obtida por intermédio de $\bar{q} = xq_1 + (1-x)q_2$, onde q_1 e q_2 representam as frequências do gene nas populações originais, enquanto x e $1-x$ representam as proporções com que cada urna delas participou para a formação da população miscigenada. Por isso, conhecendo-se as frequências gênicas \bar{q} , q_1 e q_2 pode-se estimar as proporções x e $1-x$, pois desenvolvendo $\bar{q} = xq_1 + (1-x)q_2$ obtém-se, sucessivamente:

$$\begin{aligned}\bar{q} &= xq_1 + q_2 - xq_2 \\ \bar{q} - q_2 &= x(q_1 - q_2) \\ x &= \frac{\bar{q} - q_2}{q_1 - q_2}\end{aligned}$$

Tomemos um exemplo numérico para demonstrar a aplicabilidade do que foi exposto, considerando a frequência do gene da insensibilidade gustativa à PTC em afro-brasileiros (0,359 segundo Saldanha,1965), em africanos negros (0,188, em média, segundo vários dados da literatura) e em caucasóides brasileiros (0,497, segundo Beiguelman,1964). Sabendo-se que a população afro-brasileira sofreu miscigenação com brancos, pode-se, com base nesse marcador genético, tentar estimar qual foi a intensidade da contribuição caucasóide para a composição do grupo afro-brasileiro. Para tanto escrevemos $\bar{q} = 0,359$, $q_1 = 0,497$ e $q_2 = 0,188$ e calculamos

$$x = \frac{0,359 - 0,188}{0,497 - 0,188} = 0,553$$

o que nos levar a estimar que, para a constituição da população afro-brasileira, os caucasóides contribuíram com, praticamente, 55%. Visto que o componente caucasóide da população afro-norte-americana varia entre 10% e 30%, pode-se, pois, concluir que os afro-brasileiros são mais caucasóides do que os afro-norte-americanos.

Com base na informação de que os índios brasileiros, do mesmo modo que outros índios sul-americanos, eram todos do grupo sanguíneo O, pode-se empregar um método muito simples (Beiguelman, 1980) para estimar em que proporção os índios, os africanos negros e os caucasóides participaram da composição das populações do nordeste brasileiro, sabidamente tri-híbridas.

Se as frequências dos genes A , B e O do sistema ABO dos caucasóides e dos negros africanos que contribuíram para a formação das populações nordestinas forem designadas, respectivamente, por p_1 , q_1 e r_1 , e p_2 , q_2 , e r_2 , entre os índios deveremos levar em conta apenas a frequência $r_3 = 1$, pois os índios não miscigenados não possuem os genes A e B . Na população nordestina atual as frequências dos genes A , B e O devem, pois, ser representadas por \bar{p} , \bar{q} e \bar{r} .

Se as proporções de caucasóides, africanos e índios que entraram na composição dessa população forem indicadas, respectivamente, por x_1 , x_2 e x_3 , poderemos escrever:

$$\begin{aligned}\bar{p} &= x_1 p_1 + x_2 p_2 \\ \bar{q} &= x_1 q_1 + x_2 q_2 \\ \bar{r} &= x_1 r_1 + x_2 r_2 + x_3 r_3\end{aligned}$$

Na primeira equação x_2 pode ser substituído por seu significado obtido a partir da segunda equação, isto é, por $x_2 = \frac{\bar{q} - x_1 q_1}{q_2}$, o que permitirá estimar a contribuição da população caucasóide para a população nordestina por intermédio de:

$$x_1 = \frac{\bar{p}q_2 - p_2\bar{q}}{p_1q_2 - p_2q_1}$$

Depois de calcular o valor de x_1 , pode-se estimar facilmente os valores de x_2 e de x_3 por meio de:

$$x_2 = \frac{\bar{q} - x_1 q_1}{q_2}$$

$$x_3 = 1 - (x_1 + x_2) \quad \text{ou} \quad x_3 = \frac{\bar{r} - (x_1 r_1 + x_2 r_2)}{r_3}$$

Para ilustrar a aplicação desse método, consideremos as freqüências gênicas do sistema ABO estimadas por Saldanha (1962) em migrantes procedentes de vários Estados do nordeste brasileiro, que, numa determinada época, passaram pela Hospedaria de Imigrantes de São Paulo ($\bar{p} = 0,210$; $\bar{q} = 0,083$; $\bar{r} = 0,707$). Como representativas dessas freqüências gênicas em caucasóides, tomemos as fornecidas por Cunha e Moraes (1959) para a população de Portugal ($p_1 = 0,304$; $q_1 = 0,066$; $r_1 = 0,630$), já que foram os imigrantes portugueses os caucasóides que predominaram no nordeste do Brasil. Para os negros africanos consideremos como representativas as fornecidas por Mourant *et al.* (1958) ($p_2 = 0,157$; $q_2 = 0,150$; $r_2 = 0,693$). Visto que os índios brasileiros possuíam apenas o grupo sangüíneo O no sistema ABO, escreveremos $r_3 = 1$.

Com base nesses dados podemos estimar que os caucasóides, os negros africanos e os índios contribuíram, respectivamente, com 53%, 32% e 15% de seus genes para a população nordestina representada pelos migrantes estudados por Saldanha (1962), pois:

$$\begin{aligned}x_1 &= \frac{(0,210 \times 0,150) - (0,157 \times 0,083)}{(0,304 \times 0,150) - (0,157 \times 0,066)} = 0,53 \\ x_2 &= \frac{0,083 - (0,528 \times 0,066)}{0,150} = 0,32 \\ x_3 &= 1 - (0,53 + 0,32) = 0,15\end{aligned}$$

Esses percentuais estão muito próximos daqueles obtidos por Saldanha (1962), empregando outro método (48% de caucasóides, 34% de negros africanos e 18% de índios). Esse

método consistiu em avaliar a contribuição desses três grandes grupos raciais a partir de um marcador genético ausente em caucasóides e negros africanos, mas presente em índios (gene Di^a do sistema sanguíneo Diego), e de outro praticamente ausente em caucasóides e em índios, mas muito freqüente em africanos (gene R ou combinação cDe do sistema Rh). Desse modo, Saldanha (1962) pôde tratar a população como di-híbrida, usando a fórmula $x = \frac{\bar{q} - q_2}{q_1 - q_2}$ e considerando, no caso do sistema Diego, os grupos raciais índios e "não-índios", e, no caso do sistema Rh, os grupos raciais afro e "não-afro".

Para finalizar este tópico é importante assinalar que, quando pretendemos avaliar a contribuição de duas ou mais populações para outra, resultante de miscigenação, é evidente que a alternativa mais correta é o estudo de vários sistemas genéticos simultaneamente, porque, desse modo, aumentamos a precisão da estimativa da contribuição genômica das populações originais. Foi o que fizeram Krieger *et al.* (1965) quando analisaram 17 sistemas alélicos em outro conjunto de migrantes nordestinos que passaram pela Hospedaria de Imigrantes de São Paulo. Isso lhes permitiu estimar as contribuições dos caucasóides, afros e índios para a população nordestina brasileira em, respectivamente, 59%, 30% e 11%, percentuais esses que, entretanto, não divergem muito daqueles estimados por Saldanha (1962) e pelo autor deste volume.

MISTURA RACIAL E HEREDOPATIAS RECESSIVAS

Em relação às heredopatias recessivas que mostram grande variação de freqüência em diferentes populações, a mistura racial tem um efeito benéfico, pelo menos durante um longo período, pois ela provoca uma diminuição da freqüência de homozigotos na população miscigenada. Para exemplificar, consideremos que em uma área geográfica convivem duas populações (A e B) que constituem isolados de mesmo tamanho. Suponhamos, ainda, que duas anomalias autossômicas recessivas monogênicas (a e b) ocorrem com freqüências, respectivamente, 1: 10.000 e 1: 1.000.000 no isolado A e com freqüências inversas, isto é, 1: 1.000.000 e 1: 10.000 no isolado B.

Se houver quebra dos isolados A e B, com miscigenação completa e panmixia dos indivíduos que os compõem é evidente que as anomalias a e b passarão a ocorrer na população miscigenada, cada qual com freqüência igual a 3: 100.000. Em outras palavras, a miscigenação beneficiará o isolado A ao baixar a freqüência da anomalia a e o isolado B ao diminuir a freqüência da anomalia b .

O fluxo de genes responsáveis por heredopatias, em consequência de mistura racial, também pode fazer com que uma anomalia recessiva, que é considerada relativamente freqüente, mostre, paradoxalmente, alta proporção de casais consangüíneos entre os genitores de pessoas afetadas por ela.

Para exemplificar, tomemos o caso da fibrose cística do pâncreas, a qual é, sabidamente, decorrente de numerosos mutantes alelos, pertencentes a um mesmo loco do cromossomo 7. Visto que tais mutantes determinam essa anomalia recessiva tanto em homozigose quanto em heterozigose entre si, tudo se passa como se houvesse um único alelo responsável por esse defeito genético. Desse modo, em decorrência da alta freqüência dessa heredopatia entre os caucasóides (1:1.000 a 1:3.000), não se deve esperar alta proporção de filhos de casais consangüíneos entre os pacientes caucasóides com fibrose cística do pâncreas, pois, nesse caso, a heterogeneidade genética, como vimos, não diz respeito a diferentes locos gênicos, mas a um único.

Em países onde há grande mistura racial, como no Brasil, pode acontecer, entretanto, que se assinale alta proporção de casais consangüíneos entre os genitores de pacientes com fibrose cística do pâncreas. De fato, sabendo-se que essa heredopatia é praticamente ausente tanto em negros africanos quanto nas populações de origem mongólica, está claro que nas populações resultantes da miscigenação de caucasóides com negros ou com mongolóides a freqüência do “gene” responsável pela fibrose cística do pâncreas estará diminuída. Dependendo do componente caucasóide na população miscigenada, a freqüência desse “gene” poderá ser muito baixa e, assim, propiciar o aparecimento de uma alta proporção de filhos de consangüíneos entre os pacientes com essa heredopatia.

4. O TAMANHO DOS ISOLADOS

Os isolados podem crescer por reprodução de seus indivíduos (*crescimento dentro de suas fronteiras*) ou por miscigenação com imigrantes (*quebra dos isolados*), mas eles podem, ao invés, diminuir ou, ao menos, manter seu tamanho, em consequência da pouca reprodutibilidade e(ou) de emigração de seus elementos. Por isso, a medida do tamanho dos isolados deve sempre referir-se a um período definido. Além disso, considerando que os geneticistas estão interessados na população geneticamente ativa, da qual depende a variação do tamanho dos isolados, a medida desse tamanho deve ser feita com o objetivo de estimar não o número de indivíduos que os constituem, mas sim o número de pessoas do isolado que, em um determinado período, estão se casando (Dahlberg, 1929) ou que estão se unindo e deixando prole (Frota-Pessoa, 1957,1963).

Para estimar esse número Dahlberg (1929) partiu do princípio de que, em panmixia, os casamentos entre consangüíneos ocorrem aleatoriamente e, nesse caso, a freqüência desses casamentos dependerá apenas do tamanho médio das famílias e do tamanho do isolado. Assim, se i for o tamanho médio das irmandades, $i - 1$ será o número médio de irmãos de cada indivíduo e $2(i - 1)$ será o número médio de tios de cada indivíduo, isto é, $i - 1$ tios paternos e $i - 1$ tios maternos. Portanto, cada indivíduo da população terá, em média,

$2i(i-1)$ primos em primeiro grau e $i(i-1)$ primos em primeiro grau do sexo oposto, dentre os quais poderá escolher seu cônjuge.

Desse modo, a probabilidade c de ocorrência casual de um casamento entre primos em primeiro grau será $c = \frac{i(i-1)}{\frac{n}{2}} = \frac{2i(i-1)}{n}$ se n for o tamanho do isolado e $\frac{n}{2}$ for o número de indivíduos do sexo oposto dentre os quais um indivíduo escolhe o seu cônjuge. Por isso, resolvendo a última fórmula em relação a n , o tamanho do isolado é calculado, segundo Dahlberg (1929), a partir de $n = \frac{2i(i-1)}{c}$.

Apliquemos essa fórmula a uma comunidade que constitui um isolado, a qual, em determinado período apresentava um número médio de filhos por casal $i = 2,2$ e uma taxa de casamentos entre primos em primeiro grau $c = 5\%$. Nesse caso, diríamos que, no período em estudo, o tamanho do isolado era de 106 nubentes, pois $n = \frac{2 \times 2,2 \times 1,2}{0,05} = 105,6$. Se, posteriormente, o mesmo isolado continuasse apresentando um número médio de filhos por casal $i = 2,2$, mas a taxa de casamentos entre primos em primeiro grau fosse menor, $c = 1\%$, por exemplo, diríamos que o isolado cresceu porque n passaria a ser constituído por 528 nubentes, já que $n = \frac{2 \times 2,2 \times 1,2}{0,01} = 528$.

Frota-Pessoa (1963) melhorou a fórmula de Dahlberg porque levou em conta as frequências $x_1, x_2, x_3, \dots, x_k$ das irmandades com 1, 2, 3 ... k indivíduos, de modo que o tamanho do isolado passa a ser medido por intermédio de $n = \frac{2 \sum xi(i-1)}{c}$.

Para ilustrar a aplicação dessa última fórmula, consideremos que, no exemplo anterior, soubéssemos que o número de indivíduos nas irmandades geradas pelos casais desse isolado varia de 1 a 5, e que tais irmandades ocorrem na população com frequências iguais, respectivamente, a 30%, 35%, 25%, 5% e 5%. Diante dessas informações operaríamos como no quadro abaixo e concluiríamos que o isolado em questão teve, nos dois períodos, tamanho maior do que o calculado segundo a fórmula de Dahiberg, pois no primeiro período $n = \frac{2 \times 3,8}{0,05} = 152$ e no segundo $n = \frac{2 \times 3,8}{0,01} = 760$.

x	i	xi	$xi(i-1)$
0,30	1	0,30	-
0,35	2	0,70	0,70
0,25	3	0,75	1,50
0,05	4	0,20	0,60
0,05	5	0,25	1,00
1,00		2,20	3,80

Quando essas técnicas de mensuração dos isolados são aplicadas a pequenos grupos humanos bem definidos (populações de pequenas ilhas, pequenas comunidades rurais isoladas, ou pequenos grupos religiosos) é claro que o tamanho do isolado dá uma idéia de uma entidade real. Contudo, quando essas mesmas técnicas são aplicadas a isolados de limites indefinidos, como é o caso das subpopulações estratificadas que constituem os grupamentos urbanos, também é óbvio que as medidas do tamanho dos isolados devem ser aceitas como mensurações de entidades abstratas. Essa é a razão pela qual, nesses casos, se fala em **tamanho médio dos isolados**.

Outras fórmulas, que levam em conta outros tipos de casamentos consangüíneos, também foram apresentadas na literatura especializada com a finalidade de estimar o tamanho dos isolados. Entretanto, a sua aplicabilidade é muito pequena, seja porque é mais difícil obter dados censitários a respeito de casais com consangüinidade distante (primos em terceiro grau e em graus superiores), seja porque se referem a casamentos entre colaterais de gerações diferentes (casamentos entre tios(as) e sobrinhas(os) ou entre primos em segundo grau, por exemplo).

A crítica mais importante que se faz ao emprego das fórmulas aqui apresentadas para estimar o tamanho dos isolados é a de que elas partem do princípio de que os casamentos consangüíneos podem ser considerados como ocorrendo aleatoriamente, quando, na realidade, eles não ocorrem ao acaso (Morton, 1955). Assim, em populações nas quais existam fatores favorecendo os casamentos entre primos em primeiro grau, a aplicação dessas fórmulas conduzirá a sub-estimativas do tamanho dos isolados, pois c terá valores altos. Em oposição, nos isolados constituídos por imigrantes, onde as possibilidades matrimoniais entre consangüíneos podem ficar diminuídas pela redução do número de parentes, as fórmulas em discussão darão super-estimativas do seu tamanho.

QUESTÕES E RESPOSTAS

Q 1. A incidência de acondroplásicos entre os recém-nascidos de uma população foi estimada em 1: 18.000. Qual a taxa de mutação da acondroplasia (anomalia autossômica dominante monogênica) que pode ser estimada nessa população, se o coeficiente seletivo dessa anomalia for $s = 0,90$.

R 1. $2,5: 100.000$ ou $2,5 \times 10^{-5}$, porque $p = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{18.000} = \frac{1}{36.000}$, de sorte que $\mu = sp = 0,90 \cdot \frac{1}{36.000} = 0,000025$.

Q 2. A incidência de uma doença recessiva autossômica monogênica em uma população é estimada em 1:25.000. Visto que o coeficiente seletivo dessa anomalia foi estimado em 0,98,

qual a taxa de mutação que pode ser calculada para o gene determinante da anomalia em questão?

R 2. $3,9 \times 10^{-5}$ porque $q^2 = \frac{1}{25.000}$; $\mu = sq^2 = 0,98 \cdot \frac{1}{25.000} = 0,000039$.

Q 3. A taxa de mutação do gene da distrofia muscular do tipo Duchenne (anomalia recessiva ligada ao cromossomo X) foi estimada em 9×10^{-5} em uma determinada população. Visto que o coeficiente seletivo dessa anomalia é igual à unidade, qual a frequência de indivíduos com essa miopatia que pode ser estimada nessa população?

R 3. 27:100.000 porque $q = 3 \times 0,00009 = 0,00027$, pois $q = \frac{3\mu}{s}$.

Q 4. Em uma amostra de 100 indivíduos com uma anomalia autossômica dominante monogênica verificou-se que eles tiveram 30 filhos que chegaram até a idade reprodutiva. Em uma amostra controle de 500 indivíduos normais constatou-se um total de 1.000 filhos que alcançaram essa idade. Com base nesses dados estimar o coeficiente seletivo da anomalia em discussão.

R 4. Visto que a fecundidade média dos indivíduos com a anomalia é $\frac{30}{100} = 0,3$ e a dos indivíduos normais é $\frac{1000}{500} = 2$, pode-se calcular $s = 0,85$, pois $f = \frac{0,3}{2} = 0,15$.

Q 5. Em uma amostra de 40 indivíduos com uma determinada anomalia autossômica dominante monogênica verificou-se que 8 eram casos familiares, sendo os restantes casos esporádicos. Qual o coeficiente seletivo que se pode estimar para essa anomalia?

R 5. $s = 0,80$; pois $f = \frac{8}{40} = 0,20$.

Q 6. Uma anomalia autossômica dominante monogênica está sujeita a um coeficiente seletivo $s = 0,5$. Visto que o gene que a determina tem 70% de penetrância, quer-se saber qual a persistência de um mutante causador dessa anomalia.

R 6. 2,86 gerações, porque $i = \frac{1}{0,70 \times 0,5} = 2,86$.

Q 7. Certas publicações preconizam a esterilização de indivíduos que apresentam anomalia genéticas. Se tal prática fosse adotada, quantos anos seriam necessários para que uma anomalia recessiva autossômica monogênica tivesse a sua frequência reduzida de 1:22.500 para 1:90.000?

R 7. 3.750 anos, porque $q^2 = \frac{1}{22.500}$ e $q = \frac{1}{150}$ na geração inicial. Na n ésima geração $q_n^2 = \frac{1}{90.000}$ e $q_n = \frac{1}{300}$. Portanto, para reduzir q de $\frac{1}{150}$ para $\frac{1}{300}$ isto é, à metade, é necessário que o número de gerações (n) seja igual a $\frac{1}{q} = 150$ gerações ou $\frac{150}{4} = 37,5$ séculos.

Q 8. A esterilização compulsória de todos os indivíduos com uma anomalia dominante autossômica monogênica pode deixar as gerações futuras livres dessa anomalia?

R 8. Não, porque novos casos surgirão, por mutação.

Q 9. Numa população os alelos autossômicos A, a têm frequências iguais, respectivamente, a $p = 0,80$ e $q = 0,20$. Se em uma determinada geração dessa população, e na seguinte, ocorrer seleção completa dos homozigotos aa antes da idade reprodutiva, qual será a distribuição dos genótipos AA, Aa e aa entre os recém-nascidos da segunda geração filial?

R 9. $AA = 73,96\%$, $Aa = 24,08\%$ e $aa = 1,96\%$ porque $q_2 = \frac{1}{1+(2 \times 0,2)} = 0,14$ e, portanto $p_2 = 0,86$.

Q 10. Se na população da questão anterior, em vez de seleção completa dos homozigotos aa , ocorresse seleção completa contra os dois tipos de homozigotos (AA e aa), qual seria a distribuição dos genótipos AA, Aa e aa entre os recém-nascidos da segunda geração filial?

R 10. $AA = 25\%$, $Aa = 50\%$ e $aa = 25\%$, pois apenas os indivíduos Aa se reproduziriam.

Q 11. Numa população de negros africanos, a frequência de indivíduos com anemia falciforme que alcançam a idade reprodutiva é nula. Nessa mesma população, a incidência do traço siclêmico é 10%. Se 8 % dos indivíduos com o traço siclêmico não atingirem a idade reprodutiva por causa de complicações decorrentes da hemoglobina S, a eliminação do gene da hemoglobina S por intermédio dos heterozigotos será mais eficiente do que aquela feita por intermédio dos homozigotos?

R 11. Sim, porque ela será 1,52 vezes maior. De fato, $q = \frac{0,10}{2} = 0,05$ e $p = 0,95$, de sorte que $\frac{hp}{q} = \frac{0,08 \times 0,95}{0,05} = 1,52$.

Q 12. Suponha que um caráter é condicionado por dois pares de alelos autossômicos (A, a e B, b), cujas frequências em uma população em equilíbrio de Hardy e Weinberg são $A = p_1 = 0,90$; $a = q_1 = 0,10$; $B = p_2 = 0,50$; $b = q_2 = 0,50$. Se os indivíduos duplamente homozigotos $aabb$ dessa população passassem a sofrer seleção completa antes da idade reprodutiva, qual seria a frequência dos genes a e b após a primeira geração de seleção natural?

R 12. $a = 0,0977$; $b = 0,4987$, porque $a = \frac{0,10 - (0,01 \times 0,25)}{1 - (0,01 \times 0,25)} = 0,0977$ e $b = \frac{0,50 - (0,01 \times 0,25)}{1 - (0,01 \times 0,25)} = 0,4987$.

Q 13. Considere um par de alelos autossômicos A, a em uma população, e que os homozigotos estejam sujeitos a um mesmo processo seletivo, enquanto os heterozigotos estão sujeitos ao dobro da seleção que opera contra os homozigotos AA e aa . Se a frequência do gene A for p e a do gene a for q , o que deve acontecer com essas frequências gênicas se:

- a) $p > q$
- b) $p < q$
- c) $p = q$

R 13. a) A frequência do gene a deve diminuir.

b) A frequência do gene A deve diminuir.

c) Não deve haver alteração das frequências dos alelos A e a .

Q 14. Suponha uma região, na qual a malária por *Plasmodium falciparum* é endêmica, habitada por uma população na qual o gene da hemoglobina S está presente. Se nessa população se tiver observado que chegaram à idade reprodutiva:

a) 540 dentre 1.000 indivíduos com hemoglobina normal (AA);

b) 600 dentre 1.000 indivíduos com o traço siclêmico (AS);

c) Nenhum indivíduo com anemia falciforme (SS);

Qual deverá ser a estimativa da frequência do gene S na população em equilíbrio genético sob seleção natural?

R 14. Pode-se estimar a frequência do gene S em 9%. De fato, o valor adaptativo dos homozigotos AA pode ser estimado em 0,54, o dos heterozigotos AS em 0,60 e a dos homozigotos SS pode ser considerado nulo. Desse modo, se o valor adaptativo dos heterozigotos for considerado como a unidade de comparação, o valor adaptativo dos homozigotos AA passará a ser $\frac{0,54}{0,60} = 0,9$ de sorte que seu coeficiente seletivo será estimado em 0,1. Visto que o

coeficiente seletivo dos homozigotos SS é 1, pode-se calcular $q = \frac{0,1}{0,1+1} = 0,09$ ou 9%.

Q 15. Um gene determina uma anomalia neurológica dominante autossômica, que se manifesta por volta dos 30 anos de idade e causa a morte do seu portador por volta dos 40 anos de idade. Tal gene pode ser considerado letal?

R 15. Não, porque ele permite a reprodução de seu portador, podendo, por isso, ser transmitido às gerações futuras.

Q 16. Existem genes com coeficiente seletivo praticamente igual a 1, que são considerados como determinadores de anomalias dominantes autossômicas. De que decorre a aceitação desse padrão de herança?

R 16. A aceitação desse padrão de herança decorre do estudo dos descendentes de alguns poucos casos esporádicos que alcançam a idade reprodutiva.

Q 17. Os poucos casos de epilóia que se reproduzem indicam que essa anomalia é determinada por um gene autossômico e que ela é transmitida de modo dominante. Isso nos permite concluir que a esmagadora maioria dos casos de epilóia é constituída por mutantes.?

R 17. Sim.

Q 18. A distrofia muscular do tipo Duchenne, determinada por um gene do cromossomo X, impede, como se sabe, que os indivíduos do sexo masculino hemizigotos desse gene cheguem à idade reprodutiva. Isso nos permite concluir que a esmagadora maioria nos casos de distrofia muscular do tipo Duchenne é composta por mutantes?

R 18. Não, porque esses casos podem ser gerados por mulheres heterozigotas.

Q 19. Em uma pequena comunidade tribal africana, completamente isolada de outras por barreiras geográficas, viviam, em uma determinada época, 10 casais. Dentre eles, 8 eram constituídos por cônjuges com hemoglobina normal do adulto ($AA \times AA$), um era composto por um cônjuge com o traço siclêmico e outro com hemoglobina normal do adulto ($AS \times AA$) e um era composto por cônjuges com o traço siclêmico ($AS \times AS$). Os 8 casais $AA \times AA$ geraram um total de 40 filhos que chegaram à idade reprodutiva, o casal $AS \times AA$ gerou três filhos que chegaram à idade reprodutiva, todos com hemoglobina normal, enquanto o casal $AS \times AS$ revelou-se estéril, em consequência de uma orqui-epididimite infecciosa que afetara o cônjuge masculino. Pergunta-se:

- Qual a frequência do gene que condiciona a produção da cadeia β^S de hemoglobina na geração paterna?
- Qual a frequência do gene que condiciona a produção da cadeia β^S de hemoglobina na geração filial?
- O que ocorreu com os genes A e S na comunidade tribal em apreço?
- Qual a causa dessa ocorrência?

R 19. a) 7,5 %, pois $AS = \frac{3}{20} = 0,15$, de modo que $S = \frac{0,15}{2} = 0,075$.

b) Nula.

c) O gene A foi fixado e o gene S foi eliminado da população que constitui o isolado.

d) A deriva genética.

Q 20. Se, na questão anterior, não soubéssemos o que ocorreu na geração filial, nem tivéssemos informações sobre a orqui-epididimite que afetou um dos indivíduos AS da geração paterna, o que se poderia prever a respeito da frequência do gene responsável pela produção das cadeias β^S de hemoglobina?

R 20. A eliminação do gene S , a manutenção de sua frequência original ou o aumento de sua frequência, pois, na geração paterna, o desvio padrão da frequência do gene S é estimado em 4%

porque $\sigma = \sqrt{\frac{0,925 \times 0,075}{40}} = 0,04$.

Q 21. Um isolado A é constituído por 260 habitantes e tem tamanho efetivo de 42 indivíduos. Outro isolado B, de estrutura genética, social e econômica similar a A é constituído por 150 habitantes e tem tamanho efetivo de 60 indivíduos. Se as mesmas condições de isolamento persistirem nos dois isolados, qual deles mostrará maior velocidade de diminuição da variabilidade genética? Por que?

R 21. O isolado A, porque, nele, a queda da variabilidade genética por geração é feita na taxa de 1,19 %, pois $\frac{1}{84} = 0,0119$, enquanto que no isolado B essa taxa é de 0,83%, pois $\frac{1}{120} = 0,0083$.

Q 22. O papel da deriva genética nas populações humanas deve ter sido mais importante no passado ou no presente?

R 22. No passado, porque as populações humanas eram menores e o isolamento genético mais acentuado.

Q 23. Dois isolados, A e B, têm o mesmo tamanho efetivo, mas no isolado A o sistema de casamentos é poligâmico, enquanto no isolado B ele é monogâmico. Em qual dos dois o aumento da homozigose se fará mais rapidamente?

R 23. No isolado A, porque a poligamia favorece a identidade genética dos descendentes desses casamentos.

Q 24. Em uma pequena povoação de uma ilha isolada do continente verificou-se que 8% dos casais são constituídos por primos em primeiro grau. Nessa povoação as irmandades variam de um a seis indivíduos e são encontradas segundo o percentuais abaixo:

Irmandades	%
1	25
2	40
3	15
4	10
5	5
6	5

Estimar o tamanho do isolado dessa ilha segundo as fórmulas de:

- Dahlberg.
- Frota-Pessoa.

R 24. a) 88,8 nubentes.
b) 135 nubentes.

Realmente, operando como abaixo, tem-se:

i	x	xi	$xi(i-1)$
1	0,25	0,25	-
2	0,40	0,80	0,80
3	0,15	0,45	0,90
4	0,10	0,40	1,20
5	0,05	0,25	1,00
6	0,05	0,30	1,50
Total		2,45	5,40

$$n = \frac{2 \times 2,45 \times 1,45}{0,08} = 88,8 \quad n = \frac{2 \times 5,40}{0,08} = 135$$

Q 25. Em uma cidade foram registrados 100.000 nascimentos em um determinado período. Dentre eles, 10.000 eram crianças pertencentes a um isolado genético, duas das quais manifestaram uma anomalia recessiva autossômica monogênica. Qual a frequência de heterozigotos do gene dessa anomalia que se estimaria:

a) Se não soubéssemos que a anomalia ocorreu apenas nas crianças do isolado?

b) Conhecendo essa informação?

R 25. a) 0,89%, pois $q^2 = 0,00002$ permite estimar $q = 0,00447$, de sorte que $Aa = 2pq = 2 \times 0,99553 \times 0,00447 = 0,0089$

b) 2,78% no isolado, porque $q^2 = 0,0002$; $q = 0,0141$; $Aa = 2pq = 2 \times 0,9859 \times 0,0141 = 0,0278$. Fora do isolado a frequência de heterozigotos é nula.

Q 26. Sabemos que uma população C é resultado da miscigenação de dois grupos raciais distintos, A e B, e que na população C um determinado fenótipo recessivo autossômico monogênico ocorre com frequência igual a 16%. Sabendo-se que a frequência desse fenótipo é estimada em 64% no grupo racial A e em 9 % no grupo racial B, quer-se estimar a proporção de indivíduos do grupo racial A que interveio na formação da população C.

R 26. 20%, porque:

$$\begin{aligned} \bar{q}^2 &= 0,16; \bar{q} = 0,40 \\ q^2_A &= 0,64; q_A = 0,80 \\ q^2_B &= 0,09; q_B = 0,30 \\ x &= \frac{0,40 - 0,30}{0,80 - 0,30} = 0,20 \end{aligned}$$

Q 27. Uma pequena cidade recebeu um contingente de imigrantes que equivalia a cerca de 20% da população receptora. O exame dos grupos sanguíneos de uma amostra aleatória de 100 indivíduos da população imigrante e de 100 da população receptora revelou a seguinte distribuição quanto aos grupos sanguíneos M, MN e N:

População	M	MN	N
Receptora	35	50	15
Migrante	40	40	20

Se houver miscigenação entre as populações receptora e imigrante, ela afetará as frequências dos genes M e N na população resultante da miscigenação?

R 27. Não, porque os genes M e N ocorrem com frequências idênticas nas duas populações ($M = 0,60$; $N = 0,40$)

Q 28. Uma anomalia recessiva autossômica monogênica ocorre com frequência igual a 1:10.000 na população A e com frequência 0,01:10.000 na população B. Se a população B se miscigenar

com a A em uma proporção tal que A constitua 20% da população total, qual será a frequência da anomalia em discussão na população híbrida?

R 28. 0,08: 10.000 porque:

$$q^2_A = 0,0001; q_A = 0,01$$

$$q^2_B = 0,000001; q_B = 0,001$$

$$\bar{q} = (0,20 \times 0,01) + (0,80 \times 0,001) = 0,0028$$

$$\bar{q}^2 = 0,000008$$

REFERÊNCIAS

- Aird, J., Bentall, H.H. & Roberts, J.A.F. A relationship between cancer of stomach and ABO blood groups. *Brit. Med. J. 1*: 794-801, 1953.
- Allison, A.C. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *Brit. Med. J. 1*: 290-294, 1954a.
- Allison, A.C. The distribution of the sickle-cell trait in East Africa and elsewhere and its apparent relationship to the incidence of subtertian malaria. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 48*: 312-318, 1954b.
- Beiguelman, B. Taste sensitivity to PTC among Japanese immigrants in Brazil. *Rev. Bras. Biol. 22*: 93-97, 1962a.
- Beiguelman, B. Reação à fenil-tio-carbamida (PTC) e lepra. *Rev. Bras. Lepr. 30*: 111-124, 1962 b.
- Beiguelman, B. Grupos sanguíneos e lepra. *Rev. Bras. Lepr. 31*: 34-44, 1963.
- Beiguelman, B. Sistema ABO e epidemiologia de lepra. *Rev. Paul. Med. 65*: 80-86, 1964a.
- Beiguelman, B. Taste sensitivity to phenylthiourea among patients affected with both tuberculosis and leprosy. *Acta Genet. Med. Gemellol. 13*: 190-192, 1964b.
- Beiguelman, B. Taste sensitivity to phenylthiourea and leprosy. *Acta Genet. Med. Gemellol. 13*: 193-196, 1964c.
- Beiguelman, B. Um método simples para o estudo da mistura racial no Brasil. *Ciência e Cultura 32(Supl.)*: 745, 1980.
- Beiguelman, B. & Marchi, A. The frequency of blood groups among Japanese immigrants in Brazil. *Am. J. Phys. Anthropol. 20*: 29-31, 1962.
- Beutler, E. The hemolytic effect of primaquine and related compounds. A review. *Blood 14*: 103-139, 1959.
- Beutler, E., Dern, R.J. & Flanagan, C.L. Effect of sickle-cell trait on resistance to malaria. *Brit. Med. J. 1*: 1189-1191, 1955.
- Biocca, E. & Ottensooser, F. Estudos etnobiológicos sobre os índios da região do Alto Rio Negro: Amazonas. I. Grupos sanguíneos comuns e fatores MN. *Arq. Biol. (São Paulo) 28*: 111-118, 1944.
- Brues, A.M. Selection and polymorphism in the A-B-0 blood groups. *Am. J. Phys. Anthropol. 12*: 559-557, 1954.
- Cunha, A.X. & Morais, M.X Os grupos sanguíneos dos portugueses. Contribuição ao Estudo da Antropologia Portuguesa, 7:17-36,1959, cf. Saldanha, P.H. *op. cit.*
- Dahlberg, G. Inbreeding in man. *Genetics 14*: 421-454, 1929.
- Darwin, C. *Origem das espécies*. Ed. Itatiaia Ltda./EDUSP, S. Paulo, 1985. Tradução de AMADO, E., da 1ª edição de *On the origin of species by means of natural selection*, John Murray, Abennale Street, London, 1859.

- Frota-Pessoa, O. The estimation of the size of isolates based on census data. *Am. J. Hum. Genet.*, 9: 9-16, 1957.
- Frota-Pessoa, O. *O tamanho médio dos isolados das populações brasileiras*. Tese de Livre Docência, Universidade de São Paulo, 1963.
- Freire-Maia, N. *Genética de populações humanas*. HUCITEC, Editora da USP, São Paulo, 1974.
- Freire-Maia, N. & Cavalli, I.J. Estudos médicos e genéticos na Ilha dos Lençóis, Maranhão. III -Aspectos genéticos. *Ciência e Cultura*, 24(Supl.): 179, 1972.
- Freire-Maia, N. & Cavalli, I.J. Breeding structure and genetic drift in the population of Lençóis Island. *Ciência e Cultura*, 25(Supl.): 229-230, 1973.
- Fulton, J.D. & Grant, J.P. The sulphur requirements of the erythrocytic form of *Plasmodium knowlesi*. *Biochem. J.* 63: 274-282, 1956.
- Geiman, P.M. The cultivation of malarial parasites. Em Most, H. (Ed.) *Parasite infections in man*. Columbia University Press, N. York, 1951.
- Glass, B. The action of selection on the principal Rh alleles. *Am. J. Hum. Genet* 2: 269-278, 1950.
- Haldane, J.B.S. Disease and evolution. *Supp. La Ricerca Sci.* 19: 68-76, 1949.
- Harris, H., Kalmus, H. & Trotter, W.R. Taste sensitivity to phenylthiourea in goitre and diabetes. *Lancet* 2: 1038, 1949.
- Junqueira, P.C. & Wishart, R.J. Blood groups of Brazilian Indians (Carajas). *Nature*, 177: 40, 1956.
- Kimura, M. Genetic variability maintained in a finite population due to mutational production of neutral and nearly neutral isoalleles. *Genet. Res.* 11: 247-269, 1968.
- Kitchin, F.D.; Howel-Evans, W.; Clarke, C.A.; McConnell, R.B. & Sheppard, P.M. PTC taste response and thyroid disease. *Brit. Med. J.* 1: 1069-1084, 1959.
- Krieger, H., Morton, N.E., Mi, M.P., Azevedo, E., Freire-Maia, A. & Yasuda, N. Racial amixture in north-eastern Brazil. *Ann. Hum. Genet.*, 29: 113-125, 1965.
- Layrisse, M. & Arends, T. The Diego blood factor in Chinese and Japanese. *Nature* 177: 1083-1084, 1956.
- Layrisse, M.; Arends, T. & Dominguez Sisco, R. Nuevo grupo sanguíneo encontrado en descendientes de índios. *Acta Med. Venezolana* 3: 132-138, 1955.
- Lewis, M.; Ayukawa, H.; Chown, B. & Levine, P. The blood group antigen Diego in North American Indians and in Japanese. *Nature* 177: 1084, 1956.
- Li, C.C. *Population genetics*. Univ. Chicago Press, Chicago, 7a. reimpressão, 1972.
- Lima, P.E. Grupos sanguíneos dos índios do Xingu. *Bol. Museu Nac. (Rio de Janeiro)*, 11: 1-4, 1950.
- Matsunaga, E. Intra-uterine selection by the ABO incompatibility of mother and foetus. *Am. J. Hum. Genet.* 7: 66-71, 1955.
- Matsunaga, E. & Itoh, S. Blood groups and fertility in a Japanese population, with special reference to intra-uterine selection due to maternal-foetal incompatibility. *Ann. Hum. Genet.* 22: 111-131, 1958.
- Maumenee, I.H. Um padrão genético. *A Saúde do Mundo (fevereiro e março)*: 30-31, 1976.
- McGhee, R. & Trager, W. The cultivation of *Plasmodium lophurae* *in vitro* in chicken erythrocyte suspensions and the effects of some constituents of the culture medium upon its growth and multiplication. *J. Parasitol.* 36: 123-127, 1950.

- Miller, M.J., Neel, J.V. & Livingstone, F.B. Distribution of parasites in the red cells of sickle-cell trait carriers infected with *Plasmodium falciparum*. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.* 50: 294-196, 1956.
- Morton, N.E. Non-randomness in consanguineous marriage. *Ann. Hum. Genet.*, 20: 116-124, 1955.
- Morton, N.E. Population structure and historical genetics of isolates. *Israel J. Med. Sci.*, 9: 1299-1307, 1973.
- Motulsky, A.G. Population genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency of the red cell. *Proc. Conf Genet. Polym. Geog. Variations Disease, U.S. Dept. Health Educ. Welf.* 258-292, 1960a.
- Motulsky, A.B. Metabolic polymorphisms and the role of infectious diseases in human evolution. *Human Biol.* 32: 28-62, 1960b.
- Motulsky, A.G. Hereditary red cell traits and malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 13: 147-158, 1964.
- Mourant, A.E., Kopeck, A.C. & Domaniewska-Sobczak, K. *The ABO bloodgroups*. Blackwell Scient. Publ., Oxford, 1958.
- Ottensouper, F. & Pasqualin, R. Blood types of Brazilian Indians (Mato Grosso). *Am. J. Hum. Genet.*, 1: 141-155, 1949.
- Raper, A.B. Further observations on sickling and malaria. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg.* 53: 110, 1959.
- Roberts, J.A.F. Blood groups and susceptibility to disease. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 11: 107-125, 1957.
- Saldanha, P.H. Apparent pleiotropic effect of genes determining taste thresholds for phenylthiourea. *Lancet* 271: 74, 1956.
- Saldanha, P.H. The estimation of relative fitness of gene determining achondroplasia based on the equilibrium between mutation and selective elimination rates. *J. Génét. Hum.* 11: 314-324, 1962a.
- Saldanha, P.H. Race mixture among northeastern Brazilian populations. *Am. Anthrop.*, 64: 751-759, 1962b.
- Saldanha, P.H. Significação genética do polimorfismo da sensibilidade à fenil-tio-uréia. *Ciência e Cultura* 16: 3 - 27, 1964.
- Saldanha, P.H. *Contribuição ao estudo da mistura racial no Brasil*. Tese, Universidade de São Paulo, 1965.
- Siniscalco, M., Bernini, L., Latte, B. & Motulsky, A.G. Favism and thalassaemia in Sardinia and their relationship to malaria. *Nature* 190: 1170-1180, 1961.
- Vandepitte, J. & Delaisse, J. Sicklemie et paludisme. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* 37: 703-735, 1957.
- Vogel, F. & Chakravarti, M.R. ABO blood groups and the type of leprosy in an Indian population. *Humangenet.* 3: 186-188, 1966.
- Wright, S. Evolution in mendelian populations. *Genetics* 16: 97-159, 1931.
- Yankah, J.A.K. Observation on the frequency of ABO blood groups in leprosy and non-leprosy people in Ghana. *Lep. Rev.* 36: 73-74, 1965.