

572.783
MOR
est

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE BIOLOGIA

ESTUDIO ANTROPOGENETICO DE DIVERSOS
POLIMORFISMOS HEMATOLÓGICOS
EN LA ISLA DE MENORCA

Memoria para optar al grado
de Doctor en Biología,
presentada por

Pedro Moral Castrillo

Barcelona, octubre de 1986



5.3 SISTEMA TRANSFERRINA

La presencia en el plasma humano de una proteína portadora de hierro fue descubierta independientemente por Holmberg y Laurell (1945) y por Schade y Carolina (1946), los cuales pusieron de manifiesto su papel fisiológico.

La transferrina o siderofilina (Tf) es una glucoproteína de la fracción betaglobulina tanto del suero humano como el de otros vertebrados.

En 1957, Smithies describió la existencia de variantes genéticas de transferrina utilizando electroforesis en gel de almidón. A partir de entonces, el gran número de estudios realizados así como el empleo de técnicas electroforéticas de mayor poder de resolución han conducido al descubrimiento y caracterización de numerosas variantes Tf de gran interés antropológico.

5.3.1. CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES DE LA TRANSFERRINA

Los datos bioquímicos existentes en la actualidad indican que la molécula de transferrina, con un peso molecular aproximado de 76500 daltons, está constituida por una larga cadena polipeptídica y una fracción glucídica que representa el 5.7 % de la misma (Putman, 1975).

Con respecto a la parte proteica, si bien no se ha determinado todavía la secuencia completa de aminoácidos, se sabe que son aproximadamente unos 600 (\pm 3 %) con una elevada proporción de cisteína (30 - 34 restos) y, por tanto, con numerosos puentes disulfuro (15 - 17) intramoleculares que representan un obstáculo importante para el análisis de la estructura primaria. Los estudios de secuenciación parcial parecen indicar que existe una cierta homología de alrededor

de un 40 % entre la mitad aminoterminal y la carboxiterminal de la molécula (MacGillivray y Brew, 1975). En la transferrina humana el aminoácido N-terminal es valina y el C-terminal, cisteína.

La fracción glucídica de la transferrina humana está integrada por cuatro restos de ácido siálico, cuatro galactosas, ocho manosas y ocho N-acetilglucosaminas. En la molécula de Tf, estos glúcidos se hallan dispuestos lateralmente en forma de cadenas ramificadas de idéntica composición, que terminan con un resto de ácido siálico, y que se unen a la proteína mediante un enlace N-glucosídico.

Los análisis sobre las propiedades biológicas de los glúcidos de la transferrina han demostrado que aumentan la solubilidad de la proteína y favorecen la fijación de la misma a las membranas celulares durante el intercambio fisiológico del hierro (Putman, 1975).

Desde el punto de vista estructural se ha comprobado que la molécula de transferrina contiene dos enlaces idénticos fijadores de hierro, así como dos grupos glucídicos iguales por molécula, lo cual parece indicar que la proteína estaría formada por dos subunidades. Basándose en estos datos y en la homología interna de la molécula antes mencionada, algunos autores han sugerido que el gen responsable de la estructura de la transferrina habría experimentado una duplicación y fusión en el curso de su evolución filogenética (Walter, 1980).

La movilidad electroforética de la transferrina se halla condicionada por la parte proteica, la fracción glucídica así como el grado de saturación con hierro de la proteína. En efecto, los cambios en la secuencia de aminoácidos de la cadena polipeptídica pueden traducirse en variaciones de movilidad que constituyen las variantes genéticas de la Tf. Con respecto a los glúcidos, se sabe que el ácido siálico desempeña un papel considerable en la movilidad de la molécula, ya que experimentalmente se ha demostrado que la hidrólisis gradual de dicho glúcido mediante neuraminidasa, disminuye la velocidad de migración de la transferrina. Asimismo, se ha comprobado que la cantidad de hierro unida a la proteína supone un cambio en su pI, alterándo-

se, en consecuencia, su velocidad de migración electroforética (Giblett, 1969; Putnam, 1975).

5.3.2. POLIMORFISMO GENETICO DE LA TRANSFERRINA

Variantes Tf.

A partir del descubrimiento de la primera variante electroforética (Smithies, 1957), numerosas investigaciones han conducido a la descripción de más de veinte variantes genéticas, algunas de frecuencia muy baja. La técnica usual para la identificación de dichas variantes es la electroforesis en diferentes medios, habiéndose utilizado también métodos específicos tal como la autorradiografía con Fe^{59} (Giblett, 1969).

Atendiendo a la velocidad de migración en electroforesis sobre gel de almidón, las variantes Tf se clasifican en tres grandes grupos: B, C y D. La variante TfC es la más común, estando presente en todas las poblaciones humanas con frecuencias siempre superiores al 50 %. El grupo B incluye a todas las variantes de migración electroforética más rápida que TfC, mientras que las de menor movilidad se consideran de la clase D. Dentro de los grupos B y D, las variantes particulares se identifican mediante subíndices numéricos y de localización geográfica.

En la figura 5.20 se presenta una relación de las distintas variantes Tf, indicándose de modo esquemático su movilidad electroforética relativa.

Las diferencias entre las variantes Tf se deben probablemente a sustituciones de uno o varios aminoácidos, como se ha demostrado en el caso de TfD_1 , TfD_{Chi} y TfB_2 . Con respecto a TfC, la variante TfD_1 presenta dos sustituciones, una de glicina por ácido aspártico y otra de glicina por asparraguina. TfD_{Chi} muestra un único cambio de arginina por histidina, mientras que en la TfB_2 , un resto de glicina

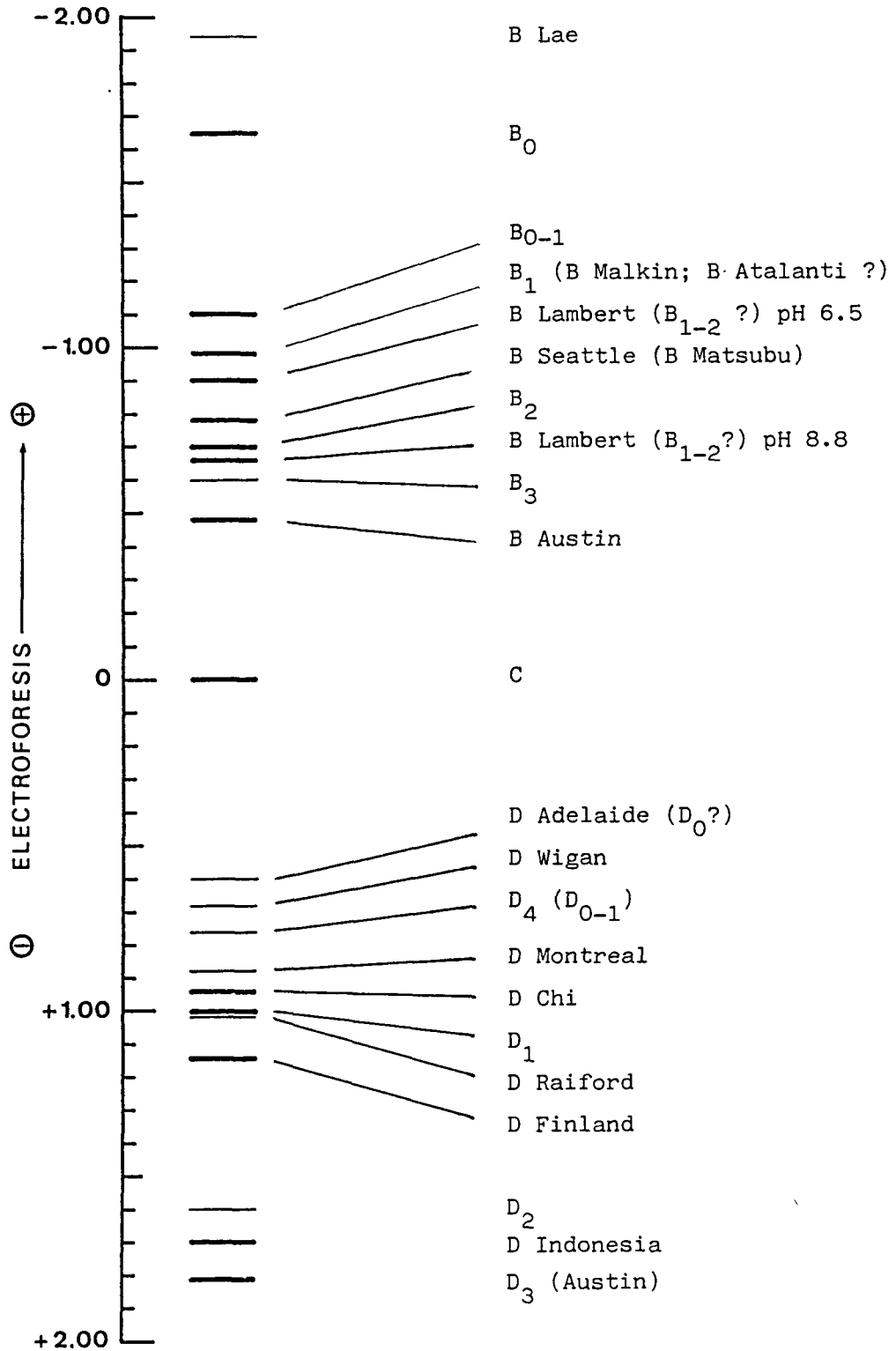


Figura 5.20: Esquema de la movilidad relativa de las variantes de Tf humana, en electroforesis sobre gel de almidón. Las variantes representadas con una raya más delgada no han sido confirmadas por el Centro de Refer. Internacional WHO. (Tomado de Putnam, 1975).

está reemplazado por ácido glutámico.

Desde el punto de vista genético, los estudios familiares de segregación de las variantes Tf son poco numerosos debido a las bajas frecuencias que presentan la mayoría de ellas. Sin embargo, los datos existentes permiten considerar que dichas variantes están determinadas por una serie de alelos codominantes de un locus autosómico situado en el cromosoma 1 humano (Chautard-Freire-Maia, 1977; Sparkes et al., 1984). De estos genes, sólo cuatro se han encontrado con frecuencias superiores a 0.01: Tf^C, en todas las poblaciones humanas, Tf^{D_{Ch}} en chinos y grupos afines, Tf^{D₁} en caucasoides y Tf^{B₀₋₁} en los indios Navajo (Putnam, 1975; Cooper, 1976; Walter, 1980).

Subtipos de Tf^C

En los últimos años, la aplicación de técnicas de isoelectroenfoque (IEF) ha revelado la heterogeneidad electroforética del alelo Tf^C. Dichos métodos permiten diferenciar diversos subtipos dentro del fenotipo TfC, los cuales se ajustan a un modelo de herencia mendeliana codominante. Por otra parte, hay que señalar que las nuevas técnicas electroforéticas han permitido detectar, aunque excepcionalmente, nuevas variantes de otros tipos de Tf, concretamente la Tfd₁₋₂ (Weidinger et al., 1984).

Los primeros subtipos de transferrina C que fueron descubiertos, C1, C2 y C3, son los productos de los alelos Tf^{C1}, Tf^{C2} y Tf^{C3} (Kühnl y Spielmann, 1978, 1979), los cuales constituyen un polimorfismo genético, habiéndose incrementado notablemente, de este modo, la importancia del sistema Tf como marcador genético.

Además de estos tres subtipos TfC comunes, se han descrito otras nueve variantes TfC. Algunas de ellas parecen estar restringidas a determinadas zonas geográficas o grupos poblacionales, como TfC4 y TfC5, cuya presencia ha sido observada, respectivamente, en amerindios y negros americanos (Constans et al., 1980; Dykes et al., 1982).



Los subtipos de TfC, C6,C7,C8,C9, y C10 han sido identificados en poblaciones caucasoides con frecuencias inferiores al 1 % (Kühnl et al., 1981; Dykes et al., 1982; Pascali y Anconi, 1983; Weidinger et al., 1984). También se han descrito otros dos subtipos de TfC, el TfCP (Pangwala) encontrado por Walter et al, (1981a y 1981b) en algunos grupos tribales de la India, y otra variante C detectada en sueros de Aborígenes australianos por Kamboh y Kirk (1983) a la que denominaron TfC6 aunque otro subtipo de TfC había recibido ya esta designación (Kühnl et al., 1981) mientras la publicación de Kamboh y Kirk estaba en prensa.

Todos estos subtipos de transferrina C difieren entre sí en su punto isoeléctrico si bien estas variaciones son muy pequeñas, habiéndose estimado en algunos casos, como entre C1 y C8, diferencias de 0.002 unidades de pH (Weidinger et al., 1984).

Se ha comprobado que el tratamiento previo del suero con compuestos que ceden hierro férrico producen una buena resolución de los subtipos TfC (Constans et al., 1980; Kühnl et al., 1981). Dado que las dos terceras partes de la transferrina circulante en el suero de un individuo normal se encuentran en forma libre, para uniformizar las condiciones de migración, se incuban las muestras de suero con este tipo de compuestos. De este modo se obtiene Tf-Fe₁ en proporción elevada y cantidades muy bajas de Tf-Fe₂ y Tf libre (apotransferrina). Estos tres tipos de Tf presentan diferentes pI, habiéndose observado que la mejor visualización de los subtipos TfC se produce en la zona Tf-Fe₁.

En la figura 5.21 se muestra esquemáticamente la movilidad diferencial de los subtipos TfC en la región Tf-Fe₁. Las variantes TfCP (Pangwala) y la encontrada en Aborígenes australianos no han sido incluidas en este esquema dado que existen ciertas dudas sobre su localización respecto a las otras variantes TfC. No obstante algunos autores (Weidinger et al., 1984) consideran que posiblemente TfCP está localizada entre las bandas C1 y C4, mientras que la variante de Kamboh y Kirk (1983) se halla entre las C4 y C9.

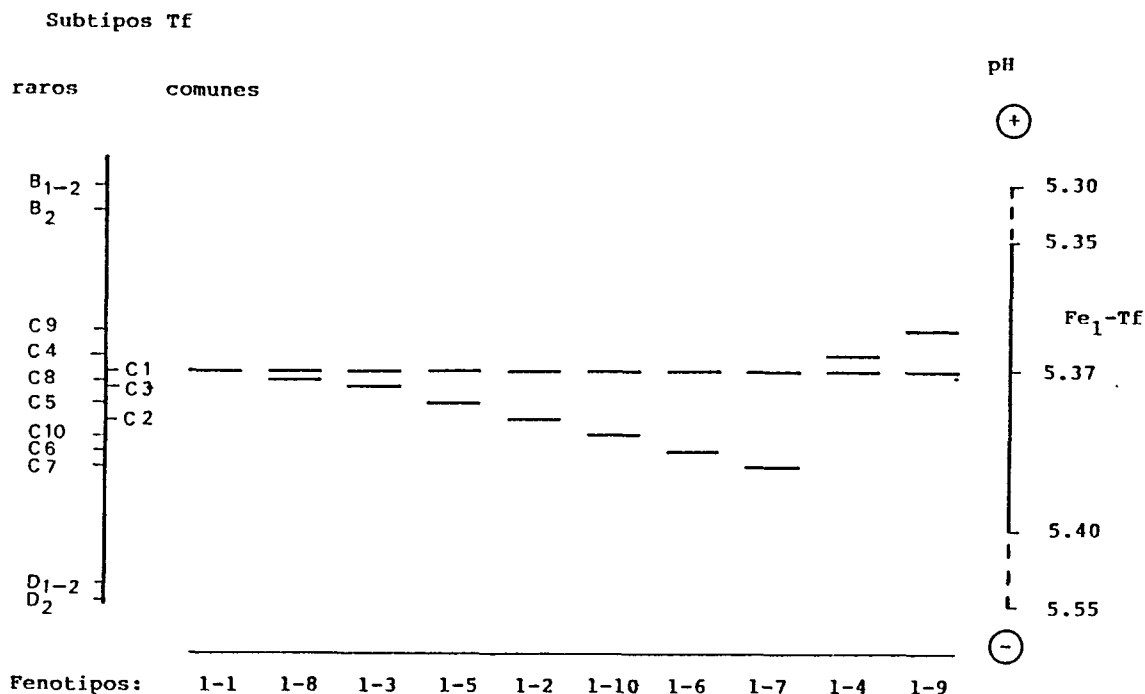


Figura 5.21: Representación esquemática de los subtipos TfC en la región Tf-Fe₁, mediante isoelectroenfoque en poliacrilamida. También se indica la posición relativa de algunas variantes B y D.

5.3.3. CARACTERISTICAS FISIOLÓGICAS DE LA TRANSFERRINA

La función principal de esta proteína es mantener en solución y transportar el hierro férrico procedente de la absorción intestinal y de sus lugares de depósito (hígado, bazo, etc.), hasta la médula ósea y otros tejidos del sistema retículo endotelial, donde se utiliza para la síntesis de proteínas que contienen hierro. Además participa en la regulación y control de la absorción de hierro e impide la pérdida indebida del mismo por el riñón.

Esta proteína también actúa como tampón que previene la

intoxicación por hierro y minimiza los cambios de actividad de éste en el plasma, ya que en condiciones normales solo una tercera parte de la transferrina sérica se halla saturada por dicho metal. Asimismo se ha comprobado que la transferrina puede tener un efecto bacteriostático ya que debido a su capacidad de unirse al hierro libre de la sangre, puede competir por este metal con la mayoría de los microorganismos, constituyendo así parte de lo que se denomina "inmunidad nutricional" (Weinberg, 1974). A este respecto todos los estudios de inhibición del crecimiento de Klebsiella pneumoniae para distintas variantes de transferrina humana (Lawrence et al., 1977) demuestran que puede existir una variabilidad en la actividad bacteriostática de las mismas, siendo la TfC más efectiva que la TFD.

Cada molécula de transferrina puede combinarse con uno o dos átomos de hierro férrico (Fe^{+++}) mediante un enlace iónico en presencia de un anión normalmente bicarbonato que estabiliza la unión Tf-Fe. Esta unión es estable a pH 7.5 - 10, lo cual aumenta la resistencia de la proteína frente a agentes desnaturalizantes.

La transferrina también es capaz de combinarse con otros metales tales como Cu^{++} , Mn^{+++} , Co^{+++} , Zn^{++} , Cr^{+++} , etc., en las mismas condiciones que las indicadas para el Fe, sin embargo, se desconoce la importancia fisiológica de tales uniones.

En el hombre, la transferrina se sintetiza casi exclusivamente en el hígado en una cantidad que oscila entre 12 y 24 mg/kg/día. Una vez sintetizada pasa al torrente sanguíneo y se distribuye por todo el organismo. La tasa de síntesis aumenta con el cortisol y disminuye con la ingestión de alcohol, la malnutrición y en las hepatopatías difusas crónicas. La síntesis de transferrina se inicia en los primeros estadios del desarrollo embrionario de modo que la mayor parte de la transferrina del recién nacido es de origen fetal, como demuestran los análisis fenotípicos. La vida plasmática media de esta proteína es de aproximadamente unos 8 días.

La concentración sérica de transferrina normal en individuos adultos oscila entre 0.20 y 0.32 g/100 ml de plasma. En el recién nacido la concentración de transferrina es baja ignorándose el momento en que se alcanzan los niveles de normalidad. En el adulto la concentración de dicha proteína puede aumentar bien durante el proceso de gestación, o en casos patológicos tales como hepatitis aguda y anemia ferropénica crónica. La administración de determinadas sustancias tales como los estrógenos pueden asimismo incrementar el nivel sérico de transferrina. En determinados estados patológicos puede por otra parte, disminuir la concentración de transferrina, como en cirrosis hepática, hepatomas, hemocromatosis, anemias hemolíticas, malnutrición proteica, alcoholismo crónico, síndrome de Down, inflamaciones agudas, etc.). La atranferrinemia, ausencia congénita de transferrina, es una condición extremadamente rara que conduce a un cuadro clínico caracterizado por anemia hipacrómica severa, acompañada de anomalías en el crecimiento e infecciones frecuentes.

5.3.4. FILOGENIA DEL SISTEMA TRANSFERRINA

El polimorfismo Tf no sólo se encuentra en la especie humana sino también en otros vertebrados, lo que parece indicar que su origen filogenético es muy antiguo.

En los estudios realizados en diversos grupos de primates se han observado variantes Tf más rápidas que la TfB y TfC humanas. En gorilas y chimpancés se han detectado variantes más lentas que la TfC humana, o de movilidad similar a la Tfd del hombre. Por otra parte se han encontrado grandes variaciones en la distribución geográfica de las variantes Tf dentro de algunos grupos, como por ejemplo los babuinos, macacos y chimpancés.

Las investigaciones inmunológicas efectuadas en diversas especies de primates revelan una semejanza antigénica acusada entre la Tf humana y la del gorila y chimpancé. La mayor afinidad inmunológi-

ca se observa con antropoides africanos, seguida en orden descendente, por la de los antropoides asiáticos, monos del antiguo continente, monos del nuevo continente.

Basándose en estos datos, algunos autores sugieren que las variantes Tf más lentas, incluidas las Tfd humanas, son de mayor antigüedad filogenética, mientras que los alelos TfC y Tfb, habrían surgido por mutación en el proceso de hominización (Walter, 1980).

5.3.5. METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio

La determinación de las variantes fenotípicas del sistema transferrina se ha llevado a cabo mediante isoelectroenfoque horizontal en geles de poliacrilamida (PAGIF), según la técnica descrita por Constant et al., (1980). Este método permite la identificación de los subtipos TfC así como la discriminación de los heterocigotos (TfCD y TfCB)

A.1. Soluciones empleadas

Solución de acrilamida

Acrilamida	29.1 g
Agua destilada c.s.p.	100 ml

(Conservar en nevera a 4 °C)

Solución de bisacrilamida

Bisacrilamida (N,N'-metileno-bisacrilamida	0.9 g
Agua destilada c.s.p.	100 ml

(Conservar en nevera a 4 °C)

Solución de ácido sulfosalicílico (para la fijación)

Acido sulfosalicílico	50 g
Metanol	100 ml
Agua destilada c.s.p.	1000 ml

Solución decolorante

Alcohol absoluto	500 ml
Acido acético	160 ml

Agua destilada 2500 ml

Solución de azul de Coomassie (para la tinción)

Azul de Coomassie Brilliant 0.34 g
Solución decolorante 300 ml

Solución de riboflavina 0.004%

Riboflavina 4 mg
Agua destilada c.s.p. 100 ml
(Esta solución se conserva en un frasco oscuro a 4 °C.)

A.2 Preparación del gel

Se utilizaron moldes contruídos por dos placas de vidrio (13 x 25 x 0,2 cm) superpuestas y separadas entre sí por un marco de goma de 0.5 mm de grosor y de 0.5 cm de anchura, cuyas dimensiones internas eran de 12 x 24 cm. El conjunto se sujeta firmemente mediante unas pinzas dispuestas periféricamente.

La composición del gel fue la siguiente:

Solución de sacarosa (al 22%) 9 ml
Solución de acrilamida 3 ml
Solución de bisacrilamida 3 ml
Anfolina (LKB) pH 5-7 0.7 ml
Servalita (SERVA) pH 5.0-5.5 0.1 ml
Riboflavina (al 4 %) 0.15 ml

Estas soluciones se mezclan cuidadosamente y, posteriormente, se elimina el aire sometiendo la solución del gel a la acción del vacío durante 5 minutos. A continuación, el gel se introduce en el molde, con una jeringa, evitando la formación de burbujas de aire.

La fotopolimerización, catalizada por la solución de riboflavina, se realizó dejando los geles expuestos a la acción de la luz fluorescente durante toda la noche.

A.3 Tratamiento de la Tf con hierro

Con el fin de eliminar posibles variaciones en la movilidad de la Tf debidas al número de átomos de hierro unidos a la molécula, antes del isoelectroenfoque, se procedió a la saturación de la transferrina con dicho elemento. Para ello, 20 microlitros de cada suero fueron incubados con 100 microlitros de una solución de sulfato de hierro y amonio (0.25 % en suero fisiológico), durante unas 12 horas a 4 °C.

A.4 Migración electroforética

En primer lugar se separa al gel del molde, retirando las pinzas y el marco de goma y desprendiendo con cuidado una de las placas de vidrio de tal modo que el gel quede adherido sobre la otra.

Las muestras de suero saturadas con hierro se aplican sobre la superficie del gel mediante papeles de filtro Beckman (0.3 x 0.5 cm) a unos 3 cm del extremo catódico. Estos papeles se retiran del gel después de la primera hora de migración.

En cada uno de los extremos de mayor longitud del gel se coloca una tira de papel de filtro (Whatman nº 17, 24 x 0.5 cm), sobre los cuales se apoyarán los electrodos. La tira del ánodo se impregna con solución 1 M de H_3PO_4 , y la del cátodo con solución 1 M de etanolamina. La separación entre electrodos es de unos 10 cm. La placa refrigeradora sobre la que se coloca el gel, se mantiene a una temperatura constante de 10 °C.

En una fuente de alimentación para electroforesis (ECPS 3000/150, Pharmacia Fine Chemicals) se fijaron las condiciones máximas para la migración:

voltaje: 1200 V
intensidad: 10 mA
potencia: 7.5 W

Al iniciarse la electroforesis, la potencia alcanza su valor fijado (7.5 W) limitando en consecuencia el voltaje a 750-800V el cual va subiendo paulatinamente hasta convertirse en el factor limitante durante la primera media hora de migración. Al final del periodo de migración (4.5 horas), las condiciones fueron 1200 v, 3 mA y 4 W. La estimación mediante un Volthour Integrator VH.1 (Pharmacia Fine Chemicals) del número de volt-horas aplicadas en el gel con el que se logra un buen enfoque de la transferrina, en las condiciones electroforéticas antes citadas, es de 6000 VH.

A.5 Fijación y tinción

Finalizada la migración se procede a la fijación del gel sumergiéndolo en la solución de ácido sulfosalicílico durante una hora. A continuación se tiñen los geles colocándolos en una batea con solución colorante (azul de Coomassie Brilliant R-250) durante 1 hora, a una temperatura de 50 °C. Después de la tinción, el gel se lava con solución decolorante, durante unos minutos pudiéndose conservar durante largo tiempo en una solución acuosa de glicerina al 5 %.

A.6 Identificación de las bandas

La ventaja de la técnica utilizada es que la transferrina queda enfocada en una zona no ocupada por otras proteínas.

Como se observa en la figura 5.22 la zona de la transferrina queda por debajo de la región de la albúmina. Las muestras de TfC, presenta una o dos bandas principales (homocigotos o heterocigotos, respectivamente) en la zona de pH 5.5 y otras bandas de menor inten-

Figura 5.22: Subtipos de Tf mediante isoelectroenfoque en poliacrilamida.

sidad, en las bandas adyacentes de pH 5.0 y 6.5. Estas últimas muestran el mismo fenotipo que las principales aunque la separación entre las bandas, en los heterocigotos, es más pequeña. La aparición de estas bandas principales y secundarias puede interpretarse, según algunos autores (Constans et al., 1980) en función de las tres formas de Tf existentes según el número de átomos de hierro que lleva la molécula. De este modo, las bandas principales observables a pH 5.5, corresponderían a la forma monoférrica (Fe_1 -Tf), que es estable en estas condiciones de pH y cuya presencia estaría favorecida por el tratamiento previo con hierro. En cambio, las moléculas de Tf sin hierro (apo-Tf) y la forma Fe_2 -Tf se hallarían presentes únicamente en pequeñas cantidades, y estarían representadas en las bandas secundarias a pH 6.5 y pH 5.0 respectivamente.

Las bandas correspondientes a las moléculas TfB se hallan situadas por encima de las bandas principales de TfC.

B. Métodos estadísticos

Las frecuencias alélicas y el ajuste al equilibrio Hardy-Weinberg, se ha estimado de acuerdo con la hipótesis de alelomorfismo múltiple con codominancia, según las expresiones indicadas en la página 18.

5.3.6. RESULTADOS

En el cuadro 5.10 se presentan los resultados obtenidos para los tipos y subtipos Tf en la serie de Menorca. En dicho cuadro se indican los valores fenotípicos observados y esperados, así como las frecuencias alélicas con sus respectivas desviaciones típicas.

Cuadro 5. 10 : Frecuencias de tipos y subtipos Tf en Menorca.

Tipos	Obs.	Esp.	X^2	Subtipos	Obs.	Esp.	X^2
C	690	690.03	0.0000	C1	406	404.34	0.0068
				C1C2	163	173.79	0.6698
				C2	25	18.67	2.1430
				C1C3	80	73.95	0.4950
				C2C3	15	15.89	0.0501
				C3	1	3.38	1.6770
CB	6	5.96	0.0001	C1B	6	4.56	
				C2B	-	0.98	
				C3B	-	0.42	0.0000
B	-	0.01		B	-	0.01	
Total	696	696.00	0.0001**		696	695.99	5.0417

Frecuencias alélicas

Tf^C 0.9957 \pm 0.0018	Tf^{C1} 0.7622 \pm 0.0114
	Tf^{C2} 0.1638 \pm 0.0099
	Tf^{C3} 0.0697 \pm 0.0068
Tf^B 0.0043 \pm 0.0018	Tf^B 0.0043 \pm 0.0018

* $X^2 = 5.0417$, $P = 0.20-0.10$, para 3 g.d.l.

** $X^2 = 0.0001$, $P = 0.99$, para 1 g.d.l.

Con respecto a los subtipos TfC, se ha detectado la presencia de los tres alelos comunes Tf^{C1} , Tf^{C2} y Tf^{C3} , con frecuencias de aparición $Tf^{C1} < Tf^{C2} < Tf^{C3}$.

Por otro lado, entre los 696 individuos analizados, se han encontrado seis heterocigotos para el alelo Tf^B .

En el caso de los tipos como en el de los subtipos Tf, al comparar las frecuencias fenotípicas empíricas con las teóricas, mediante el test de χ^2 , no se encuentran diferencias significativas, por lo que puede admitirse que la serie analizada está en equilibrio Hardy-Weinberg.

5.3.7. COMPARACIONES

Los resultados obtenidos para el sistema transferrina en la serie de Menorca se han comparado con los obtenidos por otros autores en diversas poblaciones, atendiendo en primer lugar a los tipos Tf y a continuación a los subtipos TfC.

A. Tipos de transferrina

En la actualidad se dispone de numerosos datos sobre la distribución de los tipos Tf (variantes genéticas C, B y D) en poblaciones humanas, que posibilitan un buen conocimiento de la repartición mundial de las transferrinas (Kirk, 1968; Mourant et al., 1976; Walter, 1980).

A título comparativo, en el cuadro 5.11 se presentan los datos obtenidos sobre los tipos Tf en diversas poblaciones de la cuenca mediterránea y del Centro y Norte de Europa.

A.1 Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones de la Península Ibérica

Las figuras 5.23 y 5.24 muestran la distribución geográfica de las frecuencias génicas Tf^C y Tf^B correspondientes a las series peninsulares incluídas en el cuadro 5.11. Los valores para el alelo Tf^D no han sido representados ya que dicho alelo sólo se encuentra presente en la serie de Andalucía (Goedde et al., 1973), con una frecuencia de 0.005.

En general, los rangos de variación de Tf^C y Tf^B en la Península son bastante reducidos, oscilando el alelo Tf^C entre 0.982 (Andalucía) y 1.000 (Portugal), mientras que las frecuencias de Tf^B quedan comprendidas entre 0.000 (Portugal) y 0.015 (Vascos).

Cuadro 5. 11: Polimorfismo Tf en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

POBLACION	N	C	BC	CD	B	BD	D	Tf ^C	Tf ^B	Tf ^D	REFERENCIAS
<u>ALEMANIA</u>											
Hessen	1823	1803	18	-	2	-	-	0.994	0.006	-----	• Lange, 1966
<u>BELGICA</u>											
Liège	576	565	8	3	-	-	-	0.990	0.007	0.003	Brocteur et al., 1980
<u>ESPAÑA</u>											
Españoles (Méjico)	429	429	-	-	-	-	-	1.000	-----	-----	• Lisker et al., 1967
Andalucía	195	188	5	2	-	-	-	0.982	0.013	0.005	Goedde et al., 1973
Barcelona	365	357	8	-	-	-	-	0.989	0.011	-----	Moral et al., 1983
Galicia	251	246	5	-	-	-	-	0.990	0.010	-----	Goedde et al., 1973
Galicia	500	490	10	-	-	-	-	0.990	0.010	-----	Blázquez Caero, 1982
Gerona	279	277	2	-	-	-	-	0.996	0.004	-----	Moreno y Moral, 1983
Menorca	696	690	6	-	-	-	-	0.996	0.004	-----	Presente estudio
Meseta Central	217	215	2	-	-	-	-	0.995	0.005	-----	Goedde et al., 1973
Vascos	259	250	9	-	-	-	-	0.985	0.015	-----	Goedde et al., 1973
<u>FINLANDIA</u>											
Finlandeses	3893	3719	78	96	-	-	-	0.978	0.010	0.012	• Seppälä et al., 1967
<u>FRANCIA</u>											
Paris	2400	2366	31	3	-	-	-	0.993	0.006	0.001	• Moullec, 1967
Nordeste	1137	1124	12	1	-	-	-	0.994	0.005	0.001	• Khérumian et al., 1967
Sudeste	645	628	15	2	-	-	-	0.987	0.012	0.001	• Khérumian et al., 1967
Sur	891	881	10	-	-	-	-	0.994	0.006	-----	• Khérumian et al., 1967
Suroeste	886	871	11	4	-	-	-	0.992	0.006	0.002	• Khérumian et al., 1967
<u>GRECIA</u>											
Griegos	2050	2041	3	6	-	-	-	0.998	0.001	0.001	• Angelopoulos et al., 1967
Arta	749	749	-	-	-	-	-	1.000	-----	-----	• Fraser et al., 1969

POBLACION	N	C	BC	CD	B	BD	D	Tf ^C	Tf ^B	Tf ^D	REFERENCIAS
Macedonia	103	103	-	-	-	-	-	1.000	-----	-----	• Blumberg et al., 1964
Tesalia	200	199	1	-	-	-	-	0.998	0.002	-----	• Blumberg et al., 1964
Is. Alonisos	281	281	-	-	-	-	-	1.000	-----	-----	Tsiakalos et al., 1981
Is. Creta	171	170	-	1	-	-	-	0.997	-----	0.003	• Blumberg et al., 1964
Is. Rodas	175	173	1	1	-	-	-	0.994	0.003	0.003	• Blumberg et al., 1964
<u>HOLANDA</u>											
Holandeses	790							0.988	0.010	0.002	• Fraser et al., 1974
<u>HUNGRIA</u>											
Húngaros	1007	1002	5	-	-	-	-	0.998	0.002	-----	• Rex-Kiss y Festis, 1960
<u>INGLATERRA</u>											
Centro. Nottingham	570	559	10	1	-	-	-	0.990	0.009	0.001	Cartwright et al., 1977
Irlanda del Norte	318	310	8	-	-	-	-	0.987	0.013	-----	• Tills, 1971
<u>IRLANDA</u>											
Irlandeses	1795	1760	32	3	-	-	-	0.990	0.009	0.001	Tills, 1977
<u>ISLANDIA</u>											
Islandeses	1692	1689	2	1	-	-	-	0.999	0.001	<0.001	Tills et al., 1982
<u>ITALIA</u>											
Lazio. Roma	319	315	1	3	-	-	-	0.994	0.001	0.005	• Serafinj y Serra, 1968
Lombardía. Milán	599	591	8	-	-	-	-	0.993	0.007	-----	• Santachiara-Benericetti y Modiano, 1964
Puglia	502	495	7	-	-	-	-	0.993	0.007	-----	• Modiano et al., 1965
<u>NORUEGA</u>											
Noruegos	950	941	9	-	-	-	-	0.995	0.005	-----	• Braend et al., 1965
<u>POLONIA</u>											
Sur	1119	1084	35	-	-	-	-	0.984	0.016	-----	• Próchnicka, 1968
<u>PORTUGAL</u>											
Portugueses	1000	1000	-	-	-	-	-	1.000	-----	-----	Weissmann y Reuter, 1982

POBLACION	N	C	BC	CD	B	BD	D	Tf ^C	Tf ^B	Tf ^D	REFERENCIAS
<u>RUMANIA</u>											
Rumanos	226	226	-	-	-	-	-	1.000	-----	-----	• Angelopoulos et al., 1967
<u>SUECIA</u>											
Suecos	2395	2370	22	3	-	-	-	0.995	0.004	0.001	• Beckmann et al., 1967
<u>LAPONES</u>											
Finlandia	64	64	-	-	-	-	-	1.000	-----	-----	• Melartin y Kaarsalo, 1965
Suecia	329	323	6	-	-	-	-	0.991	0.009	-----	• Beckman y Holmgren, 1961
URSS	106	102	4	-	-	-	-	0.981	0.019	-----	• Khazanova y Shamlyan, 1970
<u>CHIPRE</u>											
Chipriotas	197	197	-	-	-	-	-	1.000	-----	-----	• Plato et al., 1964
<u>LIBANO</u>											
Libaneses	1200							0.999		0.001	Lefranc et al., 1981
<u>ISRAEL</u>											
Judíos	1594	1594	-	-	-	-	-	1.000	-----	-----	• Fried et al., 1963
Judíos Yemen	598	595	3	-	-	-	-	0.997	0.003	-----	• Donné et al., 1970
Arabes	89	88	-	1	-	-	-	0.994	-----	0.006	• Tills et al., 1966
Samaritanos	125	125	-	-	-	-	-	1.000	-----	-----	• Bonné, 1966
Judíos Yemen	157	157	-	-	-	-	-	1.000	-----	-----	Tills et al., 1977
Judíos Kurdos	217	215	2	-	-	-	-	0.995	0.005	-----	Tills et al., 1977
<u>JORDANIA</u>											
Musul. Sunni	537	534	-	3	-	-	-	0.997	-----	0.003	Banerjee et al., 1981
<u>EGIPTO</u>											
El Cairo	239	236	-	3	-	-	-	0.994	-----	0.006	Goedde et al., 1980
<u>TUNEZ</u>											
Tunecinos	404	395	-	9	-	-	-	0.989	-----	0.011	Lefranc et al., 1981

• Cit. Mourant et al., 1976.

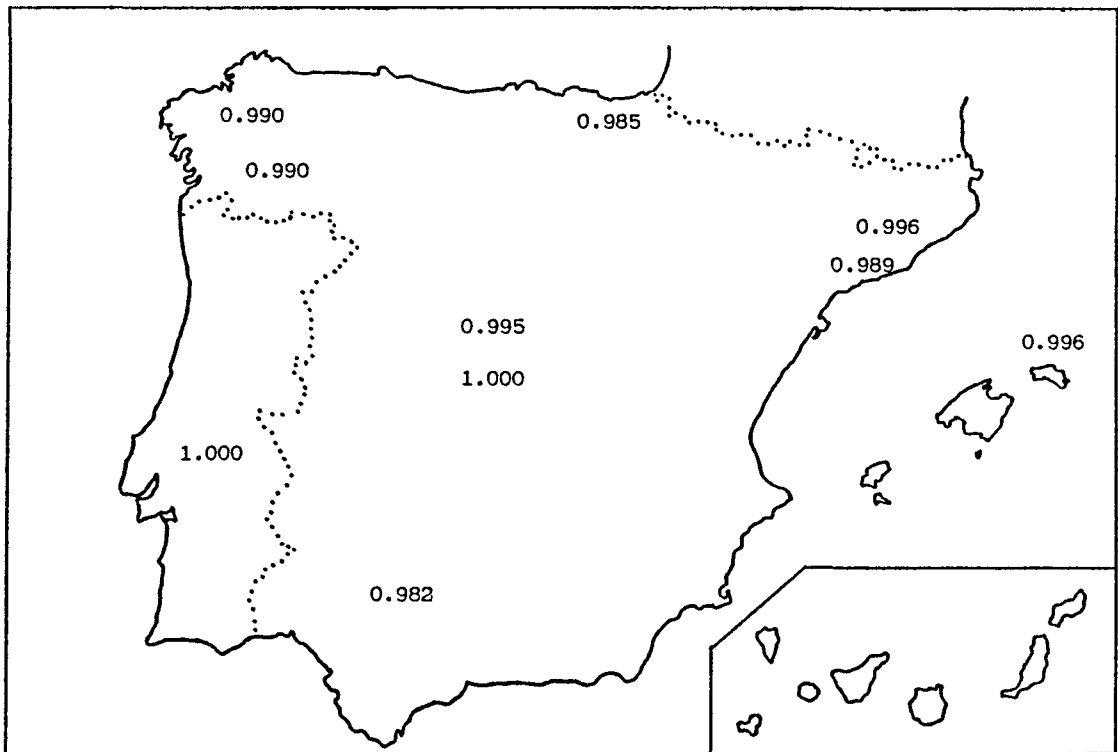


Figura 5.23: Distribución del alelo Tf^C en la Península Ibérica.

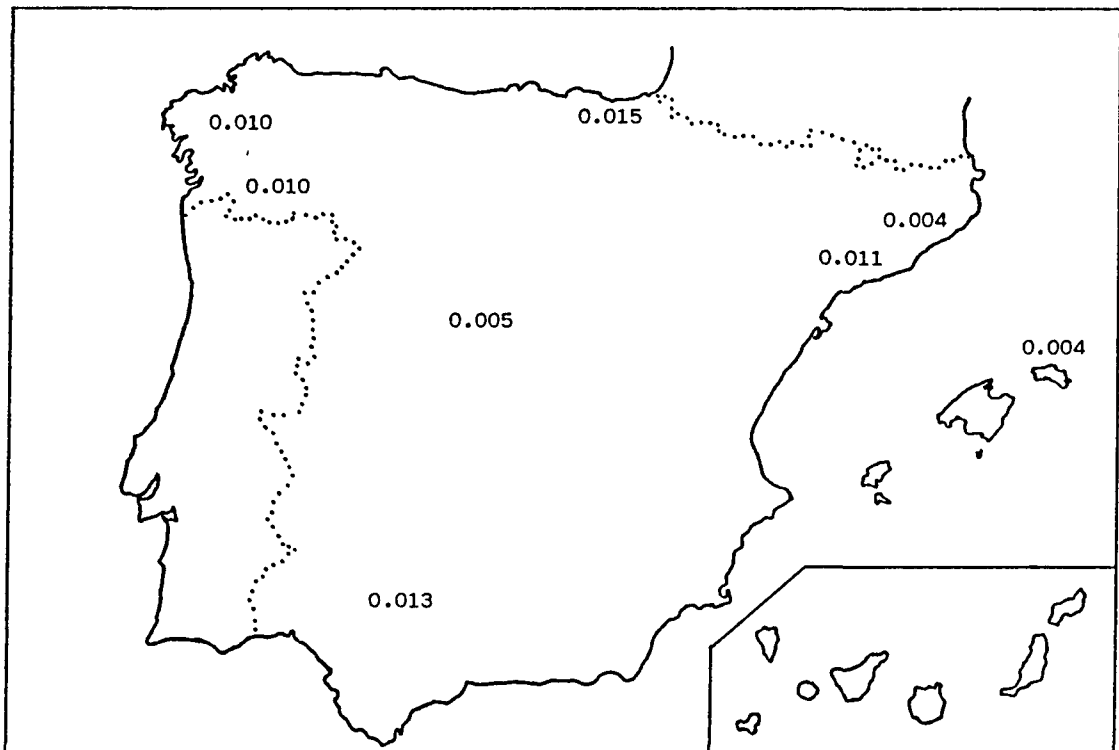


Figura 5.24: Distribución del alelo Tf^B en la Península Ibérica.

Los resultados obtenidos en la serie menorquina ($Tf^C = 0.996$ y $Tf^B = 0.004$) están claramente incluidos dentro de la variabilidad observada en la Península.

Si se analiza la homogeneidad del conjunto formado por las nueve muestras peninsulares, mediante el test de χ^2 , se aprecian diferencias estadísticas ($\chi^2 = 37.746$; $P < 0.001$; 8 g.d.l.). Lo mismo ocurre si al conjunto peninsular se añade la serie formada por españoles residentes en Méjico ($\chi^2 = 47.647$; $P < 0.001$; 9 g.d.l.). La exclusión de esta muestra junto con la portuguesa ($\chi^2 = 14.058$; $P \approx 0.05$; 8 g.d.l.) pone de manifiesto que estas dos series son las responsables de la heterogeneidad mencionada.

La comparación entre las muestras peninsulares, dos a dos, (cuadro 5.12), permite apreciar entre la serie de Menorca y las de Andalucía y del País Vasco, una cierta heterogeneidad, atribuible a la elevada proporción de heterocigotos $TfCB$ con respecto a la serie menorquina.

Cuadro 5.12: Tipos Tf. Test de homogeneidad entre diversas muestras de la Península Ibérica.

Andalucía	6.100						
Barcelona	2.310	0.492					
Galicia (1973)	1.185	0.547	0.013				
Galicia (1982)	2.057	0.894	0.002	0.072			
Gerona	0.027	3.660	1.389	0.815	1.190		
Meseta Central	0.112	2.287	0.657	0.324	0.514	0.064	
Vascos	6.731	0.037	0.519	0.568	0.976	3.817	2.372

Menorca Andal. Barcel. Galic. Galic. Gerona Meseta
(1973) (1982) Central

Nivel de significación 0.05, $\chi^2 = 3.841$, para 1 g.d.l.

A.2 Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones circunmediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

En las figuras 5.25 - 5.28 se muestra gráficamente la distribución de las frecuencias Tf^C y Tf^B en dichas zonas geográficas.

En todas estas poblaciones se observa un claro predominio del alelo Tf^C con respecto al Tf^B , siendo los valores siempre superiores a 0.978. El gen Tf^B se presenta con frecuencias muy bajas correspondiendo el valor más elevado (0.019) a una serie de lapones de la URSS. Los valores Tf^D son todavía más bajos, hallándose ausente en muchas de las muestras consideradas (cuadro 5.11).

En general, no se encuentran diferencias particulares en la distribución de los alelos Tf^C , Tf^B y Tf^D entre el área mediterránea y el Centro y Norte de Europa. La presencia de Tf^D , así como la ausencia de Tf^B en las pocas series norteafricanas estudiadas, posiblemente sea atribuible a una influencia negroide en dichas poblaciones.

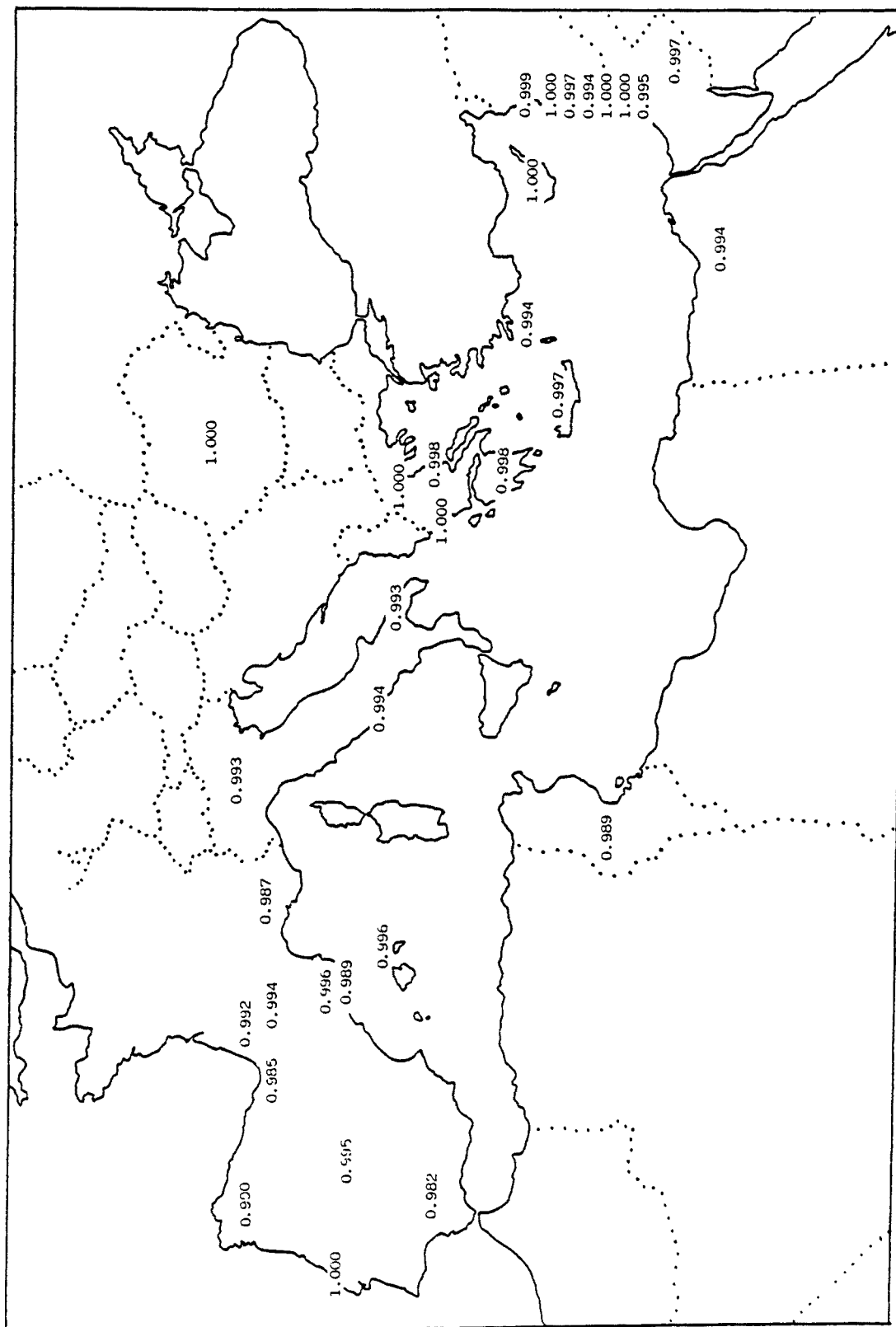


Figura 5.25: Distribución del alelo Tf^C en diversas poblaciones mediterráneas.

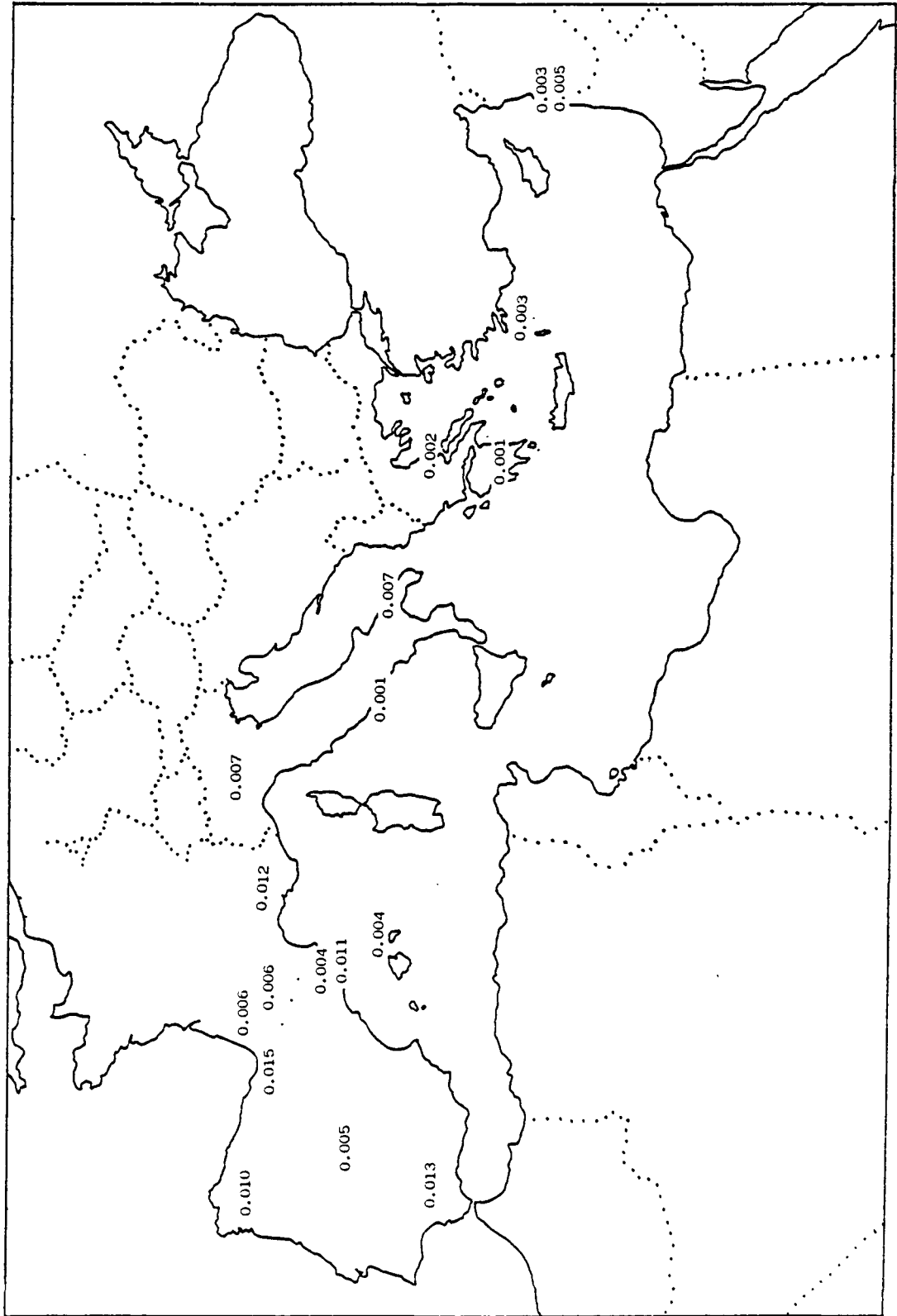


Figura 5.26: Distribución del alelo Tf^B en diversas poblaciones mediterráneas.

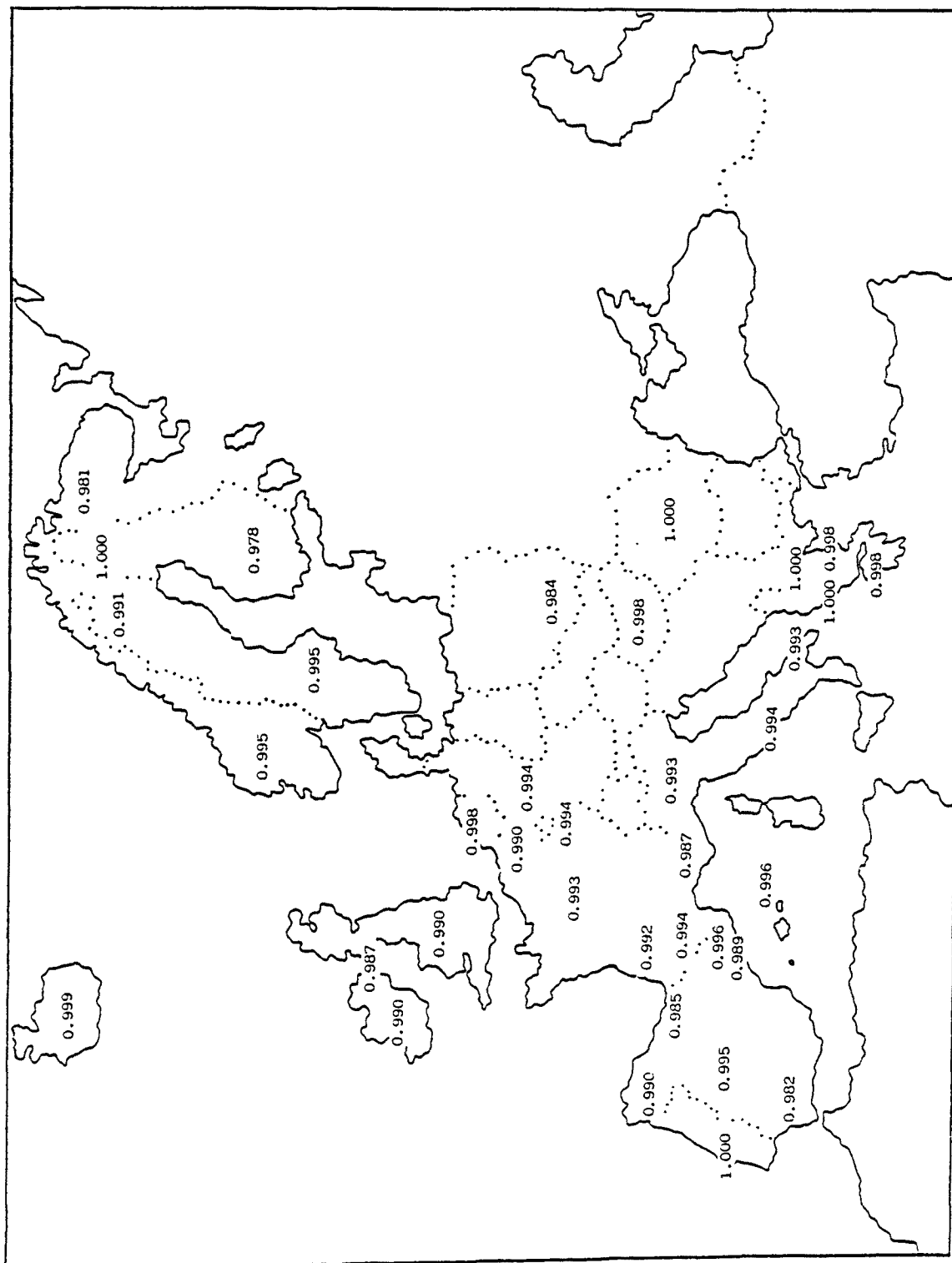


Figura 5.27: Distribución del alelo Tf^C en diversas poblaciones europeas.

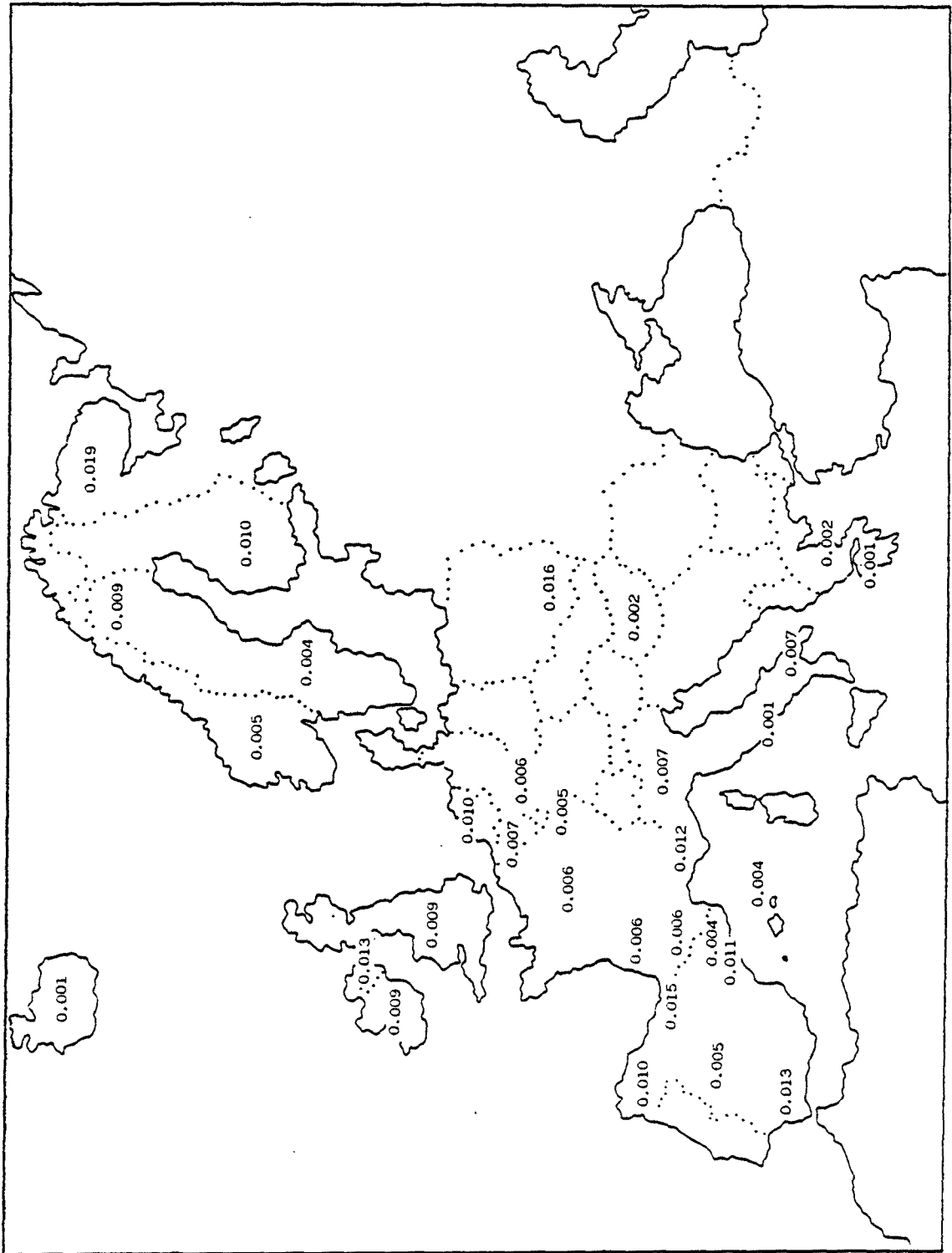


Figura 5.28: Distribución del alelo Tf^B en diversas poblaciones europeas.

B. Subtipos TfC

En contraste con el gran número de estudios existentes sobre la distribución de los tipos Tf en poblaciones humanas, son escasas las investigaciones realizadas sobre los subtipos Tf^C . Asimismo cabe señalar también que algunos de los estudios existentes únicamente detectan los productos génicos de los alelos Tf^{C1} y Tf^{C2} . En estos casos, las frecuencias de Tf^{C1} pueden interpretarse, en realidad, como la suma de los valores correspondientes a los alelos Tf^{C1} y Tf^{C3} dada la mayor proximidad de las bandas electroforéticas TfC1 y TfC3, en relación a TfC2.

Los datos de que se dispone en la actualidad se presentan en los cuadros 5.13 y 5.14, donde figuran los valores fenotípicos y las frecuencias alélicas de cada serie, así como los resultados de su comparación con la muestra menorquina.

En las figuras 5.29 - 5.31 se representa gráficamente la distribución de las frecuencias Tf^{C1} , Tf^{C2} y Tf^{C3} , en los distintos continentes.

B.1 Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones de la Península Ibérica

Los datos de que se dispone sobre población peninsular corresponden a tres muestras de la zona catalano-balear, a saber, Barcelona, Gerona y Menorca. Las frecuencias Tf^{C1} , Tf^{C2} y Tf^{C3} de dichas series son, en general, bastante similares.

Si se considera la homogeneidad del conjunto formado por los tres grupos mencionados, no se aprecian diferencias significativas ($\chi^2=14.378$; $P = 0.20 - 0.10$; 10 g.d.l.).

Cuadro 5. 13 : Distribución fenotípica de los subtipos Tf^C en diversas poblaciones.

POBLACION	N	C1	C1C2	C2	C1C3	C2C3	C3	C1-	C2-	C3-	Otros	X ² * (HW)	REFERENCIAS
<u>EUROPA</u>													
Alemania	515	356	139	17	2	1						0.56(1)	Kühl y Spielmann, 1977
Alemania. Hessen	942	631	269	27			1	13	1		1	0.10(1)	Kühl y Spielmann, 1978
Alemania. Hessen	252	158	64	6	17	2	1	4				0.41(2)	Kühl y Spielmann, 1979
Bélgica	253	160	81	12								0.18(1)	Hoste, 1969
Dinamarca	132	90	35	7								1.99(1)	Thymann, 1978
España. Barcelona	365	218	96	14	21	5	3	6	2			2.10(1)	Moral et al., 1983
España. Gerona	279	168	71	9	23	4	2	2				0.98(2)	Moreno y Moral, 1983
España. Menorca	696	406	163	25	80	15	1	6				5.04(3)	Presente estudio
Finlandia	306	229	59	3				15				0.21(1)	Beckman et al., 1980
Grecia. Continente	110	58	30	4	15	3						1.04(3)	Tsiakalos et al., 1981a
Grecia. Is. Alonissos	281	195	64	1	19	2						1.28(2)	Tsiakalos et al., 1981a
Islandia	227	164	59	9								2.68(1)	Beckman et al., 1980
Suecia. Stockholm	100	81	18					1				0.05(1)	Stibler et al., 1979
Suecia. Umea	100	71	25	3				1				0.11(1)	Stibler et al., 1979
Suecia. Umea	984	685	254	37				8				4.64(1)	Beckman et al., 1980
Suecia. Uppsala	306	232	67	5				2				0.01(1)	Beckman et al., 1980
Lapones. Suecia	100	68	29	2				1				0.14(1)	Stibler et al., 1979
Lapones. Suecia	222	155	59	5				3				0.06(1)	Beckman et al., 1980
USA. Blancos Minneapolis	392	239	107	9	32	4	1					1.56(3)	Dykes y Polesky, 1981
<u>ASIA</u>													
India Norte:													
Pangwala	125	72	35	12	3			2	1			5.37(1)	Walter et al., 1981a
Gaddi Bharmour	188	98	62	19	7	2						3.70(2)	Walter et al., 1981a
Gaddi Kangra	81	42	28	4	4	3						1.04(2)	Walter et al., 1981a
Delhi	498	273	157	23	30	12	3					4.05(3)	Kamboh y Kirk, 1983

POBLACION	N	C1	C1C2	C2	C1C3	C2C3	C3	C1-	C2-	C3-	Otros	X ^{2*} (HW)	REFERENCIAS
India Sur:													
Konda Kammara I	118	51	38	8	2			12	6		1	0.30(2)	Walter et al., 1981a
Konda Kammara II	100	43	38	5				11	3			2.46(1)	Walter et al., 1981b
Koya Dora I	175	80	69	11	4			9	1		1	0.78(1)	Walter et al., 1981a
Koya Dora II	98	46	22	10	2			16			2	10.94(2)	Walter et al., 1981b
Koya Dora III	92	60	24	1	1			5	1			0.46(1)	Walter et al., 1981b
Lambadi	48	25	21	1	1							1.79(1)	Walter et al., 1981a
Madiga	144	76	38	11	1	1		12			5	4.29(2)	Walter et al., 1981b
Mala	44	21	12	2	1	2		3			3	1.26(1)	Walter et al., 1981b
Madrás	95	55	32	1	5	1	1					2.55(1)	Kamboh y Kirk, 1983
India. Soliga (tribu)	80	35	35	10								0.07(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Chinos (Hawaii)	61	37	19	2				2	1			0.53(1)	Beckman et al., 1980
China	118	64	42	7				4	1			0.00(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Japón	100	54	41	3				2				2.17(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Japoneses (Hawaii)	209	111	84	12				1	1			0.57(1)	Beckman et al., 1980
Filipinos (Hawaii)	82	65	11					6				0.53(1)	Beckman et al., 1980
Thailandia	60	30	23	5				1	1			0.05(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Indonesia. Is. Lesser	341	233	65	11				25	5		2	5.94(2)	Kamboh y Kirk, 1983
<u>AFRICA</u>													
Túnez	404	244	130	21				7	2			0.46(1)	Lefranc et al., 1981
Nigeria	131	96	13					21	1			0.49(1)	Beckman et al., 1980
Pigmeos Bi-Aka	337	225	14					89	4		5	1.34(1)	Constans et al., 1981
USA. Negros	194	137	38	4	3			11	1			0.29(1)	Dykes y Polesky, 1981
<u>AMERICA</u>													
Amerindios:													
Caingang (Brasil)	102	69	28	2	1			2				0.17(1)	Constans y Salzano, 1980

POBLACION	N	C1	C1C2	C2	C1C3	C2C3	C3	C1-	C2-	C3-	Otros	χ^2 * (HW)	REFERENCIAS
<u>OCEANIA</u>													
Polinesia:													
Is. Cook	216	128	76	10	1	1	1					0.09(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Samoa Americana	161	133	25	1		1		1				0.02(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Samoa Oeste	66	52	14									0.05(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Is. Wallis	257	164	80	7	5	1						0.60(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Micronesia:													
Kiribati	211	192	18	1								0.02(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Nauru	200	182	15		3							0.05(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Melanesia:													
Nueva Caledonia	76	66	5	1				4				0.56(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Fiji:													
Fijians	211	150	52	5				3	1			0.05(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Indios	108	51	49	4	2	1		1				3.54(1)	Kamboh y Kirk, 1983
N. Guinea Papua:													
Port Moresby	196	153	23	3				17				3.75(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Rio Sepik	242	171	58	10				2	1			2.95(1)	Kamboh y Kirk, 1983
Highlands Este	185	119	26	2				36	2			3.19(2)	Kamboh y Kirk, 1983
Australia Central	366	296	25					43			2	0.61(1)	Kamboh y Kirk, 1983

* El número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad.

Nivel de significación 0.05, para 1 g.l., $\chi^2 = 3.84$.

Nivel de significación 0.05, para 2 g.l., $\chi^2 = 5.99$.

Nivel de significación 0.05, para 3 g.l., $\chi^2 = 7.82$.

Quadro 5. 14 : Frecuencias de los subtipos Tf^C en diversas poblaciones, y su comparación con la isla de Menorca.

POBLACION	N	Tf^{C1}	Tf^{C2}	Tf^{C3}	Tf^V	X^{2*} (comp.)	Tf^{C2}/Tf^C	REFERENCIAS
<u>EUROPA</u>								
Alemania	515	0.828	0.169	0.003		74.77(5)	0.169	Kühnl y Spielmann, 1977
Alemania. Hessen	942	0.820	0.172		0.008 (B_2 , B_{1-2} , D_1)	4.16(3)	0.173	Kühnl y Spielmann, 1978
Alemania. Hessen	252	0.795	0.155	0.042	0.008 (B_2)	9.11(5)	0.156	Kühnl y Spielmann, 1979
Bélgica	253	0.792	0.208			6.87(3)	0.208	Hoste, 1969
Dinamarca	132	0.814	0.186			0.26(2)	0.186	Thymann, 1978
España. Barcelona	365	0.766	0.179	0.044	0.011 (B)	16.14(6)	0.181	Moral et al., 1983
España. Gerona	279	0.774	0.167	0.055	0.004 (B)	2.60(5)	0.168	Moreno y Moral, 1983
España. Menorca	696	0.762	0.164	0.070	0.004 (B)	-----	0.165	Presente estudio
Finlandia	306	0.869	0.106		0.025	26.00(3)	0.106	Beckman et al., 1980
Francia. Pirineos	250	0.788	0.132	0.053	0.027 (B_2)		0.136	Constans et al., 1980b
Grecia. Continente	110	0.732	0.186	0.082		1.54(4)	0.186	Tsiakalos et al., 1981a
Grecia. Is. Alonissos	281	0.842	0.121	0.037		21.21(4)	0.121	Tsiakalos et al., 1981a
Islandia	227	0.841	0.159			2.05(3)	0.159	Beckman et al., 1980
Suecia. Stokholm	100	0.905	0.090		0.005	6.12(2)	0.090	Stibler et al., 1979
Suecia. Umea	100	0.840	0.155		0.005	0.07(2)	0.156	Stibler et al., 1979
Suecia. Umea	984	0.827	0.169		0.004	0.06(3)	0.170	Beckman et al., 1980
Suecia. Uppsala	306	0.871	0.126		0.003	5.03(3)	0.126	Beckman et al., 1980
Lapones. Suecia	100	0.830	0.165		0.005	0.87(2)	0.166	Stibler et al., 1979
Lapones. Suecia	222	0.838	0.155		0.007	1.40(3)	0.156	Beckman et al., 1980
USA. Blancos Mineapolis	392	0.787	0.165	0.048		9.63(5)	0.165	Dykes y Polesky, 1981
<u>ASIA</u>								
India Norte:								
Pangwala	125	0.736	0.240	0.012	0.012 (P)	22.47(5)	0.243	Walter et al., 1981a
Gaddi Rharmour	188	0.705	0.271	0.024		30.82(5)	0.271	Walter et al., 1981a
Gaddi Kangra	81	0.716	0.241	0.043		7.50(4)	0.241	Walter et al., 1981a
Delhi	498	0.736	0.216	0.048		18.58(5)	0.216	Kamboh y Kirk, 1983

POBLACION	N	Tf ^{C1}	Tf ^{C2}	Tf ^{C3}	Tf ^V	X ^{2*} (comp.)	Tf ^{C2} /Tf ^C	REFERENCIAS
India Sur:								
Konda Kammara I	118	0.563	0.254	0.008	0.085 (D _{Chi})	93.93(5)	0.278	Walter et al., 1981a
Konda Kammara II	100	0.675	0.255		0.070 (D _{Chi} , P)	81.08(5)	0.274	Walter et al., 1981b
Koya Dora I	175	0.691	0.263	0.012	0.034 (D _{Chi})	54.83(5)	0.272	Walter et al., 1981a
Koya Dora II	98	0.674	0.214	0.010	0.102 (D)	102.30(5)	0.238	Walter et al., 1981b
Koya Dora III	92	0.815	0.147	0.005	0.033 (D)	27.97(5)	0.152	Walter et al., 1981b
Lambadi	48	0.750	0.240	0.010		13.27(4)	0.240	Walter et al., 1981a
Madiga	144	0.705	0.212	0.007	0.076 (D)	70.12(5)	0.229	Walter et al., 1981b
Mala	44	0.659	0.205	0.034	0.102 (D)	27.42(4)	0.228	Walter et al., 1981b
Madrás	95	0.774	0.184	0.042		8.54(4)	0.184	Kamboh y Kirk, 1983
India. Soliga (tribu)	80	0.656	0.344			38.66(4)	0.344	Kamboh y Kirk, 1983
Chinos (Hawaii)	61	0.779	0.197		0.024	3.02(2)	0.197	Beckman et al., 1980
China	118	0.737	0.242		0.021 (D _{Chi})	30.89(5)	0.242	Kamboh y Kirk, 1983
Japón	100	0.755	0.235		0.010 (D _{Chi})	25.33(5)	0.235	Kamboh y Kirk, 1983
Japoneses (Hawaii)	209	0.734	0.261		0.005	20.61(3)	0.262	Beckman et al., 1980
Filipinos (Hawaii)	82	0.896	0.067		0.037	28.12(3)	0.070	Beckman et al., 1980
Indonesia. Is. Lesser	341	0.815	0.135		0.050 (D ₁ , D _{Chi} , B)	98.17(4)	0.142	Kamboh y Kirk, 1983
Thailandia	60	0.700	0.283		0.017 (D _{Chi} , D ₁)	13.94(4)	0.288	Kamboh y Kirk, 1983
<u>AFRICA</u>								
Túnez	404	0.774	0.215		0.011 (D ₁)	12.58(3)	0.217	Lefranc et al., 1981
Nigeria	131	0.863	0.053		0.084 (D)	99.22(3)	0.058	Beckman et al., 1980
Pigmeos Bi-Aka	337	0.820	0.027		0.153 (D)	248.08(3)	0.032	Constans et al., 1981
USA. Negros	194	0.840	0.121	0.008	0.031 (D ₁)	45.18(5)	0.125	Dykes y Polesky, 1981
<u>AMERICA</u>								
Amerindios:								
Caingang (Brasil)	102	0.828	0.157	0.005	0.010 (C4)	15.21(5)	0.157	Constans y Salzano, 1980

POBLACION	N	Tf ^{C1}	Tf ^{C2}	Tf ^{C3}	Tf ^V	X ^{2*} (comp.)	Tf ^{C2/Tf^C}	REFERENCIAS
<u>OCEANIA</u>								
Polinesia:								
Is. Cook	216	0.771	0.224	0.005		36.54(4)	0.224	Kamboh y Kirk, 1983
Samoa Americana	161	0.907	0.087	0.003	0.003 (B ₁)	39.90(4)	0.087	Kamboh y Kirk, 1983
Samoa Oeste	66	0.894	0.106			16.37(3)	0.106	Kamboh y Kirk, 1983
Is. Wallis	257	0.803	0.185	0.012		30.90(4)	0.185	Kamboh y Kirk, 1983
Micronesia:								
Kiribati	211	0.953	0.047			80.60(4)	0.047	Kamboh y Kirk, 1983
Nauru	200	0.955	0.038	0.007		75.24(4)	0.038	Kamboh y Kirk, 1983
Melanesia:								
Nueva Caledonia	76	0.928	0.046		0.026 (D ₁)	23.49(3)	0.047	Kamboh y Kirk, 1983
Fiji:								
Fijians	211	0.841	0.149		0.010 (D ₁)	35.80(4)	0.150	Kamboh y Kirk, 1983
Indios	108	0.713	0.268	0.014	0.005 (D _{Chi})	27.62(3)	0.269	Kamboh y Kirk, 1983
Nueva Guinea Papua:								
Port Moresby	196	0.883	0.074		0.043 (D ₁)	84.81(4)	0.077	Kamboh y Kirk, 1983
Rio Sepik	242	0.831	0.163		0.006 (D ₁)	38.25(4)	0.164	Kamboh y Kirk, 1983
Highlands Este	185	0.811	0.086		0.103 (D ₁)	148.70(4)	0.096	Kamboh y Kirk, 1983
Australia Central	366	0.902	0.034		0.049 (D ₁ , C4, C6)	184.64(4)	0.036	Kamboh y Kirk, 1983

* El número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad.

Nivel de significación 0.05, para 2 g.l., X² = 5.99.

Nivel de significación 0.05, para 3 g.l., X² = 7.82.

Nivel de significación 0.05, para 4 g.l., X² = 9.49.

Nivel de significación 0.05, para 5 g.l., X² = 11.07.

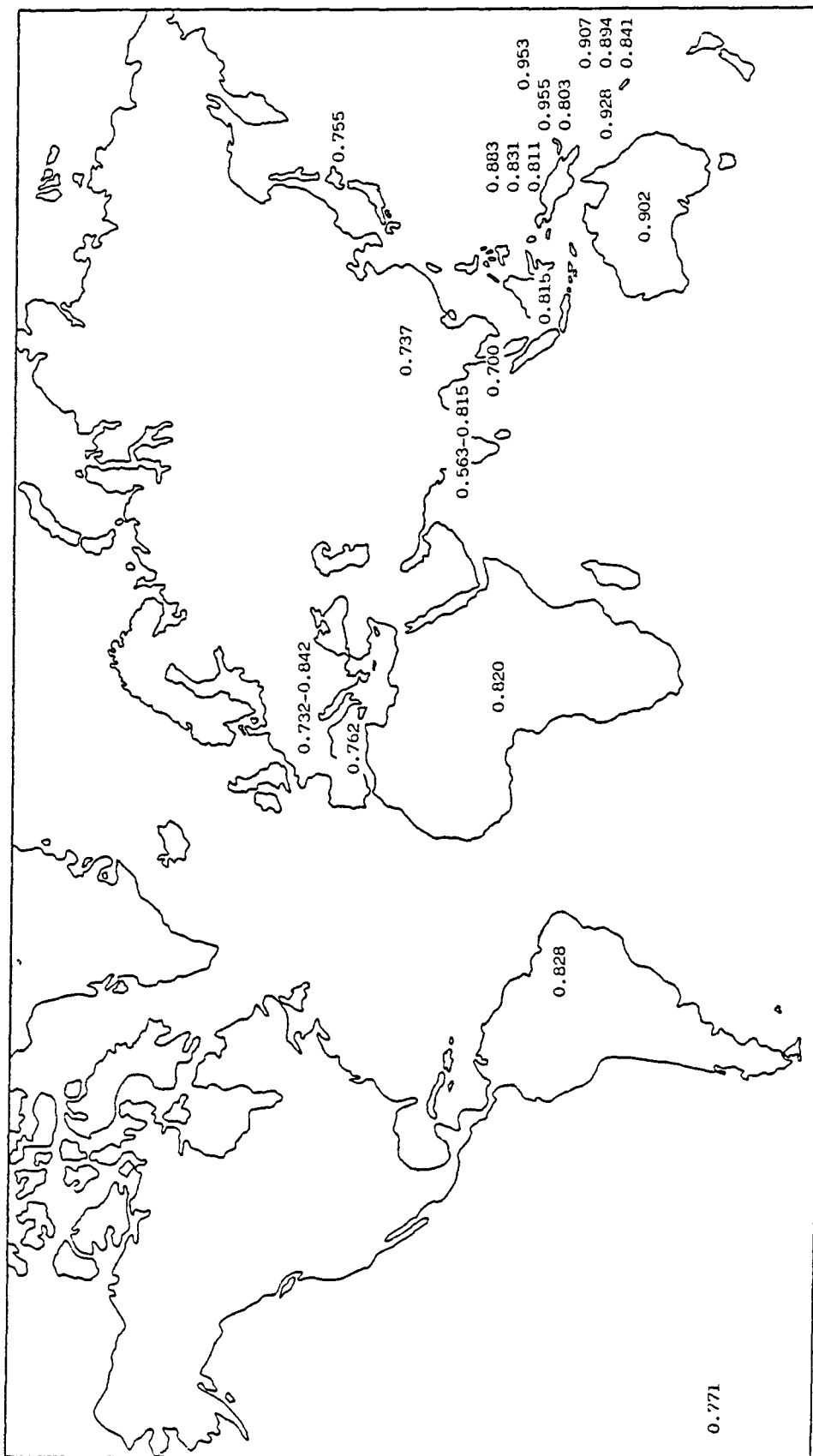


Figura 5.29: Distribución mundial del alelo TfC1.

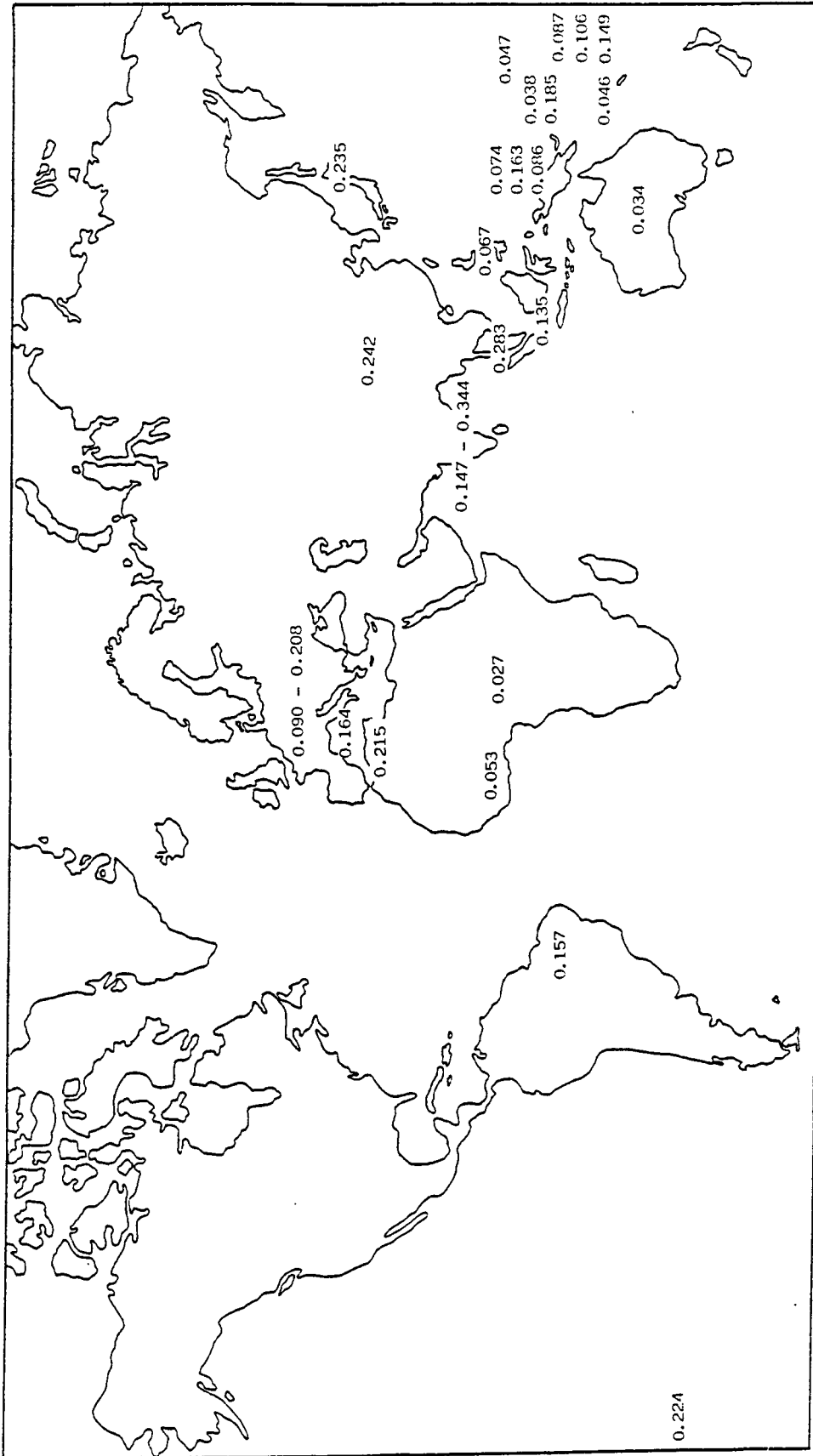


Figura 5.30: Distribución mundial del alelo Tf^{C2}.

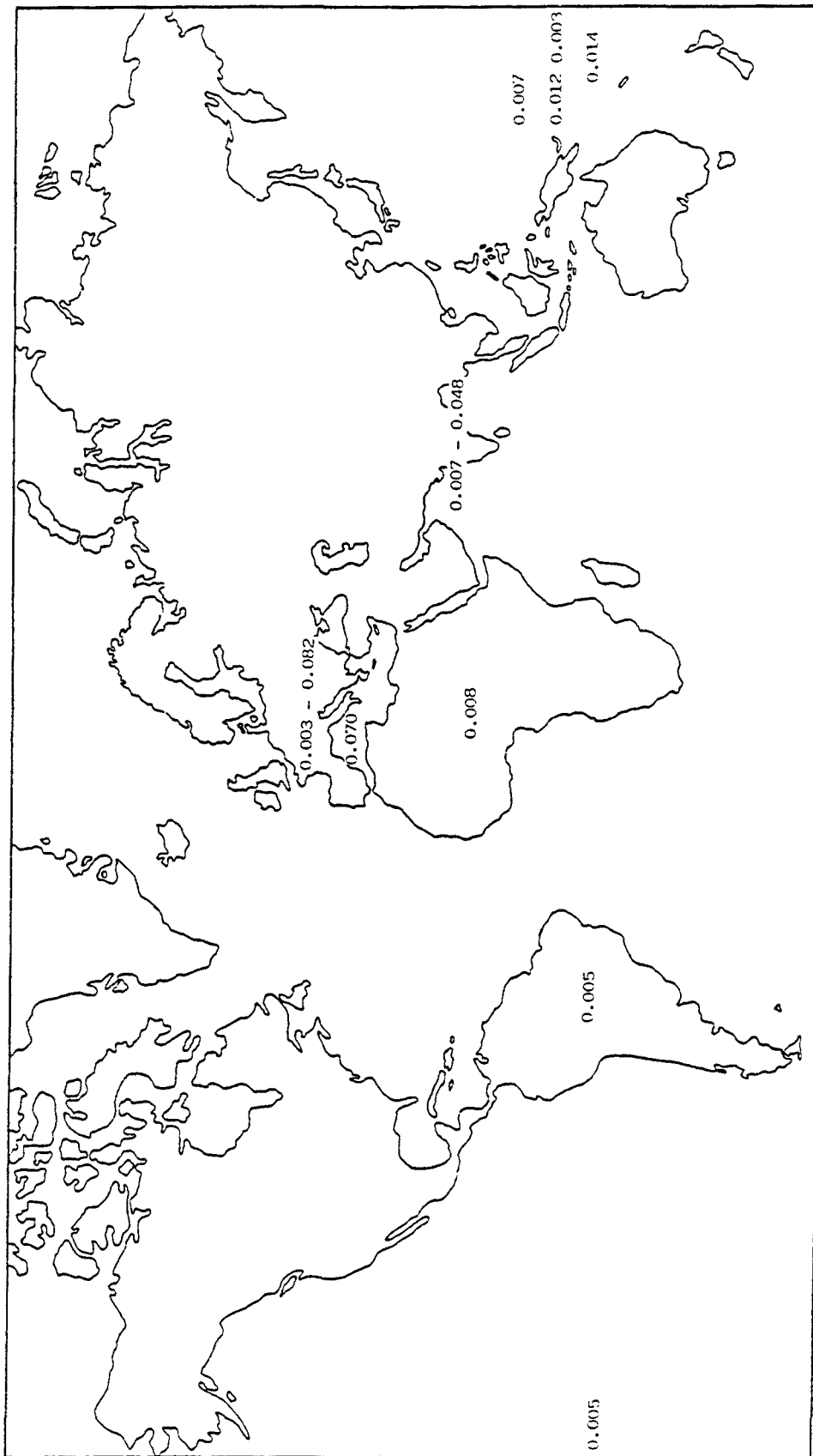


Figura 5.31: Distribución mundial del alelo Tf^{C3}.

En cambio, al comparar dichas muestras dos a dos mediante el test de χ^2 , se encuentra que Menorca difiere significativamente de la serie de Barcelona, tal como se indica en el cuadro 5.15. Debido a las exigencias de la regla de Cochran, para el cálculo de los valores χ^2 que figuran en dicho cuadro, se han agrupado los siguientes fenotipos: C1B con C2B, en todas las comparaciones, y C3C2 con C3 en la comparación de Menorca con Gerona y Barcelona con Gerona.

Cuadro 5.15: Subtipos Tf. Test de homogeneidad entre diversas poblaciones de la Península Ibérica.

Barcelona	16.135 (6)	
Gerona	2.600 (5)	3.867 (5)
	Menorca	Barcelona

Nivel de significación 0.05, $\chi^2 = 11.070$, para 5 g.d.l.; $\chi^2 = 12.592$, para 6 g.d.l.

B.2 Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

Los resultados correspondientes a ambas zonas geográficas se han considerado conjuntamente debido a la relativa escasez de los datos disponibles. Por otra parte, la mayor parte de los mismos proceden de estudios en los que no se detecta el alelo Tf^{C3}.

Alelo Tf^{C1}.- Los valores del alelo Tf^{C1} que figuran en el cuadro 5.14 no son todos equivalentes, ya que como se ha mencionado anteriormente en algunos casos representan la frecuencia conjunta de

los alelos Tf^{C1} y Tf^{C3} . Del conjunto de las poblaciones comparadas sólo ocho series diferencian los productos de estos dos genes. Entre estas poblaciones, las frecuencias de Tf^{C1} oscilan entre 0.732 (Grecia continental) y 0.842 (Isla de Alonissos, Grecia). El valor obtenido en la muestra menorquina ($Tf^{C1} = 0.762$) resulta ser ligeramente bajo en relación a las poblaciones comparadas si bien queda incluido dentro de la variabilidad europea (figura 5.32).

No se ha considerado la comparación con las poblaciones en las que se ha detectado solamente Tf^{C1} y Tf^{C2} , dado que la variabilidad de las mismas con respecto a los subtipos Tf^C es más manifiesta con las frecuencias de Tf^{C2} puesto que, en todos estos casos, estos valores son independientes de la posible discriminación entre Tf^{C1} y Tf^{C3} .

Alelo Tf^{C3} .- En las muestras consideradas, los valores de Tf^{C3} varían entre 0.003 (Alemania) y 0.082 (Isla de Alonissos, Grecia). Con es lógico son poco relevantes desde el punto de vista cuantitativo dentro del sistema Tf (figura 5.32).

La frecuencia de Tf^{C3} obtenida en la muestra de Menorca ($Tf^{C3} = 0.070$) resulta ser relativamente elevada en el conjunto de las 8 series consideradas.

Alelo Tf^{C2} .- En los 19 grupos de población europea que figuran en el cuadro 5.14, el rango de variación de Tf^{C2} oscila entre 0.090 (Estocolmo, Suecia) y 0.208 (Bélgica), predominando, en general, las frecuencias comprendidas entre 0.15 y 0.20 (figura 5.32).

El valor de Tf^{C2} encontrado en la única muestra norteafricana de que disponemos (Túnez, $Tf^{C2} = 0.215$) es ligeramente superior al máximo europeo.

La frecuencia Tf^{C2} obtenida en la serie menorquina ($Tf^{C2} = 0.164$) es del mismo orden que las encontradas en otras poblaciones

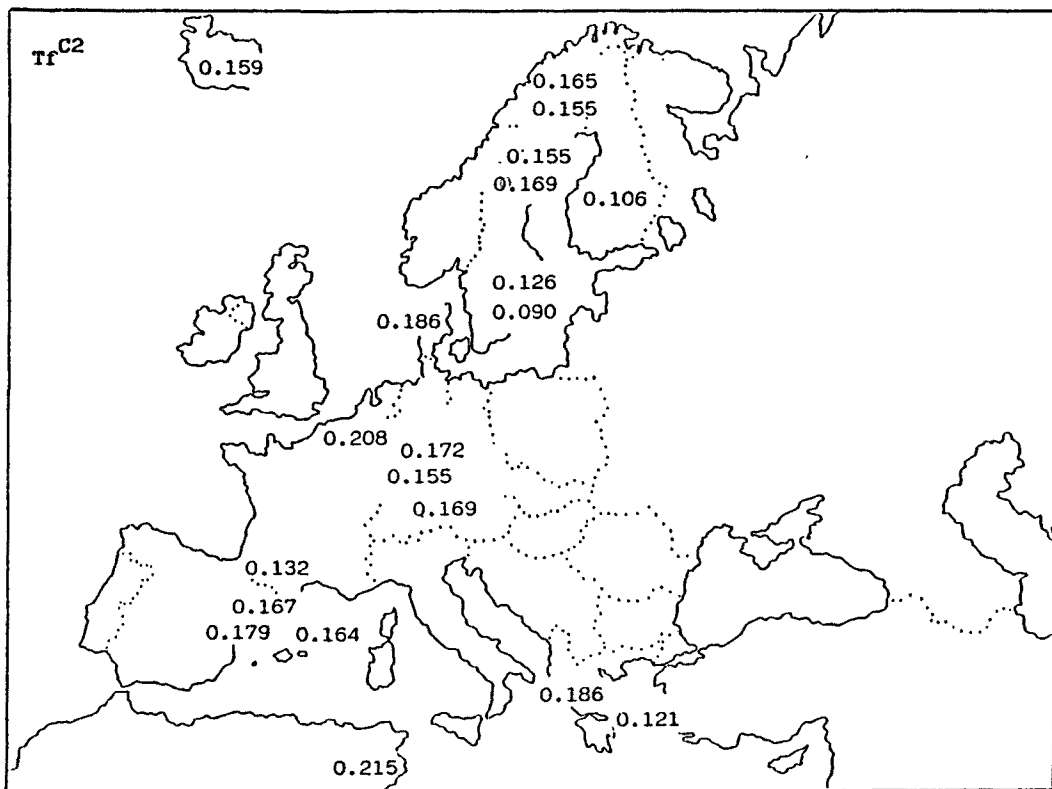
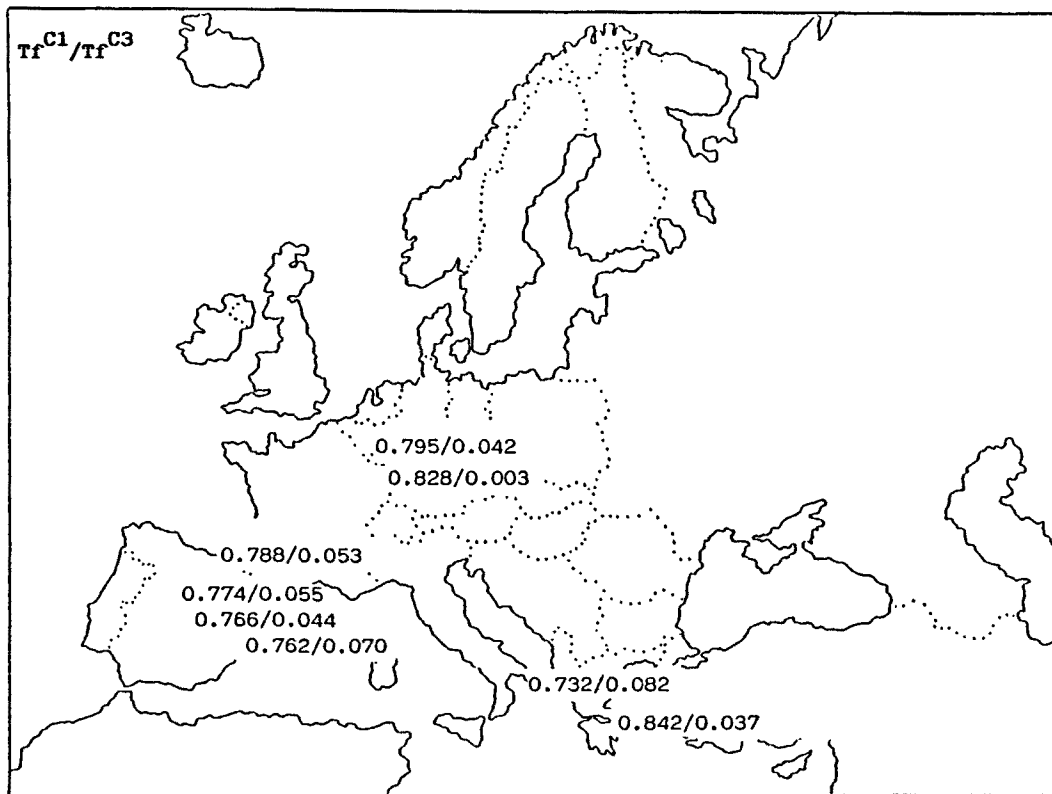


Figura 5.32: Distribución de los alelos Tf^{C1} , Tf^{C3} y Tf^{C2} en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

de la Península Ibérica y de centroeuropa, quedando claramente incluido dentro del rango de variación europeo.

Comparación estadística en función de los subtipos TfC.-

Los resultados de la comparación entre la serie de Menorca y todas las poblaciones indicadas en el cuadro 5.14, pone de manifiesto la existencia de diferencias significativas con dos muestras del Norte de Europa (Estocolmo y Finlandia), caracterizadas por bajas frecuencias de Tf^{C2} , y con la serie centroeuropea de Alemania que presenta el valor mínimo de Tf^{C3} . Asimismo, dentro del ámbito mediterráneo cabe destacar las diferencias con la isla de Alonissos (Grecia) y con Túnez.

B.3 Distribución mundial de los subtipos TfC

En la figura 5.33 se representan gráficamente las amplitudes de variación de los alelos Tf^{C1} , Tf^{C2} y Tf^{C3} , correspondientes a los distintos continentes.

En general los alelos Tf^{C1} y Tf^{C2} se presentan con frecuencias polimórficas en todas las poblaciones hasta ahora estudiadas, siendo los valores de Tf^{C1} siempre más elevados que los de Tf^{C2} (cuadro 5.14). Los otros alelos de subtipos TfC detectados (Tf^{C3} , Tf^{C4} , Tf^{C5} y Tf^{C6}) muestran frecuencias muy bajas y parecen estar restringidos a determinadas poblaciones con clara localización geográfica.

La variación global de Tf^{C1} está comprendida entre un valor máximo de 0.955 (Naaru, Micronesia) y un mínimo de 0.563 (Konda Kammarra I, Sur de la India).

Con respecto a las poblaciones europeas, las frecuencias de Tf^{C1} parecen ser, en general, más altos en Oceanía y más bajos en Asia si bien las amplitudes de variación de estos tres continentes se hallan parcialmente superpuestas (figura 5.33).

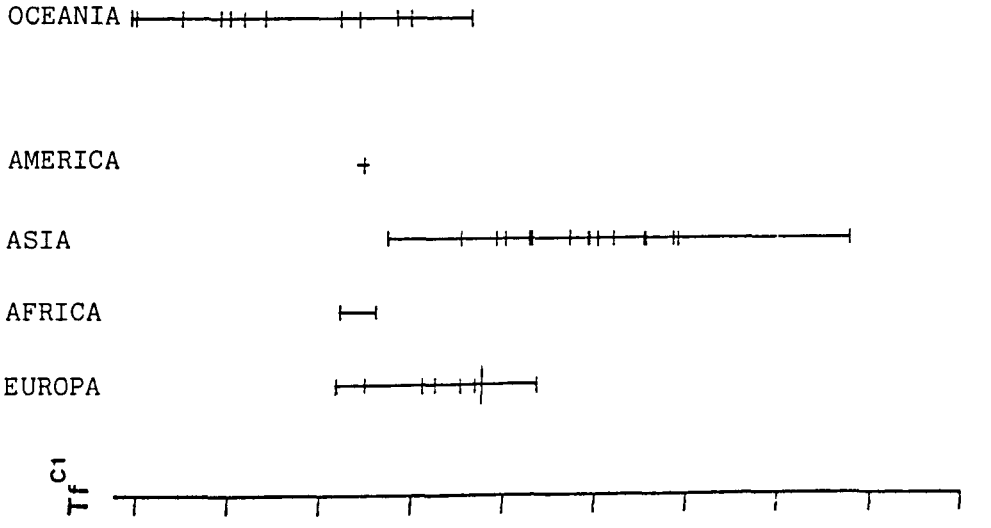
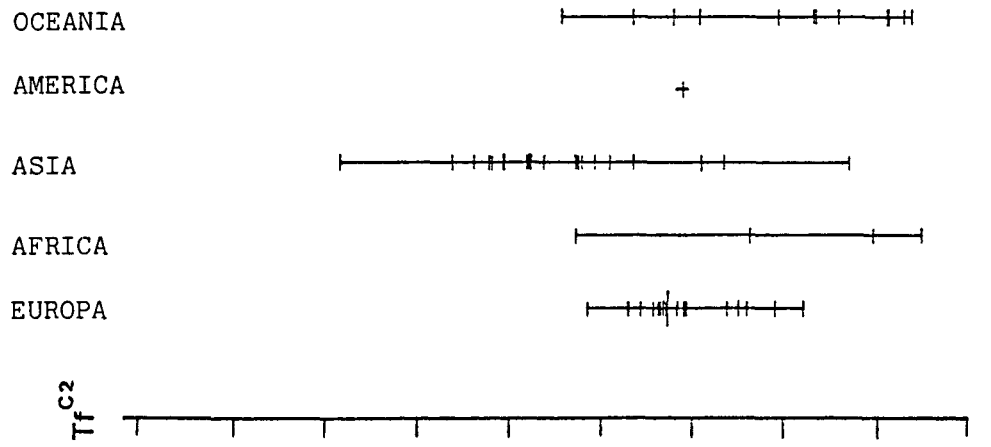
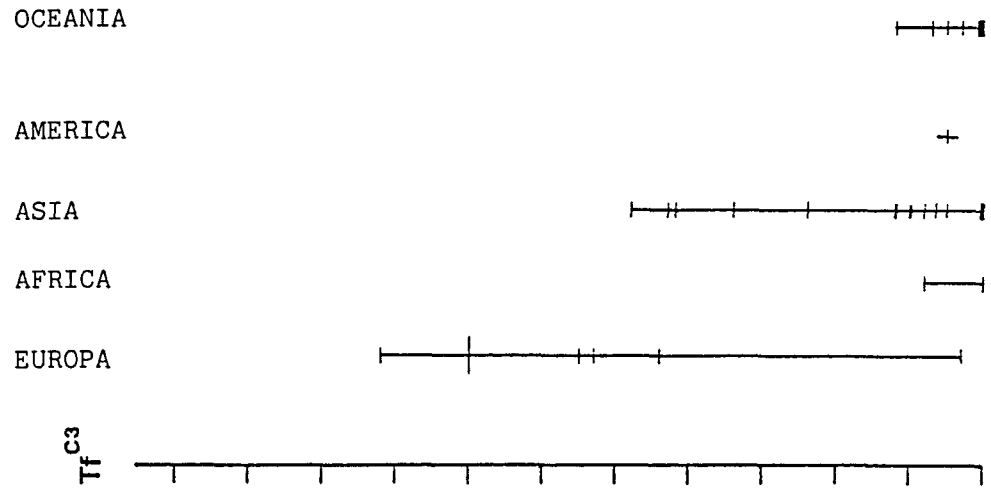


Figura 5.33: Representación esquemática de los rangos de variación de Tf^{C1} , Tf^{C2} y Tf^{C3} .

En relación al alelo Tf^{C2} , la frecuencia más elevada (0.344) se ha encontrado en los Soliga, una población tribal genéticamente aislada del Sur de la India, mientras el valor de los Pigmeos (0.027) es el más bajo hallado hasta la fecha. Como muestra la figura 5.33, el rango de variación más amplio corresponde a las poblaciones asiáticas, entre las que, no obstante, se aprecia un claro predominio de los valores Tf^{C2} superiores a los europeos. En Oceanía, los Aborígenes australianos, Melanesios y Micronesios se caracterizan por frecuencias bajas de Tf^{C2} , inferiores a las de Europa.

El alelo Tf^{C3} se encuentra presente con frecuencias polimórficas en Europa y en las poblaciones de la India (figura 5.32). No se ha detectado en otros grupos asiáticos, Australia ni en Nueva Guinea Papua, y sólo esporádicamente, (con valores inferiores al 1%) en Negros americanos, Amerindios y algunas islas del Pacífico (cuadro 5.14). Ante esta distribución particular de Tf^{C3} , Kamboh y Kirk (1983) sugieren que dicho alelo podría ser un marcador específico de europeos o de grupos con influencia europea. En este sentido, la presencia de Tf^{C3} en la India apoyaría la fuerte influencia caucasoide en estas poblaciones.

La comparación de los resultados de la muestra de Menorca con los grupos poblacionales de otros continentes distintos del europeo (cuadro 5.14) pone de manifiesto la existencia de diferencias significativas en la gran mayoría de los casos excepto con dos series de la India y una muestra de chinos residentes en Hawaii.

5.4 SISTEMA Gc

El sistema Gc es un grupo de proteínas correspondientes a la fracción α_2 -globulina del suero humano que muestran una variabilidad genética de interés antropológico. La aplicación de la técnica de inmunoelectroforesis al estudio de las α_2 -globulinas, condujo a Hirschfeld en 1959 al descubrimiento de un polimorfismo proteico que denominó "componente grupal específico" (group specific component) o grupo Gc.

La función biológica de las proteínas del sistema Gc ha sido durante mucho tiempo desconocida. Actualmente, a partir de las investigaciones realizadas por Daiger et al., (1975) se considera que el papel fundamental de dichas proteínas es el de fijarse a la vitamina D "in vivo". Este descubrimiento ha abierto nuevas perspectivas para el estudio de la posible actuación de la selección natural sobre los diferentes genotipos Gc.

5.4.1 CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES DEL SISTEMA Gc

Los conocimientos sobre la estructura bioquímica de las proteínas del sistema Gc son todavía muy escasos debido a las dificultades existentes para su total purificación.

Los resultados sobre la composición química revelan que la molécula de Gc es una glucoproteína constituida por: 2 % de hexosas, 2 % de hexosamina y una fracción proteica del 96 %, siendo su peso molecular de aproximadamente 50000 daltons.

Mediante técnicas inmunológicas y electroforéticas se ha llegado a considerar que los componentes moleculares de las proteínas Gc están formados cada uno de ellos por subunidades muy similares o idénticas (homodímeros).

El sistema Gc presenta distintas variantes que difieren

en carga eléctrica y, por tanto, son identificables por electroforesis. La variabilidad electroforética del Gc se manifiesta en tres fenotipos comunes: Gc1-1, Gc2-1 y Gc2-2. Los métodos clásicos para la clasificación del Gc han sido la inmunolectroforesis y la electroforesis en gel de almidón o poliacrilamida.

Mediante inmunolectroforesis (Hirschfeld et al., 1960), el fenotipo Gc1-1 se caracteriza por un solo arco de precipitación en posición más anódica; el Gc2-2, también por un solo arco pero en posición más catódica; y el fenotipo Gc2-1 muestra dos arcos cuyas posiciones se corresponden con las de los dos tipos anteriores (figura 5.34).

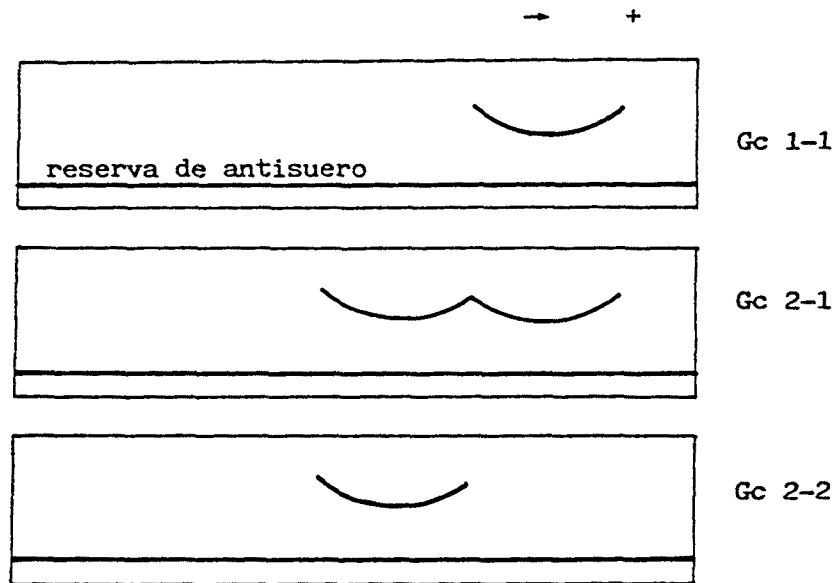


Figura 5.34: Arcos de precipitación de los tres fenotipos comunes del sistema Gc, por inmunolectroforesis.

Estas variantes electroforéticas se atribuyen a la presencia de dos clases de moléculas con diferente movilidad; una que corresponde a la posición del arco Gc1-1 y otra a la del Gc2-2. Se ha comprobado que el Gc2-1 está formado por Gc1-1 y Gc2-2, ya que al mezclar volúmenes iguales de estos dos sueros, resulta un fenotipo idéntico al Gc2-1.

Mediante electroforesis en gel de almidón o acrilamida se obtiene un patrón de bandas que se esquematiza en la figura 5.35.

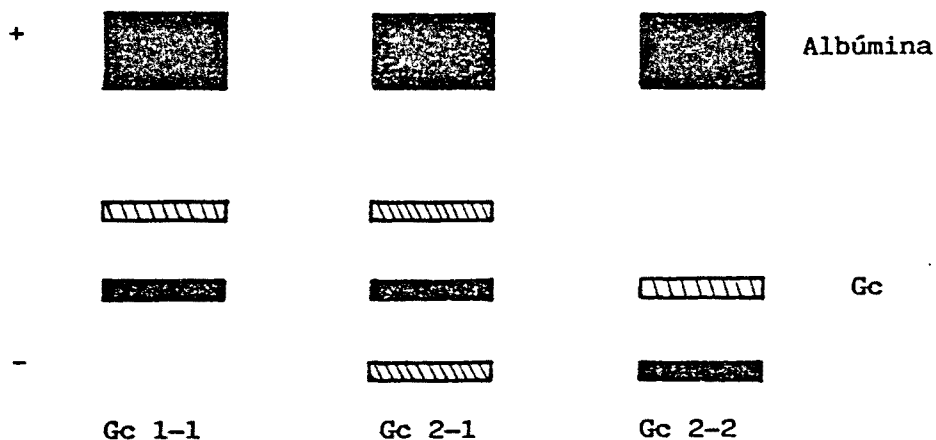


Figura 5.35: Esquema de los fenotipos comunes Gc en electroforesis con gel de poliacrilamida (Kitchin y Bearn, 1966).

Los fenotipos Gc1-1 y Gc2-2 constan de dos bandas y el Gc2-1 de tres. Esta heterogeneidad electroforética se interpreta como que cada uno de los fenotipos Gc1-1 y Gc2-2 están constituidos por dos componentes homodiméricos uno de los cuales es común a ambos fenotipos (figura 5.36).

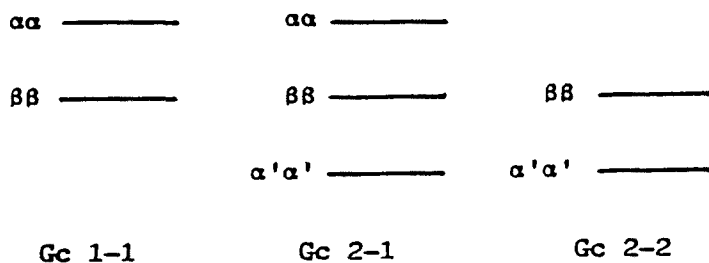


Figura 5.36: Esquema dimérico de las moléculas Gc (según Jörgensen et al. 1980).

5.4.2. POLIMORFISMO GENÉTICO DEL SISTEMA Gc

Con respecto al determinismo genético, los estudios familiares han demostrado que los tres fenotipos Gc se hallan bajo el control de dos alelos codominantes Gc^1 y Gc^2 pertenecientes a un locus asignado al cromosoma 4 humano (Mikkelsen et al. 1977). Las combinaciones fenotípicas Gc1-1, Gc2-1 y Gc2-2, se corresponden respectivamente con los genotipos Gc^1Gc^1 , Gc^1Gc^2 y Gc^2Gc^2 .

Variantes del sistema Gc.

Además de los tres fenotipos mencionados, se han descubierto otras variantes de frecuencia muy baja, algunas de las cuales presentan una localización geográfica muy concreta. Todas estas variantes parecen estar controladas por alelos raros del mismo locus.

En general, la descripción de variantes nuevas ha ido paralela con los avances metodológicos de las técnicas electroforéticas.

Con el método original de la inmunolectroforesis en gel de agar (Hirschfeld, 1959), además de los tres fenotipos Gc comunes, se han descrito las variantes GcX, GcY/Aborígen, GcChippewa, GcZ, GcNoruega y Gc"Eskimo".

La introducción de la electroforesis en geles de almidón o poliacrilamida (Parker et al., 1963, Kitchin 1965) permitió la identificación de una nueva variante GcBangkok.

Asimismo, con técnicas de electroforesis combinadas con inmunolectroforesis se ha demostrado la existencia de las variantes GcD, GcW, GcJ, GcOp. y GcT.

La aplicación de la electroforesis en agarosa seguida de

inmunofijación (Alper y Johnson, 1969) supuso un gran avance ya que permite la diferenciación de todas las variantes Gc ya mencionadas y la caracterización de otra variante nueva GcB.

Subtipos Gc

El alto poder de resolución de las técnicas de isoelectroenfoque ha demostrado que el fenotipo clásico Gc1-1 puede diferenciarse en tres subtipos Gc1F-1F, Gc1F-1S y Gc1S-1S, confirmándose asimismo la existencia de los subtipos Gc2-1F y Gc2-1S dentro del fenotipo clásico Gc2-1. Estos subtipos están condicionados por dos variantes alélicas Gc^{1F} y Gc^{1S} del gen Gc^1 .

Los estudios poblacionales existentes hasta ahora demuestran que los alelos Gc^{1S} y Gc^{1F} presentan frecuencias apreciables en todos los grupos raciales, de ahí su interés en genética de poblaciones humanas.

Considerando los tres alelos Gc^{1F} , Gc^{1S} y Gc^2 , el número de fenotipos comunes del sistema Gc se amplía de tres a seis, cuyos patrones electroforéticos están esquematizados en la figura 5.37.

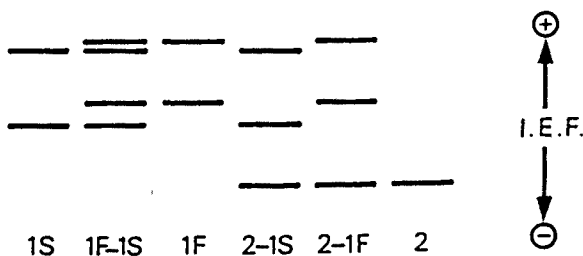


Figura 5.37: Esquema de los subtipos comunes del Gc en isoelectroenfoque.

Asimismo, la aplicación de la técnica de isoelectroenfoque

y métodos que utilizan geles de poliacrilamida con urea 3M ha permitido la identificación de nuevas variantes mutantes de baja frecuencia, de tal modo que, en la actualidad, el número de alelos raros detectados sobrepasa los ochenta (Constans y Cleve,1979, Cleve et al.,1981, Dykes y Polesky,1982, Constans et al.,1983). Ante la creciente complejidad del sistema Gc, en el primer congreso internacional sobre el Componente Grupal Específico (Gc) celebrado en París en 1978, se adoptaron unos criterios generales de nomenclatura sistemática para las variantes de esta proteína basados en su punto isoeléctrico (Constans y Cleve, 1979). En el cuadro 5.16 se presenta la correspondencia entre la nomenclatura clásica y la moderna para algunas de estas variantes raras de Gc. La representación esquemática de la movilidad en isoelectroenfoque de los tipos comunes y de algunas de estas variantes se indica en la figura 5.38.

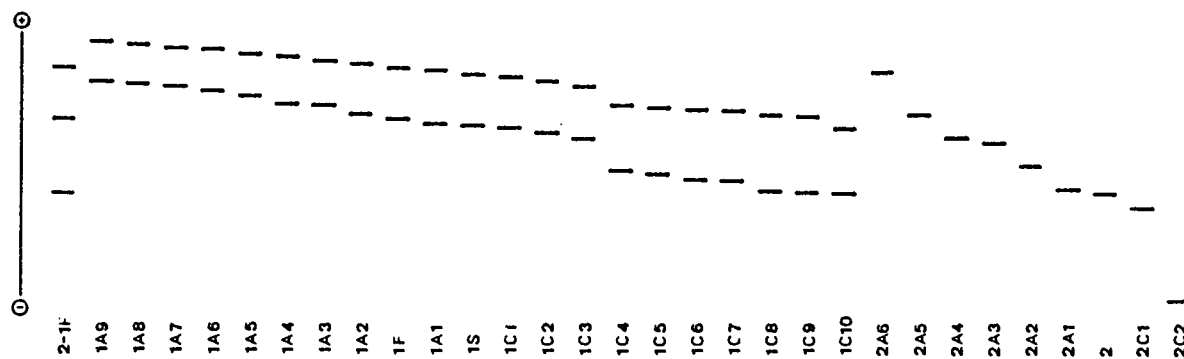


Figura 5.38: Representación esquemática de diversos fenotipos Gc obtenidos por isoelectroenfoque (según Constans y Cleve, 1979).

Cuadro 5.16: Relación entre la antigua nomenclatura y la nueva, para algunas variantes del sistema Gc.

Nueva nomenclatura	Designación antigua	Procedencia de las muestras
1A1	Gc Ab.	Aborígenes Aust., Bantú, Pigme.
1A2	Gc Or., GcJ, OMS25	Chinos, Usa, Japoneses
1A3	OMS6, OMS22, GcN	Japoneses, Negritos (Filip.)
1A4	GcIgl ¹ , GcY, Gc Esk.	Esquimales, Japoneses
1A5	GcV ²	Alemania
...		
1C1	GcT	Francia
1C2	OMS1	Japoneses
1C3	GcV ¹ , Gc1B	Alemania, Fula (Senegal)
1C4	OMS21	Japoneses
1C5	Gc Bagnère	Donantes (no información)
...		
2A1	Gc2C	Nigeria
2A2	GcOp ₁	Checoslovaquia
2A3	Gc2A	Pigmeos
2A4		
2A5	GcV ³ , Gc2B	Drusos (Israel), Fula (Seneg.)
...		
2C1	Gc2D	Pirineos
2C2	GcZ	Alemania, Dinamarca
2C3		Alemania
2C4		Armenios
2C5		Suecia
...		

Una relación completa de las variantes Gc puede encontrarse en Constans y Cleve (1979), Cleve et al., (1981) y Constans et al., (1983).

5.4.3. CARACTERISTICAS FISIOLÓGICAS DEL Gc

Las proteínas Gc se sintetizan en el hígado, iniciándose su síntesis entre la décima y decimotercera semana del desarrollo intrauterino. Su concentración en el suero se ha estimado entre 0.4 y 0.7 mg/ml, observándose un descenso de la misma en ciertas dolencias hepáticas y un incremento durante la gestación. Además del suero se halla también presente en otros líquidos orgánicos como el ascítico, cefalorraquídeo y orina.

Estas proteínas pueden ser identificadas en sangre desecada durante unos dos meses (Prokop, 1970) dada su gran estabilidad frente a temperaturas comprendidas entre la ambiental y bajo 0.

Con respecto a su papel fisiológico, en 1975 Daiger et al. demostraron que la proteína Gc es en realidad la α_2 -globulina a la que se asocia la vitamina D circulante. Utilizando vitamina D₃ marcada radiactivamente pudieron comprobar mediante electroforesis e inmunoelectroforesis que las bandas de radiactividad aparecían en la misma posición que las de Gc. Tal como se ha indicado anteriormente esta proteína fija a las vitaminas D (formas D₂ y D₃) y a las formas metabólicas más activas: 25-hidroxivitamin D y 1 α ,25-dihidroxivitamin D.

5.4.4. RELACION DEL SISTEMA Gc CON OTROS SISTEMAS SANGUÍNEOS

Los estudios realizados sobre posibles asociaciones entre las variantes Gc y las de otros sistemas sanguíneos indican que el sistema Gc es genéticamente independiente en todos los casos excepto en el de la albúmina. A este respecto, se ha detectado que el locus Gc y el locus estructural para la albúmina están estrechamente ligados, con un porcentaje de recombinación del 2-3%. Este hecho ha llevado a sugerir que ambos loci, el del Gc y el de la albúmina, habrían aparecido por duplicación génica (Jørgensen et al., 1980).

5.4.5. RELACION DEL SISTEMA Gc CON ENFERMEDADES

Los datos existentes sobre la relación entre los grupos Gc y diversas enfermedades, sólo revelan asociaciones estadísticamente significativas en algunos casos. Así por ej., en la lepra se ha encontrado un exceso significativo del fenotipo Gc1-1, mientras que en la psoriasis este fenotipo aparece significativamente disminuído. Asimismo, en pacientes con neurodermatitis se ha observado un incremento discretamente significativo de este mismo fenotipo.

5.4.6. SIGNIFICADO ADAPTATIVO DEL SISTEMA Gc

A partir de los datos poblacionales, Mourant et al.(1976 b) han sugerido la existencia de una posible relación entre la distribución geográfica de los alelos Gc y los niveles de insolación en el planeta.

En general, las frecuencias más bajas de Gc² corresponden a zonas de elevada insolación. Este hecho se podría explicar por la actuación de la selección natural, en el sentido de que la proteína Gc-2 sería más eficiente que la Gc-1 en la fijación de la vitamina D y, por tanto, en la prevención del raquitismo. Esta vitamina se sintetiza en la dermis por fotoconversión del 7-dehidrocolesterol inducida por la radiación ultravioleta y es esencial para una correcta mineralización del esqueleto y para el crecimiento normal.

De acuerdo con esto, se podría interpretar la variabilidad del sistema Gc desde el punto de vista de la selección natural. El alelo Gc², que podría ser más eficiente en la fijación de la vitamina D (Mourant et al., 1976), estaría favorecido en las zonas de poca radiación UV. Por el contrario, las mayores frecuencias de Gc¹ se esperarían en zonas de elevada insolación, como parecen indicar los resultados poblacionales existentes relativos a este sistema.

5.4.7. METODOLOGIA

A. Métodos de Laboratorio

Para la determinación de los subtipos de Gc se ha utilizado la técnica de isoelectroenfoque en gel de poliacrilamida (PAGIF) seguida de inmunofijación (Constans et al., 1978a).

A.1. Isoelectroenfoque en gel de poliacrilamida

Las soluciones empleadas son las mismas que las indicadas para el sistema transferrina (pág. 541).

Los geles, con unas dimensiones de 12 x 24 x 0.1 cm, se prepararon según el procedimiento descrito anteriormente (pág. 542). La composición del gel fue la siguiente:

Solución de sorbitol(al 23 %)	22	ml
Solución de acrilamida (al 29.1 %)	6	ml
Solución de bisacrilamida (al 0.9 %)	6	ml
Anfolina (LKB) pH 4-6	0.8	ml
Farmalita (Pharmacia) pH 4-6.5	0.3	ml
Riboflavina (al 0.004 %)	0.25	ml

La polimerización de los geles, catalizada por la riboflavina, fue favorecida mediante la exposición de los mismos a la luz fluorescente durante toda la noche.

Las muestras de suero fueron aplicadas sobre la superficie del gel mediante rectángulos (0.5 x 0.3 cm) de papel Beckman nº 320046. Estos rectángulos, impregnados con las muestras de suero fueron depositados sobre el gel a 7 cm del extremo anódico, y se retiraron al cabo de la primera hora de migración.

El contacto con los electrodos de la cubeta con el gel se estableció con tiras de papel Whatman nº 17 (24 x 0.5 cm) empapados en H_3PO_4 1M (ánodo) y NaOH 0.2M (cátodo), colocados sobre los extremos del gel y distantes entre sí 10 cm.

La migración electroforética se llevó a cabo situando el gel sobre una placa refrigerada a 10°C durante un tiempo aproximado de 5 horas. Las condiciones eléctricas fueron fijadas de acuerdo con los siguientes máximos:

1200 V

20 mA

15 W

En el inicio de la migración, el factor limitante fue el miliamperaje (700 V, 20 mA, 14 W), alcanzándose el voltaje máximo (1200 V) antes de finalizar la primera hora. Como control de la energía eléctrica necesaria para el enfoque de los subtipos de Gc se utilizó un Volt-Integrator (Pharmacia), registrándose una cantidad de 5500 voltios-hora.

A.2. Inmunofijación

Finalizado el tiempo de migración, se procedió a la inmunofijación de las proteínas Gc utilizando suero específico anti-Gc (DAKO).

Para ello, una membrana de acetato de celulosa (Millipore IPKS ESWP 0.05) de 24 x 4 cm fue empapada con 0.5 ml de suero anti-Gc previamente diluido 1:4 en agua destilada. Posteriormente se dejó secar la tira de acetato de celulosa a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Una vez seca, se colocó sobre el gel en la zona donde se enfocan las proteínas Gc (a unos 2 cm del extremo anódico), durante 1.5 minutos. Pasado este tiempo, se retira la membrana y se deja sumergida en suero fisiológico durante unas 12 horas. Posteriormente, se procede a la tinción de las proteínas Gc. Para ello las tiras

se sumergen en una solución de azul de Coomassie al 0.1 % (pag. 542) durante 5 minutos y a continuación en solución decolorante (pag. 541) para eliminar el exceso de colorante. Los subtipos Gc quedan diferenciados como bandas de color azul intenso sobre un fondo blanco (fig.5.39).

B. Métodos estadísticos.

Dada la relación de codominancia existente entre los distintos alelos del sistema Tf, el cálculo de las frecuencias génicas se ha efectuado según el método del "recuento de genes", aplicando las fórmulas indicadas en la página 18.

Figura 5.39: Subtipos de Gc mediante PAGIF seguido de inmunofijación.

5.4.8. RESULTADOS

En el cuadro 5.17 se presentan los resultados obtenidos para el sistema Gc en la serie de Menorca. En él figuran los valores fenotípicos, así como las frecuencias génicas con sus desviaciones típicas.

La comparación de las frecuencias observadas con las esperadas mediante el test de χ^2 , revela una alta concordancia entre las mismas, por lo cual puede admitirse que la muestra estudiada se halla en equilibrio genético según la hipótesis de Hardy-Weinberg.

Cuadro 5.17 : Frecuencias de tipos y subtipos Gc en Menorca.

Tipos	Obs.	Esp.	χ^2	Subtipos	Obs.	Esp.	χ^2
1-1	200	200.21	0.0002	1F-1F	8	5.47	1.1713
				1F-1S	50	55.24	0.4981
				1S-1S	142	139.51	0.0445
2-1	199	198.56	0.0010	2-1F	33	32.82	0.0010
				2-1S	166	165.74	0.0004
2-2	49	49.23	0.0011	2-2	49	49.22	0.0010
Total	448	448.00	0.0023**		448	448.00	1.7163*

Frecuencias alélicas

Gc ¹	0.6685	±	0.0157	Gc ^{1F}	0.1105	±	0.0105
				Gc ^{1S}	0.5580	±	0.0166
Gc ²	0.3315	±	0.0157	Gc ²	0.3315	±	0.0157

* $\chi^2 = 1.7163$, P = 0.70-0.50, para 3 g.d.l.

** $\chi^2 = 0.0023$, P = 0.98-0.95, para 1 g.d.l.

5.4.9. COMPARACIONES

La comparación de las frecuencias del sistema Gc entre la serie menorquina y otras poblaciones, se ha llevado a cabo considerando los tipos y subtipos, por separado.

A. Tipos Gc

Los tipos Gc han sido estudiados en gran número de grupos poblacionales, por lo que la distribución mundial de los genes Gc¹ y Gc² es, en la actualidad, bien conocida (Mourant et al., 1976; Jørgensen et al., 1980; Tills et al., 1983). Por este motivo, el estudio comparativo se ha restringido a diversas poblaciones del Mediterráneo y del Centro y Norte de Europa. Las frecuencias fenotípicas y génicas correspondientes a dichas poblaciones se indican en el cuadro 5.18 incluyéndose asimismo, los resultados de la comparación de cada una de ellas con la serie de Menorca.

De acuerdo con el esquema general seguido en este trabajo, se comentan a continuación los resultados obtenidos en Menorca con respecto a otros grupos de la Península Ibérica, del área mediterránea y del Centro y Norte de Europa.

A.1. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones de la Península Ibérica

En la figura 5.40 se muestra la repartición geográfica de las frecuencias de Gc¹, correspondientes a las series españolas y portuguesas que están incluidas en el cuadro 5.18. Como es lógico, no se indican las frecuencias de Gc² dado que son complementarias con respecto a los de Gc¹.

Cuadro 5.18: Polimorfismo Gc en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	1-1	2-1	2-2	Gc ¹	Gc ²	$\chi^2_{(HW)}$	$\chi^{2**}_{(comp.)}$	REFERENCIAS
<u>ALEMANIA</u>									
Berlin	13356	6659	5641	1156	0.706	0.294	0.01	5.86	• Prokop, 1969
Hamburg	745	393	297	55	0.727	0.273	0.01	9.15	• Hennig y Hoppe, 1964
Hessen. Marburg	1879	1000	749	130	0.732	0.268	0.41	14.60	• Cleve, 1966
Freiburg	2786	1424	1136	226	0.715	0.285	0.00	8.08	• Hummel et al., 1970
<u>AUSTRIA</u>									
Austriacos	1257	621	530	106	0.705	0.295	0.23	4.23	• Mayr, 1970
<u>BELGICA</u>									
Liège	1000	557	385	58	0.749	0.251	0.64	20.97	Brocteur et al., 1980
<u>BULGARIA</u>									
Bulgaros	612	336	232	44	0.739	0.261	0.21	12.22	• Bliznakov y Bundschuh, 1967
<u>CHECOSLOVAQUIA</u>									
Brno	254	133	100	21	0.720	0.280	0.13	4.17	• Wiedermann, 1964
Zigeaner	247	90	122	35	0.611	0.389	0.38	4.80	Wiedermann et al., 1974
<u>DINAMARCA</u>									
Daneses	1312	694	515	103	0.725	0.275	0.30	10.36	• Nestróm, 1963
Daneses	1672	890	665	117	0.731	0.269	0.23	13.94	Thymann, 1981
<u>ESPAÑA</u>									
Andalucía	191	68	101	22	0.620	0.380	2.88	4.69	Goedde et al., 1973
Barcelona	500	202	245	53	0.649	0.351	2.85	2.09	Hernández, 1982
Barcelona	364	174	150	40	0.684	0.316	0.79	0.92	Moral et al., 1983
Canarias	128	64	56	8	0.719	0.281	0.86	2.84	Kahlich-Köner et al., 1969
Galicia	241	91	127	23	0.641	0.359	5.07	4.32	Goedde et al., 1973
Galicia	500	243	209	48	0.695	0.305	0.10	1.58	Blázquez Caeiro, 1982
Gerona	334	158	141	35	0.684	0.316	0.18	0.55	Moreno y Moral, 1983

POBLACION	N	1-1	2-1	2-2	Gc ¹	Gc ²	X ^{2*} _(HW)	X ^{2**} _(comp.)	REFERENCIAS
Menorca	448	200	199	49	0.669	0.331	0.00	---	Presente estudio
Meseta Central	187	112	66	9	0.775	0.225	0.03	14.30	Goedde et al., 1973
Vascos	278	135	112	31	0.687	0.313	1.11	1.26	Goedde et al., 1973
<u>FINLANDIA</u>									
Finlandeses	2576	1524	904	148	0.767	0.233	0.83	39.00	• Kaarsalo y Melartin, 1967
<u>FRANCIA</u>									
Paris	221	121	80	20	0.729	0.271	1.59	6.06	• Moullec, 1963
Sudeste	100	61	34	5	0.780	0.220	0.01	9.60	• Boissezon y Larrouy, 1965
Pirineos Barèges	676	200	346	130	0.552	0.448	0.82	31.34	Constans, 1975
Pirineos Capcir	122	43	57	22	0.586	0.441	1.17	5.97	Constans, 1975
Pirineos Pays Sault	234	116	94	24	0.697	0.303	0.58	1.52	Constans, 1975
Pirineos Vascos	144	48	72	24	0.583	0.417	0.12	6.97	Constans, 1975
<u>GRECIA</u>									
Arta (Noroeste)	653	359	244	50	0.737	0.263	0.90	12.05	• Fraser et al., 1969
Atenas	128	67	50	11	0.719	0.281	0.15	2.46	• Omoto et al., 1963/64
Macedonia	247	141	85	21	0.743	0.257	2.43	9.86	• Omoto et al., 1963/64
Tesalia	186	92	73	21	0.691	0.309	1.23	1.50	• Blumberg et al., 1964
Peloponeso	78	40	33	5	0.724	0.276	0.28	2.04	Fertakis et al., 1971
Is. Alonisos	281	134	116	31	0.683	0.317	0.60	0.74	Tsiakalos et al., 1981
Is. Creta	100	54	38	8	0.730	0.270	1.13	3.00	• Blumberg et al., 1964
Is. Rodas	161	94	59	8	0.767	0.233	0.10	10.83	• Blumberg et al., 1964
<u>HOLANDA</u>									
Holandeses	502	250	213	39	0.710	0.290	0.47	4.11	• Lenderink-van Itallie et al., 1965
<u>HUNGRIA</u>									
Budapest	506	254	204	48	0.704	0.296	0.57	2.98	• Backhausz et al., 1965
<u>INGLATERRA</u>									
Ingleses	49	24	22	3	0.714	0.286	0.49	1.17	• Hirschfeld, 1962

POBLACION	N	1-1	2-1	2-2	Gc ¹	Gc ²	X ^{2*} _(HW)	X ^{2**} _(comp.)	REFERENCIAS
Nordeste	100	54	40	6	0.740	0.260	0.16	3.90	Papiha et al., 1982
<u>IRLANDA</u>									
Dublin	1765	900	716	149	0.713	0.287	0.15	6.67	Tillis, 1977
<u>ISLANDIA</u>									
Islandeses	369	183	157	29	0.709	0.291	0.34	3.23	Karlsson et al., 1980
<u>ITALIA</u>									
Emilia	160	86	63	11	0.734	0.266	0.01	4.75	• Cleve y Vierucci, 1965
Lazio	103	58	39	6	0.752	0.248	0.03	5.46	• Spedini, 1966
Lombardia	82	45	31	6	0.738	0.262	0.04	3.15	• Morganti et al., 1969
Toscana	449	235	179	35	0.723	0.277	0.01	6.29	• Fallani y Bencini, 1967
<u>NORUEGA</u>									
Noruegos	600	319	236	45	0.728	0.272	0.02	8.74	• Monn, 1969
<u>POLONIA</u>									
Polacos	1930	842	876	212	0.663	0.337	0.49	0.16	• Kobiela et al., 1964
<u>PORTUGAL</u>									
Portugueses	1500	803	529	168	0.712	0.288	29.68	13.05	Torrinha, 1969
Lisboa	1000	515	400	85	0.715	0.285	0.34	6.39	Weissmann y Reuter, 1982
<u>SUECIA</u>									
Suecos	622	336	245	41	0.737	0.263	0.17	12.01	• Hirschfeld, 1962
<u>SUIZA</u>									
Berna	200	107	71	22	0.713	0.287	3.56	4.93	• Hess y Büttler, 1962
<u>URSS</u>									
Rusos	630	319	249	62	0.704	0.296	1.69	3.77	• Geserick y Budyakov, 1969
<u>LAPONES</u>									
Finlandia	142	97	37	8	0.813	0.187	2.85	24.23	• Seppälä et al., 1969
Noruega	414	249	145	20	0.777	0.223	0.04	27.71	• Reinskou y Kornstad, 1965

POBLACION	N	1-1	2-1	2-2	Gc ¹	Gc ²	X ^{2*} (HW)	X ^{2**} (comp.)	REFERENCIAS
Suecia	113	71	41	1	0.810	0.190	3.56	17.81	• Hirschfeld y Benckman, 1961
<u>TURQUIA</u>									
Turcos (Alemania)	274	148	111	15	0.723	0.257	0.99	9.43	Hummel et al., 1970
<u>LIBANO</u>									
Libaneses	1404				0.790	0.210			Lal onel et al., 1976
<u>ISRAEL</u>									
Judíos Ashkenazí	99	45	41	13	0.662	0.338	0.56	0.52	• Cleve et al., 1962
Judíos Irán	149	91	43	15	0.755	0.245	7.20	12.95	• Kitchin y Bearn, 1964
Judíos Irak	85	48	33	4	0.759	0.241	0.31	5.45	• Cleve et al., 1962
Judíos India	71	37	28	6	0.718	0.282	0.05	1.45	• Kitchin y Bearn, 1964
Judíos Norte Africa	109	54	49	6	0.720	0.280	1.45	3.09	• Kitchin y Bearn, 1964
Samaritanos	125	79	41	5	0.796	0.204	0.01	15.05	• Bonné, 1966
Judíos Yemen	49	30	19	0	0.806	0.194	2.83	8.30	• Cleve et al., 1962
Arabes Israel	48	26	19	3	0.740	0.260	0.04	2.00	• Cleve et al., 1962
<u>EGIPTO</u>									
El Cairo	154	110	37	7	0.834	0.166	2.62	1.16	Goedde et al., 1980
<u>LIBIA</u>									
Libios	168	117	50	1	0.845	0.155	3.18	37.43	Walter et al., 1975
<u>TUNEZ</u>									
Tunecinos	349	216	117	16	0.787	0.213	0.00	26.76	Lefranc et al., 1981
<u>ARGELIA</u>									
Harratins y M'Rabtinés	177	158	19	0	0.946	0.054	0.57	14.74	Constans et al., 1980b
Tuareg. Isseqamaren	154	149	5	0	0.984	0.016	0.04	127.86	Constans et al., 1980b

* Nivel de significación 0.05, para 1 g.l., $X^2 = 3.84$.

** Nivel de significación 0.05, para 2 g.l., $X^2 = 5.99$.

• Cit. Mourant et al., 1976.

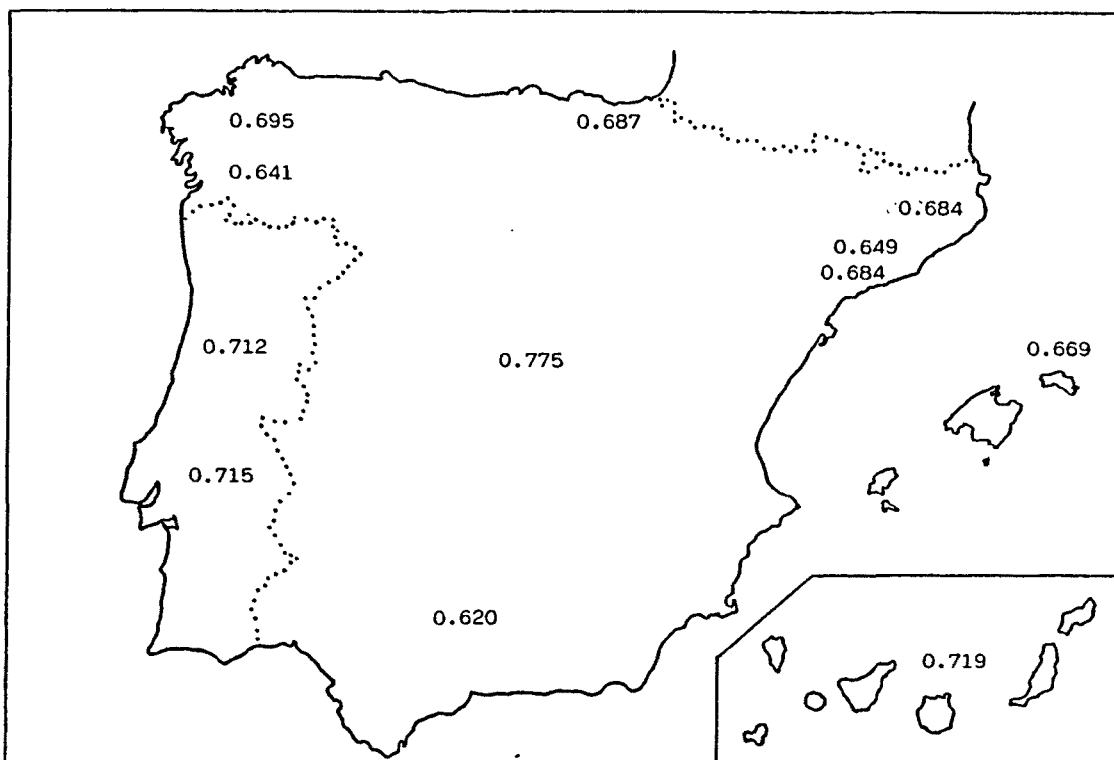


Figura 5.40: Distribución del alelo Gc^1 en la Península Ibérica.

En estas poblaciones, la variación del alelo Gc^1 está comprendida entre 0.620 en Andalucía y 0.775 en la Meseta Central. Esta frecuencia extrema de la zona centro es la que queda relativamente más separada dentro del conjunto de valores peninsulares, ya que ninguno de los restantes llega a 0.72.

El análisis de la homogeneidad de las diez muestras españolas, mediante el test de χ^2 , pone de manifiesto la existencia de una acusada heterogeneidad entre las mismas ($\chi^2 = 46.017$; $P < 0.001$; 18 g.d.l.). La inclusión de las dos muestras portuguesas también da como resultado diferencias significativas ($\chi^2 = 85.845$; $P < 0.001$; 22 g.d.l.).

A partir de los resultados del test de homogeneidad obtenidos para las muestras españolas y portuguesas, comparadas dos a dos

(cuadro 5.19), se observar que:

- la serie de Menorca sólo difiere significativamente con las muestras que presentan los valores más elevados de Gc^1 dentro de la Península Ibérica (Meseta Central y los dos grupos de Portugal).
- se confirma la posición extrema de la serie de la Meseta Central ya que presenta diferencias estadísticas con todos los grupos comparados excepto con el de Canarias.
- se aprecian, asimismo, diferencias significativas entre diversas muestras, destacando las de Andalucía, Galicia (1982) y Portugal (1969) que difieren significativamente con más del 50 % de las series comparadas.

Cuadro 5 19 : Gc. Test de homogeneidad entre distintas series españolas.

Andalucía	4.692								
Barcelona (1982)	2.087	1.337							
Barcelona (1983)	0.917	8.080	5.479						
Canarias	2.844	7.399	4.789	2.421					
Galicia (1973)	4.319	0.534	0.906	7.809	5.411				
Galicia (1982)	1.582	9.472	6.880	0.445	1.415	8.500			
Gerona	0.548	6.985	4.206	0.094	1.969	6.367	0.234		
Meseta Central	14.296	23.053	22.013	9.881	3.125	21.100	8.557	9.668	
Vascos	1.262	8.359	5.753	0.055	2.483	8.096	0.522	0.250	8.652
	Menorca	Andalu cía	Barcelo na (1982)	Barcelo na (1983)	Canarias	Galicia (1973)	Galicia (1982)	Gerona	Meseta Central

Nivel de significación 0.05, para 2 g.l., $\chi^2 = 5.991$.

A.2. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones del Mediterráneo y del Centro y Norte de Europa.

En la cuenca mediterránea (fig.5.41) el alelo Gc^1 oscila entre 0.552 (Barèges, Pirineos) y 0.984 (Tuareg, Argelia). En general, las frecuencias más bajas de Gc^1 (< 0.70) corresponden a algunas series de los Pirineos y de la Península Ibérica, mientras que los valores más elevados (> 0.80) se presentan en los grupos norteafricanos.

La frecuencia obtenida en la serie menorquina ($Gc^1 = 0.669$) está incluida dentro del rango de variación mediterráneo, siendo particularmente similar a las encontradas en varios grupos del Mediterráneo Occidental.

En el Centro y Norte de Europa (fig.5.42) el rango de variación de Gc^1 está comprendido entre 0.663 (Polonia) y 0.813 (Lapones de Finlandia), presentando la mayor parte de las poblaciones comparadas valores situados entre 0.70 y 0.77.

La comparación mediante el test de χ^2 , de la serie menorquina con las poblaciones de los dos grandes grupos considerados (cuadro 5.18) pone de manifiesto que:

- dentro del área mediterránea se aprecian diferencias significativas con diversas muestras, encontrándose las mayores discrepancias con gran parte de las series norteafricanas.
- con respecto al Centro y Norte de Europa, la serie de Menorca difiere significativamente de todas las series escandinavas y de un buen número de poblaciones centroeuropeas.

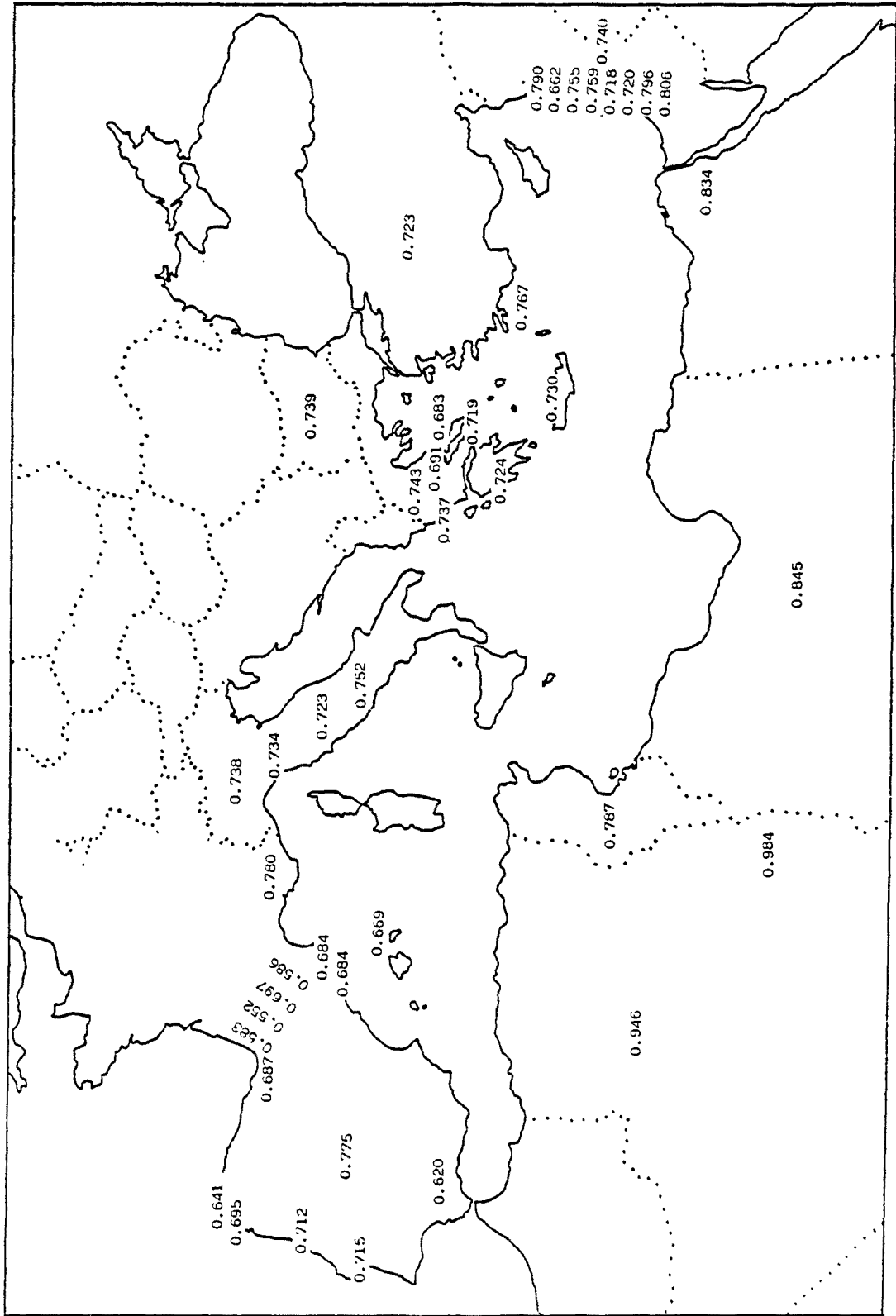


Figura 5.41: Distribución del alelo Gc¹ en diversas poblaciones mediterráneas.

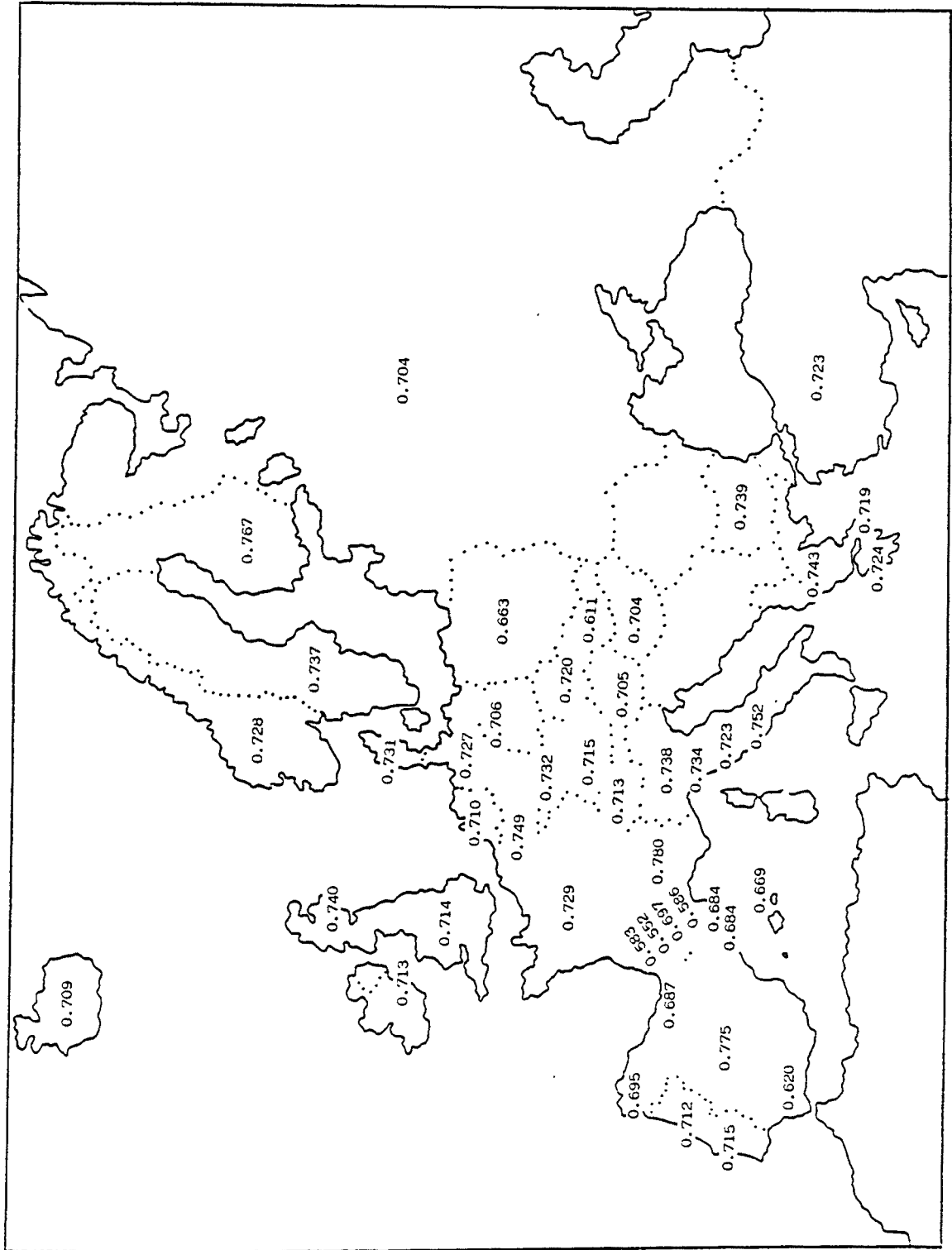


Figura 5.42: Distribución del alelo Gc¹ en diversas poblaciones europeas.



B. Subtipos Gc

En los cuadros 5.20 y 5.21 se muestran respectivamente las frecuencias fenotípicas y génicas de los subtipos comunes de Gc en diversas poblaciones agrupadas por continentes. En el cuadro 5.21 se incluyen también los valores de la relación Gc^{1S}/Gc^1 que expresa la proporción relativa de Gc^{1F} y Gc^{1S} dentro del gen Gc^1 . Asimismo, se indican los resultados χ^2 de la comparación entre la serie menorquina y otras poblaciones.

B.1 Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones de la Península Ibérica

Los datos peninsulares de que se dispone pertenecen a tres series, una de Barcelona, otra de Gerona y la muestra objeto del presente estudio. Estas poblaciones presentan entre sí frecuencias muy similares para los alelos Gc^{1F} , Gc^{1S} y Gc^2 , observándose los siguientes rangos de variación:

Gc^{1F} :	0.111 (Menorca)	0.137 (Barcelona)
Gc^{1S} :	0.551 (Barcelona)	0.558 (Menorca)
Gc^2 :	0.316 (Barcelona, Gerona)	0.331 (Menorca)

Si se analiza, mediante el test de χ^2 , la homogeneidad da la serie global formada por las tres muestras mencionadas, no se encuentran diferencias significativas ($\chi^2 = 8.745$; $P = 0.70-0.50$; 10 g.d.l.). Asimismo, se aprecia homogeneidad al comparar dos a dos dichos grupos (cuadro 5.22), lo cual confirma la uniformidad de dichas poblaciones.

Quadro 5.20: Distribución fenotípica de los subtipos de Gc en diversas poblaciones.

POBLACION	N	1F-1F	1F-1S	1S-1S	2-1F	2-1F	2-2	1F-V	IS-V	2-V	V-V	REFERENCIAS
<u>EUROPA</u>												
Alemania. Marburg	146	4	27	42	17	50	6					Cleve et al., 1978
Alemania. München	440	8	75	157	36	130	32		2			Cleve et al., 1978
Alemania. Hessen	261	4	38	98	19	81	21					Kühnl et al., 1978
Bélgica. Liège	267	9	41	82	30	85	20					Hoste, 1979
Dinamarca	1674	52	285	553	143	522	117		1	1		Thymann, 1981
España. Barcelona	364	5	65	104	22	128	40					Moral et al., 1983
España. Gerona	334	5	55	98	21	120	35					Moreno y Moral, 1983
España. Menorca	448	8	50	142	33	166	49					Presente estudio
Francia. Lille	114	5	25	33	11	36	4					Constans et al., 1978c
Francia. Pirineos Pays Sault E.	72	1	6	17	2	32	14					Constans et al., 1978c
Francia. Pirineos Pays Sault O.	167	1	35	36	20	49	24		1	1		Constans et al., 1978c
Francia. Pirineos Pays Sault Total	239	2	41	53	22	81	38		1	1		Constans et al., 1978c
Francia. Pirineos Ouzom	290	1	26	76	17	119	51					Constans et al., 1978a
Francia. Pirineos Vascos	200	1	13	63	9	80	34					Constans et al., 1978c
Francia. Savoie	285	6	43	82	28	97	25	1				Constans et al., 1978c
Francia. Strasbourg	112	2	16	40	8	36	9		1			Constans et al., 1978c
Francia. Toulouse	256	6	31	74	22	96	22	2	2	1		Constans et al., 1978c
Inglaterra. Noreste	100	4	18	32	7	33	6					Papiha et al., 1982a
Islandia	385	3	59	149	17	125	29		1	2		Karlason et al., 1983b
Italia	147	3	29	51	9	42	13					Cleve et al., 1978
Italia. Lazio (Viterbo)	245	5	43	76	22	80	19					Petrucci y Congedo, 1983
Italia. Lazio (Roma)	397	10	75	138	30	119	25					Petrucci y Congedo, 1983
Italia. Lazio (Frosinone)	298	8	44	85	30	105	26					Petrucci y Congedo, 1983
Italia. Lazio (Latina)	301	5	40	105	18	112	21					Petrucci y Congedo, 1983
<u>ASIA</u>												
Israel. Drusos	195	15	40	64	17	44	14			1		Cleve et al., 1978
R. Djibouti. Afar	95	25	24	18	14	8	6					Constans et al., 1980b

POBLACION	N	1F-1F	1F-1S	1S-1S	2-1F	2-1S	2-2	1F-V	1S-V	2-V	V-V	REFERENCIAS
R. Djibouti. Issa	92	16	35	19	11	5	3	1	1	1		Constans et al., 1980b
Irak. Kurdos	58	2	14	24	8	7	2			1		Constans et al., 1980b
Iran. Zoroastrians	236	7	43	99	11	56	20					Papiha et al., 1982b
Yemen Norte	135	9	38	52	17	17	1			1		Constans et al., 1980b
India. Norte	243	10	43	67	30	75	18					Karlsson et al., 1983a
India. Punjab. Jat Sikh	146	2	24	45	16	41	17	1				Papiha et al., 1982a
Siberia. Tuvinsti	227	64	69	20	40	20	14					Dykes et al., 1983
Corea. Chonju	303	60	59	17	76	44	30	6	5	4		Matsumoto et al., 1980
Japón. Osaka	316	59	80	26	67	51	20	1	7	5		Matsumoto et al., 1980
Japón. Okinawa	502	110	98	24	156	64	48	1	1	1		Matsumoto et al., 1980
Ainu. Hokkaido	271	92	59	14	67	22	12	4	1			Matsumoto et al., 1980
China. Hong-Kong	362	95	92	25	74	44	30	1	1			Kwok y Lewis, 1981
China. Taiwan	373	62	73	30	88	64	34	11	5	6		Matsumoto et al., 1980
Atyal. Taiwan	354	123	122	30	44	24	5	4	2			Matsumoto et al., 1980
Malasia (malayos)	134	88	27	5	10	3	1					Tan et al., 1981
Malasia (chinos)	121	59	23	5	23	5	6					Tan et al., 1981
Malasia (indios)	78	3	13	31	3	19	9					Tan et al., 1981
Malasia. Borneo N. Bidayah	207	111	59	12	16	7	2					Tan et al., 1981
Malasia. Borneo N. Iban	108	38	36	10	20	2	2					Tan et al., 1981
Malasia. Borneo Kadazans	260	94	86	18	41	15	4	2				Tan et al., 1981
Indonesia. Sumatra. Bataks	232	91	65	16	42	9	9					Matsumoto et al., 1980
Indonesia. Sumatra. Minangkabau	56	19	19	4	11	1	2					Tan et al., 1981
Indonesia. Sumatra. Javaneses	47	16	13	5	10	1	2					Tan et al., 1981
Indonesia. Java	176	50	55	13	32	16	7	1	2			Matsumoto et al., 1980
AFRICA												
Argelia. Harratins y M'Rabtnes	184	41	79	38	13	6		3	3	1		Constans et al., 1980b
Argelia. Hoggar (Tuareg)	160	34	64	51	2	3		2	4			Constans et al., 1980b
Túnez	349	26	92	98	36	81	16					Lefranc et al., 1981
Malí. Tuareg Kel Kummer	260	25	110	121				4				Constans et al., 1980b

POBLACION	N	1F-1F	1F-IS	1S-IS	2-1F	2-IS	2-2	1F-V	IS-V	2-V	V-V	REFERENCIAS
Africa Central. Sara	291	202	44	2	35	5		3				Constans et al., 1980b
Pigmeos Bi-Aka (Africa Central)	267	90	59	11	19	4	2	26	45	7	4	Constans et al., 1978a
Pigmeos Bi-Aka (Africa Central)	914	335	206	31	92	28	7	144	43	17	11	Constans et al., 1981
<u>AMERICA</u>												
Esquimales Alaska	328	24	89	79	31	61	10	7	15	12		Matsumoto et al., 1980
Esquimales Alaska	307	23	58	42	48	62	39	7	9	18	1	Dykes et al., 1983
Amerindios:												
Apache (USA San Carlos)	457	51	162	169	27	44	4					Dykes et al., 1983
Apache (USA White River)	127	9	55	54	2	7						Dykes et al., 1983
Blackfeet (USA)	74	1	22	25	4	19	3					Dykes et al., 1983
Cocopa (USA)	135	19	44	29	18	18	7					Dykes et al., 1983
Maricopa (USA)	68	12	24	11	5	12	4					Dykes et al., 1983
Navaho (USA)	103	14	49	27	6	6	1					Dykes et al., 1983
Pima (USA)	332	71	122	57	34	36	12					Dykes et al., 1983
Walapai (USA)	115	17	39	41	7	11						Dykes et al., 1983
Yakima (USA)	92	11	30	28	5	17	1					Dykes et al., 1983
La Minita (Méjico)	128	17	45	34	12	16	4					Dykes et al., 1983
Chamizal (Méjico)	102	14	31	24	12	19	2					Dykes et al., 1983
Aymara Quechua (Bolivia)	253	16	73	101	12	42	4		5			Constans et al., 1978a
Caingang (Brasil)	106	3	24	19	12	40	8					Constans y Salzano, 1980
Gorotire (Brasil)	155	4	28	26	22	48	19	3	4	1		Constans y Salzano, 1980
Kraho (Brasil)	136	18	27	8	27	36	20					Constans y Salzano, 1980
Machiguenga (Perú)	180	3	23	68	8	58	19	1				Matsumoto et al., 1980
Quechua (Perú)	97	7	32	34	8	15				1		Matsumoto et al., 1980
Americanos (Origen europeo):												
Blancos U.S. Pensilvania	110	3	19	37	8	32	11					Kueppers y Harpel, 1979
Blancos U.S. Minnesota	1376	40	280	417	113	426	100					Dykes et al., 1981
Blancos U.S. Minnesota	7247	175	1266	2301	633	2330	542					Dykes et al., 1983

POBLACION	N	1F-1F	1F-1S	1S-1S	2-1F	2-1S	2-2	1F-V	1S-V	2-V	V-V	REFERENCIAS
Blancos U.S. Mennonites	611	10	79	203	45	208	66					Dykes et al., 1983
Americanos (Origen africano):												
Negros U.S. Philadelphia	273	130	58	10	51	10	3	6	3	2		Kueppers y Harpel, 1979
Negros U.S. Georgia	219	141	40	4	21	5	4	3		1		Kueppers y Harpel, 1979
Negros U.S. Minnesota	540	244	139	20	89	15	3	16	17	5	2	Dykes et al., 1983
Negros Carib (San Vicent)	311	82	98	53	46	19	5	2	1	3	2	Dykes et al., 1983
Negros Carib (Livingston)	215	84	68	17	38	8						Dykes et al., 1983
Negros Carib (Stann Creek)	274	78	93	27	45	24	7					Dykes et al., 1983
Negros Carib (Punta Gorda)	217	62	81	16	35	19	4					Dykes et al., 1983

Cuadro 5.21 : Frecuencias de los subtipos Gc en diversas poblaciones, y su comparación con la isla de Menorca.

POBLACION	N	Gc ^{1F}	Gc ^{1S}	Gc ²	Gc ^V	X ^{2*} _(III)	X ^{2*} _(comp.)	Gc ^{1S} /Gc ¹	REFERENCIAS
EUROPA									
Alemania. Berlin	251	0.178	0.551	0.271				0.756	Martin, 1979
Alemania. Hessen	680	0.141	0.598	0.261				0.809	Kühnl, 1979
Alemania. Hessen	261	0.125	0.603	0.272		0.63(3)	6.38(5)	0.828	Kühnl et al., 1978
Alemania. Marburg	146	0.178	0.551	0.271		3.93(3)	13.54(5)	0.756	Cleve et al., 1978
Alemania. München	440	0.144	0.592	0.262	0.002	0.88(3)	13.98(5)	0.804	Cleve et al., 1978
Bélgica. Liège	267	0.167	0.543	0.290		2.54(3)	10.33(5)	0.765	Hoste, 1979
Bélgica	744	0.173	0.548	0.279				0.760	Hoste, 1979
Dinamarca	320	0.150	0.597	0.253				0.799	Thymann y Henningsen, 1978
Dinamarca	390	0.145	0.601	0.254				0.806	Constans et al., 1979
Dinamarca	1674	0.159	0.572	0.269	<0.001	3.74(3)	21.79(5)	0.782	Thymann, 1981
España. Barcelona	364	0.133	0.551	0.316		6.03(3)	7.94(5)	0.806	Moral et al., 1983
España. Gerona	334	0.129	0.555	0.316		2.94(3)	4.88(5)	0.811	Moreno y Moral, 1983
España. Menorca	448	0.111	0.558	0.331		1.72(3)	---	0.834	Presente estudio
Francia. Lille	114	0.202	0.557	0.241		2.19(3)	17.45(5)	0.734	Constans et al., 1978c
Francia. Pirineos Pays Sault E.	72	0.069	0.500	0.431		2.78(3)	8.38(5)	0.879	Constans et al., 1978c
Francia. Pirineos Pays Sault O.	167	0.171	0.470	0.353	0.006	6.82(3)	19.05(5)	0.733	Constans et al., 1978c
Francia. Pirineos Pays Sault Total	239	0.140	0.479	0.377	0.004	5.32(3)	13.34(5)	0.774	Constans et al., 1978c
Francia. Pirineos Ouzom	290	0.078	0.512	0.410		0.98(3)	12.67(5)	0.868	Constans et al., 1978a
Francia. Pirineos Vascos	200	0.060	0.547	0.393		1.03(3)	10.77(5)	0.901	Constans et al., 1978c
Francia. Savoie	285	0.147	0.539	0.307	0.007	0.52(3)	11.50(6)	0.786	Constans et al., 1978c
Francia. Strasbourg	112	0.125	0.594	0.277	0.004	0.13(2)	2.88(5)	0.826	Constans et al., 1978c
Francia. Toulouse	256	0.131	0.541	0.318	0.010	2.69(3)	10.76(6)	0.805	Constans et al., 1978c
Inglaterra. Noreste	100	0.165	0.575	0.260		1.38(3)	7.29(5)	0.777	Papiha et al., 1982a
Islandia	385	0.107	0.627	0.262	0.004	2.35(2)	12.53(5)	0.854	Karlsson et al., 1983b
Italia	147	0.150	0.588	0.262		2.04(3)	9.45(5)	0.797	Cleve et al., 1978
Italia. Lazio (Viterbo)	245	0.153	0.561	0.286		0.22(3)	7.92(5)	0.786	Petrucci y Congedo, 1983
Italia. Lazio (Roma)	397	0.157	0.592	0.251		0.10(3)	17.94(5)	0.790	Petrucci y Congedo, 1983

POBLACION	N	Gc ^{1F}	Gc ^{1S}	Gc ²	V _{Gc}	X _(HW) ^{2*}	X _(comp.) ^{2*}	1S/Gc ¹	REFERENCIAS
Italia. Lazio (Frosinone)	298	0.151	0.535	0.314	0.002	1.31(3)	5.69(5)	0.780	Petrucci y Congedo, 1983
Italia. Lazio (Latina)	301	0.113	0.601	0.286		1.84(3)	4.78(5)	0.842	Petrucci y Congedo, 1983
<u>ASIA</u>									
Israel. Drusus	195	0.223	0.544	0.231	0.002	6.94(3)	32.29(5)	0.709	Cleve et al., 1978
Irak. Kurdos	58	0.224	0.595	0.172	0.009	6.76(1)	22.68(5)	0.726	Constans et al., 1980b
Irán. Zoroastrians	236	0.144	0.629	0.227		9.51(3)	22.40(5)	0.814	Papiha et al., 1982b
Yemen Norte	135	0.270	0.589	0.137	0.004	7.91(2)	63.44(5)	0.686	Constans et al., 1980b
India Norte	243	0.191	0.519	0.290		1.43(3)	17.21(8)	0.731	Karlsson et al., 1983a
India. Punjab Jat Sikh	146	0.154	0.531	0.312	0.003	2.72(2)	6.85(5)	0.775	Papiha et al., 1982a
India. Himachal Pradesh	109	0.156	0.546	0.298				0.778	Papiha, 1981
Tibet	230	0.364	0.376	0.249	0.011			0.508	Constans et al., 1979
Siberia. Tubinsti	227	0.522	0.284	0.194		5.55(3)	224.94(5)	0.352	Dykes et al., 1983
Corea. Chonju	303	0.434	0.234	0.304	0.028	1.09(5)	228.72(6)	0.350	Matsumoto et al., 1980
Japón	305	0.466	0.259	0.257	0.018			0.357	Omoto y Miyake, 1978
Japón. Tokio	531	0.487	0.241	0.246	0.027			0.331	Ishimoto et al., 1979
Japón. Mie	510	0.465	0.241	0.263	0.032			0.341	Ishimoto et al., 1979
Japón. Osaka	316	0.421	0.301	0.258	0.020	7.29(4)	206.90(6)	0.417	Matsumoto et al., 1980
Japón. Okinawa	502	0.473	0.209	0.316	0.002	0.66(3)	307.05(5)	0.306	Matsumoto et al., 1980
Ainu. Hokkaido	271	0.579	0.203	0.209	0.009	1.16(3)	300.25(6)	0.260	Matsumoto et al., 1980
China. Hong Kong	362	0.493	0.258	0.246	0.003	5.85(3)	248.99(5)	0.344	Kwok y Lewis, 1981
Chinos Taiwan	373	0.397	0.271	0.303	0.029	1.94(5)	208.72(6)	0.406	Matsumoto et al., 1980
Atyal. Taiwan	354	0.588	0.294	0.110	0.008	0.28(3)	347.33(6)	0.333	Matsumoto et al., 1980
Malasia. Malayos	134	0.795	0.149	0.056		3.16(1)	348.99(5)	0.158	Tan et al., 1981
Malasia. Chinos	121	0.678	0.157	0.165		4.95(3)	262.12(5)	0.188	Tan et al., 1981
Malasia. Indios	78	0.141	0.603	0.256		6.85(3)	8.61(5)	0.810	Tan et al., 1981
Malasia. Borneo N. Bidayuh	207	0.717	0.218	0.065		3.40(3)	354.27(5)	0.233	Tan et al., 1981
Malasia. Borneo N. Iban	108	0.611	0.269	0.120		5.51(3)	215.89(5)	0.306	Tan et al., 1981
Malasia. Borneo Kadazans	260	0.610	0.263	0.123	0.004	0.46(2)	310.57(5)	0.301	Matsumoto et al., 1980
Indonesia. Sumatra Bataks	232	0.623	0.228	0.149		7.12(3)	303.56(5)	0.268	Tan et al., 1981

POBLACION	N	Gc ^{1F}	Gc ^{1S}	Gc ²	Gc ^V	X ^{2*} _(HW)	X ^{2*} _(comp.)	Gc ^{1S} /Gc ¹	REFERENCIAS
Indonesia. Sumatra Minangkabau	56	0.607	0.250	0.143	0.019	3.50(3)	155.16(5)	0.292	Tan et al., 1981
Indonesia. Sumatra Javanases	47	0.585	0.255	0.160	0.019	4.10(3)	133.44(5)	0.304	Tan et al., 1981
Indonesia. Java	176	0.534	0.281	0.176	0.009	0.75(3)	208.48(5)	0.345	Matsumoto et al., 1980
<u>AFRICA</u>									
Argelia. Harratins y M'Rabtines	184	0.481	0.446	0.054	0.019	2.20(2)	232.69(6)	0.481	Constans et al., 1980b
Argelia. Hoggar (Tuareg)	160	0.425	0.540	0.016	0.019	2.52(1)	211.40(6)	0.560	Constans et al., 1980b
Túnez	349	0.258	0.529	0.213	0.008	0.66(3)	64.86(5)	0.672	Lefranc et al., 1981
Malí. Tuareg Kel Kummer	260	0.315	0.677	0.000	0.008	0.07(1)	252.84(6)	0.682	Constans et al., 1980b
R. Djibouti. Afar	95	0.463	0.358	0.179	0.008	10.12(3)	119.99(5)	0.436	Constans et al., 1980b
R. Djibouti. Issa	92	0.429	0.430	0.125	0.016	3.48(2)	107.52(5)	0.501	Constans et al., 1980b
Senegal. Peuhls (Fula)	357	0.780	0.115	0.053	0.052			0.128	Constans et al., 1978b
Africa Central. Sara	291	0.835	0.091	0.069	0.005	0.60(1)	508.97(6)	0.098	Constans et al., 1980b
Pigmeos Bi-Aka (Africa Central)	267	0.532	0.243	0.064	0.161	46.37(5)	447.86(6)	0.314	Constans et al., 1978a
Pigmeos Bi-Aka (Africa Central)	914	0.608	0.185	0.083	0.124	45.42(6)	782.73(6)	0.233	Constans et al., 1981
<u>AMERICA</u>									
Esquimales Alaska	328	0.267	0.492	0.189	0.052	4.14(5)	129.86(6)	0.648	Matsumoto et al., 1980
Esquimales Alaska	307	0.261	0.345	0.334	0.060	7.91(6)	94.46(5)	0.569	Dykes et al., 1983
Amerindios:									
Apache (USA. San Carlos)	457	0.318	0.595	0.087		1.94(3)	202.47(5)	0.652	Dykes et al., 1983
Apache (USA. White River)	127	0.295	0.669	0.036		1.47(3)	120.85(5)	0.694	Dykes et al., 1983
Blackfeet (USA)	74	0.189	0.615	0.196		3.16(3)	21.72(5)	0.765	Dykes et al., 1983
Cocopa (USA)	135	0.370	0.445	0.185		2.25(3)	93.36(5)	0.546	Dykes et al., 1983
Maricopa (USA)	68	0.390	0.426	0.184		4.24(3)	75.01(5)	0.522	Dykes et al., 1983
Navaho (USA)	103	0.403	0.529	0.068		2.01(3)	127.47(5)	0.568	Dykes et al., 1983
Pima (USA)	332	0.449	0.410	0.141		6.33(3)	210.21(5)	0.477	Dykes et al., 1983
Walapai (USA)	115	0.348	0.574	0.078		2.82(3)	100.00(5)	0.623	Dykes et al., 1983
Yakima (USA)	92	0.310	0.560	0.130		2.62(3)	62.35(5)	0.644	Dykes et al., 1983
La Minita (Méjico)	128	0.355	0.504	0.141		1.28(3)	92.04(5)	0.587	Dykes et al., 1983

POBLACION	N	Gc ^{1F}	Gc ^{1S}	Gc ²	Gc ^V	X ^{2*} _(HW)	X ^{2*} _(comp.)	Gc ^{1S} /Gc ¹	REFERENCIAS
Chamizal (Méjico)	102	0.348	0.480	0.172		1.13(3)	69.88(5)	0.580	Dykes et al., 1983
Aymara Quechua (Bolivia)	253	0.231	0.636	0.123	0.010	1.05(2)	93.83(6)	0.734	Constans et al., 1978a
Caingang (Brasil)	106	0.198	0.481	0.321		4.84(3)	17.14(5)	0.709	Constans y Salzano, 1980
Corotire (Brasil)	155	0.197	0.426	0.351	0.026	1.44(3)	44.20(6)	0.684	Constans y Salzano, 1980
Kraho (Brasil)	136	0.331	0.290	0.379		4.45(3)	84.23(5)	0.467	Constans y Salzano, 1980
Machiguenga (Perú)	180	0.105	0.603	0.289	0.003	2.57(2)	4.47(5)	0.852	Matsumoto et al., 1980
Quechua (Perú)	97	0.278	0.598	0.119	0.005	1.31(2)	53.88(5)	0.683	Matsumoto et al., 1980
Americanos (Origen europeo):									
Blandos U.S. Pensilvania	110	0.150	0.568	0.282		1.24(3)	4.82(5)	0.791	Kueppers y Harpel, 1979
Blandos U.S. Minnesota	1376	0.172	0.560	0.268		3.27(3)	27.34(5)	0.765	Dykes et al., 1981
Blandos U.S. Minnesota	7247	0.155	0.566	0.279		1.87(3)	21.13(5)	0.785	Dykes et al., 1983
Blandos U.S. Mennonites	611	0.118	0.567	0.315		1.54(3)	1.55(5)	0.828	Dykes et al., 1983
Americanos (Origen africano):									
Negros U.S. Philadelphia	273	0.687	0.167	0.126	0.020	2.42(4)	397.86(6)	0.196	Kueppers y Harpel, 1979
Negros U.S. Georgia	219	0.790	0.121	0.080	0.009	3.38(1)	417.29(6)	0.133	Kueppers y Harpel, 1979
Negros U.S. Minnesota	540	0.678	0.186	0.106	0.030	9.50(5)	923.93(5)	0.215	Dykes et al., 1983
Negros Carib (San Vicent)	311	0.498	0.360	0.126	0.016	12.09(3)	239.97(5)	0.420	Dykes et al., 1983
Negros Carib (Livingston)	215	0.637	0.256	0.107		7.04(3)	313.45(5)	0.287	Dykes et al., 1983
Negros Carib (Stann Creek)	274	0.537	0.312	0.151		0.26(3)	260.85(5)	0.367	Dykes et al., 1983
Negros Carib (Punta Gorda)	217	0.553	0.304	0.143		2.05(3)	255.08(5)	0.355	Dykes et al., 1983

* El número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad. El valor χ^2 no ha sido calculado en aquellos casos en que no ha sido posible disponer de datos absolutos.

Nivel de significación 0.05, para 1 g.l., $\chi^2 = 3.84$; para 2 g.l., $\chi^2 = 5.99$; para 3 g.l., $\chi^2 = 7.82$; para 4 g.l., $\chi^2 = 9.49$; para 5 g.l., $\chi^2 = 11.07$; para 6 g.l., $\chi^2 = 15.03$.

Cuadro 5.22: Subtipos Gc. Test de homogeneidad entre distintas poblaciones de la Península Ibérica.

Barcelona	7.936	
Gerona	4.880	0.337
	Menorca	Barcelona

Nivel de significación 0.05, $\chi^2 = 11.070$, para 5 g.d.l.

B.2 Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones del Mediterráneo y del Centro y Norte de Europa

Las figuras 5.43, 5.44 y 5.45 presentan respectivamente la distribución de los alelos Gc^{1F} , Gc^{1S} y Gc^2 . En cada una de ellas se han incluido los valores correspondientes a ambas zonas geográficas debido a los pocos datos de que se dispone sobre poblaciones de la cuenca sur del Mediterráneo.

Los valores de Gc^{1F} , Gc^{1S} y Gc^2 en las poblaciones mediterráneas, permiten una división de las mismas en dos grupos siguiendo un doble criterio, uno de tipo geográfico y otro de similitud de frecuencias génicas:

a.- El primer grupo estaría formado por las poblaciones del Mediterráneo noroccidental (Península Ibérica, Sur de Francia, e Italia) donde los márgenes de variación de las frecuencias alélicas están comprendidas entre:

Gc^{1F} :	0.060	--	0.157
Gc^{1S} :	0.479	--	0.601
Gc^2 :	0.251	--	0.410

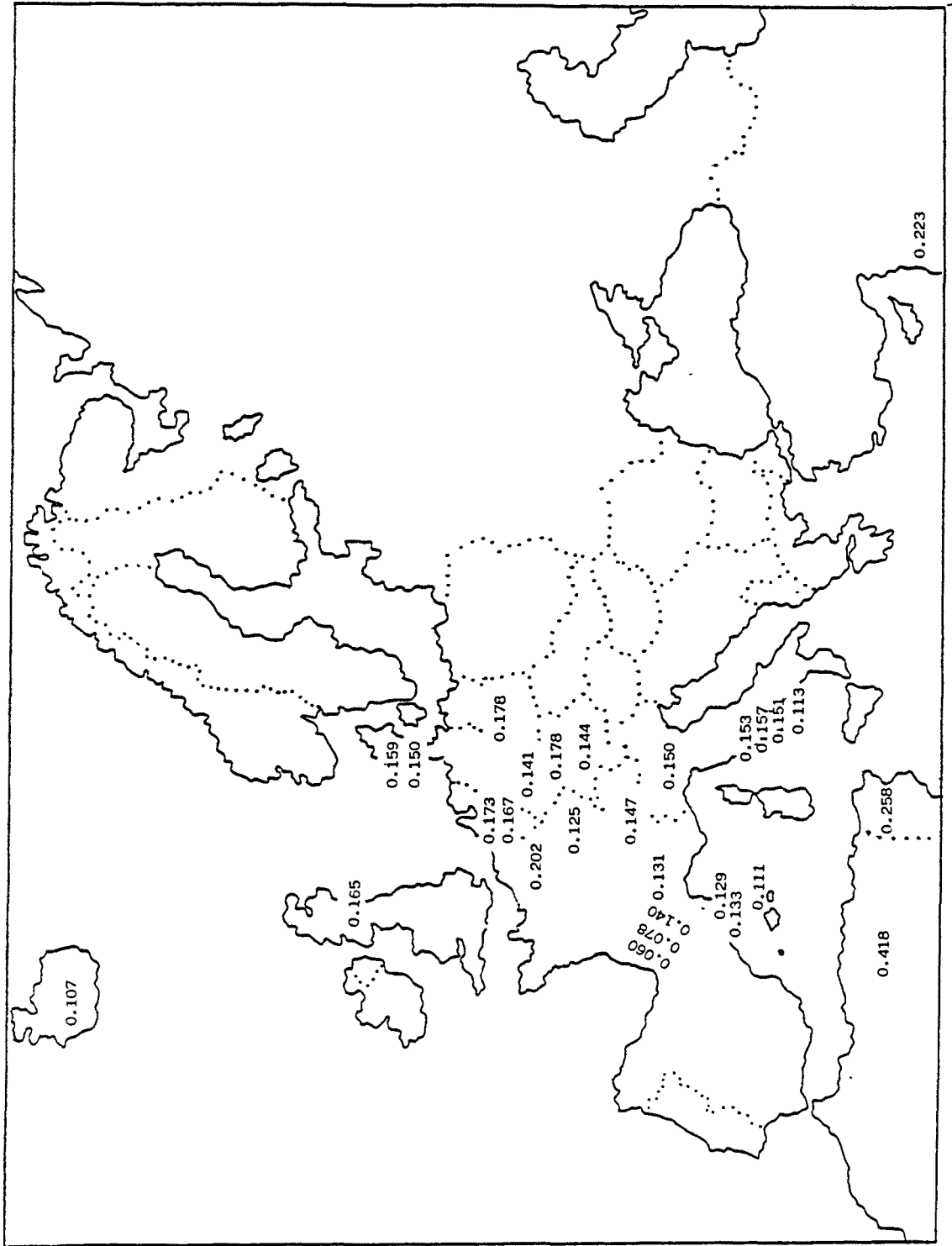


Figura 5.43: Distribución del alelo Gc¹F en poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

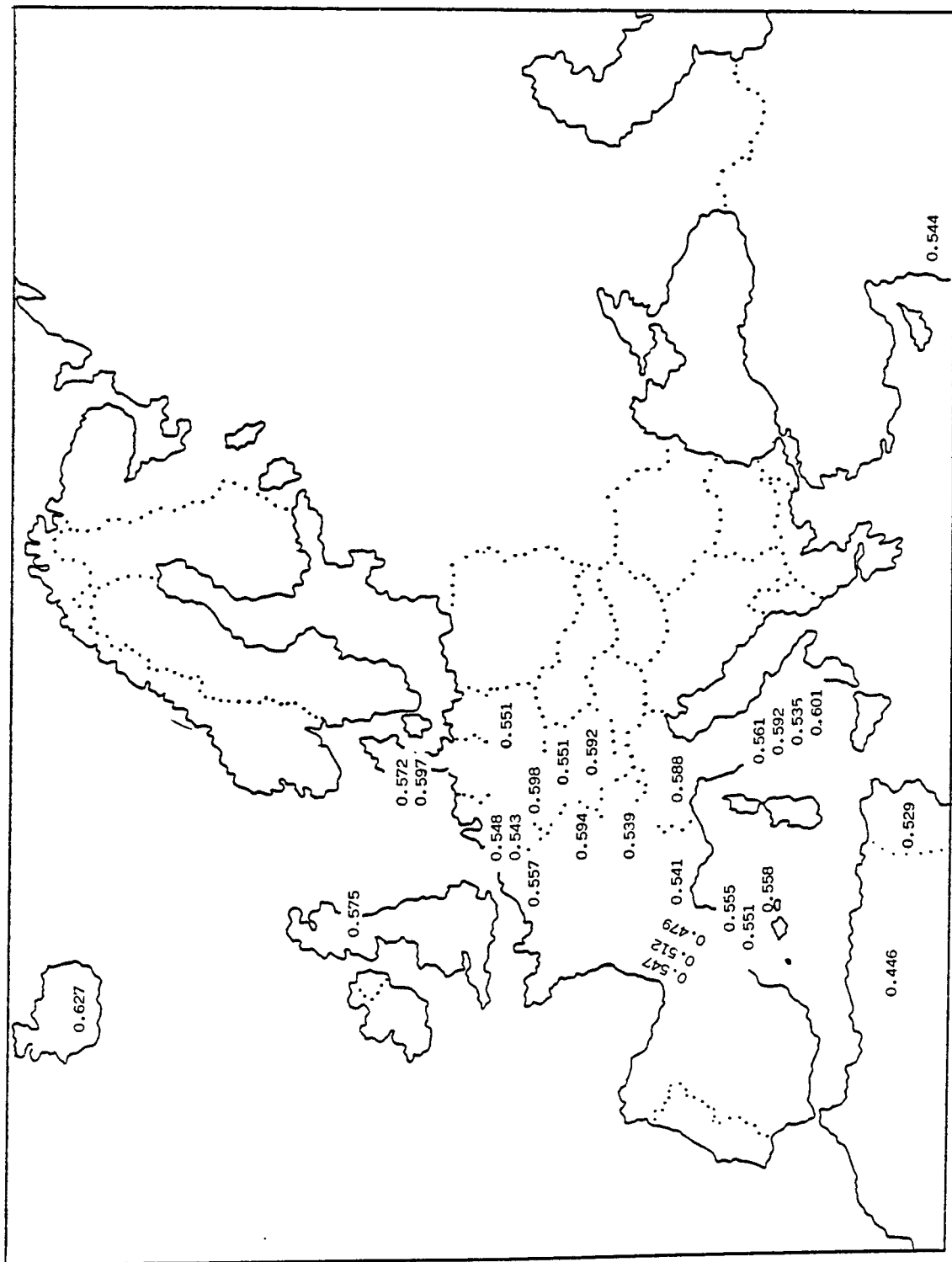


Figura 5.44: Distribución del alelo Gc^{1S} en poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

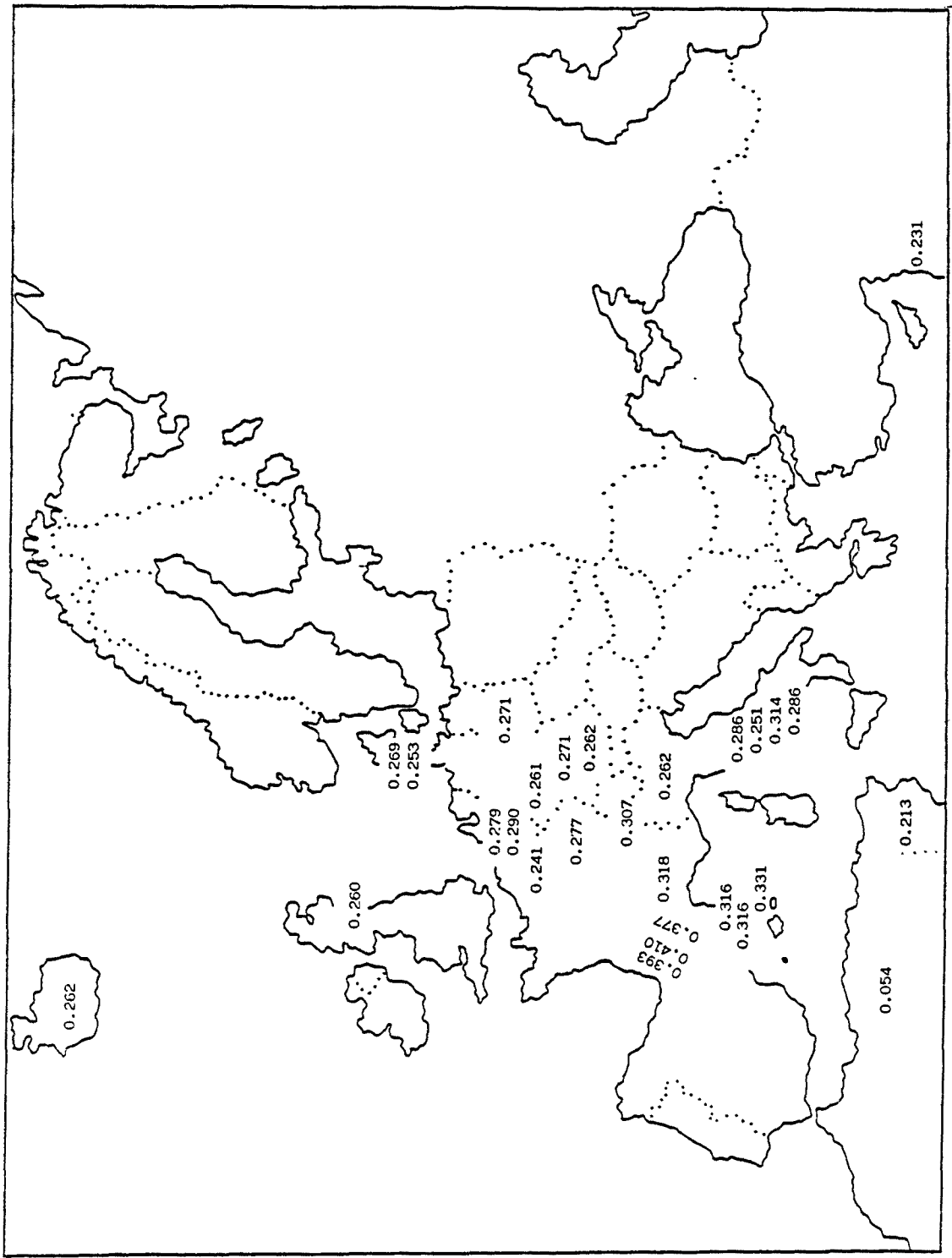


Figura 5.45: Distribución del alelo Gc² en poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

b.- El segundo grupo lo constituirían las series de Israel y de Túnez, que, si bien son distintas geográficamente, presentan valores de Gc^{1F} , Gc^{1S} y Gc^2 muy similares:

Gc^{1F} :	0.223	--	0.258
Gc^{1S} :	0.529	--	0.544
Gc^2 :	0.213	--	0.231

Ambos grupos de poblaciones difieren entre sí en los valores de Gc^{1F} y de Gc^2 , caracterizándose el primero de ellos por presentar frecuencias notablemente más bajas de Gc^{1F} y ligeramente más elevadas de Gc^2 .

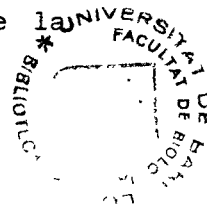
Con respecto a las poblaciones del Centro y Norte de Europa, los grupos estudiados muestran valores más uniformes cuyos márgenes de variación son los siguientes:

Gc^{1F} :	0.107	--	0.202
Gc^{1S} :	0.543	--	0.627
Gc^2 :	0.241	--	0.290

En general, estos rangos están imbricados con los encontrados en las poblaciones mediterráneas anteriormente consideradas, con la salvedad de que las frecuencias centroeuropeas de Gc^2 muestran, en conjunto, menor variabilidad que la de los grupos del Mediterráneo.

Los resultados obtenidos en la serie de Menorca ($Gc^{1F} = 0.111$, $Gc^{1S} = 0.558$ y $Gc^2 = 0.331$) revelan, en general, una mayor afinidad con el primer grupo de poblaciones mediterráneas (Península Ibérica, Sur de Francia e Italia). Con respecto a las muestras del Centro y Norte de Europa, las frecuencias de la serie de Menorca pueden considerarse del mismo orden que los extremos de la variabilidad observada en dichas poblaciones, sobre todo para los genes Gc^{1F} y Gc^{1S} .

La comparación de las frecuencias fenotípicas entre



muestra de Menorca y todas las poblaciones hasta ahora consideradas (cuadro 5.21) pone de manifiesto que las diferencias estadísticas más acusadas se presentan con las series de Túnez e Israel. Asimismo, se aprecian diferencias significativas con grupos aislados de Mediterráneo noroccidental como la serie de Roma y tres de los Pirineos, que precisamente muestran frecuencias génicas extremas.

Con relación a otros grupos del Centro y Norte de Europa, Menorca difiere significativamente con Dinamarca, Islandia y tres series centroeuropeas (Marburg, München y Lille).

B.3 Repartición mundial de los subtipos de Gc

La distribución mundial de las frecuencias Gc^{1F} , Gc^{1S} y Gc^2 correspondientes a las poblaciones a las poblaciones que figuran en el cuadro 5.21, se muestran respectivamente en las figuras 5.46, 5.47 y 5.48.

AFRICA

En el Africa, exceptuando la serie tunecina (pag. 615), las frecuencias de Gc^{1F} (0.315-0.835) son notablemente más altas que las europeas. Por otra parte, se aprecia un incremento de las mismas desde el norte hacia la zona ecuatorial, donde se encuentra el valor más elevado descrito hasta la fecha.

Los valores africanos de Gc^{1S} son notablemente más altos en los grupos de la mitad septentrional del continente (0.358-0.677) que en las poblaciones del Africa central (0.091-0.243).

La variación conjunta de Gc^{1F} y Gc^{1S} dentro del gen Gc^1 , que viene expresada por la razón Gc^{1S}/Gc^1 (pag. 602), permite distinguir en el continente africano los siguientes grupos:

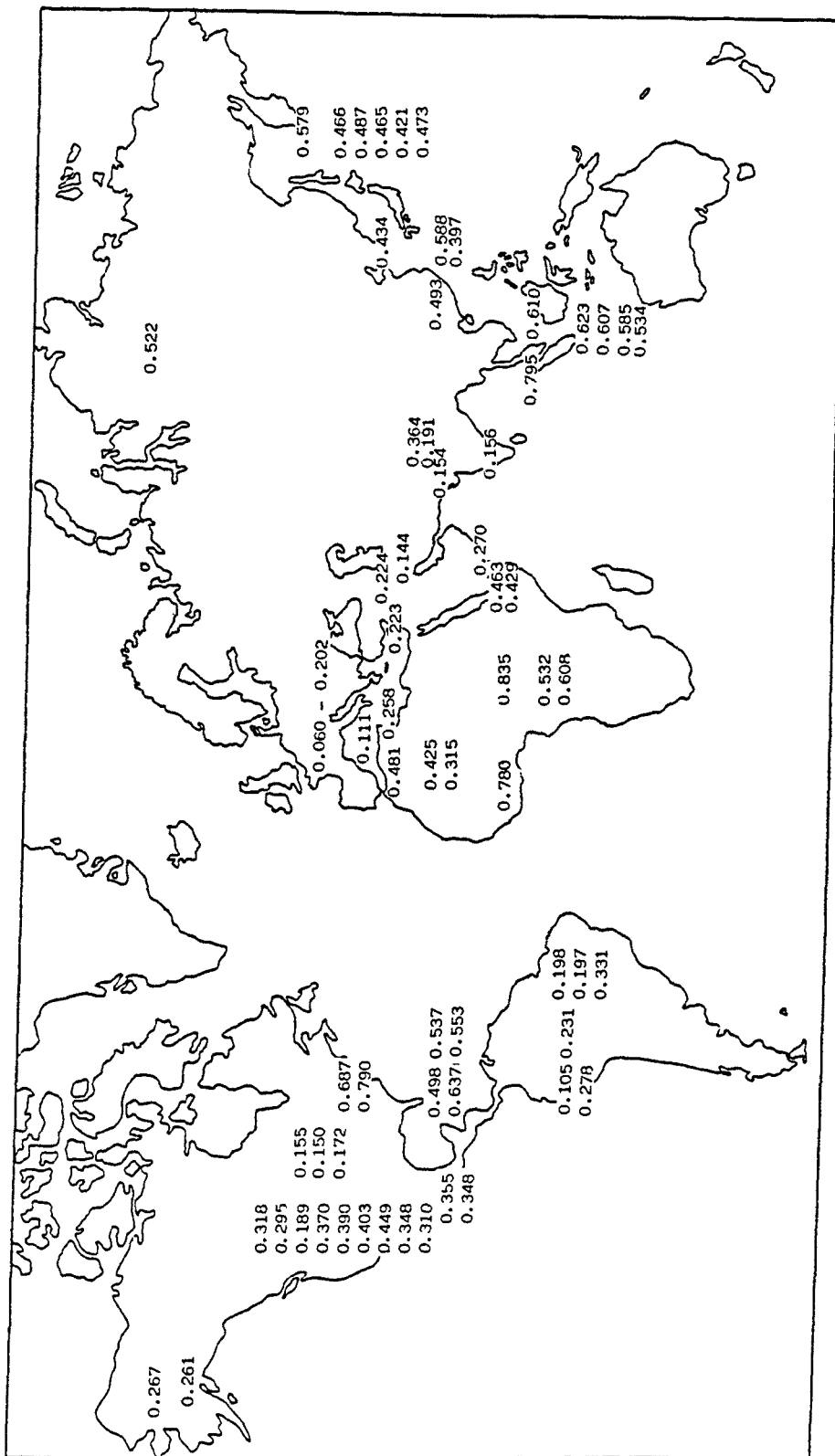


Figura 5.46: Distribución mundial de las frecuencias del alelo Gc 1F.

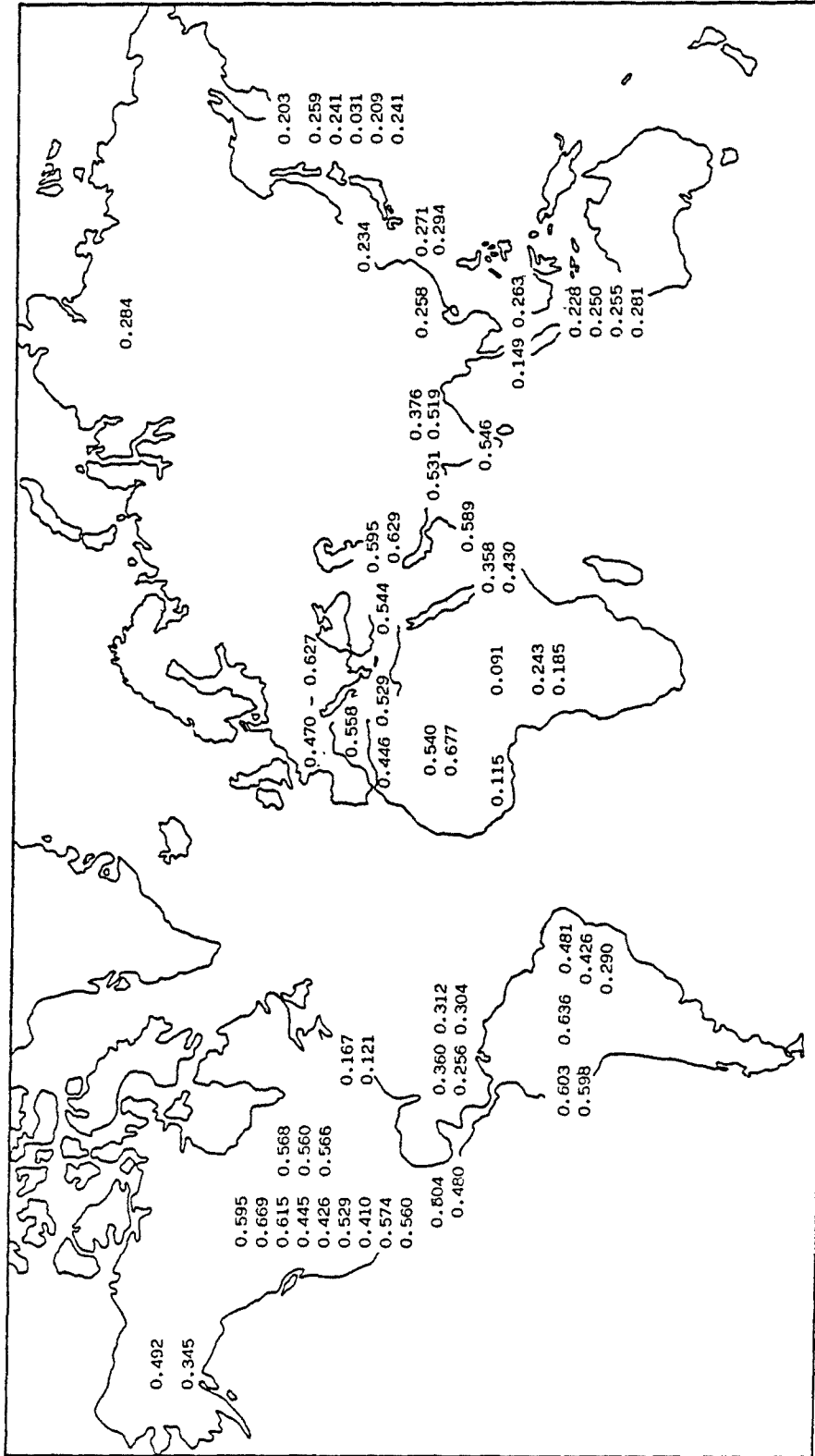


Figura 5.47: Distribución mundial de las frecuencias del alelo Gc^{1S}.

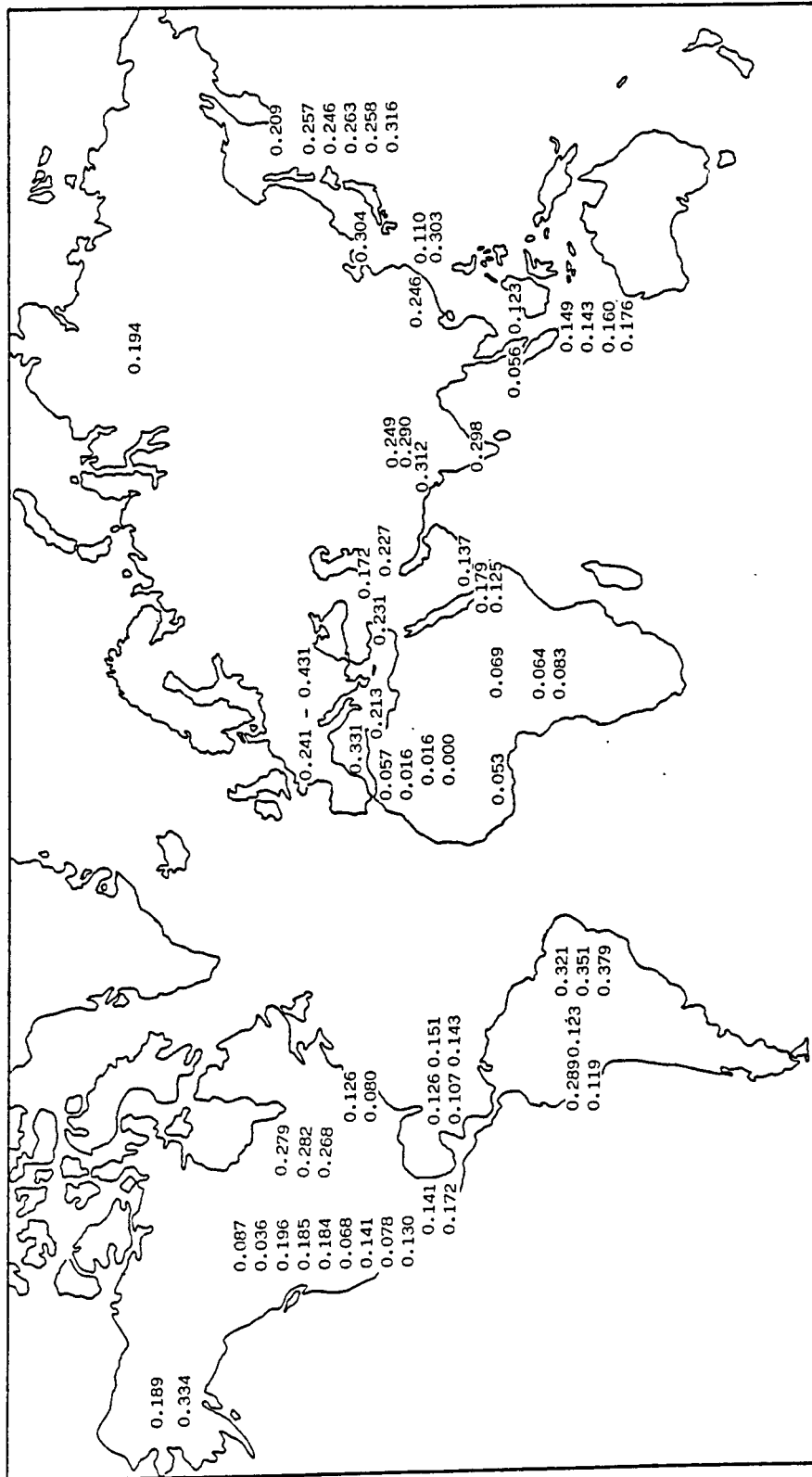


Figura 5.48: Distribución mundial de las frecuencias del alelo Gc².

a.- Las muestras del norte del Sahara (Bereberes, Harra-tins) y del Africa Oriental (Djibouti) con valores $Gc^{1S}/Gc^1 = 0.50$, que indican que las frecuencias de Gc^{1F} son similares a las de Gc^{1S} .

b.- Los Tuareg en los que el valor de la relación Gc^{1S}/Gc^1 es superior a 0.50, es decir, que las frecuencias de Gc^{1S} son superiores a las de Gc^{1F} .

c.- Las series centroafricanas donde la razón Gc^{1S}/Gc^1 es claramente inferior a 0.50, pone de manifiesto que las frecuencias de Gc^{1F} son notablemente más altas que las de Gc^{1S} .

Con respecto al alelo Gc^2 , las poblaciones africanas se caracterizan por presentar valores bajos, generalmente inferiores a 0.20.

ASIA

En el continente asiático, la repartición de los alelos Gc^{1F} y Gc^{1S} permite distinguir los siguientes grupos:

a.- Las series de Oriente Medio y de la India que muestran frecuencias de Gc^{1F} (0.144-0.270) más bajas que las de Gc^{1S} (0.519-0.629), $Gc^{1S}/Gc^1 > 0.50$. Los valores de ambos alelos son muy parecidos a los europeos, con la salvedad de que los máximos de Gc^{1F} son más elevados en estas poblaciones asiáticas.

b.- Los mongóolidos del Extremo Oriente presentan frecuencias de Gc^{1F} (0.421-0.795) que pueden ser consideradas de las más altas a nivel mundial junto con las de algunas poblaciones africanas. Dichos valores son claramente superiores a los de Gc^{1S} (0.149-0.294); $Gc^{1S}/Gc^1 < 0.50$.

c.- La única muestra del Tíbet de que se dispone tiene valores de Gc^{1F} (0.364) y Gc^{1S} (0.376) muy similares entre

sí ($Gc^{1S}/Gc^1 = 0.50$), siendo de una magnitud intermedia entre los rangos de variación correspondientes a los dos grupos anteriores.

Las frecuencias de Gc^2 en Asia muestran una notable dispersión (0.056-0.316) correspondiendo los valores más bajos a las series de Malasia y a ciertos grupos de Oriente Medio. Al igual que ocurre en Africa, este alelo no presenta ninguna distribución particular en el continente asiático.

AMERICA

En el continente americano se dispone de datos sobre muestras de población de tres tipos raciales distintos: caucasoides, negridos y amerindios.

Las frecuencias de los subtipos Gc en las series caucasoides americanas son del mismo orden que las observadas en poblaciones europeas. Los negros americanos, en general, presentan valores situados dentro del rango de variación del Africa sudsahariana, diferenciándose ligeramente las poblaciones negridas del Caribe, con frecuencias de Gc^{1S} y de Gc^2 más elevadas, posiblemente debido al mayor mestizaje de estas poblaciones.

Los amerindios muestran una considerable dispersión para los tres alelos (Gc^{1F} : 0.105-0.449; Gc^{1S} : 0.290-0.669; Gc^2 : 0.036-0.379). Dentro de estas poblaciones, las frecuencias más bajas de Gc^{1F} y las más elevadas de Gc^2 se encuentran entre los grupos de América del Sur.

B.3.1 Variantes alélicas raras del sistema Gc

Como ya se ha comentado en la introducción de este sistema,

Cuadro 5. 23 : Frecuencia de variantes Gc en diversas poblaciones.

POBLACION	N	Gc V	Gc 1A1	Gc 1A3	Gc 1A4	Gc 1A5	Gc 1A6	Gc 1A9	Gc 1C1	Gc 1C3	Gc 1C6	Gc 1C7	Gc 1C8	Gc 1C10	Gc 2A3	Gc 2A5	Gc 2C2
<u>EUROPA</u>																	
Alemania. München (a)	440	0.002	---	---	---	0.001	---	---	---	0.001	---	---	---	---	---	---	---
Dinamarca (b)	1674	<0.001	---	---	---	---	---	---	---	<0.001	---	---	---	---	---	---	---
Francia. Pays Sault O. (c)	167	0.006	---	---	---	---	---	---	0.006	---	---	---	---	---	---	---	---
Francia. Pays Sault T. (c)	239	0.004	---	---	---	---	---	---	0.004	---	---	---	---	---	---	---	---
Francia. Savoie (c)	285	0.007	---	---	---	---	---	---	0.005	---	0.002	---	---	---	---	---	---
Francia. Strasbourg (c)	112	0.004	---	---	---	---	---	---	0.004	---	---	---	---	---	---	---	---
Francia. Toulouse (c)	256	0.010	---	---	---	---	---	---	0.004	0.002	---	0.004	---	---	---	---	---
<u>ASIA</u>																	
Israel. Drusos (a)	195	0.002	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Irak. Kurdos (d)	58	0.009	0.009	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.002	---
Yemen Norte (d)	135	0.004	0.004	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
China. Hong Kong (e)	362	0.003	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.003
Malasia. Kadazans (f)	260	0.004	---	0.002	---	---	---	0.002	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<u>AFRICA</u>																	
Argelia. Harratins (d)	184	0.019	0.005	---	---	---	---	---	---	0.008	---	---	---	---	0.005	---	---
Argelia. Tuareg (d)	160	0.019	---	---	---	---	---	---	---	0.016	---	---	---	---	---	0.003	---
Djibouti. Issa (d)	92	0.016	---	---	---	---	0.011	---	---	0.005	---	---	---	---	---	---	---
Mali. Tuareg Kel Kummer (d)	260	0.008	---	---	---	---	---	---	---	0.008	---	---	---	---	---	---	---
Senegal (g)	357	0.052	0.027	---	---	---	---	---	---	0.010	---	---	---	---	---	0.015	---
Africa Central. Sara (d)	291	0.005	0.005	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Pigmeos Bi-Aka (A. C.) (h)	267	0.161	0.054	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.107	---	---
Pigmeos Bi-Aka (A. C.) (i)	914	0.124	0.035	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.089	---	---

POBLACION	N	Gc ^V	Gc ^{1A1}	Gc ^{1A3}	Gc ^{1A4}	Gc ^{1A5}	Gc ^{1A6}	Gc ^{1A9}	Gc ^{1C1}	Gc ^{1C3}	Gc ^{1C6}	Gc ^{1C7}	Gc ^{1C8}	Gc ^{1C10}	Gc ^{2A3}	Gc ^{2A5}	Gc ^{2C2}
<u>AMERICA</u>																	
Esquimales Alaska (j)	307	0.060	---	---	0.060	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Amerindios:																	
Aymara (Bolivia) (h)	253	0.010	---	---	---	---	0.010	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Gorotire (Brasil) (k)	155	0.026	---	---	---	---	---	---	---	---	0.026	---	---	---	---	---	---
Machiguenga (Perú) (f)	180	0.003	---	0.003	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Americanos (Origen africano):																	
Negros U.S. Philadelphia (l)	273	0.020	0.020	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Negros U.S. Minnesota (j)	540	0.030	0.015	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.015	---	---	---	---
Negros U.S. Georgia (l)	219	0.009	0.009	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Negros Carib (San Vicent) (j)	311	0.016	0.016	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

(a) Cleve et al., 1978; (b) Thymann, 1981; (c) Constans et al., 1978c; (d) Constans et al., 1980b; (e) Kwok y Lewis, 1981; (f) Matsumoto et al., 1980; (g) Constans et al., 1978b; (h) Constans et al., 1978a; (i) Constans et al., 1981; (j) Dykes et al., 1983; (k) Constans y Salzano, 1980; (l) Kueppers y Harpel, 1979.

además de los tres alelos principales, en la actualidad se han descrito más de ochenta variantes cuyas frecuencias son muy bajas (< 0.01). Algunos de estos mutantes raros parecen mostrar una limitada distribución geográfica o estar restringidos a determinados grupos poblacionales (Constans et al., 1985).

A título informativo, en el cuadro 5.23 se indican las frecuencias de los alelos raros detectados en las diversas muestras consideradas.

Cabe señalar que en la mayoría de las series africanas, en los grupos de negros americanos, en esquimales y en algunas muestras de amerindios la proporción de variantes raras de Gc supera el 1 %. Entre estas poblaciones destacan los dos grupos de Pigmeos con una frecuencia relativamente elevada de la variante Gc^{2A3}.

B.3.2 Representación gráfica de las poblaciones de los distintos continentes en función de las frecuencias Gc^{1F}, Gc^{1S} y Gc²

Utilizando el método del triángulo equilátero, se representan en la figura 5.49, las poblaciones incluídas en el cuadro 5.21. Esta figura ilustra de una manera gráfica la diferenciación de los distintos grupos raciales en función de los alelos Gc^{1F}, Gc^{1S} y Gc², y con ello, el interés antropológico de los subtipos de Gc.

Dado que el método empleado requiere que la suma de las tres variables sea igual a la unidad, se han estimado las frecuencias de Gc^{1F}, Gc^{1S} y Gc², prescindiendo de los tipos raros, hecho que por otra parte, supone correcciones mínimas debido a las bajas frecuencias con que generalmente se presentan dichos fenotipos.

La mayoría de las poblaciones europeas se encuentran muy

agrupadas en la parte izquierda de la figura donde, curiosamente, también quedan incluidas las muestras de la India. Solamente unas pocas poblaciones europeas, que corresponden a muestras pirenaicas, se hallan ligeramente separadas de la parte superior de este núcleo principal.

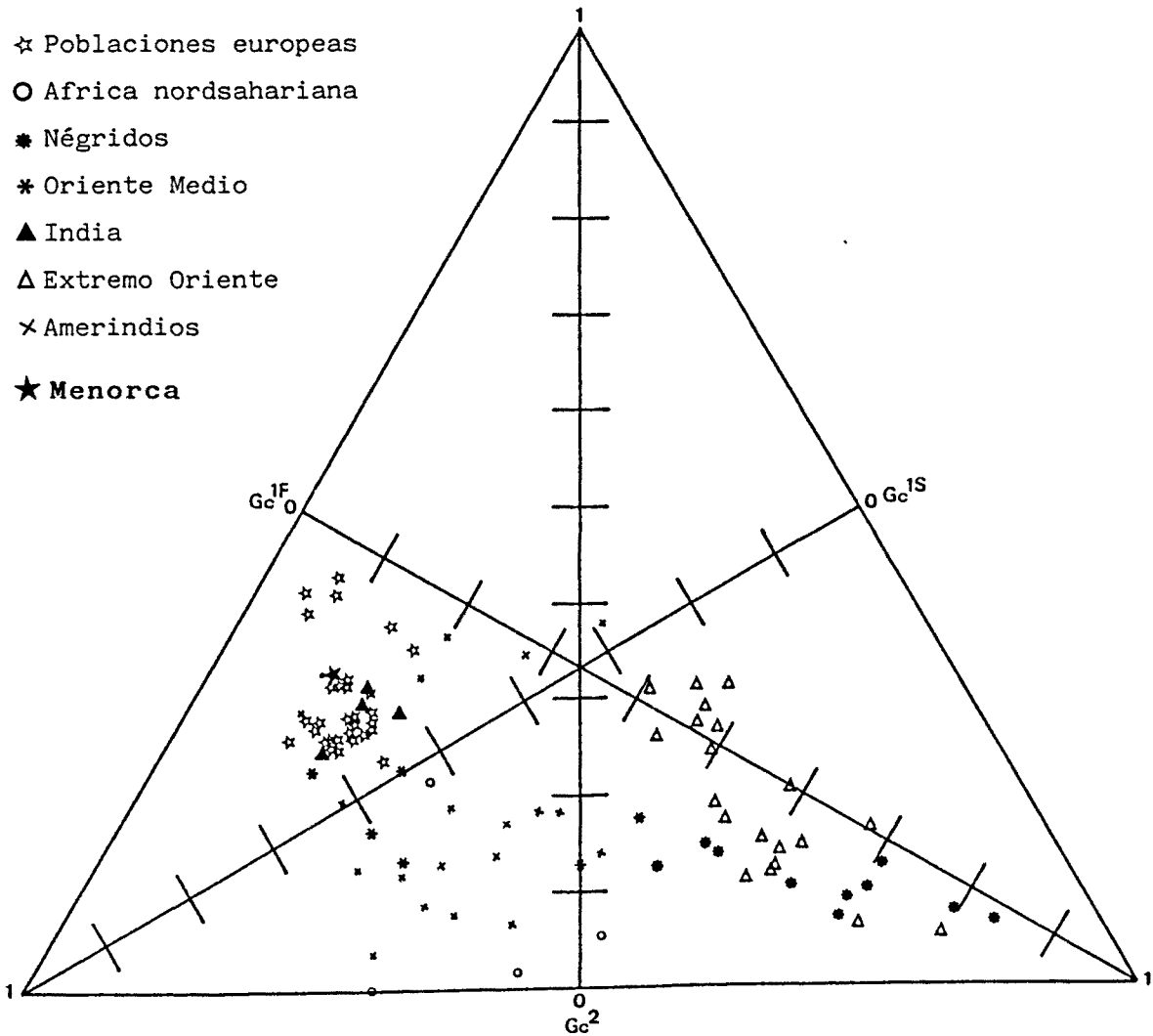


Figura 5.49: Distribución poblacional según las frecuencias de Gc^{1F} , Gc^{1S} y Gc^2 .

Las series de Oriente Medio se hallan dispersas en la zona inferior del núcleo europeo.

Los négridos, en general, están distribuidos de una forma más o menos longitudinal en la parte inferior derecha de la figura. Dentro de esta zona cabe señalar que los negros africanos y norteamericanos quedan situados en la mitad derecha del área, mientras que los negros del Caribe se hallan en el extremo opuesto. Esta distribución particular de los negros americanos podría ser un reflejo de que las barreras raciales han sido más importantes en Norteamérica que en las islas del Caribe.

Las muestras poco numerosas del Sahara y de los Djibouti muestran una posición muy dispersa cerca de la base del triángulo. La serie tunecina está relativamente próxima al núcleo de poblaciones europeas, reflejando la mayor afinidad de dicha serie con estas poblaciones que con el resto de poblaciones del continente africano.

Los mongólicos del Extremo Oriente asiático forman una agrupación más bien amplia en la parte superior derecha del triángulo. Esta agrupación está parcialmente superpuesta con la de los négridos, pero su densidad máxima se sitúa por encima de la de estos últimos.

Los amerindios muestran una distribución muy dispersa, estando situados la mayoría de ellos en la zona inferior de la figura.

5.5 SISTEMA Pi (α_1 -ANTITRIPSINA)

La α_1 -antitripsina (α_1 AT) es una glucoproteína que comprende la mayor parte de la fracción sérica α_1 -globina, y responsable de aproximadamente un 80-90 % de la capacidad inhibidora de las proteasas del suero humano. En general, el término "protease inhibitor" se aplica a un conjunto de proteínas séricas que tienen la propiedad de inhibir la actividad de diversos enzimas proteolíticos tales como la tripsina, plasmina, trombina, etc. Los inhibidores de proteasas mejor conocidos corresponden a las fracciones α_1 y α_2 -globulina del suero.

La denominación de " α_1 -antitripsina" fue propuesta por Schultze et al. (1962) al comprobarse que dicha proteína es el principal inhibidor sérico de la tripsina. Poco después, las investigaciones electroforéticas (Laurell y Erikson, 1963; Fagerhol y Braend, 1965) pusieron de manifiesto la existencia de variaciones genéticas en el sistema α_1 -AT, siendo elegido el símbolo Pi para designar al polimorfismo α_1 -AT, ya que responde a una descripción más precisa de su función.

A lo largo de los últimos quince años se ha incrementado notablemente el número de estudios realizados sobre el sistema Pi. Una de las razones del interés suscitado por esta proteína estriba en las asociaciones entre determinadas variantes Pi y ciertos estados patológicos, aspecto que será tratado detalladamente más adelante. Por otro lado, la aplicación de técnicas electroforéticas de alta resolución ha llevado a la descripción de más de cincuenta variantes alélicas en dicho sistema. Algunas de éstas son polimórficas en diversos grupos étnicos, por lo que constituye un buen marcador en genética de poblaciones humanas. Asimismo, debido al ligamiento descrito entre el locus Pi y el sistema Gm de la IgG humana, el sistema Pi puede ser útil en estudios de entrecruzamiento.

5.5.1 CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES DEL SISTEMA Pi

Los estudios bioquímicos sobre la molécula de α_1 -antitripsina han estado, en gran parte, condicionados por la dificultad que presenta dicha proteína a su purificación. En la actualidad los datos existentes al respecto son parciales, siendo todavía objeto de investigación la estructura detallada de la molécula, tal como la secuencia de aminoácidos y de las cadenas glucídicas laterales.

La α_1 -AT es una glucoproteína con un peso molecular aproximado de 55.000 daltons. La parte proteica de la molécula está constituida, al parecer, por una única cadena polipeptídica que presenta una baja proporción de cisteína (uno o dos restos por molécula).

La fracción glucídica representa aproximadamente un 12 % de la molécula y está formada por galactosa, manosa, fucosa, N-acetilglucosamina y ácido siálico. Las diversas variantes electroforéticas de la α_1 -AT plasmática muestran una composición glucídica similar. Se han descrito, sin embargo, diferencias glucídicas significativas entre dos formas de una misma variante (Z). La proteína Z retenida en los hepatocitos, funcionalmente inactiva, presenta un incremento de manosa y ausencia de galactosa y ácido siálico. La otra forma de la variante Z que está presente en el suero y tiene capacidad inhibidora de las proteasas, muestra una composición glucídica parecida a la de otras variantes α_1 -AT del plasma. Este hecho ha llevado a algunos autores a sugerir la posibilidad de que las cadenas glucídicas laterales son importantes en la configuración molecular necesaria para que la proteína sea funcional (Fagerhol y Cox, 1981).

5.5.2 POLIMORFISMO GENETICO DEL SISTEMA Pi

La aplicación de diversas técnicas electroforéticas al estudio de la α_1 -antitripsina ha puesto de manifiesto la existencia de un gran número de variantes Pi que difieren entre sí en la posición

relativa de las bandas sobre el gel, siendo todas ellas bioquímicamente funcionales.

Los métodos bioquímicos más usuales incluyen electroforesis convencional en diversos medios tales como almidón, agarosa, inmunoelectroforesis cruzada, electroforesis seguida de inmunofijación e isoelectroenfoque en geles de poliacrilamida (PAGIF).

Nomenclatura.- De acuerdo con las recomendaciones del Congreso de Rouen de 1978 (Cox et al., 1980), las variantes Pi se designan alfabéticamente en función de su movilidad electroforética relativa, siendo la más rápida la B y la más lenta la Z. Las variantes descritas antes de dicho congreso conservan su denominación original en función de su comportamiento en electroforesis en gel de almidón: F (fast), M (medium) y S (slow). Sin embargo, debido al uso cada vez más generalizado del isoelectroenfoque, las variantes nuevas se designan mediante una letra según su posición relativa en PAGIF. En el caso de que aparezcan nuevas variantes con una movilidad intermedia con respecto a otras dos ya conocidas y designadas con letras consecutivas, la nueva variante se denominará con la misma letra del alelo anódico más próximo añadiendo el nombre del lugar de origen o bien un número cuando se trate de variantes polimórficas.

Relación de variantes Pi.- En la actualidad, se han descrito en el plasma humano más de cincuenta variantes electroforéticas de la α_1 -antitripsina (Fagerhol y Cox, 1981). En el cuadro 5.24 se presenta una relación de aquellas variantes cuya existencia ha sido confirmada por alguno de los laboratorios de referencia (Amsterdam, Toronto, Chapel Hill). La movilidad relativa de las diversas variantes Pi en electroforesis de almidón y PAGIF se muestra esquemáticamente en las figuras 5.50 y 5.51.

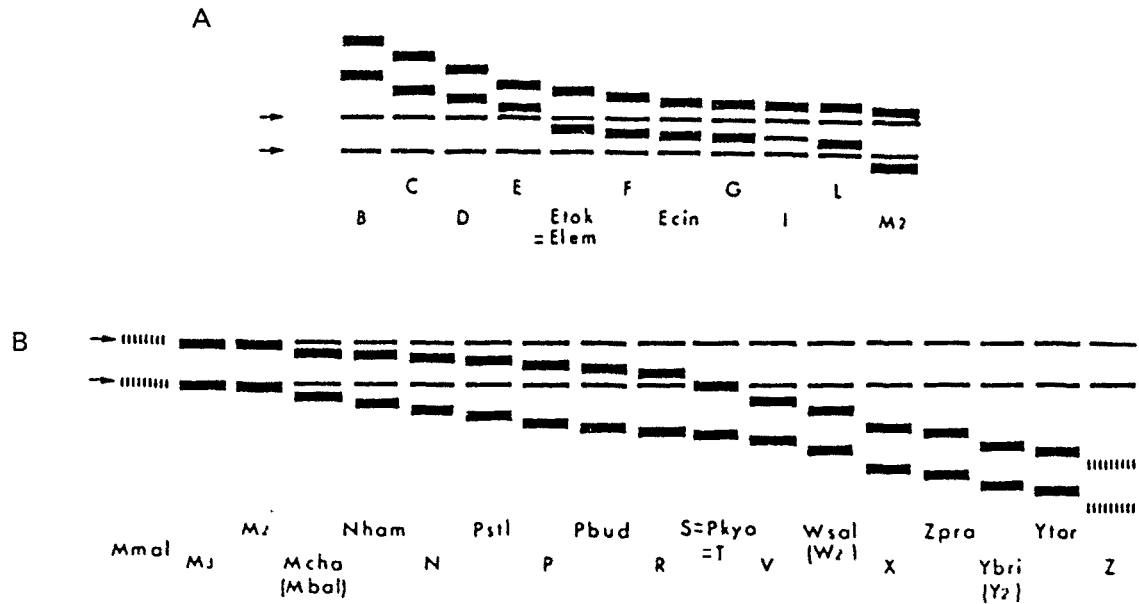


Figura 5.50: Representación esquemática de la movilidad de las bandas Pi mediante electroforesis en gel de almidón. Las flechas indican la posición de las bandas de isoproteína principales (M4 y M6) de la variante PiM. A: variantes anódicas. B: Variantes catódicas.

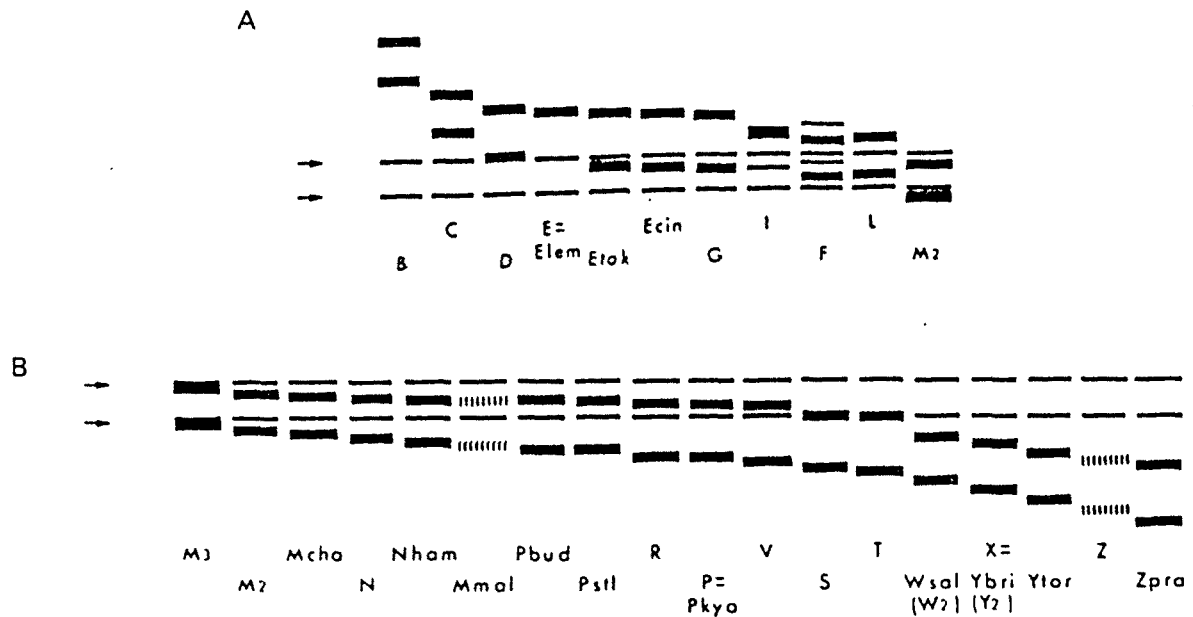


Figura 5.51: Esquema de la movilidad de las bandas Pi mediante isoelectrofoque en poliacrilamida (PAGE). A: variantes anódicas con respecto a PiM. B: variantes catódicas. (Cox et al., 1980).

Cuadro 5.24: Relación de diversas variantes genéticas del sistema Pi.

Variantes anódicas (almidón)	Variantes catódicas (almidón)
B	Mchapelhill (Mcha)
C	Nhampton (Nham)
D	N
E	Pstlouis (Pstl)
Elemberg (Elem)	P
Etokyo (Etok)	Pbudapest (Pbud)
F	R
Ecincinnati (Ecin)	S
G	T
I	Pkyoto (Pkyo)
L	V
M con subtipos (M1,M2,M3,M4)	Wsalerno (Wsal)
Mmalton (Mmal)	X
	Ytoronto (Ytor)
	Ybrighton (Ybri)
	Z
Null	Zpratt (Zpra)

Referencias sobre estas variantes pueden encontrarse en Cox et al., 1980, y Fagerhol y Cox, 1981.

Microheterogeneidad.- En los análisis electroforéticos a pH ácido, todas las variantes alélicas de α_1 -AT muestran una microheterogeneidad característica consistente en que cada una de ellas se resuelve en ocho bandas de isoproteína (a pH alcalino, sin embargo, la α_1 -antitripsina migra como una banda homogénea). Las distintas variantes genéticas de Pi difieren entre sí en la movilidad relativa

del conjunto de sus ocho bandas de isoproteína.

Las bandas de isoproteína pueden cuantificarse mediante inmunolectroforesis cruzada o por fotodensitometría sobre geles de PAGIF, y se designan por números consecutivos comenzando por la más anódica (véase la figura 5.52).

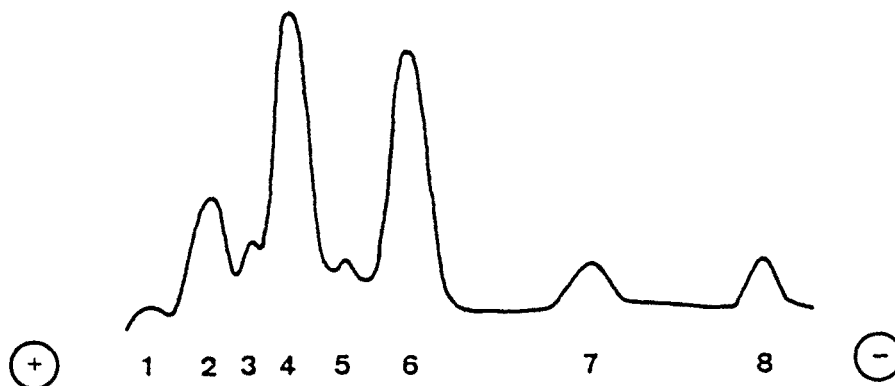


Figura 5.52: Imagen clásica de la microheterogeneidad de la α_1 -AT obtenida por inmunolectroforesis cruzada. La línea corresponde a los inmunoprecipitados en la segunda dimensión. Las alturas de los picos son una expresión cuantitativa del contenido de α_1 -AT en las distintas bandas isoproteicas (Fagerhol y Cox, 1981).

En todas las variantes, las bandas principales son la 4 y la 6 que representan respectivamente el 40 % y el 35 % del total de proteína, y cuyos puntos isoeléctricos son 4.52 y 4.59 en el caso de la variante PiM. Estas bandas son las que se utilizan para la identificación electroforética de las distintas variantes Pi ya que el resto de las bandas suelen aparecer muy débilmente sobre el gel.

Esta distribución de la α_1 -AT en ocho bandas de isoproteína es constante y característica, si bien se conocen algunas excepciones:

a.- La variante PiI presenta un incremento considerable de las bandas 4 y 7 con la consiguiente disminución de las bandas 6 y 8.

b.- En recién nacidos y también en casos de administración de altas dosis de estrógenos y corticosteroides, se encuentran incrementadas las bandas 6 y 8 con respecto a las 4 y 7.

c.- Asimismo pueden detectarse picos altos en las isoproteínas más anódicas (del 1 al 4) en determinadas ocasiones como en casos de coagulación intravascular asociada a leucemia. Lo mismo puede apreciarse en sueros contaminados con crecimiento bacteriano o en muestras que han estado expuestas a temperaturas altas (de 25°C o superiores) durante muchos días.

La causa de esta microheterogeneidad se ha atribuido a variaciones en el número de restos de ácido siálico presentes en las distintas isoproteínas. Sin embargo, se ha comprobado que en casos de desialización completa de la α_1 -AT con neuraminidasa, aproximadamente un 10 % de la proteína sigue mostrando las ocho bandas características. Así pues, parece que, además de la variación en el contenido de ácido siálico, existen otros factores determinantes de esta microheterogeneidad (Fagerhol y Cox, 1981).

Control genético.- Mediante estudios familiares se ha establecido que las numerosas variantes Pi corresponden a la expresión fenotípica de múltiples alelos codominantes de un locus autosómico. El locus génico para la α_1 -antitripsina se simboliza por Pi (o PI) y los alelos del mismo como Pi^M, Pi^S, Pi^Z, etc.

El locus Pi está ligado con el sistema Gm (Gedde-Dahl et al., 1972), estimándose una frecuencia media de recombinación entre

ambos loci del 23 %. A este respecto, cabe señalar que se han descrito diferencias importantes en las frecuencias de recombinación, siendo éstas significativamente más bajas en los individuos portadores del alelo Pi^Z . El significado de este efecto es desconocido (Fagerhol y Cox, 1981).

En cuanto a la localización cromosómica del grupo de ligamiento $Pi-Gm$, los estudios de hibridación de células somáticas hombre-hámster, parecen indicar que puede ser asignado al cromosoma 14 humano (Lai et al., 1983).

Caracterización de algunas variantes Pi .- A continuación se describen algunas de las variantes de α_1 -antitripsina de mayor interés bien por su elevada frecuencia, bien porque se hallan asociadas a una disminución de la concentración sérica de esta proteína.

A partir del comportamiento electroforético de las variantes genéticas del sistema Pi y por analogía con otros polimorfismos, en general, se acepta que las variantes Pi se han originado por mutaciones puntuales que implican cambios en uno o unos pocos aminoácidos, aunque tales sustituciones sólo hayan sido confirmadas en algunos casos (Fagerhol y Cox, 1981).

a). Variante Pi^M : Es la variante más frecuente en todas las poblaciones examinadas hasta la fecha, habiéndose descrito en muchos casos, frecuencias del alelo Pi^M superiores a 0.90. El símbolo M (medium) alude a su localización electroforética en almidón y PAGIF. Recientemente, la aplicación de técnicas de isoelectroenfoque a la determinación de los fenotipos Pi ha permitido la subdivisión del alelo original Pi^M en diversos subtipos polimórficos. Los primeros subtipos identificados fueron Pi^{M1} y Pi^{M2} (Constans y Viau, 1975). Poco después se describió la existencia de un subtipo adicional Pi^{M3} (Genz et al., 1977; Frants y Erikson, 1978) y, posteriormente, la del cuarto subtipo conocido Pi^{M4} (Charlionet et al., 1979; Constans et al., 1980). Estos

cuatro alelos se ajustan a un modo de herencia codominante con respecto a los otros alelos del sistema Pi.

Desde el punto de vista fenotípico, los subtipos de Pi se diferencian entre sí en la movilidad relativa de las dos bandas principales de isoproteína (bandas 4 y 6), siendo el orden de migración, desde el más anódico al más catódico: PiM1, PiM3, PiM4 y PiM2 (véase la figura 5.53)

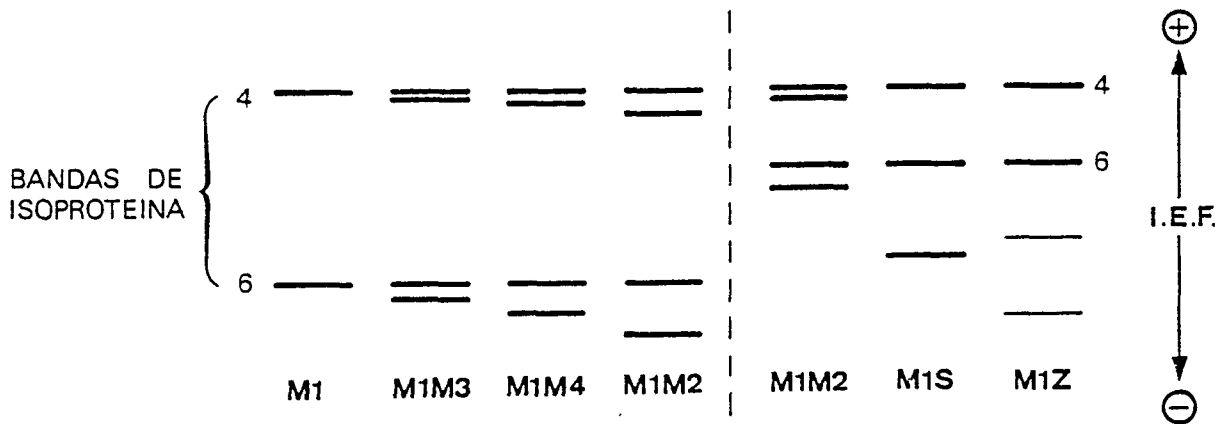
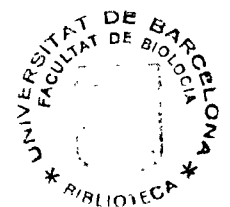


Figura 5.53: Esquema de la movilidad relativa en PAGIF de las dos bandas principales de isoproteína (M4 y M6) en los distintos subtipos de Pi^M . Las bandas de Pi^{M1} sirven como referencia para comparar la posición electroforética de las isoproteínas homólogas de los otros subtipos de Pi^M .

Dado que cada variante alélica posee dos bandas principales con una movilidad determinada, lógicamente, en los heterocigotos aparecerán cuatro bandas principales correspondientes a los dos alelos de su genotipo.

A nivel poblacional, los estudios realizados ponen de manifiesto que el alelo más frecuente es el Pi^{M1} y el menos frecuente el Pi^{M4} .



b). Alelos deficientes: Existen diversas variantes Pi que se encuentran asociadas con disminuciones más o menos importantes en el contenido de α_1 -antitripsina en el suero.

Pi Z.- El Pi^Z es el alelo más común, presente en muchas poblaciones con frecuencias generalmente inferiores a 0.02.

A nivel molecular, los datos de secuenciación parcial indican que las diferencias entre las cadenas polipeptídicas PiZ y PiM consisten en el cambio de un solo aminoácido. Concretamente, la proteína PiZ presenta lisina en la posición 100, mientras que la PiM contiene ácido glutámico.

Por otro lado, la variante PiZ condiciona una fuerte reducción del contenido de α_1 -AT en suero, habiéndose determinado en homocigotos PiZ/Z concentraciones de sólo un 10-15 % con respecto al tipo normal PiM (Fagerhol y Laurell, 1970). Este bajo nivel de α_1 -AT se debe a una deficiente secreción de la proteína Z, la cual se acumula formando inclusiones en el retículo endoplasmático de los hepatocitos.

Pi Mmalton.- Esta variante, considerablemente más rara que la anterior, presenta una movilidad ligeramente más anódica con respecto a PiM en gel de almidón (figura 5.50). En PAGIF, sin embargo, la posición de las bandas PiMmalton es un poco más catódica que PiM2 (figura 5.51). También esta variante se caracteriza por una fuerte deficiencia sérica de α_1 -AT, encontrándose en los homocigotos concentraciones (12 %) similares a las observadas en PiZ/Z.

Existen otros alelos Pi asociados con reducciones menos acusadas en la concentración sérica de α_1 -AT:

Pi S.- En el suero de los homocigotos PiS/S, el contenido de

α_1 -AT es de un 60 % con respecto al tipo normal PiM. Desde el punto de vista estructural, la cadena polipeptídica de la variante PiS difiere de la PiM en la sustitución de ácido glutámico en la posición 22 de PiM, por valina.

A nivel poblacional, las frecuencias más elevadas de este alelo (≥ 10 %) se han encontrado en el Sur de Europa, particularmente, en la Península Ibérica.

Pi P y Pi I.- En el caso de las variantes raras PiP y PiI se han encontrado concentraciones bajas de α_1 -AT, con valores que representan un 30 % y un 70 %, respectivamente, del contenido sérico normal.

Pi null.- Es un alelo deficiente de frecuencia extraordinariamente baja, que supone la ausencia casi total de α_1 -antitripsina en el plasma (Talamo et al., 1973). Se han descrito dos casos de fenotipos Pi--, homocigotos para este alelo, en los cuales el contenido de α_1 -AT en el suero era menor de 1/16000 y 1/200 de la normal. La presencia de este alelo en heterocigosis sólo puede ser evidenciada a partir de concentraciones reducidas de α_1 -AT y de datos familiares.

5.5.3 CARACTERISTICAS FISIOLÓGICAS DE LA α_1 -ANTITRIPSINA

Esta proteína se sintetiza principalmente en el hígado, desde donde es secretada rápidamente al plasma, con excepción de la variante Z que queda retenida en los hepatocitos. A este respecto, algunos autores han sugerido la posibilidad de que existan además otros lugares de síntesis de α_1 -AT ya que se ha descrito la presencia de la misma en diversos tipos de células tales como macrófagos alveolares, neutrófilos, mastocitos, linfocitos y también plaquetas.

Con respecto a la distribución corporal de la α_1 -AT, sólo

un 40 % de la misma se halla en el plasma. Debido a su bajo peso molecular, esta proteína puede atravesar fácilmente los vasos sanguíneos y penetrar en tejidos y fluidos corporales tales como el líquido cerebrospinal, perilinfa, lágrimas, fluido seminal, mucus del cuello uterino, líquido amniótico, bilis, fluido duodenal, etc, donde se encuentra en una proporción aproximada del 60 %.

El valor de concentración normal de α_1 -AT en plasma se estima aproximadamente en 1.3 gr/l. Sin embargo, pueden encontrarse variaciones importantes condicionadas por factores genéticos, fisiológicos y patológicos.

Niveles bajos de esta proteína pueden estar asociados, tal como se indicó anteriormente, a la presencia de ciertas variantes genéticas (PiZ, PiS, PiMmalton, etc.) así como también a determinados estados patológicos como afecciones hepáticas y respiratorias, rechazo de injertos renales, etc. Asimismo, se encuentra una reducción de hasta un 10 % de la concentración de α_1 -AT en el mucus del cuello uterino durante el periodo de ovulación.

Por otro lado, se puede observar un incremento del contenido sérico de α_1 -AT en mujeres gestantes, en individuos con procesos inflamatorios, y en asociación con el tabaquismo y con el uso de anticonceptivos de tipo estrógeno.

El papel fisiológico de la α_1 -antitripsina consiste en la inhibición de enzimas proteolíticas, particularmente de proteasas de serina (portadoras de serina en el centro activo), mediante la formación de complejos moleculares 1:1. Aproximadamente el 90 % de la capacidad inhibidora del suero depende de la α_1 -AT, sin embargo, su principal función fisiológica es la inhibición de proteasas leucocitarias tales como la elastasa, colagenasa y catepsina G. Estos enzimas, en ausencia de inhibición, pueden digerir proteínas estructurales importantes como la elastina, componentes microfibrilares y proteoglucanos.

La función inhibidora de la α_1 -antitripsina se extiende

secundariamente a otros enzimas: quimotripsina y elastasa pancreáticas, colagenasa de la piel y de la sinovia, plasmina, trombina, acrosina, calicreína, factor XI de la coagulación, etc. La α_1 -AT forma complejos estables con estos enzimas inactivando, de este modo, la acción proteolítica de los mismos. Estos complejos proteasa-inhibidor son absorbidos localmente por los macrófagos o eliminados por vía linfática.

5.5.4 RELACION DEL SISTEMA Pi CON ENFERMEDADES

Ya en 1965, Eriksson describió una asociación entre la deficiencia de α_1 -antitripsina y el enfisema pulmonar. Esta asociación ha sido confirmada posteriormente con el estudio de numerosos pacientes. Característicamente, el enfisema pulmonar es un estado de dilatación permanente de los alveolos por pérdida de elasticidad lo cual, en estados avanzados, conduce a la degeneración del tejido pulmonar.

Entre los homocigotos PiZ/Z, un 70-80 % desarrollan enfisema obstructivo, mientras que en los heterocigotos PiM/Z esta frecuencia es mucho más baja. Se ha estimado que el riesgo relativo de los PiM/Z a desarrollar enfisema es unas tres veces superior al de la población normal. En las pruebas de funcionalidad pulmonar, también se ha comprobado que los individuos PiM/Z presentan una menor elasticidad pulmonar, con la edad, que los sujetos normales PiM/M.

La aparición y desarrollo del enfisema están influenciados por la aparición de factores ambientales. El humo del tabaco, por ejemplo, incrementa el peligro de infecciones bronquiales y acelera el progreso de la enfermedad. Se ha estimado que el tabaco adelanta la aparición del enfisema en unos 13-15 años en individuos PiZ/Z fumadores. Sin embargo, no sólo el tabaco explica toda la variación clínica encontrada en los pacientes α_1 -AT deficientes, por lo que hay que admitir que otros factores, ambientales y/o genéticos, están también implicados.

El posible papel de la deficiencia de α_1 -AT en el enfisema pulmonar está relacionado con la importancia de esta proteína como principal inhibidor sérico de proteasas. En determinadas circunstancias, son liberados al suero una serie de enzimas proteolíticos por los granulocitos o macrófagos. Entre estas proteasas se encuentra la elastasa capaz de digerir las fibras elásticas de los tejidos, y que es considerado como el principal responsable de la destrucción pulmonar característica del enfisema. En condiciones normales, la elastasa estaría inactivada por su principal inhibidor, la α_1 -AT. Cualquier alteración de este equilibrio proteasa-inhibidor producido, bien por la deficiencia de la α_1 -AT o bien por una excesiva concentración de proteasas activas, es de esperar que conduzca a la destrucción tisular.

Asimismo, está establecida la asociación entre deficiencia de α_1 -AT en homocigotos PiZ/Z y determinadas anomalías hepáticas. Esta relación fue descrita primero en niños y posteriormente en adultos. La enfermedad hepática en niños se suele presentar como "síndrome de hepatitis neonatal" y, en algunos casos, deriva hacia una cirrosis progresiva y a la muerte prematura. En grupos de niños con alteraciones hepáticas de este tipo se encuentran frecuencias muy elevadas (13-30 %) del fenotipo PiZ. Los adultos PiZ α_1 -AT deficientes también presentan un elevado riesgo a padecer anomalías hepáticas, como cirrosis, fibrosis y también cáncer de hígado (Sharp et al., 1969; Fargion et al., 1981).

Algunos autores sugieren que la acumulación en los hepatocitos de la forma molecular alterada de la proteína PiZ origina la reacción del tejido hepático que desemboca en la cirrosis o en el carcinoma hepático. Al igual que en el caso anterior del enfisema pulmonar, la deficiencia genética de α_1 -AT debida al alelo Pi^Z constituye la base hereditaria sobre la que pueden actuar otros factores como el alcohol, aumentando extraordinariamente las probabilidades de que se origine la cirrosis.

Existen también indicaciones de posibles asociaciones entre

determinados alelos Pi deficientes (Pi^Z , Pi^S y Pi^I) con diversas anomalías clínicas como epitelomas, mielomas y linfomas, ciertos trastornos renales (glomerulonefritis membranuloproliferativa), artritis reumatoide, pancreatitis crónica, asma y distintos desórdenes de tipos autoinmune o los asociados con procesos inflamatorios. Sin embargo, en muchos de estos casos los datos existentes son poco numerosos, por lo que se necesitan nuevos estudios para poder establecer conclusiones definitivas sobre estas posibles asociaciones (Fagerhol y Cox, 1981).

5.5.5 POSIBLES MECANISMOS SELECTIVOS

Dada la asociación existente entre diversas variantes del sistema Pi y determinadas enfermedades se ha considerado la posible existencia de mecanismos selectivos que expliquen su persistencia en las poblaciones humanas. A este respecto se han sugerido distintas hipótesis.

El hecho de que el alelo Pi^Z se encuentre con frecuencias polimórficas (≥ 0.01) en muchas poblaciones, a pesar de la reducción de fitness que supone para los homocigotos Pi^Z/Z , podría ser explicado, según la opinión de algunos autores, si los heterocigotos para dicho alelo tuvieran algún tipo de ventaja selectiva. A este respecto, Fagerhol y Cox (1981) sugirieron que el mantenimiento del alelo Pi^Z podría ser debido a un incremento de fertilidad en los heterocigotos y en los homocigotos supervivientes. Se ha demostrado que la α_1 -AT se halla presente en el mucus del cuello uterino, y que es un reductor de la capacidad de fecundación de los espermatozoides, posiblemente debido a su carácter de inhibidor de la acrosina, enzima esencial en el proceso de la fecundación ya que disuelve la zona pelúcida del óvulo, favoreciendo de este modo la entrada del espermatozoide. Estos datos parecen apoyar la hipótesis de que los niveles bajos de α_1 -antitripsina en mujeres Pi^Z o Pi^M podrían incrementar su fitness reproductora.

Por otra parte, en estudios poblacionales con personas de distintas edades, las frecuencias de los heterocigotos PiM/Z son más elevadas entre adultos y personas con edad avanzada que en los grupos de niños y jóvenes (Cox y Huber, 1980). Estos resultados parecen indicar una cierta supervivencia preferencial de los individuos PiMZ con respecto a otros fenotipos Pi. (Fagerhol y Cox, 1981).

5.5.6 METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio

El análisis electroforético de los tipos y subtipos de α_1 -AT se ha llevado a cabo independientemente con el fin de tener una mayor seguridad en los resultados. La razón es que la identificación de algunas variantes deficientes, como PiZ, puede resultar dudosa o de difícil interpretación con la técnica del análisis de subtipos Pi, por lo que las dos técnicas se complementan.

A.1. Identificación de los tipos Pi

La determinación de los tipos Pi se ha realizado aprovechando la misma electroforesis empleada para la detección de los subtipos de Gc, cuya metodología se ha descrito en las páginas 586-587.

Para ello, una vez efectuada la inmunofijación de las bandas de Gc sobre acetato de celulosa, los geles de poliacrilamida fueron fijados con una solución hidroalcohólica de ácido sulfosalicílico y, posteriormente, teñidos con azul de Coomassie Brilliant, según el procedimiento descrito en la página 544. Los tipos de α_1 -AT pueden identificarse con claridad a unos 3 cm del extremo anódico del gel, tal como aparece en la figura 5.54.

A.2. Determinación de los subtipos Pi

Para la detección electroforética de los subtipos del sistema Pi se ha seguido básicamente la técnica de isoelectroenfoque en gel de poliacrilamida (PAGIF) descrita por Constans et al. (1980). Para aumentar la resolución en la zona del gel donde se enfocan los subtipos de PiM y favorecer la identificación de los mismos, se incorpora al gel un derivado del ácido sulfónico (ACES: ácido sulfónico N-(2-acetamido)-2-aminoetano). Asimismo, se han empleado tiempos de migración relativamente largos (4-5 horas) que distorsionan la unifor-

midad del gradiente de pH, incrementándose, en consecuencia, la separación de las bandas protéicas en ciertas zonas del gel.

a). Soluciones empleadas.

A. Solución de acrilamida al 29.1 %

B. Solución de bisacrilamida al 0.9 %

(Estas dos soluciones se hallan descritas en la página 541.

C. Solución ACES

ACES (ác. sulfónico N-(2-acetamido)-2-aminoetano)	1 g
Agua destilada c.s.p.	50 ml

(Esta solución debe conservarse a 4 °C)

D. Solución de sacarosa

Sacarosa	3 g
Solución de ACES	9 ml

Para la fijación y la tinción de los geles se utilizaron respectivamente, una solución de ácido sulfosalicílico en metanol y agua (50 g: 10 ml: 100 ml) y otra de azul de Coomassie Brilliant (R-250), tal como han sido descritas en el sistema Transferrina (pág. 542).

A.1. . Preparación del gel

El molde donde se vierte la mezcla del gel, se preparó según el mismo procedimiento general descrito en el capítulo de la transferrina (pág. 542) , dejando unas dimensiones internas de 120 x 240 x 0.5 mm.

Para la elaboración del gel se mezclan cuidadosamente en

un kitasato de 100 ml de capacidad, las siguientes soluciones, en las proporciones que se indican a continuación:

Solución de acrilamida (29.1 %)	3 ml
Solución de bisacrilamida (0.9 %)	3 ml
Solución de sacarosa en ACES	9 ml
Farmalita (Pharmacia) pH 4-6.5	0.5 ml
Servalita (Serva) pH 4-5	0.3 ml
Sol. acuosa de riboflavina (0.004 %, p/v)	0.150 ml

Una vez realizada la mezcla, se desgasea mediante la aplicación del vacío. A continuación, con ayuda de una jeringa, se introduce dicha mezcla en el molde lentamente a fin de evitar que queden atrapadas burbujas de aire, lo cual interferiría la migración de las proteínas.

La polimerización de los geles, catalizada por la riboflavina, es favorecida mediante la exposición de los mismos a la luz fluorescente durante toda una noche.

A.1.2 Migración electroforética

Las muestras de suero se aplican sobre la superficie del gel mediante rectángulos (0.5 x 0.3 cm) de papel Beckman N° 320046 previamente impregnados en el suero. Estos papeles son depositados a unos 8 cm del extremo anódico, siendo retirados una vez transcurrida la primera hora de migración.

Para el contacto de los electrodos de la cubeta con el gel, se utilizaron dos tiras (24 x 0.5 cm) de papel Whatman N° 17, embebidas una con H_3PO_4 1M (ánodo) y la otra con NaOH 0.2M (cátodo). Dichos electrodos se colocan sobre los extremos del gel, con una separación entre los mismos de 10 cm.

La migración electroforética se realiza situando el gel sobre una placa refrigerada a 10 °C. Se utiliza una fuente de alto

voltaje (en el presente trabajo se ha utilizado una fuente Pharmacia, ECPS 3000/150), fijándose unas condiciones máximas de migración de:

1400 voltios
10 miliamperios
7.5 watios

La duración de la electroforesis es de 4.5-5 horas. En el periodo inicial de la migración las condiciones registradas (820 V, 9 mA, 7.5 w) indican que el factor limitante es la potencia. En el transcurso de la electroforesis, sin embargo, estas condiciones varían apreciándose un aumento gradual del voltaje que alcanza su valor máximo prefijado (1400 V) antes de finalizar la primera hora y se mantiene así hasta el final de la electroforesis. El miliamperaje y la potencia, por el contrario, disminuyen paulatinamente hasta unos valores finales de 4 mA y 6 w, respectivamente. Mediante un Volhour Integrator (Pharmacia) se registró una cantidad de 6000 Vh, necesaria para el enfoque de los subtipos de Pi en las condiciones descritas.

A.1.3. Fijación y tinción

Finalizada la electroforesis, los geles son fijados sumergiéndolos en la solución de ácido sulfosalicílico con metanol y agua durante 1 hora, a temperatura ambiente.

Para la tinción de las bandas protéicas, los geles se introducen en la solución de azul de Coomassie Brilliant durante 1 hora a temperatura de 60 °C. Después de la tinción, los geles se decoloran en una solución de etanol-ác. acético-agua, (50:16:200) durante un mínimo de cinco horas. Posteriormente, pueden conservarse indefinidamente en una solución de glicerina al 5 % en agua.

A.1.4. Identificación de las bandas Pi

Las bandas Pi aparecen en la mitad superior del gel aproximadamente entre 3 y 5 cm del extremo catódico del gel. Las múltiples bandas de α_1 -AT quedan enfocadas entre pH 4.46 y 4.49.

En las condiciones electroforéticas utilizadas, en la zona donde se enfocan las bandas Pi, no se encuentran otras proteínas lo cual facilita la identificación de los subtipos de α_1 -AT (figura 5.55).

B. Métodos estadísticos.

Tanto en el caso de los tipos Pi como de los subtipos, las frecuencias alélicas se han calculado según el método del "recuento de genes", aplicando las fórmulas indicadas en la página 18.

Figura 5.55: Subtipos Pi mediante isoelectroenfoque en poliacrilamida.

5.5.7. RESULTADOS

En el cuadro 5.25 se indican los resultados obtenidos para las variantes de α_1 -AT en la muestra de la isla de Menorca. En dicho cuadro figuran los valores fenotípicos y las frecuencias alélicas correspondientes a los tipos y subtipos del sistema Pi.

En la serie menorquina se han identificado los cuatro subtipos Pi^{M1} , Pi^{M2} , Pi^{M3} y Pi^{M4} del alelo original Pi^M . Uno de los sueros estudiados resultó ser homocigoto para el alelo deficiente Pi^Z . Asimismo, se ha detectado una variante rara, la Pi^T , la cual presenta en PAGIF una movilidad ligeramente más catódica que la banda Pi^S . La tipificación de los alelos Pi^{M4} , Pi^T así como la del homocigoto PiZ/Z , ha sido confirmada por el Dr. Constans del Centre d'Hématologie del CNRS, de Toulouse.

Con respecto a los subtipos de Pi^M , Pi^{M1} es el alelo más frecuente y Pi^{M4} el que presenta el valor más bajo, mientras que las frecuencias de Pi^{M2} y Pi^{M3} son prácticamente iguales.

Tanto en el caso de los tipos Pi, como en el de los subtipos, al comparar, mediante el test de χ^2 , los valores observados con los esperados, no se observan diferencias significativas (cuadro 5.25). Puede admitirse, por tanto, que la serie menorquina se halla en equilibrio Hardy-Weinberg.

Considerando únicamente la distribución de los distintos subtipos de Pi^M entre los individuos de fenotipo Pi^M , al comparar las frecuencias empíricas con las teóricas puede apreciarse un ligero incremento de homocigotos Pi^{M2} con respecto a la proporción esperada (cuadro 5.26). Sin embargo, las diferencias no son significativas, por lo que se puede concluir que la repartición de los subtipos Pi dentro del fenotipo Pi^M , en la serie analizada, se ajusta a las condiciones exigidas por la ley de Hardy-Weinberg.

Cuadro 5.25 : Frecuencias de tipos y subtipos Pi en Menorca

Tipos	Obs.	Esp.	χ^2	Subtipos	Obs.	Esp.	χ^2
M	368	365.84	0.0128	M1	153	146.72	0.2689
				M1M2	67	78.09	1.5742
				M2	15	10.39	2.0454
				M1M3	86	78.65	0.6871
				M2M3	16	20.93	1.1608
				M3	10	10.54	0.0277
				M1M4	14	13.18	0.0504
				M2M4	5	3.51	0.0157
				M3M4	1	3.53	
				M4	1	0.30	
MS	65	67.14	0.0681	M1S	35	42.52	1.2417
				M2S	16	11.31	1.9398
				M3S	13	11.40	0.2258
				M4S	1	1.91	0.0000
S	4	3.08					
MZ	5	7.26	0.7051	M1Z	2	4.60	1.4688
				M2Z	2	1.22	0.6313
				M3Z	1	1.23	
				M4Z	-	0.21	
SZ	1	0.67	SZ	1	0.67		
Z	1	0.04	1.0530	Z	1	0.04	
MT	1	0.89		M1T	1	0.56	
Otros	-	0.09		Otros	-	0.42	
Total	445	445.01	1.8390**		445	445.01	11.3376*

Frecuencias alélicas

P_i^M	0.9067	\pm	0.0097	P_i^{M1}	0.5742	\pm	0.0166
				P_i^{M2}	0.1528	\pm	0.0121
				P_i^{M3}	0.1539	\pm	0.0121
				P_i^{M4}	0.0258	\pm	0.0053
P_i^S	0.0832	\pm	0.0093	P_i^S	0.0832	\pm	0.0093
P_i^Z	0.0090	\pm	0.0032	P_i^Z	0.0090	\pm	0.0032
P_i^T	0.0011	\pm	0.0011	P_i^T	0.0011	\pm	0.0011

* $\chi^2 = 11.3376$, $P = 0.20-0.10$, para 7 g.d.l.

** $\chi^2 = 1.8390$, $P = 0.20-0.10$, para 1 g.d.l.

Cuadro 5.26. : Comparación de las frecuencias observadas y esperadas para los distintos subtipos Pi dentro del fenotipo PiM.

Fenotipos	Fr. Obs.	Fr. Esp.	χ^2
M1	153	152.00	0.007
M1M2	67	75.83	1.029
M2	15	9.46	3.246
M1M3	86	79.05	0.612
M2M3	16	19.72	0.702
M3	10	10.28	0.007
M1M4	14	14.14	0.001
M2M4	5	3.53	
M3M4	1	3.68	0.038
M4	1	0.33	
Total	368	368.02	5.641

$\chi^2 = 5.641$; $P = 0.30 - 0.20$; para 4 g.d.l.

5.5.8. COMPARACIONES

En contraste con otros polimorfismos estudiados, llama la atención el número relativamente reducido de estudios poblacionales existentes sobre el sistema Pi. Este hecho quizás pueda ser atribuido, al menos en parte, a la escasa variabilidad encontrada para los tipos Pi, ya que el alelo Pi^M se presenta con frecuencias superiores al 90 % en la mayoría de las poblaciones estudiadas, y a la complejidad de las técnicas de detección usadas anteriormente puesto que una buena determinación de los tipos Pi incluía la electroforesis en gel de almidón seguida de inmunolectroforesis. Recientemente, sin embargo, con el descubrimiento de los subtipos de Pi^M , se ha incrementado considerablemente el interés de esta proteína como marcador genético. Además los métodos de IEF usados actualmente para la identificación de las variantes genéticas del sistema Pi, resultan ser más cómodos y eficaces que los antiguos.

Siguiendo el mismo orden establecido en los capítulos precedentes, el estudio comparativo de la muestra menorquina con respecto a otras poblaciones, se realiza considerando en primer lugar los tipos Pi y a continuación, los subtipos de Pi^M . Sin embargo, la escasez de datos poblacionales, antes mencionada, justifica algunas modificaciones del esquema general seguido en otros capítulos. Así, en los cuadros 5.27 a 5.30, se engloban todos los datos de que ha sido posible disponer tanto para tipos como para subtipos Pi.

A. Tipos del sistema Pi

En el cuadro 5.27 se presentan los resultados fenotípicos de los tipos Pi en diversas poblaciones. Asimismo, una relación de las frecuencias alélicas Pi^M , Pi^S , Pi^Z ,..., se halla indicada en los cuadros 5.28 y 5.30.

Cuadro 5.27 : Frecuencias fenotípicas del sistema PI en diversas poblaciones.

POBLACION	N	M			S			Z			F			I			REFERENCIAS
		M	S	Z	M	S	Z	F	M	S	I	F	M	S	I		
EUROPA																	
Alemania:																	
Rheinland-Pfalz	516	406	17	3	3	74	5	7	1								Kellermann y Walter, 1970a
Hamburg	102	89	7			2			4								Kellermann y Walter, 1970b
	262	245	12	5													Goedde et al., 1970
España: Españoles (Noruega)	378	285	71	6	7	2	2	1	2	MW:2							Fagerhol y Tenfjord, 1968
Andalucía	131	102	26	3													Goedde et al., 1973
Barcelona	398	347	43	3	1				2								Moral et al., 1982
Galicia	129	90	38	1													Goedde et al., 1973
Galicia	496	360	115	11	7	1	2										Blázquez Caero, 1982
Gerona	291	245	43	3													Moreno y Moral., 1983
Menorca	445	368	65	4	5	1	1			MT:1							Presente estudio
Meseta Central	170	137	33														Goedde et al., 1973
Vascos	146	110	34	2													Goedde et al., 1973
Finlandia:	223	221		2													Fagerhol et al., 1969
Noroeste	300	283	9	8													Beckman et al., 1980
Is. Aland	450	446	4														Fagerhol et al., 1969
Francia: Lyon	1653	1362	185	23	43	4	2	5	11	1	8	MP:3; ME:2; MG:1 ML:1; MX:2					Arnaud et al., 1977
Bretones	280	223	41	12	1		2				1						Sesboué et al., 1978
Grecia	400	370	2	7	3	10					5	1	MW:1; MP:1				Kellermann y Walter, 1970a
Holanda: Vlaardingen (Oeste)	672	601	30	23	1		2	1			2	1	M-:9; MN:1				Hoffmann y Broek, 1976
Vlughtwedde (Noreste)	802	750	12	10		1	2				1	3	ME:12; M-:7; SE:2 E:1; E-:1				Hoffmann y Broek, 1976
Total	1474	1351	41	33	1	1	4	1	3	1	4	4	ME:12; M-:16; E:1 MN:1; SE:2; E-:1				Hoffmann y Broek, 1976
Hungría	172	142	3	1	1		2	17	1	3	1	1					Kellermann y Walter, 1970a

POBLACION REFERENCIAS

	N	M	M	S	M	S	Z	Z	M	S	F	F	M	S	M	I	I	V	Z	REFERENCIAS
Inglaterra: Irlanda del Norte	1000	878	73		35	4	3	3	6	6									Z:-1	Blundell et al., 1975
Islandia	94	71	2	1			19	1												Kellermann y Walter, 1970a
Italia: Norte (Verona)	202	183	10	1	4		3		1											Klasen et al., 1978
Centro-Sur	500	415	63	1	11	2	1	4	2	1										Piantelli et al., 1978
Portugal	330	253	55	9	10	2			1											Martin et al., 1976
Noruega	2830	2540	116	4	81	4	2	74	1	1	6	1	2							Fagerhol, 1967
Suiza:	1037	932	83	2	1	1	1	5	2	7										Sheffrahn y Ziggiotti, 1982
Törbel	270	240	10	4																Sheffrahn y Ziggiotti, 1982
Lapones: Finlandia	468	464	3	1																Fagerhol et al., 1969
Noruega	302	297		5																Fagerhol et al., 1969
Suecia	217	215	2																	Beckman et al., 1980
<u>ASIA</u>																				
Pakistan	53	49		1	2	1														Kellermann y Walter, 1970a
India (Brahamins)	430	426		3	1															Kellermann y Walter, 1970a
Corea	90	89		1																Kellermann y Walter, 1970a
Tailandia	852	797	27	2	12	2	6	1	2											Pongpaew y Schelp, 1980
Irán	271	218	7	1	6	3	28	3	3	2										Kellermann y Walter, 1970a
Japón: Tokio	856	846	2	2			3			1										Harada et al., 1977
Hokkaido. Ainu	138	130					7													Omoto y Harada, 1968
Arabia Saudí: Shaitas y Sunnites	357	345	7	5																Goedde et al., 1979b
Malasia: Malayos	908	871	23	2																Lie-Injo et al., 1978
Chinos	371	357	14																	Lie-Injo et al., 1978
Indios	231	220	11																	Lie-Injo et al., 1978
<u>AFRICA</u>																				
Mozambique (Negros)	274	266	1				5		2											Kellermann y Walter, 1970a

POBLACION	N	M	S	M	S	Z	Z	Z	M	S	F	F	F	M	S	M	REFERENCIAS
Somalia	374	329	9	1	1	1	3	2	1	1	1						Massi y Vecchio, 1977
Zaire (Negros)	132	124														1	Vandeville et al., 1974
Mozambique (Macua)	168	159	3					6									Walter et al., 1970
Camerún. Bantú (Tikar)	275	267	6	2													Goedde et al., 1979a
<u>AMERICA</u>																	
Canadá: Blancos	1328	1178	105	1	39	1		3								1	Ashley et al., 1980

Cuadro 5.28 : Sistema Pi: Frecuencias génicas en diversas poblaciones.

POBLACION	N	Pi ^M	Pi ^S	Pi ^Z	Pi ^F	Pi ^I	REFERENCIAS
Alemania:							
Rheinland-Pfalz	516	0.879	0.021	0.009	0.090	0.001	Kellermann y Walter, 1970a
Hamburg	102	0.936	0.034		0.010	0.020	Kellermann y Walter, 1970a
	262	0.967	0.023	0.010			Goedde et al., 1970
España: Españoles (Noruega)	378	0.866	0.112	0.012	0.003	0.001	Fagerhol y Tenfjord, 1968
Andalucía	131	0.889	0.099	0.012			Goedde et al., 1973
Barcelona	398	0.930	0.064	0.001		0.005	Moral et al., 1982
Galicia	129	0.849	0.147	0.004			Goedde et al., 1973
Galicia	496	0.851	0.139	0.008	0.002		Blázquez Caeiro, 1982
Gerona	291	0.921	0.074	0.005			Moreno y Moral, 1983
Menorca	445	0.907	0.083	0.009		Pi ^T :0.001	Presente estudio
Meseta Central	170	0.903	0.097				Goedde et al., 1973
Vascos	146	0.877	0.116	0.007			Goedde et al., 1973
Finlandia:							
Noroeste	223	0.996		0.004			Fagerhol et al., 1969
Is. Aland	300	0.972	0.015	0.013			Beckman et al., 1980
	450	0.996	0.004				Fagerhol et al., 1969
Francia: Languedoc	1520	0.910	0.079	0.006	0.001	0.001	Robinet-Levy y Riennier, 1972
Normandia	934	0.983	0.019	0.001	0.006	<0.001	Vandeville et al., 1972
Lyon	1653	0.902	0.071	0.014	0.004	0.004	Arnaud et al., 1977
							Pi ^V :0.002; Pi ^P :0.001; Pi ^E :0.001; Pi ^F :0.001; Pi ^X :0.001; Pi ^G :<0.001; Pi ^I :<0.001
Bretones	280	0.896	0.075	0.023	0.004	0.002	Sesboiú et al., 1978
Grecia	400	0.959	0.003	0.016	0.013	0.006	Kellermann y Walter, 1970a
							Pi ^V :0.001; Pi ^W :0.001; Pi ^P :0.001
Holanda: Vlaardingen (Oeste)	672	0.945	0.024	0.018	0.002	0.002	Hoffmann y Broek, 1976
Vlsgtwedde (Noreste)	802	0.964	0.009	0.007	0.001	0.001	Hoffmann y Broek, 1976
							Pi ^V :0.002; Pi ^E :0.011; Pi ^I :0.005
Total	1474	0.956	0.016	0.012	0.002	0.001	Hoffmann y Broek, 1976
							Pi ^N :0.001; Pi ^E :0.006; Pi ^I :<0.001
Hungria	172	0.892	0.017	0.015	0.070	0.003	Kellermann y Walter, 1970a
							Pi ^V :0.003

POBLACION	N	Pi ^M	Pi ^S	Pi ^Z	Pi ^F	Pi ^I	REFERENCIAS
Inglaterra: Irlanda del Norte	1000	0.936	0.038	0.020	0.002	0.003	Blundell et al., 1975
Islandia	94	0.872	0.011		0.117		Kellermann y Walter, 1970a
Italia: Norte (Verona)	202	0.951	0.030	0.010	0.007	0.002	Klasen et al., 1978
Centro-Sur	500	0.911	0.067	0.015	0.004	0.002	Piantelli et al., 1978
Portugal	330	0.865	0.115	0.018		0.002	Martin et al., 1976
Noruega	2830	0.946	0.023	0.016	0.013	0.001	Fagerhol, 1967
Suiza:	1037	0.947	0.043	0.002	0.003	0.003	Sheffrahn y Ziggioiti, 1982
Törbel	270	0.941	0.020	0.009		0.003	Sheffrahn y Ziggioiti, 1982
Lapones: Finlandia	468	0.996	0.003	0.001		0.001	Fagerhol et al., 1969
Noruega	302	0.992		0.008			Fagerhol et al., 1969
Suecia	217	0.995	0.005				Beckman et al., 1980
ASIA							
Pakistan	53	0.953		0.009	0.038		Kellermann y Walter, 1970a
India (Brahamins)	430	0.994		0.006			Kellermann y Walter, 1970a
Corea	90	0.989		0.011			Kellermann y Walter, 1970a
Tailandia	852	0.963	0.018	0.011	0.006	0.001	Pongpaew y Schelp, 1980
Japón:	965	0.983	0.003		0.014		Harada y Omoto, 1970
Tokio	856	0.994	0.001	0.001	0.001		Harada et al., 1977
Irán	271	0.884	0.022	0.022	0.068	0.004	Kellermann y Walter, 1970a
Arabia Saudí: Shiitas y Sunnites	357	0.983	0.010	0.007			Goedde et al., 1979b
Malasia: Malayos	908	0.978	0.015				Lie-Injo et al., 1978
Chinos	371	0.981	0.019				Lie-Injo et al., 1978
Indios	231	0.976	0.024				Lie-Injo et al., 1978
AFRICA							
Mozambique (Negros)	274	0.982	0.002		0.016		Kellermann y Walter, 1970a

POBLACION	N	Pi ^M	Pi ^S	Pi ^Z	Pi ^F	Pi ^I	REFERENCIAS
Somalia	374	0.967	0.014	0.007	0.004	0.001	Massi y Vecchio, 1977
Zaire (Negros)	132	0.970					Vandeville et al., 1974
Mozambique (Macua)	168	0.973	0.009		0.018		Walter et al., 1970
Camerún. Bantú (Tikar)	275	0.985	0.011	0.004			Goedde et al., 1979a
<u>AMERICA</u>							
Amerindios	230	0.939	0.039	0.004	0.010		Vandeville et al., 1972
USA: St. Louis (Blancos)	2047	0.948	0.034	0.013	0.003	0.001	Dew et al., 1973
New York (Blancos)	500	0.938	0.032	0.018	0.005		Webb et al., 1973
Canadá (Blancos)	1328	0.943	0.041	0.015	0.001	<0.001	Ashley et al., 1980

Cuadro 5.29: Sistema Pi. Distribución fenotípica de los subtipos de alfa₁-antitripsina.

N	752	538	398	291	445	103	136	300	1030	163	357	131	202	513	260	218
M1	360	313	197	146	153	48	85	220	465	69	166	76	89	215	118	82
M1M2	169	111	74	46	67	19	18	49	192	18	72	22	42	125	62	40
M2	21	11	11	13	15	3	-	14	24	3	10	4	6	18	9	13
M1M3	89	40	38	30	86	10	23	-	130	12	36	9	24	81	27	8
M2M3	24	19	9	5	16	3	4	-	27	3	4	2	7	17	5	5
M3	8	3	5	5	10	-	3	-	15	6	3	1	1	8	3	2
M1M4	18	-	10	-	14	1	-	-	-	8	23	-	12	10	3	2
M2M4	4	-	1	-	5	2	-	-	-	2	2	-	1	3	3	9
M3M4	3	-	1	-	1	-	-	-	-	2	4	-	1	-	-	-
M4	-	-	1	-	1	-	-	-	-	2	4	-	1	-	-	-
M1S	21	14	26	32	35	11	3	7	86	28	11	9	10	21	8	13
M2S	3	4	12	7	16	5	-	2	18	3	3	1	3	4	3	7
M3S	2	2	5	4	13	1	-	-	14	5	5	-	-	4	1	3
M4S	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-	4	1	3
S	-	2	3	-	4	-	-	-	5	4	1	-	1	-	1	2
M1Z	14	11	1	3	2	-	-	8	27	-	6	4	4	7	4	1
M2Z	3	2	-	-	2	-	-	-	4	-	6	1	-	4	1	1
M3Z	1	-	-	-	1	-	-	-	5	-	2	1	-	3	2	1
M4Z	1	-	-	-	1	-	-	-	5	-	1	1	-	-	-	-
SZ	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1	1	-	-	-	-
Z	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
o	M1F:1	M1I:2	M1I:2	MIT:1	M1I:1	M1I:4	M1F:1	M1F:1	M1I:1	M1I:1	M1F:1	M1I:1	M1I:1	M1I:2	M3I:1	M2N:1
t	M3F:1	M2I:1	SI:2	-	-	M2I:3	M3F:1	-	M2I:3	M2I:3	M3F:1	M1F:2	M1F:2	M2I:1	M1F:1	-
r	M1I:1	M1V:1	-	-	SI:1	SI:1	-	-	SI:1	M2F:1	M2F:1	M2F:1	M2F:1	M3I:3	M3F:1	-
o	M2I:1	M1P:1	-	-	M1F:3	M1F:3	-	-	M1F:3	M1F:3	M1F:3	M1F:3	M1F:3	M1F:3	M1F:3	-
s	M4I:1	M1L:1	-	-	M2*:2	M2*:2	-	-	M2*:2	M2*:2	M2*:2	M2*:2	M2*:2	M2*:2	M2*:2	-
	M1L:2	-	-	-	M3*:1	M3*:1	-	-	M3*:1	M3*:1	M3*:1	M3*:1	M3*:1	M3*:1	M3*:1	-
	M2L:1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	M2L:1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	M2L:1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	M1V:1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	M1Z:1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

POBLACION	1869	1880	1890	1900	1910	1920	1930	1940	1950	1960	1970	1980	1990	2000	2010	2020	2030	2040	2050
N	1669	217	135	167	232	153	178	856	1000	202	102	266	296	87	240	304			
M1	1359	182	90	118	171	127	112	677	488	163	89	253	213	81	98	248			
M1M2	353	33	40	39	50	26	52	152	353	25	5	10	31	5	51	15			
M2	86		5	8	9		10	17	52	4	7		5	1	14	29			
M1M3									73				44		39				
M2M3									19				2		7				
M3									2				1		2				
M1M4									3										
M2M4																			
M3M4																			
M4																			
M1S	35	2		1	1		1	1		5		3			12	3			
M2S	4						1								6				
M3S															2				
M4S																			
S																			
M1Z	28			1	1		1	2		5					6	2			
M2Z	3						1												
M3Z																			
M4Z																			
SZ																			
Z																			
o	M1F:1							M1F:3	M1-:8						M1I:2	M1F:3			
t								M1V:1	M2-:2						M1F:1	M1E:1			
r								M1N:1											
o								M1X:1											
s																			

Suecia. Beckman et al., 1980
 Lapones Suecia Beckman et al., 1980
 Afganistan. Hazaras. Godde et al., 1980.
 Afganistan. Pushtos. Godde et al., 1980.
 Afganistan. Tajiks. Godde et al., 1980.
 Afganistan. Usbeks. Godde et al., 1980.
 Arabia Saudi. Semitas. Godde et al., 1980.
 Japon. Tokyo. Harada et al., 1977.
 Japon occidental. Yuasa et al., 1984.
 Egipto. El Cairo. Godde et al., 1980.
 Mali. Bozo. Frants y Eriksson, 1978.
 Camerun. Tikar. Godde et al., 1980.
 Pigmeos Bi-Aka. Constans et al., 1981.
 Amerindios Jivaros. Ecuador. Godde et al., 1980.
 U.S.A. Blancos. Kueppers y Christoperson, 1978.
 U.S.A. Negros. Kueppers y Christoperson, 1978.

Cuadro 5.30 : Subtipos Pi: Frecuencias génicas en diversas poblaciones.

POBLACION	N	Pi ^{M1}	Pi ^{M2}	Pi ^{M3}	Pi ^{M4}	Pi ^M	Pi ^S	Pi ^Z	Pi ^I	Pi ^F	otros	REFERENCIAS
EUROPA												
Alemania Sur	752	0.689	0.165	0.090	0.018	0.962	0.017	0.013			0.008	Weidinger et al., 1982
Alemania Sur	538	0.750	0.148	0.062		0.960	0.022	0.012	0.003		0.003(1)	Genz et al., 1977
España. Barcelona	398	0.685	0.148	0.079	0.018	0.930	0.064	0.001	0.005			Moral et al., 1982
España. Gerona	291	0.693	0.144	0.084		0.921	0.074	0.005				Moreno y Moral, 1983
España. Menorca	445	0.574	0.153	0.154	0.026	0.907	0.083	0.009			0.001(2)	Presente estudio
España. Centro	103	0.665	0.170	0.068	0.015	0.918	0.082					Klasen et al., 1982
Finlandia. Ristina	136	0.787	0.081	0.121		0.989	0.011					Frants y Eriksson, 1978
Finlandia. Noroeste	300	0.840	0.132			0.972	0.015	0.013				Beckman et al., 1980
Francia. Normandia (Rouen)	1030	0.667	0.143	0.101		0.911	0.063	0.018	0.004	0.001	0.003(3)	Charlionet et al., 1981
Francia. Toulouse	163	0.626	0.092	0.104	0.037	0.859	0.141					Constans et al., 1980
Holanda	357	0.679	0.147	0.081	0.048	0.955	0.029	0.013		0.003		Klasen et al., 1982
Holanda	131	0.748	0.130	0.053		0.931	0.042	0.027				Frants y Eriksson, 1978
Inglaterra Sur	926	0.746	0.118	0.061		0.925	0.047	0.022		0.005	0.002(7)	Arnaud et al., 1979
Italia Norte	202	0.676	0.156	0.082	0.037	0.951	0.030	0.010	0.003	0.008		Klasen et al., 1982
Italia. Roma	513	0.653	0.181	0.118		0.952	0.028	0.010	0.006	0.003	0.001(8)	Pascali y De Mercurio, 1981
Italia. Sur	260	0.669	0.179	0.079	0.031	0.958	0.025	0.011	0.002	0.004		Klasen et al., 1982
Italia. Cerdeña	218	0.587	0.204	0.046	0.094	0.931	0.062	0.005			0.002	Davrinche et al., 1984
Suecia Norte	1869	0.839	0.142			0.981	0.010	0.008		0.001		Beckman et al., 1980
Lepones Suecia	217	0.919	0.076			0.995	0.005					Beckman et al., 1980
ASIA												
Afganistan. Hazaras	135	0.815	0.185			1.000						Goedde et al., 1980
Afganistan. Pushtos	167	0.829	0.165			0.994	0.003	0.003				Goedde et al., 1980
Afganistan. Tajiks	232	0.849	0.147			0.996	0.002	0.002				Goedde et al., 1980
Afganistan. Usbeks	153	0.915	0.085			1.000						Goedde et al., 1980
Arabia Saudi. Semitas	178	0.780	0.210			0.990	0.005	0.005				Goedde et al., 1980

POBLACION	N	P _i ^{M1}	P _i ^{M2}	P _i ^{M3}	P _i ^{M4}	P _i ^M	P _i ^S	P _i ^Z	P _i ^I	P _i ^F	otros	REFERENCIAS
Japón. Tokyo	856	0.885	0.109			0.994	0.001	0.001	0.001	0.003	(9)	Iarada et al., 1977
Japón occidental	1000	0.722	0.217	0.053	0.004	0.996					0.004	Yuasa et al., 1984
<u>AFRICA</u>												
Egipto. El Cairo	202	0.894	0.062			0.976	0.012	0.012				Goedde et al., 1980
Malí. Bozo	102	0.931	0.025	0.039		0.995		0.005				Frants y Eriksson, 1978
Camerún. Tikar	266	0.975	0.019			0.994	0.006					Goedde et al., 1980
Pigmeos Bi-Aka. Africa Central	296	0.846	0.073	0.081		1.000						Constans et al., 1981
<u>AMERICA</u>												
Amerindios Jivaros. Ecuador	87	0.960	0.040			1.000						Goedde et al., 1980
U.S.A. Blancos	240	0.640	0.192	0.108		0.940	0.042	0.012	0.004	0.002		Kueppers y Christopherson, 1978
U.S.A. Negros	304	0.903	0.028	0.054		0.985	0.005	0.003		0.005		Kueppers y Christopherson, 1978

- (1) Incluye: P_i^P, P_i^L y P_i^V.
- (2) Incluye: P_i^T.
- (3) Incluye: P_i^E, P_i^I, P_i^{Féc}, P_i^L, P_i^L, P_i^{Vib}, P_i^N, P_i^{LeT} y P_i^P.
- (4) Incluye: P_i^V, P_i^N y P_i^{null}.
- (5) Incluye: P_i^V, P_i^E y P_i^{null}.
- (6) Incluye: P_i^V, P_i^E, P_i^N y P_i^{null}.
- (7) Citado por Charlionet et al., 1981.
- (8) Incluye: P_i^W.
- (9) Incluye: P_i^V, P_i^N y P_i^X.

A.1 Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones de la Península Ibérica

Los datos de que se dispone sobre estas poblaciones corresponden a diez muestras españolas y una portuguesa (cuadros 5.27 y 5.28) entre las cuales se observan los siguientes rangos de variación para los alelos Pi^M , Pi^S y Pi^Z :

Pi^M :	0.849 (Galicia, 1973)	---	0.930 (Barcelona)
Pi^S :	0.064 (Barcelona)	---	0.147 (Galicia, 1973)
Pi^Z :	0.000 (Meseta C., Centro)	---	0.018 (Portugal)

En las figuras 5.56, 5.57 y 5.58 se representa gráficamente la distribución de las frecuencias peninsulares de estos tres alelos

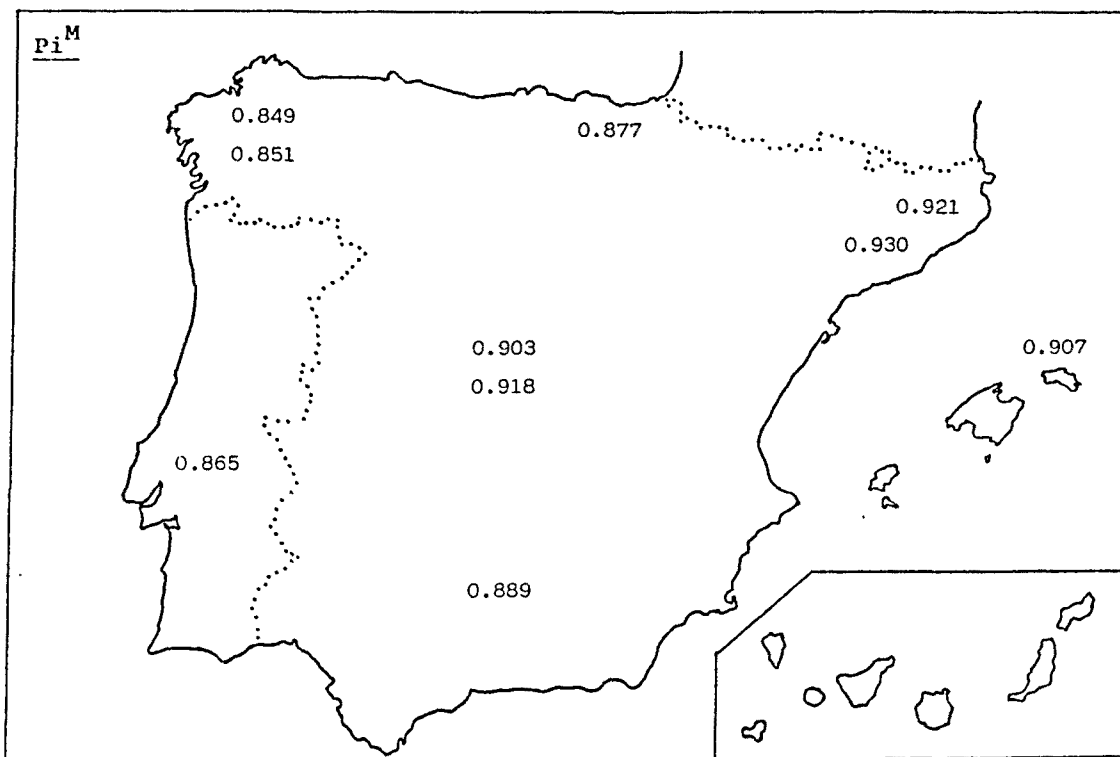


Figura 5.56: Distribución del alelo Pi^M en poblaciones de la Península Ibérica.

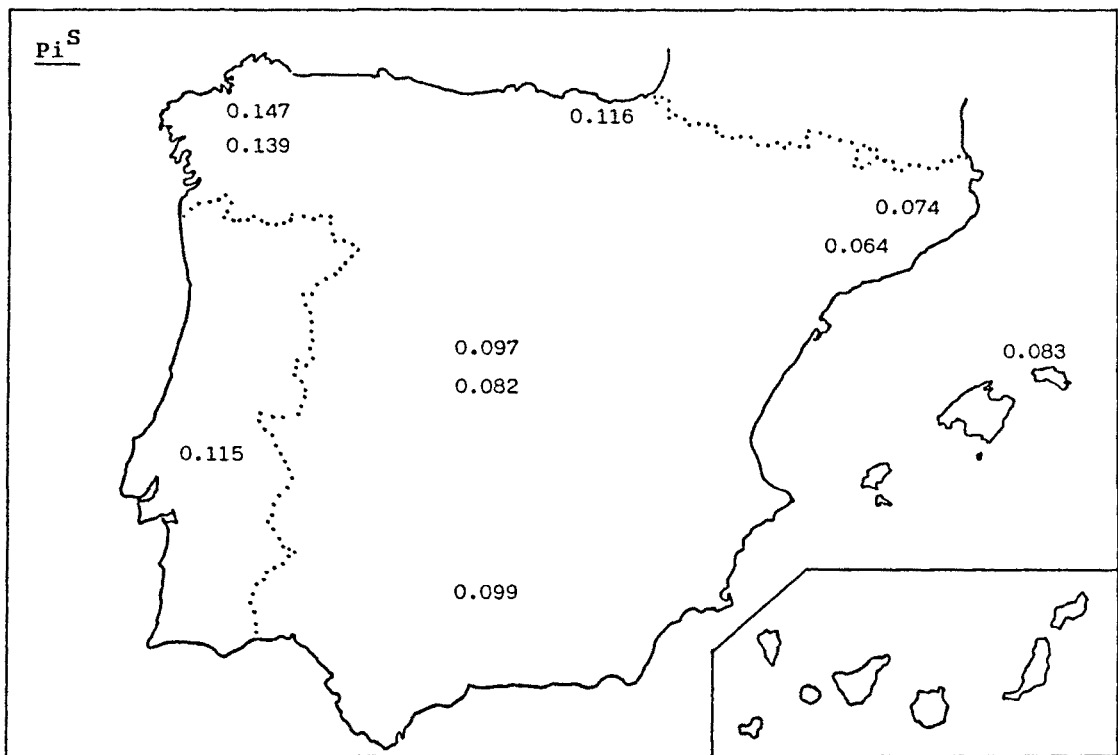


Figura 5.57: Distribución del alelo Pi^S en poblaciones de la Península Ibérica.

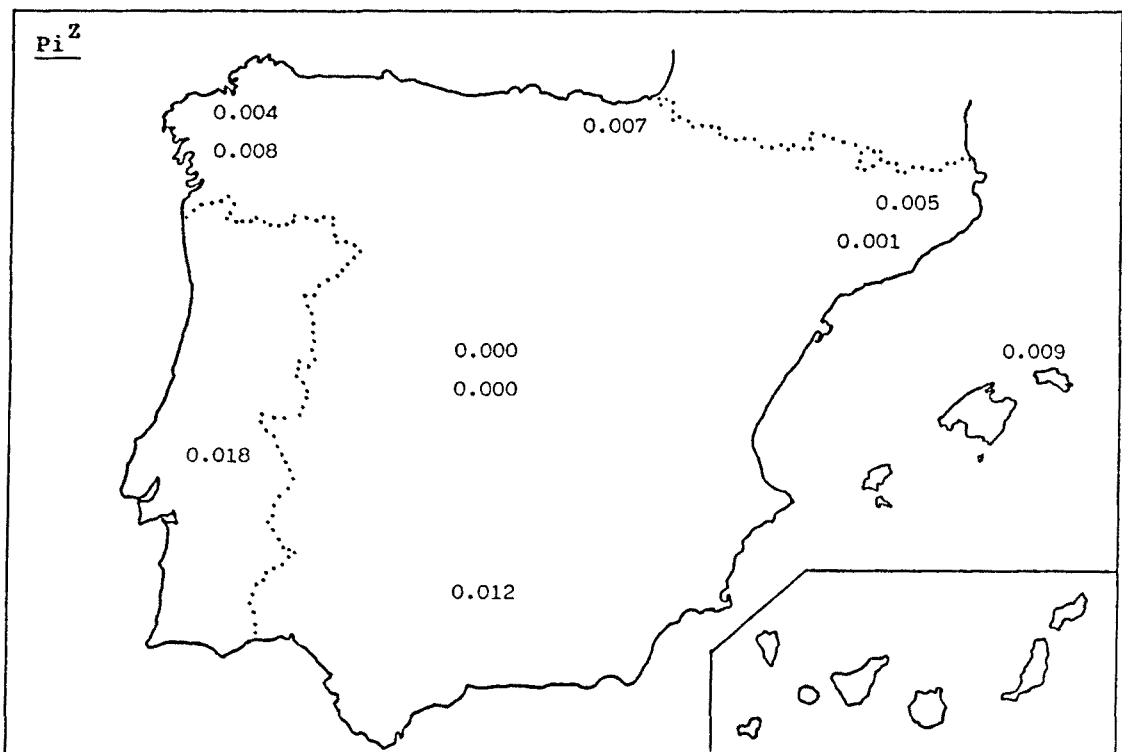


Figura 5.58: Distribución del alelo Pi^Z en poblaciones de la Península Ibérica.

Alelos Pi^M y Pi^S .- Para el alelo Pi^M , los valores más elevados corresponden a las dos series catalanas y a la de Menorca, y los mínimos a las series más occidentales (Galicia y Portugal). El alelo Pi^S se comporta de modo inverso, con frecuencias mínimas en las series más orientales y las máximas en la zona más occidental de la Península. Las variaciones observadas en la distribución peninsular de los alelos Pi^M y Pi^S son en gran medida complementarias entre sí, ya que las frecuencias de otros genes Pi son muy bajas en estas poblaciones. Por este motivo, cualquiera de estos dos alelos pueden ser utilizados indistintamente para caracterizar la variabilidad del sistema Pi , a nivel de tipos. Esto queda reflejado en la información que se obtiene al comparar, dos a dos, las muestras peninsulares con respecto a la frecuencia de ambos alelos (cuadro 5.31 y 5.32).

Cuadro 5.31 : Alelo Pi^M . Test de homogeneidad entre distintas series de la Península Ibérica.

Españoles	6.700									
Andalucía	0.700	0.917								
Barcelona	3.637	18.651	5.006							
Galicia*	7.061	0.499	1.874	16.815						
Galicia°	13.631	0.854	2.535	29.167	0.006					
Gerona	0.890	10.010	2.235	0.626	10.224	16.706				
Meseta C.	0.042	2.918	0.297	2.876	4.054	5.861	0.890			
Centro	0.232	3.924	1.032	0.536	5.085	6.384	0.025	0.326		
Vascos	2.190	0.197	0.212	8.656	0.904	1.233	4.478	1.111	2.110	
Portugal	6.645	0.005	0.981	18.293	0.411	0.664	9.944	2.992	0.237	0.237
Menorca	Españoles	Andalucía	Barcelona	Galicia* (1973)	Galicia° (1982)	Gerona	Meseta Cent.	Centro	Vascos	

Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., $\chi^2 = 3.841$.

Cuadro 5.32 : Alelo Pi^S. Test de homogeneidad entre distintas series de la Península Ibérica.

Españoles	4.018										
Andalucía	0.661	0.349									
Barcelona	2.227	11.343	3.612								
Galicia*	9.346	2.192	2.781	17.453							
Galicia°	14.700	2.733	2.899	26.309	0.113						
Gerona	0.413	5.649	1.547	0.509	11.054	15.335					
Meseta C.	0.570	0.577	0.008	3.786	3.537	4.002	1.524				
Centro	0.000	1.528	0.386	0.881	4.598	4.850	0.162	0.326			
Vascos	2.935	0.034	0.423	8.135	1.146	1.000	4.383	0.623	1.511		
Portugal	4.441	0.026	0.483	11.825	1.761	2.018	6.080	0.756	1.744	0.003	
Menorca		Españoles	Andalucía	Barcelona	Galicia* (1973)	Galicia° (1982)	Gerona	Meseta Centr.	Centro	Vascos	

Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., $\chi^2 = 3.841$.

En relación al alelo Pi^M, los resultados χ^2 de la comparación entre los distintos grupos poblacionales, indicados en el cuadro 5.31, ponen de manifiesto que:

- las diferencias más acusadas se observan entre las series más orientales (Barcelona, Gerona y Menorca) y los grupos más occidentales (Galicia 1973 y 1982, y Portugal).
- la serie menorquina, además de las diferencias mencionadas, difiere estadísticamente de una muestra general de españoles estudiada por Fagerhol y Tenfjord (1968).
- asimismo, se aprecian diferencias significativas entre los vascos y las dos series catalanas, así como entre los dos grupos del centro de la Península y las dos muestras

gallegas.

Respecto a los valores peninsulares de Pi^S , la valoración del grado de diferenciación entre los mismos (cuadro 5.32) da resultados muy similares a los encontrados en el caso de Pi^M . Estas comparaciones indican que:

- existen diferencias significativas entre las poblaciones de Menorca, Gerona y Barcelona, por un lado, y las series gallega y portuguesa, por otro.
- también pueden observarse diferencias estadísticas entre algunas series con frecuencias Pi^S intermedias dentro de la variabilidad peninsular y otros grupos de frecuencias extremas, como por ejemplo: a) las de los vascos con respecto a Barcelona y a Gerona, y b) entre los dos grupos del centro y las series gallegas.
- la muestra de Andalucía es la única que manifiesta homogeneidad con todos los demás grupos comparados.

Alelos Pi^Z .- Los valores peninsulares del alelo Pi^Z , que son siempre bajos, no muestran ninguna distribución particular, si bien las frecuencias ligeramente más elevadas ($> 1\%$) corresponden a los grupos de la mitad meridional de la Península.

Aplicando el método de las tablas 2 x 2 de Fisher, se han comparado entre sí las distintas series peninsulares con respecto a la frecuencia del alelo Pi^Z . Los resultados de estas comparaciones (cuadro 5.33) parecen indicar que:

- en general, se observa una cierta homogeneidad entre la mayor parte de las muestras comparadas, no obstante las series de Barcelona y de Portugal difieren significativamente de otras poblaciones.

Cuadro 5.33 : Alelo Pi^Z. Test de homogeneidad entre distintas series de la Península Ibérica según el método exacto de las tablas 2 x 2 de Fisher.

Españoles	0.162										
Andalucía	0.247	0.259									
Barcelona	0.025	0.008	0.045								
Galicia*	0.264	0.181	0.254	0.370							
Galicia°	0.193	0.139	0.232	0.036	0.292						
Gerona	0.182	0.106	0.196	0.174	0.409	0.208					
Meseta C.	0.075	0.034	0.082	0.701	0.431	0.094	0.251				
Centro	0.188	0.113	0.175	0.794	0.556	0.220	0.402	1.000			
Vascos	0.284	0.226	0.295	0.158	0.397	0.296	0.330	0.213	0.343		
Portugal	0.052	0.109	0.189	0.001	0.069	0.035	0.023	0.007	0.037	0.105	
Menorca		Españoles	Andalucía	Barcelona	Galicia* (1973)	Galicia° (1982)	Gerona	Meseta Centr.	Centro	Vascos	

Los valores indicados expresan directamente la probabilidad de significación.

- la muestra de Menorca presenta diferencias estadísticas únicamente con la serie barcelonesa cuya frecuencia de Pi^Z representa un valor de los más bajos dentro de la Península.

Fenotipos Pi.- Si se atiende a la distribución de los distintos fenotipos que integran el sistema Pi, cuando se analiza la homogeneidad del conjunto formado por las 11 series peninsulares consideradas, se encuentran diferencias altamente significativas ($\chi^2 = 89.402$; $P < 0.001$; 20 g.d.l.).

Por otro lado, la comparación de los grupos peninsulares, dos a dos, con respecto a los fenotipos Pi (cuadro 5.34) pone de manifiesto que:

- la mayor proporción de diferencias significativas corresponde a las comparaciones entre series orientales y occidentales de la Península,
- la serie de Menorca también presenta diferencias significativas con las dos series de Galicia,
- entre el resto de poblaciones comparadas se observan algunas diferencias estadísticas, siendo la muestra del Centro (1982) la única que manifiesta homogeneidad con todos los grupos comparados.

En resumen, todos estos datos parecen sugerir la existencia de una cierta heterogeneidad para el sistema Pi dentro de la Península Ibérica. En general, se aprecia una variación gradual en la distribución peninsular de los alelos Pi^S y Pi^M en dirección este-oeste, con diferencias significativas entre los extremos de dicho gradiente.

Cuadro 5.34: Fenotipos Pi. Test de homogeneidad entre distintas series de la Península Ibérica.

Españoles	6.888(3)									
Andalucía	1.916(3)	1.547(3)								
Barcelona	2.679(3)	16.881(3)	6.432(2)							
Galicia (1973)	14.306(2)	8.354(3)	2.771(2)	24.512(2)						
Galicia (1982)	13.354(3)	4.958(3)	2.500(3)	26.766(3)	3.545(3)					
Gerona	1.530(3)	10.699(3)	1.810(2)	2.450(2)	11.483(2)	14.643(3)				
Meseta Central	4.843(2)	7.611(3)	1.976(2)	8.641(2)	3.720(2)	6.397(3)	1.785(2)			
Centro	1.777(2)	4.999(3)	1.266(2)	2.863(2)	4.785(2)	2.940(3)	0.197(2)	0.194(1)		
Vascos	5.049(3)	3.743(3)	0.279(2)	12.558(2)	1.141(2)	2.186(3)	4.386(3)	1.269(2)	1.678(2)	
Portugal	6.412(3)	0.965(3)	3.028(3)	13.851(3)	11.733(3)	6.214(3)	11.418(8)	9.023(3)	4.897(3)	6.095(3)

	Menorca	Español.	Andaluc.	Barcelona	Galicia (1973)	Galicia (1982)	Gerona	Meseta C.	Centro	Vascos
--	---------	----------	----------	-----------	----------------	----------------	--------	-----------	--------	--------

Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., $\chi^2 = 3.841$.

Nivel de significación 0.05, para 2 g.d.l., $\chi^2 = 5.991$.

Nivel de significación 0.05, para 3 g.d.l., $\chi^2 = 7.815$.

A.2 Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones del Mediterráneo y del Centro y Norte de Europa

Desde el punto de vista geográfico, los datos de que se dispone corresponden en su mayoría a poblaciones del Centro y Norte de Europa, así como de la cuenca norte del Mediterráneo, a excepción de una serie norteafricana de Egipto (cuadro 5.27).

En todas estas poblaciones el alelo Pi^M es el más frecuente (0.849-0.996), presentándose los valores más elevados en los países nórdicos y los mínimos en la Península Ibérica.

El alelo Pi^S presenta en estas poblaciones frecuencias comprendidas entre 0.000 y 0.147, siendo la serie de lapones de Noruega y el grupo de finlandeses estudiado por Fagerhol et al. (1969) las únicas muestras que presentan valor cero. Con respecto a la distribución geográfica de las frecuencias de Pi^S en Europa (figura 5.59), se observa que los valores más bajos (< 5%) se encuentran en las poblaciones del norte, centro y sudeste del continente; las frecuencias intermedias (5-9 %) se localizan en algunas series francesas, una del centro de Italia, Cerdeña y en el nordeste de la península Ibérica, mientras que los valores extremos (> 10 %), como ya se ha mencionado en la sección anterior, corresponden a las poblaciones más occidentales de la Península Ibérica.

En la mayoría de las muestras europeas consideradas se presenta asimismo el alelo Pi^Z , con frecuencias más bajas que las del Pi^S , oscilando entre 0.000 y 0.027.

Asimismo, se ha detectado en Europa la presencia de otras variantes Pi (Pi^F , Pi^I , Pi^V , Pi^W , ...) con frecuencias muy bajas, casi siempre inferiores al 1 %.

Los resultados obtenidos en la serie de Menorca ($Pi^M = 0.907$, $Pi^S = 0.083$, $Pi^Z = 0.009$ y $Pi^T = 0.001$) son semejantes a los

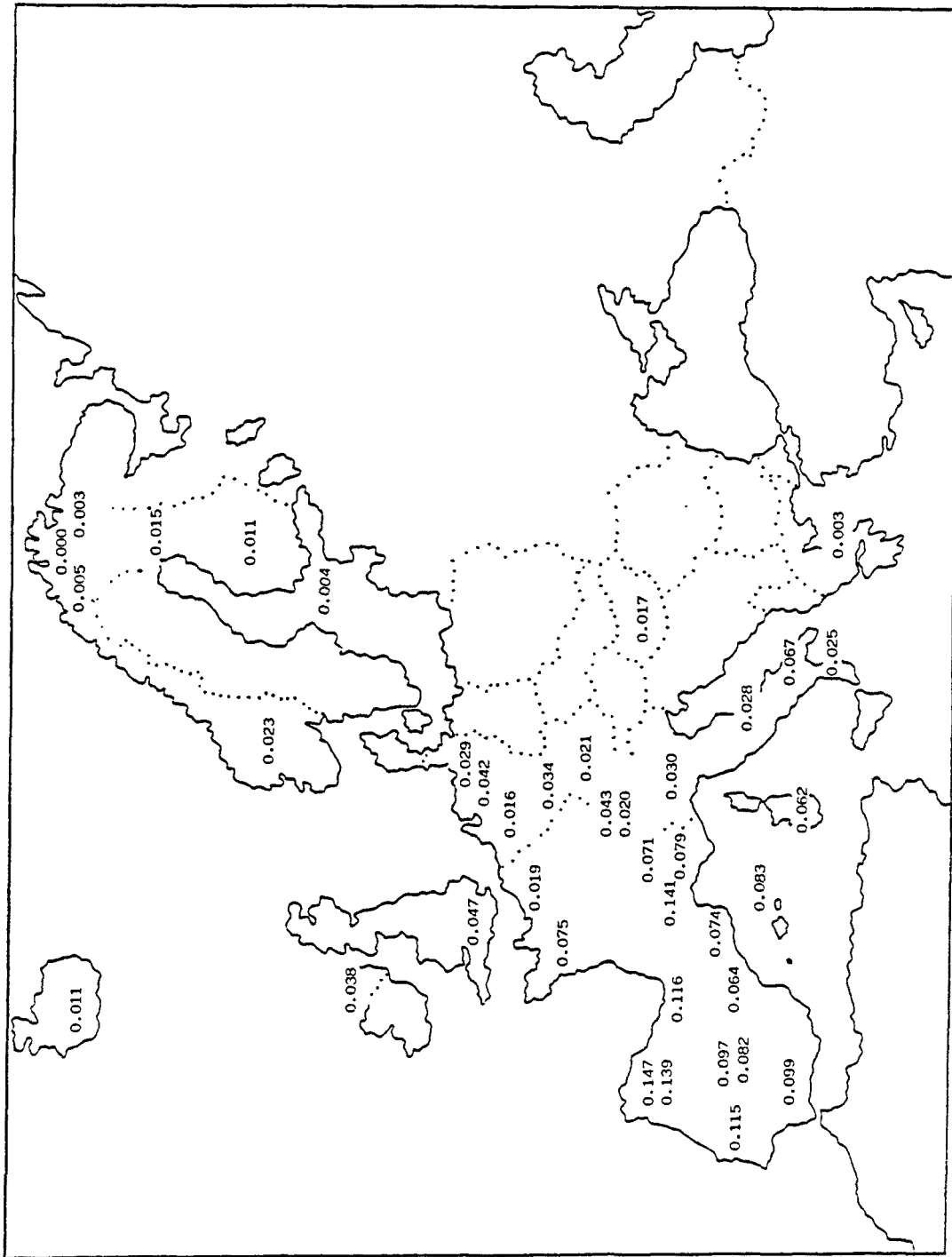


Figura 5.59: Distribución del alelo Pi^S en diversas poblaciones europeas.

encontrados en otras poblaciones geográficamente próximas (sur de Francia, nordeste de la Península Ibérica y Cerdeña). En particular, la frecuencia de Pi^S de la serie menorquina es del mismo orden que los valores moderadamente elevados de algunas poblaciones del sur de Europa.

La comparación estadística mediante la prueba de χ^2 , entre la serie de Menorca y el resto de poblaciones consideradas se ha realizado del siguiente modo: a) atendiendo a los fenotipos Pi y b) teniendo en cuenta la frecuencia del alelo Pi^S en relación a los demás alelos del sistema.

Los resultados de dichas comparaciones (cuadro 5.35) ponen de manifiesto que a nivel de fenotipos Pi , Menorca difiere significativamente con todas las series comparadas excepto de la serie francesa de Bretaña, de la del centro-sur de Italia y de la de Cerdeña.

Asimismo, con respecto a la incidencia del alelo Pi^S , Menorca sólo muestra homogeneidad con las tres series mencionadas y, además, con el grupo francés de Lyon.

A.3 Distribución mundial de los tipos Pi

Los datos pertenecientes a muestras de distintos continentes (cuadros 5.27 y 5.28) ponen de manifiesto que el alelo Pi^M es el más frecuente en todos los grupos analizados, con valores generalmente superiores al 90 %.

En Asia las frecuencias de Pi^M son siempre superiores al 95 %, exceptuando la serie de Irán que presenta el valor mínimo (0.884). Con respecto a otros alelos Pi , sólo las variantes Pi^S (0.000-0.024), Pi^Z (0.000-0.022) y Pi^F (0.000-0.068) alcanzan frecuencias polimórficas en unas pocas poblaciones de dicho continente.



Cuadro 5.35 : Sistema Pi. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

POBLACION	N	X^2_*	X^{2**}
Alemania.	516	87.682(2)	38.497(1)
Alemania. Rhenland-Pf.	102	6.546(2)	5.772(1)
Alemania. Hamburg	262	17.873(2)	20.957(1)
Finlandia (1969)	223	39.404(2)	39.257(1)
Finlandia. Noroeste	300	27.081(2)	31.640(1)
Finlandia. Is. Aland	450	73.376(2)	66.505(1)
Finlandia. Ristiina	136	20.107(2)	17.511(1)
Francia. Lyon	1653	12.495(3)	1.418(1)
Francia. Bretaña	280	4.249(2)	0.310(1)
Francia. Normandía	1030	12.131(3)	3.877(1)
Francia. Toulouse	163	6.427(2)	9.011(1)
Grecia	400	63.428(2)	63.799(1)
Holanda	1474	93.327(2)	104.846(1)
Hungría	172	51.795(2)	17.666(1)
Reino Un. Irlanda del N.	1000	21.688(2)	24.792(1)
Islandia	94	59.125(2)	8.852(1)
Italia. Norte	202	13.517(2)	12.792(1)
Italia. Centro-Sur	500	2.601(2)	1.778(1)
Italia. Roma	513	22.149(2)	28.219(1)
Italia. Cerdeña	218	1.791(2)	1.873(1)
Italia. Sur	260	15.505(2)	19.168(1)
Noruega	2830	87.046(2)	100.502(1)
Suiza	1037	15.872(2)	19.981(1)
Suiza. Törbel	270	20.631(2)	25.388(1)
Lapones Finlandia	468	76.383(2)	72.181(1)
Egipto. El Cairo	202	21.374(2)	24.277(1)

* X^2 con respecto a los fenotipos Pi.

** X^2 con respecto a número de alelos Pi^S - otros alelos Pi.

Nivel de significación 0.05: $X^2 = 3.842$, para 1 g.l.; $X^2 = 5.991$, para 2 d.l.; $X^2 = 7.815$, para 3 d.l.

En los grupos africanos también cabe destacar la escasa frecuencia de las variantes Pi distintas de Pi^M , presentando este alelo valores superiores al 97 %.

Entre los amerindios, en una de las dos series consideradas el alelo Pi^M está fijado (jivaros del Ecuador), mientras que en el otro grupo el alelo Pi^S muestra un valor (0.039) similar a los encontrados en otras series caucasoides del continente americano.

B. Subtipos de Pi^M

Con respecto a este tema, cabe señalar que los pocos estudios de que se dispone en la actualidad son bastante heterogéneos en relación al número de subtipos Pi^M identificados en cada uno de ellos. Así pues, en función de la técnica utilizada sólo detectan dos subtipos (Pi^{M1} y Pi^{M2}), otros tres variantes (Pi^{M1} , Pi^{M2} y Pi^{M3}) y finalmente otros, cuatro (Pi^{M1} , Pi^{M2} , Pi^{M3} y Pi^{M4}) (cuadro 5.29).

Esta heterogeneidad plantea problemas en el estudio comparativo, ya que las frecuencias de los distintos subtipos obtenidas en todos estos trabajos no son equivalentes. En este sentido, si se tiene en cuenta el patrón electroforético de los cuatro subtipos Pi^M (figura 5.53, página 635), parece lógico suponer que en aquellos estudios donde sólo se detectan dos subtipos, las frecuencias obtenidas para Pi^{M1} y Pi^{M2} corresponden, en realidad, a Pi^{M1+M3} y Pi^{M2+M4} , respectivamente. Asimismo, en los trabajos en que se identifican únicamente 3 subtipos, la frecuencia obtenida para Pi^{M2} puede interpretarse como la suma de Pi^{M2+M4} .

De acuerdo con estos supuestos, para el estudio de la distribución de los subtipos de Pi^M se ha considerado más conveniente utilizar los trabajos que identifican los cuatro subtipos. Asimismo,

en los estudios en que se han detectado tres subtipos, únicamente se han tenido en cuenta las frecuencias de Pi^{M1} y Pi^{M3} , dado que en estos casos el alelo Pi^{M2} puede englobar a un número indeterminado de alelos Pi^{M4} .

Las comparaciones entre las series que detectan tres subtipos y aquellas en que se identifican los cuatro, se han realizado reagrupando en estas últimas los distintos fenotipos PiM , considerando a las variantes $PiM4$ como si fuesen $PiM2$ de acuerdo con lo que se indica a continuación:

Subtipos detectados: <u>Pi^{M1}, Pi^{M2} y Pi^{M3}</u>	Subtipos detectados: <u>Pi^{M1}, Pi^{M2}, Pi^{M3} y Pi^{M4}</u>
PiM1	PiM1
PiM1M2	PiM1M2 + PiM1M4
PiM2	PiM2 + PiM2M4 + PiM4
PiM1M3	PiM1M3
PiM2M3	PiM2M3 + PiM3M4
PiM3	PiM3

B.1 Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones de la Península Ibérica

Los datos disponibles sobre los subtipos Pi^M en la Península Ibérica corresponden a las cuatro muestras siguientes:

	<u>Pi^{M1}</u>	<u>Pi^{M2}</u>	<u>Pi^{M3}</u>	<u>Pi^{M4}</u>
Barcelona	0.685	0.148	0.079	0.018
Gerona	0.693	0.144	0.084	-----
Menorca	0.574	0.153	0.154	0.026
Centro	0.665	0.170	0.068	0.015

La serie menorquina, dentro del conjunto peninsular, viene caracterizada por una frecuencia baja de Pi^{M1} y por valores elevados de Pi^{M3} y de Pi^{M4} .

Con respecto a los distintos fenotipos Pi^M , mediante la prueba de χ^2 , se obtiene una notable heterogeneidad en el conjunto formado por las cuatro series españolas ($\chi^2 = 43.915$; $P < 0.001$; 15 g.d.l.). Asimismo, también se aprecia heterogeneidad si sólo se consideran las tres series en las que se distinguen los cuatro subtipos de Pi^M ($\chi^2 = 35.571$; $P < 0.001$; 12 g.d.l.).

Al comparar, dos a dos, las series peninsulares siguiendo el criterio de agrupación de fenotipos antes mencionado, se observan diferencias significativas entre la serie de Menorca y las de Barcelona y Gerona, respectivamente (cuadro 5.36).

Cuadro 5.36: Subtipos de Pi^M : test de homogeneidad entre distintas poblaciones de la Península Ibérica.

Barcelona	30.994(7)		
Gerona	23.192(5)	3.838(5)	
Centro Península	12.313(7)	3.594(7)	3.150(5)
	Menorca	Barcelona	Gerona
<hr/> Nivel de significación 0.05, para 5 g.d.l., $\chi^2 = 11.070$ para 7 g.d.l., $\chi^2 = 14.067$ <hr/>			

Estos resultados parecen indicar que la muestra de Menorca es la que contribuye a la heterogeneidad detectada dentro del ámbito

de la Península Ibérica.

En las comparaciones de Menorca con Barcelona y con Gerona, analizando los valores parciales de χ^2 , puede comprobarse que la heterogeneidad observada es atribuible principalmente a que la serie de Menorca presenta un exceso de PiM1M3 y un defecto de PiM1 con respecto a las otras dos series catalanas (cuadro 5.37).

Cuadro 5.37: Subtipos de Pi^M. Comparación entre las series de Menorca-
-Barcelona y Menorca-Gerona.

Fenotipos	Menorca		Barcelona		χ^2
	Fr. Obs.	Fr. Esp.	Fr. Obs.	Fr. Esp.	
M1	153	180.38	197	169.62	8.575
M1M2	67	72.67	74	68.33	0.911
M2	15	13.40	11	12.60	0.393
M1M3	86	63.90	38	60.10	15.770
M2M3	16	12.88	9	12.12	1.558
M3	10	7.73	5	7.27	1.357
M1M4	14	12.37	10	11.63	0.442
M2M4+M3M4+M4	8	5.67	3	5.33	1.976
Total					30.994

Fenotipos	Menorca		Gerona		χ^2
	Fr. Obs.	Fr. Esp.	Fr. Obs.	Fr. Esp.	
M1	153	179.50	146	119.50	9.790
M1M2(+M1M4)	81	76.24	46	50.76	0.744
M2(+M4+M2M4)	21	20.41	13	13.59	0.043
M1M3	86	69.64	30	46.36	9.616
M2M3(+M3M4)	17	13.21	5	8.79	2.721
M3	10	9.00	5	6.00	0.278
Total					23.192

B.2 Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa

Los resultados de que se dispone sobre la distribución de las frecuencias de los distintos subtipos de Pi^M en estas zonas geográficas corresponden casi exclusivamente a unas pocas series del continente europeo, tanto del Centro y Norte de Europa como de la cuenca norte del Mediterráneo. En estas poblaciones las frecuencias de Pi^{M1} , Pi^{M2} , Pi^{M3} y Pi^{M4} muestran rangos de variación de distintas amplitudes cuyos extremos se indican esquemáticamente en la figura 5.60.

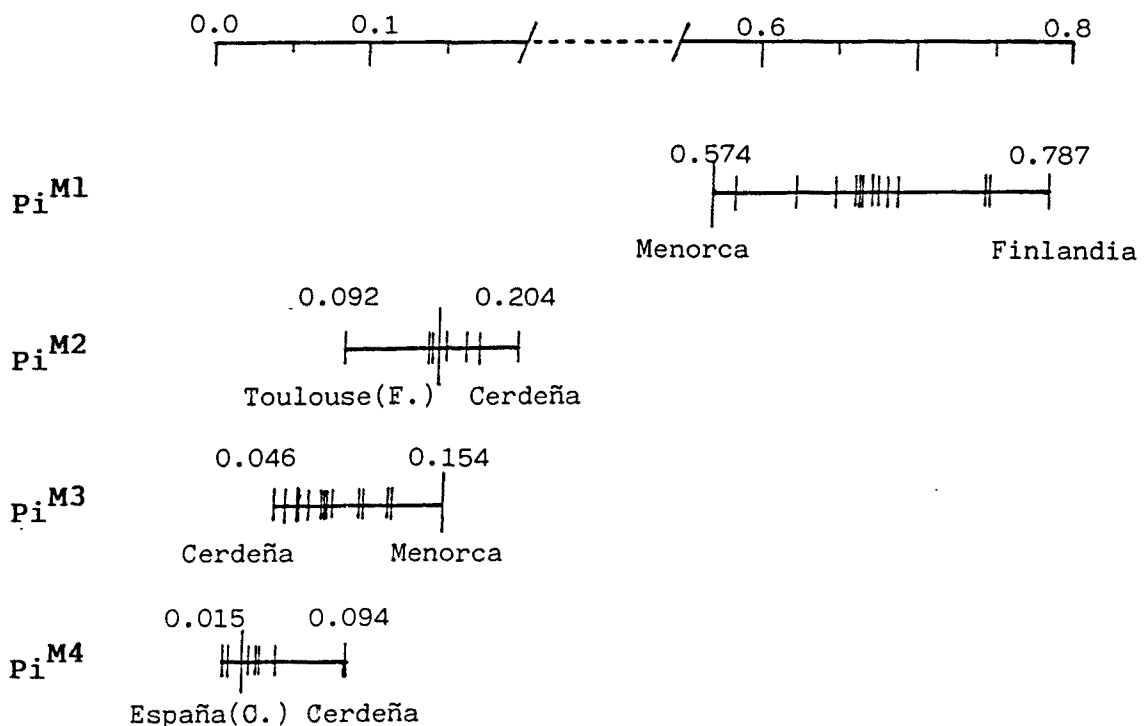


Figura 5.60: Márgenes de variación de los alelos Pi^{M1} , Pi^{M2} , Pi^{M3} y Pi^{M4} en distintas poblaciones europeas. La raya vertical más larga representa a la muestra menorquina.

La figura 5.61 muestra gráficamente la distribución de los cuatro alelos Pi^M en poblaciones europeas.

Para el alelo Pi^{M1} , las frecuencias más elevadas se encuentran entre las series septentrionales, correspondiendo los valores mínimos a las dos poblaciones insulares de Cerdeña y de Menorca.

En los valores europeos de Pi^{M2} no se aprecia ningún tipo de distribución particular, presentándose las frecuencias más elevadas en algunos grupos del sur de Europa.

Asimismo, los alelos Pi^{M3} y Pi^{M4} se distribuyen de un modo más o menos uniforme, apreciándose los valores más bajos de Pi^{M4} en la Península Ibérica.

Los resultados encontrados en la serie de Menorca ($Pi^{M1} = 0.574$, $Pi^{M2} = 0.153$, $Pi^{M3} = 0.154$ y $Pi^{M4} = 0.026$) puede considerarse, en general, del mismo orden que los descritos en otras poblaciones europeas, si bien las frecuencias de Pi^{M1} y Pi^{M3} de Menorca representan los valores extremos dentro del ámbito europeo.

Al comparar la distribución de los fenotipos Pi^M de la muestra menorquina con la de otros grupos europeos (cuadro 5.38) se observan diferencias significativas con la mayoría de los mismos, a excepción de la serie francesa de Toulouse, la del norte de Italia y la de Roma. Estos resultados parecen sugerir la existencia de una cierta heterogeneidad dentro de las poblaciones europeas, sin embargo, el reducido número de muestras analizadas no permite establecer por ahora conclusiones definitivas.

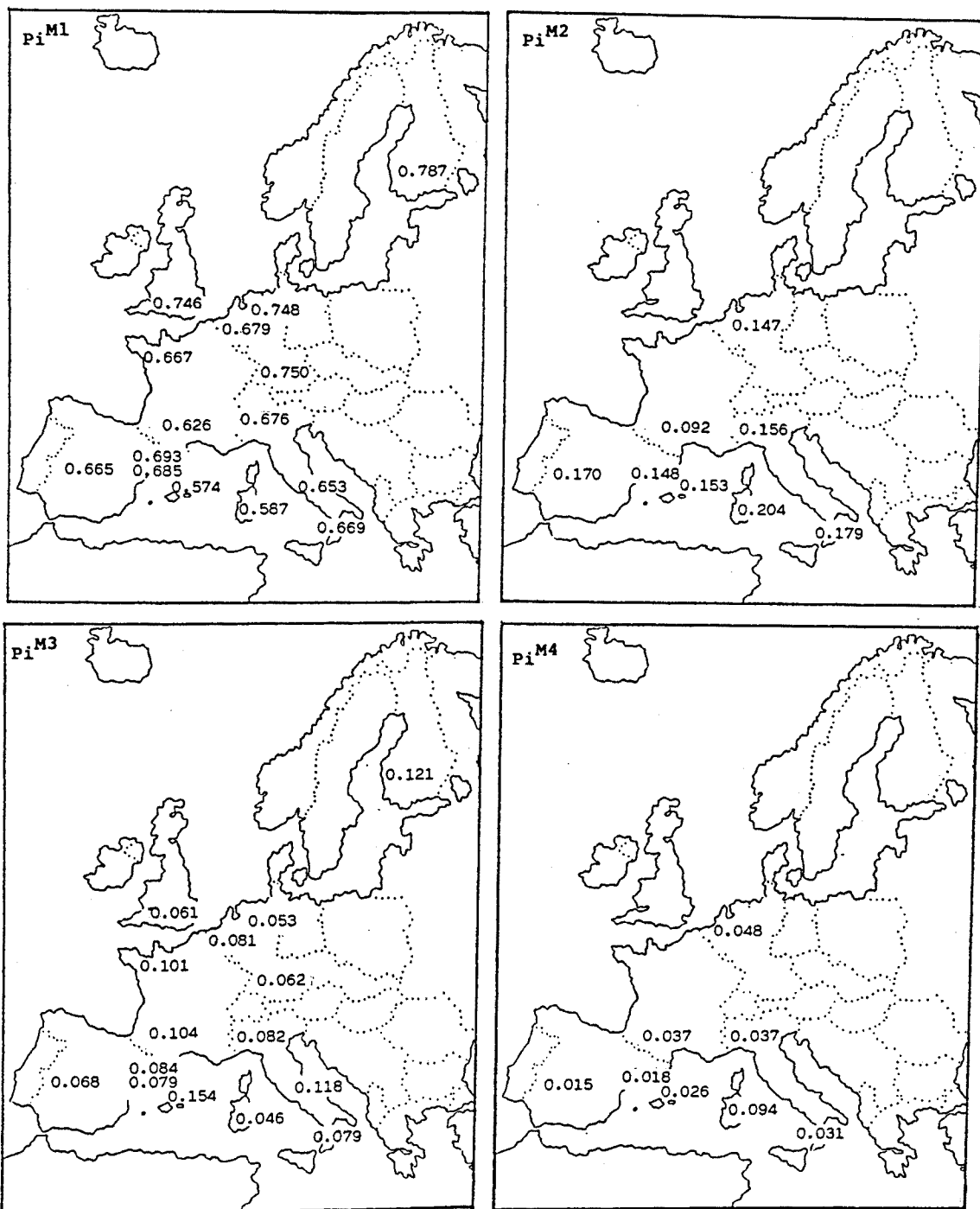


Figura 5.61: Distribución de los subtipos de Pi^M en diversas poblaciones europeas.

Cuadro 5.38: Fenotipos PiM. Test de homogeneidad entre Menorca y otras poblaciones europeas.

Poblaciones	χ^2	g.d.l.	Probabilidad
Alemania Sur	65.644	5	< 0.001
Finlandia. Ristiina	23.744	5	< 0.001
Francia. Normandía	26.635	5	< 0.001
Francia. Toulouse	15.864	8	\approx 0.05
Holanda (1982)	30.334	8	< 0.001
Holanda (1978)	26.322	5	< 0.001
Italia Norte	12.216	8	0.10-0.20
Italia. Roma	9.495	5	0.10-0.05
Italia Sur	18.837	8	\approx 0.02
Cerdeña	53.523	7	< 0.001

B.3 Distribución mundial de los subtipos de Pi^M

Aparte de las poblaciones europeas, sólo se dispone de datos pertenecientes a unas pocas muestras africanas estudiadas a nivel de Pi^{M1} , Pi^{M2} y Pi^{M3} , y una muestra de pigmeos y otra de japoneses en las cuales se analizan los cuatro subtipos de Pi^M .

Con respecto a los datos europeos, las muestras africanas se caracterizan por presentar las frecuencias mundiales más bajas de Pi^{M2} . Por otra parte, los valores africanos de Pi^{M3} quedan incluidos dentro del intervalo de variación encontrado en Europa. Una nota característica es la ausencia del alelo Pi^{M4} en el grupo de Pigmeos estudiado por Constans et al. (1981).

La serie japonesa difiere de las poblaciones hasta ahora citadas por presentar la frecuencia más elevada de Pi^{M2} descrita hasta

la fecha. Asimismo, el alelo Pi^{M4} muestra un valor claramente inferior a los observados en poblaciones europeas, no pudiéndose hacer ninguna referencia a las poblaciones africanas debido a que en éstas el alelo Pi^{M4} sólo ha sido analizado en la serie de Pigmeos antes mencionada.

PARTE IV

6. DISTANCIAS GENÉTICAS:

ESTUDIO COMPARATIVO UTILIZANDO VARIOS CARACTERES SIMULTANEAMENTE

6.1 DISTANCIAS GENETICAS

6.1.1 CONCEPTOS GENERALES

El análisis de diversos polimorfismos genéticos en distintas poblaciones humanas posibilita la caracterización de las mismas en función de sus frecuencias génicas. Este tipo de análisis es, en realidad, una técnica de aplicación general, habiéndose demostrado también su utilidad en la descripción de poblaciones de otras especies.

Un tipo de tratamiento objetivo de esta información lo proporciona el estudio de las distancias genéticas. Una distancia genética es una función que, a partir de unos determinados datos genéticos, cuantifica el grado de diferenciación o distancia entre dos poblaciones. Así pues, cuando se dispone de las frecuencias génicas en diferentes loci, correspondientes a una serie de poblaciones, los métodos de distancia genética pueden utilizarse para analizar las relaciones existentes entre las mismas.

En realidad, las distancias genéticas basadas en frecuencias génicas no son sino un caso particular dentro de una categoría más general de métodos que pueden designarse como "Distancias biológicas". Según Constandse-Westermann (1972) por "distancia biológica" se entiende una medida de la diferencia o de su complementaria, la semejanza, entre dos poblaciones, determinada en función de la información disponible sobre distintos caracteres biológicos.

Las distancias biológicas pueden considerarse como una simple expresión del grado de diferenciación o afinidad entre poblaciones o, incluso, interpretarse filogenéticamente. En efecto, las diferencias existentes entre las poblaciones actuales pueden considerarse, en cierto modo, como el resultado de la actuación de diversos procesos

evolutivos, por lo que las medidas de distancia constituyen un buen punto de partida para las investigaciones sobre los factores que han determinado la diferenciación de las poblaciones. Las medidas de distancia pueden utilizarse en estudios de relaciones entre poblaciones como cluster analysis, construcción de árboles filogenéticos, etc.

En la actualidad, se dispone de un gran número de medidas de distancia genética propuestas por diferentes autores. Esta variabilidad es un reflejo de la diversidad de criterios existentes con respecto a las características biológicas y/o matemáticas que debe cumplir una distancia biológica.

Los índices de distancias están definidos sobre pares de poblaciones caracterizadas por las frecuencias o estimas de las distribuciones de diversos caracteres. Ahora bien, la distancia puede ser determinada según criterios diferentes (como un simple promedio de las diferencias, o como la longitud de un vector diferencia en un espacio multidimensional, etc.), por lo que el valor de la distancia obtenido, en cada caso, dependerá de:

- la caracterización de las poblaciones elegidas
- los caracteres estudiados
- el coeficiente de distancia aplicado

El cálculo de distancias plantea problemas de estimación estadística relacionados con el tipo de métrica utilizado, con la dependencia o independencia de los caracteres estudiados, etc. En general, el tipo de caracteres empleados condiciona, en parte, los métodos matemáticos a aplicar. Desde el punto de vista operacional, los caracteres biológicos pueden dividirse en cuantitativos y cualitativos. A este respecto, se han diseñado coeficientes de distancia para caracteres cuantitativos, cualitativos y para ambos a la vez (Constandse-Westermann, 1972).

Dado que en el presente estudio se trabaja con frecuencias génicas de loci polimórficos que pertenecen a la categoría de caracteres cualitativos, el interés se centra en los coeficientes de distancia propuestos para este tipo de caracteres.

6.1.2 INDICES DE DISTANCIA QUE UTILIZAN DATOS SOBRE MARCADORES GENÉTICOS

Se conocen numerosas medidas de distancia genética que utilizan caracteres cualitativos, cuya clasificación puede realizarse atendiendo a diversos criterios, tal como se manifiesta en las diferentes revisiones existentes sobre el tema (Constandse-Westermann, 1972; Gower, 1972; Prevosti, 1974; Ocaña, 1975; Wright, 1978; Jorde, 1980; Lalouel, 1980).

La mayor parte de los índices propuestos estiman las distancias genéticas a partir de frecuencias génicas obtenidas en el análisis de muestras poblacionales. Esto implica que todos los coeficientes de este tipo están basados en la aceptación de un mínimo de supuestos genéticos (existencia de panmixia, ausencia de selección, etc.) necesarios para poder caracterizar a las poblaciones en función de sus frecuencias génicas.

En relación con lo anterior, los diferentes índices de distancia pueden clasificarse, según Lalouel (1980), en dos grandes categorías:

A.- Aquellos que están basados únicamente en el mínimo de supuestos genéticos, mencionados anteriormente, y cuya construcción es principalmente un problema estadístico. Estos coeficientes pretenden simplemente cuantificar el grado de diferenciación existente entre las poblaciones.

B.- Indices que implican la aceptación de un modelo genético sobre el proceso de diferenciación de las poblaciones. Con estas medidas se intenta, además de describir las diferencias existentes entre las poblaciones, obtener información sobre los factores que han determinado dicha diferenciación (sobre el significado biológico de dichas diferencias).

A.- Dentro de esta categoría cabe mencionar, entre otros:

1- Los coeficientes más sencillos que estiman la distancia sumando sea las diferencias absolutas, o bien las diferencias cuadráticas entre las frecuencias génicas de dos poblaciones. Entre estos se encuentran los índices propuestos por Sphuler (1954), Smith (1977), Livingstone (1963), etc. En el presente trabajo se ha utilizado el índice de Prevosti (1974) que puede emplearse con resultados satisfactorios en la comparación de frecuencias génicas humanas.

2- Los métodos basados en el mismo principio de la χ^2 , en los cuales las diferencias están referidas a los "valores esperados" obtenidos a partir de las dos poblaciones, basándose en la hipótesis nula de que las dos muestras poblacionales han sido extraídas del mismo colectivo. Los "valores esperados" utilizados son los promedios simples o ponderados de las frecuencias observadas en las dos poblaciones comparadas. A este tipo pertenece el índice G^2 de Sanghvi (1953).

3- Estrechamente relacionados con el índice G^2 del apartado anterior, están los métodos formalmente análogos a la distancia generalizada de Mahalanobis. Estos índices expresan las diferencias entre las frecuencias de las poblaciones en función de la matriz de dispersión común de los grupos estudiados. El uso de esta matriz de varianzas-covarianzas es un procedimiento para transformar el espacio vectorial donde están situadas las poblaciones, cuya base está formada por vectores no perpendiculares, en un espacio ortonormal.

Estas distancias son equivalentes a la distancia euclídea

usual y entre ellas se cuentan el "Dk²" de Steinberg et al. (1966), el "new Dk²" de Kurczynsky (1970), y los coeficientes B² y Gc² de Balakrishnan y Sanghvi (1968).

Los dos primeros utilizan una matriz de varianzas-covarianzas común solamente a las dos poblaciones comparadas, mientras que en B² y Gc² se emplea una matriz de dispersión común a todo el conjunto de poblaciones estudiadas haciendo depender, de este modo, la distancia genética de cuáles sean las poblaciones de las que se tienen datos.

4- La distancia de Rogers (1972) es similar a las citadas en el apartado anterior. Está basada en un producto escalar equivalente al usual en Rⁿ, pero no tiene en cuenta la ausencia de perpendicularidad entre los ejes del sistema de representación de las poblaciones.

5- Otro grupo de distancias lo constituyen las que utilizan una transformación angular de las frecuencias génicas, a fin de estabilizar las varianzas de dichas frecuencias haciéndolas prácticamente independientes de los valores de éstas. Se emplean dos clases de transformaciones angulares:

$$\begin{aligned} &\text{la propuesta por Fisher: } \theta = \text{sen}^{-1}(p)^{\frac{1}{2}}, \\ &\text{y la descrita por Grewal: } \theta = \text{sen}^{-1}(1-2p). \end{aligned}$$

A este grupo pertenecen los índices "distancia-arco" y "distancia-cuerda" de Cavalli-Sforza y Edwards (1967), la distancia "E" de Edwards (1971), el índice S_t de Steward (Prevosti, 1974), el de Grewal (1962), etc.

6- Existen otros coeficientes basados en la probabilidad de que al extraer al azar dos alelos, uno de cada población, éstos sean idénticos, como el índice S_n de Sneath (Sokal y Sneath, 1963).

7- Levontin (1972) define la distancia genética en términos de diversidad inter- o intra-grupos, y propone un índice, H, similar

al de Shanon-Wiener usado en Ecología para medir la diversidad de las comunidades. El valor de este coeficiente aumenta cuanto mayor sea el número de alelos en un locus, pero es poco sensible para diferencias de frecuencias inferiores a 0.5, por lo que su utilidad en Antropología está muy limitada.

8- Otro modo diferente de considerar la distancia genética viene expresada por el índice de Carlson y Welch (1977) que calcula el porcentaje de muerte genética que tendría que experimentar cada población para que existiera identidad genética entre los grupos comparados.

B.- Entre los índices que están basados en la aceptación de modelos genéticos, más estrictos y por consiguiente más restrictivos, se pueden citar:

1- La "prueba biológica de parentesco" (bioassay of kinship) propuesto originalmente por Morton et al. (1971). Este método presupone que las poblaciones estudiadas derivan a partir de una supuesta población fundadora inicial y que la diferenciación entre las mismas se ha producido por migración y deriva genética. Las medidas de distancia de este tipo se basan en la probabilidad de que al extraer al azar dos genes, en dos poblaciones, éstos sean idénticos por descendencia o parentesco con respecto a la población fundadora. A partir de los coeficientes de parentesco se han definido medidas de distancia tales como el índice " d_{ij}^2 " (Lalouel, 1980) y el coeficiente, θ , de "hibridity" de Morton et al. (1971).

2- Harpending y Jenkins (1974) han propuesto una medida de distancia genética (Harpending's sample kinship) basada también en coeficientes de parentesco, pero calculada a partir de las varianzas y covarianzas de las frecuencias génicas.

3- Los índices de distancia de Nei (1972, 1978) están defi-

nidos sobre la hipótesis de que las poblaciones se han diferenciado por deriva genética. Al igual que en el modelo anterior de Morton, también estos índices se basa en la probabilidad de identidad de genes (probabilidad de extraer al azar dos alelos idénticos en dos poblaciones), pero parten de definiciones de "alelismo" diferentes. Así el método de Morton está definido según el modelo de alelismo denominado de "alelo-fijado" según el cual, en una población están presentes un número determinado de alelos y la población se halla en equilibrio estacionario. Las medidas de Nei parten de un modelo de "alelo-variable" según el cual se puede considerar que en un locus determinado pueden aparecer, a lo largo del tiempo, una serie casi infinita de alelos que pueden variar en número y en frecuencia. De acuerdo con este modelo, la identidad de genes por descendencia coincide con la identidad por naturaleza.

En el presente trabajo se ha elegido uno de los índices de Nei como medida de distancia genética, que será comentado detalladamente más adelante.

4- El modelo filogenético de Cavalli-Sforza y Edwards (1967) intenta reconstruir la filogenia de las poblaciones actuales a partir de las diferencias en las frecuencias génicas existentes en dichas poblaciones. Este modelo también está basado en suponer que las poblaciones se han diferenciado por deriva genética en ausencia de mutación, selección y migración, y que además, las tasas evolutivas son constantes para cada una de ellas.

Ante tal profusión de coeficientes, surge la cuestión de cuál es la "mejor" medida de distancia genética. Cada uno de los índices propuestos presenta una serie de ventajas y de inconvenientes por lo que, en general, la selección del índice apropiado dependerá de las características de los datos y de la finalidad teórica perseguida. A este respecto, Jorde (1980) recomienda el uso de los índices de Nei

para comparaciones macroevolutivas entre especies distintas, ya que proporcionan una buena estima del tiempo de divergencia y están relacionados con el fenómeno de sustitución de codones. Sin embargo, en estudios de microevolución donde los tiempos de divergencia y el número de sustituciones de codones están distorsionados por el flujo génico, este autor considera más adecuadas otras medidas de distancia bien definidas desde el punto de vista matemático-estadístico. En este último caso, cuando los tamaños muestrales no son muy diferentes y las diferencias de frecuencias génicas son grandes, Gower (1972) aconseja el uso de medidas similares a la E de Edwards (1971), mientras que en la situación contraria (tamaños muestrales muy diferentes y pequeñas diferencias en las frecuencias génicas) parecen más apropiados los coeficientes relacionados con el G^2 de Sanghvi.

En cualquier caso, conviene señalar que la mayoría de las medidas de distancia genética están altamente correlacionadas, oscilando los coeficientes de correlación entre 0.80 y 0.95 en los numerosos estudios realizados hasta la fecha (Jorde, 1980). También se han calculado (Hedrick, 1975) correlaciones entre distintos índices de distancias aplicados a distintas distribuciones teóricas de las frecuencias génicas (unimodal, bimodal, uniforme, etc.), habiéndose encontrado correlaciones siempre superiores a 0.85.

6.1.3 CALCULO DE LAS DISTANCIAS GENETICAS

El cálculo de las distancias genéticas se ha llevado a cabo por ordenador aplicando el programa BIOSYS-1, en FORTRAN IV, diseñado para el análisis de la variabilidad alélica de polimorfismos diversos. Este programa realiza distintos tipos de análisis como el cálculo de frecuencias génicas, medidas de variabilidad genética, ajuste al equilibrio Hardy-Weinberg, el estadístico F, el análisis de la heterogeneidad mediante el test de χ^2 , distancias genéticas según distintos

índices, también construye dendrogramas utilizando el "cluster analysis" y estima filogenias por el procedimiento de la distancia de Wagner.

Con respecto a las distancias genéticas, el programa BIOSYS-1 calcula diversas medidas de similaridad y distancia utilizando los trece índices de distancia siguientes:

- \hat{I} : "unbiased identity" (identidad insesgada) de Nei (1978)
- \hat{D} : "unbiased distance" (distancia standard insesgada) de Nei (1978)
- I : identidad de Nei (1972)
- D : distancia standard de Nei (1972)
- \hat{D}_m : "unbiased minimum distance" (distancia mínima insesgada) de Nei (1978)
- D_m : distancia mínima de Nei (1972)
- S : Similaridad de Rogers (1972)
- D : distancia de Rogers (1972)
- D_T : distancia de Rogers modificada según Wright (1978)
- D : distancia de Prevosti (1974)
- θ : distancia-cuerda de Cavalli-Sforza y Edwards (1967)
- C : distancia-arco de Cavalli-Sforza y Edwards (1967)
- E : distancia de Edwards (1971)

Entre los trece coeficientes de distancias que calcula el programa BIOSYS-1, se han elegido tres de ellos en representación de los diferentes tipos de medidas estimadas:

- uno de los índices de Nei, la distancia D "standard",

- el índice de Prevosti (1974) que expresa la distancia genética de una forma absoluta, sin otro tipo de implicaciones.

- El coeficiente "E" de Edwards (1971) que utiliza la transformación angular de las frecuencias génicas.

6.1.4 INDICE "D" DE NEI (1972)

En 1972, Nei propuso tres medidas de distancia genética, la distancia mínima D_m , la distancia D , llamada posteriormente "standard" (Nei, 1973), y la distancia máxima D' , basadas en el concepto de identidad genética tanto intra como interpoblacional, es decir, en la probabilidad de que al extraer al azar dos alelos, en una población o uno en cada una de ellas, éstos sean idénticos. Estos tres índices constituyen métodos estadísticos mediante los cuales se intenta estimar el número de diferencias de nucleótidos o de codones por locus, a partir de estos datos sobre frecuencias génicas.

Posteriormente, Nei y Roychoudhury (1974) estudian las varianzas interloci e intralocus, de las distancias génicas, dado que, en la práctica, se trabaja con un número reducido de loci con respecto al genoma completo de la especie, así como con una muestra de individuos (genes) y no con la población entera. Nei (1978) evalúa los sesgos sistemáticos implicados en el cálculo de las distancias genéticas entre muestras poblacionales y propone tres métodos para obtener medidas "insesgadas" (unbiased) de los tres índices anteriores: \hat{D}_m (unbiased minimum distance), \hat{D} (unbiased distance) y \hat{D}' (unbiased maximum distance).

De entre los seis índices de similaridad y de distancia de Nei se ha elegido para el presente trabajo la distancia "D standard" calculada mediante el programa BIOSYS-1. Las razones de esta elección son varias. En primer lugar, con respecto a los índices de identidad genética, éstos (\hat{I} e I), proporcionan una medida de semejanza genética,

complementaria lógicamente a la de distancia, pero por razones de uniformidad se ha preferido la medida D de distancia. Por otro lado, en comparación con el índice D elegido, la distancia mínima D_m puede proporcionar en muchos casos una subestima importante de la distancia genética (Nei, 1973) y, concretamente, en nuestro caso, una notable proporción de valores D_m resultan ser nulos. Por último, en relación a los índices "insesgados" cabe mencionar, como indica el mismo autor (Nei, 1978), que las diferencias entre los métodos "sesgados" e "insesgados" es muy pequeña cuando los tamaños muestrales son superiores a 50, que sería nuestro caso. Además, los índices de tipo "insesgado" calculados por el BIOSYS-1 dan valores de distancia muy pequeños, muchos de los cuales son nulos.

Distancia D "standard".- Nei (1972) definió la distancia D "standard" a partir de la identidad de genes, del siguiente modo:

Sean x_i e y_i las frecuencias de los alelos "i" de un locus "j", en las poblaciones X e Y, respectivamente. La probabilidad de que dos genes extraídos al azar, sean idénticos es igual a:

$$\begin{aligned}
 j_X &= \sum x_i^2, \text{ si los genes proceden de la población X} \\
 j_Y &= \sum y_i^2, \text{ si los genes proceden de la población Y} \\
 j_{XY} &= \sum x_i y_i, \text{ si uno es tomado de X y otro de Y}
 \end{aligned}$$

Nei define la identidad genética normalizada entre las poblaciones X e Y, con respecto a todos los loci, como:

$$I = \frac{J_{XY}}{\sqrt{J_X J_Y}}$$

donde J_X , J_Y y J_{XY} son las medias aritméticas de j_X , j_Y y j_{XY} , respectivamente, para todos los loci incluyendo también los

loci monomórficos.

A partir de la identidad normalizada de genes, la distancia genética D , entre las poblaciones X e Y , se formula como:

$$D = - \ln I$$

Esta medida de distancia, si bien está basada en aceptar que la diferenciación de las poblaciones ha tenido lugar por deriva genética, presenta propiedades interesantes. Así, si la proporción de sustituciones génicas por año es constante, está linealmente relacionada con el tiempo evolutivo. Asimismo, en algunos modelos de migración está linealmente relacionada con la distancia geográfica (Nei, 1972).

6.1.5 INDICE DE PREVOSTI (1974)

Este índice constituye una de las medidas más simples de distancia, ya que utiliza directamente el promedio de las diferencias entre las frecuencias alélicas en distintos loci. Prevosti formula este coeficiente del siguiente modo:

$$D = 1/2r \sum_{j=1}^r \sum_{k=1}^{S_j} |p_{1jk} - p_{2jk}|$$

donde r es el número de loci considerados, y p_{1jk} y p_{2jk} son las frecuencias del alelo k ($k = 1, 2, \dots, S_j$) del locus j ($j = 1, 2, \dots, r$) en las poblaciones 1 y 2, respectivamente.

Este coeficiente proporciona una medida de distancia que expresa directamente las diferencias absolutas entre las frecuencias génicas de dos poblaciones y es independiente de cualquier hipótesis o modelo sobre el proceso de diferenciación de las mismas. Esta medida depende solamente de las diferencias globales entre las frecuencias

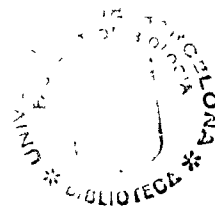
génicas independientemente del número de alelos existentes en cada locus y del número de loci considerados. Además, no tiene en cuenta las posibles correlaciones entre alelos y entre loci (Prevosti, 1974; Ocaña, 1975).

Los valores proporcionados por este índice pueden servir como punto de comparación con respecto a los otros dos métodos elegidos (Nei, 1972; Edwards, 1971) que están basados en modelos sobre el proceso de diferenciación de las poblaciones.

6.1.6 INDICE "E" DE EDWARDS (1971)

Utilizando la transformación angular sugerida por Fisher ($\sin^2 \theta = p$), Cavalli-Sforza y Edwards (1967) proponen como medida de distancia genética entre dos poblaciones el arco correspondiente al ángulo (θ) formado por los vectores de las raíces cuadradas de las frecuencias de los k alelos de un locus, en cada población. Desde el punto de vista geométrico, esta transformación equivale a un sistema de representación para las poblaciones que tienen como ejes de coordenadas las raíces cuadradas de las frecuencias alélicas. De este modo, las poblaciones quedan representadas por puntos sobre la superficie de una sección 2^{-k} de una hiperesfera de radio unidad, de $k-1$ dimensiones.

Sin embargo, como indican los mismos autores, en algunas aplicaciones concretas el hecho de tener un espacio poblacional curvado puede ser un inconveniente. La solución sería buscar una proyección del mismo en un espacio euclídeo. Para ello se han propuesto dos procedimientos. El más simple consiste en utilizar como distancia la cuerda (C) correspondiente al arco-distancia (Cavalli-Sforza y Edwards, 1967), lo cual resulta ser una buena aproximación, en algunos casos. El otro método, matemáticamente más elaborado, lleva a cabo una proyección estereográfica del espacio poblacional curvado en un espacio euclídeo de $k-1$ dimensiones (Edwards, 1971; Edwards y Cavalli-Sforza, 1972; Edwards, 1974).



En el presente estudio, se han calculado estas tres medidas de distancia: el arco, la cuerda y el índice "E", con resultados muy similares entre sí. Dado que los tres coeficientes mencionados han sido propuestos de un modo progresivo para solucionar algún inconveniente planteado por los anteriores, se ha elegido el índice "E" para el estudio comparativo.

Edwards formula la distancia "E" al cuadrado entre dos poblaciones, para un locus con k alelos, del modo siguiente:

$$E^2 = \frac{8 \left(1 - \sum_{i=1}^k \sqrt{p_{1i} p_{2i}} \right)}{\left(1 + \sum_{i=1}^k \sqrt{p_{1i}/k} \right) \left(1 + \sum_{i=1}^k \sqrt{p_{2i}/k} \right)}$$

siendo p_{1i} y p_{2i} , las frecuencias del alelo "i" en las poblaciones 1 y 2 respectivamente.

En el caso de una sustitución génica total el valor de E es igual a $\pi/2$, por lo que conviene tomar a $\pi/2$ como unidad de distancia, y por tanto, expresar la misma en términos de $2/\pi$. De este modo la formulación del índice "E", resulta ser (Edwards, 1974):

$$E = \frac{4\sqrt{2}}{\pi} \sqrt{\frac{1 - \sum_{i=1}^k \sqrt{p_{1i} p_{2i}}}{\left(1 + \sum_{i=1}^k \sqrt{p_{1i}/k} \right) \left(1 + \sum_{i=1}^k \sqrt{p_{2i}/k} \right)}}$$

Cuando se consideran varios loci independientes, la información proporcionada por cada uno de ellos puede combinarse aplicando el teorema de Pitágoras en un espacio multidimensional, lo cual corresponde a la raíz cuadrada de la suma de los valores E^2 , obtenidos para cada uno de los loci.

Estos métodos, si bien se basan en admitir que las poblaciones se han diferenciado por deriva genética, son clásicos en los estudios de distancias y, además, presentan la ventaja de estabilizar la varianza de las frecuencias génicas mediante la transformación angular de las mismas.

6.2. ANÁLISIS "CLUSTER" (CONSTRUCCION DE DENDROGRAMAS)

Para obtener una mejor comprensión de las interrelaciones expresadas por una matriz de distancias (o similaridades), pueden aplicarse diversos tipos de métodos analíticos. En general, el objetivo de dichos métodos es simplificar la descripción del problema multidimensional proporcionando una representación gráfica en dimensiones reducidas de las relaciones interpoblacionales a partir de la información suministrada por las distancias (Gower, 1972; Cuadras, 1981).

El análisis "cluster" es un método analítico usado en Taxonomía Numérica, que puede aplicarse a la descripción de matrices de distancia genética. En este caso, aplicando los principios de la Taxonomía Numérica, se intenta construir una clasificación jerárquica de las poblaciones considerando basándose en las semejanzas o diferencias estimadas mediante un índice de distancia genética.

En líneas generales, una clasificación jerárquica se forma mediante la obtención de sucesivas particiones ("clusterings"), organizadas en niveles respectivamente mayores. Cada partición está formada por clases disjuntas ("clusters") siendo los elementos de una clase razonablemente homogéneos. Así pues, en una clasificación de este tipo, se establecen grupos que se van fusionando progresivamente en otros cada vez más amplios, a medida que decrece la homogeneidad entre los mismos.

El punto de partida es una matriz de distancias que expresa dos a dos, las diferencias o semejanzas entre los distintos elementos a clasificar. A partir de esta información, se pueden construir

las particiones ("clusterings") mediante un algoritmo de clasificación, y se obtiene como resultado una jerarquía indexada cuya representación gráfica es un dendrograma. El dendrograma lleva asociada una escala donde se indica el índice (d) de la jerarquía que cuantifica de algún modo, las diferencias (o similitudes) entre las diferentes clases. A medida que aumenta el nivel de una clase, aumenta el índice d, es decir, disminuye la similaridad entre los elementos de la clase.

Existen distintos tipos de algoritmos de clasificación (Sokal y Sneath, 1963). En el presente trabajo se ha utilizado el método UPGMA ("Unweighted Pair Group Method Using Arithmetic Averages") propuesto por Sokal y Michener, para la obtención de los dendrogramas.

Coefficiente de correlación cofenética (r_c)..- En la práctica, y ya que normalmente no se parte de una matriz de distancias ultramétricas (que cumplen el axioma ultramétrico: $d(i,j) \leq \sup.\{d(i,k), d(j,k)\}$), la aplicación del algoritmo de clasificación implica una transformación de la distancia inicial en ultramétrica a partir de la cual se construye la clasificación jerárquica. Como consecuencia de esta transformación, se produce una cierta distorsión entre la matriz de distancia inicial y la matriz ultramétrica.

El coeficiente de correlación cofenética, r_c ($0 \leq r_c \leq 1$) mide el grado de distorsión entre ambas matrices y, por tanto, proporciona una medida de la calidad de la clasificación obtenida. Cuando r_c es próximo a la unidad, existe una clara estructura jerárquica entre los objetos clasificados, mientras que los valores bajos de r_c indican una distorsión notable entre las distancias iniciales y las que resultan del dendrograma obtenido.

En el presente trabajo se ha realizado el "hierarchical cluster analysis" mediante la aplicación del programa BIOSYS-1 anteriormente mencionado, que construye los dendrogramas correspondientes a las distintas matrices de distancias utilizando el algoritmo UPGMA, y proporciona asimismo los valores r_c de los coeficientes de correla-

ción cofenética.

6.3 METODOLOGIA

Cuando se pretende realizar un estudio de distancias genéticas, se plantean dos problemas importantes de índole práctica inmediata, uno es la caracterización o definición de las poblaciones a comparar y otro es la elección del número de caracteres en función de los cuales se desea llevar a cabo la comparación. Estas dos cuestiones están estrechamente relacionadas y, en la práctica, se condicionan mutuamente.

Las poblaciones utilizadas para el análisis de las distancias son las estudiadas por diversos autores en distintas áreas geográficas. Las frecuencias sobre los diversos marcadores en cada población han sido tomadas a partir de los cuadros de datos indicados anteriormente para cada uno de los loci estudiados. Dado que en la bibliografía consultada no se dispone de muestras poblacionales en las que se hayan estudiado los mismos polimorfismos que en la serie de Menorca, los datos para los distintos caracteres en las poblaciones comparadas corresponden frecuentemente a los obtenidos por diferentes autores en diversas muestras de la misma población.

Además, cabe indicar que cuando para una población concreta y un carácter determinado se citan varios estudios en distintas muestras, los criterios seguidos para elegir una como más representativa han sido el mayor tamaño muestral y el estado de equilibrio Hardy-Weinberg.

En algunos casos, se han realizado agrupaciones de dos países vecinos con el fin de tener información sobre un área geográfica determinada, como en el caso de Escandinavia (Suecia y Noruega), Países Bajos (Bélgica y Holanda), etc., cuando los datos disponibles sobre

cada uno de los dos países en cuestión no abarcaban a todos los caracteres considerados.

Por último, en relación a los grupos poblacionales utilizados para el análisis de las distancias, se han considerado tres grupos cada vez más amplios, siguiendo el orden establecido a lo largo de todo el trabajo:

- poblaciones de la Península Ibérica, donde se incluyen también las series insulares de Canarias y del archipiélago Balear,
- poblaciones del área circunmediterránea,
- poblaciones del Centro y Norte de Europa.

Los caracteres empleados, en nuestro caso lógicamente vienen determinados por los dieciseis loci polimórficos analizados en la población de Menorca que constituyen el objeto del presente trabajo. Sin embargo, a fin de poner de manifiesto el grado de información que proporcionan los distintos tipos de marcadores utilizados sobre las diferencias existentes entre las poblaciones, el análisis de las distancias genéticas se ha realizado atendiendo a:

- Grupos sanguíneos. Se han empleado los sistemas: ABO, Rh, MNSs, Kell, P y Duffy, habiéndose prescindido del sistema Lewis ya que de lo contrario se reducía excesivamente el número de poblaciones a comparar.
- Enzimas eritrocitarios: ACP, ADA, 6-PGD, EsD y GLO I.
- Proteínas séricas. En este caso, debido al escaso número de estudios poblacionales existentes en relación a los subtipos de Hp, Tf, Gc y Pi, son muy pocas las poblaciones en las que se ha analizado la distribución de los subtipos de estos cuatro marcadores. Por ello, se ha considerado oportuno llevar a cabo el análisis de las distancias tanto a nivel de tipos como de subtipos.
- Por último, a modo de compendio, se ha atendido simultáneamente a todos los sistemas antes indicados.