

572.783

MOR

est

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE BIOLOGIA

ESTUDIO ANTROPOGENETICO DE DIVERSOS
POLIMORFISMOS HEMATOLOGICOS
EN LA ISLA DE MENORCA

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

Pedro Moral Castrillo

Barcelona, octubre de 1986



Cuadro 4.7: Sistema 6-PGD. Test de homogeneidad entre distintas muestras de la Península Ibérica.

Andalucía	2.949																		
Bacelona	1.061	0.577																	
Galicia (1972)	0.788	0.751	0.015																
Galicia (1983)	3.052	0.494	0.056	0.153															
Gerona	0.014	2.522	0.801	0.574	2.246														
Meseta Central	3.003	0.008	0.677	0.856	0.596	2.598													
Vascos	6.433	0.365	2.129	2.467	2.316	5.670	0.242												
Vascos Fr.	6.701	1.647	3.580	3.869	3.691	6.236	1.402	0.781											
Españoles (Aleman.)	0.820	0.545	0.001	0.008	0.058	0.622	0.642	1.956	3.409										
Menorca																			
Andalucía																			
Barcelona																			
Galicia (1972)																			
Galicia (1983)																			
Gerona																			
Meseta Central																			
Vascos																			
Vascos Fr.																			
Españoles (Aleman.)																			

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

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

Las figuras 4.13 y 4.14 muestran la distribución de las frecuencias del alelo PGD^C en la cuenca mediterránea y en las poblaciones del centro y Norte de Europa, respectivamente.

En el Mediterráneo, el alelo PGD^C muestra una considerable amplitud de variación que oscila entre 0.001 (L'Aquila, Italia) y 0.160 (Oasis de Siwa, Egipto). En general, los valores más elevados (>0.040) se localizan en la zona más oriental (Oriente Próximo Y Grecia) y en algunos grupos norteafricanos (fig. 4.13), mientras que las frecuencias más bajas de PGD^C corresponden a algunas series pirenaicas y del centro de la Península Italiana.

Dentro del ámbito mediterráneo, la frecuencia de PGD^C de la serie de Menorca (PGD^C = 0.034) queda situada entre los valores bajos observados en la zona Central y Occidental de esta zona geográfica.

En el Centro y Norte de Europa (fig. 4.14), los valores de PGD^C son, en general, más bajos que en el área mediterránea, quedando comprendidos entre 0.000 y 0.037, con la única excepción de los lapones de Suecia que presentan una frecuencia alélica de 0.131.

Mediante el test de χ^2 se han comparado los resultados fenotípicos del sistema 6-PGD entre la muestra menorquina y las poblaciones que figuran en el cuadro 4.6. Las diferencias son significativas con los grupos centroeuropeos que presentan frecuencias inferiores a 0.020, así como con los lapones de Suecia con un valor de PGD^C de 0.131. Dentro del área mediterránea, la serie menorquina difiere estadísticamente con los grupos de valores mínimos (L'Aquila y Pirineos) y con las muestras de Oriente Próximo y del Norte de Africa caracterizadas por frecuencias elevadas de PGD^C.

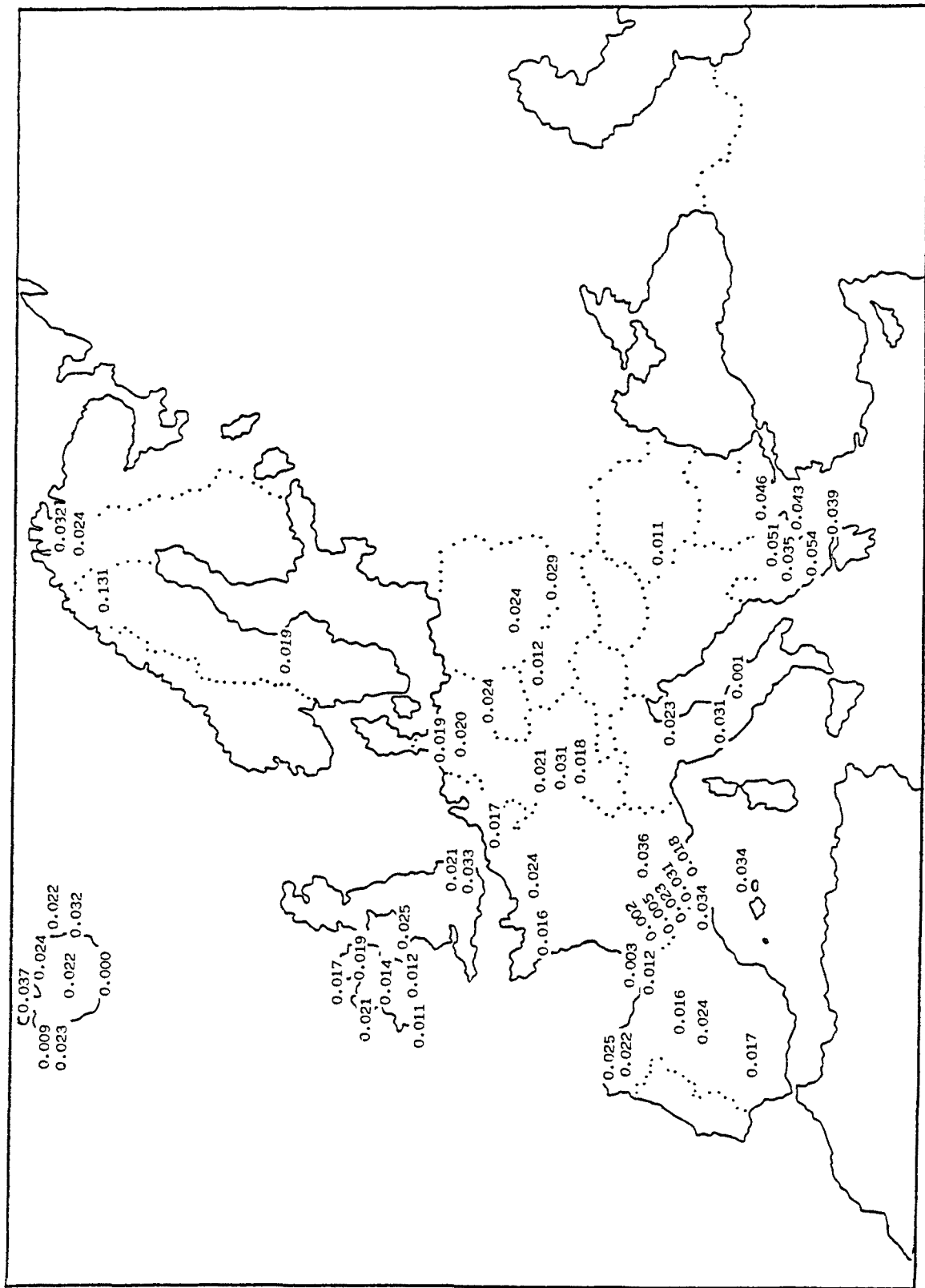


Figura 4.14 : Distribución del alelo PGD^C en diversas poblaciones europeas.

4.3.5 DISTRIBUCION MUNDIAL DEL SISTEMA 6-PGD

En la actualidad se dispone de bastantes datos sobre la distribución del polimorfismo 6-PGD, lo que permite algunas consideraciones sobre la repartición mundial de las variantes genéticas de este sistema. En el cuadro 4.8 se indican las frecuencias obtenidas por diversos autores para el alelo PGD^C en diversos grupos de población, agrupados por continentes, a excepción de las poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa que se hallan incluidas en el cuadro 4.6.

En Africa, los valores de PGD^C son, en conjunto, superiores a los encontrados en Europa, con rangos de variación que oscilan entre 0.000 y 0.169. Los valores más elevados corresponden a los Tuareg de Kel Kummer (0.164) y a los Nubios de Egipto (0.169), mientras que los más bajos se observan en Pigmeos (0.018), Khoisánidos (0.000-0.036) y algún grupo sudafricano.

El alelo PGD^C en Asia varía globalmente entre 0.000 (Vietnam y algunos grupos de la India) y 0.247 (Bhutan), destacándose las muestras de la India donde predominan los valores más bajos. Asimismo, dentro del continente asiático, cabe destacar las frecuencias extremas de las dos series de Bhutan que se separan claramente de los demás grupos asiáticos.

Los amerindios presentan frecuencias más bajas de PGD^C (0.000 - 0.039), con excepción de los Siriono de Bolivia que muestran uno de los valores más altos encontrados hasta la fecha en población mundial.

En Oceanía, el alelo PGD^C se caracteriza por presentar una gran amplitud de variación que oscila entre 0.016 (australianos de Cherrbourg) y 0.252 (Dani de la isla de Irian, en Nueva Guinea).

La figura 4.15 representa a lo largo de una escala vertical, la distribución del alelo PGD^C en siete amplias zonas continentales. El

POBLACION	N	PGD ^C	REFERENCIAS
Sudafrica. Nguni: Ndebele	174	0.106	Hitzeroth y Bender, 1980
Xhosa	500	0.139	Gordon et al., 1967
Zulu	304 ⁽¹⁾	0.104	Jenkins y Nurse, 1974
Zulu/Tonga	123	0.033	Jenkins y Nurse, 1974
Zulu	120 ⁽¹⁾	0.096	Hitzeroth y Bender, 1980
Swazi	90	0.061	Jenkins y Nurse, 1974
Swazi	69	0.058	Hitzeroth y Bender, 1980
Sotho: Norte (Pedi)	196	0.071	Jenkins y Nurse, 1974
Norte (Pedi)	275	0.073	Hitzeroth y Bender, 1980
Oeste (Tswana)	117	0.060	Jenkins y Nurse, 1974
Oeste (Tswana)	155 ⁽¹⁾	0.071	Hitzeroth y Bender, 1980
Sur	182	0.085	Jenkins y Nurse, 1974
Shangana-Tsonga	158 ⁽²⁾	0.098	Hitzeroth Y Bender, 1980
Venda	47	0.117	Hitzeroth Y Bender, 1980
Dama	52 ⁽³⁾	0.010	Jenkins et al., 1971
Dama	92 ⁽¹⁾	0.016	Nurse et al., 1976
KOISANIDOS. Sudafrica Sur			
San (Bosquimanos): Norte San !Kung	584	0.000	Jenkins y Nurse, 1974
Central San	295	0.015	Jenkins y Nurse, 1974
Kwengo (S.Angola)	58	0.000	Jenkins y Nurse, 1974
Khoikhoi (Hotentotes): Nama	160 ⁽²⁾	0.003	Jenkins y Nurse, 1974
Griqua	96	0.036	Jenkins y Nurse, 1974
Griqua	249 ⁽²⁾	0.010	Nurse y Jenkins, 1975
<u>ASIA ORIENTAL</u>			
<u>INDONESIA</u>			
Sumatra. Samosir. Batak	182	0.047	McDermid et al., 1973
Bali	316	0.038	Breguet et al., 1982
<u>MALASIA</u>			
Malayos	463	0.042	Luan Eng y Welch, 1972
Malayos	320	0.034	Yip et al., 1979
Chinos	493	0.040	Luan Eng y Welch, 1972
Chinos	302	0.035	Yip et al., 1979
Indios	430	0.028	Luan Eng y Welch, 1972
Indios	264	0.021	Yip et al., 1979
Singapur. Malayos	259	0.060	Blake et al., 1973
Singapur. Chinos	377	0.66	Blake et al., 1973

(1) Se encontraron 2 fenotipos variantes.

(2) Se encontró 1 fenotipo variante.

(3) Se encontraron 4 fenotipos variantes.

POBLACION	N	PGD ^C	REFERENCIAS
Borneo. Kadazans	284	0.019	Tan et al., 1979
Este. Dayak Land	132	0.045	Ganesan et al., 1976
Este. Dayak Sea	127	0.047	Ganesan et al., 1976
<u>TAILANDIA</u>			
	441	0.070	Giblett, 1969
Nordeste	1339	0.038	Tuchinda et al., 1968
Noroeste	970	0.043	Tuchinda et al., 1968
Centro	396	0.059	Tuchinda et al., 1968
Sur	480	0.041	Tuchinda et al., 1968
<u>VIETNAM</u>			
Sur	259	0.054	Bowman et al., 1971
Sur. Cham	55	0.027	Bowman et al., 1971
Sur. Khmer	220	0.041	Bowman et al., 1971
Sur. Rhades	106	0.005	Bowman et al., 1971
Sur. Sedang	272	0.018	Bowman et al., 1971
Sur. Stleng	111	0.000	Bowman et al., 1971
<u>FILIPINAS</u>			
Negrito	128	0.023	Omoto et al., 1978
<u>CHINA</u>			
Continente	117	0.073	Shih et al., 1968
Taiwan	111	0.059	Shih et al., 1968
<u>JAPON</u>			
Hiroshima y Nagashaki	4014	0.087	Satoh et al., 1977
Hokkaido	180	0.069	Giblett, 1969
Ainu	191	0.071	Tills et al., 1971
<u>SIBERIA</u>			
Península Tamir. Samoyedos. Yenisey	91	0.027	Sukernik et al., 1978
Península Tamir. Nganasans	264	0.043	Sukernik et al., 1978
<u>O R I E N T E M E D I O</u>			
<u>AFGANISTAN</u>			
Tajik	310	0.027	Goedde et al., 1977
Pushtu	210	0.024	Goedde et al., 1977
Hazara	174	0.106	Goedde et al., 1977
Usbek	124	0.020	Goedde et al., 1977
Kabul	280 ⁽¹⁾	0.045	Papiha et al., 1977
<u>IRAN</u>			
	132	0.015	Farhud et al., 1973

(1) Se encontró 1 fenotipo variante.

POBLACION	N	PGD ^C	REFERENCIAS
Kurdos. Baneh, Marivan	77	0.071	Lehmann et al., 1973
Kurdos. Sanandaj	106	0.028	Lehmann et al., 1973
Kurdos. (Irán e Irak)	182	0.047	Tills et al., 1971
<u>ARABIA SAUDI</u>			
Oeste	149	0.030	Saha et al., 1980
Sur	261	0.115	Marengo-Rowe et al., 1974
<u>KUWAIT</u>			
Suluba. Beduinos	52	0.058	Al-Nassar et al., 1981
Ajman. Beduinos	51	0.088	Al-Nassar et al., 1981
Kuwaities	86	0.081	Al-Nassar et al., 1981
<u>YEMEN</u>			
Sur. Arabes	255	0.110	Marengo-Rowe et al., 1967
<u>SUBCONTINENTE INDIO</u>			
<u>INDIA</u>			
<u>Norte de la India</u>			
Himachal Pradesh			
Distrito Chamba: Brahmins	40	0.012	Singh et al., 1982
Rajput-Gaddis	125	0.044	Singh et al., 1982
Scheduled castes	25	0.020	Singh et al., 1982
Pangwalas	112 ⁽²⁾	0.004	Singh et al., 1982
Gaddi-Rajput	70	0.021	Chahal et al., 1982
Gaddi-Brahmin	39	0.039	Chahal et al., 1982
Distrito Kangra: Rajput-Gaddis	73	0.021	Singh et al., 1982
Gaddi-Rajput	144	0.031	Chahal et al., 1982
Punjab.			
Punjabis	140	0.021	Papiha et al., 1972
Delhi			
Jains	88	0.017	Bhasin et al., 1981
Otros			
Arora	71	0.028	Blake et al., 1971
Brahmin	61	0.008	Blake et al., 1971
Khatri	78	0.006	Blake et al., 1971
Rajput	41	0.012	Blake et al., 1971
Vaish	63	0.032	Blake et al., 1971
Scheduled castes	85	0.024	Blake et al., 1971
Miscellaneous Hindus	32	0.047	Blake et al., 1971

(2) Se encontraron dos fenotipos variantes.

POBLACION	N	PGD ^C	REFERENCIAS
<u>Oeste de la India</u>			
Gujarat			
Gujaratis	498 ⁽¹⁾	0.015	Blake et al., 1970
Saurashtra. Vania Soni	100	0.005	Undevia et al., 1978
Gujarat. Vania Soni	83	0.018	Undevia et al., 1978
Surat. Vania Soni	82	0.000	Undevia et al., 1978
Total Vania Soni	265	0.002	Undevia et al., 1978
Maharashtra			
Bombay. Marathi	504	0.027	Blake et al., 1970
Parsis	418 ⁽¹⁾	0.026	Undevia et al., 1972
<u>Este de la India</u>			
Assam			
Assamese	136	0.014	Goedde et al., 1972
Khasi	43	0.047	Goedde et al., 1972
West Bengal			
Bengalis	271	0.020	Das et al., 1970
<u>Centro de la India</u>			
Madhya Pradesh			
Hindu	176	0.008	Papiha y Chhapparwal, 1973
Muslim	163 ⁽¹⁾	0.021	Papiha y Chhapparwal, 1973
Distrito Jhabna. Bhils	145	0.034	Papiha et al., 1978
<u>Sur de la India</u>			
Andhra Pradesh			
Sawara	126	0.000	Rao et al., 1978
Jatapu	154	0.000	Rao et al., 1978
Koya Dora	99	0.015	Veerraju et al., 1982
Konda Kammara	110	0.014	Veerraju et al., 1982
Tamil Nadu			
Madras: Brahmin	137	0.007	Ananthakrishnan y Kirk, 1979
Naicker	130	0.035	Ananthakrishnan y Kirk, 1969
Nadar	142	0.048	Ananthakrishnan, 1972
Reddier	148	0.007	Ananthakrishnan, 1972
Thevar	84	0.006	Ananthakrishnan, 1972
Nilgiri Hills: Irula	175	0.023	Saha et al., 1976
Kurumba	42	0.048	Saha et al., 1976
Toda	98	0.005	Saha et al., 1976
Kota	549	0.007	Ghosh et al., 1977

(1) Se encontró un fenotipo variante.

POBLACION	N	PGD ^C	REFERENCIAS
<u>Kerala</u>			
Anamalai Hills: Kadar	212 ⁽¹⁾	0.168	Saha et al., 1974
Brahmin	59	0.017	Saha et al., 1976
Nayar	142	0.042	Saha et al., 1976
Izhava	68	0.015	Saha et al., 1976
Scheduled castes	49	0.000	Saha et al., 1976
Muslim	125	0.016	Saha et al., 1976
Christan	161	0.012	Saha et al., 1976
Malayarayan	58	0.112	Saha et al., 1976
<u>CEILAN</u>			
Sinhalese	156	0.016	Roberts et al., 1972
<u>BANGLADESH</u>			
	200	0.040	Papiha et al., 1975
<u>BHUTAN</u>			
	95	0.247	Carter et al., 1968
	154	0.230	Mourant et al., 1968
<u>NEPAL</u>			
	136	0.096	Tills et al., 1971
<u>A M E R I C A</u>			
<u>AMERINDIOS</u>			
Florida. Seminola	364	0.000	Pollitzer et al., 1970
Bolivia: Chipaya	23	0.000	Quilici et al., 1970
Aymara	65 ⁽²⁾	0.020	Henke y Spieker, 1979
Siriono	108	0.236	Vergnes et al., 1976
Brasil: Macushi	499 ⁽³⁾	0.000	Neel et al., 1977
Macushi	184	0.000	Tanis et al., 1973
Xavante	181	0.000	Tashian et al., 1967
Brasil: Wapishana	615 ⁽⁴⁾	0.000	Neel et al., 1977
Dominica: Caribes	99 ⁽³⁾	0.000	Harvey et al., 1969
Guayana Francesa: Emerillon	55	0.000	Tchen et al., 1978
Wayampi	237	0.000	Tchen et al., 1978

(1) Se encontraron 16 fenotipos variantes.

(2) Se encontró un fenotipo variante.

(3) Se encontraron 2 fenotipos variantes.

(4) Se encontraron 12 fenotipos variantes.

POBLACION	N	PGD ^C	REFERENCIAS
Méjico: Lacandones	88	0.023	Bowman et al., 1966
Lacandones	62	0.000	Bowman et al., 1966
Maya. Yucatán	42	0.000	Ruffié et al., 1969
Perú: Quechua	235	0.006	Modiano et al., 1972
Indios	171	0.000	Modiano et al., 1969
Venezuela: Makiritare	185	0.000	Tanis et al., 1973
Makiritare	532 ⁽¹⁾	0.005	Weitkamp y Neel, 1970
Yanomama	283	0.002	Arends et al., 1967
Yanomama	956	0.000	Tanis et al., 1973
Piaroa	146	0.000	Tanis et al., 1973
Ticuna	1764	0.000	Neel et al., 1980
Kuiva	104	0.000	Tchen et al., 1979
Cayapo	136	0.000	Tanis et al., 1973
Canadá. Ojibwa: Wikwemikong	117 ⁽²⁾	0.039	Szathmary et al., 1974
Pikangikum	105	0.032	Szathmary et al., 1974
 <u>O C E A N I A</u>			
<u>AUSTRALIA</u>			
Norte. Aborígenes: Is. Elcho	618 ⁽³⁾	0.040	Blake y Kirk, 1969
Arnhem	624 ⁽⁴⁾	0.057	Blake y Kirk, 1969
Centro. Aborígenes	531	0.041	Blake y Kirk, 1969
Doomadagee	149	0.138	Kirk et al., 1971
Is. Mornington	149	0.044	Kirk et al., 1971
Cherbourg	187	0.016	Kirk et al., 1971
Territorio Norte	1514 ⁽⁴⁾	0.052	Kirk et al., 1971
 <u>NUEVA GUINEA. PAPUA</u>			
Highlands Este: Gahuku-Asaro-Bena Bena	181	0.086	Mourant et al., 1982
Kamano	138	0.083	Mourant et al., 1982
Yagaria	423	0.111	Mourant et al., 1982
Keigana	102	0.034	Mourant et al., 1982
Fore	110	0.082	Mourant et al., 1982
Agarave	49	0.163	Mourant et al., 1982
Highlands Este: Auyana	49	0.153	Mourant et al., 1982
Tairora	51	0.245	Mourant et al., 1982
Asaro	56	0.134	McLoughling et al., 1982b

- (1) Se encontraron 5 fenotipos variantes.
(2) Se encontró 1 fenotipo variante.
(3) Se encontraron 21 fenotipos variantes.
(4) Se encontraron 18 fenotipos variantes.

POBLACION	N	PGD ^C	REFERENCIAS
Distrito Morobe: Guhu-Samane	46	0.054	Booth et al., 1981
Weri	90	0.050	Booth et al., 1981
Distrito Madang: Mugil	82	0.116	Booth et al., 1982
Bilbil	44	0.046	Booth et al., 1982
Valle Gogol. Mabuso	35	0.043	Booth et al., 1982
Isla Karkar: Waskia	854	0.083	Booth et al., 1982
Takia	290	0.067	Booth et al., 1982
Highlands Oeste: Valle Jimi	385	0.125	Mourant et al., 1981
Murapin	415	0.055	Sinnett et al., 1970
Nueva Bretaña	76	0.204	Brewer et al., 1968
Is. Almirantazgo	183	0.205	Malcom et al., 1972
Provincia Salomon. Is. Buka	80	0.131	McLoughling et al., 1982a
Papua	780	0.097	Tills et al., 1971
<u>NUEVA GUINEA. IRIAN</u>			
Dani	258	0.252	Kirk et al., 1973
<u>ISLAS CAROLINAS</u>			
Oeste	382	0.062	Blake et al., 1973
<u>ISLAS SALOMON</u>			
Is. Ndemi. Santa Cruz	349	0.181	Mazzur y Blake, 1981
<u>SAMOA</u>			
Samoyanos (Nueva Zelanda)	101	0.124	Booth et al., 1977

análisis de dicha figura pone de manifiesto que:

1.- Las frecuencias más bajas de PGD^C corresponden mayoritariamente a las poblaciones de Europa, la India y, en particular, a los Amerindios entre los cuales muchos grupos carecen de dicho alelo.

2.- En el extremo de valores más elevados (> 0.20) se sitúan poblaciones tan dispares como las de Bhutan (Asia), algunos grupos de Nueva Guinea y los amerindios Siriono de Bolivia.

3.- Los rangos de variación de PGD^C correspondientes a todas las zonas geográficas quedan en mayor o menor grado solapados, encontrándose la mayor dispersión en las poblaciones de Oceanía.

Al observar la distribución mundial del alelo PGD^C, cabe mencionar la hipótesis de Mourant et al. (1976) de que las frecuencias más altas corresponden a poblaciones que viven a gran altitud, lo que podría reflejar una cierta ventaja selectiva de este alelo en estos ambientes. Sin embargo, esta consideración que se apoya en los datos concernientes a algunas poblaciones de Abisinia y de Bhutan, no es consistente con los valores elevados de los lapones de Suecia y de otras poblaciones de Oceanía (Beckman, 1978).

Además de los fenotipos normales, en determinados grupos poblacionales aparecen otros alelos con frecuencias, a veces, lo suficientemente altas como para constituir un polimorfismo en ciertas áreas aisladas. Así el gel PGD^{Elcho} se presenta con valores del 1-5 % en ciertos grupos de Aborígenes Australianos (Blake y Kirk, 1969), el alelo PGD^{Richmond} aparece con frecuencias del 1-4 % en algunas poblaciones sud-africanas (Jenkins y Nurse, 1974), y el PGD^{Kadar} alcanza un valor del 4 % en el grupo tribal de Kadar de la India (Saha et al., 1974).

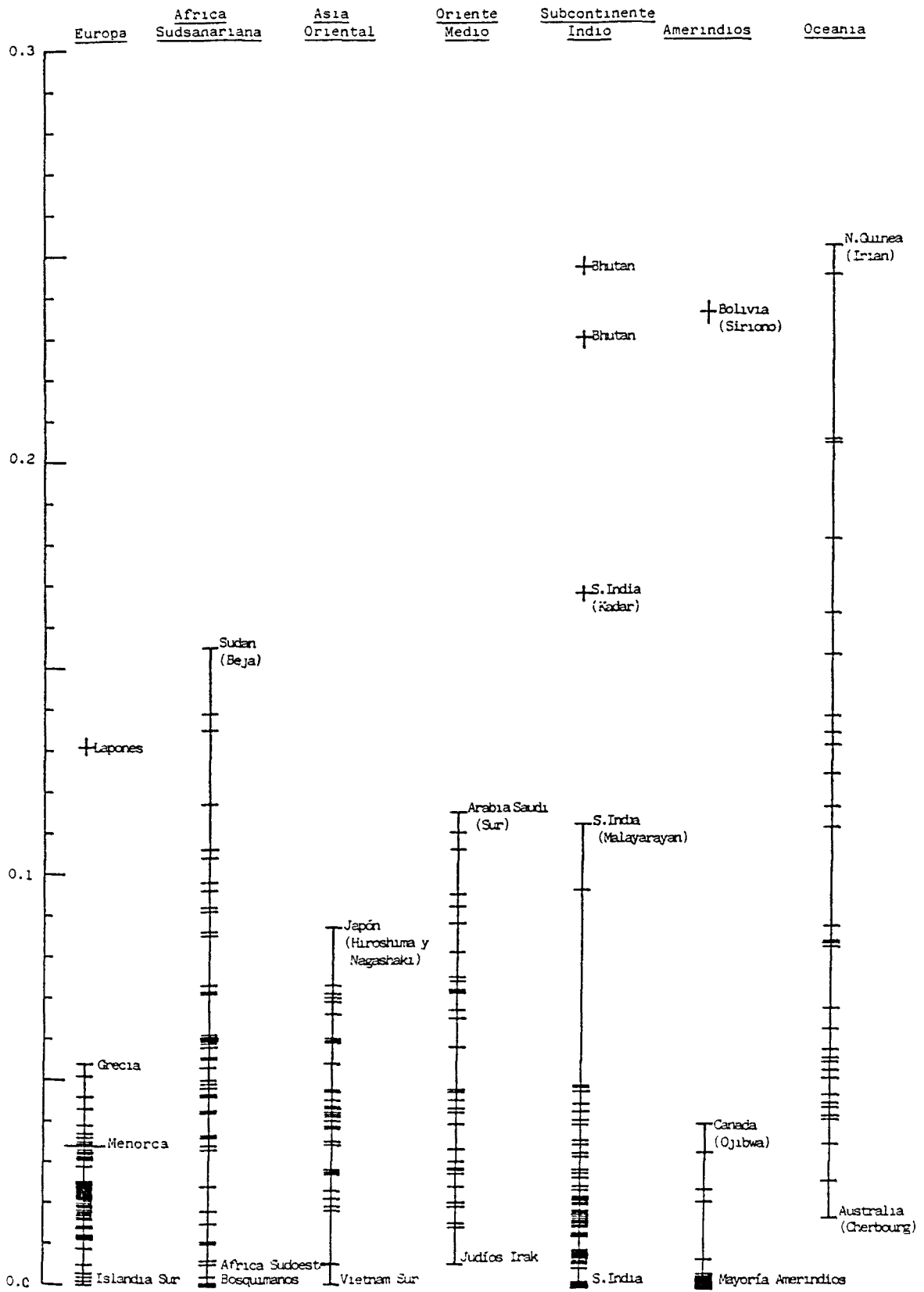
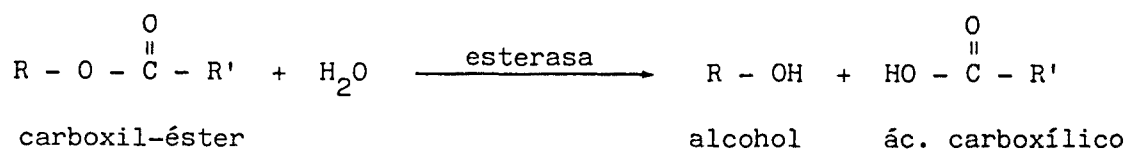


Figura 4.15 : Distribución mundial del alelo PGD^C.

4.4. ESTERASA D (EsD; EC 3.1.1.1)

4.4.1. CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES Y GENETICAS

En eritrocitos humanos se han descrito cuatro tipos de esterases no específicas: A (con tres isoenzimas A₁, A₂ y A₃), B, C y D, que difieren entre sí en sus propiedades electroforéticas, en la especificidad por el sustrato y en sus características de inhibición (Tashian, 1969; Hopkinson et al., 1973). Todas ellas comparten con la acetilcolinesterasa de las membranas eritrocitarias (ACHE) y con la anhidrasa carbónica, la capacidad de hidrolizar enlaces carboxil-éster:



La esterasa D, a diferencia de las otras esterases eritrocitarias, reconoce como sustrato a los ésteres de 4-metilumbeliferona, pero no a los de naftol y, además, es la única que muestra polimorfismo genético en poblaciones humanas ya que entre las otras tres, sólo se han encontrado dos variantes fenotípicas raras de la esterasa A (Tashian, 1969).

La presencia de la esterasa D parece ser común en los tejidos humanos. Los isoenzimas EsD han sido observados en extractos acuosos de diferentes tejidos (leucocitos, corazón, hígado, bazo, riñón, pulmón, cerebro, gónadas, intestino, músculo esquelético, etc.). Estudios en placentas e hígados fetales han demostrado que los isoenzimas EsD son detectables en los primeros estadios del desarrollo embrionario (8 semanas) estando totalmente desarrollada su secreción en el momento del nacimiento (Hopkinson et al., 1973). El papel fisiológico de este enzima no está, hasta el momento, totalmente esclarecido (Coates et al., 1975).

El polimorfismo de la esterasa D fue descubierto por Hopkinson et al. (1973) mediante electroforesis de hemolizados en gel de almidón, empleando para el revelado de las bandas isoenzimáticas ésteres de compuestos fluorogénicos.

La utilización de dicha técnica ha permitido la detección de tres variantes fenotípicas comunes EsD-1, EsD2-1 y EsD-2, cuyas imágenes electroforéticas se esquematizan en la figura 4. 16.

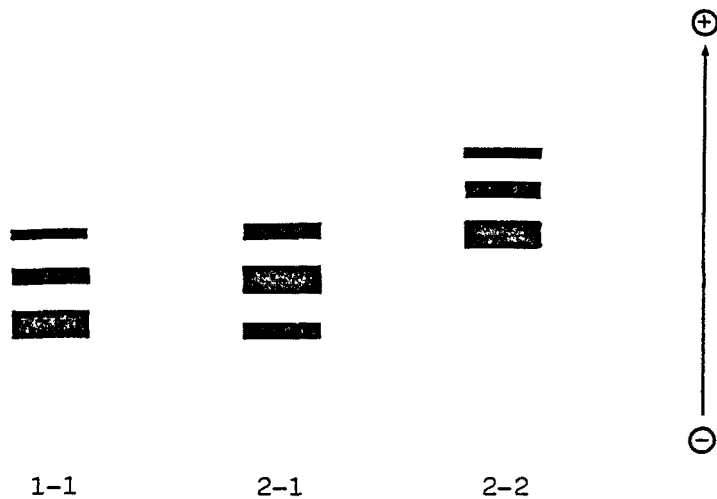


Figura 4.16: Esquema de los fenotipos comunes de la esterasa D.

Los fenotipos EsD-1 y EsD-2 muestran tres bandas electroforéticas de intensidad decreciente en sentido anódico, presentando, en conjunto, los isoenzimas EsD-2 mayor movilidad que los de EsD-1. El fenotipo EsD2-1 tiene también tres bandas, las dos extremas con la misma movilidad que las bandas principales de EsD-1 y EsD-2, y la intermedia de mayor intensidad.

Desde el punto de vista genético, los análisis familiares han demostrado que los tres fenotipos EsD están controlados por dos alelos codominantes EsD^1 y EsD^2 . Mediante estudios de hibridación somática el locus correspondiente a la EsD parece estar situado en el cromosoma 13 humano (Heyningen et al., 1975; Bender y Grzeschik, 1976). Por otro lado, los datos existentes sobre la distribución de las frecuencias EsD^1

y EsD² ponen de manifiesto una notable variación entre las poblaciones humanas.

Además de los alelos EsD¹ y EsD² se han detectado, asimismo mediante electroforesis, otros alelos raros tales como EsD³ (Bender y Frank, 1974), EsD^{3N} (Omoto et al., 1978), EsD^{3.1} (Suzuki et al., 1978), EsD⁴ (Berg et al., 1976), EsD^{Ma} (Hitzeroth et al., 1976), EsD⁶ (Radam et al., 1980) y EsD^{Cph} (Dissing y Eriksen, 1984). También se ha descrito la existencia de un alelo "silente", EsD⁰, (Marks et al., 1977; Sparkes et al., 1979; Koziol y Stepien, 1980) cuya presencia puede ser puesta de manifiesto mediante el análisis cuantitativo de la actividad enzimática. La frecuencia de todos estos alelos es muy pequeña por lo que su contribución a la diversidad genética de las poblaciones es muy reducida.

Recientemente, el empleo de técnicas de electroforesis de alto voltaje en agarosa y de isoelectroenfoque en poliacrilamida (PAGIF), ha demostrado la heterogeneidad del fenotipo EsD-2. Este puede subdividirse en dos proteínas diferentes codificadas por dos genes alélicos EsD² y EsD⁵ (Martin et al., 1979; Olaisen et al., 1981). El hecho de que el nuevo alelo EsD⁵ se presente con frecuencias superiores al 1 %, viene a incrementar el interés del sistema esterasa D como marcador genético en estudios poblacionales. Asimismo, mediante técnicas de isoelectroenfoque, se ha descrito la presencia de otro alelo polimórfico EsD⁷ en población japonesa (Nishigaki y Itoh, 1984).

4.4.2. METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio.

La separación e identificación de los fenotipos EsD se ha llevado a cabo mediante electroforesis horizontal en gel de almidón según la técnica de Harris y Hopkinson (1976) con ligeras modificaciones (Vergnes et al., 1980). Dicha técnica posibilita la separación simultánea, en el misma migración, de las variantes isoenzimáticas de la fosfatasa ácida.

A.1. Soluciones tampón empleadas.

Tampón citrato-fosfato, pH 5.9 (cubetas)

Citrato trisódico (2.H ₂ O)	44.10 g
NaH ₂ PO ₄ .2H ₂ O)	33.81 g
EDTA (Na ₂)	1.86 g
Agua destilada c.s.p.	1000 ml

Tampón del gel

Tampón cubetas (pH 5.9) diluído 1/100.

Tampón acetato 0.05 M, pH 5.2 (revelado EsD)

Acetato de sodio	4.1 g
Agua destilada c.s.p.	1000 ml
Ajustaar a pH 5.2 con ácido acético puro	

A.2. Preparación del gel.

Los geles se elaboraron de modo análogo a los de la adenosindeaminasa, añadiendo inmediatamente antes de verter el almidón en el mol

de, una cantidad de mercaptoetanol equivalente al 4 % con respecto al volumen total del gel.

A.3. Procedimiento de la electroforesis.

Rectángulos de papel Whatman N° 3 , de 0.5 x 0.7 cm, se empan en los hemolizados y se insertan en el gel a 8 cm del extremo catódico. La migración electroforética se realizó a 3.5 V/cm, durante 16 horas y a una temperatura de 4 °C.

A.4. Revelado.

Las zonas de actividad EsD se revelan aprovechando la capacidad de este enzima para hidrolizar ésteres de metilumbeliferil produciendo un compuesto fluorescente detectable mediante luz ultravioleta. Dicha reacción se halla esquematizada en la figura 4.17.

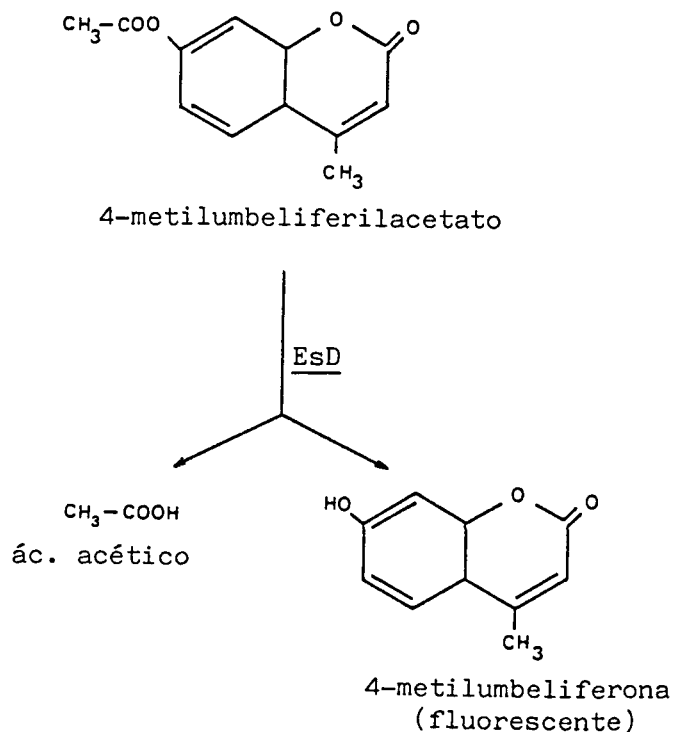


Figura 4.17: Reacciones enzimáticas que tienen lugar en el proceso de revelado de los isoenzimas de la EsD.

Una vez finalizado el período de migración electroforética, se corta el gel horizontalmente por la mitad y se prepara la solución reveladora. Para ello, se disuelven 4.5 mg de 4-metilumbeliferilacetato (Sigma) en 1 ml de acetona, y se mezcla con 10 ml de tampón acetato pH 5.2. Esta solución se vierte sobre el papel de filtro que cubre la cara interna de una de las mitades del gel. Se incuba a temperatura ambiente durante 10-15 minutos y se examinan, bajo una lámpara de luz UV, las bandas fluorescentes de actividad EsD. Los fenotipos EsD-1, EsD2-1 y EsD 2, se identifican tal como se muestra en la figura 4.18.

B. Métodos estadísticos.

Las frecuencias de los alelos EsD^1 y EsD^2 y sus desviaciones típicas han sido calculadas mediante las fórmulas indicadas en la página 18.

Figura 4.18: Fenotipos EsD mediante electroforesis en gel de almidón.

4.4.3. RESULTADOS

El cuadro 4.9 muestra los resultados del análisis electroforético de los isoenzimas EsD en la serie menorquina. En él se incluyen los valores fenotípicos observados y esperados así como las frecuencias de los alelos EsD¹ y EsD² con sus correspondientes desviaciones típicas.

Entre los individuos estudiados se ha identificado la presencia de los tres fenotipos comunes, no habiéndose detectado ningún fenotipo EsD raro.

La valoración estadística de las diferencias entre las frecuencias empíricas y teóricas, mediante el test de χ^2 , indica que la serie menorquina se ajusta a las condiciones exigidas por la ley de Hardy Weinberg.

Cuadro 4.9 : EsD. Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.	Fr. Esp.	χ^2
1-1	280 (74.07 %)	282.02 (74.61 %)	0.0144
2-1	93 (24.60 %)	88.97 (23.54 %)	0.1828
2-2	5 (1.32 %)	7.02 (1.85 %)	0.5795
Total	378	378.00	0.7767*

Frecuencias génicas

EsD ¹	0.8638	±	0.0125
EsD ²	0.1362	±	0.0125

* $\chi^2 = 0.7767$, $P = 0.50 - 0.30$, para 1 g.d.l.

4.4.4 COMPARACIONES

Los datos obtenidos para el sistema EsD en diversas poblaciones circunmediterráneas y del Centro y Norte de Europa se hallan indicados en el cuadro 4.10. Asimismo en dicho cuadro figuran los resultados de la comparación de cada una de estas series con la muestra de Menorca. Las frecuencias de los alelos EsD¹ y EsD² se han calculado a partir de los tres fenotipos comunes descontándose, en su caso, los fenotipos atípicos del total muestral.

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

Las investigaciones de que se dispone sobre el polimorfismo EsD en la Península Ibérica se reducen a cinco muestras españolas (incluyendo Menorca), una portuguesa y una de vascos franceses (cuadro 4.10). La distribución peninsular de los valores EsD¹ se halla representada en la figura 4.19.

La variación de las frecuencias del alelo EsD¹ en las muestras consideradas es muy reducida, oscilando entre 0.826, en Portugal, y 0.910 en vascos franceses.

El valor obtenido en Menorca (EsD = 0.864) resulta relativamente bajo con respecto a otros grupos de población española, si bien queda incluido dentro del rango de variación peninsular.

La uniformidad de los valores españoles queda confirmada mediante la prueba de homogeneidad de la serie global formada por las cinco muestras española ($\chi^2 = 5.046$; $P = 0.80 - 0.70$; 8 g.d.l.). Asimismo se observa homogeneidad si se incluye la serie de vascos franceses ($\chi^2 = 9.607$; $P = 0.50 - 0.30$; 10 g.d.l.). Por otro lado, cabe señalar que el valor encontrado en la muestra portuguesa resulta ser

Cuadro 4.10: Polimorfismo EsD en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	fenotipos		Esd ¹	Esd ²	X ² _(HW)	X ² _(comp.)	REFERENCIAS
		1-1	2-1					
<u>ALEMANIA</u>								
Freiburg	185 ⁽¹⁾	147	34	3	0.891	0.109	0.30	Bender y Frank, 1974
Hamburg	408	318	84	6	0.882	0.118	0.03	Benkmann y Goedde, 1974
Colonia	1082	844	223	15	0.883	0.117	0.00	Köster et al., 1975
Berlin	545	428	107	10	0.883	0.117	1.17	Martin y Ott, 1975
Bonn	562 ⁽¹⁾	448	103	10	0.890	0.110	1.79	Rittner y Müller, 1975
Rheinland-Pfalz	110	90	19	1	0.905	0.095	0.00	Walter et al., 1977
<u>BELGICA</u>								
Belgas	166	133	31	2	0.895	0.105	0.02	Papiha y Nahar, 1977
Liège	500	369	128	3	0.866	0.134	5.31	Brocteur et al., 1980
<u>DINAMARCA</u>								
Copenhague	1392	1118	259	15	0.896	0.104	0.00	Sorensen y Fenger, 1976
<u>ESPAÑA</u>								
Barcelona	440	342	92	6	0.882	0.118	0.00	Moreno y Moral, 1983
Galicia	543	432	104	7	0.891	0.109	0.07	Caeiro et al., 1982
Galicia	1086 ⁽¹⁾	838	232	15	0.879	0.121	0.05	Carracedo y Concheiro, 1983
Gerona	290	224	60	6	0.876	0.124	0.68	Moreno y Moral, 1983
Menorca	378	280	93	5	0.864	0.136	0.77	Presente estudio
<u>FINLANDIA</u>								
Finlandeses (N.Suecia)	317	269	47	1	0.923	0.077	0.50	Beckman y Beckman, 1977
<u>FRANCIA</u>								
Lille	114	87	26	1	0.877	0.123	0.02	Vergnes et al., 1980
Strasbourg	112	90	22	0	0.902	0.098	0.07	Vergnes et al., 1980
Paris	525	416	101	8	0.889	0.111	0.42	Seger, 1977

POBLACION	N	fenotipos			Esd ¹	Esd ²	X ² (HW)	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
		1-1	2-1	2-2					
Rennes	413	320	86	7	0.879	0.121	0.19	1.73 (2 g.l.)	De Bosschere et al., 1979
Vascos	184	154	27	3	0.910	0.090	0.10	7.28 (2 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Toulouse	336	255	77	4	0.874	0.126	0.46	0.32 (2 g.l.)	Vergnes et al., 1980
<u>GRECIA</u>									
Griegos	111	65	23	3	0.869	0.131	0.07	1.62 (2 g.l.)	Tsiakalos et al., 1981
Isla Alonissos	279	248	31	0	0.944	0.056	0.01	22.33 (1 g.l.)	Tsiakalos et al., 1981
<u>HOLANDA</u>									
Leiden	1018	748	252	18	0.859	0.141	0.37	0.35 (2 g.l.)	Ebell-Struijk et al., 1976
<u>INGLATERRA</u>									
Londres	867	705	154	8	0.902	0.098	0.02	8.36 (2 g.l.)	Hopkinson et al., 1973
Londres	399	312	84	3	0.887	0.113	1.08	2.12 (2 g.l.)	Welch y Lee, 1974
Británicos	774	611	151	12	0.887	0.113	0.57	3.98 (2 g.l.)	Parkin y Adams, 1975
Nordeste Inglaterra	583	448	126	9	0.877	0.123	0.00	1.21 (2 g.l.)	Papiha y Nahar, 1977
Sudeste Inglaterra	906	711	182	13	0.885	0.115	0.12	3.23 (2 g.l.)	Papiha y Nahar, 1977
Northumberland	128	107	19	2	0.910	0.090	0.05	5.28 (2 g.l.)	Cartwright et al., 1976
Sudoeste Escocia	829	673	149	7	0.902	0.098	0.16	7.95 (2 g.l.)	Cartwright et al., 1976
Holy Island	126	102	22	2	0.897	0.103	0.00	2.75 (2 g.l.)	Cartwright et al., 1976
Hartlepool	1050	839	201	10	0.895	0.105	0.28	5.59 (2 g.l.)	Cartwright et al., 1976
Isla de Wight	1505	1197	288	20	0.891	0.109	0.32	5.61 (2 g.l.)	Cartwright et al., 1976
Nottingham	1044	815	211	18	0.892	0.118	1.01	3.36 (2 g.l.)	Cartwright et al., 1976
Cumbria	67	51	15	1	0.873	0.127	0.00	0.12 (1 g.l.)	Cartwright et al., 1976
Isla de Man	320	226	89	5	0.845	0.155	1.29	1.04 (2 g.l.)	Cartwright et al., 1976
<u>IRLANDA</u>									
Sur	186	144	38	4	0.876	0.124	0.05	1.66 (2 g.l.)	Welch y Lee, 1974
<u>ITALIA</u>									
Toscana	500(1)	365	125	9	0.857	0.143	0.20	0.63 (2 g.l.)	Bargagna et al., 1975
Liguria	105	78	25	2	0.862	0.138	0.00	0.22 (2 g.l.)	Ebell-Struijk et al., 1976

POBLACION	N	fenotipos			ESD ¹	ESD ²	X ² (HW)	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
		1-1	2-1	2-2					
Alpes	90	81	9	0	0.950	0.050	0.00	10.45 (1 g.l.)	Papiha y Nahar, 1977
Milán	549	413	124	12	0.865	0.135	0.55	1.34 (2 g.l.)	Ranzani et al., 1978
Roma	540	380	147	13	0.840	0.160	0.07	2.34 (2 g.l.)	Ranzani et al., 1978
Sur	64	49	14	1	0.875	0.125	0.00	0.18 (1 g.l.)	Ranzani et al., 1978
Delta del Po	1084	813	249	22	0.865	0.135	0.33	1.11 (2 g.l.)	Beretta et al., 1981
L'Aquila	439	313	119	7	0.849	0.151	1.30	0.81 (2 g.l.)	Corbo et al., 1981
<u>NORUEGA</u>									
Noruegos	217	173	39	5	0.887	0.113	2.29	4.10 (2 g.l.)	Olaisen et al., 1976
<u>POLONIA</u>									
Wrocklaw	1219 ⁽²⁾	1030	178	9	0.919	0.081	0.18	21.34 (2 g.l.)	Dobosz, 1983
<u>PORTUGAL</u>									
Distrito Porto	778	530	225	23	0.826	0.174	0.02	5.81 (2 g.l.)	Amorim y Siebert, 1982
<u>SUECIA</u>									
Västerbotten	200	167	32	1	0.915	0.085	0.01	6.63 (1 g.l.)	Beckman y Beckman, 1977
Tornedalen	200	169	30	1	0.920	0.080	0.00	8.20 (1 g.l.)	Beckman y Beckman, 1977
<u>SUIZA</u>									
Suizos	744	558	174	12	0.867	0.133	0.14	0.33 (2 g.l.)	Pflugshaupt et al., 1976
<u>LAPONES</u>									
Lapland	136	80	46	10	0.757	0.243	0.86	18.93 (2 g.l.)	Weich y Lee, 1974
Noruega	196	152	38	6	0.872	0.128	3.26	3.78 (2 g.l.)	Olaisen et al., 1976
Suecia	219	195	22	2	0.940	0.059	0.07	19.10 (1 g.l.)	Beckman y Beckman, 1977
<u>ISRAEL</u>									
Judios Ashkenazi	235	192	39	4	0.900	0.100	1.43	5.55 (2 g.l.)	Golan et al., 1977
Judios Norte-Africa	226	183	40	3	0.898	0.102	0.23	3.94 (2 g.l.)	Golan et al., 1977
Judios Irán	70	53	16	1	0.871	0.129	0.03	0.08 (1 g.l.)	Golan et al., 1977
Judios Turquía	138	105	30	3	0.870	0.130	0.24	0.88 (2 g.l.)	Golan et al., 1977

POBLACION	N	fenotipos			Esd ¹	Esd ²	X ² (HW)	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
		1-1	2-1	2-2					
Judíos Egipto	57	43	13	1	0.868	0.132	0.00	0.05 (1 g.l.)	Golan et al., 1977
Judíos Balkan	113 (1)	85	23	4	0.862	0.138	2.16	4.79 (2 g.l.)	Golan et al., 1977
Judíos Irak	213	144	62	7	0.822	0.178	0.01	4.44 (2 g.l.)	Golan et al., 1977
Judíos Yemen	156	99	48	9	0.788	0.212	0.94	11.67 (2 g.l.)	Golan et al., 1977
Arabes Israel	221	141	69	11	0.794	0.206	0.45	11.33 (2 g.l.)	Golan et al., 1977
<u>EGIPTO</u>									
El Cairo	250	147	87	16	0.762	0.238	0.41	22.22 (2 g.l.)	Goedde et al., 1980
Nubios	154	91	45	18	0.737	0.263	9.34	31.62 (2 g.l.)	Bertin et al., 1978

(1) Se encontró un individuo de fenotipo EsD: 3-1, no contabilizado en el cálculo de las frecuencias génicas.

(2) Se encontraron dos individuos de fenotipos EsD: 1-0 y EsD: 2-0, respectivamente, no contabilizados en el cálculo de las frecuencias génicas.

* Las variantes se han añadido al grupo menos numeroso.

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

Nivel de significación 0.05, para 1 g.l., X² = 3.84.

significativamente más bajo que los restantes, y su inclusión en la serie global hace que las diferencias sean significativas ($\chi^2 = 42.397$; $P < 0.001$; 12 g.d.l.).

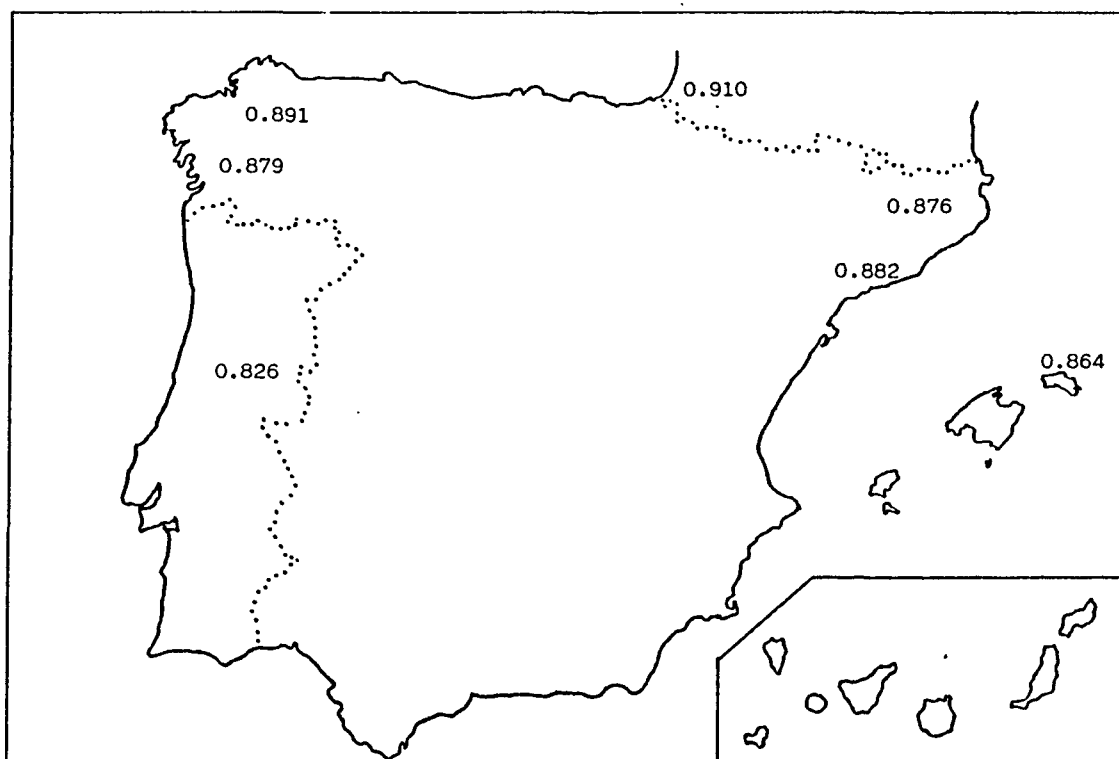


Figura 4.19: Distribución del alelo EsD¹ en poblaciones de la Península Ibérica.

Los resultados de la comparación, mediante el test de χ^2 , entre los grupos peninsulares, dos a dos (cuadro 4.11) reflejan la mencionada homogeneidad de las muestras españolas y la posición extrema de la serie de Portugal. La serie de Menorca difiere significativamente del grupo de vascos franceses cuya frecuencia de EsD¹ representa el extremo superior de la variabilidad de dicho alelo en las poblaciones consideradas.

Cuadro 4.11: EsD. Test de homogeneidad entre distintas series de la Península Ibérica.

Barcelona	1.586					
Galicia (1982)	3.964	0.490				
Galicia (1983)	1.721	0.069	1.210			
Gerona	1.870	0.538	1.092	0.557		
Vascos Fr.	7.280	3.290	1.938	4.377	2.922	
Portugal	5.812	13.596	21.906	21.120	8.463	17.527

	Menorca	Barce- lona	Galicia (1982)	Galicia (1983)	Gerona	Vascos Fr.
--	---------	----------------	-------------------	-------------------	--------	------------

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

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

La distribución geográfica de los valores EsD^1 en la Cuenca del Mediterráneo y en el Centro y Norte de Europa, se hallan representadas, respectivamente, en las figuras 4.20 y 4.21.

Con respecto al Mediterráneo, cabe señalar la falta casi total de estudios realizados en poblaciones norteafricanas, lo cual condiciona una visión limitada de la repartición del sistema EsD en esta zona geográfica (fig. 4.20). Los valores de EsD^1 de que se dispone muestran un rango de variación que oscila entre 0.762 en El Cairo (Egipto) y 0.950 en el Norte de Italia, quedando la frecuencia de la serie menorquina ($EsD^1 = 0.864$) claramente incluida dentro del ámbito de variación mediterráneo.

En las poblaciones del Centro y Norte de Europa, los valores que delimitan la variación del alelo EsD¹ corresponden curiosamente a dos series de lapones con frecuencias de 0.757 (Lapland, Welch y Lee, 1974) y 0.940 (Lapones de Suecia, Beckman y Beckman, 1977), no encontrándose una razón lógica que explique estas diferencias (Beckman y Beckman, 1977). En el resto de las poblaciones consideradas, las frecuencias de EsD¹ son, en general, bastante uniformes estando la mayoría de ellas comprendidas entre 0.85 y 0.90.

Mediante el test de χ^2 se han evaluado las diferencias entre la serie menorquina y otras poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa, indicándose en el cuadro 4.10 los resultados obtenidos. En el área mediterránea, se observan diferencias estadísticas con las tres series que presentan las frecuencias más bajas (< 0.80) de EsD¹ (Egipto y dos series de Israel), así como con las muestras que presentan los valores más elevados (> 0.90) (Norte de Italia y la isla de Alonissos en Grecia). Entre las poblaciones del Centro y Norte de Europa, Menorca difiere significativamente con las dos series antes citadas de Lapones, así como con otros grupos cuyas frecuencias de EsD¹ son superiores a 0.90.

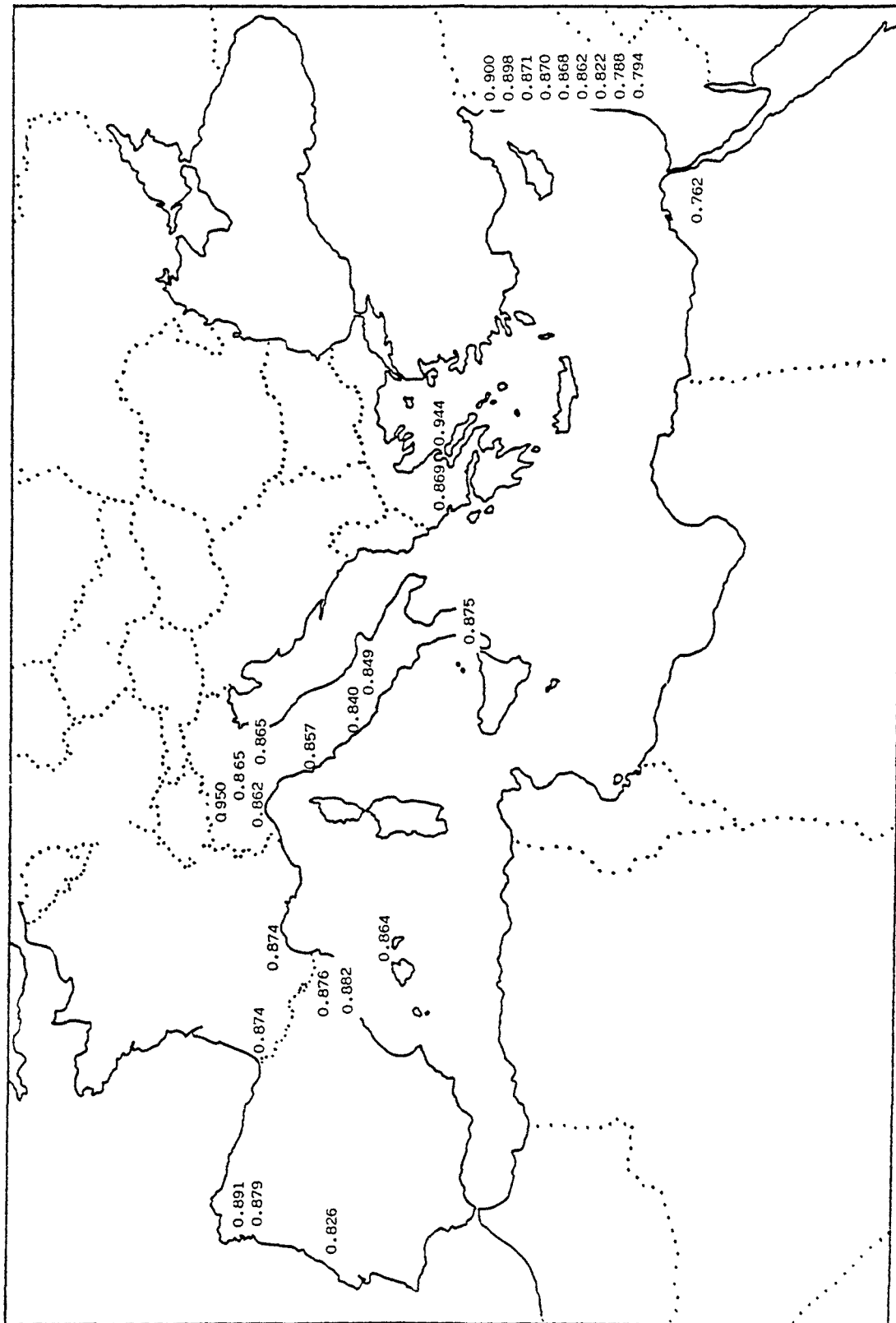


Figura 4.20 : Distribución del alelo Esd^1 en diversas poblaciones mediterráneas.

4.4.5 DISTRIBUCION MUNDIAL DEL SISTEMA EsD

En el cuadro 4.12 se indican las frecuencias del alelo EsD¹ en diversos grupos de población agrupados por continentes. Estos datos, junto con los incluidos en el cuadro 4.10 correspondientes a la cuenca del Mediterráneo y al Centro y Norte de Europa, completan la distribución mundial de dicho alelo.

El análisis de los datos existentes pone de manifiesto que los alelos EsD¹ y EsD² se encuentran en todas las poblaciones, a excepción de un grupo de amerindios (los Moro del Paraguay) y tres series de Nueva Guinea, en los que el alelo EsD² está ausente. Asimismo, puede observarse que en la mayoría de las poblaciones consideradas, el alelo EsD¹ es el que presenta frecuencias más elevadas. Valores de EsD¹ inferiores al 50 % únicamente se han observado en dos tribus de amerindios del norte de Brasil (Parakanan y Kraho) y en la muestra de Kadazan de Borneo.

En el continente africano, los valores de EsD¹ muestran una variación global que oscila entre 0.737 (Nubios de Egipto) y 0.973 (Bantús del Camerún). En la mayoría de las poblaciones africanas se aprecia un predominio de valores altos (> 0.90), superiores a los observados en Europa.

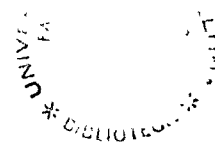
Los amerindios manifiestan una enorme variabilidad, desde 0.365 (Parakanan, norte de Brasil) hasta 1.00 (Moro, Paraguay). Esta amplia dispersión tal vez sea atribuible al reducido tamaño de algunas muestras o al alto grado de aislamiento de muchos de los grupos estudiados.

Dentro del continente asiático se pueden distinguir las poblaciones del Extremo Oriente de las del oriente Medio, con frecuencias de EsD¹ comprendidas entre 0.472 y 0.779, y entre 0.783 y 0.897, respectivamente. Los grupos del subcontinente indio muestran una gran amplitud de variación, cuyos márgenes se hallan situados entre 0.538 y 0.978.

Cuadro 4.12 : Frecuencias de EsD¹ en distintos grupos poblacionales.

POBLACION	N	EsD ¹	REFERENCIAS
<u>A F R I C A</u>			
<u>AFRICA CENTRAL</u>			
Gambia. Negros	734	0.916	Welch y Lee, 1974
Nigeria. Yomba	64	0.938	Ojikutu et al., 1977
Camerún. Negros	92	0.946	Welch y Lee, 1974
Camerún. Bantus. Tikar	283	0.973	Goedde et al., 1979
Golfo de Guinea. Tofinu	100	0.935	Spedini et al., 1980
Uganda. Negros	209	0.890	Papiha y Nahar, 1977
Burundi. Tutsis (Ruanda)	245	0.753	Le Gall et al., 1982
Burundi. Tutsis	468	0.740	Le Gall et al., 1982
Burundi. Bantu Hutus	363	0.836	Le Gall et al., 1982
Burundi. Bantu (Zaire)	90	0.917	Le Gall et al., 1982
Tanzania. Bantu Sukuma	145	0.872	Roberts y Papiha, 1978
PIGMEOS. Aka	438	0.816	Vergnes et al., 1979
<u>AFRICA SUDOESTE</u>			
Kwanyama	115	0.961	Marks et al., 1977
Ndonga	98	0.954	Marks et al., 1977
Kwambi	76*	0.880	Marks et al., 1977
Mbalantu	56	0.920	Marks et al., 1977
Kwalundhi	60	0.942	Marks et al., 1977
Ngandjera	56	0.920	Marks et al., 1977
Nkolonkadhi	29	0.948	Marks et al., 1977
Namibia	57	0.895	Palmhert-Keller et al., 1983
<u>AFRICA SUR</u>			
Bantu	180	0.972	Blake, 1976
Sudafrica. Bantu Xhosa	276	0.953	Weissmann, 1983
<u>A M E R I C A</u>			
<u>ESQUIMALES</u>			
Canadá	336	0.708	Cox et al., 1978
<u>AMERINDIOS</u>			
Brasil Norte. Macushi	498	0.687	Neel et al., 1977
Brasil Norte. Wapishana	613	0.798	Neel et al., 1977
Brasil Norte. Makiritare	69	0.768	Mestriner et al., 1976
Brasil Norte. Yanomama	419	0.857	Mestriner et al., 1976
Brasil Norte. Parakanan	37	0.365	Mestriner et al., 1976
Brasil Norte. Gorotire	163	0.561	Mestriner et al., 1976

* Se encontró un individuo de fenotipo EsD: 0.



POBLACION	N	EsD ¹	REFERENCIAS
Brasil Norte. Kraho	146	0.469	Mestriner et al., 1976
Brasil Sur. Caingang	74	0.655	Mestriner et al., 1976
Chile Sur. Mapuche	51	0.824	Mestriner et al., 1976
Guayana Francesa. Emerillon	55	0.700	Tchen et al., 1978
Guayana Francesa. Wayampi	238	0.844	Tchen et al., 1978
Paraguay. Moro	112	1.000	Mestriner et al., 1976
<u>A S I A</u>			
<u>AFGANISTAN</u>			
Afganos	224	0.897	Papiha y Nahar, 1977
Tajik	310	0.821	Goedde et al., 1977
Pushtu	210*	0.854	Goedde et al., 1977
Hazara	174	0.810	Goedde et al., 1977
Usbek	124**	0.783	Goedde et al., 1977
<u>FILIPINAS</u>			
Negrito	129***	0.779	Omoto et al., 1978
<u>INDIA</u>			
<u>Norte de la India</u>			
Himachal Pradesh			
Bhamour. Brahmans	39	0.821	Singh et al., 1982
Distrito Chamba: Scheduled castes	22	0.955	Singh et al., 1982
Rajputs-Gaddis	70	0.757	Chahal et al., 1982
Gaddi-Brahmins	39	0.744	Chahal et al., 1982
Distrito Kangra: Rajputs-Gaddis	23	0.978	Singh et al., 1982
Rajputs-Gaddis	145	0.793	Chahal et al., 1982
Brahmins	105	0.738	Papiha et al., 1982
Chowdhury	111	0.716	Papiha et al., 1982
Gaddi-Rajputs	76	0.789	Papiha et al., 1982
Chamar	42	0.786	Papiha et al., 1982
Nepali	22	0.727	Papiha et al., 1982
Pangi Tehsil. Pangwalas	129	0.872	Singh et al., 1982
Simla. Himachalis	125	0.764	Papiha y Nahar, 1977
Simla y Darmsala. Tibetanos	114	0.592	Papiha y Nahar, 1977
Tehsil. Rajputs-Gaddis	117	0.876	Singh et al., 1982
Punjab			
Punjabis.	40	0.800	Papiha y Nahar, 1977
Distrito Ludhiana. Jat Sikhs	156	0.814	Wooley et al., 1983
Distrito Patiala: Jat Sikhs	102	0.799	Papiha et al., 1982

* Se encontró un individuo de fenotipo EsD: 3-1.

** Se encontraron 4 individuos de fenotipo EsD: 3-1.

*** Se encontraron 24 individuos de fenotipo EsD: 3N-1 y 2 de fenotipo EsD: 3N-2.

POBLACION	N	EsD ¹	REFERENCIAS
Distrito Patiala: Ramdasia Sikhs	76	0.809	Papiha et al., 1982
Mahajan Agarwal	104	0.798	Papiha et al., 1982
Chandigarh. Punjabi	303	0.797	Cartwright et al., 1976
Haryana. Jats	94	0.819	Papiha y Nahar, 1977
Delhi			
Jains	94	0.782	Bhasin et al., 1981
Muslims	100	0.730	Papiha y Nahar, 1977
Rajasthan			
Distrito Udaipur: Paliwal Brahmins	62	0.831	Papiha et al., 1982
Rajput	80	0.725	Papiha et al., 1982
Oswal Mahajan	99	0.722	Papiha et al., 1982
Bhil tribe	47	0.660	Papiha et al., 1982
Meghwal	73	0.706	Papiha et al., 1982
Meena tribe	78	0.692	Papiha et al., 1982
<u>Oeste de la India</u>			
Gujarat			
Saurashtra. Vania Soni	27	0.833	Undevia et al., 1978
Gujarat. Vania Soni	15	0.867	Undevia et al., 1978
Total Vania Soni	42	0.845	Undevia et al., 1978
Surat. Gujarati	283	0.829	Papiha y Nahar, 1977
Maharashtra			
Chitpavan Brahmin	68	0.765	Mukherjee et al., 1979
Desasth Rigvedi	78	0.750	Mukherjee et al., 1979
Desasth	96	0.729	Das et al., 1977
Brahmin	71	0.768	Das et al., 1977
Chadrasenya	88	0.830	Mukherjee et al., 1979
Chadrasenya	93	0.828	Das et al., 1977
Maratha	63	0.714	Mukherjee et al., 1979
Maratha	49	0.755	Das et al., 1977
Nava Budha	45	0.789	Mukherjee et al., 1979
Nava Budha	47	0.723	Das et al., 1977
Bhil	28	0.607	Mukherjee et al., 1979
Bhil	33	0.591	Das et al., 1977
Parsis	89	0.736	Mukherjee et al., 1979
Parsis	91	0.731	Das et al., 1977
Sindhi	183	0.899	Blake, 1976
Katkari	100	0.745	Mukherjee et al., 1979
Katkari	99	0.747	Das et al., 1977
<u>Este de la India</u>			
Assam. Assamese	179	0.726	Benckmann y Goedde, 1975
West Bengal. Santal	92	0.745	Das et al., 1977

POBLACION	N	EsD ¹	REFERENCIAS
<u>Centro de la India</u>			
Madhya Pradesh			
Distrito Jhabna. Bhils	143	0.738	Papiha et al., 1978
<u>Sur de la India</u>			
Tamil Nadu			
Nilgiri Hills: Kota	549	0.766	Ghosh et al., 1977
Kolams	130	0.538	Blake, 1976
Kerala. Malayalis	76	0.803	Papiha y Nahar, 1977
Andhra Pradesh			
Koya Dora	96	0.719	Veerraju et al., 1982
Konda Kammara	109	0.642	Veerraju et al., 1982
Brahmins	175	0.749	Kumar y Rao, 1982
Muslims	350	0.740	Kumar y Rao, 1982
Scheduled castes	165	0.706	Kumar y Rao, 1982
Miscellaneous castes	160	0.706	Kumar y Rao, 1982
Yanadis	183	0.601	Reddy et al., 1981
<u>CEILAN</u>			
Sinhalese	135	0.763	Papiha y Nahar, 1977
<u>BANGLADESH</u>			
Bengali Muslims	166	0.771	Papiha y Nahar, 1977
<u>NEPAL</u>			
Nepaleses	364	0.618	Sunderland et al., 1979
Nepaleses	134	0.649	Welch y Lee, 1974
Nepaleses	365	0.618	Cartwright et al., 1976
<u>INDONESIA</u>			
Bali	316	0.701	Breguet et al., 1982
<u>IRAK</u>			
Iraquies	320	0.792	Papiha y Al-Agidi, 1976
<u>JAPON</u>			
Mie (Centro y Oeste)	847	0.650	Ishimoto et al., 1974
Tokio	1066	0.658	Omoto et al., 1975
Is. Okinawa	179	0.631	Omoto et al., 1975
Ainu (Is. Iburi)	94	0.681	Omoto et al., 1975
<u>KUWAIT</u>			
Kuwaities	160	0.803	Cartwright et al., 1976
<u>MALASIA</u>			
Borneo. Kadazane	214	0.472	Tan et al., 1979
Singapur: Malayos	198	0.644	Blake, 1976
Chinos	262	0.565	Blake, 1976
Indios	171	0.740	Blake, 1976

POBLACION	N	EsD ¹	REFERENCIAS
<u>SUMATRA</u>			
Toba Batak	147	0.707	Blake, 1976
Islas Nias	192	0.768	Blake, 1976
<u>O C E A N I A</u>			
<u>AUSTRALIA</u>			
Aborígenes. Beagle Bay	103	0.883	Blake, 1976
Aborígenes. Isla Elcho	142	0.961	Blake, 1976
Aborígenes. Gurinji	155	0.939	Blake, 1976
Aborígenes. Waljbiri	286	0.830	Blake, 1976
<u>NUEVA GUINEA. PAPUA</u>			
Distrito Central. Motu	204	0.691	Blake, 1976
Highlands Este: Gadsup	62	0.887	Blake, 1976
Bena Bena	134	0.978	Blake, 1976
Asaro	50	0.970	Blake, 1976
Fore	57	0.930	Blake, 1976
Total Highlands Este	303	0.949	Blake, 1976
Asaro	56	0.982	McLoughlin et al., 1982b
Distrito Chimbu. Chimbu	52	0.981	Blake, 1976
Distrito Morobe: Wantoat	531	0.996	Blake, 1976
Yupna	310	0.945	Blake, 1976
Tep Tep	219	0.989	Blake, 1976
Isla Siassi	286	0.836	Blake, 1976
Distrito Madang: Pihon	164	0.979	Blake, 1976
Torricelli	40	0.950	Blake, 1976
Manum	153	0.853	Blake, 1976
Sepik-Ramu	116	0.940	Blake, 1976
Isla KarKar: Takia (Gamog)	175	0.863	Blake, 1976
Takia (Boroman)	191	0.929	Blake, 1976
Total Takia	366	0.898	Blake, 1976
Distrito Sepik Este: Sepik Hill	213	0.986	Blake, 1976
Middle Sepik	88*	1.000	Blake, 1976
Lower Sepik	94	1.000	Blake, 1976
Highlands Oeste. Porgera	64	1.000	Blake, 1976
Distrito Oeste. Star Mtns	351	0.957	Blake, 1976
Provincia Salomon. Isla Buka	80	0.800	McLoughlin et al., 1982a
<u>NUEVA GUINEA. IRIAN JAYA</u>			
Ayu	222	0.986	Blake, 1976
Asmat	146	0.976	Blake, 1976
Moni	264	1.000	Blake, 1976

* Se encontró un individuo de fenotipo EsD: 3-1.

POBLACION	N	EsD ¹	REFERENCIAS
<u>ISLAS CAROLINAS</u>			
Oeste	273	0.555	Blake, 1976
Este	952	0.571	Blake, 1976
<u>ISLAS FIJI</u>			
	54	0.815	Blake, 1976
<u>ISLAS SALOMON</u>			
Distrito Este: Islas Santa Cruz	253	0.848	Blake, 1976
Islas Reef	111	0.860	Blake, 1976
Isla Ndeni (Sta. Cruz)	351	0.818	Mazzur y Blake, 1981
Distrito Central. Rennell y Bellona	275	0.609	Blake, 1976
<u>SAMOA</u>			
Samoyanos (Nueva Zelanda)	101	0.579	Booth et al., 1977
<u>ISLAS TOKELAU</u>			
	575	0.691	Blake, 1976

En Oceanía, el alelo EsD^1 varía entre 0.555 y 1.00. Las frecuencias más elevadas corresponden a Nueva Guinea donde, salvo unas pocas excepciones, son superiores a 0.90. Asimismo, los Aborígenes Australianos presentan valores altos de EsD^1 (0.830 - 0.961).

En la figura 4.22 se representa gráficamente la distribución del alelo EsD^1 en siete amplias zonas geográficas, quedando de manifiesto que:

1.- Las frecuencias más elevadas de este alelo corresponden a determinadas poblaciones de Nueva Guinea (Oceanía), Africa subsahariana y algunos grupos aislados de amerindios y del norte de la India.

2.- Considerando las muestras indicadas en los cuadros 4.10 y 4.12, se observa que la variabilidad más reducida del alelo EsD^1 se encuentra en Europa y el Africa subsahariana, presentando valores mucho más dispersos Asia, América y Oceanía.

3.- Con respecto al continente asiático, se puede observar una cierta separación entre las poblaciones del Extremo Oriente y las de Oriente Medio, si bien el número de muestras estudiadas es más bien escaso. Por otro lado, contrasta la gran abundancia de datos existentes en el subcontinente indio (69 series), donde la mayoría de los valores de EsD^1 (el 75 %) se sitúan en la parte central del rango (0.70-0.85), el cual se solapa parcialmente con las variaciones presentadas por las otras dos zonas asiáticas antes mencionadas.

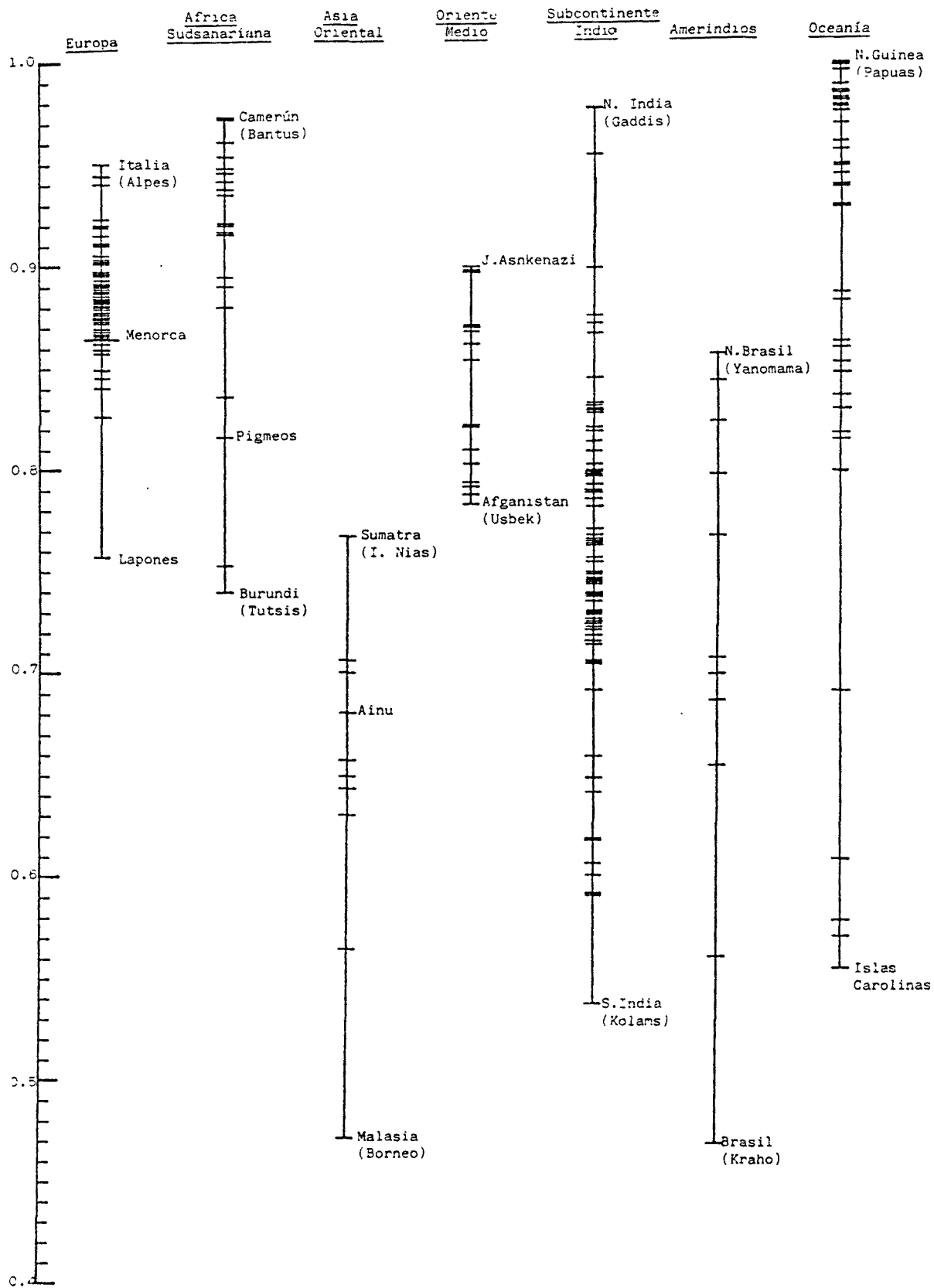


Figura 4.22 : Distribución mundial del alelo EsD¹.

4.5. FOSFATASA ACIDA ERITROCITARIA (ACP-1; EC 3.1.3.2)

4.5.1. CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES Y GENETICAS

Este enzima es una fosfohidrolasa y fosfotransferasa que separa grupos fosfato de compuestos orgánicos y los transfiere a moléculas aceptoras. Sin embargo, el papel fisiológico de este enzima no se conoce con exactitud, habiéndose sugerido al respecto que uno de los sustratos naturales podría ser la riboflavina-5-fosfato que forma parte del mononucleótido de flavina (Harris, 1980).

En el hombre se han descrito varios tipos de fosfatasas ácidas, de distribución variable según los tejidos, que difieren en sus propiedades bioquímicas y en cuyo control genético están implicados el menos tres loci designados como ACP₁, ACP₂ y ACP₃. Entre ellas, la fosfatasa ácida eritrocitaria, denominada ACP-1, es el tipo principal de fosfatasa presente en los hematíes, aunque no el único, encontrándose, además, en leucocitos y otros tejidos corporales.

Desde el punto de vista bioquímico, la ACP-1 difiere de las otras fosfatasas ácidas en sus propiedades de inhibición, ya que, por ejemplo, es inhibida por la farmalina pero no por el ácido D(+)-tartárico. Asimismo muestra distinta especificidad por el sustrato, pues no hidroliza el fosfato de alfa-naftol usado normalmente en la detección de las otras fosfatasas tisulares. La fosfatasa ácida eritrocitaria (ACP-1) actúa sobre distintos sustratos mostrando las mayores actividades con difosfato de fenolftaleína, fosfato de p-nitrofenol, riboflavina-5-fosfato y fosfato de fenol (Hopkinson y Harris, 1969).

La fosfatasa ácida eritrocitaria es uno de los primeros enzimas en que se describió la existencia de un polimorfismo electroforéticamente determinado. Fue descubierto por Hopkinson et al. (1963) mediante electroforesis en gel de almidón de hemolizados, usando como sustrato para el revelado, difosfato de fenolftaleína.

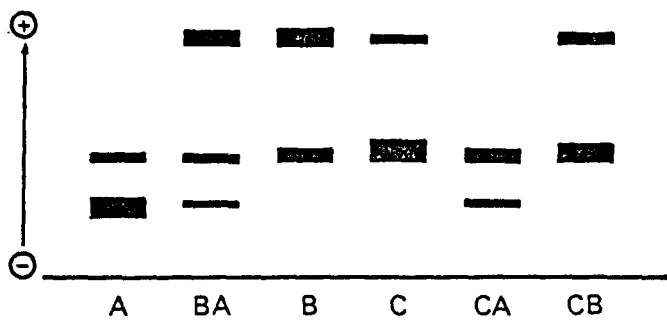
En poblaciones caucasoides, el polimorfismo ACP-1 comprende seis fenotipos comunes A, BA, B, CA, CB y C (Hopkinson et al., 1963; Lai et al., 1964), cuyas imágenes electroforéticas pueden parecer distintas según el tampón o el pH empleados, tal como se indica de forma esquematizada en la figura 4.23.

En general, los distintos fenotipos difieren entre sí en movilidad electroforética, en el número de isoenzimas que presentan y en la actividad relativa de sus componentes que viene reflejada en el grosor de las bandas. Los tipos A, B, CB y C muestran cada uno dos componentes isoenzimáticos, mientras que las imágenes electroforéticas de los fenotipos BA y CA son más complejas (fig. 4.23).

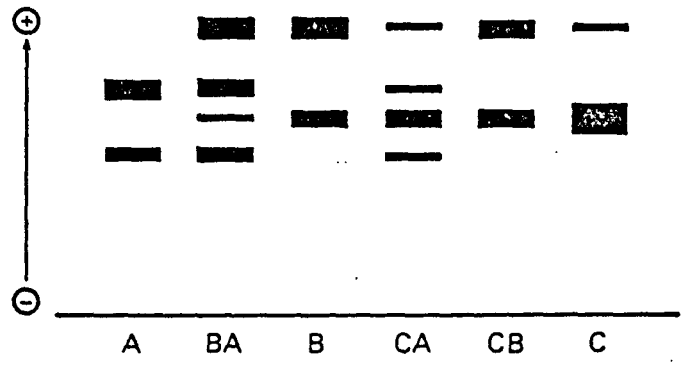
El carácter hereditario de los seis tipos electroforéticos mencionados ha sido demostrado por estudios familiares de segregación, confirmándose que dichos fenotipos están determinados por tres alelos codominantes ACP_1^A , ACP_1^B y ACP_1^C , de un locus ACP_1 situado en el cromosoma 2 humano (Junien et al., 1979). Las combinaciones genotípicas homocigóticas corresponden a los tipos A, B y C, mientras que los fenotipos BA, CA y CB representan los genotipos heterocigóticos.

La naturaleza de las diferencias estructurales entre los productos génicos de los alelos ACP_1^A , ACP_1^B y ACP_1^C no se conoce con exactitud, sin embargo, se supone que estos alelos se han originado, unos a partir de otros, por mutación, y que las cadenas polipeptídicas codificadas por cada uno de ellos difieren en uno o unos pocos aminoácidos. Las dos bandas de los homocigotos corresponden a dos proteínas isoenzimáticas determinadas por un mismo alelo, y por tanto las dos tendrían la misma cadena polipeptídica, explicándose su diferente movilidad electroforética por diferencias conformacionales en la molécula (isómeros conformacionales)(Harris, 1980).

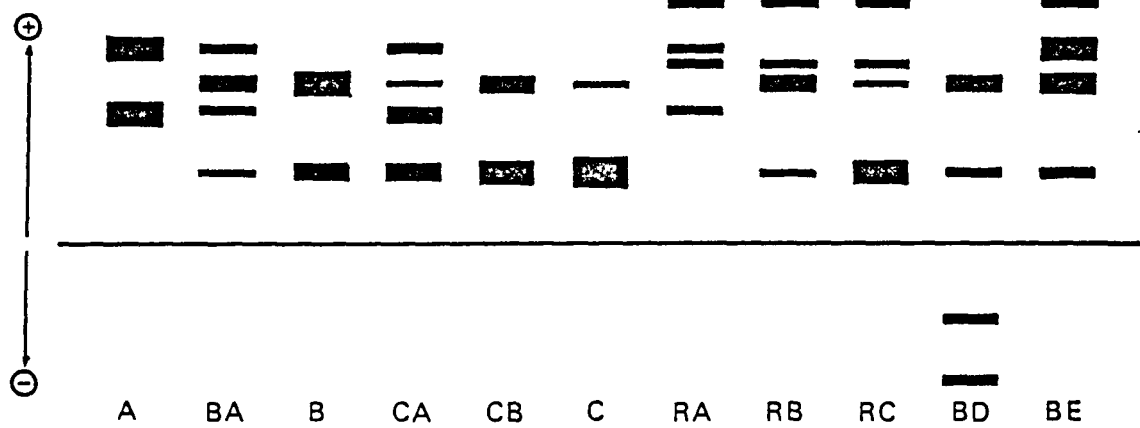
En los estudios de los fenotipos ACP-1 no se han observado diferencias entre ellos en la especificidad por el sustrato, ni en cinéu



(Tampón fosfato, pH 6.2)



(Tampón fosfato, pH 6.0)



(Tampón citrato-fosfato, pH 6.0)

Figura 4.23: Esquema de las imágenes electroforéticas de la ACP-1 según el tampón y pH utilizados.

tica enzimática, pero son significativamente distintos en su estabilidad frente al calor, siendo el orden de termoestabilidades relativas C B A, y las de los heterocigotos intermedias con respecto a las de los homocigotos. Por otra parte, los isoenzimas de cada fenotipo homocigótico difieren entre sí en sus propiedades cinéticas y en termoestabilidad, siendo el isoenzima más anódico menos estable que el de menor movilidad (Harris, 1980).

Las distintas formas estructurales del enzima determinadas por cada uno de los alelos ACP_1 están también asociadas con variaciones cuantitativas en la actividad enzimática, mostrando los alelos ACP_1^A , ACP_1^B , ACP_1^C una relación aproximada de 2 : 3 : 4 . Además, el hecho de que los heterocigotos presenten actividades intermedias con respecto a los homocigotos, ha llevado a establecer que los efectos cuantitativos de los tres alelos son aditivos, es decir, que los valores de los heterocigotos corresponden a los promedios de las actividades de los homocigotos respectivos ($\frac{1}{2} \bar{A} + \frac{1}{2} \bar{B} = \overline{BA}$). A este respecto cabe también señalar que cuando se determinan las actividades de la fosfatasa ácida eritrocitaria en una muestra poblacional, se obtiene una curva continua unimodal que, en realidad, es la suma de una serie de distribuciones distintas y solapadas, correspondientes a cada uno de los distintos fenotipos ACP-1 (fig. 4.24).

Además de los fenotipos determinados por los alelos ACP_1^A , ACP_1^B y ACP_1^C , se han encontrado otras variantes raras controladas por alelos de frecuencia muy baja como ACP_1^R , ACP_1^D y ACP_1^E (Beckman, 1978). De ellos, el alelo ACP_1^R se presenta con frecuencias apreciables en los negridos, alcanzando valores de 0.2 en algunas poblaciones del sur de África (Jenkins y Corfield, 1972). Asimismo, estudios de segregación en familias han puesto de manifiesto la existencia de un alelo "silente", ACP_1^0 (Herbich et al., 1970) cuya frecuencia en población danesa se ha estimado en aproximadamente el 0.1 % (Dissing et al., 1976).

Los datos existentes sobre la posible relación entre los fenotipos ACP-1 y diversas enfermedades indican una incidencia significa-

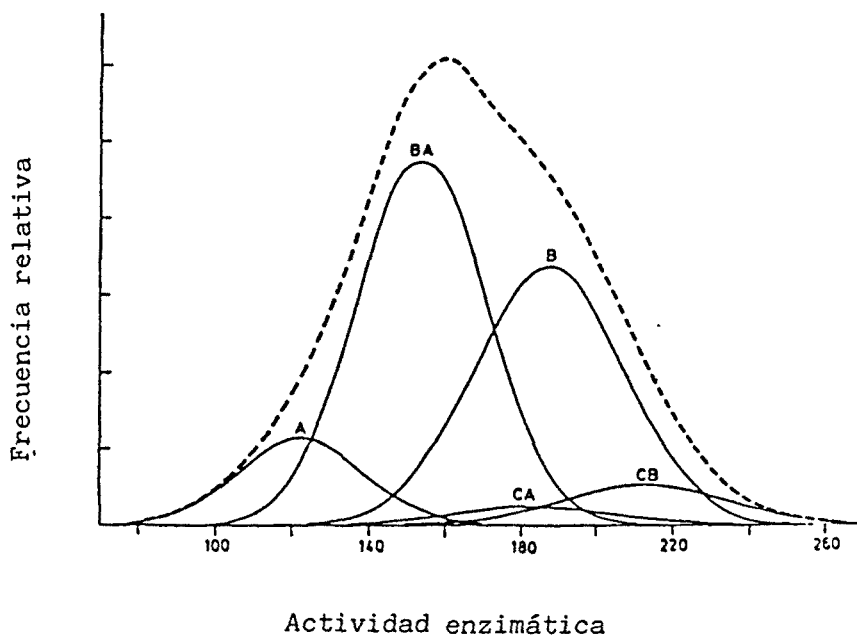


Figura 4.24: Distribución de la actividad de la fosfatasa ácida eritrocitaria en la población general (línea de trazos) y actividades parciales fenotípicas (tomado de Harris, 1980).

tivamente más elevada del fenotipo CB en pacientes con psoriasis vulgaris (Walter et al., 1977), así como de los fenotipos A y, especialmente, BA en casos de enfermedades atópicas (dermatitis atópica, fiebre del heno, rinitis alérgica, asma bronquial y urticaria aguda) (Brachtel et al., 1979). Cabe señalar, sin embargo, que dado el carácter aislado de estos estudios, son precisos nuevos datos que confirmen estas posibles asociaciones para así poder establecer conclusiones significativas.

Asimismo, con respecto a la distribución mundial de los alelos ACP_1^A y ACP_1^B , cabe mencionar las observaciones de Walter (1976) sobre una correlación negativa y significativa entre las frecuencias de ACP_1^A y la temperatura media anual, lo que llevó a suponer que el gen ACP_1^B podría tener una ventaja selectiva en climas cálidos. Sin embargo, algunos datos poblacionales obtenidos desde entonces, no parecen compatibles con esta hipótesis, por lo que es necesaria una revisión de estos resultados para poder establecer conclusiones sobre el posible valor selectivo del polimorfismo ACP-1.

4.5.2 METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio.

La identificación de las variantes fenotípicas se ha llevado a cabo mediante la técnica electroforética descrita para el enzima EsD (página 357s). Una vez realizada la migración, una de las mitades del gel fue sometida a un proceso de tinción específica.

A.1. Solución tampón empleada.

Tampón citrato 0.05 M, pH 5.9

Acido cítrico	10.5 g
Agua destilada c.s.p.	1000 ml
Ajustar a pH 5.9 con NaOH	

A.2. Revelado

El procedimiento seguido se basa en la hidrólisis enzimática del difosfato de fenolftaleína tal como se indica en la figura 4.25. La fenolftaleína libre es relativamente insoluble y queda bastante bien localizada en las zonas de actividad enzimática, pero es incolora a pH 5.9 por lo que se puede hacer visible alcalinizando el pH del medio.

Sobre la cara interna del gel, cubierta con una lámina de papel Whatman N° 3, se vierte una solución al 0.35 % de difosfato de fenolftaleína en tampón citrato pH 5.9, procurando que el papel quede perfectamente impregnado y adherido a la superficie del gel. A continuación se incuba a la estufa a 37 °C, durante unas 4 horas, al cabo de las cuales se retira el papel de filtro y se añaden unas gotas de amoníaco sobre el gel. El cambio de pH inducido por el amoníaco

co hace virar a rojo la fenolftaleína libre, haciéndose visibles de este modo, sobre el gel las zonas de actividad ACP-1 (figura 4.26).

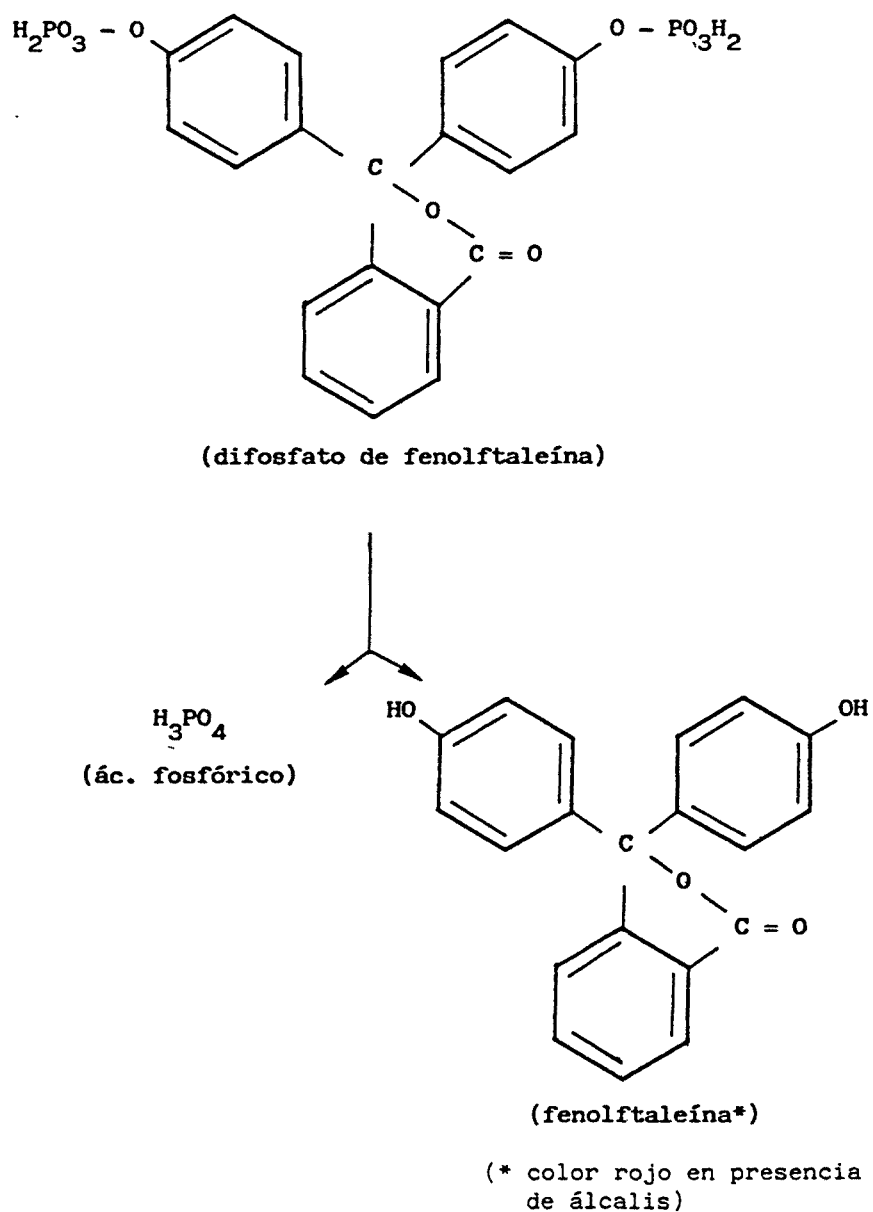


Figura 4.25: Reacción de tinción de los isoenzimas de la fosfatasa ácida eritrocitaria (ACP-1).

B. Métodos estadísticos.

El cálculo de las frecuencias alélicas y de sus desviaciones típicas se ha efectuado según el método del "recuento de genes", utilizando las expresiones indicadas en las páginas 17 y 18.

Figura 4.26: Fenotipos ACP-1 mediante electroforesis en gel de almidón.

4.5.3 RESULTADOS

En el cuadro 4.13 se presentan los resultados obtenidos para el sistema ACP-1 en la serie de Menorca.

En la muestra analizada se han detectado los seis fenotipos más comunes en poblaciones caucasoides, siendo el tipo B el que muestra la frecuencia más elevada (52.72 %) seguido del BA (33.24 %).

Al comparar los valores fenotípicos observados con los esperados mediante el test de χ^2 , no se obtienen diferencias significativas, por lo que se admite que la población estudiada se halla en equilibrio Hardy-Weinberg.

Cuadro 4.13: ACP-1. Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.	Fr. Esp.	χ^2
A	28 (8.02 %)	21.69 (6.21 %)	1.8357
BA	116 (33.24 %)	125.14 (35.86 %)	0.6676
B	184 (52.72 %)	180.52 (51.72 %)	0.0671
CB	18 (5.16 %)	15.82 (4.53 %)	0.3004
CA	2 (0.57 %)	5.48 (1.57 %)	
C	1 (0.29 %)	0.35 (0.10 %)	1.3737
Total	349	349.00	4.2445

Frecuencias alélicas

ACP ₁ ^A	0.2493	±	0.0164
ACP ₁ ^B	0.7192	±	0.0170
ACP ₁ ^C	0.0315	±	0.0066

$\chi^2 = 4.2445$; $P = 0.20 - 0.10$; para 2 g.d.l.

4.5.4 COMPARACIONES

En el cuadro 4.14 se muestran las distribuciones fenotípicas del sistema ACP-1 obtenidas por diversos autores en poblaciones de la Cuenca Mediterránea y del Centro y Norte de Europa. Las frecuencias alélicas, calculadas a partir de los datos fenotípicos, se indican en el cuadro 4.15, junto con los resultados χ^2 de la comparación de cada una de ellas con la serie menorquina.

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

Los datos disponibles sobre el polimorfismo ACP-1 en la Península Ibérica corresponden a siete series españolas y una de vascos franceses (cuadros 4.14 y 4.15), cuyas frecuencias génicas se hallan representadas gráficamente en las figuras 4.27, 4.28 y 4.29.

Los rangos de variación de los alelos ACP-1 para el conjunto de las muestras consideradas son:

ACP ₁ ^A :	0.222 (Vascos Fr.)	0.397 (Andalucía)
ACP ₁ ^B :	0.580 (Andalucía)	0.768 (Vascos Fr.)
ACP ₁ ^C :	0.010 (Vascos Fr.)	0.061 (Barcelona)

En general, los valores observados en la Península son bastante heterogéneos como se pone de manifiesto al analizar la homogeneidad de la muestra global formada por las ocho series comparadas ($\chi^2 = 91.848$; $P < 0.001$; 28 g.d.l.). Lo mismo se obtiene si se consideran únicamente los siete grupos de población española ($\chi^2 = 66.682$; $P < 0.001$; 24 g.d.l.).

Cuadro 4.14: ACP-1. Distribución fenotípica en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

POBLACION	N	fenotipos								X ² (HW)	REFERENCIAS
		AA	BA	BB	CA	CB	CC				
ALEMANIA											
Alemanes	5442	669	2214	1949	284	324	2		41.53 (3 g.l.)	Walter et al., 1978	
Baden-Württemberg	77	6	39	24	1	7	0		5.48 (2 g.l.)	Walter et al., 1979	
Berlin	1043	133	452	342	51	62	3		2.59 (3 g.l.)	Prokop y Uhlenbruck, 1969	
Berlin	1188	145	516	387	55	80	5		2.05 (3 g.l.)	Radam y Strauch, 1966	
Freiburg	1800	199	707	663	80	149	2		4.90 (3 g.l.)	Hummel et al., 1970	
Freiburg	300	21	134	117	10	18	0		4.31 (2 g.l.)	Wille et al., 1968	
Giessen	199	24	103	59	9	4	0		8.00 (2 g.l.)	Bhasin y Fuhrmann, 1972	
Hamburg	681	102	293	213	28	43	2		0.06 (3 g.l.)	Goedde et al., 1970	
Hessen	228	29	103	67	12	17	0		1.14 (2 g.l.)	Walter et al., 1979	
Heidelberg	401	51	150	166	11	23	0		3.40 (2 g.l.)	Fuhrmann y Lichte, 1966	
Köln	500	51	211	179	17	41	1		2.23 (3 g.l.)	Hummel et al., 1970	
Lübeck	210	20	102	73	9	6	0		6.33 (2 g.l.)	Seth y Berndt, 1973	
München	1625	220	621	562	81	136	5		6.12 (3 g.l.)	Gussmann, 1970	
Marburg	3714	434	1529	1298	163	283	7		4.43 (3 g.l.)	Ritter et al., 1971	
Niedersachsen	82	14	49	12	4	3	0		7.11 (2 g.l.)	Walter et al., 1979	
Northrhein-Westfalen	609	87	247	213	24	37	1		1.46 (3 g.l.)	Walter et al., 1979	
Rheinland-Pfalz	2320	285	940	844	116	135	0		18.51 (3 g.l.)	Walter et al., 1979	
Saarland	2107	247	832	780	126	120	2		30.70 (3 g.l.)	Walter et al., 1979	
Suroeste	171	13	64	91	2	1	0		0.16 (1 g.l.)	Goedde et al., 1966	
AUSTRIA											
Viena	410	46	185	128	22	29	0		4.96 (3 g.l.)	Speiser y Pausch, 1967	
BELGICA											
Liège	500	61	209	177	18	33	2		0.24 (3 g.l.)	Brocteur et al., 1970	
Liège	1000	114	404	381	41	57	3		2.02 (3 g.l.)	Brocteur et al., 1980	
BULGARIA											
Búlgaros	119	5	27	77	1	9	0		0.79 (1 g.l.)	Ananthakrishnan et al., 1972	

POBLACION	N	fenotipos							X ² (HW)	REFERENCIAS
		AA	BA	BB	CA	CB	CC			
<u>CHECOSLOVAQUIA</u>										
Praga	307	49	116	107	10	25	0	5.94 (3 g.l.)	Herzog y Bohatova, 1969	
Sur Bohemia	300	36	111	115	10	28	0	3.84 (3 g.l.)	Salak y Palousova, 1971	
<u>DINAMARCA</u>										
Daneses	3734	489	1591	1186	186	267	15	1.97 (3 g.l.)	Dissing y Svensmark, 1976	
Arhus	470	61	178	178	21	32	0	4.21 (3 g.l.)	Lamm, 1968	
Copenhague	852	115	364	248	39	79	7	4.45 (3 g.l.)	Sorensen, 1973	
<u>ESPAÑA</u>										
Andalucía	213	28	107	68	6	4	0	3.38 (2 g.l.)	Goedde et al., 1972	
Barcelona	440	35	175	177	16	36	1	1.10 (3 g.l.)	Moreno y Moral, 1983	
Galicia	253	19	107	110	6	10	1	1.64 (2 g.l.)	Goedde et al., 1972	
Gerona	290	30	109	126	5	19	1	1.72 (2 g.l.)	Moreno y Moral, 1983	
Menorca	349	28	116	184	2	18	1	4.25 (2 g.l.)	Presente estudio	
Meseta Central	190	18	77	75	10	10	0	1.98 (2 g.l.)	Goedde et al., 1972	
Vascos	288	20	104	149	4	11	0	0.11 (2 g.l.)	Goedde et al., 1972	
<u>FRANCIA</u>										
Paris	487	47	203	198	16	23	0	0.95 (2 g.l.)	Cong y Moullec, 1967	
Pirineos: Barèges	600	38	226	276	22	38	0	4.68 (3 g.l.)	Vergnes et al., 1980	
Baronnies	507	60	194	208	14	31	0	3.16 (3 g.l.)	Vergnes et al., 1980	
Capcir	190	11	76	94	1	8	0	1.99 (2 g.l.)	Vergnes et al., 1980	
Ouzom	282	7	99	150	2	24	0	7.87 (2 g.l.)	Vergnes et al., 1980	
Pays Sault	472	42	192	201	11	26	0	0.36 (2 g.l.)	Vergnes et al., 1980	
Vascos	142	12	39	88	0	3	0	5.63 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980	
Toulouse	361	43	134	152	6	26	0	6.09 (2 g.l.)	Vergnes et al., 1980	
<u>GRECIA</u>										
Continente	152	10	36	76	5	25	0	5.95 (3 g.l.)	Schneider et al., 1975	
Continente	106	4	42	50	8	2	0	14.03 (2 g.l.)	Tsiakalos et al., 1981	
Macedonia	155	13	64	60	7	11	0	0.61 (2 g.l.)	Stamatoyannopoulos et al., 1975	

POBLACION	N	fenotipos				X ² (HW)	REFERENCIAS		
		AA	BA	BB	CA			CB	CC
Griegos	456 (1)	48	186	184	14	23	0	0.15 (2 g.l.)	Stamatoyannopoulos et al., 1975
Is. Alonissos	280	16	102	151	4	7	0	0.70 (2 g.l.)	Tsiakalos et al., 1981
<u>INGLATERRA</u>									
Ingleses	367	41	175	123	9	19	0	3.75 (2 g.l.)	Hopkinson et al., 1964
Ingleses	880	119	379	282	39	61	0	3.41 (3 g.l.)	Hopkinson y Harris, 1969
Cumbria	718	86	276	277	27	50	2	1.73 (3 g.l.)	Roberts et al., 1981
Irlanda del Norte	315	31	137	124	10	13	0	1.23 (2 g.l.)	Tills, 1971
Isla Man	325	40	123	120	17	25	0	2.79 (3 g.l.)	Mitchell et al., 1982
Centro. Nottingham	975	108	405	367	42	52	1	4.44 (3 g.l.)	Cartwright et al., 1977
Escocia Suroeste	830	93	362	288	28	59	0	4.97 (2 g.l.)	Mitchell et al., 1976
<u>IRLANDA</u>									
Irlandeses	295	35	95	144	5	16	0	9.13 (2 g.l.)	Palsson et al., 1970
Eire. Dublin	1787	210	733	681	54	108	1	2.89 (3 g.l.)	Tills, 1977
Connaught	355	34	150	132	16	23	0	2.72 (3 g.l.)	Tills, 1977
Leinster	685	73	274	281	16	40	1	0.87 (3 g.l.)	Tills, 1977
Munster	419	60	159	163	13	24	0	4.13 (2 g.l.)	Tills, 1977
Ulster	208	28	89	67	9	15	0	0.18 (2 g.l.)	Tills, 1977
<u>ISLANDIA</u>									
Reykjavik	539	84	208	176	30	41	0	5.45 (3 g.l.)	Tills et al., 1982
Región Oeste	130	20	48	43	9	10	0	1.27 (2 g.l.)	Tills et al., 1982
Región Noroccidental	78	11	32	28	4	3	0	1.03 (2 g.l.)	Tills et al., 1982
Región Norte-Centro	123	19	46	39	3	14	2	2.76 (2 g.l.)	Tills et al., 1982
Región Nordeste	210	24	101	60	8	17	0	4.42 (2 g.l.)	Tills et al., 1982
Región Este	83	16	27	27	3	10	0	5.50 (2 g.l.)	Tills et al., 1982
Región Sur	83	13	36	28	4	2	0	0.13 (1 g.l.)	Tills et al., 1982
<u>ITALIA</u>									
Italianos	293	30	91	116	12	43	1	7.15 (3 g.l.)	• Modiano et al., 1965
L'Aquila	383	21	97	220	11	34	0	6.79 (3 g.l.)	• Scozzari et al., 1970
Bologna	116	12	44	47	1	12	0	4.35 (2 g.l.)	Beretta et al., 1977

(1) Se encontró 1 individuo de fenotipo variante.

POBLACION	N	fenotipos							X ² _(HW)	REFERENCIAS
		AA	BA	BB	CA	CB	CC			
Cerdeña.	1640	94	412	817	77	236	4	27.59 (3 g.l.)	Workmann et al., 1967	
Cerdeña. Cagliari	243	17	77	107	13	28	1	1.18 (3 g.l.)	• Modiano et al., 1967	
Cerdeña. Montañas	122	7	50	42	8	15	0	3.70 (3 g.l.)	• Modiano et al., 1967	
<u>NORUEGA</u>										
Fredrikstad	210	33	83	66	10	18	0	1.21 (2 g.l.)	• Berg, 1971	
Noruegos	1698								* Lie y Teisberg, 1973	
<u>POLONIA</u>										
Krakow	1064	147	309	406	76	123	3	44.81 (3 g.l.)	• Wyslouchowa, 1970	
Wroclaw	3848	434	1563	1193	233	410	15	14.17 (3 g.l.)	Dobosz, 1983	
Sur	128	21	41	26	13	26	1	5.38 (3 g.l.)	• Wyslouchowa et al., 1967	
<u>SUECIA</u>										
Surcos	408								Beckman et al., 1971	
<u>SUIZA</u>										
Bern	1365	147	604	486	41	82	5	5.37 (3 g.l.)	Pflugshaupt et al., 1970	
<u>LAPONES</u>										
Finlandia	36	1	9	19	0	7	0	1.42 (1 g.l.)	• Eriksson et al., 1970	
Finlandia	66	1	26	23	6	9	1	4.81 (3 g.l.)	• Eriksson et al., 1970	
Finlandia	288	18	96	118	14	42	0	3.72 (3 g.l.)	• Eriksson et al., 1970	
Suecia	210	57	91	49	8	5	0	1.65 (2 g.l.)	Beckman et al., 1971	
Noruega	105								* Camoens et al., 1973	
Noruega	196								* Lie y Teisberg, 1973	
<u>CHIPRE</u>										
Turcochipriotas	242								Hopkinson y Harris, 1969	
<u>TURQUIA</u>										
Turcos (Alemania)	274	23	109	127	5	10	0	0.05 (2 g.l.)	Hummel et al., 1970	
<u>LIBANO Y SIRIA</u>										
Kurdos	165	9	83	64	2	7	0	7.78 (2 g.l.)	• Vergnes y Gherardi, 1971	

POBLACION	N	fenotipos					X ² (HW)	REFERENCIAS	
		AA	BA	BB	CA	CB			CC
<u>ISRAEL</u>									
Judíos Ashkenazi	479	35	161	255	8	20	0	1.84 (2 g.l.)	• Goldschmidt, 1967
Judíos Irak	82	11	33	35	1	2	0	0.50 (1 g.l.)	• Goldschmidt, 1967
Judíos Irak	188	17	80	78	2	11	0	2.24 (2 g.l.)	Bonné et al., 1978a
Judíos Irak e Irán	131	19	53	55	1	3	0	1.09 (1 g.l.)	• Goldschmidt, 1967
Judíos kurdos Irán	94	11	41	34	2	6	0	0.63 (2 g.l.)	• Godber et al., 1973
Judíos Kurdestan	217	34	92	78	2	11	0	3.90 (2 g.l.)	Tillis et al., 1977
Judíos Líbano	148	12	52	78	2	4	0	0.61 (1 g.l.)	Bonné et al., 1977
Judíos Marruecos	196	12	60	107	3	14	0	1.32 (2 g.l.)	Bonné et al., 1978b
Judíos Norte Africa	136	5	47	76	2	6	0	0.48 (2 g.l.)	• Goldschmidt, 1967
Judíos Yemen. Habbanitas	314	0	13	284	0	17	0	0.04 (1 g.l.)	• Bonné et al., 1970
Judíos Yemen	111	3	27	64	5	12	0	0.76 (2 g.l.)	Tillis et al., 1977
Arabes Israel	87	5	24	46	1	11	0	0.69 (1 g.l.)	• Tillis et al., 1966
<u>EGIPTO</u>									
El Cairo	283	16	101	146	6	14	0	0.19 (2 g.l.)	Goedde et al., 1980
Nubios	154	1	41	112	0	0	0	0.14 (1 g.l.)	Bertin et al., 1978
Oasis Siwa	76 ⁽¹⁾	6	8	61	0	0	0	14.82 (1 g.l.)	Ibrahim et al., 1974
Pen. Sinai. Jebeliyas	93	2	8	83	0	0	0	0.26 (1 g.l.)	• Bonné et al., 1971
Pen. Sinai. Towara	199	4	45	149	0	1	0	0.05 (1 g.l.)	• Bonné et al., 1971
<u>LIBIA</u>									
Libios	168	6	35	122	0	5	0	1.71 (1 g.l.)	* Walter et al., 1975
Benghazi	98	1	23	69	1	0	4	10.29 (1 g.l.)	Kamel et al., 1975
Sabha	81	21	9	50	0	1	0	44.22 (2 g.l.)	Kamel et al., 1975
Tripoli	91	9	8	71	0	2	1	16.14 (1 g.l.)	Kamel et al., 1975

(1) Se encontró 1 individuo de fenotipo AcP: RB.

POBLACION	N	fenotipos				χ^2 (HW)	REFERENCIAS		
		AA	BA	BB	CA			CB	CC
<u>ARGELIA</u>									
Ideles	151(1)	8	38	101	0	0	0	2.87 (1 g.l.)	Lefèvre-Witier y Vergnes, 1977
<u>MALI</u>									
Tuareg (Kel Kummer)	285	0	1	284	0	0	0	0.00 (1 g.l.)	Lefèvre-Witier y Vergnes, 1977

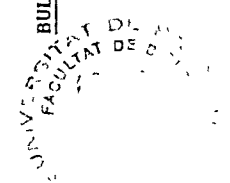
(1) Se encontraron 4 individuos de fenotipo AcP: RB.
 Nivel de significación 0.05, para 1 g.l., $\chi^2 = 3.841$.
 Nivel de significación 0.05, para 2 g.l., $\chi^2 = 5.991$.
 Nivel de significación 0.05, para 3 g.l., $\chi^2 = 7.815$.

• Cit. Mourant et al., 1976.

* Cit. Tills et al., 1983.

Cuadro 4.15: ACP-1. Frecuencias génicas en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	ACP ₁ ^A	ACP ₁ ^B	ACP ₁ ^C	X ² (comp.)	REFERENCIAS
<u>ALEMANIA</u>						
Álemanes	5442	0.353	0.591	0.056	47.99 (4 g.l.)	Walter et al., 1978
Baden-Württemberg	77	0.338	0.610	0.052	13.05 (4 g.l.)	Walter et al., 1979
Berlin	1043	0.369	0.574	0.057	52.16 (5 g.l.)	Prokop y Uhlebruck, 1969
Berlin	1188	0.362	0.577	0.061	53.63 (5 g.l.)	Radam y Strauch, 1966
Freiburg	1800	0.329	0.606	0.065	37.81 (4 g.l.)	Hummel et al., 1970
Freiburg	300	0.310	0.643	0.047	17.38 (4 g.l.)	Wille et al., 1968
Giessen	199	0.402	0.565	0.033	39.16 (4 g.l.)	Bhasin y Fuhrmann, 1972
Hamburg	681	0.385	0.560	0.055	51.52 (4 g.l.)	Goedde et al., 1970
Hessen	228	0.379	0.557	0.064	37.01 (4 g.l.)	Walter et al., 1979
Heidelberg	401	0.328	0.630	0.042	13.61 (4 g.l.)	Fuhrmann y Lichte, 1966
Köln	500	0.330	0.610	0.060	28.08 (4 g.l.)	Hummel et al., 1970
Lübeck	210	0.359	0.605	0.036	26.23 (4 g.l.)	Seth y Berndt, 1973
München	1625	0.351	0.579	0.070	50.97 (5 g.l.)	Gussmann, 1970
Marburg	3714	0.345	0.593	0.062	50.55 (5 g.l.)	Ritter et al., 1971
Niedersachsen	82	0.494	0.463	0.043	45.87 (4 g.l.)	Walter et al., 1979
Northrhein-Westfalen	609	0.365	0.583	0.052	35.57 (4 g.l.)	Walter et al., 1979
Rheinland-Pfalz	2320	0.350	0.596	0.054	41.69 (4 g.l.)	Walter et al., 1979
Saarland	2107	0.345	0.596	0.059	40.92 (4 g.l.)	Walter et al., 1979
Suroeste	171	0.269	0.722	0.009	7.30 (4 g.l.)	Goedde et al., 1966
<u>AUSTRIA</u>						
Viena	410	0.365	0.573	0.062	42.63 (4 g.l.)	Speiser y Pausch, 1967
<u>BELGICA</u>						
Liège	500	0.349	0.596	0.055	30.06 (4 g.l.)	Brocteur et al., 1970
Liège	1000	0.337	0.611	0.052	29.69 (5 g.l.)	Brocteur et al., 1980
<u>BULGARIA</u>						
Búlgaros	119	0.160	0.798	0.042	8.25 (4 g.l.)	Ananthakrishnan et al., 1972



POBLACION	N	ACP ^A ₁	ACP ^B ₁	ACP ^C ₁	X ² _(comp.)	REFERENCIAS
<u>CHECOSLOVAQUIA</u>						
Praga	307	0.365	0.578	0.057	28.44 (4 g.l.)	Herzog y Bohatova, 1969
Sur Bohemia	300	0.322	0.615	0.063	19.39 (4 g.l.)	Salak y Palousova, 1971
<u>DINAMARCA</u>						
Daneses	3734	0.369	0.566	0.065	70.37 (5 g.l.)	Dissing y Svensmark, 1976
Arhus	470	0.342	0.602	0.056	25.51 (4 g.l.)	Lamm, 1968
Copenhague	852	0.372	0.551	0.077	68.07 (5 g.l.)	Sorensen, 1973
<u>ESPAÑA</u>						
Andalucía	213	0.397	0.580	0.023	32.67 (4 g.l.)	Goedde et al., 1972
Barcelona	440	0.296	0.642	0.061	18.43 (4 g.l.)	Moreno y Moral, 1983
Galicia	253	0.298	0.666	0.036	9.53 (4 g.l.)	Goedde et al., 1972
Gerona	290	0.300	0.655	0.045	6.78 (4 g.l.)	Moreno y Moral, 1983
Menorca	349	0.249	0.719	0.032	----	Presente estudio
Meseta Central	190	0.324	0.624	0.052	16.52 (4 g.l.)	Goedde et al., 1972
Vascos	288	0.257	0.717	0.026	1.67 (4 g.l.)	Goedde et al., 1972
<u>FRANCIA</u>						
Paris	487	0.321	0.639	0.040	16.22 (4 g.l.)	Cong y Moulicc, 1967
Pirineos: Barèges	600	0.270	0.680	0.050	11.28 (4 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Baronnies	507	0.324	0.632	0.044	14.63 (4 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Capcir	190	0.260	0.716	0.024	3.09 (4 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Ouzom	282	0.204	0.750	0.046	11.48 (4 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Pays Sault	472	0.304	0.657	0.039	10.13 (4 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Vascos	142	0.222	0.768	0.010	5.80 (3 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Toulouse	361	0.313	0.643	0.044	9.77 (4 g.l.)	Vergnes et al., 1980
<u>GRECIA</u>						
Continente	152	0.201	0.700	0.099	23.27 (4 g.l.)	Schneider et al., 1975
Continente	106	0.274	0.679	0.047	20.55 (4 g.l.)	Tsiakalos et al., 1981
Macedonia	155	0.313	0.629	0.058	14.25 (4 g.l.)	Stamatoyannopoulos et al., 1975

POBLACION	N	ACP ^A ₁	ACP ^B ₁	ACP ^C ₁	X ² (comp.)	REFERENCIAS
Griegos	456 (1)	0.325	0.634	0.041	16.16 (4 g.l.)	Stamatoyannopoulos et al., 1975
Is. Alonissos	280	0.246	0.734	0.020	4.90 (4 g.l.)	Tsiakalos et al., 1981
<u>INGLAETERA</u>						
Inglases	367	0.362	0.600	0.038	29.12 (4 g.l.)	Hopkinson et al., 1964
Inglases	880	0.373	0.570	0.057	51.04 (4 g.l.)	Hopkinson y Harris, 1969
Cumbria	718	0.331	0.613	0.056	25.16 (4 g.l.)	Roberts et al., 1981
Irlanda del Norte	315	0.332	0.632	0.036	16.46 (4 g.l.)	Tillis, 1971
Isla Man	325	0.338	0.597	0.065	25.91 (4 g.l.)	Mitchell et al., 1982
Centro. Nottingham	975	0.340	0.611	0.049	30.22 (4 g.l.)	Cartwright et al., 1977
Escocia Suroeste	830	0.347	0.601	0.052	36.22 (4 g.l.)	Mitchell et al., 1976
<u>IRLANDIA</u>						
Irlandeses	295	0.288	0.676	0.036	3.86 (4 g.l.)	Paisson et al., 1970
Eire. Dublin	1787	0.338	0.616	0.046	29.17 (4 g.l.)	Tillis, 1977
Connaught	355	0.330	0.615	0.055	22.94 (4 g.l.)	Tillis, 1977
Leinster	685	0.318	0.640	0.042	14.82 (4 g.l.)	Tillis, 1977
Munster	419	0.349	0.607	0.044	20.53 (4 g.l.)	Tillis, 1977
Ulster	208	0.370	0.572	0.058	27.43 (4 g.l.)	Tillis, 1977
<u>ISLANDIA</u>						
Reykjavik	539	0.377	0.557	0.066	46.85 (4 g.l.)	Tillis et al., 1982
Región Oeste	130	0.373	0.554	0.073	28.15 (4 g.l.)	Tillis et al., 1982
Región Noroccidental	78	0.372	0.583	0.045	14.64 (4 g.l.)	Tillis et al., 1982
Región Norte-Centro	123	0.354	0.561	0.085	24.70 (4 g.l.)	Tillis et al., 1982
Región Nordeste	210	0.374	0.567	0.059	34.21 (4 g.l.)	Tillis et al., 1982
Región Este	83	0.374	0.548	0.078	22.52 (4 g.l.)	Tillis et al., 1982
Región Sur	83	0.398	0.566	0.036	18.59 (4 g.l.)	Tillis et al., 1982
<u>ITALIA</u>						
Italianos	293	0.278	0.625	0.097	30.34 (4 g.l.)	Modiano et al., 1965
L'Aquila	383	0.196	0.745	0.059	13.85 (4 g.l.)	Scozzari et al., 1970

(1) Se encontró 1 individuo de fenotipo variante.

POBLACION	N	ACP _I ^A	ACP _I ^B	ACP _I ^C	X ² (comp.)	REFERENCIAS
Bologna	116	0.297	0.647	0.056	7.34 (4 g.l.)	Beretta et al., 1977
Cerdeña	1640	0.206	0.696	0.098	40.63 (4 g.l.)	Workmann et al., 1975
Cerdeña. Cagliari	243	0.255	0.656	0.089	21.96 (4 g.l.)	Modiano et al., 1967
Cerdeña. Montañas	122	0.295	0.611	0.094	27.62 (4 g.l.)	Modiano et al., 1967
<u>NORUEGA</u>						
Fredrikstad	210	0.378	0.555	0.067	32.81 (4 g.l.)	Berg, 1971
Noruegos	1698	0.381	0.560	0.059		Lie y Teisberg, 1973
<u>POLONIA</u>						
Krakow	1064	0.319	0.585	0.096	52.32 (4 g.l.)	Wyslouchowa, 1970
Wrocklaw	3848	0.346	0.566	0.088	80.19 (5 g.l.)	Dobosz, 1983
Sur	128	0.375	0.465	0.160	78.80 (4 g.l.)	Wyslouchova y Gawrzewski, 1967
<u>SUECIA</u>						
Suecos	408	0.294	0.612	0.094		Beckman et al., 1971
<u>SUIZA</u>						
Bern	1365	0.344	0.607	0.049	37.85 (5 g.l.)	Pflugshaupt et al., 1970
<u>LAPONES</u>						
Finlandia	36	0.153	0.750	0.097	9.96 (3 g.l.)	Eriksson et al., 1970
Finlandia	66	0.257	0.614	0.129	35.55 (4 g.l.)	Eriksson et al., 1970
Finlandia	288	0.254	0.649	0.097	29.63 (4 g.l.)	Eriksson et al., 1970
Suecia	210	0.507	0.462	0.031	70.55 (4 g.l.)	Beckman et al., 1971
Noruega	105	0.438	0.543	0.019		Camoens et al., 1973
Noruega	196	0.469	0.523	0.008		Lie y Teisberg, 1973
<u>CHIPRE</u>						
Turcochipriotas	242	0.280	0.640	0.040		Hopkinson y Harris, 1969
<u>TURQUIA</u>						
Turcos (Alemania)	274	0.292	0.681	0.027	4.98 (4 g.l.)	Hummel et al., 1970

POBLACION	N	ACP ^A ₁	ACP ^B ₁	ACP ^C ₁	X ² (comp.)	REFERENCIAS
<u>LIBANO Y SIRIA</u>						
Kurdos	165	0.312	0.661	0.027	14.30 (4 g.l.)	Vergnes y Gherardi, 1971
<u>ISRAEL</u>						
Judíos Ashkenazi	479	0.250	0.721	0.029	1.58 (4 g.l.)	Goldschmidt, 1967
Judíos Irak	82	0.342	0.640	0.018	5.06 (3 g.l.)	Goldschmidt, 1967
Judíos Irak	188	0.308	0.657	0.035	6.38 (4 g.l.)	Bonné et al., 1978a
Judíos Irak e Irán	131	0.351	0.634	0.015	9.50 (4 g.l.)	Goldschmidt, 1967
Judíos Kurdos Irán	94	0.346	0.612	0.042	8.77 (4 g.l.)	Godber et al., 1973
Judíos Kurdestan	217	0.373	0.597	0.030	18.34 (4 g.l.)	Tills et al., 1977
Judíos Líbano	148	0.264	0.716	0.020	1.78 (4 g.l.)	Bonné et al., 1977
Judíos Marruecos	196	0.222	0.735	0.043	2.32 (4 g.l.)	Bonné et al., 1978b
Judíos Norte Africa	136	0.217	0.754	0.029	3.41 (4 g.l.)	Goldschmidt, 1967
Judíos Yemen. Habbanitas	314	0.021	0.952	0.027	130.55 (3 g.l.)	Bonné et al., 1970
Judíos Yemen	111	0.171	0.752	0.077	16.63 (4 g.l.)	Tills et al., 1977
Arabes de Israel	87	0.201	0.730	0.069	7.10 (4 g.l.)	Tills et al., 1966
<u>EGIPTO</u>						
El Cairo	283	0.246	0.719	0.035	3.33 (4 g.l.)	Goedde et al., 1980
Nubios	154	0.140	0.860	0.000	28.11 (3 g.l.)	Bertin et al., 1978
Oasis Siwa	76 ⁽¹⁾	0.132	0.862	0.000	21.91 (3 g.l.)	Ibrahim et al., 1974
Pen. Sinai. Jebelias	93	0.065	0.935	0.000	41.43 (3 g.l.)	Bonné et al., 1971
Pen. Sinai. Towara	199	0.133	0.864	0.003	32.55 (3 g.l.)	Bonné et al., 1971
<u>LIBIA</u>						
Libios	168	0.140	0.845	0.015	19.06 (3 g.l.)	Walter et al., 1975
Benghazi	98	0.133	0.821	0.046	12.47 (3 g.l.)	Kamel et al., 1975
Sabha	81	0.315	0.679	0.006	33.48 (3 g.l.)	Kamel et al., 1975
Tripoli	91	0.143	0.835	0.022	24.56 (3 g.l.)	Kamel et al., 1975

(1) Se encontró 1 individuo de fenotipo AcP: RB.

POBLACION	N	ACP _I ^A	ACP _I ^B	ACP _I ^C	χ^2 (comp.)	REFERENCIAS
<u>ARGELIA</u>						
Ideles	151 (1)	0.179	0.808	0.000	9.42 (3 g.l.)	Lefèvre-Witier y Vergnes, 1977
<u>MALI</u>						
Tuareg (Kel Kummer)	285	0.002	0.998	0.000	178.73 (2 g.l.)	Lefèvre-Witier y Vergnes, 1977

(1) Se encontraron 4 individuos de fenotipo ACP: RB.
 Nivel de Significación 0.05, para 2 g.l., $\chi^2 = 5.991$.
 Nivel de significación 0.05, para 3 g.l., $\chi^2 = 7.815$.
 Nivel de significación 0.05, para 4 g.l., $\chi^2 = 9.488$.
 Nivel de significación 0.05, para 5 g.l., $\chi^2 = 11.070$.

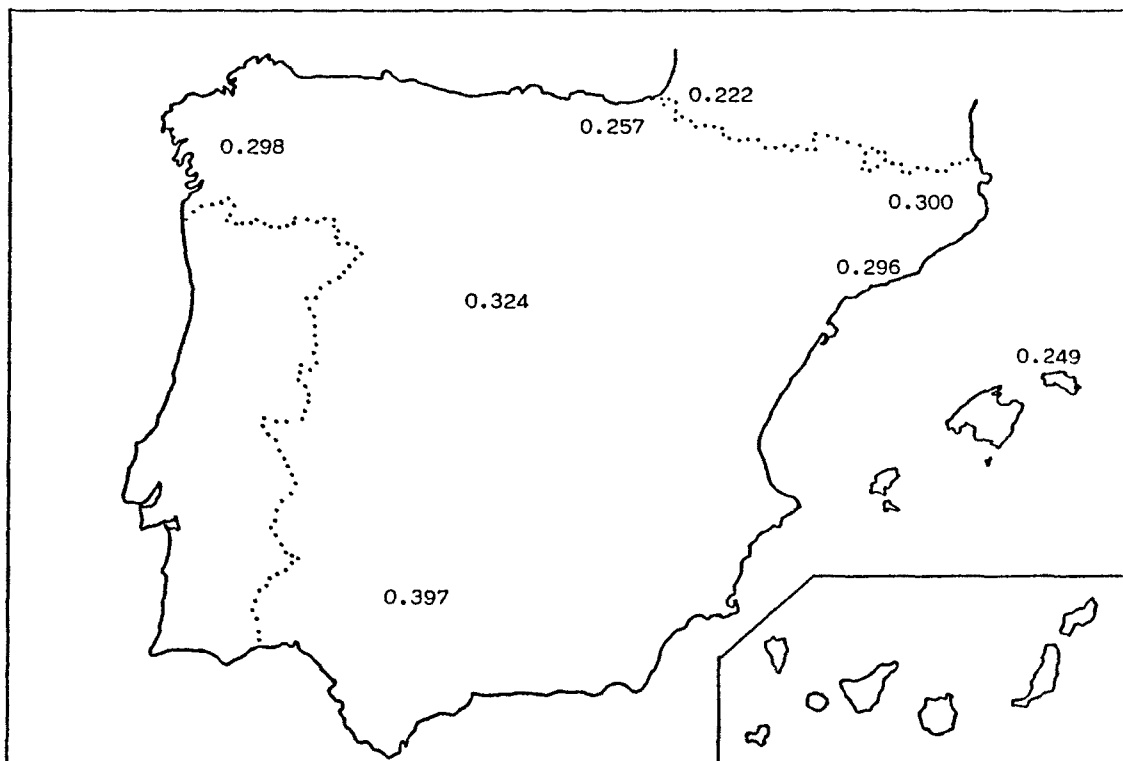


Figura 4.27: Distribución del alelo ACP_1^A en poblaciones de la Península Ibérica.

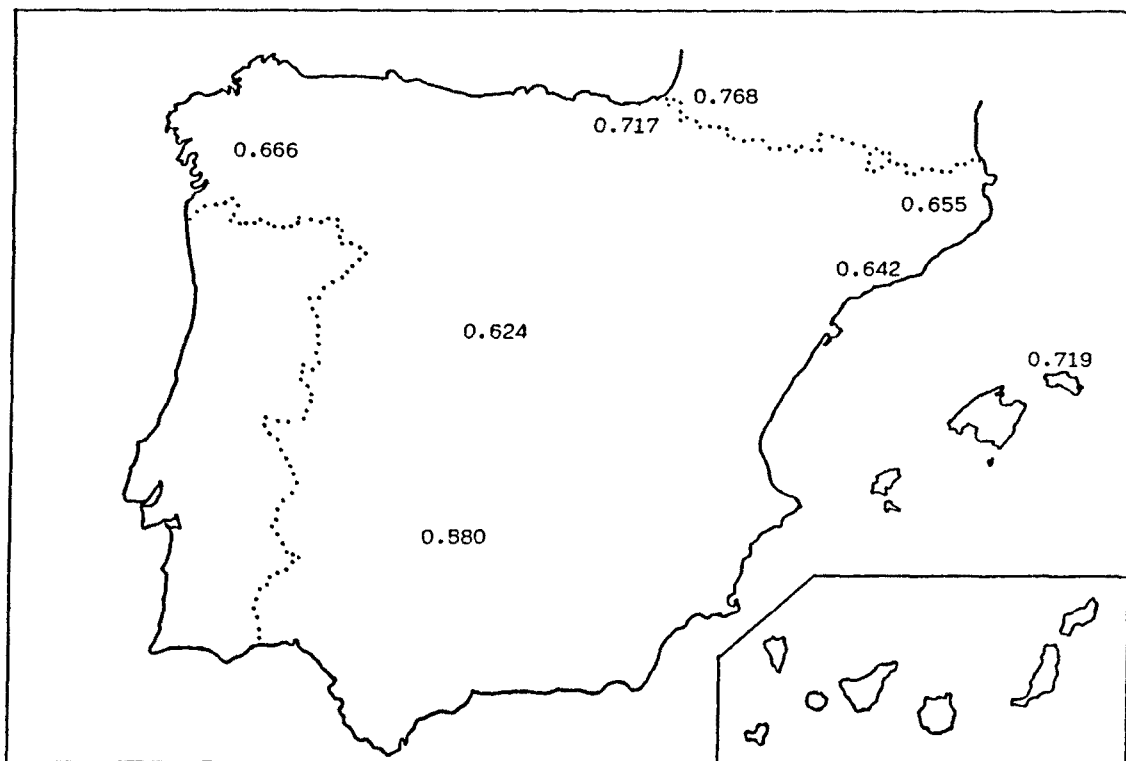


Figura 4.28: Distribución del alelo ACP_1^B en poblaciones de la Península Ibérica.

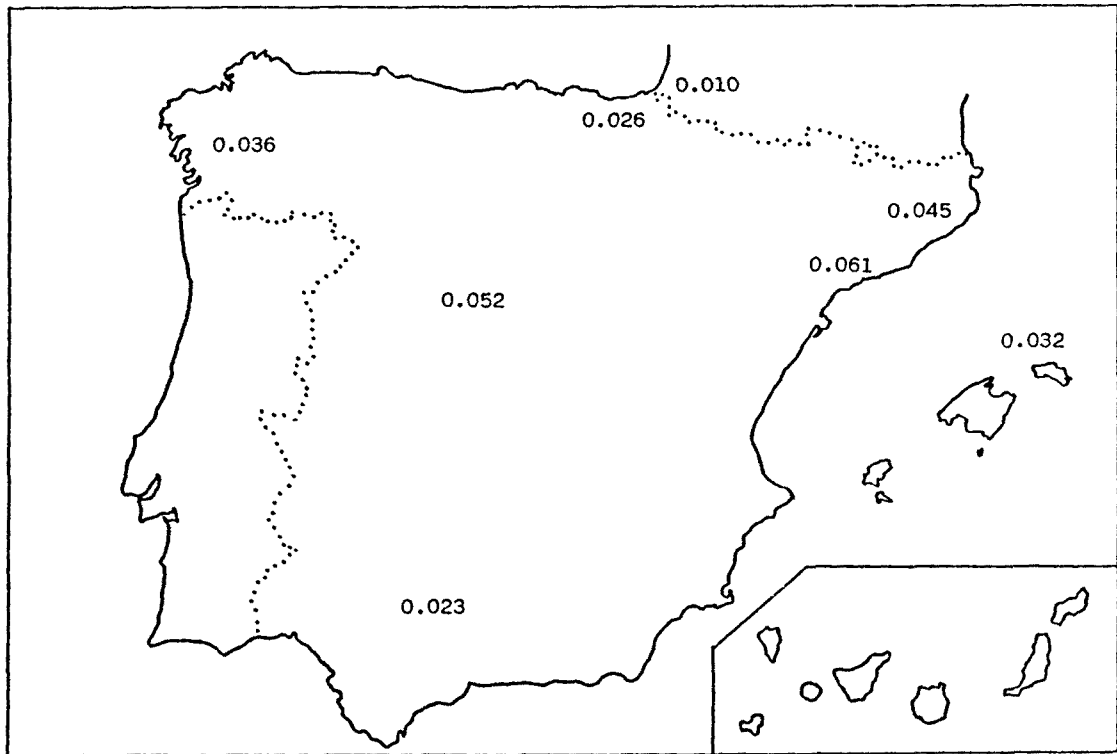


Figura 4.29: Distribución del alelo ACP_1^C en poblaciones de la Península Ibérica.

Los resultados de la muestra de Menorca ($ACP_1^A = 0.249$, $ACP_1^B = 0.719$ y $ACP_1^C = 0.032$) quedan, en general, dentro de los límites de variación de las poblaciones consideradas, si bien cabe señalar que los valores menorquines de ACP_1^A y ACP_1^B representan los valores mínimo y máximo, respectivamente, dentro de la variación observada en los otros grupos españoles.

Los valores χ^2 obtenidos al comparar dos a dos estas poblaciones, se indican en el cuadro 4.16. La muestra de Menorca presenta diferencias significativas con las de Galicia, Barcelona, Meseta Central y Andalucía. Cabe destacar también que esta última difiere significativamente de todos los grupos comparados.

Cuadro 4.16: AcP-1. Test de homogeneidad entre distintas series de la Península Ibérica.

Andalucía	32.671 (4)							
Barcelona	18.425 (4)	20.040 (4)						
Galicia	9.532 (4)	10.928 (4)	5.588 (4)					
Gerona	6.776 (4)	15.793 (4)	4.177 (4)	3.940 (4)				
Meseta Central	16.516 (4)	9.698 (4)	2.556 (4)	3.174 (4)	4.605 (4)			
Vascos	1.673 (4)	24.601 (4)	14.819 (4)	4.561 (4)	6.567 (4)	11.594 (4)		
Vascos Fr.	5.795 (3)	31.463 (3)	23.244 (3)	15.530 (3)	16.003 (3)	20.744 (3)	6.413 (3)	
	Menorca	Andalucía	Barcelona	Galicia	Gerona	Meseta C.	Vascos	

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

Nivel de significación 0.05, para 4 g.d.l., $\chi^2 = 9.488$.

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

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

Las figuras 4.30, 4.31 y 4.32 expresan gráficamente la distribución de las frecuencias ACP_1^A , ACP_1^B y ACP_1^C en la Cuenca Mediterránea. Asimismo, en las figuras 4.33, 4.34 y 4.35 se muestra la repartición geográfica de dichas frecuencias en las poblaciones del Centro y Norte de Europa.

En el Mediterráneo, los márgenes de variación de las frecuencias ACP-1 quedan comprendidas entre:

ACP_1^A	:	0.021 (Judíos del Yemen, Isr.)	-	0.397 (Andalucía)
ACP_1^B	:	0.580 (Andalucía)	-	0.952 (Judíos Ye, Isr.)
ACP_1^C	:	0.000 (Argelia, Egipto)	-	0.099 (Grecia)

En general, dentro de esta zona geográfica se puede observar una clara separación entre los grupos norteafricanos y el resto de poblaciones mediterráneas. En efecto, el norte de Africa se caracteriza por presentar las frecuencias más altas de ACP_1^B (> 0.80) y las más bajas de ACP_1^A (< 0.20) y ACP_1^C (< 0.02). En cambio, en el Mediterráneo septentrional, los valores predominantes quedan comprendidos entre los siguientes márgenes: ACP_1^A (0.20 - 0.35), ACP_1^B (0.60 - 0.75) y ACP_1^C (0.02 - 0.09).

Por otro lado, dentro de la variabilidad correspondiente a la cuenca norte, la zona central, con valores relativamente bajos de ACP_1^A y elevados de ACP_1^C , parece diferenciarse de los extremos oriental y occidental.

Los resultados obtenidos en la serie menorquina ($ACP_1^A = 0.249$, $ACP_1^B = 0.719$ y $ACP_1^C = 0.032$) quedan dentro de la variabilidad

presentada por estos tres alelos en el Mediterráneo noroccidental.

En el Centro y Norte de Europa, las frecuencias de los alelos ACP-1 muestran los siguientes rangos de variación:

ACP_1^A :	0.153 (lapones, Finlandia)	-	0.507 (lapones, Suecia)
ACP_1^B :	0.462 (lapones, Suecia)	-	0.750 (lapones, Finlan.)
ACP_1^C :	0.008 (lapones, Noruega)	-	0.160 (Polonia)

Llama la atención el hecho de que los valores extremos de la variabilidad de los alelos ACP_1^A y ACP_1^B correspondan a muestras de lapones.

En el resto de poblaciones se observan valores relativamente uniformes de ACP_1^A , comprendidos entre 0.30 y 0.40, que resultan ser, en promedio, superiores a los del Mediterráneo. Las frecuencias de ACP_1^B son también bastante homogéneas (0.55 - 0.65) siendo particularmente abundantes los valores más elevados en las muestras más occidentales. Con respecto al alelo ACP_1^C , la mayoría de las poblaciones muestran valores comprendidos entre 0.05 y 0.10.

Mediante el test de χ^2 se han evaluado las diferencias en las distribuciones fenotípicas entre la serie de Menorca y las restantes poblaciones, cuyos resultados se incluyen en el cuadro 4.15.

Dentro del área mediterránea se encuentran diferencias significativas con la mayoría de los grupos considerados, apreciándose homogeneidad únicamente con una muestra italiana (Bologna), una griega (Is. Alonissos), Turquía, El Cairo y varias series de judíos de Israel.

Asimismo, con respecto a las poblaciones del Centro y Norte

de Europa, Menorca difiere estadísticamente con casi todas ellas, con excepción de una muestra de Alemania, otra irlandesa y Bulgaria.

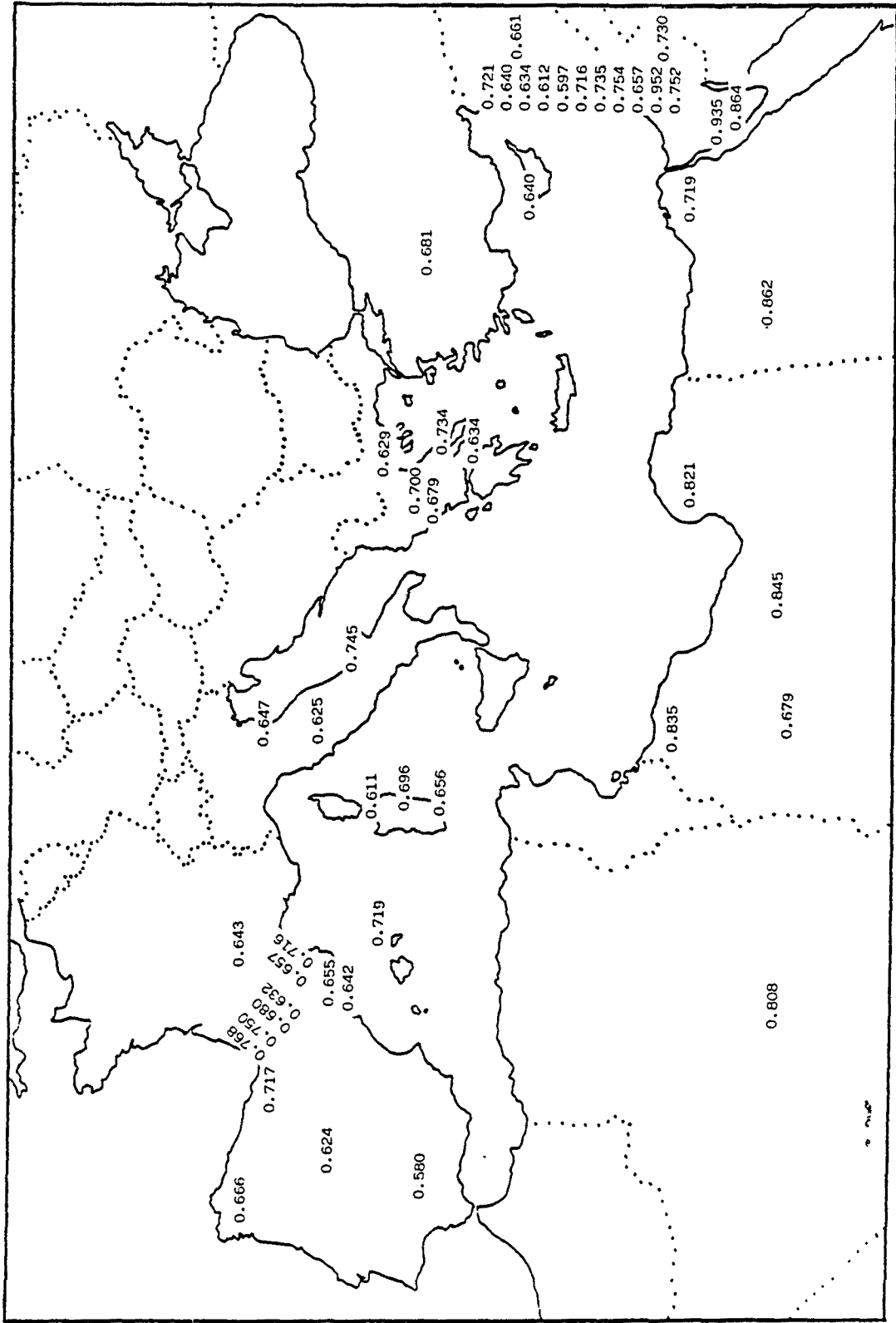


Figura 4.31: distribución del alelo ACP₁^B en diversas poblaciones mediterráneas.

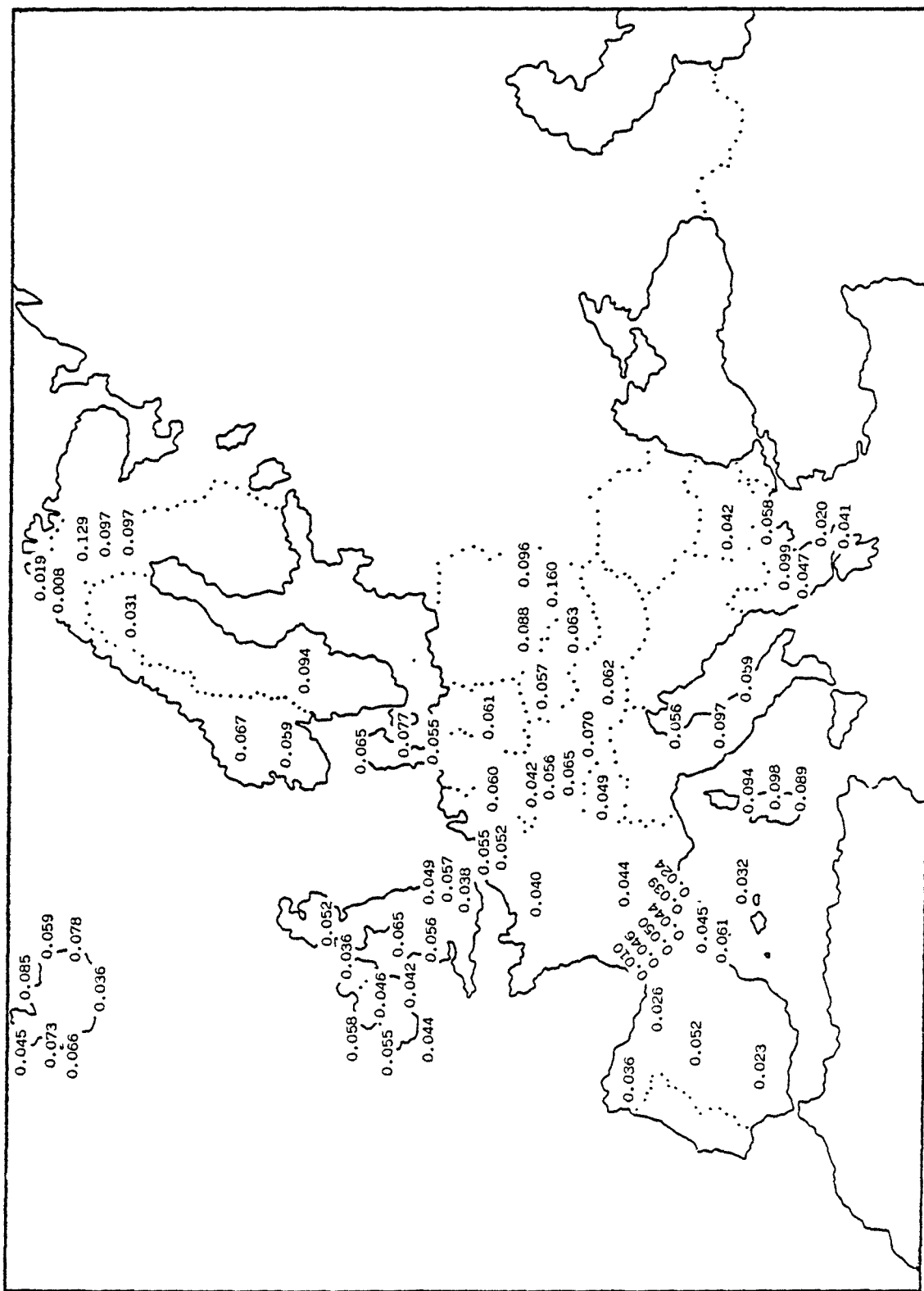


Figura 4.35: Distribución del alelo ACP_1^C en diversas poblaciones europeas.

4.5.5 DISTRIBUCION MUNDIAL DEL SISTEMA ACP-1

Las frecuencias obtenidas para el sistema ACP-1 en diversas poblaciones mundiales se hallan indicadas en los cuadros 4.15 y 4.17. Los datos encontrados en los distintos continentes permiten llevar a cabo las siguientes consideraciones.

En Africa, las frecuencias de ACP_1^A (0.021 - 0.257) resultan ser, en promedio, más bajas que las observadas en Europa. Para el alelo ACP_1^B los valores son más elevados (0.713 - 0.979) a excepción de los Khoisánidos (0.379 - 0.656). El alelo ACP_1^C es muy poco frecuente, apareciendo sólo en algunas pocas poblaciones con un valor máximo del 3.5 % en Khartum (Sudán). Un alelo que parece ser exclusivo de las poblaciones africanas, el ACP_1^R , presenta entre los Khoisánidos las frecuencias más elevadas (0.143 - 0.515).

Entre los amerindios se aprecia una gran variabilidad para los alelos ACP_1^A (0.005 - 0.674) y ACP_1^B (0.326 - 0.995). Los indios Athabaskans de Alaska muestran las frecuencias más extremas de los alelos ACP_1^A (0.674) y ACP_1^B (0.326) encontradas hasta la fecha. Los esquimales presentan asimismo valores relativamente altos de ACP_1^A (0.477 - 0.601) y bajos de ACP_1^B (0.399 - 0.512). El alelo ACP_1^C es muy poco frecuente en todo el continente americano.

Los valores asiáticos de ACP_1^A (0.006 - 0.467) y ACP_1^B (0.533 - 0.994) muestran también amplios márgenes de variación. Sin embargo, cabe señalar que en la mayoría de los grupos estudiados, las frecuencias de ACP_1^A quedan comprendidas entre 0.20 y 0.40, y las de ACP_1^B entre 0.60 y 0.80. El alelo ACP_1^C parece presentarse únicamente en poblaciones de Oriente Medio y Próximo.

En Oceanía, los aborígenes australianos se caracterizan por frecuencias muy bajas de ACP_1^A (0.000 - 0.069) y muy elevadas de ACP_1^B (0.931 - 1.000), no habiéndose detectado la presencia de otros

alelos ACP-1. En Nueva Guinea y otras islas del continente, los valores de ACP_1^A son ligeramente más altos que los anteriores, estando comprendidos entre 0.096 y 0.383. Los datos de una serie de las islas Carolinas resultan ser del mismo orden que los de los aborígenes australianos.

En resumen, los datos existentes sobre la distribución mundial del polimorfismo de la fosfatasa ácida eritrocitarias ponen de manifiesto que:

1.- El alelo ACP_1^B es el más común en todas las poblaciones estudiadas, excepto en esquimales, noramerindios y lapones de Suecia, entre los que la frecuencia del alelo ACP_1^A es algo más alta.

2.- El alelo ACP_1^C se presenta con frecuencias relativamente elevadas únicamente en poblaciones caucasoides de Europa donde, en cualquier caso, no excede del 16 %.

3.- El alelo ACP_1^R parece estar limitado a los négridos, en particular a los Khoisánidos cuyas frecuencias son superiores al 14 %.

Cuadro 4.17: ACP-1. Frecuencias génicas en diversos grupos poblacionales.

POBLACION	N	ACP ₁ ^A	ACP ₁ ^B	ACP ₁ ^C	ACP ₁ ^R	REFERENCIAS
A F R I C A S U B S A H A R I A N A						
AFRICA CENTRAL						
Senegal. Este. Bedik	746	0.257	0.740	-----	0.003	Bouloux et al., 1972
Senegal. Dakar	270	0.196	0.780	0.004	0.020	Raymondjean et al., 1975
Costa Marfil. Gagu: Bokabo	113	0.062	0.765	-----	0.173	Vergnes y Cabannes, 1976
Tuka	180	0.111	0.864	-----	0.025	Vergnes y Cabannes, 1976
Golfo Guinea. Tofinu	102	0.186	0.760	-----	0.054	Spedini et al., 1980
Nigeria. Yomba	66	0.182	0.773	-----	0.045	Ojikutu et al., 1977
Nigeria. Norte	147	0.173	0.827	-----	-----	Tillis et al., 1979
Chad Sur. Sara Majingay	203	0.246	0.739	0.003	0.012	Hiernaux, 1976
Camerún. Tikar	282	0.184	0.814	0.002	-----	Goedde et al., 1979
Sudán. Beja	96	0.021	0.979	-----	-----	El Hassan et al., 1968
Sudán. Khartum	230	0.174	0.789	0.035	0.002	Saha et al., 1978
Etiopía. Adi-Arkai	168	0.069	0.931	-----	-----	Harrison et al., 1969
Uganda. Baganda	200	0.135	0.862	-----	0.003	Roberts et al., 1977
Ruanda. Tutsis	325	0.100	0.892	0.002	0.006	Le Gall et al., 1982
Burundi. Tutsis	389	0.136	0.852	0.001	0.010	Le Gall et al., 1982
Burundi. Hutus (Bantu)	446	0.124	0.859	0.002	0.015	Le Gall et al., 1982
Burundi. Bantus (Zaire)	118	0.115	0.881	-----	0.004	Le Gall et al., 1982
Tanzania. Bantus (Sandawe)	210	0.157	0.843	-----	-----	Godber et al., 1976
Tanzania. Bantus (Nyaturu)	209	0.153	0.847	-----	-----	Godber et al., 1976
Tanzania. Bantus Sukuma	142	0.204	0.792	0.004	-----	Roberts y Papiha, 1978
PIGMEOS: Aka. Africa Central						
Babinga. Africa Cental	898	0.047	0.845	-----	0.108	Vergnes et al., 1979
	92	0.049	0.951	-----	-----	Cavalli-Sforza et al., 1969

POBLACION	N	p ^a	p ^b	p ^c	p ^r	REFERENCIAS
<u>AFRICA SUR</u>						
Mozambique: Macua	289	0.232	0.761	0.007	-----	Spielmann et al., 1970
Chuabo	214	0.133	0.862	0.005	-----	Spielmann et al., 1970
Sudeste. Bantus	275	0.160	0.810	0.002	0.027	Reys et al., 1972
Negros	317	0.158	0.808	0.001	0.033	Giblett, 1969
Angola: Mbundu	354	0.138	0.862	-----	-----	Spielmann et al., 1973
Ovimbundu	288	0.168	0.830	-----	-----	Spielmann et al., 1973
Lunda-Tchokwe	236	0.161	0.839	-----	-----	Spielmann et al., 1973
Africa Sudoeste: Dama. Namibia	92	0.190	0.799	0.005	0.006	Nurse et al., 1976
Kavango	394	0.196	0.728	-----	0.076	Nurse y Jenkins, 1977
Sudáfrica. Nguni: Xhosa	276	0.166	0.827	0.007	-----	Weissmann, 1983
Xhosa	100	0.109	0.807	-----	0.084	Jenkins y Corfield, 1972
Zulu	89	0.118	0.848	-----	0.034	Jenkins y Corfield, 1972
Zulu	108	0.148	0.783	-----	0.069	Hitzerth et al., 1981
Swazi	72	0.173	0.792	-----	0.035	Jenkins y Corfield, 1972
Swazi	52	0.134	0.818	-----	0.058	Hitzerth et al., 1981
Ndebele	141	0.156	0.755	-----	0.089	Hitzerth et al., 1981
Sotho: Norte. Pedi (rural)	187	0.139	0.816	-----	0.045	Jenkins y Corfield, 1972
Norte. Pedi	76	0.112	0.836	-----	0.053	Jenkins y Corfield, 1972
Norte. Pedi	227	0.161	0.736	-----	0.103	Hitzerth et al., 1981
Oeste. Tswana Botswana	150	0.170	0.713	-----	0.117	Jenkins y Corfield, 1972
Oeste. Tswana Transvaal	191	0.131	0.762	-----	0.107	Jenkins y Corfield, 1972
Oeste. Tswana	143	0.140	0.773	-----	0.087	Hitzerth et al., 1981
Sur	110	0.123	0.850	-----	0.027	Jenkins y Corfield, 1972
Shangana-Tonga	141	0.174	0.766	-----	0.060	Hitzerth et al., 1981
Venda	35	0.143	0.814	-----	0.043	Hitzerth et al., 1981
KOISANIDOS. Sudafrica						
Rosquimanos: Norte. IKung	191	0.236	0.555	-----	0.209	Nurse et al., 1977

POBLACION	N	P ^a	P ^b	P ^c	P ^r	REFERENCIAS
Bosquimanos: Central	105	0.233	0.581	-----	0.186	Nurse et al., 1977
Sur	33	0.106	0.379	-----	0.515	Nurse et al., 1977
Hotentotes: Nahron	149	0.164	0.617	0.001	0.218	Jenkins y Corfield, 1972
Griqua	266	0.199	0.656	0.002	0.143	Nurse y Jenkins, 1975
<u>A S I A O R I E N T A L</u>						
<u>INDONESIA</u>						
Sumatra. Batak	167	0.241	0.759	-----	-----	McDermid et al., 1973
Bali	316	0.359	0.641	-----	-----	Breguet et al., 1982
<u>MALASIA</u>						
Malayos	292	0.317	0.683	-----	-----	Yip et al., 1979
Malayos (Singapur)	260	0.344	0.654	0.002	-----	Lai y Kwa, 1968
Borneo. Kadazans	264	0.369	0.631	-----	-----	Tan et al., 1979
Chinos	380	0.218	0.782	-----	-----	Yip et al., 1979
Chinos (Singapur)	620	0.222	0.778	-----	-----	• Lai y Kwa, 1968
Indios	260	0.233	0.767	-----	-----	Yip et al., 1979
Indios (Singapur)	116	0.250	0.750	-----	-----	• Lai y Kwa, 1968
<u>VIETNAM</u>						
Norte	65	0.262	0.738	-----	-----	Radam y Strauch, 1966
<u>FILIPINAS</u>						
Negrito	128	0.145	0.855	-----	-----	Omoto et al., 1978
<u>COREA</u>						
Coreanos (Alemania)	115	0.230	0.770	-----	-----	Bajatzadeh et al., 1969
<u>JAPON</u>						
Tokio	488	0.392	0.590	0.017	-----	• Shinoda, 1967
Tokio	362	0.412	0.575	0.014	-----	• Shinoda y Matsunaga, 1967
Is. Amami	100	0.195	0.805	-----	-----	• Omoto y Harada, 1969

POBLACION	N	P ^a	P ^b	P ^c	P ^r	REFERENCIAS
Hidaka	366	0.213	0.787	-----	-----	• Omoto y Harada, 1969
Tokio	231	0.227	0.777	-----	-----	• Omoto y Harada, 1969
Chiba	462	0.189	0.811	-----	-----	• Ishimoto et al., 1968
Nora y Mie	1740	0.210	0.799	-----	-----	* Ishimoto, 1970
Nagoya	586	0.201	0.799	-----	-----	* Shinoda y Matsunaga, 1970
Ainu: Hidaka	178	0.320	0.680	-----	-----	Giblett y Scott, 1965
Hokkaido	141	0.319	• 0.681	-----	-----	• Harvey y Giblett, 1968
Nikappu	85	0.165	0.835	-----	-----	• Omoto y Harada, 1968
Shizunai	178	0.233	0.767	-----	-----	• Omoto y Harada, 1968
Urakawa	114	0.241	0.759	-----	-----	• Omoto y Harada, 1969
<u>SIBERIA</u>						
Peninsula Tamiir. Nganasans	158	0.006	0.994	-----	-----	Sukernik et al., 1978
<u>O R I E N T E M E D I O</u>						
<u>AFGANISTAN</u>						
Tajik	310	0.295	0.697	0.008	-----	Goedde et al., 1977
Pushtu	210	0.268	0.725	0.007	-----	Goedde et al., 1977
Hazara	174	0.287	0.710	0.003	-----	Goedde et al., 1977
Usbek	124	0.371	0.625	0.004	-----	Goedde et al., 1977
Kabul	281	0.297	0.683	0.020	-----	Papiha et al., 1977
<u>IRAN</u>						
Central y Sur	92	0.310	0.658	0.032	-----	• Walter y Bajatzadeh, 1968
Este	58	0.302	0.672	0.026	-----	• Walter y Bajatzadeh, 1968
Norte	54	0.287	0.676	0.037	-----	• Walter y Bajatzadeh, 1968
Teheran	91	0.341	0.626	0.033	-----	• Walter y Bajatzadeh, 1968
Noroeste	59	0.254	0.712	0.034	-----	• Walter y Bajatzadeh, 1968
Oeste	95	0.300	0.674	0.026	-----	• Walter y Bajatzadeh, 1968
Baneh, Marivan. Kurdos	77	0.344	0.643	0.013	-----	• Lehmann et al., 1973

POBLACION	N	P ^a	P ^b	P ^c	P ^r	REFERENCIAS
Sanandaj. Kurdos	196	0.321	0.665	0.014	-----	Lehmann et al., 1973
<u>KUWAIT</u>						
Suluba. Beduinos	51	0.157	0.843	-----	-----	Al-Nassar et al., 1981
Ajman. Beduinos	50	0.190	0.810	-----	-----	Al-Nassar et al., 1981
Kuwaities	86	0.186	0.814	-----	-----	Al-Nassar et al., 1981
<u>ARABIA SAUDI</u>						
Oeste	143	0.098	0.846	0.056	-----	Saha et al., 1980
Sur	261	0.159	0.841	-----	-----	Marengo-Rowe et al., 1974
<u>ISRAEL</u>						
Judíos Ashkenazi	479	0.250	0.721	0.029	-----	• Goldschmidt, 1967
Judíos Irak	82	0.342	0.640	0.018	-----	• Goldschmidt, 1967
Judíos Irak	188	0.308	0.657	0.035	-----	Bonné et al., 1978a
Judíos Irak e Irán	131	0.351	0.634	0.015	-----	• Goldschmidt, 1967
Judíos kurdos Irán	94	0.346	0.612	0.042	-----	• Godber et al., 1973
Judíos Kurdestan	217	0.373	0.597	0.030	-----	Tills et al., 1977
Judíos Líbano	148	0.264	0.716	0.020	-----	Bonné et al., 1977
Judíos Marruecos	196	0.222	0.735	0.043	-----	Bonné et al., 1978b
Judíos Norte Africa	136	0.217	0.754	0.029	-----	• Goldschmidt, 1967
Judíos Yemen. Habbanitas	314	0.021	0.952	0.027	-----	• Bonné et al., 1970
Judíos Yemen	111	0.171	0.752	0.077	-----	Tills et al., 1977
Arabes Israel	87	0.201	0.730	0.069	-----	• Tills et al., 1966
<u>YEMEN</u>						
Arabes. Sur	255	0.159	0.841	-----	-----	Marengo-Rowe et al., 1967

POBLACION	N	p ^a	p ^b	p ^c	p ^r	REFERENCIAS
<u>SUBCONTINENTE INDIO</u>						
<u>INDIA</u>						
<u>Norte de la India</u>						
Himachal Pradesh						
Distrito Chamba: Brahmans	40	0.216	0.732	0.012	-----	Singh et al., 1982
Rajputs-Gaddis	131	0.267	0.725	0.008	-----	Singh et al., 1982
Scheduled castes	26	0.327	0.673	-----	-----	Singh et al., 1982
Pangwalas	133*	0.060	0.932	-----	-----	Singh et al., 1982
Gaddi-Rajput	70	0.293	0.707	-----	-----	Chahal et al., 1982
Gaddi-Brahmin	39	0.308	0.692	-----	-----	Chahal et al., 1982
Distrito Kangra: Rajput-Gaddis	72	0.215	0.785	-----	-----	Singh et al., 1982
Gaddi-Rajput	145	0.252	0.741	0.007	-----	Chahal et al., 1982
Punjab						
Punjabi Brahmin	106	0.283	0.717	-----	-----	Singh et al., 1974
Punjabi Khatri	130	0.254	0.746	-----	-----	Singh et al., 1974
Punjabi Arora	103	0.286	0.709	0.005	-----	Singh et al., 1974
Punjabi Jat	158	0.250	0.741	0.009	-----	Singh et al., 1974
Jat Sikhs	156	0.430	0.570	-----	-----	Woolley et al., 1983
Punjabis	140	0.318	0.675	0.007	-----	Papiha et al., 1972
Delhi						
Jains	97	0.160	0.830	0.010	-----	Bhasin et al., 1981
Otros						
Arora	71	0.416	0.577	0.007	-----	* Blake et al., 1971
Brahmin	61	0.312	0.689	-----	-----	* Blake et al., 1971
Khatri	78	0.404	0.590	0.006	-----	* Blake et al., 1971
Rajputs	41	0.342	0.646	0.012	-----	* Blake et al., 1971
Vaish	63	0.302	0.698	-----	-----	* Blake et al., 1971

* Se encontraron 2 individuos de fenotipo AcP: BD, que representan una frecuencia de P^d de 0.008.

POBLACION	N	P ^a	P ^b	P ^c	P ^r	REFERENCIAS
Scheduled castes	85	0.265	0.724	0.012	----	* Blake et al., 1971
Miscellaneous Hindus	32	0.172	0.828	-----	----	* Blake et al., 1971
<u>Oeste de la India</u>						
Gujarat						
Gujaratis	442	0.285	0.710	0.050	----	• Blake et al., 1970
Saurashtra. Vania Soni	99	0.253	0.747	-----	----	Undevia et al., 1978
Gujarat. Vania Soni	81	0.259	0.741	-----	----	Undevia et al., 1978
Surat. Vania Soni	82	0.268	0.732	-----	----	Undevia et al., 1978
Total Vania Soni	262	0.259	0.741	-----	----	Undevia et al., 1978
Maharashtra						
Marathi	399	0.276	0.724	-----	----	• Blake et al., 1970
Parsis	418	0.404	0.596	-----	----	* Undevia et al., 1972
Dhangars	922	0.158	0.842	-----	----	Mukherjee et al., 1974
Chitpavan Brahmin	96	0.255	0.745	-----	----	Mukherjee et al., 1979
Desasth Rigvedi	82	0.207	0.793	-----	----	Mukherjee et al., 1979
Brahmin Chanderseniya	115	0.326	0.674	-----	----	Mukherjee et al., 1979
Maratha	96	0.229	0.766	0.005	-----	Mukherjee et al., 1979
Nava Budha	85	0.200	0.800	-----	----	Mukherjee et al., 1979
Bhil	58	0.216	0.784	-----	----	Mukherjee et al., 1979
Katkari	78	0.276	0.724	-----	----	Mukherjee et al., 1979
Parsis	140	0.346	0.654	-----	----	Mukherjee et al., 1979
<u>Este de la India</u>						
Assam						
Assamese	136	0.272	0.714	0.014	-----	* Goedde et al., 1972
Khasi	43	0.302	0.651	0.047	-----	* Goedde et al., 1972
West Bengal						
Bengalis	257	0.270	0.726	0.004	-----	• Das et al., 1970
Kaora	87	0.299	0.695	0.006	-----	* Das et al., 1974
Pundrakshatriya	38	0.255	0.750	-----	----	Mukherjee et al., 1974

POBLACION	N	p ^a	p ^b	p ^c	p ^r	REFERENCIAS
Mahishya	113	0.199	0.801	-----	-----	Mukherjee et al., 1974
Muslim	118	0.228	0.772	-----	-----	Mukherjee et al., 1974
<u>Centro de la India</u> Madhya Pradesh						
Hindu	174	0.310	0.687	0.003	-----	Roberts et al., 1974
Muslim	163	0.328	0.669	0.003	-----	Roberts et al., 1974
Distrito Jhabna. Bhils	143	0.199	0.801	-----	-----	Papiha et al., 1978
<u>Sur de la India</u> Andhra Pradesh						
Sawara	130	0.189	0.811	-----	-----	Rao et al., 1978
Jatapu	156	0.212	0.788	-----	-----	Rao et al., 1978
Koya Dora	99	0.278	0.742	-----	-----	Veeraraju et al., 1982
Konda Kambara	110	0.291	0.709	-----	-----	Veeraraju et al., 1982
Tamil Nadu						
Distrito Madras: Brahmans	139	0.292	0.708	-----	-----	• Ananthakrishnan y Kirk, 1969
Naicker	129	0.205	0.795	-----	-----	• Ananthakrishnan y Kirk, 1969
Nadar	142	0.200	0.800	-----	-----	Ananthakrishnan, 1972
Reddier	148	0.206	0.794	-----	-----	Ananthakrishnan, 1972
Thevar	84	0.361	0.639	-----	-----	Ananthakrishnan, 1972
Nilgiri Hills: Kota	549	0.467	0.533	-----	-----	Ghosh et al., 1977
Irula	172	0.035	0.965	-----	-----	Saha et al., 1976
Kurumba	41	0.281	0.719	0.-----	-----	Saha et al., 1976
Toda	97	0.180	0.820	-----	-----	Saha et al., 1976
Kerala						
Anamalai Hills: Kadar	210	0.107	0.888	0.005	-----	Saha et al., 1974
Brahmin	60	0.233	0.767	-----	-----	Saha et al., 1976
Nayar	142	0.278	0.719	0.003	-----	Saha et al., 1976
Izhava	68	0.250	0.750	-----	-----	Saha et al., 1976
Scheduled castes	49	0.184	0.816	-----	-----	Saha et al., 1976

POBLACION	N	P ^a	P ^b	P ^c	P ^r	REFERENCIAS
Terr. Norte: Bidjandjadjara	28	-----	1.000	-----	-----	Kirk et al., 1971a
Gunwinggu	55	0.009	0.991	-----	-----	Kirk et al., 1971a
Luridjas	47	-----	1.000	-----	-----	Kirk et al., 1971a
Malégs	177	-----	1.000	-----	-----	Kirk et al., 1971a
Ranjbarngu	17	-----	1.000	-----	-----	Kirk et al., 1971a
Tiwi	118	0.013	0.987	-----	-----	Kirk et al., 1971a
Walibiri	123	-----	1.000	-----	-----	Kirk et al., 1971a
Queensland: Cains	92	0.044	0.956	-----	-----	Lai, 1968
Doomadgee	149	0.010	0.990	-----	-----	Kirk et al., 1971b
Is. Mornington	149	0.017	0.983	-----	-----	Kirk et al., 1971b
Yarrabahs	29	0.069	0.931	-----	-----	Kirk et al., 1971b
<u>NUEVA GUINEA. PAPUA</u>						
Highlands Este						
Gahuku-Asaro-Bena Bena	182	0.228	0.772	-----	-----	Mourant et al., 1982
Kamano	137	0.281	0.719	-----	-----	Mourant et al., 1982
Yagaria	419	0.184	0.816	-----	-----	Mourant et al., 1982
Keiagana	102	0.235	0.765	-----	-----	Mourant et al., 1982
Fore	110	0.168	0.832	-----	-----	Mourant et al., 1982
Agarave	49	0.265	0.714	0.021	-----	Mourant et al., 1982
Auyana	49	0.214	0.786	-----	-----	Mourant et al., 1982
Tairora	51	0.255	0.745	-----	-----	Mourant et al., 1982
Asaro	56	0.205	0.795	-----	-----	McLoughlin et al., 1982b
Distrito Morobe: Guhu-Samane	46	0.272	0.728	-----	-----	Booth et al., 1982
Werí	90	0.128	0.872	-----	-----	Booth et al., 1982
Distrito Madang: Mugil	82	0.268	0.732	-----	-----	Booth et al., 1982
Bilbil	44	0.171	0.829	-----	-----	Booth et al., 1982
Valle Gogol. Mabusu	35	0.186	0.814	-----	-----	Booth et al., 1982
Is. Karkar: Waskia	824	0.181	0.819	-----	-----	Booth et al., 1982
Takia	277	0.184	0.812	0.004	-----	Booth et al., 1982

POBLACION	N	p ^a	p ^b	p ^c	p ^r	REFERENCIAS
Anamalai Hills: Muslim	119	0.206	0.794	-----	-----	Saha et al., 1976
Christan	161	0.221	0.779	-----	-----	Saha et al., 1976
Malayarayan	59	0.153	0.847	-----	-----	Saha et al., 1976
<u>CEILAN</u>						
Singhalese	156	0.253	0.734	0.013	-----	Roberts et al., 1972
<u>BANGLADESH</u>						
<u>BHUTAN</u>						
Papiha et al., 1975	197	0.203	0.790	0.007	-----	
<u>NEPAL</u>						
Nepalenses	152	0.171	0.829	-----	-----	Mourant et al., 1968
<u>AMERICA</u>						
343	343	0.177	0.819	0.005	-----	Sunderland et al., 1979
<u>ESQUIMALES</u>						
Norte. Alaska	99	0.601	0.399	-----	-----	Scott et al., 1966
Sur. Alaska	155	0.545	0.455	-----	-----	Scott et al., 1966
Aleuts	43	0.477	0.512	0.011	-----	Scott et al., 1966
<u>AMERINDIOS</u>						
Florida. Seminola	345	0.251	0.748	0.001	-----	Tashian et al., 1967
Bolivia: Chipaya	23	0.217	0.783	-----	-----	Quilici et al., 1970
Siriono	108	0.008	0.995	-----	-----	Verghes et al., 1976
Brasil: Capayo	212	0.274	0.726	-----	-----	Tanis et al., 1973
Macushi	499	0.027	0.972	0.001	-----	Neel et al., 1977
Macushi	186	0.024	0.973	0.003	-----	Tanis et al., 1973
Wapishana	615	0.061	0.939	-----	-----	Neel et al., 1977
Wapishana	62	0.105	0.895	-----	-----	Tanis et al., 1973
Xavante	154	0.179	0.821	-----	-----	Tashian et al., 1967

POBLACION	N	P ^a	P ^b	P ^c	P ^r	REFERENCIAS
Brasil: Xavante	222	0.203	0.797	-----	-----	Tashian et al., 1967
Dominica. Caribes	99	0.111	0.889	-----	-----	• Harvey et al., 1969
Guayana Francesa: Emerillon	50	0.110	0.890	-----	-----	Tchen et al., 1978
Wayampi	233	0.139	0.861	-----	-----	Tchen et al., 1978
Méjico: S. Pablo	103	0.175	0.825	-----	-----	Crawford et al., 1974 *
Huastecas	224	0.225	0.775	-----	-----	Lisker y Giblett, 1967
Huichol	71	0.221	0.732	0.007	-----	Lisker y Giblett, 1967
Maya	32	0.500	0.484	0.016	-----	• Ruffié et al., 1969
Perú: Quechua	160	0.150	0.850	-----	-----	Modiano et al., 1972
Indios	155	0.135	0.865	-----	-----	• Modiano, 1969
Venezuela: Kuiva	102	0.373	0.627	-----	-----	Tchen et al., 1979
Makiritare	533	0.053	0.947	-----	-----	Weitkamp y Neel, 1970
Makiritare	717	0.054	0.946	-----	-----	Tanis et al., 1973
Piaroa	146	0.229	0.771	-----	-----	Tanis et al., 1973
Ticuna	1763*	0.062	0.827	-----	-----	Neel et al., 1980
Yanomama	3232	0.013	0.987	-----	-----	Tanis et al., 1973
Yanomama	324	0.014	0.986	-----	-----	• Arends et al., 1967
Canadá. Ojibwa: Wikwemikong	117	0.244	0.743	0.013	-----	Szathmary et al., 1974
Pikangikum	93	0.339	0.661	-----	-----	Szathmary et al., 1974
Alaska. Athabaskans	118	0.674	0.326	-----	-----	Scott et al., 1966
<u>O C E A N I A</u>						
<u>AUSTRALIA</u>						
Terr. Norte: Is. Elcho. Malag	641	0.018	0.982	-----	-----	• Kirk et al., 1969
Alice Springs	26	-----	1.000	-----	-----	Lai, 1968
Darwin	153	0.016	0.984	-----	-----	Lai, 1968
Aranda	134	-----	1.000	-----	-----	Kirk et al., 1971a

* Se encontraron 354 individuos portadores de una variante fenotípica ACP-Tic, que representan una frecuencia P^{Tic} = 0.111.

POBLACION	N	P ^a	P ^b	P ^c	P ^r	REFERENCIAS
Highlands Oeste. Valle Jimi	346	0.249	0.751	-----	-----	Mourant et al., 1981
Nueva Bretaña: Malasait	206	0.204	0.796	-----	-----	Lai y Kariks, 1968
Yalom	166	0.202	0.798	-----	-----	Lai y Kariks, 1968
Alakasam	228	0.110	0.890	-----	-----	Lai y Kariks, 1968
Willembenki	68	0.096	0.904	-----	-----	Lai y Kariks, 1968
Is. Almirantazgo. Manus	183	0.175	0.825	-----	-----	* Malcom et al., 1972
Is. Buka	80	0.188	0.812	-----	-----	McLoughlin et al., 1982a
Kundiawa	130	0.258	0.742	-----	-----	• Lai, 1966
Maprik	54	0.187	0.713	-----	-----	• Lai, 1966
Oksapmin	119	0.383	0.613	0.004	-----	• Lai, 1966
Is. Trobriand	454	0.200	0.793	0.007	-----	• Lai, 1966
<u>NUEVA GUINEA. IRIAN</u>						
Dani	257	0.181	0.819	-----	-----	Kirk et al., 1973
<u>ISLAS CAROLINAS</u>						
Oeste	382	0.060	0.940	-----	-----	Blake et al., 1973
Yap	446	0.258	0.742	-----	-----	• Hainline et al., 1969
<u>ISLAS SALOMON</u>						
Is. Mdeni. Sta. Cruz	350	0.103	0.897	-----	-----	Mazzur y Blake, 1981
Nasioi	189	0.106	0.894	-----	-----	Lai y Bloom, 1982
Nasioi	165	0.115	0.885	-----	-----	* Lai et al., 1971
Nagorisi	403	0.279	0.721	-----	-----	Lai y Bloom, 1982
Aita	337	0.326	0.674	-----	-----	Lai y Bloom, 1982
Kwalo	338	0.214	0.786	-----	-----	Lai y Bloom, 1982
Kwalo	335	0.215	0.785	-----	-----	* Lai et al., 1971
Lau	249	0.237	0.763	-----	-----	Lai y Bloom, 1982
Baegu	426	0.262	0.738	-----	-----	Lai y Bloom, 1982
Ulawa	316	0.253	0.747	-----	-----	Lai y Bloom, 1982

POBLACION	N	P ^a	P ^b	P ^c	P ^r	REFERENCIAS
Outong Java	465	0.103	0.897	-----	-----	Lai y Bloom, 1982
<u>SAMOA</u>						
Samoyanos (N. Zelanda)	101	0.213	0.787	-----	-----	Booth et al., 1977

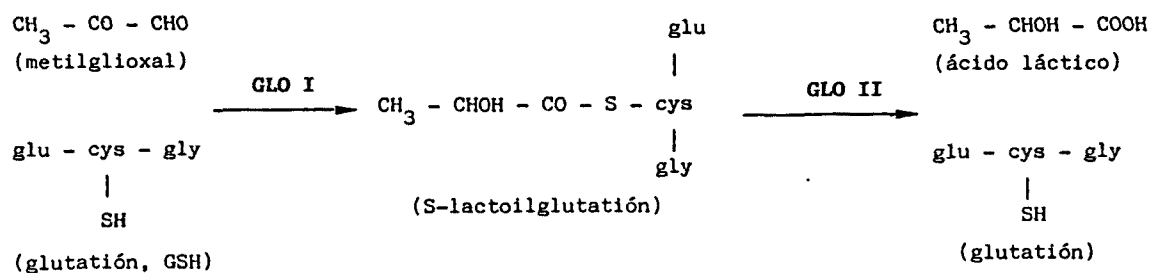
• Cit. Mourant et al., 1976.

* Cit. Tills et al., 1983.

4.6 GLIOXALASA I (GLOI; EC 4.4.1.5)

4.6.1 CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES Y GENETICAS

Este enzima forma parte del sistema enzimático "glioxalasa" que cataliza la transformación del metilglioxal en ácido láctico, actuando el glutatión (GSH) como cofactor. Este sistema incluye dos enzimas, la glioxalasa I y la glioxalasa II. La primera, conocida también como S-lactoilglutationliasa (EC 4.4.1.5), cataliza la conversión irreversible del metilglioxal y glutatión reducido, en S-lactoilglutación. La glioxalasa II o S-2-hidroxiacilglutacion hidrolasa (EC 3.2.1.6), cataliza la descomposición del S-lactoilglutación, produciendo ácido láctico y GSH. La actuación de dichos enzimas se puede esquematizar del siguiente modo:



El papel fisiológico de este sistema enzimático es prácticamente desconocido. No obstante se ha sugerido que podría representar un estimulador fisiológico de la división celular en cuanto que elimina el metilglioxal que es un supuesto inhibidor de dicho proceso (Riddle y Lorenz, 1973).

Tanto la GLOI como la GLO II se hallan presentes en numero-

Los tejidos, mientras que los hematíes humanos contienen solamente GLO I, de ahí que su actividad pueda detectarse por la desaparición de glutatión al incubar los hemolizados con una mezcla de metilglioxal y glutatión.

La GLO I eritrocitaria tiene un peso molecular de 52.000, con un punto isoeléctrico próximo a pH 5. Dicho enzima es inhibido, en general, por agentes quelantes y activada por cationes divalentes (Kömpf, 1980).

Mediante el análisis electroforético de hemolizados, Kömpf et al. (1975 a) demostraron que en el hombre, la GLO I es un enzima polimórfico con tres fenotipos comunes GLO-1, GLO 2-1 y GLO-2, cuyas imágenes electroforéticas se hallan esquematizadas en la figura 4.36.

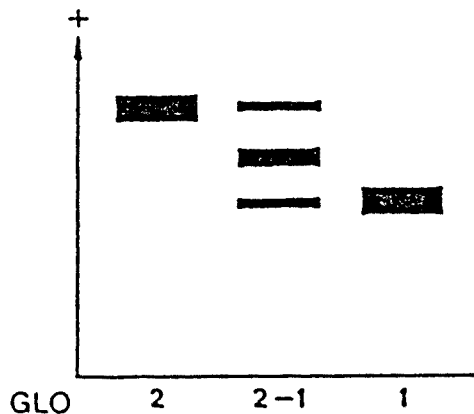


Figura 4.36: Fenotipos comunes de la GLO I eritrocitaria humana (Kömpf et al., 1975 a).

Los fenotipos GLO-1 y GLO-2 muestran una sola zona de actividad enzimática, prácticamente de la misma intensidad, pero con diferente movilidad. El tipo GLO 2-1 presenta, en cambio, tres bandas, las dos extremas con movilidades equivalentes a las de los fenotipos GLO-1 y GLO-2, pero de menor actividad (aprox. del 50 %), y una banda



intermedia de la misma intensidad que las correspondientes a GLO-1 y GLO-2. Estos patrones electroforéticos son típicos de los enzimas diméricos en los que las dos subunidades de la molécula muestran la misma actividad, se sintetizan en cantidades iguales y se recombinan libremente. En este sentido, las moléculas de GLO-1 y GLO-2 estarían constituidas por subunidades idénticas, mientras que el tipo GLO 2-1 sintetizaría los dos tipos distintos de subunidades los cuales se combinarían al azar formando tres tipos de moléculas enzimáticas diferentes. (Uotila y Koivusalo, 1975).

Los análisis de segregación realizados en familias han demostrado que los tres fenotipos GLO I están determinados por dos alelos codominantes GLO¹ y GLO². Los estudios de ligamiento y de hibridación celular han puesto de manifiesto que el locus correspondiente a este enzima se halla localizado en el cromosoma 6 (Bender y Grzeschik, 1976; Mayr et al., 1976; Olaisen et al., 1976). Dicho locus se halla situado concretamente entre el locus de PGM₃ y la región HLA, a una distancia aproximada de 3cM del locus HLA-D y más alejado de los loci HLA-B y Bf (Rittner y Weber, 1978). Estas distancias relativamente grandes podrían explicar, al menos parcialmente, la ausencia de desequilibrio por ligamiento entre el locus GLO y los genes HLA y Bf (Bender et al., 1977; North et al., 1981; Hansen et al., 1981).

Además de los tres fenotipos GLO I mencionados, se han descrito variantes de frecuencias muy bajas. La GLO 2-3 se atribuye a la presencia de un nuevo alelo GLO³ que codifica un isoenzima más lento y menos activo que los determinados por los alelos GLO¹ y GLO² (Ranzani et al., 1979). Asimismo, a partir de estudios familiares se ha postulado la existencia de un alelo "silente", GLO⁰ que en heterocigosis implica una clara disminución de la actividad de la glioxalasa I (Rittner y Weber, 1978).

4.6.2 METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio.

Las variantes electroforéticas del sistema GLO I han sido determinadas mediante electroforesis horizontal en gel de almidón, de acuerdo con la técnica de Kömpf et al. (1975), con algunas modificaciones tal como se especifica a continuación:

A.1 Soluciones empleadas

Tampón fosfato 0.2M, pH 6.7 (cubetas)

K_2HPO_4	34.8 g
Agua destilada c.s.p.	1000 ml
Ajustar a pH 6.7 con KH_2PO_4	

Solución yodada (revelado)

KI	200 mg
Agua destilada	1.5 ml
Etanol	8.5 ml
Iodo	100 mg

A.2 Preparación del gel

El gel se preparó con almidón (Connaught Laboratories) al 14 % en tampón fosfato 0.2 M (pH 6.7) diluído 3/100, según la técnica general descrita anteriormente (página 296).

A.3 Electroforesis

Los hemolizados, diluidos 1/3 en una solución de mercapto-etanol al 0.1 %, fueron aplicados en el gel a 7 cm del extremo catódico utilizando rectángulos (0.5 x 0.7 cm) de papel Whatman N° 3.

Las condiciones de migración fueron: 2.7 V/cm, durante 18 horas, en placa refrigerada a 4 °C.

Una vez finalizada la migración, se cortaron los geles horizontalmente por la mitad y se procedió a la tinción de los isoenzimas GLO I sobre la cara interna de ambas mitades del gel.

A.4 Revelado

El procedimiento de tinción se basa en la reacción enzimática catalizada por este enzima, tal como se indica en la figura 4.37.

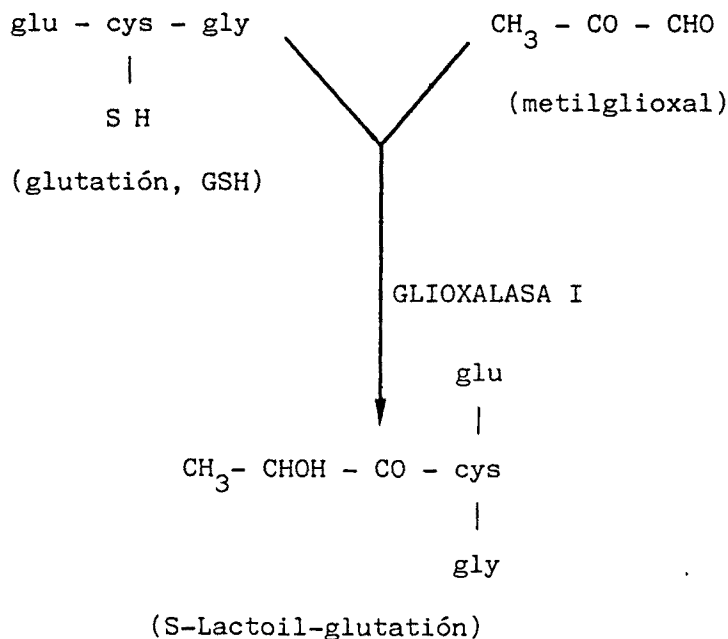


Figura 4.37: Reacci6n de tinci6n de los isoenzimas GLOI.

El método de revelado utilizado comprende dos pasos sucesivos:

1) Incubación del gel con los correspondientes sustratos a fin de facilitar la reacción enzimática. Para ello, se prepara una solución que contiene:

metilglioxal	1 ml
glutación reducido	80 mg
agua destilada	24 ml

Esta mezcla se vierte sobre la superficie del gel, cubierta con papel Whatman Nº 1, evitando que queden burbujas de aire entre el papel y el gel. A continuación se incuba a 37 °C, durante 30 minutos, al cabo de los cuales se retira el papel y se seca la superficie y los bordes del gel, eliminando cuidadosamente el exceso de mezcla reveladora.

2) Adición de una solución de yodo para visualizar las zonas de actividad GLO I. Se lleva hasta la ebullición 100 ml de una solución de agar al 0.7 %, dejándose enfriar, a continuación, hasta unos 48 °C, mediante agitación constante. Cuando se alcanza esta temperatura, se añaden 2.5 ml de solución yodada, y se vierte seguidamente esta mezcla sobre la superficie del gel.

Las zonas de actividad GLO I aparecen inmediatamente como bandas azules sobre un fondo incoloro debido a la presencia de glutación reducido que impide la reacción coloreada del yodo con el almidón (figura 4.38).

Figura 4.38: Fenotipos GLO I mediante electroforesis en gel de almidón.

4.6.3 RESULTADOS

En el cuadro 4.18 se presentan los resultados obtenidos para el sistema GLO I en una muestra de población de la isla de Menorca, indicándose en el mismo los valores fenotípicos observados y esperados, así como las frecuencias de los alelos GLO¹ y GLO²:

La proporción de heterocigotos encontrada es aproximadamente del 50 %, siendo la frecuencia del homocigoto GLO-2 (29.02 %) superior a la del fenotipo GLO-1 (17.83 %).

La comparación de los valores fenotípicos empíricos con los teóricos no revela la existencia de diferencias significativas, por lo que puede considerarse que la muestra analizada se ajusta a las condiciones exigidas por la ley de Hardy-Weinberg.

Cuadro 4.18: GLO I. Frecuencias fenotípicas y alélicas en Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.	Fr. Esp.	χ^2
1-1	51 (17.83 %)	56.41 (19.72 %)	0.5188
2-1	152 (53.15 %)	141.21 (49.38 %)	0.8224
2-2	83 (29.02 %)	88.38 (30.90 %)	0.3775
Total	286	286.00	1.6687

Frecuencias génicas

GLO ¹	0.4441	±	0.0208
GLO ²	0.5559	±	0.0208

$\chi^2 = 1.6687$; $P = 0.20 - 0.10$; 1 g.d.l.

4.6.4 COMPARACIONES

Los datos obtenidos para el sistema GLO I en diversas poblaciones circunmediterráneas y del Centro y Norte de Europa se indican en el cuadro 4.19. Las frecuencias de los alelos GLO¹ y GLO² han sido calculadas a partir de los valores fenotípicos de cada serie.

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

Con respecto a la distribución del polimorfismo GLO I en la Península Ibérica, se dispone de los datos correspondientes a cuatro muestras de población española, una portuguesa y una serie de vascos franceses (cuadro 4.19), cuya repartición geográfica se halla esquematizada en la figura 4.39.

En las series consideradas, el alelo GLO¹ muestra valores bastante uniformes, que oscilan entre 0.419 (Vascos Fr.) y 0.485 (Madrid, 1981), apreciándose homogeneidad tanto para el conjunto de los cuatro grupos españoles ($\chi^2 = 2.927$; $P = 0.090 - 0.80$; 6 g.d.l.), como para la serie global formada por las seis muestras consideradas ($\chi^2 = 9.399$; $P = 0.50$; 10 g.d.l.).

La frecuencia de la serie menorquina (GLO¹ = 0.444) queda claramente incluida dentro del rango de variación peninsular.

Los resultados de la comparación entre los grupos de la Península, dos a dos, mediante el test de χ^2 (cuadro 4.20) son consistentes con la mencionada uniformidad, no encontrándose diferencias estadísticas en ninguna de las comparaciones efectuadas.

Cuadro 4.19: Polimorfismo GLO I en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	fenotipos			GLO ¹	GLO ²	X ² (HW)	X ² (comp.)	REFERENCIAS
		1-1	2-1	2-2					
<u>ALEMANIA</u>									
Alemanes	1075	223	524	328	0.451	0.549	0.27	2.00 (2 g.l.)	Mauff et al., 1978
Sudoeste	169	23	87	59	0.393	0.607	1.04	2.40 (2 g.l.)	Kömpf et al., 1975
Hessen	1150	221	568	361	0.439	0.561	0.01	1.29 (2 g.l.)	Kühnl et al., 1977
München	1025	170	528	327	0.423	0.577	3.10	0.92 (2 g.l.)	Berg et al., 1977
Rostock	233	41	116	76	0.425	0.575	0.08	0.83 (2 g.l.)	Stöhlmacher et al., 1977
Tübingen	655	114	331	210	0.427	0.573	0.71	0.88 (2 g.l.)	Kömpf y Bissbort, 1975
<u>AUSTRIA</u>									
Viena	545	103	266	176	0.433	0.567	0.02	1.46 (2 g.l.)	Pausch et al., 1979
<u>DINAMARCA</u>									
Daneses	1220	240	572	408	0.431	0.569	2.38	3.68 (2 g.l.)	Eriksen, 1979
<u>ESPAÑA</u>									
Galicia	319	54	162	103	0.423	0.577	0.52	0.77 (2 g.l.)	Carracedo y Concheiro, 1983
Madrid	97	18	51	28	0.448	0.552	0.38	0.03 (2 g.l.)	Busi et al., 1979
Madrid	100	21	55	24	0.485	0.515	1.02	1.12 (2 g.l.)	López-Latrea et al., 1981
Menorca	286	51	152	83	0.444	0.556	1.67	----	Presente estudio
<u>FINLANDIA</u>									
Finlandeses	517	66	241	210	0.361	0.639	0.06	11.64 (2 g.l.)	Uotilla et al., 1980
Finlandeses	906	126	399	381	0.359	0.641	1.71	15.64 (2 g.l.)	Virtaranta et al., 1982
Finlandeses	505	79	218	208	0.372	0.628	2.94	11.77 (2 g.l.)	Virtaranta et al., 1982
<u>FRANCIA</u>									
Alsace (Strasbourg)	337	66	175	96	0.455	0.545	0.74	0.31 (2 g.l.)	North et al., 1981
Lille	114	18	65	31	0.443	0.557	2.75	0.52 (2 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Rennes	300	74	132	94	0.467	0.533	4.04	5.99 (2 g.l.)	De Bosschere et al., 1979
Toulouse	386	87	191	108	0.473	0.527	0.02	2.27 (2 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Strasbourg	111	12	57	42	0.365	0.635	1.29	4.51 (2 g.l.)	Vergnes et al., 1980

POBLACION	N	fenotipos			GLO ¹	GLO ²	X ² (HW)	X ² (comp.)	REFERENCIAS
		1-1	2-1	2-2					
Vascos	167	30	80	57	0.419	0.581	0.04	1.46 (2 g.l.)	Vergnes et al., 1980
<u>GRECIA</u>									
Continente	110	13	49	48	0.341	0.659	0.01	8.07 (2 g.l.)	Tsiakalos et al., 1981b
Isla Alonissos	273	56	86	131	0.363	0.637	27.70	29.02 (2 g.l.)	Tsiakalos et al., 1981b
<u>HOLANDA</u>									
Leiden	757	158	372	227	0.454	0.546	0.06	1.69 (2 g.l.)	Meera Khan y Doppert, 1976
<u>INGLATERRA</u>									
Birmingham	539	115	256	168	0.451	0.549	0.90	2.63 (2 g.l.)	Busi et al., 1979
London	296	60	143	93	0.444	0.556	0.14	1.40 (2 g.l.)	Parr et al., 1977
<u>ITALIA</u>									
Central	1222	179	561	482	0.376	0.624	0.57	10.83 (2 g.l.)	Scozzari et al., 1981
Delta del Po	510	76	265	169	0.409	0.591	2.87	2.02 (2 g.l.)	Beretta et al., 1981
Genova	105	22	54	29	0.467	0.533	0.12	0.50 (2 g.l.)	Busi et al., 1979
Milan	625	120	304	201	0.435	0.565	0.07	1.61 (2 g.l.)	Ranzani et al., 1979
Napoles	606	89	293	224	0.389	0.611	0.19	5.68 (2 g.l.)	Ranzani et al., 1979
Roma	259	47	120	92	0.413	0.587	0.51	3.06 (2 g.l.)	Ranzani et al., 1979
Cerdeña	77	14	41	22	0.448	0.552	0.45	0.01 (2 g.l.)	Busi et al., 1979
<u>ISLANDIA</u>									
Islandeses	178	35	93	50	0.458	0.542	0.49	0.25 (2 g.l.)	Karlsson et al., 1980
<u>NORUEGA</u>									
Oslo	216	47	97	72	0.442	0.558	1.74	3.40 (2 g.l.)	Olaisen et al., 1976
<u>POLONIA</u>									
Lublin	797	152	383	262	0.431	0.569	0.33	2.56 (2 g.l.)	Koziol y Dobosz, 1978
Wrocklaw	513	118	237	158	0.461	0.539	2.54	4.33 (2 g.l.)	Koziol y Dobosz, 1978
Wrocklaw	648	146	303	199	0.459	0.540	2.22	3.93 (2 g.l.)	Dobosz, 1983
<u>PORTUGAL</u>									
Distrito Porto	631	124	289	218	0.426	0.574	2.52	4.38 (2 g.l.)	Amorin y Siebert, 1982

POBLACION	N	fenotipos			GLO ¹	GLO ²	x ² (HW)	x ² (comp.)	REFERENCIAS
		1-1	2-1	2-2					
<u>SUIZA</u>									
Berna	619	120	309	190	0.443	0.557	0.08	0.83 (2 g.l.)	Pflugshaupt et al., 1978
<u>LAPONES</u>									
Noruega	184	25	62	97	0.304	0.696	7.68	26.97 (2 g.l.)	Olaisen et al., 1976
<u>EGIPTO</u>									
El Cairo	140	14	78	48	0.379	0.621	4.74	4.74 (2 g.l.)	Goedde et al., 1980
<u>ISRAEL</u>									
Judios Ashkenazi	191	13	89	89	0.301	0.699	2.20	21.16 (2 g.l.)	Golan et al., 1979
Judios Balkan	145	15	60	70	0.310	0.690	0.16	16.28 (2 g.l.)	Golan et al., 1979
Judios Egipto	63	12	26	25	0.397	0.603	1.20	3.37 (2 g.l.)	Golan et al., 1979
Judios Irak	203	13	84	106	0.271	0.729	0.46	31.78 (2 g.l.)	Golan et al., 1979
Judios Irán	85	6	27	52	0.229	0.771	0.88	29.78 (2 g.l.)	Golan et al., 1979
Judios Norte Africa	202	20	88	94	0.317	0.683	0.01	17.34 (2 g.l.)	Golan et al., 1979
Judios Turquía	151	19	63	69	0.334	0.666	0.60	12.22 (2 g.l.)	Golan et al., 1979
Judios Yemen	134	14	61	59	0.332	0.668	0.09	10.34 (2 g.l.)	Golan et al., 1979
Arabes de Israel	205	22	77	106	0.295	0.705	1.94	26.23 (2 g.l.)	Golan et al., 1979

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

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

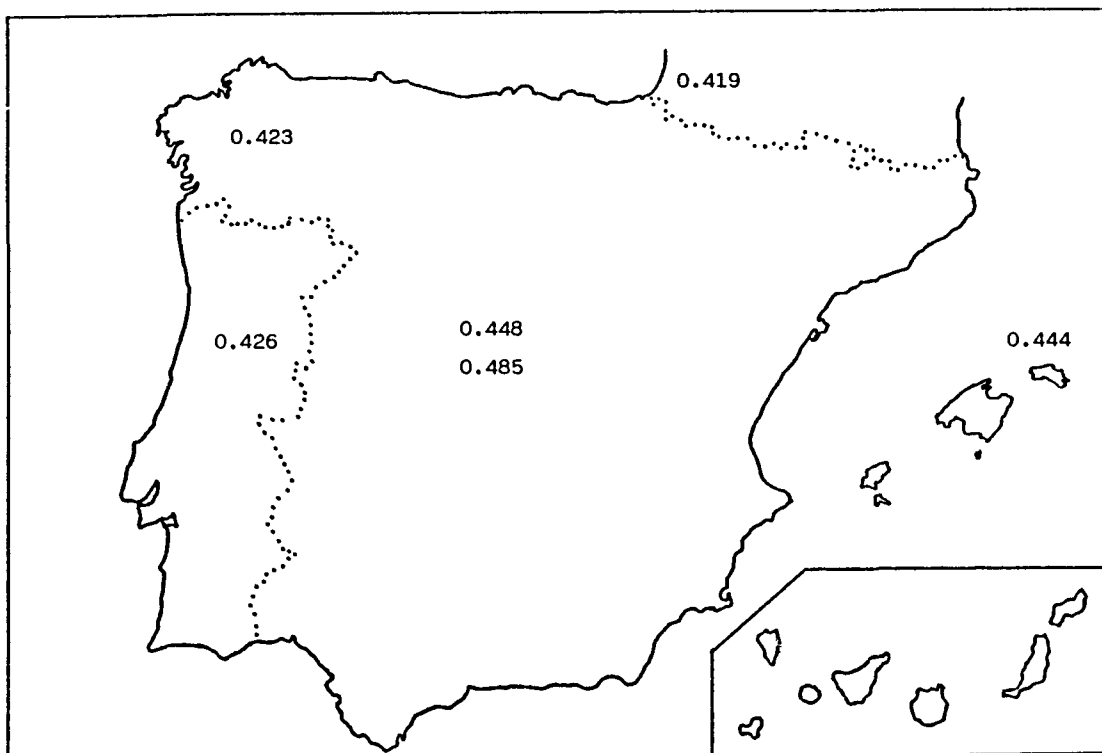


Figura 4.39: Distribución del alelo GLO¹ en poblaciones de la Península Ibérica.

Cuadro 4.20: GLOI. Test de homogeneidad entre distintas series de la Península Ibérica.

Galicia	0.757				
Madrid (1979)	0.026	0.437			
Madrid (1981)	1.120	2.692	0.644		
Vascos Fr.	0.364	0.810	3.041	1.458	
Portugal	4.381	2.267	1.682	4.533	0.328
	Menorca	Galicia	Madrid (1979)	Madrid (1981)	Vascos Fr.

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

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

La repartición geográfica del alelo GLO¹ en la cuenca mediterránea y en las poblaciones del Centro y Norte de Europa se halla representada, respectivamente, en las figuras 4.40 y 4.41.

En el Mediterráneo, la ausencia casi total de datos concernientes a poblaciones norteafricanas no permite una visión global de la repartición de los isoenzimas GLO I en esta zona geográfica. Los valores de GLO¹ disponibles oscilan entre 0.473 (Toulouse, Francia) y 0.229 (Judíos Iraníes de Israel). La observación de la figura 4.40 parece sugerir la existencia de un cierto gradiente de disminución de las frecuencias de GLO¹ en el sentido Oeste-Este.

Los resultados de la serie de Menorca (GLO¹ = 0.444) son del mismo orden que los observados en otros grupos del Mediterráneo noroccidental, de acuerdo con el gradiente mencionado.

En el Centro y Norte de Europa, los márgenes de variación del alelo GLO¹ se hallan comprendidos entre 0.304 en una muestra de Lapones de Noruega y 0.467 en Rennes (Francia). En general, si se exceptúa el valor extremo de los lapones, las frecuencias europeas de GLO¹ son bastante uniformes (0.35 - 0.47)(Figura 4.41).

Mediante el test de χ^2 se han comparado los resultados fenotípicos de la serie menorquina con los de las poblaciones incluidas en el cuadro 4.19. Dentro del área mediterránea, se encuentran diferencias significativas con una serie italiana, dos de Grecia y la mayoría de los grupos de Israel, presentando todos ellos valores de GLO¹ inferiores a 0.40.

Asimismo, con respecto al Centro y Norte de Europa, Menorca difiere estadísticamente con las dos serie de valores extremos (lapones y Rennes), así como con las tres de Finlandia las cuales muestran frecuencias de GLO^1 ligeramente bajas (< 0.40) dentro del conjunto de valores europeos.

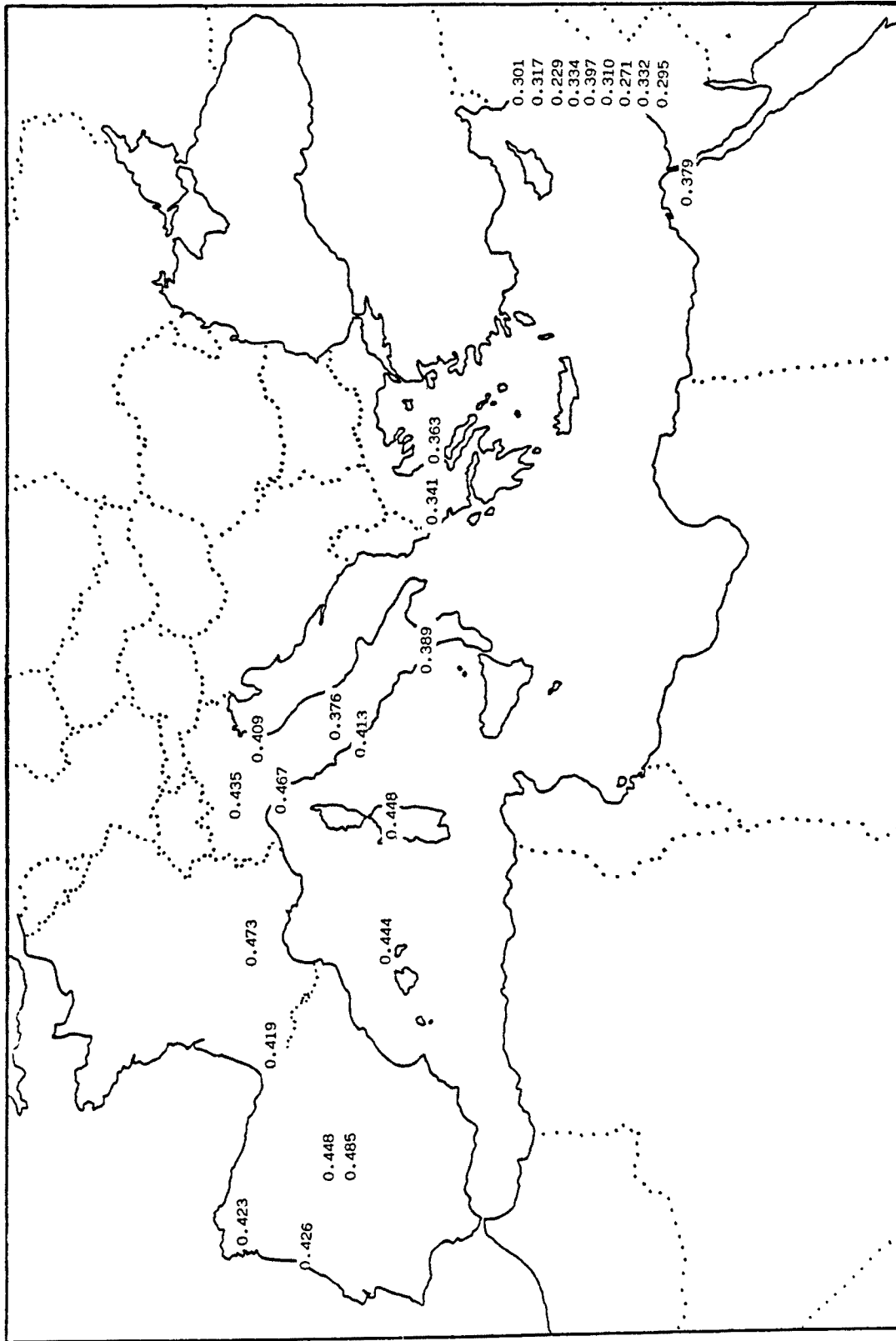


Figura 4.40 : Distribución del alelo GLO¹ en diversas poblaciones mediterráneas.

4.6.4 DISTRIBUCION MUNDIAL DEL SISTEMA GLO I

En el cuadro 4.21 se indican las frecuencias del alelo GLO¹ obtenidas en diversos grupos de población mundial. Estos datos junto con los presentados en el cuadro 4.19 relativos a la cuenca mediterránea y al Centro y Norte de Europa, permiten hacer algunas consideraciones sobre la repartición mundial del sistema GLO I.

Los estudios realizados ponen de manifiesto que los alelos GLO¹ y GLO² se encuentran en la mayoría de las poblaciones, a excepción de algunos grupos de Aborígenes Australianos y de Nueva Guinea donde el alelo GLO¹ está ausente. Asimismo, se observa que GLO² es el alelo más frecuente, con frecuencias superiores al 50 %, en todas las muestras analizadas hasta la fecha.

En el Africa subsahariana, los valores de GLO¹ varían entre 0.175 (Swazi, Sudáfrica) y 0.367 (Baya Madjia, Rep. Centroafricana), siendo, en conjunto, inferiores a las observadas en Europa.

Entre los Amerindios los dos únicos datos disponibles (0.168 y 0.297) también son más bajos que los europeos.

Dentro del continente asiático, el valor más elevado de GLO¹ (0.409) corresponde a la serie de Irán (Oriente Medio), mientras que en el Extremo Oriente y en Subcontinente Indio, las frecuencias de GLO¹ oscilan entre 0.149 y 0.300, y 0.147 y 0.333, respectivamente.

En Oceanía, los valores de GLO¹ son, en general, muy bajos tanto entre los Aborígenes Australianos (0.000 - 0.101), como en el resto de poblaciones insulares (0.000 - 0.233). A este respecto, cabe señalar la elevada frecuencia (GLOI = 0.361) de la serie de las Islas

Cuadro 4.21 : Frecuencias de GLO¹ en distintos grupos poblacionales.

POBLACION	N	GLO ¹	REFERENCIAS
<u>A F R I C A S U B S A H A R I A N A</u>			
<u>AFRICA CENTRAL</u>			
Camerún	280	0.338	Goedde et al., 1980
Rep. Centroafricana. Mbugu	92	0.272	Spedini et al., 1982
Rep. Centroafricana. Yakpa	21	0.333	Spedini et al., 1982
Rep. Centroafricana. Sango	70	0.236	Spedini et al., 1982
Rep. Centroafricana. Baya Madjia	15	0.367	Spedini et al., 1982
<u>AFRICA SUR</u>			
Sudafrica. Ndebele	142	0.229	Bender et al., 1977
Sudafrica. Norte Sotho (Pedi)	238	0.290	Bender et al., 1977
Sudafrica. Shangana-Tsonga	129	0.260	Bender et al., 1977
Sudafrica. Swazi	57	0.175	Bender et al., 1977
Sudafrica. Venda	43	0.326	Bender et al., 1977
Sudafrica. Oeste Sotho (Tswana)	131	0.240	Bender et al., 1977
Sudafrica. Zulu	103	0.267	Bender et al., 1977
Sudafrica. Total	843	0.259	Bender et al., 1977
Sudafrica. Xhosa	276	0.228	Weissmann, 1983
Sudafrica. Negros	791	0.262	Bender et al., 1977
<u>A S I A O R I E N T A L</u>			
<u>FILIPINAS</u>			
Negrito	129	0.244	Omoto et al., 1978
<u>INDONESIA</u>			
Sumatra. Toba Bataks	148	0.149	Ghosh, 1977
Islas Nias	192	0.219	Ghosh, 1977
Bali	316	0.184	Breguet et al., 1982
<u>MALASIA</u>			
Borneo: Kadazans	218	0.300	Tan et al., 1979
Singapur. Chinos	149	0.154	Ghosh, 1977
<u>O R I E N T E M E D I O</u>			
<u>IRAN</u>			
Sur del mar Caspio	115	0.409	Ghosh, 1977
<u>ISRAEL</u>			
Judíos Ashkenazi	191	0.301	Golan et al., 1979
Judíos Balkan	145	0.310	Golan et al., 1979
Judíos Egipto	63	0.397	Golan et al., 1979
Judíos Irak	203	0.271	Golan et al., 1979
Judíos Irán	85	0.229	Golan et al., 1979

POBLACION	N	GLO ¹	REFERENCIAS
Judfos Norte Africa	202	0.317	Golan et al., 1979
Judfos Turquía	151	0.334	Golan et al., 1979
Judfos Yemen	134	0.332	Golan et al., 1979
Arabes de Israel	205	0.295	Golan et al., 1979

SUBCONTINENTE INDIO

INDIA

Norte de la India

Uttar Pradesh

Arora	73	0.226	Ghosh, 1977
Khattri	78	0.244	Ghosh, 1977
Brahmin	68	0.147	Ghosh, 1977
Rajput	45	0.278	Ghosh, 1977
Vaish	55	0.173	Ghosh, 1977
Scheduled castes	86	0.250	Ghosh, 1977
Muslims	33	0.303	Ghosh, 1977
Otros	67	0.261	Ghosh, 1977

Este de la India

West Bengal

Bengalis	268	0.213	Ghosh, 1977
----------	-----	-------	-------------

Oeste de la India

Gujarat

Gujarati	134	0.280	Ghosh, 1977
Vania Soni	95	0.237	Ghosh, 1977

Maharashtra

Marathi	451	0.251	Ghosh, 1977
Marathi	28	0.250	Busi et al., 1979
Parsis	308	0.333	Ghosh, 1977
Iranis	31	0.274	Ghosh, 1977

Sur de la India

Andhra Pradesh

Koya Dora	97	0.206	Veerraju et al., 1982
Konda Kammara	110	0.177	Veerraju et al., 1982
Brahmins	175	0.263	Kumar y Rao, 1982
Muslims	350	0.327	Kumar y Rao, 1982
Scheduled castes	165	0.252	Kumar y Rao, 1982
Miscellaneous castes	160	0.253	Kumar y Rao, 1982

Tamil Nadu

Naicker	50	0.280	Ghosh, 1977
Harijan	30	0.167	Ghosh, 1977
Otros	74	0.223	Ghosh, 1977

POBLACION	N	GLO ¹	REFERENCIAS
<u>Otros</u>			
Hindus y Sikhs (Birmingham)	171	0.278	Busi et al., 1979
Muslims (Birmingham)	74	0.324	Busi et al., 1979
Punjabis (Birmingham)	100	0.235	Busi et al., 1979
Otros (Birmingham)	29	0.328	Busi et al., 1979
 <u>A M E R I C A</u>			
<u>AMERINDIOS</u>			
Colombia	259	0.297	Ghosh, 1977
Amazonas (Ticuna)	1762	0.168	Neel et al., 1980
 <u>O C E A N I A</u>			
<u>AUSTRALIA</u>			
Aborígenes. Desierto Oeste	124	0.101	Ghosh, 1977
Isla Elcho	151	0.000	Ghosh, 1977
Gurinji	27	0.000	Ghosh, 1977
Waljbiri	153	0.000	Ghosh, 1977
Islas Mornington	299	0.018	Ghosh, 1977
Yarrabah	29	0.069	Ghosh, 1977
 <u>NUEVA GUINEA. PAPUA</u>			
Motu	154	0.156	Ghosh, 1977
Takia	184	0.003	Ghosh, 1977
Gogol	559	0.013	Ghosh, 1977
Agarabi	62	0.000	Ghosh, 1977
Porgera	60	0.000	Ghosh, 1977
Mountains	296	0.000	Ghosh, 1977
Waritsian	115	0.100	Ghosh, 1977
Is. Siassi	327	0.031	Ghosh, 1977
 <u>ISLAS CAROLINAS</u>			
Este	748	0.045	Ghosh, 1977
 <u>ISLAS TOKELAU</u>			
	961	0.361	Ghosh, 1977
 <u>SAMOA</u>			
	101	0.233	Ghosh, 1977
 <u>ISLAS FIJI</u>			
	137	0.168	Ghosh, 1977
 <u>ISLAS SALOMON</u>			
Is. Ndemi. (Sta. Cruz)	351	0.034	Mazzur y Blake, 1981

Tokelau que queda claramente separada de los demás grupos del continente.

En la figura 4.42 se representa gráficamente a lo largo de una escala vertical, la distribución de las frecuencias de GLO¹ en siete amplias zonas geográficas, quedando de manifiesto que:

1). Los valores más elevados del alelo GLO¹ corresponden al continente europeo, apreciándose una notable separación con el resto de poblaciones consideradas.

2). En el extremo inferior se hallan las poblaciones de Oceanía, las cuales presentan las frecuencias más bajas de GLO¹, llegándose incluso a observar en algunas de ellas la ausencia de dicho alelo.

3). Los grupos de Africa y Asia ocupan globalmente una posición intermedia entre Europa y Oceanía, con rangos de variación parcialmente solapados con los de estos continentes.

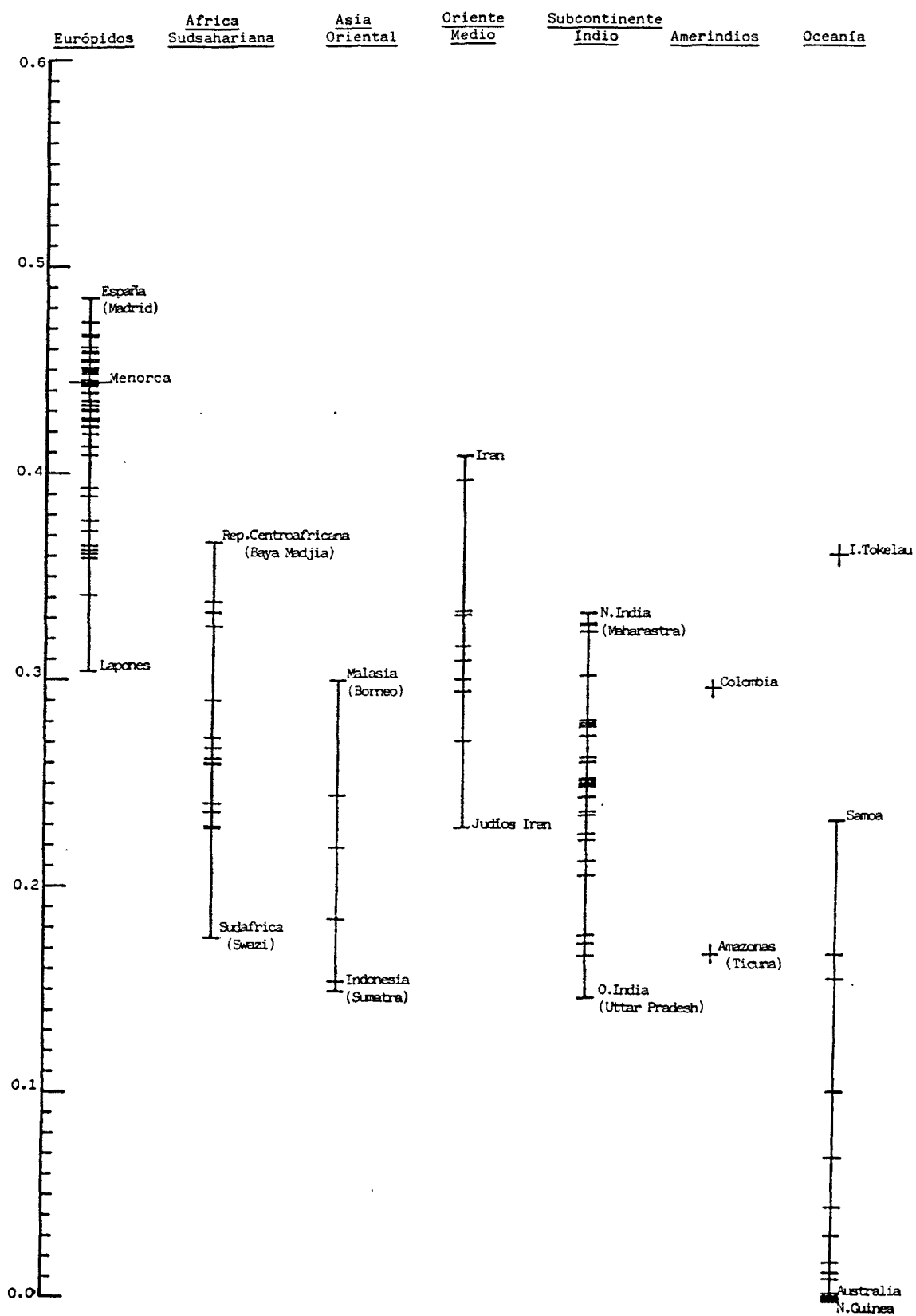


Figura 4.42 : Distribución mundial del alelo GLO¹.

PARTE III

5. PROTEINAS SERICAS

5.1. INTRODUCCION

El suero sanguíneo es el componente líquido de la sangre y constituye un medio fisiológico extraordinariamente complejo, donde se hallan contenidas una serie de proteínas importantes, tanto por las diversas funciones que desempeñan, como por la variabilidad genética que presentan muchas de ellas.

Las proteínas plasmáticas se consideran como un sistema unitario debido a su biosíntesis similar y a su participación conjunta en determinados procesos (Putnam, 1975; Gras, 1967). Sin embargo, dichas proteínas presentan problemas de identificación dada su enorme variedad. Asimismo la amplia oscilación en la concentración de las mismas y también la falta de criterios fijos sobre si deben incluirse o no las proteínas transitorias y los enzimas séricos, dificultan en gran manera su clasificación (Putnam, 1975; Gras, 1967).

Es sabido que las proteínas plasmáticas desempeñan papeles fisiológicos muy diversos. En general entre las funciones principales cabe mencionar:

- mantenimiento de la presión osmótica coloidal, del pH y del balance electrolítico de los fluídos internos,
- transporte de iones metálicos y otras sustancias como ácidos grasos, esteroides y hormonas,
- participación en la hemostasis y prevención de trombosis,
- actuación como enzimas en algunos casos,
- suministro nutricional de aminoácidos para los tejidos,
- intervención en los sistemas de defensa del organismo actuando como anticuerpos o como factores del complemento, etc.

En general, las técnicas de separación e identificación de las proteínas plasmáticas se fundamentan en: diferencias de solubilidad, coeficientes de sedimentación, especificidad inmunológica y

movilidad electroforética.

Los primeros análisis electroforéticos del plasma humano condujeron a la clásica división de las proteínas en los siguientes grupos:

albúmina
 α_1 -globulina
 α_2 -globulina
 β -globulina
 γ -globulina

Sin embargo, cada una de estas fracciones presenta una gran heterogeneidad, como se ha puesto de manifiesto mediante el empleo de técnicas electroforéticas más precisas.

La albúmina es la fracción más soluble, estable y relativamente uniforme en cuanto a composición química. Asimismo presenta la mayor movilidad electroforética.

Las globulinas alfa y beta son los grupos más heterogéneos y están formados por holoproteínas y heteroproteínas (glucoproteínas y lipoproteínas).

Las gammaglobulinas constituyen un grupo de gran interés desde el punto de vista inmunológico ya que participan en los sistemas de defensa del organismo.

El significado fisiológico de las proteínas plasmáticas queda reflejado en las variaciones de concentración que experimentan la mayoría de ellas en determinados estados patológicos. Además de su interés como marcadores genéticos, estas variantes pueden ser también útiles en la diagnosis clínica debido a las asociaciones detectadas entre algunas de ellas y determinadas enfermedades, así como en medicina forense.

A parte de sus aspectos médicos, el estudio de estas pro-

teínas es de gran importancia en Antropología, en cuanto que pueden aportar datos útiles en la caracterización de las distintas poblaciones humanas, dada la variabilidad intraespecífica de algunas de ellas. Asimismo pueden ser de gran ayuda en la investigación de las relaciones filogenéticas entre el hombre y otros Primates.

Algunas de las proteínas séricas que presentan polimorfismo son: albúmina, prealbúmina, α_1 -antitripsina (sistema Pi), α_2 -macroglobulina (sistema Xm), sistema Gc, ceruloplasmina, haptoglobina, transferrina, β -lipoproteínas (sistemas Ag, Lp(a) y Ld), properdina (Bf), sistema del complemento (C3, C1, C2, C4, C6, C7 y C8), inmunoglobulinas (alotipos Gm, Am, Mm, Km, Oz,...), y diversos sistemas enzimáticos (fosfatasa alcalina, pseudocolinesterasa,...).

En el presente trabajo se han estudiado cuatro sistemas polimórficos con definición electroforética: haptoglobina, transferrina, componente grupal específico Gc y α_1 -antitripsina.

5.2. SISTEMA HAPTOGLOBINA

La haptoglobina es una α_2 -glucoproteína presente en el plasma del hombre y de otros mamíferos, que presenta la capacidad de combinarse específica y estequiométricamente con la hemoglobina libre, formando complejos estables, prácticamente irreversibles en condiciones fisiológicas.

La existencia de esta proteína fue descubierta por Polonovski y Jayle (1938) quienes la identificaron como el componente sérico que, asociado a la hemoglobina, producía un marcado incremento de la actividad peroxidásica de ésta.

La función fisiológica principal de la haptoglobina parece ser la de combinarse con la hemoglobina intravascular producida por ruptura de eritrocitos, evitando, de este modo, la lesión de los túbulos renales por deposición de hemoglobina, e impidiendo asimismo la pérdida de hierro por vía renal (Sutton, 1970).

La heterogeneidad molecular de la haptoglobina fue demostrada por Smithies (1955) mediante electroforesis en gel de almidón. Este autor definió tres tipos electroforéticos Hp1-1, Hp2-1 y Hp2-2, controlados genéticamente por dos alelos autosómicos codominantes (Smithies y Walker, 1955). A partir de este descubrimiento se iniciaron una larga serie de investigaciones que han permitido esclarecer la base molecular del polimorfismo Hp.

El interés de la haptoglobina como marcador genético en estudios poblacionales está avalado por la existencia de numerosos datos sobre la distribución geográfica de este polimorfismo. Asimismo se han descrito un número importante de variantes fenotípicas Hp en el hombre, que pueden ser útiles como marcadores raciales.

5.2.1. CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES DEL POLIMORFISMO HAPTOGLOBINA

Los primeros datos sobre el polimorfismo Hp se obtuvieron en 1955. A partir de entonces, las investigaciones realizadas con técnicas de detección cada vez más sensibles han ido revelando diferentes grados de complejidad de este polimorfismo.

Tipos Hp

Las muestras de suero sometidas a electroforesis en gel de almidón (Smithies, 1955) o en poliacrilamida (Peacock et al., 1965) a pH alcalino (pH 8,9), permite la clasificación del polimorfismo Hp en tres fenotipos comunes: Hp1-1, Hp2-1 y Hp2-2. Dicha clasificación se realiza en función de su tamaño molecular y sus diferencias de carga eléctrica.

La imagen electroforética de los tres tipos comunes Hp se corresponde con lo indicado en el esquema de la figura 5.1. El tipo Hp1-1 migra como una simple banda anódica. El fenotipo Hp2-1 presenta además de la banda anódica observada en Hp1-1, una serie de bandas más lentas cuya intensidad decrece en relación con la velocidad de migración. El Hp2-2 carece de la banda Hp1-1 y comprende una serie de bandas cada una ligeramente más lenta que las correlativas al fenotipo Hp2-1.

Los tres tipos Hp descritos corresponden a la expresión fenotípica de dos alelos autosómicos codominantes Hp^1 y Hp^2 , como ha sido comprobado en numerosos estudios familiares (Smithies y Walker, 1956; Galatius-Jensen, 1957). Los individuos Hp1-1 y Hp2-2 son los homocigotos respectivos de los alelos Hp^1 y Hp^2 , mientras que el fenotipo Hp2-1 corresponde a los heterocigotos Hp^1/Hp^2 .

Estudios estructurales sobre moléculas Hp disociadas en sus componentes polipeptídicos, mediante reducción y alquilación de los puentes disulfuro con mercaptoetanol, en urea 8 M, pusieron de

manifiesto la existencia de dos tipos de polipéptidos llamados cadenas alfa y cadenas beta.

Las variaciones estructurales en las cadenas alfa son las responsables de las diferencias entre los tres tipos Hp comunes del polimorfismo. La cadena alfa se presenta en dos formas alternativas $h\alpha^1$ y $h\alpha^2$, características de los fenotipos Hp1-1 y Hp2-2, respectivamente, mientras que el heterocigoto Hp2-1 contiene ambos tipos de cadenas. Estos tres fenotipos poseen además una cadena beta, estructuralmente idéntica en todos ellos. Por otra parte cabe señalar que se han detectado variantes de la cadena beta de frecuencia muy baja.

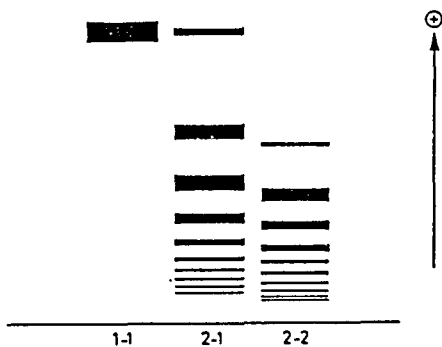


Figura 5.1: Representación de la movilidad electroforética de los tres tipos comunes de haptoglobina: Hp1-1, Hp2-1 y Hp2-2, en gel de almidón (pH 8,6).

Asimismo, los análisis bioquímicos de haptoglobinas purificadas a partir de diferentes fenotipos, sugieren que los múltiples componentes (bandas) característicos de los tipos Hp2-1 y Hp2-2 representan series de polímeros de distintos pesos moleculares que se separan debido al efecto de "molecular sieving" ("cribado molecular") del gel.

Subtipos de hpa¹

En 1962, los estudios electroforéticos de las cadenas alfa, realizados en condiciones de desnaturalización (urea 8.0 M) y reducción (mercaptoetanol), demostraron la heterogeneidad del tipo Hp1-1 (Connell et al., 1962; Smithies et al., 1962, 1966). Estos autores comprobaron la existencia de dos clases de cadenas hpa¹ a las que designaron hpa^{1F} (fast) y hpa^{1S} (slow).

Los polipéptidos hpa^{1F} y hpa^{1S} tienen un peso molecular aproximado de 9000. Cada uno de ellos contiene 83 aminoácidos y difieren entre sí en la posición 53, donde la lisina en hpa^{1F} es reemplazada por ácido glutámico en hpa^{1S}. Esta sustitución es la responsable de la movilidad diferencial de dichas cadenas en electroforesis a pH ácido (Black y Dixon, 1968) (figura 5.2).

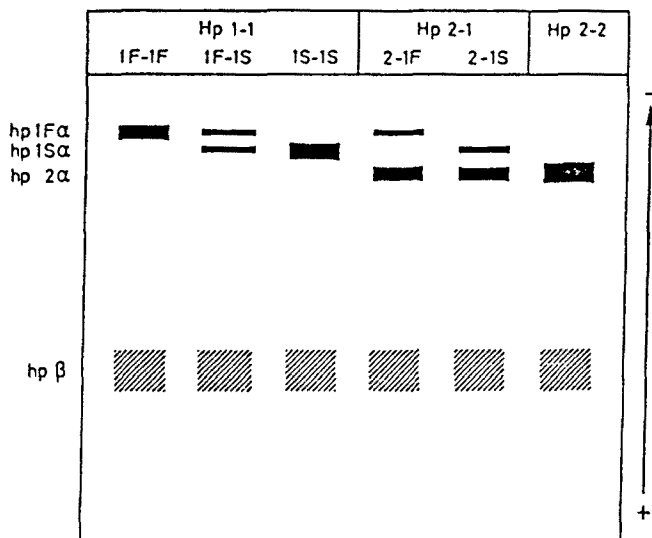


Figura 5.2: Diagrama de la separación electroforética de las cadenas hpa¹ en gel de almidón (pH 4,0), con urea 8,0 M y mercaptoetanol (Smithies et al., 1962a, 1966).

Atendiendo a la presencia de cadenas hpa^{1F} y/o hpa^{1S} , (a la composición de las moléculas de haptoglobina), los individuos de fenotipo Hp1-1 pueden clasificarse en tres categorías: los que sólo presentan hpa^{1F} o hpa^{1S} y los que contienen ambos tipos de cadenas. Esta variabilidad dentro del fenotipo Hp1-1 está genéticamente determinada y los estudios de segregación en familias han demostrado que existen dos tipos de alelos Hp^1 : Hp^{1F} y Hp^{1S} . Así pues, a este nivel de complejidad, tendríamos tres tipos de subunidades polipeptídicas hpa : hpa^{1F} , hpa^{1S} y hpa^2 , controladas por tres alelos polimórficos (Hp^{1F} , Hp^{1S} y Hp^2) que pueden presentarse en seis combinaciones genotípicas diferentes correspondientes a los seis subtipos comunes: Hp1F, Hp1F-1S, Hp1S, Hp2-1F, Hp2-1S y Hp2, identificables por electroforesis en presencia de urea y a pH ácido (figura 5.2, cuadro 5.1).

Cuadro 5.1: Cadenas polipeptídicas características de los diversos fenotipos Hp1.

Genes	Genotipos	Fenotipos	Cadenas polipeptídicas
Hp^{1F}	Hp^{1F}/Hp^{1F}	Hp1F-1E	hpa^{1F} , $hp\beta$
	Hp^{1F}/Hp^{1S}	Hp1F-1S	hpa^{1F} , hpa^{1S} , $hp\beta$
Hp^{1S}	Hp^{1S}/Hp^{1S}	Hp1S-1S	hpa^{1S} , $hp\beta$
	Hp^2/Hp^{1F}	Hp2-1F	hpa^{1F} , hpa^2 , $hp\beta$
Hp^2	Hp^2/Hp^{1S}	Hp2-1S	hpa^{1S} , hpa^2 , $hp\beta$
	Hp^2/Hp^2	Hp2-2	hpa^2 , $hp\beta$

Con respecto al origen de los alelos Hp^{1F} y Hp^{1S} se cree que habrían surgido uno a partir del otro por una simple mutación ya que las diferencias entre los productos controlados por dichos genes se reducen a la sustitución de un solo aminoácido (Harris, 1980).

Subtipos de $h\alpha^2$

Las cadenas $h\alpha^2$ presentan un peso molecular estimado en 16000 daltons, aproximadamente el doble que el de las $h\alpha^1$, y contienen 142 aminoácidos en su secuencia (Black y Dixon, 1968; Kurosky, 1980), como si el alelo $H\alpha^2$ determinase un polipéptido dos veces más grande que los determinados por $H\alpha^{1F}$ y $H\alpha^{1S}$.

En la comparación de los péptidos obtenidos por hidrólisis con quimiotripsina a partir de $h\alpha^2$ y $h\alpha^{1F} + h\alpha^{1S}$, se encontró que las cadenas $h\alpha^2$ contenían todos los péptidos de $h\alpha^{1F}$ y $h\alpha^{1S}$ más un péptido adicional "J", lo que llevó a proponer que el alelo $H\alpha^2$ sería una duplicación parcial de los $H\alpha^1$ (Smithies et al., 1962b).

Posteriormente, los análisis sobre la estructura primaria del polipéptido $h\alpha^2$ han confirmado esta interpretación. La secuencia de 142 aminoácidos de $h\alpha^2$ parece casi un duplicado de $h\alpha^1$ con deleción de algún aminoácido (Black y Dixon, 1968). La secuencia de los primeros 70 aminoácidos en $h\alpha^2$ coincide con la de los 70 primeros aminoácidos en $h\alpha^1$, y la secuencia desde la posición 70 hasta el extremo carboxílico en $h\alpha^2$ es la misma que la de las cadenas $h\alpha^1$ desde la posición 12 hasta su extremo carboxílico. El péptido "J" de $h\alpha^2$ corresponde a una secuencia central de la cadena que incluye el punto de unión de las dos cadenas $h\alpha^1$.

Estos resultados sugieren que la cadena $h\alpha^2$ resultaría de la fusión del extremo C-terminal (posición 69 o 70) de un polipéptido $h\alpha^1$ con la porción N-terminal (posición 11 o 12) de otra, con pérdida en el lugar de la unión de 13 (o 14) aminoácidos del extremo carboxílico de una cadena $h\alpha^1$, y de 10 (o 11) restos de la región N-terminal de la otra. Esta conclusión implica que el alelo $H\alpha^2$ representa una duplicación casi completa de un alelo $H\alpha^1$.

Con respecto al origen del alelo $H\alpha^2$ existen diversas explicaciones, una de las cuales supone que dicho gen podría haber surgido a partir de un heterocigoto $H\alpha^{1F}/H\alpha^{1S}$ como resultado de una reorde-

nación cromosómica debida a una traslocación recíproca entre los dos cromosomas homólogos. En los extremos distales del locus haptoglobina se produciría una ruptura más o menos simultánea en cada uno de los cromosomas seguida de la unión recíproca de los extremos rotos. La consecuencia sería la formación de un alelo Hp^2 en un cromosoma con una duplicación casi completa del locus Hpa^1 y otro cromosoma con dos pequeños fragmentos del locus Hpa^1 , que probablemente no codifican para ninguna proteína viable (figura 5.3).

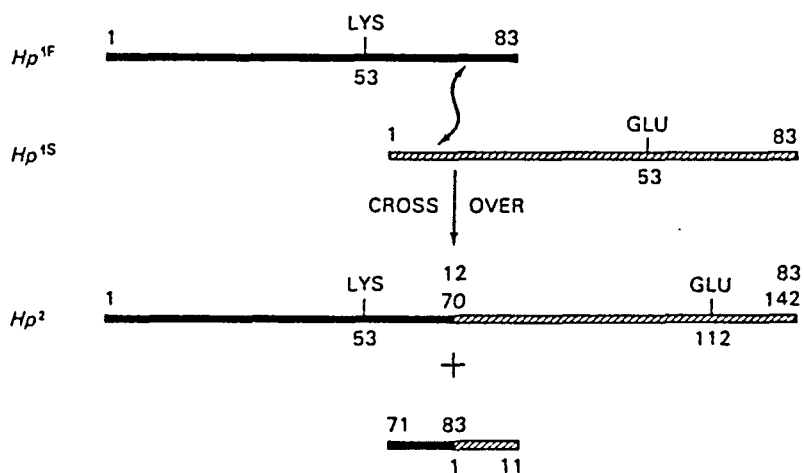


Figura 5.3: Formación de las cadenas hpa^2 por entrecruzamiento entre Hpa^{1F} y Hpa^{1S} .

Otra teoría acerca de la aparición del alelo Hp^2 propone que dicho gen sería el resultado de un entrecruzamiento desigual durante la meiosis de las células germinales de un heterocigoto Hp^{1F}/Hp^{1S} (Smithies et al., 1962b; Black y Dixon, 1968). Debido a un error en el apareamiento entre los cromosomas homólogos, las regiones de los alelos Hp^{1F} y Hp^{1S} no quedarían correctamente apareadas y el entrecruzamiento se produciría entre el extremo distal de un alelo y el proxi-

mal del otro (figura 5.4). Se ha sugerido que la homología interna, detectable a nivel de ADN, entre las bases de los codones que especifican los aminoácidos 9-17 y 67-75 de los polipéptidos $hp\alpha^{1F}$ y $hp\alpha^{1S}$ podría ser la responsable del error en el apareamiento de homólogos en la meiosis (Black y Dixon, 1968).

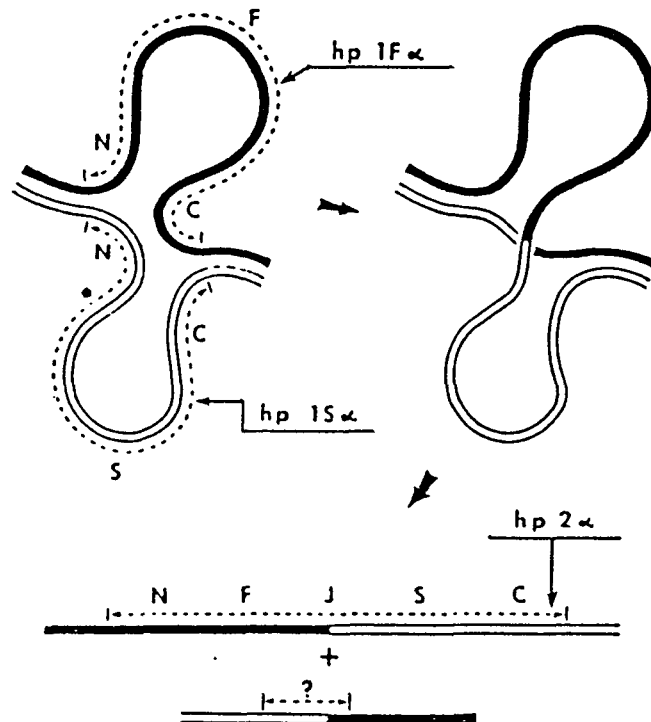


Figura 5.4: Representación esquemática de la posible formación del gen Hp^2 a partir de Hp^{1F} y Hp^{1S} por entrecruzamiento no-homólogo en un heterocigoto. Las líneas de puntos indican las zonas que codifican para polipéptidos $hp\alpha$.

Estas dos teorías sobre el origen de Hp^2 suponen que éste surge como duplicación de dos alelos Hp^1 distintos: Hp^{1F} y Hp^{1S} , de tal modo que las cadenas $hp\alpha^2$ llevarían siempre incorporados los dos aminoácidos específicos (lisina y ácido glutámico) de las cadenas $hp\alpha^{1F}$ y $hp\alpha^{1S}$. Esto es debido probablemente a que el tipo más frecuente

de polipéptido $h\alpha^2$ es precisamente el Hp^{2FS} .

En 1963, Nance y Smithies ponen de manifiesto mediante electroforesis la existencia de otros alelos adicionales del tipo Hp^{2FF} y Hp^{2SS} que podrían haberse originado en heterocigotos Hp^2/Hp^1 . En efecto, cabe suponer que la secuencia duplicada del alelo Hp^2 predispone a un error en el apareamiento cromosómico durante la meiosis y, por tanto, a un entrecruzamiento desigual, lo que podría generar otros alelos que determinen estructuras distintas de las cadenas $h\alpha$. Así por ejemplo, en la meiosis de un heterocigoto Hp^{1F}/Hp^{2FS} , el alelo Hp^{1F} de un cromosoma podría aparearse con el segmento "S" del alelo Hp^2 , debido a la semejanza de sus secuencias. En este caso, si se produce un entrecruzamiento en el lugar apropiado, se generaría un alelo Hp^{1S} en un cromosoma y una nueva versión del alelo Hp^2 (Hp^{2FF}) que sería una duplicación casi completa del alelo Hp^{1F} . De una manera análoga se podría explicar la aparición de un alelo Hp^{2SS} . De acuerdo con esto quedaría explicada la existencia de las variantes del alelo Hp^2 : Hp^{2FF} , Hp^{2FS} y Hp^{2SS} .

Las cadenas polipeptídicas $h\alpha^2$ determinadas por estos alelos difieren en la presencia de lisina y/o ácido glutámico en las posiciones 53 y 112 de su secuencia de aminoácidos.

Mediante técnicas electroforéticas adecuadas es posible la identificación de 15 subtipos Hp debidos a variaciones estructurales de las cadenas $h\alpha$, correspondientes a la expresión fenotípica de los cinco alelos autosómicos codominantes Hp^{1F} , Hp^{1S} , Hp^{2FF} , Hp^{2FS} y Hp^{2SS} (cuadro 5.2, figura 5.5).

De acuerdo con el modo de producción de cadenas $h\alpha^2$ cabría pensar en la posible existencia de una cadena parcialmente triplicada de $h\alpha^1$ por apareamiento no-homólogo entre dos alelos Hp^2 (Smithies et al., 1962b). A este respecto, se ha sugerido que una variante rara $Hp-J$ (Hp -Johnson) (Giblett, 1964), que contiene una cadena $h\alpha$ de mayor peso molecular que $h\alpha^2$, podría ser atribuida a una triplicación génica parcial denominada $h\alpha^3$.

Cuadro 5.2: Cadenas polipeptídicas características de los subtipos Hp.

Genotipos	Fenotipos	Cadenas polipeptídicas
Hp ^{1S} /Hp ^{1S}	1S - 1S	hpa ^{1S} , hpβ
Hp ^{1F} /Hp ^{1S}	1F - 1S	hpa ^{1F} , hpa ^{1S} , hpβ
Hp ^{1F} /Hp ^{1F}	1F - 1F	hpa ^{1F} , hpβ
Hp ^{1S} /Hp ^{2SS}	1S - 2SS	hpa ^{1S} , hpa ^{2SS} , hpβ
Hp ^{1S} /Hp ^{2FS}	1S - 2FS	hpa ^{1S} , hpa ^{2FS} , hpβ
Hp ^{1S} /Hp ^{2FF}	1S - 2FF	hpa ^{1S} , hpa ^{2FF} , hpβ
Hp ^{1F} /Hp ^{2SS}	1F - 2SS	hpa ^{1F} , hpa ^{2SS} , hpβ
Hp ^{1F} /Hp ^{2FS}	1F - 2FS	hpa ^{1F} , hpa ^{2FS} , hpβ
Hp ^{1F} /Hp ^{2FF}	1F - 2FF	hpa ^{1F} , hpa ^{2FF} , hpβ
Hp ^{2SS} /Hp ^{2SS}	2SS - 2SS	hpa ^{2SS} , hpβ
Hp ^{2SS} /Hp ^{2FS}	2SS - 2FS	hpa ^{2SS} , hpa ^{2FS} , hpβ
Hp ^{2SS} /Hp ^{2FF}	2SS - 2FF	hpa ^{2SS} , hpa ^{2FF} , hpβ
Hp ^{2FS} /Hp ^{2FS}	2FS - 2FS	hpa ^{2FS} , hpβ
Hp ^{2FS} /Hp ^{2FF}	2FS - 2FF	hpa ^{2FS} , hpa ^{2FF} , hpβ
Hp ^{2FF} /Hp ^{2FF}	2FF - 2FF	hpa ^{2FF} , hpβ

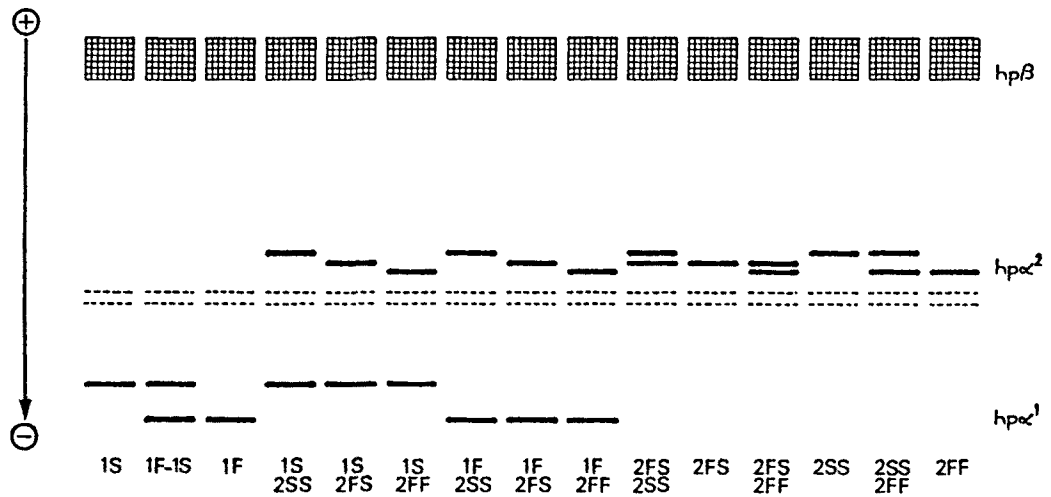


Figura 5.5: Representación esquemática de la migración electroforética de los subtipos de Hp, en acrilamida (pH 3,5), después de la separación de las cadenas polipeptídicas con mercaptoetanol en urea 8 M.

Cadena hp β

El componente proteico común a todas las variantes Hp, la cadena hp β , muestra estructura típica de proteínas globulares. Su secuencia es de mayor longitud que las hp α , con 245 aminoácidos y un peso molecular de unos 27000 daltons. Sobre ella se encuentra el contenido glucídico de la haptoglobina humana unido a restos de asparraguina mediante enlaces N-glucosídicos. La cantidad de glúcidos parece ser

idéntica para los tres tipos Hp1, Hp2-1 y Hp2 (alrededor del 20 %), habiéndose detectado ácido siálico, galactosa, manosa, glucosamina y fucosa. El peso molecular reportado para las cadenas $hp\beta$, incluyendo glúcidos, es aproximadamente 33800.

Estructura de la molécula haptoglobina

El análisis estructural de las moléculas Hp indica que las cadenas peptídicas constituyentes se hallan unidas entre sí mediante puentes disulfuro. La molécula de Hp1, con un peso molecular aproximado de 10000, se considera formada por dos cadenas alfa y dos beta ($\alpha\beta$)₂ (figura 5.6).

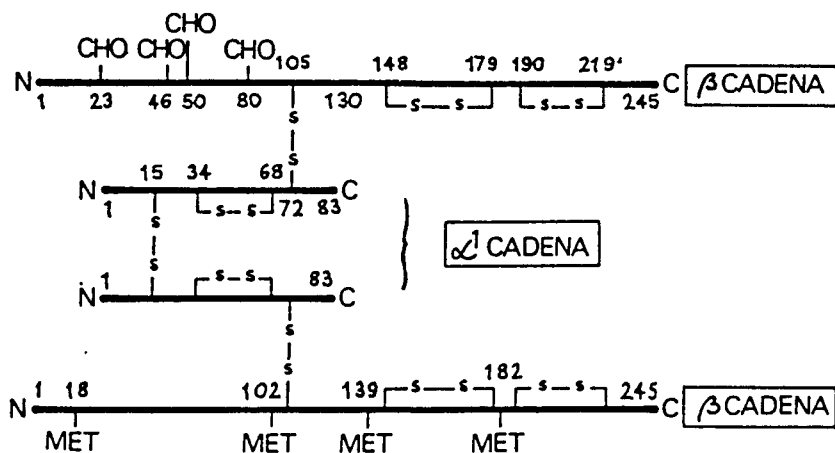


Figura 5.6: Esquema de la estructura tetracatenaria de la Hp1 humana. CHO indica los restos glucídicos unidos a la asparráguina (según Bowman y Kurosky, 1982).

Las moléculas Hp2-1 y Hp2, de mayor peso molecular (20000), son poliméricas, siendo la cadena hpa^2 la responsable de la formación de dichos polímeros. Hp2-1 consiste en una serie polimérica lineal de subunidades $\alpha^2\beta$ comprendidas entre dos subunidades $\alpha^1\beta$ terminales



$(\alpha^1\beta - (\alpha^2\beta)_n - \alpha^1\beta, n = 0, 1, 2, \dots)$, mientras que Hp2 contiene únicamente subunidades $\alpha^2\beta$ formando polímeros circulares $((\alpha^2\beta)_n, n = 3, 4, 5, \dots)$ (Bowman y Kurosky, 1982). (figura 5.7)

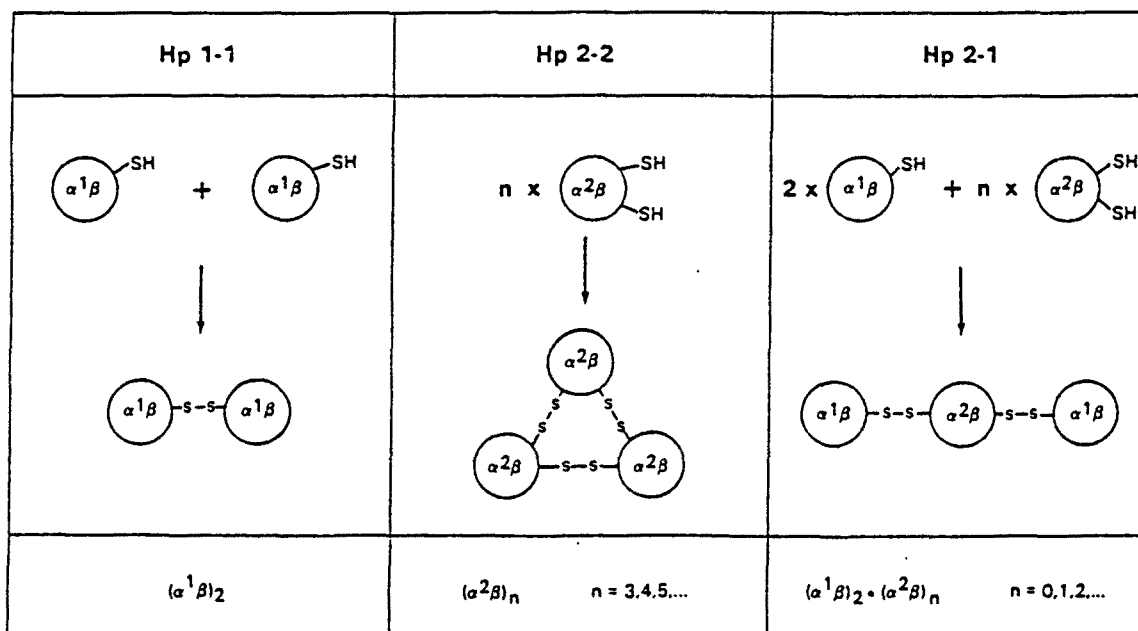


Figura 5.7: Esquema de la distribución de las cadenas polipeptídicas en los tres fenotipos comunes de haptoglobina: Hp1-1, Hp2-2 y Hp2-1.

La estructura con cuatro cadenas de la Hp recuerda a la de las inmunoglobulinas con la existencia, en ambos casos de cadenas ligeras y pesadas. Otro punto en común es la presencia en las Hp de dos lugares separados para la unión de subunidades $\alpha\beta$ de hemoglobina. También hay homologías en la secuencia de la cadena hpa con las cadenas

L (ligeras) de las inmunoglobulinas lo que ha sugerido un origen evolutivo común (Black y Dixon, 1968).

También se han detectado homologías entre las haptoglobinas y las proteasas de serina tanto a nivel de estructura primaria como tridimensional, más acusada en las cadenas $hp\beta$ que en las $hp\alpha$. Este hecho ha conducido a algunos autores a postular que el origen de los genes de las haptoglobinas se hallaría en la región genética de las proteasas de serina (Bowman y Kurosky, 1982).

Localización cromosómica

El gen estructural que controla la síntesis de la cadena Hp se ha localizado en la porción distal del brazo largo del cromosoma 16, muy próximo al locus LCAT (lecitin colesterol acil transferasa). Los datos existentes a nivel de traducción del ARN mensajero para la haptoglobina parecen indicar que la molécula se sintetiza como un único polipéptido que contiene las cadenas $hp\alpha$ y $hp\beta$. Esta proteína precursora mediante procesos proteolíticos daría lugar a las subunidades alfa y beta.

5.2.2. VARIANTES FENOTÍPICAS DE BAJA FRECUENCIA

Además de las haptoglobinas polimórficas Hp1, Hp2-1 y Hp2, se han identificado otras variantes fenotípicas de baja frecuencia, y cuya incidencia se halla generalmente restringida a determinadas poblaciones.

Hp2-1M (Hp2-1 modificado)

Este fenotipo fue descubierto por Conell y Smithies (1959) y se caracteriza por presentar una banda Hp1 más fuertemente marcada y las bandas poliméricas más débiles que el heterocigoto Hp2-1.

Se encuentra fundamentalmente en poblaciones negras y exhibe una heterogeneidad que permite su subclasificación en diferentes clases según concentraciones decrecientes del polipéptido hpa^2 (Sutton y Karp, 1964). Su control genético parece regido por un alelo Hp^{2M} que se halla asociado con hipo- o anhaptoalbuminemia (Hp0) la cual parece resultar de las combinaciones genotípicas Hp^{2M}/Hp^1 , Hp^2/Hp^{2M} y Hp^{2M}/Hp^{2M} .

Se han descrito otras variantes Hp similares a Hp2-1M, como Hp2-1Ha (Hawaiian) y Hp-AB (Giblett, 1964), todas con una disminución en la concentración de las cadenas hpa^2 .

Hp2-1 (Trans)

Este fenotipo es parecido al Hp2-1M, pero con una diferencia menos acusada en la concentración de las bandas con respecto a Hp2-1, como si se tratase de una fase transicional entre Hp2-1 y Hp2-1M.

Hp Carlberg (HpCa)

Es una variante de muy baja frecuencia descrita por Galatius-Jensen (1958) en un danés, y parece tener una concentración disminuida de cadenas hpa^{1S} . Podría representar una mutación en Hp^1 resultante de una disminución de la síntesis de este polipéptido.

Hp-Johnson

Se ha encontrado en distintas poblaciones con frecuencias muy bajas, y parece ser el resultado de una triplicación génica parcial

del gen Hp^1 , ya que la hpa^J migra entre hpa^2 y $hp\beta$ (Giblett, 1964). El fenotipo $Hp2-J$ está asociado también con hipo- y anhaptoglobinemia.

Anhaptoglobinemia e hipohaptoglobinemia (HpO)

Consiste en la ausencia de Hp o su presencia en el suero en un nivel demasiado bajo como para ser detectada por los métodos habituales. La mayor incidencia de HpO se da en Négridos. Su existencia se ha atribuido muchas veces a un alelo silente Hp^0 sin expresión fenotípica demostrable. Sin embargo, han de extremarse las precauciones a la hora de la interpretación de posibles fenotipos HpO . En algunos casos, la hipo- o anhaptoglobinemias pueden atribuirse a factores no genéticos, tal es el caso de una serie de condiciones hemolíticas que representan un decrecimiento del nivel de Hp en suero. En este sentido, se han detectado asociaciones entre anhaptoglobinemia y hemoglobinopatías, malaria, anemias hemolíticas, cirrosis hepática, etc.. Por otro lado, el uso de técnicas de determinación extremadamente sensibles (inmunolectroforesis con antisueros anti- Hp marcados radioactivamente con I^{125}) ponen de manifiesto que la mayoría de fenotipos HpO encontrados con métodos electroforéticos convencionales no pueden atribuirse a un alelo silente Hp^0 dado que presentan pequeñas cantidades detectables de haptoglobina (Constans et al., 1981).

Otras variantes

Existen otras variantes de frecuencia extremadamente baja que algunos autores atribuyen a variaciones tanto de las cadenas hpa (L, H, B, D, P), como de las cadenas $hp\beta$ (Hp Marburg, Hp Bellevue, Hp Porto Alegre, P, L y H).

5.2.3. CARACTERISTICAS FISIOLÓGICAS DE LA HAPTOGLOBINA

La haptoglobina es una proteína que se halla implicada en el catabolismo de la hemoglobina. La propiedad biológica mejor conocida de la haptoglobina es la de unirse fuertemente a la hemoglobina intravascular libre formando complejos estables Hp-Hb. Debido a su peso molecular elevado, estos complejos no pueden atravesar la membrana glomerular, lo que impide que la Hb libre sea normalmente excretada en la orina en cantidades significativas. De este modo se evita la pérdida indebida de hierro y de hemoglobina a través de la excreción urinaria. Los complejos Hp-Hb son rápidamente incorporados por el sistema retículoendotelial donde son totalmente metabolizados.

Sin embargo, existen diversos factores que han llevado a cuestionar la importancia fisiológica de esta proteína. En efecto, se sabe que la producción intravascular de hemoglobina libre es una vía secundaria dentro del catabolismo de esta proteína ya que el 90 % de la lisis eritrocitaria total tiene lugar en el sistema retículoendotelial. En condiciones normales, la cantidad de Hp circulante es más que suficiente como para unirse con toda la Hb intravascular libre que se produce diariamente. Sin embargo, se ha comprobado que cuando se introduce en la circulación una cantidad de Hb mayor que la que puede unirse con la Hp, la mayor parte de la Hb que queda libre también es metabolizada en el sistema retículoendotelial, y sólo un 10 % de ésta es excretada en la orina. Por otro lado, también el hecho de que existan individuos anhaptoglobinémicos, sin efectos adversos aparentes pone en entredicho el significado esencial de esta proteína.

En poblaciones humanas la concentración sérica normal de Hp varía entre 30 y 190 mg/100 ml. Se ha comprobado que existen diferencias en el nivel sérico de haptoglobina relacionadas con el fenotipo (mayor concentración en Hp1 y menor en Hp2), el sexo (significativamente más alto en el varón que en la mujer) y la edad (incrementa con los años). En el período fetal y postnatal, la cantidad de Hp es muy

baja, pudiendo ser únicamente detectada mediante técnicas inmunoquímicas.

La haptoglobina está presente, aunque en bajas concentraciones, en muchos fluidos extravasculares, como el líquido cefalorraquídeo, bilis, saliva, secreciones traqueobronquiales, jugo gástrico, líquido seminal, leche, orina, en algunos exudados inflamatorios, etc.. La distribución intra- y extravascular de la haptoglobina también depende de los fenotipos, siendo la cantidad de Hp extravascular más elevada en el tipo Hp1-1 que en el Hp2-2, debido probablemente a la diferencia de pesos moleculares.

La biosíntesis de haptoglobina tiene lugar principalmente en el hígado, aunque también es producida, en menor proporción, por el bazo, ganglios linfáticos y timo. La tasa diaria de síntesis en adultos es de 0.6 - 1.0 g, de la cual aproximadamente el 50 % se utiliza para fijar la hemoglobina intravascular libre. La vida media de la haptoglobina es de 3.5 días, mientras que la del complejo Hp-Hb es solamente 10 minutos. En diversos procesos inflamatorios, en casos de tumores malignos, así como por la influencia de distintas sustancias (prostaglandinas, sustancias derivadas de leucocitos, endotoxinas bacterianas, hormonas relacionadas con el crecimiento, insulina, etc..) se observa un incremento significativo de la producción de haptoglobina.

5.2.4. HAPTOGLOBINA Y ENFERMEDADES

Desde el punto de vista cuantitativo, se conoce la influencia de diversos estados patológicos sobre la concentración de haptoglobina. En general, niveles altos de Hp se observan en procesos inflamatorios, necrosis tisular, enfermedades infecciosas, cáncer y leucemia. Por otra parte, en enfermedades hepáticas severas y en crisis hemolíticas, los valores de Hp están significativamente reducidos.

Se ha estudiado la posible asociación entre los fenotipos

Hp y diversas enfermedades, habiéndose detectado solamente una cierta correlación entre el fenotipo Hp1-1 y leucemia, artritis reumatoide y enfermedades cardiovasculares. También se ha descrito una menor frecuencia de Hp2-1 en casos de infarto de miocardio.

5.2.5. SIGNIFICADO DEL POLIMORFISMO DE LAS HAPTOGLOBINAS

Las investigaciones en torno a la posible actuación de fuerzas selectivas sobre el polimorfismo de las haptoglobinas abarcan dos modalidades, el análisis de segregación y correlaciones con diversas enfermedades. Los estudios intrafamiliares muestran en algunos casos, desviaciones de una segregación mendeliana típica que han sido interpretadas por algunos autores (Ritter et al., 1980) como resultado de la acción selectiva. Sin embargo, al igual que en el caso de la asociación de la haptoglobina con diversas enfermedades, la explicación causal de la selección no está clara ni exenta de dificultades.

Por otro lado, la distribución de los alelos Hp en poblaciones humanas parece sugerir que el alelo Hp², procedente de la duplicación parcial de los alelos Hp¹, presenta una ventaja selectiva, ya que se da en todos los grupos raciales y en elevada proporción en muchos de ellos. La base de esta ventaja es desconocida, si bien existen algunas sugerencias. Así, se ha demostrado que la hemoglobina es retirada más rápidamente de la circulación y su tasa de degradación enzimática en el hígado es más elevada cuando se encuentra fijada a haptoglobina de tipo Hp2 que al tipo Hp1. Sin embargo, la fuerza selectiva de estas observaciones es cuestionable dada la baja proporción de hemoglobina que es catabolizada en forma de complejo Hp-Hb.

La principal dificultad en la interpretación de las posibles presiones selectivas que afectan a los genotipos Hp radica en el incompleto conocimiento de las funciones de la Hp. En este sentido, se han propuesto para la haptoglobina otras funciones biológicas que podrían ser importantes desde el punto de vista de la selección.

5.2.6. FILOGENIA DE LAS HAPTOGLOBINAS

En muchas especies de Vertebrados se han encontrado proteínas de tipo Hp con capacidad para unirse a la hemoglobina, que, en general, no muestran polimorfismo electroforético. En Primates, no humanos, se presenta casi exclusivamente en forma de Hp equivalente al tipo Hp1-1 humano.

A partir de los conocimientos actuales se puede admitir que el hombre es el único primate con claro polimorfismo Hp. Con respecto al origen evolutivo del alelo Hp², algunos autores (Ritter et al., 1980) creen que mientras no se esclarezca la naturaleza estructural de los pocos casos de polimerización Hp encontrados en algunas especies distintas a la humana, no se puede extraer una conclusión definitiva sobre si los productos génicos hp² son exclusivos del hombre. Otros autores, sin embargo, piensan que, la ausencia en primates no humanos de una Hp polimérica comparable a la Hp2-2 humana, la duplicación responsable de la aparición del gen Hp² habría ocurrido en el género Homo, después de la separación del hombre y los primates inferiores (Putnam, 1975).

En algunos casos, sin embargo, se ha detectado la existencia de variantes Hp, como en una muestra de 10 Macaca irus donde tres ejemplares presentaron una imagen electroforética comparable a la del tipo Hp2-1 modificado (Hp2M) humano (Beckman y Cedermark, 1960). Todo esto viene a confirmar la complejidad en la interpretación filogenética de las haptoglobinas.

5.2.7. METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio

El análisis realizado del polimorfismo haptoglobina incluye la determinación de tipos y subtipos controlados por los alelos Hp¹ y Hp², mediante técnicas electroforéticas diferentes que se detallan a continuación.

A.1. Determinación de los tipos Hp

La técnica utilizada para la detección de los fenotipos comunes Hp ha sido la electroforesis horizontal en gel de poliacrilamida de complejos Hp-Hb obtenidos por saturación de muestras de suero con hemoglobina libre.

A.1.1. Soluciones y tampones empleados

Solución I

Acrilamida	22.2 g
Bisacrilamida (N,N'-metileno-bisacrilamida)	0.6 g
Agua destilada	100 ml

Tampón del gel (Tp. Tris-glicina, pH 8.9)

Glicina	15.02 g
Agua destilada c.s.p.	1000 ml
Ajustar a pH 8.9 con TRIS (hidroximetil)-aminometano	

Tampón cubetas

Tampón del gel, pH 8.9, diluído 1:1 con agua destilada.

A.1.2. Preparación del gel

Para la elaboración del gel se utilizó un molde formado por dos placas, una de vidrio (130 x 250 x 2 mm) y otra de plástico de las mismas dimensiones. Esta última presenta una hilera de salientes (1 x 0.2 x 0.05 cm), separados entre sí 0.5 cm y situados a unos 3 cm del extremo inferior de la misma, cuya finalidad es la de obtener sobre el gel unas muescas de 10 microlitros de capacidad donde se depositarán las muestras. Una vez desengrasadas dichas placas con alcohol etílico, se coloca entre las mismas un marco rectangular de goma de 0.7 cm de anchura y de 1 mm de grosor, sujetándose fuertemente el conjunto con unas pinzas.

En un vaso de precipitados se prepara la mezcla del gel de electroforesis, que contiene:

Agua destilada	12 ml
Tampón del gel (pH 8.9)	33 ml
Solución I	18 ml
Persulfato de amonio (2 %)	2.5 ml
TEMED	50 μ l

Mediante un agitador magnético se mezclan uniformemente estos componentes y posteriormente se inyectan con una jeringa, en el molde previamente construido. Es conveniente efectuar esta operación lentamente para evitar que queden atrapadas burbujas de aire que interferirían en la polimerización de la acrilamida. La polimerización de los geles tiene lugar a temperatura ambiente, durante unos 30 minutos, por acción del persulfato y del TEMED.

A.1.3. Tratamiento de las muestras

Después de obtener una solución de hemoglobina libre, hemolizando un sedimento de glóbulos (previamente lavados tres veces con suero fisiológico) con un volumen igual de agua destilada, la formación del complejo Hp-Hb se consigue mezclando uniformemente:

10 μ l de sol. Hb (diluída 1/10 en suero fisiológico)
20 μ l de tampón cubetas
10 μ l de suero problema

A.1.4. Desarrollo de la electroforesis

En primer lugar se procede a sacar el gel del molde donde se halla incluido. Para ello, después de retiradas las pinzas y el marco, se despega la placa de plástico presionando suavemente con una espátula ligeramente introducida entre el gel y la placa. De este modo queda el gel sobre la placa fina de vidrio, lo que posibilitará una mejor refrigeración del mismo durante la electroforesis.

A continuación se colocan las muestras depositando 10 microlitros de cada suero saturado en cada uno de los pocillos formados sobre el gel.

La migración electroforética se realizó en una cubeta de electroforesis provista de una placa refrigeradora. Una vez colocado el gel sobre la superficie de refrigeración, se conectaron los extremos del mismo mediante puentes de papel de filtro a la solución tampón depositada en las cubetas (aproximadamente 1 litro en cada una). Para evitar la desecación del gel se cubre este durante todo el proceso electroforético con una tapadera de plástico. En un principio se efectuó una premigración a 20 mA, hasta que las muestras hubieron salido de los pocillos (alrededor de 15 minutos), y a continuación la electroforesis, a 40 mA durante 3 - 3.5 horas. La temperatura se mantuvo constante a 4 °C mediante un circuito de refrigeración, siendo por otra parte, el sentido de la migración de cátodo a ánodo.

A.1.5. Tinción

La visualización de los tipos Hp, basada en el incremento de la actividad peroxidásica de la hemoglobina unida a la haptoglobina,

se llevó acabo tiñendo los geles con la siguiente solución de bencidina:

Bencidina	0.40 mg
Acido acético	1 ml
Agua destilada, c.s.p.	200 ml

En primer lugar se mezcla la bencidina y el ácido acético a esta solución se le añade paulatinamente el agua destilada, agitando constantemente y calentándola ligeramente sobre un mechero de gas. Una vez preparada la solución, se añaden a la misma 0.5 ml de peróxido de hidrógeno (H_2O_2 al 30 %) y se vierte sobre el gel depositado en una cubeta. La hemoglobina, y las zonas Hp-Hb se tiñen de un color azul oscuro. Al cabo de unos 15 minutos es conveniente añadir agua para evitar el ennegrecimiento de todo el gel.

A.1.6. Interpretación

La observación de las bandas elctroforéticas permite reconocer los fenotipos comunes Hp1, Hp2-1 y Hp2 de acuerdo con su movilidad relativa (figura 5.8).

Figura 5.8: Fenotipos Hp mediante electroforesis en gel de poliacrilamida.

A.2. Determinación de los subtipos Hp

Para la identificación de los subtipos Hp se ha seguido la técnica propuesta por Constans y Viau (1975) que posibilita la diferenciación de las variantes de las dos subunidades $hp\alpha^1$ y $hp\alpha^2$. Este procedimiento implica: a) la purificación de la haptoglobina, b) la disociación de las subunidades polipeptídicas por reducción y alquilación de los puentes disulfuro, y c) su posterior separación por electroforesis vertical en geles de poliacrilamida-urea.

A.2.1. Tratamiento de las muestras: purificación de la haptoglobina y disociación de las cadenas polipeptídicas.

a). Soluciones empleadas.

A. Tampón acetato-Na 0.01 M, pH 4.7

Acetato de sodio anhidro	0.82 g
Agua destilada, c.s.p.	1000 ml
Ajustar a pH 4.7 con ácido acético	

B. Resina para la elución

DEAE-celulosa	1 g
Celulosa N,N-dietilaminoetil éter	1 g
Tampón pH 4.7, c.s.p.	500 ml

Esta mezcla se prepara en una probeta agitando continuamente durante 5 minutos. Se deja reposar 24 horas y se retira el sobrenadante hasta una altura de 1 cm por encima de la resina depositada. Se completa el volumen hasta 200 ml con tampón pH 4.7, agitándose de nuevo. Esta suspensión puede conservarse a 4 °C durante un largo período de tiempo.

C. Solución de acetato de amonio

Acetato de amonio	0.96 g
Agua destilada	100 ml

D. Tampón borato pH 9 (ácido bórico 0.5 M)

Acido bórico	3.09 g
Hidróxido sódico 1 N	20 ml
Agua destilada c.s.p.	100 ml

(Esta solución se emplea diluída 1/5 en agua destilada)

E. Mezcla hidrolizante

Urea	1 g
Tampón borato, pH 8.9, diluído 1/5	1.2 ml
Mercaptoetanol	20 μ l

(Esta solución se prepara agitando al calor para disolver la urea)

F. Solución de Iodoacetamida

Iodoacetamida	277 mg
Agua destilada	3 ml

G. Solución colorante indicadora de la migración

Fuchsina básica	5 mg
Tampón borato, pH 8.9, diluído 1/5	4 ml

b). Purificación de la haptoglobina

Con el fin de concentrar la proteína, cada muestra de suero fue sometida al siguiente tratamiento:

- En un tubo (1) con 1.5 ml de la suspensión B diluída 1:1 en tampón pH 4.7 (solución A), se añaden 100 microlitros de suero problema. Mediante agitación se mezcla uniformemente durante 1 minuto, para favorecer la unión de la haptoglobina con la resina.

- El contenido del tubo 1 se vierte en otro (tubo 2) provisto de un filtro para aminoácidos. La mezcla se filtra por centrifugación a 5000 r.p.m., durante 5 minutos, quedando la haptoglobina acoplada a la resina retenida por el filtro.

- Por último, la elución de la haptoglobina se lleva a cabo añadiendo al complejo resina-proteína retenido en los filtros 100 microlitros de acetato de amonio (solución C) y centrifugando a 5000 r.p.m. durante 5 minutos. El filtrado se recoge en un tubo (3) en el que previamente se han depositado 50 mg de urea.

c). Hidrólisis de la haptoglobina

La separación de las cadenas hp se consigue por ruptura de los puentes disulfuro de las moléculas mediante reducción con mercaptoetanol y su posterior alquilación con iodoacetamida.

Al concentrado de Hp del tubo 3, se le añaden 100 microlitros de solución E, agitándose a continuación. La mezcla se deja reposar unos minutos. La reacción de hidrólisis se detiene por la adición de 20 microlitros de iodoacetamida (solución F).

A.2.2. Electroforesis

a). Soluciones y tampones empleados

Solución I

Acrilamida	190 g
Bisacrilamida (N,N'-metileno-bisacrilamida)	5 g

Agua destilada, c.s.p. 250 ml

Tampón del gel, pH 3.2

Solución NaOH (5 %) 10 ml

Agua destilada, c.s.p. 100 ml

Ajustar a pH 3.2 con ácido acético

Tampón cubetas, pH 3.5

Glicina 30.02 g

Agua destilada, c.s.p. 1000 ml

Ajustar a pH 3.5 con ácido acético

b). Preparación del gel

En un vaso de precipitados se prepara la solución del gel que contiene:

Urea	21 g
Tampón gel (pH 3.2)	5 ml
Agua destilada	17.5 ml
Solución I	10 ml
TEMED	10 μ l
Persulfato de amonio (10 %)	50 μ l
Riboflavina (10 %)	2.5 ml

Esta mezcla, una vez desgaseada, se introduce con una jeringa en tubos de vidrio de 7.5 cm de longitud y 0.5 cm de diámetro interno tapados por un extremo. Los tubos se llenan hasta una altura de 6.5 cm. Para evitar que el gel forme menisco con las paredes del tubo, se depositan con precaución unas gotas de agua encima del gel sin que se mezclen con él.

Los geles se polimerizan por exposición a la luz U.V. durante una hora. Una vez polimerizados se guardan a 4 °C.

c). Electroforesis

Una vez eliminado el agua de la superficie libre del gel y el tapón del extremo opuesto de los tubos, éstos se fijan a la cubeta superior de un aparato de electroforesis vertical. La cubeta inferior se llena con tampón pH 3.5 diluído 1/10. A continuación se coloca la cubeta superior con los tubos incorporados de tal modo que el extremo inferior de los mismos que de introducido en el tampón.

Se depositan las muestras (100 microlitros), ya tratadas, sobre la superficie libre del gel de cada tubo. Cada muestra se repitió dos veces, para una mayor seguridad en las determinaciones.

Con el fin de visualizar la migración electroforética de las cadenas hp, la solución de péptidos se puede colorear con 10 microlitros de fuchsina básica (solución G).

Los tubos se terminan de llenar con tampón pH 3.5 diluído 1/10, haciéndolo muy lentamente, con una jeringa, sin remover las muestras depositadas previamente, de este modo se evitan fenómenos de turbulencia en el llenado de la cubeta superior con la misma solución tampón (pH 3.5 diluído 1/10).

La electroforesis se realizó a 4 °C durante 2 - 2.5 horas, a 100 V. El sentido de la migración fue del ánodo al cátodo.

d). Tinción

Finalizada la electroforesis se extraen los geles de los tubos introduciendo agua con una jeringa entre el borde del gel y la pared del tubo.

Los geles se tiñen sumergiéndolos en una solución de amido Schwarz (1 g de negro amido/ 1 litro de ácido acético al 7 %), durante media hora. Transcurrido este tiempo se procede a su decoloración dejándolos en agitación durante toda la noche en una solución de ácido

acético al 7 %.

e). Identificación de los subtipos de Hp

La observación de las bandas en los geles permite la identificación de los distintos subtipos de hpa^1 y hpa^2 .

Las muestras que presentaron variantes de la cadena hpa^2 fueron nuevamente determinados, mezclados con suero patrón de fenotipo 2FS-1F, en orden a obtener una mayor seguridad en la clasificación de las variantes Hp^{2FF} y Hp^{2SS} (figura 5.9).

B. Métodos estadísticos.

Tanto en el caso de los tipos como de los subtipos, debido a la relación de codominancia existente entre los distintos alelos, las frecuencias génicas y sus desviaciones típicas se han calculado utilizando las fórmulas indicadas en la página 18.

Figura 5.9: Subtipos Hp mediante electroforesis en gel de poliacrilamida.

5.2.8. RESULTADOS

Los datos obtenidos para los tipos y subtipos Hp en la serie de Menorca se muestran en el cuadro 5.3. En él se incluyen los valores fenotípicos observados y esperados así como las frecuencias alélicas con sus respectivas desviaciones típicas.

De los 678 individuos analizados, tres no presentaron haptoglobina en cantidades detectables, por lo que se les ha clasificado dentro del tipo Hp0, no habiendo sido computados en el cálculo de las frecuencias génicas.

En la muestra analizada se han identificado las tres variantes tanto del alelo Hp¹ (Hp^{1F} y Hp^{1S}) como las del alelo Hp² (Hp^{2FF}, Hp^{2FS} y Hp^{2SS}).

Tanto en el caso de los tipos como en el de los subtipos Hp, la comparación entre las frecuencias fenotípicas empíricas y las teóricas, no revela diferencias significativas, por lo que se puede admitir que la serie en cuestión se halla en equilibrio Hardy-Weinberg.

Cuadro 5.3. : Frecuencias de tipos y subtipos Hp en Menorca.

Tipos	Obs.	Esp.	χ^2	Subtipos	Obs.	Esp.	χ^2
Hp 1-1	110	112.44	0.0529	1F-1F	29	25.04	0.6263
				1F-1S	50	56.06	0.6551
				1S-1S	31	31.37	0.0044
Hp 2-1	331	326.11	0.0801	1F-2FF	1	1.92	
				1F-2FS	150	151.38	0.0227
				1F-2SS	1	0.57	
				1S-2FF	3	2.15	
				1S-2FS	174	169.46	0.2645
				1S-2SS	2	0.64	
Hp 2-2	234	236.44	0.0252	2FF-2FF	-	0.04	
				2FF-2FS	6	5.82	
				2FF-2SS	-	0.02	
				2FS-2FS	228	228.80	0.0246
				2FS-2SS	-	1.73	
				2SS-2SS	-	0.00	
Hp 0	3*						
Total	678	674.99	0.1582		675	675.00	1.5976
	(P = 0.70-0.50; 1 g.l.)				(P = 0.70-0.50; 3 g.l.)		

Frecuencias alélicas

Hp ¹	0.4082	±	0.0134	Hp ^{1F}	0.1926	±	0.0107
				Hp ^{1S}	0.2156	±	0.0112
Hp ²	0.5918	±	0.0134	Hp ^{2FF}	0.0074	±	0.0023
				Hp ^{2FS}	0.5822	±	0.0134
				Hp ^{2SS}	0.0022	±	0.0013

Hp^{1S}/Hp¹ 0.527.

* Los individuos Hp 0 han sido excluidos en el cálculo de frecuencias.

5.2.9. COMPARACIONES

El estudio comparativo, con respecto al sistema Hp, entre la serie de Menorca y otras poblaciones se ha llevado a cabo considerando por separado los tipos (genes Hp^1 y Hp^2) y los subtipos (alelos Hp^{1F} , Hp^{1S} , Hp^{2FF} , Hp^{2FS} y Hp^{2SS}).

A. Tipos Hp

El gran número de estudios poblacionales existentes sobre los tipos Hp (Mourant et al., 1976) ha permitido una buena comparación de la distribución mundial de los genes Hp^1 y Hp^2 . Por este motivo, se ha restringido el estudio comparativo de los tipos Hp a las poblaciones de la Península Ibérica, de la cuenca mediterránea y del Centro y Norte de Europa.

A.1 Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones españolas y portuguesas

En el cuadro 5.4 se presentan los datos existentes en diversas poblaciones peninsulares y de algunas muestras insulares españolas. La figura 5.10 representa gráficamente la distribución del alelo Hp^1 en las muestras españolas y portuguesas.

La amplitud de variación de Hp^1 en las series consideradas oscila entre 0.356 en Canarias (Kahlich-Könner et al., 1969) y 0.451 en Galicia (Blázquez Caeiro, 1982), no apreciándose en conjunto ningún gradiente ni distribución particular para dichas frecuencias.

En el cuadro 5.4 se puede observar que todas las muestras comparadas se hallan en equilibrio Hardy-Weinberg, excepto tres de la zona central de la Península (Planas et al., 1966; García, 1974; Planas, 1963).

Mediante el test de χ^2 en la serie global constituida por

Cuadro 5.4: Polimorfismo Hp en diversas poblaciones de la Península Ibérica.

POBLACION	N	fenotipos				Hp ¹	X ² _(HW)	REFERENCIAS
		1-1	2-1	2-2	0*			
<u>ZONA NORTE</u>								
Norte	136	23	64	49		0.404	0.07	Planas et al., 1966
Asturias	823	128	400	283	12	0.404	0.46	Planas et al., 1968
Galicia	200	36	103	61		0.438	0.43	Blázquez Caeiro, 1980
Galicia	231	40	118	73		0.429	0.43	Goedde et al., 1973
Galicia	500	102	247	151		0.451	0.00	Blázquez Caeiro, 1982
Vascos	314	55	158	96	5	0.434	0.52	Planas et al., 1966
Vascos	274	53	136	85		0.442	0.01	Goedde et al., 1973
Vascos	107	15	49	42	1	0.373	0.01	Allison et al., 1958
<u>ZONA ESTE</u>								
Este	661	104	296	261		0.381	1.71	Planas et al., 1966
Barcelona	500	80	255	165		0.415	1.27	Hernández, 1982
Barcelona	317	45	151	121		0.380	0.04	Moral y Panadero, 1983
Menorca	678	110	331	234	3	0.408	0.15	Presente estudio
<u>ZONA CENTRO</u>								
Centro	529	72	292	175		0.403	6.19	Planas et al., 1966
Centro	906	77	501	328		0.361	35.48	García, 1974
Centro	314	55	148	111		0.411	0.22	Portugal y Moya, 1965
Castilla	559	57	324	178		0.392	26.13	Planas, 1963
Meseta Central	211	36	94	81		0.393	0.93	Goedde et al., 1973
<u>ZONA SUR</u>								
Andalucía	900	157	432	311		0.414	0.11	Planas et al., 1966
Andalucía	184	28	95	61		0.410	0.82	Goedde et al., 1973
<u>ISLAS CANARIAS</u>								
Las Palmas	388	62	181	129	16	0.410	0.01	Pons et al., 1968
Gran Canaria	139	30	64	45		0.446	0.65	Fusté, 1965
Canarias	277	32	133	112		0.356	0.63	Kahlich-Könnner et al., 1969
<u>PORTUGAL</u>								
Portugueses	108	13	54	41		0.370	0.56	Barros, 1960
Portugueses	120	24	52	44		0.417	1.41	Barros, 1960
Portugueses	838	133	390	314		0.392	0.38	Barros, 1964
Oporto	1000	155	478	367		0.394	0.00	Torrinha, 1967
Lisboa	1000	180	500	320		0.430	0.40	Weissmann y Reuter, 1982

* Los individuos Hp 0 no han sido considerados en el cálculo de las frecuencias génicas.

X²_(HW): Nivel de significación 0.05, para 1 g.l., X²_{0.05} = 3.841.

los 27 grupos considerados, se aprecia una gran heterogeneidad ($\chi^2 = 120.125$; $P < 0.001$; 52 g.d.l.). Sin embargo, si se excluyen las tres series que no se hallan en equilibrio Hardy-Weinberg, entonces las diferencias no son significativas ($\chi^2 = 49.978$; $P = 0.10-0.05$; 46 g.d.l.).

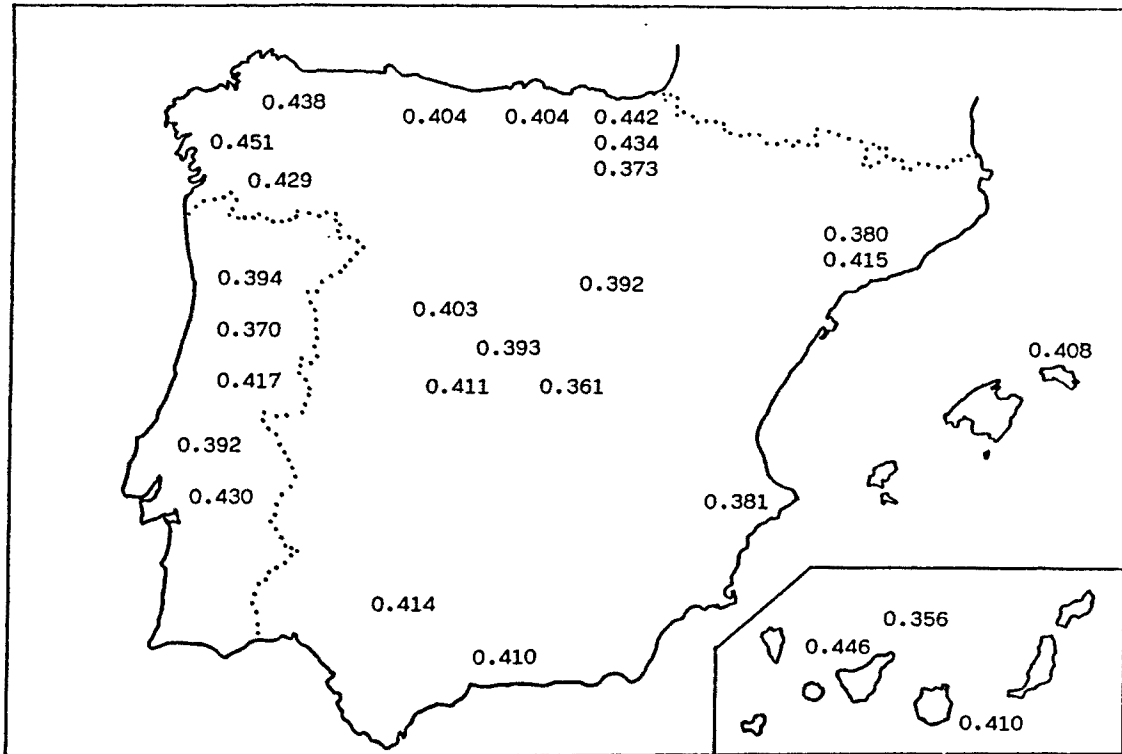


Figura 5.10: Distribución del alelo Hp¹ en diversas poblaciones de la Península Ibérica.

Si se analiza la homogeneidad dentro de cada una de las regiones geográficas indicadas en el cuadro 5.4, únicamente se encuentran diferencias estadísticas en la zona Centro:

zona Norte :	$\chi^2 = 10.866$; $P = 0.70-0.50$; 14 g.d.l.
zona Este :	$\chi^2 = 7.312$; $P = 0.30-0.20$; 6 g.d.l.
zona Centro:	$\chi^2 = 36.050$; $P < 0.001$; 8 g.d.l.
zona Sur :	$\chi^2 = 0.945$; $P = 0.70-0.50$; 2 g.d.l.

Canarias : $\chi^2 = 8.613$; $P = 0.10-0.05$; 4 g.d.l.

Portugal : $\chi^2 = 11.220$; $P = 0.20-0.10$; 8 g.d.l.

Así pues, se puede concluir que existe homogeneidad en la mayor parte de las regiones comparadas. La heterogeneidad de la zona Centro puede ser atribuída a las tres series que no se hallan en equilibrio Hardy-Weinberg.

Posición de la serie de Menorca.- La frecuencia de H_p^1 (0.408) de la muestra menorquina queda perfectamente incluída dentro del ámbito de variación observado en la Península Ibérica (cuadro 5.4; fig.5.10).

Los resultados de la comparación entre las series españolas dos a dos, mediante el test de χ^2 están indicados en el cuadro 5.5. En éste se puede apreciar que la muestra menorquina sólo difiere significativamente de la muestra castellana de Planas (1963) y la del Centro de García (1974). Estas dos últimas, a su vez, presentan diferencias estadísticas con casi todos los grupos comparados. Asimismo, se encuentran diferencias significativas entre algunas series con frecuencias relativamente extremas de H_p^1 .

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

En el cuadro 5.6 figuran los resultados obtenidos para los tipos Hp en diversas poblaciones circunmediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Las figuras 5.11 y 5.12 muestran gráficamente la distribución de las frecuencias del alelo Hp¹ en estas zonas geográficas.

En la cuenca del Mediterráneo, los valores de Hp¹ se hallan comprendidos entre 0.211 (Jebeliya de la Península del Sinaí) y 0.590 (Liguria, Italia), quedando la mayoría de las frecuencias entre 0.25 y 0.45. En general, los valores más elevados se presentan en la Península Ibérica, Marruecos y Libia, y los más bajos en la zona de Turquía y Oriente Próximo. En el Mediterráneo Central, la Península Italiana y algunas series griegas ocupan una posición intermedia. En la figura 5.11 puede apreciarse un cierto gradiente en el que los valores de Hp¹ parecen aumentar en sentido este-oeste.

Los resultados de la serie de Menorca (Hp¹ = 0.408) quedan claramente incluidos dentro de los valores más elevados descritos en otras muestras del Mediterráneo Occidental.

En las poblaciones del Centro y Norte de Europa, los valores de Hp¹ se sitúan entre 0.311 (Lapones de Noruega) y 0.446 (Suiza). Por otra parte, parece apreciarse un cierto incremento de las frecuencias de Hp¹ en el sentido nordeste-sudoeste (fig.5.12).

Mediante el test de χ^2 se ha evaluado la significación estadística de las diferencias entre la muestra de Menorca y otras poblaciones circunmediterráneas y del Centro y Norte de Europa, cuyos resultados se indican en el cuadro 5.6. Las diferencias resultan ser significativas con la mayor parte de las series del Mediterráneo Oriental (Grecia, Turquía, Israel y Egipto).

Cuadro 5.6: Polimorfismo IIP en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	fenotipos*				IIP ¹	IIP ²	x ² _(HW)	x ² _(comp.)	REFERENCIAS
		I-1	2-1	2-2	2-1M					
<u>ALEMANIA</u>										
Bayern (Sur)	7694	1238	3617	2839		0.396	0.604	2.29	1.40	• Baitsch y Liebrich, 1961
Berlin	2246	317	1065	864		0.378	0.622	0.15	3.97	• Serfas y Schubert, 1960
Hamburg (Norte)	4242	659	2060	1523		0.398	0.602	0.75	0.49	• Hennig y Hoppe, 1964
Hessen	1568	241	748	579		0.392	0.608	0.00	1.10	• Walter et al., 1964
<u>AUSTRIA</u>										
Viena	621	100	299	222		0.402	0.598	0.00	0.17	• Baitsch et al., 1960
<u>BELGICA</u>										
Belgas	610	112	282	216		0.415	0.585	1.39	1.37	• Ros et al., 1963
Liège	800	149	368	283		0.416	0.584	2.28	1.90	• Brocteur et al., 1980
<u>BULGARIA</u>										
Búlgaros	1001	125	475	458	23	0.343	0.657	0.01	15.30	• Boev y Popwassilew, 1969
<u>CHECOSLOVAQUIA</u>										
Bohemia, Praga	739	109	329	301		0.370	0.630	1.50	5.52	• Kout y Baitsch, 1963
<u>DINAMARCA</u>										
Daneses	2046	328	967	751		0.397	0.603	0.32	0.94	• Galatius-Jensen, 1958
<u>ESPAÑA</u>										
Ver cuadro nº										
<u>FINLANDIA</u>										
Finlandeses	891	129	386	374	2	0.362	0.638	3.23	8.85	• Mäkelä et al., 1959
<u>FRANCIA</u>										
Paris	1750	271	820	652	7	0.391	0.609	0.25	1.58	• Moullec et al., 1961
Nordeste	1900	349	922	629		0.426	0.574	0.12	1.59	• Michon et al., 1962
Sudeste	655	106	311	238		0.399	0.601	0.07	0.43	• Khérumian et al., 1967
Suroeste	888	145	442	301		0.412	0.588	0.66	0.11	• Khérumian et al., 1967

POBLACION	N	fenotipos*				Hp ²	x ² _(HW)	x ² _(comp.)	REFERENCIAS
		1-1	2-1	2-2	2-1M				
		0	1	2	3				
Sur	922	125	451	346		0.380	1.33	2.87	• Khérumian et al., 1967
<u>GRECIA</u>									
Arta (Noroeste)	749	108	355	271	15	0.389	0.22	1.10	• Fraser et al., 1969
Atica	184	24	82	77	1	0.356	0.05	3.50	• Glowatzki y Païdoussis, 1964
Macedonia	370	39	175	156		0.342	0.96	9.30	• Kaplanoglou et al., 1982
Tesalia	346	32	158	155	1	0.322	0.94	14.78	• Glowatzki y Païdoussis, 1964
Is. Alonissos	281	58	135	88		0.447	0.22	2.83	• Tsiakalos et al., 1981
Is. Corfu	570	62	263	240	5	0.342	0.64	11.59	• Stamatoyannopoulos et al., 1964
Is. Creta	169	25	73	70	1	0.366	0.68	2.87	• Barnicot et al., 1965
Is. Rodas	175	21	71	83		0.323	0.91	9.84	• Blumberg et al., 1964
<u>HOLANDA</u>									
Holandeses	476	81	234	161		0.416	0.07	0.15	Tjong Tjin Joe et al., 1965
<u>HUNGRIA</u>									
Budapest	10000	1335	4600	4035	30	0.365	0.18	10.39	Rex-Kiss y Szabó, 1971
<u>INGLATERRA</u>									
Nottingham	533	71	278	184		0.394	4.54	2.34	Cartwright et al., 1977
Cumbria	198	28	82	88		0.348	1.53	6.30	Mitchell et al., 1976
Escocia (Suroeste)	874	146	406	321	1	0.400	0.84	1.02	Mitchell et al., 1976
Is. Man	356	46	156	152	2	0.350	0.36	7.12	Mitchell et al., 1976
Irlanda del Norte	315	60	138	117		0.410	2.79	2.56	• Tills, 1971
<u>IRLANDA</u>									
Irlandeses	1766	236	861	669		0.377	2.48	4.34	• Tills, 1971
<u>ISLANDIA</u>									
Islandeses	1673	258	764	612	39	0.392	0.58	1.61	Tills et al., 1982
<u>ITALIA</u>									
Campania	788	104	369	315		0.366	0.06	5.49	• La Forretta et al., 1962
Emilia	116	20	50	46		0.388	0.99	1.47	• Martuzzi-Veronesi y Luca, 1969

POBLACION	N	fenotipos*				Hp ²	X ² _(HW)	X ² _(comp.)	REFERENCIAS	
		1-1	2-1	2-2	2-1M					0
L'Aquila	231	32	102	97		0.359	0.641	0.39	4.04	Corbo et al., 1981
Lazio	355	55	162	138		0.383	0.617	0.42	1.80	• Serafini et al., 1968
Liguria	150	59	59	32		0.590	0.410	5.24	41.01	• Cerruti et al., 1963
Lombardia	595	93	262	240		0.376	0.624	2.29	4.51	• Santachiara-Benerecetti y • Modiano, 1964
Puglia	757	65	350	337	5	0.319	0.681	3.79	26.60	• Modiano et al., 1965
Toscana	437	53	201	183		0.351	0.649	0.04	7.33	• Fallani y Fosella, 1965
Trentino	149	20	81	48		0.406	0.594	2.41	1.55	• Corrain et al., 1970
Veneto	208	23	99	86		0.349	0.651	0.48	4.92	• Harris et al., 1959
Cerdeña	1104	201	502	401		0.409	0.591	3.94	2.33	• Marras et al., 1969
Cerdeña	829	135	398	296		0.403	0.597	0.00	0.20	Workman et al., 1975
Sicilia	107	16	53	38		0.397	0.603	0.13	0.13	• Harris et al., 1959
<u>NORUEGA</u>										
Noruegos	5811	826	2720	2265		0.376	0.624	0.04	5.37	• Fleischer y Mohr, 1962
<u>POLONIA</u>										
Sur	13673	1807	6326	5540		0.363	0.637	0.00	11.11	• Kobiela y Turowska, 1967
<u>PORTUGAL</u>										
Portugueses	108	13	54	41		0.370	0.630	0.56	1.38	• Barros, 1960
Portugueses	120	24	52	44		0.417	0.583	1.41	1.63	• Barros, 1960
Portugueses	838	133	390	314	1	0.392	0.608	0.38	1.30	• Barros, 1964
Oporto	1000	155	478	367		0.394	0.606	0.00	0.75	• Torrinha, 1967
Lisboa	1000	180	500	320		0.430	0.570	0.40	1.62	Weissmann y Reuter, 1982
<u>RUMANIA</u>										
Rumanos	987	121	437	429		0.344	0.656	0.35	14.45	• Beroniade et al., 1967
<u>SUECIA</u>										
Suecos	13262*	1967	6303	4955	1	0.387	0.613	0.27	2.47	• Höglund et al., 1970

* Se encontraron 7 individuos de fenotipo Hp: 1-J y 3 variantes, no considerados en el cálculo de las frecuencias génicas.

POBLACION	N	fenotipos*				Hip ¹	Hip ²	X ² _(11W)	X ² _(comp.)	REFERENCIAS
		1-1	2-1	2-2	2-1M					
<u>SUIZA</u>										
Berna	444	88	220	136	0	0.446	0.554	0.00	3.21	• Büttler et al., 1959
<u>URSS</u>										
Caucaso	228	22	101	100	5	0.325	0.674	0.23	9.87	• Voronov, 1968
Rusos. Siberia	445	37	194	212	2	0.302	0.698	0.63	26.07	• Alekseyeva et al., 1970
<u>YUGOSLAVIA</u>										
Croatia	459	66	210	183		0.373	0.627	0.21	3.28	• Grünwald y Herman, 1963
Dalmatia	488	64	209	213	2	0.347	0.653	1.25	10.21	• Fraser et al., 1969
<u>LAFONES</u>										
Finlandia	293	54	145	92	2	0.435	0.565	0.06	1.20	• Eriksson et al., 1970
Noruega	301	29	126	141	5	0.311	0.689	0.01	16.86	• Feischer y Monn, 1970
Suecia	329	31	142	149	7	0.317	0.683	0.11	15.62	• Beckman y Mellbin, 1959
URSS	106	9	59	38		0.363	0.637	4.38	4.51	• Khazanova y Shamlyan, 1970
<u>CHIPRE</u>										
Grecochipriotas	197	10	68	112	7	0.232	0.768	0.01	40.50	• Plato et al., 1964
<u>TURQUIA</u>										
Antalya	102	5	42	53	2	0.260	0.740	0.84	16.29	Aksoy et al., 1980
Turcos	299	24	138	136	1	0.313	0.687	1.99	16.96	• Erdem et al., 1966
Turcos (Alemania)	274	12	113	148	1	0.251	0.749	2.79	42.25	• Hummel et al., 1970
<u>LIBANO</u>										
Libaneses	658	58	308	292		0.322	0.678	3.38	23.11	• Loiselet y Srouji, 1968
<u>ISRAEL</u>										
Judíos Ashkenazi	669	56	290	320	3	0.302	0.698	0.74	33.56	• Fried et al., 1963
Judíos Irán	101	8	43	50		0.292	0.708	0.09	10.10	• Fried et al., 1963
Judíos Irak	197	14	79	103	1	0.274	0.726	0.08	23.60	• Fried et al., 1963
Judíos Israel	175	20	69	86		0.311	0.689	1.14	12.62	• Fried et al., 1963
Samaritanos (Jaffa)	125	20	59	46		0.396	0.604	0.02	0.22	• Bonné, 1966

POBLACION	N	fenotipos*				Hp ¹	Hp ²	X ² _(HW)	X ² _(comp.)	REFERENCIAS
		1-1	2-1	2-2	2-1M					
Judíos Kurdestan	113	12	57	42	2	0.365	0.635	1.29	2.22	• Ramot et al., 1962
Judíos Norte Africa	223	17	90	113	1	0.283	0.717	0.05	22.53	• Fried et al., 1963
Judíos Líbano	148	8	55	85		0.240	0.760	0.05	29.92	• Bonné et al., 1977
Judíos Marruecos	191	17	70	99	3	0.283	0.717	0.44	20.80	• Bonné et al., 1978b
Judíos Yemen	589	26	197	358	8	0.214	0.786	0.03	105.42	• Bonné et al., 1970
Arabes Israel	89	12	33	36	8	0.352	0.648	0.92	3.07	• Tills et al., 1966
<u>EGIPTO</u>										
Egipcios	219	9	75	135		0.212	0.788	0.12	55.57	• Hlshem et al., 1966
Pen. Sinai. Jebeliya	95	0	40	55		0.211	0.789	6.76	28.28	• Bonné et al., 1971
Pen. Sinai. Towara	198	33	92	59	14	0.429	0.571	0.08	0.55	• Bonné et al., 1971
El Cairo	123	18	60	45		0.390	0.610	0.08	0.29	Goedde et al., 1980
Nubios	146	21	70	55		0.384	0.616	0.03	0.61	Bertin et al., 1978
Oasis Siwa	182	71	66	45		0.571	0.429	12.27	44.42	Ibrahim et al., 1974
Egipcios	505	69	205	229	2	0.341	0.659	4.36	14.25	Habib, 1983
<u>LIBIA</u>										
Libios	167	35	76	56		0.437	0.563	0.94	2.08	Walter et al., 1975
Tripoli	133	24	64	45		0.421	0.579	0.02	0.25	Kamel et al., 1975
Benghazi	102	17	51	34		0.417	0.583	0.08	0.07	Kamel et al., 1975
Sabha	91	18	42	31		0.429	0.571	0.30	0.73	Kamel et al., 1975
<u>MARRUECOS-TUNEZ</u>										
	123	15	68	39	1	0.402	0.598	3.11	2.20	• Moullec et al., 1961
<u>JORDANIA</u>										
Sunni	501	41	211	249		0.292	0.708	0.16	33.55	Banerjee et al., 1981

* Los fenotipos Hp 2-1M han sido incluidos dentro del fenotipo Hp 2-1, y los individuos Hp 0 han sido excluidos, en el cálculo de las frecuencias génicas.

X²_(HW): Nivel de significación 0.05, para 1 g.l., X²_c = 3.841.

X²_(comp.): Nivel de significación 0.05, para 2 g.l., X²_c = 5.991.

• Cit. Mourant et al., 1976.

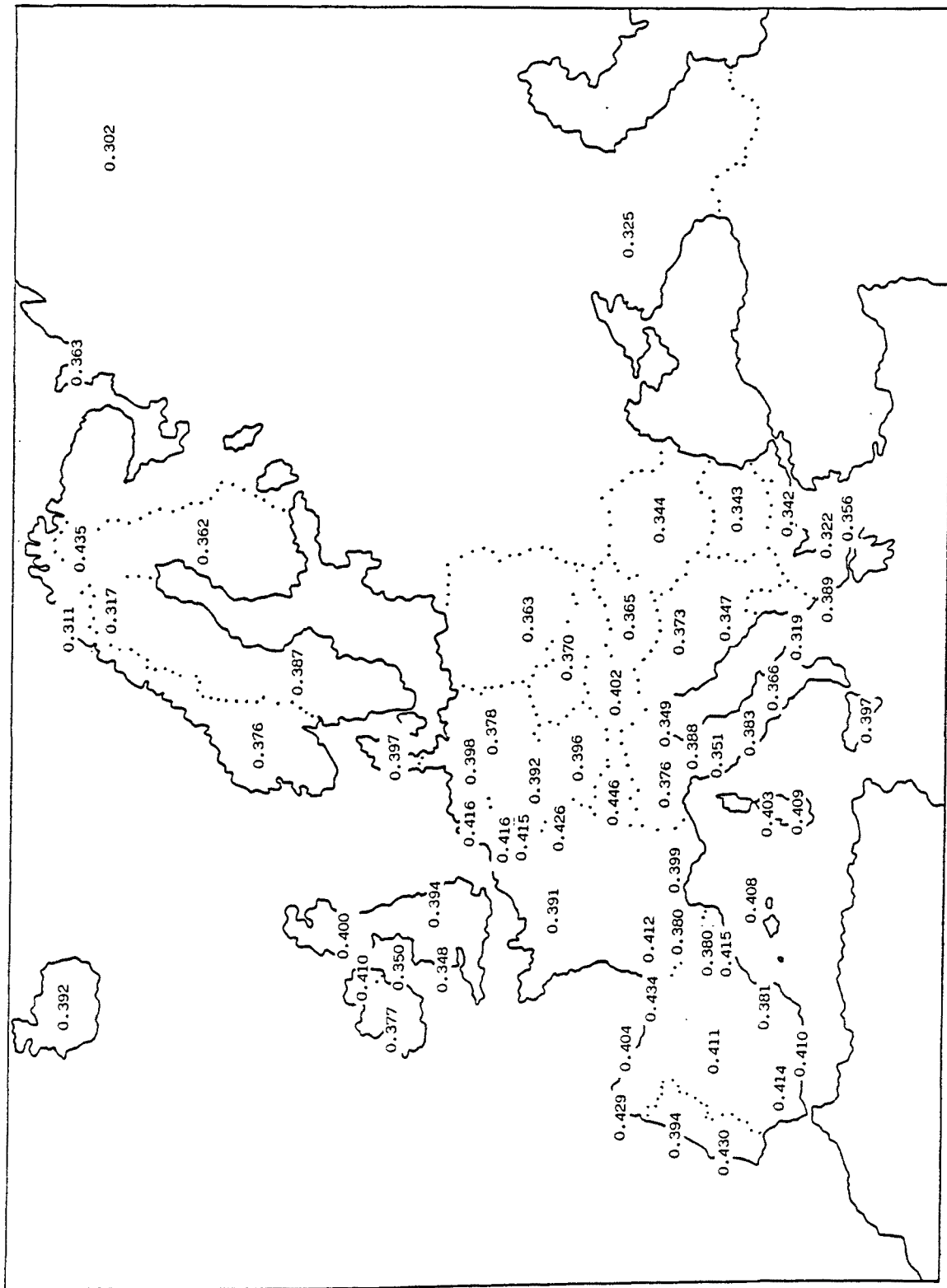


Figura 5.12: Distribución del alelo Hp¹ en diversas poblaciones europeas.

Con respecto a las poblaciones del Centro y Norte de Europa, Menorca difiere estadísticamente de algunas series situadas en la periferia de dicha área geográfica (Escandinavia, países del Este y algunos grupos de Gran Bretaña).

B. Subtipos Hp

En contraste con el volumen de datos existentes sobre la distribución de los tipos Hp, son pocos los estudios realizados sobre los subtipos Hp, estando, por otra parte, la mayoría de estos trabajos limitados a los subtipos Hp^{1F} y Hp^{1S} del alelo Hp^1 .

En los cuadros 5.7 y 5.8 se presentan respectivamente los resultados genotípicos y las frecuencias génicas obtenidas para los subtipos Hp en diversas poblaciones. Asimismo, en el cuadro 5.8 se indican los valores de la relación Hp^{1S}/Hp^1 y del estudio del equilibrio Hardy-Weinberg, calculados para las distintas series que figuran en el mismo.

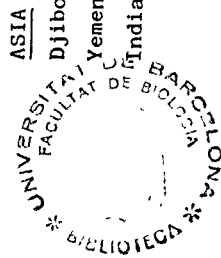
B.1 Subtipos del alelo Hp^1 : Hp^{1F} y Hp^{1S}

En el estudio de la distribución de los subtipos Hp^1 puede atenderse a la variación de las frecuencias Hp^{1F} y Hp^{1S} en cuanto tales, en el conjunto del sistema Hp, y también a la proporción relativa de cada uno de ellos dentro del gen Hp^1 , que viene expresada por la razón Hp^{1S}/Hp^1 .

Dado que la distribución del gen Hp^1 ya ha sido considerada en el apartado A, y para una mayor simplicidad, se ha representado únicamente la repartición geográfica de los valores Hp^{1S}/Hp^1 (fig.5.13 y 5.14). Por otro lado, debido a la escasez de datos disponibles, los correspondientes a la cuenca mediterránea y a las poblaciones del Centro y Norte de Europa se hallan incluídas en la misma figura.

Cuadro 5. 7: Distribución fenotípica de los subtipos Hp¹ y Hp² en diversas poblaciones.

POBLACION	N	1F-1F		1F-1S		1S-1S		1F		1F		1S		1S		2FF		2FF		2FS		2FS	
		1F	1F	1F	1S	1S	1S	2FF	2FF	2FF	2FF	2FF	2FF	2FF	2FF	2FF	2FF	2FF	2FF	2FF	2FF	2FF	2FF
EUROPA																							
Alemania. Freiburg (a)	212	7	23	3				1F	1F	1F	1F	1S	1S	1S	1S								
Alemania. Marburg (b)	232	4	19	17				2F	2F	2F	2F	2S	2S	2S	2S								
Checoslovaquia. Praga (a)	548	60	23	1				193				55											
España. Barcelona (c)	317	7	22	16				54				97											
España. Menorca (d)	675	29	50	31				1	150	1	3	174	2										
Finlandia (e)	58	8	7	5				5				21											
Francia. Pirineos Baronnies (f)	217	9	12	18				40	1	2	69												
Francia. Pirineos Camurac (f)	161	2	9	12				23				50											
Francia. Pirineos Capcir (f)	120		13	11				16	1			33											
Francia. Pirineos Ouzom (g)	276	2	22	38				37		2	87												
Francia. Pirineos Pays Sault (f)	278	12	16	8				63	1			71	1										
Francia. Pirineos Vascos (f)	137	2	14	8				27		2	31												
Irlanda. Dublin (a)	188	10	8	1				58				27											
Italia. Nordeste (j)	96	1	3	1				21				25											
Italia. Noroeste (j)	85		4	4				17				31											
Italia. Centro (j)	93		6	7				20				29											
Italia. Sur (j)	167	5	6	11				31				38											
Italia. Total (j)	441	6	19	23				89				123											
Italia. Cerdeña: Tonara (j)	84	2	7	10				22				22											
Italia. Cerdeña: Orosei (j)	81	2	5	4				29				19											
Hungría (k)	675	9	31	34				111		2	195	2	1	1									
Lapones Finlandia (m)	60		5	19				3			20												
ASIA																							
Djibouti. Afars e Issas (g)	136	7	9	3				47	1			16	1										
Yemen Norte (g)	89	7	4	1				29				9											
India Sur. Bombay (o)	85	1	1	1				5				15											



Cuadro 5.8 : Frecuencias génicas de las cadenas Hp 1a y Hp 2a en diversas poblaciones.

POBLACION	N	Hp ¹	Hp ^{1F}	Hp ^{1S}	Hp ²	Hp ^{2FF}	Hp ^{2FS}	Hp ^{2SS}	Hp ^{1S} /Hp ¹	X ² (IIW) (*)
EUROPA										
Alemania. Freiburg (a)	212	0.410	0.210	0.200	0.590		0.590		0.488	6.45(3)
Alemania. Marburg (b)	232	0.405	0.144	0.261	0.595		0.595		0.644	0.64(3)
Checoslovaquia. Praga (a)	548	0.380	0.307	0.073	0.620		0.620		0.192	4.61(3)
España. Barcelona (c)	317	0.380	0.142	0.238	0.620	0.006	0.612	0.002	0.626	0.48(3)
España. Menorca (d)	675	0.408	0.193	0.215	0.592	0.008	0.582	0.002	0.527	1.60(3)
Finlandia (e)	58	0.569	0.241	0.328	0.431		0.431		0.576	12.66(3)
Francia. Pirineos Baronnies (f)	217	0.438	0.164	0.274	0.562	0.007	0.553	0.002	0.626	5.17(3)
Francia. Pirineos Camurac (f)	161	0.370	0.112	0.258	0.630		0.630		0.697	0.29(3)
Francia. Pirineos Capcir (f)	120	0.408	0.125	0.283	0.592		0.588	0.004	0.694	6.16(3)
Francia. Pirineos Ouzom (g)	276	0.453	0.114	0.339	0.547	0.007	0.540		0.748	4.26(3)
Francia. Pirineos Pays Sault (f)	278	0.374	0.187	0.187	0.626		0.621	0.005	0.500	2.28(3)
Francia. Pirineos Vascos (f)	137	0.394	0.164	0.230	0.606	0.022	0.584		0.584	3.00(3)
Francia. Toulouse (h)	351	0.370	0.170	0.200	0.630		0.630		0.541	
Grecia (i)	2026	0.339	0.136	0.203	0.661		0.661		0.599	
Hungría (k)	675	0.339	0.118	0.221	0.661	0.004	0.656	0.001	0.652	0.92(3)
Irlanda. Dublin (a)	188	0.327	0.229	0.098	0.673		0.673		0.300	0.59(3)
Italia. Nordeste (j)	96	0.292	0.136	0.156	0.708		0.708		0.534	2.61(3)
Italia. Noroeste (j)	85	0.377	0.124	0.253	0.623		0.623		0.671	4.31(3)
Italia. Centro (j)	93	0.403	0.140	0.263	0.597		0.597		0.653	3.40(3)
Italia. Sur (j)	167	0.338	0.141	0.197	0.662		0.662		0.583	5.96(3)
Italia. Total (j)	441	0.349	0.136	0.213	0.651		0.651		0.610	4.41(3)
Italia. Cerdeña Tonara (j)	84	0.488	0.196	0.292	0.512		0.512		0.599	4.30(3)
Italia. Cerdeña Orosei (j)	81	0.432	0.235	0.197	0.568		0.568		0.456	5.65(3)
Noruega (l)										
Lapones Finlandia (m)	60	0.376	0.140	0.236	0.624				0.628	
Lapones Noruega (l)	301	0.592	0.067	0.525	0.408		0.408		0.887	2.55(1)
		0.311	0.093	0.218	0.689				0.701	

POBLACION	N	Hp ¹	Hp ^{1F}	Hp ^{1S}	Hp ²	Hp ^{2FF}	Hp ^{2FS}	Hp ^{2SS}	Hp ^{1S} /Hp ¹	X ² _(HW) (*)
ASIA										
Djibouti. Afars e Issas (g)	136	0.379	0.261	0.118	0.621		0.606	0.015	0.311	2.03(3)
Yemen Norte (g)	89	0.348	0.264	0.084	0.652		0.652		0.241	0.32(2)
India Sur. Bomba. (o)	85	0.153	0.047	0.106	0.847		0.847		0.693	1.00(1)
Tailandia (o)	68	0.235		0.235	0.765		0.765		1.000	0.03(1)
Filipinas (a)	42	0.440	0.190	0.250	0.560		0.560		0.568	0.86(1)
Chinos (USA) (o)	113	0.341		0.341	0.659		0.659		1.000	1.46(1)
Japón (o)	170	0.229	0.003	0.226	0.771		0.771		0.987	1.06(1)
Japón. Tokio (a)	134	0.306	0.261	0.045	0.694		0.694		0.147	0.33(2)
Japoneses (Hawaii) (a)	170	0.250	0.100	0.150	0.750		0.750		0.600	8.36(2)
Japón. Ainu (p)	276	0.170	0.002	0.168	0.830		0.830		0.988	0.09(1)
Corea (o)	120	0.321		0.321	0.679		0.679		1.000	0.07(1)
AFRICA										
Argelia. Béni Abbès (Tuareg) (g)	146	0.448	0.236	0.212	0.551		0.548	0.003	0.473	0.90(3)
Nigeria. (o)	63	0.730	0.468	0.262	0.270		0.270		0.359	1.57(3)
Pigmeos Bi-Aka (r)	464	0.336	0.165	0.171	0.664		0.664		0.509	5.51(3)
AMERICA										
Canadá. Esquimales (o)	67	0.239		0.239	0.761		0.761		1.000	1.50(2)
Canadá (s)	217	0.452	0.196	0.256	0.548		0.548		0.566	11.16(3)
Indios Alabama. U.S. (o)	143	0.374		0.374	0.626		0.626		1.000	0.12(1)
Indios Araucano. Chile (o)	31	0.774		0.774	0.226		0.016	0.210	1.000	0.02(1)
OCEANIA										
Australia. Aborígenes. Arnhem (o)	50	0.290		0.290	0.710		0.710		1.000	0.65(1)
Australia. Aborígenes. Desierto O. (o)	101	0.193	0.025	0.168	0.807		0.807		0.870	0.03(1)

(a) Kehr-Löke et al., 1966; (b) Cleve, 1966; (c) Moral y Panadero, 1983; (d) Presente estudio; (e) Ehnholm, 1969; (f) Constans y Viau, 1977; (g) Constans et al., 1978; (h) Constans y Viau, 1975; (i) Angelopoulos et al., 1966; (j) Santoro et al., 1983; (k) Hevér y Hajpal, 1978; (l) Fleischer y Monn, 1970; (m) Ehnholm y Eriksson, 1969; (n) Shim y Bearn, 1964; (p) Omoto y Harada, 1968; (r) Constans et al., 1981; (s) Lovegrove y Nicholls, 1965.

(*): Grados de libertad. Nivel de significación 0.05, X²₍₁₎ = 3.84; X²₍₂₎ = 5.99; X²₍₃₎ = 7.82.

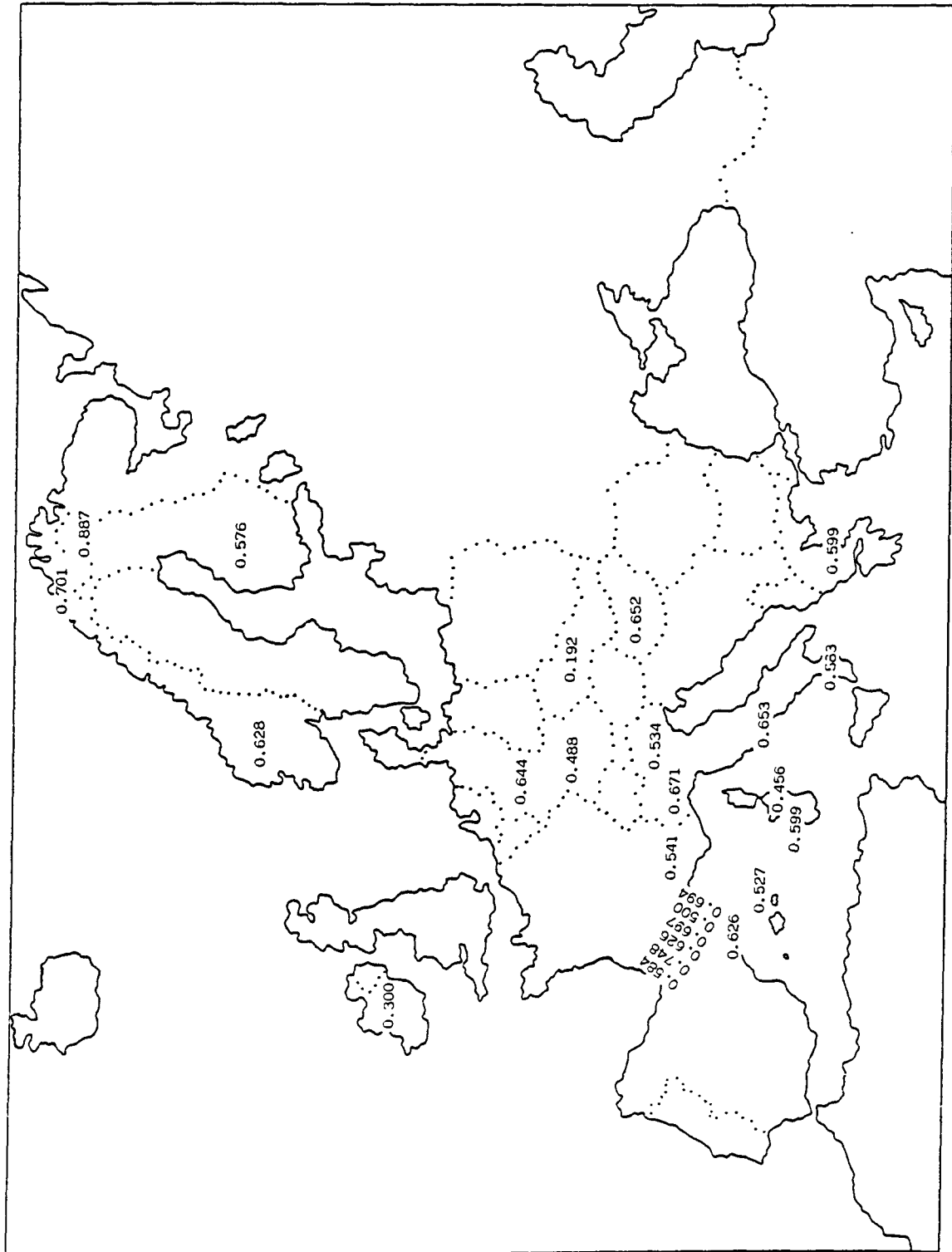


Figura 5.13: Distribución de los valores $^{15}\text{O}/^{16}\text{O}$ en diversas poblaciones.

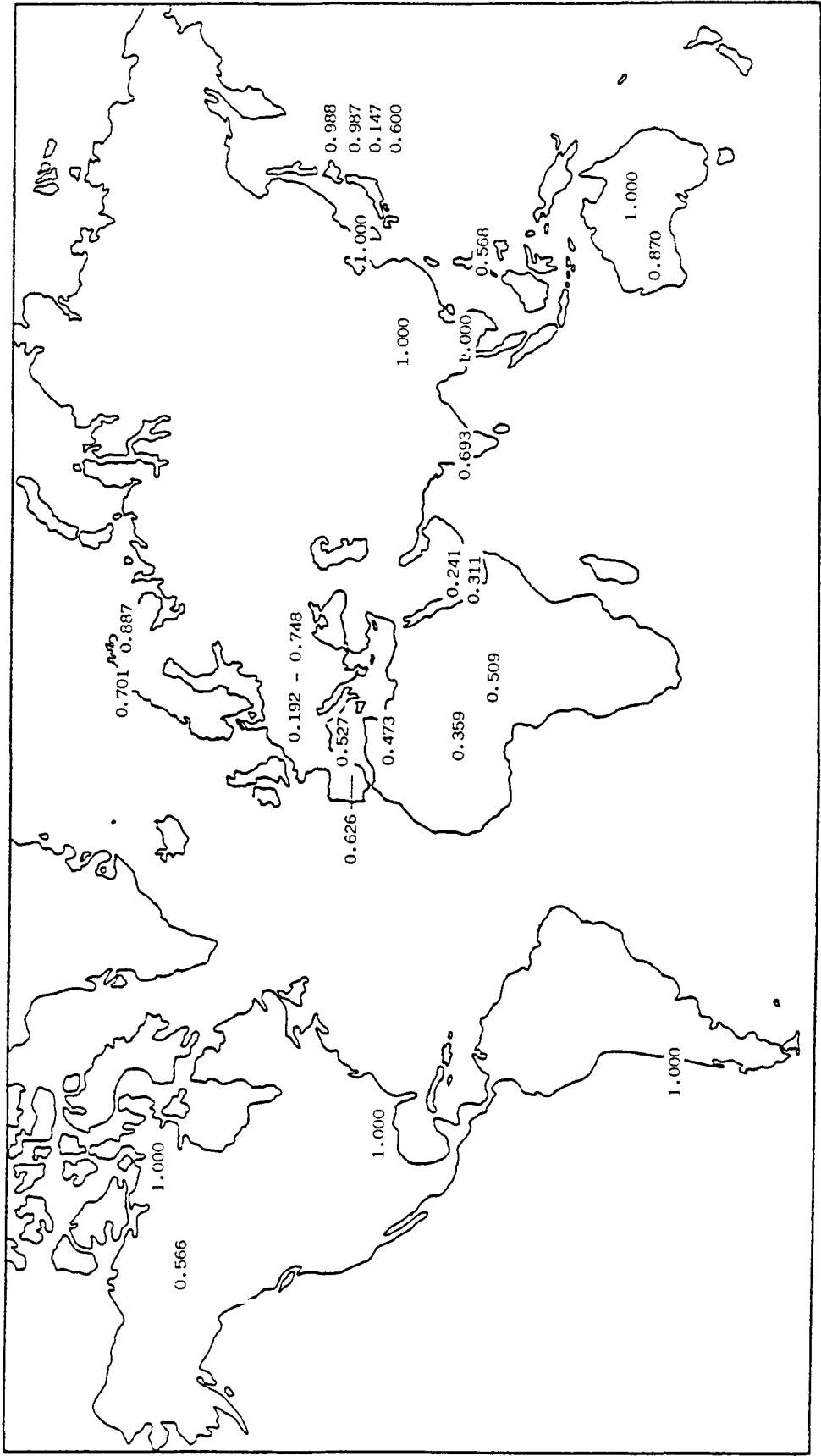


Figura 5.14: Distribución mundial de los valores $\text{Hp}^{15}/\text{Hp}^1$.

En la cuenca del Mediterráneo se aprecia una notable variación en las frecuencias de los alelos Hp^{1S} (0.156 - 0.339) y Hp^{1F} (0.112 - 0.236), así como en los valores Hp^{1S}/Hp^1 que oscilan entre 0.456 (Orosei, Cerdeña) y 0.748 (V. Ouzom, Francia).

En el Centro y Norte de Europa, los pocos datos existentes son también dispersos: Hp^{1F} (0.118 - 0.307), Hp^{1S} (0.073 - 0.328) y Hp^{1S}/Hp^1 (0.192 - 0.652), destacándose las dos series de Lapones que presentan las frecuencias más bajas de Hp^{1F} (0.067 - 0.093) y los valores más elevados de Hp^{1S}/Hp^1 (0.701 - 0.887).

Los resultados de la serie de Menorca ($Hp^{1F} = 0.193$, $Hp^{1S} = 0.215$ y $Hp^{1S}/Hp^1 = 0.527$) son del mismo orden que los encontrados en varias poblaciones mediterráneas (Sur de Italia y Grecia).

En amerindios, esquimales y aborígenes australianos, las frecuencias de Hp^{1F} (0.000 - 0.025) son muy bajas, mientras que las de Hp^{1S} (0.168 - 0.774) son muy dispersas. Estas poblaciones presentan valores Hp^{1S}/Hp^1 (0.870 - 1.000) ligeramente próximos a la unidad, y contrastan con otros grupos que muestran mayor polimorfismo Hp^{1F} y Hp^{1S} . La misma situación puede apreciarse en la mayor parte de las series de Extremo Oriente.

En consecuencia tal vez podría considerarse que el tronco racial mongoloide se caracteriza por presentar las frecuencias más bajas de Hp^{1F} .

B.2 Subtipos del alelo Hp^2 : Hp^{2FF} , Hp^{2FS} y Hp^{2SS}

En las figuras 5.15 - 5.17 se muestra la repartición mundial de los valores Hp^{2FF} , Hp^{2FS} y Hp^{2SS} correspondientes a las poblaciones que se hallan incluidas en el cuadro 5.8.

Las variantes Hp^{2FF} y Hp^{2SS} aparecen siempre con frecuencias muy bajas, y su presencia sólo ha sido determinada en unas pocas poblaciones (cuadro 5.8), de ahí que la variación de Hp^{2FS} corresponda

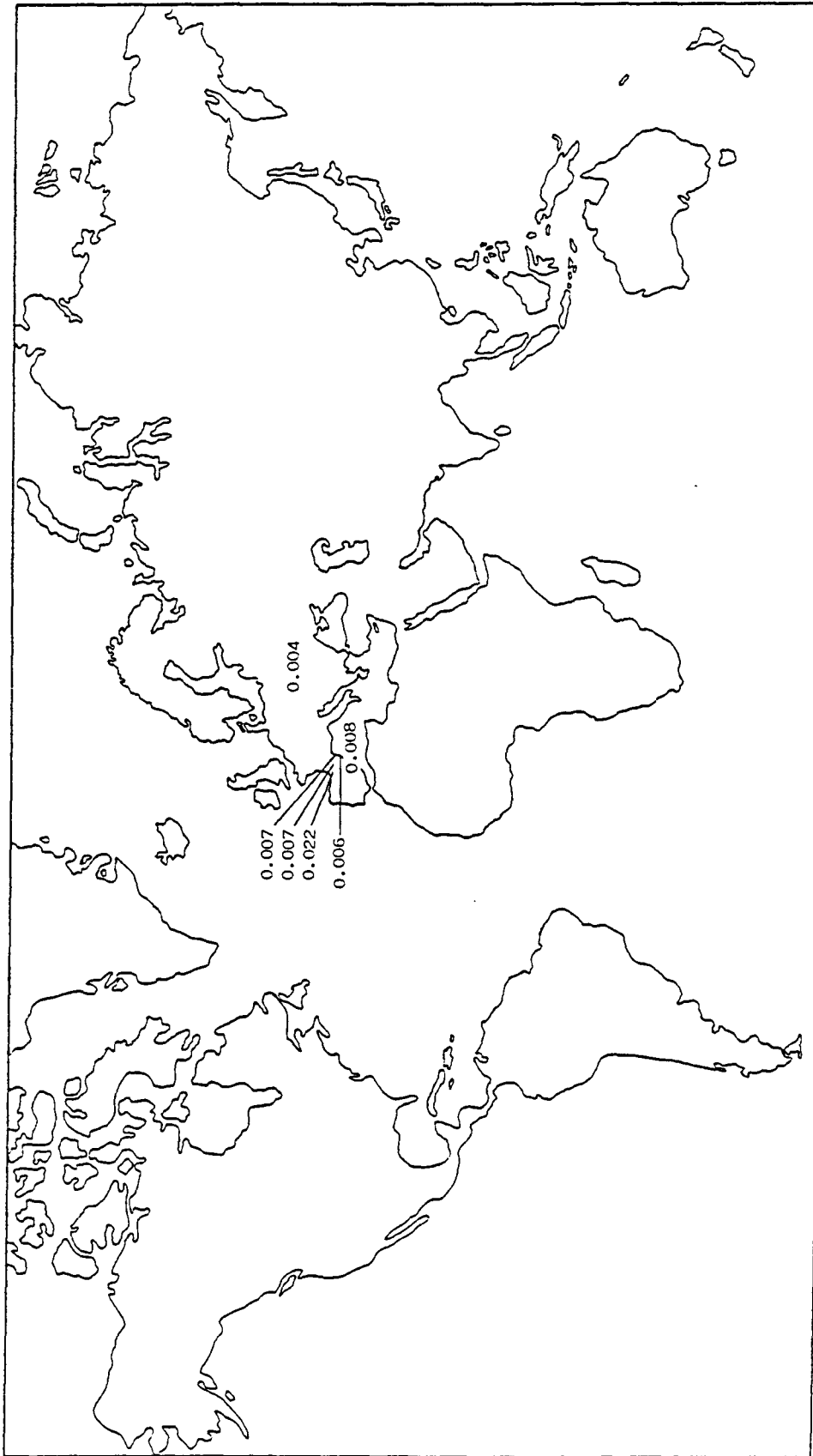


Figura 5.15: Distribución mundial del alelo Hp 2FF.

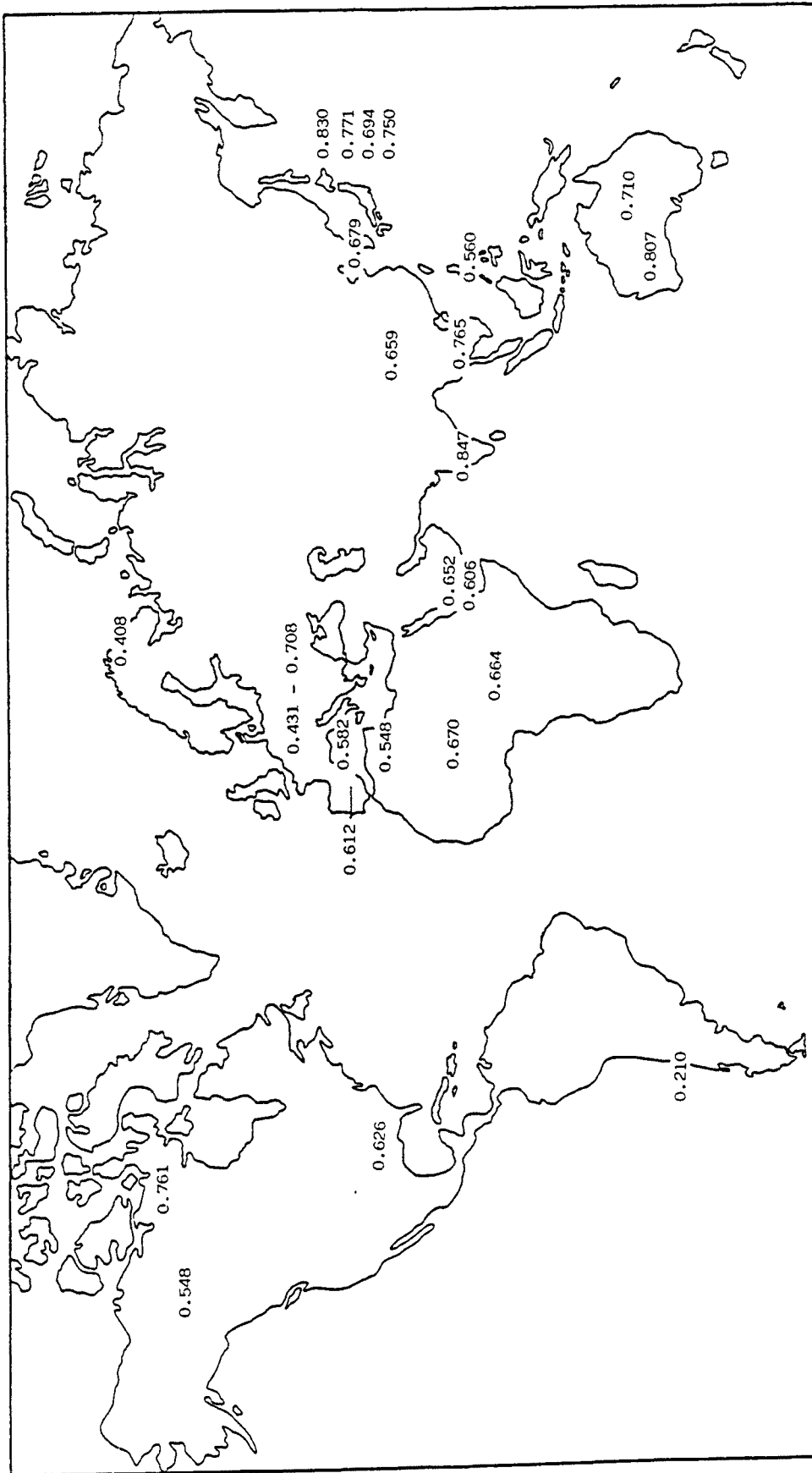


Figura 5.16: Distribución mundial del alelo Hp^{2FS}.

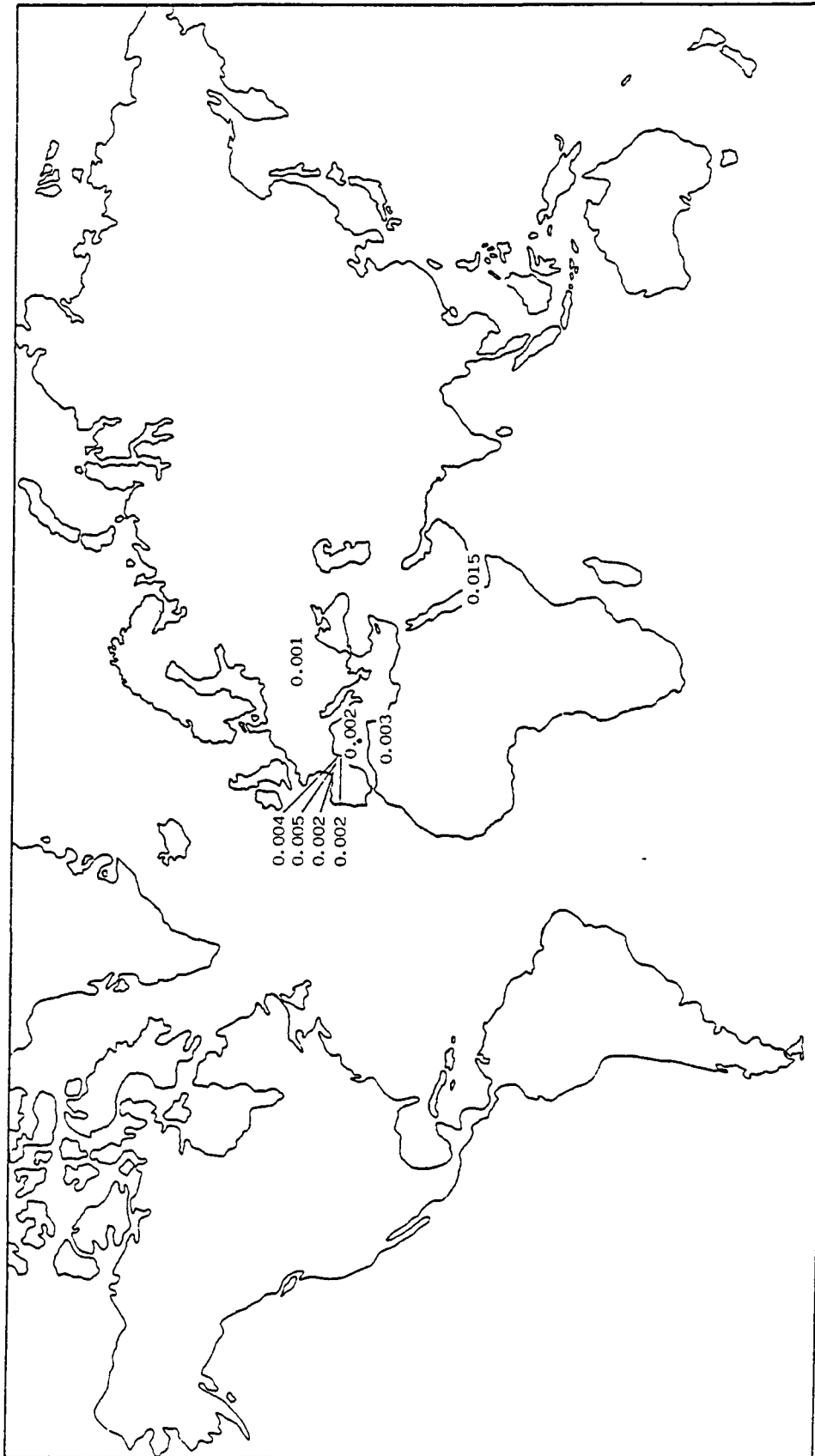


Figura 5.17: Distribución mundial del alelo Hp^{2SS} .

en gran parte, a la del gen Hp^2 cuya distribución ha sido comentada en el apartado A.

El valor máximo del alelo Hp^{2FF} se ha encontrado en un grupo de vascos franceses (2.2 %), mientras que la frecuencia más alta de Hp^{2SS} se ha descrito en Djibouti (1.5 %). En la representación gráfica de diversas poblaciones en función de sus frecuencias Hp^{2FF} y Hp^{2SS} (figura 5.18) se puede apreciar que sólo en cuatro series (Menorca, Barcelona, Baronnies y Hungría) se presentan simultáneamente las variantes Hp^{2FF} y Hp^{2SS} , mientras que en el resto de poblaciones analizadas alguno de estos dos alelos está ausente.

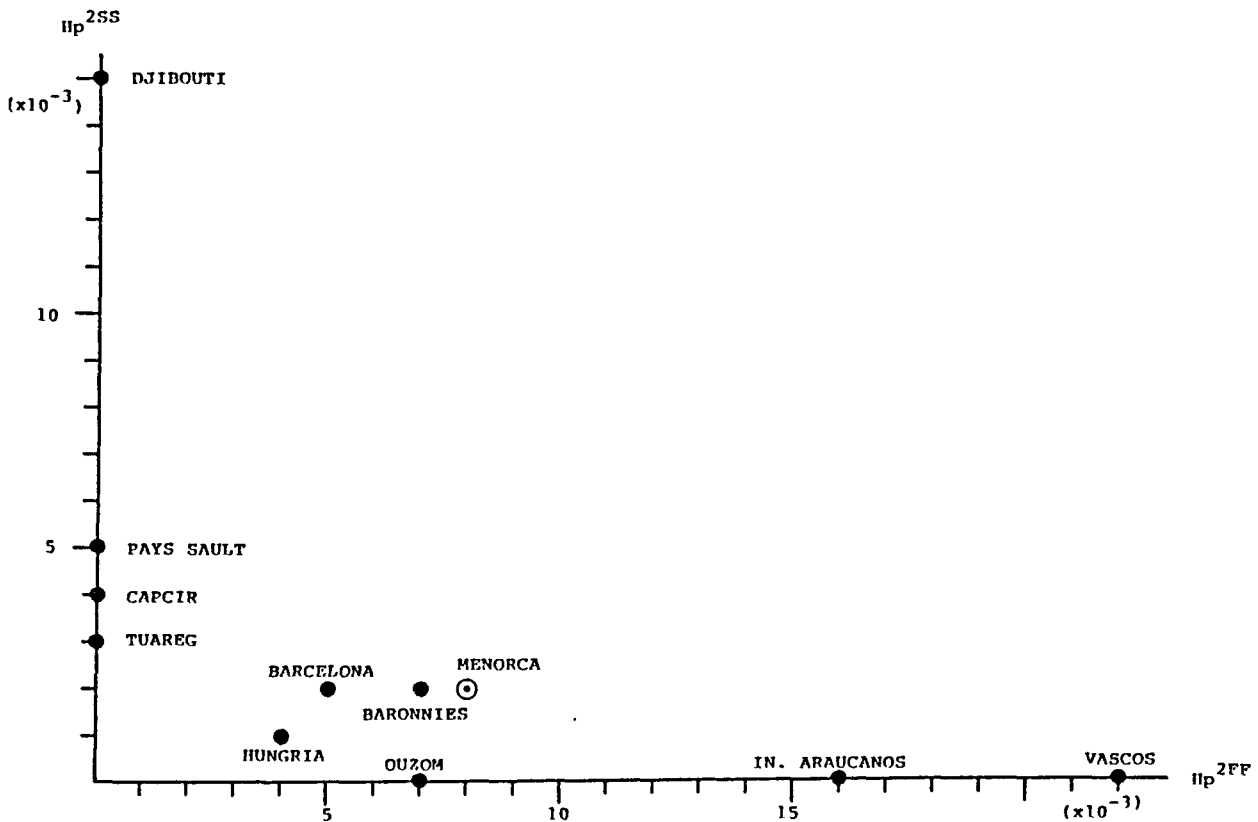


Figura 5.18: Representación gráfica de diversas poblaciones en función de las frecuencias de Hp^{2FF} y Hp^{2SS} .

B.3 Significación estadística de las diferencias entre la muestra menorquina y otras poblaciones

Con respecto a los tipos y subtipos de haptoglobina, se ha llevado a cabo la comparación entre la serie de Menorca y otras poblaciones mediante el test de χ^2 cuyos resultados se hallan indicados en el cuadro 5.9. El hecho de que con algunas muestras, las diferencias sean significativas únicamente a nivel de los subtipos, pone de manifiesto el interés antropológico de dichos alelos como marcadores poblacionales.

Dentro del continente europeo, se aprecian diferencias significativas con distintas series del norte y del este de Europa, así como del Pirineo francés. Las mayores discrepancias se observan con las muestras de Checoslovaquia y de Lapones de Finlandia. Por otra parte, la serie de Menorca presenta homogeneidad con bastantes poblaciones del centro y sur de Europa.

En relación a los grupos de otros continentes, la muestra menorquina difiere estadísticamente de casi todos ellos con contadas excepciones.

B.4 Representación gráfica en función de las frecuencias Hp^{1F} , Hp^{1S} y Hp^2

Para la representación de la distribución poblacional en función de la información proporcionada por el sistema Hp se ha elegido el método del triángulo equilátero cuyas alturas corresponden a los valores Hp^{1F} , Hp^{1S} y Hp^2 . Debido a las frecuencias extremadamente bajas de Hp^{2FF} y Hp^{2SS} y a los pocos estudios realizados sobre los mismos, todos los alelos Hp^2 se han computado conjuntamente, ya que su distinción no aporta información adicional importante en cuanto a la diferenciación entre de las poblaciones.

Cuadro 5.9 : Subtipos Hp. Comparación de la serie menorquina con otras poblaciones.

POBLACION	N	$X_{(2)}^{2*}$	$X_{(5)}^{2**}$	REFERENCIAS
<u>EUROPA</u>				
Alemania. Freiburg	212	0.24	7.31	Kehr-Löke et al., 1966
Alemania. Marburg	232	0.43	8.60	Cleve, 1966
Checoslovaquia. Praga	548	2.95	108.19	Kehr-Löke et al., 1966
España. Barcelona	317	1.44	7.91	Moral y Panadero, 1983
España. Menorca	675	--	--	Presente estudio
Finlandia	58	13.26	22.56	Ehnholm, 1969
Francia. Pirineos Baronnies	217	1.38	9.07	Constans y Viau, 1977
Francia. Pirineos Camurac	161	1.88	12.32	Constans y Viau, 1977
Francia. Pirineos Capcir	120	2.37	14.47	Constans y Viau, 1977
Francia. Pirineos Pays Sault	278	2.10	2.90	Constans y Viau, 1977
Francia. Pirineos Ouzom	276	5.04	41.39	Constans et al., 1978
Francia. Pirineos Vascos	137	1.27	5.10	Constans y Viau, 1977
Hungría.	675	13.92	28.76	Hevér y Hajpal, 1978
Irlanda. Dublín	188	8.22	26.35	Kehr-Löke et al., 1966
Italia. Nordeste	96	10.41	10.57	Santoro et al., 1983
Italia. Noroeste	85	3.15	7.36	Santoro et al., 1983
Italia. Centro	93	0.54	6.26	Santoro et al., 1983
Italia. Sur	167	6.79	10.53	Santoro et al., 1983
Italia. Total	441	8.49	15.46	Santoro et al., 1983
Italia. Cerdeña Tonara	84	4.00	10.67	Santoro et al., 1983
Italia. Cerdeña Orosei	81	3.04	7.55	Santoro et al., 1983
Lapones. Finlandia	60	21.06	73.75	Ehnholm y Eriksson, 1969
<u>ASIA</u>				
Djibouti. Afars e Issas	136	0.83	18.92	Constans et al., 1978
Yemen Norte	89	2.89	19.14	Constans et al., 1978
India Sur. Bombay	85	47.31	49.16	Shim y Bearn, 1964
Tailandia	68	16.58	35.01	Shim y Bearn, 1964
Filipinas	42	0.35	7.99	Kehr-Löke et al., 1966
Chinos (USA)	113	5.43	62.99	Shim y Bearn, 1964
Japón	170	40.78	82.52	Shim y Bearn, 1964
Japón. Tokio	134	10.22	46.53	Kehr-Löke et al., 1966
Japoneses (Hawaii)	170	30.47	37.25	Kehr-Löke et al., 1966
Japón. Ainu	276	23.26	99.32	Omoto y Harada, 1968
Corea	120	6.89	61.25	Shim y Bearn, 1964
<u>AFRICA</u>				
Argelia. Béni Abbès (Tuareg)	146	1.65	3.33	Constans et al., 1978
Nigeria	63	56.06	71.67	Shim y Bearn, 1964

POBLACION	N	$\chi^2_{(2)}$ *	$\chi^2_{(5)}$ **	REFERENCIAS
Pigmeos Bi-Aka	464	12.26	13.90	Constans et al., 1981
<u>AMERICA</u>				
Canadá. Esquimales	67	14.87	35.43	Shim y Bearn, 1964
Canadá	217	8.74	9.97	Lovegrove y Nicholls, 1965
Indios Alabama U.S.	143	1.40	82.93	Shim y Bearn, 1964
Indios Araucanos. Chile	31	41.62	152.56	Shim y Bearn, 1964
<u>OCEANIA</u>				
Australia. Aborígenes Arnhem	50	5.58	25.97	Shim y Bearn, 1964
Australia. Aborígenes Desierto O.	101	35.83	45.90	Shim y Bearn, 1964

* Comparación a nivel de tipos Hp; ** Comparación a nivel de subtipos Hp^{1F}, Hp^{1S} y Hp².

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

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

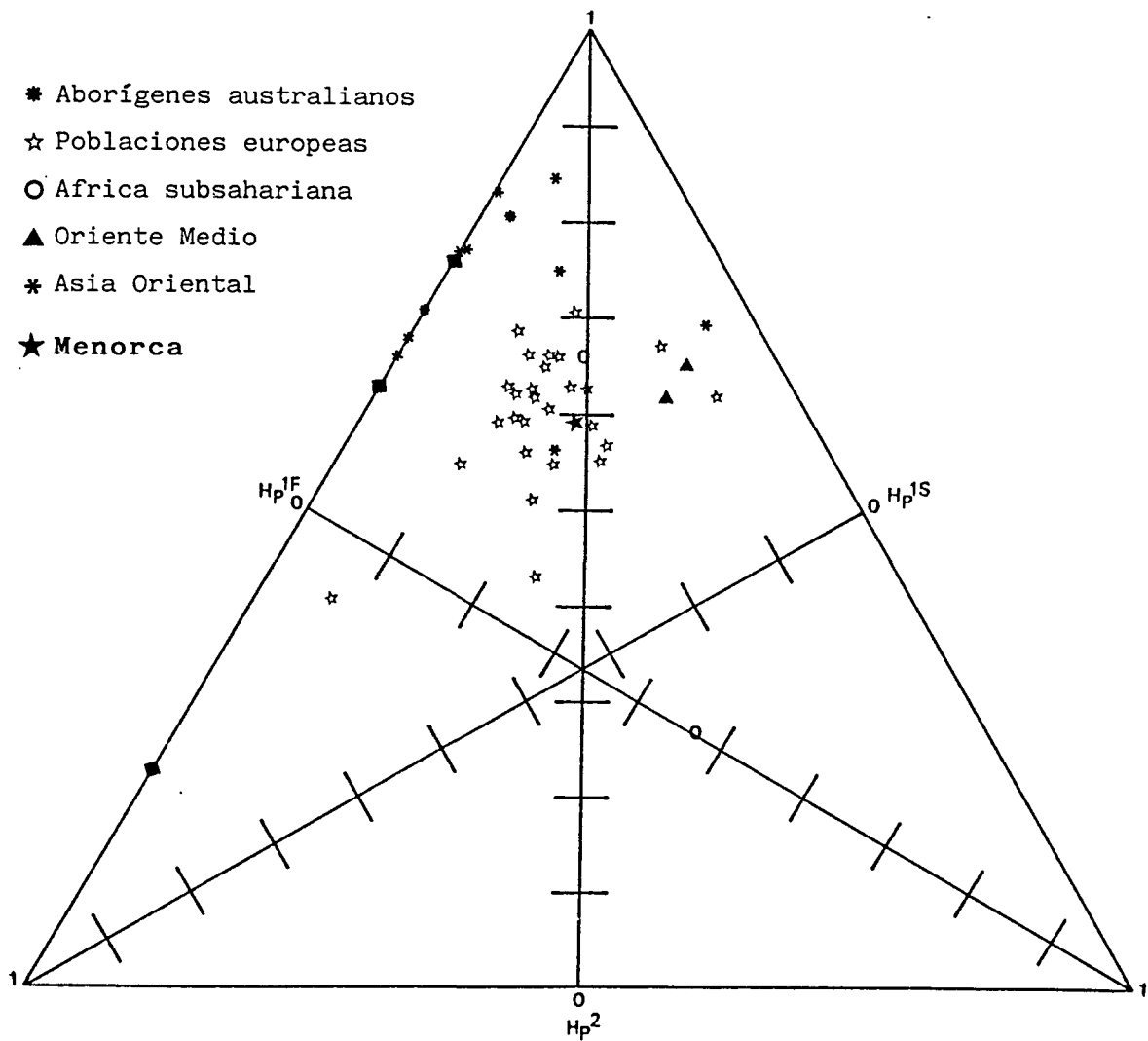


Figura 5.19: Distribución poblacional según los valores relativos de H_p^{1F} , H_p^{1S} y H_p^2 .

En la figura 5.19 se representan las distintas poblaciones en coordenadas triangulares a partir de las frecuencias alélicas antes mencionadas. Las series con valores muy bajos de H_p^{1F} (amerindios, esquimales, australianos y Extremo Oriente asiático) quedan claramente separadas de la mayor parte de las muestras europeas que ocupan una posición intermedia entre aquellas y los grupos de Oriente Medio. Cabe señalar que las cuatro series con frecuencias $H_p^2 < 0.50$ (indios araucanos, nigerianos, finlandeses y lapones de Noruega) corresponden a mues-

tras de tamaño muy reducido ($n < 63$), lo que podría explicar su posición tan dispersa en la figura.

La serie de Menorca aparece perfectamente situada dentro de la variabilidad europea.