

## **CAPÍTULO 2. O ESTUDO DA TRANSMISSÃO HEREDITÁRIA DE CARACTERES FREQUENTES**

Os caracteres qualitativos oferecem condições muito mais favoráveis do que os quantitativos para perceber o processo pelo qual se dá a sua transmissão hereditária. Tais condições decorrem da possibilidade de se investigar, em coleções de famílias, se as proporções observadas de indivíduos que manifestam esses caracteres estão ou não de acordo com a hipótese de que eles são consequência de determinantes genéticos contidos nos cromossomos - os *genes* - que mantêm a sua identidade através de gerações. Evidentemente, tal hipótese somente será aceita se existir um paralelismo entre a distribuição familiar dos caracteres estudados e os fenômenos mitóticos e de redução meiótica, visto que os genes responsáveis pela manifestação desses caracteres devem estar contidos nos cromossomos.

Esse tipo de investigação não pode ser realizado quando os caracteres são quantitativos, já que eles não admitem a separação dos indivíduos em classes distintas de um modo não-arbitrário. Contudo, a demonstração do mecanismo de transmissão hereditária dos caracteres qualitativos facilitará, como se verá ainda neste capítulo, a interpretação genética da variação quantitativa.

### **TRANSMISSÃO MONOGÊNICA DE CARACTERES AUTOSSÔMICOS**

Consideremos um caráter que se manifesta sob formas alternativas frequentes nas populações humanas, como é o caso dos grupos sanguíneos M, MN e N, descobertos por Landsteiner e Levine (1927<sub>a,b</sub>) e já mencionados no capítulo anterior. Tais grupos são decorrentes da presença, nas hemácias, dos antígenos M e N (grupo MN) ou de apenas um deles (grupo M ou grupo N). Um geneticista que desconhecesse o modo pelo qual esses grupos sanguíneos se manifestam poderia averiguar, inicialmente, se eles estão associados ao sexo, se dependem da idade das pessoas ou se é possível detectar fatores do ambiente que tenham grande influência na determinação desses fenótipos. Excluídas essas possibilidades, tal pesquisador poderia procurar verificar como os indivíduos de uma amostra de famílias coletadas de modo aleatório na população se distribuem segundo os grupos sanguíneos M, MN e N. A Tabela 1.2 apresenta o resultado desse tipo de investigação em 529 famílias.

Tabela 1.2. Distribuição de 529 famílias inglesas segundo os grupos sangüíneos M, MN e N. Entre parênteses estão assinalados os números esperados de acordo com a teoria genética. Extraído, com modificações, de Race e Sanger (1975).

Casal		Filhos			
Tipo	No.	M	MN	N	Total
M × M	40	97 (98)	1* (-)	-	98
M × N	62	-	132 (132)	-	132
M × MN	162	203 (192,5)	182 (192,5)	-	385**
MN × MN	124	57 (69,75)	143 (139,5)	79 (69,75)	279***
MN × N	111	-	116 (119)	122 (119)	238****
N × N	30	-	-	67 (67)	67
<b>Total</b>	<b>529</b>	<b>357</b>	<b>574</b>	<b>268</b>	

\*Filho ilegítimo.

\*\*  $\chi^2_{(1)} = 1,145; 0,20 < P < 0,30$ .

\*\*\*  $\chi^2_{(1)} = 3,645; 0,10 < P < 0,20$ .

\*\*\*\*  $\chi^2_{(1)} = 0,151; 0,50 < P < 0,70$ .

Na Tabela 1.2 é fácil constatar que, em vez dos seis tipos de casais ali assinalados, teria sido possível a distinção de nove se, além dos grupos sangüíneos M, MN e N fosse especificado o sexo dos cônjuges. Assim, entre cada casal discordante quanto a esses grupos sangüíneos seriam observadas duas alternativas, como se pode ver abaixo:

Marido × Mulher

M × M

M × N

N × M

M × MN

MN × M

MN × MN

MN × N

N × MN

N × N

Considerando, porém, que as proporções de indivíduos dos grupos M, MN ou N entre os filhos dos casais discordantes quanto a esses grupos sangüíneos não mostram diferenças significativas quando se comparam as duas alternativas de cada tipo dessas famílias, toma-se desnecessário, nesse caso, fazer a distinção dos casais levando em conta o sexo dos cônjuges.

Diante dos dados da Tabela 1.2, o geneticista está em condições de pôr à prova a hipótese de que a determinação e a transmissão hereditária dos grupos sangüíneos M, MN e N é feita por genes localizados em um determinado par cromossômico. Além disso, levando em conta que esses grupos sangüíneos não mostram incidência preferencial por nenhum dos sexos, o geneticista pode complementar a sua hipótese especificando que o par cromossômico que contém os genes

responsáveis pela produção dos antígenos M e N nas hemácias é autossômico. Assim, cada autossomo de um par homólogo poderia conter um desses genes, mas nunca ambos simultaneamente.

Esses genes, que podem ser designados por *M* e *N*, seriam formas alternativas de um determinante genético que ocupa o mesmo lugar (loco) em um cromossomo específico, no caso um autossomo. Considerando que os genes pertencentes a um mesmo loco são denominados **alelos** (do grego, *allelon* = cada outro), pode-se, pois, dizer que o gene *M* é um alelo do gene *N* e vice-versa, ou que os genes *M* e *N* constituem um par de alelos.

Na hipótese proposta está implícita a admissão da existência de indivíduos em cujo cariótipo os homólogos de um par autossômico possuem alelos idênticos, no caso *MM* ou *NN*, bem como de indivíduos nos quais os cromossomos desse mesmo par possuem alelos diferentes, no caso *MN*. Quando um indivíduo apresenta um par de alelos idênticos ele é dito **homozigoto**, ou possuidor de genótipo homozigoto em relação ao loco desses genes. Se os alelos de um par forem diferentes, o indivíduo será dito **heterozigoto** em relação ao loco desses alelos. Os genótipos *MM* e *NN* são, pois, homozigotos, enquanto o genótipo *MN* é heterozigoto.

Sabendo-se que os gametas contêm um número haplóide de cromossomos, pois incluem apenas um dos dois de cada par cromossômico, está claro que, de acordo com a hipótese em apreço, cada gameta somente poderá ser portador de um dos alelos, a menos, é claro, que haja, excepcionalmente, falta de disjunção cromossômica durante a meiose. Com a união dos gametas haverá a restauração do número diplóide de cromossomos e a recomposição dos pares de alelos no zigoto. Esta é, aliás, a famosa **primeira lei de Mendel**, também conhecida como **lei da segregação** ou **lei da disjunção** ou, ainda, **lei da pureza dos gametas**, segundo a qual os caracteres hereditários são determinados por pares de genes, que segregam durante a formação dos gametas, voltando a se unir nos zigotos. (Gregor Johan Mendel, o pai da Genética, nasceu em 1822 e faleceu em 1884).

Visto que, para explicar a determinação e a herança dos fenótipos alternativos, a hipótese aqui exposta leva em conta a atuação de um único fator, isto é, a ação de alelos pertencentes a um loco, e despreza não apenas o efeito do ambiente, mas também o de todos os outros genes de cada indivíduo, diz-se que ela é uma hipótese de **herança monofatorial**. Por outro lado, em relação ao mecanismo de transmissão hereditária, a mesma hipótese é dita de **transmissão monogênica**. Também é freqüente o emprego da expressão **herança mendeliana** como sinônimo tanto de herança monofatorial quanto de transmissão monogênica.

Para que a hipótese de transmissão monogênica seja aceita é necessário demonstrar que, em consequência dos processos de redução cromossômica durante a meiose, os indivíduos com grupo sanguíneo *MN*, supostamente heterozigotos (genótipo *MN*) são capazes de produzir dois tipos de gametas em igual proporção, isto é, gametas com o gene *M* e gametas com o gene *N* em proporção

idêntica. Também é necessário demonstrar que os indivíduos homozigotos somente produzem um tipo de gameta, isto é, os indivíduos do grupo sanguíneo M, supostamente homozigotos  $MM$ , produziram todos os gametas com o gene  $M$ , do mesmo modo que os do grupo sanguíneo N, supostamente homozigotos  $NN$ , produziram todos os seus gametas com o gene  $N$ .

Os dados familiares da Tabela 1.2 permitem aceitar a hipótese de transmissão monogênica porque:

1. Os 40 casais  $M \times M$  geraram apenas filhos com grupo sanguíneo M, já que se demonstrou que o único filho com grupo sanguíneo MN era ilegítimo. Pode-se, pois, admitir que os cônjuges com grupo sanguíneo M têm genótipo  $MM$  e que todos os seus gametas têm o gene  $M$ .

2. Os 62 casais  $M \times N$  geraram apenas filhos com grupo sanguíneo MN, o que satisfaz a hipótese de que a representação desses casais, segundo o genótipo, seja  $MM \times NN$ . Pode-se, pois, admitir que todos os gametas dos cônjuges com genótipo  $MM$  têm o gene  $M$ , enquanto todos os gametas dos cônjuges com genótipo  $NN$  têm o alelo  $N$ , o que torna obrigatório a todos os filhos dos casais  $M \times N$  terem grupo sanguíneo MN.

3. Os 162 casais  $M \times MN$  geraram filhos dos grupos sanguíneos M e N em proporções que não se desviam significativamente das esperadas segundo a hipótese de transmissão monogênica, isto é, 1:1. (A comprovação de que as proporções observadas não se desviam significativamente das esperadas de acordo com a hipótese genética é feita por intermédio do teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ), cujo emprego é ensinado em qualquer livro elementar de estatística). De fato, de acordo com a hipótese genética a probabilidade de um gameta conter o gene  $M$  é 100% ou 1 entre os indivíduos do grupo sanguíneo M e 50% ou 0,5 entre os indivíduos do grupo sanguíneo MN, pois as pessoas com o genótipo  $MN$  devem produzir gametas com o gene  $M$  ou com o alelo  $N$  em proporções idênticas (50%). Em consequência disso, a probabilidade de encontro desses gametas, isto é, a probabilidade de casais  $M \times MN$  originarem um zigoto com genótipo  $MM$  (grupo sanguíneo M) deve ser igual a 50%, pois  $P = 1 \times 0,5 = 0,5$  ou 50%. Por raciocínio análogo concluímos que a probabilidade de os mesmos casais originarem um zigoto com genótipo  $MN$  (grupo sanguíneo MN) é idêntica à de gerarem um zigoto com genótipo  $MM$ .

4. Os 124 casais  $MN \times MN$  geraram filhos com grupos sanguíneos M, MN e N em proporções que não se desviaram significativamente de 1: 2: 1, isto é, 25% de filhos com grupo sanguíneo M, 50% com grupo sanguíneo MN e 25% com grupo sanguíneo N, que são as proporções esperadas segundo a hipótese de transmissão monogênica. De fato, segundo ela, a probabilidade de um gameta de um indivíduo do grupo sanguíneo MN conter o gene  $M$  é idêntica à probabilidade de ele conter o gene  $N$  (50% em cada caso), de sorte que existem as seguintes alternativas para a formação de zigotos, com as respectivas probabilidades (P):

Espermatozóide		Óvulo		Zigoto	
Gene	P	Gene	P	Genótipo	P
<i>M</i>	0,5	<i>M</i>	0,5	<i>MM</i>	0,25
<i>M</i>	0,5	<i>N</i>	0,5	<i>MN</i>	0,25
<i>N</i>	0,5	<i>M</i>	0,5	<i>MN</i>	0,25
<i>N</i>	0,5	<i>N</i>	0,5	<i>NN</i>	0,25

} 0,50

Como se pode ver, de acordo com a hipótese de transmissão monogênica os casais heterozigotos têm 50% de probabilidade de gerar filhos com o mesmo genótipo que eles, porque esses casais apresentam duas alternativas com probabilidades idênticas (25%) de dar origem a indivíduos heterozigotos.

O cálculo das probabilidades dos três diferentes tipos de zigotos originados pelos casais  $MN \times MN$  pode ser obtido, mais claramente, por intermédio de um quadro como o representado abaixo. Nesse quadro as quatro células mostram os tipos de zigotos oriundos do encontro dos gametas e, entre parênteses, as probabilidades com que eles ocorrem, as quais são o produto das probabilidades de ocorrência dos gametas, pois são acontecimentos independentes.

Óvulos	Espermatozóides	
	<i>M</i> (0,50)	<i>N</i> (0,50)
<i>M</i> (0,50)	<i>MM</i> (0,25)	<i>MN</i> (0,25)
<i>N</i> (0,50)	<i>MN</i> (0,25)	<i>NN</i> (0,25)

5. Os 111 casais  $MN \times N$  geraram filhos dos grupos sanguíneos *MN* e *N* em proporções que não se desviaram significativamente de 1:1. Tal resultado também está de acordo com a hipótese de transmissão monogênica, a qual estabelece que a probabilidade de um gameta conter um gene *M* é idêntica à de ele conter um gene *N* (50%). Desse modo, os casais  $MN \times N$  ( $MN \times NN$ ) têm 50% de probabilidade de originar um zigoto *MN* e 50% de probabilidade de dar origem a um zigoto *NN*.

6. Os 30 casais  $N \times N$  geraram apenas filhos com grupo sanguíneo *N*, o que também está de acordo com a hipótese de transmissão monogênica, isto é, de que todos os gametas dos indivíduos homozigotos *NN* contêm o gene *N*.

Os dados da Tabela 1.2, além de permitirem a aceitação da hipótese de transmissão monogênica, levam à conclusão de que os alelos responsáveis pelos fenótipos *M*, *MN* e *N* devem estar contidos em um loco de um autossomo. Aliás, foram estudos familiares como o aqui exposto que deram o primeiro passo para se chegar ao conhecimento atual de que o loco dos genes do sistema *MN* está no braço inferior do cromossomo 4, mais precisamente na região 4q28-q31.1.

O exposto até agora no presente tópico, a respeito da transmissão hereditária monogênica de caracteres autossômicos levando em conta um par de alelos freqüentes, pode, pois, ser generalizado e resumido. Assim, designando um par de alelos autossômicos freqüentes por *A* e *a*, teremos que os genótipos *AA*, *Aa* e *aa* se distribuirão de modo idêntico nos indivíduos de ambos os sexos. Isso

permitirá a distinção de seis tipos de casais, quando não se especifica o sexo dos cônjuges ( $AA \times AA$ ,  $AA \times Aa$ ,  $AA \times aa$ ,  $Aa \times Aa$ ,  $Aa \times aa$  e  $aa \times aa$ ), cujos filhos terão os genótipos assinalados na Tabela 2.2.

Tabela 2.2. Frequências genótípicas esperadas, em porcentagem, na prole de casais quando se levam em conta os alelos autossômicos  $A$ ,  $a$ , freqüentes na população de onde procedem os casais.

Casal	Filhos		
	$AA$	$Aa$	$aa$
$AA \times AA$	100	-	-
$AA \times Aa$	50	50	-
$AA \times aa$	-	100	-
$Aa \times Aa$	25	50	25
$Aa \times aa$	-	50	50
$aa \times aa$	-	-	100

Antes de se encerrar este tópico vale a pena ressaltar que, dentre os casais assinalados nas Tabelas 1.2 e 2.2, apenas aqueles que incluem pelo menos um cônjuge heterozigoto ( $MN$  ou  $Aa$ ) são capazes de fornecer informação sobre a segregação gênica durante a formação dos gametas, sendo os casais formados por dois cônjuges heterozigotos ( $MN \times MN$  ou  $Aa \times Aa$ ) os que permitem inferência mais completa a respeito dessa segregação estabelecida na primeira lei de Mendel. É por isso que as proporções 1:1 e 1:2:1, observadas, respectivamente, entre os filhos de casais que incluem um cônjuge ou ambos os cônjuges com heterozigose de um gene autossômico, são ditas **proporções mendelianas**. Também, vale a pena assinalar que, com base na inferência estatística, a investigação da transmissão hereditária de caracteres qualitativos somente é possível se eles se apresentarem, no mínimo, sob duas formas alternativas. Realmente, se, por exemplo, todos os seres humanos manifestassem grupo sanguíneo M seria impossível investigar, por intermédio do estudo de famílias, o modo pelo qual ele é transmitido através de gerações, nem chegar ao conceito de gene obtido por inferência estatística. De fato, com base nesse método, aceita-se o gene como sendo ***um determinante genético dos cromossomos que, em formas alternativas, é responsável pelas diferenças em um determinado caráter.***

## DOMINÂNCIA E RECESSIVIDADE

Nem sempre existem técnicas adequadas para distinguir o efeito de dois alelos em indivíduos heterozigotos, de modo que esses últimos e um dos homozigotos são indistinguíveis. Assim, por exemplo, se não conhecêssemos a aglutinina anti-N, os seres humanos somente seriam tipados à custa do anti-soro anti-M em M<sup>+</sup> e M<sup>-</sup>. Os indivíduos M<sup>-</sup> corresponderiam aos homozigotos  $NN$ , enquanto que os M<sup>+</sup> incluiriam os genótipos  $MM$  e  $MN$ , que não podem ser diferenciados quando se dispõe apenas do anti-soro anti-M.

Em situações como essas, em que um par de alelos qualquer  $A,a$  se associa em genótipos  $AA$  e  $Aa$ , impossíveis de serem distinguidos, o que determina a classificação dos indivíduos em duas classes fenotípicas, A (genótipos  $AA$  e  $Aa$ ) e não-A (genótipo  $aa$ ), diz-se que o fenótipo A é **dominante** e o não-A é **recessivo**. Nesses casos, o genótipo desconhecido dos indivíduos com fenótipo dominante costuma ser expresso pela notação genérica  $A_$ , na qual o traço significa que o alelo do gene  $A$  pode ser idêntico a ele ou dele diferir, isto é, o genótipo  $A_$  pode ser  $AA$  ou  $Aa$ . Na ausência de relação de dominância e recessividade entre os fenótipos, como no caso dos grupos sanguíneos M, MN e N, diz-se que há **codominância**.

Usando os dados da Tabela 1.2 podemos verificar como seria a distribuição de famílias coletadas aleatoriamente segundo os grupos sanguíneos do sistema MN se não tivéssemos à disposição o anti-soro anti-N (Tabela 3.2). A simples observação dos dados da Tabela 3.2 nos revela, sem necessidade de testes estatísticos, que o caráter em estudo apresenta uma associação familiar, pois a proporção de indivíduos M entre os filhos depende da ocorrência desse fenótipo nos genitores. De fato, 100% dos filhos dos casais  $M^- \times M^-$  também foram  $M^-$ , enquanto que entre os casais  $M^+ \times M^-$  a proporção de filhos  $M^-$  baixou para 33%, diminuindo para 10% entre os casais  $M^+ \times M^+$ . Aqui parece pertinente assinalar que os casais  $M^+ \times M^-$  não foram separados segundo o sexo dos cônjuges porque as proporções de indivíduos  $M^+$  e  $M^-$  entre os filhos dos casais formados por marido  $M^+$  e mulher  $M^-$  não diferiu significativamente daquelas observadas entre os filhos de casais compostos por marido  $M^-$  e mulher  $M^+$ .

Tabela 3.2. Como seria a distribuição das 529 famílias da Tabela 1.2 se as hemácias de seus componentes tivessem sido tipadas apenas com o anti-soro anti-M. Entre parênteses estão assinalados os números esperados de acordo com a teoria genética.

Casal		Filhos		
Tipo	No.	M+	M-	Total
$M^+ \times M^+$	326	683 (684)	79 (78)	762
$M^+ \times M^-$	173	248 (252)	122(118)	370
$M^- \times M^-$	30	-	67 (67)	67
Total	529	931	268	1199

Essa associação familiar é, evidentemente, uma indicação de que esses grupos sanguíneos podem ser hereditários, mormente porque, como já se mencionou no tópico anterior, não foram detectados fatores do ambiente capazes de influenciar a sua manifestação. Assim, ao notar que um dos tipos de casais ( $M^- \times M^-$ ) tem 100% de seus filhos com o mesmo fenótipo M, passa a ser permissível supor que tal fenótipo é recessivo e determinado por um gene  $a$  em homozigose (genótipo  $aa$ ). Tal gene deve ser considerado autossômico porque os grupos  $M^+$  e  $M^-$  não estão

associados ao sexo. O fenótipo M<sup>+</sup> seria, pois o fenótipo dominante e uma consequência da homozigose do gene *A*, alelo de *a* (genótipo *AA*), ou de heterozigose desses genes (genótipo *Aa*).

Nesse contexto, os casais M<sup>+</sup> × M<sup>-</sup> devem incluir duas classes de casais, do ponto de vista genotípico (*AA* × *aa* e *Aa* × *aa*). Visto que somente os casais *Aa* × *aa* dão origem a filhos M<sup>+</sup> (*Aa*) e M<sup>-</sup> (*aa*) com a mesma probabilidade (50%), enquanto todos os filhos dos casais *AA* × *aa* são M<sup>+</sup> (*Aa*), está claro que o percentual de indivíduos M<sup>-</sup> entre os filhos de casais M<sup>+</sup> × M<sup>-</sup> tem que ser menor que 50%, o que, de fato, foi observado (33%).

Os casais M<sup>+</sup> × M<sup>+</sup>, por sua vez, devem, de acordo com a hipótese genética, incluir três tipos de casais quanto ao genótipo (*AA* × *AA*, *AA* × *Aa* e *Aa* × *Aa*) dos quais apenas um tipo (*Aa* × *Aa*) tem 25% de probabilidade de dar origem a filhos M<sup>-</sup>, isto é, com genótipo *aa*. Disso resulta, portanto, que, entre os filhos de casais M<sup>+</sup> × M<sup>+</sup> o percentual esperado de indivíduos M<sup>-</sup> deve ser inferior a 25 %, o que, de fato, se observou (10%).

A aceitação completa da hipótese monogênica, estabelecida com base na distribuição familiar observada, será alcançada se, na prole de casais M<sup>+</sup> × M<sup>-</sup> e M<sup>+</sup> × M<sup>+</sup> nos quais os cônjuges M<sup>+</sup> são filhos de um genitor M (pai ou mãe), as proporções fenotípicas não se desviarem significativamente das esperadas segundo a referida hipótese. Isso porque, se a hipótese monogênica estiver correta, um indivíduo M<sup>+</sup> cujo pai ou mãe é M<sup>-</sup> deve ser, seguramente, heterozigoto *Aa*, pois esse indivíduo recebeu, com certeza, um gene *a* do genitor M (*aa*). Em consequência, quando heterozigotos M<sup>+</sup> (*Aa*) são casados com pessoas M<sup>-</sup> (*aa*) eles devem gerar filhos M<sup>+</sup> (*Aa*) e M<sup>-</sup> (*aa*) na razão mendeliana de 1:1. Os casais M<sup>+</sup> × M<sup>+</sup> que são *Aa* × *Aa* devem, por sua vez, gerar filhos M<sup>+</sup> e M<sup>-</sup> na razão 3: 1 porque as proporções genotípicas esperadas são *AA* : *Aa* : *aa* :: 1: 2: 1, de sorte que a distribuição fenotípica será *A*<sub>-</sub> : *aa* :: 3: 1 pois os indivíduos com genótipo *AA* não se distinguem daqueles com genótipo *Aa*. A razão 3: 1 também é chamada de **razão mendeliana**.

Com a aplicação de conhecimentos elementares de Genética de Populações, a serem fornecidos em capítulos do volume do mesmo autor sobre essa especialidade, a hipótese monogênica também poderia ser aceita antes de demonstrar as razões 1: 1 e 3: 1 de indivíduos M<sup>+</sup> e M<sup>-</sup> na prole, respectivamente, de casais M<sup>+</sup> × M<sup>-</sup> e M<sup>+</sup> × M<sup>+</sup> cujos cônjuges M<sup>+</sup> são filhos de pai ou mãe M<sup>-</sup>. Isso porque, com conhecimentos de Genética de Populações podemos estimar com grande precisão o número esperado de filhos M<sup>+</sup> e M<sup>-</sup> nos três tipos de casais, como se fez na Tabela 3.2. Nessa tabela pode-se constatar que os números observados estão extremamente próximos dos esperados segundo a hipótese monogênica, o que nos permite atribuir a associação familiar encontrada à ação de um par de alelos autossômicos.

Um outro exemplo, que serve para ilustrar bem o modo pelo qual, a partir de dados familiares, se infere o mecanismo de transmissão monogênica de caracteres frequentes com relação de

dominância e recessividade, pode ser extraído do nosso conhecimento a respeito do sistema sangüíneo Rh. Assim, consideremos os dados da Tabela 4.2 a respeito da distribuição de 100 famílias caucasóides segundo os grupos sangüíneos Rh, classificados com o auxílio de um único anti-soro, o anti-soro anti-Rh<sub>0</sub>, também chamado de anti-D.

Tabela 4.2. Distribuição de 100 famílias norte-americanas segundo os grupos sangüíneos Rh+ e Rh- (Wiener, 1946). Entre parênteses estão assinalados os números esperados de acordo com a teoria genética.

Casal		Filhos		
Tipo	No.	Rh+	Rh-	Total
Rh+ × Rh+	73	248 (242,4)	16 (21,6)	264*
Rh+ × Rh-	20	54 (55,0)	23 (22,0)	77**
Rh- × Rh-	7	-	34 (34,0)	34
Total	100	302	73	375

\*  $\chi^2_{(1)} = 1,581; 0,20 < P < 0,30.$

\*\*  $\chi^2_{(1)} = 0,064; P = 0,80.$

Na Tabela 4.2 é flagrante a associação familiar dos grupos sangüíneos Rh+ e Rh-, pois todos os filhos dos casais Rh- x Rh- são, também, Rh-, enquanto que os casais discordantes quanto a reação de suas hemácias ao anti-soro anti-Rh<sub>0</sub> (casais Rh+ × Rh-) geraram mais filhos Rh- (29,9%) do que os casais do tipo Rh+ × Rh+ (6,1 %). Pode-se, portanto, admitir que o fenótipo Rh- é recessivo em relação ao fenótipo Rh+ e supor a existência de um par de alelos responsáveis pela determinação desses fenótipos. De acordo com a hipótese de transmissão monogênica tais alelos, que costumam ser representados pelas letras *D, d*, devem ser autossômicos, porque os grupos sangüíneos Rh+ e Rh- não estão associados ao sexo. Ainda de acordo com tal hipótese os indivíduos Rh- são os homozigotos *dd*, enquanto que os Rh+ incluem os homozigotos *DD* e os heterozigotos *Dd*.

Essa hipótese encontra apoio nas comparações entre os números observados de filhos Rh+ e Rh- nos três tipos de famílias, e os esperados com base no conhecimento de Genética de Populações. Como se pode constatar na Tabela 4.2, as diferenças entre esses números são tão pequenas que tornam desnecessário o uso de métodos estatísticos para demonstrar que elas nada mais representam que desvios casuais.

Aqui é interessante assinalar que, atualmente, sabemos que o alelo *d* não existe. O que existe é um loco do gene *D*, denominado *RHD*, responsável pela produção de antígeno D, bem como mutações que impedem a produção desse antígeno (D-negativo ou Rh-negativo). É, por isso, que o suposto antígeno *d* nunca foi encontrado. Entretanto, por ser o fenótipo D-negativo recessivo, seu genótipo pode continuar a ser representado por *dd*, o que equivale a dizer que os indivíduos D-positivo podem continuar tendo seu genótipo representado por *DD* ou *Dd*, conforme sejam homozigotos ou heterozigotos.

A constatação de que um caráter qualitativo mostra associação familiar é uma condição necessária, mas não suficiente, para que se suponha que ele é hereditário, pois tal tipo de associação pode ser consequência, predominantemente, de condições do ambiente. De fato, exagerando um pouco no exemplo, suponhamos que alguém quisesse analisar a distribuição familiar do caráter *lavar as mãos antes das refeições* nas formas alternativas *lavar* e *não lavar*. Se essas alternativas forem representadas por L e N, respectivamente, têm-se, na hipótese de não haver influência do sexo sobre elas, que uma amostra aleatória de famílias coletadas em uma população permitiria o grupamento de três tipos de casais  $L \times L$ ,  $L \times N$  e  $N \times N$ .

O resultado mais provável nas famílias assim grupadas é que os indivíduos L ocorram em maior proporção entre os filhos de casais  $L \times L$  e em menor proporção entre os filhos de casais  $N \times N$ , o inverso sendo observado quando se trata de indivíduos N. Os casais  $L \times N$ , por sua vez, mostrariam proporção intermediária de filhos L e N. Apesar dessa associação familiar, seria ilógico tentar responsabilizar um componente genético importante pela determinação dos fenótipos L e N, além do que, seria necessário provar que as proporções observadas dos fenótipos alternativos entre os filhos dos diferentes tipos de casais não se desviam significativamente das proporções esperadas segundo uma hipótese genética. Em outras palavras, *um caráter pode ser familiar sem ser hereditário, apesar de todo o caráter hereditário ser, obrigatoriamente, familiar.*

Aproveitando essa discussão terminológica, vale a pena assinalar que *nem todo caráter genético é hereditário*, apesar de o inverso ser verdadeiro, isto é, *todo o caráter hereditário, além de familiar, é genético*. Realmente, a síndrome de Klinefelter ou a síndrome de Turner, por exemplo, são caracteres genéticos, pois são consequência de alterações cromossômicas e, portanto, do material genético. No entanto, elas são *esporádicas*, isto é, não mostram recorrência familiar, nem são transmissíveis hereditariamente, pois as pessoas que manifestam essas síndromes são estéreis. Finalmente, ainda no concernente à terminologia, é importante lembrar que o termo *congénito* significa apenas *presente ao nascer* ou *nascido com o indivíduo*, não devendo ser empregado como sinônimo de genético. De fato, são numerosos os defeitos anatômicos detectados em recém-nascidos que são causados por fatores do ambiente, como infecções (rubéola, citomegalovirus, *Herpes hominis*, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum* etc.), raios X em uma ou mais ocasiões durante os três primeiros meses de gravidez, ou ingestão de medicamentos ou drogas, inclusive álcool, pela gestante. O curioso é que muitas anomalias congênitas de etiologia exógena podem mimetizar defeitos genéticos e, quando isso é detectado, diz-se que tal anomalia constitui uma *fenocópia*. A fenocópia resulta, pois, de um genótipo que é capaz de interagir com um ambiente mais comum para produzir um fenótipo normal, mas que acaba produzindo um fenótipo anômalo em um ambiente que foi alterado.

## PLEIOTROPIA

A dominância e a recessividade são características dos fenótipos e não dos genes. Apesar de na literatura específica haver referências freqüentes a genes dominantes e recessivos elas devem ser encaradas como uma maneira sintética de expressão mas, de qualquer modo incorreta, porque os genes podem manifestar o fenômeno da *pleiotropia* (do grego, *pleiôn* = maior número), isto é, eles podem ter efeitos múltiplos. Em consequência disso, um ou mais caracteres determinados por um certo gene podem ser recessivos enquanto outro ou outros, que dependem do mesmo gene, são dominantes ou codominantes.

Os múltiplos efeitos do gene que determina a produção da hemoglobina S (gene  $\beta^S$ ) propiciam uma demonstração indiscutível de que a dominância e a recessividade são propriedades dos fenótipos. Realmente, tais características não podem ser transferidas aos genes sob pena de, em estudos familiares sobre os efeitos do gene  $\beta^S$ , atribuir-lhe dominância, quando investigamos a presença da hemoglobina S, e, simultaneamente, recessividade, quando analisamos a manifestação de anemia falciforme, já que a maioria dos heterozigotos  $\beta^A\beta^S$ , representados, mais simplesmente, por *AS* é composta de indivíduos assintomáticos. Além disso, levando em conta a presença e a ausência da hemoglobina normal do adulto nas hernácias dos indivíduos com hemoglobina S, ainda haveria a possibilidade de ser atribuída codominância ao gene S, pois é factível a detecção de heterozigotos *AS*.

Para os leitores não familiarizados com a hemoglobina S e os seus efeitos, cremos valer a pena a leitura das informações abaixo, porque elas serão de utilidade em outros tópicos deste capítulo. Os leitores que já conhecem o assunto podem, é claro, passar, imediatamente, para o tópico seguinte.

As moléculas da hemoglobina humana são compostas por quatro cadeias polipeptídicas (*globinas*, cujas seqüências de aminoácidos são bem conhecidas), cada uma das quais está ligada a um grupo prostético contendo ferro (ferroprotoporfirina IX ou *heme*). Cerca de 75% da hemoglobina da maioria dos recém-nascidos é do tipo fetal (hemoglobina F), em cujas moléculas a fração globina é composta por duas cadeias alfa, com 141 aminoácidos, e duas cadeias gama, com 146 aminoácidos, sendo, por isso, a molécula de hemoglobina F representada por  $\alpha_2\gamma_2$ . Praticamente todo o restante da hemoglobina dos recém-nascidos normais é a hemoglobina A, cuja molécula é composta por duas cadeias alfa e duas beta ( $\alpha_2\beta_2$ ), tendo as cadeias beta o mesmo número total de aminoácidos que as cadeias gama. O nível de hemoglobina F decresce muito rapidamente depois do nascimento, de modo que, aos seis meses de idade, uma criança normal apresenta menos que 1 % dessa hemoglobina. Daí por diante os seres humanos passam a ser adultos do ponto de vista hemoglobínico e possuem, normalmente, 97% a 99% de hemoglobina A e 1 % a 3% de hemoglobina  $A_2$ , cujas moléculas são constituídas, na sua fração globina, por duas cadeias alfa e

duas delta ( $\alpha_2\delta_2$ ). As cadeias delta, do mesmo modo que as beta e gama contêm, cada qual, 146 aminoácidos.

Em populações negróides e em algumas populações caucasóides da Sicília, Grécia, Turquia e países árabes, bem como na Índia, existe uma alta frequência de pessoas com um outro tipo de hemoglobina, a hemoglobina S, a qual resulta da substituição do ácido glutâmico, que ocupa a posição 6 nas cadeias beta de hemoglobina A, por outro aminoácido, a valina. No Brasil a frequência de negróides com hemoglobina S oscila entre 6% e 10%, mas em algumas populações africanas e de países próximos ao Mediterrâneo a prevalência de pessoas com esse tipo de hemoglobina pode atingir 40%. Essa única alteração torna a hemoglobina S muito menos solúvel do que a hemoglobina A (20% da solubilidade dessa última), ficando essa diminuição da solubilidade extremamente acentuada quando a hemoglobina S é desoxigenada. De fato, em condições oxigenoprivas a solubilidade da hemoglobina S reduz-se a 1% da que ela apresenta quando oxigenada, ficando em evidência a agregação de suas moléculas em polímeros muito longos, que geram fibras de hemoglobina, as quais são responsáveis pela deformação das hemácias, muitas vezes de forma irreversível. Esse fenômeno é denominado **falciformação**, porque as hemácias com hemoglobina S, ao ficarem deformadas, adquirem o aspecto de foice. A falciformação pode ocorrer espontaneamente ou ser provocada por fatores predisponentes, dentre os quais os mais importantes são a hipoxemia, a acidose, a desidratação e a vasoconstrição. A palavra falciformação origina-se do latim, *falx* = foice. O mesmo fenômeno recebe, em inglês, a denominação *sickling*, derivado de *sickle* = foice, que serviu para designar a hemoglobina causadora da anemia falciforme (hemoglobina siclêmica ou hemoglobina S).

A transmissão hereditária da hemoglobina S é monogênica autossômica, e explicada pela existência de um alelo  $\beta^S$  do gene  $\beta^A$ , sendo este último responsável pela produção de cadeias beta normais de globina. De modo simplificado, a notação desses alelos pode ser escrita, respectivamente, como *S* e *A*. Nos indivíduos que são homocigotos do gene *S* (genótipo *SS*) não existe síntese de hemoglobina A porque todas as suas cadeias beta de globina contêm valina na posição 6 em vez do ácido glutâmico. Tais indivíduos manifestam a **anemia falciforme** ou **anemia siclêmica**. Antes de se conhecer a existência da hemoglobina S, o médico brasileiro Jessé Accioly apresentara, em 1947, de modo completo, a hipótese monogênica a respeito do mecanismo de transmissão hereditária da anemia falciforme (Accioly, 1947). Lamentavelmente, o trabalho de Accioly, publicado nos *Arquivos da Universidade da Bahia*, não teve divulgação adequada. Por isso, não apenas os meios científicos internacionais, mas também os nacionais, ignoraram a sua obra, atribuindo apenas ao grande geneticista norte-americano James Neel (1947,1949) as glórias da descoberta da transmissão hereditária da anemia falciforme que deveriam ter sido divididas entre ambos.

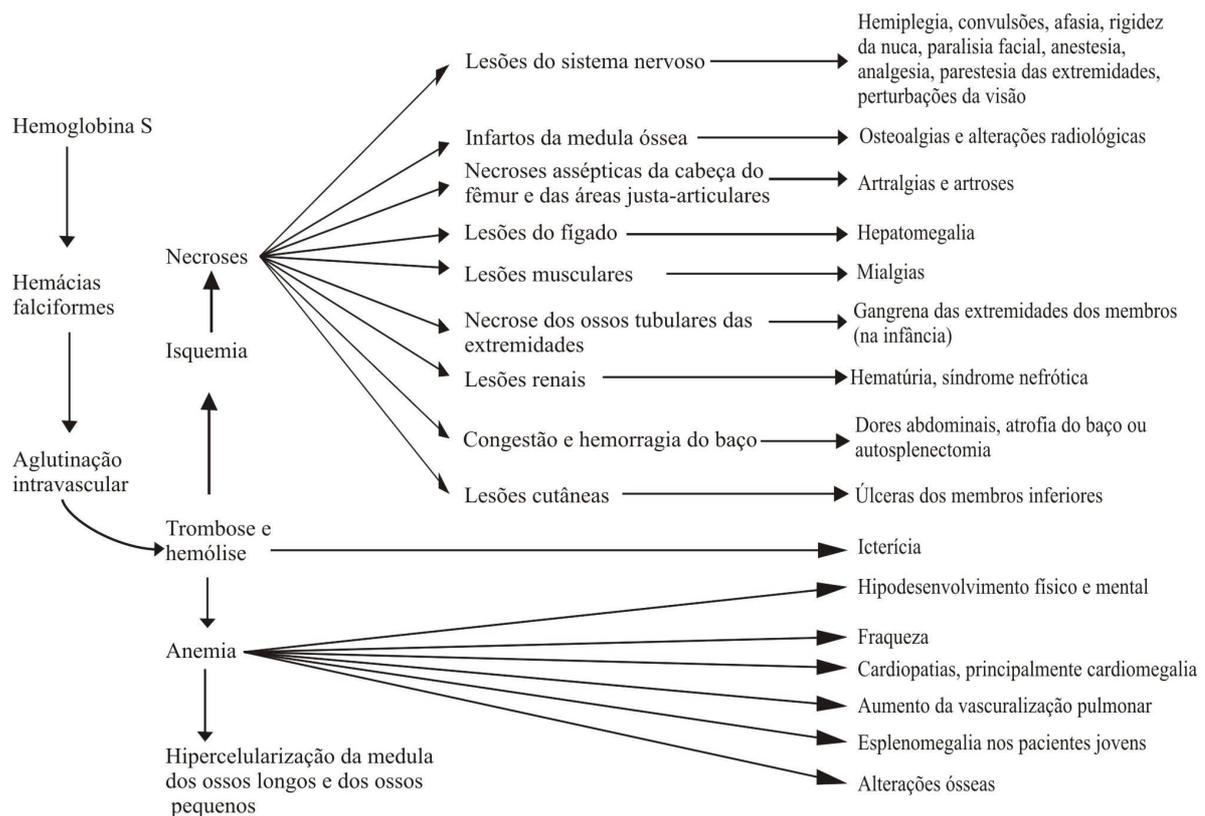


Fig.1.2. Quadro clínico-patológico da anemia falciforme.

O quadro clínico da anemia falciforme é exuberante, como se pode constatar na Figura 1.2, pois os pacientes sofrem crises hemolíticas, associadas a infecções, e crises trombóticas, em consequência da facilidade de aglutinação intravascular das hemácias falciformes, disso resultando infartos e comprometimento funcional de vários órgãos, bem como sintomatologia dolorosa, principalmente dos ossos longos, articulações e caixa torácica, além de anemia (7 a 8 g% de hemoglobina) com todas as suas consequências. As crianças com anemia falciforme que ainda possuem baço, pois nos pacientes com essa doença ocorre atrofia desse órgão ou autosplenectomia (do grego, *splen* = baço), podem sofrer crise de seqüestramento, isto é, um súbito aumento do baço e do fígado, com queda aguda do hematócrito.

As complicações clínicas provocadas pela anemia falciforme não se manifestam nos primeiros meses de vida porque, nessa fase, os homozigotos *SS* estão protegidos pelos altos percentuais de hemoglobina F nas hemácias. Os problemas começam à medida que os níveis de hemoglobina fetal diminuem. Apesar de muitos pacientes com anemia falciforme exibirem níveis de hemoglobina F que variam entre 10% e 20%, eles também não estão livres das crises decorrentes de falciformação, porque a distribuição dessa hemoglobina nas hemácias não é homogênea, mas concentrada em clones celulares (Rucknagel, 1975).

Os heterozigotos  $\beta^A\beta^S$  ou, mais simplesmente, *AS*, conhecidos como portadores do **traço siclêmico** ou de **siclemia** são, freqüentemente, assintomáticos, porque suas hemácias, com cerca de 40% de hemoglobina S, requerem tensões de oxigênio muito baixas para que ocorra falciformação. Contudo, na presença de fatores predisponentes à produção de hemácias falciformes, os portadores de siclemia podem manifestar as mesmas complicações crônicas que os pacientes com anemia falciforme ou sofrer complicações agudas que podem ser letais. Na literatura pertinente não são poucas as descrições de acidentes fatais com heterozigotos AS em conseqüência de anestesia geral, vôo em avião não pressurizado ou excesso de esforço físico.

A identificação da hemoglobina S pode ser feita em qualquer idade por intermédio da eletroforese mas, após os seis meses de idade, ela pode ser realizada de maneira muito mais fácil pelo emprego de um teste de solubilidade, que se baseia no fato de a hemoglobina S tornar-se insolúvel quando tratada por agentes redutores (Louderback *et al.*, 1974). Uma técnica menos precisa, mas muito simples, para identificar a presença de hemoglobina S nas hemácias consiste em provocar a falciformação *in vitro* pela mistura de uma gota de sangue oxalatado com outra de um agente redutor (metabissulfito de sódio a 2%) sobre uma lâmina de microscopia coberta por uma lamínula com seus bordos lutados (Daland e Castle, 1948). A lâmina é mantida à temperatura ambiente e examinada após 30 minutos.

### **ALELOS MÚLTIPLOS OU POLIALELISMO**

O reconhecimento de que o gene S determina uma alteração da estrutura das cadeias polipeptídicas beta que constituem a hemoglobina A permite aceitar, também, que esse alelo é um gene A alterado ou, como se diz em Genética, que o gene S é o resultado de um gene A que sofreu **mutação**, razão pela qual ele transmite uma informação genética modificada. Nesse contexto, pode-se logo imaginar que se o gene A for capaz de sofrer outras alterações casuais, diferentes daquela que resultou no gene S, originar-se-ão outros alelos por mutação.

De fato, um ano após a descrição da hemoglobina S por Pauling *et al.* (1949), Itano e Neel (1950) descreveram outra variante, que passou a chamar-se hemoglobina C, a qual é resultado da substituição do ácido glutâmico da posição 6 da cadeia beta de globina por lisina. Logo em seguida, Itano (1951) identificou a hemoglobina D, denominada atualmente D Punjab, que é o resultado da substituição do ácido glutâmico da posição 121 da mesma cadeia beta por glutamina. Presentemente já foram detectadas centenas de mutações resultantes de substituição de um aminoácido da cadeia beta de hemoglobina. Aliás, atualmente, se sabe que todos esses alelos pertencem a um loco do braço superior do cromossomo número 11, situado, mais precisamente, na posição 11 p15.5.

Visto que as mutações gênicas são conseqüência de alterações submicroscópicas casuais do material cromossômico, é claro que elas podem ocorrer durante a multiplicação tanto das células

somáticas quanto das germinativas. Do ponto de vista genético, porém, somente têm importância essas últimas, porque as mutações somáticas, apesar de poderem ter reflexo a nível individual, não permitem, como as mutações gaméticas, a introdução de novas formas alélicas na população por transmissão hereditária.

Evidentemente, o conhecimento de que um gene pode ter mais de um alelo, isto é, de que existe um *polialelismo*, não afeta a interpretação monogênica que se dá aos caracteres por eles determinados, pois, no caso de caracteres autossômicos, somente se admite um par desses alelos nas células somáticas de um indivíduo e apenas um desses alelos em cada um de seus gametas. Desse modo, quando se leva em conta três dos alelos responsáveis pela produção de cadeias beta de hemoglobina, como, por exemplo, os alelos *A*, *S* e *C*, poderemos agrupar os seres humanos segundo 6 genótipos, três dos quais homocigotos (*AA*, *SS* e *CC*) e três heterocigotos (*AS*, *AC* e *SC*). Além disso, tem-se que casais *AS* × *AC* geram filhos com genótipos *AA*, *AS*, *AC* e *SC* em proporções iguais. Quando se leva em conta quatro desses alelos, como, por exemplo, os alelos *A*, *S*, *C* e *D*, o número de genótipos possíveis passa a ser 10, quatro dos quais homocigotos (*AA*, *SS*, *CC* e *DD*) e seis heterocigotos (*AS*, *AC*, *AD*, *SC*, *SD* e *CD*). De maneira geral, pode-se dizer que com *n* alelos o número de genótipos possíveis é calculado a partir de  $n + \frac{n(n-1)}{2}$ , que equivale a  $\frac{n+n^2}{2}$ .

No caso de alelismo múltiplo o número de classes fenotípicas dependerá das relações de dominância e recessividade existentes entre os caracteres alternativos. Para exemplificar, consideremos o caso dos grupos sanguíneos do sistema ABO, descobertos por Landsteiner (1900,1901), os quais, de acordo com a concepção clássica, podem ser explicados pela admissão da existência de três alelos, ou seja, um gene *A*, responsável pela produção de antígeno A, um gene *B*, determinador da produção de antígeno B, e um gene *O*, que condiciona a ausência de antígenos A e B. Com base em tal modelo tem-se, portanto, a possibilidade de encontro dos seis genótipos seguintes entre os seres humanos, *AA*, *AO*, *BB*, *BO*, *AB* e *OO*.

Considerando, porém, que, tanto a produção de antígeno A quanto a de antígeno B são fenótipos dominantes em relação à ausência de produção desses antígenos, mantendo os dois primeiros relação de codominância entre si, o número de classes fenotípicas fica reduzido a quatro. Assim, os genótipos *AA* e *AO* constituem uma classe fenotípica (grupo A), os genótipos *BB* e *BO* constituem outra (grupo B), enquanto que os genótipos *AB* e *OO* determinam cada qual, uma outra classe fenotípica (grupos AB e O, respectivamente).

A Tabela 5.2, que mostra as proporções fenotípicas e genotípicas esperadas na prole de casais classificados segundo os grupos sanguíneos do sistema ABO clássico, foi preparada para ilustrar que, mesmo quando há relações de dominância e recessividade, o alelismo múltiplo também não afeta a interpretação monogênica.

Tabela 5.2. Proporções fenotípicas e genóticas em porcentagem esperadas na prole de casais classificados segundo os grupos sanguíneos do sistema ABO clássico.

Casal		A			B			AB	O
Fenótipo	Genótipo	AA	AO	Total	BB	BO	Total	AB	OO
A × A	AA × AA	100	-	100	-	-	-	-	-
	AA × AO	50	50	100	-	-	-	-	-
	AO × AO	25	50	75	-	-	-	-	25
A × B	AA × BB	-	-	-	-	-	-	100	-
	AA × BO	-	50	50	-	-	-	50	-
	AO × BB	-	-	-	-	50	50	50	-
	AO × BO	-	25	25	-	25	25	25	25
A × AB	AA × AB	50	-	50	-	-	-	50	-
	AO × AB	25	25	50	-	25	25	25	-
A × O	AA × OO	-	100	100	-	-	-	-	-
	AO × OO	-	50	50	-	-	-	-	50
B × B	BB × BB	-	-	-	100	-	100	-	-
	BB × BO	-	-	-	50	50	50	-	-
	BO × BO	-	-	-	25	50	75	-	25
B × AB	BB × AB	-	-	-	50	-	50	50	-
	BO × AB	-	25	25	25	25	50	25	-
AB × AB	AB × AB	25	-	25	25	-	25	50	-
AB × O	AB × OO	-	50	50	-	50	50	-	-
O × O	OO × OO	-	-	-	-	-	-	-	100

## HERANÇA LIGADA AO SEXO

A maior parte do cromossomo Y não tem homologia com o cromossomo X, já que as regiões homólogas desses cromossomos estão restritas à região da extremidade superior de seus braços curtos. Tais locos são conhecidos como *pseudo-autossômicos*, pois, apesar de estarem nos cromossomos sexuais, segregam como se fossem autossômicos. Em consequência disso, os genes pertencentes a locos das regiões do cromossomo X que não são homólogas do cromossomo Y (maior parte) têm distribuição diferente segundo o sexo. De fato, em relação a um par qualquer de alelos freqüentes  $A, a$  pertencentes a um desses locos, encontraremos, entre os indivíduos do sexo feminino, com cariótipo normal, homozigotas  $X^A X^A$ , heterozigotas  $X^A X^a$  e homozigotas  $X^a X^a$ . Entre os indivíduos do sexo masculino com cariótipo normal e, portanto, com um único cromossomo X em suas células somáticas, somente um desses alelos poderá estar presente. Em outras palavras, os indivíduos do sexo masculino com cariótipo normal somente poderão apresentar os genótipos alternativos  $X^A Y$  ou  $X^a Y$ . Em coleções de famílias, as freqüências genóticas esperadas em cada tipo de família serão, pois, as constantes da Tabela 6.2.

Tabela 6.2. Freqüências genotípicas esperadas em porcentagem na prole dos diferentes tipos de casais, quando se levam em conta os alelos  $A, a$  do cromossomo X, freqüentes na população.

Casal	Filhos		Filhas		
	$X^A Y$	$X^a Y$	$X^A X^A$	$X^A X^a$	$X^a X^a$
$X^A Y \times X^A X^A$	100	-	100	-	-
$X^A Y \times X^A X^a$	50	50	50	50	-
$X^A Y \times X^a X^a$	-	100	-	100	-
$X^a Y \times X^A X^A$	100	-	-	100	-
$X^a Y \times X^A X^a$	50	50	-	50	50
$X^a Y \times X^a X^a$	-	100	-	-	100

Os genes pertencentes a locos de regiões do cromossomo X não-homólogas do cromossomo Y também costumam ser denominados *genes ligados ao cromossomo X*. Mais tradicionalmente, porém, tanto esses genes (mais de uma centena de locos) quanto os caracteres por eles determinados são designados por *genes ligados ao sexo* e *caracteres ligados ao sexo*. Essas designações, evidentemente, não são muito corretas porque, entre os caracteres ligados ao sexo, deveriam estar incluídos aqueles determinados por genes do cromossomo Y que não têm alelos no cromossomo X. Tais genes, contudo, que, por sinal, são muito poucos, são denominados *holândricos*, por serem transmitidos somente dos pais para os filhos, mas não para as filhas. O mais importante dos genes holândricos é o que determina a diferenciação de testículos durante a sétima semana de desenvolvimento intra-uterino de embriões com predestinação masculina. Esse gene é denominado *fator determinante de testículos* e sua sigla, *TDF*, foi tirada da designação inglesa *testis determining factor*.

É evidente que, em relação aos genes ligados ao sexo, os homens cujo cariótipo contém mais de um cromossomo X, isto é, aqueles com síndrome de Klinefelter ou com quadro klinefelteriano (47,XXY; 48,XXYY; 48,XXXYY; 49,XXXXYY e 46,XX) comportam-se como as mulheres. Já as mulheres com cariótipo 45,X (síndrome de Turner) ou com cariótipo 46,XY (síndrome de feminização testicular) comportam-se como os homens no que se refere a tais genes.

Também parece claro que, se houver relação de dominância e recessividade entre os fenótipos determinados por genes ligados ao cromossomo X, tal relação somente será detectada nas mulheres, nas quais as homozigotas  $X^A X^A$  não se diferenciam das heterozigotas  $X^A X^a$ . O fenótipo dominante poderá, pois, ser representado por  $X^A X^-$  e o recessivo pelo genótipo  $X^a X^a$ . Entre os indivíduos do sexo masculino com cariótipo normal, porém, como vimos, seu genótipo poderá ser  $X^A Y$  ou  $X^a Y$ . É por isso que se diz que esses genes do cromossomo X estão em *hemizigose* nos indivíduos do sexo masculino com cariótipo normal.

Para os caracteres freqüentes ligados ao sexo e com mecanismo monogênico de herança que apresentam relação de dominância e recessividade nas mulheres, o reconhecimento desse

mecanismo é feito mais facilmente do que no caso de caracteres autossômicos, apesar de também ser necessário o conhecimento de Genética de Populações para se poder testar de modo mais completo a hipótese genética. Vejamos, pois, quais são essas facilidades. Chamemos de A ao fenótipo resultante dos genótipos  $X^A Y$ ,  $X^A X^A$  e  $X^A X^a$  (dominante nas mulheres) e de não-A àquele resultante dos genótipos  $X^a Y$  e  $X^a X^a$  (recessivo nas mulheres). Nesse caso teremos:

1. O fenótipo não-A será mais freqüentemente encontrado entre os indivíduos do sexo masculino, qualquer que seja a freqüência do alelo  $a$ , porque, neles, esse gene se manifesta em hemizigose, enquanto que nos indivíduos do sexo feminino, para que o fenótipo recessivo se manifeste, é necessário que os dois cromossomos X das suas células somáticas sejam portadores do alelo  $a$ . Isso também equivale a dizer que o fenótipo dominante (A) será mais freqüente nos indivíduos do sexo feminino.

2. Todas as filhas de casais  $A \times A$  terão fenótipo A porque, independentemente de as mulheres A desses casais serem homozigotas  $X^A X^A$  ou heterozigotas  $X^A X^a$ , um dos cromossomos X do cariótipo de suas filhas será o paterno, tendo, portanto, sempre o alelo  $A$ , visto que o genótipo paterno é  $X^A Y$ . Entre os filhos de tais casais poderemos encontrar tanto o fenótipo A quanto o não-A com freqüências que dependerão das freqüências das mulheres  $X^A X^A$  e  $X^A X^a$  na população, pois apenas as mulheres com genótipo  $X^A X^a$  poderão transmitir o alelo  $a$  a seus filhos.

3. Os casais constituídos por marido A e mulher não-A terão todas as suas filhas com fenótipo igual ao do pai (A) e todos os seus filhos com fenótipo igual ao da mãe (não-A), pois os casais  $X^A Y \times X^a X^a$  só podem dar origem a filhas heterozigotas  $X^A X^a$  e a filhos  $X^a Y$ , visto que as filhas herdam obrigatoriamente um de seus cromossomos X do pai ( $X^A Y$ ) enquanto que o único cromossomo X do cariótipo dos filhos procede da mãe ( $X^a X^a$ ).

4. Os casais constituídos por marido não-A ( $X^a Y$ ) e mulher A ( $X^A X^a$ ) terão filhos e filhas com os fenótipos A e não-A com freqüências que dependerão da freqüência dos alelos  $A, a$  na população.

5. Todos os filhos e filhas de casais não-A  $\times$  não-A terão fenótipo não-A, pois o genótipo desses casais é  $X^a Y \times X^a X^a$ .

Com base no exposto e nos dados da Tabela 7.2 pode-se, pois, concluir que os grupos sanguíneos Xg(a+) e Xg(a-), que fazem parte do sistema sanguíneo Xg, podem ser aceitos como decorrentes de um par de alelos  $Xg^a$  e  $Xg$  localizados nos cromossomos X, sem alelos no cromossomo Y. Os grupos desse sistema ficaram conhecidos quando Mann *et al.* (1962) descobriram o anticorpo anti-Xg<sup>a</sup> no soro de um indivíduo politransfundido, o qual era capaz de aglutinar as hemácias de uma parte dos seres humanos. Tais indivíduos passaram a ser denominados Xg(a+), enquanto aqueles cujas hemácias não são aglutinadas pelo anti-soro anti-Xg<sup>a</sup> passaram a ser chamados Xg(a-).

Tabela 7.2 .Distribuição de 50 famílias segundo os grupos sanguíneos do sistema Xg. Entre parênteses estão assinalados os números esperados de acordo com a teoria genética. Extraído, com modificações, de Mann *et al.* (1962).

Casal		Filhos		Filhas	
Marido xMulher	No.	Xg(a+)	Xg(a-)	Xg(a+)	Xg(a-)
Xg(a+) x Xg(a+)	30	23 (25,8)	12 (9,2)*	29 (29,0)	-
Xg(a+) x Xg(a-)	3	-	3 (3,0)	4 (4,0)	-
Xg(a-) x Xg(a+)	16	9 (9,6)	4 (3,4)**	10 (12,5)	7 (4,5)***
Xg(a-) x Xg(a-)	1	-	2 (2,0)	-	1 (1,0)

\*  $\chi^2_{(1)} = 1,156; 0,20 < P < 0,30$ .

\*\*  $\chi^2_{(1)} = 0,144; 0,70 < P < 0,80$ .

\*\*\*  $\chi^2_{(1)} = 1,889; 0,10 < P < 0,20$

O alelo  $Xg$  é responsável pela manifestação do grupo sanguíneo  $Xg(a-)$  quando em homozigose ( $XgXg$ ) na mulher (recessivo) ou em hemizigose ( $XgY$ ). O alelo  $Xg^a$ , por sua vez, pode ser aceito como responsável pela manifestação do grupo sanguíneo  $Xg(a+)$  quando em homozigose ( $Xg^aXg^a$ ) ou heterozigose ( $Xg^aXg$ ) na mulher (dominante) ou quando em hemizigose ( $Xg^aY$ ). Realmente, na Tabela 7.2 constata-se que na prole de casais  $Xg(a+) \times Xg(a+)$  100% das filhas foram  $Xg(a+)$ , enquanto que entre os filhos foram encontrados os fenótipos  $Xg(a+)$  e  $Xg(a-)$ . Dos casais formados por marido  $Xg(a+) \times$  mulher  $Xg(a-)$  todas as filhas foram  $Xg(a+)$  como os pais e todos os filhos  $Xg(a-)$  como as mães. Na prole dos casais compostos por marido  $Xg(a-) \times$  mulher  $Xg(a+)$  os fenótipos  $Xg(a+)$  e  $Xg(a-)$  foram encontrados tanto nos filhos quanto nas filhas, enquanto que os casais  $Xg(a-) \times Xg(a-)$  geraram todos os filhos e filhas com fenótipo  $Xg(a-)$ . Além disso, sabe-se que em todas as populações humanas, os indivíduos  $Xg(a-)$  são mais frequentemente encontrados entre as pessoas do sexo masculino. Assim, por exemplo, nas populações caucasóides a frequência de indivíduos  $Xg(a-)$  gira em torno de 35% nos homens e de 13% nas mulheres. Em populações chinesas a frequência de indivíduos  $Xg(a-)$  é, em média, 47 % entre os homens e 22 % entre as mulheres (Race e Sanger, 1975). Finalmente, deve-se assinalar que a Tabela 7.2 mostra, nos quatro tipos de famílias, que os números esperados de filhos  $Xg(a+)$  e  $Xg(a-)$ , calculados com base no conhecimento de Genética de Populações, não se desviam significativamente dos números observados.

Se, ao invés de um par de alelos ligados ao sexo, estivéssemos levando em conta um número  $n$  qualquer desses genes, encontraríamos entre as mulheres  $n + \frac{n(n-1)}{2}$ , que equivale a  $\frac{n+n^2}{2}$  genótipos possíveis, ao passo que entre os homens o número de genótipos corresponderia ao número de alelos ( $n$ ). O sistema da desidrogenase de 6-fosfato de glicose, conhecida pela sigla G-6PD, tirada

da designação inglesa *glucose-6-phosphate dehydrogenase*, constitui um bom exemplo para ilustrar o que acabamos de mencionar.

A G-6PD é a primeira enzima a participar da via oxidativa direta da glicólise (Fig. 2.2) e, por isso, tem função muito importante nas hemácias. Ela é mais comumente encontrada nos seres humanos sob a forma da variante eletroforética denominada B. Contudo, além dela, conhecem-se centenas de outras variantes de G-6PD, todas as quais determinadas por um sistema de alelos pertencentes a um loco situado na região mais distal do braço longo do cromossomo X, mais precisamente na região *Xq28*.

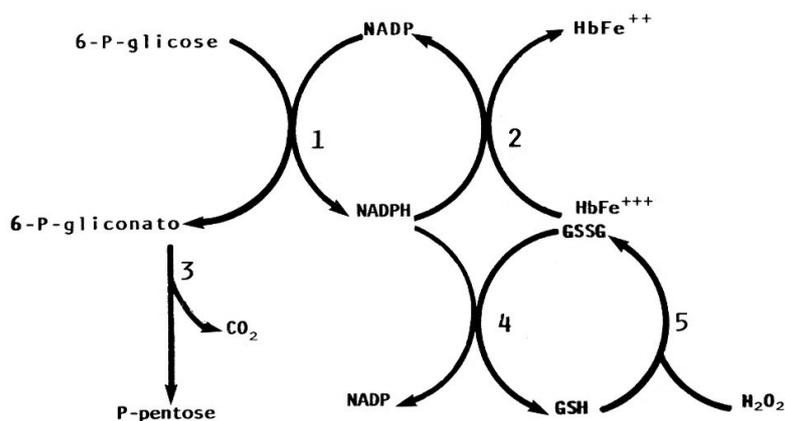
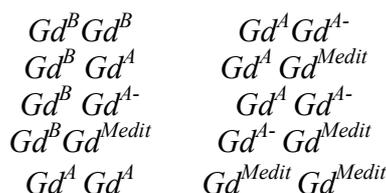


Fig. 2.2. Via oxidativa direta da glicólise e sua relação com a redução da metemoglobina (HbFe<sup>+++</sup>) e glutatião (GSSG). NADP = fosfato de nicotinamida dinucleotídeo. 1 = G-6PD; 2 = reduzase de metemoglobina; 3 = desidrogenase de 6-fosfogliconato; 4 = reduzase de glutatião; 5 = peroxidase de glutatião.

Nas populações negróides é freqüente o encontro das variantes A (cerca de 20% dos homens) e A<sup>-</sup> (cerca de 10% dos homens). A variante A difere eletroforicamente da variante B por mostrar maior mobilidade e por apresentar asparagina em lugar de ácido aspártico em um dos peptídios (Yosida, 1966, 1967<sub>a,b</sub>). Quanto à atividade, as variantes A e B não diferem muito, porque a primeira pode apresentar entre 80% da atividade da variante B até atividade idêntica à dessa última. Já a variante A<sup>-</sup>, que tem a mesma mobilidade eletroforética da variante A, é menos estável que essa última, degradando-se à medida que as hemácias envelhecem, de sorte que nos eritrócitos com a variante A<sup>-</sup> que possuem mais de 50 dias, essa variante tem apenas 8% a 20% da atividade da variante B (Yoshida *et al.*, 1971; Lisker *et al.*, 1977). Outras variantes são pouco freqüentes, mas nas populações de regiões próximas ao Mar Mediterrâneo, como nas da Sardenha, Sicília, Grécia e de Israel, é alta a freqüência de uma variante conhecida como **Mediterrânea**, a qual apresenta menos de 10% da atividade da variante B.

Levando em conta apenas as variantes B, A, A<sup>-</sup> e **Mediterrânea** e tendo em mente que os alelos responsáveis por sua manifestação costumam ser representados por  $Gd^B$ ,  $Gd^A$ ,  $Gd^{A^-}$  e  $Gd^{Medit}$  respectivamente, tem-se que, em comunidades multi-raciais com as do Sudeste e Sul do Brasil é

possível o encontro dos quatro genótipos seguintes  $Gd^B Y$ ,  $Gd^A Y$ ,  $Gd^{A-} Y$  e  $Gd^{Medit}$  entre os homens. Entre as mulheres dessas regiões do Brasil será possível o encontro dos seguintes dez genótipos:



Entre os caracteres freqüentes determinados por genes do cromossomo X também merecem destaque as deficiências congênitas de discriminação de cores que dependem dos sistemas visuais fotoreceptores vermelho e verde. Elas são conhecidas pela designação genérica de *daltonismo*, por terem sido descritas em detalhe, primeiramente, por John Dalton, o grande químico e físico inglês, que viveu entre 1766 e 1844, e cujo nome está igualmente associado à teoria atômica moderna. Nessa descrição, apresentada em 1794 à Sociedade Literária e Filosófica de Manchester sob o título "*Extraordinary facts relating to the vision of colours*", Dalton relatou o fenômeno da deficiência de visão de cores que percebeu em si mesmo e observou em outras pessoas.

O melhor aparelho para determinar o tipo de daltonismo parece ser o *anomaloscópio de Nagel*, no qual o indivíduo que vai ser examinado vê um campo dividido em duas partes. Uma delas é iluminada por luz monocromática amarela, enquanto a outra recebe uma mistura de luzes monocromáticas vermelha e verde. Solicitando ao indivíduo sob exame que ele iguale os dois campos, ele pode alterar a razão entre as intensidades das luzes vermelha e verde, bem como reduzir ou aumentar a intensidade da luz amarela. Desse modo é possível verificar que a maioria dos daltônicos é constituída por indivíduos que são *tricromatas anômalos*, isto é, por pessoas que, semelhantemente àquelas com visão normal de cores, possuem três sistemas receptores (vermelho, verde e azul), mas são deficientes nos sistemas vermelho ou verde.

Os tricromatas anômalos são classificados como *protanômalos* (cerca de 1% da população masculina européia) quando precisam aumentar a intensidade da luz vermelha para que, no anomaloscópio, obtenham uma mistura vermelho-verde que lhes dê a sensação da cor amarela. A maioria dos tricromatas anômalos, entretanto, é composta por *deutanômalos* (cerca de 5% da população masculina européia) isto é, por indivíduos que precisam aumentar muito a intensidade da luz verde para verem igualadas as duas metades do anomaloscópio de Nagel. *Dêuteros*, em grego, significa *segundo*, porque a cor verde é posterior à vermelha, que é a primeira (*proto* = primeiro) dentre as cores básicas do espectro, distribuídas por ordem decrescente de comprimento de onda (vermelho, alaranjado, amarelo, verde, azul, anil e violeta).

Um outro grupo de daltônicos é composto por indivíduos *dicromatas*, que apresentam uma deficiência de visão de cores (*dicromasia*) mais acentuada do que a tricromasia anômala. Tais

pessoas confundem as cores do espectro entre o vermelho e o verde, tudo se passando como se tivessem apenas dois sistemas receptores de cores, ao invés de três, o azul e um vermelho-verde.

Entre os dicromatas reconhecem-se os *protanópicos* e os *deuteranópicos*, porque os primeiros apresentam uma redução muito acentuada da sensibilidade às luzes monocromáticas da região do espectro próxima ao vermelho. Por isso, para igualar a metade do campo do anomaloscópio que está iluminada com luz monocromática amarela, os protanópicos reduzem a intensidade da luz amarela. Na população masculina de origem européia tanto os protanópicos quanto os deuteranópicos são encontrados com frequência semelhante (1%).

Entre os dicromatas é muito raro encontrar pessoas com *tritanopia*, a qual é uma dicromasia caracterizada pela falta do sistema receptor azul, com preservação dos dois outros. Muito mais raros, ainda, do que os tritanópicos são os indivíduos afetados por *monocromasia*, que é a deficiência completa de visão de cores.

A detecção dos vários tipos de daltonismo também pode ser feita, com precisão razoável, por intermédio das pranchas idealizadas pelo oftalmologista japonês Shinobu Ishihara (1960) e publicadas pela primeira vez em 1917. Tais pranchas apresentam campos constituídos por pequenos círculos coloridos, parte dos quais se distribui formando um ou dois algarismos, que o indivíduo examinado deve procurar ler rapidamente. Para crianças incapazes de reconhecer algarismos existem pranchas em que os círculos coloridos formam um caminho que deve ser seguido com o auxílio de um pincel, evitando o contato manual, para que as cores não sejam afetadas.

As pranchas idealizadas por Ishihara exploram bem o fato de a protanomalia ser uma forma de daltonismo menos acentuada que a protanopia, do mesmo modo que a deuteranomalia é uma forma mais suavizada de deuteranopia. Em outras palavras, as regiões do espectro que são vistas como cinza pelos protanópicos (vermelho com leve matiz de púrpura e azul-verde) e pelos deuteranópicos (vermelho púrpura e verde) dão a sensação de acinzentado aos protanômalos e deuteranômalos.

Atualmente sabe-se que a protanopia e a protanomalia, que constituem o *daltonismo protanóide*, são determinadas por alelos pertencentes a um loco da região *Xq27.3-qter*, ao qual pertence, também, o gene responsável pela produção normal do pigmento eritrolábil nos cones da retina. A região *Xq28*, por sua vez, contém o loco dos genes determinadores do *daltonismo deuteranóide* (deuteranopia e deuteranomalia). A esse loco pertence, também, o gene responsável pela produção normal do pigmento clorolábil nos cones da retina.

## **HERANÇA LIMITADA A UM SEXO E HERANÇA CONTROLADA PELO SEXO**

Certos caracteres podem ocorrer mais freqüentemente nos indivíduos de um sexo do que nos do outro, sem que, por isso, eles sejam decorrentes de genes ligados ao cromossomo X, pois na

espécie humana, do mesmo modo que em outras, existem genes autossômicos que se manifestam fenotipicamente apenas em indivíduos de um dos sexos. É o caso, por exemplo, dos genes responsáveis pelo tipo de barba e pela distribuição de pelos no corpo, ou dos genes que determinam o tipo e a quantidade de leite produzido. Genes como esses, bem como os caracteres deles decorrentes, são denominados *limitados a um sexo*.

No caso de os genes autossômicos se manifestarem de modo diferente nos indivíduos de ambos os sexos, diz-se deles e dos caracteres que eles originam que são *controlados pelo sexo*. É o caso, por exemplo, dos genes que determinam a calvície e daqueles que são responsáveis pela determinação dos diferentes tipos de voz do homem (baixo, barítono e tenor) e da mulher (contralto, meio-soprano e soprano).

### **SEGREGAÇÃO INDEPENDENTE E GRUPOS DE LIGAÇÃO**

Tendo em mente que cada cromossomo é uma organela nuclear que contém muitos genes, deve-se esperar que, dentre os numerosos caracteres qualitativos com transmissão hereditária monogênica, seja possível, por meio de estudos familiares, distinguir grupos que mostrem segregação preferencial desses caracteres (*grupos de ligação*). E é isso o que, de fato, acontece, reconhecendo-se na espécie humana 24 grupos de ligação, 22 dos quais correspondem aos pares autossômicos, um ao cromossomo X e um outro ao cromossomo Y. Os genes pertencentes a grupos de ligação são ditos *genes ligados*.

Os caracteres qualitativos determinados por genes pertencentes a grupos de ligação distintos, isto é, por genes localizados em cromossomos diferentes, que segregam independentemente, também devem, é claro, segregar independentemente. Casais duplamente heterozigotos se prestam muito bem para demonstrar se há ou não segregação independente. Por isso, para exemplificar, consideremos a prole de uma coleção de casais com grupo sanguíneo AB, do sistema ABO, e com grupo sanguíneo MN, do sistema MN, isto é, casais  $ABMN \times ABMN$ .

Ainda que desconhecêssemos que os genes do sistema ABO pertencem a um loco do cromossomo 9 (região  $9q31.3-qter$ ) e que os genes do sistema MN pertencem a um loco do cromossomo 4 (região  $4q28-q31.1$ ), chegaríamos à conclusão que os grupos desses dois sistemas segregam independentemente com base nas proporções fenotípicas observadas na prole dos casais  $ABMN \times ABMN$ . Realmente, sabendo que de casais  $AB \times AB$  nascem filhos dos grupos sanguíneos A, B e AB nas proporções 1:2:1, isto é, com probabilidades 0,25, 0,50 e 0,25, respectivamente, e que de casais  $MN \times MN$  nascem filhos com grupos sanguíneos M, MN e N, também na proporção 1:2:1, pode-se estimar as frequências fenotípicas esperadas na prole de casais  $ABMN \times ABMN$  segundo a hipótese de que não há associação preferencial entre os sistemas sanguíneos ABO e MN. Assim, na prole desses casais a frequência dos indivíduos AM, por exemplo, não deve diferir

significativamente de 6,25%, porque, de acordo com a hipótese de associação independente dos sistemas sanguíneos ABO e MN, a probabilidade de ocorrência de um indivíduo com o fenótipo AM é o produto da probabilidade de ele ser do grupo sanguíneo A pela probabilidade de ele ser do grupo sanguíneo M, isto é,  $0,25 \times 0,25 = 0,0625$  ou 6,25%. A Tabela 8.2 apresenta as frequências fenotípicas esperadas na prole de casais ABMN  $\times$  ABMN, de acordo com a hipótese de associação independente dos sistemas sanguíneos ABO e MN.

Tabela 8.2. Frequências fenotípicas esperadas na prole de casais ABMN  $\times$  ABMN de acordo com a hipótese de associação independente entre os sistemas sanguíneos ABO e MN.

Sistema ABO	Sistema MN		
	M (0,25)	MN (0,50)	N (0,25)
A (0,25)	AM (0,0625)	AMN (0,1250)	AN (0,0625)
AB(0,50)	ABM (0,1250)	ABMN (0,2500)	ABN (0,1250)
B (0,25)	BM (0,9625)	BMN (0,1250)	BN (0,0625)

Para explicar a razão pela qual as proporções fenotípicas observadas na prole de coleções de casais ABMN  $\times$  ABMN não diferem significativamente daquelas assinaladas na Tabela 8.2 temos que admitir que cada gameta de um indivíduo ABMN tem probabilidade igual a 25% de conter uma dentre as quatro combinações gênicas seguintes *AM*, *AN*, *BM* e *BN*. Isso porque os indivíduos duplamente heterozigotos de genes localizados em cromossomos diferentes podem formar quatro tipos de gametas em relação a esses dois pares de alelos, em quantidade idêntica. Disso também resulta que, tomando uma série suficientemente grande de casais ABMN  $\times$  ABMN, esperamos encontrar entre os seus filhos os genótipos assinalados na Tabela 9.2, onde cada resultado tem probabilidade igual a 6,25%.

Tabela 9.2. Genótipos possíveis na prole de casais ABMN  $\times$  ABMN.

Óvulos	Espermatozóides			
	<i>AM</i>	<i>AN</i>	<i>BM</i>	<i>BN</i>
<i>AM</i>	<i>AAMM</i>	<i>AAMN</i>	<i>ABMM</i>	<i>ABMN</i>
<i>AN</i>	<i>AAMN</i>	<i>AANN</i>	<i>ABMN</i>	<i>ABNN</i>
<i>BM</i>	<i>ABMM</i>	<i>ABMN</i>	<i>BBMM</i>	<i>BBMN</i>
<i>BN</i>	<i>ABMN</i>	<i>ABNN</i>	<i>BBMN</i>	<i>BBNN</i>

Visto que alguns dos resultados da Tabela 9.2 são idênticos, somamos as suas probabilidades de ocorrência e, desse modo, fica fácil constatar que as probabilidades de encontro dos diferentes fenótipos e genótipos na prole de casais ABMN  $\times$  ABMN coincidem com as frequências assinaladas na Tabela 8.2. De fato:

Fenótipo	Genótipo	Probabilidade
AM	<i>AAMM</i>	0,0625 ou 6,25%
AMN	<i>AAMN</i>	0,1250 ou 12,50%
AN	<i>AANN</i>	0,0625 ou 6,25%
ABM	<i>ABMM</i>	0,1250 ou 12,50%
ABMN	<i>ABMN</i>	0,2500 ou 25,00%
ABN	<i>ABNN</i>	0,1250 ou 12,50%
BM	<i>BBMM</i>	0,0625 ou 6,25%
BMN	<i>BBMN</i>	0,1250 ou 12,50%
BN	<i>BBNN</i>	0,0625 ou 6,25%

Evidentemente, quando existe relação de dominância entre os fenótipos, as proporções fenotípicas observadas na prole de casais duplamente heterozigotos são diferentes. Para exemplificar, consideremos o caso de casais seguramente heterozigotos *AO*, em relação ao sistema ABO, e seguramente heterozigotos *Dd*, em relação ao sistema Rh. De acordo com a Tabela 10.2 é fácil constatar que na prole desses casais *AODd* × *AODd*, que, fenotipicamente, são ARh+ × ARh+, espera-se a seguinte distribuição fenotípica:

$$ARh+ = \frac{9}{16} \text{ ou } 0,5625 \text{ ou } 56,25\%$$

$$ARh- = \frac{3}{16} \text{ ou } 0,1875 \text{ ou } 18,75\%$$

$$ORh+ = \frac{3}{16} \text{ ou } 0,1875 \text{ ou } 18,75\%$$

$$ORh- = \frac{1}{16} \text{ ou } 0,0625 \text{ ou } 6,25\%$$

Tabela 10.2. Genótipos possíveis na prole de casais *AODd* × *AODd*.

Óvulos	Espermatozóides			
	<i>AD</i>	<i>Ad</i>	<i>OD</i>	<i>Od</i>
<i>AD</i>	<i>AADD</i>	<i>AADd</i>	<i>AODD</i>	<i>AODd</i>
<i>Ad</i>	<i>AADd</i>	<i>AAdd</i>	<i>AODd</i>	<i>AOdd</i>
<i>OD</i>	<i>AODD</i>	<i>AODd</i>	<i>OODD</i>	<i>OODd</i>
<i>Od</i>	<i>AODd</i>	<i>AOdd</i>	<i>OODd</i>	<i>OOdd</i>

Usando a notação genotípica, podemos, pois, escrever que, na hipótese de segregação independente, os genótipos *A\_D\_*, *A\_dd*, *OOD\_* e *OOdd* são esperados nas proporções 9:3:3: 1 na prole de casais *AODd* × *AODd*. Tais proporções, que somente são observadas na prole de coleções de casais duplamente heterozigotos, quando há relação de dominância nos dois caracteres estudados e segregação independente, também são denominadas proporções mendelianas, pois também foram percebidas pela primeira vez por Mendel, servindo-lhe para que estabelecesse a ***lei da segregação independente***, também conhecida como ***segunda lei de Mendel***.

Às mesmas proporções esperadas 9:3:3:1 chegaríamos fazendo raciocínio inverso, ao analisar a prole de coleções de casais  $ARh^+ \times ARh^+$  compostos por cônjuges seguramente duplamente heterozigotos, por serem seus genitores casais  $A \times O$  ou  $AB \times O$ , em relação ao sistema ABO, bem como  $Rh^+ \times Rh^-$  em relação ao sistema Rh. De fato, sabemos que os filhos de casais  $AO \times AO$  possuem probabilidade igual a  $\frac{3}{4}$  ou 75% de manifestar grupo sanguíneo A e probabilidade igual a  $\frac{1}{4}$  ou 25% de exibir o grupo sanguíneo O. De modo análogo, os filhos de casais  $Dd \times Dd$  têm probabilidade  $\frac{3}{4}$  de ser  $Rh^+$  e  $\frac{1}{4}$  de ser  $Rh^-$ . Na hipótese de associação independente dos sistemas ABO e Rh, as probabilidades de ocorrência dos fenótipos  $ARh^+$ ,  $ARh^-$ ,  $ORh^+$  e  $ORh^-$  teriam, portanto, que ser, obrigatoriamente, as calculadas na Tabela 11.2, isto é,  $\frac{9}{16}$ ,  $\frac{3}{16}$ ,  $\frac{3}{16}$  e  $\frac{1}{16}$ , podendo-se, pois, escrever  $ARh^+ : ARh^- : ORh^+ : ORh^- :: 9:3:3:1$ .

Tabela 11.2. Frequências fenotípicas esperadas na prole de casais  $ARh^+ \times ARh^+$  que, genotipicamente, são  $AODd \times AODd$ , de acordo com a hipótese de associação independente entre os sistemas sanguíneos ABO e Rh.

Sistema ABO	Sistema Rh	
	Rh+ ( $\frac{3}{4}$ )	Rh- ( $\frac{1}{4}$ )
A ( $\frac{3}{4}$ )	ARh+ ( $\frac{9}{16}$ )	ARh- ( $\frac{3}{16}$ )
O ( $\frac{1}{4}$ )	ORh+ ( $\frac{3}{16}$ )	ORh- ( $\frac{1}{16}$ )

Visto que na prole de coleções de casais  $ARh^+ \times ARh^+$  duplamente heterozigotos se constata que essas proporções fenotípicas esperadas não se desviam significativamente das observadas, passa a ser necessário admitir que os locos dos sistemas sanguíneos ABO e Rh segregam independentemente. Assim, mesmo sem saber, como sabemos atualmente, que o loco do sistema Rh está situado no braço superior do cromossomo 1 (região  $1p36.2-p34$ ) e, por conseguinte, em um cromossomo diferente daquele que contém o loco do sistema ABO (cromossomo 9), poderíamos supor a localização dos genes desses sistemas em locos de cromossomos distintos por causa da segregação independente.

## LIGAÇÃO, SINTENIA E RECOMBINAÇÃO

A constatação de ausência de segregação independente permite concluir pela existência de ligação, mas a existência de segregação independente de dois locos gênicos não constitui prova de que eles estão em cromossomos distintos. Realmente, se dois locos estiverem situados em um mesmo cromossomo, mas separados por uma grande distância, a taxa de recombinação entre os

genes desses locos, decorrente da existência de permuta cromossômica durante a meiose, poderá ser tão grande que não difira significativamente de 50% e, desse modo, tudo se passará como se houvesse segregação independente. É o caso, por exemplo, dos locos dos sistemas Xg e G-6PD, sabidamente no cromossomo X, mas que segregam independentemente, porque estão situados nos extremos opostos desse cromossomo, o que permite a ocorrência de muitas permutas entre esses locos durante a ovogênese, disso resultando uma taxa de recombinação que não difere significativamente de 50%.

Do exposto pode-se, pois, concluir que entre os locos pertencentes a um mesmo grupo de ligação é possível observar taxas de recombinação que variam desde zero (**ligação absoluta**), por ausência de permuta cromossômica durante a meiose, até 50% (segregação independente). Foi por isso que Renwick (1971) sugeriu que se considerassem como ligados apenas os locos que apresentam uma taxa de recombinação entre seus genes menor que 5% em um ou em ambos os sexos. Os outros locos pertencentes a um mesmo cromossomo, mas com taxa de recombinação maior, seriam ditos em **sintenia** (do grego, *sin* = junto; *tênia* = fita).

Para entender o que acontece quando a taxa de recombinação  $x$  entre os dois locos ligados é maior do que zero e menor do que 50%, isto é,  $0 < x < 0,5$ , tomemos um exemplo. Consideremos dois pares de alelos  $A,a$  e  $B,b$  pertencentes a dois locos de um mesmo autossomo e tenhamos em mente que os indivíduos heterozigotos desses dois locos possam ser encontrados na população sob duas formas alternativas, isto é, genótipos na fase **cis** ( $AB/ab$ ) ou na fase **trans** ( $Ab/aB$ ).

Nesse caso, parece claro que durante a meiose das células germinativas de um indivíduo duplamente heterozigoto  $AB/ab$  ou  $Ab/aB$  resultarão  $x$  gametas com combinações gênicas diferentes daquelas apresentadas por esse indivíduo (**combinações novas**) e  $1-x$  gametas com combinações presentes nesse indivíduo (**combinações originais**). Assim, nos indivíduos  $AB/ab$  as combinações originais

serão as dos gametas  $AB$  e  $ab$  (cada tipo com frequência  $\frac{1-x}{2}$ ), enquanto que as combinações novas

serão as apresentadas pelos gametas  $Ab$  e  $aB$  (cada tipo com frequência  $\frac{x}{2}$ ). O inverso acontecerá

nos indivíduos com genótipo  $Ab/aB$  que produzirão gametas  $AB$ ,  $Ab$ ,  $aB$  e  $ab$  com  $\frac{x}{2}$ ,  $\frac{1-x}{2}$ ,  $\frac{1-x}{2}$  e

$\frac{x}{2}$ . Em conseqüência disso, na prole de casais em que pelo menos um dos cônjuges é duplamente

heterozigoto as proporções fenotípicas dependerão de tal genótipo estar na fase **cis** ou **trans**, como se pode constatar na Tabela 12.2. Aqui é interessante enfatizar que, ao serem analisados dois pares de alelos autossômicos ( $A,a$  e  $B,b$ ), somente os casais que incluem pelo menos um cônjuge heterozigoto desses genes permitirão averiguar se há segregação independente ou não pelo estudo de sua prole. Todos os restantes não serão informativos. Em relação à Tabela 12.2, parece claro que, se

não tivéssemos considerado que os caracteres determinados tanto pelos alelos  $A,a$  quanto pelos alelos  $B,b$  apresentam relação de dominância e recessividade, as proporções seriam diferentes daquelas que foram assinaladas.

Tabela 12.2. Proporções fenotípicas esperadas na prole de casais que incluem pelo menos um cônjuge duplamente heterozigoto de genes autossômicos, na hipótese de relação de dominância e recessividade entre os dois caracteres e taxa de recombinação  $x$  sendo  $0 < x < 0,50$ .

Casais		Filhos			
Fenótipo	Genótipo	$A\_B$	$A\_bb$	$aaB$	$aabb$
$A\_B\_ \times aabb$	$AB/ab \times ab/ab$	$\frac{1-x}{2}$	$\frac{x}{2}$	$\frac{x}{2}$	$\frac{1-x}{2}$
	$Ab/aB \times ab/ab$	$\frac{x}{2}$	$\frac{1-x}{2}$	$\frac{1-x}{2}$	$\frac{x}{2}$
$A\_B\_ \times aaB$	$AB/ab \times aB/ab$	$\frac{2-x}{4}$	$\frac{x}{4}$	$\frac{1+x}{4}$	$\frac{1-x}{4}$
	$Ab/aB \times aB/ab$	$\frac{1+x}{4}$	$\frac{1-x}{4}$	$\frac{2-x}{4}$	$\frac{x}{4}$
$A\_B\_ \times A\_bb$	$AB/ab \times Ab/ab$	$\frac{2-x}{4}$	$\frac{1-x}{4}$	$\frac{x}{4}$	$\frac{1-x}{4}$
	$Ab/aB \times Ab/ab$	$\frac{1+x}{4}$	$\frac{2-x}{4}$	$\frac{1-x}{4}$	$\frac{x}{4}$
$A\_B\_ \times A\_B$	$AB/ab \times AB/ab$	$\frac{2+(1-x)^2}{4}$	$\frac{1-(1-x)^2}{4}$	$\frac{1-(1-x)^2}{4}$	$\frac{(1-x)^2}{4}$
	$Ab/aB \times Ab/aB$	$\frac{2+x^2}{4}$	$\frac{1-x^2}{4}$	$\frac{1-x^2}{4}$	$\frac{x^2}{4}$
	$AB/ab \times Ab/aB$	$\frac{2+(1-x)x}{4}$	$\frac{1-(1-x)x}{4}$	$\frac{1-(1-x)x}{4}$	$\frac{(1-x)x}{4}$

Tendo em mente que, durante a meiose, a probabilidade de permuta entre cromátides, na região entre dois locos ligados, é proporcional à distância entre eles, a frequência de indivíduos com combinações novas na prole de casais informativos foi usada como uma medida de distância entre os locos. A unidade dessa distância foi denominada **centimorgan** (cM), em homenagem a um pioneiro da Genética, o norte-americano Thomas Hunt Morgan, nascido em 1866 e falecido em 1945. Assim, por exemplo, se na prole de casais informativos de ligação, 4% dos indivíduos mostrarem combinações novas, estimar-se-á em 4 cM a distância entre os locos em estudo.

A ocorrência de genes ligados em fase **cis** ou em fase **trans** impede que em estudos populacionais se faça a detecção de associação entre locos ligados. Assim, por exemplo, a ligação entre o loco do sistema sangüíneo eritrocitário Lutheran e o do sistema secretor de substâncias grupo-específicas ABH na saliva e outros líquidos do corpo, que foi o primeiro caso de ligação autossômica detectado na espécie humana (Mohr, 1951), não é observado em estudos de populações. De fato, na Tabela 13.2 é fácil constatar que se testarmos a hipótese de associação independente entre esses dois locos, que atualmente sabemos estar situados no cromossomo 19, constataremos que essa hipótese de inexistência de ligação pode ser erradamente aceita com base em dados

populacionais. Tal situação pode ser explicada pela admissão de que nas populações humanas a frequência das combinações gênicas em posição *trans* tendem a igualar aquelas em posição *cis* quando não existe ligação absoluta.

Tabela 13.2. Teste de independência entre os fenótipos do sistema secretor de substâncias grupo-específicas ABH e do sistema sangüíneo eritrocitário Lutheran em uma amostra de 400 indivíduos da população inglesa (Lawler e Renwick, 1959). Entre parênteses foram assinalados os valores em porcentagem.

Fenótipo	Lu (a+)	Lu (a-)	Total
Secretor	27 (9,1)	270 (90,9)	297
Não-secretor	8 (7,8)	95 (92,2)	103
Total	35	365	400

$$\chi^2_{(1)} = 0,168; 0,50 < P < 0,70$$

Durante muitos anos, geneticistas com grande formação matemática se preocuparam com a criação de métodos de análise de famílias, completas ou não, para investigar a existência e a intensidade da ligação entre dois locos, o que equivale a dizer, a distância entre eles (Penrose, 1935, 1946; Fisher, 1935<sub>a,b</sub>; Finney, 1940; Haldane e Smith, 1947; Smith, 1953, 1959; Morton, 1955, 1957). Foram tais métodos, de grande elegância e criatividade, que permitiram o início do mapeamento genético dos cromossomos humanos, que está sendo completado, atualmente.

## CARACTERES QUANTITATIVOS E HERANÇA POLIGÊNICA

Os caracteres quantitativos que, em sua grande maioria, mostram distribuição normal ou próxima da normal, admitem *a priori*, do mesmo modo que os caracteres qualitativos, duas hipóteses alternativas para explicar a sua natureza. A primeira é a de que a variação genotípica exerceria pouca ou nenhuma influência sobre a variabilidade fenotípica, a qual dependeria, essencialmente, de fatores do ambiente. A segunda hipótese é a de que isso não é verdadeiro, porque o caráter quantitativo dependeria não apenas de fatores do ambiente, mas, ainda, obrigatoriamente, de um componente genético importante.

Se a primeira hipótese for verdadeira, será difícil individualizar, dentre os numerosos fatores do ambiente, todos aqueles que interferem na determinação do tipo de distribuição do caráter em estudo. Contudo, será certo que eles não são poucos. De fato, suponhamos que quatro fatores do ambiente (A, B, C, D) com efeitos idênticos e cumulativos tenham a mesma probabilidade de atuar sobre um caráter que é determinado por um genótipo universal, isto é, idêntico em todos os indivíduos. Consideremos, ainda, que cada um desses fatores do ambiente provoque 20 mm adicionais de crescimento em uma estrutura anatômica que, sem a atuação desses fatores cresce

apenas 10 mm. Nesse caso, encontraríamos cinco classes fenotípicas, conforme o tamanho da estrutura anatômica em questão, isto é, indivíduos em que essa estrutura teria:

- a) 10 mm, por não terem estado sujeitos a qualquer um dos quatro fatores do ambiente;
- b) 30 mm, por terem estado sujeitos à ação de um dos quatro fatores (A, B, C ou D);
- c) 50 mm, por terem estado sujeitos à atuação de um par desses fatores, isto é, AB, AC, AD, BC, BD ou CD;
- d) 70 mm, por ter havido a atuação de três desses fatores (ABC, ABD, ACD ou BCD);
- e) 90 mm, por ter havido a atuação simultânea dos quatro fatores (ABCD).

Se a probabilidade de os fatores do ambiente não atuarem sobre os indivíduos for denominada  $p$  e se ela for idêntica à probabilidade  $q$  de qualquer um dos fatores A, B, C ou D atuar, ter-se-á que  $p = q = 0,5$  ou 50%. Com essas probabilidades as cinco classes fenotípicas acima relacionadas se distribuiriam na população segundo 1: 4: 6: 4: 1, ou seja, seriam encontradas nas proporções 6,25%: 25%: 37,5%: 25%: 6,25%, pois essa distribuição é dada pela expansão do binômio  $(p+q)^4$ , isto é,  $p^4 + 4p^3q + 6p^2q^2 + 4pq^3 + q^4$ .

Se no exemplo anterior tivéssemos levado em conta seis fatores do ambiente, em vez de quatro, com efeitos idênticos e cumulativos, resultariam sete classes fenotípicas, distribuídas segundo 1: 6: 15: 20: 15: 6: 1 ou 1,56%: 9,38%: 23,44%: 31,25%: 23,44%: 9,38%: 1,56%, conforme houvesse a participação de nenhum, um, dois, três, quatro, cinco ou seis fatores, respectivamente. Em outras palavras, a distribuição dessas classes seguiria o binômio  $(p+q)^6 = p^6 + 6p^5q + 15p^4q^2 + 20p^3q^3 + 15p^2q^4 + 6pq^5 + q^6$ . No caso de oito fatores do ambiente com efeitos idênticos e cumulativos, nas mesmas condições dos exemplos anteriores, as classes fenotípicas resultantes seriam nove e obedeceriam a expansão do binômio  $(p+q)^8$ , de sorte que elas se distribuiriam segundo 1: 8: 28: 56: 70: 56: 28: 8: 1, ou seja, 0,39%: 3,12%: 10,94%: 21,88%: 27,34%: 21,88%: 10,94%: 3,12%: 0,39%. Como se vê, à medida que o número de fatores do ambiente aumenta, cresce o número de classes fenotípicas, de modo que, se tais fatores forem numerosos, a distribuição binomial adquirirá o aspecto da distribuição normal, mesmo que se trate de uma binomial assimétrica (Figura 3.2).

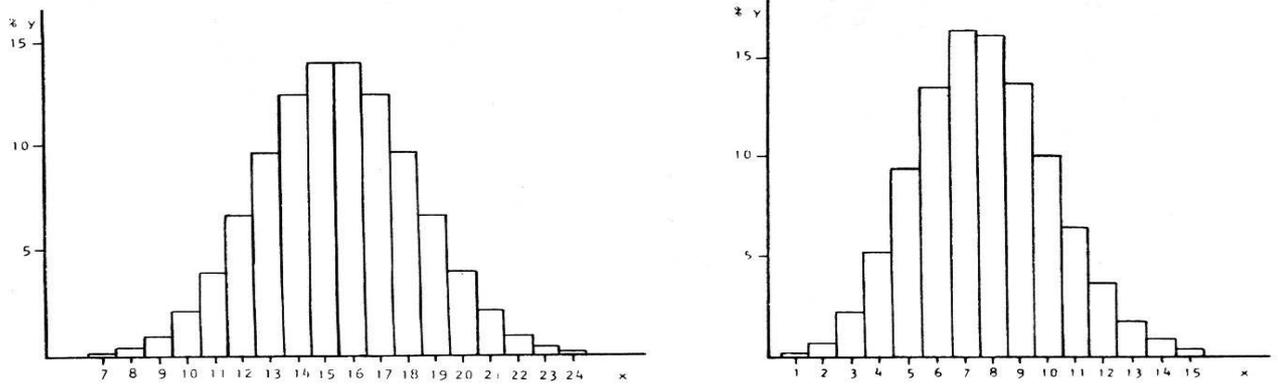


Fig. 3.2. Histogramas representativos de uma distribuição binomial simétrica ( $p = q = 0,5$ ) e de uma assimétrica ( $p = 0,75$ ;  $q = 0,25$ ), ambas com  $n = 31$ .

Vejamos, agora, como explicar a distribuição normal ou aproximadamente normal de um caráter quantitativo se a segunda hipótese for verdadeira, isto é, se esse caráter depender de um componente genético importante. Nesse caso, a interpretação da variação fenotípica consistirá na admissão de que ela se rege por determinação *poligênica*. Em outras palavras, admitir-se-á que na determinação do caráter quantitativo existe a participação de um sistema de genes pertencentes a locos diferentes, e que todos, ou parte deles, têm efeito cumulativo, usualmente denominado *efeito aditivo*, o que significa que a manifestação fenotípica total dependeria das pequenas contribuições de genes pertencentes a vários locos independentes.

Para ilustrar a maneira como isso poderia ocorrer, consideremos os pares de alelos autossômicos  $A,a$  e  $B,b$ , pertencentes a locos independentes, e que esses genes sejam encontrados com a mesma freqüência na população. Admitamos, ainda, que os genes  $A$  e  $B$  têm o mesmo efeito aditivo, cada qual provocando o crescimento adicional de 20 mm em uma estrutura anatômica que, sem a atuação de pelo menos um deles (genótipo  $aabb$ ) cresce apenas 10 mm. Não havendo relações de dominância em cada loco, nem o fenômeno da *epistasia*, isto é, o mascaramento dos efeitos de um ou de mais genes pela ação de outro, que pertence a um loco distinto, reconheceremos cinco classes fenotípicas, de acordo com o tamanho da estrutura fenotípica em discussão, isto é, indivíduos em que essa estrutura teria:

- a) 10 mm (genótipo  $aabb$ );
- b) 30 mm (genótipos  $Aabb$  e  $aaBb$ );
- c) 50 mm (genótipos  $AaBb$ ,  $AAbb$  e  $aaBB$ );
- d) 70 mm (genótipos  $AABb$  e  $AaBB$ );
- e) 90 mm (genótipo  $AABB$ ).

Visto que admitimos terem os alelos  $A$  e  $a$  frequência idêntica na população, isto é, 0,5 ou 50% cada, o mesmo ocorrendo com os alelos  $B$  e  $b$ , é claro que tanto os genótipos  $AA$ ,  $Aa$  e  $aa$  quanto os genótipos  $BB$ ,  $Bb$  e  $bb$  se distribuirão segundo 25%: 50%: 25%. Por isso, levando em conta  $A,a$  e  $B,b$  simultaneamente, as cinco classes fenotípicas acima mencionadas se distribuirão segundo 6,25%: 25%: 37,5%: 25%: 6,25% como se pode deduzir facilmente, do quadro abaixo:

	$AA$ (0,25)	$Aa$ (0,50)	$aa$ (0,25)
$BB$ (0,25)	$AABB$ (0,0625)	$AaBB$ (0,1250)	$aaBB$ (0,0625)
$Bb$ (0,50)	$AABb$ (0,1250)	$AaBb$ (0,2500)	$aaBb$ (0,1250)
$bb$ (0,25)	$AAbb$ (0,0625)	$Aabb$ (0,1250)	$aabb$ (0,0625)

Empregando o mesmo raciocínio para quatro pares de alelos ( $A,a$ ,  $B,b$ ,  $C,c$  e  $D,d$ ), todos com a mesma frequência e supondo que os genes  $A$ ,  $B$ ,  $C$  e  $D$  têm efeito aditivo e idêntico, concluiremos que, não havendo dominância, nem epistasia, resultariam nove classes fenotípicas, distribuídas segundo 0,39%: 3,12%: 10,94%: 21,88%: 27,34%: 21,88%: 10,94%: 3,12%: 0,39%. Como se vê, à medida que aumenta o número de genes com efeito aditivo, cresce o número de classes fenotípicas, até que a distribuição binomial atinja o aspecto da distribuição normal.

Do exposto parece claro que uma das propriedades muito importantes dos sistemas poligênicos é a de que a intensidade com que os caracteres deles dependentes se manifestam depende mais do número de genes que participam do sistema do que da natureza desses genes, pois genótipos diferentes determinam fenótipos idênticos. Realmente, no exemplo com dois pares de alelos, a classe fenotípica de 30 mm era determinada, indiferentemente, pelos genótipos  $Aabb$  e  $aaBb$ . No caso da classe fenotípica de 50 mm eram três os genótipos capazes de determiná-la ( $AaBb$ ,  $AABb$  e  $aaBB$ ), enquanto a classe fenotípica com 70 mm era determinada pelos genótipos  $AABb$  e  $AaBB$ .

Também parece claro, da exposição feita acima, que, apesar de, geralmente, dever ser grande o número de locos que participam de um sistema poligênico, a distribuição normal de um caráter quantitativo poderá ser alcançada com a participação de um número restrito de locos se a variabilidade fenotípica resultante dos genes a eles pertencentes for alta e(ou) se a cada um dos locos corresponderem vários alelos freqüentes com efeito aditivo.

## A HERDABILIDADE DE CARACTERES QUANTITATIVOS

Visto que um *caráter multifatorial*, que é o nome dado, geralmente, aos caracteres quantitativos, pode admitir ou não interpretação poligênica, como faremos distinção entre essas duas possibilidades? Como saber, por exemplo, se caracteres como a estatura, a inteligência, o peso corporal, a altura do nariz, a distância interpupilar, glicemia em jejum etc. dependem ou não de um sistema poligênico?

Essa informação pode ser obtida de modo relativamente simples pelo estudo da regressão de dados familiares, ou pelo estudo de gêmeos, assuntos esses discutidos no capítulo 3 de *O estudo de gêmeos* do mesmo autor. Qualquer que seja a metodologia empregada, o que se pretende alcançar é a estimativa da **herdabilidade** do caráter, a qual é simbolizada internacionalmente por  $h^2$ . A letra agá ao quadrado serve apenas para indicar que a **herdabilidade é uma relação entre variâncias**, pois ela pretende medir **a proporção da variância fenotípica que deve ser atribuída à variância genotípica**. Se a herdabilidade diferir significativamente de zero o caráter multifatorial será dito poligênico. Caso contrário, sua distribuição será atribuída apenas a fatores do ambiente.

No caso dos caracteres poligênicos, a variância genotípica tem, além de um **componente aditivo**, aqueles que são devidos à dominância e à epistasia (**componentes não-aditivos**). Evidentemente, a dominância e a epistasia são relações entre genes que influenciam somente a manifestação genotípica individual, de sorte que, num sistema poligênico, o componente aditivo da variância genética é o único associado a genes que são transmitidos pelo indivíduo à sua prole. Infelizmente, no estudo de caracteres multifatoriais humanos não existem meios de avaliar corretamente a fração da variância genética total que é resultante do efeito aditivo dos genes. Se isso fosse possível, a razão entre essas variâncias, que poderia ser chamada de **herdabilidade stricto sensu**, poderia servir para prever a influência que os efeitos aditivos dos genes teriam na geração seguinte a partir de fenótipos individuais.

No capítulo 3 de *O estudo de gêmeos* do mesmo autor o leitor encontrará uma discussão sobre as maneiras de estimar a herdabilidade de um caráter quantitativo.

## **GENES PRINCIPAIS E FATORES MODIFICADORES**

No capítulo anterior, ao estudar os caracteres semidescontínuos, tivemos a oportunidade de constatar que eles podem ser tratados como caracteres qualitativos, porque suas antimodas servem para a separação de classes fenotípicas. Essa peculiaridade dos caracteres semidescontínuos também oferece facilidades, como teremos oportunidade de verificar neste tópico, para o estabelecimento de uma hipótese genética simples, capaz de explicar a sua transmissão através de gerações.

Para exemplificar, consideremos a velocidade de inativação da insoniazida (INH), a qual, por ter distribuição bimodal, permite o grupamento dos seres humanos em acetiladores lentos e rápidos desse fármaco. Visto que esses dois fenótipos são frequentes e não estão associados ao sexo ou à idade das pessoas, tem-se que, em uma série de casais coletados aleatoriamente, podemos analisar a distribuição das formas alternativas do caráter acetilação da INH na prole dos casais grupados, segundo o fenótipo dos cônjuges, em *acetiladores rápidos × acetiladores rápidos*, *acetiladores rápidos × acetiladores lentos* e *acetiladores lentos × acetiladores lentos*. Evans, Manley e

McKusick (1960) fizeram isso numa amostra de 53 famílias norte-americanas e obtiveram os dados expressos na Tabela 14.2.

Tabela 14.2. Distribuição de 53 famílias norte-americanas segundo o fenótipo acetilador de isoniazida. Entre parênteses estão assinalados os números esperados de acordo com a teoria genética. Extraído, com modificações, de Evans, Manley e McKusick (1960).

Casal		Filhos		
Tipo	No.	Rápido	Lento	Total
Rápido × Rápido	13	31 (31,3)	7 ( 6,7)	38*
Rápido × Lento	24	42 (40,6)	28 (29,4)	70**
Lento × Lento	16	- ( - )	51 (54,0)	51

\*  $\chi^2_{(1)} = 0,016$ ;  $P = 0,90$ .

\*\*  $\chi^2_{(1)} = 0,115$ ;  $0,70 < P < 0,80$ .

É fácil constatar na Tabela 14.2 que a distribuição familiar das proporções fenotípicas é compatível com a hipótese de que o fenótipo acetilador rápido é dominante em relação ao fenótipo acetilador lento da INH, sendo possível explicar a distribuição encontrada por intermédio de um par de alelos autossômicos, que poderemos representar pelas letras *L* e *l*. O alelo *l*, quando em homozigose (*ll*), seria responsável pela manifestação do fenótipo acetilador lento (recessivo) ao passo que o alelo *L* seria responsável pela manifestação do fenótipo acetilador rápido (dominante) tanto em homozigose (*LL*) quanto em heterozigose (*Ll*).

Essa hipótese monogênica é, contudo, insuficiente para explicar a existência de diferentes graus de velocidade de acetilação da INH, isto é, essa hipótese não explica a razão pela qual entre os acetiladores lentos existem os que acetilam a INH mais lentamente do que outros, do mesmo modo que entre os acetiladores rápidos encontramos os que metabolizam esse fármaco mais rapidamente do que outros. Além disso, a hipótese monogênica não fornece elementos para explicar a continuidade da distribuição.

É por isso que, em relação a caracteres como esse, o par de alelos idealizado para explicá-lo não é considerado como o único fator responsável por sua determinação genética, mas sim como o fator mais importante. Além da participação desses genes, no caso os alelos *L, l*, que são denominados **genes principais**, aceitamos que o caráter depende da ação de fatores do ambiente, bem como de genes pertencentes a outros locos e que fazem parte da constelação gênica de cada indivíduo. No seu conjunto, tais fatores são denominados **fatores modificadores**. Como se vê, em relação a caracteres como a acetilação da INH, admitimos que eles são, de fato, caracteres multifatoriais, mas que sua distribuição familiar comporta uma explicação monogênica, desde que se faça a ressalva de que os alelos envolvidos são genes principais.

Os mesmos procedimentos empregados no estudo da transmissão hereditária da velocidade de acetilação da INH foram aplicados, anteriormente, à investigação genética do caráter reação gustativa à fenil-tio-uréia ou PTC (Das, 1958). Eles permitiram considerar os indivíduos sensíveis à PTC como o fenótipo dominante, decorrente de um gene autossômico principal, que pode ser denominado *T* (inicial da palavra inglesa *taster* = degustador) em homozigose (*TT*) ou heterozigose (*Tt*), e os insensíveis à PTC como o fenótipo determinado pelo alelo *t*, quando em homozigose (*tt*).

A atividade da lactase intestinal avaliada em adultos por intermédio da capacidade de absorção da lactose é outro caráter que tem distribuição bimodal, permitindo, por isso, a distinção de dois fenótipos: ***persistência*** e ***deficiência*** da lactase intestinal do adulto. Os estudos familiares desse importante caráter da espécie humana permitiram estabelecer que a persistência da lactase intestinal é o fenótipo dominante em relação à deficiência dessa enzima, podendo sua distribuição familiar ser explicada, também por um par de alelos autossômicos principais (Lisker *et al.*, 1975; Sahi *et al.*, 1973; Sahi e Launiala, 1977; Beiguelman, Sevá-Pereira e Sparvoli, 1992).

A exposição feita neste tópico nos conduz a aceitar que, toda a vez que nos depararmos com um caráter cuja distribuição é bimodal, poderemos incluir, entre as hipóteses explicativas dessa bimodalidade, aquela que considera a existência de um fenótipo dominante e de outro recessivo. Contudo, devemos ter sempre em mente que uma distribuição bimodal também pode ser causada por uma heterogeneidade de origem não-hereditária, de sorte que o estudo familiar é essencial para a aceitação ou rejeição da hipótese genética. De fato, a bimodalidade de uma distribuição nos indica apenas que estamos diante de suas populações, mas nada nos informa a respeito da etiologia da mesma. Assim, por exemplo, em relação à estatura, uma amostra que reúna crianças e adultos mostrará, forçosamente, distribuição bimodal, ainda que seja composta por indivíduos com grande similaridade genética.

Às vezes, a hipótese genética explicativa de uma distribuição bimodal pode ser rejeitada antes mesmo do estudo familiar. Para ilustrar essa afirmação consideremos um exemplo. Ao medir os níveis sanguíneos de diaminodifenilsulfona (DDS) de 36 hansenianos adultos do sexo masculino, caucasóides, com função renal normal e sem diarreia ou emese, 6 horas após a ingestão de 100 mg desse medicamento, Beiguelman, Pinto Jr., El-Guindy e Krieger (1974) constataram que esses níveis mostraram distribuição bimodal. Os níveis sanguíneos de DDS não mostraram correlação com a idade nem com o peso dos pacientes, ou com o tempo de duração da doença, os anos de sulfonoterapia ou os níveis de hemoglobina, globulina e albumina. Havia, porém, correlação negativa significativa entre o nível sanguíneo de DDS e o valor do hematócrito.

Diante da correlação encontrada, fez-se o ajustamento dos níveis de DDS para a média dos valores do hematócrito, por intermédio de  $y_a = y + (x - \bar{x})b$ , onde  $y_a$  é o valor ajustado do nível sanguíneo de DDS ( $y$ ),  $\bar{x}$  é a média dos valores do hematócrito ( $x$ ) e  $b$  é o coeficiente de regressão

dos níveis de DDS sobre os valores do hematócrito. Com tal ajustamento, a bimodalidade da distribuição dos níveis de DDS desapareceu, isto é, essa distribuição passou a ser unimodal. Portanto, a explicação mais plausível para a bimodalidade observada anteriormente ao ajustamento é a de que ela foi causada pela heterogeneidade da amostra no concernente aos valores do hematócrito. Evitou-se, assim, um trabalhoso estudo familiar que, evidentemente, seria destinado ao fracasso.

Para finalizar, é importante acautelar o leitor em relação aos resultados familiares a respeito de caracteres com distribuição bimodal. Nem sempre os valores observados mostram ajustamento tão perfeito aos esperados quanto aqueles apontados na Tabela 14.2. Isso é compreensível, porque os indivíduos com limiar pertencente à antimoda ou próximo a ela estão mais sujeitos a sofrerem alteração fenotípica em consequência da ação de fatores modificadores. Assim, por exemplo, ao submeter um mesmo grupo de pessoas ao teste de escolha de PTC de Harris e Kalmus (1949) em duas épocas diferentes, num intervalo de cerca de 15 dias, o autor pôde constatar que, no segundo teste, certos indivíduos mudavam de limiar gustativo, pois passavam a reconhecer o gosto amargo da PTC em soluções com concentração mais baixa (Beiguelman, 1964).

Tal "aprendizado" em degustar PTC pode, portanto, fazer com que alguns indivíduos catalogados, inicialmente, como insensíveis passem a ser classificados como sensíveis à PTC. A nível populacional a distribuição bimodal é pouco afetada por essas alterações, porque são poucos os indivíduos pertencentes à região da antimoda. A nível familiar, porém, tais modificações têm grande significado porque elas, inclusive, podem conduzir ao encontro de casais com o fenótipo recessivo que geraram filhos com o fenótipo dominante.

## QUESTÕES E RESPOSTAS

**Q 1.** As hemácias de 755 casais e seus 1.712 filhos foram classificadas por vários autores (Race e Sanger, 1962) em Lu(a+) e Lu(a-) do sistema Lutheran com o emprego de um anti-soro contendo o anticorpo anti-Lu<sup>a</sup>. A distribuição dos indivíduos examinados, segundo esses grupos sanguíneos, está apresentada no quadro abaixo, onde os valores entre parênteses indicam as porcentagens. Visto que as proporções de indivíduos Lu(a+ ) e Lu(a- ) não apresentam diferença sexual significativa, quer-se saber se os dados desse quadro:

- a) permitem concluir que os grupos sanguíneos Lu(a+) e Lu(a-) mostram associação familiar;
- b) excluem a hipótese de que a distribuição desses grupos sanguíneos é determinada por um componente genético importante.
- c) excluem a hipótese de que o grupo sanguíneo Lu(a- ) é recessivo;
- d) excluem a hipótese monofatorial para explicar a distribuição dos grupos sanguíneos Lu(a+) e Lu(a-) nas famílias.

Casais		Filhos		
Tipo	No.	Lu(a+)	Lu(a-)	Total
Lu(a+) × Lu(a+)	3	5	1 (16,7)	6
Lu(a+) × Lu(a-)	99	132	118(47,2)	250
Lu(a-) × Lu(a-)	653	-	1456 (100,0)	1456

**R 1.** Os dados do quadro permitem concluir que os grupos sanguíneos Lu(a+) e Lu(a-) mostram associação familiar e não excluem as três hipóteses propostas.

**Q 2.** A distribuição de 220 casais e seus 762 filhos segundo a reação tardia à inoculação intradérmica de lepromina (*reação de Mitsuda*) foi a apresentada no quadro abaixo (Beiguelman, 1962), onde os valores entre parênteses indicam as porcentagens. Visto que as respostas positiva e negativa à lepromina não mostraram diferença sexual significativa, quer-se saber se os dados desse quadro:

- permitem concluir que a reação de Mitsuda é um caráter familiar;
- excluem a hipótese de que a distribuição da reação de Mitsuda nas famílias é determinada por um componente genético importante;
- excluem a hipótese de que a reação negativa ao teste de Mitsuda é recessiva;
- excluem a hipótese monofatorial para explicar a distribuição da reação de Mitsuda nas famílias.

Casais		Filhos		
Tipo	No.	Positivo	Negativo	Total
Positivo × Positivo	120	279	106 (27,5)	385
Positivo × Negativo	74	157	129 (45,1)	286
Negativo × Negativo	26	28	63 (69,2)	91

**R 2.** Os dados do quadro permitem concluir que a reação de Mitsuda é um caráter familiar e não excluem a hipótese de que essa reação depende de um componente genético importante, sendo a reação negativa de Mitsuda recessiva. Eles não favorecem a hipótese monofatorial para explicar a distribuição familiar da reação de Mitsuda porque a proporção de indivíduos Mitsuda-positivo entre os filhos de casais Mitsuda-negativo foi alta (30,8%), quando deveria ser nula.

**Q 3.** Um homem do grupo sanguíneo O casou-se com uma mulher do grupo sanguíneo B, cujo pai é do grupo sanguíneo O. Qual a probabilidade de uma criança gerada por esse casal ser do grupo sanguíneo A? B? AB? O?

**R 3.** Probabilidade zero de ser A, 50% de ser B, zero de ser AB e 50% de ser O.

**Q 4.** Um homem do grupo sanguíneo O casou-se com uma mulher do grupo sanguíneo A, cujos pais são do grupo sanguíneo AB. Qual a probabilidade de uma criança gerada por esse casal ser do grupo sanguíneo A? B? AB? O?

**R 4.** A probabilidade de a criança ser do grupo A é 100% .

**Q 5.** Um homem é do grupo sanguíneo A e sua mulher é do grupo sanguíneo AB. A paternidade desse homem será excluída se seu filho for do grupo sanguíneo A? B? AB? O?

**R 5.** Somente o grupo sanguíneo O permitirá a exclusão da paternidade e também da maternidade (troca de criança no berçário ou simulação de maternidade).

**Q 6.** Entre os filhos de casais constituídos por um cônjuge dos grupos sanguíneos AB do sistema ABO e N do sistema MN, e o outro cônjuge dos grupos sanguíneos AB do sistema ABO e MN do sistema MN , quais as proporções esperadas de indivíduos dos grupos sanguíneos abaixo:

AM	ABM	BM
AN	ABN	BN
AMN	ABMN	BMN

**R 6.**

AM =	-	ABM =	-	BM =	-
AN =	0,125	ABN =	0,25	BN =	0,125
AMN =	0,125	ABMN =	0,25	BMN =	0,125

**Q 7.** Uma criança com anemia falciforme necessita de transfusão de sangue. O pai e a mãe dessa criança ofereceram-se prontamente como doadores. Essa oferta deve ser aceita? Por quê?

**R 7.** Não, porque os genitores de uma criança com anemia falciforme são, obrigatoriamente, heterozigotos (*AS*), possuindo, por isso, em seu sangue uma proporção variável de hemoglobina S.

**Q 8.** Nenhum banco de sangue de países escandinavos faz a investigação rotineira de hemoglobina S no sangue de seus doadores. Essa conduta dos hemoterapeutas escandinavos está certa? Ela deve ser estendida aos bancos de sangue brasileiros?

**R 8.** A conduta dos hemoterapeutas escandinavos está certa, mas não deve ser estendida ao Brasil, porque na população brasileira a proporção de pessoas com traço siclêmico é alta.

**Q 9.** Você acha que durante o recrutamento militar, na admissão às Escolas de Educação Física e na seleção de atletas no Brasil dever-se-ia fazer a investigação da hemoglobina S como teste de rotina?

**R 9.** Sim, porque os indivíduos com hemoglobina S estão sob risco alto de crise hemolítica e de infarto de vários órgãos (rins, baço, pulmões, ossos) por bloqueio de aglomerados de células falciformes nos vasos sanguíneos, em consequência de hipoxemia e acidose após esforço físico prolongado.

**Q 10.** Você acha que se deve fazer a pesquisa de hemoglobina S em pacientes negróides ou com eventuais ancestrais negróides que precisam ser submetidos a anestesia geral?

**R 10.** Sim, porque nos indivíduos com hemoglobina S, cuja frequência é alta entre os negróides, a depressão respiratória que acompanha a anestesia geral aumenta os riscos apontados na resposta anterior.

**Q 11.** A investigação da hemoglobina S deve ser restrita a brasileiros com cor de pele escura?

**R 11.** Não, porque é possível o encontro de indivíduos com cor de pele branca que apresentam hemoglobina S, seja porque têm ancestrais negróides, seja porque são imigrantes ou descendentes de imigrantes oriundos de países da Bacia Mediterrânea.

**Q 12.** Sabendo-se que cerca de 8% dos homens negróides e 3% dos homens caucasóides apresentam deficiência de G-6PD, qual a frequência esperada de casos de síndrome de Turner negróides e caucasóides de nossa população que manifestam deficiência dessa enzima?

**R 12.** Entre as pacientes negróides 8%. Entre as caucasóides 3%.

**Q 13.** Uma paciente com a síndrome de Turner e cariótipo 45,X tem grupo sanguíneo Xg(a+), visão normal de cores e hemácias com deficiência de G-6PD. Seu pai e sua mãe têm grupo sanguíneo Xg(a+), visão de cores normal e não apresentam deficiência de G-6PD. Qual a origem do cromossomo X dessa paciente?

**R 13.** O cromossomo X da paciente deve ter origem materna, sendo a mãe heterozigota do gene que determina a deficiência de G-6PD. Se o cromossomo X da paciente tivesse origem paterna, ela não apresentaria deficiência de G-6PD.

**Q 14.** Um paciente com a síndrome de Klinefelter e cariótipo 47,XXY tem grupo sanguíneo Xg(a-), visão de cores normal e G-6PD com atividade normal. Seu pai e sua mãe têm grupo sanguíneo Xg(a-) e G-6PD com atividade normal. Quanto à visão de cores, apenas a mãe do paciente é daltônica (deuteranômala). Visto que a maioria dos casos de síndrome de Klinefelter não se origina de aberrações cromossômicas pós-zigóticas, qual a hipótese mais plausível para explicar o cariótipo anormal desse paciente?

**R 14.** A hipótese mais plausível é a de que o zigoto que deu origem ao paciente foi formado por um espermatozóide com cromossomos sexuais XY e por um óvulo com um único cromossomo X.

**Q 15.** Os dados da questão anterior permitem estabelecer o momento da espermatogênese em que se deu a falta de disjunção dos cromossomos sexuais?

**R 15.** Sim. Primeira divisão meiótica da espermatogênese.

**Q 16.** Um indivíduo com a síndrome de Klinefelter e cariótipo 47,XXY é daltônico como seu pai (protanômalo). A sua mãe tem visão de cores normal. A falta de disjunção dos cromossomos sexuais

ocorreu durante a espermatogênese paterna ou a ovogênese materna? Durante a primeira ou a segunda divisão meiótica?

**R 16.** Durante a espermatogênese paterna, na primeira divisão meiótica, ou durante a ovogênese materna, na segunda divisão meiótica.

**Q 17.** Nenhum banco de sangue de países escandinavos faz a investigação rotineira de G-6PD no sangue de seus doadores. A esmagadora maioria dos bancos de sangue brasileiros também não faz essa investigação. Os hemoterapeutas escandinavos estão certos? E os brasileiros? Por quê?

**R 17.** Os hemoterapeutas escandinavos estão certos. O mesmo não pode ser dito dos brasileiros, porque a frequência de deficiência de G-6PD é alta em nossas populações.

**Q 18.** O avô paterno de um indivíduo é do grupo sanguíneo AB, enquanto seus outros avós são do grupo O. Qual a probabilidade de esse indivíduo ser do grupo sanguíneo: a) A? b) B? c) AB? d) O?

**R 18.** a) 25%; b) 25%; c) nula; d) 50%.

**Q 19.** Um casal constituído por marido do grupo sanguíneo AB e mulher do grupo sanguíneo O tem dois filhos. Qual a probabilidade de esses dois filhos serem:

- a) Ambos do grupo A?
- b) Ambos do grupo B?
- c) Ambos do grupo O?
- d) Um do grupo A e outro do grupo B?
- e) O primeiro do grupo A e o segundo do grupo B?
- f) O primeiro do grupo A?
- g) O primeiro do grupo B e o segundo do grupo A?
- h) O primeiro do grupo B?

**R 19.** a) 25%; b) 25%; c) nula; d) 50%; e) 25%; f) 50%; g) 25%; h) 50%.

**Q 20.** Um homem é heterozigoto de 6 genes pertencentes a cromossomos distintos, isto é, a diferentes grupos de ligação (genótipo  $AaBbCcDdEeFf$ ). Quantos tipos de espermatozóides pode formar esse homem em relação aos 6 pares de alelos em discussão?

**R 20.**  $2^6 = 64$ .

**Q 21.** Se na questão anterior os 6 pares de genes mencionados pertencessem a 3 grupos de ligação, sendo 2 de cada grupo, quantos tipos diferentes de gametas poderiam ser produzidos por esse homem em relação aos 6 pares de alelos, admitindo: a) a inexistência de permuta entre os locos ligados? b) a existência de permuta entre os locos ligados?

**R 21.** a)  $2^3 = 8$ ; b)  $2^6 = 64$ .

**Q 22.** Um homem herdou de sua mãe os genes autossômicos  $A, B, C, D, E$  pertencentes a diferentes grupos de ligação. De seu pai herdou os alelos  $a, b, c, d, e$ . Nas combinações gênicas seguintes assinale aquelas que não podem estar presentes nos espermatozoides do homem em discussão:  $ABCDE, abcde, AbcDd, aBCde, aBCDd, abcdE, aBdEe, AbCdE$ .

**R 22.**  $AbcDd; aBCDd, aBdEe$ .

**Q 23.** Em uma população a frequência de homozigotos  $DD$  é 49%, de heterozigotos  $Dd$  é 42% e de homozigotos  $dd$  é 9%. Os alelos  $D, d$  são autossômicos e se referem à presença de antígeno D do sistema Rh (genótipos  $DD$  ou  $Dd$ ) ou à ausência desse antígeno (genótipo  $dd$ ). Nessa população, qual a frequência esperada de casais: a)  $Rh^+ \times Rh^+$ ; b)  $Rh^- \times Rh^-$ ; c)  $Rh^+ \times Rh^-$ ; d) Marido  $Rh^+ \times$  Mulher  $Rh^-$ ; e) Marido  $Rh^- \times$  Mulher  $Rh^+$ .

**R 23.** a) 82,8%; b) 0,81%; c) 16,38%; d) 8,19%; e) 8,19%.

**Q 24.** Se soubéssemos que as frequências de indivíduos  $DD, Dd$  e  $dd$  da questão anterior haviam sido estimadas a partir de uma amostra de homens, as frequências esperadas dos casais seriam a metade, as mesmas ou um quarto das calculadas acima?

**R 24.** Seriam as mesmas da questão anterior, porque os alelos  $D, d$  são autossômicos e as proporções de indivíduos  $DD, Dd$  e  $dd$  foram dadas em porcentagem.

**Q 25.** As hemácias de uma mulher são  $ARh^+$  e o mesmo acontece com as hemácias de seu marido. Sabendo-se que as hemácias do pai da mulher e da mãe do marido são  $ORh^-$ , pergunta-se qual a probabilidade de esse casal gerar uma criança com hemácias: a)  $ARh^+?$  b)  $ARh^-?$  c)  $ORh^+?$  d)  $ORh^-?$

**R 25.** a) 56,25%; b) 18,75%; c) 18,75%; d) 6,25%.

**Q 26.** Se os genes do sistema ABO estivessem ligados aos do sistema Rh ( $D, d$ ) quais as proporções fenotípicas esperadas na prole de casais como os da questão anterior, admitindo:

a) ausência de permuta?

b) que 20% dos gametas apresentassem permuta?

**R 26.** a) 75% de  $ARh^+$  e 25% de  $ORh^-$ .

b) 66% de  $ARh^+$ , 9% de  $ARh^-$ , 9% de  $ORh^+$  e 16% de  $ORh^-$ .

**Q 27.** Um homem do grupo sanguíneo AB, casado com uma mulher do mesmo grupo que ele, gera um filho que não é do grupo sanguíneo A. Qual a probabilidade de esse filho ser do grupo sanguíneo: a) B? b) AB?

**R 27.** Um casal AB × AB pode gerar filhos dos grupos A, AB ou B com probabilidades  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{2}$  e  $\frac{1}{4}$ , respectivamente. Considerando, porém, que sabemos que o filho gerado pelo casal AB × AB *não é do grupo A* (probabilidade condicional), concluímos:

a)  $P(B | \text{não-A}) = \frac{\frac{1}{4}}{\frac{3}{4}} = \frac{1}{3}$       b)  $P(AB | \text{não-A}) = \frac{\frac{1}{2}}{\frac{3}{4}} = \frac{2}{3}$

**Q 28.** Sabemos que os grupos sanguíneos M, MN e N são explicados como decorrentes de um par de alelos autossômicos *M,N*. Do mesmo modo, os grupos sanguíneos S, Ss e s são explicados como consequência de um par de alelos autossômicos *S,s*. As mulheres Ns (genótipo *NNss*) casadas com homens MNSs (genótipo *MNSs*) que são filhos de casais MS × Ns (*MMSS* × *NNss*) geram indivíduos MNSs e Ns na razão 1: 1. Como interpretar esse resultado?

**R 28.** Que existe ligação, sendo o genótipo dos maridos *MS/Ns*.

**Q 29.** Dentre os 120 filhos de casais MN × MN 24 eram do grupo M, 68 do grupo MN e 28 do grupo N. Essas proporções diferem significativamente de 1: 2: 1?

**R 29.** Não, porque  $\chi^2_{(2)} = 2,400$ ;  $0,30 < P < 0,50$ .

**Q 30.** Dentre 80 filhos de casais formados por maridos cujas hemácias são AXg(a-) e mulheres cujas hemácias são AXg(a+) verificou-se a distribuição abaixo:

Sexo	AXg(a+)	AXg(a-)	OXg(a+)	OXg(a-)	Total
Masculino	13	15	5	4	37
Feminino	14	17	7	5	43
Total	27	32	12	9	80

Sabendo-se que as mães desses 80 indivíduos eram duplamente heterozigotas (genótipo *AOXg<sup>a</sup>Xg*) e que os pais eram heterozigotos em relação ao grupo sanguíneo A (genótipo *AOXgY*) pergunta-se:

- A distribuição dos filhos do sexo masculino segundo os grupos sanguíneos estudados está de acordo com o que se esperava teoricamente?
- A distribuição das filhas segundo os grupos sanguíneos estudados está de acordo com o que se esperava teoricamente?
- Os dados mostram heterogeneidade?

**R 30** a) Sim, porque  $\chi^2_{(3)} = 0,258$ ;  $0,95 < P < 0,98$ .

b) Sim, porque  $\chi^2_{(3)} = 0,828$ ;  $0,80 < P < 0,90$ .

c) Não, porque o qui-quadrado total da amostra é  $\chi^2_{(3)} = 0,933$ ;  $0,80 < P < 0,90$ , o que permite calcular o qui-quadrado para testar heterogeneidade do seguinte modo:

$$\Sigma\chi^2 = 1,086; \Sigma \text{ graus de liberdade} = 6; 0,98 < P < 0,99$$

$$\chi^2 \text{ total} = 0,933; \text{graus de liberdade} = 3; 0,80 < P < 0,90$$

$$\chi^2_{\text{Heter.}} = 0,153; \text{graus de liberdade} = 3; 0,98 < P < 0,98.$$

## REFERÊNCIAS

- Accioly, J. Anemia falciforme. *Arq. Univ. Bahia*. 2: 169-198, 1947.
- Beiguelman, B. Hereditariedade da reação de Mitsuda. *Rev. Bras. Leprol.* 30: 153-172, 1962.
- Beiguelman, B. Taste sensitivity to phenylthiourea and menstruation. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 13: 197-199, 1964.
- Beiguelman, B. *Curso Prático de Bioestatística*. FUNPEC Editora, Ribeirão Preto, 5<sup>a</sup>. ed., 2002.
- Beiguelman, B., Pinto Jr., W., El-Guindy, M.M. & Krieger, H. Factors influencing the level of dapsone in blood. *Bull. W.H.O.* 51: 467-471, 1974.
- Beiguelman, B., Sevá-Pereira, A. & Sparvoli, A.C. Possible discrimination between genotypes of lactase persistence phenotype. *Rev. Brasil. Genet.* 15: 191-197, 1992.
- Daland, G.A. & Castle, W.B. A simple and rapid method for demonstrating sickling of the red blood cells: the use of reducing agents. *J. Lab. Clin. Med.* 33: 1082-1088, 1948.
- Das, S.R. Inheritance of the PTC taste character in man: an analysis of 126 Rárho Brárho families of West Bengal. *Ann. Hum. Genet.* 22: 200-212, 1958.
- Evans, D.A.P., Manley, K.A. & McKusick, V.A. The genetic control of isoniazid metabolism in Man. *Brit. Med. J.* 2: 485-491, 1960.
- Finney, D.H. The detection of linkage. *Ann. Eugen.* 10: 171-214, 1940.
- Fisher, R.A. The detection of linkage with "dominant" abnormalities. *Ann. Eugen.* 6: 187-201, 1935<sub>a</sub>.
- Fisher, R.A. The detection of linkage with recessive abnormalities. *Ann. Eugen.* 6: 339-351, 1935<sub>b</sub>.
- Haldane, J.B.S. & Smith, C.A.B. A new estimate of the linkage between the genes for colour-blindness and haemophilia in man. *Ann. Eugen.* 14: 10-31, 1947.
- Harris, H. & Kalmus, H. The measurement of taste sensitivity to phenylthiourea (PTC). *Ann. Eugen.* 15: 24-31, 1949.
- Ishihara, S. *Tests for colour-blindness*. Kanehara Shuppan Co., Ltd., Tokyo, 3a. ed., 1960.
- Itano, H.A. A third abnormal hemoglobin associated with hereditary hemolytic anemia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 37: 775-784, 1951.
- Itano, H.A. & Neel, J.V. A new inherited abnormality of human hemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 36: 613-617, 1950.
- Landsteiner, K. Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Abl. Bakt.* 27: 357-362, 1900.
- Landsteiner, K. Über Agglutinationserscheidungen normalen menschlichen Blutes. *Wien. Klin. Wschr.* 14: 1132-1134, 1901.
- Landsteiner, K. & Levine, P. A new agglutinable factor differentiating individual human bloods. *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* 24: 600-602, 1927<sub>a</sub>.
- Landsteiner, K. & Levine, P. Further observations on individual differences of human blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* 24: 941-942, 1927<sub>b</sub>.
- Lawler, S.D. & Renwick, J.H. Blood groups and genetic linkage. *Brit. Med. Bull.* 15: 145-149, 1959.

- Lisker, R., Gonzales, B. & Daltauit, M. Recessive inheritance of the adult type of intestinal lactase deficiency. *Amer. J. Hum. Genet.* 27: 662-664, 1975.
- Lisker, R., Briceno, R.P., Zavala, C., Navarrette, J.L., Wessels, M. & Yoshida, A. A glucose-6-phosphate dehydrogenase Gd(-), Castilla variant characterized by mild deficiency associated with drug-induced hemolytic anemia. *J. Lab. Clin. Med.* 90: 754-759, 1977.
- Louderback, A.L., Youne, Y., Fontana, A. & Natland, M. Clinical evaluation of rapid screening test for sickle-cell trait (S<sub>1</sub>) and sickle-cell anemia. *Clin. Chem.* 20: 761-764, 1974.
- Mann, J.D., Cahan, A., Gelb, A.G., Fisher, N., Hamper, J., Tipett, P., Sanger, R. & Race, R.R. A sex-linked blood group. *Lancet* 1: 8-10, 1962.
- Mohr, J. A search for linkage between the Lutheran blood group and other hereditary characters. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 28: 207-210, 1951.
- Morton, N.E. Sequential tests for the detection of linkage. *Amer. J. Hum. Genet.* 7: 277-318, 1955.
- Morton, N.E. Further scoring types in sequential linkage tests, with a critical review of autosomal and partial sex linkage in man. *Amer. J. Hum. Genet.* 9: 55-75, 1957.
- Neel, J.V. The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease. *Medicine* 26: 115-153, 1947.
- Neel, J. V. The inheritance of sickle cell anemia. *Science* 110: 64-66, 1949.
- Pauling, L., Itano, H.A., Singer, S.J. & Wells, I.C. Sickle-cell anemia, a molecular disease. *Science* 110: 543-548, 1949.
- Penrose, L.S. The detection of autosomal linkage in data which consists of pairs of brothers and sisters of unspecified parentage. *Ann. Eugen.* 6: 133-138, 1935.
- Penrose, L.S. A further note on the sib-pair linkage method. *Ann. Eugen.* 13: 25-29, 1946.
- Race, R.R. & Sanger, R. *Blood groups in Man*. Blackwell Scient. Publ., Oxford, 4a. ed., 1962.
- Race, R.R. & Sanger, R. *Blood groups in Man*. Blackwell Scient. Publ., Oxford, 6a. ed., 1975.
- Ramalho, A.S. *As hemoglobinopatias hereditárias: um problema de saúde pública no Brasil*. Editora da Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, 1986.
- Raposo do Amaral, C.M. *A herdabilidade das medidas da região orbiária. Contribuição ao estudo do hipertelorismo e telecanto*. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 1973.
- Renwick, J.H. The mapping of human chromosomes. *Ann. Rev. Genet.* 5: 81-120, 1971.
- Rucknagel, D.L. The biochemical genetics of sickle cell anemia and related hemoglobinopathies. Em Levere, R.D. (Ed.) *Sickle cell anemia and other hemoglobinopathies*. Academic Press, N. York, 1-23, 1975.
- Sahi, T. & Launiala, K. More evidence for the recessive inheritance of selective adult type lactose malabsorption. *Gastroenterology* 73: 231-232, 1977.
- Sahi, T., Isokoski, M., Jussila, J., Launiala, K. & Piörälä, K. Recessive inheritance of adult type lactose malabsorption. *Lancet* 2: 823-826, 1973.
- Smith, C.A.B. The detection of linkage in human genetics. *J. Roy. Stat. Soc. B*, 15: 153-192, 1953.
- Smith, C.A.B. Some comments on the statistical methods used in linkage investigations. *Amer. J. Hum. Genet.* 11: 289-304, 1959.
- Wiener, A.S. *Blood groups and transfusion*. C.C. Thomas, Springfield, Ill., USA, 3a. ed., 1943.
- Yoshida, A. Glucose-6-phosphllate dehydrogenase of human erythrocytes. I -Purification and characterization of normal (B<sup>+</sup>) enzyme. *J. Biol. Chem.* 241: 4966-4976, 1966.
- Yoshida, A. A single aminoacid substitution (asparagine to aspartic acid) between normal (B<sup>+</sup>) and common Negro variant (A<sup>+</sup>) of human glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 57: 835-840, 1967<sub>a</sub>.

Yoshida, A. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase: purification and characterization of Negro type variant (A+) and comparison with normal (B+). *Biochem. Genet.* 1: 81, 1967<sub>b</sub>.

Yoshida, A., Beutler, E. & Motulsky, A.G. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *Bull. W.H.O.* 45: 243-253, 1971.