

CAPÍTULO 5. O EFEITO DA CONSANGÜINIDADE

Quando se estuda o padrão de herança das anomalias recessivas enfatiza-se que, entre os indivíduos afetados por elas, a porcentagem dos que são filhos de casais consangüíneos pode atingir valores muito altos, porque tais casais têm maior probabilidade de gerar filhos homozigotos do que os não-consangüíneos. Mas, se os casamentos consangüíneos aumentam a probabilidade de homozigose em seus filhos, está claro, também, que a elevação da taxa desses casamentos poderá perturbar o equilíbrio de Hardy e Weinberg, ao alterar as freqüências genóticas sem modificar as freqüências alélicas desse sistema. No presente capítulo teremos a oportunidade de analisar o modo pelo qual essa desestabilização do equilíbrio de Hardy e Weinberg ocorre e de abordar outras questões relacionadas ao efeito da consangüinidade. No final ainda abordaremos o fenômeno de aumento da homozigose sem necessidade de consangüinidade, conhecido como *efeito Wahlund*.

Os fundamentos para o entendimento do efeito dos casamentos consangüíneos sobre a composição genótica das populações foram lançados por um número muito restrito de geneticistas na primeira metade do século vinte. Dentre os trabalhos por eles publicados é obrigatório destacar os de Wright (1921,1922,1951), Dahlberg (1929,1938,1948), Haldane e Moshinsky (1939) e Malécot (1948), sem os quais o presente capítulo não poderia ter sido escrito. No Brasil, os estudos sobre consangüinidade foram realizados, predominantemente, por Newton Freire-Maia, que conduziu, sozinho ou com a colaboração de geneticistas oriundos de sua escola, numerosas pesquisas pioneiras nessa área, as quais foram revistas, em boa parte, em uma de suas obras (1974).

AS RESTRIÇÕES AOS CASAMENTOS ENTRE PARENTES

As restrições aos casamentos entre parentes existem não apenas nas sociedades civilizadas, mas também nas primitivas. Nem sempre, porém, os critérios para o impedimento dessas uniões têm ou tiveram por objetivo evitar o maior risco de manifestação de anomalias recessivas. De fato, o Código Civil brasileiro impede o casamento de ascendentes com descendentes e de consangüíneos colaterais até o terceiro grau, o que estende a restrição a irmãos, meios-irmãos e a tios(as) e sobrinhas(os). Contudo,

ele impede, também, o casamento de parentes afins em linha reta, o casamento do(a) adotante com o cônjuge do(a) adotado(a) e do(a) adotado(a) com o cônjuge do(a) adotante, bem como o casamento do(a) adotado(a) com o filho(a) superveniente ao pai ou à mãe adotiva. Evidentemente, ao impedir esses casamentos entre parentes afins o Legislador tinha em mente apenas a organização e a proteção da família.

Nem sempre, porém, os critérios adotados para o impedimento de casamentos entre parentes têm uma base lógica. Assim, por exemplo, durante cerca de um milênio a Igreja Católica proibiu o casamento entre parentes até o sétimo grau, com base no preceito bíblico de que o mundo foi criado em sete dias. Mais tarde, ela passou a proibir os casamentos até o quarto grau tomando como base os quatro elementos, terra água, ar e fogo (Almström, 1958).

Nos países atingidos pelo movimento luterano, as leis canônicas foram abolidas e a proibição dos casamentos entre parentes consanguíneos passou a ser feita de acordo com o Levítico (18:6-18). Dessa maneira, tais proibições atingiram alguns consanguíneos (pai × filha, mãe × filho, irmão × irmã, meio-irmão × meia-irmã, avô × neta, tio × sobrinha, tia × sobrinho) e alguns não-consanguíneos com afinidade próxima (filho × madrasta, sobrinho × esposa do tio, sogro × nora, cunhado × cunhada). Visto que a Bíblia, surpreendentemente, não faz restrição aos casamentos entre primos, verificou-se, nos países que aceitaram a reforma da Igreja, que a frequência de casamentos entre primos em primeiro grau aumentou rapidamente a partir do século dezesseis.

Apesar de existirem restrições aos casamentos consanguíneos, mesmo em sociedades primitivas, existe um fenômeno que nos leva a ter que admitir a sua existência, em alta proporção, em épocas remotas da história da humanidade. É o chamado fenômeno da *perda dos ancestrais*. De fato, se não existissem casamentos consanguíneos todo indivíduo deveria ter dois genitores, quatro avós, oito bisavós, 16 trisavós, 32 tetravós, e, de uma maneira geral 2^n ancestrais, sendo n o número de gerações que antecedem o indivíduo. Se aceitarmos que em cada século houve, em média, quatro gerações, tem-se que admitir a existência de 40 gerações em um milênio, e, também, que, há mil anos, o número de ancestrais de um indivíduo da época atual deveria ser igual a 2^{40} , isto é, 1.099.511.627.776.

Essa estimativa, entretanto, é inverossímil, em vista das informações que temos sobre a pequena população humana terrestre há um milênio. Portanto, a hipótese da

existência de casamentos consangüíneos em alta proporção em eras pregressas é aquela que melhor serve para explicar o fenômeno da perda de ancestrais. Assim, por exemplo, enquanto os filhos de não-consangüíneos têm oito bisavós, os filhos de primos em primeiro grau têm seis e os filhos de primos duplos em primeiro grau têm quatro bisavós. O fenômeno da perda dos ancestrais nos leva, pois, a concluir com Stern (1960) que, do ponto de vista evolutivo, *a fraternidade da espécie humana não é um mero conceito espiritual, mas uma realidade genética.*

No Levítico existem indicações de que entre os povos anteriores e contemporâneos dos antigos hebreus os casamentos incestuosos poderiam não ter sido circunscritos apenas às famílias reais, como as de algumas dinastias do Egito (Figura 1.5). É o que se depreende das restrições que a Lei Mosaica faz no Levítico, 18:26-27, aos casamentos consangüíneos e a outras uniões, com a advertência: "Guardai as minhas leis e os meus mandamentos, e não cometais nenhuma dessas abominações, tanto os naturais quanto os estrangeiros entre vós. Porque todas essas execrações cometeram os que foram, antes de vós, habitantes desta terra, e a contaminaram". Curiosamente, o casamento entre irmãos também foi a regra entre os reis incas (Rothhammer e Cruz-Coke, 1977). Assim, nas onze gerações que antecederam à do rei Huáscar, que Pizarro mandou assassinar em 1532, nove foram de casamentos entre irmãos, uma de casamento de primos em primeiro grau e uma de tia com sobrinho (Figura 2.5).

Quando as populações são muito pequenas, os casamentos consangüíneos podem ocorrer não porque sejam preferenciais, mas porque o tamanho reduzido da população faz com que aumente a probabilidade de parentesco consangüíneo próximo entre os cônjuges. Isso tem sido observado em aldeias localizadas em ilhas, em tribos beduínas e em pequenas comunidades religiosas. Existem comunidades pequenas, entretanto, como as encontradas nos Alpes suíços, em que a frequência de casamentos consangüíneos é bem menor do que a esperada ao acaso, o que indica que, nesses agrupamentos humanos, tais uniões são evitadas.

No cômputo geral, porém, predominam as evidências de que os casamentos consangüíneos não ocorrem aleatoriamente na maioria das populações humanas (Haldane e Moshinsky, 1939; Hajnal, 1963). No Brasil, por exemplo, constatou-se que, entre os casais de primos em primeiro grau, aqueles em que o pai do marido é irmão do pai da mulher

ocorrem mais freqüentemente do que aqueles em que a mãe do marido é irmã da mãe da mulher, o que fala a favor da influência direta ou indireta dos genitores masculinos no casamento de seus filhos (Freire-Maia, 1958; Freire-Maia e Freire-Maia, 1961).

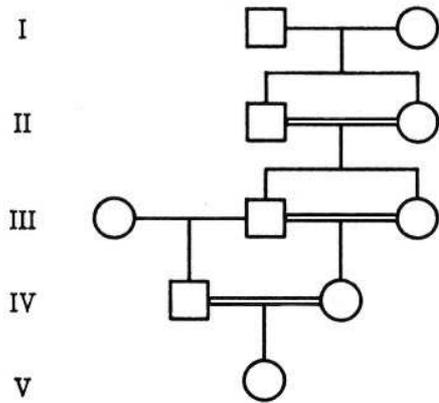


Fig.1.5. Casamentos entre irmãos e meio-irmãos na 18^a. dinastia do Egito (1580-1350 A.C.).

- I-1×I-2 : Sequenenra III × Aahotep
- II-1×II-2 : Aahmes × Ahmes Nefertari
- III-1×III-2: Senseneb × Amenhotep
- III-2×III-3: Amenhotep × Aahotep II
- IV-1×IV-2: Thotmes × Aahmes
- V-1 : Hatsheput

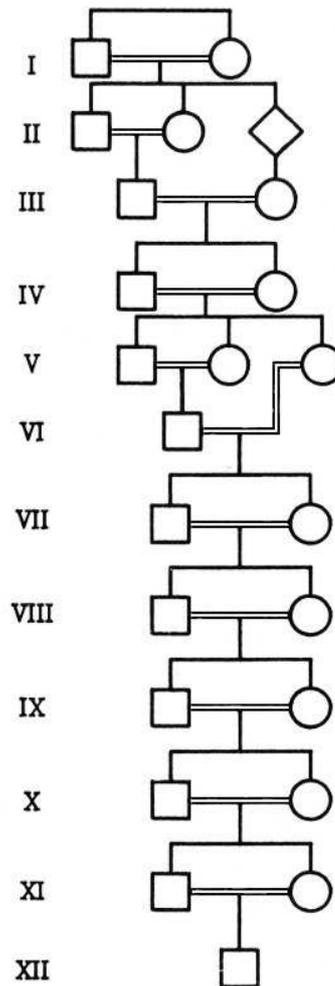


Fig.2.5. Casamentos consangüíneos entre os ancestrais do rei inca Huáscar.

- I-1 × I-2 : Manco Capac × Coya Oello
- II-1 × II-2 : Sinchi Roca × Chimpo
- III-1 × III-2 : Lloque Yupanqui × Anac Varqui
- IV-1 × IV-2 : Mayta Capac × Chimpo Urma
- V-1 × V-2 : Capac Yupanqui × Chimpo Ollo
- VI-1 × V-3 : Inca Roca × Cusi Chimpo
- VII-1 × VII-2 : Yahuar Huacac × Ipavaco
- VIII-1× VIII-2: Viracocha Inca×Yunto Cayan
- IX-1 × IX-2 : Pachacutec Inca Yupanqui × Anahuarque
- X-1 × X-2 : Tupac Inca Yupanqui × Oello Coya
- XI-1 × XI-2 : Huayna Capac × Ravaallo
- XII-1 : Huáscar

É difícil analisar os fatores que determinam a prevalência de casamentos consangüíneos nas populações humanas, mas os de ordem econômica devem influir de modo prioritário, mormente em comunidades rurais, com a finalidade de manter a integridade da propriedade na família sem herdeiros do sexo masculino. Essa solução, aliás, não deixa de ser bíblica, como se pode ler em Números, 36: 10-12: "E as filhas de Salfaad fizeram como lhes tinha sido mandado e Maala, e Tersa, e Helga, e Melca, e Noa, casaram com os filhos de seu tio paterno, da família de Manassés, que foi filho de José; e a possessão que lhes tinha sido adjudicada permaneceu na tribo e família de seu pai".

Na maior parte dos países, entretanto, a tendência atual é a diminuição acelerada das taxas de casamentos consangüíneos, em decorrência do processo de urbanização, com a formação de grandes aglomerados humanos, das conquistas femininas, que tornam a mulher cada vez mais independente, e das facilidades de locomoção e comunicação, que propiciam maior contato entre pessoas de origem diversa. Assim, por exemplo, a Arquidiocese de Florianópolis, que registrava 4,5% de casamentos consangüíneos em 1920, passou a assinalar 1 % desses matrimônios em 1980 (Agostini e Meireles-Nasser, 1986).

COEFICIENTE DE CONSANGÜINIDADE OU COEFICIENTE DE PARENTESCO

O parentesco genético entre dois seres humanos pode ser medido por intermédio da probabilidade de eles terem genes idênticos, herdados de um ancestral comum a ambos, independentemente de tais genes condicionarem fenótipos dominantes ou recessivos, normais ou anômalos. Essa medida do parentesco, ou da correlação genética entre dois indivíduos, é denominada *coeficiente de consangüinidade* ou *coeficiente de parentesco* e, geralmente, indicada pela letra *r*, inicial da palavra inglesa *relationship* = parentesco.

Para entendermos facilmente como se chega ao valor de *r*, consideremos dois primos em primeiro grau, como os indivíduos III-1 e III-2 do heredograma da Fig. 3.5, e suponhamos que, em relação a um par de alelos autossômicos *A,a*, o indivíduo III-1 é heterozigoto (*Aa*). Para calcular a probabilidade de seu primo (ou prima) III-2 também possuir o alelo *a*, por tê-lo herdado de um ancestral comum a ambos, temos que levar em conta que tal ancestral poderia ter sido o avô I-1 ou a avó I-2, já que os primos III-1 e III-2 têm esses dois ancestrais em comum e um desses ancestrais poderia ser heterozigoto *Aa*.

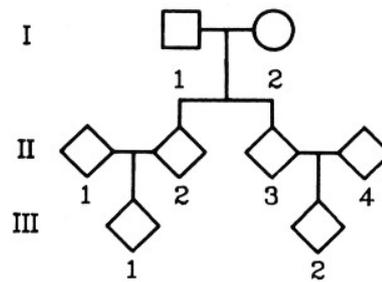


Fig. 3.5. Heredograma de uma genealogia com primos em primeiro grau (III-1 e III-2).

Se o alelo autossômico a presente em III-1 lhe tivesse sido transmitido por seu avô (I-1), tal gene teria percorrido o caminho $I-1 \rightarrow II-2 \rightarrow III-1$. Se esse avô tivesse transmitido idêntico gene a III-2, está claro que o caminho percorrido seria $I-1 \rightarrow II-3 \rightarrow III-2$.

O alelo autossômico a presente em III-1 poderia, entretanto, ter-lhe sido transmitido por sua avó (I-2) e, nesse caso, esse gene teria percorrido o caminho $I-2 \rightarrow II-2 \rightarrow III-1$. E se essa avó tivesse transmitido o mesmo gene a III-2, tal alelo teria percorrido o caminho $I-2 \rightarrow II-3 \rightarrow III-2$.

Considerando que cada passagem de um gene de uma geração a outra é chamado de *passo genético* ou, simplesmente, *passo*, pode-se dizer que cada um dos quatro caminhos apontados para a transmissão do gene a inclui dois passos. Tendo em mente que cada passo tem probabilidade $\frac{1}{2}$, pois $\frac{1}{2}$ é a probabilidade de o alelo a passar de uma geração a outra, fica claro que a probabilidade de o gene a ter sido transmitido pelo avô I-1 aos seus netos III-1 e III-2 é igual a $\left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1}{16}$, pois são quatro os passos existentes nos dois caminhos que esse gene teria que percorrer. Pelo mesmo motivo, tem-se que a probabilidade de o gene a ter sido transmitido pela avó I-2 aos seus netos III-1 e III-2 também é igual a $\frac{1}{16}$. Pode-se, pois, concluir que a probabilidade de o gene autossômico a ter sido transmitido por um ou outro ancestral comum aos dois primos em primeiro grau é igual a $\frac{1}{16} + \frac{1}{16} = \frac{1}{8}$. Visto que essa é a probabilidade de dois primos em primeiro grau herdarem o mesmo alelo

de um ancestral comum a ambos, pode-se dizer, também, que o coeficiente de consangüinidade de primos em primeiro grau é $\frac{1}{8}$, ou seja, $r = \frac{1}{8}$.

Quando existem mais de dois ancestrais em comum, todos eles devem ser levados em conta no cálculo do coeficiente de consangüinidade. Assim, por exemplo, no caso de primos duplos em primeiro grau devemos considerar que tais primos têm quatro ancestrais em comum (I-1, I-2, I-3 e I-4 da Fig. 4.5) e que existem quatro passos que devem ser levados em conta em relação a cada um deles. Desse modo, $r = \frac{1}{4}$ para primos duplos em

primeiro grau, porque $r = \left(\frac{1}{2}\right)^4 + \left(\frac{1}{2}\right)^4 + \left(\frac{1}{2}\right)^4 + \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{4}{16} = \frac{1}{4}$.

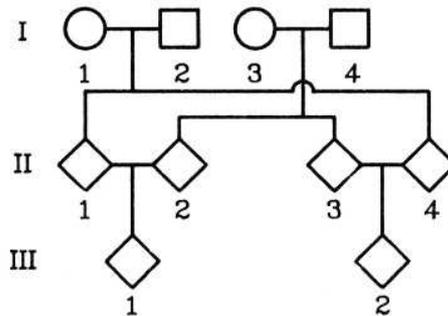


Fig. 4.5. Heredograma de uma genealogia com primos duplos em primeiro grau (III-1 e III-2)

A indicação do cálculo do coeficiente de consangüinidade pode ser resumida pela fórmula $r = \Sigma \left(\frac{1}{2}\right)^N$, na qual N é o número de passos que unem dois consangüíneos a um ancestral comum. Evidentemente, quando dois consangüíneos têm em comum um único ancestral não existe a possibilidade de somatório, de sorte que essa fórmula reduz-se a $r = \left(\frac{1}{2}\right)^N$. Assim, por exemplo, no caso de dois meio-irmãos, a probabilidade de ambos serem portadores de um mesmo gene autossômico por origem comum é $\left(\frac{1}{2}\right)^2 = \frac{1}{4}$, pois há um único ancestral comum a ambos (pai ou mãe) e os meio-irmãos estão ligados a ele por dois passos genéticos.

Usando o mesmo raciocínio para parentes consangüíneos colaterais com outros graus de consangüinidade concluímos que o coeficiente de consangüinidade de irmãos é $\frac{1}{2}$; de tios e sobrinhos é igual ao de meio-irmãos ou de primos duplos em primeiro grau, isto é, $\frac{1}{4}$; de tios e meio-sobrinhos é $\frac{1}{8}$, como no caso de primos em primeiro grau; de primos em segundo grau é $\frac{1}{16}$; de primos em terceiro grau é $\frac{1}{32}$; e assim por diante.

O conhecimento do coeficiente de consangüinidade de parentes colaterais permite constatar que o parentesco genético entre esses consangüíneos está freqüentemente em desacordo com o grau de parentesco estabelecido no Direito Civil brasileiro e no Direito Canônico, porque, em Genética, a contagem dos graus de consangüinidade entre parentes colaterais é diferente daquela utilizada em Direito. Aliás, até 27 de novembro de 1983 as contagens dos graus de consangüinidade colateral em Direito Civil e em Direito Canônico também eram discordantes entre si. A identidade dos dois Códigos a esse respeito somente foi alcançada com a entrada em vigor de um novo texto do Código Canônico (Freire-Maia, 1986). A partir daí, tanto em Direito Civil quanto em Direito Canônico, o grau de consangüinidade entre dois colaterais é a soma do número de gerações contadas nas linhas colaterais ascendente e descendente, tomando como referência o *tronco* da genealogia, isto é, os ancestrais comuns mais próximos dos parentes consangüíneos.

Tem-se, assim, que, em Direito, tanto os irmãos quanto os meio-irmãos são consangüíneos em segundo grau. Tios e sobrinhos são parentes em terceiro grau. Aqueles que, em Genética, são primos em primeiro grau, em Direito são denominados parentes em quarto grau, enquanto que os primos que, em Genética, são ditos de segundo grau, são, em Direito, considerados parentes em quinto grau. Os primos em terceiro grau são considerados parentes em sexto grau à luz do Direito, e assim por diante. Já em relação aos consangüíneos em linha reta sempre houve concordância entre os Códigos Civil e Canônico em considerar os graus de consangüinidade entre dois indivíduos como o número de gerações que os separam. Desse modo, a consangüinidade entre pais e filhos é dita em primeiro grau, entre avós e netos é dita em segundo grau, entre bisavós e bisnetos é dita em terceiro grau e assim por diante.

Essa discordância entre a Genética e o Direito é que faz com que, por exemplo, os meio-irmãos, os primos duplos em primeiro grau e os tios e sobrinhos, com o mesmo parentesco genético, pois possuem, em média, a mesma quantidade de genes idênticos por origem comum ($r = \frac{1}{4}$) sejam classificados diferentemente em Direito. Assim, no Direito Civil e no Direito Canônico, os meio-irmãos são parentes colaterais em segundo grau, os primos duplos em primeiro grau são parentes em quarto grau e os tios e sobrinhos são parentes colaterais em terceiro grau. Por outro lado, de acordo com o Direito Civil brasileiro e com o Direito Canônico não existe diferença quanto ao grau de parentesco entre irmãos ($r = \frac{1}{2}$) e os meio-irmãos ($r = \frac{1}{4}$), que são tratados como parentes em segundo grau. Os primos em primeiro grau ($r = \frac{1}{8}$) e os primos duplos em primeiro grau ($r = \frac{1}{4}$), são, também, tratados do mesmo modo, já que, em ambos os casos, são considerados como parentes em quarto grau.

COEFICIENTE DE CONSANGÜINIDADE E RISCO DE ANOMALIAS RECESSIVAS

Uma das maneiras de demonstrar numericamente que os casais consangüíneos estão, de fato, sujeitos a um risco maior do que os outros de gerar uma criança com uma anomalia recessiva baseia-se no conhecimento do coeficiente de consangüinidade. Assim, por exemplo, consideremos um indivíduo heterozigoto de um gene autossômico a , isto é, Aa , que, em homozigose (aa), determina uma anomalia rara, com incidência estimada em 1 por 40.000. Suponhamos, ainda, que esse heterozigoto deseja casar com uma mulher que não é sua parente consangüínea e quer saber qual a probabilidade de gerar com ela uma criança com a anomalia recessiva determinada pelo genótipo aa .

Se a taxa de casamentos consangüíneos na população da qual procede o heterozigoto for desprezível, diremos que tal probabilidade é estimada em $1/400$, pois a frequência estimada do gene a é $q = \sqrt{\frac{1}{40.000}} = \frac{1}{200}$, de sorte que a frequência estimada de heterozigotos na população é $2pq = \frac{1}{100}$. Sabendo-se que um casal $Aa \times Aa$ tem probabilidade igual a $\frac{1}{4}$ de gerar uma criança homozigota aa , levamos, portanto, em conta

a probabilidade de a mulher ser heterozigota como o seu futuro marido que, com certeza (probabilidade 1) é Aa , bem como a probabilidade de um casal $Aa \times Aa$ gerar uma criança aa ($\frac{1}{4}$). Calculamos, por isso, $1 \cdot \frac{1}{4} \cdot \frac{1}{100} = \frac{1}{400}$ ou 0,0025.

Se, entretanto, o heterozigoto Aa desejasse casar com uma de suas primas em primeiro grau, poderíamos admitir que o gene a , por ser raro, não deve ter entrado na genealogia desse heterozigoto mais de uma vez. Isso equivale a dizer que poderíamos admitir que a ocorrência do gene a em consangüíneos desse heterozigoto Aa teria sempre origem em um ancestral comum a esses parentes. Nesse caso, a informação que daríamos ao heterozigoto consulente é a de que a probabilidade de ele gerar uma criança com o genótipo aa é estimada em $\frac{1}{32}$ ou 0,03125, isto é, 12,5 vezes mais alta do que a que ele estaria sujeito se casasse com uma mulher não-consangüínea dele, pois $\frac{0,03125}{0,0025} = 12,5$.

Realmente, visto que a prima em primeiro grau do heterozigoto Aa tem probabilidade igual a $\frac{1}{8}$ de ser, também, heterozigota Aa por ter recebido o gene a de um ancestral comum a ambos ($r = \frac{1}{8}$), pode-se calcular a probabilidade de um casal de primos em primeiro grau gerar uma criança homozigota aa , dado que um dos cônjuges é, com certeza Aa , resolvendo $1 \cdot \frac{1}{4} \cdot \frac{1}{8} = \frac{1}{32}$. Ao calcularmos, desse modo, a probabilidade de um filho do casal consangüíneo ser homozigoto, dado que um dos cônjuges é, sabidamente, heterozigoto, estamos, pois, na realidade, admitindo a possibilidade de ele ser o que se pode chamar de **autozigoto** ou **isozigoto**, isto é, um homozigoto que possui dois alelos idênticos, derivados de um único gene herdado de um de seus ancestrais.

Se a anomalia recessiva aa tivesse freqüência bem menor na população, digamos a metade (1 : 80.000), a probabilidade de o heterozigoto Aa gerar com sua prima em primeiro grau um filho com o genótipo aa seria, proporcionalmente, ainda maior (17,6 vezes), quando comparada àquela que ele teria em se casando com uma mulher que não lhe é consangüínea. Isso porque essa última teria probabilidade praticamente igual a $\frac{1}{141}$ de ser

heterozigota, de modo que a probabilidade de ela gerar uma criança *aa* com o heterozigoto *Aa* seria igual a $\frac{1}{4} \cdot \frac{1}{141} = \frac{1}{564} = 0,00177$, o que fornece $\frac{0,03125}{0,00177} = 17,6$.

Esse último exemplo serve para ressaltar que a razão entre a probabilidade de encontrar um gene em homozigose em filhos de consangüíneos e a de encontrá-lo desse modo em filhos de não-consangüíneos aumenta com a raridade do gene. Evidentemente, essa razão também aumenta com o grau de consangüinidade dos casais, visto que aqueles com grau de consangüinidade mais próximo têm coeficiente de consangüinidade mais alto. Mais adiante, no tópico sobre "O equilíbrio de Wright", neste mesmo capítulo, teremos a oportunidade de chegar a essas mesmas conclusões a partir de um modelo mais geral.

A essa altura, o leitor atento deve ter percebido que um heterozigoto de um determinado gene autossômico, casado com uma de suas primas em primeiro grau, tem probabilidade muito maior de **não gerar** um filho homozigoto por autozigose de tal gene do que de gerá-lo. Realmente, já vimos que tal indivíduo terá probabilidade de 3% de gerar uma criança autozigota desse gene, pois $\frac{1}{32} \cong 0,03$, o que equivale a dizer que a probabilidade de isso não acontecer será de 97%, porque $1 - 0,03 = 0,97$. Entretanto, quando lembramos que as pessoas são heterozigotas em relação a um grande conjunto de genes, tem-se que a probabilidade de um indivíduo, que é casado com uma de suas primas em primeiro grau, não gerar um autozigoto de pelo menos um dos genes do conjunto diminui à medida que o número dos genes desse conjunto aumenta. Assim, se um indivíduo é heterozigoto de n genes autossômicos e é casado com uma prima em primeiro grau, a probabilidade de nenhum de tais genes estar em autozigose em um dos filhos desse casal é $\left(\frac{31}{32}\right)^n$ e a de *pelo menos um desses genes* ser encontrado nesse estado é $1 - \left(\frac{31}{32}\right)^n$, pois a distribuição dos genótipos dos filhos desse casal em relação a esses genes será dada pelo binômio $\left(\frac{31}{32} + \frac{1}{32}\right)^n$.

Para exemplificar, consideremos um indivíduo que é heterozigoto de cinco genes autossômicos ($n = 5$), cada qual com efeito deletério quando em homozigose. Se esse indivíduo casar com uma de suas primas em primeiro grau, ele passará a ter alta probabilidade de gerar um filho afetado por *pelo menos uma* das cinco anomalias recessivas

determinadas por esses genes, ainda que tais genes sejam muito raros na população, pois a probabilidade de que pelo menos um deles ocorra em autozigosose será 14,7%, pois

$$1 - \left(\frac{31}{32}\right)^5 = 0,147.$$

Antes de encerrar este tópico é importante lembrar que, ao analisarmos casais consanguíneos em relação a um determinado gene, devemos estar atentos para a possibilidade de existir uma indicação de ele ter entrado mais de uma vez na genealogia. Se isso acontecer, a estimativa da probabilidade de ocorrência desse gene no casal não poderá ser o coeficiente de consangüinidade dos cônjuges, como se poderá constatar no exemplo dado na Figura 5.5.

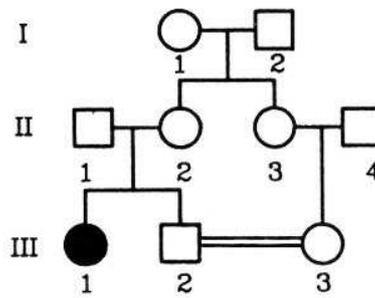


Fig. 5.5. Heredograma de uma genealogia na qual houve ocorrência de uma anomalia recessiva autossômica (III-1).

No heredograma da Figura 5.5, que descreve uma genealogia na qual ocorreu uma anomalia recessiva autossômica monogênica manifestada pela mulher III-1 (aa), fica evidente que o gene a entrou duas vezes em tal genealogia, pois a homozigose de III-1 não teria sido possível se o gene a não estivesse presente em heterozigose tanto em II-1 quanto em II-2, que não têm parentesco consanguíneo entre si. A mulher III-1 é, pois, uma homozigota, mas não uma autozigota. Em vista do exposto, para calcularmos a probabilidade de III-3 ter o gene a em heterozigose, não poderemos tomar o coeficiente de consangüinidade do casal III-2 \times III-3, mesmo porque não sabemos se III-2 é ou não heterozigoto Aa . O que devemos fazer, então, é usar o coeficiente de consangüinidade de II-2 e III-3, isto é da tia, reconhecidamente heterozigota Aa , e de sua sobrinha, o qual é, como sabemos, $\frac{1}{4}$. Por outro lado, visto que não sabemos se o cônjuge III-2 é heterozigoto, temos que calcular a probabilidade de ele ser Aa , dado que ele é filho normal de um casal

reconhecidamente heterozigoto, pois gerou uma filha *aa*. Tal probabilidade é, como sabemos, $\frac{2}{3}$ (probabilidade condicional). Portanto, se o casal III-2 \times III-3 quisesse saber qual a probabilidade de gerar uma criança homozigota *aa*, a qual pode ser autozigota ou não, responderíamos $\frac{1}{24}$, pois calcularíamos $\frac{1}{4} \cdot \frac{2}{3} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{24} \cong 0,04$ ou 4%.

COEFICIENTE DE ENDOCRUZAMENTO

O *coeficiente de endocruzamento*, geralmente simbolizado pela letra *F*, indica a probabilidade de um indivíduo ser homozigoto, em decorrência do encontro, nele, de um par de alelos idênticos, derivados de um único gene herdado de um de seus ancestrais. Em outras palavras, o coeficiente de endocruzamento indica a probabilidade de um indivíduo ser autozigoto de um gene qualquer presente em um de seus ancestrais. Para entendermos o cálculo do coeficiente de endocruzamento tomemos o caso de um indivíduo que é filho de um casal de primos em primeiro grau, como o indivíduo IV.1 da Figura 6.5. Consideremos um par de alelos autossômicos *B,b* e suponhamos que o indivíduo IV. 1 é homozigoto recessivo *bb*.

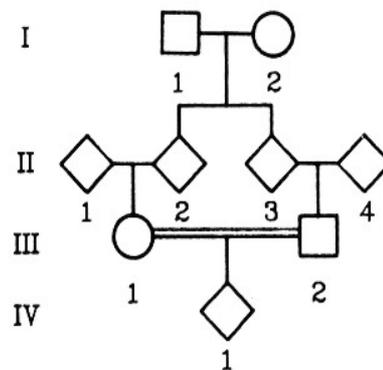


Fig.6.5. Heredograma de uma genealogia de um(a) filho(a) de primos em primeiro grau.

Se quisermos saber qual a probabilidade de o filho de primos em primeiro grau (IV-1) ser homozigoto *bb* por autozigose, teremos que calcular a probabilidade de um alelo *b*, presente em seu bisavô (I-1) ou em sua bisavó (I-2), que são os ancestrais comuns do casal de primos (III-1 \times III-2), genitores de IV-1, ter sido transmitido de modo tal a se encontrar em autozigose em IV-1. Se designarmos o autossomo qualquer que contém o loco do par de alelos *B,b* por *A*, teremos que considerar a possibilidade de o alelo *b* estar em um

dos dois autossomos homólogos A do bisavô I-1, os quais poderemos representar por A^1 e A^2 , bem como a possibilidade de tal alelo estar em um dos dois autossomos homólogos A da bisavó I-2, os quais poderão ser representados por A^3 e A^4 .

Se o alelo b estivesse localizado no cromossomo A^1 , a probabilidade de o filho de primos em primeiro grau IV-1 da Figura 6.5 ser autozigoto bb seria igual a $\frac{1}{64}$, porque seria necessário que o cromossomo A^1 fosse transmitido percorrendo os seguintes dois caminhos:

Caminho 1 : I-1 \rightarrow II-2 \rightarrow III-1 \rightarrow IV-1

Caminho 2: I-1 \rightarrow II-3 \rightarrow III-2 \rightarrow IV-1

Visto que em cada um desses caminhos existem três passos, e que o cromossomo A^1 , portando o alelo b , tem probabilidade $\frac{1}{2}$ de percorrer um passo, está claro que a probabilidade de tal cromossomo efetuar os seis passos dos dois caminhos acima apontados é igual a $\left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{64}$. Tendo em mente, porém, que o alelo b poderia estar localizado no cromossomo A^2 do bisavô I-1 ou no cromossomo A^3 ou A^4 da bisavó I-2, temos que aplicar o mesmo raciocínio a cada uma dessas possibilidades, resultando daí que a probabilidade de autozigose, em cada caso, é, também, igual a $\frac{1}{64}$. Desse modo, concluímos que a probabilidade de um filho de primos em primeiro grau ser autozigoto de um gene autossômico presente em um de seus ancestrais é igual a $\frac{1}{16}$, pois $\frac{1}{64} + \frac{1}{64} + \frac{1}{64} + \frac{1}{64} = \frac{1}{16}$, sendo essa probabilidade o coeficiente de endocruzamento desse indivíduo ($F = \frac{1}{16}$).

Repetindo o mesmo raciocínio para os filhos de casais com outros graus de consangüinidade, inclusive os resultantes de ligações incestuosas, chegar-se-á à conclusão de que o coeficiente de endocruzamento de filhos de:

a) pais com filhas, ou de mães com filhos, ou de irmãos é igual a $\frac{1}{4}$;

b) meio-irmãos, ou de primos duplos em primeiro grau, ou de tios(as) e sobrinhos(as) é igual a $\frac{1}{8}$;

c) tios(as) e meia(o)-sobrinhas(os) é igual a $\frac{1}{16}$, como no caso de filhos de primos em primeiro grau;

d) primos em segundo grau é igual a $\frac{1}{32}$;

e) primos em terceiro grau é igual a $\frac{1}{64}$.

Comparando os valores dos coeficientes de endocruzamento com os coeficientes de consangüinidade é fácil concluir que o coeficiente de endocruzamento em relação a genes autossômicos pode ser calculado rapidamente quando se conhece o coeficiente de consangüinidade dos genitores de um indivíduo, pois $F = \frac{r}{2}$. O coeficiente de endocruzamento também pode ser calculado com base na contagem do número de passos nas linhas de consangüinidade que unem um indivíduo a cada um dos ancestrais comuns a seus genitores. Assim, designando o número de tais passos por N , resolve-se a fórmula

$F = \Sigma \left(\frac{1}{2}\right)^{N-1}$ No caso de filhos de primos em primeiro grau, por exemplo, tem-se

$F = \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{16}$, pois há dois ancestrais comuns a seus genitores e seis passos nas

linhas que os unem a esses ancestrais. No caso de filhos de primos duplos em primeiro

grau, $F = \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{8}$ porque são quatro os ancestrais comuns a seus

genitores e existem seis passos em cada uma das quatro linhas que os unem a eles.

Chamando de a o número de ascendentes que existem nas linhas que unem um filho de consangüíneos a cada um dos ancestrais comuns a seus pais, o valor de F também

poderá ser calculado por intermédio de $F = \Sigma \left(\frac{1}{2}\right)^a$ pois $a = N - 1$, quando N é o número de

passos nas linhas de consangüinidade que unem um indivíduo a um ancestral comum a seus genitores.

Quando um ancestral de um filho de consangüíneos também é filho de consangüíneos, o coeficiente de endocruzamento desse último (F_a) também deve ser levado em conta na fórmula geral. Assim, em relação a tal ancestral deve-se calcular

$(1 + F_a) \left(\frac{1}{2}\right)^{N-1}$ ou $(1 + F_a) \left(\frac{1}{2}\right)^a$.

Na Figura 7.5 foram reunidos heredogramas de genealogias com alguns tipos de casamentos consangüíneos e assinalados os coeficientes de consangüinidade desses casais, bem como os coeficientes de endocruzamento de seus filhos em relação a genes autossômicos.

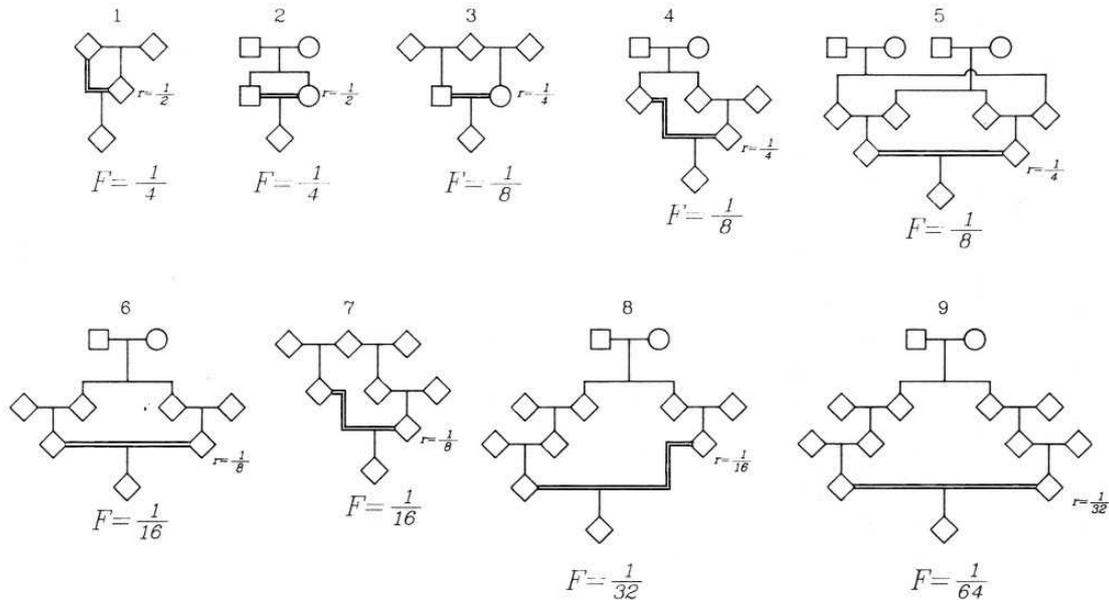


Fig. 7.5. Heredogramas de genealogias em que há casamentos consangüíneos, inclusive incestuosos (r = coeficiente de consangüinidade; F = coeficiente de endocruzamento). 1- pai(mãe) \times filha(o); 2- irmão \times irmã; 3- meio-irmão \times meia-irmã; 4- tio(a) \times sobrinha(o); 5- primos duplos em primeiro grau; 6- primos em primeiro grau; 7- tio(a) \times meia(o) sobrinha(o); 8- primos em segundo grau; 9- primo \times prima em terceiro grau

COEFICIENTE MÉDIO DE ENDOCRUZAMENTO

Se conhecermos as freqüências com que os casais com diferentes graus de consangüinidade ocorrem em uma população, poderemos obter uma estimativa do seu *coeficiente médio de endocruzamento*, o qual pode ser simbolizado por \bar{F} . Numa população predominante católica, como a brasileira, essas freqüências são obtidas de modo relativamente fácil nas paróquias, porque os casamentos consangüíneos requerem autorização do bispo.

Se aceitarmos que, em média, todos os tipos de casais têm a mesma fertilidade, poderemos calcular o coeficiente médio de endocruzamento de uma população a partir da média ponderada obtida com a soma dos produtos dos números dos casais com diferentes

graus de consangüinidade pelos respectivos coeficientes de endocruzamento de seus futuros filhos ou, mais simplesmente, a partir da soma dos produtos das freqüências dos casais com diferentes graus de consangüinidade pelos respectivos coeficientes de endocruzamento de seus futuros filhos.

Para exemplificar, consideremos uma cidade brasileira qualquer (A) na qual, num determinado período, tivessem ocorrido 1.000 casamentos, dos quais 853 (85,3%) entre não-consangüíneos ($F = 0$), 50 (5%) entre primos em terceiro grau ($F = \frac{1}{64}$), 35 (3,5%) entre primos em segundo grau ($F = \frac{1}{32}$), 60 (6%) entre primos em primeiro grau ($F = \frac{1}{16}$) e 2 (0,2%) entre tios(as) e sobrinhas(os) ($F = \frac{1}{8}$). Com base nesses dados estimaríamos o coeficiente médio de endocruzamento da população dessa cidade em $\bar{F} = 0,0059$, porque calcularíamos \bar{F} a partir de qualquer das expressões abaixo:

$$\bar{F} = \frac{\frac{50}{64} + \frac{35}{32} + \frac{60}{16} + \frac{2}{8}}{1.000} = 0,0059 \quad \text{ou} \quad \frac{0,05}{64} + \frac{0,035}{32} + \frac{0,06}{16} + \frac{0,002}{8} = 0,0059.$$

Se na população de outra cidade brasileira, que designaremos por B, tivessem ocorrido, no mesmo período, 800 casamentos, dos quais 624 (78%) entre não-consangüíneos ($F = 0$), 72 (9%) entre primos em terceiro grau ($F = \frac{1}{64}$), 32 (4%) entre primos em segundo grau ($F = \frac{1}{32}$), 64 (8%) entre primos em primeiro grau ($F = \frac{1}{16}$), 6 (0,75%) entre primos duplos em primeiro grau ($F = \frac{1}{8}$) e 2 (0,25%) entre tio(as) e sobrinhas(os) ($F = \frac{1}{8}$), estimaríamos o seu coeficiente médio de endocruzamento em $F = 0,0089$ porque:

$$\bar{F} = \frac{0,09}{64} + \frac{0,04}{32} + \frac{0,08}{16} + \frac{0,0075}{8} + \frac{0,0025}{8} = 0,0089$$

Sabendo-se que o coeficiente de endocruzamento de filhos de casais de primos em quarto grau é $F = \frac{1}{128} = -0,0078$, podemos, pois, dizer que na cidade B o grau médio de consangüinidade de seus casais é um pouco superior ao dos casais de uma população hipotética na qual todos os casamentos se dessem entre primos em quarto grau. Em relação à cidade A dir-se-ia o oposto, isto é, que o grau médio de consangüinidade de seus casais é inferior ao dos casais dessa cidade hipotética.

COEFICIENTE DE ENDOCRUZAMENTO E GENES DO CROMOSSOMO X

Quando o coeficiente de endocruzamento diz respeito a genes do cromossomo X é óbvio que se deve levar em conta apenas as filhas de consangüíneos, pois somente elas possuem, normalmente, dois cromossomos X em seu cariótipo, o que lhes dá a oportunidade de apresentar esses genes em homozigose. Para entender o cálculo do coeficiente de endocruzamento em relação aos genes do cromossomo X, que é, geralmente, simbolizado por F' , consideremos os quatro tipos de casamento entre primos em primeiro grau (Figura 8.5).

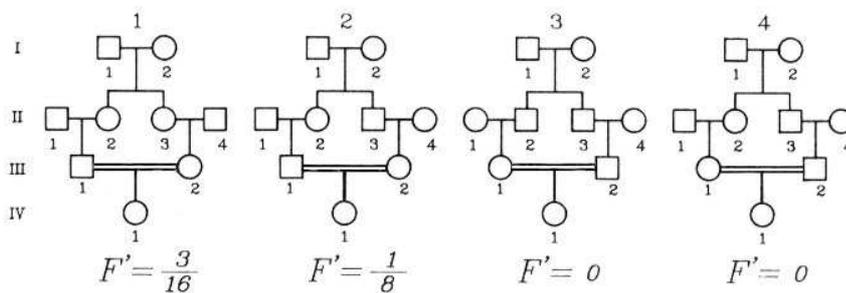


Fig. 8.5. Coeficientes de endocruzamento das filhas de primos em primeiro grau em relação a genes do cromossomo X.

Analisemos, inicialmente, a probabilidade de os dois cromossomos X de uma filha de cada um desses tipos de primos serem do seu bisavô I-1, que é ancestral comum a seus pais. Evidentemente, para que isso aconteça é necessário que o cromossomo X do indivíduo I-1 seja transmitido seguindo dois caminhos:

Caminho 1: I-1 → II-2 → III-1 → IV-1

Caminho 2: I-1 → II-3 → III-2 → IV-1

A observação, ainda que rápida, da Figura 8.5 permite constatar logo que nos heredogramas 2, 3 e 4 não existe a possibilidade de os dois cromossomos X da mulher IV-1 terem sido herdados do bisavô I-1, porque, em tais heredogramas, ao menos um dos caminhos apresenta pelo menos dois homens em sucessão, o que inviabiliza a transmissão do cromossomo X. Desse modo, em relação às genealogias representadas pelos heredogramas 2, 3 e 4 pode-se dizer que é nula a probabilidade de uma filha de primos em primeiro grau (IV-1) ter os genes do cromossomo X de seu bisavô (I-1) em autozigose.

Já na genealogia representada pelo heredograma 1 da Figura 8.5 essa probabilidade é igual a $\frac{1}{8}$, pois existe a certeza de que o cromossomo X do bisavô I-1 foi transmitido às suas filhas II-2 e II-3, podendo-se, ainda, dizer que, se tal cromossomo tiver sido herdado pelo indivíduo III-1, ele será, com certeza, transmitido à mulher IV-1. Portanto, aos passos I-1 → II-2, I-1 → II-3 e III-1 → IV-1 corresponde uma probabilidade 1. A cada um dos três passos restantes dos caminhos 1 e 2 corresponde, evidentemente, uma probabilidade $\frac{1}{2}$ de o cromossomo X do bisavô I-1 ter sido transmitido. Com isso, tem-se que a probabilidade de a mulher IV-1 do heredograma 1 da Figura 8.5 ter os genes do cromossomo X de seu bisavô I-1 em autozigose é igual a $\left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{8}$.

Vejam, agora, qual a probabilidade de os dois cromossomos X da mulher IV-1 de cada um dos heredogramas da Figura 8.5 serem idênticos a um dos dois cromossomos sexuais presentes na bisavó I-2, os quais podem ser designados por X^1 e X^2 . Para que isso aconteça é necessário que o cromossomo X^1 ou o cromossomo X^2 sejam transmitidos percorrendo os dois caminhos seguintes:

Caminho 3: I-2 → II-2 → III-1 → IV-1

Caminho 4: I-2 → II-3 → III-2 → IV-1

Novamente, a simples observação da Figura 8.5 mostra logo que a probabilidade de tal acontecimento é nula nas genealogias representadas pelos heredogramas 3 e 4, porque no caminho 4 existe a sucessão de dois homens, ou seja, ao passo II-3 → III-2 corresponde uma probabilidade zero. Isso permite dizer que as filhas de casais de primos em primeiro grau dos tipos 3 e 4 da Fig.8.5 têm $F' = 0$, visto que elas não podem possuir em duplicata o cromossomo X de seu bisavô I-1, do mesmo modo que não podem possuir em duplicata um dos dois cromossomos X de sua bisavó I-2.

No concernente à genealogia representada pelo heredograma 1 da Figura 8.5, deve-se considerar que, com exceção do passo III-1 → IV-1 do caminho 3, que tem probabilidade 1, cada um de todos os restantes correspondem a uma probabilidade $\frac{1}{2}$. Portanto, a probabilidade de os dois cromossomos X da mulher IV-1 desse heredograma serem X^1 é

igual a $\left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{32}$, pois existem cinco passos com probabilidade $\frac{1}{2}$ nos caminhos 3 e 4 tomados conjuntamente. Obviamente, a probabilidade de os dois cromossomos da mesma mulher IV-1 serem X^2 será, também, igual a $\frac{1}{32}$.

Por isso, recordando que $\frac{1}{8}$ é a probabilidade de os dois cromossomos X dessa mulher serem do bisavô I-1, tem-se que as filhas de casais de primos em primeiro grau do tipo 1 da Figura 8.5 têm coeficiente de endocruzamento em relação a genes do cromossomo X igual a $\frac{3}{16}$, pois $F' = \frac{1}{8} + \frac{1}{32} + \frac{1}{32} = \frac{3}{16}$. Aplicando o mesmo raciocínio na análise da genealogia representada pelo heredograma 2 da Figura 8.5, concluiremos que o valor de F' da mulher IV-1 nele representada é igual a $\frac{1}{8}$, pois $F' = 0 + \frac{1}{16} + \frac{1}{16} = \frac{1}{8}$.

O valor de F' pode ser obtido por intermédio da fórmula $F' = \Sigma(1+F_a)\left(\frac{1}{2}\right)^n$ na qual n é o número de mulheres em cada linha que une os consangüíneos e F_a é O coeficiente de endocruzamento dos ancestrais do sexo feminino.

Na Figura 9.5 foram representados heredogramas de genealogias com alguns tipos de casais com diferentes graus de consangüinidade e assinalados os coeficientes de endocruzamento das filhas desses casais em relação a genes do cromossomo X.

PROBABILIDADE DE OS FILHOS DE CASAIS CONSAGÜÍNEOS SEREM HOMOZIGOTOS

Os filhos de casais consangüíneos podem ser homozigotos por serem autozigotos mas, evidentemente, eles também podem ser homozigotos sem que ocorra autozigose, isto é, os genes em homozigose nos filhos de consangüíneos podem ser oriundos de dois ancestrais e não de um único. Tendo isso em mente, vejamos como calcular a probabilidade de homozigose de filhos de casais consangüíneos considerando um par de alelos autossômicos A, a , que ocorrem na população com freqüências iguais, respectivamente, a p e q , sendo $p + q = 1$.

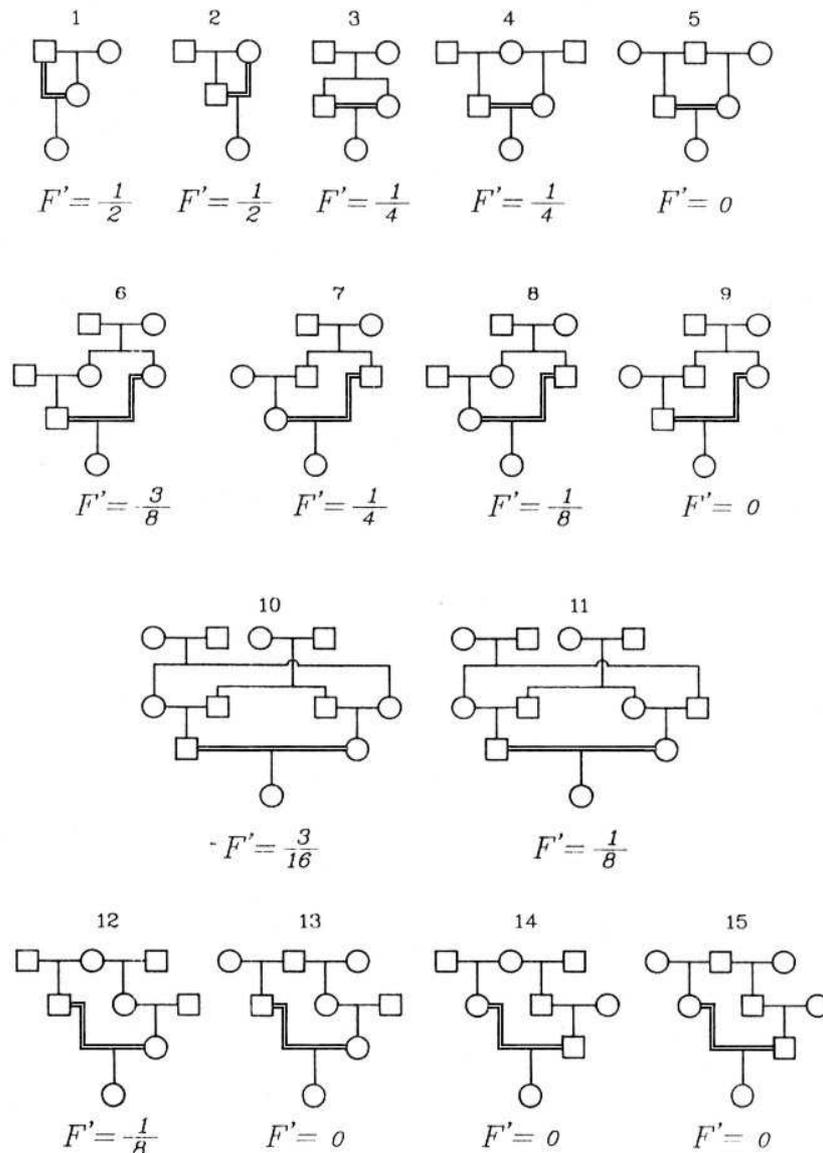


Fig. 9.5. Heredogramas de genealogias que incluem casais consangüíneos, inclusive incestuosos, e coeficientes de endocruzamento em relação a genes do cromossomo X das filhas desses casais. 1- pai \times filha; 2- mãe \times filho; 3- irmãos; 4, 5- meio-irmãos; 6, 9 – tia \times sobrinho; 7, 8 – tio \times sobrinha; 10, 11- primos duplos em primeiro grau; 12, 13 – tio \times meia-sobrinha; 14, 15- tia \times meio sobrinho.

Para calcular a probabilidade de um filho de um casal com um determinado grau de consangüinidade ser homozigoto AA por autozigose temos que conhecer a probabilidade de o alelo A estar presente em um dos ancestrais comuns ao casal consangüíneo. Essa probabilidade é p , pois p é a freqüência do gene A na população. Multiplicando p pelo coeficiente de endocruzamento (F) do filho do casal consangüíneo em estudo, obtemos a

probabilidade de esse indivíduo ser autozigoto AA . Assim, por exemplo, se o casal consanguíneo fosse composto por primos em primeiro grau e a frequência do alelo A fosse igual a 0,80, essa probabilidade seria igual a 0,05, porque $Fp = \frac{1}{16} \cdot 0,80 = 0,05$. Se o casal consanguíneo fosse composto por primos duplos em primeiro grau e a frequência do alelo A continuasse a mesma, teríamos $Fp = \frac{1}{8} \cdot 0,80 = 0,10$.

Se F é a probabilidade de um filho de um casal consanguíneo ser autozigoto de um gene presente em um de seus ancestrais, é claro que $1 - F$ será a probabilidade de isso não ocorrer, isto é, $1 - F$ será a probabilidade de tal filho não ser autozigoto de um gene presente em um dos seus ancestrais. Portanto, para calcular a probabilidade de um filho de um casal consanguíneo ser homozigoto AA sem que haja autozigose, temos que multiplicar a probabilidade p de o gene A encontrar outro alelo A de origem diversa, ou seja, $(1 - F)p \cdot p = (1 - F)p^2$. Em uma população na qual o alelo A tem frequência $p = 0,80$, um filho de um casal de primos em primeiro grau teria, pois, 60% de probabilidade de ser homozigoto AA sem autozigose porque $(1 - F)p^2 = \frac{15}{16} \cdot 0,64 = 0,60$.

Desse modo, pode-se afirmar que a probabilidade de um filho de um casal com um determinado grau de consangüinidade ser homozigoto de um alelo A , cuja frequência na população é p , é igual à probabilidade de ele ser homozigoto por autozigose, isto é, Fp , somada à probabilidade de ele ser homozigoto sem autozigose, isto é, $(1 - F)p^2$ ou, resumidamente,

$$P(AA) = Fp + (1 - F)p^2$$

Tendo em mente que o mesmo raciocínio se aplica ao alelo a pode-se, afirmar, também, que a probabilidade de um casal com determinado grau de consangüinidade ser homozigoto de um alelo a , cuja frequência na população é q , é igual à probabilidade Fq de ele ser homozigoto por autozigose somada à probabilidade $(1 - F)q^2$ de ele ser homozigoto sem autozigose, o que permite escrever

$$P(aa) = Fq + (1 - F)q^2$$

Em conseqüência do exposto, somos levados a concluir que a probabilidade de um filho de um casal com determinado grau de consangüinidade ser heterozigoto em relação a alelos A, a com frequências p e q , respectivamente, na população, é

$$P(Aa) = (1 - F)2pq$$

De fato, o gene A pode estar presente em um dos ancestrais comuns ao casal consanguíneo (probabilidade p), não se encontrar por autozigose com um alelo A idêntico no filho desse casal (probabilidade $1 - F$), mas encontrar-se com um alelo a (probabilidade q). A probabilidade de isso acontecer, isto é, de haver heterozigose, é, pois, $(1 - F)pq$. Por outro lado, o gene a pode estar presente em um dos ancestrais comuns ao casal consanguíneo (probabilidade q), não se encontrar por autozigose com um alelo a idêntico no filho desse casal (probabilidade $1 - F$), mas encontrar-se com um alelo A (probabilidade p) havendo, também neste caso, probabilidade $(1 - F)pq$ de heterozigose. Portanto, a probabilidade total de heterozigose Aa de um filho de um casal com um determinado tipo de consangüinidade passa a ser $P(Aa) = (1 - F)pq + (1 - F)pq = (1 - F)2pq$, como havíamos assinalado acima.

As expressões que indicam as probabilidades de homozigose AA e aa , e de heterozigose Aa de um filho de um casal com determinado tipo de consangüinidade também podem ser apresentadas como abaixo:

$$P(AA) = p^2 + Fpq$$

$$P(aa) = q^2 + Fpq$$

$$P(Aa) = 2pq - 2Fpq$$

porque:

$$P(AA) = Fp + (1 - F)p^2 = Fp + p^2 - Fp^2 = p^2 + Fp(1 - p) = p^2 + Fpq$$

$$P(aa) = Fq + (1 - F)q^2 = Fq + q^2 - Fq^2 = q^2 + Fq(1 - q) = q^2 + Fpq$$

$$P(Aa) = (1 - F)2pq = 2pq - 2Fpq$$

A exposição feita no presente tópico fornece elementos para demonstrar, de outro modo, a razão pela qual os casais consanguíneos estão sujeitos a maior risco do que os não-consanguíneos de gerar uma criança com uma anomalia recessiva. Para exemplificar, consideremos uma anomalia recessiva autossômica monogênica que ocorre em uma população em equilíbrio de Hardy e Weinberg com freqüência igual a 1 por 10.000, ou seja, 0,0001. A freqüência do gene a determinador dessa anomalia será, portanto, estimada como $q = 0,01$, o que equivale a dizer que a freqüência de seu alelo A , determinador de normalidade, é estimada como $p = 0,99$. Desse modo, pode-se afirmar que **um filho de**

primos em primeiro grau corre o risco sete vezes mais alto do que os filhos de casais não-consangüíneos de manifestar a anomalia recessiva em questão. Realmente, enquanto os filhos desses últimos correm o risco de 1:10.000 de manifestar a anomalia recessiva em apreço ($q^2 = 0,0001$), um filho de primos em primeiro grau está sujeito a um risco de 0,0007 de manifestar essa mesma anomalia, pois

$$P(aa) = q^2 + Fpq = 0,0001 + \frac{1}{16} \times 0,99 \times 0,01 = 0,0007$$

Um filho de primos duplos em primeiro grau correria risco mais alto de manifestar a anomalia em questão porque, nesse caso

$$P(aa) = 0,0001 + \frac{1}{8} \times 0,99 \times 0,01 = 0,0013$$

O EQUILÍBRIO DE WRIGHT

As considerações feitas no tópico anterior podem ser generalizadas para populações humanas que tiverem coeficiente médio de endocruzamento (\bar{F}) maior do que zero. Assim, em relação a uma população com \bar{F} diferente de zero não se afirmará que os genótipos AA , Aa e aa decorrentes de um par de alelos autossômicos A,a com freqüências p e q , respectivamente, se distribuem segundo a lei de Hardy e Weinberg, isto é, com $AA = p^2$, $Aa = 2pq$ e $aa = q^2$. Levando em conta o valor de \bar{F} , tais genótipos se distribuirão de acordo com a ***lei do equilíbrio de Wright***, isto é, do seguinte modo:

$$AA = p^2 + \bar{F}pq, \quad Aa = 2pq - 2\bar{F}pq \quad \text{e} \quad aa = q^2 + \bar{F}pq.$$

Esse tipo de equilíbrio genético, que tem seu nome associado ao do insigne geneticista norte-americano Sewall Wright, permite estabelecer duas conclusões importantes para a Genética de Populações. A primeira conclusão é a de que os casamentos consangüíneos são capazes de alterar as freqüências genotípicas, sem afetar, por si só, as freqüências gênicas, pois, se não existir seleção preferencial contra ou a favor de algum genótipo, as freqüências gênicas manter-se-ão constantes, independentemente do coeficiente médio de endocruzamento da população.

Para demonstrar essa conclusão consideremos um par de alelos autossômicos A,a com freqüências, respectivamente, $p = 0,99$ e $q = 0,01$ em uma população que está em equilíbrio de Hardy e Weinberg, isto é, com $\bar{F} = 0$. Em tal população, portanto, os genótipos decorrentes desses alelos serão encontrados com freqüências $AA = p^2 = 0,9801$, $Aa = 2pq = 0,0198$ e $aa = 0,0001$. Se em uma geração dessa população os casamentos

consangüíneos começarem a ocorrer de modo a provocar um coeficiente médio de endocruzamento $\bar{F} = 0,01$, a distribuição genotípica em relação aos alelos A, a passará a ser $AA = p^2 + \bar{F}pq = 0,9802$, $Aa = 2pq - 2\bar{F}pq = 0,0196$ e $aa = q^2 + \bar{F}pq = 0,0002$. Se o coeficiente médio de endocruzamento continuar aumentando, de modo a atingir $\bar{F} = 0,03$, a distribuição genotípica passará a ser $AA = 0,9804$, $Aa = 0,0192$ e $aa = 0,0004$.

Como se vê, apesar de, na população utilizada para exemplo, as freqüências dos alelos A e a serem sempre as mesmas, isto é $p = 0,99$ e $q = 0,01$, as freqüências genotípicas ficaram alteradas com a elevação do coeficiente médio de endocruzamento. Essa alteração consiste no aumento dos homozigotos AA , cuja freqüência passou de 0,9801 para 0,9802 e, em seguida, para 0,9803, e dos homozigotos aa , cuja freqüência passou de 0,0001 para 0,0002 e, depois, para 0,0004, bem como na diminuição dos heterozigotos Aa , cuja freqüência passou de 0,0198 para 0,0196 e para 0,0192.

A segunda conclusão que se pode tirar do equilíbrio de Wright é a de que a freqüência de homozigotos de um determinado gene é diretamente proporcional ao coeficiente médio de endocruzamento e inversamente proporcional à freqüência desse gene. Realmente, no exemplo utilizado, se nos reportarmos ao alelo raro (a) e compararmos a freqüência de homozigotos aa quando $\bar{F} = 0,01$ com aquela que a população mostrou quando $\bar{F} = 0$, notaremos que a primeira freqüência é duas vezes mais alta do que a segunda, pois $\frac{q^2 + \bar{F}pq}{q^2} = \frac{0,0002}{0,0001} = 2$. Em outras palavras, considerando que $\frac{\bar{F}pq}{q^2}$ mede o aumento relativo de homozigotos que uma população apresenta quando $\bar{F} = 0$ passa a $\bar{F} > 0$, pode-se dizer que na população de nosso exemplo os homozigotos aa aumentaram 100% quando \bar{F} passou de zero a 0,01, pois $\frac{\bar{F}pq}{q^2} = 1$ ou 100%. Quando \bar{F} cresceu para 0,03, a freqüência de homozigotos aa passou a ficar quatro vezes mais alta do que a apresentada pela população com $\bar{F} = 0$, isto é, houve um aumento de 300% dos homozigotos, porque $\frac{q^2 + \bar{F}pq}{q^2} = \frac{0,0004}{0,0001} = 4$ e $\frac{\bar{F}pq}{q^2} = \frac{0,0003}{0,0001} = 3$ ou 300%.

Já em relação ao alelo A , o crescimento do coeficiente médio de endocruzamento afetou muito pouco a freqüência de homozigotos, porque esse gene tem freqüência alta na população. Assim, quando \bar{F} passou de zero a 0,01, a freqüência de homozigotos teve um

aumento relativo de apenas 0,01% porque $\frac{\bar{F}pq}{q^2} = \frac{0,0001}{0,9801} = 0,0001$ ou 0,01%. Em razão da frequência alta do gene A , o aumento relativo foi desprezível mesmo quando $\bar{F} = 0,03$, pois foi igual a 0,03%, visto que $\frac{\bar{F}pq}{q^2} = \frac{0,0003}{0,9801} = 0,0003$ ou 0,03%.

Como se vê, tanto no caso de $\bar{F} = 0,01$ quanto no caso de $\bar{F} = 0,03$ o aumento relativo de homozigotos aa foi 10.000 vezes maior do que o de homozigotos AA , pois $\frac{1}{0,0001} = \frac{3}{0,0003} = 10.000$. É por causa desse efeito diferente do coeficiente médio de endocruzamento sobre os genes freqüentes e os raros que, em relação aos polimorfismos genéticos, as taxas de casamentos consangüíneos usualmente encontradas nas populações humanas afetam pouco a distribuição das freqüências genotípicas esperadas segundo a lei de Hardy e Weinberg.

Para demonstrar mais claramente essa última afirmação, consideremos que um pesquisador estivesse estudando a distribuição dos grupos consangüíneos M, MN e N em uma população caucasóide do Sul do Brasil, na qual as estimativas das freqüências dos alelos M e N são, respectivamente, $p = 0,53$ e $q = 0,47$. Consideremos, ainda, que essa população apresente um coeficiente médio de endocruzamento $\bar{F} = 0,02$, que é muito alto para populações dessa região brasileira, as quais, na época atual, apresentam, geralmente, valores de \bar{F} cerca de 50 a 100 vezes menores do que o de nosso exemplo (Bassi e Freire-Maia, 1985; Agostini e Meireles-Nasser, 1986).

Mesmo desconhecendo tão alto valor do coeficiente médio de endocruzamento, as conclusões do pesquisador a respeito da distribuição dos grupos sangüíneos M, MN e N não seriam afetadas, porque a distribuição esperada na população em equilíbrio de Wright ($M = 0,2859$; $MN = 0,4882$; $N = 0,2259$) difere muito pouco daquela esperada em equilíbrio de Hardy e Weinberg ($M = 0,2809$; $MN = 0,4982$; $N = 0,2209$). Ainda que a população estudada mostrasse exatamente os valores esperados em equilíbrio de Wright, seria necessário que a amostra coletada pelo pesquisador fosse muito grande, isto é, de cerca de 10.000 indivíduos, para que se pudesse notar que a distribuição dos grupos sangüíneos M, MN e N se desvia significativamente daquela esperada em equilíbrio de Hardy e Weinberg.

De fato, mesmo que a amostra fosse constituída por 9.000 indivíduos, dos quais 2.573 fossem do grupo M, 4.394 do grupo MN e 2.033 do grupo N, não seria possível rejeitar a hipótese de que a população da qual foi extraída a amostra está em equilíbrio de Hardy e Weinberg porque, com esses dados, estimaríamos $p = \frac{2.573 + 2.197}{9.000} = 0,53$ e $q = 1 - p = 0,47$ e faríamos o cálculo abaixo, obtendo um qui-quadrado inferior ao crítico.

Valores	M	MN	N	Total
Observados (<i>o</i>)	2.573	4.394	2.033	9.000
Esperados (<i>e</i>)	2.528	4.484	1.988	9.000
$\frac{(o-e)^2}{e}$	0,801	1.806	1,019	$\chi^2_{(1)} = 3,626$ 0,05 < P < 0,10

Consideremos, agora, que o pesquisador, em vez de um polimorfismo genético, como o dos grupos sanguíneos M, MN e N, estivesse estudando uma anomalia recessiva autossômica com incidência igual a 1:10.000 nessa mesma população. Nesse caso, o desconhecimento do alto valor de seu coeficiente médio de endocruzamento provocaria grande distorção nos resultados, pois, sem levar em conta que $\bar{F} = 0,02$, isto é, aceitando \bar{F} como igual ou próximo de zero, o pesquisador aceitaria 0,0001 como estimativa de q^2 , de modo que estimaria a freqüência do gene responsável pelo caráter recessivo como sendo $q = 0,01$. Contudo, levando em conta o coeficiente médio de endocruzamento concluiria que a freqüência desse gene é bem menor. De fato, tendo em mente que $0,0001 = q^2 + \bar{F}pq = \bar{F}q + (1 - \bar{F})q^2$ substitui-se \bar{F} por seu valor (0,02), obtendo-se a equação do segundo grau $0,98q^2 + 0,02q - 0,0001 = 0$, cuja raiz positiva fornece $q = 0,004$.

COMPONENTE PANMÍCTICO E COMPONENTE FIXO DA POPULAÇÃO

A expressão da lei do equilíbrio de Wright permite concluir que em certos seres, como muitos vegetais, em que a autofecundação é possível, os heterozigotos desaparecem da população quando esse tipo de reprodução é a regra. Nesse caso extremo de endogamia, a população é rapidamente conduzida à **fixação dos genótipos homozigotos** ou, simplesmente, à **fixação**. Em relação a um par de alelos *A, a* tal população que atinge a fixação mostra apenas os genótipos *AA* e *aa*, cujas freqüências serão iguais a *A* e *a*. Nesse caso, $\bar{F} = 1$.

$$AA = p^2 + \bar{F}pq = p^2 + p(1-p) = p$$

$$Aa = 2pq - 2\bar{F}pq = 2pq - 2pq = 0$$

$$aa = q^2 + \bar{F}pq = q^2 + (1-q)q = q$$

Evidentemente, a fixação dos homozigotos ocorrerá não apenas em relação a um par de alelos, mas afetará todos os locos gênicos. Assim, por exemplo, se considerarmos um outro par de alelos (B, b), encontraremos, quando houver fixação completa, apenas os genótipos BB e bb e, quando eles forem analisados simultaneamente com os alelos A, a poderemos encontrar os genótipos $AABB$, $AAbb$, $aaBB$ e $aabb$, mas não os genótipos $AABb$, $AaBB$, $AaBb$, $Aabb$ nem $aaBb$.

A diminuição dos heterozigotos em conseqüência da endogamia é o princípio empregado na produção de linhagens *isogênicas* de animais e vegetais, porque, a menos que haja mutações, tem-se, numa população estritamente endogâmica, que cada indivíduo acabará por gerar uma prole cujos genes são idênticos aos dele. É o caso das raças de animais de laboratório, obtidas a partir do acasalamento de irmãos durante muitas gerações. Desse modo, fica aumentada não apenas a probabilidade de identidade genética dos indivíduos, isto é, sua isogenicidade, mas, também a sua homozigosidade. Está claro, porém, que o sistema de acasalamento entre irmãos requer maior número de gerações do que a autofecundação para se conseguir o desaparecimento dos heterozigotos.

Aqui é importante lembrar que a manutenção da isogenicidade dos animais de laboratório tem importância crucial para a interpretação dos resultados de pesquisas que visam à avaliação dos efeitos do ambiente, pois, trabalhando com tais animais, os diferentes resultados obtidos serão atribuídos às variações do ambiente, às técnicas adotadas etc., e não às variações genóticas. Na espécie humana, os gêmeos monozigóticos, também se prestam a esse tipo de estudo por causa de sua isogenicidade, mas a isogenicidade de tais gêmeos não é comparável à das linhagens isogênicas animais e vegetais, porque nos gêmeos monozigóticos ela não implica em homozigosidade.

Conhecendo-se o fenômeno da fixação, é possível apresentar o equilíbrio de Wright, não como um desvio da panmixia, como se fez até agora, mas como um desvio da fixação completa, quando $AA = p$ e $aa = q$. De fato, consideremos uma população teórica, com $\bar{F} = 1$, a qual passasse a apresentar um coeficiente médio de endocruzamento entre zero e a unidade ($0 < \bar{F} < 1$). Nesse caso, a freqüência de homozigotos AA deixaria de ser p , pois

diminuiria para $p - (1 - \bar{F})pq$, enquanto a frequência de homozigotos aa passaria de q para $q - (1 - \bar{F})pq$. Disso resulta que a frequência de heterozigotos Aa crescerá de zero para $2(1 - \bar{F})pq$.

É simples demonstrar que as expressões das proporções genóticas sob a forma de desvio da fixação e de desvio da panmixia se equivalem, como se pode ver abaixo:

$$AA = p - (1 - \bar{F})pq = p - pq + \bar{F}pq = p - (1 - p)p + \bar{F}pq = p^2 + \bar{F}pq$$

$$Aa = 2(1 - \bar{F})pq = 2pq - 2\bar{F}pq$$

$$aa = q - (1 - \bar{F})pq = q - pq + \bar{F}pq = q - (1 - q)q + \bar{F}pq = q^2 + \bar{F}pq$$

Um outro modo de expressar o equilíbrio de Wright pode ser conseguido quando consideramos, simultaneamente, o grau de endogamia da população, isto é, o seu coeficiente médio de endocruzamento (\bar{F}) e o seu grau de panmixia, indicado por $1 - \bar{F}$. Dessa maneira, pode-se avaliar um **componente fixo**, decorrente de \bar{F} , e um **componente panmíctico** ($1 - \bar{F}$) da população em estudo. Isso pode ser obtido por intermédio das transformações abaixo:

$$AA = p^2 + \bar{F}pq = p^2 + \bar{F}p(1 - p) = p^2 + \bar{F}p - \bar{F}p^2 = \bar{F}p + (1 - \bar{F})p^2$$

$$Aa = 2pq - 2\bar{F}pq = 2(1 - \bar{F})pq$$

$$aa = q^2 + \bar{F}pq = q^2 + \bar{F}q(1 - q) = q^2 + \bar{F}q - \bar{F}q^2 = \bar{F}q + (1 - \bar{F})q^2$$

A Tabela 1.5 resume a maior parte das considerações feitas neste tópico.

Tabela 1.5 Frequências genóticas esperadas em uma população panmíctica ($\bar{F} = 0$), com fixação completa ($\bar{F} = 1$) e com $0 < \bar{F} < 1$. Nesse último caso são indicados os três modos de representar o equilíbrio de Wright.

Genótipo	$(\bar{F} = 0)$	$(\bar{F} = 1)$	$0 < \bar{F} < 1$		
	Panmixia	Fixação	Desvio da Panmixia	Desvio da Fixação	Componente Fixo e Panmíctico
AA	p^2	p	$p^2 + \bar{F}pq$	$p - (1 - \bar{F})pq$	$\bar{F}p + (1 - \bar{F})p^2$
Aa	$2pq$	0	$2pq - 2\bar{F}pq$	$2(1 - \bar{F})pq$	$2(1 - \bar{F})pq$
aa	q^2	q	$q^2 + \bar{F}pq$	$q - (1 - \bar{F})pq$	$\bar{F}q + (1 - \bar{F})q^2$
Total	$(p+q)^2 = 1$	$p+q = 1$	$(p+q)^2 = 1$	$p+q = 1$	$(p+q)^2 = 1$

O CÁLCULO DA PROPORÇÃO DE FILHOS DE CASAIS CONSANGÜÍNEOS ENTRE HOMOZIGOTOS

Consideremos que, em uma certa população, a frequência de casais com um determinado grau de consangüinidade é c , e que nela ocorra um par de alelos autossômicos A, a com frequências p e q , respectivamente. Levando em conta apenas o alelo a tem-se,

entre os filhos de consangüíneos, cujo coeficiente de endocruzamento é F , que a probabilidade de homozigose aa pode ser calculada por intermédio de $Fq + (1 - F)q^2$. Portanto, entre os filhos de casais com determinado grau de consangüinidade que ocorrem com freqüência c e cujos filhos têm coeficiente de endocruzamento F , a freqüência esperada de homozigotos aa deve ser $c[Fq + (1 - F)q^2]$. Por outro lado, se a população em estudo apresentar coeficiente médio de endocruzamento \bar{F} , ela deverá conter uma freqüência de homozigotos aa que não deve desviar-se significativamente de $\bar{F}q + (1 - \bar{F})q^2$. Daí se pode concluir que, para estimar a proporção esperada de filhos de casais com um determinado grau de consangüinidade entre os homozigotos aa (proporção k) bastará resolver a fórmula:

$$k = \frac{c[Fq + (1 - F)q^2]}{Fq + (1 - F)q^2} = \frac{c[F + (1 - F)q]}{\bar{F} + (1 - \bar{F})q}$$

Assim, por exemplo, se quisermos saber qual a proporção esperada de filhos de primos em primeiro grau entre os homozigotos aa , a fórmula acima passará a ser escrita como abaixo, pois o valor de F será substituído por $\frac{1}{16}$, que é o coeficiente de endocruzamento de filhos de primos em primeiro grau:

$$k = \frac{c(1 + 15q)}{16[\bar{F} + (1 - \bar{F})q]}$$

Quando o valor de \bar{F} é muito baixo, a fórmula geral para calcular a proporção k pode ser mais simplificada ainda, visto que a diferença $1 - \bar{F}$ passará a ser próxima da unidade. Assim, poder-se-á calcular k a partir de:

$$k = \frac{c[F + (1 - F)q]}{\bar{F} + q}$$

Na Tabela 2.5 estão apresentadas as fórmulas de cálculo de k em relação a filhos de casais com diferentes graus de consangüinidade. Tais fórmulas, juntamente com os dados da Tabela 3.5 indicam, claramente, que a proporção k de filhos de consangüíneos entre homozigotos é:

1. diretamente proporcional à freqüência c dos casamentos consangüíneos sob investigação;
2. inversamente proporcional à freqüência do gene que é objeto de estudo;

3. inversamente proporcional ao coeficiente médio de endocruzamento da população.

Tabela 2.5. Fórmulas para calcular a proporção k esperada de filhos de casais com diferentes graus de consangüinidade entre os homozigotos de um gene autossômico a com frequência q .

Casal	\bar{F} Alto	\bar{F} Baixo
Pai × Filha Mãe × Filho Irmãos	$k = \frac{c(1+3q)}{4[\bar{F} + (1-\bar{F})q]}$	$k = \frac{c(1+3q)}{4(\bar{F} + q)}$
Meio irmãos Tio(a) × Sobrinha(o) Primos duplos em 1º. grau	$k = \frac{c(1+7q)}{8[\bar{F} + (1-\bar{F})q]}$	$k = \frac{c(1+7q)}{8(\bar{F} + q)}$
Primos em 1º. grau Tio(a) × Meia(o) sobrinha(o)	$k = \frac{c(1+15q)}{16[\bar{F} + (1-\bar{F})q]}$	$k = \frac{c(1+15q)}{16(\bar{F} + q)}$
Primos em 2º. grau	$k = \frac{c(1+31q)}{32[\bar{F} + (1-\bar{F})q]}$	$k = \frac{c(1+31q)}{32(\bar{F} + q)}$
Primos em 3º. grau	$k = \frac{c(1+63q)}{64[\bar{F} + (1-\bar{F})q]}$	$k = \frac{c(1+63q)}{64(\bar{F} + q)}$

Tabela 3.5. Proporções esperadas (k) de filhos de primos em primeiro grau entre os homozigotos de um gene autossômico com diferentes frequências q , segundo várias taxas de casamento entre primos em primeiro grau (c) e diferentes valores de coeficiente médio de endocruzamento (\bar{F}).

q	$c = 0,005$			$c = 0,01$			$c = 0,02$		
	$\bar{F} = 0,005$	$\bar{F} = 0,01$	$\bar{F} = 0,02$	$\bar{F} = 0,005$	$\bar{F} = 0,01$	$\bar{F} = 0,02$	$\bar{F} = 0,005$	$\bar{F} = 0,01$	$\bar{F} = 0,02$
0,001	0,0529	0,0290	0,0152	0,1058	0,0580	0,0304	0,2116	0,1155	0,0605
0,005	0,0338	0,0226	0,0136	0,0677	0,0452	0,0271	0,1347	0,0899	0,0540
0,01	0,0242	0,0182	0,0122	0,0481	0,0361	0,0241	0,0962	0,0722	0,0482
0,02	0,0163	0,0136	0,0103	0,0326	0,0273	0,0205	0,0653	0,0545	0,0410
0,05	0,0100	0,0092	0,0080	0,0200	0,0184	0,0159	0,0400	0,0368	0,0317
0,10	0,0075	0,0072	0,0066	0,0150	0,0143	0,0132	0,0299	0,0287	0,0265

Se a proporção k de filhos de casais com um determinado grau de consangüinidade entre os homozigotos não for significativamente mais alta do que a frequência c desses casais na população é evidente que a razão $\frac{k}{c}$ também não diferirá significativamente da unidade. A investigação dessa razão com base nos dados da Tabela 3.5 permite notar que, para um determinado coeficiente médio de endocruzamento, a razão $\frac{k}{c}$ é muito mais alta quando o gene em estudo é raro do que quando ele é freqüente, independentemente de a

freqüência de casamentos consangüíneos ser alta ou baixa. Além disso, à medida que aumenta a freqüência do gene sob análise, a razão $\frac{k}{c}$ tende para a unidade.

Realmente, usando os dados da Tabela 3.5, verifica-se que, numa população com coeficiente médio de endocruzamento $\bar{F} = 0,005$, ter-se-á, independentemente de a freqüência de casais de primos em primeiro grau na população ser igual a 0,5 %, 1 % ou 2%, isto é, $c = 0,005$, $c = 0,01$ ou $c = 0,02$, que a proporção k de filhos de primos em primeiro grau entre os homozigotos de um gene com freqüência $q = 0,001$ será 10,6 vezes maior do que a freqüência de casais consangüíneos nessa mesma população, porque:

$$\frac{k}{c} = \frac{0,0529}{0,005} = \frac{0,1058}{0,01} = \frac{0,2116}{0,02} = 10,6$$

Quando, para idêntica comparação, se considera a freqüência do gene como $q = 0,10$, a razão $\frac{k}{c}$ baixa para 1,5, pois:

$$\frac{k}{c} = \frac{0,0075}{0,005} = \frac{0,0150}{0,01} = \frac{0,0299}{0,02} = 1,5$$

e tenderá para a unidade, à medida que a freqüência do gene aumentar.

Uma aplicação importante derivada do conhecimento da proporção de filhos de casais consangüíneos entre homozigotos é a de se poder estimar, com base nessa proporção, a freqüência de genes responsáveis pela manifestação de anomalias recessivas autossômicas monogênicas. Para exemplificar suponhamos que desconhecêssemos que a freqüência de um certo gene autossômico que, em homozigose, determina uma anomalia rara, é $q = 0,005$. Se, entretanto, com base em dados anamnésticos, tivéssemos a informação de que, na população em estudo, 13,47% dos indivíduos com essa anomalia são filhos de primos em primeiro grau ($k = 0,1347$), e que, nessa mesma população, a taxa de casamentos entre primos em primeiro grau é $c = 0,02$, sendo o coeficiente médio de endocruzamento $\bar{F} = 0,005$, resolveríamos a fórmula de k para primos em primeiro grau, apresentada no início deste tópico, em função de q , escrevendo:

$$q = \frac{c - 16k\bar{F}}{16k(1 - \bar{F} - 15c)}$$

e obteríamos $q = 0,005$. Visto que o valor de \bar{F} é muito baixo, poderíamos considerar $1 - \bar{F} = 1$ e chegaríamos, praticamente, ao mesmo resultado a partir da fórmula:

$$q = \frac{c - 16k\bar{F}}{16k - 15c}$$

Outra grande aplicação do conhecimento do valor de k em Genética Médica é a de, por intermédio dele, muitas vezes, podermos obter a indicação de que uma heredopatia recessiva autossômica monogênica, aparentemente homogênea, é, na realidade constituída por mais de uma entidade genético-clínica, isto é, por duas ou mais genocópias. Para demonstrar isso, consideremos uma população com coeficiente médio de endocruzamento $\bar{F} = 0,002$ e taxa de casamentos entre primos em primeiro grau $c = 0,01$, na qual a frequência de recém-nascidos com uma anomalia recessiva autossômica é igual a 1:10.000. Consideremos, também, que 17% dos indivíduos afetados pela anomalia em discussão são filhos de primos em primeiro grau.

Se a análise das irmandades com essa anomalia recessiva apoiar a hipótese monogênica, o nosso primeiro impulso será o de considerar a existência de um único gene (a) responsável por ela e o de estimar que a sua frequência é $q = 0,009$. De fato, com base nos dados à nossa disposição, e a partir da equação $aa = \bar{F}q + (1 - \bar{F})q^2$, podemos calcular:

$$\begin{aligned} 0,0001 &= 0,002q + 0,998q^2 \\ 0,998q^2 + 0,002q - 0,0001 &= 0 \\ q &= \frac{-0,002 + \sqrt{0,000004 + 0,0003992}}{1,996} = 0,009 \end{aligned}$$

Entretanto, se isso fosse verdadeiro, deveríamos esperar que a frequência de filhos de casais de primos em primeiro grau entre os indivíduos afetados pela anomalia fosse $k = 6,49\%$ e não 17%, porque:

$$k = \frac{c(1 + 15q)}{16[\bar{F} + (1 - \bar{F})q]} = \frac{0,01(1 + 0,135)}{16(0,002 + 0,009)} = 0,0625$$

Como explicar, então, o encontro de tão alta taxa de filhos de primos em primeiro grau entre os recém-nascidos que apresentam a anomalia em discussão? Uma hipótese que poderia ser aventada é a de que a taxa estimada de casais de primos em primeiro grau na população ($c = 0,01$) está errada, isto é, que ela constitui uma sub-estimativa do valor real. Assim, se o valor de c estivesse entre 0,026 e 0,027, o valor de k , obtido pela fórmula acima seria 17%. Tal hipótese, contudo, deve ser rejeitada porque ela conduz a um raciocínio incoerente. Realmente, se o valor de c fosse mais alto, isso significaria que na população existem grupos endogâmicos, responsáveis pela ocorrência da anomalia na população.

Entretanto, se isso fosse verdadeiro, dever-se-ia aceitar que a frequência do gene em discussão é mais alta do que a estimada, pois para obter essa estimativa somente deveríamos levar em conta esses grupos endogâmicos nos quais o eventual gene *a* ocorre e não a população geral. Mas, se a frequência do gene *a* fosse alta, o valor de *k* esperado deveria ser baixo e não tão alto como o encontrado, o que invalida o raciocínio anterior.

O melhor, portanto, é aceitar uma outra hipótese, segundo a qual se supõe a existência de genocópias responsáveis pela manifestação da anomalia em discussão. Assim, por exemplo, se considerássemos que a anomalia recessiva autossômica em apreço é determinada por dois genes não alelos (*a* e *b*) em homozigose, que ocorrem com igual frequência na população ($q_1 = q_2$), teríamos que a incidência de recém-nascidos *aa* seria igual a 1: 20.000 ou 0,00005, o mesmo ocorrendo com a incidência de recém-nascidos *bb*. Em consequência disso, diríamos que $q_1 = q_2 = 0,006$, pois:

$$\begin{aligned}
 aa = bb &= \bar{F}q + (1 - \bar{F})q^2 \\
 0,00005 &= 0,002q + 0,998q^2 \\
 0,998q^2 + 0,002q - 0,00005 &= 0 \\
 q &= \frac{-0,002 + \sqrt{0,000004 + 0,0001996}}{1,996} = 0,006
 \end{aligned}$$

Com base nos valores de q_1 e q_2 podemos calcular a proporção *k* esperada de filhos de primos em primeiro grau dentre os homozigotos *aa* e *bb*, e verificar que, em cada caso, ela é igual a 8,45%. Disso resulta que 16,9% é a proporção esperada de homozigotos *aa* e *bb* que são filhos de tais casais. Visto que esse valor é praticamente igual ao valor observado (17%), toma-se plausível aceitar a hipótese da existência de genocópias para explicar o excesso de filhos de consangüíneos entre os homozigotos.

CÁLCULO DA PROPORÇÃO DE FILHOS DE CASAIS DE PRIMOS EM PRIMEIRO GRAU ENTRE HOMOZIGOTOS QUANDO NÃO SE CONHECE O COEFICIENTE MÉDIO DE ENDOCRUZAMENTO DA POPULAÇÃO

Os casamentos entre primos em primeiro grau costumam ser acontecimentos bem mais freqüentes do que as ligações incestuosas, os casamentos entre tios(as) e sobrinhas(os) e os casamentos entre primos duplos em primeiro grau. Em vista disso, e por ser difícil a averiguação dos casamentos de indivíduos com consangüinidade mais distante do que a de

primos em primeiro grau, costuma-se aceitar que, nas populações com coeficiente médio de endocruzamento baixo, a maioria dos casais consangüíneos é de primos em primeiro grau.

Tendo isso em mente, quando não é possível conhecer o valor do coeficiente médio de endocruzamento de uma população, apesar de desconfiarmos que ele é baixo, poderemos obter uma estimativa da proporção k de filhos de casais de primos em primeiro grau sem levar em conta o valor de \bar{F} . Tal estimativa será tanto mais próxima daquela obtida com o concurso de \bar{F} quanto menor for o coeficiente médio de endocruzamento da população. Para demonstrar como isso pode ser feito, suponhamos que conhecemos a freqüência c com que os casais de primos em primeiro grau ocorrem na população, bem como a freqüência q de um gene autossômico a que, em homozigose, determina uma anomalia. Visto que a probabilidade de um filho de primos em primeiro grau ser homozigoto de um gene com freqüência q é $\frac{q}{16}(1+15q)$ porque:

$$Fq + (1-F)q^2 = \frac{q}{16} + \frac{15}{16}q^2 = \frac{q}{16}(1+15q)$$

pode-se concluir que, se a freqüência de casais de primos é c , a freqüência esperada de homozigotos aa que são filhos de casais de primos será $\frac{cq}{16}(1+15q)$.

Por considerarmos que, praticamente, todos os casais consangüíneos são casais de primos em primeiro grau, $1-c$ será a freqüência dos casais restantes, entre os filhos dos quais a probabilidade de encontro de homozigotos é q^2 . Disso resulta que $(1-c)q^2$ será a freqüência esperada dos homozigotos aa que não são filhos de casais de primos em primeiro grau. Desse modo, a freqüência total de homozigotos aa esperada na população será:

$$\frac{cq}{16}(1+15q) + (1-c)q^2$$

expressão essa que pode ser reduzida a $\frac{cq(1-q) + 16q^2}{16}$.

Em conseqüência disso, a proporção k esperada de filhos de primos em primeiro grau entre os homozigotos poderá ser calculada a partir de $k = \frac{c(1+15q)}{c(1-q) + 16q}$, porque:

$$k = \frac{\frac{cq}{16}(1+15q)}{\frac{cq(1-q)+16q}{16}} = \frac{c(1+15q)}{c(1-q)+16q}$$

Evidentemente, essa fórmula também pode servir para estimar a frequência de genes responsáveis por anomalias recessivas autossômicas, bastando, para isso, resolvê-la em função de q . Assim, por exemplo, consideremos que tivéssemos observado que 7,5% dos pacientes com uma determinada anomalia recessiva são filhos de casais de primos em primeiro grau ($k = 0,075$) e que, na população à qual pertencem esses pacientes, esses casais de primos ocorrem com frequência igual a 0,6% ($c = 0,006$). Se não soubéssemos que o coeficiente médio de endocruzamento dessa população é $\bar{F} = 0,0004$, poderíamos resolver

$$q = \frac{c(1-k)}{16k - (15+k)c}$$

e assim, estimar em $q = 0,005$ a frequência do gene responsável pela anomalia recessiva em estudo. Se tivéssemos levado em conta o valor de \bar{F} e estimado q a partir da fórmula

$$q = \frac{c - 16k\bar{F}}{16k(1-\bar{F}) - 15c},$$

apresentada no tópico anterior, teríamos chegado, praticamente, à mesma estimativa.

Consideremos, agora, uma situação em que o valor de \bar{F} não é tão baixo, digamos $\bar{F} = 0,005$, e que 13,5% dos pacientes com uma determinada anomalia recessiva são filhos de casais de primos em primeiro grau ($k = 0,135$), enquanto na população geral a frequência desses casais é 2% ($c = 0,02$). Nesse caso, o desconhecimento do coeficiente médio de endocruzamento conduziria a uma estimativa muito alta da frequência do gene, pois, por intermédio da fórmula que não leva em conta \bar{F} obteríamos $q = 0,009$, enquanto que pela fórmula que leva em conta o coeficiente médio de endocruzamento obteríamos $q = 0,005$.

O problema de estimar a proporção de filhos de casais de primos em primeiro grau entre homozigotos, quando não se conhece o coeficiente médio de endocruzamento, pode ser tratado de outra forma. Para demonstrá-la, consideremos um gene autossômico a que, em homozigose, determina uma anomalia rara. Se esse gene tiver frequência q e seu alelo A tiver a frequência $p = 1 - q$, poderemos escrever que a probabilidade de ocorrência de um heterozigoto Aa na população será $2pq$ e que a probabilidade de um primo desse

heterozigoto ser, também, heterozigoto do gene raro a é $\frac{1}{8}$, que é o coeficiente de consangüinidade de primos em primeiro grau.

Desse modo, a probabilidade de um casal de primos em primeiro grau ser heterozigoto ($Aa \times Aa$) é $\frac{2pq}{8} = \frac{pq}{4}$ e, nesse caso, tal casal terá probabilidade igual a $\frac{1}{4}$ de gerar um filho homozigoto aa . Portanto, a probabilidade de um casal de primos em primeiro grau dessa população ser heterozigoto do gene raro a e gerar uma criança homozigota aa é $\frac{pq}{4} \cdot \frac{1}{4} = \frac{pq}{16}$. Em conseqüência disso, pode-se, pois, dizer que, se a freqüência de casais de primos em primeiro grau na população for c , a freqüência esperada de homozigotos aa gerados por esses casais será $\frac{cpq}{16}$.

Entre os casais não consangüíneos, que aceitamos como tendo freqüência $1 - c$, por considerarmos que, praticamente, todos os casais consangüíneos são de primos em primeiro grau, a probabilidade de um casal ser heterozigoto ($Aa \times Aa$) e ter um filho homozigoto aa é, como, se sabe, $2pq \cdot 2pq \cdot \frac{1}{4} = p^2q^2$. Portanto a freqüência esperada de homozigotos aa gerados por casais não consangüíneos passa, nesse caso, a ser estimada por intermédio de $(1 - c)p^2q^2$, enquanto que a freqüência total de homozigotos aa esperada na população passa a ser estimada por $\frac{cpq}{16} + (1 - c)p^2q^2$.

Com esses elementos, a fórmula da proporção k de filhos de casais de primos em primeiro grau esperada entre os homozigotos aa pode ser escrita como:

$$k = \frac{c}{c + 16pq(1 - c)}$$

porque $k = \frac{\frac{cpq}{16}}{\frac{cpq}{16} + p^2q^2(1 - c)} = \frac{c}{c + 16pq(1 - c)}$.

Quando conhecemos k e c , essa fórmula também pode servir para estimar a freqüência q de um gene que em homozigose determina uma anomalia autossômica, pois ela pode ser transformada na equação do segundo grau, apresentada abaixo, depois que a freqüência p é substituída por $1 - q$:

$$16q^2(kc - k) + 16q(k - kc) - c(1 - k) = 0$$

Usando os mesmos dados do exemplo em que $k = 0,075$ e $c = 0,006$ numa população em que $\bar{F} = 0,0004$, a raiz positiva dessa equação nos forneceria, aproximadamente, $q = 0,005$, isto é, a mesma estimativa que obteríamos com a fórmula que leva em conta o valor de \bar{F} . Contudo, se \bar{F} não for tão baixo, mas, digamos, $\bar{F} = 0,005$, como no exemplo dado anteriormente, o desconhecimento desse coeficiente conduzirá a uma super-estimativa da frequência do gene em estudo. Assim, por exemplo, no caso de $k = 0,135$ e $c = 0,02$, a frequência do gene a seria estimada como $q = 0,008$, ao passo que, levando em conta $\bar{F} = 0,005$, obtemos $q = 0,005$.

EQUIVALENTE LETAL

Os casamentos consangüíneos não são incluídos entre os fatores evolutivos (*mutação, seleção, deriva genética, migração*) porque eles não podem por si só contribuir para o aumento ou a perda de genes de uma população. De fato, visto que os casamentos consangüíneos apenas alteram as frequências genotípicas, mas não as gênicas, eles não podem contribuir para a *evolução* de uma espécie, pois a evolução implica, obrigatoriamente, na *substituição de um conjunto gênico de uma espécie por outro conjunto*.

É evidente, porém, que, ao aumentar a probabilidade de homozigose, os casamentos consangüíneos aumentam a probabilidade de eliminação de genes que, ao determinar doenças recessivas, ficam sujeitos à seleção mais intensa do que seus alelos, promovendo, assim, *indiretamente*, alterações das frequências gênicas. Foi o conhecimento dessa realidade que levou o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 1946, o geneticista norte-americano Hermann Joseph Muller, a utilizar os casamentos consangüíneos para estimar, pela primeira vez, o número de genes que os seres humanos possuem em heterozigose e que, quando em homozigose, determinam a morte de um indivíduo (Muller, 1948, 1956).

A estimativa de Muller baseou-se em dados familiares coletados por Arner (1908), nos quais constatou que 83,2% dentre 672 filhos de casais de primos em primeiro grau alcançaram os 20 anos de idade, atingindo, portanto, idade reprodutiva, ao passo que uma porcentagem maior (88,4%) de 3.184 filhos de casais não-consangüíneos chegou até essa idade. Esses filhos de casais não-consangüíneos tomados para comparação eram sobrinhos

dos cônjuges consangüíneos, para que os efeitos do ambiente pudessem ser considerados como equivalentes nos dois grupos estudados.

Comparando a taxa de sobrevivência dos filhos de primos em primeiro grau com a dos filhos de não-consangüíneos, estimou Muller (1948,1956) que a viabilidade relativa dos primeiros era 94%, pois $\frac{83,2}{88,4} = 0,94$. Isso equivale a dizer, portanto, que 6% dos filhos de casais de primos em primeiro grau haviam falecido antes da idade reprodutiva, em decorrência do efeito de genes que se encontravam em homozigose por causa desse tipo de consangüinidade.

Por ser o coeficiente de endocruzamento (F) dos filhos de casais de primos em primeiro grau igual a $\frac{1}{16}$, considerou Muller que os 6% de óbitos até os 20 anos de idade que observou entre os filhos desses casais seriam causados pela autozigose de $\frac{1}{16}$ dos genes deletérios que ocorrem em heterozigose na população composta de indivíduos viáveis. Em outras palavras, o efeito desses genes deveria ser 16 vezes maior do que aquele que foi capaz de ser avaliado, de sorte que, se pudesse haver um coeficiente de endocruzamento $F = 1$, o efeito desses genes deveria corresponder a, aproximadamente, um letal por gameta, pois $16 \times 0,06 = 0,96 \cong 1$.

Com base nesse raciocínio, Muller concluiu que os gametas humanos conteriam aquilo que, em seguida, veio a ser chamado de *equivalente letal*, isto é, um gene com efeito letal quando em homozigose ou um conjunto de genes que podem, cada um deles, determinar a morte de uma certa proporção de homozigotos e que, se distribuídos em homozigose em diferentes indivíduos teriam o efeito global de um letal. Por outro lado, se existisse um equivalente letal por gameta, os zigotos que dão origem aos seres humanos deveriam, segundo Muller (1956), conter dois equivalentes. Como se vê, um equivalente letal tanto pode corresponder a um único gene com efeito letal em homozigose quanto, por exemplo, a 5 genes, cada qual com 20% de probabilidade de causar morte quando em homozigose, ou a 20 genes, cada qual com apenas 5% de probabilidade de causar a morte dos homozigotos, e assim por diante.

O trabalho pioneiro de Muller estimulou a realização de outro por Morton, Crow e Muller (1956), no qual foram levados em conta dados coletados na França por Sutter e

Tabah (1952,1953) sobre natimortalidade e mortalidade neonatal, infantil e juvenil dos filhos de casais de primos em primeiro grau e de casais não-consangüíneos, além dos dados de Arner (1908) e de informações ainda mais antigas (Bemiss, 1858), obtidas nos Estados Unidos. Esse trabalho de Morton, Crow e Muller (1956), no qual foi criada a designação equivalente letal, permitiu-lhes estimar que os seres humanos possuiriam, em média, de 3 a 5 equivalentes letais em heterozigose. Posteriormente, Morton (1960) criou o conceito de *equivalente detrimental*, para designar o efeito de genes deletérios que produzem anomalias, mas que não são avaliados pela mortalidade. Nesse trabalho, após analisar dados obtidos por Schull (1958) no Japão, Sutter (1958) na França, Slatk, Reis e Hoene (1958) nos Estados Unidos, Bõök (1957) na Suécia, além de dados mais antigos obtidos por Bemiss (1858) nos Estados Unidos, Morton chegou à conclusão de que nos seres humanos existem, em média, 3 equivalentes deletérios por zigoto.

OS CASAMENTOS CONSANGÜÍNEOS E O ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Regra geral, os noivos que são parentes consangüíneos e buscam aconselhamento genético não estão interessados em saber o risco que correm de ter um filho que manifeste uma heredopatia específica, pois, na maioria das vezes, desconhecem a ocorrência de doenças genéticas em seus ancestrais ou colaterais. O que eles desejam saber é se, de fato, correm maior risco de gerar crianças com anomalias genéticas ou com menor desenvolvimento físico e mental do que os filhos de casais não-consangüíneos. Como dar a esses casais uma resposta razoável, se não conhecemos as freqüências gênicas da maioria das doenças recessivas nem em nossa nem em outras populações humanas? Por outro lado, como levar em conta a grande variabilidade da gravidade das manifestações clínicas dessas heredopatias?

Uma solução para esse problema pode ser buscada nos trabalhos de Morton, Crow e Muller (1956) e Morton (1960), segundo os quais existe uma relação exponencial entre o efeito do endocruzamento (M) e o coeficiente de endocruzamento (F), a qual pode ser expressa por:

$$M = 1 - e^{-(A+BF)}$$

Nessa equação M indica a taxa de mortalidade precoce e morbidade, e é a base dos logaritmos neperianos, A é a estimativa do dano global, isto é, do dano genético e não-genético, sofrido pelos filhos de não-consangüíneos, isto é, com $F = 0$, B é a estimativa do

número médio de equivalentes letais e detrimenais por gameta que se expressam nos filhos de consangüíneos e F é o coeficiente de endocruzamento. Nas populações com alto nível de vida, nas quais a taxa de mortalidade infantil e juvenil é muito baixa, pode-se aceitar que A seja a estimativa do dano genético sofrido pelos filhos de não-consangüíneos.

Tendo em mente que $A + BF$ é uma regressão, na qual A é o intercepto e B é o coeficiente de regressão, pode-se estimar, para diferentes valores de F , o aumento do risco de mortalidade precoce e morbidade ao qual estão sujeitos os filhos de consangüíneos, em consequência de homozigose de genes deletérios. Para isso basta obter a diferença entre $1 - e^{-(A+BF)}$ e $1 - e^{-A}$.

Tomemos um exemplo numérico para ilustrar essa afirmação, considerando os dados de Freire-Maia (1984) sobre a população brasileira de classe média e alta, para a qual estimou $B = 2$, pois aceitou a existência de 1,5 equivalente letal e 0,5 equivalente detrimenais por gameta, e $A = 0,22$. Com base nesses dados podemos informar aos casais de primos em primeiro grau ($F = \frac{1}{16}$) que seus filhos correm um risco de mortalidade precoce e morbidade 9% mais alto do que o dos filhos de não-consangüíneos, porque calculamos:

$$1 - e^{-(0,22 + 2 \cdot \frac{1}{16})} - (1 - e^{-0,22}) = 0,2918 - 0,1975 = 0,0943 \cong 9\%.$$

Aos casais formados por primos duplos em primeiro grau ou por tio(a)-sobrinha(o), isto é, com $F = \frac{1}{8}$, podemos informar, com base nesses mesmos dados, que seus filhos correm um risco de mortalidade precoce e morbidade 18% mais alto do que o dos filhos de não-consangüíneos, porque, nesse caso, calculamos

$$(1 - e^{-(0,22 + 2 \cdot \frac{1}{8})}) - (1 - e^{-0,22}) = 0,3750 - 0,1975 = 0,1775 \cong 18\%.$$

À medida que o coeficiente de endocruzamento diminui, cai bastante a diferença entre os riscos de mortalidade e morbidade em filhos de consangüíneos e de não-consangüíneos, decorrentes da expressão de genes recessivos. Assim, com base nos dados de Freire-Maia (1984), esse risco seria menos do que 3% mais alto para os filhos de primos em terceiro grau do que para filhos de não-consangüíneos.

De acordo com Morton (1978), no aconselhamento genético dado a casais consangüíneos, deve-se levar em conta, ainda, que os filhos desses casais estão sujeitos a risco mais alto de manifestar deficiência mental do que os filhos de não-consangüíneos.

Segundo ele, esse risco para os filhos de casais normais não-consangüíneos é de 1,2%, enquanto que para os filhos de primos em primeiro grau, também normais, é de 6,2 %.

O EFEITO WAHLUND

O termo isolado é comumente empregado em Genética para definir um conjunto humano que está separado dos outros por alguma barreira, seja ela geográfica, política, sócio-econômica, religiosa ou cultural, que impede ou dificulta a troca de genes com outro conjunto, por intermédio do casamento de seus elementos. Nessa definição está implícito, pois, que, na espécie humana, também existem mecanismos de isolamento que impedem o intercâmbio de genes entre populações que vivem na mesma área geográfica.

Os efeitos genéticos resultantes do isolamento dependem do tamanho dos isolados. Se uma população for dividida em isolados grandes, o resultado desse isolamento (*efeito Wahlund*) será semelhante ao dos casamentos consangüíneos, isto é, haverá aumento da freqüência de homozigotos na população (Wahlund, 1928). Em outras palavras, quando a população é dividida em grandes isolados, o isolamento não terá efeito evolutivo, pois somente haverá alteração das freqüências genotípicas, mas não das freqüências gênicas.

Para demonstrar o efeito Wahlund consideremos uma população na qual os alelos autossômicos A, a tenham freqüências p_o e q_o , respectivamente, e que essa população tenha sido dividida em n isolados grandes e panmícticos, de sorte que, em cada um deles, os genótipos AA, Aa e aa se distribuam de acordo com a lei de Hardy e Weinberg. Suponhamos, ainda, que, nesses n isolados os alelos A e a tenham freqüências diferentes, designadas por $p_1, p_2, p_3, \dots, p_n$ e $q_1, q_2, q_3, \dots, q_n$.

Evidentemente, as freqüências médias \bar{p} e \bar{q} dos alelos A e a nos n isolados serão iguais às freqüências gênicas da população antes de sua divisão em subpopulações. Assim, se os n isolados tiverem o mesmo tamanho, poderemos escrever que as freqüências médias dos alelos A e a serão

$$\bar{p} = p_o = \frac{\sum p}{n} \quad \text{e} \quad \bar{q} = q_o = \frac{\sum q}{n} \quad \text{ou} \quad \bar{q} = q_o = 1 - \bar{p}$$

Por outro lado, a variância de \bar{q} , que é igual a variância de \bar{p} , será obtida por intermédio de $\frac{\sum q^2}{n} - \bar{q}^2$ porque:

$$\frac{\Sigma(q - \bar{q})^2}{n} = \frac{\Sigma q^2 - \frac{(\Sigma q)^2}{n}}{n} = \frac{\Sigma q^2}{n} - \left(\frac{\Sigma q}{n}\right)^2 = \frac{\Sigma q^2}{n} - \bar{q}^2$$

No caso de os isolados terem tamanhos diferentes e $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ representarem as suas proporções, as frequências médias dos alelos A e a serão médias ponderadas, isto é, serão obtidas a partir de

$$\bar{p} = p_o = \Sigma xp \quad \text{e} \quad \bar{q} = q_o = \Sigma xq \quad \text{ou} \quad \bar{q} = q_o = 1 - \bar{p}$$

A variância de \bar{q} ou de \bar{p} será obtida por meio de $\sigma^2 = \Sigma xq^2 - \bar{q}^2$.

Na população dividida em n isolados grandes, a distribuição dos genótipos AA , Aa e aa não se fará, entretanto, de acordo com \bar{p}^2 , $2\bar{p}\bar{q}$ e \bar{q}^2 , isto é, segundo p_o^2 , $2p_oq_o$, q_o^2 . Tal distribuição somente voltará a ser atingida quando houver miscigenação completa entre os isolados, ou seja, quando houver quebra de todos os isolados com panmixia. Enquanto a população estiver dividida em grandes isolados, sejam eles de mesmo tamanho ou não, as frequências dos genótipos AA , Aa e aa serão as médias das frequências desses genótipos nos n isolados. Tais médias corresponderão à seguinte distribuição, no caso de os isolados terem tamanho igual:

$$\begin{aligned} AA &= \frac{\Sigma p^2}{n} = \bar{p}^2 + \sigma^2 \\ Aa &= \frac{\Sigma 2pq}{n} = 2\bar{p}\bar{q} - 2\sigma^2 \\ aa &= \frac{\Sigma q^2}{n} = \bar{q}^2 + \sigma^2 \end{aligned}$$

Ao mesmo tipo de distribuição se chega quando os isolados têm tamanhos diferentes, como se vê abaixo:

$$\begin{aligned} AA &= \Sigma xp^2 = \bar{p}^2 + \sigma^2 \\ Aa &= \Sigma x2pq = 2\bar{p}\bar{q} - 2\sigma^2 \\ aa &= \Sigma xq^2 = \bar{q}^2 + \sigma^2 \end{aligned}$$

Como se vê, nas populações subdivididas em grandes isolados com frequências gênicas diferentes, os genótipos homozigotos passam a ter frequência mais alta do que a encontrada na população sem subdivisões. Obviamente, quando ocorre o oposto, isto é, quando os isolados se unem até constituir uma única população panmíctica, a frequência dos homozigotos decresce.

Os exemplos numéricos da Tabela 4.5 servem bem para ilustrar o que foi mencionado até agora. Na Tabela 4.5- A temos uma população subdividida em quatro grandes isolados de mesmo tamanho, nos quais as freqüências dos alelos autossômicos A, a mostram grande variação. Nos dados dessa tabela, as freqüências médias desses alelos (\bar{p} e \bar{q}), que são, também, é claro, as freqüências desses mesmos alelos antes de a população ser dividida em quatro grandes isolados (p_o e q_o), são $\bar{p} = p_o = 0,6$ e $\bar{q} = q_o = 0,4$, mas as freqüências médias dos genótipos não se distribuem segundo

$$AA = \bar{p}^2 = 0,36 \quad Aa = 2\bar{p}\bar{q} = 0,48 \quad aa = \bar{q}^2 = 0,16$$

mas, segundo:

$$AA = \frac{\Sigma p^2}{n} = 0,41 \quad Aa = \frac{\Sigma 2pq}{n} = 0,38 \quad aa = \frac{\Sigma q^2}{n} = 0,21$$

A diferença entre as freqüências genótípicas nessas duas distribuições é, exatamente, a variância, no caso de cada genótipo homocigoto (0,05), e o dobro da variância no caso do genótipo heterocigoto (0,10). Pode-se, pois, escrever que a população de nosso exemplo, quando dividida em quatro grandes isolados de mesmo tamanho, passará a ter a distribuição genotípica $AA = 0,36 + 0,05 = 0,41$; $Aa = 0,48 - 0,10 = 0,38$; $aa = 0,16 + 0,05 = 0,21$, mas as freqüências gênicas iniciais não sofrerão qualquer alteração, porque $A = 0,41 + 0,19 = 0,60$ e $a = 0,21 + 0,19 = 0,40$.

Na Tabela 4.5.B a população na qual os alelos A, a mostravam, inicialmente, as freqüências $p_o = 0,6$ e $q_o = 0,4$, também foi subdividida em quatro isolados grandes, com a mesma variação das freqüências gênicas observada na Tabela 4.5.A. Na Tabela 4.5.B, entretanto, os isolados têm tamanhos diferentes, correspondendo, os de números 1 e 4, cada qual, a 30% da população total ($x = 0,3$), e os de números 2 e 3, cada qual, a 20% da população total ($x = 0,2$). O efeito final é, contudo, semelhante ao observado na Tabela 4.5.A, porque as diferenças entre os tamanhos dos isolados não foram muito acentuadas.

Tendo em mente que, nas populações subdivididas em grandes isolados, o aumento da freqüência de homocigotos depende do valor da variância das freqüências gênicas, está claro que, nessas populações, tal aumento será tanto mais pronunciado quanto maior for a variação da freqüência gênica dos isolados, pois é essa variabilidade que determina o valor da variância. A Tabela 4.5.C ilustra isso de modo claro. De fato, apesar de essa tabela referir-se a uma população com as freqüências gênicas iniciais idênticas às da Tabela 4.5.A e de ela também ter sido subdividida em quatro isolados de mesmo tamanho, as freqüências

de homozigotos na população da Tabela 4.5.C são menores do que as da Tabela 4.5.A, porque as frequências gênicas variaram menos nos isolados da população da Tabela 4.5.C.

Tabela 4.5. Exemplos numéricos demonstrativos de que a subdivisão de uma população aumenta a frequência de homozigotos.

A. Os isolados têm o mesmo tamanho.

Isolado	p	q	p^2	$2pq$	q^2
1	0,9	0,1	0,81	0,18	0,01
2	0,7	0,3	0,49	0,42	0,09
3	0,5	0,5	0,25	0,50	0,25
4	0,3	0,7	0,09	0,42	0,49
População dividida	0,6	0,4	0,41	0,38	0,21
População inicial	0,6	0,4	0,36	0,48	0,16
Diferença			0,05 (σ^2)	-0,10 ($-2 \sigma^2$)	0,05 (σ^2)

B. Os isolados têm tamanho diferente, mas as frequências gênicas variam como em A.

Isolado	Proporção (x)	P	q	P^2	$2pq$	q^2
1	0,3	0,9	0,1	0,81	0,18	0,01
2	0,2	0,7	0,3	0,49	0,42	0,09
3	0,2	0,5	0,5	0,25	0,50	0,25
4	0,3	0,3	0,7	0,09	0,42	0,49
População dividida		0,6	0,4	0,418	0,364	0,218
População inicial		0,6	0,4	0,360	0,480	0,160
Diferença				0,058 (σ^2)	-0,116 ($-2 \sigma^2$)	0,058 (σ^2)

C. Os isolados têm o mesmo tamanho, mas as frequências gênicas variam menos do que em A e B.

Isolado	p	Q	p^2	$2pq$	q^2
1	0,8	0,2	0,64	0,32	0,04
2	0,7	0,3	0,49	0,42	0,09
3	0,5	0,5	0,25	0,50	0,25
4	0,4	0,6	0,16	0,48	0,36
População dividida	0,6	0,4	0,385	0,430	0,185
População inicial	0,6	0,4	0,360	0,480	0,160
Diferença			0,025 (σ^2)	-0,050 ($-2 \sigma^2$)	0,025 (σ^2)

Se compararmos as proporções genotípicas resultantes do efeito Wahlund com aquelas que são observadas em populações que estão em equilíbrio de Wright,

concluiremos logo que é possível comparar o acréscimo de homozigotos que resultam desses dois processos em relação às frequências esperadas em equilíbrio de Hardy e Weinberg. Em outras palavras, pode-se comparar a variância resultante do efeito Wahlund com Fpq , que é o acréscimo de p^2 e de q^2 , o que permitirá avaliar a qual valor de F corresponde o aumento da frequência de homozigotos por efeito do isolamento.

Tomemos para exemplo os dados da Tabela 4.5.A. Se o acréscimo na frequência de cada genótipo homozigoto (σ^2) fosse igual ao acréscimo Fpq , observado nas populações em equilíbrio de Wright, teríamos $\sigma^2 = Fpq$. Nos dados da Tabela 4.5.A tem-se $\sigma^2 = 0,05$, enquanto que p e q correspondem, respectivamente, a $p_o = \bar{p} = 0,6$ e $q_o = \bar{q} = 0,4$ pois são as frequências dos alelos autossômicos A,a na população sem subdivisão em grandes isolados. Em vista disso, extrairíamos o valor de F a partir da igualdade $\sigma^2 = Fpq$, obtendo:

$$F = \frac{\sigma^2}{pq} = \frac{0,05}{0,6 \times 0,4} = 0,21$$

isto é, um valor próximo de 0,25 ou $\frac{1}{4}$.

Lembrando que $\frac{1}{4}$ é o coeficiente de endocruzamento de filhos de irmãos, ou de pais e filhas ou de mães e filhos, podemos, pois, dizer que o aumento de homozigotos por efeito do isolamento na população da Tabela 4.5.A corresponde àquele que seria conseguido se, praticamente, todos os casamentos da população fossem incestuosos. Como se vê, a subdivisão da população em grandes isolados com frequências gênicas diferentes é mais eficiente do que os casamentos consangüíneos para aumentar as frequências dos genótipos homozigotos. Essa eficiência será tanto maior quanto maior for a variância da frequência dos genes.

QUESTÕES E RESPOSTAS

Q 1. O pai de João é irmão da mãe de Maria e a mãe de João é irmã do pai de Maria. João e Maria querem casar. Considerando que eles são normais e sem antecedentes dignos de nota, e supondo que João é heterozigoto de cinco genes autossômicos muito raros com efeito deletério em homozigose, qual o risco que João e Maria correm de gerar uma criança com pelo menos uma das cinco anomalias determinadas pelos genes autossômicos deletérios?

R 1. O risco é de 27,58% porque $1 - \left(\frac{15}{16}\right)^5 = 0,2758$.

Q 2. João e Maria são casados. A mãe de João e a mãe de Maria são irmãs. A avó materna de João e Maria é filha de primos em primeiro grau e o avô materno de João e Maria é filho de primos duplos em primeiro grau. Qual a probabilidade de João e Maria gerarem uma criança autozigota de um gene autossômico?

R 2. A probabilidade é estimada em 6,8% porque $\left(\frac{1}{5}\right)^5 \left(1 + \frac{1}{8}\right) + \left(\frac{1}{2}\right)^5 \left(1 + \frac{1}{16}\right) = 0,068$.

Q 3. O pai de João tem um irmão gêmeo monozigótico, que é casado com a irmã da mãe de João, a qual, por sua vez, é gêmea monozigótica de sua mãe. João casou com sua prima Maria, que é filha do irmão gêmeo de seu pai com a irmã gêmea de sua mãe. A que equivale o parentesco genético entre João e Maria?

R 3. Ao parentesco entre irmãos.

Q 4. Se na questão anterior João for heterozigoto de um gene autossômico raro que determina uma doença recessiva, qual o risco de João e Maria gerarem uma criança com tal anomalia?

R 4. O risco é de $\frac{1}{8}$, pois $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{8}$.

Q 5. Se na questão 3 o pai e o tio de João fossem gêmeos dizigóticos, mas a mãe e a tia de João fossem monozigóticas, a que equivaleria o parentesco genético entre João e Maria?

R 5. A um parentesco maior do que o existente entre meio-irmãos comuns, pois $r = \frac{3}{8}$.

Q 6. Se na questão 3 tanto o pai e o tio de João, quanto a sua mãe e sua tia fossem gêmeos dizigóticos, a que equivaleria o parentesco genético entre João e Maria?

R 6. Ao parentesco entre primos duplos em primeiro grau.

Q 7. Em amostras de 1.000 casamentos ocorridos durante o mesmo período em duas populações (A e B) foram constatadas as distribuições abaixo. Quais os coeficientes médios de endocruzamento dessas duas populações?

Casais	População A	População B
Não-consangüíneos	970	967
Primos em 3 ^o . grau	-	2
Primos em 2 ^o . grau	4	2
Primos em 1 ^o . grau	15	17
Primos duplos em 1 ^o . grau	6	8
Tio e meia-sobrinha	2	-
Tia e meio-sobrinho	1	2
Tio e sobrinha	1	2
Tia e sobrinho	1	-

R 7. $\bar{F} = 0,0022$ na população A e $\bar{F} = 0,0025$ na população B.

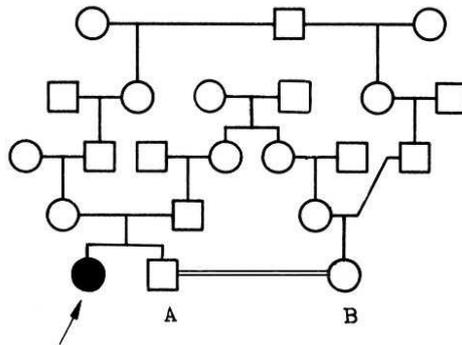
Q 8. Se a proporção de casais de primos em primeiro grau entre os genitores de pacientes com fenilcetonúria for 5% na população A e 15% na população B, em qual população devemos supor que o gene da fenilcetonúria é mais freqüente?

R 8. Na população A, porque as populações A e B têm coeficiente médio de endocruzamento semelhante e freqüência de casais de primos em primeiro grau semelhante (1,5% na A e 1,7% na B). No entanto, a relação $\frac{k}{c}$ é muito mais alta na população B

($\frac{5}{1,5} = 3,3$ na população A e $\frac{15}{1,7} = 8,8$ na população B).

Q 9. No heredograma abaixo a propósita manifesta síndrome adrenogenital por deficiência de 21-hidroxilase. Qual a probabilidade de:

- o indivíduo A da genealogia representada por esse heredograma ser heterozigoto do gene dessa deficiência enzimática?
- o indivíduo B da genealogia representada por esse heredograma ser heterozigoto do gene dessa deficiência enzimática, por tê-lo herdado de um ancestral comum aos indivíduos A e B?
- o casal A x B gerar uma filha com síndrome adrenogenital ou um filho com macrogenitossomia em decorrência da homozigose do gene da deficiência de 21-hidroxilase?



R 9. a) $\frac{2}{3}$; b) $\frac{5}{64}$; c) $\frac{10}{78}$ ou 1,3%.

Q 10. Se o casal A \times B da questão anterior já tivesse gerado uma menina com síndrome adrenogenital, qual seria o risco de ele gerar outra criança com deficiência de 21-hidroxilase?

R 10. O risco seria de 25%.

Q 11. Um casal que tem ancestrais normais gerou quatro filhos, três dos quais normais e um com a doença de Tay-Sachs. A irmã do marido quer casar com o irmão da mulher e deseja saber qual o risco que correm de gerar uma criança com essa doença. Antes de fazer a pesquisa para verificar se a irmã do marido e o irmão da mulher são heterozigotos do gene que, em homozigose, causa a doença de Tay-Sachs, qual é esse risco? Depois de fazer essa pesquisa e constatar que os dois eventuais cônjuges são heterozigotos do gene em questão, qual é esse risco?

R 11. Antes da pesquisa é 6,25%, pois $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$ ou 0,0625. Depois da pesquisa é $\frac{1}{4}$, pois teremos a certeza de que ambos são heterozigotos.

Q 12. Se na questão anterior a pesquisa para o rastreamento de heterozigotos da doença de Tay-Sachs, por intermédio da determinação do nível de hexosaminidase A nos leucócitos, tivesse demonstrado que apenas a irmã do marido é heterozigota, qual seria o risco de o futuro casal gerar uma criança com a doença em discussão?

R 12. Risco nulo.

Q 13. Dentre os casais consangüíneos abaixo, qual aquele que oferece maior risco de gerar filhos com anomalias recessivas, supondo que todos esses casais são clinicamente normais e sem antecedentes familiares dignos de nota?

Primos em segundo grau.

Primos em primeiro grau.

Tio × meia-sobrinha.

Tio × sobrinha.

R 13. Tio × sobrinha porque seu coeficiente de consangüinidade é $r = \frac{1}{4}$.

Q 14. A incidência de uma anomalia autossômica recessiva monogênica em uma população com coeficiente médio de endocruzamento tão pequeno que pode ser desprezado é estimada em 1:19.600. Qual o risco de um casal normal dessa população, sem antecedentes familiares dessa anomalia, gerar uma criança que a manifeste, se ele for constituído por primos em primeiro grau?

R 14. O risco é de 0,05% porque $\frac{1}{19.600} + \frac{1}{16} \cdot \frac{139}{140} \cdot \frac{1}{140} = 0,0005$.

Q 15. Qual o aumento relativo do risco de ocorrência dessa anomalia entre os filhos de casais de primos em primeiro grau da população da questão anterior?

R 15. 869% porque $q = \frac{1}{19.600} = 0,000051$ e $Fpq/q^2 = \frac{0,000443}{0,000051} = 8,69$.

Q 16. Em duas populações, A e B, a incidência de fenilcetonúria é estimada em 1: 12.100. Na população A o coeficiente médio de endocruzamento é estimado em 0,002, enquanto que na população B ele é muito alto, sendo estimado em 0,01. Qual a freqüência do gene da fenilcetonúria na população A e na população B?

R 16. Na população A a freqüência do gene é 0,008, enquanto que na população B essa freqüência é 0,005. Tais freqüências são obtidas por intermédio do cálculo da raiz positiva de q nas seguintes equações:

$$0,002q + 0,998q^2 = \frac{1}{12.100}$$

$$0,01q + 0,99q^2 = \frac{1}{12.100}$$

Q 17. Em uma população os alelos autossômicos A, a têm freqüências iguais a $p = 0,9$ e $q = 0,1$, respectivamente. Quais as freqüências esperadas dos genótipos AA, Aa e aa nessa população no caso de: a) panmixia?

b) fixação completa?

c) $\bar{F} = 0,02$?

R 17.

Genótipos	a)	b)	c)
AA	0,81	0,9	0,8118
Aa	0,18	-	0,1764
aa	0,01	0,1	0,0118

Q 18. A incidência da doença de Niemann-Pick em duas cidades (A e B) foi estimada em 1:40.000. O coeficiente médio de endocruzamento das populações dessas cidades é, praticamente, igual a $\bar{F} = 0,004$, mas a porcentagem de casais de primos em primeiro grau é 1,5% na cidade A e 3% na cidade B. Qual a proporção esperada de filhos de primos em primeiro grau entre os pacientes com a doença recessiva autossômica em discussão nessas duas cidades?

R 18. Na cidade A 14,02% e na cidade B 28,04%, porque a frequência q do gene responsável pela doença é estimada em 0,003, por intermédio da resolução de $0,004q + 0,996q^2 = \frac{1}{40.000}$. Com isso, obtém-se:

$$k = \frac{0,015(1+15 \times 0,003)}{16(0,004 + 0,996 \times 0,003)} = 0,1402 \quad \text{e} \quad k = \frac{0,03(1+15 \times 0,003)}{16(0,004 + 0,996 \times 0,003)} = 0,2804$$

Q 19. Se na questão anterior o coeficiente médio de endocruzamento não tivesse sido levado em conta, quais seriam as estimativas das proporções esperadas de filhos de primos em primeiro grau entre os pacientes com a doença de Niemann-Pick?

R 19. Na cidade A 16,99% e na cidade B 33,97%, porque calcularíamos:

$$q = \sqrt{\frac{1}{40.000}} = \frac{1}{200} \text{ ou } 0,005$$

$$k = \frac{0,015(1+15 \times 0,005)}{(0,015 \times 0,995) + (16 \times 0,005)} = 0,1699 \quad \text{e} \quad k = \frac{0,03(1+15 \times 0,005)}{(0,015 \times 0,995) + (16 \times 0,005)} = 0,3397$$

Q 20. A incidência de anemia falciforme numa população afro-descendente foi estimada em

1,6: 1.000. Visto que nessa população a frequência de casais de primos em primeiro grau é estimada em 1%, quer-se saber qual a proporção esperada de filhos de primos em primeiro grau entre as crianças com anemia falciforme:

a) levando em conta o coeficiente médio de endocruzamento dessa população, que é $\bar{F} = 0,0035$.

b) sem levar em conta o coeficiente médio de endocruzamento.

R 20. a) $k = 0,0237$ ou 2,37%.

b) $k = 0,0246$ ou 2,46%.

Q 21. Em uma cidade, na qual a freqüência de casamentos entre primos em primeiro grau é igual, praticamente, a 2%, e na qual o coeficiente médio de endocruzamento é estimado em $\bar{F} = 0,005$, verificou-se que 10% dos pacientes fenilcetonúricos eram filhos de primos em primeiro grau. Qual a freqüência do gene da fenilcetonúria que podemos estimar para essa cidade?

R 21. 0,9% porque $\frac{0,02-16 \times 0,10 \times 0,005}{(16 \times 0,10) - (15 \times 0,02)} = 0,009$.

Q 22. Um pediatra estudou uma anomalia que se manifesta na infância e que ocorre na população com uma freqüência de, praticamente, 1: 19.600. Essa anomalia tem transmissão hereditária recessiva autossômica monogênica e é considerada como uma entidade genético-clínica única. Tendo em vista que, na casuística estudada pelo pediatra, 25 % dos pacientes eram filhos de primos em primeiro grau, enquanto que na população da qual eles procedem, e que tem coeficiente médio de endocruzamento $\bar{F} = 0,0015$, a freqüência desses casais é 1,5%, pergunta-se:

a) Qual a freqüência esperada do gene determinante da anomalia em questão, no caso de ela constituir, de fato, uma entidade genético-clínica?

b) Os dados do pediatra permitem aceitar a hipótese de que a anomalia por ele estudada é uma entidade genético-clínica única?

R 22. a) 0,006, valor obtido a partir de $0,0015q + 0,9985q^2 = \frac{1}{19.600}$;

b) Não, porque se a anomalia fosse decorrente de um único gene em homozigose a proporção esperada de filhos de primos em primeiro grau entre os pacientes seria, praticamente, a metade da porcentagem observada, pois teríamos $k = 0,1364$ ou 13,64%.

Q 23. Numa grande cidade não se conhece a incidência da fenilcetonúria. Sabe-se, contudo, que 10% dos pacientes são filhos de casais de primos em primeiro grau, enquanto que na população a taxa desses casamentos é de 1,5%. Admitindo-se que nas grandes cidades o

coeficiente médio de endocruzamento é baixo, qual a estimativa da freqüência do gene da fenilcetonúria nessa cidade?

R 23. 1 %, porque $q = \frac{0,015(1-0,10)}{16 \times 0,10 - (15+0,10)0,015} = 0,0098 \cong 0,01$.

Q 24. Se tivéssemos constatado que, dentre 1.250 filhos de primos duplos em primeiro grau e de casais formados por tio(a) e sobrinha(o), 338 (27%) faleceram antes de atingir a idade reprodutiva, enquanto que, dentre 2.500 filhos de não-consangüíneos, 250 (10%) foram a óbito antes de atingir essa idade, qual o número médio de equivalentes letais por indivíduo que poderíamos estimar com base nesses dados?

R 24. Três equivalentes letais por indivíduo, porque a viabilidade relativa dos filhos desses casais consangüíneos seria estimada em 81%, pois, $\frac{73}{90} = 0,81$. Visto que tais indivíduos possuem $F = \frac{1}{8}$ e sendo $1-0,81 = 0,19$, tem-se que o número de equivalentes letais por gameta é estimado em $8 \times 0,19 = 1,52 \cong 1,5$, de sorte que o número médio desses equivalentes por zigoto é estimado em 3.

Q 25. Uma população de uma certa área geográfica está subdividida em três isolados genéticos (A, B e C), constituídos, respectivamente, por 1.200, 1.800 e 3.000 indivíduos em idade reprodutiva. Investigando a distribuição dos grupos sangüíneos M, MN e N nesses três isolados foi possível estimar as freqüências dos genes *M* e *N* em $M = 0,70$ e $N = 0,30$ no isolado A; $M = 0,60$ e $N = 0,40$ no isolado B, e $M = 0,50$ e $N = 0,50$ no isolado C. Calcular as estimativas das freqüências dos:

- genes *M* e *N* na população total da área geográfica estudada;
- genótipos *MM*, *MN* e *NN* na população total da área geográfica estudada;
- genótipos *MM*, *MN* e *NN* na população da área geográfica estudada, na hipótese de ocorrência de uma quebra completa dos isolados, com panmixia.

R 25. Visto que o isolado A constitui 20% da população da área estudada e que os isolados B e C compõem, respectivamente, 30% e 50% dessa população, conclui-se:

a) $M = p = (0,20 \times 0,70) + (0,30 \times 0,60) + (0,50 \times 0,50) = 0,57$
 $N = q = 1 - 0,57 = 0,43$

b) $MM = (0,20 \times 0,49) + (0,30 \times 0,36) + (0,50 \times 0,25) = 0,331$
 $MN = (0,20 \times 0,42) + (0,30 \times 0,48) + (0,50 \times 0,50) = 0,478$

$$NN = (0,20 \times 0,09) + (0,30 \times 0,16) + (0,50 \times 0,25) = 0,191$$

c) $MM = (0,57)^2 = 0,325$
 $MN = 2 \times 0,57 \times 0,43 = 0,490$
 $NN = (0,43)^2 = 0,185$

Q 26. Verificar se, nos isolados da questão anterior, o aumento de homozigotos por efeito do isolamento pode ser considerado igual, superior ou inferior ao que seria conseguido se todos os casamentos tivessem ocorrido entre primos em terceiro grau.

R 26. Tendo em mente que as diferenças abaixo indicam que a variância da frequência do

gene M , ou do gene N é 0,006 conclui-se que $F = \frac{\sigma^2}{pq} = \frac{0,06}{0,57 \times 0,43} = 0,0245$.

MM	MN	NN
0,331	0,478	0,191
<u>0,325</u>	<u>0,490</u>	<u>0,185</u>
0,006	-0,012	0,006

Lembrando que $F = \frac{1}{64} = 0,0156$ é o coeficiente de endocruzamento de filhos de primos em terceiro grau, conclui-se, também, que o aumento de homozigotos por isolamento é maior do que aquele que seria obtido se todos os casais fossem primos em terceiro grau.

REFERÊNCIAS

- Agostini, J.M. & Meirelles-Nasser, C. Consanguineous marriages in the archdiocese of Florianópolis, South Brazil. *Rev. Brasil. Genet.* 9: 479-486, 1986.
- Almström, C.H. First-cousin marriages in Sweden 1750-1844 and a study of the population movement in some Swedish subpopulations from the genetic-statistical viewpoint. *Acta Genet.* 8: 295-369, 1958.
- Arner, G.B.L. Consanguineous marriages in the American population. *Studies in History, Economics and Public Law, Columbia University*, 31, n°. 3: 1-100, 1908, cf. Muller, H.J., 1956, *op cit.*
- Bassi, R.A. & Freire-Maia, N. Marriage age and inbreeding in Curitiba, Southern Brazil. *Rev. Brasil. Genet.* 8: 199-203, 1985.
- Bemiss, S.M. Report on influence of marriages of consanguinity upon offspring. *Tr. Am. Med. Ass.* 11: 319-425, 1858, cf. Morton, N.E., 1960, *op. cit.*
- Böök, J.A. Genetical investigations in a North Swedish population. The offspring of first cousin marriages. *Ann. Hum. Genet.* 21: 191-221, 1957.
- Dahlberg, G. Inbreeding in man *Genetics* 14: 421-454, 1929.

- Dahlberg, G. On rare defects in human populations with particular regard to inbreeding and isolate effects. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*, 58, Part II: 213-232, 1938.
- Dahlberg, G. *Mathematical methods for Population Genetics*. Interscience Publ., London, N. York, 1948.
- Freire-Maia, N. Consanguineous marriages in Brazil. I -Structure of such marriages. II. Factors of geographic distribution. *Eugen. Quart.* 5: 105-114, 1958.
- Freire-Maia, N. *Genética de populações humanas*. HUCITEC, Editora da USP, S. Paulo, 1974.
- Freire-Maia, N. Effects of consanguineous marriages on morbidity and precocious mortality: genetic counseling. *Am. J. Med. Genet.* 18: 401-406, 1984.
- Freire-Maia, N. Os casamentos consanguíneos e o novo Código de Direito Canônico. *Rev. Brasil. Genet.* 9: 565-567, 1986.
- Freire-Maia, N. & Freire-Maia, A. The structure of consanguineous marriages and its genetic implications. *Ann. Hum. Genet.* 25: 29-39, 1961.
- Freire-Maia, N. & Elisbão, T. Inbreeding effect on morbidity: III. A review of the world literature. *Am. J. Med. Genet.* 18: 391-400, 1984.
- Hajnal, J. Concepts of random mating and the frequency of consanguineous marriages. *Proc. Roy. Soc. B.* 159: 125-177, 1963.
- Haldane, J.B.S. & Moshinsky, P. Inbreeding in mendelian populations with special reference to human cousin marriage. *Ann. Eugen.* 9: 321-340, 1939.
- Malécot, G. *Les mathématiques de l'hérédité*, Masson & Cie., Paris, 1948.
- Morton, N.E. Non-randomness in consanguineous marriage. *Ann. Hum. Genet.* 20: 116-124, 1955.
- Morton, N.E. The mutational load due to detrimental genes in man. *Am. J. Hum. Genet.* 12: 348-364, 1960.
- Morton, N.E. Effect of inbreeding on IQ and mental retardation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75: 3906-3908, 1978.
- Morton, N.E., Crow, J.F. & Muller, H.J. An estimate of mutational damage in man from data on consanguineous marriages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 42: 855-863, 1956.
- Muller, H.J. *Mutational prophylaxis*. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 24: 447-469, 1948.
- Muller, H.J. Further studies bearing on the load of mutations in man. *Acta Genet.* 6: 157-168, 1956.
- Rothhammer, F. & Cruz-Coke, R. *Curso Básico de Genética Humana*. Editorial Universitária, Santiago Chile, 1977.
- Schull, W.J. Empirical risks in consanguineous marriages: sex ratio, malformations, and variability. *Am. J. Hum. Genet.* 10: 294-349, 1958.
- Slatis, H.M., Reis, R.H. & Hoene, R.E. Consanguineous marriages in the Chicago region. *Am. J. Hum. Genet.* 10: 446-464, 1958.
- Stern, C. *Principles of Human Genetics*. W.H. Freeman and Co., San Francisco, 1960.
- Sutter, J. Recherches sur les effets de la consanguinité chez l'homme. Lons-le-Saunier, Declume Press, 1958, cf. Morton, N.E., 1960, *op. cit.*

- Sutter, J. & Tabah, L. Effets de la consanguinité et de la endogamie. *Population* 7: 249-266, 1952.
- Sutter, J. & Tabah, L. Structure de la mortalité dans les familles consanguines. *Population* 8: 511-526, 1953.
- Wahlund, S. Zusammensetzung von Populationen und Korrelationserscheinungen vom Standpunkt der Vererbungslehre aus betrachtet. *Hereditas* 11: 65-106, 1928, cf. Li, C.C. *Population genetics*. Univ. Chicago Press, Chicago, 7a reimpressão, 1972.
- Wright, S. Systems of mating. I-V. *Genetics* 6: 111-178, 1921.
- Wright, S. Coefficients of inbreeding and relationship. *Amer. Nat.* 56: 330-338, 1922.
- Wright, S. -The genetic structure of populations. *Ann. Eugen.* 15: 323-354, 1951.