



## RESUM

Els éssers humans presentem diferències genètiques que ens diferencien. La caracterització genètica d'aquestes diferències ens ajuda a conèixer millor la història evolutiva humana. En un pla més concret aquests estudis ens permeten conèixer la història particular de les poblacions. A partir de diferents marcadors clàssics (proteïnes plasmàtiques, enzims eritrocitaris, immunoglobulines, etc.) i moleculars (sistema de grups sanguinis, cromosoma Y, STR, DNA mitocondrial, etc.) i utilitzant diferents tècniques de biologia molecular (PCR, RFLP, seqüenciació, etc.) podem quantificar les freqüències d'aquestes característiques genètiques humanes. Des de la Unitat d'Antropologia Biològica de la UAB s'està realitzant un estudi genètic de la població andorrana autòctona, del qual ja es tenen certs resultats i d'altres que estan a punt de ser presentats. Aquests coneixements es poden aplicar per a l'estudi en camps tan diversos com són l'evolució humana, l'antropologia forense o la biomedicina.

## INTRODUCCIÓ

L'estudi de l'evolució humana s'ha fet des de diversos camps com ara la història, la lingüística, l'arqueologia, entre d'altres. Modernament, aquests estudis han pogut ser enriquits amb l'antropologia molecular que els completa amb altíssima eficàcia. L'antropologia biològica estudia la història natural de l'ésser humà, així com la diversitat de les poblacions humanes actuals i antigues. Comprèn tant la variabilitat contemporània com la reconstrucció de la seva història evolutiva.

Per a l'estudi de la diversitat biològica de les poblacions humanes s'aborden temes tan diversos com els polimorfismes genètics, el creixement, l'ecologia humana, la biodemografia, la nutrició i la salut, la biometria, l'anatomia comparada, la primatologia, la paleontologia, la genètica de poblacions i la biologia molecular, per posar-ne alguns exemples.

## Jordi Cantons i Palmitjavila

biòleg especialista en genètica i biologia cel·lular, professor col·laborador a la Fundació Universitària del Bages i a la Universitat d'Andorra



Jordi Cantons i Palmitjavila

# El que ens diuen els nostres gens

L'origen i evolució de les diferències entre les poblacions humanes, es deuen a mecanismes aleatoris de transmissió i no és el resultat de cap selecció determinista com queda demostrat a través de la genètica molecular. Tal com ja deia Jacques Monod, aquests mecanismes d'evolució es limiten a l'atzar (recombinació, mutació i deriva genètica) i a la necessitat (selecció natural).

A aquesta evolució humana s'hi ha d'afegir una transmissió no hereditària de components apresos i de la cultura que se sumen a la transmissió genètica. Per tant, tot i que l'antropologia biològica s'interessa específicament per la història natural de l'ésser humà, forma un pont entre ciències naturals i ciències humanes. Es tracta d'una ciència natural, ja que estudia la posició sistemàtica del gènere *Homo* i de l'espècie *H. Sapiens* en particular, el seu origen, la relació amb altres primats i la seva anatomia i fisiologia. Tanmateix, estableix una relació molt estreta amb les ciències humanes ja que aborda les característiques socials de la humanitat, les modificacions profundes del seu medi, la producció de cultures i com aquestes han influït l'evolució i els seus canvis. Un bon recull d'aquesta mena d'anàlisis multidisciplinàries, que podríem anomenar bioculturals, són els realitzats pel genetista Cavalli-Sforza en els nombrosos llibres i articles que ha publicat. Els seus estudis, considerats un model de multidisciplinarietat, el van portar a una conclusió fonamental: "les dades recollides a través de la biologia són paral·leles a les culturals i es complementen". De fet, ja Darwin en el seu temps intuïa que "si es conegués l'arbre de l'evolució genètica (humana) es podria predir el de l'evolució lingüística". Per tant, tot i que està completament acceptat que l'ésser humà té un origen animal i que la vida és un fenomen fisicoquímic, s'ha de tenir en compte que l'evolució biològica dels humans, en tant que espècie zoològica, no es pot deslligar d'una evolució

tecnològica i cultural, ja que les seves evolucions són interdependents.

L'ésser humà no està separat de la natura ni del món animal sinó que en forma part. És una espècie més que es caracteritza per un conjunt de trets físics i de comportament. El fet d'haver desenvolupat una cultura tan complexa com la humana ens col·loca en una posició gens habitual en relació amb altres espècies.

### La variabilitat humana

En els darrers anys les anàlisis bioquímiques i genètiques han permès un avenç important en la reconstrucció de l'evolució de l'ésser humà. La comparació de molècules, especialment proteïnes i DNA, de diferents poblacions humanes han comportat la possibilitat d'inferir-ne el procés evolutiu.

En l'estudi i la caracterització genètica del conjunt de l'espècie humana s'ha pogut observar que existeixen grans diferències genètiques, tant entre individus com entre les diferents poblacions. Aquestes diferències són, en gran part, fruit de l'adaptació a les condicions en què han viscut els diferents grups humans. El fet que l'ésser humà hagi colonitzat tot el planeta ha provocat que hagi estat exposat a condicions ambientals molt diverses. Els fenòmens que han anat configurant l'estructura genètica de les poblacions són: la mutació, la selecció natural, la deriva genètica i la migració. El grau d'influència ambiental sobre els gens és molt variable. Ens podem trobar gens en què l'ambient no té cap influència, com per exemple els sistemes de grups sanguinis, o d'altres en què el grau d'influència pot ser variable. Sigui com sigui, el resultat final és l'enorme diversitat genètica que existeix entre els diferents grups humans. Gens i ambient interactuen per acabar donant la configuració específica de les poblacions humanes. Cadascú de nosaltres som portadors d'una informació genètica que ens defineix com a individus.



Foto Jesús Llanas



Foto Yolanda Palmitjavila



Foto Yolanda Palmitavilla



Foto Jesús Llanas

Sabem, per tant, que els individus som diferents genèticament els uns dels altres i que també ho són les poblacions entre elles. Tanmateix, sabem que dos humans qualssevol són idèntics en un 99,9%, que la diversitat genètica humana dins de les poblacions és del 85% i que la diversitat genètica humana entre les poblacions és del 15%.

Aquestes diferències genètiques són una eina per entendre, entre d'altres coses, l'evolució de la nostra espècie i per poder explicar per què hi ha malalties genètiques que ens afecten. Per poder trobar aquestes diferències ens cal descriure la constitució genètica de les poblacions a través de diferents tècniques de la biologia molecular. Un cop en coneixem la seva estructura cal que definim les freqüències dels diferents gens dins d'una població, per poder-les comparar amb altres poblacions per tal d'establir-ne les diferències i similituds.

En el cas de les poblacions amb un nombre reduït d'efectius, com és el cas de la població andorrana, els fenòmens de la mutació i la selecció juntament amb la deriva genètica han anat configurant l'estructura genètica de les poblacions. En el transcurs de les generacions, les poblacions, per l'acció d'aquests fenòmens, poden anar canviant les seves freqüències i anar-se diferenciant de la resta de poblacions. Per tant, sabem que els canvis genètics de les poblacions són més grans com més petit és el nombre d'individus que la conformen. Segons aquesta premissa podem afirmar que, quan un grup humà reduït queda aïllat, ja sigui per raons geogràfiques, polítiques o culturals, els processos evolutius fan que s'acumulin canvis que els diferencien de la resta de poblacions amb les quals no tenen contacte. Per tant, a partir d'una visió més global, el recull d'aquestes dades genètiques, del conjunt de les poblacions humanes ens ha permès reconstruir el passat de la humanitat a partir de la situació genètica actual.

## **Caracterització genètica de poblacions humanes**

La caracterització genètica i el coneixement del grau de consanguinitat d'una població permeten contribuir a un coneixement de les poblacions del qual es poden aprofitar, directament i indirecta, altres disciplines, per millorar la qualitat de vida de la societat.

Aquestes investigacions tenen una aplicació immediata i molt efectiva en l'estudi de l'origen dels humans i en la descripció de la seva història evolutiva. L'acumulació de dades sobre molts gens, de milers de poblacions de tot el món, ha creat un entramat de xifres que ens indiquen la freqüència de les diferents variables de més de dos-cents gens, que ha permès adquirir coneixements molt útils per comprovar les possibles hipòtesis de la història evolutiva de l'espècie humana. El descobriment, per exemple, d'una variació heretada concreta, típica d'una població i no d'una altra, té interès històric, ja que proporciona proves de l'arribada d'aquella població en un lloc concret.

A partir de la informació aportada a través dels estudis de biologia molecular s'ha pogut establir amb una notable versemblança l'arbre filogenètic de l'espècie humana (Nei et al. 1996).

Així doncs, els estudis genètics de les poblacions humanes han permès reconstruir, de forma molt fiable, la història evolutiva humana i determinar els moviments migratoris dels nostres avantpassats més antics fins a la configuració del mapa mundial actual. Les poblacions humanes presenten característiques culturals i biològiques que ens ajuden a visualitzar el seu passat. En aquest sentit els gens ens aporten una informació molt valuosa que ens permet confirmar i definir les històries particulars de les diferents poblacions humanes. Mitjançant l'anàlisi de les freqüències de certs polimorfismes genètics podem entendre millor el nostre passat.

Cavalli-Sforza et al. 1994 i molts altres com ara Underhill

*et al.* 2001, Jobling *et al.* 1995, etc. han fet un tractament exhaustiu de la informació de la variabilitat genètica per a totes les poblacions mundials, tant pel que fa a marcadors genètics clàssics (proteïnes, enzims, immunoglobulines) com marcadors moleculars (DNA nuclear i mitocondrial). A través d'aquests estudis s'ha observat que les poblacions humanes europees, i en general mundials, s'han mogut pels continents fins a configurar les distribucions de la variació genètica que es pot observar actualment. Aquest fet demostra que la variabilitat humana, que posa en relleu l'estudi del registre genètic, és un element que expressa de forma brillant la riquesa de les poblacions humanes i les seves capacitats adaptatives.

### **Polimorfismes genètics**

La definició de polimorfisme genètic fa referència a la presència dins d'una població de dos o més al·lels, en un mateix locus, amb una freqüència de 0,01 o més alta. Com més polimòrfica és una població, més diversa. Els éssers humans formen una única espècie amb un polimorfisme genètic molt elevat. Els polimorfismes genètics són característiques genètiques que s'utilitzen com a instruments de descripció quantitativa de la variació entre membres d'una mateixa població o entre poblacions diferents.

L'interès d'un polimorfisme genètic, com a marcador antropològic, està estretament relacionat amb el seu nivell de variabilitat i amb la distribució dins dels diversos grups humans.

Les característiques ideals per reconstruir les relacions evolutives entre els organismes són que els polimorfismes genètics només tinguin un sol origen. Trobar el mateix polimorfisme únic en dos o més poblacions diferents permet establir que aquestes són idèntiques per descendència, és a dir, que deriven d'una població ancestral comuna i que el polimorfisme no és degut

a mutacions independents. Els polimorfismes recurrents, al contrari, s'han d'utilitzar amb prudència, ja que poden haver aparegut independentment diverses vegades i en diversos llocs. En serien exemples els polimorfismes lligats a les malalties com ara la HbS i l' $\alpha$ -talasèmia. Un altre criteri que han de complir és que la seva selecció ha de ser neutra. Només en aquests casos poden ser utilitzats per entendre la història evolutiva de les poblacions (relació avantpassats-descendents) i no la seva història ecològica (adaptació al medi). Així mateix els polimorfismes genètics han de tenir capacitat informativa. El marcador té un interès quan la seva variabilitat interpoblacional és superior a la seva variabilitat intrapoblacional.

Fins no fa gaire, els polimorfismes genètics que s'utilitzaven en antropologia estaven limitats a algunes proteïnes. Aquests polimorfismes fenotípics només representen una ínfima part de la variabilitat, la informació que aporten està basada en el producte dels gens, per tant, no permeten una reconstrucció detallada de la representació genètica de les poblacions. L'arribada de noves tecnologies basades en la biologia molecular, entre les quals destaca la PCR (*Polymerase Chain Reaction*), han permès amplificar i seqüenciar directament els nucleòtids. És doncs a partir d'aquí que es pot començar a analitzar directament el genotip dels individus i identificar els polimorfismes en el pla del DNA. Això va revelar un altíssim nivell de variabilitat (1 o més nucleòtids mutats per cada 100-1.000 parell de bases).

Els polimorfismes genètics que s'utilitzen en l'àmbit del DNA són:

- Microsatèl·lits STR (*Short Tandem Repeats*): loci amb seqüències de 2 a 5 nucleòtids repetits en tàndem fins a una dotzena de vegades. Són molt abundants al genoma humà. Alguns tenen una distribució geogràfica específica.

- Minisatèl·lits VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats*): seqüències riques en guanina i citosina de 7-8 fins a 50 nucleòtids en tàndem des d'algunes dotzenes fins a varis centenars de vegades.
- SNP (*Single Nucleotid Polymorphism*): els RFLP en són l'exemple més característic. Tenen de 2 a 3 formes alternatives.
- SINE i LINE: seqüències de 500 o més parells de bases entre  $10^5$  i  $10^4$  repeticions. Són característics dels vertebrats. En serien exemples les seqüències Alu.
- Polimorfismes d'inserció/deleció
- Haplotips: combinació d'al·lells de sistemes diversos estretament associats.

### **Els marcadors genètics**

El terme marcador genètic es pot utilitzar per descriure un gen d'interès, per exemple un que s'utilitzi per a experiments de mapeig o en la identificació d'una regió concreta del genoma. Per tant, podem dir que una cèl·lula és portadora d'un conjunt particular de marcadors, és a dir, d'al·lells.

La caracterització genètica d'una població es pot fer fàcilment a partir de les freqüències dels al·lells d'un nombre elevat de marcadors genètics. S'han analitzat una sèrie de marcadors en totes les poblacions del món. L'anàlisi de les freqüències genètiques en les diferents poblacions ha permès obtenir un mapa genètic de la distribució al·lèlica dels diferents marcadors. A partir d'aquests mapes s'ha observat que la variació genètica presenta una estructura geogràfica. Aquesta és conseqüència de la història de les poblacions, especialment, de les grans expansions demogràfiques.

Del conjunt de marcadors que s'han utilitzat per a la caracterització genètica de la població andorrana autòctona, cal destacar-ne els següents:



Sistemes Gm i Km de les immunoglobulines  
Sistemes de grups sanguinis  
Cromosoma Y  
STR  
DNA mitocondrial

### **Sistemes Gm i Km de les immunoglobulines**

Les immunoglobulines (Ig) són proteïnes de la família de les  $\gamma$ -globulines produïdes per cèl·lules plasmàtiques (limfòcits B diferenciats). Participen en la funció immunològica com a anticossos reconeixent antigens, i també intervenen en processos de fixació cel·lular i de complement. S'han descrit cinc classes d'immunoglobulines: IgA, IgG, IgE, IgD, IgM. La seva estructura bàsica consta de dos cadenes pesades (H) i dos cadenes lleugeres (L) unides entre elles per ponts disulfur (Fig. 1). Tant les cadenes H com les L se subdivideixen en una regió variable (V) aminoterminal i una regió constant (C) carboxitèrminal codificades per gens diferents. La regió variable és la que participa més activament en el reconeixement de l'antigen, raó per la qual presenta una gran heterogeneïtat en la seva seqüència aminoacídica.

L'interès en les immunoglobulines rau en les regions constants (C) tant de les cadenes H com de les L. Aquesta variabilitat al·lèlica permet abordar tant la identificació genètica individual com la caracterització genètica de poblacions. El polimorfisme genètic de les immunoglobulines correspon principalment als sistemes GM i KM.

Els determinants alotípics són variacions al·lèliques dins de la regió C que apareixen en una espècie i s'hereten de forma mendeliana.

### **Sistemes de grups sanguinis**

El terme grup sanguini s'utilitza per definir el antigens de la superfície cel·lular dels eritròcits. Els grups

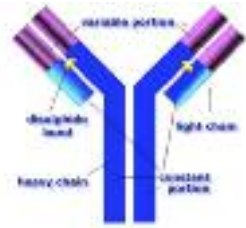


Figura 1. Estructura d'un anticòs.  
Autor John Ross

sanguinis humans són caràcters mendelians independents no influenciats per l'ambient, que estan determinats per estructures proteiques o glucocídiques denominats antigens sanguinis.

Els grups sanguinis són generalment el producte d'al·les d'un locus únic o de loci estretament relacionats (haplotips), entre els quals la freqüència de recombinació és mínima o inexistent. Si es dona recombinació es generen variants de grups sanguinis, que responen a mecanismes genètics més complexos. Alguns grups sanguinis són el resultat d'un sol gen que codifica una molècula enzimàtica, que actua sobre un precursor de la membrana cel·lular (com en el cas dels antigens del sistema de grups sanguinis ABO)

Molts grups sanguinis no estan únicament presents en la membrana dels eritròcits, sinó que es troben en altres cèl·lules del teixit sanguini, en d'altres teixits o en algunes secrecions corporals. És el cas dels sistemes de grups sanguinis ABO i Lewis els antigens dels quals estan presents en eritròcits i en secrecions corporals.

Aquestes proteïnes antigèniques tenen funcions biològiques específiques, de transport (RH, JK, Di, CO, XK), estructurals (GPA, GPB, GPC/D), receptors de citoquines (FY), d'adhesió (LU, XG, IN, LW), enzims de superfície (KEL, YT) i proteïnes d'unió al complement (GR, KN).

La determinació dels diferents grups sanguinis es pot fer en l'àmbit serològic a partir de les reaccions antigen-anticòs on es provoca l'aglutinació hemàtica. Actualment la detecció dels polimorfismes eritrocitaris es fa mitjançant tècniques moleculars. Pràcticament tots els grups sanguinis estan codificats pels autosomes, excepte les proteïnes XG i XK els gens de les quals es troben al cromosoma X.

Les freqüències i la distribució dels grups sanguinis s'han analitzat en diverses poblacions humanes, d'arreu del món,

ja que s'ha observat que es distribueixen d'una forma característica pels diferents continents. Els grups sanguinis formen un excel·lent material per expressar i mesurar l'evolució dels patrimonis genètics de les poblacions humanes i s'ha observat que apareixen gradients de distribució característics per alguns d'aquests marcadors, que han permès observar diferents graus d'aïllament o de canvis genètics en compararlos amb altres poblacions, amb la qual cosa es poden evidenciar els diferents mecanismes que afecten la distribució com ara les barreres geogràfiques, culturals o polítiques.

### Cromosoma Y

Es tracta d'un dels cromosomes més petits del genoma humà. És una molècula de DNA lineal, d'uns 60 Mb. Comprèn una regió d'heterocromatina a la part distal del braç llarg i una d'eucromatina on hi ha les regions de major interès genètic.

El cromosoma Y conté els gens que determinen la masculinitat, s'hereta per via paterna i s'hi han descrit uns 26 gens. En la major part de la seva estructura no presenta recombinació, només en les regions dels extrems anomenades PAR 1 i PAR 2 (fig. 2), les quals recombinen amb el cromosoma X. Aquestes dues característiques, la no-recombinació i l'herència paterna, converteixen aquest cromosoma en una molècula d'especial interès filogenètic, permeten resseguir l'evolució dels llinatges masculins en les poblacions.

El nombre de cromosomes Y que passen a la descendència en una població qualsevol és quatre vegades més petita que la de qualsevol autosoma. Processos com ara la deriva genètica tindran un impacte molt més fort sobre els marcadors del cromosoma Y. Aquest efecte permetrà estudiar la diferenciació genètica entre poblacions properes geogràficament o que hagin divergit en temps recents.

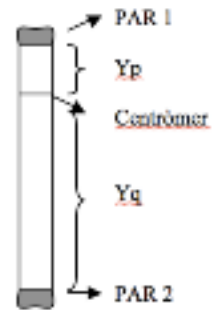


Figura 2. Esquema del cromosoma Y

Els tipus de polimorfismes que es troben en el cromosoma Y són substitucions de bases, insercions, duplicacions o delecions, rearranjaments complexos, microsatèl·lits, minisatèl·lits, DNA satèl·lit (taula 1).

Tipus	Exemples	Mètode de detecció més usual
Substitucions de base	SRY-2627, M9	PCR, RFLPs, DHPLC
Insercions	YAP	PCR
Duplicacions i delecions	12f2	Hibridació en filtre, PCR
Rearranjaments complexos	49 w7	Hibridació en filtre
Microsatèl·lits	DYS19, YCA1	PCR
Minisatèl·lits	MSY1	MVR-PCR
DNA satèl·lit	Yc1	PFGE, hibridació en filtre

Taula 1. Exemples de tipus de polimorfismes en el cromosoma Y

### SRT

Els microsatèl·lits, també anomenats *Short Tandem Repeats* (STR's), són seqüències de DNA consistents en la repetició en tàndem d'una unitat bàsica, d'entre dos i sis nucleòtids de longitud. Es troben distribuïts al llarg del genoma humà i poden ser extraordinàriament polimòfics entre individus i fins i tot, entre al·lels d'un mateix individu. També s'han trobat en el genoma de la resta d'eucariotes, i de forma menys abundant en procariotes. Els microsatèl·lits formen part del DNA sense funció coneguda, per això es pensa que la variació existent en aquestes seqüències repetitives és selectivament neutra. El polimorfisme en els STR consisteix en la variació del nombre d'unitats repetides (taula 2). La variabilitat es genera en el guany o la pèrdua d'una o diverses unitats bàsiques de la seva estructura, i són els d'una sola repetició els més freqüents (Weber i Wong, 1993 i Amos et. al. 1996). Es poden analitzar les diferències en nombre de repeticions utilitzant encebadors que amplifiquin específicament

cada microsatèl·lit. Sabem que algunes d'aquestes seqüències muten produint expansions fora dels rangs més habituals (fins a centenars o milers de repeticions). En aquests casos s'ha vist que són causa directa de malalties genètiques de tipus neurològic i/o muscular (Ashley i Warren, 1996), entre les quals destaquen la malaltia de Huntington i la distròfia miotònica.

La seva naturalesa altament polimòrfica, que siguin polimorfismes selectivament neutres, estar àmpliament distribuïts per tot el genoma humà, tenir unes bases genètiques de variabilitat conegudes i moderades i que siguin de fàcil tipificació mitjançant tècniques de biologia molecular, han convertit els STR en importants marcadors genètics per a la localització de gens mitjançant anàlisis de lligament, l'antropologia forense i la genètica de poblacions. Són diversos els exemples on s'analiza la variació d'STR en diferents poblacions humanes per tal d'inferir-ne la història evolutiva, així com estudiar les relacions filogenètiques entre poblacions i/o espècies properes (Calafell et. al. 1998).

Nº nucleòtids	Exemple
Dinucleòtid	ACGGTAGGAT(TA) <sub>n</sub> CCTGAGCGA
Trinucleòtid	ACGGTAGAGT(CAG) <sub>n</sub> CCTATTGGA
Tetranucleòtid	CCGGTGCCA(CCAT) <sub>n</sub> CCTGGGTAC
Pentanucleòtid	CTTGCGCTATT(ACCT) <sub>n</sub> CCTGAGC

Taula 2. Segons el nombre de nucleòtids els STR reben diferents noms

### **DNA mitocondrial**

El DNA mitocondrial (mtDNA) es troba contingut dins els mitocondris, orgànuls citoplasmàtics d'origen endosimbiont la funció dels quals és aportar energia a la cèl·lula mitjançant la fosforilació oxidativa. En humans està format per una molècula circular tancada de 16.569 parells de bases de longitud. En el cas humà es coneix la seqüència completa. El mtDNA es replica de forma autònoma i només codifica per 37 gens (fig. 3). Aquests gens estan implicats en l'oxidació aeròbica, la resta de



Les dues cadenes del mtDNA reben el nom de cadena L (lleugera o *light*) i cadena H (pesada o *heavy*). La major part de les seqüències codificats (28 gens) es troben en la cadena H. Presenta una regió no codificant, coneguda com a regió control o D-Loop que ocupa 1.122 parells de bases.

Des del seu desenvolupament a final dels anys 80, l'estudi de la variabilitat del mtDNA de les poblacions humanes s'ha convertit en una poderosa eina. Amb ella s'ha rastrejat i reconstruït la història evolutiva de les poblacions humanes.

L'ús del mtDNA com a marcador molecular per a la reconstrucció del passat recent de les poblacions humanes fou encapçalat per Westley Brown i Douglas Wallace a final dels anys 70.

La major part dels polimorfismes del mtDNA són substitucions puntuals, encara que també s'han descrit deleccions i insercions d'un o diversos parells de bases. Si assumim que el mtDNA s'hereta en bloc, podem considerar tot el genoma mitocondrial com un locus en el qual la combinació de mutacions, insercions i deleccions constituirà un al·lel o haplotip mitocondrial. Es defineixen els haplotips mitocondrials mitjançant l'estudi de les regions més variables. Es descriu un haplogrup o clúster mitocondrial com una agrupació d'haplotips que comparteixen certes substitucions diagnòstiques (definides per enzims de restricció o per seqüenciació directa) i que presenten un origen comú. Això implica que els polimorfismes que defineixen cada haplogrup es van produir exclusivament en les línies antecessores de tots els haplotips que l'integren. El concepte d'haplogrup fou introduït per primer cop per A. Torroni, D. Wallace i col·laboradors a inicis dels 90 (Torroni et al. 1992). L'aplicació d'aquest tipus d'estudis en mostres de diferents continents per separat va revelar l'existència de localitzacions geogràfiques dels haplogrups mitocondrials, de manera

que podien distingir-se haplogrups exclusivament africans, europeus i asiàtics. Aquesta característica ha resultat ser d'extrema utilitat per a la inferència de patrons migratoris dins i fora de cada continent.

### **Resultats preliminars de l'estudi de la variabilitat genètica molecular de la població autòctona andorrana**

Dins el nostre marc geogràfic, una de les zones d'estudi més significativament interessants per analitzar en el pla multidisciplinari, fonamentalment des del punt de vista de la caracterització genètica de les poblacions humanes, és la zona dels Pirineus. Els resultats d'aquests estudis permetran contribuir al coneixement de la història del poblament d'aquesta serralada. Es disposa de dades de moltes de les poblacions que la conformen (Aluja, *et. al.* 1988) i d'Europa, i això permet dibuixar un mapa amb els diferents moviments migratoris que han configurat les poblacions actuals d'aquesta zona.

La importància d'aquesta zona rau en el fet que es tracta d'una important barrera d'aïllament que coincideix amb corredors de gran activitat migratòria, com ho demostren diverses publicacions (Rico, 1997 i Solé i Llovera, 1993), i que a més a més també presenta:

- Una zona atlàntica que conserva un pol d'aïllament molt singular (població basca).
- Una zona mediterrània que presenta un corredor migratori excepcional.
- Una zona central amb valls amb escasses i tardanes vies de comunicació que han donat lloc a poblacions humanes relativament confinades.

Al Pirineu disposem d'abundants estudis de la zona basca, i també d'estudis de les poblacions catalana, aragonesa, navarresa i aranesa, pel que fa a la part sud, mentre que els francesos han realitzat estudis poblacionals en les zones del vessant nord. Hi ha doncs una informació important que permet dibuixar un panorama detallat de tota la zona.



Sabem que les poblacions que han quedat aïllades per diverses raons (geogràfiques, polítiques o culturals) poden desenvolupar característiques genètiques pròpies. Aquest semblaria que és el cas de la població andorrana autòctona, per la qual cosa es converteix en una població d'interès molt peculiar.

Des de la Unitat d'Antropologia Biològica del departament de Biologia Animal, Biologia Vegetal i Ecologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, s'està realitzant un estudi genètic dirigit per la Dra. Maria Pilar Aluja de la població andorrana autòctona.

### Sistemes 'Gm' i 'Km' de les immunoglobulines

Pel que fa a l'anàlisi dels marcadors clàssics, s'han estudiat els sistemes *Gm* i *Km* de les immunoglobulines, en una mostra de població autòctona formada per uns 85 individus. El tipus d'estudi dut a terme fa possible que aquesta mostra es pugui considerar suficient per aquests marcadors en concret. Els resultats obtinguts fins ara apunten cap a una certa originalitat genètica de la població andorrana. S'ha pogut observar que aquesta població mostra una important presència (14,7%) (taula 3) de l'haplotip *GM\*21, 28;1,2,17;..* típic de poblacions mongoloides i d'algunes nord-europees, però no pas mediterrànies (Giraldo, et al. 2005).

Haplòtip GM	I. F. <sup>1</sup>	Andorra		Pallars Sobirà	
		F. Estimar	E. Estimar	F. Estimar	E. Estimar
21,28;1,17;..	(0,2040-0,3672)	0,2718	0,3337	0,2328	0,0224
21,28;1,2,17;..	(0,0359-0,1169)	0,1478	0,0269	0,0867	0,0148
5*,3,23	(0,2931-0,4990)	0,3412	0,3370	0,4277	0,0214
5*,3;..	(0,1510-0,3310)	0,1547	0,3274	0,2178	0,0262
5*,1,17;..	(0,0000-0,0381)	0,0287	0,0127	0,0370	0,0100
..3;..	-	0,0058	0,0058	-	-
$\chi^2$ (0,05;3)		3,72 (0,05;3)		6,66 (0,01;4)	
H (64,16-71,44%) (Hardy-Weinberg)		72,65%		69,63%	
Al·lel KM	I. F. <sup>1</sup>	F. Estimar	E. Estimar	F. Estimar	E. Estimar
KM*1+KM*1,2	(0,0392-0,0990)	0,0903	0,0217	0,1005	0,0164
KM*5	(0,9010-0,9608)	0,9097	0,9217	0,9995	0,9164

Taula 3. Freqüències haplotípiques GM i al·lèliques KM a Andorra i el Pallars Sobirà

### **Haplogrups de la regió codificant del DNA mitocondrial**

Així mateix es tenen resultats de la caracterització del mtDNA, concretament l'estudi dels haplogrups de la regió codificant del mtDNA. En aquest cas, la freqüència dels haplogrups, determinats seguint un sistema jeràrquic, tornen a posar en evidència la diferenciació de la població andorrana autòctona, atès que presenta una baixa diversitat d'haplogrups. També s'observa un índex de diversitat genètica molt baix, típic de poblacions aïllades (Anglés et al. 2001).

### **Grups sanguinis ABO i Kell**

També s'han estudiat els sistemes de grups sanguinis ABO i Kell. La població andorrana autòctona, en l'estudi del sistema de grups sanguinis ABO, presenta una baixa variabilitat genotípica i s'hi observa un nombre més gran d'homocigots; això podria ser degut al major grau de consanguinitat present en aquesta població, com ho demostren estudis anteriors. Pel que fa al sistema Kell s'observa una elevada freqüència de l'al·lel K (Cantons, J. 2004).

Pel que fa als sistemes d'antigens plaquetaris i granulocitaris (HPA, HNA), el seu estudi, en població autòctona, s'està a punt de concloure.

### **Anàlisi biodemogràfica**

A part dels marcadors genètics, una altra font d'informació per establir la història evolutiva de les poblacions humanes són els estudis de biodemografia, concretament dels moviments matrimonials i d'isonímia. L'estudi dels registres parroquials i civils ens informen del tipus de parentiu entre cònjuges, cosa que permet calcular el grau de consanguinitat de la població. Així mateix, les estimacions de consanguinitat mitjançant l'ús dels cognoms o estudis d'isonímia suposen una forma especial d'establir la freqüència de creuaments

consanguinis, l'estudi dels quals permetrà conèixer les diferents maneres d'afrontar els matrimonis entre parents en la població andorrana autòctona.

Per tal d'aprofundir en les bases biològiques de la dinàmica demogràfica de la població andorrana, es va iniciar l'estudi biodemogràfic d'aquesta població per poder establir un model teòric de la dinàmica i mobilitat de dita població.

La població andorrana presenta un coeficient de consanguinitat, obtingut a través de dispenses matrimonials (Montserrat, 2003), que no difereix de forma important dels trobats en altres poblacions europees (Bittles, 1998). Quant a la consanguinitat calculada a partir de parelles isonímiques, els valors són lleugerament més alts que els descrits per a la població espanyola (Rodríguez-Larralde, 2003) i semblants als obtinguts en poblacions pirinenques aïllades.

#### Bibliografia

- Alcobé, S. (1946). "Estudios antropológicos en tres altos valles de los Pirineos (Valle de Arán, Andorra y Cerdaña)." *Trabajos del Instituto "Bernardino de Sahagun" de Antropología y Etnología*. Madrid: CSIC, 338 p.
- Amos W.; Sawcer, S. J.; Feakes, R. W.; Rubinsztein, D. C. (1996) "Microsatellites show mutational bias and heterozygote instability". *Nat Genet*. Aug; 13(4): 390-1.
- Anglés, N.; Montiel, R.; Nogués, R.; Backes, CH.; Larrouy, G.; Cherkaoui, M.; Malgosa, A.; Aluja, M. P. (2001) "Haplogrupos mitocondriales en tres poblaciones caucasoides". *XII Congrès de la Sociedad Española de Antropología Biológica*. (2): 26-35.
- Aluja, M. P.; Malgosa, A.; Ercilla, M. G.; Font, A. (1988) "Sistemas polimórficos de la Cerdanya y su relación con los del País Vasco". *Munibe*, supl. núm. 6: 189-197
- Aluja, M. P.; Malgosa, A.; Font, A. (1988) "Estudio de los sistemas sanguíneos ABO, Lewis, P y Rh en la población autóctona de La Cerdanya. Relación con el País Vasco". *Munibe*, supl. núm. 6: 229-235.
- Aluja, M. P.; Nogués, R.; Grifols, J.; Caubet, E. (1992) "Registre biològic d'un moviment poblacional a algunes valls pirinenques". *I Congrès d'Història de la Família dels Pirineus*. Andorra: 41-51.
- Aluja, M. P.; Nogués, R.; Malgosa, A.; Mas, J. (1993) "Positioning of the Autochthonous Aran Valley population among Basque and Pyrenean People by means of ABO, Rh(D) and Duffy Blood Group determinations". *Human Heredity*. Basel, 43: 265-271.
- Ashley, C. T. Jr; Warren, S T (1995) "Trinucleotide repeat expansion and human disease". *Annu Rev Genet*. 29: 703-28.

- Boetsch, G.; Bley, D.; Rabino-Massa, E.; Nogués, R.; Aluja, M. P.; Lucchetti, E.; Calderon, R.; Lepage, Y.; Sevin, A.; Garetto, T. "Recherches pluridisciplinaires sur l'évolution des structures bio-démographiques des sociétés rurales européennes". *Antropologia*.
- Bolòs, J., et al (1987) *Atlas Històric d'Andorra (759-1278)*. Andorra: Govern. Conselleria d'Educació i Cultura.
- Calafell, F.; Shuster, A.; Speed, W. C.; Kidd, J. R.; Kidd, K. K. (1998) "Short tandem repeat polymorphism evolution in humans". *Eur J Hum Genet.* 6 (1): 38-49.
- Cantons Palmitjavila, Jordi (2004) "Determinació a nivell molecular dels antigens dels sistemes dels grups sanguinis ABO i Kell en població andorrana autòctona". *Suficiència Investigadora*.
- Cavalli-Sforza, L. L.; Menozzi, P.; Piazza, A. 1994 *The history and geography of human genes*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- Cavalli-Sforza, L.; Cavalli-Sforza, F. (1994) *Qui som?. Història de la diversitat humana*. Edicions Proa.
- Giraldo, M. P.; Esteban, E.; Aluja, M. P.; Nogués, R. M.; Backes-Duró, Ch.; Dugoujon, J. M.; Moral, P. (2005) "Gm and Km alleles in two Spanish Pyrenean populations (Andorra and Pallars Sobirà)". *Review of Gm variation in the Western Mediterranean basin. Annals of Human.* 65: 537-548.
- Jobling, M. A.; Tyler-Smith, Ch. (1995) "Fathers and sons: the Y chromosome and humans evolution". *TIG.* Vol. 11, núm. 11; 449-455
- Montserrat, J.; Sevin, A.; Nogués, R. M.; Aluja, M. P. (2003) "Estimación de la consanguinidad mediante isonimia en dos poblaciones Pirenaicas (Parroquias altas de Andorra y Alto Arán). *XII Congreso de la Sociedad Española de Antropología Biológica.* (2): 288-292.
- Nei, M.; Tekezaki, N. 1996 "The Root of the Phylogenetic Tree of human populations". *Mol. Biol. Evol.* 13 (1): 170-177.
- Rico, C. (1997) "Pyrénées romaines. Essai sur un pays de frontière (III<sup>e</sup> siècle av. J.-C.-IV<sup>e</sup> siècle ap. J.-C.)" *Bibliothèque de la Casa de Velázquez*, núm. 14. Madrid.
- Santos, C.; Abade, A.; Cantons, J.; Mayer, F. M.; Aluja, M. P.; Lima, M. (2005) "Genetic structure of Flores island (Azores, Portugal) in the 19th century and in the present day: evidence from surname analysis". *Hum Biol. Jun;* 77 (3): 317-41.
- Solé, X.; Llovera, X. (1993) "Els primers habitants del Solà d'Engordany". *Engordany, la vida al solà (segles II aC- XX dC)*. Andorra: Govern d'Andorra. Col·lecció de monografies del Patrimoni Cultural d'Andorra. 3: 29-34.
- Tarradell, M. (1982) *Les arrels de Catalunya*. Ed. Vicens-Vives
- Torrioni A.; Schurr T. G.; Yang C.-C.; Szathmari, E. J. E.; Williams, R. C.; Schanfield, M. S.; Troup, G. A.; Knowler, W. C.; Lawrence, D. N.; Weiss, K. M.; Wallace, D. C. (1992) "Native American mitochondrial DNA analysis indicates that the Amerind and NaDene populations were founded by two independent migrations". *Genetics* 130: 153-162.
- Underhill, P. A.; Passarino, G.; Linn, A. A.; Miraz'N Lahr, M.; Foley, R. A.; Oefner, P. J.; Cavalli-Sforza, L (2001) "The phylogeography of Y chromosome binary haplotypes and the origins of modern humans populations". *Ann. Hum. Genet.* 65.
- Weber, J. L.; Wong, C. (1993) "Mutation of human short tandem repeats". *Hum. Mol. Genet.* Aug. 2 (8): 1123-8.