



UNIVERSITAT DE BARCELONA



**Variació genètica i evolució d'elements *Alu* recents  
en poblacions humanes.  
Inferències biodemogràfiques i filogeogràfiques**

**Genetic variation and evolution of recent *Alu* elements in human populations.  
Biodemographic and philogeographic inferences**

Memòria presentada per

**Emili González Pérez**

per optar al grau de  
**Doctor per la Universitat de Barcelona**

Dirigida pel Dr. Pedro Moral Castrillo, Professor Titular d'Antropologia Física  
de la Unitat d'Antropologia del Departament de Biologia Animal  
de la Universitat de Barcelona.

Programa de Doctorat d'*Antropologia Biològica*, bienni 1999-2001.  
Departament de Biologia Animal – Facultat de Biologia

Pedro Moral Castrillo  
*Director*

Clara García Moro  
*Tutora*

Emili González Pérez  
*Doctorand*



Als meus pares,  
l'Asun i l'Emilio



Para ser grande, sê inteiro,  
nada teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa.  
Põe quanto és no mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a Lua toda brilha,  
porque alta vive.

**Ricardo Reis**

Do I contradict myself?  
Very well, then, I contradict myself.  
I'm large, I contain multitudes.

**Walt Whitman**

It'll all work out,  
Eventually.

**Tom Petty**



## *Agraïments*

He deixat aquesta part pel darrer moment, en part perquè tothom ho fa i en part perquè en el fons potser era la més difícil. I aquest és el problema, ha estat molt de temps dedicat a tirar endavant tota aquesta feina i molta gent m'ha donat suport i m'ha ajudat d'una o altra manera... tants que segurament me'n deixaré més d'un, disculpeu-me ja d'entrada.

En primer lloc, he de donar les gràcies a la persona que està al darrere de tot això i que mai ha tingut un no per a mi i per a molts com jo: en Pedro Moral, una persona que per sobre d'antropologia, ciència i tantes altres coses, m'ha ensenyat el que és una persona de cap a peus i en qui es pot confiar fins al final. ¡Gracias, Pedro! ¡Tú inventaste el “Yes we can” mucho antes de que otros lo pusieran de moda!

A continuació, he de donar les gràcies a la gent del grup. Primer de tot, als històrics, a en Toni i a la Neus, per ser uns pioners, per ensenyar-me tantes coses elementals i que ja no s'ensenyen, i per ser tan bona gent. A l'Esther, per ser l'optimisme i les ganes de tirar endavant les coses i per creure sempre en mi. A la Meri, per convèncer-me fa una dècada d'entrar al departament “a preguntar” i per ser-hi encara a prop, tot i la distància que ens separa. A en Marc, per acompanyar-me més del que calia, espiritualment i intel·lectualment. A la Nat, pel seu bon humor contagiós i per posar tantes coses que valen la pena per davant de la feina.

No puc deixar de pensar així mateix, en els que van venir després i encara hi són, a en Josep, la Magdalena, en Yorgos i la Magda. Gràcies per les complicitats i, sobretot, perquè ja queda menys! I finalment, als últims que han trobat el seu lloc entre nosaltres, en Robert i l'Ares.

A més a més, aquesta tesi i la meva supervivència no haguessin estat possibles sense molta gent que ha passat pel laboratori “per aprendre” i dels que m'he endut –de tots ells– un cop de mà inestimable: en Nourdin i en Moustafa de Marroc; la Lucia, la Carla, l'Helena i l'Alessandra de Sardenya i Còrsega; la Clotilde i en Stéphane de Toulouse; l'Hajer de Tunis; i la Mar, la Cristina i en David de Psicologia.

També han de rebre la gratitud que mereixen, la gent i amics que he trobat allà on he anat a aprendre'n una mica més (i dels que també m'he endut un cop de mà): l'Antoine, la Stéphanie, la Bé, en Sylvain i en Pol André a Toulouse; en Henry, la Renée, l'Alan, l'Elyzabeth, la Jackie, en David i en Chad a Salt Lake City.

A tanta gent que han sigut companys inesgotables de tantes coses i de tantes bones estones a la nostra unitat: Neus, Mireia, Marta, Rolo, Joel, Sergi, Bàrbara, Bea, Blanca, Araceli, Mar, Mari, Carles, Antonio, Eva, Jordi, Ferran, Laura, Mohammed i Bea... i els que em deixo. Evidentment, també als sèniors, que sempre han tingut paraules d'ànim per mi: Miquel, Clara, Txomin, Lourdes i la resta de professors de la unitat. En aquesta llista, no hi pot faltar el mestre i "guia espiritual" de tots nosaltres: el Dr. Pons, una de les ments més clares i joves amb qui m'he topat en l'àmbit científic.

A tots els amics, que m'han acompanyat de manera contínua o en els intervals imposats per la distància i la feina: als de sempre, a la gent d'Igualada, als retrobats en l'era digital del 2.0 (o 3.0), als antics companys de pis, a la gent de la carrera, als militants de la vida, als militants del que toca, als "cangrejeros", a la gent del còrner, als companys de l'ICO, a la bona gent del món de la comunicació i l'edició científiques.

Un especial homenatge, als nombrosos donants anònims que tan generosament han contribuït a fer possible aquest treball, la seva herència sempre quedarà...

A la meua família. Al meu germà, per tenir aquest bon concepte que té de mi. Als meus pares per la lluita contínua, pels sacrificis i per continuar entenent tantes coses incomprendibles només justificades pel fet de que venien de mi.

A l'Anthony, per venir-me a recollir a un aeroport massa gran on jo no tenia intenció d'anar a parar,... i per decidir volar alt, sempre que fos amb mi.



**Aquesta tesi doctoral ha estat realitzada gràcies al suport de:**

Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació, Generalitat de Catalunya, beca predoctoral de Formació d'Investigadors concedida a EGP (2001FI 00177). 2001-2004.

Dirección General de Investigación, Ministerio de Ciencia y Tecnología, projecte subvencionat "Variación genética en poblaciones de especial interés antropológico" (PB98-1235-C03-01). 1999-2002.

Dirección General de Investigación, Ministerio de Ciencia y Tecnología, projecte subvencionat "Variación molecular del cromosoma X humano en el Mediterráneo: aspectos poblacionales y epidemiológicos" (BMC 2002-01224). 2003-2005.

Dirección General de Investigación, Ministerio de Educación y Ciencia, projecte subvencionat "Historia genética e implicaciones epidemiológicas en poblaciones humanas: información de haplotipos autosómicos" (CGL2005-03391). 2005-2008.

European Science Foundation (E.C. Sixth Framework, EUROCORES Programme, OMLL) via CNRS i Conseil Régional de Midi-Pyrénées (França), i Ministerio de Ciencia y Tecnología (Espanya, BSO 2002-10225-E), sota el contracte ERAS-CT-2003-980409.

Generalitat de Catalunya, Grup de Recerca Consolidat "Biologia de les Poblacions Humanes". (1998SGR00129, 2000SGR00033, 2001SGR00089 i 2005SGR00252).

**Nombrosos investigadors i institucions han col·laborat en aquest projecte:**

Laboratoire d'Anthropobiologie, CNRS-Université Paul Sabatier, Tolosa, França (Jean Michel Dugoujon)

Dipartimento di Biologia Sperimentale, Università di Cagliari, Cagliari, Itàlia (Giuseppe Vona)

Faculté des Sciences et Techniques, Université de Corse, Corte, França (Laurent Varesi)

Department of Anthropology, University of Utah, Salt Lake City (Utah), Estats Units d'Amèrica (Henry Harpending, Alan Rogers)

Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université Chouaïb Doukkali, El Jadida, Marroc (Nourdin Harich, Mostafa Kandil)

Department of Basic Medical Sciences, College of Medicine, University of Sharjah, Emirats Àrabs Units (Nisrine Bissar-Tadmouri)

Department of Pathology, Medical School, University of Athens, Grècia (Angela Saetta)

Laboratoire d'Immunogénétique Moléculaire, Hopital Purpan, Tolosa, França (Antoine Blancher)

Departamento de Antropología Física, Universidad Complutense, Madrid, Espanya (Francisco Luna, M. Soledad Mesa, Vicente Fuster)



# Continguts

    Não basta abrir a janela  
    Para ver os campos e o rio.  
    Não é bastante não ser cego  
    Para ver as árvores e as flores.

**Alberto Caeiro**



# Índex

<b>INTRODUCCIÓ</b>	<b>1</b>
1. Apunts sobre la història biològica de les poblacions humanes del Mediterrani	3
1.1. Marc històric i cultural de la regió Mediterrània	
Civilitzacions i moviments poblacionals destacats	4
1.2. Marc històric i cultural de l'oest europeu mediterrani	
El cas de la Península Ibèrica	9
1.3. Marc històric i cultural del nord-oest d'Àfrica	
El cas del Marroc	11
1.4. Els berbers: Origen i relacions històriques	14
1.5. Les llengües berber	16
2. Diversitat humana i genètica de poblacions	19
2.1. Processos generadors de diversitat genètica	20
2.1.1. Mutació	21
2.1.2. Selecció natural	22
2.1.3. Deriva genètica	24
2.1.4. Migració	25
2.2. Eines per a l'estudi dels canvis evolutius poblacionals	26
2.2.1. Marcadors clàssics	27
2.2.2. Insercions <i>Alu</i>	28
2.2.3. Microsatèl·lits	29
2.2.4. SNP's	30
2.2.5. Les línies uniparentals: DNA mitocondrial i cromosoma Y	31
2.3. Origen de les poblacions humanes modernes	33
2.3.1. El Model Multiregional i l'Origen Recent Africà	34
2.3.2. Evidències genètiques	35
3. La genètica de poblacions i la regió Mediterrània	39
3.1. Problemàtiques actuals sobre el poblament del Mediterrani	39
3.1.1. L'arribada del Neolític a Europa i al Nord d'Àfrica	39
3.1.2. Grau de flux gènic entre ambdues ribes del Mediterrani	41
3.1.3. Flux poblacional entre l'Àfrica Sub-Sahariana i el Nord d'Àfrica	42
3.1.4. Relació dels berbers amb la resta de poblacions mediterrànies	42
3.1.5. El cas d'alguns aïllats poblacionals del Mediterrani	43
3.2. Variació genètica i poblament del Mediterrani	45
3.2.1. Evidències aportades pels marcadors clàssics	46
3.2.2. Evidències aportades pels marcadors genètics autosòmics	47
3.2.3. Evidències aportades pel DNA mitocondrial	48
3.2.4. Evidències aportades pel cromosoma Y	49
3.2.5. Sobre l'expansió neolítica al Nord d'Àfrica	52
3.3. Els berbers i el seu origen: Evidències genètiques	53
3.3.1. Sobre la particularitat genètica dels berbers	53
3.3.2. Sobre immersió cultural o substitució genètica al Nord d'Àfrica	55
3.3.3. Sobre la possibilitat d'un fons genètic comú íbero-berber	56

4.	Les insercions <i>Alu</i>	59
4.1.	Les seqüències <i>Alu</i> com a DNA repetitiu	59
4.2.	Origen de les seqüències <i>Alu</i>	60
4.3.	Evolució dels elements <i>Alu</i>	61
4.4.	Funcions de les seqüències <i>Alu</i>	64
4.5.	Influència de les insercions <i>Alu</i> en l'evolució del genoma	65
4.6.	Utilitat dels elements <i>Alu</i> en genètica de poblacions	67
4.7.	Els estudis de variació haplotípica <i>Alu</i> -STR	68
5.	Un cas particular: l'Illa de Pasqua i el poblament del Pacífic	71
5.1.	Context geogràfic de l'Illa de Pasqua (Rapa Nui)	71
5.2.	Origen dels polinesis i dels pobladors de Rapa Nui	73
5.3.	Evolució cultural i demogràfica de l'Illa de Pasqua	74
5.4.	Evidències genètiques sobre el poblament humà del Pacífic	78
5.4.1.	Morfologia cranial	78
5.4.2.	Gens de les globines	79
5.4.3.	DNA mitocondrial	80
5.4.4.	Cromosoma Y	81
5.4.5.	El sistema HLA	83
5.4.6.	Principals conclusions dels estudis previs	84
	<b>OBJECTIUS</b>	85
6.	Objectius de l'estudi	87
	<b>RESULTATS</b>	89
7.	Informe del Director de Tesi sobre el Factor d'Impacte	91
8.	Resultats I: González-Pérez <i>et al.</i> 2003	93
8.1.	Resum de la publicació	93
8.2.	Informe del director sobre la participació del doctorand	95
8.3.	<i>Alu</i> insertions in the Iberian Peninsula and north west Africa: Genetic boundaries or melting pot?	97
9.	Resultats II: Esteban <i>et al.</i> 2004	107
9.1.	Resum de la publicació	107
9.2.	Informe del director sobre la participació del doctorand	109
9.3.	Genetic relationships among Berbers and South Spaniards based on CD4 microsatellite/ <i>Alu</i> haplotypes	111
10.	Resultats III: González-Pérez <i>et al.</i> 2009	123
10.1.	Resum de la publicació	123
10.2.	Informe del director sobre la participació del doctorand	125
10.3.	Population relationships in the Mediterranean revealed by autosomal genetic data ( <i>Alu</i> and <i>Alu</i> /STR compound systems)	127

11. Resultats IV: González-Pérez et al. 2007	143
11.1. Resum de la publicació	143
11.2. Informe del director sobre la participació del doctorand	145
11.3. The ins and outs of population relationships in west-Mediterranean islands: data from autosomal <i>Alu</i> polymorphisms and <i>Alu</i> /STR compound systems	147
12. Resultats V: González-Pérez <i>et al.</i> 2006	161
12.1. Resum de la publicació	161
12.2. Informe del director sobre la participació del doctorand	163
12.3. Genetic change in the polynesian population of Easter Island: Evidence from <i>Alu</i> insertion polymorphisms	165
<b>DISCUSSIÓ i CONCLUSIONS</b>	177
13. Discussió global dels resultats	179
13.1. Sobre les Relacions Poblacionals a la Regió Mediterrània	179
13.2. Sobre la Particularitat Genètica de les Grans Illes Mediterrànies	185
13.3. Sobre la Caracterització Genètica de l'Illa de Pasqua i el Poblament del Pacífic	188
14. Conclusions del treball	195
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	199
<b>ANNEXOS</b>	223
Annex 1. Localització geogràfica i poblacions del Mediterrani	225
Annex 2. Base de dades per a l'estudi poblacional comparatiu	237
Annex 3. Marcadors genètics i anàlisi molecular al laboratori	241
Annex 4. Canvi genètic a l'Illa de Pasqua: passat, present i futur dels pobladors de Rapa Nui (González-Pérez E. 2007. <i>Revista d'Igualada</i> 27:42-51)	249





## *Llistat de Figures*

**Figura 1.** Distribució ancestral hipotètica dels pobles berberòfons (regió Tamazgha).

**Figura 2.** Ancestres al Nord d'Àfrica: "Crani de Taza" i "Home de Medjez".

**Figura 3.** La diversitat humana és apreciable a simple vista.

**Figura 4.** Distribució de la malària endèmica i de l'al·lel S de l'Hemoglobina.

**Figura 5.** Un exemple d'efecte fundador.

**Figura 6.** Exemples de microsatèl·lits.

**Figura 7.** Model d' *Out of Africa* (adaptat de Cavalli-Sforza i Feldman 2003).

**Figura 8.** Esquema de la hipòtesi multirregional i de la substitució africana recent.

**Figura 9.** L'estructuració poblacional original dins d'Àfrica podria explicar l'elevada diversitat haplotípica i l'alta proporció d'haplotips ancestrals a Àfrica (adaptat de Satta i Takahata 2002).

**Figura 10.** Mapa amb els principals fluxos migratoris prehistòrics a Europa (paleolítics i neolítics) i els refugis postglacials més destacats.

**Figura 11.** Mapes sintètics d' Europa basats en els dos primers components principals (extret de Cavalli-Sforza et al 1994).

**Figura 12.** Model proposat per a la formació de l'element *Alu* dimèric via monòmers intermediaris derivats del gen 7SL RNA (extreta de Mighell et al. 1997).

**Figura 13.** Evolució de les 12 subfamílies *Alu* bàsiques (extreta de Batzer & Deininger 2002)

**Figura 14.** Model "*Master gene*" proposat per a l'evolució de les subfamílies *Alu*.

**Figura 15.** Efecte de la deriva genètica en el nivell de fluctuació de la freqüència d'un element *Alu* actiu en la població (extret de Hedges i Batzer 2005).

**Figura 16.** Un exemple de com les insercions *Alu* poden afectar l'evolució dels gens (extret de Sela et al. 2007).

**Figura 17.** Localització geogràfica de l'illa de Pasqua (Easter Is.) i de la família de llengües austronèsiques (extreta d'Oppenheimer & Richards 2001).

**Figura 18.** Regions de l'illa de Pasqua (Easter Island).

**Figura 19.** Les dues principals hipòtesis per explicar el poblament del Pacífic (extret d' Oppenheimer & Richards 2001).

**Figura 20.** Localització dels antics mata o llinatges de l'illa de Pasqua.

**Figura 21.** Evolució demogràfica de la població de Rapa Nui des del 1864.

**Figura 22.** Distribució d'haplotips de la deleció de l' $\alpha$ -globina específics del sud-est asiàtic, Australàsia i Pacífic.

**Figura 23.** Distribució del "Polynesian motif" del mtDNA i els seus ancestres al SE asiàtic i al Pacífic.

**Figura 24.** Distribució dels haplogrups M122 i M119 i de les variants oceàniques dels haplogrups 10 i 24 del cromosoma Y al SE asiàtic i al Pacífic.

**Figura A1.** Localització geogràfica de les poblacions europees analitzades en l'estudi.

**Figura A2.** Localització geogràfica de les poblacions africanes analitzades en l'estudi.

**Figura A3.** Poblacions seleccionades de la bibliografia per a l'anàlisi comparatiu a nivell mundial (basat en la variació per a 8 elements *Alu* polimòrfics).

**Figura A4.** Gel d'agarosa obtingut per electroforesi dels productes de PCR del marcador *Alu* TPA25 (+: inserció *Alu*; -: absència d'inserció).

**Figura A5.** Gel d'agarosa obtingut per electroforesi dels productes de PCR-Multiplex dels marcadors *Alu* FXIIIIB i *Alu* A25 (+: inserció *Alu*; -: absència d'inserció).

**Figura A6.** Esquema dels 3 *loci* analitzats en l'anàlisi d'haplotips *Alu*/STR (DM, FXIIIIB i CD4).

**Figura A7.** Electroforograma obtingut per als productes de PCR dels STR's tri-DM (color negre, groc a la taula), penta-CD4 (color verd), tetra-FXIIIIB (color vermell) i tetra-DYS19 (color blau). El marcador LIZ500 apareix en color taronja.

**Figura A8.** Comprovació per seqüenciació directa d'homozigots de la correspondència entre número de repeticions del STR FXIIIIB (11 repeticions TTTA) i la mida de l'al·lel (188 pb).

## ***Llistat de Taules***

**Taula A1.** Poblacions mundials i les seves freqüències per a 8 elements *Alu* polimòrfics.

**Taula A2.** Característiques d'amplificació dels polimorfismes *Alu* analitzats.

**Taula A3.** Característiques d'amplificació dels polimorfismes STR's lligats a elements *Alu* analitzats.