

LA GENÉTICA DE POBLACIONES Y EL ORIGEN DE LA DIVERSIDAD HUMANA

Population Genetics and the Origin of Human Diversity

Edwin Francisco Herrera-Paz

Genetista, MD, MSc, Facultad de Medicina, Universidad Católica, Campus San Pedro y San Pablo, Honduras.

RESUMEN. Antecedentes. La genética de poblaciones se encarga de dilucidar el origen de la variabilidad genética, la cual es responsable de las diferencias fenotípicas entre seres humanos y de la patología con componente genético. La variabilidad genética tiene su origen primario en las mutaciones, pero las frecuencias alélicas en un locus varían de una generación a otra debido a diversas fuerzas naturales tales como la selección natural, el efecto fundador, la deriva génica y las mezclas poblacionales. **Fuentes.** Se revisó bibliografía clásica sobre la teoría evolutiva y la moderna síntesis, así como artículos recientes sobre las técnicas matemáticas utilizadas en el estudio de la estructura y dinámica poblacional de las comunidades humanas y su relación con la adaptación y el proceso mórbido. **Desarrollo.** Esta disciplina ha permitido descubrir los orígenes de muchas variantes genéticas de crucial importancia para supervivencia del ser humano, tales como los genes responsables de la aclimatación en la población del Tibet o las múltiples copias del gen de la amilasa en las poblaciones con una alta ingesta de almidón. Esas mismas técnicas aplicadas a los genes, tanto humanos como de bacterias patógenas, han permitido conocer las rutas migratorias de los humanos antiguos. **Conclusiones.** Las herramientas y técnicas matemáticas de la genética de poblaciones se refinaron progresivamente a lo largo del siglo pasado hasta el presente, y continúan siendo parte importante de todo estudio genético o genómico.

Palabras clave: Migración, genética, población, diversidad genética.

INTRODUCCIÓN

En el año 2000 se completó el borrador del primer genoma humano en ser secuenciado, 10 años y 3 mil millones de dólares (casualmente el mismo número de nucleótidos del genoma) después de comenzado el proyecto.¹ El anuncio se transmitió en los Estados Unidos en televisión nacional, cuando el presidente Bill Clinton – acompañado de Francis Collins, actual director de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y director del proyecto público en aquel entonces, y Greig Venter, líder del brazo privado del proyecto – dio un inspirador discurso siguiendo la tradición norteamericana que acompaña los grandes avances y descubrimientos de la ciencia.

Hoy, más de 10 años después, es posible realizar la secuenciación de un genoma humano por solo 1,000 dólares y su precio continúa en disminución, lo que ha permitido entrar a la era de la genómica. Poco tiempo después de la primera secuenciación comenzó la elaboración de un mapa que contiene los sitios variables del genoma humano.² Hoy en día diversos consorcios en el mundo realizan estudios de comparaciones de genomas entre controles sanos y pacientes de diferentes enfermedades de herencia multifactorial. El objetivo primario es descubrir los genes que producen o contribuyen con enfermedad en el ser humano; sin embargo, hoy como nunca antes en la historia se abre la posibilidad de desentrañar los secretos que esconden nuestros genomas sobre el origen de la diversidad humana, y esos estudios continúan contribuyendo con datos a ese gran mapa de la variabilidad.

La genética de poblaciones, ciencia que estudia las fuentes de la variabilidad, es relativamente nueva y tal vez su origen se puede trazar hasta 1908, cuando Godfrey Harold Hardy y Wilhelm Weinberg describieron su famosa ley que nos explica cómo deben ser las frecuencias genotípicas de una población partiendo de las frecuencias alélicas, en el caso teórico de que dicha población se mantuviera estática.^{3,4} Pero las poblaciones no son estáticas, sino dinámicas, y la aplicación de esta ecuación en poblaciones reales nos permite dilucidar las fuerzas que impulsan el cambio genético y por ende, la variabilidad. En este artículo se revisan esas fuerzas que producen variabilidad genética en los humanos, explicando con algunos ejemplos la utilidad de ese conocimiento aplicado a la investigación del proceso mórbido.

Selección natural

Las diferencias genéticas entre las poblaciones humanas pueden ser atribuidas en gran medida al proceso descrito por Charles Darwin en su seminal y polémica obra.⁵ Por su parte, el desarrollo de la genética como disciplina a lo largo del siglo pasado nos proporcionó una comprensión más completa de los procesos moleculares que fundamentan dicha teoría. Básicamente, la teoría de la evolución explicada a través de la moderna síntesis nos explica que en una población que habita determinado territorio, las proporciones de los alelos de los genes que determinan características adaptativas cambiarán con el tiempo, esto, de acuerdo a la acción del ambiente actuando en contra o a favor de dichas características. Pero para que esto ocurra se hace necesaria la génesis de variabilidad en la población, lo que se consigue por la introducción de errores en el copiado de las cadenas de ADN de una generación a la siguiente.

Recibido para publicación el 06/12, aceptado el 06/12
Dirección para correspondencia: Edwin Francisco Herrera-Paz,
eherrera@unicah.edu, dherrera1000@live.com

Las copias de ADN que se producen en las sucesivas divisiones celulares en los diferentes estadios de la gametogénesis deben ser exactas, de tal manera que el paso de la información genética de los progenitores a sus hijos sea fiel. Para garantizar la fidelidad del proceso de copia las células cuentan con varios mecanismos de reparación, a pesar de los cuales surgen errores a los que denominamos mutaciones. Una variante genética que surge de una mutación puede ser disruptiva o deletérea, originando morbilidad, una muerte prematura o infertilidad en el individuo que la hereda disminuyendo así la probabilidad de que sea transmitida a la siguiente generación. No obstante, la mayor parte de las mutaciones en el genoma humano son neutras, es decir, solo ocasionan cambios leves en los fenotipos que se expresarán como variantes normales. Sin embargo la definición de normalidad estará condicionada por la existencia de presiones ambientales, y es esa variabilidad la que constituye la materia prima de los cambios evolutivos. Dicho de otra forma, una variante alélica beneficiosa en un ambiente podría no serlo en otro, aumentándose o disminuyéndose en cada caso la proporción de la variante en el transcurso de generaciones.

Vemos entonces que la fuente primaria de variación entre individuos es la mutación, con la selección natural actuando como una fuerza secundaria que aumenta o disminuye con el tiempo la frecuencia de los alelos recién formados. En la historia reciente del ser humano se ha encontrado evidencia de esta fuerza evolutiva impulsando un cambio rápido en las características de las poblaciones. Un ejemplo notable se observa en la adaptación de los tibetanos a las grandes alturas. Se calcula que la población del Tíbet se separó de la China hace unos 3,000 años durante los cuales se verificó un rápido cambio en las frecuencias alélicas de al menos 30 genes diferentes, lo que les permitió a los tibetanos aclimatarse a la vida en altitudes mayores a los 4,000 metros sin experimentar enfermedad de las alturas.⁶

La dieta ha sido un factor ambiental decisivo en la diferenciación de las poblaciones humanas. El gen de la amilasa salival (*AMY1*) exhibe una amplia variación en el número de copias en los genomas de diferentes poblaciones. Perry et al. demostraron que el número de copias de dicho gen es mayor en las poblaciones con una dieta rica en almidones, en comparación con las que tienen dieta baja en ellos probablemente debido a la ventaja biológica que representa la producción extra de esta enzima cuando el almidón es una fuente importante de alimento.⁷ Estos, entre otros ejemplos.

Paradójicamente, la selección natural puede ser un mecanismo importante de aumento en la incidencia de enfermedades genéticas. Esto ocurre cuando la enfermedad es de herencia autosómico-recesiva, i.e. cuando es necesaria la presencia de ambos alelos anormales en un individuo (homocigotos recesivos) para que se manifieste. Los heterocigotos en cambio, tienen algún tipo de ventaja selectiva sobre los individuos homocigotos dominantes, que tienen ambos alelos normales. Entonces, el aumento de frecuencia del alelo anormal en el transcurso de las generaciones se da través de estos heterocigotos. El ejemplo más sobresaliente es el de la anemia de

células falciformes o drepanocítica. Las mutaciones que produjeron los alelos anormales surgieron en el África subsahariana, donde aumentaron gradualmente en frecuencia gracias a que los heterocigotos son resistentes a la malaria producida por *Plasmodium falciparum*, enfermedad con una alta incidencia en esa región. La drepanocitosis se encuentra ahora diseminada en las poblaciones afrodescendientes, entre ellas, los garífunas habitantes de la costa atlántica de Honduras.⁸⁻¹⁰

Deriva génica y efecto fundador

Pero la selección natural, aunque cualitativamente importante por ser un mecanismo adaptativo, no es la única fuerza de cambio de las frecuencias alélicas y por ende, de diferenciación genética entre poblaciones humanas. Imaginemos el caso, por ejemplo, de una población teórica pequeña y aislada en la que ninguno de los alelos de un determinado gen multialélico (es decir polimórfico, con varios alelos en la misma población) tiene una ventaja adaptativa sobre los demás (se dice entonces que los alelos son neutros). En estas condiciones cada alelo tiene la misma probabilidad que todos los demás de sobrevivir y de ser transmitido a la descendencia. Sin embargo, debido a que la población es limitada en tamaño es posible que no todos los alelos de ese gen estén representados en los individuos de la siguiente generación. Este mecanismo de cambio de frecuencias alélicas de una generación a otra es similar a un error de muestreo: si las clases estudiadas son muchas, es muy probable que en una muestra pequeña no detectemos algunas de ellas, especialmente si su ocurrencia es baja. Como consecuencia las frecuencias alélicas cambiarán de una generación a otra, y los alelos tenderán a desaparecer paulatinamente del pozo genético disminuyéndose la variabilidad hasta que, después de un número *n* de generaciones, ocurrirá fijación y el gen se vuelve monoalélico. A este fenómeno se le denomina deriva génica. La diferencia entre la selección natural y la deriva génica reside en que la primera es direccional, mientras la segunda es aleatoria, un aspecto importante de la evolución que Charles Darwin ya había notado.⁵

Sin embargo la deriva génica no solo afecta a los alelos neutros, sino también aquellos que pueden presentar ventaja o desventaja evolutiva. Así, algunas mutaciones ventajosas pueden ser eliminadas por deriva génica mucho antes de que estas tengan un impacto positivo en la población, mientras las desventajosas o deletéreas podrían aumentar en frecuencia por simple azar, aumentando la incidencia de una enfermedad genética. Esto puede suceder cuando el alelo causante es recesivo, pasando desapercibido de una generación a otra en los heterocigotos portadores. Como ejemplo pondré a Tay-Sachs, un padecimiento autosómico recesivo que se agrupa entre los errores congénitos del metabolismo, manifestado en la infancia y caracterizado por retraso mental, parálisis y ceguera progresiva, y finalmente la muerte temprana. El gen responsable de la enfermedad es el de la subunidad alfa de la hexosaminidasa A (*HEXA*) α codificado en 15q23. El producto de este gen es una enzima lisosomal que cataliza la degradación del Gangliosido G(M2), y la acumulación de esta sustancia es la responsable

del cuadro clínico. En Europa centro oriental Tay-Sachs es 100 veces más frecuente entre niños de ascendencia judía askenazi que en la población general. Alrededor del 80% de los alelos anormales de Tay-Sacks en población askenazi consiste en una mutación caracterizada por la inserción de 4 pares de bases en el exón 11 del gen. Se piensa que la proliferación de este alelo se produjo después de la primera diáspora judía en el año 70 DC, y antes de las grandes migraciones mayores a Polonia y Rusia posteriores al año 1,100 DC. Algunos autores sugieren que el mecanismo más probable de su aumento en frecuencia fue la deriva génica experimentada en las pequeñas poblaciones endogámicas judías, no obstante existe controversia acerca de la influencia de algún tipo de ventaja selectiva sobre los heterocigotos.¹¹⁻¹⁴

La deriva génica tiene el efecto de disminuir la variabilidad genética, pero hay un evento que lo hace de una manera más drástica: el efecto fundador. Brevemente, si un pequeño grupo de personas sale en una oleada migratoria desde una población grande con el objeto de fundar una nueva comunidad, entonces, muy pocos de los alelos de la población parental estarán representados en ese pequeño contingente humano, de nuevo, similar a un error de muestreo (Figura 1). Existe consenso entre los genetistas en que el patrón global de poblamiento de los seres humanos consistió en una serie de fisiones poblacionales que produjeron efectos fundadores; luego, las poblaciones en aislamiento experimentaron fuerzas diferenciadoras adicionales como la deriva génica y la selección natural; por último y eventualmente, algunas de esas poblaciones se han vuelto a juntar en oleadas migratorias subsecuentes originando mezclas.¹⁵

Migraciones y aislamiento por distancia

Los humanos somos organismos sumamente móviles, y así, llevamos las variantes genéticas de enfermedad además de los patógenos infecciosos que nos aquejan, con nosotros, dispersándolos a lo largo de las rutas migratorias. Esto hace necesaria la reconstrucción y el estudio de tales rutas con el objeto de entender los patrones epidemiológicos y evolutivos del proceso mórbido. Es posible trazar las rutas migratorias históricas de las poblaciones mediante el análisis de frecuencias alélicas de marcadores o genes del ADN humano; sin embargo, también se pueden inferir a partir de análisis de las frecuencias de polimorfismos del ADN de bacterias modernas y portadas por los humanos antiguos en sus viajes. El ADN bacteriano también nos permite dilucidar las rutas que han seguido las enfermedades infecciosas por medio de análisis filogeográficos.

Helicobacter pylori es un patógeno que puede habitar la mucosa gástrica humana durante décadas; no se propaga de manera epidémica pero sí se transmite a los miembros de la familia por contagio, y ha coexistido con todas las poblaciones humanas. Falush et al., analizaron los polimorfismos en las secuencias de fragmentos de ocho genes en 370 cepas de *H. pylori* provenientes de 27 grupos humanos geográficos, étnicos o lingüísticos.¹⁶ Todas las cepas se agruparon en cinco grupos geográficos mayores, los que a su vez formaron subgrupos. A partir de los datos obtenidos, fue posible reconstruir los patro-

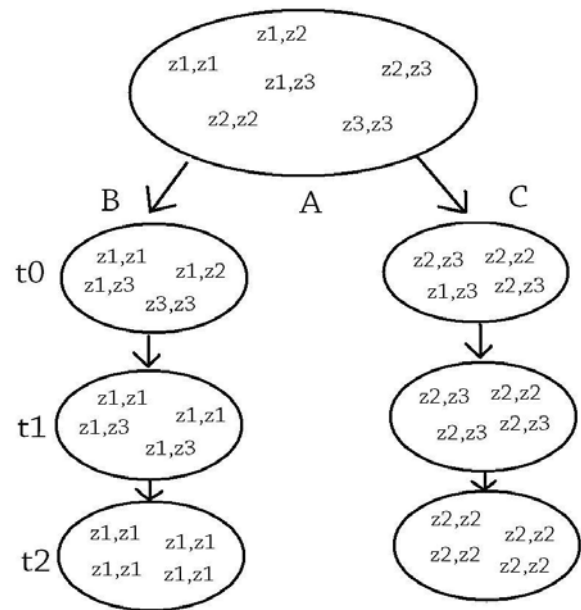


Figura 1. Resultado del efecto fundador y la deriva génica sobre la diversidad genética y la diferenciación entre poblaciones. Imaginemos un hipotético gen z con tres alelos, z1, z2 y z3, en una población grande, rotulada como A. Los tres alelos se encuentran en iguales proporciones, 1:1:1. De esta población parten dos oleadas migratorias que se ubican en zonas geográficas diferentes. Cada nueva población (rotuladas como B y C), es una pequeña muestra de la población original. Sin embargo, la población B perdió casi por completo los alelos z2, y las frecuencias alélicas son ahora 4:1:3. Por su parte la población C perdió los alelos z1, y sus frecuencias son ahora 3:4:1. Esta reducción de la diversidad alélica de las nuevas poblaciones con respecto a la población parental se denomina efecto fundador, y es similar a un error de muestreo. En el transcurso de las generaciones (de t0 a t2), el número de clases de alelos continuará disminuyendo por deriva génica hasta llegar a la fijación, del alelo z1 en la población B, y del z2 en la población C.

nes migratorios humanos desde la salida de las primeras oleadas desde África. Por su parte, Monot et al. analizaron 215 sitios polimórficos del ADN en diversas cepas modernas y antiguas del patógeno obligado *Mycobacterium leprae*, descubriendo una fuerte asociación geográfica que refleja los patrones migratorios de los humanos antiguos y sus rutas comerciales, apuntado a la ruta de la seda entre Europa y Asia como una de las responsables de la propagación de la infección.¹⁷

Las migraciones hacia nuevos territorios producen la fundación y poblamiento de comunidades, pero las migraciones entre poblaciones ya establecidas derivan en grados variables de mezclas. Quizá el ejemplo más sobresaliente de mezcla sea el de la conquista de América por parte de los europeos. Las poblaciones americanas actuales consisten de mezclas tricontinentales (europea, africana e indoamericana) en grados variables.¹⁸ A un nivel local, el proceso de mezcla se observa en la confluencia de individuos provenientes de pequeños poblados que migran hacia las grandes ciudades, proceso denominado urbanización, que caracterizó a la mayoría de las poblaciones del mundo a lo largo del siglo XX y que hasta la fecha continúa.^{19,20} La figura 2 muestra una gráfica de distancias genéticas entre comunidades utilizando los apellidos como marcadores.²¹ Una mezcla entre dos o más poblaciones tiene el efecto de aumentar la variabilidad genética. De esta forma, también aumenta

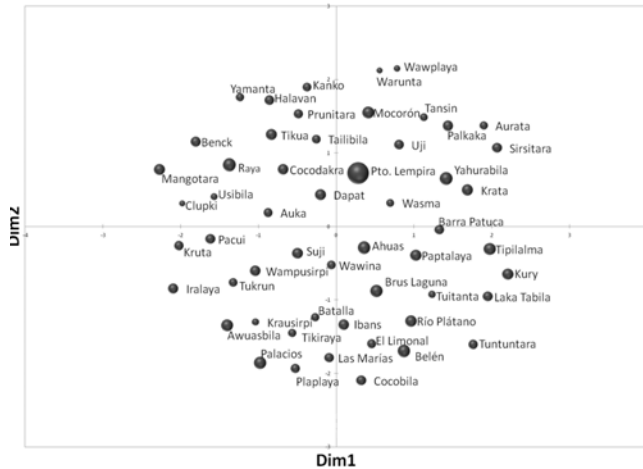


Figura 2. Escalamiento multidimensional (dos dimensiones) de las distancias genéticas calculadas a partir de análisis de apellidos (isonimia) en 54 comunidades del departamento de Gracias a Dios, Honduras. La distancia euclidiana entre dos puntos representa la distancia genética entre dos comunidades. El área de cada punto es proporcional a la diversidad genética de la comunidad que representa. Las comunidades en mayor aislamiento presentan valores bajos de variabilidad (círculos más pequeños), pero también tienden a ubicarse en la periferia del gráfico, alejadas del resto. Puerto Lempira, la cabecera departamental presenta, por mucho, la mayor variabilidad genética debido a la inmigración desde el resto de las comunidades.

el número de alelos anormales y por ende de enfermedades hereditarias, pero la incidencia de cada una de ellas disminuye por “dilución”. Así mismo, la incidencia de las enfermedades de herencia recesiva disminuye debido al aumento de los heterocigotos.²² Por otra parte, la mezcla entre dos o más poblaciones puede ser un factor de confusión en los estudios de asociación genómica en los que se buscan genes de susceptibilidad de enfermedades de herencia compleja, como el asma bronquial, enfermedades cardiovasculares o padecimientos psiquiátricos, y esto hace necesaria la determinación de los porcentajes de contribución genética a partir de las poblaciones parentales en la población mezclada.²³

Vemos pues, que las migraciones entre poblaciones tienen el efecto opuesto a la deriva génica, aumentando la variabilidad intrapoblacional y disminuyendo las diferencias interpopulacionales. Parece razonable entonces que las diferencias genéticas entre dos poblaciones aumenten en relación con la distancia geográfica entre ambas, puesto que la magnitud de las migraciones está en función inversa de esa distancia. A este fenómeno se le denomina aislamiento por distancia, y fue descrito matemáticamente por Sewall Wright.²⁴ Diversos estudios utilizando diferentes tipos de marcadores, han demostrado que el aislamiento por distancia es un factor determinante de la diferenciación genética entre las poblaciones humanas.²⁵⁻²⁷

En suma, la población humana global se encuentra genéticamente estructurada, es decir, hay diferencias entre individuos en una comunidad, entre las comunidades en un territorio, entre territorios en una misma zona geográfica, entre zonas en un mismo continente, y finalmente, entre continentes. Es obligatorio decir que no todos los genes se comportan de igual manera en cuanto a su diversidad de alelos, por lo que el grado de estructuración encontrado puede variar de acuerdo al marcador

escogido en un estudio. Como ejemplo, algunos genes de importancia biomédica altamente conservados filogenéticamente, presentan muy poca variabilidad entre los seres humanos puesto que aun cambios mínimos en sus secuencias pueden resultar deletéreos.²⁸ A pesar de ello, diferentes estudios con múltiples marcadores neutros del ADN (cuyos alelos no están sujetos a la selección natural) prueban una y otra vez que la mayor fuente de variabilidad se da entre los individuos de las pequeñas subdivisiones y no entre continentes, un hecho que ha contribuido a la eliminación del término “raza” del vocabulario de antropólogos y genetistas por igual.²⁹⁻³² Es la genética de poblaciones la que, mediante el uso de variadas herramientas matemáticas aplicadas a las frecuencias alélicas y genotípicas de diversos tipos de marcadores, se encarga de determinar la estructura, la dinámica migratoria y las fuerzas evolutivas que actúan sobre los genes y su influencia en la diferenciación de los individuos y las poblaciones, i.e., mutaciones, selección natural, deriva génica, efectos fundadores y mezclas.

Para su estudio, la genética de poblaciones se vale de los más variados tipos de marcadores con la condición de que estos sean hereditarios y presenten variabilidad poblacional (polimórficos). Entre ellos se incluyen proteínas, grupos sanguíneos,

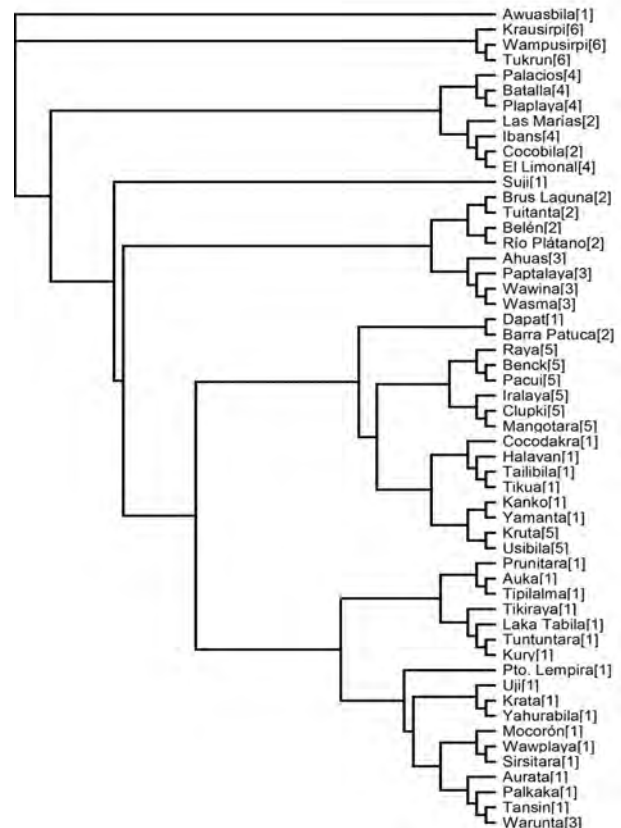


Figura 3. Ejemplo de árbol de relaciones filogenéticas (dendrograma), correspondiente a 54 comunidades de Gracias a Dios. La longitud de cada rama es proporcional a la distancia genética entre dos comunidades. Las distancias se construyeron utilizando las frecuencias de apellidos mediante el método de isonimia. Se utilizó el método de agrupamiento denominado *Neighbor Joining*. El número que acompaña al nombre de la comunidad corresponde al municipio al que pertenece: 1=Puerto Lempira; 2=Brus Laguna; 3=Ahuas; 4=Juan Francisco Bulnes; 5=Villeda Morales; 6=Wampusiripi.

genes, marcadores neutros del ADN como los microsátélites y minisátélites, polimorfismos de nucleótido único (SNPs, por sus siglas en inglés), haplotipos y haplogrupos del cromosoma Y y mitocondriales e incluso en la actualidad, genomas completos.^{23,33-37} Empero no solo los marcadores moleculares pueden servir a la genética de poblaciones, Cavalli Sforza comprobó que existe correlación entre los árboles filogenéticos hechos a partir de marcadores genéticos clásicos y árboles lingüísticos contruidos con fonemas, lo que es evidencia de que de los lenguajes evolucionan de manera similar a los genes y genomas.³⁸ Entonces, los fonemas de los diferentes grupos lingüísticos pueden ser utilizados como marcadores no moleculares en estudios de estructura poblacional. Por otra parte, los apellidos

en una población se heredan de la misma manera que los alelos o haplotipos del cromosoma Y, lo que ha sido ampliamente utilizado para determinar (a bajo costo) patrones migratorios históricos, estructura poblacional y relaciones filogenéticas entre poblaciones (figura 3)²¹ mediante un conjunto de métodos basados en la isonimia (i.e. probabilidad de que dos personas que contraen matrimonio en una población compartan el mismo apellido).³⁹⁻⁴¹

Este artículo, lejos de ser una revisión exhaustiva del extenso campo del conocimiento que comprende la genética de poblaciones, tiene como objetivo generar en el médico lector la inquietud sobre el estudio del fascinante mundo de la diversidad humana y su relación con la biomedicina.

REFERENCIAS

- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The Human Genome. *Science*. 2001; 291:1304-1351.
- Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, Sherry, et al A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 2001; 409:928-933.
- Hardy GH. Mendelian Proportions in a Mixed Population. *Science*. 2008; 28(706):49-50.
- Weinberg W. Über den Nachweis der Varerburg beim Menschen. *Jahresheft er Vaterländische Naturkunde in Württemberg*. 2008; 64:368-382.
- Darwin C. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. London: John Murray; 1859.
- Simonson TS, Yang Y, Huff C D, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, et al. Genetic Evidence for High-Altitude Adaptation in Tibet. *Science*. 2010; 329(5987): 72-75.
- Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, Lee AS, Fiegler H, Redon R et al. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nature Genetics*. 2007; 39(10):1256-1260.
- Friedman MJ, Trager W. The biochemistry of resistance to malaria. *Sci. Am*. 1981; 244(3):154-164.
- Williams TN, Mwangi TW, Wambua S, Peto TEA, Weatherall DJ, Gupta S et al. Negative epistasis between the malaria-protective effects of alpha(+)-thalassemia and the sickle cell trait. *Nature Genet*. 2005; 37(11):1253-1257.
- Peña A, Martínez S. Epidemiología y Etiología de las Anemias en Niños Menores de 12 años evaluados en la Consulta Externa de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Escuela. *Honduras Pediátrica*. 2007; XX-VII(3):4-9.
- Kaback MM, Rimoin DL, O'Brien JS. *Tay-Sachs Disease: Screening and Prevention*. New York: Alan R. Liss; 1977.
- Myerowitz R, Costigan FC. The major defect in Ashkenazi Jews with Tay-Sachs disease is an insertion in the gene for the alpha-chain of beta-hexosaminidase. 1988; *J. Biol. Chem*. 263(35):18587-18589.
- Risch N, Tang H, Katzenstein H, Ekstein J. Geographic distribution of disease mutations in the Ashkenazi Jewish population supports genetic drift over selection. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(4):812-822.
- Zlotogora, J, Bach G. The possibility of a selection process in the Ashkenazi Jewish population. (Letter) *Am J Hum Genet*. 2003; 73(2):438-440.
- Cavalli-Sforza LL, Edwards AW. Phylogenetic analysis. Models and estimation procedures. *Am J Hum Genet*. 1967; 19:233-257.
- Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, et al. Traces of Human Migrations in *Helicobacter pylori* Populations. *Science*. 2003; 299(5612):1582-1585.
- Monot M, Honoré N, Garnier T, Zidane N, Sherafi D, Paniz-Mondolfi A, et al. Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. *Nat Genet*. 2009; 41:1282-1289.
- Hunley K, Healy M. The Impact of Founder Effects, Gene Flow, and European Admixture on Native American Genetic Diversity. *Am J Phys Anthropol*. 2011; 146(4):530-538.
- Henderson V. The urbanization process and economic growth: the so-what question. *J Econ Growth*. 2003; 8(1):47-71.
- Antrop M. Landscape change and urbanization process in Europe. *Landscape and Urban Planning*. 2004; 67(1-4):9-26.
- Herrera-Paz EF, Mejía Mejía DA. Apellidos en Gracias a Dios: Estructura poblacional y patrones de residencia inferidos por el método de isonimia; La Honduras Valiente [Blog en Internet]; 2010; [Actualizada el 9 de setiembre del 2010; consultada el 20 de enero de 2013]. Disponible en : <http://lahondurasvaliente.blogspot.com/2010/09/investigacion-apellidos-moskitia.html>
- Peltonen L, Palotie A, Lange K. Use of population isolates for mapping complex traits. *Nat Rev Genet*. 2000;1(3):182-90.
- Vergara C, Caraballo L, Mercado D, Jimenez S, Rojas W, Rafaels N, Hand T, et al. African ancestry is associated with risk of asthma and high total serum IgE in a population from the Caribbean Coast of Colombia. *Hum Genet*. 2009; 125:565-579.
- Wright S. Isolation by distance under diverse systems of mating. *Genetics*. 1946; 31:39-59.
- Handley LJ, Manica LJ, Goudet AJ, Balloux F. Going the distance: Human population genetics in a clinal world. *Trends Genet*. 2007; 23:432-439.
- Ramachandran S, Deshpande O, Roseman CC, Rosenberg NA, Feldman MW, Cavalli-Sforza LL. Support from the relationship of genetic and geographic distance in human populations for a serial founder effect originating in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102:15942-15947.
- Scapoli C, Mamolini E, Carrieri A, Rodriguez-Larralde A, Barrai I. Surnames in Western Europe: a comparison of the subcontinental populations through isonymy. *Theor Popul Biol*. 2007; 71(1):37-48.
- Garte S. Locus-Specific Genetic Diversity Between Human Populations: An Analysis of the Literature. *Am J Hum Biol*. 2003; 15:814-823.
- Lewontin RC. The apportionment of human diversity. *Evol Biol*. 1995; 6:381-398.
- Relethford JH. *Genetics and the search for modern human origins*. New York: Wiley-Liss; 2001.
- Steele FR. Genetic "differences." *Genomics* 2002; 79(2):145.
- Romualdi C, Balding D, Nasidze IS, Risch G, Robichaux M, Sherry ST, Stoneking M, Batzer MA, Barbujani G. Patterns of human diversity, within and among continents, inferred from biallelic DNA polymorphisms. *Genome Res*. 2002; 12(4):602-612.
- Hirschfeld L, Hirschfeld H. Serological Differences between the Blood of Different Races. The Results of Researches on the Macedonian Front. *Lancet*. 1919;194(5016):675-79.
- O'Rourke DH. Anthropological Genetics in the Genomic Era: A Look Back and Ahead. *American Anthropologist*. 2008; 105(1):101-109.

35. Crawford MH, Gonzales NL, Schanfield MS, Dykes DD, Skradski K, Polesky HF. The Black Caribs (Garífuna) of Livingston, Guatemala: Genetic markers and admixture estimates. *Hum Biol.* 1981; 53(1):87–103.
36. Herrera-Paz EF, García LF, Aragón-Nieto I, Paredes M. Allele frequencies distributions for 13 autosomal STR loci in 3 Black Carib (Garífuna) populations of the Honduran Caribbean coasts. *Forensic Sci Int Genet.* 2008; 3:e5-e10.
37. Rosenberg NA, Huang L, Jewett EM, Szpiech ZA, Jankovic I, Boehnke M. Genome-wide association studies in diverse populations. *Nature Rev Genet.* 2010; 11(5):356-66.
38. Cavalli-Sforza LL. Genes, peoples, and languages. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94(15):7719–7724.
39. Crow JF, Mange AP. Measurement of inbreeding from the frequency of marriages between persons of the same surnames. *Soc Biol.* 1982;29(1-2):101-5.
40. Rodríguez-Laralde A, Barrai I, Nesti C, Mamolini E, Scapoli C. Isonymy and isolation by distance in Germany. *Hum Biol.* 1998; 70(6):1041-1056.
41. Herrera-Paz EF, Matamoros M, Carracedo A. The Garífuna (Black Carib) people of the Atlantic coasts of Honduras: Population dynamics, structure, and phylogenetic relations inferred from genetic data, migration matrices, and isonymy. *Am J Hum Biol.* 2010; 22(1):36-44.

ABSTRACT. Background. The role of population genetics is to elucidate the origin of genetic variability, which is responsible for the phenotypic differences between humans, as well as for the genetic component of the pathology. The genetic variability has its primary origins in mutations, but allele frequencies at a locus changes from one generation to another due to various natural forces such as natural selection, founder effects, genetic drift and population admixture. **Methods:** This review includes classical literature on the evolutionary theory and modern synthesis, as well as recent articles on the mathematical techniques used in the study of the structure and population dynamics of human communities and their relation to adaptation and disease process. **Development.** This discipline has uncovered the origins of many genetic variants crucial to human survival, such as the genes responsible for acclimation in Tibetan population, or the multiple copies of the amylase gene in populations with high starch consumption. These same techniques applied to genes, in humans as well as in pathogenic bacteria, have revealed the migratory routes of ancient people. **Conclusions.** The tools and mathematical techniques used in the study of population genetics have been progressively refined over the past century to the present, and continue to be an important part of any genetic or genomic study.

Keywords: *Migration, genetic, population, genetic diversity.*