

## El Mar Mediterrani: pont o frontera

Pol senabre



“ – Anem a veure l’Albert, el meu germà, que està estudiant a Àustria?

+ Perfecte, si ens agafem uns dies més de vacances encara podem passar a veure el meu cosí, el Roger, que viu al nord-est d’Alemanya.”

Us imagineu tenir aquesta conversa fa uns 100anys? I abans que s’inventés qualsevol mitjà de transport mecànic? I abans, fins i tot, de domesticar els cavalls?

Les distàncies actualment han perdut qualsevol tipus d’importància per la limitació de desplaçaments en una escala temporal humana. Però no sempre ha estat així. Recórrer 100kms podia suposar una setmana de viatge i accidents geogràfics (com muntanyes) o la presència de mars i oceans suposaven unes barreres sovint infranquejables per l’espècie humana. Com afectaven doncs aquestes limitacions de moviment de les diferents poblacions i què succeïa quan entraven en contacte? Encara en podem observar els efectes? Com han definit el panorama de les poblacions que viuen actualment a les costes del Mediterrani aquests moviments?

Aquestes i tantes d’altres preguntes són les que es plantegen el grup de recerca del Dr. Pedro Moral en els seus estudis.

## EL GRUP DE RECERCA

Fundat l'any 1990, aquest grup de recerca va néixer amb l'ànim d'estudiar la variació genètica en les poblacions humanes. La recerca es centra en l'estructura biològica i l'evolució de les poblacions humanes, establint dues principals línies de recerca:

- **Genètica de poblacions humanes i genòmica.** En aquest camp es centren en estudiar les relacions demogràfiques i genètiques de les poblacions humanes i com han estat conformades pels seu passat. La majoria dels estudis es duen a terme al Mediterrani, però també en poblacions d'altres regions geogràfiques com el sud d'Àfrica, l'Illa de Pasqua, Amèrica del Sud (nadius americans), i Sibèria.

- **L'epidemiologia genètica.** En aquesta línia de recerca, l'objectiu principal ha sigut esbrinar el paper i l'evolució dels factors de risc cardiovascular a la regió mediterrània. S'ha analitzat la variació molecular i l'estructura dels gens funcionals que estan involucrats en la susceptibilitat a la malaltia cardiovascular (per exemple, metabolisme de lípids, coagulació, fibrinòlisi, i producció d'òxid nítric). Els estudis es duen a terme principalment en mostres de casos i controls i en tríos familiars, així com en poblacions generals, i en no afectats.



## LA GENÈTICA DE POBLACIONS

Per datar l'origen d'aquesta branca de la ciència hem de retrocedir fins als inicis del segle XX, just després de la Primera Guerra Mundial, entre el 1918 i el 1932, quan J.B.S. Haldane i R.A. Fisher van establir-ne els fonaments. Aquesta nova visió de la genètica en les poblacions va ser clau per poder crear la síntesi de l'evolució moderna.

La genètica de poblacions és l'estudi de la interacció i la distribució de la freqüència dels al·lels (cadascuna de les variants d'una posició fixa d'un gen en un cromosoma, el locus) i el seu canvi sota la influència de les 3 forces principals de l'evolució: selecció natural, deriva genètica i flux gènic. A part d'aquests factors, aquesta genètica també intenta integrar altres elements com la recombinació (procés que succeeix durant la divisió cel·lular de les cèl·lules germinals, òvuls i espermatozoides, que permet augmentar la variabilitat de la descendència), la subdivisió de la població i l'estructura de la població.

Arran de la gran quantitat de dades amb les quals es treballa en aquesta disciplina, amb una gran base matemàtica al darrera, s'acostuma a alternar el treball de camp amb un processament informàtic de les dades al laboratori utilitzant, sovint, la teoria coalescent (aquesta teoria intenta integrar tots els al·lels d'un gen compartit per tots els membres d'una població i traçar el seu origen fins a poder establir-ne una còpia ancestral, conegut com a MRCA: Most Recent Common Ancestor).

### **La variació genètica**

En biologia de poblacions, entenem per variació genètica qualsevol diferència entre cèl·lules, individus o grups d'organismes de diferents espècies que poden tenir el seu origen tant en diferències genètiques (variació genotípica) com en l'efecte dels factors ambientals en l'expressió dels gens (variació fenotípica). Per entendre què impliquen cadascun dels dos tipus de variació hem de capbussar-nos, per un moment, en el món del DNA.

#### **- Variació genotípica**

La variació genotípica és, per definició, la gran varietat de genotips que podem trobar en els éssers vius. Però què és el genotip? Aquesta paraula va ser utilitzada per primer cop per Gregor Mendel, un religiós i naturalista del segle XIX que va estudiar la transmissió de caràcters d'una generació a la següent en pèsols, i va establir les bases de la genètica mendeliana. Actualment, entenem per genotip el conjunt de gens o al·lels que conformen el material genètic d'una espècie o d'un individu concret.

L'estructura del material genètic en humans és complexa. El DNA, Àcid Desoxiribonucleic, està format per dues cadenes antiparal·leles de nucleòtids que s'entrellacen formant una estructura anomenada de doble hèlix. Malgrat tractar-se d'una cadena de molècules molt

petites, si estigués completament estirada, per cada cèl·lula humana la seva llargada seria d'un metre. Així doncs, l'evolució es va veure obligada a trobar una forma d'enrotllar i desenrotllar el DNA ordenadament perquè no tingués problemes d'espai en la cèl·lula i en pogués desplegar els fragments necessaris en cada moment per utilitzar-ne la informació que contenen: els cromosomes.

Centrant-nos en els humans, sabem que el nostre DNA s'agrupa en 23 parells de cromosomes en totes les cèl·lules (23 cromosomes provenen del pare i els altres 23 de la mare), excepte en els gàmetes masculins (espermatozoides) i femenins (òvuls) que no en tenen cap de duplicat. És durant la formació d'aquests dos tipus de gàmetes que es produeix una gran part de la variabilitat genotípica en els humans: la meiosi. Aquest procés de divisió cel·lular està compost per diferents fases i una d'elles comporta l'entrecruament: intercanvi de fragments de DNA entre cromosomes homòlegs (els que provenen del pare i els que provenen de la mare). Cada vegada que això succeeix es crea un nou codi genètic diferent, en alguns punts, del dels seus progenitors i explica perquè els germans no són idèntics.

L'altre fenomen responsable de la variabilitat genotípica és la mutació. Una mutació és un canvi en la seqüència del DNA que pot implicar des d'un sol nucleòtid fins a milions. Diferenciem tres tipus de mutacions segons la seva naturalesa: substitucions (canvi d'un o més d'un nucleòtid pel mateix nombre de nucleòtids en una de les dues cadenes, ja que recordem que l'estructura és de dues cadenes antiparal·leles en doble hèlix), insercions (inserció en una de les dues cadenes de DNA d'un o més d'un nucleòtid) o delecions (eliminació en una de les dues cadenes de DNA d'un o més d'un nucleòtid). Aquestes mutacions poden ser induïdes per mutàgens o ser espontànies, producte d'un error durant la divisió cel·lular o en el mecanisme de reparació. Tot i diferenciar les mutacions segons la seva naturalesa, podem establir una segona classificació segons l'efecte que tinguin a l'hora que la cèl·lula en llegeix la informació. En aquest sentit trobem un ventall de mutacions que van des de les mutacions silencioses (no tenen cap efecte negatiu) fins a les de sentit erroni i les de sense sentit que poden tenir efectes letals. Així com l'efecte de la recombinació assegurava una variació genètica en els seus descendents, les mutacions només es transmeten als descendents si tenen lloc en les cèl·lules germinals (les reproductores).

#### - Variació fenotípica

Hem vist que la diversitat humana, i la de tots els éssers vius, està modulada per les diferències en el DNA. Ara bé, és l'únic factor que afecta a les característiques morfològiques, bioquímiques, etològiques...? La resposta és que no. És aquí on apareix el concepte de fenotip.

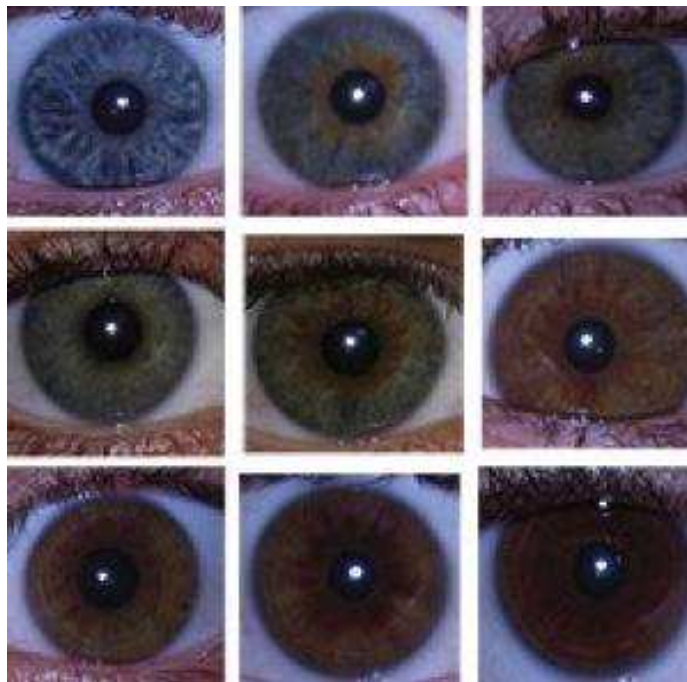
Entenem per fenotip el conjunt de característiques o trets observables en un individu que són producte de l'expressió dels seus gens, de la influència dels factors ambientals i de la interacció entre l'expressió del genotip i els factors ambientals. Quan en una població trobem 2 o més de 2 fenotips ben diferenciats per un caràcter determinat, parlem de polimorfisme. Així doncs, diferències en el genotip no tenen perquè correspondre's, necessàriament, en les mateixes diferències en el fenotip.

### Polimorfismes

Sabem que els polimorfismes són l'existència de 2 o més de 2 fenotips ben diferenciats per un caràcter determinat en una població. Però per tal de poder anomenar-los com a tals han de tenir una sèrie de característiques:

- les diverses formes analitzades del caràcter han de compartir la mateixa zona geogràfica en el mateix espai de temps i així se n'exclouen les diferències que podem trobar en molts éssers vius segons si és estiu o hivern
- la forma menys freqüent del caràcter estudiat ha de ser present en almenys un 1% de la població; en cas que no hi arribi, aquella forma passa a ser considerada com a rara
- el caràcter en si ha de tenir una variabilitat discontinua, és a dir, que només pugui adquirir uns valors determinats (com ara el color dels ulls) i no que la seva corba de distribució englobi infinits valors (com l'alçada o el pes, que si anem afinant la precisió podríem obtenir infinits valors de diferents alçades i pesos en una població)

Un exemple ben clar de polimorfisme, i que interioritzem des de ben petits en la nostra educació encara que sense descriure'l com a tal, és el color dels ulls. En aquest cas, diferències en el genotip en una mateixa població deriven en petits canvis de com s'expressen els gens que regulen la pigmentació de l'ull. En els ulls clars, la melanina no surt del melanòcit i, com que hi ha poca pigmentació a l'ull, la llum penetra l'iris i es reflecteix en el líquid de l'estroma. Com més melanina hi ha a l'ull, inferior és la quantitat de llum que es reflecteix en l'estroma i més fosca en serà la tonalitat.



<http://evoandproud.blogspot.com.es/2011/06/on-impossibility-of-blue-eyes.html>

El cas del color dels ulls és un exemple de diferents formes d'un caràcter que podem diferenciar a simple vista. La majoria de polimorfismes, però, no són distingibles a simple vista sinó que s'han de detectar amb analítiques, etc. El cas, segurament, més conegut d'aquests polimorfismes és el dels grups sanguinis. Aquesta classificació es basa en la presència o l'absència dels anticossos anti-A i anti-B en la superfície dels eritròcits (glòbuls vermells) i defineix 4 grups sanguinis: A, B, AB i O.

### **Què fa variar la freqüència dels al·lels?**

Ara què hem entès les bases del polimorfisme és el moment de preguntar-nos quin és el motiu que empeny un al·lel a tenir una freqüència o una altra en la població, a dominar completament o fins i tot a desaparèixer.

Segons el principi de Hardy-Weinberg, les freqüències dels al·lels en una població panmíctica (una població en panmixi implica que tots els seus individus s'aparellen entre ells a l'atzar) romandran constants en absència de selecció natural, flux gènic i deriva genètica.

La resposta, per tant, no es pot resumir en una sola causa, sinó que es fonamenta en els tres pilars de l'evolució.

#### **- La selecció natural**

Quan el 27 de Desembre del 1831 un naturalista anglès s'embarcà a bord del Beagle per fer la volta al món poc s'imaginava que al tornar instauraria les bases de l'evolució en el llibre "L'origen de les espècies", on publicava la teoria de la selecció natural. Era Charles Darwin.

Aquesta teoria va suposar un canvi en el paradigma evolutiu del moment. Darwin va observar que en poblacions de les mateixes espècies hi havia diferències entre els individus per determinats caràcters. Va concloure que, en cas que presentin una diferència desfavorable, els serà més difícil sobreviure i és possible que s'extingeixin; en canvi, si aquesta diferència els ajuda a sobreviure les probabilitats que deixin descendència són més elevades. Així, la natura selecciona els fenotips més favorables per sobreviure (és un concepte que cal remarcar, perquè encara que el pas clau sigui que el genotip del fenotip seleccionat s'hereti, la selecció natural només actua sobre el fenotip).

La genètica de poblacions descriu la selecció natural definint l'eficàcia biològica, fitness, com la probabilitat de sobreviure i reproduir-se en un entorn particular. Així, converteix les diferències en l'eficàcia biològica en canvis en la freqüència al·lèlica en una població a través de les generacions successives.

### - Flux gènic

Aquesta segona causa de la variabilitat genètica és la transferència de gens entre poblacions separades de la mateixa espècie, i és el pal de paller dels estudis que ha fet el grup del Dr. Pedro Moral per determinar-ne l'efecte en les poblacions del Mediterrani.

Quan aquesta transferència es dóna en espècies de vegetals és deguda a la dispersió de pol·len o llavors. Si, en canvi, es dóna en espècies animals aquesta només pot ser deguda a la mobilitat dels individus i aleshores parlem de migració d'un o més d'un individu d'una població cap a una altra. Tant en vegetals com en animals aquest flux és vertical, és a dir, es transmet a les generacions posteriors. Un cas especial de flux gènic, només present en bacteris, és el de transferència horitzontal, que els permet intercanviar informació (com ara la resistència a determinats antibiòtics) entre individus de la mateixa generació sense haver-se de reproduir.

És evident, doncs, que la taxa d'aquest flux estarà regulada per múltiples factors, però principalment pel de la geografia: les barreres geogràfiques i les distàncies. Una barrera geogràfica és una àrea que no és favorable pel creixement d'una espècie i que provoca la separació de dues àrees que sí que li són favorables. Aquesta manca de flux gènic entre poblacions separades per una barrera pot comportar una diferenciació gènica o una especiació. Cal remarcar que una zona que per una espècie és una barrera, per d'altres pot ser una via de migració. Aquestes barreres acostumen a ser naturals (serralades de muntanyes, llacs, mars, deserts...) però també hi ha casos puntuals d'origen antropogènic (en un estudi del 2003 es va demostrar que la Gran Muralla Xina havia constituït una barrera geogràfica per les espècies de plantes de la zona).

Els humans, gràcies a la invenció de mecanismes de transport, hem aconseguit relativitzar les barreres geogràfiques. Tanmateix, segueixen sent presents, amb major o menor mesura, juntament amb la limitació d'aparellament per distància.

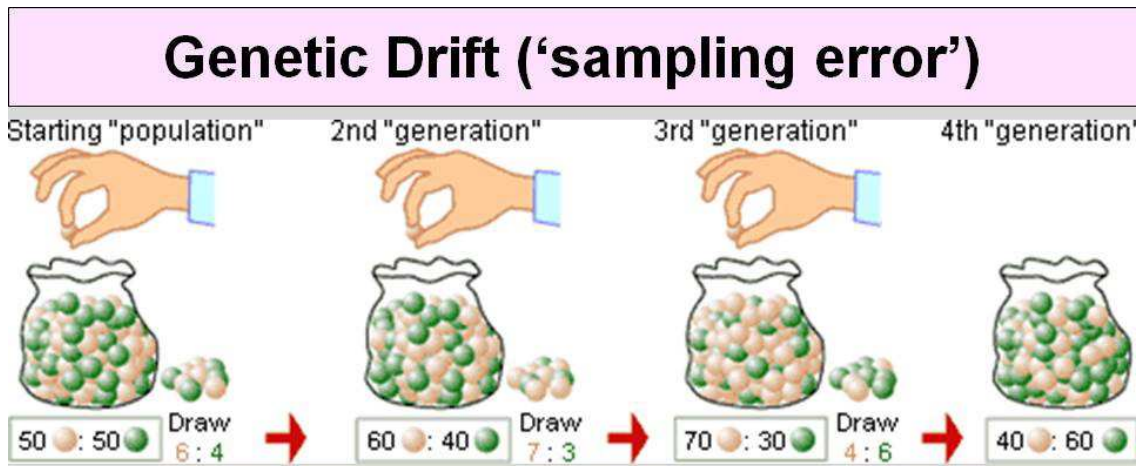
Un altre aspecte que condiona el flux gènic entre poblacions i que és única en l'espècie humana és la cultura. És molt més probable que una persona tingui descendència amb algú que viu a prop i que comparteixi la seva llengua i cultura que amb algú que no ho comparteixi.

Com que la migració, en cas que els individus immigrants o emigrants s'aparellin, comportarà canvis en la freqüència al·lèlica de la població, els models de població genètica poden ser utilitzats per reconstruir la història de la interacció entre diverses poblacions.

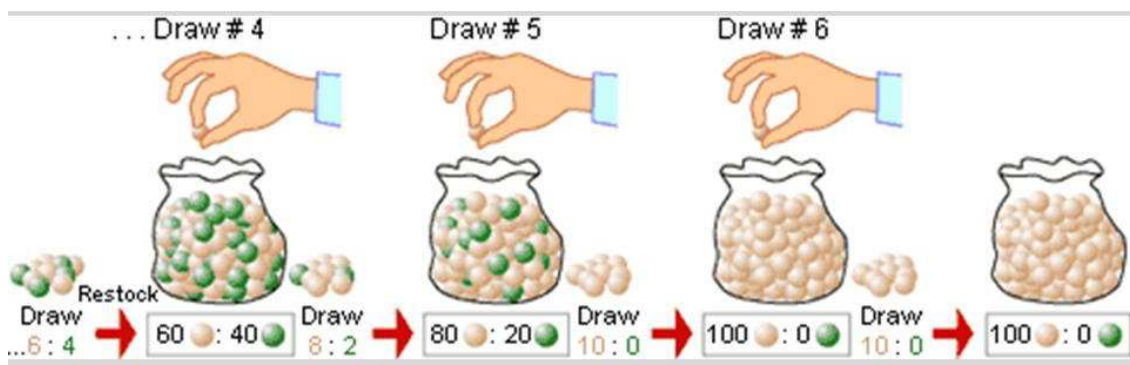
### - Deriva genètica

La deriva genètica explica la variació genètica en poblacions finites que és deguda a l'atzar i no a la selecció natural o al flux gènic. Podem considerar els cromosomes que tenen la descendència com una mostra de l'ADN dels progenitors, i la probabilitat ha tingut un paper determinant en el fet que un individu concret (i per tant el seu genotip) sobrevisqui i, sobretot, es reproduïxi.

Per visualitzar-ho gràficament vegem aquest típic exemple de probabilitat. Partim d'una població inicial amb dos genotips (groc i verd) equipfregüents on suposem que cap dels dos és selectivament superior a l'altre. Per motius d'atzar no tots els individus s'aparellaran i deixaran descendència. Així, de la mateixa forma com si extraguéssim boles grogues i verdes d'una bossa, la freqüència dels genotips en les generacions successives pot variar degut a l'atzar: passem del 50:50 de la generació parental, a una 60:40 en la segona generació, 70:30 en la tercera i 40:60 en la quarta.



L'efecte de la deriva genètica s'accentua molt com més petita és la població i pot arribar a comportar que algunes variants de gens desapareguin i es redueixi la variació genètica. Seguint amb l'exemple anterior, si continuem extraient boles (genotips) de la bossa, per simular a cada extracció una generació, podem veure com l'atzar pot acabar extingint una variant al·lèlica que, en principi, no tenia cap desavantatge selectiu respecte l'altra. En el cas que un al·lel arribi a representar el 100% de la freqüència en una població, diem que aquest s'ha fixat.



[https://lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=genetic+drift&lang=1#](https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=genetic+drift&lang=1#)

Com que la deriva genètica guanya protagonisme en una població reduïda, hi ha dos fenòmens estudiats que afavoreixen aquest procés:

- Coll d'ampolla

Aquest fenomen consisteix en una reducció dràstica de la grandària d'una població durant un període curt de temps deguda a fenòmens ambientals puntuals (catàstrofes naturals), antropogèniques (caça...). Quan això succeeix, les probabilitats de supervivència dels individus



són purament una qüestió d'atzar i no són afavorides per cap avantatge genètic. Això pot comportar la fixació d'al·lels no favorables, selectivament parlant, o l'eliminació d'altres que sí que eren molt beneficiosos, i així es redueix la variació genètica de la població. Aquesta pèrdua de la variació pot tenir conseqüències greus en la supervivència de la població, ja que esdevé més vulnerable a canvis climàtics, malalties...

- Efecte fundador

De nou, aquest fenomen comporta una disminució en la variació genètica. És una variant del coll d'ampolla, però en aquest cas això succeeix perquè una petita part de la població original se separa i en forma una de nova. El grup que se'n separa pot tenir una freqüència al·lèlica representativa de la població original o una de completament diferent, depenent completament de l'atzar, i serà clau per determinar el futur de la nova població.

Aquesta diferència de freqüències al·lèliques entre ambdues poblacions pot afavorir una divergència entre elles, al llarg de les generacions, tant fenotípicament com genotípicament. Aquesta diferenciació és iniciada per l'efecte fundador, però són la selecció natural i el flux gènic els que l'afavoriran.

Actualment hi ha un extens debat en la comunitat científica per determinar si la força evolutiva principal ha sigut la deriva genètica o la selecció natural.

### **Com mesurem i quantifiquem aquesta variació genètica?**

Hem vist que hi ha divergències genètiques que es poden observar clarament en un fenotip molt visible (color de la pell, color dels ulls...). Però n'hi ha moltes d'altres que no són pas visibles o bé que no codifiquen per cap fenotip. Així doncs, com n'hem de mesurar i quantificar les diferències? Per fer-ho s'utilitzen els marcadors genètics.

Els marcadors genètics són fragments del DNA, que poden codificar per un gen o sense una funció coneguda, amb una ubicació física identificable i que permeti rastrejar-ne la seva herència. Aquests marcadors poden ajudar a vincular malalties hereditàries amb el gen responsable.

En utilitzar aquests marcadors per mesurar les diferències entre poblacions el que cerquem són els polimorfismes genètics, és a dir, la presència de diferents nucleòtids dins d'una població en un mateix locus. Els tres més importants que utilitza el grup del Dr. Pedro Moral en aquests articles són els següents:

- **SNP (Single Nucleotide Polymorphism, inicials en anglès de Polimorfisme d'un sol nucleòtid).** És el cas més simple de polimorfisme genètic, ja que és una variació en la seqüència de DNA que només afecta una base nucleotídica (Adenina, Timina, Guanina o Citosina). El 90% de les variacions genètiques entre humans són SNPs, i es troben aproximadament cada 1300 parells de bases. Atès que els SNPs no canvien molt en

una sola generació, són molt útils per estudis d'evolució en poblacions, en proves genètiques o pel desenvolupament de fàrmacs.

- **PAI (Polymorphic Alu Insertions, inicials en anglès d'Insercions Polimòrfiques Alu).** Com ja indica el nom, aquest polimorfisme implica la inserció de múltiples seqüències Alu transposables (una seqüència transposable es aquella que pot canviar la seva posició dins del genoma) al llarg del nostre DNA. Els elements Alu són petits fragments de DNA, d'uns 300 parells de bases, que van aparèixer fa un 65 milions d'anys. El nom d'Alu prové de que la primera seqüència d'aquesta tipologia que es va identificar va ser amb una endonucleasa Alu (del bacteri *Arthrobacter luteus*).
- **STRs (Short Tandem Repeats, inicials en anglès de Repeticions curtes en tàndem).** També coneguts com a microsatèl·lits, són repeticions de 2 a 6 parells de bases de DNA. Aquestes repeticions es poden produir en molts cromosomes, amb una variabilitat en la seva llargada on cada variant actua com un al·lel heretat. Així doncs, són molt útils per fer una identificació personal i parental dels individus.

## L'ESTRET DE GIBRALTAR

### *Introducció*

Els 14,3 quilòmetres que separen el continent africà i l'uropeu han sigut, des l'antiguitat, un objecte d'investigació i inspiració de llegendes per la humanitat, arribant a anomenar les dues formacions rocoses que el flanquegen "Les columnes d'Hèrcules".

Actualment els genetistes intenten esbrinar si aquesta distància va ser suficient per generar una barrera de flux gènic (afavorida per la dificultat de navegació i per les diferències culturals i lingüístiques) o si va actuar de pont per una difusió cultural i genètica. Les conclusions són diverses ja que diferents estudis caracteritzats per utilitzar distàncies genètiques i anàlisis de components principals (PCA, aquesta tècnica permet reduir les dimensionalitat d'un conjunt de dades i poder-les representar gràficament en dues o tres dimensions per poder trobar quin factor dels estudiats explica la variabilitat de les dades) aporten evidències a favor de la barrera i d'altres a favor del pont.

El grup del Dr. P. Moral utilitza un nou mètode d'anàlisi que permet reduir la complexitat de les dades genètiques georeferenciades (és a dir, que cada dada genètica s'atribueix a un indret geogràfic) en poques variables sintètiques, spatial PCA (sPCA). Aquesta tècnica els permet tenir en compte no només la variabilitat genètica que hi ha entre diverses poblacions estudiades, sinó que també poden detectar si hi ha una correlació espacial o no amb aquestes diferències.

### *Selecció de les poblacions i dels marcadors*

La dificultat a l'hora de realitzar aquests estudis rau en el fet de decidir com determinen les distàncies genètiques i quines poblacions utilitzen.

Les localitats estudiades van ser 15, intentant que fossin clarament de l'oest del Mediterrani (Tunísia, Algèria, Marroc, França i Espanya) evitant les grans ciutats on el flux migratori és més elevat i cercant indrets més rurals. A l'hora d'escollir els individus que utilitzarien van establir els següents criteris: els integrants de l'estudi havien de ser saludables, sense relació familiar entre ells i que els seus quatre avis haguessin nascut a la mateixa regió.



*Localització geogràfica aproximada de les mostres de les poblacions estudiades. AS: Oviedo, Astúries, Nord d'Espanya; PA: Valles Pasiegos, Cantàbria, Nord d'Espanya; BA: Guipúzcoa, País Basc, Nord d'Espanya; OL: Olot, Catalunya, Nord-est d'Espanya; GD: Sierra de Gredos, Àvila, Centre d'Espanya; AL: La Alpujarra, Andalusia, Sud d'Espanya; TO: Tolosa, Sud de França; DO: Doukkala, Marroc; OU: Ouarzazate, Marroc; AM: Amizmiz, Alt Atlas, Marroc; AN: Asni, Alt Atlas, Marroc; KH: Khenifra, Alt Atlas, Marroc; BO: Bouhria, Nord-est d'Atlas, Marroc; MZ: M'zab, Algèria; TN: Monastir, Tunísia. (Font: "Spatial principal component analysis points at global genetic structure in the Western Mediterranean"; Athanasiadis G, Moral P.)*

Per quantificar les distàncies genètiques van utilitzar tres marcadors autosòmics (que no són als cromosomes sexuals X i Y) diferents: 16 insercions polimòrfiques *Alu* (PAI), 35 SNPs i 13 STRs. El nombre d'individus que van utilitzar per cada tipus de marcador que van analitzar en les diferents localitats són: una mitjana de 96 individus pels PAIs (amb un total de 1151 participants en el conjunt de les 15 poblacions), 41 de mitjana per indret pels SNPs (en el conjunt global sumen un total de 531 individus) i 42 de mitjana per població pels STRs (amb un nombre global de 467 mostres).

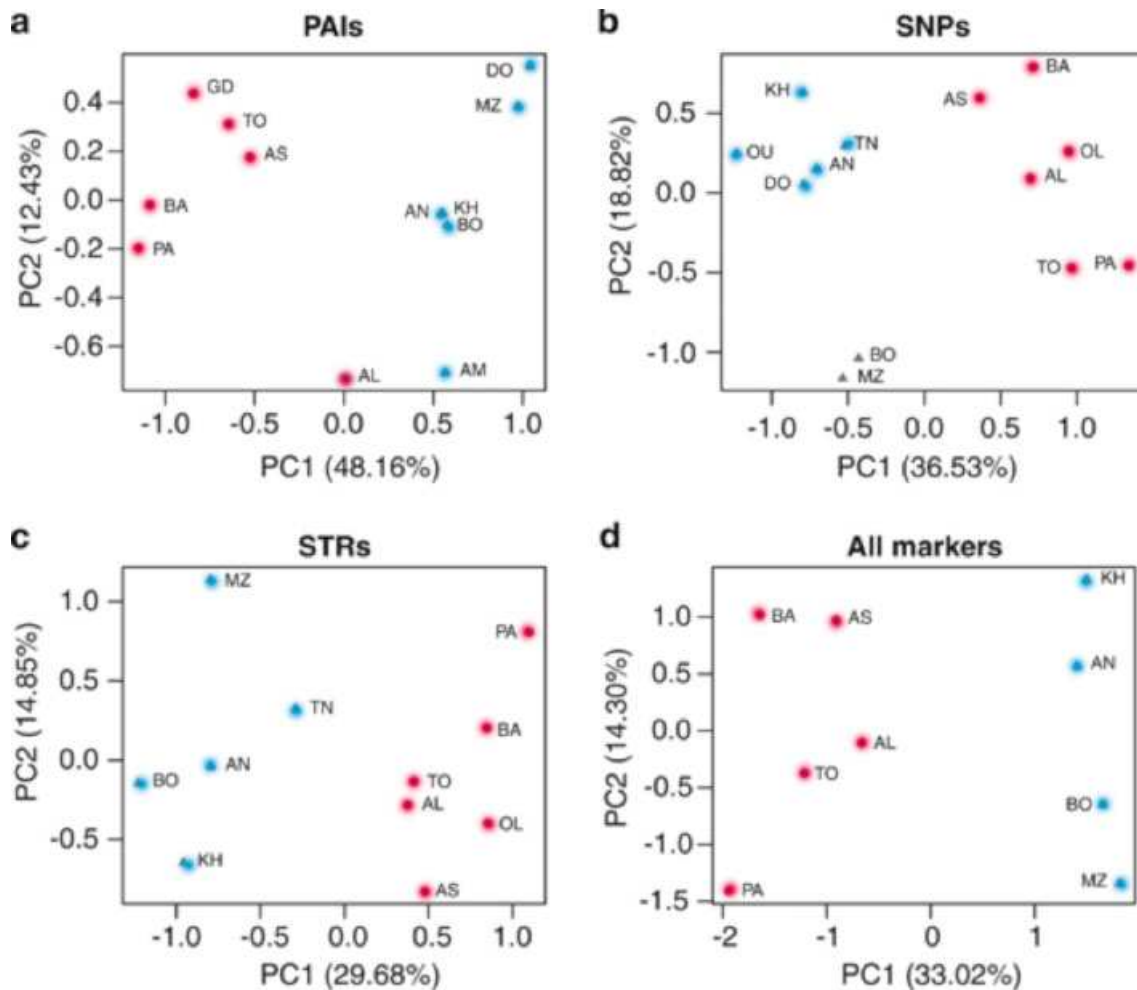
### **Resultats i conclusions**

Un cop extretes totes les mostres genètiques i introduïdes en una base de dades s'ha d'aplicar una anàlisi estadística per poder extreure les conclusions corresponents de l'estudi: PCA i sPCA. Aquests dos mètodes es van aplicar en 16 PAIs, 35 SNPs, 13 STRs i en els 64 marcadors alhora.

La primera anàlisi que van realitzar (test de Mantel) els va permetre determinar si les distàncies genètiques i les geogràfiques estaven correlacionades. El resultat va ser positiu, indicant una presència d'estructura espacial.

En aplicar el primer mètode reduccionista clàssic, el PCA, les poblacions sud-europees es distingien clarament de les nord-africanes en les quatre anàlisis realitzades. A més, també s'identifiquen petites diferències entre les poblacions africanes. L'elevat percentatge de variabilitat genètica entre les poblacions que explica la primera component principal, juntament amb una estimació temporal a partir de les mostres, podria indicar que l'estructura observada en el gràfics té el seu origen, probablement, en el Paleolític Superior (entre 33.000 i 27.000 anys aC.), fet que coincidiria amb el patró de migració Mediterrani acceptat actualment.

Tot i els resultats, que evidencien una diferència genètica entre el Nord i el Sud de l'Oest del Mediterrani, van intentar anar més enllà i buscar evidències d'estructures locals (diferències elevades entre veïns). És aquí on entra en acció el nou mètode sPCA (analitzant de nou els tres tipus de marcadors per separat i junts). Els resultat de l'anàlisi indica que la distribució de les diferències genètiques segueix una sola estructura global i no pas un conjunt d'estructures locals. En altres paraules, es descarta la presència d'una barrera genètica entre el Nord i el Sud de l'estret que impedís el flux cultural i poblacional, fet que hauria creat estructures locals, i sembla indicar que els resultats obtinguts són més compatibles amb una distribució clinal de les freqüències al·lèliques (en genètica de poblacions, la clina és el canvi gradual dels fenotips d'una espècie). El mecanisme de diferenciació genètica que explicaria aquesta clina és, probablement, un aïllament per distància. Si, a més, integrem aquests resultats amb els coneixements històrics d'aquesta zona, la introgressió progressiva de poblacions nord-africanes durant la conquesta de la península Ibèrica al segle VIII dC pot ajudar a explicar aquesta distribució clinal.



Representació gràfica dels valors de les dues primeres components principals, PC1 i PC2, de cada anàlisi (els valors entre parèntesis indiquen quin percentatge de la variabilitat genètica expliquen cada component). En blau hi ha representades les poblacions africanes i en vermell, les europees. S'observa clarament com en totes les figures podem discernir dos grups ben diferenciats: les poblacions africanes d'una banda i les europees d'una altra. (Font: "Spatial principal component analysis points at global genètic structure in the Western Mediterranean"; Athanasiadis G, Moral P.)

Les conclusions extreïdes en aquest estudi en contradiuen d'altres realitzats amb anterioritat que advocaven a favor de la presència d'una barrera genètica. Però el fet que el sPCA sigui un model analític més fiable que els altres utilitzats reforça la hipòtesi que el panorama genètic en aquesta regió ha estat modelat per un aïllament per distància. Tot i així, els futurs estudis en aquesta zona fets amb sPCA haurien d'incloure més marcadors i individus, així com DNA mitocondrial i el cromosoma no autosòmic Y per poder aportar informació rellevant sobre la clina de les freqüències genètiques depenent del sexe.

## RELACIONS ENTRE POBLACIONS DEL MEDITERRANI

### Introducció

L'estudi de la genètica de les poblacions humanes en un principi es va caracteritzar per utilitzar sobretot marcadors clàssics com ara variacions de DNA uniparentals (aquestes variacions inclouen el DNA mitocondrial, que només s'hereta per via materna, i el cromosoma Y, que s'hereta exclusivament del pare). Així, és interessant tenir una perspectiva diferent sobre la història de les poblacions humanes utilitzant diferents loci independents de cromosomes autosòmics, i és el que van realitzar els autors d'aquest estudi.

La regió del Mediterrani ha tingut un paper vital a l'hora d'establir contactes entre diferents cultures, crear-les o fusionar-les. L'origen de les poblacions humanes mediterrànies rau en l'expansió dels grups humans de l'Àsia Central i de l'Est, que van colonitzar zones europees i nord-africanes. Així, es creu que l'evolució de la història humana moderna en aquesta zona comença durant el Paleolític Superior (33.000 anys aC). Posteriorment, van ser els moviments poblacionals dels fenicis, des de la Mesopotàmia, els romans i etruscs des d'Itàlia o els cartaginesos i islàmics des d'Àfrica, juntament amb les onades migratòries dels segles XIX i XX, els que van modelar les poblacions mediterrànies.

Tot i haver-hi un cert consens en la ruta d'entrada dels humans al Mediterrani, les divergències apareixen quan s'intenta quantificar quina proporció del panorama genètic d'aquesta entrada conserva traces de les poblacions del Paleolític, i en quin grau els contactes polítics i culturals l'han influenciat. Alguns autors afirmen que l'origen principal prové de la zona de l'Est del Mediterrani (regió que comprèn el litoral entre Egipte i Anatòlia) alhora que d'altres manifesten que l'origen rau en la difusió de les poblacions de l'Orient Mitjà o de moviments migratoris transmediterranis de l'Àfrica del Nord a Europa.

En aquest estudi, publicat el 2010, intenten resoldre aquestes divergències utilitzant, a diferència de les investigacions anteriors amb variacions *Alu* al Mediterrani, un elevat nombre tant de marcadors com de poblacions. En essència, intenten determinar les relacions entre les poblacions mediterrànies. Per fer-ho, utilitzen quatre quantificacions:

1. Determinar el grau de diversificació entre les poblacions de les ribes mediterrànies
2. Comparar els patrons de polimorfismes *Alu* i de STR entre poblacions, cadascun dels quals és considerat un indicador de contactes recents entre poblacions
3. Detectar el flux genètic al Mediterrani i al Sàhara que va tenir lloc en el passat
4. Localitzar STR específics lligats a polimorfismes *Alu* que siguin característics de les poblacions de la zona

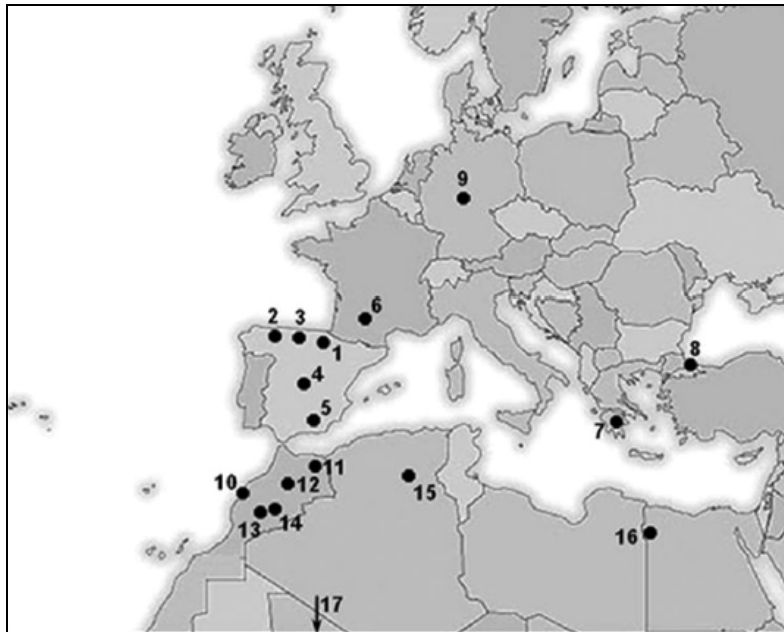
### Selecció de les poblacions i dels marcadors

De nou, els requisits que van establir a l'hora d'escollir els individus per realitzar l'estudi eren que els participants havien de ser saludables i amb els quatre avis nascuts a la mateixa regió. Com que volien aconseguir poder integrar la informació d'un gran nombre d'individus estudiats, la població mostral (nombre de participants utilitzats per l'estudi) havia de ser força

gran: 1831 humans autòctons de set països mediterranis diferents i 167 individus de regions externes a aquesta zona, Costa d'Ivori (Àfrica subsahariana) i Alemanya, per poder-los utilitzar com a referència.

Les zones de la conca mediterrània utilitzades havien de ser en àrees rurals i en regions geogràfiques ben definides. Així, a la costa nord els països utilitzats foren Grècia, Turquia i França (amb una població per cada país) i Espanya (cinc poblacions diferents en el territori); les mostres de la costa oposada les van extreure de regions habitades per grups berbers d'Egipte i Algèria (amb una població per cada país) i del Marroc (amb cinc localitats).

El nombre d'elements polimòrfics *Alu* utilitzats era de 18, a més d'un altre del cromosoma Y (Y-chromosome *Alu* polymorphic element, YAP). Per complementar la informació que els donaven aquests 18 i el YAP també van seqüenciar 3 STRs autosòmics que estaven lligats a 3 polimorfismes *Alu*.



*Localització geogràfica de les localitats analitzades en l'estudi. 1: País Basc, 2: Nord d'Espanya, 3: Vall del Pas, 4: Espanya Central, 5: Sud d'Espanya, 6: Sud de França, 7: Grècia, 8: Turquia, 9: Alemanya, 10: Araboparlants, 11: Berbers del nord-est del Marroc, 12: Berbers del mig de l'Atlas, 13: Berbers d'Asní, 14: Berbers d'Amízmiz, 15: Berbers de Mzab, 16: Berbers de Siwa, 17: Costa d'Ivori. (Font: "Population relationships in the Mediterranean revealed by autosomal genètic data"; Moral P. et al)*

### Resultats i conclusions

Els processos que van seguir en aquest estudi són molt més complexos que els utilitzats en el de l'Estret de Gibraltar i les dades que se n'obtenen són, per tant, més difícils d'interpretar. Així doncs, en aquest cas ens centrarem en la interpretació biològica de les dades obtingudes.

Els resultats obtinguts en aquest estudi van permetre arribar a quatre conclusions principals referides a la presència d'una estructura genètica en la regió, l'heterogeneïtat, el mar Mediterrani com a barrera genètica i el flux gènic:

- En integrar la informació dels tres tipus de marcadors utilitzats (*Alu*, STR i *Alu/STR*) van observar que hi havia una elevada correlació entres les seves distàncies genètiques. Això els va permetre demostrar que les poblacions de la regió Mediterrània estan genèticament separades tant de les sub-Saharianes com de les Centre-Europees i que s'intueix una estructura genètica (que segueixen un patró de distribució dels genotip dels individus en les poblacions) entre les dues ribes del mar. Atribueixen aquest patró a factors geogràfics, ja que al comparar les dades de distància genètica amb les geogràfiques la correlació era significativa, en un model d'aïllament per distància. No obstant això, però, hi ha un cas particular de dues poblacions, geogràficament mediterrànies, que genèticament presenten unes distàncies significativament elevades respecte les poblacions de la seva riba: Vall del Pas i Oasi de Siwa. El motiu que explica aquesta diferenciació és la barrera geogràfica (recordem que és un dels factors principals que limiten el flux gènic entre poblacions). En el cas de la Vall del Pas l'orografia accidentada que l'envolta va ser la responsable d'aïllar aquesta població un cop establerta. A Egipte, a l'Oasi de Siwa, una gran extensió desèrtica rodejava aquest paratge fèrtil reduint al mínim el flux gènic amb altres poblacions. Un cop aïllades, la deriva genètica també hauria pogut tenir un gran efecte en la seva diferenciació en el cas que les poblacions haguessin tingut períodes de disminució de la seva mida poblacional.
- Pel que fa a la diversitat genètica, al contrari que alguns estudis anteriors que s'havien realitzat en aquesta zona, en agafar un nombre més elevat de marcadors *Alu* quedava palès que tota la regió era clarament heterogènia. La primera idea que ens passa pel cap és que aquesta elevada diversitat és producte, evidentment, que estem tenint en compte dues zones que, com hem vist en el punt anterior, presentaven unes distàncies genètiques molt elevades respecte les altres. La hipòtesi és lògica i té sentit, però va quedar totalment descartada quan van observar com l'heterogeneïtat seguia sent significativa fins i tot quan extreïen les dades d'aquestes dues poblacions. A més, la diversitat era superior en les poblacions del sud del Mediterrani. La resposta més plausible torna a fer referència a la geografia. Les zones properes a la riba sud presenten una sequera constant i una reduïda fertilitat. Aquest fet, sense el nivell de civilització actual, comportava que les poblacions fossin molt separades entre si i que patissin períodes d'aïllament puntuals (eliminant el flux gènic) i reduccions dràstiques de les poblacions afavorint que, de nou, la deriva genètica pogués tenir un gran efecte.
- Un altre dels punts importants que van poder extreure dels resultats va ser la verificació que el mar Mediterrani actuava com a barrera genètica. No obstant això, analitzant només els marcadors *Alu* els resultats no assignaven una diferència significativa entre el Nord i el Sud, mentre que els resultats de STR i *Alu/STR* sí que ho feien. Com pot ser que, si els marcadors provenien dels mateixos individus, presentessin resultats diferents? La resposta, en aquest cas, rau en les diferències de



les taxes de mutació. Cada zona del genoma té una probabilitat diferent de patir una mutació, la qual cosa es tradueix en diverses taxes de mutació per cada regió, o el que és el mateix, amb quina freqüència es produeix la mutació. Aquestes divergències fan que es puguin detectar, amb més o menys facilitat, fenòmens demogràfics més recents o tan sols els més antics.

- Es van detectar 2 fluxos gènics importants: un de la zona sub-Sahariana a la Mediterrània i un altre de la intramediterrània. El primer es va detectar tant amb els marcadors *Alu* (12,9%) com amb el complex *Alu/STR* (39,5%) i indica que el desert del Sàhara no és una barrera geogràfica infranquejable per l'home, sinó que amb adaptacions (més aviat culturals que biològiques, com ara enterrar ous d'estruç plens d'aigua per un ús posterior, noves formes de cacera per esgotament de la presa...) aconseguia travessant-lo i feia que fos lleugerament permeable als seus moviments poblacionals.

El segon flux gènic detectat és entre les diferents zones de la regió Mediterrània. La primera prova que van trobar-ne són traces de gens procedents de l'Àfrica sub-Sahariana a la zona Nord del Mediterrani. Aquesta presència només podia ser producte d'un intercanvi poblacional (i per tant flux gènic) entre les dues costes del mar. El fet que s'hagin trobat en tot el litoral (des d'Espanya fins a Turquia) reforça la hipòtesi que el flux gènic entre costes oposades és producte de les primeres navegacions transmediterrànies i que el continu intercanvi d'esclaus fins a finals del segle 17 ha contribuït a mantenir i homogeneïtzar aquest intercanvi. Així doncs, la importància de les expansions Islàmiques dels segles VIII i XV passen a tenir una importància secundària.

La segona prova que contribueix al flux gènic intramediterrani fa referència a l'existència de combinacions específiques d'*Alu/STR* presents únicament al Mediterrani. Les freqüències més elevades les van localitzar a la regió més nord-oest de l'Àfrica, a l'Alt Atlas, i això ens indica que és en aquesta zona on es troba l'origen d'aquesta combinació d'al·lels particular. El fet que anem trobant freqüències, sempre més baixes que les del lloc d'origen, d'aquesta combinació específica al llarg d'ambdues costes del mar reforça la hipòtesi de la presència d'un flux gènic entre zones de la regió Mediterrània. Amb l'ajuda d'altres marcadors, han pogut determinar que aquest intercanvi es va produir, aproximadament, al Paleolític.



**Pedro Moral. Professor a la Universitat de Barcelona des del 1989 i, des dels anys 80, membre de la Societat Antropològica Biològica, Associació Antropològica Europea i la societat Catalana de Biologia. Va fundar el grup investigador Genètica i epidemiologia en poblacions humanes a la dècada dels 90.**

**1. Per què va decidir estudiar biologia?**

De fet, jo vaig començar flirtejant amb la filosofia. Però vaig veure que m'interessava més els aspectes humans des d'un punt de vista biològic i va ser llavors que vaig canviar de carrera.

**2. Què el va motivar a dedicar-se a la investigació?**

Des d'un principi que ja volia fer investigació de tot el que fos relacionat amb humans. L'antropologia sempre m'havia cridat l'atenció i volia realitzar un estudi de la realitat humana des d'un punt de vista científic.

Vaig començar a entrar en el món de la investigació gràcies al bon expedient que tenia, que em va obrir una oportunitat per obtenir una beca. Amb aquestes facilitats vaig poder anar a presentar als professors del departament d'Antropologia el meu interès per realitzar alguna tesi.

**3. Amb l'òptica que li confereix tots els anys d'experiència, tornaria estudiar el mateix camp o faria algun canvi en algun punt?**

És difícil de saber. Però ara que ho esmentes, vaig començar amb el camp de genètica de poblacions humanes, després vaig enfocar més els meus estudis en la genètica de poblacions enfocada a l'epidemiologia. I ara estic aconseguint recuperar la passió per la genètica de poblacions pura i dura perquè és l'aplicació més autèntica als problemes biomèdics.

**4. Quan i per què van decidir fundar aquest grup d'investigació?**

Tot va començar després que tornés de fer una estada a Stanford, el 1992. Va ser llavors quan vaig començar a reunir gent que volgués realitzar recerca en aquest camp. Al cap d'uns anys, entre el 95 i el 98, vam reunir prou diners per poder impulsar el naixement del grup i establir un grup de recerca estable que es centrava únicament amb la biologia de poblacions humanes.

Aquest derivava d'un grup ja existent, Història Genètica de les Poblacions Humanes, que estava coordinat pel professor Jaume Bertran Petit. Ell i una part dels integrants van seguir fent recerca a la Universitat Pompeu Fabra i els que van seguir a la Universitat de Barcelona van formar, finalment, el grup de Biologia de Poblacions Humanes (que engloba tots els treballs sobre biodemografia, antropometria i genètica de poblacions).

**5. Liderar els projectes el manté massa ocupat mirant d'obtenir subvencions per poder-los dur a terme i li priva de poder realitzar tot el treball de camp que voldria?**

Sí, sense dubte. I en el món actual aquesta burocràcia de buscar i presentar projectes ens pren molt de temps, massa. Casualment, però, gràcies als anys d'experiència ara he abandonat moltes tasques de gestió que tenia la facultat i, sortosament, em queda més temps per realitzar el treball de camp que m'agrada.

**6. Crisi és la paraula que ocupa les vides quotidianes dels ciutadans des de fa anys. Ha vist una davallada significativa de l'aprovació de projectes perfectament vàlids degut a aquesta causa, o creu que el motiu en pot ser un altre?**

Jo penso que la causa principal és la crisi. Pot ser que després aquesta crisi comporti un canvi en la mentalitat i d'interessos de la societat, que prioritzen altres coses a la investigació científica.

**7. Al no tenir una aplicació immediata, com la recerca en medicaments, tractaments per malalties, etc. creu que això pot condicionar el fet de rebre o no certes subvencions?**

Indubtablement. El fet de no arribar a descobrir una cura, inventar tractaments o generar patents ens limiten molt l'accés a les subvencions. Al cap i a la fi nosaltres investiguem per generar coneixement, i en els cànons actuals de la societat sinó generes un feedback de remuneració als òrgans que et subvencionen parteixes en desavantatge.

Això, però, ha de canviar perquè el coneixement que generem és vital per poder integrar moltes disciplines i poder ser la base d'altres ciències i investigacions.

**8. Quin ha sigut l'impacte de les noves tecnologies en la comunicació transversal i l'intercanvi d'informació entre grups? Ho valora positivament?**

L'evolució en aquestes darreres dècades ha sigut brutal. La quantitat d'informació que podem intercanviar i consultar a l'instant era impensable fa uns anys. Qui sap fins on arribarem.

I sempre, a excepció d'alguns casos puntuals que et deceben, les sensacions han sigut positives i no ho canviaria.

**9. Quins criteris utilitza per escollir un membre del grup?**

El primer que cerquem és gent que realment demostrï una devoció i ganes d'investigar en els temes que nosaltres treballem des de fa temps, això és primordial. A més, el candidat ha de tenir solucionats els aspectes econòmics (beques...).

**10. Un bon investigador ha de saber ensenyar als alumnes?**

Un bon investigador, en la meua opinió, ha de saber transmetre els aspectes i resultats de les seves recerques a tots els nivells divulgatius (no només a un nivell científic dels que ja tenen una formació prèvia sobre la matèria).

**11. Què li agradaria que canviés, en un futur proper, en el món de la investigació?**

Costa molt dir una sola cosa que milloraria de la investigació. Des del meu punt de vista, el que s'hauria de canviar és que hi hagués més facilitat per subvencionar la recerca, és a dir, que la recerca es faci accessible només a les empreses sinó també a la gent. Això generaria un canvi de mentalitat en favor de generar inquietuds al respecte per part de la població, que al cap i a la fi també els ha d'interessar la recerca perquè aquesta està al servei de la gent.

Suposo que tot és una qüestió d'educació i de tradició, que està associada, evidentment, al volum d'inversions.