

El Mar Mediterráneo: puente o frontera

Pol Senabre



- Vamos a ver a Albert, mi hermano, que está estudiando a Austria?
- + Perfecto, si cogemos unos días de vacaciones aún nos dará tiempo.

Os imagináis tener esta conversa hace unos 100 años? Y antes que se inventara cualquier medio de transporte mecánico? Y antes de demosticar a los caballos?

Las distancias actualmente han perdido cualquier tipo de importancia para la limitación de desplazamientos en una escala temporal humana. Pero no siempre ha sido así. Recorrer 100kms podía suponer una semana de viaje y accidentes geográficos (como montañas) o la presencia de mares y océanos suponían unas barreras a menudo infranqueables para la especie humana. Como afectaban, pues, estas limitaciones de movimiento de las diferentes poblaciones y qué sucedía cuando entraban en contacto? Todavía podemos observar los efectos? Como han definido el panorama de las poblaciones que viven actualmente en las costas del Mediterráneo estos movimientos?

Estas y tantas otras preguntas son las que se plantean el grupo de investigación del Dr. Pedro Moral en sus estudios.

EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Fundado en 1990, este grupo de investigación nació con el ánimo de estudiar la variación genética en las poblaciones humanas. Su investigación se centra en la estructura biológica y la evolución de las poblaciones humanas, estableciendo dos principales líneas de investigación:

- **Genética de poblaciones humanas y genómica.** En este campo se centran en estudiar las relaciones demográficas y genéticas de las poblaciones humanas y como han sido conformadas por su pasado. La mayoría de los estudios se llevan a cabo en el Mediterráneo, pero también en poblaciones de otras regiones geográficas como el sur de África, la Isla de Pascua, América del Sur (nativos americanos), y Siberia.
- **La epidemiología genética.** En esta línea de investigación, el objetivo principal ha sido averiguar el papel y la evolución de los factores de riesgo cardiovascular en la región mediterránea. Se ha analizado la variación molecular y la estructura de los genes funcionales que están involucrados en la susceptibilidad a la enfermedad cardiovascular (por ejemplo, metabolismo de lípidos, coagulación, fibrinólisis, y producción de óxido nítrico). Los estudios se llevan a cabo principalmente en muestras de casos y controles y en tríos familiares, así como en poblaciones generales, y en no afectados.



LA GENÉTICA DE POBLACIONES

Para datar el origen de esta rama de la ciencia debemos retroceder hasta los inicios del siglo XX, justo después de la Primera Guerra Mundial, entre 1918 y 1932, cuando JBS Haldane y R.A. Fisher establecieron los cimientos. Esta nueva visión de la genética en las poblaciones fue clave para poder crear la síntesis de la evolución moderna.

La genética de poblaciones es el estudio de la interacción y la distribución de la frecuencia de los alelos (cada una de las variantes de una posición fija de un gen en un cromosoma, el locus) y su cambio bajo la influencia de las 3 fuerzas principales de la evolución: selección natural, deriva genética y flujo génico. Aparte de estos factores, esta genética también intenta integrar otros elementos como la recombinación (proceso que sucede durante la división celular de las células germinales, óvulos y espermatozoides, que permite aumentar la variabilidad de la descendencia), la subdivisión de la población y la estructura de la población.

A raíz de la gran cantidad de datos con los que se trabaja en esta disciplina, con una gran base matemática detrás, se acostumbra a alternar el trabajo de campo con un procesamiento informático de los datos en el laboratorio utilizando, a menudo, la teoría coalescente (esta teoría intenta integrar todos los alelos de un gen compartido por todos los miembros de una población y trazar su origen hasta poder establecer una copia ancestral, conocido como ERCA: Most Recent Common Ancestor).

La variación genética

En biología de poblaciones, entendemos por variación genética cualquier diferencia entre células, individuos o grupos de organismos de diferentes especies que pueden tener su origen tanto en diferencias genéticas (variación genotípica) como en el efecto de los factores ambientales en la expresión de los genes (variación fenotípica). Para entender qué implican cada uno de los dos tipos de variación debemos zambullirnos, por un momento, en el mundo del DNA.

- Variación genotípica

La variación genotípica es, por definición, la gran variedad de genotipos que podemos encontrar en los seres vivos. Pero ¿qué es el genotipo? Esta palabra fue utilizada por primera vez por Gregor Mendel, un religioso y naturalista del siglo XIX que estudió la transmisión de caracteres de una generación a la siguiente en guisantes, y sentó las bases de la genética mendeliana. Actualmente, entendemos por genotipo el conjunto de genes o alelos que conforman el material genético de una especie o de un individuo concreto.

La estructura del material genético en humanos es compleja. El DNA, ácido desoxirribonucleico, está formado por dos cadenas antiparalelas de nucleótidos que se entrelazan formando una estructura denominada de doble hélice. A pesar de tratarse de una cadena de moléculas muy pequeñas, si estuviera completamente estirada, para cada célula humana su longitud sería de un metro. Así pues, la evolución se vio obligada a encontrar una forma de enrollar y desenrollar el ADN ordenadamente para que no tuviera problemas de espacio en la célula y pudiera desplegar los fragmentos necesarios en cada momento para utilizar la información que contienen: los cromosomas.

Centrándonos en los humanos, sabemos que nuestro ADN se agrupa en 23 pares de cromosomas en todas las células (23 cromosomas provienen del padre y los otros 23 de la madre), excepto en los gametos masculinos (espermatozoides) y femeninos (óvulos) que no tienen ninguno duplicado. Es durante la formación de estos dos tipos de gametos que se produce una gran parte de la variabilidad genotípica en los humanos: la meiosis. Este proceso de división celular está compuesto por diferentes fases y una de ellas conlleva el entrecruzamiento: intercambio de fragmentos de ADN entre cromosomas homólogos (los que provienen del padre y los que provienen de la madre). Cada vez que esto sucede se crea un nuevo código genético diferente, en algunos puntos, del de sus progenitores y explica porque los hermanos no son idénticos.

El otro fenómeno responsable de la variabilidad genotípica es la mutación. Una mutación es un cambio en la secuencia del ADN que puede implicar desde un solo nucleótido hasta millones. Diferenciamos tres tipos de mutaciones según su naturaleza: sustituciones (cambio de uno o más de un nucleótido por el mismo número de nucleótidos en una de las dos cadenas, ya que recordemos que la estructura es de dos cadenas antiparalelas en doble hélice), inserciones (inserción en una de las dos cadenas de ADN de uno o más de un nucleótido) o delección (eliminación en una de las dos cadenas de ADN de uno o más de un nucleótido). Estas mutaciones pueden ser inducidas por mutágenos o ser espontáneas, producto de un error durante la división celular o en el mecanismo de reparación. Aún diferenciando las mutaciones según su naturaleza, podemos establecer una segunda clasificación según el efecto que tengan cuando la célula lee la información. En este sentido encontramos un abanico de mutaciones que van desde las mutaciones silenciosas (no tienen ningún efecto negativo) hasta las de sentido erróneo y las de sin sentido que pueden tener efectos letales. Así como el efecto de la recombinación aseguraba una variación genética en sus descendientes, las mutaciones sólo se transmiten a los descendientes si tienen lugar en las células germinales (las reproductoras).

- **Variación fenotípica**

Hemos visto que la diversidad humana, y la de todos los seres vivos, está modulada por las diferencias en el ADN. Ahora bien, es el único factor que afecta a las características morfológicas, bioquímicas, etológicas ...? La respuesta es que no. Es aquí donde aparece el concepto de fenotipo.

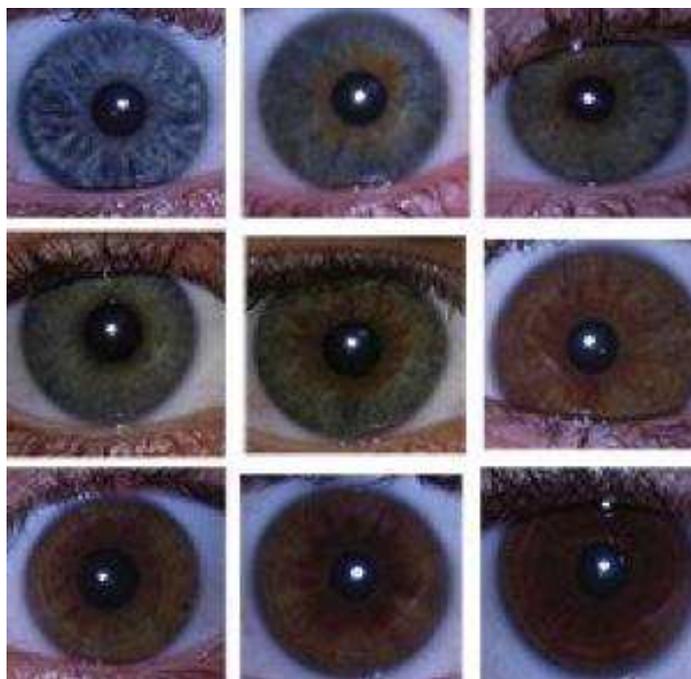
Entendemos por fenotipo el conjunto de características o rasgos observables en un individuo que son producto de la expresión de sus genes, de la influencia de los factores ambientales y de la interacción entre la expresión del genotipo y los factores ambientales. Cuando en una población encontramos 2 o más de 2 fenotipos bien diferenciados por un carácter determinado, hablamos de polimorfismo. Así pues, diferencias en el genotipo no tienen porque corresponderse necesariamente en las mismas diferencias en el fenotipo.

Polimorfismos

Sabemos que los polimorfismos son la existencia de 2 o más de 2 fenotipos bien diferenciados por un carácter determinado en una población. Pero para poder nombrarlos como tales deben tener una serie de características:

- las diversas formas analizadas del carácter deben compartir la misma zona geográfica en el mismo espacio de tiempo y así se excluyen las diferencias que podemos encontrar en muchos seres vivos según si es verano o invierno
- la forma menos frecuente de carácter estudiado debe estar presente en al menos un 1% de la población; en caso de que no llegue, esa forma pasa a ser considerada como rara
- el carácter en sí debe tener una variabilidad discontinua, es decir, que sólo pueda adquirir unos valores determinados (como el color de los ojos) y no que su curva de distribución englobe infinitos valores (como la altura o el peso, que si vamos afinando la precisión podríamos obtener infinitos valores de diferentes alturas y pesos en una población)

Un claro ejemplo de polimorfismo, y que interiorizamos desde muy pequeños en nuestra educación aunque sin describirlo como tal, es el color de los ojos. En este caso, diferencias en el genotipo en una misma población derivan en pequeños cambios de cómo se expresan los genes que regulan la pigmentación del ojo. En los ojos claros, la melanina no sale del melanocito y, como hay poca pigmentación en el ojo, la luz penetra el iris y se refleja en el líquido del estroma. Cuanto más melanina hay en el ojo, inferior es la cantidad de luz que se refleja en el estroma y más oscura será la tonalidad.



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

El caso del color de los ojos es un ejemplo de diferentes formas de un carácter que podemos diferenciar a simple vista. La mayoría de polimorfismos, sin embargo, no son distinguibles a simple vista sino que se deben detectar con analíticas, etc. El caso, seguramente, más

conocido de estos polimorfismos es el de los grupos sanguíneos. Esta clasificación se basa en la presencia o la ausencia de los anticuerpos anti-A y anti-B en la superficie de los eritrocitos (glóbulos rojos) y define 4 grupos sanguíneos: A, B, AB y O.

¿Qué hace variar la frecuencia de los alelos?

Ahora que hemos entendido las bases del polimorfismo es el momento de preguntarnos cuál es el motivo que empuja un alelo a tener una frecuencia u otra en la población, a dominar completamente o incluso a desaparecer.

Según el principio de Hardy-Weinberg, las frecuencias de los alelos en una población panmíctica (una población en panmixia implica que todos sus individuos se aparean entre ellos al azar) permanecerán constantes en ausencia de selección natural, flujo génico y deriva genética.

La respuesta, por lo tanto, no se puede resumir en una sola causa, sino que se fundamenta en los tres pilares de la evolución.

-

La selección natural

Cuando el 27 de Diciembre de 1831 un naturalista inglés se embarcó a bordo del Beagle para dar la vuelta al mundo poco imaginaba que al volver instauraría las bases de la evolución en el libro "El origen de las especies", donde publicaba la teoría de la selección natural. Era Charles Darwin.

Esta teoría supuso un cambio en el paradigma evolutivo del momento. Darwin observó que en poblaciones de las mismas especies había diferencias entre los individuos para determinados caracteres. Concluyó que, en caso de que presenten una diferencia desfavorable, les será más difícil sobrevivir y es posible que se extingan; en cambio, si esta diferencia les ayuda a sobrevivir las probabilidades de que dejen descendencia son más elevadas. Así, la naturaleza selecciona los fenotipos más favorables para sobrevivir (es un concepto que hay que remarcar, porque aunque el paso clave sea que el genotipo del fenotipo seleccionado se herede, la selección natural sólo actúa sobre el fenotipo).

La genética de poblaciones describe la selección natural definiendo la eficacia biológica, fitness, como la probabilidad de sobrevivir y reproducirse en un entorno particular. Así, convierte las diferencias en la eficacia biológica en cambios en la frecuencia alélica en una población a través de las generaciones sucesivas.

-

Flujo génico

Esta segunda causa de la variabilidad genética es la transferencia de genes entre poblaciones separadas de la misma especie, y es el eje de los estudios que ha hecho el grupo del Dr. Pedro Moral para determinar su efecto en las poblaciones del Mediterráneo.

Cuando esta transferencia se da en especies de vegetales es debida a la dispersión de polen o semillas. Si, en cambio, se da en especies animales ésta sólo puede ser debida a la movilidad de los individuos y entonces hablamos de migración de uno o más de un individuos de una población a otra. Tanto en vegetales como en animales este flujo es vertical, es decir, se transmite a las generaciones posteriores. Un caso especial de flujo génico, sólo presente en bacterias, es el de transferencia horizontal, que les permite intercambiar información (como la resistencia a determinados antibióticos) entre individuos de la misma generación sin tener que reproducir.

Es evidente, pues, que la tasa de este flujo estará regulada por múltiples factores, pero principalmente por la geografía: las barreras geográficas y las distancias. Una barrera geográfica es una área que no es favorable para el crecimiento de una especie y que provoca la separación de dos áreas que sí le son favorables. Esta falta de flujo génico entre poblaciones separadas por una barrera puede comportar una diferenciación génica o una especiación. Hay que remarcar que una zona que para una especie es una barrera, para otros puede ser una vía de migración. Estas barreras suelen ser naturales (cordilleras de montañas, lagos, mares, desiertos ...) pero también hay casos puntuales de origen antropogénico (en un estudio de 2003 se demostró que la Gran Muralla China había constituido una barrera geográfica para las especies de plantas de la zona).

Los humanos, gracias a la invención de mecanismos de transporte, hemos conseguido relativizar las barreras geográficas. Sin embargo, siguen estando presentes, con mayor o menor medida, junto con la limitación de apareamiento por distancia.

Otro aspecto que condiciona el flujo génico entre poblaciones y que es único en la especie humana es la cultura. Es mucho más probable que una persona tenga descendencia con alguien que vive cerca y que comparta su lengua y cultura que con alguien que no lo comparta.

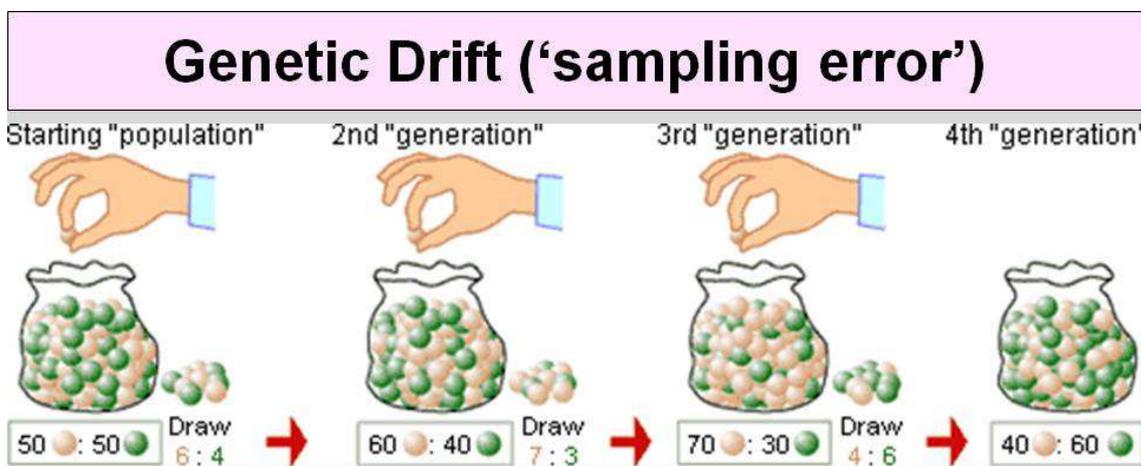
Ya que la migración, en caso de que los individuos inmigrantes o emigrantes se apareen, conllevará cambios en la frecuencia alélica de la población, los modelos de población genética pueden ser utilizados para reconstruir la historia de la interacción entre diversas poblaciones.

Deriva genética

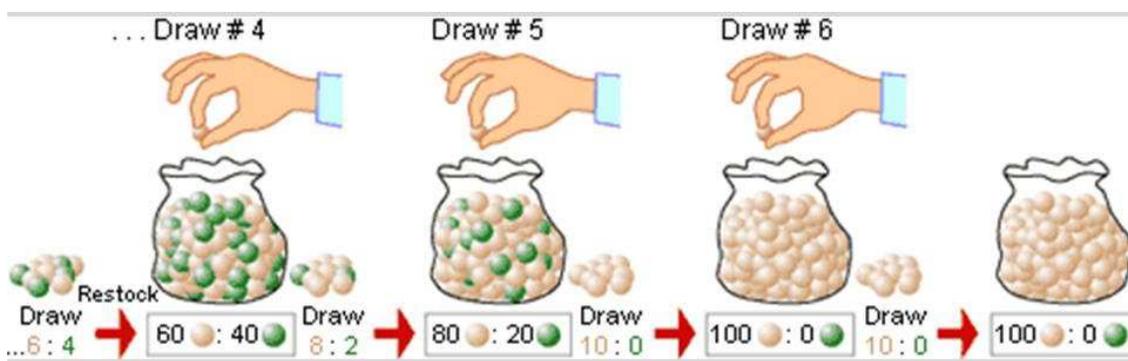
La deriva genética explica la variación genética en poblaciones finitas que es debida al azar y no a la selección natural o el flujo génico. Podemos considerar los cromosomas que tienen la descendencia como una muestra del ADN de los progenitores, y la probabilidad ha tenido un papel determinante en el hecho de que un individuo concreto (y por lo tanto su genotipo) sobreviva y, sobre todo, se reproduzca.

Para visualizarlo gráficamente veamos este típico ejemplo de probabilística. Partimos de una población inicial con dos genotipos (amarillo y verde) equiprecuentes donde suponemos que ninguno de los dos es selectivamente superior al otro. Por motivos de azar no todos los

individuos se aparean y dejarán descendencia. Así, de la misma forma como si extrajéramos bolas amarillas y verdes de una bolsa, la frecuencia de los genotipos en las generaciones sucesivas puede variar debido al azar: pasamos del 50:50 de la generación parental, a una 60:40 en la segunda generación, 70:30 en la tercera y 40:60 en la cuarta.



El efecto de la deriva genética se acentúa mucho cuanto más pequeña es la población y puede llegar a comportar que algunas variantes de genes desaparezcan y se reduzca la variación genética. Siguiendo con el ejemplo anterior, si continuamos extrayendo bolas (genotipos) de la bolsa, para simular cada extracción una generación, podemos ver cómo el azar puede terminar extinguiéndose una variante alélica que, en principio, no tenía ninguna desventaja selectiva respecto a la otra. En el caso de que un alelo llegue a representar el 100% de la frecuencia en una población, decimos que este se ha fijado.



https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=genetic+drift&lang=1#

Como la deriva genética gana protagonismo en una población reducida, hay dos fenómenos estudiados que favorecen este proceso:

Cuello de botella

Este fenómeno consiste en una reducción drástica del tamaño de una población durante un período corto de tiempo debida a fenómenos ambientales puntuales (catástrofes naturales),

antropogénicas (caza...). Cuando esto sucede, las probabilidades de supervivencia de los individuos son puramente una cuestión de azar y no son favorecidas por ninguna ventaja genética. Esto puede conllevar la fijación de alelos no favorables, selectivamente hablando, o la eliminación de otros que sí eran muy beneficiosos, reduciendo así la variación genética de la población. Esta pérdida de la variación puede tener consecuencias graves en la supervivencia de la población, ya que se vuelve más vulnerable a cambios climáticos, enfermedades ...

Efecto fundador

De nuevo, este fenómeno conlleva una disminución en la variación genética. Es una variante del cuello de botella, pero en este caso sucede porque una pequeña parte de la población original se separa y forma otra nueva. El grupo que se separa puede tener una frecuencia alélica representativa de la población original o una de completamente diferente, dependiendo completamente del azar, y será clave para determinar el futuro de la nueva población.

Esta diferencia de frecuencias alélicas entre ambas poblaciones puede favorecer una divergencia entre ellas, a lo largo de las generaciones, tanto fenotípicamente como genotípicamente. Esta diferenciación es iniciada por el efecto fundador, pero son la selección natural y el flujo génico los que la favorecerán.

Actualmente hay un extenso debate en la comunidad científica para determinar si la fuerza evolutiva principal ha sido la deriva genética o la selección natural.

Cómo medimos y cuantificamos esta variación genética?

Hemos visto que hay divergencias genéticas que se pueden observar claramente en un fenotipo muy visible (color de la piel, color de los ojos ...). Pero hay muchas otras que no son visibles o bien que no codifican para ninguna fenotipo. Así pues, como podemos medir y cuantificar las diferencias? Para ello se utilizan los marcadores genéticos.

Los marcadores genéticos son fragmentos del ADN, que pueden codificar para un gen o sin una función conocida, con una ubicación física identificable y que permita rastrear su herencia. Estos marcadores pueden ayudar a vincular enfermedades hereditarias con el gen responsable.

Al utilizar estos marcadores para medir las diferencias entre poblaciones lo que buscamos son los polimorfismos genéticos, es decir, la presencia de diferentes nucleótidos dentro de una población en un mismo locus. Los tres más importantes que utiliza el grupo del Dr. Pedro Moral en estos artículos son los siguientes:

- ***SNP (Single Nucleotide Polymorphism, iniciales en inglés de Polimorfismo de un solo nucleótido).*** Es el caso más simple de polimorfismo genético, ya que es una variación en la secuencia de ADN que sólo afecta a una base nucleotídica (Adenina, Timina, Guanina o Citosina). El 90% de las variaciones genéticas entre humanos son SNPs, y se encuentran aproximadamente

cada 1.300 pares de bases. Dado que los SNPs no cambian mucho en una sola generación, son muy útiles para estudios de evolución en poblaciones, en pruebas genéticas o por el desarrollo de fármacos.

- **PAI (Polymorphic Alu inserción, iniciales en inglés de Inserciones polimórficas Alu).** Como ya indica su nombre, este polimorfismo implica la inserción de múltiples secuencias Alu transponibles (una secuencia transposable es aquella que puede cambiar su posición dentro del genoma) a lo largo de nuestro ADN. Los elementos Alu son pequeños fragmentos de DNA, de unos 300 pares de bases, que aparecieron hace unos 65 millones de años. El nombre de Alu proviene de que la primera secuencia de esta tipología que se identificó fue con una endonucleasa Alu (la bacteria *Arthrobacter luteus*).
- **STRs (Short Tandem Repeats, iniciales en inglés de Repeticiones cortas en tándem).** También conocidos como microsatélites, son repeticiones de 2 a 6 pares de bases de ADN. Estas repeticiones se pueden producir en muchos cromosomas, con una variabilidad en su longitud donde cada variante actúa como un alelo heredado. Así pues, son muy útiles para hacer una identificación personal y parental de los individuos.

EL ESTRECHO DE GIBRALTAR

Introducción

Los 14,3 kilómetros que separan el continente africano y el europeo han sido desde la antigüedad, un objeto de investigación e inspiración de leyendas para la humanidad, llegando a nombrar las dos formaciones rocosas que lo flanquean "Las columnas de Hércules".

Actualmente los genetistas tratan de averiguar si esta distancia fue suficiente para generar una barrera de flujo génico (favorecida por la dificultad de navegación y por las diferencias culturales y lingüísticas) o si actuó de puente para una difusión cultural y genética. Las conclusiones son diversas ya que diferentes estudios caracterizados por utilizar distancias genéticas y análisis de componentes principales (PCA, esta técnica permite reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos y poder representar gráficamente en dos o tres dimensiones para poder encontrar qué factor de los estudiados explica la variabilidad de los datos) aportan evidencias a favor de la barrera y de otros a favor del puente.

El grupo del Dr. P. Moral utiliza un nuevo método de análisis que permite reducir la complejidad de los datos genéticos georeferenciados (es decir, que cada dato genético se atribuye a un lugar geográfico) en pocas variables sintéticas, spatial PCA (SPCA). Esta técnica les permite tener en cuenta no sólo la variabilidad genética que existe entre diversas

poblaciones estudiadas, sino que también pueden detectar si hay una correlación espacial o no con estas diferencias.

Selección de las poblaciones y de los marcadores

La dificultad a la hora de realizar estos estudios radica en el hecho de decidir cómo determinan las distancias genéticas y qué poblaciones utilizan.

Las localidades estudiadas fueron 15, intentando que fueran claramente del oeste del Mediterráneo (Túnez, Argelia, Marruecos, Francia y España) evitando las grandes ciudades donde el flujo migratorio es más elevado y buscando lugares más rurales. A la hora de escoger los individuos que utilizarían establecieron los siguientes criterios: los integrantes del estudio debían ser saludables, sin relación familiar entre ellos y que sus cuatro abuelos hubieran nacido en la misma región.



Localización geográfica aproximada de las muestras de las poblaciones estudiadas. AS: Oviedo, Asturias, Norte de España; PA: Valles Pasiegos, Cantabria, Norte de España; BA: Guipúzcoa, País Vasco, Norte de España; OL: Olot, Cataluña, Noreste de España; GD: Sierra de Gredos, Ávila, Centro de España; AL: La Alpujarra, Andalucía, Sur de España; TO: Toulouse, sur de Francia; DO: Doukkala, Marruecos; OU: Ouarzazate, Marruecos; AM: Amizmiz, Alto Atlas, Marruecos; AN: Asni, Alto Atlas, Marruecos; KH: Khenifra, Alto Atlas, Marruecos; BO: Bouh, Noreste de Atlas, Marruecos; MZ: M'zab, Argelia; TN: Monastir, Túnez. (Fuente: "Spatial principal component analysis points at global genético structure in the Western Mediterranean"; Athanasiadis G, Moral P.)

Para cuantificar las distancias genéticas utilizaron tres marcadores autosómicos (que no pertenecen a los cromosomas sexuales X e Y) diferentes: 16 inserciones polimórficas Alu (PAI), 35 SNPs y 13 STRs. El número de individuos que utilizaron para cada tipo de marcador que analizaron en las diferentes localidades son: una media de 96 individuos por PAIs (con un total

de 1.151 participantes en el conjunto de las 15 poblaciones), 41 de media por lugar por SNPs (en el conjunto global suman un total de 531 individuos) y 42 de media por población por STRs (con un número global de 467 muestras).

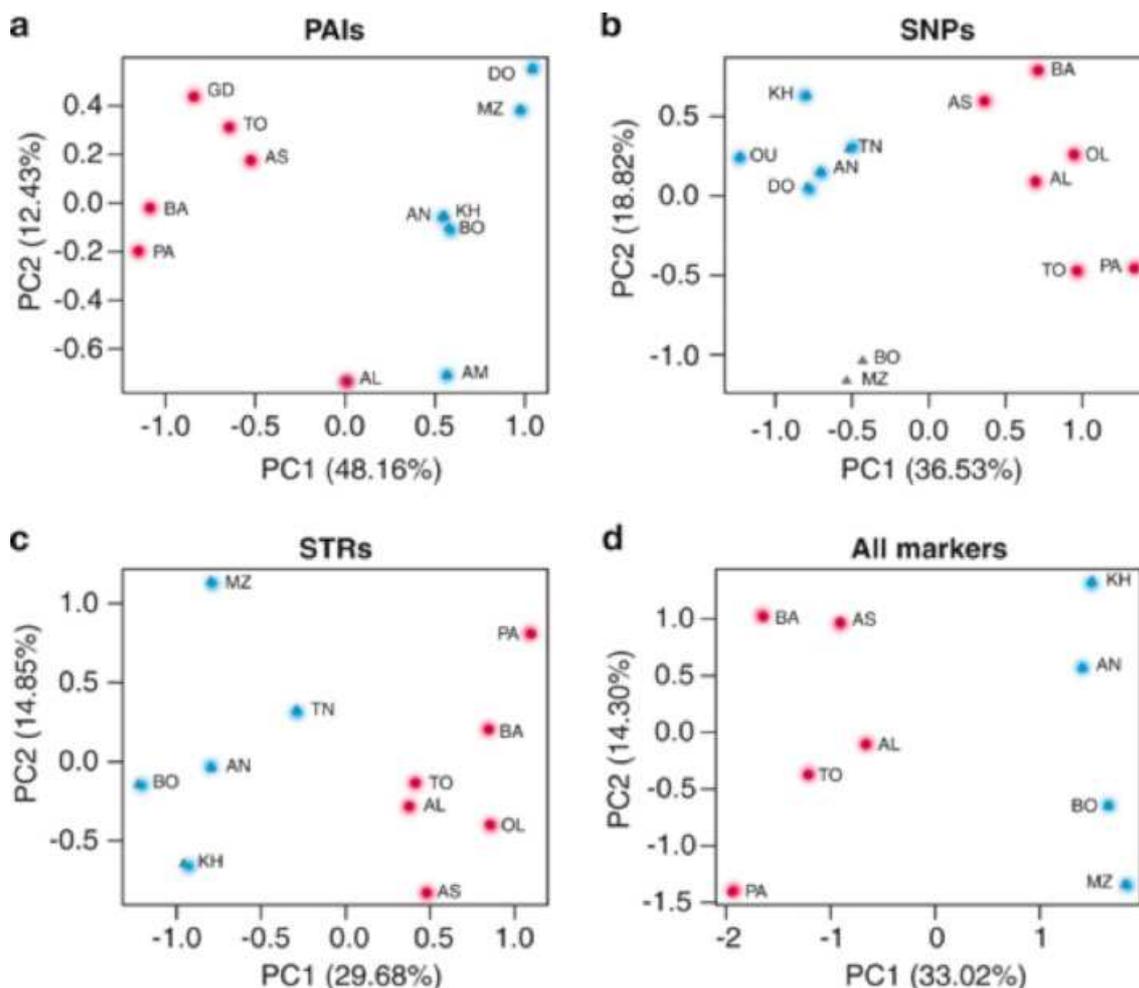
Resultados y conclusiones

Una vez extraídas todas las muestras genéticas e introducidas en una base de datos deben aplicar un análisis estadístico para poder extraer las conclusiones correspondientes del estudio: PCA y SPCA. Estos dos métodos se aplicaron en 16 PAIs, 35 SNPs, 13 STRs y en los 64 marcadores vez.

El primer análisis que realizaron (test de Mantel) les permitió determinar si las distancias genéticas y las geográficas estaban correlacionadas. El resultado fue positivo, indicando una presencia de estructura espacial.

Al aplicar el primer método reduccionista clásico, el PCA, las poblaciones sur-europeas se distinguían claramente de las norteafricanas en las cuatro análisis realizados. Además, también se identifican pequeñas diferencias entre las poblaciones africanas. El elevado porcentaje de variabilidad genética entre las poblaciones que explica la primera componente principal, junto con una estimación temporal a partir de las muestras, podría indicar que la estructura observada en los gráficos tiene su origen, probablemente, en el Paleolítico Superior (entre 33.000 y 27.000 años aC.), lo que coincidiría con el patrón de migración Mediterráneo aceptado actualmente.

A pesar de los resultados, que evidencian una diferencia genética entre el Norte y el Sur del Oeste del Mediterráneo, intentaron ir más allá y buscar evidencias de estructuras locales (diferencias elevadas entre vecinos). Es aquí donde entra en acción el nuevo método SPCA (analizando de nuevo los tres tipos de marcadores por separado y juntos). Los resultado del análisis indica que la distribución de las diferencias genéticas sigue una sola estructura global y no un conjunto de estructuras locales. En otras palabras, se descarta la presencia de una barrera genética entre el Norte y el Sur del estrecho que impidiera el flujo cultural y poblacional, lo que habría creado estructuras locales, y parece indicar que los resultados obtenidos son más compatibles con una distribución clinal de las frecuencias alélicas (en genética de poblaciones, la clina es el cambio gradual de los fenotipos de una especie). El mecanismo de diferenciación genética que explicaría esta clina es, probablemente, un aislamiento por distancia. Si, además, integramos estos resultados con los conocimientos históricos de esta zona, la introgresión progresiva de poblaciones norteafricanas durante la conquista de la Península Ibérica en el siglo VIII dC puede ayudar a explicar esta distribución clinal.



Representación gráfica de los valores de las dos primeras componentes principales, PC1 y PC2, de cada análisis (los valores entre paréntesis indican qué porcentaje de la variabilidad genética explican cada componente). En azul están representadas las poblaciones africanas y en rojo, las europeas. Se observa claramente como en todas las figuras podemos discernir dos grupos bien diferenciados: las poblaciones africanas por un lado y las europeas de otra. (Fuente: "Spatial principal component analysis points at global genetic structure in the Western Mediterranean"; Athanasiadis G, Moral P.)

Las conclusiones extraídas en este estudio contradicen otras de los realizados con anterioridad que abogaban a favor de la presencia de una barrera genética. Pero el hecho de que el SPCA sea un modelo analítico más fiable que otros utilizados refuerza la hipótesis de que el panorama genético en esta región ha sido moldeado por un aislamiento por distancia. Sin embargo, los futuros estudios en esta zona hechos con SPCA deberían incluir más marcadores e individuos, así como ADN mitocondrial y el cromosoma no autosómico Y para poder aportar información relevante sobre la clina de las frecuencias genéticas dependiendo del sexo.

RELACIONES ENTRE POBLACIONES DEL MEDITERRÁNEO

Introducción

El estudio de la genética de las poblaciones humanas en un principio se caracterizó por utilizar marcadores clásicos como variaciones de ADN uniparentales (estas variaciones incluyen el ADN mitocondrial, que sólo se hereda por vía materna, y el cromosoma Y, que se hereda exclusivamente del padre). Así, es interesante tener una perspectiva diferente sobre la historia de las poblaciones humanas utilizando diferentes loci independientes de cromosomas autosómicos, y es el que realizaron los autores de este estudio.

La región del Mediterráneo ha tenido un papel vital a la hora de establecer contactos entre diferentes culturas, crearlas o fusionarlas. El origen de las poblaciones humanas mediterráneas radica en la expansión de los grupos humanos de Asia Central y del Este, que colonizaron zonas europeas y norteafricanas. Así, se cree que la evolución de la historia humana moderna en esta zona comienza durante el Paleolítico Superior (33.000 años aC). Posteriormente, fueron los movimientos poblacionales de los fenicios, desde la Mesopotamia, los romanos y etruscos desde Italia o los cartagineses e islámicos desde África, junto con las oleadas migratorias de los siglos XIX y XX, los que modelaron las poblaciones mediterráneas.

Aunque hubo un cierto consenso en la ruta de entrada de los humanos en el Mediterráneo, las divergencias aparecen cuando se intenta cuantificar qué proporción del panorama genético de esta entrada conserva trazas de las poblaciones del Paleolítico, y en qué grado los contactos políticos y culturales lo han influenciado. Algunos autores afirman que el origen principal proviene de la zona del Este del Mediterráneo (región que comprende el litoral entre Egipto y Anatolia) al mismo tiempo que otros manifiestan que el origen radica en la difusión de las poblaciones de Oriente medio o de movimientos migratorios transmediterráneos de África del Norte en Europa.

En este estudio, publicado en 2010, tratan de resolver estas divergencias utilizando, a diferencia de las investigaciones anteriores con variaciones Alu en el Mediterráneo, un elevado número tanto de marcadores como de poblaciones. En esencia, intentan determinar las relaciones entre las poblaciones mediterráneas. Para ello, utilizan cuatro cuantificaciones:

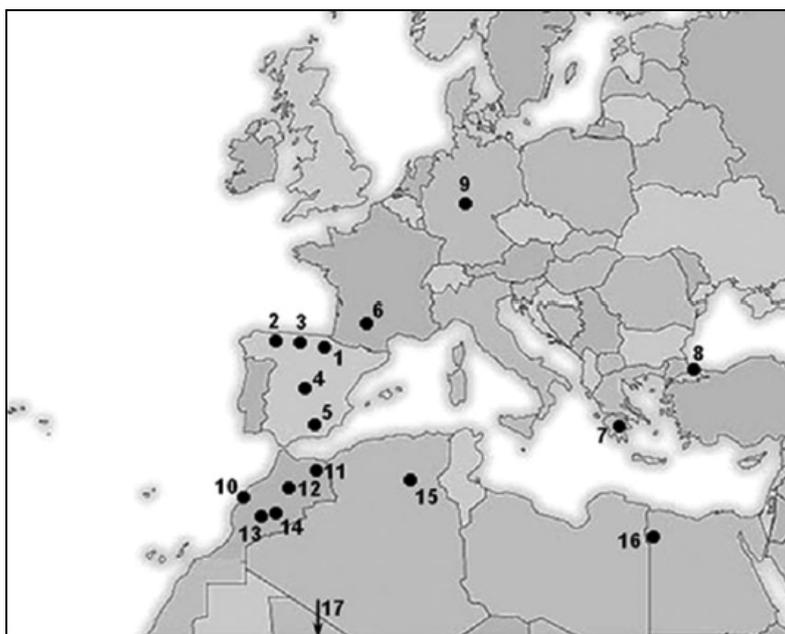
1. Determinar el grado de diversificación entre las poblaciones de las orillas mediterráneas
2. Comparar los patrones de polimorfismos Alu y de STR entre poblaciones, cada uno de los cuales es considerado un indicador de contactos recientes entre poblaciones
3. Detectar el flujo genético en el Mediterráneo y el Sahara que tuvo lugar en el pasado
4. Localizar STR específicos ligados a polimorfismos Alu que sean característicos de las poblaciones de la zona

Selección de las poblaciones y de los marcadores

De nuevo, los requisitos que establecieron a la hora de escoger los individuos para realizar el estudio eran que los participantes debían ser saludables y con los cuatro abuelos nacidos en la misma región. Como querían conseguir poder integrar la información de un gran número de individuos estudiados, la población muestral (número de participantes utilizados para el estudio) debía ser bastante grande: 1831 humanos autóctonos de siete países mediterráneos diferentes y 167 individuos de regiones externas a esta zona, Costa de Marfil (África subsahariana) y Alemania, para poder utilizarlos como referencia.

Las zonas de la cuenca mediterránea utilizadas debían ser en áreas rurales y en regiones geográficas bien definidas. Así, en la costa norte los países utilizados fueron Grecia, Turquía y Francia (con una población por cada país) y España (cinco poblaciones diferentes en el territorio); las muestras de la costa opuesta las extrajeron de regiones habitadas por grupos bereberes de Egipto y Argelia (con una población por cada país) y de Marruecos (con cinco localidades).

El número de elementos polimórficos Alu utilizados era de 18, además de otro del cromosoma Y (Y-chromosome Alu polymorphic element, YAP). Para complementar la información que les daban estos 18 y el YAP también secuenciaron 3 STRs autosómicos que estaban ligados a 3 polimorfismos Alu.



Localización geográfica de las localidades analizadas en el estudio. 1: País Vasco, 2: Norte de España, 3: Valle del Paso, 4: España Central, 5: Sur de España, 6: Sur de Francia, 7: Grecia, 8: Turquía, 9: Alemania, 10: araboparlantes, 11: Bereberes del noreste de Marruecos, 12: Bereberes del medio del Atlas, 13: Bereberes de Asnières, 14: Bereberes de Amizmiz, 15: Bereberes de Mzab, 16: Bereberes de Siwa, 17: Costa de Marfil. (Fuente: "Population relationships in the Mediterranean revealed by autosomal genética fecha"; Moral P. et al)

Resultados y conclusiones

Los procesos que siguieron en este estudio son mucho más complejos que los utilizados en el del Estrecho de Gibraltar y los datos que se obtienen son, por tanto, más difíciles de interpretar. Así pues, en este caso nos centraremos en la interpretación biológica de los datos obtenidos.

Los resultados obtenidos en este estudio permitieron llegar a cuatro conclusiones principales referidas a la presencia de una estructura genética en la región, la heterogeneidad, el mar Mediterráneo como barrera genética y el flujo génico:

- Al integrar la información de los tres tipos de marcadores utilizados (Alu, STR y Alu / STR) observaron que había una elevada correlación entre sus distancias genéticas. Esto les permitió demostrar que las poblaciones de la región Mediterránea están genéticamente separadas tanto de las sub-Saharianas como de las Centro-Europeas y que se intuye una estructura genética (que siguen un patrón de distribución de los genotipo de los individuos en las poblaciones) entre las dos orillas del mar. Atribuyen este patrón a factores geográficos, ya que al comparar los datos de distancia genética con las geográficas la correlación era significativa, en un modelo de aislamiento por distancia.
Sin embargo, hay un caso particular de dos poblaciones geográficamente mediterráneas, que genéticamente presentan unas distancias significativamente elevadas respecto a las poblaciones de su orilla: Valle del Paso y Oasis de Siwa. El motivo que explica esta diferenciación es la barrera geográfica (recordemos que es uno de los factores principales que limitan el flujo génico entre poblaciones). En el caso del Valle del Paso la orografía accidentada que la rodea fue la responsable de aislar esta población una vez establecida. En Egipto, en el Oasis de Siwa, una gran extensión desértica rodeaba este paraje fértil reduciendo al mínimo el flujo génico con otras poblaciones. Una vez aisladas, la deriva genética también habría podido tener un gran efecto en su diferenciación en el caso de que las poblaciones hubieran tenido períodos de disminución de su tamaño poblacional.
- En cuanto a la diversidad genética, al contrario que algunos estudios anteriores que se habían realizado en esta zona, al coger un mayor número de marcadores Alu quedaba patente que toda la región era claramente heterogénea. La primera idea que nos pasa por la cabeza es que esta elevada diversidad es producto, evidentemente, de que estamos teniendo en cuenta dos zonas que, como hemos visto en el punto anterior, presentaban unas distancias genéticas muy elevadas respecto a las otras. La hipótesis es lógica y tiene sentido, pero quedó totalmente descartada cuando observaron como la heterogeneidad seguía siendo significativa incluso cuando extraían los datos de estas dos poblaciones. Además, la diversidad era superior en las poblaciones del sur del Mediterráneo. La respuesta más plausible vuelve a hacer referencia a la geografía. Las zonas cercanas a la orilla sur presentan una sequía constante y una reducida fertilidad. Este hecho, sin el nivel de civilización actual, comportaba que las poblaciones fueran muy separadas entre sí y que sufrieran períodos de aislamiento puntuales (eliminando el flujo génico) y

reducciones drásticas de las poblaciones favoreciendo que, de nuevo, la deriva genética pudiera tener un gran efecto.

- Otro de los puntos importantes que pudieron extraer de los resultados fue la verificación de que el mar Mediterráneo actuaba como barrera genética. Sin embargo, analizando sólo los marcadores Alu los resultados no asignaban una diferencia significativa entre el Norte y el Sur, mientras que los resultados de STR y Alu / STR sí lo hacían. Cómo puede ser que, si los marcadores provenían de los mismos individuos, presentaran resultados diferentes? La respuesta, en este caso, radica en las diferencias de las tasas de mutación. Cada zona del genoma tiene una probabilidad diferente de sufrir una mutación, lo que se traduce en diversas tasas de mutación por cada región, o lo que es lo mismo, con qué frecuencia se produce la mutación. Estas divergencias hacen que se puedan detectar, con mayor o menor facilidad, fenómenos demográficos más recientes o sólo los más antiguos.
- Se detectaron 2 flujos génicos importantes: uno de la zona sub-Sahariana en el Mediterráneo y otro de la intramediterránea. El primero se detectó tanto con los marcadores Alu (12,9%) como con el complejo Alu / STR (39,5%) e indica que el desierto del Sahara no es una barrera geográfica infranqueable para el hombre, sino que con adaptaciones (más bien culturales que biológicas, como enterrar huevos de avestruz llenos de agua para un uso posterior, nuevas formas de cacería por agotamiento de la presa ...) conseguía atravesándolo y hacía que fuera ligeramente permeable a sus movimientos poblacionales.

El segundo flujo génico detectado es entre las diferentes zonas de la región Mediterránea. La primera prueba que encontrar son trazas de genes procedentes de África sub-Sahariana en la zona Norte del Mediterráneo. Esta presencia sólo podía ser producto de un intercambio poblacional (y por tanto flujo génico) entre las dos costas del mar. El hecho de que se hayan encontrado en todo el litoral (desde España hasta Turquía) refuerza la hipótesis de que el flujo génico entre costas opuestas es producto de las primeras navegaciones transmediterráneas y que el continuo intercambio de esclavos hasta finales del siglo 17 ha contribuido a mantener y homogeneizar este intercambio. Así pues, la importancia de las expansiones Islámicas de los siglos VIII y XV pasan a tener una importancia secundaria.

La segunda prueba que contribuye al flujo génico intramediterráneo hace referencia a la existencia de combinaciones específicas de Alu / STR presentes únicamente en el Mediterráneo. Las frecuencias más elevadas las localizaron en la región más noroeste de África, en el Alto Atlas, y esto nos indica que es en esta zona donde se encuentra el origen de esta combinación de alelos particular. El hecho de que vamos encontrando frecuencias, siempre más bajas que las del lugar de origen, de esta combinación específica a lo largo de ambas costas del mar refuerza la hipótesis de la presencia de un flujo génico entre zonas de la región Mediterránea.

Con la ayuda de otros marcadores, han podido determinar que este intercambio se produjo, aproximadamente, al Paleolítico.



Pedro Moral. Profesor en la Universidad de Barcelona desde 1989 y, desde los años 80, miembro de la Sociedad Antropológica Biológica, Asociación Antropológica Europea y la sociedad Catalana de Biología. Fundó el grupo investigador Genética y epidemiología en poblaciones humanas en la década de los 90.

1. ¿Por qué decidió estudiar biología?

De hecho, yo empecé flirteando con la filosofía. Pero vi que me interesaba más los aspectos humanos desde un punto de vista biológico y fue entonces que cambié de carrera.

2. ¿Qué le motivó a dedicarse a la investigación?

Desde un principio que ya quería hacer investigación de todo lo que fuera relacionado con humanos. La antropología siempre me había llamado la atención y quería realizar un estudio de la realidad humana desde un punto de vista científico.

Empecé a entrar en el mundo de la investigación gracias al buen expediente que tenía, que me abrió una oportunidad para obtener una beca. Con estas facilidades pude ir a presentar a los profesores del departamento de Antropología mi interés por realizar alguna tesis.

3. Con la óptica que le confiere todos los años de experiencia, volvería estudiar el mismo campo o haría algún cambio en algún punto?

Es difícil de saber. Pero ahora que lo mencionas, empecé con el campo de genética de poblaciones humanas, luego enfocar más mis estudios en la genética de poblaciones enfocada a la epidemiología. Y ahora estoy consiguiendo recuperar la pasión por la genética de poblaciones pura y dura porque es la aplicación más auténtica a los problemas biomédicos.

4. ¿Cuándo y por qué decidieron fundar este grupo de investigación?

Todo comenzó después de que volviera de hacer una estancia en Stanford, en 1992. Fue entonces cuando empecé a reunir gente que quisiera realizar investigación en este campo. Al cabo de unos años, entre el 95 y el 98, reunimos dinero suficiente para poder impulsar el nacimiento del grupo y establecer un grupo de investigación estable que se centraba únicamente con la biología de poblaciones humanas.

Este derivaba de un grupo ya existente, Historia Genética de las Poblaciones Humanas, que estaba coordinado por el profesor Jaume Bertran Petit. Él y una parte de los integrantes siguieron investigando en la Universidad Pompeu Fabra y los que siguieron a la Universidad de Barcelona formaron, finalmente, el grupo de Biología de Poblaciones Humanas (que engloba todos los trabajos sobre biodemografía, antropometría y genética de poblaciones).

5. Liderar los proyectos lo mantiene demasiado ocupado tratando de obtener subvenciones para poder llevar a cabo y le priva de poder realizar todo el trabajo de campo que quisiera?

Sí, sin duda. Y en el mundo actual esta burocracia de buscar y presentar proyectos nos toma mucho tiempo, demasiado. Casualmente, pero, gracias a los años de experiencia ahora he abandonado muchas tareas de gestión que tenía la facultad y, afortunadamente, me queda más tiempo para realizar el trabajo de campo que me gusta.

6. Crisis es la palabra que ocupa las vidas cotidianas de los ciudadanos desde hace años. Ha visto un descenso significativo de la aprobación de proyectos perfectamente válidos debido a esta causa, o cree que el motivo puede ser otro?

Yo pienso que la causa principal es la crisis. Puede que después esta crisis conlleve un cambio en la mentalidad y de intereses de la sociedad, que priorizan otras cosas a la investigación científica.

7. Al no tener una aplicación inmediata, como la investigación en medicamentos, tratamientos para enfermedades, etc. cree que esto puede condicionar el hecho de recibir o no ciertas subvenciones?

Indudablemente. El hecho de no llegar a descubrir una cura, inventar tratamientos o generar patentes nos limitan mucho el acceso a las subvenciones. Al fin y al cabo nosotros investigamos para generar conocimiento, y en los cánones actuales de la sociedad sino generas un feedback de remuneración a los órganos que te subvencionan partes en desventaja.

Esto, sin embargo, debe cambiar porque el conocimiento que generamos es vital para poder integrar muchas disciplinas y poder ser la base de otras ciencias e investigaciones.

8. ¿Cuál ha sido el impacto de las nuevas tecnologías en la comunicación transversal y el intercambio de información entre grupos? Lo valora positivamente?

La evolución en estas últimas décadas ha sido brutal. La cantidad de información que podemos intercambiar y consultar al instante era impensable hace unos años. Quién sabe hasta dónde llegaremos.

Y siempre, a excepción de algunos casos puntuales que te decepcionan, las sensaciones han sido positivas y no lo cambiaría.

9. ¿Qué criterios utiliza para elegir un miembro del grupo?

Lo primero que buscamos es gente que realmente demuestre una devoción y ganas de investigar en los temas que nosotros trabajamos desde hace tiempo, esto es primordial. Además, el candidato debe tener solucionados los aspectos económicos.

10. Un buen investigador debe saber enseñar a los alumnos?

Un buen investigador, en mi opinión, debe saber transmitir los aspectos y resultados de sus investigaciones a todos los niveles divulgativos (no sólo a un nivel científico de los que ya tienen una formación previa sobre la materia).

11. ¿Qué le gustaría que cambiara, en un futuro cercano, en el mundo de la investigación?

Cuesta mucho decir una sola cosa que mejoraría de la investigación. Desde mi punto de vista, lo que debería cambiar es que hubiera más facilidad para subvencionar la investigación, es decir, que la búsqueda se haga accesible sólo a las empresas sino también a la gente. Esto generaría un cambio de mentalidad en favor de generar inquietudes al respecto por parte de la población, que al fin y al cabo también les ha de interesar la investigación porque ésta está al servicio de la gente.

Supongo que todo es una cuestión de educación y de tradición, que está asociada, evidentemente, el volumen de inversiones.