

14/02/00

ANTROPOLOGÍA

La antropología consiste en el estudio del hombre, pero no como individuo, sino como población. Es el estudio científico de las poblaciones humanas, que a su vez puede ser investigada bajo distintos enfoques. El carácter más distintivo que separa a los humanos de los demás primates es la cultura.

Podemos distinguir varios tipos de antropologías:

Antropología cultural

Antropología social

Antropología forense

Antropología filosófica

Antropología biológica.

Las cuatro primeras clases son disciplinas que se estudian en filosofía, historia y sociología, y sólo la última concierne a estudios de ciencias. También se la denomina **antropología física**, llamada así desde el siglo XIX para entender que se trata del estudio biológico de las poblaciones en el espacio y en el tiempo. La diversidad biológica hay que entenderla entre grupos o de manera intergrupala. Cuando es dentro de un mismo grupo consiste en el análisis de la diversidad entre los grandes grupos continentales que generalmente coincide con las grandes razas o troncos raciales en los que se divide la humanidad:

Europeos o Caucasoides (Leucodermos)

Africanos o Negroides (Melanodermos)

Asiáticos o Mongoloides (Xantodermos)

Australianos.

Estos grupos sirven de análisis de la diversidad biológica.

El término de Antropología física viene de una palabra anglosajona de miras naturalistas, aceptada por la UNESCO, que le confiere la cualidad de ser un gran campo de estudio. La evolución de esta materia ha hecho que también reciba el nombre de Antropología biológica. Hay una tendencia de decir que la antropología física es un sinónimo de Biología de poblaciones humanas.

En un programa de antropología tiene que estar incluida la evolución de poblaciones y por tanto el estudio de poblaciones actuales. El antropólogo también estudia cuales son las causas que han provocado esa diversidad: Genética de poblaciones.

Procesos evolutivos.

Variabilidad genética de las poblaciones humanas.

Variabilidad biológica (morfofisiológica) de las poblaciones humanas.

Historia evolutiva humana.

- ° Primatología
- ° Adaptaciones humanas
- ° Historia evolutiva de la familia homínide.

Aspectos de ecología humana.

En los **procesos evolutivos** se analizan de manera especial aquellos que provocan alteraciones de las frecuencias alélicas, también aquellos mecanismos que de manera indirecta alteran las frecuencias genéticas de una población. Se estudia la interacción entre la genética y la cultura. Se han estudiado los marcadores genéticos ubicados en el tejido sanguíneo humano; se analizan dos grandes categorías:

&Genéticos clásicos ! No de ADN, incluyen a los grupos sanguíneos y a las proteínas plasmáticas.

&Genéticos moleculares ! ADN nuclear y mitocondrial.

El estudio del origen evolutivo del Homo sapiens está basado en el análisis de los marcadores moleculares.

La variabilidad biológica analiza los cambios en el desarrollo humano y su interacción con los cambios socioeconómicos (efectos ambientales).

La historia evolutiva humana se la debe dividir en tres grandes partes:

- ° Primatología ! El hombre pertenece al grupo primate. Super familia homoneidea, se estudia el origen evolutivo de los primates.
- ° Adaptaciones humanas ! El hombre se distingue por la adquisición de la posición erguida y del bipedismo. Se analizan con precisión todas las adaptaciones.
- ° Historia evolutiva de la familia homónida ! Se analiza con bastante detalle: Australopithecus, erectus, neanderthalensis, sapiens.

Con el descubrimiento del yacimiento de Atapuerca ha habido grandes cambios revolucionarios, por ejemplo ahora se sabe que el hombre sapiens moderno no apareció en el Paleolítico Superior, sino hace entre 150.000 y 200.000 años antes de la era Cristiana.

La ecología humana estudia como los cambios demográficos han influido en la estructura marital, y por tanto, también en la estructura genética: mezcla de individuos. Los cambios ambientales por la industrialización ha hecho que aparezcan nuevas enfermedades ! **Epidemiología genética**. Debido a esa movilidad también provoca que aparezcan enfermedades por los procesos de adaptación.

Un objetivo esencial de la antropología consiste en la reconstrucción de la historia evolutiva humana. Los datos genéticos están son muy valiosos para la contribución de este objetivo.

Enfoques actuales de la Antropología molecular

Probar el reciente origen africano del Homo sapiens moderno y cuales fueron las rutas de su posterior

expansión geográfica del "Out of Africa".

Dilucidar los problemas claves sobre la historia demográfica humana en las etapas tardías del Paleolítico Medio y Superior.

Analizar e interpretar patrones de variación genética molecular, tanto en poblaciones humanas contemporáneas y vivientes, como en poblaciones de primates no humanos.

Retrotraer la información genética directamente de poblaciones del pasado mediante análisis del DNA antiguo.

Se ha producido un avance enorme al conocer que el origen del homo sapiens moderno tuvo lugar en África, y no en varios sitios a la vez ! **Teoría multiterritorial**. El homo erectus fue el primer homínido que salió del continente africano. Tuvo su origen en Kenia, Tanzania y Etiopía. El otro avance importante es que ahora sabemos que su edad está comprendida entre los 150.000 y 200.000 años. Estos dos avances engloban a investigadores de varios campos y se asume que fue en Africa donde tuvo lugar el origen de la humanidad actual.

Diversidad genética humana

Está basada en:

Marcadores genéticos clásicos ! Grupos sanguíneos y polimorfismos proteicos.

Marcadores de DNA nucleares ! fragmentos de restricción de longitud polimórfica, fragmentos de DNA repetitivos (VNTR), microsatélites (STR) y otros marcadores del DNA mitocondrial (mtDNA).

Al Neolítico se le está dando una importancia enorme para la interpretación de la diversidad biológica actual, y es que sucedió una fase clave: la población se transformó en sedentaria y esto tuvo unas implicaciones enormes, ya que se desarrollaba el ciclo vital en un mismo sitio. Otro avance importantísimo se debe a que la población Subsahariana negra es la más antigua de la humanidad, además de ser la más heterogénea, desde el punto de vista genético, y esto se debe a que ha tenido mucho más tiempo para evolucionar.

Los Caucasoides y Asiáticos tuvieron una evolución compartida y después se separaron.

En el caso de los primates también ha habido grandes avances: Se sabe que de las poblaciones Miopliocénicas surgieron algunos primates que evolucionaron y fueron ancestros de los primates humanos actuales. El árbol evolutivo humano se compone de formas que parten del estado del australopithecus, y que el ramal ramapithecus deriva en los orangutanes.

INTRODUCCIÓN

Conceptos evolutivos

Cuando se habla de la posición del hombre en la escala zoológica hay que decir que pertenece al orden de los Primates, y este orden va precedido por la clase Mammalia. El orden Primate se divide en distintas familias, y una de ellas es la familia Hominidae, que ha tenido una serie de cambios desde su concepción.

Para algunos esta familia se divide en dos subfamilias:

Ponginae ! Engloba a los primates antropomorfos:

- Primates antropomorfos inferiores: serían los Hilobatidos (Gibones)
- Primates antropomorfos superiores: Aquí encontramos a los grandes monos (Pongo, Gorilla y Pan).

Hominidae ! Aquí tenemos lógicamente incluido al género homo, pero también es preciso incluir a la fase más primigénica de nuestra evolución: El Australophitecus, sería un homínido sin discusión, con edades de finales del Pleistoceno. Encierra una serie de especies interesantes filogenéticas:

- **A. afariensis** ! Es la especie más antigua.
- **A. africanus** ! Es la especie más versátil, plástica generalizada. La mayor parte de las teorías dicen que el africanus sería el mejor candidato de ser el antecesor de formas evolutivamente más progresivas.
- **A. aethiopicus.**
- **A. boisei**
- **A. robustus.**

En cuanto al género homo podemos decir que engloba a distintas especies cuya clasificación se complica con la llegada de nuevos conocimientos:

- Homo erectus
- Homo ergaste
- Homo heidelbergensis
- Homo neanderthalensis
- Homo sapiens
- Homo sapiens sapiens (moderno), también fósilis.

15/02/00

TEMA 1 LOS PRINCIPIOS GENERALES DE EVOLUCIÓN

Evolución paralela y convergente y su relación con Homología y Analogía

En taxonomía hay un principio fundamental: dos estructuras semejantes entre dos especies significa que deben compartir un antecesor común. Esa semejanza siempre conlleva una relación filogenética, y esta será más o menos próxima.

Existen estructuras anatómicas o morfológicas semejantes que comparten un antecesor común y la proximidad entre esas especies es significativa. Un carácter A estaba o habría estado ya presente, pero en condiciones primitivas en ese antecesor común. El carácter A deriva entonces de otro más regresivo que sería el B.

Paralelismo ! Se encuentra presente de manera reiterada en el orden Primate. Por ejemplo, el Gorila y el Chimpancé comparten en sus molares delgadas capas de esmalte, mientras que en un antecesor común los molares estaban recubiertos por gruesas capas de esmalte.

Otro ejemplo es el que surge entre los primates americanos **Ceboidea** y los primates del grupo **Antropoidea**, ambos comparte la braquiación, que hasta hace poco había sido considerada específica de Gibones, pero ya se ha reconocido en primates simios mucho menos evolucionados. Por consiguiente, primates simios han desarrollado una característica compartida.

Convergencia ! Es lo contrario al paralelismo. La similitud de características morfológicas entre especies es simplemente por azar, los ancestros de esas especies no poseían en grado alguno el carácter al que nos referimos.

Tenemos un carácter A por partida doble que procede de una especie C y de otra especie D, y al haber compartido situaciones ambientales iguales han desarrollado los mismos caracteres. Puede existir un antecesor común, pero sería muy lejano en el tiempo.

Existe un ejemplo en el orden Primate entre los monos **Tupaia** y la familia **Homonide**. Los Tupaia son los primates pro simios más evolucionados: por la conformación de sus órbitas (de grandes dimensiones y frontalizadas), por la localización de su hueso lacrimal. Podrían haber tenido relaciones filogenéticas con el grupo Hominide, y por eso no se sabía si colocarlos dentro de los pro simios o de los simios, debido al grado evolutivo que les aleja de los demás pro simios; hoy se dice que esos rasgos son convergentes ya que su historia evolutiva viene del periodo **Eoceno** y si existiese una relación filogenética sería muy remota.

Homología y Analogía ! Generalmente, como la relación de parentesco es grande cuando hablamos de Paralelismo, el término se suele relacionar con el de homología. Lo mismo sucede entre la convergencia y la analogía.

Hemos dicho que en el principio de paralelismo el antecesor común es próximo, y el rasgo prevalece bajo condiciones primitivas. El termino de homología dice que existe un carácter presente en un antecesor común y que su presencia en dos especies descendentes es por simple descendencia, es decir, que en el antecesor, el rasgo existe en toda su dimensión.

Por ejemplo órganos homólogos son la estructura de la mano de chimpancés y hombres, sobre todo la mecánica de la mano, la presión sobre un objeto es prácticamente igual en ambos, por tanto han compartido un antecesor común.

Las homología también se las hace equivaler con el tema evolutivo de las **Sinapomorfías**, mientras que el de analogía es equivalente al de **Simplesimiomorfía**.

Paidomorfismo

Etimológicamente significa forma de niño, en términos evolutivos se le denomina **Ineotenia**, quiere decir que existen o prevalecen caracteres infantiles en estadios ontogénicos en el desarrollo que no les corresponden; se expresan a través de la persistencia de rasgos infantiles en estadios adultos, esto sólo sucede en la especie humana.

Los caracteres **gerontomórficos** son aquellos propios del adulto. La expresividad del Paidomorfismo no se manifiesta en cualquier carácter, ni en todas las poblaciones humanas de forma homogénea. Se refieren a rasgos del esqueleto facial, o también cuando hay un retraso en la obliteración de las suturas craneales, es decir, que no todas se cierran al mismo tiempo.

Existen poblaciones netamente paidomorfos: Mongoloides, y sobre todo las del Sudeste asiático y también los famosos Bosquimanos.

El Paidomorfismo se ha intentado comparar con el infantilismo social provocado por el progreso.

En nuestra sociedad también existes características pavidomoríficas: Desarrollo al nacimiento, dentición, maduración sexual, longevidad...

Evolución biológica s evolución cultural

Son dos conceptos que van unidos cuando se habla de población humana. El rasgo más distintivo que nos separa de los primates no humanos es la capacidad de pensar y de plasmar nuestras ideas: **Cultura**.

La transmisión de patrones culturales, sin duda, ha modificado su propia biología, y esa interrelación donde mejor se demuestra es en el comportamiento de los patrones matrimoniales.

La manera de cómo las personas pueden cruzarse depende de sus características genéticas. El comportamiento marital es donde se refleja la consanguinidad humana, esto tiene que ver mucho con la cultura, y tiene a veces, unas consecuencias biológicas muy serias.

En poblaciones las reglas matrimoniales están perfectamente controladas y la consanguinidad puede favorecer unos matrimonios con graves consecuencias biológicas, en este caso domina el sostener un patrimonio sobre sus consecuencias.

Los **primos hermanos** es uno de los tipos de parentesco que regulan la consanguinidad humana, el otro tipo son los matrimonios entre **primos segundos**.

Las uniones entre primos hermanos conducen a juntar de nuevo el patrimonio que había sido dividido en la generación anterior. En las uniones entre primos hermanos el factor cultura se diluye, y sólo se produce cuando hay una escasez de parejas potenciales.

Como conclusión sacamos que la cultura modifica la biología.

Componentes	Evolución Biológica	Evolución Cultural
Mediada por	Genes	Ideas
Tasa de cambio	Lento	Rápido
Agentes de cambio	Mutación y selección	Variación direccional y selección
Naturaleza de las variantes	A menudo deletéreas	A menudo beneficiosas
Transmisión	De padres a hijos	Amplia diseminación
Naturaleza de la transmisión	Simple	Compleja
Distribución en la naturaleza	Todas las formas de vida	Únicamente en el hombre
Interacción	La biología del hombre requiere evolución cultural	La cultura humana requiere evolución biológica
Complejidad lograda por	Formación rara de nuevos genes por duplicación cromosómica	Formación de nuevas ideas por tecnología.

16/02/00

La evolución vista como un proceso

Cuando decimos que hay evolución significa que ha habido un cambio. Debemos tener en cuenta que el cambio supone una **adaptación** a ese medio ambiente. Se establece de esta forma una asociación indeleble. Para que hay un cambio deben existir cambios en la constitución genética de la población, esto es porque se han provocado alteraciones alélicas, esto es lo que se conoce como **evolución orgánica**.

Los cambios tienen distintos sustratos causales y son clasificados de manera rigurosa, los agentes causales pueden ser:

Directos

Indirectos

Sea cual sea la naturaleza, ambos bloques de factores provocan esa evolución genética.

Directos

Cuando se habla de antropología biológica los factores directos no se clasifican al azar, sino según su importancia en la evolución:

&Selección natural

&Deriva genética

&Mutación

&Migración

Estos cuatro factores son denominados **mecanismos evolutivos**. La selección natural, mutación y migración son sistemáticos y direccionales y no sólo se puede evaluar la intensidad de su acción sino también la dirección. Son conocidos con el nombre conjunto de **procesos macroevolutivos**

El segundo también llamado proceso "Wright", es un proceso estocástico, aleatorio, únicamente se puede evaluar su intensidad. Puede fijar genes y también puede eliminar alelos de una población. Se le conoce también como **proceso microevolutivo**.

El efecto de los procesos macroevolutivos se detecta al cabo de muchas generaciones, mientras que el de los procesos microevolutivos se detecta en la siguiente generación.

La selección natural actúa en las generaciones naturales sobre los fenotipos, pero los efectos se plasman sobre los genotipos mal adaptados a una suma de condiciones. Para evaluar en términos científicos la selección natural se utilizan dos procedimientos:

&Mortalidad prerreproductiva

&Fertilidad diferencial de las parejas de una población dada.

Cuando una población se reproduce con una intensidad se puede asumir que está significativamente más adaptada con respecto a otra en la que la varianza familiar reproductiva sea menor.

La selección natural es uno de los factores claves para explicar la diversidad genética, y sobre todo las distancias genéticas entre los grandes grupos continentales, cuyas poblaciones están caracterizadas por tener una constitución genética.

La deriva genética es un factor que en poblaciones humanas se le da mucha importancia porque para que actúe exige que la población sea reducida, limitada en su tamaño demográfico, así se puede asumir que en la historia evolutiva del hombre, sobre todo hasta el Neolítico, los grupos fueran caldos de cultivo, que provocaron la deriva genética, que consiste en cambios aleatorios. En la población humana actual puede tener

aún una probabilidad de actuar y se admite que la actuación está localizada en poblaciones aborígenes: Pígmios, esquimales...

La mutación es uno de los procesos causante de generar, genéticamente hablando, esa variación. Provoca la génesis de nuevos alelos (mutantes), sin embargo, no se le da una importancia evolutiva grande porque la probabilidad de que un gen mute en un locus dado a priori es muy pequeña y también porque esos nuevos alelos mutantes normalmente son deletéreos y además por esa naturaleza no beneficiosa está condenado a su propia extinción por selección natural. Para que un gen mutante se pueda fijar está estudiado que el número de generaciones exigible es muy grande ya que depende de la capacidad reproductiva. La mutación es interesante porque es el encargado de introducir variabilidad genética.

La migración tiene el mismo efecto que la mutación en el sentido de que a través de la movilidad de los individuos: flujo génico, puede ser una razón de introducir esa variabilidad. Para que una población altere su constitución genética tienen que darse unos sucesos obligatorios:

- No basta con que exista ese desplazamiento físico, sino que es obligatorio que la población migrante se cruce con la receptora.
- Para que haya cambio en esa población también es necesario admitir que las constituciones genéticas que se estén mezclando sean distintivas.

Cuanto más distantes sean esas poblaciones, más se notará el efecto genético. El parentesco genético disminuye con la distancia geográfica.

Los cuatro procesos provocan alteraciones en las frecuencias alélicas y todos son directos, son mecanismos evolutivos, es decir, desencadenan la evolución.

Indirectos

Son los que causan **los matrimonios preferenciales o selectivos**: Para que una población esté en equilibrio genético deben darse matrimonios al azar. La no aleatoriedad puede provocar situaciones genéticas distintivas en una población. Los matrimonios preferenciales nunca alteran de entrada frecuencias alélicas, sino las frecuencias genotípicas de una población.

Los matrimonios consanguíneos están regulados por reglas socioculturales muy arraigadas.

Si la consanguinidad es alta los niveles de homocigosis recesiva, también aumentan y, además, esos niveles altos normalmente son deletéreos, disfuncionales, y por consiguiente serán eliminados a través de la selección natural.

Cuando los niveles de consanguinidad son muy grandes hay riesgo de provocar alteraciones en las frecuencias de genes, esto sólo se puede constatar en poblaciones artificiales que uno simule.

Cuando se habla de consanguinidad las parejas reciben genes recesivos deletéreos de sus antecesores que en principio están enmascarados.

17/02/00

Cuando hablamos de evolución tenemos que tener en cuenta que hay que aplicarlo a la población, es esta la que cambia. Sin embargo, esos cambios no se limitan a una unidad poblacional dada, sino que pueden expandirse en todas las direcciones.

Si esto es así, podemos pensar que la evolución se refiere a la especie, por lo tanto, la principal unidad

evolutiva es la especie.

Especie ! Una especie está constituida por un grupo de poblaciones que potencialmente pueden reproducirse entre ellos y que se encuentran reproductivamente aisladas de otra especie dada. Es una unidad discreta. Sólo puede existir descendencia y además exitosa ente los individuos de una unidad específica.

Para que haya especiación o génesis de especies es necesaria una condición: Aislamiento. Este puede ser provocado por varias razones:

Geográfico

Comportamiento de los individuos

Genético

Para que se de una revolución genética que conduzca a la diversidad filética tiene que haber un aislamiento genético que puede ser provocado por la geografía o por el comportamiento.

La no existencia de un flujo génico en una población en un número de generaciones indeterminado puede ocasionar revoluciones genéticas que lleven a la aparición de nuevas especies.

La aparición de nuevas especies se da a dos niveles:

Anagénesis

Cladogénesis

Anagénesis

Científicamente hablando se la conoce como **evolución filética**. Consiste en la sucesión de un conjunto de variaciones que se efectúan siempre en una dirección. Esas variaciones significan modificaciones con efecto aditivo. Sería, pues una evolución progresiva, lineal, y además irreversible.

Esos cambios progresivos tienen que ser significativos frente a los ya existentes! **Salto evolutivos**. Esos saltos, dentro del concepto de anagénesis, es lo que se denominan **grados**. La anagénesis sería una cadena de acontecimientos y cada eslabón estaría constituido por un salto evolutivo (grado).

Dentro del contexto de evolución, el grado podría ser denominado especie, pero en el contexto de anagénesis sería impropio. Cada salto son simplemente modificaciones morfológicas que se han dado en algún momento de la evolución, deberían llamarse **cronoespecies**: estados evolutivos distintos, pero existiendo una potencialidad de cruzamiento entre los distintos grados.

La anagénesis no está ligada a ningún acontecimiento geológico ni biológico. También se puede señalar que hoy se admite que esos saltos evolutivos en la organización morfológica estaban encaminados a una mayor adaptación a nuevos ambientes.

Podemos relacionar la anagénesis con el concepto de ortoselección.

Cladogénesis

Consiste en la división de una especie o de un linaje en dos diferentes y en un momento dado. Por consiguiente, una especie ancestral tendría dos especies descendientes. Es un procedimiento que normalmente

se expresa fajo un diagrama de estructura raticular: **Cladograma**. Se va construyendo teniendo en cuenta la semejanza entre los organismos que se barajan.

El cladograma siempre desemboca en una serie de unidades, que en términos científicos reciben el nombre de **taxones**, y que normalmente hacen referencia a las especies. Las relaciones entre las especies estaría lejos de ser simétrica, la carencia de similitud equitativa es que por ejemplo entre B y C se intercala un antecesor común.

Tenemos que hablar de B y C como **clado**, como un grupo hermano, y su relación entre ellos es más estrecha que la de cualquiera de ellos con el taxón A. La existencia de apomorfías siempre prevalece entre B y C, pueden tener caracteres compartidos y que a su vez sean derivados de ese antecesor común y próximo.

Los taxones B y C forman un clado, un grupo hermano de A porque comparten un antecesor común más próximo (T2) respecto al que comparten con A (T1).

El cladograma es distinto a un **árbol filogenético**, el primero establece los nodos en su estructura reticular para indicar la posición de antecesores comunes. Un árbol puede tener la misma topología pero además debe indicar en los nodos cual es el antecesor común: **Identidad**. Enriquece la estructura reticular diciendo quien podría ser el antecesor común.

Estudios filogenéticos

Los análisis de filogenias pueden hacerse de forma grosera, pero también pueden utilizarse técnicas de ADN: genes o con alelos de un simple locus, entre poblaciones. Los enfoques filogenéticos reconstruyen las relaciones de parentesco evolutivo, no solo entre taxones, sino también a otros niveles.

Una filogenia, usualmente abarca un número mucho más grande de generaciones o acontecimientos meióticos que un **pedigrí**. Consecuentemente, los enfoques filogenéticos permiten el estudio de acontecimientos genéticos de menor frecuencia como son las mutaciones o recombinaciones, usando un tamaño de muestra relativamente más pequeño.

La genealogía consiste en profundizar en las generaciones, un pedigrí solo abarca tres o cuatro generaciones, generalmente con implicaciones biomédicas.

Radiación adaptativa

Es otro concepto que está relacionado con la **cladogénesis**. Es un acontecimiento que consiste en la proliferación de especies de una manera rápida dentro de un grupo de organismos que han accedido a un nuevos ecosistemas, y que han persistido en su propia ventaja, la cladogénesis será una forma de explicar esa especificidad.

Por ejemplo la isla de Madagascar, ha sido una de las zonas geográficas más paradigmática en el caso de **los prosimios lemuriformes**; a esta isla se la denomina "isla de la Lemuria". La radiación adaptativa en el caso de los demás primates simios ha sido bastante escasa, ya que el suborden Antropoidea ha tenido una evolución direccional con escasa diversidad filética.

Mosaicismo

La **evolución en mosaico** sería la concurrencia en una misma estructura anatómica de caracteres primitivos con evolucionados. Los primitivos serían rasgos que recuerdan al carácter precedente, los caracteres evolucionados presagian la venida de nuevas formas más evolucionadas. La evolución en mosaico ha sido más la regla que la excepción dentro de la familia Hominidae. Normalmente aparece con una intensidad

grande en formas transitorias de un estadio al siguiente.

Por ejemplo, dentro del Australopithecus, hay formas que emergieron del Plioceno, mientras que otros Australopithecus estarían más próximos al Pleistoceno inferior y tardío. Esto quiere decir que el Australopithecus afarensis (la especie más primitiva), todavía preserva rasgos muy cercanos a los chimpancés, sobre todo lo que se refiere a su esqueleto facial, sin embargo, su pelvis demuestra que ya había desarrollado un bipedalismo, aunque imperfecto.

Biología molecular y evolución humana

El estudio de la evolución siempre ha estado dominado por la paleontología, ya que la morfología ha sido el rasgo que ha controlado los diseños que se han hecho sobre la historia evolutiva.

El árbol evolutivo humano ha cambiado en su concepto como consecuencia en la mejora de técnicas bioquímicas y moleculares.

Usando técnicas bioquímicas se empezó a analizar las secuencias de aminoácidos en las proteínas funcionales (hemoglobina), entre primates no humanos y el hombre, aquí es donde arranca la versión molecular de la filogenia humana.

Con estos estudios se vio que no se podía hablar de una **tricomía** entre el Gorila, el Chimpancé y el Hombre, ya que se vio que no habían compartido un antecesor común.

La bioquímica en el análisis estructural empezó a anunciar que la cantidad de aminoácidos semejantes entre el chimpancé y el hombre era significativamente alta, cuando se comparaban con los de la hemoglobina del Gorila: Cuanta mayor diferencia existiese en el número de aminoácidos de una cadena proteica dada, se debía pensar que mayor era el cambio evolutivo que se había dado, y que la divergencia filética se había dado más tempranamente.

Para estimar la velocidad de cambio evolutivo se estaba utilizando el modelo del **reloj molecular**, que se basaba en que la tasa de mutaciones era constante, esto supuso un problema, porque se estaba demostrando que la probabilidad de mutación se ajustaba más a una **distribución de Poisson**.

Hasta entonces se pensaba que la divergencia entre Pongidos y Hominidos se había dado hacía 15 millones de años, sin embargo los estudios bioquímicos empiezan a postular a que fue mucho más tarde, pero todavía no se atreven a dar una fecha más concreta. Con técnicas de ADN se atestiguó que la divergencia pudo ser posiblemente entre los 7 y los 5 millones de años.

En este punto es donde se juntan las dos disciplinas: la **biología molecular** aporta técnicas, pero para construir una filogenia es necesario una base matemática aportada por la **genética de poblaciones**.

De esta forma se pasa de analizar aminoácidos de las cadenas proteicas a analizar la secuencia nucleotídica de un fragmento de ADN. De esta forma se sabe que el hombre moderno, con una antigüedad comprendida entre los 100.000 y los 120.000 años habría ocupado una pequeña parte de nuestra historia evolutiva, aproximadamente el 2%.

Resumen

La teoría del "Out of Africa", señala que la diversidad de hoy en día de la población humana es un acontecimiento reciente.

El estudio del ADN mitocondrial demuestra que la mayor diversidad se encuentra en la población negra, esto

es porque ha tenido más tiempo para establecer ese cambio.

En las poblaciones humanas se acostumbra mucho a establecer agrupaciones basándose en las características genéticas.

Los análisis hechos con DNA demuestran que hubo una divergencia entre Pongidos y Humanos.

No se admite que hubo una divergencia simultánea entre el Gorila, el Chimpancé y el Hombre.

Cuando se habla de aspectos evolutivos del homo sapiens moderno los datos moleculares prueban que la población humana es la más antigua.

21/02/00

TEMA 2 LOS PROCESOS EVOLUTIVOS PARA EL ENTENDIMIENTO DE LA DIVERSIDAD GENÉTICA HUMANA.

La antropología genética es una rama de la física cuyo objetivo no es sólo evaluar el grado de diversidad genética poblacional, sino también para analizar las causas que provocan esa variedad. La antropología debe ser idéntica en sus objetivos a la genética de poblaciones. La diferencia entre las dos disciplinas es que la segunda de ellas se dedica a analizar todas las poblaciones de organismos (vegetales y animales), mientras que la antropología genética sólo analiza poblaciones humanas.

Concepto de población

Cuando hablamos de evolución hay que distinguir dos unidades evolutivas importantes:

Especie ! Es un grupo de organismos genéticamente aislado de otros que forman parte de especies distintas.

Los individuos de una especie no se distribuyen de manera homogénea o isotrópica, sino que están estructurados, y esa estructuración desemboca en la aparición de una serie de muchas poblaciones, y esas "n" poblaciones también pueden constituir unidades reproductoras no aisladas, pero la probabilidad de cruzamiento entre los individuos es mucho más elevada que la probabilidad de cruzamiento entre las poblaciones.

Por eso la geografía puede ser un elemento de aislamiento. A parte de eso, las poblaciones humanas están estructuradas de acuerdo a otros factores:

Estructuración social

Estructuración demográfica

Estructuración de parentesco.

Sin embargo, el factor más importante es la forma en que los elementos de la población se cruzan: Estructuración marital, es el centro neurálgico de la organización. Es el factor más determinante que nos conduce a dos situaciones clave:

&Composición genética de una población

&Estructura genética

Estos dos conceptos son importantes a la hora de establecer análisis.

En la Composición genética, las frecuencias de los genotipos y alélicas que generan esos genotipos siempre están asociados a términos de probabilidad.

La estructura genética consiste en observar la forma en la que esos alelos se combinen en una población para dar lugar a una serie de genotipos, por eso la estructura genética está íntimamente relacionada con la estructuración marital registrada en esa unidad geográfica.

Si es una población pequeña tendrá elevadas dosis de consanguinidad, el efecto biológico es el de una mayor tasa de genotipos homocigotos, entonces, la estructura marital estaría fuertemente regulada por los matrimonios consanguíneos preferenciales y por tanto se alteraría la estructura genética, puesto que nunca aparecerán las frecuencias esperadas si se hubiesen formado matrimonios al azar.

Si una población de tamaño demográfico grande en la cual su estructura marital se ha mantenido constante, se puede pensar que se ha tenido que fijar una serie de rasgos genéticos que pueden particularizarla en un momento dado de su historia. Por ejemplo se sabe que el mapa genético de Europa es bastante homogéneo, pero existen manchas (**Patch**), que están definidos por sus características genéticas de los grupos antropológicos que los integran: **laponés, islandeses, fineses, irlandeses, vascos y sardos**; estos son los que forman los "patch" del mapa geográfico. Se debe ha que ha habido una estructura marital prácticamente invariable, que ha hecho que hayan prevalecido ciertos rasgos: Población isla (modelo determinado).

Cuando se habla de población hay que determinar de que tipo de población se está hablando, a esta se la puede definir genéticamente de dos maneras.

&Sobre la base de genes que se expresan una variabilidad normal, esos genes se refieren a elementos que están regulados por un tipo de herencia mendeliana simple, se llaman **genes polimorfos**. El polimorfismo es cuando hay distintas formas de un gen o que un gen se manifiesta bajo la forma de "n" alelos y estos están ubicados en un determinado locus de nuestro genoma.

El polimorfismo no es un concepto difuso, sino que es el control esencial en la genética de poblaciones. Cuando un carácter o un locus se dice que es polimorfico es porque el alelo más raro o menos frecuente debe alcanzar en la población general un umbral límite, es decir, una frecuencia mínima.

Esto sucede cuando el valor del alelo es menor o igual al 1%, por consiguiente el valor umbral es de 0'01.

&Lo de la frecuencia es importante porque cuando se define a una población bajo la condición de variación deletérea, los genes que provocan esa variación disfuncional tienen un valor umbral menor al 1%. Esto son los **genes idiomorfos**, son genes anormales.

Los genes o caracteres polimorfos corresponden a características de nuestro tejido sanguíneo, y por tanto a los marcadores sanguíneos (fracción celular o líquido sérico). Los idiomorfos están en el mismo sustrato que los anteriores, pero sólo forman parte de núcleos familiares concretos o también del genoma de grupos que tienen grandes niveles de aislamiento que normalmente se caracterizan por mantener una serie de enfermedades privativas. Generalmente, están dominadas por motivos religiosos.

En la actualidad se sabe que la variación genética de poblaciones humanas es muchísimo más grande dentro de la población que entre poblaciones. Por eso el término de raza es un concepto cada vez más en desuso, puesto que es muy difícil genéticamente saber donde termina una población y donde empieza otra.

La ley de Hardy–Weinberg: sus aplicaciones e interpretaciones en el contexto de las poblaciones humanas

Es un modelo genético esencial, del cual es crítico conocer sus fundamentos porque forma parte de numerosos modelos, y a su vez también de la genética de poblaciones. Fue formulada por primera vez en el año 1908, y de manera independiente por Hardy y por el fisiólogo Weinberg.

El fundamento explica que las frecuencias alélicas pueden mantenerse estables de generación en generación si hay una ausencia de efectos dominantes en los procesos evolutivos que desencadenan esos cambios genéticos. También tiene que haber otra serie de condiciones. Si esa constancia de frecuencias se cumple se puede asumir que los caracteres están regulados por las leyes de Mendel, y por consiguiente esas leyes asegurarían la diversidad intergeneracional.

La ley puede aplicarse a diferentes rasgos:

- ° Genes autosómicos
- ° Genes ligados al cromosoma X.
- ° Loci multialélicos
- ° Condiciones más complejas.

La estabilidad de esas frecuencias quedaría asociada a la expresión de **equilibrio genético**: cuando una población mantiene una constancia.

Para que la ley de Hardy–Weinberg se cumpla deben darse una serie de condiciones:

Panmixia

Tamaño demográfico grande

Los efectos de los procesos evolutivos sean biológicamente despreciables.

Panmixia

Dentro de los elementos de una población cualquier individuo debe tener la misma probabilidad de cruzarse con otro del sexo opuesto: aleatoriedad en el cruzamiento, y por lo tanto la estructura marital estaría regulado por matrimonios al azar. Cuando se habla de panmixia se puede señalar que un cruzamiento sería al azar cuando la probabilidad de una persona para cruzarse con otra con un genotipo determinado estaría condicionada por la frecuencia de ese genotipo.

Si tenemos tres tipos de genotipos, presentes tanto en los varones como en las mujeres:

$$AA = 0'16$$

$$Aa = 0'48$$

$$aa = 0'36$$

Se supone que un varón AA podría cruzarse con los otros tres tipos con la misma frecuencia, pero esta está lejos de ser equiprobable y equifrecuente. Va a depender de la frecuencia de ese genotipo. Si esto es viable habría más aleatoriedad cuando el tamaño demográfico sea más grande. Por tanto hay una estrecha relación entre la panmixia y el tamaño de la población. La panmixia aumenta cuando el número de parejas potenciales aumenta.

El tamaño demográfico es esencial para establecer inferencias, sobre la composición genética. El número de individuos que forma la población sería más susceptible de alterar el equilibrio demográfico al descender el tamaño de esta.

Efectos de los procesos evolutivos biológicamente despreciables

Esos cambios no constituyen unidades satélites independientes, existe una interacción indeleble entre mutación y selección natural. Lo mismo ocurre entre la migración y la deriva genética. Si no existiese un flujo o la tasa de reproducción fuese muy baja, la probabilidad que de actuase la deriva genética sería muy grande.

Mutaciones y variación humana

La variabilidad genética de poblaciones naturales es un fenómeno común y corriente, y esa diversidad debe aplicarse a las poblaciones humanas. En el hombre es mayor dentro de una población que entre poblaciones. Esa diversidad es ubicua, amplia y esa extensión se puede aplicar a cualquier grupo continental. Hoy se asume que la diversidad genética humana es muy reciente y que esa situación obedece a que el origen del hombre moderno es respuesta al modelo de polifiletismo que se ha barajado durante este siglo.

La diversidad genética está causada por la mutación, es responsable de ese cambio genético. También hay que añadir que si bien la mutación es la causa de la variación hay otro proceso: **Migración**. A través del desplazamiento físico puede ser introducido ese cambio a otro núcleo poblacional separado geográficamente.

La mutación y migración son las causantes de introducir variabilidad genética, y esta a su vez constituye el caldo de cultivo para que actúen los dos procesos claves en la historia evolutiva:

&Selección natural ! Motor del cambio .

&Deriva genética.

Existen dos formas genéticas de describir la mutación:

&Mutación genética o puntual

Es un cambio que se produce en la estructura íntima de un gen, limitado al codón para provocar cambios en la codificación de un aminoácido. Cambio de una base nucleotídica por otra, ese cambio conduce a modificaciones en la estructura proteica.

La mutación puede afectar a cualquier fracción del genoma, pero hay zonas más susceptibles (**Zonas calientes**) y que normalmente son más proclives a mutar, provoca normalmente, no una mutación en una meiosis, sino que es recurrente. Ese cambio normalmente se repite de generación en generación.

Las mutaciones pueden dar origen a cambios a nivel de reorganización numérica! **Poliploidías**. Las mutaciones también pueden ocasionar cambios en las estructuras ! **Inversión, delección y translocación**. Estas se producen por cambios de segmentos. Pueden ser:

&Deletéreas.

La presencia de un gen mutante provoca dos efectos que pueden ser excluyentes:

Mortalidad temprana

Disminución en la fertilidad.

Si esto es así, se puede relacionar directamente el proceso mutacional con los efectos selectivos. Las mutaciones pueden ser:

&Beneficiosas

Confieren una ventaja, en términos de fertilidad son visibles o detectadas a nivel de investigación.

&Neutrales

Son las mutaciones no detectables, son aquellas que son independientes de la acción de la selección natural. La **teoría de Quimura** dice que el neutralismo está basado en que la diversidad genética poblacional está fundamentada en genes independientes a la acción de la selección natural. Por tanto, controlados por efecto de la deriva genética. La diversidad genética actual estaría explicada por variaciones neutrales.

En términos de dinámica la mutación puede tener dos versiones:

Mutación recurrente ! Aparece de manera sistemática en todas las generaciones.

Mutación ocasional ! Ocurre sólo una vez y muy raramente.

Las mutaciones ocasionales o únicas serían las que aparecen en determinadas familias y se preserva sólo por motivos de descendencia. Las mutaciones recurrentes son las que aparecen de manera usual. Pueden ser unidireccionales o bidireccionales.

Cuando un alelo **A** muta hacia "**a**" tiene la misma probabilidad de ocurrir que si es en el sentido recíproco:

A _____! a

a!_____A

Concepto de tasa de mutación

Pero la velocidad de cambio es distintiva, el cambio está controlado por una presión: **Presión mutacional** (), es la probabilidad de que un gen mute por locus y por generación; es denominado también tasa de mutación. Pero habría otra tasa que define el cambio del alelo "**a**" a **A**, es llamado q_a , y tiene un valor diferente.

pA _____! qa

Si asumimos que las tasas de mutación en poblaciones naturales son muy reducidas y en la especie humana oscila entre 10^{-4} y 10^{-7} , por locus y generación.

La probabilidad de que **A** mute a "**a**" es muy pequeña, pero si existe este cambio **A** tiende a 1 y "**a**" tiende a cero.

Habría entonces siempre una resistencia a mutar, esta dinámica es interesante cuando hay que explicar la probabilidad de ocurrencia de un gen sometido a un equilibrio .

Mutación–Selección : El valor de "**q**" nunca, bajo esa condición alcanzaría el nivel de polimorfismo.

Esa mutación tiene la condición de ser deletéreo y su representación sería bajo la condición de idiomorfo, por tanto, su valor sería de 0'01.

"q" siempre es una función de p y de q. Siempre tiene que existir una interrelación entre las tasas de mutación.

22/02/00

Este proceso está basado en la situación más simple en la que un locus autosómico dialélico se presenta en la población con unas frecuencias relativas: $A = p$, $a = q$, y además la probabilidad de ocurrencia siempre es 1, y por consiguiente se puede señalar que $p + q = \text{máxima probabilidad}$.

En la cinética se puede señalar que por generación habría p genes **A** que cambian hacia "**a**". Si esto es así, se puede establecer una deducción para calcular las frecuencias de p y q , si sólo actuase la mutación y no otros procesos evolutivos.

Por generación habría esa cantidad de genes "**a**", pero debemos asumir que la población está integrada por " n " individuos cada uno con $2n$ alelos (especie diploide).

La cantidad de nuevos genes "**a**" que se generan por presión mutacional en cada generación sería:

$$2N(1-q)$$

También habría una pérdida de genes "**a**" que mutan hacia **A**, y esa pérdida de genes "**a**" serían lógicamente:

$$2Nq$$

Hay una dinámica, de tal manera que en una dirección aparecen genes "**a**", pero como hay una "back mutation" : **Retromutación**, al mismo tiempo se están perdiendo genes. Esto es interesante para explicar la existencia de alelos polimórficos en la población general, y además ese polimorfismo se refiere a la variación genética normal.

La cantidad de genes "**a**" en la generación 1 sería la frecuencia suya por el número de individuos de la población que aportan $2N$ alelos cada uno de ellos:

$$2Nq_1 = 2Nq_0 + 2n(1-q_0) - 2Nq_0$$

Si dividimos entre $2N$ obtenemos la siguiente fórmula:

$$q_1 = q_0 + (1-q_0) - q_0$$

Variación de q o intensidad de cambio de "**a**" por generación:

$$q_1 - q_0 = (1 - q_0) - q_0$$

$$q = (1 - q_0) - q_0$$

Este proceso se detiene cuando $q = 0$. Se llega a una situación de equilibrio: Status de diversidad génica. Podemos calcular la frecuencia de q en equilibrio:

$$q_e = p_e = \frac{1}{2}$$

+ +

Conclusión

Las frecuencias alélicas en una población natural aparecen debido a la presión mutacional.

El alelo **A** muy improbablemente podría sustituir al alelo "**a**", esto es porque se produce una recurrencia bidireccional.

Esta situación explica los casos de polimorfismo que genera la diversidad normal.

La retromutación sólo explica el polimorfismo de alelos normales.

Si la mutación "**a**" es deletérea, normalmente sería eliminada por selección natural.

Cuando un alelo deletéreo se mantiene en una población, a priori, es paradójico, porque ese fenotipo mutante teóricamente o tiene una muerte temprana, o a lo sumo puede reproducirse, pero su fertilidad está significativamente disminuida respecto a la media. En una población natural no se explica la presencia de alelos deletéreos debido a la existencia de la presión mutacional, por tanto tiene que haber algo que provoque esa constancia y es la Selección Natural.

Cuando la selección natural no tiene un efecto dominante, lo tiene sin duda después la deriva genética.

Se puede pensar que la medicina está provocando la relajación de la selección natural.

Medida de las tasas de mutación: procedimientos metodológicos para su valoración

Existen dos procedimientos:

&El primero es el más simple: **Método directo**. Esta basado en la ocurrencia de genes mutantes en la descendencia, pero cuyos padres carecían de ese alelo. Presume que los nuevos genes mutantes han tenido que acontecer en alguna línea germinal de los padres. Tienen que ser mutaciones espontáneas.

Se aplica a las tres condiciones genéticas conocidas:

&Genes dominantes

&Genes recesivos

&Genes ligados al cromosoma X.

El procesamiento directo es para genes autosómicos dominantes. De un locus dialélico autosómico la segregación genera 3 genotipos posibles: AA, Aa y aa. Si se asume que el gen mutante A es deletéreo y además tiene una expresividad completa, a priori, habrá 2 genotipos o individuos afectados: AA y Aa, pero en términos reales la probabilidad de encontrar un descendiente que sea homocigoto para el alelo deletéreo dominante es altamente improbable y tenderá a cero. Si se diera la ocurrencia, este sería letal por naturaleza. Debemos asumir que si aparecen genes mutantes serán Aa.

Aa x aa . Solo en este contexto aparecerían esos individuos, pero esto no nos dice nada sobre la tasa de mutación.

aa x aa . Cuando ocurre esto se asume que ha habido una mutación en alguna de las líneas germinales.

Para alelos dominantes la tasa de mutación es fácil de calcular:

$$= \underline{n}$$

2N

Donde n = es el número de individuos afectados en el momento del nacimiento, y la N = número de individuos que se están muestreando. El 2 aparece porque se analizan genotipos diploides.

Un ejemplo sería la **acndroplasia**, que es un enanismo provocado por la falta de crecimiento de huesos largos, se debe a que el alelo **A** provoca alteraciones en los centros de crecimiento que se encuentran en las extremidades del hueso.

Existe una mayor complejidad para el calculo de alelos recesivos, esto es porque aparece genotipos mutantes **Aa**, que son fenotípicamente normales, iguales a los **AA**, y el seguir la pista del alelo **aa** o su ocurrencia en la descendencia es muy difícil. Sólo son macroscópicamente visibles en el caso **aa**.

&Método indirecto

Tiene una base más precisa que el anterior por dos razones:

El procedimiento asume en su formulación el equilibrio existente entre mutación y los efectos de la selección natural que tiene sobre esos fenotipos mutantes.

También introduce en sus fórmulas la dos ventaja selectiva asociada a aquellos genotipos que portan alelos mutantes y deletéreos.

Para alelos dominantes y deletéreos la fórmula de tasa mutacional es:

$$2 = ms$$

En este caso se puede dar retromutación, por eso aparece el dos, ya que serían dos los fenotipos afectados por esa mutación: **AA** y **Aa**.

En la fórmula anterior m = a la frecuencia relativa de individuos portadores de esa mutación o afectados en la población general, y s = es el coeficiente de selección natural y se mide o evalúa de dos maneras:

A través de la fertilidad de ese genotipo.

A través de la probabilidad de muerte o de su viabilidad para superar el periodo reproductor.

Esa probabilidad de muerte siempre es prerreproductiva, que es la que tiene efecto a nivel de cambio genético. Si es viable es porque tiene potencialidad para reproducirse.

23/02/00

= $m.s$! Los genotipos **aa** tendrán un coeficiente "s" pequeño y variable. Sólo hay un genotipo desventajoso desde el punto de vista selectivo.

Los individuos **Aa** son idénticos en cuanto a su viabilidad, puesto que "a" sea recesivo de verdad, y para nada parcialmente dominante.

Tasa de mutación para alelos ligados al cromosoma X

En el genoma humano existen caracteres disfuncionales alojados en el segmento diferencial: por ejemplo en la hemofilia.

Rasgos autosómicos recesivos ! Fenilcetonuria.

Las limitaciones que existen para evaluar las tasa de mutación son varias. Están basadas en distintos supuestos:

&La definición de tasa de mutación conduce a entender ese cambio genético en la estructura íntima de un gen y por tanto, se refiere a un locus específico que cambia en una generación. Sin embargo , hay enfermedades que conduce a un mismo genotipo que puede ser provocado por varios loci: Eliptocitosis, Hemofilia A y B.

Eliptocitosis ! Produce una forma anormal en un célula. Esto se refiere a las formas aludidas que gravitan en los glóbulos rojos. Hay dos locis de nuestro genoma, Rh, que provocan esa anormalidad.

&Las tasas de mutación siempre presumen que los cambios acontecen en las líneas germinales, por tanto se transmite de generación en generación. Pero en biología esto no sucede con tal rotundidad y puede ocurrir en las células somáticas, y estas células mueren o lo hace el individuo portador. Cuando el investigador intenta calcular tasa de mutación para una enfermedad en líneas germinal y somática estaría sobrevalorando la tasa: Retinoblastoma (Tumores del globo ocular), puede aparecer en la línea somática.

&A veces, el individuo está padeciendo una enfermedad y el sustrato hormonal provoca un fenotipo que se puede confundir con la expresión de otro genotipo dado. Hay fenocopias de determinadas enfermedades, y que no son resultado de una mutación.

En el plano real para evaluar las tasa de mutación y para una enfermedad específica hay dos métodos:

&Consiste simplemente en utilizar los registros hospitalarios. Tiene una limitación en el procedimiento y sobre la base de datos. Las enfermedades genéticas hasta muy recientemente no ha sido posible registrarlas, más menos hasta después de la IIª Guerra Mundial. El investigador tiene que saber el país de origen de la fuente de datos ya que los informes más valiosos proceden de Canadá y de EEUU. Se estudia alteraciones congénitas en alteraciones del metabolismo. En España hay un programa que registra todas las enfermedades genéticas que se van conociendo, no sólo las genéticas mendelianas, sino también las polimórficas.

&También para evaluar la tasa de mutación se hace el análisis de estas disfunciones en el momento del nacimiento. Cuando el niño supera el estadio **perinatal** (1 mes– 1 año), a ese niño se le sigue rigurosamente la pista. Efectivamente, si esos fenotipos mutantes son desventajosos, esos niños que superan el estado perinatal puede morir antes de la madurez reproductiva, y si supera esta fase tiene una probabilidad de tener descendencia. Un ejemplo seria el de la Fibrosis quística (en europeos). Tiene unas incidencias alarmantes, a pesar de ser una enfermedad mendeliana recesiva:

q_{2aa} = 1/2000 nacimientos

Las tasas de mutación pueden evaluarse con bastante efectividad. La probabilidad de individuos **Aa** debe ser enorme! **2 pq = Aa.**

Migración y cambio genético.

Definida de forma directa sería el desplazamiento físico, que puede dar oportunidad de elegir o encontrar una pareja potencial, y se es exitosa biológicamente hablando en términos reproductores tendríamos claro cual es la consecuencia biológica del desplazamiento. Para que haya cambio tiene que ocurrir un cruzamiento entre individuos o poblaciones.

Durante la historia ha habido migraciones masivas en momentos precisos de nuestra Historia. En el **Pleistoceno alto** los **homínidos** africanos experimentan la primera salida para ocupar áreas de Europa y Asia.

Estos homínidos son referidos como **Homo erectus**, puesto que el **Australopithecus** evoluciona en África.

El segundo estadio experimenta esa corriente fuera de las áreas tropicales y subtropicales de África.

Otra migración fue a finales del Pleistoceno Medio, cuando el *Homo sapiens* moderno experimenta grandes desplazamientos para ya ocupar todas las áreas geográficas continentales y subcontinentales. El **Homo sapiens** moderno parece que efectúa el **modelo del reemplazamiento**.

La tercera migración importante fue el poblamiento de Australia y América, estas dos áreas se pueblan durante el Paleolítico superior, y además sobre la base genética molecular se sabe que Australia se pobló 40000 años a.C., mientras que América se puebla entre los 35000 y 30000 años a.C.

Sobre el poblamiento de América

La Prehistoria de América es más corta que en cualquiera de los otros continentes y sus comienzos aún no están muy claros. Los EEUU, a nivel de su agencia de investigación (NSF), está financiando un gran proyecto en las Aleutianas (Siberia y Alaska), este proyecto puede dar mucha luz sobre las etapas iniciales de las primeras corrientes migratorias.

Hay un acuerdo sustancial de la carencia de evidencias del **Homo sapiens arcaico** o tipos de homínidos más tempranos en América.

Se cree que América empezó a poblarse entre los 30000 y 35000 años a.C.

Norte América estuvo durante el Cuaternario sometida a **grandes glaciaciones**, la última llamada **Winsconsin**, estaba cubriendo con bloques de hielo el continente del Atlántico hasta el Pacífico. Esto pudo ser importante para entender porque hubo una dirección migratoria y no otra, ya que se condicionó un paso para el flujo genético que procedía de Asia.

Resumen

La última glaciación (Winsconsin), ocurrió entre los 30000 y 13000 años con un valor modal encontrado en los 18000 años.

La geografía y condiciones ambientales de América y del Norte de Asia influyeron, ya que la migración desde Siberia hasta América se efectuó en unas condiciones muy diferentes a las que hoy se conocen.

Parece existir un acuerdo general de que la primera migración vino desde Siberia hacia Alaska, vía estrecho de Bering, y ello permitió una rápida ocupación del continente entero por los **paleo-indios**.

La migración indo-europea

Sin dudar, tuvo que ver con la modificación del mapa genético actual. Esas poblaciones pueden explicar muchas situaciones de gradientes alélicos.

Desde el punto de vista técnico la Migración tiene tres expresiones que conducen a los mismo:

&Flujo génico.

&Migración.

&Mestizaje.

El **flujo génico**, es el movimiento sistemático y gradual de genes dentro de un área geográfica, y ese movimiento formaría parte del movimiento diario de las personas. Esta situación se da en aquellas unidades geográficas próximas. La probabilidad de ese movimiento es muy grande.

La **migración** se refiere al movimiento de grandes segmentos poblacionales en el momento dado causado por sucesos de tipo bélico o económico: por ejemplo el desarrollo económico de ciertas zonas crea lo que se llama **polos gravitacionales** porque son zonas atractivas para recibir corrientes migratorias.

El **mestizaje** es otra forma de migración, existe mestizaje cuando dos poblaciones con distinta constitución genética se mezclan, siempre que haya un cruzamiento habrá un mestizaje. Sería cuando poblaciones continentales distintas se mezclan, por ejemplo del cruce de negros con europeos obtenemos mulatos.

El interés del flujo génico radica en que explica sucesos de patrones de distribución alélica en una población.

A través del flujo génico se puede detectar gradientes o **distribuciones clinales** de alelos, la migración a través del flujo génico no exige que haya desplazamiento a largas distancias, basta con el desplazamiento de núcleos demográficos próximos.

Los gradientes o distribuciones clinales serían alelos que expresan distribuciones en sentido positivo o negativo, por ejemplo el grupo sanguíneo B es negativo porque disminuye desde el Este hacia el Oeste.

E _____! W

qB ! qB!

Por tanto, los europeos atlánticos son lo que menos grupos B portan, parece que la causa es por migraciones indo europeas. El alelo B es el más raro en cualquier población mundial y esta representatividad se cree que es debida a que fue el último gen alélico que apareció en la historia evolutiva humana dentro del locus ABO.

Las implicaciones de migraciones o efectos biológicos pueden establecer varios supuestos.

A priori tenemos que saber de que tipo de población estamos hablando:

&A larga distancia

&A corta distancia.

Las migraciones **a larga distancia** aseguran que las poblaciones que pueden potencialmente cruzarse tengan unas constancias genéticas distintas y por tanto la distancia genética que separa a esa población migrante de la receptora tendría que ser grande, próxima a uno.

Las migraciones a corta distancia forman parte del flujo génico. Las implicaciones biológicas son pequeñas, lo que conduce a pensar que el parentesco genético entre poblaciones geográficamente próximas tiene que ser elevado, puesto que a lo largo de la historia tiene que haber flujo de individuos en una u otra dirección.

Las implicaciones de las migraciones a larga distancia pueden ser notables porque si hay cruzamiento pueden modificar la estructura genética de la población receptora.

Las migraciones también tiene dos conceptos asociados a su dinámica migratoria:

Poblaciones recipientes ! Polos gravitacionales. Están sometidas o admiten esas presiones demográficas puesto que su tamaño poblacional se incrementa debido a la fracción enorme de la población migrante. Por

ejemplo Bizkaia y Gipuzkoa, esta última con 2000 km² tiene una densidad de 280 habitantes/Km², donde el 30% son inmigrantes.

Poblaciones fuente ! Son las que aportan esa población. Por ejemplo Soria, Extremadura... La población que se queda se envejece.

28/02/00

Las migraciones a larga distancia son normalmente masivas y pueden provocar algún tipo de alteración genética en la población huésped.

El movimiento migratorio puede dividirse en:

&Gravitacional ! Cuando una población de gran tamaño reviste algún atractivo para los migrantes, como una mejora económica debido a su industrialización.

&Difuso ! Forma parte de la movilidad diaria de las personas y se desencadena de manera recurrente entre poblaciones geográficamente cercanas.

Componentes del movimiento marital

El anteriormente citado movimiento difuso es un componente del marital. Pero también intervienen otros factores:

Intensidad

Distancia

Orientación

Sentido

Los dos primeros son los más representativos, mientras que los dos último no tienen ese peso específico.

Se refiere a los tantos por ciento de **endogamia** o **exogamia** que define a una unidad demográfica dada. La exogamia puede entenderse de dos formas, la mas directa sería la de decir que es el tanto por ciento de parejas que no son naturales del sitio donde residen, o también el tanto por ciento de parejas en las que alguno de los cónyuges no pertenece a la región donde residen. Ese valor siempre se refiere al número de parejas de una unidad geográfica dada.

Los descendientes de parejas migrantes son potenciales de cruzarse con elementos de la población huésped.

La exogamia sería una forma de expresar la movilidad marital. La endogamia es la cara opuesta de la exogamia, es el tanto de individuos en la que los dos elementos de la pareja son naturales del mismo sitio, es este tipo el que se analiza cuando se intenta evaluar la movilidad marital.

En términos genéticos la exogamia siempre te indica un enriquecimiento biológico (genético), de una población, mientras que la endogamia indica un empobrecimiento del "pool" genético de esa población.

Estos dos parámetros pueden referirse a la estructura marital, pero también a los individuos que integran esa unidad demográfica.

Estos parámetros pueden ser analizados a dos niveles:

&Transversal ! Cuando el investigador intenta evaluar los patrones de variación a través del tiempo (actual o histórico) y estaría analizando variaciones seculares.

La endogamia en poblaciones modernas y occidentales ha disminuido de manera sensible y esto es debido a la movilidad de la población como un todo.

&Jerárquica ! Cuando el investigador utiliza distintas amplitudes en sus unidades geográficas problema. Depende de la condición poblacional.

El movimiento marital puede también ser expresado a través de:

Una exogamia matrilocal ! Cuando el esposo se desplaza hacia el lugar de residencia de la mujer.

Una exogamia virilocal ! Es cuando la que se desplaza es la mujer al lugar de origen del marido.

En áreas urbanas no hay fronteras precisas, sin embargo, la exogamia virilocal sería la propia de zonas urbanas.

&Distancia

Los efectos biológicos se incrementan a medida que la distancia de los lugares de nacimiento de los cónyuges aumenta, esto es porque la identidad genética tiene que ser más pequeña.

Las distancias entre los lugares de nacimiento también es un indicador importante a la hora de establecer inferencias genéticas.

El empobrecimiento genético tiene que ser elevado, esto se traduce en una elevada dosis de homocigosis. La probabilidad de consanguinidad en una población con distancias maritales pequeñas tiene que ser grande. Las distancias maritales pueden expresarse de distintas maneras y se cuantifican también de diferentes formas:

Coordenadas geográficas entre las distintas entidades de poblaciones ! Son los elementos claves para obtener distancias maritales entre lugares de nacimiento. Pueden ser transformadas en distancias y el error es mucho menor. El grado de afinamiento es bastante logrado. Usualmente se ha venido utilizando la distancia mínima a través de la ruta que conecta esas poblaciones que pueden ser incluso atajos y líneas rectas que son registrados.

Existen varias formas de medir distancias:

- ° Distancia marital propiamente dicha (entre esposos).
- ° Distancia entre padre–hijo.
- ° Distancia madre–hijo.
- ° Media de la distancia entre padre– media hijo.

Generalmente, se utilizan la primera y la última. Las distancias maritales sobre todo las procedentes del medio rural son modelos de una gran **leptocurtosis** y una gran asimetría. En este caso el valor modal de la curva está próximo a cero y desplazada hacia la derecha.

El valor modal de estas curvas va a coincidir con la clase 0 o la clase 0–5 Km. Ese kilómetro cero indicará una endogamia muy fuerte cuando el tanto por ciento de parejas de esa clase supera el valor umbral del 50%.

Las distribuciones varían cuando se trata de evaluar el movimiento virilocal y matrilocal, éste último presenta curvas más aplanadas, ya que es la mujer la que se desplaza.

En el medio urbano las curvas de distancias maritales pueden ser pensadas con leptocurtosis, pero mucho más atenuadas que en el medio rural.

Evaluación del grado de mestizaje de una población

Cuando se habla de migración dijimos que no basta simplemente con que los individuos se desplacen físicamente, sino que es necesario que la población migrante se mezcle con la receptora. Cuando se habla de efectos biológicos de la migración hay que ver dos cuestiones esenciales:

&Que haya mezcla

&Evaluar la distancia geográfica

La mezcla puede ser entre poblaciones o individuos que tengan composiciones genéticas o también de genomas similares entre poblaciones que habitan un mismo continente. Sin embargo, esa mezcla puede conllevar que las poblaciones que se hibridan tengan composiciones genéticas distintivas como consecuencia de su propia historia evolutiva: MESTIZAJE.

Este tiene dos expresiones:

&Que la mezcla produzca un cambio genético sensible, y por consiguiente la generación F1 es la población híbrida, y sería nueva, es decir, no se parece ni a una ni a otra de las parentales. Cuando esto es así estamos asumiendo que las mezclas son recurrentes, y además con la misma intensidad en ambas direcciones.

El flujo de genes se ha verificado con la misma intensidad. Esto sería bastante irreal hablando de la población humana

&La segunda expresión es cuando existe mezcla, pero esta es baja y generalmente unidireccional. Cuando estamos frente a esta versión podemos entender que la población huésped está recibiendo un flujo de genes, provocada por la población inmigrante, que introduce nuevos genes que la población huésped no tenía. Esto es lo que se admite que sucede con la población de americanos negros. Ésta es una población híbrida. Procede del cruzamiento de africanos negros con americanos blancos de origen europeo. La mezcla empieza a desarrollarse a finales del siglo XVII, cuando la población negra del Africa Subsahariana fueron llevados en condición de esclavos.

Desde los años 50 se empiezan a desarrollar trabajos de investigación sobre que tasa de genes blancos se están introduciendo por generación en la población negra.

Fue **Berinstein** en 1953, quien publica las tasas de mestizaje, dijo que si teníamos una población integrada por **m** individuos con una frecuencia de alelos q , y otra población con un número de individuos **(1–m)**, y frecuencia q_0 , si hay flujo génico, y es la **población A** la que lo emite hacia **B**, llegará un momento en que **B** varía la frecuencia de su alelo q_0 , hasta llegar a un nivel de equilibrio respecto a la frecuencia del alelo de la **población A**.

Para calcular la frecuencia del alelo en una generación, suponiendo que ha habido mezcla entre A y B:

$$q_1 = m q_m + q_0 (1 - m)$$

$$q_1 = m q_m + q_0 - q_0 m$$

$$q_1 - q_0 = m (q_m - q_0)$$

q , tendrá una magnitud variable dependiendo de la mezcla. Por tanto la tasa de mestizaje es el tanto por ciento de genes de la población A, que hay sustituido en el pool de la población B otros genes.

Este planteamiento es el que se ajusta a la población americana negra. Este modelo ha recibido bastantes críticas porque admite en su fórmula frecuencias alélicas en negros y en blancos.

q_0 = es la frecuencia de un alelo en la población negra africana.

q_m = Es la frecuencia del alelo q en poblaciones europeas

q_1 = Es la frecuencia del alelo q en americanos negros.

Esto presume que las frecuencias alélicas en estos 200 y pico años no ha podido variar o estar sometidas a ningún cambio, y eso es una imprecisión porque en realidad si que ha podido haber variación.

No basta con utilizar cualquier marcador, sino que hay que utilizar aquellos que tengan diferencias notables entre las poblaciones parentales y marcar la frontera ente lo que es y no distante. Hay dos tipos de marcadores en los que se ha podido analizar la tasa de mestizaje:

El grupo sanguíneo Duffy

El sistema Rh, existe una asociación alélica o un alotipo denominado (cDe, R0).

(cDe) ! Es una asociación alélica porque el factor Rh está controlado por genes ligados entre sí. Este alotipo aparece con bastante frecuencia en negros, mientras que en europeos el alotipo oscila en un rango del 2 al 3%. Si hay una mezcla yo puedo evaluarla con estos marcadores.

El **marcador Duffy** es un grupo sanguíneo menor, no produce rechazos, tiene 3 alelos en su locus: Fya / Fyb/Fy. El Fy es amorfo, no se le conoce producto alguno. Este alelo es el que se utiliza como marcador de poblaciones negras africanas.

El Fya y el Fyb son los más representados en los europeos . La presencia de genes europeos Fya y Fyb en americanas negros varía de acuerdo a los estados que se están analizando, ya que no se distribuyen de manera homogénea.

Cuando uno analiza el mestizaje se obtiene un valor ! $m = 0'50$, esta es la proporción de genes que han sido introducidos desde la fracción de población de americanos blancos. Hay que evaluar el tiempo de asentamiento.

El portar el alelo Fy hace a esos individuos resistentes a la infección por malaria.

29/02/00

Otra cuestión importante es como la población está estructurada y hay que tener en cuenta el número de subpoblaciones que se pueden distinguir. A nivel evolutivo forman núcleos definidos por las estructuras maritales.

La urbanización provoca niveles de movilización que pueden ocasionar auténticas revoluciones genéticas.

En general, las poblaciones humanas están definidas por su tamaño efectivo, características genéticas y por su historia evolutiva.

El delimitar estos factores siempre implica un grado de ambigüedad, lo que es inherente al concepto de población.

Significado del parámetro F_{st} de Wright

Uno de los efectos biológicos de la migración es el de introducir variabilidad genética dentro de una población. Sin embargo, de manera paralela no basta con la importancia de la migración, es decir, con el número de individuos, sino el número de nuevos genes que se incorporan al patrimonio genético de esa población receptora. Cuando se relacionan migración y genética, hay que pensar que para que esos dos términos se interrelacionen tiene que haber mezcla.

Se han ideado desde los años 50 unos modelos teóricos de migración que han intentado moderar esos efectos biológicos del movimiento poblacional. Esos modelos tienen dos objetivos:

Evaluar la intensidad de ese movimiento migratorio

Analizar la variación genética entre y dentro de las poblaciones.

Para evaluar o cuantificar estos dos objetivos es necesario conocer diversos parámetros; estos son:

En primer lugar: el tamaño efectivo de la población.

En segundo lugar: el coeficiente de "inbreeding".

En tercer lugar: la variación o diversidad genética.

&**Tamaño** ! En un primer nivel se define como el tamaño de una población teórica. A un segundo nivel de definición: Tamaño que efectivamente tiene que tener una población para que aporte el mismo número de descendientes a la generación siguiente. El **tamaño efectivo** se deduce desde otro tipo de tamaño de población: El **tamaño real**, por tanto, a priori, no se puede estimar el tamaño efectivo, sino que conociendo el real a través de fórmulas algebraicas conocemos el efectivo.

El tamaño real es el de la población que se encuentra en edad reproductora y es el segmento poblacional biológicamente activo, y que además potencialmente puede aportar descendientes en número variable a la generación siguiente. El tamaño real se supone que no está en condiciones de equilibrio **Hardy-Weinberg**.

El tamaño real lo comprenden los individuos en edad reproductora, pero no todas las personas en esta condición tienen hijos, y las que los tienen no tienen el mismo número, por eso esa población no estaría en condiciones genéticas ideales.

Se sabe que el tamaño efectivo de una población general oscila entre $N/2$ y $N/4$, es decir, entre el tamaño demográfico dividido por dos o por cuatro, y hay un consenso entre los genéticos de decir que el tamaño promedio se puede asumir como $N/3$. Por tanto, existe al menos viviendo en una misma población tres generaciones: Prerreproductiva, reproductiva (tamaño real), postreproductiva.

&**Coefficiente de inbreeding (F)** ! El coeficiente F de una población general es la probabilidad de homocigosis por descendencia en un individuo tomado al azar dentro de esa población. Esto significa que ese

individuo que estoy relacionado con una probabilidad de homocigosis **aa** sea descendiente de padres en los que ambos tengan una relación de parentesco genético. Por tanto, cuando se habla de F se puede referir a dos cosas:

Individuo tomado al azar.

Un individuo descendiente de una estructura marital consanguínea.

Las poblaciones no se distribuyen de manera homogénea, sino que estas se agrupan en entidades de población o en núcleos que están separadas una distancia X, y esa distancia X está lejos de ser simétrica.

Las distancias geográficas son normalmente variable. Cuando tenemos esas poblaciones ubicadas en un territorio de extensión relativamente pequeña se le denomina **Agrupamiento poblacional** o **Cluster**.

Las poblaciones agrupadas están definidas cada una de ellas desde el punto de vista genético y esa definición está justificada por su historia evolutiva, y esta lo ha hecho a través de su estructura marital.

Cuando se intenta establecer los efectos biológicos de la subdivisión geográfica se deben establecer análisis genéticos de diferentes niveles porque cada subpoblación estaría definida por un coeficiente de inbreeding (F).

Pero ese coeficiente puede ser diferente entre subpoblaciones, y además hay que establecer también la precisión de que dentro de cada subdivisión puede haber individuos con distinto coeficiente. Si esto es así, asumimos que F puede tener distintas expresiones y por tanto, se puede señalar que F tiene distintos componentes:

FIS

FST

FIT.

! Sería el individuo tomado al azar dentro de una subpoblación para el que se intenta evaluar esa probabilidad de homocigosis.

&**S** ! Subdivisión poblacional bajo análisis o estudio

&**T** ! Totalidad de ese cluster o agrupamiento.

&**FIS** ! Se refiere a la probabilidad de homocigosis del individuo I relativo a la subpoblación a la cual pertenece.

&**FIT** ! Concierne al inbreeding del individuo I relativo a la población total de ese cluster.

&**FST** ! Sería denominado técnicamente como coeficiente de fijación de Wright, y sería también definido como el inbreeding de la subpoblación X relativo a la población total. Mide la diversidad genética entre poblaciones, por tanto lógicamente depende de los niveles de inbreeding que hay entre las subpoblaciones que forman parte de ese agrupamiento.

Desde el punto de vista de su formulación:

FST = __

p.q

Donde s^2 es la varianza entre las poblaciones, y p y q representan la media de los alelos.

El FST puede alcanzar un equilibrio que se manifiesta a través de la siguiente fórmula:

$$F_{ST} = 1 / (1 + 4N_e m)$$

p.q

Esa formulación no la ideó Wright, sino un sueco llamado Wahlund: Principio de Wahlund.

La varianza de esos alelos entre poblaciones depende del tamaño efectivo medio y de la tasa de migración y esa tasa se pone como m (tasa efectiva de migración ! número de personas que están en periodo reproductor).

1/03/00

El FST es el grado de diversidad genética interpoblacional como consecuencia de subdivisión de la población.

Se conocen bastantes modelos de migración, pero hay que retener 3 que son los que han marcado la historia de conocer la diversidad.

Modelo isla o de Wright ! Es el que primero se formula y corresponde lógicamente a la formulación de este genetista. Se basa en que las poblaciones se relacionan genéticamente independientemente de su distancia geográfica.

Modelo discontinuo ! También se le conoce como modelo a saltos, y en términos anglosajones como "Stipping–stone". Fue ideado por los profesores **Weiss** (americano) y **Kimura** (japonés), en 1964. Tiene dos versiones, con dos niveles de complejidad:

&Stipping–stone o modelo lineal: Suponemos una población más o menos localizada topológicamente sobre una línea, que van intercambiando por generación elementos poblacionales: $m/2$ y siempre de manera recurrente. En primer lugar cada población no sólo intercambia elementos con poblaciones adyacentes, sino que la probabilidad de hacerlo aumenta al disminuir la distancia que las separa. Cada población genera una cantidad de elementos $(1-m)$, por generación.

&Stipping–stone o modelo bidimensional: Las poblaciones no se pueden admitir sólo en la línea, sino que están dispuestas geográficamente a modo de red: "Population net work". Este modelo sería más realista que el anterior.

La distancia del método Stipping–stone es que introducen la distancia geográfica.

Modelo de conocimiento de vecindad ! Asume que hay un flujo de genes difuso continuo por generación entre unidades vecinas que se manifiesta más intensamente que entre poblaciones más alejadas. Se acepta que hay un radio marital entre 15 y 20 kilómetros, por tanto, toda unidad demográfica que esté bajo ese radio se puede considerar como vecindad.

Modelo de aislamiento por distancia ! Se empieza a utilizar en 1968, y hoy en día es utilizado intensamente. Fue postulado en **Gustavo Malecot**. La importancia de la distancia en este modelo es más crítica que en el modelo de Kimura, ya que aquí se dice que el parentesco genético poblacional (F_{ST}) disminuye con la distancia geográfica, es decir, la probabilidad de entidad e identidad entre poblaciones se hace mayor cuando la distancia se va haciendo menor.

La selección natural como factor macroevolutivo

Fitness Darwiniano ! Es la medida de la Selección Natural y será definido como la medida cuantitativa de la capacidad reproductora de un genotipo, este término también se le conoce con el nombre de valor adaptativo, y se designa con la letra W, que tiene unos valores de rango entre 0 y 1.

Se puede interrelacionar el valor adaptativo con el coeficiente de selección natural a través de una fórmula:

$$W = 1 - S$$

El fitness de un genotipo puede ser definido de dos maneras:

&En el contexto de que la constitución genética de una población reduce la probabilidad de que sobreviva a la edad reproductora, es lo que se denomina viabilidad, que hay que asociar con genotipos afectados por alelos mutantes y deletéreos.

&La constitución genética de ese genotipo también puede descender la reproductividad en términos de descendencia. Hay genotipos que se reproducen de manera más baja en relación a otros que son más exitosos reproductivamente hablando.

Concepto de coeficiente de selección y valor adaptativo

El valor adaptativo se expresa desde el punto de vista genético evolutivo a través de una mortalidad diferencial y de una fertilidad diferencial que no son excluyentes.

La mortalidad diferencial siempre es prerreproductora, la fertilidad diferencial siempre es un término conceptualizado bajo el punto de vista de descendientes nacidos vivos.

Cuando se habla del valor adaptativo hay que tener en cuenta las diferencias en las condiciones reproductoras, hay que observar las causadas por motivaciones de tipo genético que son las que pueden ocasionar un cambio evolutivo.

Las clases de selección natural como fenómeno o proceso macroevolutivo se pueden aplicar tanto a caracteres cualitativos como cuantitativos.

Cualitativos ! Controlados por un tipo de herencia simple, rasgos discretos. Tienen un modo de transmisión muy sencillo. Son todos los caracteres que tenemos que conocer como polimórficos y que corresponderían a los marcadores albergados en el tejido sanguíneo.

Cuantitativos ! Son caracteres denominados poligénicos y que además también pueden afectar unos factores sobre la expresividad del genotipo. También se debe pensar que los **n** loci implicados en la transmisión hereditaria de ese rasgo estarían supuestamente ocupados por un número variable de alelos.

Tipos de selección

Corresponden a esas dos categorías. La mayor parte de los modelos ideados en la genética de poblaciones están soportados por rasgos mendelianos. Son pocos los modelos asentados sobre rasgos poligénicos debido a la complejidad.

Las formas de selección natural basadas en caracteres cualitativos son básicamente dos:

Selección estabilizante

Es la que va manteniendo de generación en generación la condición de la diversidad genética que caracteriza a esa población dada. La selección natural se basa en que estamos frente a un locus autosómico dialéctico y que a partir de la segregación de ese locus se obtienen tres genotipos diferentes. Según la selección estabilizante el único genotipo ventajoso de esos tres es sin duda el heterocigoto en relación con los homocigotos extremos.

Selección unidireccional o disruptiva

Son dos términos en los que subyace el calificativo de desestabilizante y es que puede ocurrir que haya un alelo que vaya sustituyendo a otro de manera recurrente y de generación en generación. Se va provocando la sustitución de un alelo a otro, el que sustituye proporciona un mayor valor adaptativo al genotipo que porta.

Se puede decir que una selección es disruptiva cuando existe ventaja de un homocigoto.

Podemos decir que la selección estabilizante conduce a una situación genética de interés, pero también la disruptiva conduce a otra situación.

La selección estabilizante es la encargada del mantenimiento de polimorfismos equilibrados o balanceantes. Lo que hace es mantener el *status quo* de una población.

La selección disruptiva provoca situaciones de polimorfismo inestables. Desvía la composición genética hacia una dirección.

2/03/00

Los efectos de la Selección natural tienen como consecuencia eliminar los genotipos exitosos, por tanto, esos genotipos deben estar portando algún alelo mutante que les confiere esa desventaja. La selección natural en este contexto nunca actuaría sola, sino siempre de manera conjunta con el proceso mutacional. Normalmente se alcanza un equilibrio entre selección y mutación. La cinética tiene su fundamento, pero con consecuencias biológicas.

Cuando hay un equilibrio significa que si surgen alelos mutantes en una población dada, la selección natural se encarga de eliminarlos, y por tanto, si no hay otro efecto ambiental los caracteres bajo esta cinética nunca alcanzarían el valor de 0'01.

Cuando hay alguna condición ambiental que favorece la supervivencia de genotipos mutantes se puede llegar a la situación de que alelos mutantes, no sólo persistan, sino que superen sus frecuencias por encima del umbral del polimorfismo.

Un ejemplo sería el del gen de la **Siclemia** ! Modificación que se produce en los glóbulos rojos, se produce un cambio de hemoglobina **A** a hemoglobina **S**, que es anormal. En la condición de homocigosis **SS**, se produce la muerte temprana del individuo, o en los aledaños del nacimiento. Cuando encontramos heterocigotos **AS**, estos persisten y se reproducen más exitosamente respecto a los individuos **AA**, en áreas endémicas de malaria.

Selección en contra de alelos recesivos, dominantes y ligados al cromosoma X.

En términos de genética de poblaciones hoy se barajan tres modelos que explican la cinética del equilibrio **Selección–Mutación**, para las condiciones de dominancia y recesividad en cromosomas autosómicos, y para los ligados al cromosoma X. Existen tres modelos de complejidad superior. Los modelos están basados en que la población se encuentra en equilibrio de **Hardy–Weinberg**, lo que supone varias cosas:

&Estaríamos tratando con poblaciones de tamaño demográfico grande.

&Habría panmixia, es decir, se producen matrimonios al azar.

&Las generaciones no son solapantes

&No habría efectos dominantes de ningún proceso evolutivo.

Todo esto conduce a pensar en una población bajo condiciones absolutamente ideales o teóricas, ya que las poblaciones humanas están lejos de cumplir ninguno de los apartados.

De la selección natural sabemos que actúa normalmente después de la producción de cigotos, es decir, después de la fecundación. Por tanto, la producción de gametos da lugar a la producción de cigotos; esta producción de cigotos produce consecuentemente una supervivencia de los individuos, y esta apelación es un centro de importancia biológica ! **Probabilidad de los cigotos de alcanzar la edad reproductora, o lo que es lo mismo, de alcanzar la madurez sexual.**

En definitiva, la selección natural actuaría después de la producción de cigotos. Se estima en términos de fertilidad diferencial o de mortalidad prerreproductiva. Por tanto, la madurez sexual sería una etapa clave.

Modelo teórico de Mutación–Selección para alelos recesivos

Tenemos un locus autosómico dialélico, vamos a suponer que el alelo "a" es deletéreo. Los genotipos que se forman de ese locus autosómico serían AA, Aa y aa.

El único genotipo en desventaja selectiva, en términos de fertilidad disminuída sería el aa, y el Aa tiene que ser del mismo éxito biológico que el AA, ya que la recesividad es completa.

El fitness de esos genotipos puede medirse de dos maneras:

- ° En términos absolutos
- ° En términos relativos

De manera usual se utiliza el fitness en términos relativos, uno siempre se refiere al genotipo control, que es el más exitoso biológicamente hablando, entonces, a priori, el más viable será el AA, aunque admitamos que el Aa tenga una fertilidad equiparable

El fitness es la medida total de la selección natural, y por tanto, decimos que el primer genotipo tendrá el valor de 1, el segundo como es equiparable también será 1, y el tercero será de $(1 - S)$.

También vamos a ver las frecuencias genotípicas en términos de probabilidad antes y después de que actúe la selección natural.

GENOTIPOS	FITNESS	FR.ANTES SN	FR.DESPUÉS SN.
AA	$W_{AA}/W_{AA} = 1$	p^2	$p^2 \times 1 = p^2$
Aa	$W_{Aa} / W_{AA} = 1$	$2 pq$	$2 pq \times 1 = 2pq$
aa	$W_{aa} / W_{AA} = 1 - S$	q^2	$q^2 (1 - S)$

Las frecuencias genotípicas después de la selección serían iguales a:

$$p^2 + 2pq + q^2 (1 - S) = p^2 + 2pq + q^2 - q^2S = (p+q)^2 - q^2S \quad \mathbf{1 - q^2S}$$

Las frecuencias después de la selección natural serán, para alelos recesivos $1 - q^2S$, lo que significa que:

Los genotipos deletéreos aa verían disminuido su valor adaptativo en $1 - Sq^2$.

El número de individuos o de genotipos aa que se eliminan por selección en cada generación siempre vendría dado por la cantidad de $1 - Sq^2$.

El objetivo es llegar a cuantificar cual es la frecuencia del alelo q en el equilibrio Selección–Mutación. Por generación habría una cantidad p genes A que mutan hacia a. Por tanto, se puede señalar que el número de genotipos aa que se eliminan por generación, se debe neutralizar con la producción de nuevos alelos mutantes que den lugar de nuevo a la presencia de genotipos aa.

$$Sq^2 = p$$

$$Sq^2 = (1-q) \quad ! Sq^2 = - q.$$

Podemos eliminar q porque la tasa de mutación en poblaciones es muy pequeña (10^{-4} a 10^{-7}), o sea que tiende a cero. La probabilidad de que aparezcan genes aa por presión mutacional también tendería a cero.

Entonces $q_e = \mu / S$

Modelo teórico para alelos dominantes

Aquí tenemos también un locus dialélico, donde A es deletéreo. Los tres genotipos posibles son: AA, Aa y aa, donde dos de ellos estarían en desventaja (AA y Aa), ya que la dominancia tendría expresividad completa.

En términos biológicos se espera que los genotipos afectados con el alelo deletéreo dominante sean los **Aa**, esto se explica porque el proceso de la mutación es un hecho teóricamente posible, pero realmente es improbable, y todavía sería más improbable que los dos alelos mutaran en la misma condición.

En el modelo teórico que conduce a la formulación del alelo p en equilibrio, sólo consideramos los genotipos **aa** y **Aa**.

GENOTIPOS	FITNESS	FR.ANTES SN.	FR.DESPUÉS SN.
aa	$W_{aa}/W_{aa} = 1$	$1 - 2p$	$1 - 2p$
Aa	$W_{Aa}/W_{aa} = 1 - S$	$2p$	$2p(1 - S)$

En realidad las frecuencias antes de que actuase la Selección Natural serían para el genotipo **aa: q^2** , y para el **Aa: $2pq$** , pero se convierten en lo de la tabla por motivos de formulación.

Entonces, las frecuencias genotípicas después de la Selección serían:

$$(1 - 2p) + 2p(1 - S) = 1 - 2p + 2p - 2pS = 1 - 2pS$$

Esto quiere decir que los individuos heterocigotos verían disminuido su valor adaptativo en la cantidad $1 - 2pS$.

El número de alelos A que se eliminan intergeneracionalmente será $1/2 \cdot 2pS = pS$, esta cantidad es la que necesariamente se tiene que equilibrar con los nuevos alelos que aparecen por tasa mutacional.

$P_s =$

$p_e = \mu / S$

Modelo para alelos ligados al cromosoma X.

Supongamos un gen ligado al cromosoma X y recesivo, el alelo x' es deletéreo. En este caso tenemos que comparar los dos sexos por separado, los genotipos que se formarían serían los siguientes:

MACHOS	HEMBRAS
XY	XX
x'Y	Xx'
	x'x'

Ahora vamos a ver cuales son los fitness y las frecuencias de los genotipos bajo equilibrio Hardy–Weinberg:

XX	p ² q
Xx'	2pq
x'x'	q ²
XY	p
x'Y	q

La desventaja selectiva en el caso de los varones vendría dada en una cantidad de $(1 - S)q$, y además la cantidad de genotipos que se elimina por generación sería Sq .

En las mujeres la cantidad de genotipos que se eliminan sería Sq^2 , por tanto, si esto es viable podemos señalar que:

$$Sq^2 + Sq = 3$$

Para efectos de la formulación también es necesario saber que el miembro Sq^2 puede ser eliminarse tranquilamente ya que la frecuencia de ocurrencia es muy pequeña, entonces:

$$Sq = 3$$

$$qe = 3 / S$$

Ejemplos en la especie humana

Está demostrado que existen más caracteres ligados al carácter X más de lo que se creía, pero con comportamiento polimórfico:

! Técnicamente se conoce con el nombre de discromotopsia. Tiene una incidencia en la población moderna occidental del 6%, mientras que en las poblaciones indígenas es del orden del 1%, esto se explica por la relajación de la Selección. Además la baja frecuencia de daltónicos en poblaciones primitivas es consecuencia de que la falta de sensibilidad para los colores rojo, verde o una combinación intermedia les confiere desventaja en términos de supervivencia.

&**Glucosa 6–fosfatodeshidrogenasa** ! es una enzima que forma parte del mantenimiento de la membrana eritrocitaria. Hay alelos que producen niveles bajos de esta encima:

° GdA– : Aparece como marcador en africanos negros.

° GdB– : Aparece en poblaciones mediterráneas.

Hay más de 100 variantes de alelos deficientes.

&**Xg** ! Es el último grupo sanguíneo que ha sido descubierto en el genoma humano (1965). Se utiliza mucho en genética humana (médica). Está ligado al cromosoma X, y con el se puede detectar el origen de aneuploidias que aparecen en hijos de padres normales.

6/03/00

Deriva genética y aislamiento reproductor

Muestreo gamético: Se produce un número infinito de gametos, de los cuales sólo unos pocos son fecundados.

Si una población tiene un tamaño infinito, no ocurren procesos mutacionales, no hay inmigración, todas las frecuencias se mantienen constantes, entonces las frecuencias genotípicas seguirán la ley de equilibrio de Hardy-Weinberg.

Pero esas poblaciones de tamaño infinito no existen, tienen unos efectivos limitados, entonces se dará el muestreo gamético, sólo una pequeña parte de los gametos será fertilizada, ese muestreo aleatorio no tiene porque ser representativo de los gametos producidos anteriormente.

Este efecto es la base de la **deriva genética aleatoria**. Es, por tanto, imprevisible.

Serán tanto más apreciables cuanto más pequeño sea el tamaño de la población. El principal efecto de la deriva es la pérdida de variabilidad. Cada una de las distintas presiones evolutivas tiene un efecto, por ejemplo el de la mutación es contrario al de la deriva.

Con la deriva alelos nuevos que aparecen por mutación pueden desaparecer. La selección también reduce la variabilidad, sin embargo, la selección es previsible.

Por otra parte, la deriva aumenta la heterogeneidad entre las poblaciones: en una población puede estar fijándose un alelo "a", y en otra el "A". Esto depende del tamaño poblacional.

Al cabo de un número infinito de generaciones la frecuencia terminará siendo necesariamente 0 ó 1. Estos procesos afectarán más claramente a las poblaciones humanas cuando son de pequeño tamaño, pero existen dos sucesos más representativos:

&**Efecto fundador** ! Es cuando un grupo se separa y una de las partes funda una nueva colonia. Si tiene éxito dará lugar a nuevas generaciones. Un ejemplo es el de los **Amish**; estos se originaron en lo que hoy es Alemania, fueron perseguidos y se instalaron en EEUU.

En los Amish de Ohio es frecuente la fibrosis quística: hay un afectado por cada 569 nacidos. En los de Pennsylvania, es frecuente el síndrome de Ellis Van Creveld, que es un tipo de enanismo asociado a polidactilia, malformaciones cardíacas...no es letal, pero la esperanza de vida es menor de lo normal.

Otro caso particular es el la **isla de Tristan de Cunha**, aquí se instaló una guarnición inglesa para vigilar el exilio de Napoleón en la isla de Santa Elena hasta que este murió. Pero no todos los soldados se marcharon y se fundó una colonia que ha continuado hasta la actualidad (300 habitantes). Ha sido como tener un laboratorio natural del que se realizaron numerosos estudios: se vio que había una elevada frecuencia de la malformación del meñique: Clinodactilia. También se encuentra un alelo de G6PD, hay locis monomórficos: transferrinas, fosfoglucomutasa, adenilato quinasa. Estas son causas del efecto fundador.

&Efecto cuello de botella ! En este caso por alguna causa puede darse una disminución drástica de la población durante un tiempo limitado, durante ese tiempo pueden darse casos de muestreo genético que alteren la frecuencia. Esto puede ocurrir después de una guerra. Un ejemplo claro fue el que sucedió después de la guerra de los 30 años.

Otro es el de la **isla de Pingetap**: entre 1780 y 1790 un tifón asoló la isla de modo que la población quedó reducida a 9 varones y algunas mujeres. Es frecuente la presencia de un alelo que provoca la ceguera para los colores, aparece entre el 4 y el 10% de la población, por lo que es muy probable que el alelo fuese portado por alguno de los supervivientes al tifón.

Puede decirse que en cualquier generación el valor medio de las frecuencias génicas no varía: Si partimos de una frecuencia genética dada, se espera que la frecuencia se mantenga en la próxima generación con una probabilidad alta.

Dado un grupo poblacional en el que todos presentan una misma genética inicial para un alelo dado, al cabo de una serie de generaciones la frecuencia génica promedio esperada es la frecuencia génica de partida.

Cuanto mayor sea el número de poblaciones más estable será el valor promedio. Al cabo del tiempo todas las frecuencias génicas en todas las poblaciones acabarán siendo 0 ó 1. Podemos predecir con que frecuencia quedará fijada.

La proporción fijada de poblaciones en la que un alelo se fija será la frecuencia génica de partida, así se es 0'5, ese alelo se fijará en la mitad de las poblaciones.

Estima de la varianza estocástica de las frecuencias alélicas

La varianza para un grupo de poblaciones aumenta con el tiempo bajo la acción de la deriva.

Supongamos que en un área geográfica existe "k" poblaciones con diferentes frecuencias génicas, cada una de ellas en equilibrio Hardy–Weinberg. Consideramos un locus dialélico: A/a, con frecuencias p y q.

$$p = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K p_i$$

K

$$\text{La varianza será } p = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K p_i^2 - p^2$$

K

$$\text{La frecuencia promedio de heterocigotos será : } H = \frac{2}{K} \sum_{i=1}^K p_i q_i = 2 \left(\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K p_i q_i - p q \right)$$

k k k

$$H = 2 \left(\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K p_i q_i - p q \right) = 2 \left(\frac{1}{K} \sum_{i=1}^K p_i q_i - p q \right)$$

K

$$H = 2pq \left(1 - \frac{1}{K} \right)$$

Pq

Siempre vamos a tener un valor menor o igual que el esperado.

pq es el valor máximo de la varianza. La pérdida de homocigotos ocurre por un factor que va de cero a uno.

A esto se le llama **Varianza estandarizada de las frecuencias génicas o varianza de Wahlund**: Nos describe la que ahora se llama efecto Wahlund que consiste en la pérdida de heterocigosis por actuación de deriva.

7/03/00

Puede demostrarse que la varianza de Wahlund aumenta con el tiempo:

$$p \equiv 1 - (1 - 1/2N)t$$

$p \cdot q$

Además también depende de N , que es el tamaño poblacional. Teniendo en cuenta ambas variables la varianza nos sirve para estudiar los procesos de diferenciación en las poblaciones humanas.

Hay loci selectivamente neutros, sobre todo aquellos que no codifiquen para ninguna proteína. Pero si queremos que las conclusiones se ajusten a la realidad necesitamos conocer el tamaño de la población.

Concepto de tamaño real (N_b) y tamaño efectivo (N_e) de una población

Es difícil conocer el tamaño de la población desde un punto de vista teórico. Las poblaciones en equilibrio **Hardy-Weinberg** son de tamaño constante y además no se solapan, esto obviamente no es cierto en las poblaciones humanas. Por eso se ha desarrollado el concepto de tamaño efectivo de la población reproductora.

En las fórmulas anteriores sustituiremos N por N_e . La población efectiva (N_e) se define como: Dada una población real que en cada generación experimenta una determinada acción de la deriva su tamaño efectivo es el que debería tener para que observásemos la misma cantidad de deriva en el caso de que su tamaño fuese constante a lo largo del tiempo con generaciones no solapadas y todos los individuos de cada sexo contribuyendo igualmente en la formación de la progenie.

$N_e = 1/3$ del tamaño censado, aunque los valores pueden oscilar. En todo caso es mucho más fiable utilizar la siguiente fórmula:

$$N_e = \frac{4N - 2}{V_h + 2}$$

$V_h + 2$

Donde N es el número de personas en edad reproductora, y V_h es la varianza de hijos por pareja reproductora. La segunda dificultad consiste en que necesitamos el tamaño real de la población.

Parentesco y consanguinidad humana

Cada uno de nosotros tiene $2n$ antepasados. Existe lo que se llama Pérdida de antepasados, ya que nosotros compartimos un gran número de ellos, todos los individuos de nuestra especie somos consanguíneos. Por eso sólo hablaremos de consanguinidad próxima, que es aquella que se refiere a unas pocas generaciones (hasta un cuarto grado).

8/03/00

Los matrimonios entre parientes tienen interés por la búsqueda selectiva de un cónyuge.

Un individuo consanguíneo tiene una probabilidad más alta de ser homocigoto, lo cual, puede acarrear consecuencias biológicas importantes debido a la presencia de alelos deletéreos.

La consanguinidad no afecta a las frecuencias génicas, sin embargo, si a las frecuencias genotípicas, que es la manifestación de los genes en una población.

Coefficiente de inbreeding y niveles medios en la población general.

Un individuo homocigoto para un locus determinado transporta en sus dos genes homólogos dos alelos físicamente idénticos, se dice que son idénticos por naturaleza y podrán venir de un gen antecesor o de dos mutaciones diferentes. En el primer caso se dice que son alelos idénticos por descendencia.

Coefficiente de parentesco (C)! El coeficiente de parentesco entre dos individuos es la probabilidad de que un gen tomado al azar de uno de ellos sea idéntico por descendencia a un gen tomado al azar del otro para el mismo locus.

Coefficiente de consanguinidad (F) ! Es la probabilidad de que un individuo reciba en un locus dado dos genes idénticos por descendencia. El coeficiente F de un individuo coincide con el coeficiente de sus padres, salvo que haya mutaciones, que se denominan parientes.

Dos individuos están emparentados cuando tenemos un antepasado común, las personas son consanguíneas. Los matrimonios no son consanguíneos, pero si sus descendientes.

Esos coeficientes oscilarán entre 0 y 1. Existe una probabilidad nula de tener alelos idénticos cuando el coeficiente sea cero. Un valor de 1 implica una proporción de homocigosis completa.

Para conocer el coeficiente de parentesco tendremos que saber cuales fueron sus antepasados hasta llegar a los que son comunes, esos son los individuos portadores de los genes a partir de los cuales, por duplicación del ADN se han originado las copias idénticas por descendencia que pueden llegar hasta ambos parientes.

Los antepasados intermedios son los individuos que actúan como transmisores, pueden portar las copias de alelos idénticos por descendencia.

° Vía o línea ! Es el trayecto génico determinado por una serie de personas que transmitido cada una de las copias desde el antepasado común hasta los cónyuges.

° Paso ! Es la transmisión génica entre dos individuos de una línea.

El coeficiente es la probabilidad de que para un locus dado se porten dos alelos idénticos por descendencia. Por ejemplo en la siguiente genealogía el bisabuelo debe transmitir el alelo **A** a su hijo: probabilidad = 1/2.

Dado que ahora el alelo ya está en II.1, la probabilidad de que vaya a III.1 también es de 1/2. Los sucesos están condicionados, por lo tanto se multiplican las probabilidades:

$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$. Para la vía materna se calcula igual, por lo tanto la probabilidad también es de 1/8. También puede ocurrir esto con los otros tres alelos: B, C y D, y eso puede ocurrir de forma independiente. Entonces la probabilidad de que alguno de los alelos llegue a los cónyuges por las dos vías será:

$$1/26 + 1/26 + 1/26 + 1/26 = 1/24.$$

9/03/00

&Coeficiente de consanguinidad ente primos hermanos

Probabilidad de que el descendiente sea AA o BB o CC o DD !

$$1/23 \times 1/23 \times 24 = 1/24 = 1/16$$

&Coeficiente de consanguinidad entre tío/a y sobrino/a (M12) ! 1/23 = 1/8

&Coeficiente de consanguinidad entre tío/a y sobrino/a segundos (M23) ! 1/25= 1/32.

&Coeficiente de consanguinidad entre tío/a y sobrino/a de tercer grado (M34) es de 1/128

&Coeficiente de consanguinidad entre primos terceros (M44) es de 1/256.

$$= (1/2)^{vi + mi + 1} (1 + Fi)$$

Donde "n" son los antepasados comunes, "vi" el número de pasos existentes hasta el varón, "mi" es el número de pasos hasta la mujer, y "Fi" el coeficiente de consanguinidad del antepasado común "i".

Si el coeficiente de consanguinidad del antepasado común es cero nos queda:

$$= (1/2)^{vi + mi + 1}$$

Ejemplo

$$= (1/25) (1 + 1/16) + 1/25 = 1/25 \times \underline{16+1} + 1/25$$

25

$$= 1/25 \times 17/25 + 1/25 = 17/210 + 1/25$$

El coeficiente de consanguinidad promedio () viene definido por el siguiente sumatorio:

$$= \sum p_i \cdot F_i$$

Donde "i" representa los diferentes grados de parentesco, y "pi" es la frecuencia relativa de individuos que presentan un determinado grado de parentesco.

$$= \sum p_i \cdot F_i$$

Las parejas emparentadas deben tener el mismo número de hijos para poder aplicar a la fórmula del coeficiente promedio.

Ejemplo

En Alava entre los años 1951–80, se registraron 38965 matrimonios, de los cuales 4 eran M12, 145 M22, 51 M23 y 252 M33. Entonces:

$4/38965 \times 1/8 + 145/38965 \times 1/16 + 51/38965 \times 1/32 + 252/38965 \times 1/64 = 0'00039$, esta es la probabilidad estimada de que si tomamos una pareja cualquiera alavesa casada entre esos años y tomamos un alelo de un locus determinado sean iguales por descendencia.

Para estimar el índice promedio de una población se pueden utilizar diferentes fuentes de datos:

&Dispensas ! Hasta finales del siglo XVI no hay constancia de matrimonios entre parientes. El registro sistemático sólo se ha hecho en occidente a partir del Concilio de Trento. Cuando en una sociedad cristiana se va realizar un matrimonio debe declararse que no son parientes directos. Por lo tanto, en las dispensas papales quedan registrados estos tipos de matrimonios, ya que si había consanguinidad había que pedir permiso a la iglesia para poder contraer matrimonio.

&Genealogías reconstruidas ! En otras religiones en las que no se ha llevado a cabo un registro de las dispensas eclesiásticas se utiliza este método, que consiste en estudiar los registros de matrimonios y nacimientos. De esta forma se puede llegar más allá en el tiempo que con las dispensas.

&Listas de apellidos ! En este caso los errores son más difícil de controlar. El primero que se preocupó de relacionar apellidos con genes fue el padre de Darwin. Y no fue hasta el siglo XX que se relacionó la probabilidad de isonimia con la probabilidad de consanguinidad.

° Isonimia: Es cuando se portan los dos primeros apellidos iguales.

Si los parentescos entre primos hermanos se distribuyen al azar entre los 4 tipos posibles, solo 1/4 de las parejas serán isónimas.

En todos los casos la isonimia es la cuarta parte del coeficiente de parentesco. Para que eso sea válido no debe de existir polifiletismo, es decir, que no haya dos o más orígenes para los apellidos. Estos permiten distinguir entre consanguinidad aleatoria y no aleatoria.

° **Al azar: Fr = $\frac{p_i \cdot q_i}{4}$**

4

Donde "pi" es la proporción de varones que portan el apellido "i", y "q" es la proporción de mujeres que portan el apellido "i".

° **De forma más exacta: Fn = $\frac{P - \sum p_i \cdot q_i}{4(1 - \sum p_i \cdot q_i)}$**

4(1- $\sum p_i \cdot q_i$)

Donde **P** es el número de matrimonios con repeticiones de apellidos entre la población.

Mediante la fórmula se puede detectar si se están prefiriendo o evitando los matrimonios con los mismos apellidos: Se están evitando si el valor es negativo, y se están prefiriendo si el valor es positivo.

F = Fn + (1 - Fn) Fr

La estructura matrimonial consanguínea en relación con las características demográficas y socioculturales de una población.

Tradicionalmente se ha dicho que la consanguinidad en las poblaciones humanas actuales es baja. Pero en el continente africano encontramos valores muy altos (entre 0'01 y 0'03). Esto quiere decir que al menos en algunos países más de la mitad de los matrimonios se realizan entre primos hermanos.

En Asia, los valores promedios son muy heterogéneos: en Pakistán más de 2/3 de los matrimonios son entre parientes, mientras que los valores de China son muy similares a los de Europa.

Variación temporal

En Europa durante los últimos siglos el coeficiente de consanguinidad se han mantenido a unos niveles muy bajos hasta llegar al siglo XIX, y luego se dio un descenso muy abrupto en el siglo XX. Se sabe que el descenso se produce porque la movilidad de las personas ahora es mucho más intensa.

El aumento de ese coeficiente en el siglo XIX es más difícil de explicar: Con la industrialización y la urbanización vino una mejora sanitaria, de modo que la mortalidad infantil disminuyó notablemente. Esto trajo consigo un desajuste de tasas: había muchos más parientes en las poblaciones. Parece que esto incidió en el aumento de la consanguinidad.

El coste biológico del parentesco genético

Vamos a suponer que tenemos una población en equilibrio Hardy–Weinberg, es decir, que dado un locus dialélico A/a los posibles genotipos que se obtienen son los siguientes: AA, Aa y aa; y sus frecuencias serán p^2 , $2pq$ y q^2 respectivamente.

Si hubiese consanguinidad estas frecuencias se verían alteradas de la siguiente manera:

$$p^2 + pq$$

$$2pq - 2pq$$

$$q^2 + pq$$

Van a aparecer más homocigotos, lo que implica que los alelos recesivos deletéreos se manifiestan con una mayor frecuencia.

13/03/00

TEMA 3 VARIABILIDAD GENÉTICA DE LAS POBLACIONES HUMANAS ACTUALES

POLIMORFISMOS SANGUÍNEOS

Polimorfismos genéticos clásicos y moleculares (DNA) en el análisis de la diversidad e historia evolutiva humana.

La Antropología genética es una disciplina con los mismos objetivos que la genética de poblaciones. Inicialmente su objetivo era el de validar científicamente la variabilidad fenotípica que distingue a los distintos grupos continentales. Estos se distinguen por:

- ° Componente genético.
- ° Componente ambiental

Esa variabilidad tiene una distribución normal. Los caracteres poligénicos empezaron a dejarse de lado para analizar los caracteres polimórficos.

En la especie humana los genes de tipo polimorfo tienen una frecuencia del alelo poco frecuente "q" mayor o igual al 1%, ya que estamos analizando patrones de diversidad genética normal.

Existen otros caracteres deletéreos o disfuncionales, son caracteres idiomorfos donde "q" < 0'01.

La diversidad se analiza a partir de caracteres genéticos normales. Se han establecido conclusiones relevantes:

&El polimorfismo humano es muy extenso y ubicuo.

&Se sabe que la diversidad genética humana es sensiblemente mayor dentro de las poblaciones que entre poblaciones. Por eso, el término de raza está en desuso.

&La variedad intragenética no sólo se aplica a polimorfismos básicos, sino también a los polimorfismos moleculares.

Un objetivo esencial de la Antropología es la reconstrucción de la Historia Evolutiva Humana. Para ello hoy en día los datos genéticos están proporcionando decisivas y valiosas contribuciones hacia ese objetivo.

Los tipos polimórficos se basan esencialmente en tres categorías:

Marcadores genéticos clásicos.

Marcadores moleculares de DNA nuclear.

Marcadores de DNA mitocondrial.

&Marcadores clásicos

A estos también se les añade el nombre de Pre-DNA. Estos marcadores están basados en las técnicas serológicas o de naturaleza bioquímica (electroforesis), son los que inicialmente se descubren y que clásicamente se utilizan hasta los años 70. Se dividen en:

° **Grupos sanguíneos:** Se clasifican normalmente en dos categorías

Mayor ! Son aquellos grupos inmunológicamente poderosos (ABO y Rhesus).

&Minor ! Son los grupos inmunológicamente débiles, aunque también pueden provocar reacciones inmunológicas severas (**NMSs, Lewis, Duffy, Kell, Lutheran, Kidd, Diego y Xg**).

Todos estos grupos sanguíneos son autosómicos, menos el grupo Xg, que se encuentra ligado al cromosoma X, además fue el último que se descubre en 1963.

° **Polimorfismos proteicos:** La mayor parte se identifica a partir de técnicas bioquímicas, excepto los antígenos ubicados sobre las inmunoglobulinas humanas.

&Proteínas séricas o plasmáticas.

&Isoenzimas

&Alotipos de las inmunoglobulinas humanas (**sistema GH**).

&Antígenos del **sistema HLA**.

Las dos últimas categorías corresponden a los dos marcadores genéticos clásicos con el mayor grado de polimorfismo en humanos.

Se utilizan de manera usual en los estudios de diversidad humana. En 1980 se amplía el estudio al empezar a

emplearse las técnicas moleculares.

&Marcadores moleculares de DNA nuclear

° **Fragmentos de restricción de longitud polimórfica:** RFLPs, son los primeros marcadores de tipo molecular que se identificaron en el genoma.

° **Fragmentos de DNA repetitivo** (basados en la longitud). Existen tres categorías:

&Minisatélites (VNTR)

&Microsatélites de 6 a 10 unidades de repetición (STR).

&Sustitución de una base por otra (SNP).

La suma de estos marcadores ha dado lugar al surgimiento de la genética molecular de poblaciones.

La caracterización genética de las poblaciones humanas se basa no solo en las frecuencias alélicas, sino también en medir la frecuencia de fragmentos polimórficos.

Los estudios globales en los años 80 sufren una revolución fundamentada en la prisa por analizar la población humana de manera integral. Esta es la única manera de justificar porque surge el **Proyecto de Genoma Humano sobre diversidad**, sería una unidad satélite pero con sentido recíproco del **Proyecto Genoma Humano**, cuyo objetivo esencial es el estudio de toda la anatomía mórbida del genoma. El Proyecto Genoma Humano sobre Diversidad hace un análisis integrado de diversidad genética normal.

El PGH sobre diversidad tuvo como objetivo, no el estudio de todas las poblaciones, sino de 42 de ellas seleccionadas en base a su lengua, geografía... hoy se puede señalar que a la humanidad se la reconocen 5000 poblaciones diferentes basadas en características de tipo lingüístico. Hay por tanto 42 poblaciones con carácter antropológico.

Los enfoques de la antropología molecular no se restringen sólo y exclusivamente a estudiar los patrones de diversidad genética humana, sino que va mucho más allá:

Probar el reciente origen Africano del Homo sapiens moderno, y cuales fueron las rutas de su posterior expansión geográfica: **Teoría del "out of Africa"**.

Dilucidar los problemas claves sobre la historia demográfica humana en las etapas tardías del Paleolítico Medio y Superior.

Analizar e interpretar patrones de variación genética molecular, tanto en poblaciones humanas contemporáneas y vivientes como en poblaciones de Primates no humanos.

Retrotraer la información genética directamente de poblaciones del pasado mediante análisis del DNA antiguo.

Diversidad genética y árboles evolutivos

"La mayor variación genética humana es polimórfica y no politípica".

Este hecho ha venido cronológicamente acompañado de que la variabilidad genética no es simétrica ente los grandes grupos continentales. La diversidad humana es bastante más grande, por ejemplo en la población

Subsahariana que en otros grupos continentales, lo que se explicaría diciendo que ha sido la primera en diferenciarse del resto, por lo que ha tenido más tiempo para evolucionar. Esto también viene apoyado por los árboles filogenéticos: La población Africana fue la primera en surgir, luego vendría la Caucasoide, y después todas las demás.

Los modelos de simulación aportan datos que dicen que, al menos para establecer árboles de manera sólida se han de utilizar como umbral 30 locis correspondientes a polimorfismos genéticos clásicos.

De los marcadores moleculares los que aportan mayor información son los **microsatélites o STR**.

Cuando se habla de diversidad, se hace a niveles de heterocigosis. La diversidad, no solo mide la edad de la población, sino mas bien acontecimientos demográficos.

La heterocigosis más alta de las poblaciones africanas, no solo nos indica su antigüedad, sino que responde a la historia demográfica que pudo tener más atrás del **Paleolítico Superior**.

El continente Europeo es el más profundamente analizado desde el punto de vista de la variabilidad, hoy en día sobre todo se realizan estudios sobre el **Cáucaso** porque puede que fuera allí donde se introdujo la tecnología de la agricultura durante el **Neolítico**.

Con estos estudios se están interrelacionando muchas cosas, se están analizando cuestiones de tipo lingüístico, ya que la lengua puede ser una barrera para el flujo genético, lo cual también ha valido para resaltar el interés de poblaciones con gran importancia antropológico, como son los **sardos, vascos, irlandeses, islandeses, lapones y fineses**.

Se ha intentado establecer árboles evolutivos teniendo en cuenta el parentesco que existe entre la genética, la lengua y la situación geográfica de las poblaciones.

Para los **polimorfismos clásicos**, ya se ha comprobado que existe dicha relación, y por cierto es bastante estrecha.

Los enfoques filogenéticos de hoy reconstruyen las relaciones de parentesco evolutivos, no únicamente entre taxones en varios niveles, sino también entre genes, así como en alelos de un mismo locus. Se ha pasado de esta forma **de los árboles de poblaciones a los árboles de genes**.

La primera aplicación del **locus ABO**, con un enfoque antropológico, es decir, poblacional, fue hecho por los Hirschfelds en 1919, cuando ellos estuvieron en Thesaloniki durante la **I Guerra Mundial**, y allí analizaron muestras sanguíneas de soldados de diferentes países.

Como los estudios son más amplios e integrados hay que realizar una síntesis de la información disponible, para ellos se crean **mapas mundiales de la distribución de genes**.

Sistema sanguíneo ABO

Este sistema sanguíneo es importante por varias razones:

&Los anticuerpos del sistema ABO se presentan de una manera regular o constante, aunque también su presencia puede ser suscitada por incompatibilidad feto–materna o de tipo transfusional.

&Sus antígenos no sólo se encuentran sobre los glóbulos rojos o eritrocitos, sino que también en la mayor parte de nuestros tejidos corporales, por lo que se clasifica como antígenos de histocompatibilidad, lo que hay que tener en cuenta a la hora de hacer transplantes o injertos. Ocurre lo mismo con el **sistema HLA**, que

aunque son leucocitarios también aparecen en la mayor parte de las células nucleadas de nuestro organismo. Por lo que ambos sistemas tienen la cualidad de histocompatibilidad.

&El sistema ABO aparece también asociado con enfermedades. No son normalmente de tipo infeccioso, sino de tipo crónico. Esas enfermedades aparecen ya en la época madura donde el proceso de la fertilidad ha disminuido considerablemente.

&La genética bioquímica ha demostrado que interacciona con otros tres locis independientes de nuestro organismo, estos son el locus **Hh**, el **secretor** y el **Lewis**. Son locis **sintéticos**, es decir, que coinciden topológicamente en el mismo cromosoma.

El sistema se descubre en 1900; en 1911 se empiezan a apreciar distintos fenotipos ABO en la población humana.

Para la detección de fenotipos se utilizan distintos anticuerpos de naturaleza aglutinante; los anticuerpos cuando se enfrentan a un antígeno se acoplan de manera directa formándose una aglutinación macroscópica.

En un primer nivel de complejidad encontraríamos:

- ° Anti A
- ° Anti B
- ° Anti AB

Los dos primeros reconocen células eritrocitarias con antígenos A y B de manera respectiva.

El Anti AB necesariamente hay que utilizarlo como mecanismo de control para ver si las técnicas serológicas han sido bien utilizadas:

- ° **Glóbulo rojo + anticuerpo = Prueba serológica directa.**

También existe la prueba inversa: en vez de glóbulos rojos, se enfrenta suero sanguíneo con glóbulos rojos de especificidad conocida:

- ° **Suero de persona X + glóbulos rojos de especificidad B.**

En un segundo nivel de análisis se demostró que es grupo A, a su vez estaba subdividido en A1 y A2, por eso una persona siendo de fenotipo A puede ser del subgrupo A1 o A2. Es descubrimiento se hizo al enfrentar glóbulos rojos de personas con el grupo A, con el anti A, se vio que las reacciones serológicas eran de diferente intensidad.

INDIVIDUOS ANTI A

Persona 1 (A) +++

Persona 2 (A) ++

Persona 3 (A) +

Por tanto, existía el subgrupo A1 para las personas que reacciona intensamente, y el subgrupo A2, para las que lo hacen en menor grado.

Las personas A2, con genotipo A2 o A2B, podían tener anticuerpos de especificidad A1. Posteriormente, se demuestra que había plantas de las que se extraían las **lectinas**, con función de anticuerpo capaces de aglutinar eritrocitos A1, por lo que estos pueden ser de origen humano (A2 y A2B), y de origen vegetal (lectinas), que proceden de la *Dolichos biflorus*.

Utilizando los grupos anti A, anti A1, anti B y el anti AB, aparecen 6 fenotipos diferentes para el sistema ABO:

- ° A1
- ° A2
- ° A1B
- ° A2B
- ° B
- ° O.

Del locus ABO, genéticamente podemos decir que se localiza en el cromosoma 1, y que además es sinténico con el locus de la **adenilato quinasa** (AK), una isoenzima con polimorfismo que también se utiliza en los estudios de genética.

La presencia del sistema ABO depende de tres alelos esenciales: El A, el B y el O. El A y el B son codominantes con respecto al O que presenta una recesividad completa.

A1 es dominante frente a A2.

A1 y A2 son codominantes respecto a B.

O manifiesta una recesividad completa.

FENOTIPO GENOTIPO

A1A1

A1A1 A1A2

A1O

A2A2 A2A2

A2O

AB A1B

A2B

B BB

BO

O OO

La interrelación del sistema ABO con otros locis tiene interés porque es la única manera de explicar la genética bioquímica del sistema.

&**Locus Hh** ! Normalmente se le atribuye la categoría de ser prácticamente monomórfico porque alrededor del 99% de la población somos portadores del alelo H. De todas formas surgen 3 genotipos posibles: HH, Hh y hh.

Los dos primeros son bioquímica y genéticamente activos, esto es así porque el alelo H es el responsable de un enzima: el **2 – L–fucosiltransferasa**, que lo que hace es transferir el azúcar fucosa a otra sustancia sustrato que es un disacárido de base, por tanto, la transforma en el antígeno H.

Sustancia precursora (SPS) ___! Antígeno H.

Podemos decir que el locus Hh es un locus regulador de la actividad del locus ABO, por consiguiente, la actividad de este sistema no es nada si el Hh se lo impide. La presencia de antígenos ABO depende del Hh.

Si un individuo presenta el fenotipo h, se forma un elemento sustrato sobre el cual se va a realizar la actividad del locus H. Pero si la persona es homocigota para hh, produce la no presencia de antígeno H.

El antígeno H es la sustancia sustrato sobre la que actúan los genes activos del locus ABO . Los alelos A y B son los genes activos, mientras que el O es un gen amorfo, silente, y no se le conoce producto directo alguno.

El gen A provoca la síntesis de la **–3–n–acetilgalactosamil transferasa**, mientras que B codifica la **–3–galactosil transferasa**.

Tanto el antígeno A como el B, o como el H siempre tienen un azúcar que es el que confiere la especificidad a ese antígeno.

° A ! Antígeno A y Antígeno H

° B ! Antígeno B y Antígeno H

° O ! Antígeno H.

Si hay homocigosis (hh) no se puede transformar la sustancia precursora, no hay sustrato H, y los productos alélicos del grupo ABO no pueden llevar a cabo su acción, y esas personas no producirán ningún tipo de antígeno.

La frecuencia de que ocurra esto es muy baja (1%) ! **Genotipo Bombay**, estos individuos son siempre **hh**, condición crítica que los define. No pueden tener nunca antígenos de especificidad ABO. Las personas Bombay si tienen actividad en los alelos que segregan en el locus AB, pero no pueden realizarse porque carecen de la sustancia sustrato H.

El locus Hh regula de manera directa la actividad del locus ABO.

El alelo A, a veces, no transforma de manera total la sustancia sustrato, sino que quedan residuos de H, que no se transforman en A, por lo que una persona A tendrá valores residuales de antígeno H, esto es extrapolable a las personas A y AB. Las personas O tendrán valores del antígeno H del 100%. Por eso, a las personas O se las identifica mediante dos vías serológicamente hablando:

Con los antígenos A, B o AB ! Tendría que dar negativo (no aglutinación).

Enfrentar a los eritrocitos frente al antígeno H ! Forzosamente aglutinará al complejo eritrocitario de esa persona.

15/03/00

Ejemplo

El individuo II.2 se le detecta un fenotipo Bombay, es decir, sus glóbulos rojos no reaccionan ni con Anti a, ni con Anti B; podría pensarse que tiene un grupo sanguíneo O, pero sus eritrocitos tampoco reaccionan frente al Anti H. Pero este fenotipo no implica ninguna desventaja selectiva, además porta los genes ABO activos, pero no puede desarrollar su actividad. Esta genealogía es importante porque fue la primera, en 1951, en la que se descubre la genética bioquímica de estos fenotipos.

Se pueden distinguir dos tipos de fenotipos Bombay:

Auténticos Bombay ! Estos individuos no expresan para nada el fenotipo ABO debido a la expresividad completa de la recesividad hh, genotípicamente se denotan así: **OhA, OhB, OhAB**.

Bombay débiles ! También tienen un genotipo hh, pero parcialmente dominante. Genotípicamente se denota: **Ah, Bh, ABh**.

Respecto al sistema ABO, sin duda, se puede señalar que las personas que tienen los alelos hh, son de tipo O, le siguen las personas que son A2, y después las de tipo B, el resto no es fijo. Las personas del grupo A (subgrupo A2), serían las más cantidad de antígeno H poseen, seguidas de las personas del grupo B.

Cuando una persona es A2, es porque sus glóbulos rojos se aglutinan con el Anti A. Cuando se enfrentan con el anti A no hay aglutinación y una tercera prueba es cuando se les enfrenta con el anti H, lo cual provocará una aglutinación aunque esta no es completa.

Los subgrupos A1 y A2 tienen la misma relación con el locus Hh. Tanto las personas A1, como A2 son del grupo sanguíneo A, y por tanto, todas ellas deben tener el mismo azúcar determinante de la especificidad A (**n-acetilgalactosamina**), la distinción está basada en la densidad de determinantes antigénicos de especificidad A sobre la membrana eritrocitaria. Las personas A1 tendrán mayor densidad que las personas A2.

Sistema secretor

En el año 1926 se observa por primera vez que los antígenos A, B, O (H), no solamente se encontraban en eritrocitos, sino que también se venía observando especificidades antigénicas ABH en los líquidos y secreciones corporales: lágrimas, saliva, semen, sudor, líquido amniótico. Donde mayor cantidad de antígenos se manifestaba era en la saliva.

Más tarde se vio la existencia de esas sustancias antigénicas con especificidad grupal en líquidos y secreciones estaba regulado por un locus autosómico dialélico: **Secretor (Se/se)**. Aparecían tres genotipos posibles ! **SeSe, Sese y sese**.

El Se es dominante con expresividad completa sobre s. Los dos primeros genotipos (SeSe y Sese) son los responsables del fenotipo secretor de antígenos ABH. Mientras que el tercer genotipo correspondería a las personas no secretoras ABH. Este fue el segundo avance en el descubrimiento de este locus.

Los antígenos ABH fuera de los glóbulos rojos tienen una estructura molecular distintiva a la que tienen sobre los eritrocitos. En el primer caso están formados por **glicoproteínas**, mientras que los que forman parte de la membrana eritrocitaria son **glicolípidos** o **lipoproteínas**. El matiz reside que el grupo ABH de las secreciones es soluble, en contraposición a lo que ocurre con el grupo de glóbulos rojos que es insoluble.

El interés empezó a incrementar cuando la genética bioquímica interrelacionó el locus secretor, el Hh y el ABO. Se llegó a demostrar que el locus secretor regula la actividad del locus Hh cuando se intenta explicar la presencia o ausencia de antígenos ABH fuera de los glóbulos rojos.

El locus secretor regula la función del locus Hh, mientras que este a su vez regula la actividad del ABO, la expresión de toda esta relación puede escribirse:

La ausencia de **Se** inhibe la actividad del alelo **H** sobre la sustancia precursora, y por tanto no se puede desarrollar la actividad del sistema ABO. Estas dos situaciones ocurren de manera normal: un 80% serán secretores frente a los que no lo son.

Hoy en día a este locus se le está confiriendo importancia debido a la relación de la no presencia de **Se** con enfermedades crónicas. También existe una relación entre poseer el alelo **Se** y un mayor riesgo de tener un aborto.

También puede ocurrir lo siguiente:

Estos individuos de entrada no tendrían nunca el antígeno H. No serán nunca secretores de antígenos ABO, aunque tengan el alelo **Se** dominante, ya que no habría nada que regular.

16/03/00

Para la identificación de la condición secretor o no secretor de un individuo se utiliza la **Técnica de inhibición de la aglutinación**: Hay que observar de manera macroscópica la presencia o ausencia de antígenos de especificidad grupal ABO(H), en secreciones y líquidos. Se aplica de manera usual en la secreción salivar por la sencillez de recogida de muestras. Se necesitan una serie de elementos para el desarrollo de técnica:

- Conocer el grupo ABO de esa persona.
- Muestra problema del objeto de ese análisis.
- Anticuerpos de especificidad determinada en relación con el grupo ABO de esa persona.
- Solución de eritrocitos al 3% de especificidad conocida.

Una vez que tenemos todo esto la técnica es muy sencilla ! Consiste en enfrentar la saliva frente a los antígenos, si esa persona es del grupo sanguíneo A, y queremos saber si es o no secretora para antígenos A en sus secreciones corporales.

Se requiere un periodo de incubación que normalmente es de 30 minutos, tiempo más apropiado para que los anti A puedan acoplarse a los antígenos de especificidad A en esa secreción salivar que estoy analizando. Si hay acoplamiento no puedo observar esa reacción macroscópicamente por lo que se requiere algún artilugio para observar esa reacción.

Se añaden **hematíes** del grupo sanguíneo A, que también requieren una incubación del mismo periodo de tiempo. Después se procede a una centrifugación, que puede arrojar dos tipos de reacciones serológicas:

Puede ocurrir que aparezca en el medio una aglutinación. Normalmente son extremadamente fuertes (+++).

Puede aparecer la no existencia de aglutinación (-).

La primera reacción serológica indica que esa persona es no secretora de antígenos A. La segunda reacción es indicativa de fenotipo secretor ABH. Cuando hay aglutinación quiere decir que los anticuerpos anti A añadidos inicialmente no han encontrado ningún antígeno de su especificidad, sin embargo, al añadir los hematíes de especificidad A, de inmediato reconocen que en el medio hay anti A, y se produce la aglutinación.

La no aglutinación es porque los anti A han reconocido en la saliva algo que es específico, por eso al añadir los hematíes permanecen impasibles, ya que no encuentran nada a lo que unirse, **se encuentran inhibidos**.

En las diferentes secreciones corporales aparecen otras especificidades antigénicas que pertenecen a otros loci genéticos. Sin embargo, únicamente la presencia de antígenos ABH en secreciones confiere el atributo a un individuo de ser fenotípicamente secretor o no secretor.

Sistema Lewis

Es conocido corrientemente como otro de los sistemas eritrocitarios inmunológicamente débiles. Tiene una doble importancia por:

° El **locus Lewis** interrelaciona su genética bioquímicamente con el locus ABO, por tanto, es imprescindible tener en cuenta este sistema cuando se estudia el ABO y los sistemas asociados.

° Este **sistema Lewis** es inicialmente plasmático, y una vez que se forman bioquímicamente son adsorbidos por la membrana del eritrocito. Los antígenos Lewis, por tanto, se generan en el plasma, que es un líquido corporal.

Existen dos antígenos diferentes para este sistema: **Lea** y **Leb**. El primero es un antígeno simple, mientras que el segundo es compuesto, y además el **antígeno Lea**, sólo se produce por la actividad de uno de los alelos que se segregan del locus Lewis.

Podemos señalar que el locus Lewis está controlado por dos alelos: **Le/le**, y por tanto aparecen 3 genotipos posibles ! **LeLe, Lele y lele**.

Le es dominante sobre le, y además también se ha constatado que el **Le** es un gen activo, mientras que **le** es un gen amorfo del que no se le conoce producto alguno.

Los dos primeros genotipos son los que generan el antígeno Lewis simple, y por tanto, esas personas son siempre portadoras del antígeno con especificidad Lewis, que genotípicamente se denota **Lea+**

El tipo **lele**, es el que corresponde al genotipo **Lea-**, nunca **Leb+**

La actividad genética de Le es la de codificar un enzima de naturaleza transferasa: **4 -L-fucosil transferasa**, enzima que se encarga de catalizar la reacción de transferencia de un azúcar, que se lleva a cabo sobre la sustancia precursora tipo I, y se realiza en posición (1!4).

La inferencia inmediata es que los alelos ABO necesitan de manera obligatoria, para provocar la síntesis de antígenos ABO es el sustrato conocido como **Ag H**, mientras que el alelo Lewis no requiere el alelo H, pero si la sustancia sustrato inicial de la que parten todas las rutas bioquímicas. Las personas Bombay son siempre **no secretoras**, pero pueden poseer antígeno de especificidad **Lea**.

El antígeno **Leb**, es un antígeno compuesto, es necesaria la conjunción de la actividad de dos genes que forman parte de locis independientes, pero la actividad conjunta la realiza sobre un mismo sustrato produciéndose antígenos de especificidad **Leb**.

Es cuando la SPS tipo I activa por un lado el **antígeno H**, y por otro, el **antígeno Lewis**, ambos genes transfieren su azúcar específico, que es el mismo sólo que en distintas posiciones. El del H es en posición **1!2**, y el de Lewis en la posición **1!4**, y lógicamente cada una de estas fucosas se une a uno de los metabolitos que forman parte del disacárido de base (**-D-galactosa**), que se une en posición **1!3** con la **n-acetil glucosamina**.

Los fenotipos Lewis pueden ser de dos maneras y utilizando anticuerpos de especificidad Anti Lea y Anti Leb, se pueden identificar:

Anti Lea Anti Leb

Le (a- b+) ----- +

Le (a+ b-) + -----

Le (a- b-) -----

Estos tres fenotipos son **Le** eritrocitarios y la puntualización se debe a que también existen fenotipos **Le** de secreciones corporales:

° Le (a+ b+)

° Le (a+ b-)

° Le (a- b-).

Las personas que tienen el genotipo secretor (a+ b+) son siempre secretoras ABO (H).

Los individuos Le (a+ b-), son no secretores.

Las personas Le (a- b-) pueden ser o no secretores.

Cuando enfrentamos esos fenotipos eritrocitarios y secretores podemos deducir el genotipo Le que pueden tener una persona:

° Le (a+ b+) ! Le/Le o Le/le

° Le (a+ b -) ! Le/Le o Le/le

° Le (a- b-) ! le/le.

Vemos que las personas con genotipo Le son de fenotipo a+, mientras que las de genotipo **lele**, como carecen del antígeno Le a+, por tanto el genotipo **Le** siempre depende de la presencia del alelo Le, porque no existe ni gen, ni enzima **Lewis b**.

Locus Hh	Locus secretor	Locus Lewis	Ag. Eritrocitos			Ag. secreciones		
			ABH	Lea	Leb	ABH	Lea	Leb
HH o Hh	SeSe o Sese	LeLe o Lele	+++	-----	++	+++	+	++

HH o Hh	sese	LeLe o Lele	+++	+++	-----	-----	+++	-----
HH o Hh	SeSe o Sese	lele	+++	-----	-----	+++	-----	-----
HH o Hh	sese	lele	+++	-----	-----	-----	-----	-----
hh	Sese o sese	LeLe o Lele	-----	+++	-----	-----	+++	-----
hh	Sese	lele	-----	-----	-----	-----	-----	-----

- Contiene el alelo **H, Se y Le**, por lo cual será de entrada portador de antígenos ABH en los eritrocitos. En las secreciones también es positiva para ABH ya que porta el alelo **Se**, que regula la actividad del locus H/h. También es portador de **Le**, por lo que debe tener obligatoriamente antígenos de especificidad **Lea** en sus secreciones, pero no viene reflejado en los eritrocitos; esto es porque tiene en su genoma, no sólo el alelo **Le**, sino también el **H**, lo que provoca la ocurrencia de **Leb**. Cuando los genes **H** y **Le** compiten sobre un mismo sustrato resulta que en caso de los eritrocitos el

antígeno Lea no reconoce con suficiente rapidez al **Anti Lea**.

- Tiene el **alelo H**, por lo que porta el sistema ABH en los eritrocitos, también es **se**, por lo que no será secretor para los antígenos ABH. **Lea+** está presente en ambos medios debido a que es portador del alelo **Le**. No es **Leb**, a pesar de tener el alelo **H**, esto es porque es **se** y no produce el alelo **H**. Los alelos **Le** son inicialmente plasmático, y como depende del alelo **Se**, **Leb** no aparece en esa persona.
- Porta el **alelo H**, luego presenta los antígenos ABH, tanto en los eritrocitos como en las secreciones. Como es **lele** no tiene **Lea**, ni en sus eritrocitos, ni en sus secreciones, no tiene **Leb** porque no porta el alelo **Le**.
- Como tiene el alelo **H**, los glóbulos rojos portan el sistema ABH. Es no secretora **se**, y también le falta el **Le**, por lo que tampoco es activo.
- **Individuo Bombay**. No tienen los antígenos del sistema ABH, y son siempre no secretoras independientemente de su genotipo secretor. Pueden ser **Le (a+ b-)** y **Le (a- b-)**. Puede ser **Lea+** puesto que tiene el alelo **Le** independientemente de su genotipo H/h. Nunca serán **Leb** porque no tienen nunca el alelo **H**.
- Estos últimos son una nulidad total. También **son Bombay**. Son **Le (a- b-)**, porque portan los alelos **lele y hh**.

20/03/00

Implicaciones del sistema ABO sobre la fertilidad humana

Los sistemas ABO y el Rh son los que más poder inmunológico tienen y pertenecen a la categoría "Mayor".

El sistema ABO puede ocasionar trastornos en lo que se refiere a incompatibilidad **feto-materna o eritroblastosis fetal**.

Cruzamientos compatibles e incompatibles

° Incompatibles ! Es cuando el padre posee antígenos de los que la madre carece, esto hace que el niño pueda recibir genes de su padre que provoquen una reacción inmunológica frente a la madre.

Existen cruzamientos diferentes potencialmente incompatibles:

HOMBRE MUJER

A O

B O

AB O

AB A

AB B

A B

B A

Sin embargo, desde los años 30 se ha visto que esa incompatibilidad se centra en dos tipos de cruzamiento, la fertilidad se ve reducida de alguna manera en **A1 x O** y **B x O**.

La frecuencia de incompatibilidad en Europa es del 0'1%, por lo que es bastante baja y se va haciendo cada vez más reducida gracias a los aportes de la medicina: **Relajación de la Selección Natural**.

En términos teóricos la frecuencia esperada de madres del grupo O con hijos A1 o B procedentes de esos matrimonios es la siguiente: **$r^2 (p1 + q)$** .

Donde **r** es la frecuencia de madres O, **p** es la frecuencia de hijos A1 y **q** es la de hijos B. Como $p1 = 0'21$; $q = 0'07$ y $r = 0'66$, entonces la frecuencia de madres O a las que se les provoque una incompatibilidad feto–materna es de 0'12.

0'01/0'12 = Frecuencia de niños que pueden tener la incompatibilidad feto–materna. Los efectos de la Selección Natural sobre estos niños es muy pequeña, por lo que no se puede esperar que las frecuencias del locus ABO puedan evolucionar a través de los efectos selectivos. Hoy se cree, que los patrones de diversidad del sistema ABO de las poblaciones humanas obedecen a un sistema de modelo neutral, y sería la **deriva** la que hubiese originado la diferencia geográfica actual.

El sistema ABO no sólo tiene efecto selectivos a través de esta enfermedad, también está asociado a enfermedades de tipo crónico.

Tipo O ! Úlcera de estómago y úlcera de duodeno.

Tipo A ! Cáncer de estómago.

Pero estas son enfermedades que aparecen después de la edad fértil.

Sistema secretor

Las personas de fenotipo no secretor también tienen más riesgo, o son más susceptibles a padecer también la úlcera de estómago y de duodeno, puede haber una interacción entre personas O y fenotipo no secretor.

Hoy se sabe que el transporte de fosfatasa alcalina desde el intestino hacia el plasma sanguíneo está regulada por dos loci: el sistema ABO y el secretor. Por tanto, muy posiblemente las personas no secretoras no pueden transportar ese enzima hacia el líquido plasmático.

Sistema Rh

Fue el tercer grupo sanguíneo que se descubrió, 40 años después que el sistema ABO. Es descubrimiento se basó en los hematíes de un mono denominado *Macaca rhesus*, cuando esos hematíes se inyectaban a un vertebrado mamífero, este se inmunizaba de inmediato, esos anticuerpos que generó el mamífero, no sólo

aglutinaban los hematíes del mono rhesus, sino también los humanos. Más tarde se observó que el hombre también tiene unos antígenos semejantes pero no iguales a los del *Macaca* que habían provocado la inmunización en el vertebrado mamífero.

A los antígenos se les denominó **Ag. D " Ag Rhesus**. Los Ag. D y los Ag. Rh, estaban interrelacionados en su genética bioquímica y la base de las rutas metabólicas gravitaban en Ag. D para dar lugar al Rhesus.

Al Ag. Rh del *Macaca* se le denomina **LW** en honor de los profesores **Landsteinen y Wiener**.

Por antonomasia al Ag. D hoy se le denomina **Ag. Rh**.

Podemos señalar que el sistema Rh tiene dos niveles de complejidad:

Gran interés inmunológico

Enorme importancia en los estudios de diversidad genética y en los estudios de medicina legal.

Interés inmunológico

Se basa en que el sistema Rh está controlado por un locus autosómico y dialélico: **D/d**, la recesividad de "d" implica un gen silente y por tanto no se le conoce producto directo alguno. Si no existe antígeno "d" no puede existir nunca anticuerpos de esa especificidad. Cuando se utiliza en **Anti D** como respuesta a ese antígeno yo solo puedo detectar aquellas personas que sean D(+) y D (-), cuando se habla de Rh+ o Rh-, esa condición fenotípica siempre se debe relacionar con la presencia o ausencia del alelo D.

° DD, Dd ! Rh +

° dd ! Rh -.

Unos años después de este descubrimiento aparecen otra serie de antígenos con dos propiedades.:

Se veía que cuando se establecían análisis familiares se detectaban alelos asociados con los alelos del locus **D/d**, los genes eran responsables de la síntesis de esos antígenos, que podían tener una relación genética. Esos antígenos tenían la propiedad de ser **antitéticos**, es decir, que eran producidos o sintetizados por genes que entre si eran alelos. Si esto es así, cuando se habla de antígenos **C** y **c**, se asume que se tiene que provocar la producción de anticuerpos:

Cuando se utilizan los anticuerpos **C** y **c** y los glóbulos rojos de tres personas distintas se observan diferentes reacciones serológicas:

Se asume que con los anticuerpos se pueden detectar tres genotipos posibles que se producen de la segregación: **CC, Cc y cc**.

Los genes que se segregan en ese locus son codominantes: **Ag. Ee** estaría en la misma situación que el **C/c**.

Para la detección del fenotipo completo Rh deben utilizarse 5 anticuerpos:

Anti D Anti C Anti c Anti E Anti e

G1 + - + + +

G2 - + + - +

G1 = D-ccEe

G2 = ddCcee

Cuando hablamos en términos de Rh + o menos Rh - el primero (G1) sería Rh + y el segundo (G2), Rh -.

Si se utiliza esta nomenclatura se habla técnicamente de Rh en términos de DCE, por antonomasia **Fisher-Race**. Existe otra nomenclatura en términos de R (**Weininger**).

Aplicación en estudios de diversidad genética y en medicina general

Se detectan asociaciones **alélicas o haplotipos**, esto es porque los alelos DCE constituyen una pequeña región cromosómica localizada en el cromosoma 1, constituida por los tres locis estrechamente ligados entre sí. La proximidad de estos locis es tan fuerte que la probabilidad de recombinación es extremadamente baja, por lo que se transmiten en bloque a la siguiente generación. Teniendo en cuenta esto podemos señalar que es posible detectar 8 haplotipos Rh diferentes:

° CDE ! Rz

° CDe ! R'

° cDE ! R2

° cDe ! R0

° cde ! r

° Cde ! r'

° cdE ! r''

° CdE ! ry

Los cuatro primeros son siempre fenotipo Rh + , los cuatro últimos son siempre Rh - , pero siempre en condiciones de combinación.

El 90% de las personas Rh - son del tipo **cde**, el resto es muy poco frecuente porque aparecen por recombinación.

De un fenotipo Rh pueden surgir distintos genotipos, lo que ocurre es que de esos genotipos hay unos más probables que otros.

Fenotipo CCD-ee ! R1R1

Genotipo Cde/CDe ! R1R1

En términos de genotipos los números van como exponentes, mientras que en los fenotipos los números están como base.

El Rh es mucho más complejo y hoy se conocen más de 50 especificidades antigénicas. Desde 1993 empiezan los estudios para dilucidar las bases genético moleculares.

Los genes estructurales del grupo **D CcEe**, se diferencian por las proteínas de los antígenos. Los antígenos que definen la especificidad **Ee** sólo se diferencian en un aminoácido, mientras que los de especificidad **Cc** se diferencian en 6 aminoácidos.

Rh débiles

Del Rh también se conocen fenotipos débiles, que sobre todo gravitan en el locus **D/d**, existe una variable alélica denominada **Du**, son siempre Rh+, pero su poder inmunológico es bajo. Esta situación debe conectarse con la reactividad de las personas A1 y A2 con el Anti A.

Cuando el **Du** va con el alelo D, este último le supera en fuerza y es el Rh+ normal, pero cuando va acompañado por el alelo **d**, es cuando aparecen los problemas.

También se conocen variantes alélicas débiles para los otros locis, pero en los estudios de diversidad genética es el **Du** el que más aparecen en las poblaciones del Africa negra.

fenotipos Rh silenciosos

No existe reactividad para el locus **Ce** o para el **Ee**, un ejemplo sería el **D-----**.

Fenotipo nulo

Consiste en la ausencia de cualquier actividad Rh que solo concierne a grupos familiares concretos.

antígenos compuestos

Concernientes específicamente a los loci **Cc** y **Ee**. Por lo tanto, pueden aparecer los siguientes genotipos: **cE**, **Ce**, **ce** y **CE**. Es la suma de dos pseudoalelos que están en posición cis. Nunca se detectan con reacciones parciales, es decir, con los anti c o anti E, sino que para saber si existe un antígeno compuesto es absolutamente necesario utilizar anticuerpos completos de esa especificidad: Anti cE, Anti Ce,...

Los **pseudoalelos** son 3 locis que están ligados entre si y se segregan conjuntamente durante la meiosis.

21/03/00

Cruzamiento incompatible

Hombre Mujer

Rh+ Rh- DD x dd o Dd x dd

Ambos cruzamientos desembocan en el hecho de que los descendientes genotípicamente serían siempre heterocigotos **Dd**. Por tanto, estaríamos frente a un polimorfismo inestable, transitorio, puesto que es el heterocigoto el que está en desventaja selectiva frente a los dos homocigotos extremos.

No se ha explicado por que si ese heterocigoto está en desventaja, y el alelo **D** en locus Rh es el más frecuente en la población humana frente al **d**, como ha podido mantenerse hasta hoy en día con frecuencias bastante elevadas.

En europeos la frecuencia de **dd** es del 16% y la probabilidad **qd = Rh- / N**, ya que estamos frente a un genotipo que presenta una recesividad completa.

En el caso de la distribución del grupo Rh⁻, podemos decir que es un fenotipo que se limita de manera sensible en europeos y además donde alcanza las mayores frecuencias en la cuenca del Mediterráneo, donde las poblaciones más sobresalientes son los **sardos y los vascos**. De estas dos poblaciones antropológicas se han construido los modelos genéticos de simulación de por qué el mantenimiento del alelo **d**. En términos de genética de poblaciones, siempre se barajan las frecuencias esperadas de individuos heterocigotos **Dd** en riesgo de padecer esa enfermedad. En términos de probabilidad **pq**, podemos decir que las frecuencias esperadas de **Dd** serían las siguientes:

Matrimonios DD x dd ! 100%, siempre tienen hijos heterocigotos, entonces ! $q^2p^2 = 1$.

Matrimonios Dd x dd ! Aportan hijos de dos maneras distintas genotípicamente hablando: 50 %. Entonces ! $2pq \cdot q^2$.

$$p^2q^2 \times 1 + 2pq \cdot q^2 \times 1/2 = q^2 (1-q)$$

La frecuencia de incompatibilidad del grupo Rh se conoce con bastante detalle, y en Europeos es de 1/150. Esta disfunción no afecta de una manera notable, ni a la fertilidad de la pareja, ni en tener consecuencias evolutivas serias, es un claro ejemplo de la relajación de Selección Natural.

Es una enfermedad que aparece normalmente entre el segundo y el tercer embarazo.

Hematología geográfica

El **locus ABO** tiene una distribución peculiar cuando se habla de grandes áreas continentales: el grupo sanguíneo A es característico de poblaciones europeas, del O en cierta manera podemos decir que las poblaciones africanas negras expresan este grupo con más frecuencia, pero también tienen la expresión del grupo B pero a distancia de la población asiática donde el grupo B es el marcador antropogenético.

El grupo sanguíneo A2 es un rasgo que parece ser recurrente en las poblaciones europeas, por tanteo, el A2 sería un marcador de los europeos, pero su frecuencia es significativamente más baja que el A1, independientemente del tronco racial que se analice.

Los lapones es la única población antropogénica mundial donde el alelo A2 tiene frecuencias que pueden llegar a alcanzar el 20 o 30 %, lo cual se explica por los efectos de la deriva genética.

El alelo B es el que evolutivamente emergió en último lugar y también se sabe que la inclusión del alelo B en Europa tuvo que ser manifestada por las migraciones mongoloides del Asia menor hacia la cuenca Mediterránea, por eso manifiesta un claro gradiente descendiente de Este a Oeste.

Sobre la diversidad genética se admite que no solo es aplicable a los marcadores clásicos sino también a los moleculares. El mapa genético europeo es bastante homogéneo. Los análisis demuestran que las manchas genéticas se deben a esas poblaciones humanas dotadas aún de grandes dosis de etnicidad y son estas poblaciones la que manifiestan estructuras genéticas especiales.

El Mediterráneo es una zona única de estudio, ya que ahí confluyen los tres grandes troncos raciales.

La asociación **alélica cDe** (R0), se utiliza mucho para estimar el grado de mestizaje entre negros y europeos. Ya que en europeos alcanza un valor solamente del 3%, mientras que en las poblaciones negras pueden llegar a alcanzar valores del 20%.

En Europa el alelo secretor se distribuye en forma de manchas, pero de forma aleatoria.

22/03/00

Grupos sanguíneos menores

Se conoce una gran cantidad de ellos, pero los más representativos son los siguientes:

- ° MNSs
- ° Sistema Duffy
- ° Sistema Kell
- ° Sistema Xg.

MNSs

Históricamente fue el segundo que se descubrió después del ABO, eso se hizo mediante la transfusión de sangre humana a un conejo, que se inmunizó formando anticuerpos, que en este caso específico, como se trataba de especies diferentes, reciben el nombre de **heteroanticuerpos**. Esos heteroanticuerpos eran capaces de aglutinar hematíes de personas en un tanto por ciento variable dependiendo del grupo racial al que se pertenece.

Para su detección se utiliza los anticuerpos **Anti M** y **Anti N**, estos tienen la propiedad de ser antitéticos, es decir, reconocer antígenos sintetizados en genes que entre sí son alelos.

Se registraron tres genotipos posibles en el locus MN.

Anti M Anti N Fenotipos Genotipos

GR1 + – M MM

GR2 – + N NN

GR3 + + MN MN

Unos años después se detectan otros dos anticuerpos de origen humano, denominados **haloanticuerpos** (pertenecientes a la misma especie), fueron el **Anti S** y el **Anti s**, estos dos alelos tenían la propiedad de ser antitéticos, pero su mayor propiedad es la de que el **locus Ss** aparece estrechamente ligado al MN, esto se detectó a través de análisis de segregación familiar.

Aparecen en el cromosoma número cuatro del genoma humano.

Se puede señalar que estamos ante un sistema sanguíneo con dos loci estrechamente ligados, esto hace que la recombinación sea posible, pero altamente improbable. Los genes del **sistema MNSs** se transmiten en bloque en la meiosis para dar lugar a asociaciones o haplotipos.

Los haplotipos que se generan por la segregación de este sistema serían los siguientes: **MS, Ms, NS, Ns**. Cuando se utilizan los cuatro antisuero se pueden registrar 9 fenotipos diferentes: **MS, MSs, Ms, MNS, MNs, MNSs, NS, Ns y NSs**. Por tanto, son nueve recombinaciones distintas y surgen diez genotipos diferentes puesto que el doble heterocigoto da lugar a dos genotipos posibles.

Los anti MN son normalmente extraídos de plantas y por tanto, son anticuerpos denominados **lectinas**. El M

se obtiene de la *Vicia graminea*, mientras que el N se extrae de la *Bahuvia purpúrea*. Los **anti ss** tienen un poder inmunológico bastante menor que los anticuerpos MN y cuando se utilizan su procedencia siempre es de origen humano.

Las reacciones para la detección son directas, el acoplamiento se acelera mucho más en un ambiente frío (Temperatura promedio de 5°).

En el caso de detectar el Ss se utiliza la prueba de la antiglobulina humana: **Prueba de Coombs**.

Sistema Duffy

Tiene una serie de rasgos:

° Es el primer grupo sanguíneo que se localiza en el genoma humano, más exactamente en el cromosoma uno, cerca del centrómero y por tanto es sinténico con el locus Rh, pero también manifiesta sintenia con otros dos locis que se utilizan en el estudio de diversidad:

La fosfogluconato deshidrogenasa (PDG)

La fosfoglucomutasa en el locus 1 (PGM 1)

° Otra razón de su importancia es porque se conoce con bastante detalle a nivel de genética molecular.

Los antígenos más frecuentes son Fya y Fyb, que se distinguen únicamente en un aminoácido de la secuencia proteica.

Hoy también se conoce que existe un cuarto alelo, el Fyx, y también se sabe que este es una variante del Fyb.

° La tercera razón de su importancia es que se sabe que los individuos Duffy activos y frecuentes (Fya y Fyb) son receptores de los agentes parasitarios que inducen la malaria (*Plasmodium vivax*). Cuando la sangre humana del fenotipo Duffy nulo se enfrentan a la sangre del parásito *P. knowlesi*, este encuentra resistencia a infectar la sangre.

Se puede decir que el sistema Duffy está constituido por cuatro alelos, pero a nivel de fenotipos normales debemos hablar del Fya, Fyb, Fy y el Fyx.

Cuando se utilizan los anticuerpos Duffy solamente hay que señalar la existencia de Anti Fya y Anti Fyb, puesto que son genéticamente activos, mientras que el Fy es un gen silente, amorfo y por tanto, nulo en cuanto a su actividad.

Anti Fya Anti Fyb Fenotipo

+ – Fy a+ b–

– + Fy a– b+

+ + Fy a+ b+

– – Fy a– b–

El último es el genotipo homocigoto recesivo para el alelo Duffy: **Fy/Fy**, ya que el **a** y **b** son entre sí

codominantes y dominantes frente al Fy.

En las poblaciones negroides prevalece el **Fy a-b-**, lo que responde al hecho de que estas personas con estos fenotipos presentan resistencia a que el *Plasmodium* pueda reproducirse en su organismo, aunque si que pueden ser infectados. Por lo tanto en áreas endémicas para esta enfermedad prevalecerán los genotipos a-b-.

Por eso el sistema Duffy constituye un marcador emblemático para analizar el grado de mestizaje.

Sistema Kell

Es uno de los grupos sanguíneos más interesantes en su serología, genética y antropogenética.

Los antígenos pueden, de manera accidental provocar situaciones de incompatibilidad feto-materna; cuando esto ocurre los niveles de incompatibilidad son mayores que los que provoca el **antígeno D** del Rh.

Es un locus dialélico, ocupado por los alelos K denominado por antonomasia Kell, y el k que se denomina Cellano.

Tiene interés antropogénico puesto que la ocurrencia de estos dos alelos en las poblaciones son muy distintos

El Kell alcanza en europeos como mucho una frecuencia del 8%, el alelo más frecuente en todos los grupos humanos es el k.

Son alelos codominantes ya que las personas pueden inmunizarse frente a esos antígenos del sistema Kell y por tanto, se forman **haloanticuerpos**.

Anti K Anti k Fenotipo

+ - KK

- + kk

+ + Kk

Cuando se porta el alelo K, se denomina K+, es decir Kell positivo, mientras que si se porta el fenotipo **kk** hablaremos de Kell negativo o K-.

Hoy la versión moderna del Kell consiste en hablar de 4 locis en la región Kell:

° Primer locus ! K y k.

° Segundo locus ! Kpa y Kpb

° Tercer locus ! Jsa y Jsb

° Cuarto locus ! K11 y K17

Los cuatro locis están estrechamente ligados, pero a diferencia de los otros sistemas que tienen un paralelismo con este en cuanto a "n" locis implicados, cuando se habla de manera global, no aparecen todas las condiciones de pseudoalelos que cabría esperar si hubiese recombinación, se habla de dos asociaciones Kell:

Los más frecuentes son ! k, Kpb, Jsb y K17

Los más raros son ! KKpa, Jsa y K11

Se sabe que estos alelos pertenecientes a esas combinaciones no aparecen con la misma intensidad entre los grupos humanos, hay determinados pseudoalelos que se registran con mucha más frecuencia que otros.

27/03/00

El sistema Kell está constituido por cuatro locis ocupados por dos alelos. El Kell, a diferencia del Rh y del MNSs no arroja todas las combinaciones posibles de alelos para dar lugar a los distintos haplotipos que cabría esperar. Existe una asociación alélica más frecuente que otra. Si se da el menos frecuente significa que a aparecido por presión mutacional que no ha acontecido de manera simétrica en cada uno de los locis implicados

Por ejemplo, los Caucasoides nos distinguimos por tener el alelo K, y en segundo lugar el Kpa, y esto no significa una frecuencia más alta, ya que el alelo K en europeos alcanza una frecuencia entre el 6 y el 8%. Son marcadores antropogénicos. El Jsb es un marcador de poblaciones negroides.

De la región Kell se sabe que se encuentra sobre el cromosoma 7.

Sistema Xg

Fue el último grupo sanguíneo que se descubre dentro del genoma humano. En 1962 se descubre el sistema Xg, y se detecta un nuevo anticuerpo en el suero de una mujer que había tenido un hijo con incompatibilidad feto-materna. Se le denominó **Anti Xga**. Este sistema está controlado por un locus del cromosoma X. Los alelos eran el Xg a/Xg, donde Xga domina sobre Xg.

Aparecen distintos genotipos en mujeres y hombres:

MUJERES HOMBRES

Xg a / Xg a + Xg a / Y +

Xg a / Xg + Xg / Y -

Xg / Xg. -

En términos de frecuencias alélicas y observando las frecuencias genotípicas esperadas para mujeres serían las mismas que las que se podría esperar cuando se manejan locus autosómicos.

° Xg a / Xg a ! p²

° Xg a / Xg ! 2 pq

° Xg / Xg ! q².

En el caso de los varones, como son hemigóticos para este carácter las frecuencias serían:

° Xg a / Y ! p

° Xg / Y ! q

La posibilidad de obtener anticuerpos Xg a es muy pequeña, es decir, que la probabilidad de que una persona se inmunice es muy pequeña.

En los estudios se ha contemplado que las variaciones alélicas no son muy relevantes, no hay ningún grupo humano en el que el grupo Xg sea un marcador, es de tal ubicuidad y homogeneidad que no aporta datos significativos en los estudios de diversidad. Se utiliza sólo en el campo de la **genética médica**, ya que puede desvelar las causas de aneuploidias cromosómicas en la descendencia.

Los grupos sanguíneos se detectan enfrentando antígenos con anticuerpos. La reacción que se produce si hay acoplamiento es la aglutinación ! **Reacción serológica directa**, esto ocurre para los sistemas ABH y Rh.

Cuando se habla de grupos sanguíneos menores, para la detección de esos antígenos se utilizan pruebas de mayor complejidad: Los anticuerpos que reconocen los antígenos son de naturaleza **IgG** (no aglutinantes). En una primera instancia si existe acoplamiento no se aprecia, para ello se utilizan artilugios técnicos que permiten observar la reacción de forma macroscópica ! **Prueba de Coomb o Antiglobulina humana**, permite que la inclusión de una proteína en el medio proporciona un puente de unión entre glóbulos rojos que previamente se han unido a sus anticuerpos.

La antiglobulina humana es una proteína de origen animal, se ha producido como consecuencia de la presencia de determinantes antigénicos que se encuentran alojados sobre la molécula de inmunoglobulina, con fragmentos peptídicos con función de antígeno. Cuando se inyectan a otra especie se forman otros anticuerpos (antiglobulinas), la misión de ellas es la de establecer puentes entre los glóbulos rojos acoplados a sus correspondientes antígenos. Tras una ultracentrifugación se observa la aglutinación.

Los polimorfismos bioquímicos en el estudio de la variación genética humana

A partir de los años 50 se empiezan a detectar los primeros polimorfismos proteicos, por antonomasia denominados polimorfismos bioquímicos, aunque no es correcto ya que podrían asociarse a este término todos aquellos en los que se utilicen técnicas bioquímicas para su detección.

Los polimorfismos bioquímicos empezaron a detectarse en el año 1954 cuando se estaba analizando un enzima denominado peroxidasa, se vio que aumentaba su función de manera intensa cuando se le añadía suero sanguíneo, esto era debido a la presencia de una proteína que se denominó **Haptoglobulina**, se observó que tenía una función biológica interesante: Transportar la hemoglobina libre de nuestro organismo ! Disminuir los niveles de hierro en la sangre, después se le dio importancia porque tiene una contribución en la síntesis del pigmento biliar. Forma un complejo soluble, **hapto-hemoglobina**. El complejo antígeno-anticuerpo puede tener distinto comportamiento dependiendo de si la reacción se produce "in vivo" o "in vitro".

También se descubren otras proteínas con función esencial, sin duda, entre los polimorfismos bioquímicos hay una serie de marcadores que se usan de manera usual:

&Haptoglobulinas

&Transferrinas

&Componente específico de grupo

& 1 antitripsina.

La **Haptoglobulina** se la conoce por las siglas HP, la **Transferrina** por Tf, el **componente de grupo** por GC y la última por -AT.

Las transferrinas transportan el ion hierro libre hacia los órganos hematopoyéticos para la producción de hemoglobina. El CG transporta la vitamina D y la α -AT tiene gran importancia como marcador de enfermedades de tipo pulmonar.

El significado de estos marcadores ha sido relevante para los estudios de evolución, en el sentido de que se evalúan productos directos de genes y han ido sustituyendo a los grupos sanguíneos que son productos indirectos de genes, por lo que no plasman los resultados que cabría esperar debido a la presión mutacional.

En los años 80 se empezaron a lanzar los primeros árboles filogenéticos humanos basándose en marcadores clásicos. Estos son siempre **pre-DNA**, nunca se utilizan técnicas moleculares. Los árboles de hoy en día se basan sólo en marcadores proteicos o en grupos sanguíneos con proteicos.

La genética de poblaciones humanas se ha ido enriqueciendo con el descubrimiento de los sistemas genéticos polimorfos.

No sólo se utilizan para evaluar las frecuencias alélicas, sino también para ver porque esos alelos se mantienen en una población.

Hoy sobre la base de los polimorfismos de grupos sanguíneos polimorfos y bioquímicos hay una lujosa base de datos.

28/03/00

Las primeras investigaciones se llevaron a cabo en los años 50 para desarrollar las **técnicas bioquímicas de electroforesis** para evaluar la extensión del polimorfismo alélico de estos marcadores.

Para la electroforesis se utilizó suero sanguíneo y después los **hemolizados** de eritrocitos. Para la evaluación de otros polimorfismos proteicos se utilizan isoenzimas.

° Primero se aplica a proteínas plasmáticas.

° Después se utiliza hemolizados para obtener el grado de diversidad alélica.

Cuando muestras de plasma se colocan en un medio inerte como el gel de agarosa, de almidón o de poliacrilamida, y se le somete a un campo eléctrico se producen migraciones diferenciales. Se puede obtener un patrón correspondiente a diferentes fenotipos en los que los patrones están definidos por una serie de bandas que forman parte de una misma variante proteica.

Los análisis llevados a cabo mediante electroforesis clásica permitió detectar que el polimorfismo alélico que se podía registrar era muy limitado. La electroforesis clásica sólo permite detectar aproximadamente el 30% de ese potencial alélico que puede arrojar un locus o polimorfismo proteico.

Los procesos empezaron a depurarse, y a finales de los años 70 se desarrolla el método del **Isoelectroenfoque (IEF)**, es el más usual en estos momentos para la detección de polimorfismo ya que presenta una serie de ventajas:

&Ha permitido detectar un número significativamente alto de alelos adicionales que se segregan en un locus.

&También para desvelar la existencia de **microheterogeneidad** genética, es decir, la existencia de subtipos alélicos dentro de un locus dado.

Por ejemplo en la **Transferrina C** se han detectado 13 subalelos diferentes.

La capacidad de discriminación que tiene el uso de técnicas de IEF para estudios de diversidad sobre la base de polimorfismos bioquímicos es reconocido internacionalmente; las técnicas de electroforesis convencionales sólo detectan niveles bajos de heterocigosis media, mientras que las técnicas de IEF permiten detectar niveles sensiblemente superiores de heterocigosis media (H).

Podemos señalar que hay una serie de proteínas que son utilizadas en estudios sólidos de diversidad genética humana.

&Proteína Haptoglobulina

Es un marcador sérico, denominado HP. Su función biológica está centrada en transportar la hemoglobina libre formando complejos Haptoglobulina–Hemoglobina. La importancia genética radica en los numerosos genotipos y fenotipos que se pueden detectar en la población humana. El número de fenotipos que se encuentran utilizando la técnica de **electroforesis** son tres:

- ° HP 1–1
- ° HP 2–1
- ° HP 2–2

Controlados por un locus autosómico dialélico: HP1/HP2, son alelos codominantes.

La importancia de HP no reside aquí, sino en estudios estructurales más refinados sobre estas proteínas séricas que han arrojado más resultados.

Al analizar los componentes estructurales de los tres fenotipos se vio que todas las personas independientemente de su fenotipo HP tenían una **cadena** , sin embargo, las diferencias radicaban en la secuencia de aminoácidos de la **cadena** . Estudios más profundos de la cadena dieron como resultado que había dos tipos de estas cadenas:

- ° HP1–F
- ° HP1–S

Esta distinción se justificó porque al someter a electroforesis a las cadenas , se vio que había migraciones diferenciales: La primera tenía una migración rápida, mientras que la migración de la segunda cadena era más lenta.

Esto permitió observar que las personas HP1–1, lógicamente podrían ser de tres maneras distintas:

- ° HP 1F–1F
- ° HP 1S–1S
- ° HP 1F–1S.

Se veía que se podía discriminar el genotipo de una persona respecto a este marcador. También se podían distinguir personas con el siguiente genotipo:

- ° HP 2–1F

° HP 2–1S.

También se analizó los productos directos que eran capaz de codificar los genes alélicos **HP1 y HP2**, siempre a nivel de las cadenas :

° HP1–F

° HP1–S

° HP2

Se vio que las estructuras de cadenas proteicas que codificaban los genes alélicos **HP1–F y el HP1–S** tenían idéntico peso molecular (9000), y que solamente diferían en un aminoácido. Por lo tanto, el proceso de génesis habría sido simplemente por una mutación puntual. Al analizar las cadenas proteicas **HP 2** se registraron dos casos de interés:

&Las cadenas proteicas de naturaleza 2 tenían un peso molecular de aproximadamente el doble a cualquiera de las cadenas , se evaluó en 16000.

&Al observar la secuencia de aminoácidos de esas cadenas 2 , las secuencias correspondían a la unión de dos cadenas HP1 .

Estos dos detalles sirvieron de base para pensar que el alelo HP2 tendría que haber procedido de un individuo heterocigoto: **HP1–F/HP1S**, y que a través de un "**crossing over**" no homólogo dentro de un individuo heterocigoto podría haberse generado el alelo HP2.

Este suceso genético es posible siempre que se den estos apareamientos aberrantes. Solamente habría habido una mutación dentro de un triplete o codon.

El gen HP–2 también puede adoptar diferentes genotipos:

° HP F–F

° HP S–S

° HP S–F

° HP F–S

Al admitir la complejidad del alelo HP2 y HP1, se puede decir que en las personas que se detectan por electroforesis convencional como heterocigotos HP 2–1, pueden surgir 8 genotipos HP 2–1, y para las personas HP2–2 podríamos detectar 10 genotipos distintos.

Evolutivamente hablando el HP–2 solamente se ha detectado en la especie humana, por lo que es un gen de **interés en la historia evolutiva humana** desde un enfoque filogenético, ya que en primates no humanos sólo se ha detectado genes parecidos a los H1–1, por lo que el origen del HP–2 es muy reciente. Pero su grado de adaptación ha llegado a tal nivel que es uno de los más representados.

29/03/00

&Proteína Transferrina

Esta proteína aparece en el cromosoma número 3, y su interés genético fue desvelado en el año 1957 a través de las técnicas de electroforesis convencional que utilizaba como medio inerte el gel de almidón. Se descubrió que prácticamente toda la población general presentaba el mismo patrón de bandas, que correspondía a lo que se denominó **Transferrina C**, y que, de manera excepcional aparecían otras dos bandas correspondientes a la **Transferrina B** y **Transferrina D**. La TFB mostraba una migración más rápida que la TFD.

Cualquier persona que mostrara el patrón C indicaba que esa persona era homocigota para el alelo C, mientras que los que no mostraban dicho patrón eran heterocigotas para los otros dos alelos.

Hoy la situación de esa proteína ha cambiado, la utilización de pruebas de IEF han demostrado que dentro del alelo C existen 13 subtipos alélicos y que en las poblaciones humanas los más comunes son:

° TFC1

° TFC2

° TFC3

Los otros subtipos, desde el C4 al C13 se presentan de manera excepcional, y también son excepcionales sus niveles polimórficos, por lo que se les considera idiomorfos.

Hay una serie de variantes alélicas dentro de este locus que constituyen auténticos marcadores de determinadas poblaciones humanas:

° El **TFB2** es marcador en poblaciones europeas.

° El **TDChi** es utilizado como marcador en poblaciones asiáticas mongoloides.

Se sabe que el **TC2** está asociado con la famosa **enfermedad de Alzheimer**. Y este alelo podría ser el que confiere una susceptibilidad a las personas portadoras de sufrir la enfermedad.

&Componente específico de grupo

Se conoce técnicamente con las siglas **GC**. La variación genética de esta proteína sérica fue detectada muy tempranamente (1959), a través del uso de diversas muestras mediante electroforesis en gel de almidón. Sin embargo, la función biológica no fue detectada hasta los años 70.

Se admite que la variación genética de esta proteína tiene dos niveles de complejidad:

Utilizando las técnicas básicas de electroforesis ! Se detectan tres fenotipos diferentes:

° GC 1-1

° GC 2-1

° GC 2-2

El uso posterior del IEF, permitió desvelar que el gen GC1 se podía dividir en dos subtipos alélicos:

° GC1F

° GC1S

Este paso permitió llegar al hecho de que el locus GC estaría integrado por los alelos GC1F, CG1S y el GC2, por lo que el número de genotipos sería más numerosos en relación con el primer nivel de complejidad. De esta forma el número de geonotipos–fenotipos que se pueden detectar son:

° GC 1F–1F

° GC 1F–1S

° GC 1S–1S

° GC 2 –1F

° GC 2–1S

° GC 2–2.

Esta proteína se encuentra en el cromosoma 4, y se conocen más de 80 variantes. En Europa el centro científico que más ha contribuido a su estudio ha sido el **CNRS** (Francia).

La existencia de variantes alélicas GC comunes en las poblaciones humanas y la aparición de subtipos comunes, ha permitido establecer análisis a nivel mundial de este polimorfismo. El nivel de heterocigosis medio de los grandes grupos continentales incrementó más del doble cuando se analizó el segundo nivel de complejidad.

La distribución de alelos GC manifiesta patrones bastante distintos entre los continentes. Hoy se sabe que los patrones de distribución geográfica del alelo GC dentro de áreas continentales está lejos de ser simétrica. Esto se sabe mediante el parámetro **Fst de Wright**, que es exactamente evaluado en 0'015 en Europa, y en poblaciones asiáticas se sitúa alrededor del 0'005, de esto deducimos que los patrones de distribución de alelos GC en Europa son más heterogéneos.

También se sabe que hay alelos que son marcadores de grupos continentales: Por ejemplo el **GC2** es un marcador de europeos, y en relación con esto también se ha detectado que hay grupos antropológicos muy especiales en los que el alelo **GC2** no está presente (**Tuareg**), donde alcanza niveles de 0, esto se ha explicado a través del **Principio Fundador**, es decir, como consecuencia de la Deriva Genética. Los Tuareg son ejemplo de otras situaciones paralelas, ya que para el **HLA** también tienen haplotipos especiales.

Con respecto al locus GC, también se ha demostrado que existe una correlación entre áreas geográficas, pigmentación de la piel y alelos GC. Las poblaciones más pigmentadas (Melanodermos), y las poblaciones con las pieles más queratinizadas (Xantodermos), tienen altas frecuencias del alelo GC 1F.

Esto se explica porque están asentadas en áreas geográficas de gran intensidad de radiación ultravioleta, por lo que se van generando mecanismos de resistencia, que se muestran de dos maneras:

Niveles altos de melanina

Grandes dosis de queratina que ofrece una barrera a la radiación.

Estas poblaciones padecen frecuentemente de enfermedades óseas (raquitismo). Han ido fijando ciertos alelos que les puede conferir una cierta ventaja selectiva en pro a esa adaptación a esas latitudes geográficas. En esto el alelo GC tiene mucho que ver; se ha constatado que el locus GC tiene como misión la de unirse a la vitamina D, más exactamente a la **D3 o Calciferol**, y que es la encargada de transportarla a los sustratos esqueléticos. Por eso, una buena adaptación frente a la radiación puede traer problemas de crecimientos óseos,

ya que se puede producir un déficit en vitamina D.

La otra función biológica que se le conoce es que es un locus genético que juega un papel importante en la respuesta inmune, ya que también se unen a las **inmunoglobulinas del tipo G**.

30/03/00

&La proteína -1 Antitripsina (AT)

Es una glicoproteína cuya función biológica específica es la de ser el principal inhibidor de las enzimas proteolíticas (proteasas) del suero humano, por eso se denomina antitripsina.

Hasta el año 1963 no se establece la variación proteica. Se tuvo la creencia de que era una proteína de naturaleza monomórfica, y al alelo que la formaba se le denominó H.

El uso de técnicas de IEF puso de evidencia dos aspectos de interés:

Se pasaba de una idea de monomorfismo a extremo polimorfismo. Son aproximadamente 100 las variantes alélicas que segregan en ese locus. Los alelos más normales son : **H, S, Z, I,W, ninguno...**

Utilizando técnicas de IEF sobre cada uno de los alelos aludidos anteriormente se pueden detectar subtipos alélicos: Los que se detectan de manera usual son el H1, H2 y el H3. El H4 y el H5 son variantes de subtipos raros.

Al locus de la **AT**, técnicamente se lo conoce con el nombre de **PI**, que responde a la función primordial asociada a esa proteína sérica (Principal Inhibidor). Hoy se sabe que determinados alelos están asociados a enfermedades, y sin duda, esa relación está más constatada para la enfermedad pulmonar crónica: Enfisema pulmonar, asociada al alelo **PI*Z**. Existen otras enfermedades como la Cirrosis Hepática, Hepatitis Neonatal y ciertas Neoplasias que también están asociadas a alelos que segregan en el locus PI.

Se puede señalar que todos los estudios de variación tienen como objetivo el de detectar la incidencia de los tres subtipos alélicos del gen H, aunque de manera bastante frecuente aparecen los alelos Z y S.

El H1 es el más incidente y el H3 es el menos registrado en las poblaciones humanas. El H1, en europeos alcanza alrededor del 70%.

Cuando se habla de variantes alélicas raras podemos decir que el alelo S es un marcador de europeos, y donde aparece con mayor incidencia es en la **Península Ibérica**, con una frecuencia de el 10%.

Otro avance, que se conoce hoy con respecto a la **AT** es que cuando se habla de variantes alélicas frecuentes y raras no sólo se tiene en cuenta la distribución geográfica, sino que también se refiere a que los alelos normales también producen niveles normales de esa proteína, mientras que los alelos raros producen niveles deficitarios de la glicoproteína.

Otros polimorfismos

Cuando se habla de polimorfismo, se dice que estos están integrados por proteínas séricas y por isoenzimas, por tanto, pueden estar albergados en dos sustratos del tejido sanguíneo:

° Suero sanguíneo

° En los hemolizados de eritrocitos.

Al lado de los grupos sanguíneos están las otras dos categorías:

° Proteínas plasmáticas

° Isoenzimas.

Estos últimos han enriquecido mucho los estudios sobre diversidad genética. La variación puede ser detectada a través de métodos electroforéticos tradicionales y mediante las técnicas de IEF. Hoy se conoce una batería de isoenzimas que se utilizan en estudios de variación:

° Adenosina desaminasa (AD)

° Adenilato Kinasa (AK)

° Esterasa D.

° Fosfatasa ácida eritrocitaria (Pac)

° Fosfoglucomutasa PGH1

° Fosfogluconato deshidrogenasa.

&Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

Dentro de esa batería la más importante debido a sus implicaciones es la G6PD, o también G6PH. Se puede señalar que esta enzima tiene un interés especial por varias razones:

Es la única isoenzima con variación alélica que se conoce ubicada en el cromosoma X del hombre, en la parte extrema del brazo largo (q). El locus de esta enzima tiene una longitud de 15 Kb, y ese segmento de ADN está integrado por 13 exones.

Es absolutamente importante su función biológica, en términos del metabolismo intracelular, ya que cataliza la reacción de la glucosa 6 fosfato, para dar glucosa 6 fosfogluconato. Esa transformación necesita la presencia del coenzima NADP, que se transforma en NADPH+H. La glucosa 6 fosfogluconato, pasa después a formar parte del ciclo de las pentosas. El coenzima NADPH + H, a su vez es recogido por otro enzima: **Glutación reductasa**, que acelera la transformación de dos moléculas de glutatión para dar glutatión reducido.

Ese glutatión reducido es el metabolito que necesitamos para mantener intacta la membrana eritrocitaria.

También está constatado que la G6PD es un agente resistente o protector en el organismo frente al famoso *Plasmodium*. Cuando se interrelaciona G6PD con la **Malaria**, hay que precisar que el locus de esta enzima está integrado por distintos alelos de los cuales unos van a ser normales y otros van a ser deletéreos.

° Los normales producen niveles correctos vitales de esta enzima.

° Los deletéreos producen niveles deficientes de esa enzima y la importancia de la G6PD, en términos de Selección Natural es que hay que tener en cuenta esos últimos alelos. El descubrimiento de las variantes deficientes se llevó a cabo durante la II Guerra Mundial, cuando a soldados americanos negros se les suministraba drogas contra la Malaria: **Primaquina**, que les provocaba situaciones diarreicas y dolores intestinales. Se vio que esa droga provocaba también situaciones serias de anemias hemolíticas, debida a la existencia de niveles bajos de G6PD. Situación que provocaba la lisis de eritrocitos de manera sencilla.

Había otras drogas como las **pentoquinas**, o las **sulfamidas** que también provocaban las mismas situaciones clínicas.

En poblaciones mediterráneas existe otra enfermedad asociada al déficit de esta enzima: **Fabismo**, también es una anemia hemolítica que se produce como consecuencia de la ingestión de habas (*Vicia faba*).

En términos genéticos podemos señalar que de la G6PD se conocen hoy en día más de 300 variantes, y estas han sido registradas bien por técnicas de electroforesis, pero sobre todo por **técnicas de ADN**.

Las variantes más comunes son:

° GdA

° GdB

Son sin duda, las variantes alélicas normales, las que producen los niveles vitales requeridos de G6PD. En el caso de la GdB, se produce el 100% de la actividad enzimática, mientras que la GdA produce alrededor del 80%, pero sigue siendo normal.

Esas variantes no se distribuyen de manera homogénea: La GdB es propia del Mediterráneo, mientras que la A es la propia de poblaciones melanodermas.

La variante alélica deficiente en negroides sería la GdA-, mientras que en el resto de la población sería la GdB-.

Estos estudios han gravitado en la distribución de las variantes deficientes, donde más se ha hecho ha sido en la población Subsahariana, por la relación entre alelos deficientes y Malaria.

También en la cuenca del Mediterráneo y en las poblaciones hindúes.

3/04/00

Resumen

Cuando se habla de polimorfismos genéticos se asocia a caracteres que posee el hombre en su genoma y le provoca variación normal. Por tanto, los patrones de variación geográfica son interpretados en términos de neutralismo, son genes independientes de la Selección Natural.

Sin embargo, puede haber situaciones en las que los genes que provocan una situación disfuncional por una serie de condiciones ambientales y que constituyen parte de la Selección Natural, pueden alcanzar niveles mucho más altos de las que cabría esperar para un equilibrio de Mutación-Selección. (Niveles polimórficos).

En lo relatado se ha mencionado la situación de genes mutantes deletéreos y Selección Natural, pero también existir situaciones de que los mismos genes deletéreos pueden ser altamente incidentes en una población humana como consecuencia de su pequeño tamaño efectivo, por lo que hay que asociarlo a la deriva genética.

Cuando el tamaño de la población es reducido o limitado la probabilidad de que exista muestreo genético es muy elevada. Determinadas enfermedades, bien como consecuencia de sus características demográficas o ambientales pueden tener como rasgo la prevalencia de alelos deletéreos.

Cuando existen condiciones ambientales y/o demográficas particulares, genes que deberían ser idiomorfos pasan a la condición de polimorfos. Tanto la Selección Natural como la Deriva pueden provocar el cambio de

esa situación.

La situación de genes mutantes deletéreos en la población humana que tienen una frecuencia mucho mayor que el umbral de polimorfismo puede deberse a varias situaciones referidas siempre a los tipos existentes de Selección Natural, ésta presenta normalmente dos caras:

Direccional ! En este caso cualquiera de los dos homocigotos extremos pueden tener una ventaja selectiva en detrimento de los heterocigotos

° El alelo dominante dominante llega a ser fijado en la población

° El alelo recesivo llega a ser fijado.

De estos dos casos nos referimos al segundo, porque normalmente se admite que la mayoría de genes deletéreos son frecuentemente recesivos.

Sobredominancia ! En términos genéticos de población se conoce con el nombre de **Vigor del híbrido**. Consiste en admitir que el genotipo heterocigoto bajo condiciones ambientales específicas expresa una mayor viabilidad en relación con los dos homocigotos extremos. Esto es lo que tenemos que asociar con la hemoglobina anormal: Siclémica.

Estos dos tipos de Selección conducen a dos tipos de polimorfismos interesantes:

° Polimorfismos inestables o transitorios

° Polimorfismos estables conocidos también como balanceados.

Cuando hablamos de factores ambientales a través de las cuales pueden realmente actuar o desarrollar su acción la Selección Natural, sin duda, en genética de poblaciones humanas se tiene que mencionar la famosa enfermedad infecciosa Malaria, desencadenada por diferentes especies de un parásito: *Plasmodium*. Hay distintos tipos de *Plasmodium* que pueden desencadenar distintos tipos de Malaria, la más incidente en la población es la Malaria producida por el *P. falciparum*, por eso se denomina **Malaria falcipar**.

Es una enfermedad endémica de áreas Ecuatoriales, sobre todo del continente Africano, ha sido analizada en grados extremos para explicar el mantenimiento de ciertos alelos deletéreos y porque estos alcanzan frecuencias del hasta el 40%. Las enfermedades que han sido conectadas con la Malaria pertenecen principalmente a dos grupos:

Alelos deficientes de la G6PD.

Hemoglobinopatías.

Alelos deficientes de la G6PD

No se puede decir que todos los alelos deficientes son interesantes en relación con la Malaria, principalmente se habla de dos variantes:

° GdA- (en negros)

° GdB- (variante más importante en las poblaciones mediterráneas)

Estas dos variantes no sólo son importantes por la deficiencia en ese enzima, sino que estas dos variantes

constituyen hoy antecedentes marcadores antropogenéticos. Además se conoce perfectamente el por qué de el mantenimiento de estos alelos que es debido a su asociación con la Malaria.

Relación entre el alelo G6DP y la resistencia a ser infectados por la malaria.

&Los eritrocitos G6PD normales y los eritrocitos deficientes pueden ser invadidos por el parásito *P. falciparum* con la misma intensidad. En este proceso el nivel del enzima no es relevante.

&Durante su estado de desarrollo dentro del eritrocito el parásito tiene dificultades en reproducirse en aquellos glóbulos rojos que poseen niveles bajos del enzima.

&Las células parasitadas con niveles bajos de G6PD y también de Glutación reducido (GSH) son muy vulnerables, de tal manera, que pueden ser fácilmente fagocitadas.

&La deficiencia en niveles de G6PD parece estar asociada a la Malaria, en el sentido de resistencia. Esta situación es aplicable, tanto para varones (hemicigotos para este rasgo), como para mujeres que son heterocigotos para alelos deficientes G6PD.

&Hemoglobinopatías

Las hemoglobinopatías significan alteraciones en las cadenas globínicas de las moléculas de hemoglobina (anormales).

Las altas frecuencias de glóbulos rojos genéticamente anormales en personas asentadas en áreas endémicas para la Malaria se admite hoy que ha evolucionado a través de un polimorfismo balanceado. Ello es consecuencia de la protección de variantes eritrocitaria de la infección del parásito.

Se puede decir, también que constituyen auténticos marcadores genéticos de la variación humana.

Bioquímicamente son proteínas conjugadas, conocidas como proteínas metalo porfirínicas. Constituidas por cuatro cadenas globínicas iguales dos a dos y unidas por un grupo prostético de naturaleza porfirínico que alberga el ion hierro en estado ferroso (Fe⁺⁺).

Las Hemoglobinas son importantes por tres razones:

&Por **razones fisiológicas**: Son las encargadas de transportar el O₂ hacia todos los tejidos corporales

&Tienen **importancia antropológica**: Sobre todo las hemoglobinas anormales, las cuales se caracterizan de manera refinada a determinados grupos continentales: En poblaciones melanodermas o negroides, poblaciones leucodermas del Mediterráneo, poblaciones asiáticas ! En la India (componentes caucasoides), poblaciones mongoloides (Sudeste asiático).

&**Interés filogenético**: Las hemoglobinas normales han sido utilizadas de manera corriente para establecer velocidades de cambio evolutivo a nivel molecular entre grandes monos antropomorfos y el hombre. También han sido el ejemplo de proteínas funcionales que más se han empleado para la formulación del reloj molecular. Otras proteínas como el colágeno y la albúmina también han sido utilizadas en estudios de filogenia, pero los resultados no son tan buenos para establecer diferencias entre Póngidos y humanos.

Las hemoglobinas normales van a apareciendo de manera escalonada durante el periodo ontogénico del individuo. Existen tres tipos:

° Hemoglobina A

° Hemoglobina A2

° Hemoglobina F.

Hemoglobina A ! Es conocida corrientemente con el nombre de hemoglobina del adulto, sin embargo, sus niveles se van generando desde el estadio fetal (4 meses), y esta hemoglobina A, sin duda, constituye aproximadamente la práctica totalidad de la hemoglobina del adulto (95–98%). Desde el punto de vista estructural esta constituida por cadenas α y β . Las cadenas α son las que dan carácter, es decir, las que determinan la especificidad.

Hemoglobina A2 ! Se encuentra en cantidades mucho más bajas en el adulto (3–5%). Empieza también a generarse en los últimos momentos de vida intrauterina. Durante toda la vida acompaña sistemáticamente a la hemoglobina A. Su forma estructural es $\alpha_2\beta_2$.

Hemoglobina F ! Conocida como hemoglobina fetal, predomina aproximadamente alrededor del 80% frente al 20% de la hemoglobina A. Sin embargo, disminuye progresivamente en el caso del recién nacido para ser reemplazada por la A. Es la $\alpha_2\gamma_2$.

Hay más tipos de hemoglobinas normales, pero hoy se sabe que las cadenas globínicas están sintetizadas por distintos locis. También se sabe que la cadena α es la más antigua porque todas las hemoglobinas normales, con excepción de la embrionaria tienen la cadena α .

Dentro de las hemoglobinas anormales se distinguen dos tipos:

&Existencia de mutaciones puntuales en las cadenas globínicas.

° Las mutaciones tienen como consecuencia la sustitución de un aminoácido por otro.

° También, normalmente esas mutaciones no se dan de manera indistinta, sino que obedecen a mutaciones en las cadenas α . Por tanto, en esas cadenas gravita la presión mutacional.

Estas mutaciones sobre todo se dan en la hemoglobina A.

Se detectan por patrones electroforéticos desviados (sobre gel de agarosa o almidón). Constituyen una auténtica familia:

Hemoglobina S (Siclemia)

Hemoglobina E: Se utiliza como marcador en el Sudeste asiático.

Hemoglobina C: Marcador del Oeste africano

Hemoglobina G.

&Lesiones en los genes de la hemoglobina

Estas lesiones conducen a codificaciones de cadenas peptídicas reducidas, esa reducción puede ser parcial, variable o total: **Talasemias**.

Constituyen una auténtica familia de enfermedades y el defecto genético consiste en la síntesis disminuida parcial o total de las cadenas globínicas α y β de la hemoglobina A normal.

Se dividen en dos grandes grupos:

- ° –Talasemias
- ° –Talasemias.

Estudios clínicos y epidemiológicos han evidenciado que los genes de las talasemias pueden conferir protección en contra de la Malaria.

La hemoglobina Sictémica ! Es un desorden genético cuya manifestación está causada por la sustitución de una simple base en el gen que codifica la subunidad de la hemoglobina humana.

Su distribución mundial afecta esencialmente a la población africana ecuatorial, aunque también ha sido registrada en personas del área del Mediterráneo, India y Oriente Medio.

4/04/00

Las Talasemias

Las Talasemias constituyen un conjunto de enfermedades genéticas de tremenda importancia en la especie humana. Manifiestan un patrón de distribución que abarca grandes zonas del viejo mundo.

Desde el punto de vista molecular son el resultado de expresiones de modificaciones o lesiones en las cadenas y/o . Existen tres tipos esenciales de talasemias:

- ° –Talasemia
- ° –Talasemia
- ° –Talasemia.

Las lesiones en los genes pueden ser variables, esa variabilidad tiene dos niveles:

- ° **Parcial:** +, el símbolo + indica que la longitud de la cadena proteica se encuentra disminuida.
- ° **Total:** -, en este caso no existe cadena globínica.

Lo mismo ocurre con las cadenas . La situaciones de esa ausencia producen enfermedades llevadas a un grado extremo:

- ° **Hemoglobina Barts:** ! En este caso las lesiones se producen en las cadenas y , produciendo cantidades superiores de cadenas (fetal).
- ° **Hemoglobina H:** ! Sólo aparecen cadenas en respuesta a la ausencia de cadenas .

Hoy se conocen más de 180 mutaciones del gen que codifica las cadenas globínicas.

entópicamente las personas heterocigotas para una lesión del gen o , son asintomáticas, su valor adaptativo es muy semejante al de una persona normal. El grado severo de la enfermedad se manifiesta en individuos homocigotos:

- ° **Anemia de Cooly (+)**

° Anemia de tipo "mayor".

La mortalidad se produce por la carencia de niveles normales de Hemoglobina A desde el nacimiento.

Las α -Talasemias son marcadores del Mediterráneo (Cerdeña, Sicilia, Sur de Italia, Grecia). En la India utilizan como marcador, además la Hemoglobina H.

En términos epidemiológicos, en el Sudeste asiático las α -Talasemias causan una gran mortalidad infantil.

Resumen

Es uno de los desordenes genéticos simples más comunes en el hombre, y su base genética consiste en la síntesis disminuida (+) o total (), de la cadena α globina.

La reducción de la cadena α globina puede ser también variable

Las α -Talasemias normalmente manifiestan un tipo de herencia mendeliana y recesiva

Los individuos con un alelo mutante son asintomáticos, mientras que la herencia de dos alelos mutantes producen la enfermedad con cierto grado de severidad.

A veces, las α -Talasemias obedecen a un tipo de herencia dominante, aunque muy raramente.

Relación de las Talasemias con la Malaria ! La Malaria tendría la propiedad de infectar a personas talasémicas, pero estas muy posiblemente ofrecen una resistencia a que este *Plasmodium* pueda reproducirse dentro del medio eritrocitario. Las distribuciones que existen de las Talasemias por la cuenca del Mediterráneo hoy se interpreta que podía haber sido por una expansión de la enfermedad durante el Imperio Romano.

Siclemia

Esta Hemoglobina representa un tipo de Hemoglobina anormal que es interesante en el sentido de que su peculiaridad está basada en.

° Propiedades moleculares

° Patrones electroforéticos

° Características clínicas.

° Por ser el único polimorfismo que siendo letal en homocigosis sus altas frecuencias se han mantenido constantes por su relación con la Malaria falciparum.

Históricamente la Siclemia fue descrita por vez primera en 1910 y esta descripción estuvo orientada para señalar que provocaba formas irregulares en los eritrocitos: formas filamentosas o en hoz.

Esta morfología de los hematíes produce una destrucción casi inmediata de las células dando lugar a cuadros clínicos con anemias hemolíticas muy graves en los recién nacidos que con una probabilidad cercana a 1 mueren antes de llegar al periodo reproductor.

Se produce por alteraciones en un codon de la cadena α , ocurre en el codon número 6, de tal manera que el **tripleto AGG** que codifica el aminoácido **ácido glutámico** se convierte en el **GTG** que da lugar a la **valina**.

Fisiológicamente, cuando los portadores del alelo S, y por tanto heterocigotos AS, a los que se conoce como portadores del rasgo siclemico, sus eritrocitos portadores son llevados al lado venoso por lo que son sometidos a concentraciones de oxígeno bajas, como es un medio más viscoso se provoca la lisis celular.

Distribución geográfica ! También concierne al antiguo mundo: es altamente incidente en continente africano, Cinturón Siclémico, zona subsahariana, que se extiende desde las costas occidentales a las orientales abarcando también la isla Madagascar (25%). En las poblaciones del Magreb y cuenca del Nilo las frecuencias son sensiblemente menores (<10%). La presencia de siclemia en esta zona se debe a un flujo génico. También aparece en el sur de la península de Italia, Sicilia y Cerdeña. Así, como en Asia meridional, India e Indonesia.

Hasta hoy se han barajado dos teorías que explican la alta incidencia del gen S:

&Teoría de la mutación ! Hoy se mantiene como hipótesis, pero está descartada, nunca podría explicar las altas frecuencias del alelo S simplemente por presión mutacional. Las frecuencias de S son tan grandes que si asumimos las tasas de mutación son extremadamente pequeñas tendría que haber presiones mucho más elevadas.

&Teoría del polimorfismo balanceado ! Es sin duda, la más constatada, es el único caso en la especie humana en la que se conoce el hilo conductor a través del cual ha actuado la Selección Natural para mantener ese polimorfismo deletéreo. En 1946 se publicó el primer artículo por BEET, en el que se señalaba que las personas siclémicas (SS o SA), tenían niveles sensiblemente menores del *Plasmodium falciparum*, en relación con las personas con Hemoglobina A.

En 1949, el genetista de poblaciones HALDANE, y en 1954 el profesor ALLISON propusieron la hipótesis sobre los datos precedentes de Beet y de sus propios resultados. De esta forma dedujeron que la persistencia del alelo S se podía mantener en áreas endémicas para la Malaria a través de una ventaja selectiva del heterocigoto AS, en relación con los homocigotos extremos. También postularon que esa ventaja selectiva, viviendo en esas condiciones ambientales se debía a razones fisiológicas, la resistencia de individuos se debía a que podían tener los niveles vitales de Hemoglobina requeridos para su viabilidad. Además, también tendrían la Hemoglobina S, que era precisamente la que ofrecía resistencia al *Plasmodium falciparum*, ya que este carece de enzimas proteolíticas capaces de digerir la **Hb S**.

Sin embargo, las personas SS morían por ser siclémicas, no por Malaria, y los AA, si bien eran normales, en medios de Malaria mueren porque son vulnerables a ser infectados por el *Plasmodium*.

5/04/00

Las personas siclémicas se supone que vienen de cruzamientos AS x AS, las personas homocigotas SS tienen un fitness de cero.

En un estudio de África negra, utilizando una muestra de 235 mujeres en la que todas habían tenido hijos siclémicos, dos de esas mujeres eran genotípicamente AA, por fuerza habría tenido que cruzarse con una persona AS, y tendría que haberse dado una mutación en la línea germinal de esas mujeres.

Por tanto la tasa de mutación era $= 2/235 = 1'8 \cdot 10^{-3}$

Esto sirvió de base para poder estimar si las frecuencias de S podían ser explicadas por un equilibrio Selección-Mutación.

$q_s = 0'125$

$q = \frac{s}{s}$, donde s es la ventaja selectiva. Si sustituimos los valores de q :

$$0.125 = \frac{s}{s}$$

$$s = 1.6 \cdot 10^{-2}$$

Es decir, se necesita 10 veces más para alcanzar el valor de mutación que se requiere. Por otro lado, lógicamente la frecuencia no sería posible utilizarla para poder responder a la frecuencia registrada. Tendría que haber otro mecanismo evolutivo que respondiese al mantenimiento de ese alelo: **Polimorfismo balanceado**, hay que relacionarlo con una situación de estabilidad del polimorfismo, se debe a que el heterocigoto AS, son los que tienen mayores valores de fitness y por tanto las que son ventajosas selectivamente hablando. Viene explicado por la existencia de los dos alelos.

Genotipos	A/ A	A/ S	S/ S
Frecuencias	0.64	0.32	0.04
Frecuencias asociadas a cada genotipo	$1-t$	1	$1-2$

El valor de s es siempre sensiblemente mayor que el valor de t .

Genotipo	Frec. Antes de la Selecc. f	Fitness x	Frec.gen. después de la Selección $x \cdot f$	Frec.alelicas X	Frec.alélicas F	$x \cdot f$	% adultos con determin.genotipo
AA	p^2	$1-s$	$p^2(1-s)$	0.81	0.889	0.72	80
Aa	$2pq$	1	$2pq$	0.18	1.00	0.18	20
aa	q^2	$1-t$	$q^2(1-t)$	0.01	0	0	0

$$p_A = 0.9$$

$$q_a = 0.1$$

aa= letal

6/04/00

Entre los polimorfismos genéticos clásicos se distinguen tres categorías:

Grupos sanguíneos.

Proteínas plasmáticas

Sistemas isoenzimáticos.

En estos casos la variación alélica es reducida, lo que ocurre es que al utilizar toda la batería en los estudios el potencial de información puede ser muy grande en términos de diferencias genéticas entre las poblaciones que se estudian.

Los polimorfismos clásicos incluyen a otros dos sistemas, los que mayor potencial polimórfico han desvelado:

Sistema GM de las inmunoglobulinas humanas: Marcadores alotípicos de las inmunoglobulinas.

El sistema HLA.

Estos dos sistemas son interesantes por dos razones:

- ° Son los más polimorfos de los marcadores clásicos del genoma humano.
- ° Están definidos por una serie de loci, por lo que se va hablar de haplotipos dentro de cada uno de estos marcadores.

Cada uno de estos dos sistemas tiene un hecho privativo y distintivo:

- ° El marcador GM es de tipo étnico y además su potencial alélico es más reducido si se compara con el HLA.
- ° El HLA se utiliza para la caracterización de poblaciones que no tengan una estrecha relación de parentesco entre ellas, ya que tiene un gran potencial para definir genéticamente a las poblaciones de acuerdo a su ubicación geográfica.

El sistema HLA dentro del complejo CMH.

El sistema HLA se descubre en el año 1954 cuando Jean DAVSSET detectó antígenos aglutinantes en el suero de pacientes a los que se había hecho varias transfusiones, a ese antígeno lo denominó **MAC**, y es el que se conoce hoy en día como **HLA-A2**. En el año 1958 los inmunólogos holandeses Van Pyne y Rood detectan también unos anticuerpos también leucocitarios en el suero de mujeres con una alta tasa de fertilidad (multíparas), los anticuerpos detectados fueron denominados **4 A** y **4B**, hoy se les identifica con el nombre de **HLA-B4** y **HLA-B6**.

Cuando se reúne toda esta información se reconoce por vez primera la presencia de antígenos leucocitarios: LA. Por tanto, el LA reuniría a los antígenos MAC, 4 A y 4B. Al sistema LA, hoy se le identifica con el nombre de HLA (Antígenos Leucocitarios Humanos.)

En este proceso de investigación también se identifica que esos antígenos aparecen en la mayor parte de tejidos corporales o de las células nucleadas de nuestro organismo. Se reconoce en la década de los 60 que el sistema HLA mantiene un paralelismo con el sistema ABO, en el sentido de que ambos son sistemas de histocompatibilidad.

Desde el punto de vista técnico se empezó a reconocer la complicación de detectar compatibilidades HLA. Por ello, a diferencia de lo que ocurría con los estudios sobre otros marcadores se empezaron a organizar grupos de trabajos (Workshops), que desde el año 1964 se reúnen a nivel mundial para confrontar ideas técnicas, publicándose después los resultados.

La importancia del sistema HLA se basa en varias razones:

- ° Está controlado por un número elevado de locis y cada locus se caracteriza por tener un extremado polimorfismo. Esto ha hecho del HLA un marcador genético incomparable para la definición biológica de una persona y una población sobre la base de las frecuencias alélicas y frecuencias haplotípicas.
- ° Se sabe que las distancias entre los locis es variable, pero hay un proximidad física entre algunos locis HLA muy remarcables. La probabilidad de recombinación entre algunos locis es muy pequeña. Aparecen muchos tipos de asociaciones alélicas, muchas de ellas se encuentran en desequilibrio de ligamiento. De ahí que este sistema esté aportando detalles absolutamente esenciales.

° El sistema HLA es el más polimórfico del genoma humano, no puede entenderse, sino se hace referencia la papel esencial que está desempeñando en el transplante de órganos, enfermedades autoinmunes y asociaciones de genes HLA con enfermedades. Es uno de los más importantes para el estudio de tipo epidemiológico.

° Debido a la transmisión de genes HLA, de acuerdo a un tipo de herencia Mendeliana simple se una en medicina legal y diagnósticos de paternidad.

En términos de nomenclatura podemos decir que todas la especificidades antigénicas HLA se las designa con letras y números que corresponden a los locis. El número hace referencia al alelo al que nos estemos refiriendo, pero todos van precedidos de las siglas HLA. Por ejemplo si tenemos el HLA-A2, quiere decir que se trata de un antígeno leucocitario, que se encuentra en el locus A, y que se trata del gen 2.

Las especificidades detectadas por técnicas de DNA pueden tener de dos a cuatro dígitos.

En cuanto a la genética y variación alélica del sistema HLA:

El sistema HLA no es un sistema aislado, sino que forma parte a su vez de una región cromosómica del cromosoma 6, ubicada en el braza corto y que se denomina **Complejo CMH**, que significa complejo mayor de histocompatibilidad, la dimensión de esta región se calcula entre 4000 y 5000 Kb.

Tipos de antígenos HLA (clase I y II).

Respecto al CMH, su composición genética es muy compleja, puesto que está integrada por más de 200 genes distribuidos en una serie de locus y sin duda, el grupo más importante sería los que define el sistema HLA.

En el CMH se distinguen distintas regiones:

- ° Antígenos HLA.
- ° Sistemas isoenzimáticos: PGM3
- ° Factores del complemento: C2, BF y C4.
- ° Locus con una disminuida variación alélica.

Al complejo CMH se le divide en tres grandes regiones.

&**Clase I** ! Reúne a los antígenos HLA que incluyen 8 loci y de esos 8 loci los más importantes por su polimorfismo alélico son el HLA-A, HLA-B y el HLA-C. El resto son locis monomórficos y por tanto, para objetivos de variación humana, medicina legal no son locis de interés.

&**Clase II** ! Incluye el locus D, durante mucho tiempo se le asigno como DR, porque se intuía que no era una pequeña región, sino que iba más allá. Hoy se sabe que el locus D está dividido en tres subclases:

° DP ! HLA-DP

° HLA-DQ

DQ

DQ

° HLA– DR.

&**Clase III** ! Está constituida por los marcadores enzimáticos, factores de complemento y grupos sanguíneos (grupo sanguíneo P), también el grupo sanguíneo **Chido** y el **Rogers**.

Las regiones del complejo CMH no tienen este orden, sino que hablando topológicamente del brazo corto del cromosoma 6, la región más próxima al centrómero es la II después viene la III y la más telomérica es la I.

El HLA de la clase I está integrado por tres locis esenciales: A, B y C. Cuya proximidad entre ellos no es idéntica, sino que la distancia entre B y C es de 0'2 cM, y entre A y C es de 0'8 cM.

Esto conduce a evaluar la probabilidad de recombinación, se deduce que la probabilidad de que exista recombinación alélica entre los loci HLA de la clase I está lejos de ser simétrica. Cuando se analizan los pares de locis, entre B y C la probabilidad de recombinación es tan pequeña que la probabilidad de encontrar asociaciones alélicas y en desequilibrio de ligamiento es muy elevada. Entre los locis A y b hay una probabilidad elevada de recombinación y por tanto, podemos comprender la baja ocurrencia de desequilibrio de ligamiento.

Cuando se habla de los locis HLA de la clase II el desequilibrio de ligamiento se haya entre los locis DQ y DR.

10/04/00

La **clase II** comprende la región HLA–B que se divide en la HLA DP, DQ y DR entre otros. Estos a su vez también pueden encontrarse subdivididas.

La HLA–DR es la más telomérica, mientras que la HLA–DP es la más centromérica. El mayor polimorfismo alélico de esta región gravita en DQ y DR.

Hoy se conocen un número muy elevado de alelos que segregan en los distintos locis HLA de la Clase I y Clase II, todo ese potencial alélico hace que un individuo puede ser definido de una manera muy característica en relación con el HLA. Ese análisis puede ser muy profundo debido a la gran cantidad de genotipos HLA que se pueden estimar. Por eso, las complicaciones que existen a la hora de trasplantes de órganos.

Los **antígenos de la clase I** son heterodímeros, lo que significa que están integrados por dos cadenas proteicas diferentes, también tienen distinto peso molecular. La particularidad es que están integradas por una cadena polipeptídica , la cual está codificada por genes HLA de clase I, la otra cadena es mucho más pequeña y es de naturaleza microglobina, codificada por genes que se encuentran en el cromosoma 15.

Dentro de la cadena es donde se localiza la especificidad del antígeno de especificidad HLA.

Los antígenos se encuentran sobre todas las células nucleadas de nuestro organismo, la ubicación es sobre las membranas celulares.

Los **antígenos de la clase II** son dímeros, esto radica en que están constituidos por dos cadenas polipeptídicas de peso molecular muy semejante, están codificadas por genes que son topológicamente adyacentes, forman parte de la misma región HLA. Se codifican cadenas de tipo y , unidas entre sí por puentes disulfuro. Por eso, los antígenos HLA DQ se dividen en DQ y DQ , que normalmente se denominan DQA y DQB.

Estos antígenos se encuentran sobre las membranas celulares, pero sólo sobre los linfocitos de tipo B y sobre los macrófagos.

Por eso, a los antígenos HLA de la Clase I (A,B y C) son los que se tienen que asociar con problemas de histocompatibilidad y los antígenos HLA de la Clase II están relacionados con las enfermedades autoinmunes.

Para la definición de polimorfismos de Clase I se han utilizado técnicas serológicas de microlinfocitotoxicidad, y la reacción se lee en términos de células muertas y por tanto, es necesario el uso de un microscopio invertido. Hoy esas técnicas se están desbancando por otras de ADN, que también se utilizan para identificar antígenos de la Clase I.

Desequilibrio de ligamiento

Cuando se recuerda la ubicación de locis HLA dentro del CMH se observa que las distribuciones entre locis son variables, hacen que uno pueda presuponer que existe no solo asociaciones alélicas, que genes de distintos locus segreguen de manera conjunta para dar lugar a los haplotipos. Si las distancias físicas entre locis son muy pequeñas se pueden esperar situaciones genéticas muy particulares.

El desequilibrio de ligamiento se usa en genética de poblaciones para indicar situaciones en la que ciertos alelos situados sobre un cromosoma segregan de manera asociada, pero en una proporción mayor de la que cabría esperar por azar. Por ejemplo la probabilidad de encontrar PAB sería explicada de la siguiente manera: sería función de las frecuencias registradas de los alelos implicados en esa asociación: $PA \times PB$.

Sin embargo, cuando aparece esta igualdad habría que asumir que la población está en un **equilibrio Hardy-Weinberg**, lo cual es muy improbable.

Usualmente se obtiene una frecuencia del haplotipo AB que normalmente se desvía de la frecuencia esperada. La diferencia entre la frecuencia obtenida del haplotipo y la frecuencia esperada da lugar al desequilibrio de ligamiento. Por tanto, sería cuando una asociación alélica aparece en una proporción significativamente distinta estadísticamente que la que se esperaría si hubiese condiciones de equilibrio genético.

Las situaciones de desequilibrio se han utilizado en estudios de evolución porque cuando existe un desequilibrio de ligamiento la genética de poblaciones nos indica que es muy improbable que ese desequilibrio pueda disminuir a lo largo de generaciones porque también es muy improbable que se produzcan frecuencias de recombinación entre los locis implicados.

Se han detectado entre los locis **HLA-A** y **B**, pero sobre todo entre los locis **B** y **C**, puesto que la distribución es de 0'2 cM, mientras que entre A y B es de 0'8 cM.

En Europa hay dos haplotipos HLA que se han utilizado como ejemplo paradigmático: los **HLA A1-B8**, y el **HLA A3-B7**.

° El **HLA A1-B8** es el haplotipo en desequilibrio que caracteriza a las poblaciones europeas y además muestra intensidades en gradiente de Este a Oeste, esto se ha interpretado por migración indoeuropeas del año 2500 a.C.

° Del **HLA A3-B7** se puede señalar que es un haplotipo que muestra un gradiente negativo desde Escandinavia hacia el Mediterráneo, que pudo ser generado por migraciones normandas europeas.

Sobre el HLA y enfermedades

Una de las particularidades más relevante es la relación del HLA con enfermedades, se asume siempre que todo sistema inmunológico constituye un marcador biológico. Los estudios que empezaron con el sistema eritrocitarios se extendieron después a otros sistemas.

Sobre el sistema ABO se probó que:

- ° El alelo A provocaba cáncer de estómago.
- ° El alelo O, úlcera de duodeno

Del sistema Rh se probó que tenía relación con la Eriptocitosis, y el gen Fya es receptor del Plasmodium vivax.

Esto dio pie a investigar las respectivas del sistema HLA y hoy se sabe que las asociaciones son mucho más fuertes que las referidas a cualquier grupo sanguíneo.

Asociación ! Es cuando un segmento de la población que padece una determinada enfermedad tiene altamente representado en su genoma un alelo que no aparece en el resto de la población. Que ese alelo esté asociado con la enfermedad quiere decir que no tiene que estar ligado, ni siquiera tiene que estar en el mismo cromosoma.

Ligamiento ! Tanto la enfermedad como el gen se transmiten conjuntamente en la meiosis y esa segregación conjunta se explica por la proximidad.

Para admitir que un gen esté asociado a una enfermedad se deben cumplir una serie de precauciones:

- ° Serológicas o moleculares: Los distintos equipos de investigación utilizan las mismas técnicas y reactivos.
- ° Se deben cumplir precauciones de diagnóstico de enfermedad.
- ° De tipo poblacional, se debe investigar distintos grupos poblacionales que pertenezcan a un mismo tronco racial y si se quiere depurar el dato se extiende a grupos humanos de distinto grupo racial.

Para establecer cuantificaciones de asociación de genes con enfermedades se utiliza un índice:

Riesgo Relativo = $(1 - pe)$

$(1 - pe).pc$

Donde **pe** es la frecuencia alélica en la población enferma y **pc** es la frecuencia alélica en la población control. Lo que hace es indicar cuantas veces es más frecuente una enfermedad siendo portador de un alelo específico.

Las asociaciones de genes HLA y enfermedades se aplican tanto a la Clase I, como a la Clase II, pueden ser de varios tipos:

- ° De naturaleza Mendeliana
- ° De naturaleza poligénica
- ° De naturaleza infecciosa.

Las asociaciones infecciosas con el HLA es un objeto de estudio prioritario.

Se conocen enfermedades asociadas a los alelos HLA-A, B y DQ y DR.

A ! La asociación más demostrada es la de A3 y la hemacromatosis crónica, tiene un riesgo relativo del 75%.

B27 ! Espandilitis enquilosante, es una enfermedad ósea que afecta a la articulación sacro ilíaca, que aparece seis veces más en el hombre que en la mujer, con un riesgo relativo del 70%.

DR3 ! Insulina dependiente, está asociada con el DR3 y también DR4.

DR2 ! Asociado a la esclerosis múltiple, que afecta más a mujeres que a hombres.

B8 ! Enfermedad celiaca.

Alelos B17, B13 y B37 ! Soriasis.

Distribución geográfica de alelos HLA

El alelo **HLA A2** es el más frecuente de todos. El **A1** es el que más se utiliza como marcador.

Hoy se conocen patrones de distribución geográfica para todos los grupos humanos continentales

Los trabajos se están centrando en la variación de los alelos HLA de Clase II, estos locis han sido los últimos en descubrirse y la información es más escasa. También se están observando la interacción entre estos antígeno microsátélites en esa misma región.

El alelo **HLA A2** es el más representado en todas las poblaciones humanas independientemente del tronco racial, en el caso de las poblaciones europeas el alelo A1 es uno de los genes que se utiliza como marcador antropogenético.

El **B44** es el más representado en europeos, aunque el B8 alcanza las frecuencias más elevadas con respecto a otros grupos humanos.

El mapa genético se ha interpretado de manera correlacionada con los patrones de distribución de la agricultura. Se ha utilizado par estudiar el poblamiento de Australia.

Hay muchos alelos HLA que son genes muy antiguos que aparecieron mucho antes de la divergencia entre **Pongidos y Hominidos**: por ejemplo el DRB1, este gen es motivo de investigación primaria, se sabe que se originó hace unas 5 a 7 millones de años, antes de la divergencia filogenética, esto se explica en términos de **coalescencia**.

La subpoblación de Alava muestra de manera clara un distanciamiento genético en relación con Gipuzkoa y Bizkaia, tanto para el sistema GM, como para el HLA.

11/04/00

Polimorfismo de las inmunoglobulinas humanas

Los marcadores alotípicos de inmunoglobulinas humanas se encuentran en distintos lugares de estas moléculas. Son el producto resultante del efecto sinérgico de varios sistemas genéticamente independientes, son indispensables en la síntesis de esas moléculas.

Los grupos de genes a los que nos referimos son los responsables de la síntesis de cadenas pesadas (H) y cadenas ligeras (L). Estos grupos de genes se encuentran en distintos cromosomas: En el 14 están los que codifican las cadenas H, y en el 2 y 22 los que codifican las cadenas ligeras, esto es porque existen dos tipos de cadenas ligeras:

◦ (Kappa)

◦

Su función primordial es la de ejercer de anticuerpos, y esas moléculas constituyen una auténtica familia, por eso, se debe hablar de las siguientes inmunoglobulinas:

◦ **Ig G**

◦ **Ig A**

◦ **Ig M**

◦ **Ig D**

◦ **Ig E.**

Esta familia aparece en este orden de intensidad en nuestro organismo, por lo que la de mayor presencia es la G, las dos últimas aparecen en niveles muy bajos.

Bioquímicamente, en general, están integradas por dos cadenas pesadas. Estas tienen una serie de particularidades:

◦ Poseen un peso molecular sensiblemente superior a cualquiera de las cadenas ligeras.

◦ Son las que confieren la especificidad a las inmunoglobulinas, se debe hablar de distintas cadenas H:

- Cadenas μ ! Ig G
- Cadenas δ ! Ig A
- Cadenas γ ! Ig M
- Cadenas ϵ ! Ig D
- Cadenas α ! Ig E.

Las moléculas de inmunoglobulina son tetrámeros, las cadenas ligeras que integran una molécula son siempre de la misma naturaleza, por ejemplo la Ig G podría ser $\mu\delta$ o $\mu\gamma$.

El otro hecho interesante es que dentro de cada molécula de inmunoglobulina, ni las cadenas H, ni las cadenas L tienen las mismas particularidades a nivel de la secuencia polipeptídica. En las cadenas H se pueden distinguir tres regiones:

◦ **CH1**

◦ **CH2**

◦ **CH3**

Esto es importante para asociar la topología de los marcadores, siempre tenemos que referirnos a las regiones variables (de las cadenas H o L), porque son las que cumplen la función específica: acoplarse a los antígenos que la reconocen como propia.

A las moléculas Ig G y A se les reconoce un nivel de complejidad más profundo: De las cadenas μ se conocen tres subtipos:

° Ig G ! Ig G1

° Ig G ! Ig G2

° Ig G ! Ig G3

De las cadenas también se conocen dos subgrupos:

° ! Ig A1

° ! Ig A2.

Teniendo esta base diremos que desde los años 50 se empiezan a observar distintos marcadores alotípicos de las inmunoglobulinas. En la especie humana se distinguen marcadores que se utilizan con distintos fines:

&Estudio de la genética de las poblaciones.

&Medicina

° **KM**

° **GM** ! Marcador que se conceptúa como el segundo más polimórfico de nuestro genoma

° **AM**

° **Isf** ! Marcador monomórfico.

Isotipo ! Se basa en que son determinantes antigénicos y también se conocen con el nombre de **epítomos**. Están presentes sobre todas las cadenas H de una clase o subclases de inmunoglobulinas, pero también se encuentran sobre las cadenas L (o), además están codificadas por secuencias nucleotídicas no polimórficas. Este carácter se encuentra en todos los elementos de una especie.

Alotipo ! Carácter que aparece con frecuencias variables dentro de los elementos de una especie: Marcador genético con una determinada variabilidad alélica.

Alotipos GM: su identificación serológica, su nomenclatura y su variabilidad haplotípica

Hoy se conocen 18 alotipos distintos de GM, 3 del KM y solamente 2 del tipo AM.

En el caso de GM cuando se habla de variedades alotípicas se refiere a asociaciones alélicas o haplotipos. El sistema GM es el principal marcador antigénico de las inmunoglobulinas humanas, estas particularidades son esencialmente las siguientes:

° Constituye uno de los marcadores genéticos clásicos, además es el segundo más polimórfico.

° Constituye uno de los marcadores reconocidos más valiosos para la investigación de historia y diversidad humana.

° Constituye un auténtico marcador étnico a nivel de sus haplotipos, también para la determinación para el grado de mezcla y detección del flujo génico entre ellas.

° Los genes del sistema GM, así como genes ligados a dicha región (cromosoma 14), pueden acentuar la

susceptibilidad a contraer enfermedades autoinmunes.

Los polimorfismos moleculares no han sido la panacea para deducir cuestiones novedosas de la historia evolutiva humana ya que los sistemas **GM y HLA** han contribuido en mayor medida.

Hay marcadores que se utilizan para estudios de mestizaje: **Duffy y Rh**, pero para establecer grados de mezclas se utiliza el GM

En términos epidemiológicos el **GM y el HLA** están siendo aplicados intensamente.

Cuestiones técnicas

La determinación de alotipos GM en una población se utilizan técnicas simples:

Serológicas ! De inhibición de la aglutinación, hay que asociarla a otra técnica que se utiliza para el sistema secretor.

Con los progresos de las técnicas de ADN las serológicas se han enriquecido con técnicas de tipo molecular RFLP.

Para la identificación de alelos y haplotipos GM se utilizan dos tipos de nomenclatura:

° La alfanumérica ! Utilizada por la escuela americana.

° La numérica

El sistema GM fue descubierto por **Grubb** en 1956 al tratar suero sanguíneo procedente de individuos que padecían Artritis reumatoide con **glóbulos O, Rh (+)**, de fenotipo **DccEe**, previamente sensibilizados con Anti-D. .

Trato de acoplar Anticuerpos a esos glóbulos rojos, son de naturaleza Ig G (no aglutinante), se producía una aglutinación, por tanto, se empezó a pensar que en el suero de esas personas tenía que haber algún componente de naturaleza antiglobulina que hiciera de puente entre los glóbulos rojos y los anticuerpos.

Cuando los glóbulos rojos que se habían aglutinado se les enfrentaba a suero de personas sanas, la aglutinación desaparecía, existía un componente antisérico sobre Ig GM, y a esa especificidad se le denominó A : GM * 1, por tanto, corresponden al primer alotipo de Ig que descubre Grubb en 1956.

12/04/00

Determinación analítica de los alotipos de las inmunoglobulinas humanas

Etapa 1 ! Se utilizan hematíes de grupo sanguíneo O y Rh +. El por qué del grupo O se debe a que carecen de cualquier antígeno de grupo respecto al sistema ABO. Se utiliza Rh+ porque la probabilidad de obtener anti D por inmunización feto–materna es muy elevada y se utiliza para sensibilizar a los hematíes.

Etapa 2 ! Se produce la sensibilización de los hematíes anteriormente tratados con anti D incompleto de naturaleza Ig G, puesto que son AB incompletos, tienen la capacidad de la especificidad, pero no la de la aglutinación.

Etapa 3 ! Se añade anti GM (componente detectado en los pacientes con Artritis Reumatoide). Este componente haría la misión de la antiglobulina.

Etapa 4 ! SE añade suero problema y se observa si son o no portadores del antígeno específico GM. Esta situación se detecta a través de una simple reacción serológica, de inhibición de la aglutinación en su caso.

Patrones haplotipos GM en grandes grupos continentales

Europeos ! El GM 3 es el marcador genético ya que aparece con una frecuencia que oscila entre el 60 y el 80 %. Este haplotipo en Africanos y Asiáticos se encuentra normalmente ausente.

Población Subsahariana ! Haplotipos 1, 17, 5; se le considera el más frecuente (> 50%), ha sido también encontrado con frecuencias polimórficas (>1%) en poblaciones asentadas en el sur de la Península Ibérica, lo que demuestra las migraciones del Africa Subsahariana hacia Europa.

Población Nor-Asiática ! El haplotipo GM ' 1, 17,10, 11, 13, 15, 16, es el marcador genético.

El patrón general de distribución geográfica GM y KM en la población vasca muestra diferencias ente subpoblaciones. Este hecho, parece ser causado principalmente por patrones específicos en Gipuzkoa y en menor magnitud en Bizkaia. Alava se diluye dentro del contexto de las poblaciones europeas.

103

103