

REQUÊNCIAS GÊNICAS E SISTEMA ABO

ESTUDO DE CASO HIPOTÉTICO RELATIVO AO EQUÍLBRIO DE HARDY-WEINBERG COMO PRÁTICA PEDAGÓGICA

OZORIO, Izadora Maria Surdi*

SILVA, Maiara Renata da*

PAIN, Stefanie Manoela*

MERGENER, Thainá Aparecida Fernandes Padilha*

GELINSKI, Jane Mary Lafayette Neves**

Resumo

A genética de populações investiga a dinâmica dos genes em populações naturais e o efeito dos fatores evolutivos, tais como, mutação, seleção natural, deriva genética, fluxo gênico de populações em migração etc. As frequências alélicas que determinam os grupos sanguíneos ABO (polialelia) e o fator Rh (herança simples), auxiliam no esclarecimento sobre as interações e a determinação dos grupos sanguíneos. O objetivo desta pesquisa foi avaliar as frequências gênicas e genotípicas de uma população com base nos princípios do Hardy-Weinberg-HW, relativos aos grupos sanguíneos sistema ABO. Para tal, a partir de uma atividade prática pedagógica em sala de aula, simulou-se a formação de uma população mendeliana (população hipotética). Foram analisadas as frequências fenotípicas e alélicas (gênicas e genotípicas) em estudo de caso simulado, a partir da identificação do sistema ABO de uma turma do componente curricular Genética II de um curso de Biotecnologia Industrial. Os resultados indicaram que após aplicação do teste qui-quadrado, a população hipotética não estava em equilíbrio de HW. Portanto, pode-se concluir que na população houve deriva genética, ou seja flutuações ao acaso nas frequências gênicas.

Palavras-chaves: Fatores evolutivos. Deriva. Sanguíneo.

1 INTRODUÇÃO

Há muito que os antígenos de grupos sanguíneos têm sido reconhecidos mediante técnicas que identificam diferentes tipos na espécie humana. Mais de 29 sistemas de grupos sanguíneos, com mais de 240 antígenos estabelecidos pelo Comitê em Terminologia para antígenos da superfície de células vermelhas da Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (International Society of Blood Transfusion - ISBT) (BAIOCHI et al., 2007). Alguns desses antígenos são altamente imunogênicos, os quais geram alo anticorpos e são clinicamente importantes porque causam hemólise e reações transfusionais graves (DANIELS et al., 2004; DANIELS, 2005).

O sistema de grupo sanguíneo ABO, descoberto por Karl Landsteiner no começo do século XX, é, até hoje, considerado o mais importante sistema de grupos sanguíneos na medicina clínica transfusional (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003). Os antígenos ABO podem ser comumente encontrados nas membranas dos eritrócitos e também em uma grande variedade de células como linfócitos, plaquetas, endotélio capilar venular e arterial, células sinusoidais do baço, medula óssea, mucosa gástrica, além de secreções e outros fluidos como saliva, urina e leite (SCHENBEL-BRUNNER, 2000).

Estudos de populações humanas visando à estimativa das frequências alélicas e das classes genotípicas e fenotípicas que determinam os grupos sanguíneos ABO relacionados ao Rh podem ser muito úteis para a sociedade atual, devido à necessidade existente de que os indivíduos compreendam as informações veiculadas, em Antropologia Física, Genética de Populações e Medicina Legal. No caso específico dos grupos sanguíneos, por sua antigenicidade, os estudos tem, ainda, grande valor para a imunohematologia, pois fornece indicações, em termos probabilísticos, para fins de transfusão sanguínea. Devido à facilidade da realização dos testes para grupo sanguíneos ABO e Rh, estudos com esses fenótipos eritrocitários tem sido realizados.

Este estudo teve como objetivo auxiliar no esclarecimento sobre o sistema ABO e suas interações na determinação dos grupos sanguíneos e o

estudo da genética de populações de sistemas multialélicos. Foram portanto, analisadas as frequências fenotípicas e alélicas (gênicas e genotípicas) em estudo de caso simulado, a partir da identificação do sistema ABO de uma turma de Genética do curso de Biotecnologia Industrial da Universidade do Oeste de Santa Catarina, Videira.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

O estudo foi realizado a partir do tema grupo sanguíneos: frequências gênicas de uma população e equilíbrio de Hardy-Weinberg. Foi definido começando com uma atividade prática pedagógica em sala de aula. Inicialmente, todos os indivíduos, 19 estudantes universitários de ambos os sexos, informaram o sobre o seu tipo sanguíneo (sistema ABO). Não foi feito nenhum ensaio laboratorial para determinar a tipagem, registrando-se somente o que os alunos recordavam ser seu tipo sanguíneo.

Com base nos dados obtidos, foi realizada uma análise do perfil genético-populacional da comunidade universitária, considerando-se a dinâmica populacional postulada pelo teorema do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HARDY, 1908; WEINBERG, 1908 apud BEIGUELMAN, 2008).

Como a população era muito pequena comparada ao postulado de Hardy-Weinberg, no qual as populações em estudo devem ser grandes o bastante para que o erro de amostragem seja desprezível, foi utilizado um fator de correção (número da população x 200). Assim, constituiu-se uma população de $n=3800$ indivíduos que passou a ser considerada, para fins didáticos, um estudo de caso a partir de população mendeliana simulada, mas com base em pequena amostragem real

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos resultados em 18 alunos, independente de sexo, mostrou uma diferença entre os fenótipos O, A, B e AB e, quando submetidos a um tratamento estatístico pela análise de variância foram estatisticamente significativos. Como o "n" da população era pequeno comparado ao que Hardy-Weinberg postulam, a população foi multiplicada por 200 como fator de correção e para efeito de simular uma população relativamente grande.

Ao comparar então a distribuição dos grupos sanguíneos do sistema ABO verificou-se que 1400 estudantes (36,84%) tinham grupo sanguíneo A; 400 estudantes (10,53%) do grupo B; 200 estudantes (5,26%) do grupo AB e 1800 estudantes (47,37%) do grupo O. Portanto, foram identificados indivíduos pertencentes a todos os grupos sanguíneos (Tabela 1 e Gráfico 1).

O conhecimento da frequência fenotípica dos vários grupos sanguíneos nas populações humanas é importante porque também permite estimar a disponibilidade de sangue compatível para pacientes que apresentem anticorpos anti eritrocitários (NOVARETTI et al., 2000). Além do mais, é possível investigar associações entre estes marcadores e resistência ou suscetibilidade a doenças (WU et al., 2008; ALAVI, 2006; WIGINS et al., 2009) e reconstruir a história e a localização desses genes.

Uma pessoa é dita do grupo sanguíneo A, quando nos seus glóbulos vermelhos é encontrado apenas o antígeno A da série ABO e o anticorpo (anti) B no plasma sanguíneo. É do grupo B, quando nos seus glóbulos vermelhos é encontrado apenas o antígeno B e o anticorpo (anti)-A. Será AB, se possuir ambos os antígenos e nenhum dos anticorpos anti-A ou anti-B. Finalmente, se os glóbulos vermelhos não possuírem qualquer dos dois antígenos, mas sim os dois anticorpos anti-A e anti-B, a pessoa será classificada como pertencente ao grupo sanguíneo O (NUSSBAUN;McINNES; HUNTINGTON, 2016). Os loci ABO (polialélico) tem três alelos comuns IA, IB e i. Os alelos IA e IB são codominantes enquanto que o alelo i é recessivo (SNUSTAD; GARDNER, 1986). Ao realizar os testes rotineiros em laboratório, não é possível diferenciar os indivíduos IBi e IBIB, e nem IAi e IAIA. Os símbolos A e B, quando se referem a grupos, indicam fenótipos, Já os símbolos IAi, IAIA, IBi e IBIB etc. indicam

genótipos. A maioria das populações humanas apresenta o alelo i em maior frequência, seguido de IA e depois IB (BEIGUELMAN, 2003).

Designando as frequências dos alelos A, B e O por, respectivamente, p, q e r, as proporções genotípicas e fenotípicas do sistema ABO esperadas nas populações em equilíbrio genético são calculadas com base na expansão do trinômio $(p + q + r)^2$ (Tabela 2).

Com base nos dados fornecidos pelas Tabelas 1 e 2, foi possível estimar as frequências alélicas, partindo-se da hipótese de que os genótipos se encontram em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Essas estimativas podem ser obtidas de modo fácil com o emprego de métodos algébricos, dentre os quais, o que fornece valores muito semelhantes aos calculados pelo método dos escores de verossimilhança máxima é o proposto por Bernstein (1924).

Quando uma amostra representar uma população em equilíbrio de Hardy e Weinberg, ter-se-á $(p+q+r)^2 = 1$, assim, para se obter a frequência do alelo i, basta extrair a raiz quadrada da frequência observada de indivíduos do grupo O, ou seja, $r = \sqrt{r^2} = \sqrt{O}$ (BEILGUEMAN, 2008).

Como mostrado na Tabela 1, a frequência observada de indivíduos do grupo O é de 47,37%. Assim:

$$r = \sqrt{0,4737}, \text{ portanto: } r = 0,6882$$

Assim, para cálculo das estimativas preliminares de p e q, tem-se:

$$p = 1 - \sqrt{(B+O)}$$

$$p = 1 - \sqrt{(0,1053 + 0,4737)}$$

$$p = 0,2391$$

$$q = 1 - \sqrt{(A+O)}$$

$$q = 1 - \sqrt{(0,3684 + 0,4737)}$$

$$q = 0,0823$$

$$p + q + r = 0,2391 + 0,0823 + 0,6882 = 1,0096.$$

Visto que a soma dessas estimativas não fornece um valor exatamente igual a 1, é preciso corrigi-las através do desvio (D):

$$D = 1 - (p + q + r)$$

$$D = 1 - 1,0096 = -0,0096$$

$$p = p' \cdot (1 + D/2)$$

$$p=0,2391 \cdot (1+(-0,0096)/2)$$

$$p=0,2402$$

$$q=q' \cdot (1+D/2)$$

$$q=0,0823 \cdot (1+(-0,0096)/2)$$

$$q=0,0827$$

$$r=1-(p+q)$$

$$r=1-(0,2402+0,0827)=0,6771$$

$$p+q+r=0,2402+0,0827+0,6771=1$$

Conforme Beilgueman (2008), para verificar se a distribuição dos fenótipos na amostra estudada representa uma população em equilíbrio de Hardy-Weinberg, então é preciso calcular o qui-quadrado, a partir da seguinte fórmula:

$$\chi^2=2n \cdot (1+r/pq) \cdot D^2$$

$$\chi^2=2 \cdot 3800 \cdot (1+0,6771/(0,2402 \cdot 0,0827)) \cdot (-0,0096)^2$$

$$\chi^2= 24,55$$

Considerando que o qui-quadrado terá apenas um grau de liberdade porque existem quatro classes fenotípicas (grupos A, B, AB e O) e três alelos (IA, IB e i), então o número de graus de liberdade é: $GL=n^\circ \text{ fenótipos}-n^\circ \text{ de alelos}=4-3=1$

A partir de uma tabela de qui-quadrado encontra-se valor tabelado de qui-quadrado igual a: $\chi^2_{(1;1\%)}=6,63$. Portanto:

- a) Hipóteses H_0 (população está em equilíbrio de Hardy-Weinberg) e,
- b) Hipótese H_1 (população não está em equilíbrio de Hardy-Weinberg).

Pode-se deduzir que a população estudada não se encontra em equilíbrio, uma vez que o qui-quadrado obtido difere do valor tabelado. Portanto, rejeitou-se H_0 .

3 CONCLUSÃO

Neste estudo, a população de estudantes de genética de populações que serviu como estudo de caso simulado propiciou o conhecimento de sua

frequência dos grupos sanguíneos e a verificação se estava ou não em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Nos estudantes do sexo feminino, o grupo sanguíneo O foi o mais frequente. No sexo masculino houve homogeneidade para todos os grupos sanguíneos, ou seja, todos os grupos do sistema ABO foram igualmente representados. Contudo, verificou-se com base na distribuição das frequências alélicas que a população estudada não se encontrava em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Entre os fatores que podem alterar o equilíbrio, está a deriva genética, ou seja flutuações ao acaso nas frequências gênicas, mesmo numa população real, não simulada.

REFERÊNCIAS

ALAVI, S. Distribution of ABO Blood groups in childhood acute leukaemia. *Ped. Hematol. Oncol.*, 2006. p. 611-617.

BAIOCHI, E.; CAMANO, L.; SASS, N.; COLAS, O.R. Frequências dos grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO e RhD em puérperas e seus recém-nascidos. *Rev. Assoc. Méd. Bras.*, 2007. p. 611-617.

BATISSOCO, A.C.; NOVARETTI, M.C.Z. Aspectos moleculares do Sistema Sanguíneo ABO. *Rev. Bras. Hematol. Hemot.*, 2003. p. 47-58

BEIGUELMAN, Bernardo Genética de populações humanas. Ribeirão Preto: SBG, 2008. 235p.

BEIGUELMAN B. Os Sistemas Sanguíneos Eritrocitários. 3 ed. Ribeirão Preto: FUNPEC, 2003.

BERNSTEIN, F. Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. *Klin. Wschr.*, 1924. p.1495-1497.

DANIELS, G. The molecular genetics of blood group polymorphism. *Transplant Immunol.*, 2005. p. 143-153.

DANIELS, G.; FLETCHER, A.; GARRATTY, G.; HENRY, S.; JØRGENSEN, J.; JUDD, W.J.; LEVENE, C.; LOMAS-FRANCIS, C.; MOULDS, J.J.; MOULDS, J.M.; MOULDS, M.; OVERBEEKE, M.; REID, M.E.; ROUGER, P.; SCOTT, M.; SISTONEN, P.; SMART, E.;

TANI, Y.; WENDEL, S.; ZELINSKI, T. Blood group terminology. ISBT Committee on Terminology for Red Cell Surface Antigens, 2004. p. 1-37

NOVARETTI, M.C.Z; DORLHIAC-LLACER, P.E.; CHAMONE, D.A.F. Estudo de grupos sanguíneos em doadores de sangue caucasóides e negróides na cidade de São Paulo. Rev. Bras. Hematol. Hemot., 2000. p. 23-32.

SCHENBEL-BRUNNER, H. Human Blood Groups: Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. New York: Springer Wien, 2000.

SNUSTAD, D.P.; GARDNER E. J. Genética. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986.

NUSSBAUN, R. I.; McINNES, R.R.; HUNTINGTON, F.W. 8ª. ed. Thompson & Thompson Genética Médica. São Paulo: Elsevier, 2016

WIGGINS, K. L.; SMITH, N. L.; GLAZER, N. L.; ROSENDAAL, F. R.; HECKBERT, S. R.; PSATY, B. M.; RICE, K. M.; LUMLEY, T. ABO genotype and risk of thrombotic events and hemorrhagic stroke. J. Thr. Haem., 2009. p. 263-269

WU, O.; BAYOUMI, N.; VICKERS, M. A.; CLARK, P. ABO (H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analyses. J. Thr. Haem., 2008. p. 62-69

Sobre o(s) autor(es)

*Discentes Curso de Biotecnologia Industrial. Email: urdi@outlook.com; maai-silva@hotmail.com; ; stefaniepaim@hotmail.com; thai.mergener5@gmail.com

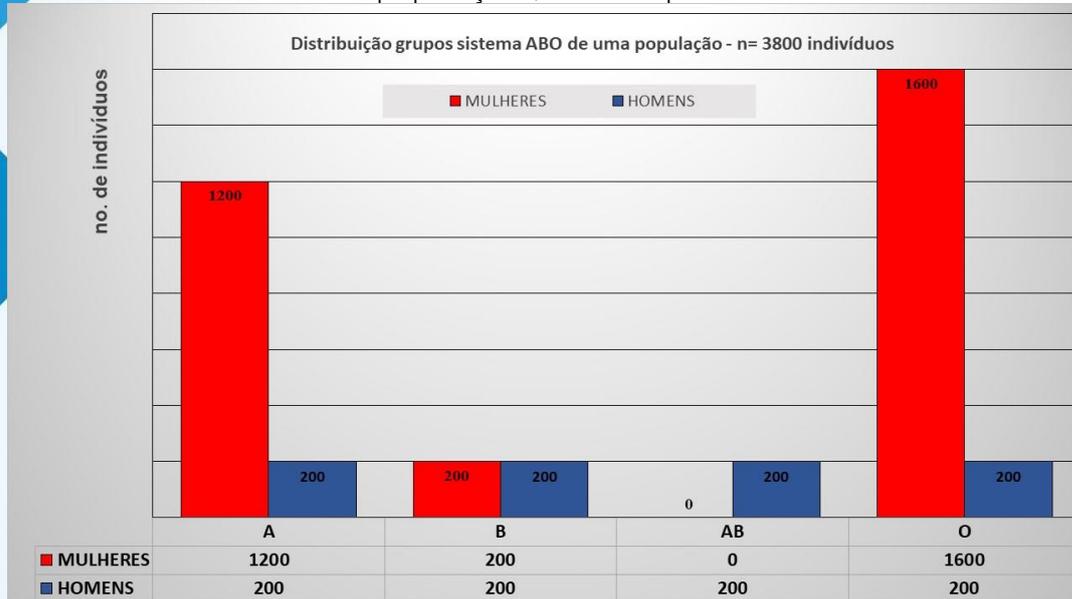
**Professora orientadora do componente curricular Genética II (Genética de Populações) Curso de Biotecnologia Industrial, Unoesc, Videira, SC.

Tabela 1 - Distribuição fenotípica para grupos sanguíneos sistema ABO em população mendeliana hipotética a partir de uma turma de alunos do ensino superior componente curricular Genética de Populações (população simulada n=3800)

Fenótipos	A	B	AB	O	Total
Mulheres	1200	200	-	1600	3000
Homens	200	200	200	200	800
Total	1400	400	200	1800	3800
%	36,84	10,53	5,26	47,37	100

Fonte: Os autores (2018).

Gráfico 1 - Grupos sanguíneos do sistema ABO de uma população hipotética (simulada) de estudantes de Genética de populações, ensino superior

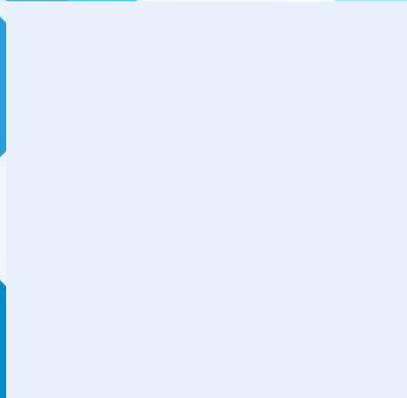


Fonte: Os autores (2018).

Tabela 2 - Frequências genotípicas e fenotípicas esperadas do Sistema sanguíneo ABO para populações em equilíbrio genético, considerando p,q, r, as frequências gênicas para genes alelos I^A, I^B e ii (O)

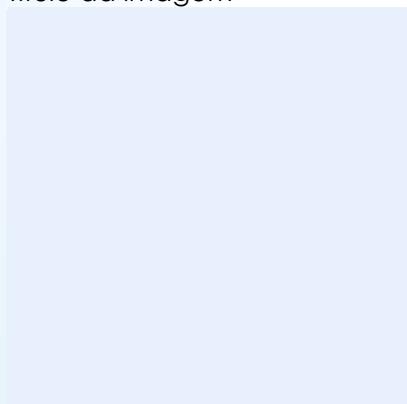
Grupo Sanguíneo (Fenótipo)	Genótipos	Frequência Genotípica	Frequência Fenotípica
A	I ^A I ^A	p ²	p ² +2pr
	I ^A i	2pr	
B	I ^B I ^B	q ²	q ² +2qr
	I ^B i	2qr	
AB	I ^A I ^B	2pq	2pq
O	ii	r ²	r ²

Fonte: Os autores (2018)



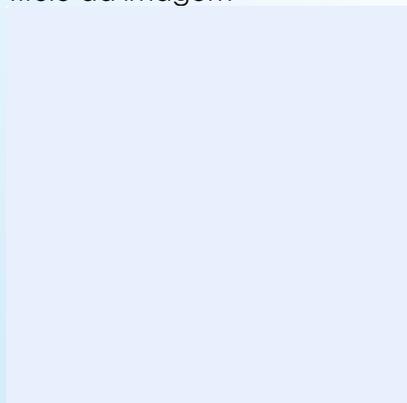
Fonte: Fonte da imagem

Título da imagem



Fonte: Fonte da imagem

Título da imagem



Fonte: Fonte da imagem