

LA GENÉTICA DE LAS MIGRACIONES HUMANAS

SIGUIENDO EL RASTRO DE LAS MIGRACIONES A TRAVÉS DE NUESTRO GENOMA

DAVID COMAS

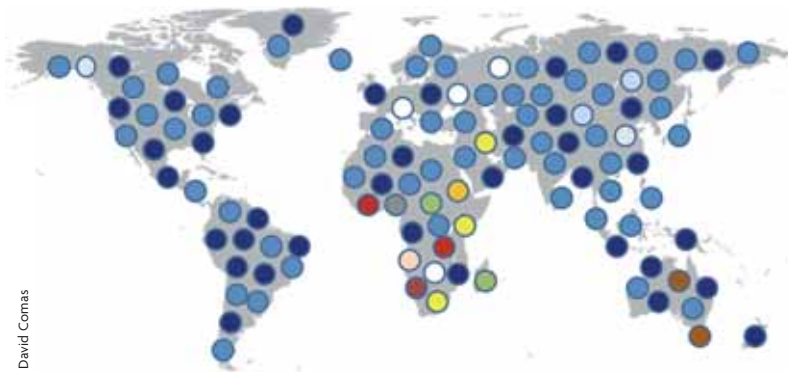
La reconstrucción de las migraciones humanas es posible gracias a la información que aportan varias disciplinas. El estudio de la diversidad genética de las poblaciones humanas actuales nos revela cuáles han sido los acontecimientos demográficos y movimientos migratorios pasados que han dejado una huella en nuestro genoma. El conocimiento de los movimientos migratorios en tiempos prehistóricos nos permite comprobar hipótesis propuestas por otras disciplinas científicas. Igualmente, la distribución de la diversidad genética en el futuro dependerá, en gran parte, de las intensas migraciones humanas actuales facilitadas por los avances tecnológicos.

Palabras clave: diversidad genética, efecto fundador, genoma, gradiente genético.

■ EL ORIGEN DE LOS HUMANOS Y LA HUELLA DE LAS MIGRACIONES EN NUESTRO GENOMA

A diferencia de la gran mayoría de organismos vivos, los humanos somos una especie cosmopolita, dispersa por todo el planeta y adaptada a una gran diversidad de hábitats. Esta extensión geográfica ha sido fruto de una serie de migraciones y mezclas de poblaciones que han tenido lugar en un período de tiempo relativamente corto en términos evolutivos. Actualmente existe un consenso de varias disciplinas sobre el origen africano y reciente de nuestra especie: los datos paleontológicos y arqueológicos sitúan los yacimientos más antiguos de los humanos al este de África, e incluso la lingüística basada en diversidad de fonemas apunta a algunas lenguas de grupos cazadores-recolectores del sur del continente como las más antiguas. En este sentido, los datos genéticos apoyan sin ningún tipo de duda al origen de los humanos en África. ¿Cómo podemos determinar el origen de los humanos a través de los datos genéticos y de qué forma somos capaces de establecer las migraciones posteriores de las poblaciones humanas?

Nuestro genoma, el conjunto de ADN en forma de cromosomas que contienen los núcleos de nuestras células, es portador de la información de cómo generar las estructuras y funciones necesarias de nuestro organismo. La replicación y transmisión de nuestro genoma no son perfectas y de forma azarosa se producen pequeños errores que llamamos mutaciones o cambios que vamos acumulando de generación en generación y



David Comas

Figura 1. Esquema de la diversidad genética en las poblaciones humanas actuales. Los círculos de colores ejemplifican variantes genéticas diferentes. Las poblaciones subsaharianas presentan una mayor diversidad genética que el resto de poblaciones a causa de nuestro origen africano y a la mayor medida efectiva de las poblaciones del continente africano. La diversidad genética que observamos fuera de África es un subconjunto de la diversidad africana debido al efecto fundador que se produjo hace unos 50.000 años con la primera gran migración humana.

«LOS HUMANOS SOMOS UNA ESPECIE COSMOPOLITA, DISPERSA POR TODO EL PLANETA Y ADAPTADA A UNA GRAN DIVERSIDAD DE HÁBITATS»

que dan lugar a diversidad en los individuos. Estos pequeños cambios puntuales en algunas regiones de nuestro genoma pueden producir disfunciones en el individuo, pero la gran mayoría de mutaciones son neutras, es decir, no provocan ninguna alteración y se pueden acumular en los cromosomas germinales y ser transmitidas a la descendencia. Así, los individuos, las poblaciones y la especie humana en general vamos almacenando estos cambios en nuestros genomas a lo largo del tiempo. Esta es la idea subyacente de lo que se ha llamado «el reloj molecular», las mutaciones se van produciendo a lo largo del tiempo y cuanto más tiempo pase a partir de la separación de un grupo de individuos, de poblaciones o de especies, más diferencias genéticas habrá entre ellos.

El estudio de estas variantes genéticas de nuestro genoma ha demostrado que las poblaciones africanas actuales presentan más variantes y, por tanto, más diversidad genética que el resto de poblaciones humanas. Además, gran parte de la diversidad en poblaciones no africanas es un subconjunto de las variantes que en-

«LA REPLICACIÓN Y TRANSMISIÓN DE NUESTRO GENOMA NO SON PERFECTAS Y PRODUCEN PEQUEÑOS ERRORES QUE LLAMAMOS MUTACIONES Y QUE GENERAN DIVERSIDAD EN LOS INDIVIDUOS»

contramos en el continente africano. Estos resultados abonan la llamada teoría de la *salida de África (Out-of-Africa)*, protagonizada por los humanos, que representa la primera gran migración. Esta teoría afirma que el origen de nuestra especie se situaría en algún punto del continente africano hace unos 200.000 años y que tras un período de diversificación, de acumulación de mutaciones en estas poblaciones, una parte de esta diversidad migró fuera del continente y colonizó el resto del planeta. Comparando los genomas de poblaciones africanas y no africanas, y siguiendo el razonamiento del reloj molecular, podemos estimar cuánto tiempo ha debido pasar para que se acumulen estas diferencias y los resultados nos muestran que la separación entre estos grupos tuvo lugar hace unos 45.000-60.000 años. Es decir, podemos concluir que la primera gran migración de los humanos, aquella que llevó a algunos individuos a salir del continente de origen, se sitúa en tiempos paleolíticos, cuando los humanos nos distribuíamos en pequeños grupos de cazadores-recolectores (Henn *et al.*, 2012).

Uno de los grandes retos que aún afronta la genética de poblaciones humanas es averiguar qué procesos de-

monográficos sufrieron las poblaciones africanas desde su origen hasta esta primera salida de África. Este es un período de tiempo muy largo, de casi 150.000 años, que permitió a las poblaciones africanas diferenciarse, acumular cambios genéticos, migrar dentro del continente, quizá mezclarse y algunas poblaciones incluso desaparecer. Nos faltan datos genéticos exhaustivos de muchas poblaciones africanas que nos permitirían dar respuesta a estos interrogantes. Sin embargo, los datos genéticos de que disponemos nos permiten hacer aproximaciones sobre el tamaño efectivo de los grupos africanos, es decir, cuántos individuos contribuyeron a formar la diversidad que observamos actualmente. Datos de secuencias completas de nuestro genoma



Kris Krug

En el continente americano se observan linajes que se originaron en el nordeste de Asia y que se dispersaron por todo el Nuevo Mundo desde el estrecho de Bering hace unos 15.000 años. Actualmente las poblaciones nativas americanas presentan una baja diversidad debido a este efecto fundador relativamente reciente. En la imagen, un niño de Bolivia.

«LA PRIMERA GRAN MIGRACIÓN DE LOS HUMANOS SE SITÚA EN TIEMPOS PALEOLÍTICOS, CUANDO LOS HUMANOS NOS DISTRIBUÍAMOS EN PEQUEÑOS GRUPOS DE CAZADORES-RECOLECTORES»



A causa del origen africano de los humanos, las poblaciones actuales de este continente presentan más variantes y, por tanto, más diversidad genética que el resto de poblaciones humanas. En la imagen, una mujer nigeriana con su hijo menor.

«LA DERIVA GENÉTICA HA PROVOCADO QUE MUCHAS VARIANTES NO SE DISTRIBUYAN ALEATORIAMENTE EN LAS POBLACIONES HUMANAS SINO QUE EXISTA UNA CLARA ESTRUCTURA GEOGRÁFICA»

Un ejemplo paradigmático del impacto de las migraciones humanas es la mezcla de poblaciones en el continente americano tras la llegada de los europeos y el posterior comercio de esclavos procedentes de África. En la fotografía, dos estudiantes junto a una profesora en una escuela de Lawrence (Massachusetts, EEUU).



apuntan a unos tamaños efectivos ancestrales de entre 12.000 y 15.000 individuos. Este es el número de individuos que serían necesarios para haber generado y mantenido la diversidad genética que observamos actualmente en estas poblaciones (Li y Durbin, 2011).

Por otro lado, la menor diversidad genética en poblaciones fuera de África se explica como resultado de un *efecto fundador*: un pequeño grupo portador de un subconjunto de variantes africanas salió del continente y ocupó el resto de territorios del planeta (figura 1). Midiendo la diversidad genética de estas poblaciones no africanas hemos podido establecer que esta primera gran migración fuera de África supuso un descenso drástico de la diversidad genética del grupo migrante debido a una reducción del número de individuos que salieron del continente: este grupo que abandonó África hace unos 50.000 años no sobrepasaba los 1.000 o 2.500 individuos y, sin embargo, sus descendientes colonizaron las diferentes regiones del planeta (Li y Durbin, 2011).

■ LA COLONIZACIÓN HUMANA DEL PLANETA

Los humanos somos una especie con poca diversidad genética, debido a nuestro origen reciente y a la serie de efectos fundadores que hemos sufrido a lo largo del tiempo que han hecho que fuésemos perdiendo parte de la diversidad original a medida que ocupábamos nuevos territorios. De todas formas, esta sucesión de procesos fundadores en el momento de expansión de los humanos por el planeta ha hecho que la diversidad genética se haya estructurado geográficamente, lo que ha permitido reconstruir estas migraciones humanas. La deriva genética, es decir, el hecho de que por azar se perdiesen algunas variantes genéticas originales y que otras rápidamente aumentasen de frecuencia en las poblaciones, ha hecho que muchas variantes genéticas y la combinación de estas a lo largo del genoma no se distribuyan aleatoriamente en las poblaciones humanas sino que exista una clara estructura geográfica. Muchas variantes genéticas se restringen a poblaciones de áreas geográficas concretas, lo que nos ha permitido trazar un mapa geográfico de cómo se han ido distribuyendo estas variantes. Es lo que llamamos filogeografía de las variantes genéticas. El paradigma de esta estructura geográfica ha sido el estudio de los fragmentos de nuestro genoma que no recombinan, los que heredamos directamente de nuestro padre (el cromosoma Y) o de nuestra madre (el ADN mitocondrial) sin intercambio genético del otro progenitor. El estudio exhaustivo que se ha hecho en las últimas dos décadas de estos genomas uniparentales y de su distribución geográfica nos ha permitido rastrear con precisión las grandes colo-

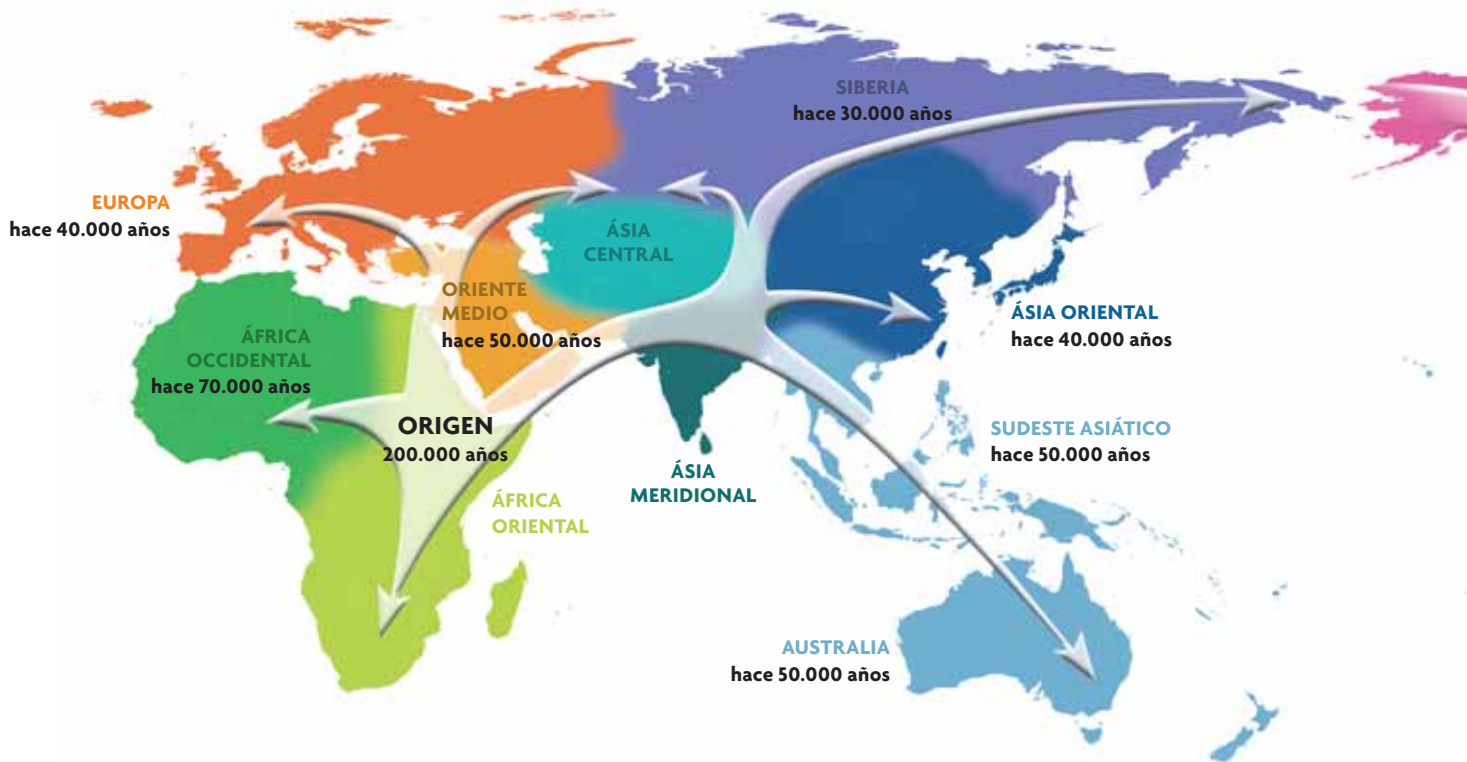


Figura 2. Grandes rutas migratorias que han seguido los humanos en épocas prehistóricas. Gracias al grado de diversidad genética y a la presencia de variantes genéticas específicas de regiones geográficas concretas hemos podido determinar las grandes migraciones humanas.

nizaciones continentales y aspectos migratorios más locales. Algunos de los ejemplos más interesantes del estudio de los genomas uniparentales incluyen la colonización del continente americano, donde se observan linajes que se originaron en el nordeste de Asia y que se dispersaron por todo el Nuevo Mundo desde el estrecho de Bering. Este salto al continente americano hace unos 15.000 años fue acompañado de un fuerte efecto fundador que redujo dramáticamente la diversidad de los primeros pobladores de las Américas. Actualmente las poblaciones nativas americanas presentan una baja diversidad debido a este efecto fundador relativamente reciente. Otros ejemplos donde ha habido estos efectos fundadores, aunque de manera menos drástica que en las Américas, incluyen la colonización del sudeste asiático y las islas del Pacífico o la expansión desde el Oriente Medio hacia Europa. Observando y cuantificando la diversidad genética general en poblaciones actuales de todo el planeta y describiendo aquellas variantes específicas de las diferentes regiones geográficas hemos podido establecer con detalle cuáles fueron las grandes rutas migratorias de los humanos y cuándo se produjeron estas migraciones (figura 2).

Este tipo de migraciones humanas han dejado gradientes genéticos de diversidad, lo que llamamos clinas genéticas. A medida que los individuos descendientes de una población avanzan y se desplazan a lo largo de

generaciones, estos van diferenciándose genéticamente por el efecto de la deriva de la población original. No se producen cambios abruptos, rupturas genéticas, sino que podemos observar cambios graduales en las frecuencias de las variantes genéticas de las poblaciones. Este rastro genético lo podemos reconstruir analizando las poblaciones que han permanecido en el camino de esta migración. El efecto genético de estas migraciones puede ser diferente dependiendo de si se produce una dispersión rápida gracias a innovaciones tecnológicas o bien una difusión pasiva de individuos hacia territorios adyacentes, ya que los gradientes de las variantes genéticas se distribuirán geográficamente de manera diferente y dejarán una huella específica.

■ LAS MIGRACIONES MÁS RECIENTES Y LAS MEZCLAS DE POBLACIONES

Una vez ocupados todos los continentes, se han producido otros movimientos demográficos más recientes. Aunque no disponemos de datos de gran parte de los movimientos humanos que nos permitan establecer el motivo de la migración, sabemos que cambios climáticos o innovaciones tecnológicas favorecieron algunos de estos movimientos demográficos. En este caso, las migraciones ya no tuvieron lugar en territorios desocupados donde los humanos eran los primeros de nues-



David Comas

tra especie en llegar y, por tanto, los recién llegados reemplazaron a la población original o se mezclaron con ella. El hecho de mezclar individuos de poblaciones diferentes tiene implicaciones genéticas relevantes que dependen de dos factores: la proporción de recién llegados que se mezclan con la población original y las diferencias genéticas de las poblaciones que se mezclan. Si un número de individuos muy reducido migra y se mezcla con otra población con muchos individuos, las modificaciones genéticas en la población receptora serán prácticamente imperceptibles y en el análisis genético este hecho pasará desapercibido. Tampoco podremos detectar efectos migratorios cuando las poblaciones que se mezclan son genéticamente muy similares, aunque el número de individuos recién llegados sea muy alto.

Un ejemplo paradigmático del impacto de las migraciones humanas es la mezcla de poblaciones en el continente americano tras la llegada de los europeos y el posterior comercio de esclavos procedentes de África subsahariana. A pesar de tener un origen común, durante decenas de milenios las poblaciones europeas, nativas americanas y africanas no man-

tuvieron contactos y se fueron diferenciando genéticamente. La mezcla que se produjo y que implicó un gran número de individuos de poblaciones genéticamente muy diferenciadas hace que podamos detectar sin gran dificultad este grado de mezcla en los genomas de los grupos americanos actuales. Incluso podemos detectar diferencias sexuales en la mezcla de individuos, como es el caso de la población cubana, donde los genomas uniparentales actuales muestran que esta mezcla se produjo principalmente entre hombres europeos y mujeres amerindias y africanas (Mendizabal *et al.*, 2008), como resultado de la dominancia europea y la esclavitud. En el otro extremo del impacto genético de las mezclas encontramos aquellas que han involucrado un número reducido de individuos y/o poblaciones muy parecidas genéticamente. Un ejemplo podría ser la romanización en la península Ibérica, en la que seguramente participó un número limitado de romanos con respecto a ibéricos y ambas poblaciones tenían un origen común reciente que no permitió acumular demasiadas diferencias genéticas entre ellas. A pesar de estas limitaciones, el estudio de gran cantidad de marcadores genéticos a lo largo de todo el genoma y el análisis de genomas completos en las poblaciones humanas nos podrán ayudar a detectar estos pequeños impactos demográficos que hasta el momento nos son difíciles de afrontar.

Un caso especial dentro las migraciones humanas son las diásporas, donde todo un grupo de individuos migra de su lugar de origen hacia lugares lejanos sin dejar individuos por los territorios por donde se desplaza y con poca mezcla con las poblaciones del territorio donde se instala. Este sería el caso de los judíos o los gitanos, en el que vemos que genéticamente estas poblaciones conservan variantes genéticas del Oriente Medio y la India respectivamente, a pesar de estar rodeados mayoritariamente de poblaciones europeas. Estas poblaciones han sufrido procesos de endogamia y aislamiento que han propiciado que mantengan las variantes genéticas originarias anteriores a la diáspora (Behar *et al.*, 2010; Mendizabal *et al.*, 2012).

El estudio genético de las poblaciones actuales nos ayuda a establecer cuáles han sido los movimientos migratorios de los humanos en tiempos prehistóricos y nos permite comprobar hipótesis propuestas por otras disciplinas científicas. Los avances tecnológicos en los últimos siglos han facilitado que las migraciones humanas actuales sean muy intensas, con grandes mezclas poblacionales que están favoreciendo

«UNA VEZ OCUPADOS
TODOS LOS CONTINENTES,
SE HAN PRODUCIDO
OTROS MOVIMIENTOS
DEMOGRÁFICOS MÁS
RECIENTES, FAVORECIDOS
POR CAMBIOS CLIMÁTICOS
O INNOVACIONES
TECNOLÓGICAS»

de migraciones, efectos fundadores y mezclas poblacionales

LA HISTORIA DEL PUEBLO GITANO

Una de las poblaciones más interesantes genéticamente del continente europeo son los gitanos, también llamados romanís, a causa de su historia demográfica. Actualmente los gitanos europeos son unos diez millones de personas que se distribuyen en grupos dispersos por todo el continente, aunque mayoritariamente se encuentran en los Balcanes y la península Ibérica. La lingüística y la antropología física sugieren que el origen del pueblo gitano se sitúa en el subcontinente indio, aunque los rasgos culturales y las bases genéticas no siempre se transmiten conjuntamente. Por este motivo, los datos genéticos nos han permitido refinar mucho a la hora de averiguar la historia del pueblo romaní.

Los estudios realizados durante la última década de los genomas uniparentales (el cromosoma Y y el ADN mitocondrial) en grupos gitanos muestran una mezcla de linajes europeos con linajes que solo se encuentran en el subcontinente indio, lo que apoya lo que se observa con los datos lingüísticos y antropológicos. Además, la diversidad de estos linajes (europeos e indios) es bastante reducida, lo cual apunta a que los gitanos actuales provienen de un número reducido de individuos de origen indio con una introducción genética europea.

Sin embargo, los linajes uniparentales representan una pequeña fracción de todo nuestro genoma y, para poder refinar la historia demográfica de los gitanos, hemos tenido que analizar miles de variantes del genoma de varios grupos romanís. En un trabajo aparecido en diciembre de 2012 en la revista *Current Biology* (Mendizabal *et al.*, 2012) analizamos casi un millón de variantes genéticas en diferentes individuos de varios grupos gitanos y las comparamos con otras poblaciones europeas, indias y de Oriente Próximo. El análisis de la diversidad genética observada nos permitió concluir que el origen de los gitanos europeos se sitúa en el noroeste de la India y que desde aquel lugar un número reducido de individuos abandonó la región hace unos 1.500 años. La diáspora de este pequeño grupo significó una drástica reducción de la diversidad genética (un 50% de la que observamos en la India) debido a un fuerte efecto fundador. Tras una rápida migración por el Oriente Próximo, con muy poca mezcla genética con las poblaciones que se encontraron durante esta travesía, los antepasados de los gitanos llegaron al continente europeo y se asentaron en los Balcanes. Los datos genéticos apuntan a que esta población inicial se fragmentó en grupos más pequeños (más efectos fundadores) que



Poonam Agarwal

la homogeneización de la diversidad genética humana y la reducción de las diferencias genéticas entre las poblaciones que se han forjado durante los últimos milenios. De todas formas, los humanos, a diferencia de la gran mayoría de organismos vivos, disponemos de una compleja diversidad cultural y social que en algunos casos ha actuado como barrera genética o como un factor potenciador de mezclas y migraciones poblacionales. La distribución de la diversidad genética en el futuro dependerá, en gran parte, de estos hechos sociales que favorecerán o impedirán las migraciones humanas. ☺

REFERENCIAS

- 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. y 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. y 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 Balasing



El origen de los gitanos europeos se sitúa en el noroeste de la India y desde aquel lugar un número reducido de individuos abandonó la región hace unos 1.500 años. La diáspora de este pequeño grupo representó una drástica reducción de la diversidad genética. En la fotografía, una gitana de una comunidad nómada en Maharashtra (la India).

se empezaron a dispersar por el continente europeo hace unos 900 años. Durante esta dispersión, los ancestros de los gitanos procedentes de la India se mezclaron con diferentes grupos europeos, y es debido a esta mezcla por lo que los gitanos actuales presentan variantes genéticas típicas de la India y de Europa. De todas formas, esta mezcla genética no ha sido uniforme en todos los grupos gitanos: nuestros análisis muestran que las poblaciones gitanas de los Balcanes tienen menos variantes típicamente europeas que las poblaciones gitanas de la península Ibérica, es decir, que tras la dispersión por Europa, los gitanos ibéricos se mezclaron más con las poblaciones vecinas que los gitanos balcánicos. Incluso hemos podido establecer que esta mezcla con poblaciones no gitanas en los grupos balcánicos ha sido bastante reciente, ya que los fragmentos cromosómicos europeos que se encuentran en estos grupos gitanos son inusualmente largos, lo que apunta a que la recombinación cromosómica (un proceso genómico que hace que los cromosomas apareados entrecrucen su información) no ha tenido tiempo de actuar masivamente.

En definitiva, los datos genéticos nos han permitido descifrar algunos aspectos de la historia demográfica, de las relaciones sociales entre grupos gitanos y refinar hipótesis planteadas por otras disciplinas como la lingüística o la antropología.

D. C.



«LAS MIGRACIONES HUMANAS ACTUALES SON MUY INTENSAS, CON GRANDES MEZCLAS POBLACIONALES QUE ESTÁN FAVORECIENDO LA HOMOGENEIZACIÓN DE LA DIVERSIDAD GENÉTICA HUMANA»

Podemos detectar diferencias sexuales en la mezcla de individuos, como es el caso de la población cubana, donde los genomas uniparentales actuales muestran que esta mezcla se produjo principalmente entre hombres europeos y mujeres amerindias y africanas como resultado de la dominancia europea y la esclavitud. En la imagen, unos niños juegan al fútbol en las calles de Camagüey (Cuba).

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 del Instituto de Biología Evolutiva (CSIC-UPF). Universidad Pompeu Fabra (Barcelona).