

MUNIBE (Antropología y Arqueología)	Suplemento N.º6	249-259	SAN SEBASTIAN	1988	ISSN 0027 - 3414
-------------------------------------	-----------------	---------	---------------	------	------------------

Genética y estructura de la población vizcaína.

Genetics and Structure of the Basque Population.

M.M. de PANCORBO *
A.I. AGUIRRE **
A. VICARIO **
C.M. LOSTAO **
L.I. MAZON **

PALABRAS CLAVE: Poblaciones, Polimorfismo bioquímico, Vizcaya.

RESUMEN

La población Vasca, una de las más antiguas de Europa, presenta actualmente una amplia mezcla genética. Sin embargo, es todavía posible estudiar individuos autóctonos, identificables porque sus apellidos son vascos.

Un grupo de 196 individuos con estas características fue clasificado como Vizcaínos, ya que sus cuatro abuelos habían nacido en la provincia de Vizcaya. El estudio de 4 polimorfismos proteicos y 14 enzimas ha puesto de manifiesto claras diferencias genéticas entre la población Vizcaína y otras poblaciones españolas y europeas en algunos marcadores, mientras que otros marcadores han demostrado tener la misma distribución de frecuencias génicas que la observada por otros investigadores. La panorámica conjunta de la similitud o diferencia genética de esta población Vizcaína con respecto a otras poblaciones se ha calculado mediante las distancias genéticas de Nei y el análisis de cluster basado en la matriz de estas distancias.

Dada la compleja orografía del País Vasco, y el aislamiento, actualmente casi inexistente, de los habitantes de algunos de sus valles, es conveniente efectuar un estudio más detallado de la estructura genética de la población Vizcaína. Con este objetivo se tomaron nuevas muestras de individuos autóctonos procedentes de regiones concretas: Arratia, Gernika, Uribe, Markina costa, Markina interior y Durango.

La variación genética fue estimada de manera sencilla, midiendo la heterocigosidad. También se han calculado los coeficientes FIS, FIT y FST para estimar la diferenciación genética entre las regiones estudiadas. Con el objeto de incluir en el estudio todos los sistemas proteicos y enzimáticos analizados, incluso los que cuentan con tres o más alelos, se han calculado otros parámetros de estima de la diferenciación genética entre subpoblaciones DSTB ó diferenciación de cada subpoblación con respecto a la población total GST. La matriz de distancias genéticas entre las subpoblaciones Vizcaínas se calculó según Nei y el dendrograma fue obtenido aplicando el programa Biosys-1.

De todos los resultados puede inferirse heterogeneidad en la población autóctona Vizcaína probablemente debida al aislamiento entre algunos de los grupos que la componen.

SUMMARY

The Basque population, one of the oldest in Europe, currently consists of an genetic mixture. However, it is still possible to study identifiable autochthonous individuals because all their surnames are Basque.

A group of 196 individuals, with these characteristics, was classified as Vizcaínos since their four grandparents had been born in the province of Vizcaya. The study of 4 polymorphic proteins and 14 red cell enzymes has revealed some genetic differences between the Vizcaya population and other Spanish and European populations. Some other markers have been shown to have the same distribution of gene frequency as that observed by other investigators. The panoramic whole of genetic similarity or difference of this Vizcaya population with respect other populations has been calculated through Nei's genetic distance and the cluster analysis based on the matrix of these distances.

Because of the complex orography of the Basque Country and the isolation (in fact almost non-existent) of the inhabitants of its valleys it is fitting to carry out a more detailed study of the genetic structure of the Vizcaya population. With this objective in mind new samples of autochthonous individuals were taken from Arratia, Gernika, Uribe, Markina costa, Markina interior and Durango.

The genetic variation was estimated in a simple way by means of heterocycosity, Fis, Fit and Fst Wright's coefficients have also been calculated to estimate the endogamy and genetic differentiation among the regions which were studied.

With the object of including all the proteic and enzymatic systems which have been analysed, even those that count on three or more alleles in the study, other parameters have been calculated for the genetic differentiation between subpopulations (Dst) or the differentiation of each subpopulation as regards the population total (GST). The matrix of genetic distances between the Vizcaya subpopulations was calculated according to Nei distance, and the dendrogram was obtained by applying the Biosys-1 program.

From all the result it can be inferred that heterogeneity in the Vizcaya autochthonous population is probably due to the isolation amongst some of the groups they form.

* Departamento de Biología Celular e Histología, Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco. Leioa, Vizcaya.

** Laboratorio de Genética. Facultad de Ciencias, Universidad del País Vasco. Leioa, Vizcaya.

La población Vasca, una de las más antiguas de Europa, presenta actualmente una amplia mezcla genética. Sin embargo, es todavía posible estudiar individuos autóctonos, identificables porque todos sus apellidos son vascos.

Un grupo de 196 individuos con estas características fue clasificado como Vizcaínos, ya que sus cuatro abuelos habían nacido en la provincia de Vizcaya. El estudio de 4 polimorfismos proteicos y 14 enzimas ha puesto de manifiesto claras diferencias genéticas entre la población Vizcaína y otras poblaciones españolas y europeas en algunos marcadores, mientras que otros marcadores han demostrado tener la misma distribución de frecuencias genéticas que la observada por otros investigadores. La panorámica conjunta de la similitud o diferencia genética de esta población Vizcaína con respecto a otras poblaciones se ha calculado mediante las distancias genéticas y el análisis de cluster basado en la matriz de estas distancias.

Dada la compleja orografía del País Vasco, y el aislamiento, actualmente casi inexistente, de los habitantes de algunos de sus valles, es conveniente efectuar un estudio más detallado de la estructura genética de la población Vizcaína. Con este objetivo se tomaron nuevas muestras de individuos autóctonos procedentes de regiones concretas: Arratia, Gernika, Uribe, Markina costa, Markina interior y Durango.

La variación genética fue estimada de manera sencilla, midiendo la heterocigosidad. También se han calculado los coeficientes F_{IS} , F_{IT} y F_{ST} para estimar la diferenciación genética entre las regiones estudiadas. Con el objeto de incluir en el estudio todos los sistemas preteicos y enzimáticos analizados, incluso los que cuentan con tres o más alelos, se han calculado otros parámetros de estima de la diferenciación genética entre subpoblaciones D_{ST} o

diferenciación de cada subpoblación con respecto a la población total GST. La matriz de distancias genéticas entre las subpoblaciones Vizcaínas se calculó según Nei y el dendrograma fue obtenido aplicando el programa Biosys-1.

De todos los resultados puede inferirse heterogeneidad en la población autóctona Vizcaína probablemente debido al aislamiento entre algunos de los grupos que la componen.

INTRODUCCION

La población Vasca se subdivide en varios distritos administrativos o provincias, uno de los cuales se estudia en este trabajo: Vizcaya. La población actual de esta provincia, aproximadamente 1.300.000 habitantes, es en su mayoría foránea o descendiente de foráneos y autóctonos y solamente una pequeña parte de la población es autóctona. El presente trabajo trata de caracterizar y analizar la estructura genética de la población Vizcaína autóctona.

Los individuos autóctonos pueden distinguirse mediante sus apellidos, considerando autóctonos exclusivamente a aquéllos cuyos ocho primeros apellidos son euskaldunes. Un segundo criterio de selección ha sido que los cuatro abuelos sean nacidos en la provincia de Vizcaya. De esta forma se obtuvo una muestra de 196 individuos con las características mencionadas: Vizcaínos y autóctonos.

Después de estudiar 11 loci polimórficos y 7 loci monomórficos, se compararon los resultados con los obtenidos en otras poblaciones Vascas y Europeas. El análisis de cluster reflejó que las poblaciones Vascas forman un grupo de población aparte.

Por otro lado, se ha podido comprobar que aparecen diferencias entre los propios grupos de pobla-



Figura 1. Posición de las comarcas Vizcaínas estudiadas.

ción Vasca: Vizcaínos (ITURRIOZ et al., 1983), Vascos españoles (GOEDDE et al., 1972, 1973), Vascos franceses (VERGNES, 1980; CONSTANS, 1975). Además se ha observado un ligero defecto de heterocigotos en algunos loci. El conjunto de estas observaciones conduce a la posibilidad de la existencia de subdivisiones entre la población autóctona.

Para comprobar tal hipótesis se han estudiado seis nuevas muestras de población pertenecientes a diferentes comarcas: Uribe, Gernika, Markina costa, Markina interior, Arratia y Durango. Cada una de las muestras está formada por individuos que tienen todos los apellidos euskaldunes, pero, a diferencia de la muestra de población Vizcaína, cada grupo, en este caso, representa a una comarca y por ello está formado por individuos cuyos cuatro abuelos han nacido en esa determinada comarca. Estas comarcas son divisiones geográficas naturales, asentadas en valles diferentes, y por tanto sus habitantes han tenido menos contacto entre sí del que hubiera existido en caso de ser el territorio menos accidentado. Los habitantes de cada valle han formado por tanto subdivisiones concretas.

Cada comarca se ha caracterizado genéticamente en términos del polimorfismo de dos proteínas y siete enzimas, cuyos resultados se utilizan para estudiar la estructura genética de la población Vizcaína.

El modelo de variación genética se ha estudiado usando test de X^2 de heterogeneidad, varianza de Wahlund y estadísticos F, Dst y Gst. Por último se han calculado las distancias genéticas de NEI, EDWARDS y CAVALLI-SFORZA & EDWARDS para tratar de establecer grupos de subpoblaciones que podrían ayudar a plantear nuevas hipótesis sobre los factores responsables de la subdivisión de la población.

MATERIALES Y METODOS

Las proteínas séricas han sido analizadas utilizando los siguientes procedimientos:

Haptoglobina, Gc y Transferrina fueron en primer lugar tipificados. Haptoglobina se tipificó por el procedimiento de electroforesis en gel de almidón de GIBLETT (1969) con algunas modificaciones Gc y transferrina fueron tipificados mediante electroforesis en gel de poliacrilamida vertical. El procedimiento de subtipificación se efectuó aplicando técnicas de isoelectroenfoque e inmunofijación. Los subtipos de Gc se determinaron según el procedimiento descrito por CONSTANS et al. (1978), Haptoglobina se identificó según SHIBATA et al. (1982), Transferrina como se describe en CONSTANS et al. (1981) y Alfa 1-Antitripsina como CONSTANS et al. (1980).

Los enzimas eritrocitarios se han estudiado utilizando almidón como medio soporte. Los procedi-

mientos seguidos varían según el enzima y en algunos casos ha sido necesario efectuar algunas modificaciones. Glioxalasa fue analizada mediante una técnica que combina el sistema de HARRIS y HOPKINSON (1976) y la segunda etapa de tinción según PARR et al. (1977). Los tampones y sistema de migración de Fosfoglucomutasa fueron como describen BLAKEY OMOTO (1975) y el sistema de revelado según HARRIS y HOPKINSON (1976). El sistema de electroforesis para Fosfatasa ácida fue el indicado por KARP y SUTTON (1967); la detección del enzima se hizo con fenolfaleína difosfato (Na⁵ sal) como sustrato para una de las superficies cortadas del gel y 4 metilumbeliferona-dihidrógeno fosfato como sustrato para la otra cara del gel, según el procedimiento descrito por HARRIS y HOPKINSON (1976) pero con un pH de 5,5 y sustituyendo el amoníaco por NaOH 1. N. Esterasa D se analizó según HARRIS HOPKINSON (1976) pero la concentración de 4 metilumbeliferil-acetato fue doble que la descrita. NADH Diaforasa I fue estudiada según BREWER (1970); MALATO deshidrogenasa soluble según HARRIS y HOPKINSON (1976) y SHAW y PRASAD (1970); el resto de los enzimas estudiados, Adenilato Kinasa I, Adenosín Deaminasa, 6-Fosfogluconato deshidrogenasa, Superóxido dismutasa, Anhidrasa Carbónica I y II, Glutamato oxalacetato transaminasa soluble, así como Lactato deshidrogenasa, fueron todas analizadas según HARRIS y HOPKINSON (1976), sin importantes modificaciones.

Las distancias genéticas entre la población Vizcaína y otras poblaciones españolas y europeas se han establecido utilizando los datos recogidos en la bibliografía sobre estas poblaciones. Las principales fuentes de información fueron: Italia (MOURANT, 1976; CORTIVO et al. 1984); Noruega (BECKER, 1980; BUSI, 1979; NISHIGAKI e ITOH, 1984); Suecia (BECKER, 1970; SVENSSON y WETTERLING, 1982); Finlandia (MOURANT, 1976; BECKER, 1980; VIRTARANTA-KNOWLES y NEVALINNA, 1982); Dinamarca (MOURANT, 1976; BECKER, 1980; ERIKSEN, 1979; DISSING y SVENSMARK, 1976; DISSING y ERIKSEN 1984; THYMAN, 1981); Bélgica, Holanda y Portugal (MOURANT, 1976); Polonia (MOURANT, 1976; BECKER, 1980; TUROWSKA, 1977, 1984; KOZIOL y DOBOSZ, 1978); Alemania (BLAKE, 1976; MOURANT, 1976; STÖHLMACHER Y HAFFERLAND, 1977; BECKER, 1980; ERIKSEN, 1979; VERGNES et al., 1980 a, b; PLANAS, 1963); Toulouse (VERGNES et al., 1979; BECKER, 1980); Galicia (BLAZQUEZ, 1982; CARRACEDO y CONCHEIRO, 1983 a,b); Navarra y Guipúzcoa (AGUIRRE, 1987).

Las frecuencias génicas, X^2 de equilibrio, X^2 de heterogeneidad, heterocigosidad, estadísticos F, distancias genéticas, análisis de cluster y dendrogramas se calcularon con el programa Biosys-1 (SOWFORD y SELANDER, 1981 a,b). El test de X^2 para la significación de FST se efectuó según WORKMAN y NISWANDER (1970). La varianza de WAHLUND se calcu-

Tabla 1. Población Vizcaína.

LOCUS	N	GENOTIPOS			FRECUENCIAS GENICAS		X2 H-W	g.d.l.
PGM	167	1-1: 100	2-1: 54	2-2: 33	PGM1: 0,679	PGM2: 0,321	21,662	1
6-PGD	193	A-A: 189	A-C: 4	C-C: 0	PGD A: 0,990	PGD C: 0,010	(0,000)	1
ACP	194	A-A: 20 B-B: 102	A-B: 68 B-C: 3	A-C: 1 C-C: 0	ACP A: 0,281 ACP C: 0,010	ACP B: 0,709	2,306	3
AK	193	1-1: 172	2-1: 21	2-2: 0	AK 1: 0,946	AK 2: 0,054	(0,030)	1
ES D	186	1-1: 163	2-1: 22	2-2: 1	ES D 1: 0,935	ES D 2: 0,065	(0,000)	1
GLO	193	1-1: 25	2-1: 119	2-2: 49	GLO 1: 0,438	GLO 2: 0,562	12,058	1
ADA	191	1-1: 185	2-1: 8	2-2: 0	ADA 1: 0,984	ADA 2: 0,016	(0,000)	1
HP	175	1F-1F: 4 1F-2E: 1 1S-2FS: 58 2FS-2FS: 44	1F-1S: 17 1S-1S: 9 1S-2SS: 1 2FS-2SS: 7	1F-2FS: 30 1S-2FF: 2 2FF-2FS: 1 2FS-2E: 1	HP 1F: 0,160 HP 2FF: 0,009 HP 2SS: 0,023	HP 1S: 0,274 HP 2FS: 0,529 HP 2E: 0,006	(4,982)	15
GC	196	1F-1F: 2 1S-1S: 58 2-2: 17	1F-1S: 18 1S-1C38: 1	1F-2: 13 1S-2: 87	GC 1F: 0,089 GC 1C38: 0,006	GC 1S: 0,566 GC 2: 0,342	(3,173)	6
TF	196	C1-C1: 129 C1-B: 2	C1-C2: 47 C2-C2: 1	C1-C3: 15 C2-C3: 2	TF C1: 0,821 TF C3: 0,043	TF C2: 0,130 TF B: 0,005	(1,580)	6
A1-AT	194	M1-M1: 72 M1-S: 21 M1-M5: 4 M2-M5: 8 M3-M3: 2 S-S: 1 M5-M5: 1	M1-M2: 31 M1-Z: 5 M2-M2: 5 M2-Z: 2 M3-M5: 5 S-M4: 1	M1-M3: 18 M1-M4: 6 M2-M3: 6 M2-M4: 3 M3-P: 1 M4-M4: 2	M1: 0,590 M3: 0,088 M5: 0,015 Z: 0,018	M2: 0,155 M4: 0,036 S: 0,095 P: 0,003	(15,752)	28

Los valores de X2 entre paréntesis han sido calculados con la corrección de Yates.

16 como indican PAPIPHA et al. (1984) y los estadísticos DST y GST según NEI (1973, 1986).

RESULTADOS

Las frecuencias génicas y genotípicas encontradas en cada loci proteico o enzimático de la población Vizcaína aparecen en la tabla 1. Examinado cada loci para el equilibrio según HARDY-WEINBERG se ha verificado buen acuerdo con la hipótesis en la mayoría de los casos, observándose desequilibrio únicamente en PGM y GLO. El cálculo del valor de X2 se efectuó con la corrección de Yates, en aquellos casos en que fue necesario aplicar algún sistema de corrección.

Los enzimas NADH DIA 1, sMDH, sGOT, LDH, SOD, CA I y CA II han demostrado ser monomórficos en la población Vizcaína, como era de esperar ya que habitualmente lo son en los grupos Caucásicos.

La tabla 2 recoge los datos referentes a la heterocigosidad observada y esperada en cada loci. Es

apreciable un ligero exceso de homocigotos en los loci PGM, ACP, ES D y A1-AT.

Los resultados de la caracterización genética de la población Vizcaína se han comparado con los obtenidos en otros estudios sobre población Vasca (GOEDDE et al. 1972, 1973; CONSTANS et al. 1975; VERGNES et al. 198; ITURRIOZ et al. 1983; ESTEFANIA et al. 1987; M. de PANCORBO et al. 1983, 1986). La tabla 3 recoge los valores de los test de X2 de heterogeneidad.

Los valores de X2 estadísticamente significativos aparecen en los loci PGM, AK y GLO. Los Vascos estudiados por GOEDDE et al. (1972) muestran una frecuencia de PGM1 muy elevada, 0,762, mientras que los Vizcaínos dan valores más bajos, 0,653 y 0,679 (ITURRIOZ et al. 1983 y presente estudio respectivamente). En el locus AK ocurre también que los Vascos presentan valores más altos del alelo AKI que los hallados en Vizcaínos. Glioxalasa, estudiada en Vizcaínos y Vascos franceses, muestra diferencias significativas entre Vizcaínos (0,438 frente a 0,522), sin embargo estas diferencias no aparecen entre Vizcaínos y Vascos franceses.

Tabla 2. Heterocigosidad en la población Vizcaína.

LOCUS	Ho	He	INDICE DE FIJACION	D
PGM	54	81,716	0,337	-0,339
6-PGD	4	3,969	-0,010	0,008
ACP	72	81,424	0,113	-0,116
AK	21	19,909	-0,058	0,055
ESD	22	22,512	0,020	-0,023
GLO	119	95,255	-0,253	0,249
AOA	6	5,291	-0,016	0,013
HP	118	108,662	-0,089	0,086
GC	119	108,949	-0,095	0,092
TF	66	60,212	-0,099	0,096
A1-AT	111	118,470	0,061	-0,063

Ho: Heterocigosidad observada

Hs: Heterocigosidad esperada

El valor global de X² de heterogeneidad para todos los loci es significativo en el grupo formado por todos los Vascos, así como el formado por Vascos españoles y Vizcaínos, también es estadísticamente significativo en el grupo de Vizcaínos y Vascos franceses, si bien no aparecen diferencias globales entre la muestra de Vizcaínos aquí estudiados y los Vizcaínos de ITURRIOZET al. (1983) y tampoco con los Vascos franceses.

HP y GC han sido subtipificados en Vascos franceses por Constans et al. (1977, 1978). La comparación entre Vizcaínos y Vascos franceses puso de manifiesto que la subtipificación permite detectar diferencias significativas que no pudieron observarse

al comparar los tipos de Haptoglobina, mientras que los subtipos de Gc muestran distribuciones no heterogéneas, al igual que los tipos.

La técnica de isoelectroenfoque de transferrina pone en evidencia el polimorfismo existente en este locus que no es detectable con otras técnicas de electroforesis. Se ha observado que las frecuencias de TFC1 y TFB son más elevadas que en el resto de Europa, aunque las diferencias no siempre son estadísticamente significativas.

Los subtipos de A1-AT mostraron 19 fenotipos explicables por la presencia de 8 genes. El valor de la frecuencia de PIM1 es el más bajo de Europa, mientras que los alelos de deficiencia PiS y PiZ alcanzan valores muy altos.

El cálculo de las distancias genéticas entre Vizcaínos y otras poblaciones españolas y europeas (tabla 4, fig. 2) se ha realizado con los siguientes marcadores: GLO, ADA, ES D, PGM, 6-PGD, AK, ACP, HP Y GC. Los resultados indican que la población Vasca forma un grupo diferenciado del resto de las poblaciones españolas o europeas. Por otro lado puede observarse que las distancias entre las poblaciones Vascas son superiores a las encontradas entre las poblaciones Vascas y otras poblaciones no Vascas, este dato concuerda con el hecho, ya observado, de que las distancias genéticas intrapoblacionales pueden ser superiores a las interpoblacionales.

En conjunto, las observaciones que se derivan de los tests de heterogeneidad, distancias genéticas e índices de fijación denotan la probable existencia de subpoblaciones heterogéneas en la provincia de Vizcaya. Con vistas a obtener una mejor caracterización se ha estudiado la estructura genética de diversas comarcas de la provincia. Las comarcas que

Tabla 3. X² de heterogeneidad entre la población vizcaína estudiada y otras poblaciones vascas.

LOCUS	Vizcaínos	Yascos españoles	Yascos franceses	Global Yascos españoles	Vizcaínos y franceses	Global Yascos
PGH	0,425	7,699*	1,282	12,429*	2,788	12,485*
6-PGD	0,026	0,068	1,064	0,171	1,065	1,587
AK	4,284*	3,686	1,456	16,101*	9,610*	18,438*
ACP	3,518	3,434	3,012	4,939	8,967	15,559*
HP	1,508	0,047	0,578	1,706	3,474	3,488
GC	0,053	1,325	1,472	1,431	2,167	6,164
ADA	0,352	1,607		2,589		
ES D	0,581		1,647		1,668	
GLO	4,064*		0,255		6,234*	
TOTAL	14,511	17,866*	10,766	39,366*	35,973*	57,701*

p < 0.05

Tabla 4. Distancias genéticas entre Vizcaya y otras poblaciones vascas, españolas y europeas: Distancia insesgada de Nei (D), distancia de Edwards (E), distancia de Cavalli-Sforza & Edwards (Arco).

POBLACION	D	E	Arco
ITALIA NORTE	0,009	0,086	0,082
ITALIA SUR	0,018	0,106	0,102
GALICIA	0,007	0,076	0,072
NORUEGA	0,012	0,085	0,081
SUECIA	0,007	0,076	0,074
FINLANDIA	0,012	0,088	0,084
DINAMARCA	0,008	0,075	0,071
BELGICA	0,007	0,076	0,072
POLONIA	0,006	0,087	0,083
HOLANDA	0,006	0,074	0,070
PORTUGAL	0,006	0,083	0,079
ALEMANIA OESTE	0,007	0,075	0,072
ALEMANIA NORTE	0,008	0,077	0,073
BERLIN	0,008	0,079	0,076
TOULOUSE	0,007	0,081	0,077
GRAN BRETAÑA	0,007	0,074	0,070
GUIPUZCOA	0,011	0,094	0,089
NAVARRA	0,011	0,088	0,085
VIZCAINOS	0,046	0,258	0,241
VASCOS FRANCESES	0,01	0,081	0,077

forman parte de este análisis se han elegido entre aquellas que contribuyen en mayor proporción al colectivo de individuos autóctonos de la provincia, Y han sido, Uribe, Gernika, Markina interior, Markina costa, Arratia y Durango.

En este conjunto de subpoblaciones se han estudiado los siguientes marcadores: GLO, ADA, ES D, PGM, 6-PGD, AK, ACP, HP Y GC. La heterocigosidad promedio para estos loci en cada una de las comarcas aparece en la tabla 5. Todas las comarcas muestran valores semejantes. Comparadas las comarcas entre sí, mediante pruebas de X^2 de heterogeneidad, se hallan algunas diferencias. Los valores de X^2 para heterogeneidad genotípica y génica varían según los loci. Así, el test de X^2 de heterogeneidad genotípica muestra diferencias estadísticamente significativas al nivel del 0,05 sólo en el locus GC, y se aproximan a este nivel de significación los loci PGM y AK. En comparación el test de X^2 alcanza valores significativos a este nivel en los tres loci (Tabla 6). Usando tanto el test de heterogeneidad genotípica como el de heterogeneidad génica para el global de los loci se alcanzan valores significativos al nivel del 0.05 ($X^2 = 117.409$ (90 g.d.1) y $X^2 = 102.742$ (50 g.d.1.) respectivamente); estos resultados no permiten, en consecuencia, rechazar la hipótesis de heterogeneidad entre las comarcas.

Figura 2. Agrupación de las poblaciones Europeas según las distancias genéticas.



Tabla 5. Heterocigosidad promedio en las seis comarcas vizcaínas.

POBLACION	HETEROCIGOSIDAD	error
URIBE	0,283	0,072
GERNIKA	0,274	0,067
HARKINA COSTA	0,279	0,069
HARKINA INTERIOR	0,282	0,069
ARRATIA	0,276	0,066
DURANGO	0,278	0,073

Tabla 6. X2 de Heterogeneidad entre las comarcas vizcaínas de Uribe, Gernika, Markina interior, Markina costa, Arratia y Durango.

LOCUS	x2	g.d.l.
GLO	1,523	5
ADA	6,006	5
ES D	7,675	5
PGM	12,247*	5
6-PGD	4,458	5
AK	14,279*	5
ACP	15,539	10
HP	5,742	5
GC	12,447*	5
TOTAL	79.916*	50

| p < 0.05

La varianza de Wahlund resulta útil para conocer cuál de los loci, en el caso de loci dialélicos, experimenta mayor alejamiento de la panmixia, y puede observarse en la tabla 7 que el mayor valor de «f» corresponde a PGM 1 seguido de AK1 y GC mientras que el locus menos alejado de la panmixia es GLO1. Estos resultados de «f» coinciden con los hallados en los test de X2 de heterogeneidad, e indican que la heterogeneidad es observable también como un alejamiento de la panmixia.

Otra forma de estudiar la estructura genética de una población subdividida es analizarla por medio de los estadísticos F de Nei. FIS proporciona información sobre la desviación promedio de las proporciones genotípicas de cada subpoblación con respecto a la ley de equilibrio de HARDY-WEINBERG. FIT

Tabla 7. Media ponderada de las frecuencias génicas de los loci dialélicos (p) con su correspondiente varianza y varianza de Wahlund.

ALELO	P	Varianza	f
GLO	0,45	3,84E-5	1,55E-4
ADA	0,98	2,22E-5	1,37E-3
ES D	0,93	9,8 2 E - 5	1,57E-3
PGM	0,72	1,28E-3	6,28E-3
6-PGD	0,99	1,53E-5	1,78E-3
AK	0,95	1,52E-4	3,41E-3
HP	0,42	4,00E-4	1,65E-3
GC	0,65	4,29E-4	1,89E-3
MEDIA		3,01E-4	2,41E-3

informa del grado de desviación de cada subpoblación con respecto a unas frecuencias esperadas que serían las de la población total. Por último, FST informa del grado de heterogeneidad entre subpoblaciones.

Los estadísticos F de Nei se presentan en la tabla 8. Todos los valores de FIS son negativos excepto para PGM. La mayoría de los valores absolutos son muy pequeños luego el alejamiento del equilibrio por parte de los loci dentro de las subpoblaciones es mínimo. El único valor positivo es el de PGM, lo que indica exceso de homocigotos y en este caso con el valor absoluto más alto. Debido a que la mayor parte de los loci muestran un ligero exceso de heterocigotos, no cabe considerar a la endogamia como el factor que mantiene las diferencias entre las subpoblaciones, sino que parece más adecuado pensar en otros factores como el aislamiento por distancia o la deriva genética. Los valores de FIT son también negativos en la mayoría de los loci, así como en su valor medio. Es decir, en el conjunto de estas subpoblaciones no se observa exceso de homocigotos como ocurría en la población de Vizcaínos, lo cual parece indicar que una vez estudiada por comarcas la población Vizcaína no es susceptible de seguir siendo subdividida. Este dato parece apoyar por tanto la hipótesis de que las barreras geográficas han condicionado la evolución de la población Vizcaína.

Los valores de FST son una función sencilla de X2 de heterogeneidad, estando ambos valores estrechamente relacionados de tal manera que la significación de los valores alcanzados por FST en cada locus es evaluada por el cálculo de X2. Calculando los valores de este X2 para las subpoblaciones establecidas se encuentran valores significativos en el total de loci de lo cual se infiere que hay diferencia-

Tabla 8. Estadísticos F de Nei y test de significación de X² de Fst entre 6 comarcas de Vizcaya.

LOCUS	Fis	Fit	Fst	X ²	g.d.l.
GLO	-0,186	-0,184	0,002	1,052	5
ADA	-0,023	-0,015	0,007	6,140	5
ES D	-0,084	-0,075	0,008	7,096	5
PGM	0,231	0,240	0,012	11,192*	5
6-PGD	-0,013	-0,007	0,005	4,110	5
AK	-0,014	0,001	0,014	13,364*	5
ACP	-0,033	-0,027	0,006	11,072	10
HP	-0,042	-0,036	0,006	5,150	5
GC	-0,069	-0,054	0,013	12,546*	5
Media	-0,031	-0,023	0,008	71,728*	50

p<0.05

ción genética entre las subpoblaciones y que son los loci PGM, AK y GC los principales responsables de las diferencias.

La estima de la diversidad génica según Nei entre las comarcas Vizcaínas se expone en la tabla 9. La heterocigosidad promedio total, HT, ó heterocigosidad esperada para la población total según la ley de HARDY-WEINBERG, se descompone en dos partes: HS y DST. HS es la heterocigosidad promedio esperada según HARDY-WEINBERG dentro de las subpoblaciones y DST es la heterocigosidad residual que se debe por tanto a diferencias génicas interpoblacionales. Ya que el valor de DST depende de la heterocigosidad propia de cada locus es difícil comparar los loci entre sí y por ello se calcula el valor de GST 6 índice de diferenciación. De nuevo se observa que el valor más elevado de GST corresponde a los loci PGM, AK y GC. Este análisis concuerda con los anteriores y señala a los mismos loci que los análisis de heterogeneidad .previos.

Por último se ha efectuado un análisis de cluster basado en las distancias genéticas calculadas según NEI, EDWARDS y CAVALLI-SFORZA & EDWARDS. Los valores de las distancias se muestran en la tabla 10 y la figura 3 ilustra los agrupamientos obtenidos. La apariencia de los cluster varía, sin embargo, en ambos aparecen agrupadas las comarcas Uribe-Durango y Arratia-Markina interior. Markina costa y Gernika no muestran una agrupación definida, según la distancia utilizada se agrupan a uno u otro cluster. No parece existir correspondencia entre es-

Tabla 9. Estima de la diversidad génica según Nei entre las comarcas vizcaínas.

LOCUS	HT	Hs	DST	GST		
GLO	0,494	0,493	1,00	E-3	2,02	E-3
ADA	0,024	0,023	0,16	E-3	6,67	E-3
ES D	0,132	0,131	1,20	E-3	9,09	E-3
PGM	0,406	0,401	4,60	E-3	11,33	E-3
6-PGD	0,016	0,015	0,06	E-3	3,75	E-3
AK	0,098	0,097	1,26	E-3	12,86	E-3
ACP	0,411	0,408	3,20	E-3	7,84	E-3
HP	0,484	0,481	2,90	E-3	5,97	E-3
GC	0,452	0,446	6,30	E-3	13,02	E-3
Media	0,280	0,277	2,82	E-3	9,30	E-3

tos cluster y los que debieran hallarse en función de la distancia geográfica.

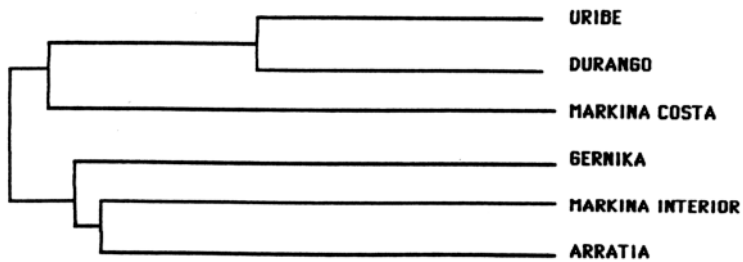
A la vista de los resultados obtenidos se propone como hipótesis explicativa de la diversidad observada el aislamiento geográfico. Para demostrar tal hipótesis el equipo de Genética de esta Universidad realiza en estos momentos un estudio exhaustivo de la Genética de la Población Vasca.

BIBLIOGRAFIA

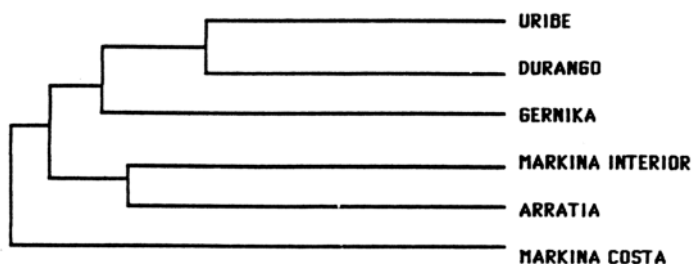
- AGUIRRE, A.I.
1987. Comunicación personal.
- BECKER, P.E.
1980. *Genética Humanas*. Tomo 113: Variantes de proteínas y enzimas. Ed. Toray, Barcelona.
- BLAKE, N.M., KIRK R.L., BARNES, K.R., THOMPSON, J.M.
1973. Expression of human red cell acid phosphatase activity in placenta and other tissues. *Jap. J. Hum. Genet* 18: 10-23.
- BLAKE, N.M.; OMOTO, K.
1975. Phosphoglucomutase types in the Asian-Pacific area: a critical review including new phenotypes. *Ann. Hum Genet.* 38: 251-268.
- BLAZQUEZ CAEIRO, J.L.
1982. *Estudio del polimorfismo genético de proteínas plasmáticas en una muestra de la población Gallega*. Tesis Doctoral. Imprenta Universitaria. Universidad de Santiago.
- BREWER, G.J.
1970. *An introduction to Isozyme Techniques*. New York and London: Academic Press.

Tabla 10. Distancias genéticas entre las comarcas de Vizcaya.

	1	2	3	4	5	6
	Distancia genética insesgada de Nei					
1 URIBE	----	0,002	0,000	0,004	0,002	0,000
2 GERNIKA			0,002	0,000	0,000	0,002
3 MARKINA INTERIOR				0,004	0,000	0,000
4 MARKINA COSTA					0,002	0,002
5 ARRATIA						0,005
6 DURANGO						-----
	Distancia genética de Cavalli-Sforza & Edwards					
1 URIBE	----	0,042	0,047	0,053	0,057	0,034
2 GERNIKA			0,056	0,049	0,049	0,057
3 MARKINA INTERIOR				0,061	0,055	0,057
4 MARKINA COSTA					0,048	0,059
5 ARRATIA						0,046
6 DURANGO						-----



Dendrograma según la distancia de Cavalli-Sforza & Edwards



Dendrograma según la distancia de Edwards

Figura 3. Posibilidades de agrupamiento de las comarcas Vizcaínas según la distancia genética utilizada.

- BUSI, B.R.; WELLS, L.J.; VOLKERS, W.S.; ELEBI-STRIJJK, A.C.; MEERA KHAN, P.
1979. Distribution of Glyoxalase I (GLO) variants in Western Europe and The Indian Subcontinent. *Human Genet.* 49: 105-113.
- CAEIRO, B.; REY, D.; VARELA, T.A.
1982. Esterase D polymorphism in Galicia (North-West of Spain). *Hum. Hered.* 32: 147-148.
- CARRACEDO, A.; CONCHEIRO, L.
1983. Enzyme polymorphisms in Galicia (NW Spain). *Hum. Hered.* 33: 133-135.
1983. Distribution of the Pi, TfC and Gc subtypes in Galicia (North West Spain). *Z. Rechtsmed.* 90: 153-158.
- CARTWRIGHT, R.A.; BETHEL, I.L.; HARGREAVES, H.; IZATT, M.; JOLLY, J.; MITCHELL, R.J.; SAWHNEY, K.S.; SMITH, M.; SNDR-LAND, E.; TEASDALE, D.
1976. The red blood cell Esterase polymorphisms in Europe and Asia. *Hum. Genet.* 33: 161-166.
- CONSTANS, J.; VIAU, M.
1975. Distribution of Haptoglobin subtypes in French Basques. *Hum. Hered.* 25: 156-159.
- CORTIVO, P.; BIASIOLO, M.; CAENAZZO, L.; SCORRETTI, C.; BENCIO LINI, P.; ONGARO, G.
1984. Gc. sbtypes. Determined by ultrathin-layer isoelectric focusing. Distribution in the Veneto population (Italy). *i. Rechtsmed.* 93: 311-315.
- DISSING, J.; SVENSMARK, D.
1976. Human red cell acid phosphatase: Quantitative evidence of a silent gene P^o, and a Danish population study. *Hum. Hered.* 26: 43-58.
- DISSING, J.; ERIKSEN, B.
1984. Human red cell Esterase D polymorphism in Denmark, its use in paternity cases and the description of a new phenotype. *Hum. Hered.* 34: 148-155.
- ERIKSEN, B.
1979. Human red cell Glyoxalase I polymorphism in Denmark and its application to paternity cases. *Hum. Hered.* 29: 265-271.
- ESTEFANIA, F.J.; CARRACEDO, A.M.; M. DE PANCORBO, M.; AGUIRRE, A.I., CONCHEIRO, L.
1987. Alpha-1 Antitrypsin (Pi) Subtypes in the Spanish Basque provinces. *Hum. Hered.* 37: 233-236.
- GOEDDE, H.-W.; HIRTH, L.; BENKMANN, H.G.; PELLICER, A.; PELLICER, T.; STHAN, M.; SHING, S.
1972. Population genetic studies of red cell enzyme polymorphisms in four Spanish populations. *Hum. Hered.* 22: 552-560.
- GOEDDE, H.-W., HIRTH, L.; BENKMANN, H.G.; PELLICER, T.; STHAN, M.; SINGH, S.
1973. Population genetic studies of serum protein polymorphism in four Spanish populations. *Hum. Hered.* 23: 135-146.
- HARRIS, H.; HOPKINSON, D.A.
1976. *Handbook of enzyme electrophoresis in human genetics.* Ed. North-Holland, Amsterdam.
- ITURRIOZ, R.; MARIN, A.; TILLS, D.
1983. *Polimorfismos hemáticos en población Vasca.* Actas III Congreso Antropología Biológica. España. Santiago de Compostela.
- KARP, G.W.; SUTTON, H.E.
1967. Some new phenotypes of human red cell acid phosphatase. *Am. J. Hum. Genet.* 19: 54-62.
- KOZIOL, P.; DOBOSZ, T.
1978. GLO polymorphism in two Polish population samples. *Hum. Genet.* 45: 77-79.
- M. de PANCORBO, M.; ISUSQUIZA, M.; AGUIRRE, A.I.; MAZON, L.I.; LOSTAO, C.M.
1983. Red cell glyoxalase I polymorphism in Basque and Castilian population. *Hum. Genet.* 64: 395-397.
- M. de PANCORBO, M.; MAZON, L.I.; LOSTAO, C.M.
1986. A cline in the acid phosphatase distribution in the Iberian Peninsula. *Ann. Hum. Biol.* 13: 297-300.
- MOURANT, A.E.
1976. *The distribution of the human blood groups and other polymorphisms.* Oxford University Press, Ely House, London.
- NEI, M.
1973. Analysis of Gene Diversity in Subdivided Populations. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 70: 3321-3323.
1986. Definition and estimation of fixation indices. *Evolution*, 40: 643-645.
- NISHIGAKI, I.; ITOH, T.
1984. Isoelectric focusing studies of human red cell Esterase D: Evidence for polymorphic occurrence of a new allele EsD 7 in Japanese. *Hum. Genet.* 66: 92-95.
- PAPIHA, S.S.; CHAHAL, S.M.S.; ROBERTS, D.F.; MRTY, K.J.R.; GUPTA, R.L.; SIDHU, L.S.
1984. Genetic differentiation and Population Structure in Kinnaur District, Himachal Pradesh, India. *Hum. Biol.* 56: 231-257.
- PARR, C.W.
1966. Erythrocyte phosphogluconat dehydrogenase polymorphism. *Nature* 210: 487-489.
- PARR, C.W.; BAGSTER, I.A.; WELCH, S.G.
1977. Human red cell glyoxalase I polymorphism. *Biochem Genet.* 15: 109-113.
- PLANAS, J.
1963. Los tipos de Haptoglobina en el hombre. Datos sobre una población castellana. *Genét. Ibér.* 15: 103-133.

SHAW, C.R.; PRASAD, R.

1970. Starch gel electrophoresis of enzymes, a compilation of recipes. *Biochem. Genet*, 7: 297-320.

SOWFFORD, D.L.; SELANDER, R.K.

1981. Biosys-1. User's Manual. Pub. Dept. Genetics. Univ. Illinois, USA.

1981. Biosys-1: a Fortran program for the comprehensive analysis of electroforetic data in population genetics and systematics. *J. Heredity* 72: 281-283.

STÖHLMACHER, P.; HAFERLAND, W.

1977. On the populations genetics of the red cell Glyoxalase I (GLO). *Hum. Genet.* 39: 303-304.

SVENSSON, M.; WETTERLING, G.

1982. Identification of PGM1 (Phosphoglucomutase EC 2.7.5.1) by isoelectric focusing in a Swedish population. *Hum. Hered.* 32: 357-361.

THYMANN, M.

1981. Gc. subtypes determined by agarose isoelectrofocusing. Distribution in Denmark and application to paternity cases. *Hum. Hered.* 31: 214-221.

TUROWSKA, B.

1976. Red cell enzyme polymorphism in a Polish population. *Acta Anthropol.* 1: 1-8.

1984. Evidence of a «new» allele of red cell acid phosphatase ACP k. *Forensic Science International*, 26: 163-167.

VERGNES, H.; CONSTANS, J.; QUILICI, J.C.; LEFEVRE-WITIER, Ph., SEVIN, J. STEVENS. M.

1980. Study of red blood cell and serum proteins in five Pyrenean Communities and in a Basque Population sample. *Hum. Hered.* 30: 171-180.

VERGNES, H.; MEYER, S.; WEIL, D.; GOUEMAND, J.; BREVIERE D.; SEVIN J.; CONSTANS, J.

1980. Erythrocyte Glyoxalase I and Esterase D polymorphisms in four French populations. *Hum. Hered.* 30: 232-236.

VIRTARANTA-KNOWLES, K.; NEVALINNA, H.R.

1982. Red cell Glyoxalase I polymorphism in the Finnish population. *Hum. Hered.* 32: 285-288.

WORKMAN, P.L.; NISWANDER, J.D.

1970. Population studies of southwestern Indian Tribes. II. Local Genetic Differentiation in the Papago. *Am. J. Hum. Genet.* 22: 24-49.