

LA GENÈTICA DE LES MIGRACIONS HUMANES

SEGUINT EL RASTRE DE LES MIGRACIONS A TRAVÉS DEL NOSTRE GENOMA

DAVID COMAS

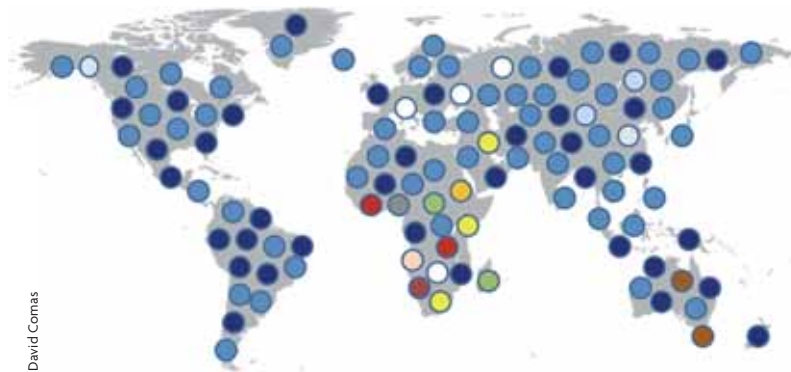
La reconstrucció de les migracions humanes és possible gràcies a la informació aportada per diverses disciplines. L'estudi de la diversitat genètica de les poblacions humanes actuals ens revela quins han estat els esdeveniments demogràfics i moviments migratoris passats que han deixat una empremta en el nostre genoma. El coneixement dels moviments migratoris en temps prehistòrics ens permet comprovar hipòtesis proposades des d'altres disciplines científiques. De la mateixa manera, la distribució de la diversitat genètica en el futur dependrà, en gran part, de les intenses migracions humanes actuals facilitades pels avenços tecnològics.

Paraules clau: diversitat genètica, efecte fundador, genoma, gradient genètic.

■ L'ORIGEN DELS HUMANS I L'EMPREMTA DE LES MIGRACIONS AL NOSTRE GENOMA

A diferència de la gran majoria d'organismes vius, els humans som una espècie cosmopolita, dispersa per tot el planeta i adaptada a una gran diversitat d'hàbitats. Aquesta extensió geogràfica ha estat fruit d'un seguit de migracions i barreges de poblacions que han tingut lloc en un període de temps relativament curt en termes evolutius. Actualment hi ha un consens de diverses disciplines sobre l'origen africà i recent de la nostra espècie: les dades paleontològiques i arqueològiques situen els jaciments més antics dels humans a l'est d'Àfrica, i fins i tot la lingüística basada en diversitat de fonemes apunta algunes llengües de grups caçadors-recol·lectors del sud del continent com les més antigues. En aquest sentit, les dades genètiques recolzen sense cap tipus d'incertesa l'origen dels humans a l'Àfrica. Com podem determinar l'origen dels humans a través de les dades genètiques i de quina manera som capaços d'establir les migracions posteriors de les poblacions humanes?

El nostre genoma, el conjunt d'ADN en forma de cromosomes que contenen els nuclis de les nostres cèl·lules, és portador de la informació per generar les estructures i funcions necessàries del nostre organisme. La replicació i transmissió del nostre genoma no són perfectes i de manera atzarosa es produeixen petites errades que anomenem mutacions o canvis que anem acumulant de generació en generació i que produeixen diversitat en els individus. Aquests petits canvis



David Comas

Figura 1. Esquema de la diversitat genètica a les poblacions humanes actuals. Els cercles de colors exemplifiquen variants genètiques diferents. Les poblacions subsaharianes presenten una major diversitat genètica que la resta de poblacions a causa del nostre origen africà i a la major mida efectiva de les poblacions del continent africà. La diversitat genètica que observem fora d'Àfrica és un subconjunt de la diversitat africana degut a l'efecte fundador que es produí fa uns 50.000 anys amb la primera gran migració humana.

«ELS HUMANS SOM UNA ESPÈCIE
COSMOPOLITA, DISPERSA PER TOT EL
PLANETA I ADAPTADA A UNA GRAN
DIVERSITAT D'HÀBITATS»

puntuals en algunes regions del nostre genoma poden produir disfuncions en l'individu, però la gran majoria de mutacions són neutres, és a dir, no provoquen cap alteració i es poden acumular en els cromosomes germinals i ser transmeses a la descendència. D'aquesta manera, els individus, les poblacions i l'espècie humana en general anem emmagatzemant aquests canvis en els nostres genomes al llarg del temps. Aquesta és la idea subjacent del que s'ha anomenat *el rellotge molecular*; les mutacions es van produint al llarg del temps i com més temps passi a partir de la separació d'un grup d'individus, de poblacions o d'espècies, més diferències genètiques hi haurà entre ells.

L'estudi d'aquestes variants genètiques del nostre genoma ha demostrat que les poblacions africanes actuals presenten més variants i, per tant, més diversitat genètica que la resta de poblacions humanes. A més, gran part de la diversitat en poblacions no africanes és un subconjunt de les variants que trobem al continent africà. Aquests resultats abonen l'anomenada teoria

«LA REPLICACIÓ I TRANSMISSIÓ DEL NOSTRE GENOMA NO SÓN PERFECTES I PRODUÏXEN PETITES ERRADES QUE ANOMENEM MUTACIONS I QUE GENEREN DIVERSITAT EN ELS INDIVIDUS»

de la *sortida d'Àfrica (Out-of-Africa)*, protagonitzada pels humans, que representa la primera gran migració. Aquesta teoria afirma que l'origen de la nostra espècie se situaria en algun punt del continent africà fa uns 200.000 anys i que després d'un període de diversificació, d'acumulació de mutacions en aquestes poblacions, una part d'aquesta diversitat va migrar fora del continent i va colonitzar la resta del planeta. Comparant els genomes de poblacions africanes i no africanes, i seguint el raonament del rellotge molecular, podem estimar quant de temps ha hagut de passar per acumular aquestes diferències i els resultats ens mostren que la separació entre aquests grups va tenir lloc fa uns 45.000-60.000 anys. És a dir, podem concloure que la primera gran migració dels humans, aquella que va portar alguns individus a sortir del continent d'origen, se situa en temps paleolítics, quan els humans ens distribuïem en petits grups de caçadors-recol·lectors (Henn *et al.*, 2012).

Un dels grans reptes que encara afrontem des de la genètica de poblacions humanes és esbrinar quins pro-

cessos demogràfics van patir les poblacions africanes des del seu origen fins a aquesta primera sortida d'Àfrica. Aquest és un període de temps molt llarg, de gairebé 150.000 anys, que va permetre a les poblacions africanes diferenciar-se, acumular canvis genètics, migrar dins el continent, potser barrejar-se i algunes poblacions fins i tot desaparèixer. Ens manquen dades genètiques exhaustives de moltes poblacions africanes que ens permetrien donar resposta a aquests interrogants. Tanmateix, les dades genètiques de què disposem ens permeten fer aproximacions sobre la mida efectiva dels grups africans, és a dir, quants individus van contribuir a formar la diversitat que observem actualment. Dades de seqüències completes del nostre genoma apunten a



Kris Krug

Al continent americà s'observen llinatges que es van originar al nord-est d'Àsia i que es van dispersar per tot el Nou Món des de l'estret de Bering fa uns 15.000 anys. Actualment les poblacions natives americanes presenten una baixa diversitat a causa d'aquest efecte fundador relativament recent. En la imatge, un nen de Bolívia.

«LA PRIMERA GRAN MIGRACIÓ DELS HUMANS SE SITUA EN TEMPS PALEOLÍTICS, QUAN ELS HUMANS ENS DISTRIBUÏEM EN PETITS GRUPS DE CAÇADORS-RECOL·LECTORS»



A causa de l'origen africà dels humans, les poblacions actuals d'aquest continent presenten més variants i, per tant, més diversitat genètica que la resta de poblacions humanes. En la imatge, una dona nigeriana amb el seu fill menor.

«LA DERIVA GENÈTICA HA FET QUE MOLTES VARIANTS NO ES DISTRIBUEIXIN ALEATÒRIAMENT EN LES POBLACIONS HUMANES SINÓ QUE EXISTEIX UNA CLARA ESTRUCTURA GEOGRÀFICA»

Un exemple paradigmàtic de l'impacte de les migracions humanes és la barreja de poblacions al continent americà després de l'arribada dels europeus i el posterior comerç d'esclaus provinents de l'Àfrica. En la fotografia, dos estudiants, al costat d'una professora en una escola de Lawrence (Massachusetts, EUA).



unes mides efectives ancestrals d'entre 12.000 i 15.000 individus. Aquest és el nombre d'individus que serien necessaris per a haver generat i mantingut la diversitat genètica que observem actualment en aquestes poblacions (Li i Durbin, 2011).

D'altra banda, la menor diversitat genètica en poblacions fora d'Àfrica s'explica com a resultat d'un *efecte fundador*: un petit grup portador d'un subconjunt de variants africanes va sortir del continent i va ocupar la resta de territoris del planeta (figura 1). Mesurant la diversitat genètica d'aquestes poblacions no africanes hem pogut establir que aquesta primera gran migració fora d'Àfrica va suposar una davallada dràstica de la diversitat genètica del grup migrant deguda a una reducció del nombre d'individus que van sortir del continent: aquest grup que va abandonar Àfrica fa uns 50.000 anys no sobrepassava els 1.000 o 2.500 individus i, tanmateix, els seus descendents van colonitzar les diferents regions del planeta (Li i Durbin, 2011).

■ LA COLONITZACIÓ HUMANA DEL PLANETA

Els humans som una espècie amb poca diversitat genètica, deguda al nostre origen recent i a la sèrie d'efectes fundadors que hem patit al llarg del temps que han fet que anéssim perdent part de la diversitat original a mesura que ocupàvem nous territoris. De tota manera, aquesta successió de processos fundadors en el moment d'expansió dels humans pel planeta ha fet que la diversitat genètica s'hagi estructurat geogràficament, el que ha permès reconstruir aquestes migracions humanes. La deriva genètica, és a dir, el fet que per atzar es perdessin algunes variants genètiques originals i que d'altres ràpidament augmentessin de freqüència en les poblacions, ha fet que moltes variants genètiques i la combinació d'aquestes al llarg del genoma no es distribueixin aleatòriament en les poblacions humanes sinó que existeix una clara estructura geogràfica. Moltes variants genètiques estan restringides en poblacions d'àrees geogràfiques concretes, el que ens ha permès fer un mapa geogràfic de com s'han anat distribuint aquestes variants. És el que anomenem filogeografia de les variants genètiques. El paradigma d'aquesta estructura geogràfica ha estat l'estudi dels fragments del nostre genoma que no recombinen, aquells que heretem directament del nostre pare (el cromosoma Y) o de la nostra mare (l'ADN mitocondrial) sense intercanvi genètic de l'altre progenitor. L'estudi exhaustiu que s'ha fet en les darreres dues dècades d'aquests genomes uniparentals i de la seva distribució geogràfica ens ha permès rastrear amb precisió les grans colonitzacions continentals i aspectes migratoris més locals. Alguns dels exemples més interessants de l'estudi dels genomes unipa-

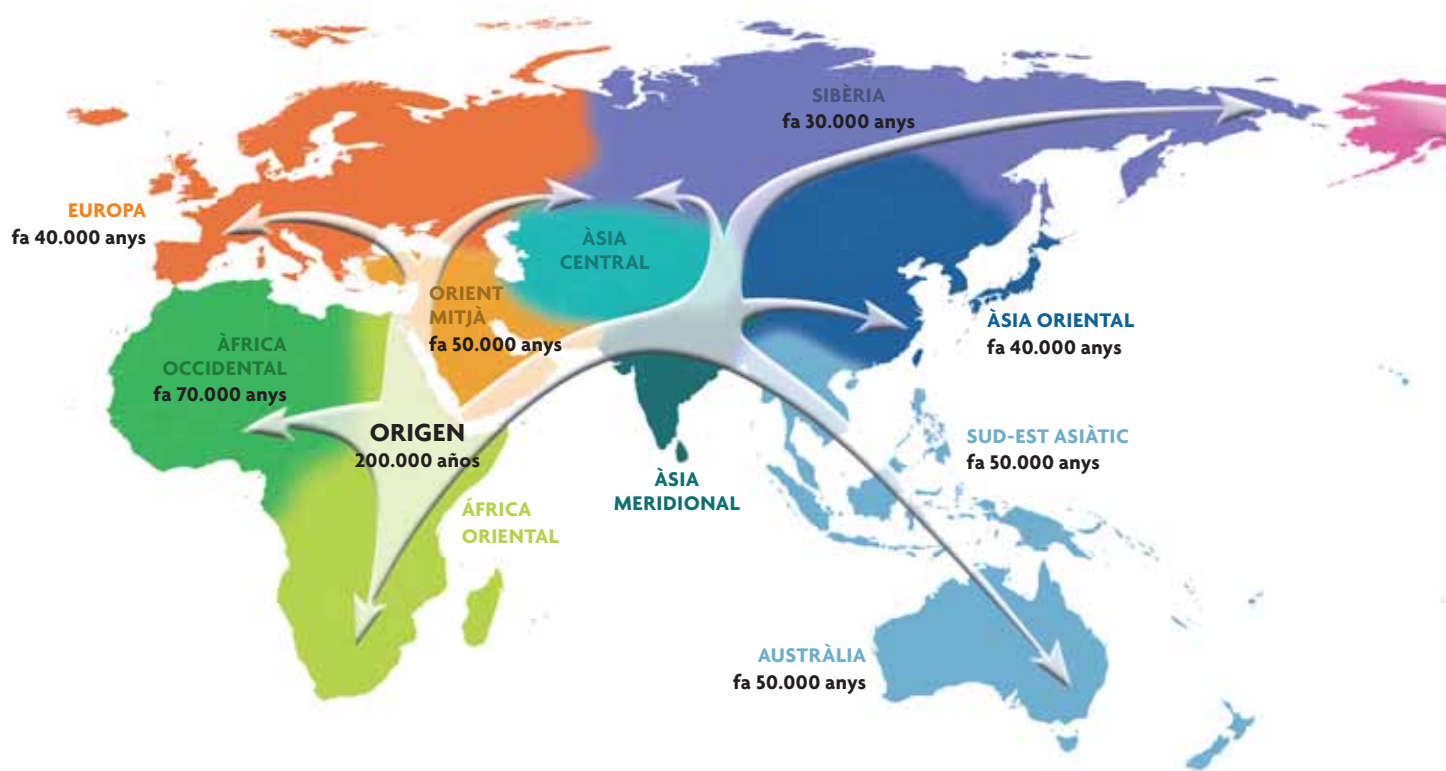


Figura 2. Grans rutes migratòries que han seguit els humans en èpoques prehistòriques. Gràcies al grau de diversitat genètica i a la presència de variants genètiques específiques de regions geogràfiques concretes hem pogut determinar les grans migracions humanes.

rentals inclouen la colonització del continent americà, on s'observen llinatges que es van originar al nord-est d'Àsia i que es van dispersar per tot el Nou Món des de l'estret de Bering. Aquest salt al continent americà fa uns 15.000 anys va anar acompanyat d'un fort efecte fundador que va reduir dramàticament la diversitat dels primers pobladors de les Amèriques. Actualment les poblacions natives americanes presenten una baixa diversitat a causa d'aquest efecte fundador relativament recent. Altres exemples on hi ha hagut aquests efectes fundadors, encara que de manera menys dràstica que a les Amèriques, inclouen la colonització del sud-est asiàtic i les illes del Pacífic o l'expansió des de l'Orient Mitjà cap a Europa. Observant i quantificant la diversitat genètica general en poblacions actuals de tot el planeta i descrivint aquelles variants específiques de les diferents regions geogràfiques hem pogut establir amb detall quines van ser les grans rutes migratòries dels humans i quan es van produir aquestes migracions (figura 2).

Aquest tipus de migracions humanes han deixat gradients genètics de diversitat, el que anomenem clines genètiques. A mesura que els individus descendents d'una població avancen i es desplacen al llarg de generacions, aquests van diferenciant-se genèticament

per l'efecte de la deriva de la població original. No es produeixen canvis abruptes, trencaments genètics, sinó que podem observar canvis graduals en les freqüències de les variants genètiques de les poblacions. Aquest rastre genètic el podem reconstruir analitzant les poblacions que han romàs al camí d'aquesta migració. L'efecte genètic d'aquestes migracions pot ser diferent depenent de si es produeix una dispersió ràpida gràcies a innovacions tecnològiques o bé una difusió passiva d'individus cap a territoris adjacents, ja que els gradients de les variants genètiques es distribuïran geogràficament de manera diferent i deixaran una empremta específica.

■ LES MIGRACIONS MÉS RECENTS I LES BARREGES DE POBLACIONS

Un cop ocupats tots els continents, s'han produït altres moviments demogràfics més recents. Encara que no disposem de dades de gran part dels moviments humans que ens permeten establir el motiu de la migració, sabem que canvis climàtics o innovacions tecnològiques van afavorir alguns d'aquests moviments demogràfics. En aquest cas, les migracions ja no van tenir lloc en territoris desocupats on els humans eren



David Comas

els primers de la nostra espècie a arribar i, per tant, els nous van reemplaçar la població original o s'hi van barrejar. El fet de barrejar individus de poblacions diferents té implicacions genètiques rellevants que depenen de dos factors: la proporció de nous que es barregen amb la població original i les diferències genètiques de les poblacions que es barregen. Si un nombre d'individus molt reduït migra i es barreja amb una altra població amb molts individus, les modificacions genètiques a la població receptora seran pràcticament imperceptibles i per a l'anàlisi genètica aquest fet passarà desapercebut. Tampoc no podrem detectar efectes migratoris quan les poblacions que es barregen són genèticament molt similars, encara que el nombre d'individus nous sigui molt alt.

Un exemple paradigmàtic de l'impacte de les migracions humanes és la barreja de poblacions al continent americà després de l'arribada dels europeus i el posterior comerç d'esclaus provinents de l'Àfrica subsahariana. Malgrat tenir un origen comú, durant desenes

de mil·lennis les poblacions europees, natives americanes i africanes no varen tenir contactes i es varen anar diferenciant genèticament. La barreja que es va produir i que va implicar un gran nombre d'individus de poblacions genèticament molt diferenciades fa que puguem detectar sense gran dificultat aquest grau de barreja als genomes dels grups americans actuals. Fins i tot podem detectar diferències sexuals en la barreja d'individus, com és el cas de la població cubana, on els genomes uniparentals actuals mostren que aquesta barreja es va produir principalment entre homes europeus i dones ameríndies i africanes (Mendizabal *et al.*, 2008), com a resultat de la dominància europea i l'esclavatge. En l'altre extrem de l'impacte genètic de les barreges trobem aquelles que han involucrat un nombre reduït d'individus i/o poblacions molt semblats genèticament. Un exemple podria ser la romanització a la península Ibèrica, en què segurament hi va participar un nombre limitat de romans respecte a ibèrics i ambdues poblacions tenien un origen comú recent que no va permetre acumular massa diferències genètiques entre elles. Malgrat aquestes limitacions, l'estudi de gran quantitat de marcadors genètics al llarg de tot el genoma i l'anàlisi de genomes complets en les poblacions humanes ens podran ajudar a detectar aquests petits impactes demogràfics que fins al moment ens són difícils d'afrontar.

Un cas especial dins les migracions humanes són les diàspores, on tot un grup d'individus migra del seu lloc d'origen cap a llocs llunyans sense deixar individus pels territoris per on es desplaça i amb poca barreja amb les poblacions del territori on s'instal·la. Aquest seria el cas dels jueus o els gitanos, on veiem que genèticament aquestes poblacions conserven variants genètiques de l'Orient Mitjà i l'Índia respectivament, malgrat estar envoltats majoritàriament de poblacions europees. Aquestes poblacions han patit processos d'endogàmia i aïllament que han fet que mantinguin les variants genètiques originàries d'abans de la diàspora (Behar *et al.*, 2010; Mendizabal *et al.*, 2012).

L'estudi genètic de les poblacions actuals ens ajuda a establir quins han estat els moviments migratoris dels humans en temps

prehistòrics i ens permet comprovar hipòtesis proposades per altres disciplines científiques. Els avenços tecnològics en els darrers segles han facilitat que les migracions humanes actuals siguin molt intenses, amb grans barreges poblacionals que estan afavorint l'homogeneïtzació de la diversitat genètica humana i

«UN COP OCUPATS TOTS ELS CONTINENTS PELS HUMANS, S'HAN PRODUIÏ ALTRES MOVIMENTS DEMOGRÀFICS MÉS RECENTS, AFAVORITS PER CANVIS CLIMÀTICS O INNOVACIONS TECNOLÒGIQUES»

de migracions, efectes fundadors i barreges poblacionals

LA HISTÒRIA DEL POBLE GITANO

Una de les poblacions més interessants genèticament del continent europeu són els gitanos, també anomenats romanís, a causa de la seva història demogràfica. Actualment els gitanos europeus són uns deu milions de persones que es distribueixen en grups dispersos per tot el continent, encara que majoritàriament es troben als Balcans i la península Ibèrica. La lingüística i l'antropologia física suggereixen que l'origen del poble gitano se situa al subcontinent indi, encara que els trets culturals i les bases genètiques no sempre es transmeten conjuntament. Per aquest motiu, les dades genètiques ens han permès refinar molt a l'hora d'esbrinar la història del poble romaní.

Els estudis fets durant la darrera dècada dels genomes uniparentals (el cromosoma Y i l'ADN mitocondrial) en grups gitanos mostren una barreja de llinatges europeus amb llinatges que només es troben al subcontinent indi, fet que abona el que s'observa amb les dades lingüístiques i antropològiques. A més, la diversitat d'aquests llinatges (europeus i indis) és força reduïda, la qual cosa apunta que els gitanos actuals provenen d'un nombre reduït d'individus d'origen indi amb una introgressió genètica europea.

Tanmateix, els llinatges uniparentals representen una petita fracció de tot el nostre genoma i per tal de poder refinar la història demogràfica dels gitanos hem hagut d'analitzar milers de variants del genoma de diversos grups romanís. En un treball aparegut al desembre del 2012 a la revista *Current Biology* (Mendizabal *et al.*, 2012) vam analitzar gairebé un milió de variants genètiques en diferents individus de diversos grups gitanos i els vam comparar amb altres poblacions europees, índies i d'Orient Pròxim. L'anàlisi de la diversitat genètica observada ens va permetre concloure que l'origen dels gitanos europeus se situa al nord-oest de l'Índia i que des d'aquell indret un nombre reduït d'individus va abandonar la regió fa uns 1.500 anys. La diàspora d'aquest petit grup va significar una dràstica reducció de la diversitat genètica (un 50% del que observem a l'Índia) a causa d'un fort efecte fundador. Després d'una ràpida migració per l'Orient Pròxim, amb molt poca barreja genètica amb les poblacions que es van trobar durant aquesta travessa, els avantpassats dels gitanos van arribar al continent europeu i es van assentar als Balcans. Les dades genètiques apunten que aquesta població inicial es va fragmentar en grups més petits (més efectes funda-



Poonam Agarwal

la reducció de les diferències genètiques entre les poblacions que s'han forjat durant els darrers mil·lennis. De tota manera, els humans, a diferència de la gran majoria d'organismes vius, disposem d'una complexa diversitat cultural i social que en alguns casos ha actuat com a barrera genètica o com un factor potenciador de barreges i migracions poblacionals. La distribució de la diversitat genètica en el futur dependrà, en gran part, d'aquests fets socials que afavoriran o impediran les migracions humanes. ☺

REFERÈNCIES

- BEHAR, D. M. *et al.*, 2010. «The Genome-Wide Structure of the Jewish People». *Nature*, 466: 238-242. DOI: <10.1038/nature09103>.
- HENN, B. M.; CAVALLI-SFORZA, L. L. i M. W. FELDMAN, 2012. «The Great Human Expansion». *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 109: 17758-17764. DOI: <10.1073/pnas.1212380109>.
- LI, H. i R. DURBIN, 2011. «Inference of Human Population History from Individual Whole-Genome Sequences». *Nature*, 475: 493-496. DOI: <10.1038/nature10231>.
- MENDIZABAL, I. *et al.*, 2008. «Genetic Origin, Admixture, and Asymmetry in Maternal and Paternal Human Lineages in Cuba». *BMC Evolutionary Biology*, 8: 213. DOI: <10.1186/1471-2148-8-213>.



Geery Balding



L'origen dels gitanos europeus se situa al nord-oest de l'Índia i des d'aquell indret un nombre reduït d'individus va abandonar la regió fa uns 1.500 anys. La diàspora d'aquest petit grup va representar una dràstica reducció de la diversitat genètica. En la fotografia, una gitana d'una comunitat nòmada a Maharashtra (l'Índia).

D. C.

«LES MIGRACIONS HUMANES ACTUALS
SÓN MOLT INTENSES, AMB GRANS
BARREGES POBLACIONALS QUE ESTAN
AFAVORINT L'HOMOGENEÏTZACIÓ DE LA
DIVERSITAT GENÈTICA HUMANA»



Podem detectar diferències sexuals en la barreja d'individus, com és el cas de la població cubana, on els genomes uniparentals actuals mostren que aquesta barreja es va produir principalment entre homes europeus i dones ameríndies i africanes com a resultat de la dominància europea i l'esclavatge. En la imatge, uns nens juguen al futbol als carrers de Camagüey (Cuba).

dors) que es van començar a dispersar pel continent europeu fa uns 900 anys. Durant aquesta dispersió, els ancestres dels gitanos provinents de l'Índia es van barrejar amb diferents grups europeus, i aquesta mescla recent va fer que els gitanos actuals presentin variants genètiques típiques de l'Índia i d'Europa. De totes maneres, aquesta barreja genètica no ha estat uniforme en tots els grups gitans: les nostres anàlisis mostren que les poblacions gitanes dels Balcans tenen menys variants típicament europees que les poblacions gitanes de la península Ibèrica, és a dir, que després de la dispersió per Europa, els gitanos ibèrics es van barrejar més amb les poblacions veïnes que els gitanos balcànics. Fins i tot hem pogut establir que aquesta barreja amb poblacions no gitanes en els grups balcànics ha estat força recent, ja que els fragments cromosòmics europeus que es troben en aquests grups gitans són inusualment llargs, fet que apunta que la recombinació cromosòmica (un procés genòmic que fa que els cromosomes aparellats entrecruïn la seva informació) no ha tingut temps d'actuar massivament.

En definitiva, les dades genètiques ens han permès desxifrar alguns aspectes de la història demogràfica, de les relacions socials entre grups gitans i refinar hipòtesis plantejades per altres disciplines com la lingüística o l'antropologia.

MENDIZABAL, I. *et al.*, 2012. «Reconstructing Population History of European Romani from Genome-Wide Data». *Current Biology*, 22(24): 2342-2349. DOI: <10.1016/j.cub.2012.10.039>.

ABSTRACT

The Genetics of Human Migration. Tracing Migrations Through the Genome.

Various academic disciplines shed light on human migrations, helping us to reconstruct the past. Studying the genetic diversity of human populations today reveals past demographic and migratory events that have left an imprint on our genome. Armed with knowledge of migrations in prehistoric times, we can test hypotheses put forward in other scientific disciplines. Similarly, the distribution of genetic diversity in the future will largely depend on today's extensive human migrations, facilitated by technological advances.

Keywords: genetic diversity, founder effect, genome, genetic gradient.

David Comas. Investigador de l'Institut de Biologia Evolutiva (CSIC-UPF). Universitat Pompeu Fabra (Barcelona).