

Flujo génico y presiones selectivas en Europa. Una aproximación a partir de clinas de ADN codificante y no codificante

Gene flow and selective pressures in Europe. An approach from genic and nongenic DNA clines

Peña, J.A., Alfonso-Sánchez, M.A., Pérez-Miranda, A., García-Obregón, S.

Dpto. Genética, Antropología Física y Fisiología Animal. Universidad del País Vasco. Aptdo. 644. 48080 Bilbao. Spain. E-mail: ggpegaj@lg.ehu.es

Palabras clave: clinas, flujo génico, deriva genética, presiones selectivas.

Key-words: clines, gene flow, genetic drift, selective pressures.

Resumen

En este trabajo se aborda un análisis filogeográfico de las poblaciones europeas a partir de una base de datos compuesta por frecuencias de polimorfismos de ADN codificante y no codificante. Entre los primeros se incluyen grupos sanguíneos, proteínas, haplotipos GM y loci HLA. Entre los no codificantes se consideran secuencias de ADN repetitivo de minisatélites y microsátélites.

Tanto la detección de las clinas como la determinación de su orientación se han realizado mediante sucesivos análisis de correlación entre las frecuencias alélicas o haplotípicas y la posición geográfica de las poblaciones en un sistema de coordenadas móviles, donde la latitud y la longitud han rotado entre 0 y 360 grados.

No se han detectado diferencias en la distribución espacial de las clinas entre marcadores codificantes y no codificantes.

En la discusión de los patrones de distribución geográfica de las frecuencias génicas se han considerado diferentes presiones evolutivas: *i*) el flujo génico en el poblamiento de Europa, considerando tanto la hipótesis de la recolonización Postglacial desde los refugios del sur del continente como la hipótesis de la difusión démica de los granjeros del Neolítico desde el Próximo Oriente, y *ii*) la existencia de presiones selectivas que puedan haber generado un cierto grado de microdiferenciación genética

Abstract

In this study, a phylogeographic analysis for the European context is carried out using a database with frequencies for both, genic and nongenic fragments of DNA. Among the genic fragments of DNA, serological markers including blood groups, proteins, GM and HLA loci were considered. Among the second ones, repetitive DNA sequences from minisatellites (VNTR) and microsatellite (STR) loci were considered.

The direction of allelic frequency clines detected for these genomic regions was determined by analyzing the correlations between gene frequencies and the geographic position of the populations, in a system of moving coordinates where the latitude and the longitude rotated between 0 and 360 degrees.

No differences in the spatial distribution of clines between genic and nongenic markers were found.

Various evolutionary forces were considered in discussing the origin of the spatial structuring of the allele frequencies: *i*) gene flow, argued from the hypotheses of Post-glacial recolonization from southern Europe or the demic diffusion of farmers from the Near East into Europe; and *ii*) the existence of selective pressures that could have generated genetic microdifferentiation.

Introduction

El origen de una clina puede deberse a una o varias de las siguientes causas:

- i*) la existencia de dos poblaciones con diferentes orígenes ubicadas en los extremos de una amplia región geográfica,
- ii*) un proceso combinado de flujo génico y deriva, y
- iii*) una presión selectiva de incidencia variable a lo largo de una dimensión espacial.

En este trabajo se ha analizado la orientación de las clinas detectadas en dos grupos de marcadores, uno compuesto por genes y otro por secuencias de ADN repetitivo.

El objetivo es identificar la posible existencia de un efecto fundador asociado a un proceso de flujo génico en el contexto del debate acerca del origen del patrimonio genético de las poblaciones europeas.

Materiales y métodos

Se ha recopilado una base de datos con más de 2500 frecuencias de los genes ABO, ACP1, ADA, AK1, Duffy, GC, GM, HLA*A, HLA*B, Hp, Kidd, MNSs, P1, PI, Rh, y Tf, y otra base de datos con más de 3800 frecuencias de los loci repetitivos APOB, D1S80, D3S1358, D5S817, D7S820, D8S1179, D13S317, D17S5, FGA, THO01, and VW31A.

Con el fin de minimizar las desviaciones debidas a errores de muestreo, se han considerado regiones geográficas de similar tamaño. Dichas regiones pueden incluir un país entero cuando su tamaño es pequeño, como en el caso de Holanda o Bélgica, o incluir sólo una parte cuando el país es grande. En todos los casos, cuando se ha contado con varias muestras de una misma area, se han calculado sus correspondientes frecuencias alélicas como el valor medio de todas las frecuencias disponibles. Se han excluido aquellos trabajos en los que el tamaño muestral fuese muy reducido.

Para la identificación de las posibles clinas se ha calculado el coeficiente de correlación de Pearson entre las frecuencias génicas y las coordenadas geográficas de las diferentes poblaciones en un sistema de coordenadas móviles en el que la latitud y la longitud han rotado de 0 a 360 grados. De este modo, cuando existe un gradiente clinal, se detecta la orientación y el sentido en los que la significación de la correlación es máxima.

La comparación de la distribución de las orientaciones de las clinas entre loci codificantes y no codificantes se ha realizado mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. Después, la posible existencia de un origen común de ambas distribuciones se evaluó mediante el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman.

Resultados

Se han detectado 45 clinas en alelos correspondientes a genes y 49 en alelos de secuencias repetitivas. La distribución de frecuencias de la orientación de las clinas se muestra en las figuras 1 y 2.

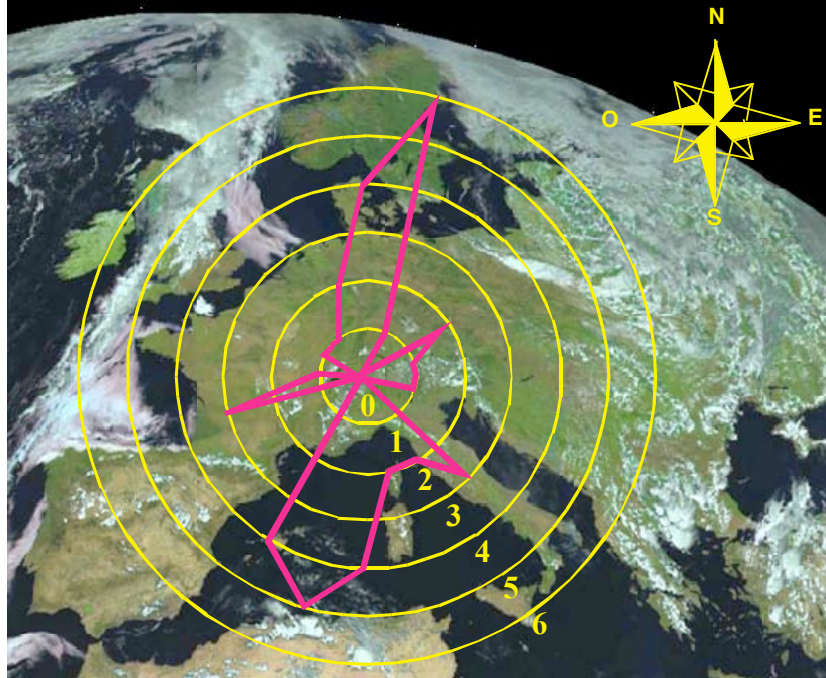


Figura 1. Gráfico direccional con el número de clinas y su orientación en Europa para un grupo de genes codificantes, incluyendo grupos sanguíneos, proteínas séricas, haplotipos GM y loci HLA.
Figure 1. Directional plot showing the pattern of gradients for a group of blood groups, proteins, GM haplotypes and HLA loci.

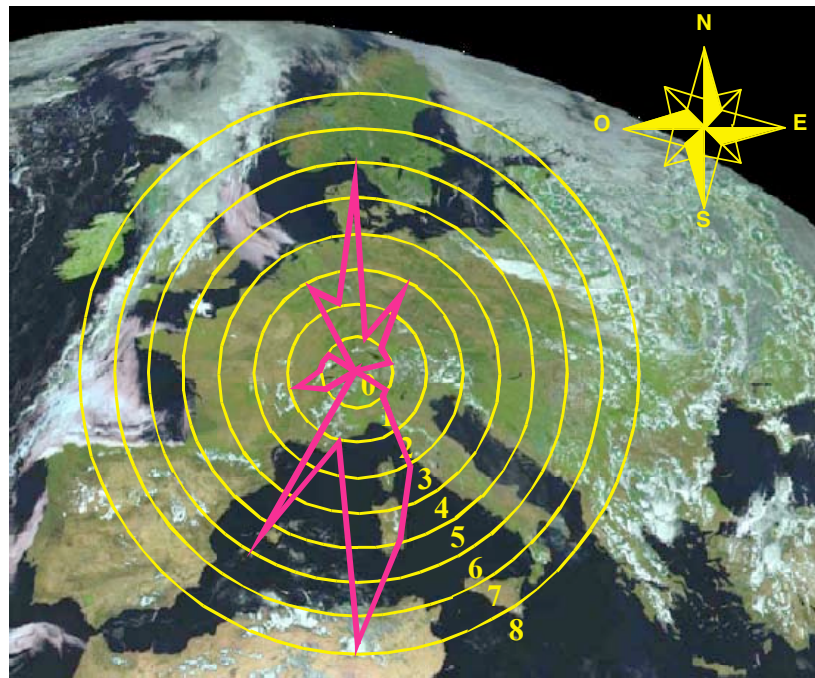


Figura 2. Gráfico direccional con el número de clinas y su orientación en Europa para un grupo de loci de ADN repetitivo.
Figure 2. Directional plot showing the pattern of gradients for a group of VNTR and STR loci.

Tanto en el grupo de loci codificantes como entre los no codificantes se observa un predominio de clinas latitudinales, que superan con mucho el número de clinas longitudinales. De este modo, la mayor parte de los gradientes significativos detectados muestran una tendencia creciente (o decreciente, en su caso) en sentido Norte o Nor-nordeste.

El test de Mann-Whitney no mostró diferencias significativas entre ambas distribuciones (U: 872; z: -1,746; p: n.s.), de modo que puede asumirse que son similares. Por su parte, el coeficiente de correlación de Spearman mostró una asociación significativa (ρ :0,562; g.l: 23; $p < 0,01$), por lo que cabría esperar una causa común, no fruto del azar, en la distribución de las clinas en ambos grupos de polimorfismos.

Discusión

Se han descrito dos hipótesis alternativas basadas en mecanismos no adaptativos para explicar el patrón de distribución de las frecuencias génicas en las poblaciones europeas actuales.

La primera en ser propuesta fue la hipótesis de la difusión démica del Neolítico (Menozzi *et al.*, 1978; Ammerman y Cavalli-Sforza, 1984). Los granjeros provenientes de uno de los más importantes focos de origen y expansión del Neolítico, el creciente fértil en el Próximo Oriente, portadores de una ventaja cultural muy importante sobre los hombres del Paleolítico, habrían colonizado Europa desplazando o absorbiendo a aquellos, que quedarían diluïdos en un patrimonio genético mucho más grande, fruto de la mayor densidad de población que pueden alcanzar las poblaciones agricultoras y ganaderas en relación a las cazadoras-recolectoras (figura 3). En consecuencia, la tendencia predominante en el patrimonio genético de las poblaciones humanas del continente europeo, consecuencia de este flujo migratorio, debiera verse reflejada en la forma de clinas longitudinales. Entre otros trabajos que apoyan esta hipótesis pueden citarse los de Semino *et al.* (1996), Cavalli-Sforza y Minch (1997), Chikhi *et al.* (1998), Quintana-Murci *et al.* (1999) y Simoni *et al.* (2000).

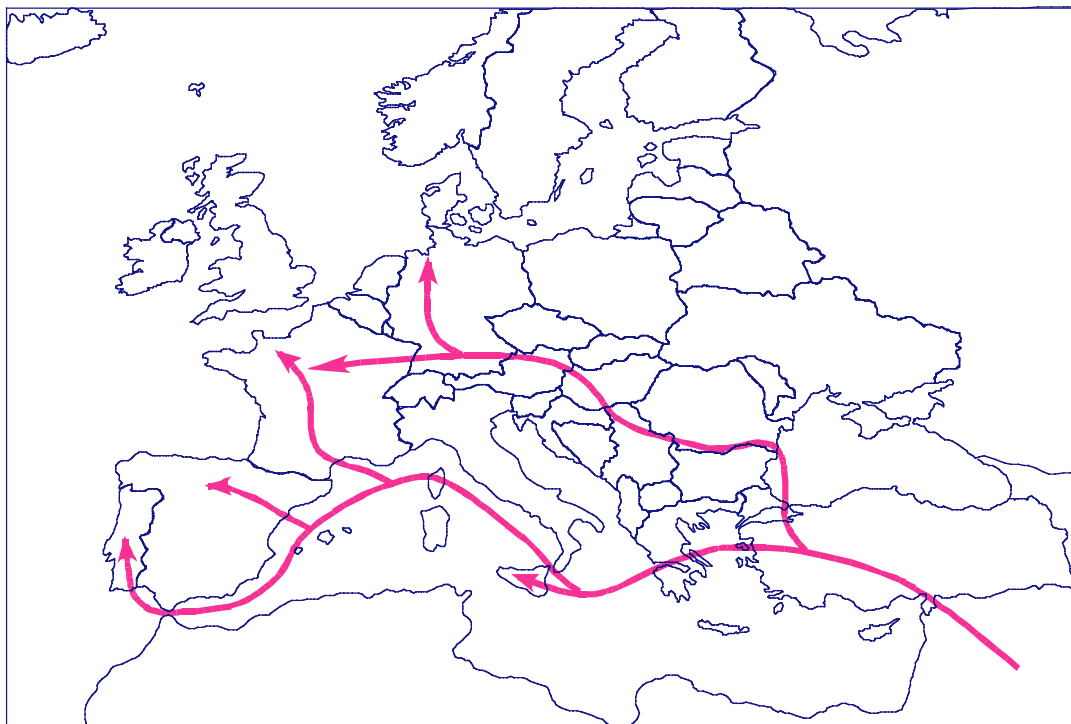


Figura 3. La difusión démica de los granjeros del Neolítico en su dispersión desde el Próximo Oriente.
Figure 3. The demic diffusion of Neolithic farmers dispersing from the Near East.

La hipótesis de la recolonización postglacial del Paleolítico, por el contrario, minimiza el efecto que la llegada del Neolítico a Europa pudo tener sobre el patrimonio genético de sus habitantes. En este caso se considera que el proceso más influyente pudo ser la migración desde los refugios del sur de los últimos cazadores-recolectores de finales del Paleolítico, ocupando nuevamente todo el continente tras el retroceso de los hielos al final de la última glaciación (Richards *et al.*, 1996; Torroni *et al.*, 1998; Richards, 2003). El aumento de la densidad de sus pobladores se daría gradualmente conforme éstos adquiriesen las prácticas agrícolas provenientes del Este. Así, las clinas que pudieran observarse, de acuerdo a esta hipótesis, deberían ser fundamentalmente latitudinales.

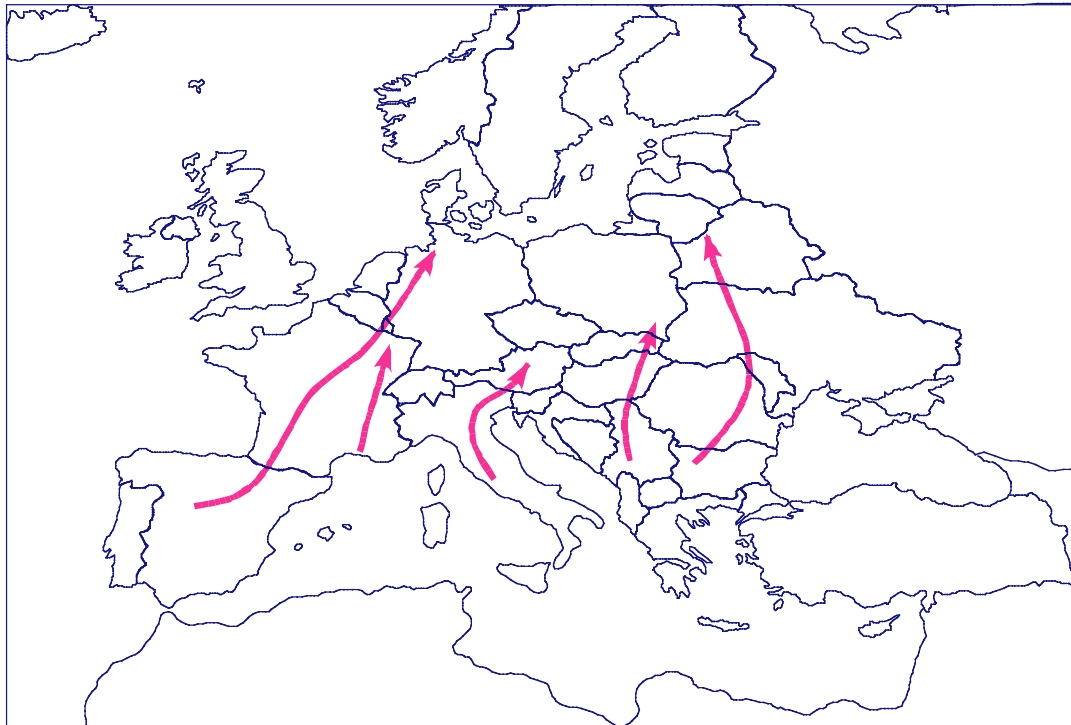


Figura 4. Flujo génico desde los refugios del sur de Europa tras el final de la última glaciación.

Figure 4. The gene flow across the continent from the southern European refugium after the Last Glacial Maximum

A la luz de los resultados obtenidos en este trabajo, habiéndose detectado la existencia de una mayoría de clinas latitudinales tanto en genes codificantes como en minisatélites y microsátélites, se sugiere un proceso de flujo génico y deriva con esa misma orientación, lo que concuerda con las migraciones del Paleolítico que probablemente ocurrieron después de la última glaciación.

No obstante, no puede descartarse la existencia de presiones selectivas de intensidad variable en sentido latitudinal, que puedan quedar ocultas por corresponderse con la misma orientación con el conjunto de gradientes descritos, como ha sido revelado para la persistencia de actividad lactasa (Peña *et al.*, 2002).

Agradecimientos. Este trabajo ha sido financiado por el proyecto UPV 00154.310-E-14873/2002 de la Universidad del País Vasco. M. Alfonso-Sánchez ha sido financiado por una beca postdoctoral del "Programa de Formación de Investigadores" del Departamento de Educación, Universidades e Investigación del Gobierno Vasco.

Bibliografía

Ammerman, A. J., Cavalli-Sforza, L. L., 1984, *The Neolithic Transition and the Genetics of Population in Europe.* (Princeton, USA: Princeton University Press).

- Cavalli-Sforza, L. L., Minch, E., 1997, Paleolithic and Neolithic lineages in the European mitochondrial gene pool, *Am. J. Hum. Genet.*, 61, 247-251.
- Chikhi, L., Destro-Bisol, G., Bertorelle, G., Pascali, V., Barbujani, G., 1998, Clines of nuclear DNA markers suggest a largely Neolithic ancestry of the European gene pool. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 9053-9058.
- Menozzi, P., Piazza, A., Cavalli-Sforza, L. L., 1978, Synthetic maps of human gene frequencies in Europeans. *Science*, 201, 786-792.
- Peña, J. A., Alfonso-Sánchez, M. A., García-Obregón, S., Pérez-Miranda, A. M., 2002, Persistencia de actividad lactasa en población residente en el País Vasco. *Antropo*, 3, 51-60. www.didac.ehu.es/antropo
- Quintana-Murci, L., Semino, O., Minch, E., Passarimo, G., Brega, A., Santachiara-Benerecetti, A. S., 1999, Further characteristics of proto-European Y chromosomes, *European Journal of Human Genetics*, 7, 603-608.
- Richards, M., 2003. The Neolithic invasion of Europe. *Annu. Rev. Anthropol.* 32: 135-162.
- Richards, M., Côté-Real, H., Forster, P., Macaulay, V., Wilkinson-Herbots, H., Demaine, A., Papiha, S., et al (1996) Paleolithic and Neolithic lineages in the European mitochondrial gene pool. *Am. J. Hum. Genet.*, 59, 185-203.
- Semino, O., Passarino, G., Brega, A., Fellous, M., Santachiara-Benerecetti, A. S., 1996, A view of the Neolithic demic diffusion in Europe through two Y chromosome-specific markers. *Am. J. Hum. Genet.*, 59, 964-968.
- Simoni, L., Calafell, F., Pettener, D., Bertranpetit, J., Barbujani, G., 2000, Geographic patterns of mtDNA diversity in Europe. *Am. J. Hum. Genet.*, 66, 262-278.
- Torroni, A., Bandelt, H., Dúrbano, L., Lahermo, P., Moral, P., Sellito, D., Rengo, C., Forster, P., Savontaus, M., Bonn -Tamir, B., Scozzari, R., 1998, mtDNA analysis reveals a major Late Paleolithic population expansion from Southwestern to Northeastern Europe. *Am. J. Hum. Genet.*, 62, 1137-1152.