

DISTRIBUCIÓN DE CINCO MARCADORES GENÉTICOS MOLECULARES EN POBLACIONES INDÍGENAS MEXICANAS

Leonor Buentello-Malo,* Patricia García,* Rocío Vargas,* Rosenda Peñaloza** y Fabio Salamanca**

INTRODUCCIÓN

La población mexicana, como la mayoría de las latinoamericanas, es el resultado de una combinación de genes provenientes de tres grupos étnicos principales: indígenas, caucásicos y africanos, con una amplia variabilidad en la proporción de cada uno de ellos.

Actualmente, con un componente mayoritariamente urbano, constituye un complejo mosaico cultural y étnico en el que existen por lo menos 60 diferentes grupos indígenas, que se distinguen por sus valores culturales, idioma, identidad, forma de organización social, tradiciones, vinculación con la naturaleza y estructuras normativas, por lo que el estudio de marcadores genéticos para evaluar el grado de mestizaje en la población no puede ser aislado de la información histórico-demográfica, cuyos datos contribuyen a formar un panorama objetivo sobre cómo se integró la sociedad.

Para establecer la proporción en la que las poblaciones indígenas han contribuido a la composición de la actual población mexicana, se han realizado estudios de algunos marcadores genéticos eritrocíticos.

* Instituto de Investigaciones Antropológicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

** Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Además, hemos estudiado recientemente los grupos sanguíneos ABO, Rh, MN, Ss, Jk, Le y Fy, las variantes electroforéticas de la fosfatasa ácida eritrocítica en las poblaciones mixteca y otomí (Buentello *et al.* 1999). Hasta ahora no se habían publicado estudios de polimorfismos moleculares en estas poblaciones.

El objetivo del presente trabajo es informar sobre la frecuencia de las distintas variables alélicas de cinco genes nucleares en tres poblaciones indígenas mexicanas: la Mixteca Alta y la Mixteca Baja, emigradas a la zona suburbana del Distrito Federal y la población otomí del valle del Mezquital, Hidalgo. Se analizó la variabilidad de los genes que determinan: la síntesis del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), de la glicoforina A (GYPA), de la gamaglobina de la hemoglobina (HBGG), del D7S8 y del componente del grupo específico (GC).

Los resultados obtenidos en las tres poblaciones indígenas se compararon con los de una población mestiza mexicana y con los informados en poblaciones caucásica, japonesa, afro-americana e hispanica radicadas en Estados Unidos (Perkin 1995).

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

La población mixteca es un grupo amerindio ubicado geográficamente en el estado de Oaxaca al sureste de México, entre los paralelos 15°45' y 18°15' de latitud norte y entre los meridianos 97° y 98°30', con una superficie aproximada de 40 000 km²; tiene diferentes zonas geográficas, por lo que se dividen en dos áreas principales: la Mixteca Alta y la Mixteca Baja, cuyos límites los establecieron a 1 700 msnm (figura 1). Los estudios de algunos marcadores en esta población (Lisker 1981) y las diferencias geográficas, lingüísticas y culturales han permitido dividir a la región en Mixteca Alta, (montañosa y poco accesible), Mixteca Baja (cercana al valle) y Mixteca de la Costa (en las costas del océano Pacífico).

Un fenómeno notable que se ha acrecentado en la segunda mitad de la centuria, principalmente por razones de índole económica, es la migración de grandes sectores de la población más desprotegida hacia los centros urbanos. La población mixteca estudiada reside

actualmente en los barrios suburbanos del este y sureste de la ciudad de México. Migraron al Distrito Federal principalmente entre 1950 y 1972, y no se han mezclado con la población local.

El grupo otomí es uno de los grupos prehispánicos más grandes del país, provienen del tronco más antiguo de Mesoamérica, el prototomangue, una lengua ancestral en Mesoamérica, con 6 500 años desde su diversificación en dos principales grupos: el otomí-pame y el mixteca-zapoteca (Marcus 1983). La rama otopame, de donde proviene el otomí, es la más antigua de las siete que conforman el otopame (aproximadamente 4 500 años). Los otomíes se encuentran distribuidos en la meseta central de México y habitan algunas áreas de varios estados de la república.

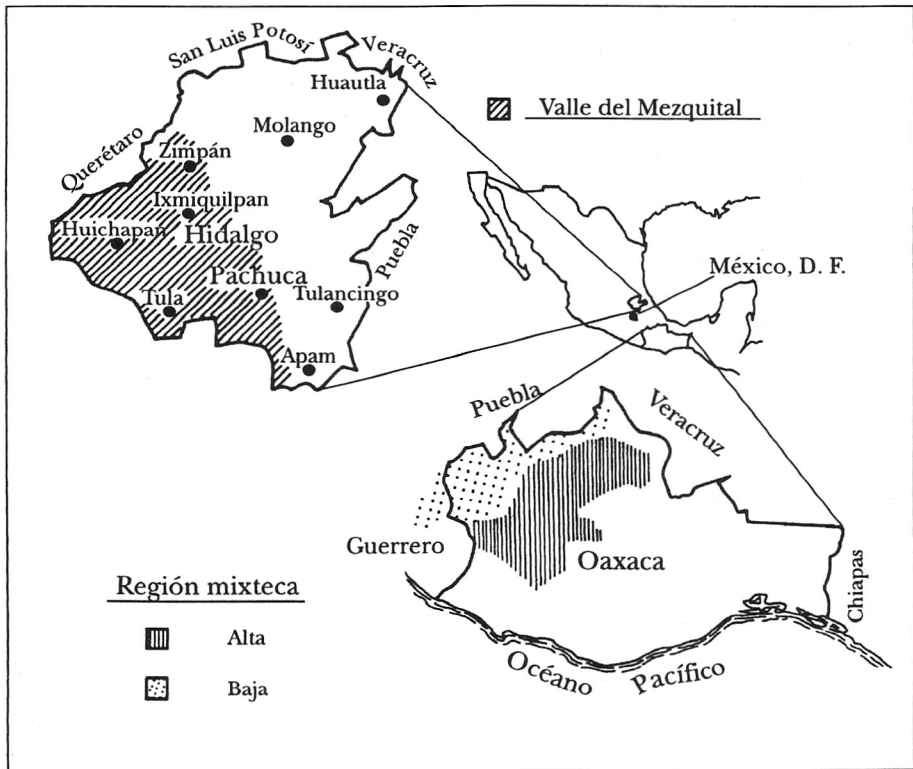


Figura 1. Localización geográfica de las regiones estudiadas en los estados de Oaxaca e Hidalgo (dibujo Rubén Gómez J.).

La población estudiada corresponde a la otomí del estado de Hidalgo, en el valle del Mezquital, que está situado entre 20.11° y 21.1° latitud norte y entre 98.5° y 99.5° longitud oeste. Este valle está dividido por la serranía de San Miguel, dejando al norte el valle de Ixmiquilpan situado entre 1 700 y 1 800 m de altitud, y al sur el de Actopan, un poco más bajo; al noroeste se encuentra una llanura sobre los 1 900 m (figura 1).

Según los datos del censo de población y vivienda de 1990, el total de hablantes de lengua indígena en el estado de Hidalgo es de 313 838 personas, que representa 16.83% de su población total, 117 393 de éstas hablan alguna variante de otomí. Tan sólo en los 28 municipios del valle del Mezquital existen catorce variantes que no impiden la comunicación entre los hablantes de distintos lugares (figura 1).

MUESTRA

Se estudiaron 176 personas: 64 provenientes de la Mixteca Alta y 35 de la Mixteca Baja, 45 casos de la población otomí del valle del Mezquital y 32 de la población mestiza nacidos en la ciudad de México. Las muestras se tomaron a individuos adultos de uno y otro sexo, aparentemente sanos y no relacionados entre sí, todos ellos con sus cuatro abuelos nacidos en la misma comunidad.

Las muestras de sangre obtenidas por punción venosa, se recogieron en tubos vacutainer conteniendo ACD como anticoagulante, y fueron mantenidas a 4°C hasta ser transportadas al laboratorio para su análisis.

La extracción de ADN se hizo siguiendo el método de Kempter modificado (Kempter 1992). Las muestras fueron amplificadas y tipificadas usando el *Kit Amplitype PM PCR* (Perkin 1995) de acuerdo con el protocolo del fabricante.

La amplificación se realizó en un termociclador PE 9600 en 32 ciclos: 30 minutos a 95°C para la desnaturalización, y 30 minutos a 63°C para la alineación del primer y 30 minutos a 72°C para la extensión del primer. Después de los 32 ciclos, las muestras se incubaron 10 minutos adicionales a 72°C. La presencia y tamaño de los productos amplificados fue verificada mediante electroforesis en geles de agarosa.

La tipificación de los cinco loci se realizó mediante el método reverso de *dot blot*, con oligonucleótidos alelo específicos. Los pro-

ductos amplificados por PCR se hibridizaron en las tiras de *nylon* que contienen las sondas de AND, y la unión específica con el ADN amplificado se observó mediante la conversión enzimática de un sustrato incoloro a un precipitado de color azul.

Análisis estadístico

El equilibrio de Hardy Weinberg se calculó por el método convencional de Pearson de la X^2 . Para la prueba de homogeneidad genética se utilizó la tabla de contingencia RxC para generar una G-estadística (1000), (Rodd y Bentzen 1989).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La distribución de las frecuencias alélicas y el análisis de X^2 entre los fenotipos observados y esperados se muestran en el cuadro 1. Sólo hay diferencias significativas en la distribución alélica del locus LDLR en ambas mixtecas y del HBGG en la población mestiza, el resto se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg. El análisis estadístico

Cuadro 1
Distribución de las frecuencias alélicas
de cinco marcadores moleculares

LOCUS	Alelo	Mixteca Alta n=64	X^2	Mixteca Baja n=35	X^2	Otomíes n=45	X^2	Mestizos n=32	X^2
LDLR	Alelo A	0.47	13.992*	0.55	10.186*	0.51	0.551	0.59	0.881
	Alelo B	0.53		0.45		0.49		0.41	
GYPA	Alelo A	0.69	0.261	0.57	3.15	0.74	0.603	0.67	0.128
	Alelo B	0.31		0.43		0.26		0.33	
HBGG	Alelo A	0.39	5.724	0.42	7.06	0.35	0.633	0.42	18.861*
	Alelo B	0.57		0.52		0.64		0.47	
	Alelo C	0.04		0.06		0.01		0.11	
D7S8	Alelo A	0.56	0.016	0.63	0.719	0.63	6.014	0.60	0.882
	Alelo B	0.44		0.37		0.38		0.40	
GC	Alelo A	0.15	2.367	0.26	8.673	0.21	0.753	0.27	1.182
	Alelo B	0.43		0.27		0.24		0.23	
	Alelo C	0.42		0.47		0.55		0.50	

* $p < 0.05$

Cuadro 2
Análisis de homogeneidad (G statistic test) en poblaciones mexicanas

Poblaciones	LDLR		GYPA		HBGC		D7S8		GC	
	X ²	p=	X ²	p=	X ²	p=	X ²	p=	X ²	p=
Mixteca Alta/Mixteca Baja	0.6921	0.880	3.2554	0.379	3.5598	0.860	1.3699	0.721	13.2647*	0.044
Mixteca Alta/Otomí	3.9216	0.250	0.752	0.871	3.7191	0.720	4.7607	0.232	11.7918	0.078
Mixteca Alta/Mestizo	10.7005*	0.021	0.382	0.955	4.4538*	0.0545	0.6833	0.892	9.8527	0.171
Mixteca Baja/Otomí	4.2029	0.252	4.425	0.233	5.875	0.625	0.7225	0.866	5.875	0.629
Mixteca Baja/Mestizo	9.0054*	0.039	3.3391	0.389	2.6704	0.936	1.7764	0.632	2.2762	0.914
Otomí/Mestizo	2.4784	0.473	1.3857	0.674	8.8455	0.158	5.5534	0.148	1.8722	0.944

.* p<0.05

de homogeneidad G entre las poblaciones mexicanas estudiadas se incluyen en el cuadro 2.

La comparación de los resultados con los hallazgos en otras poblaciones se muestran de la figura 2 a la 6.

El análisis de la variabilidad de cinco genes muestra diferencias importantes entre las poblaciones de la Mixteca Alta y Baja. Para los genes LDLR, HBGG y GC la distribución de las frecuencias alélicas en la Mixteca Baja fue semejante a la encontrada en la población mestiza, pero diferentes a las de la Mixteca Alta, en tanto que para el gen que codifica para GYPA-MN las poblaciones de la Mixteca Alta y mestiza son semejantes.

Respecto a las poblaciones mexicanas estudiadas, llama la atención que la única que tuvo la mayor frecuencia del gen LDLR corresponde a la Mixteca Alta, que presenta el menor mestizaje con otras poblaciones, tal como habíamos encontrado en el trabajo previo en relación con el grupo sanguíneo 0, que es el prevalente en las poblaciones amerindias (figura 2).

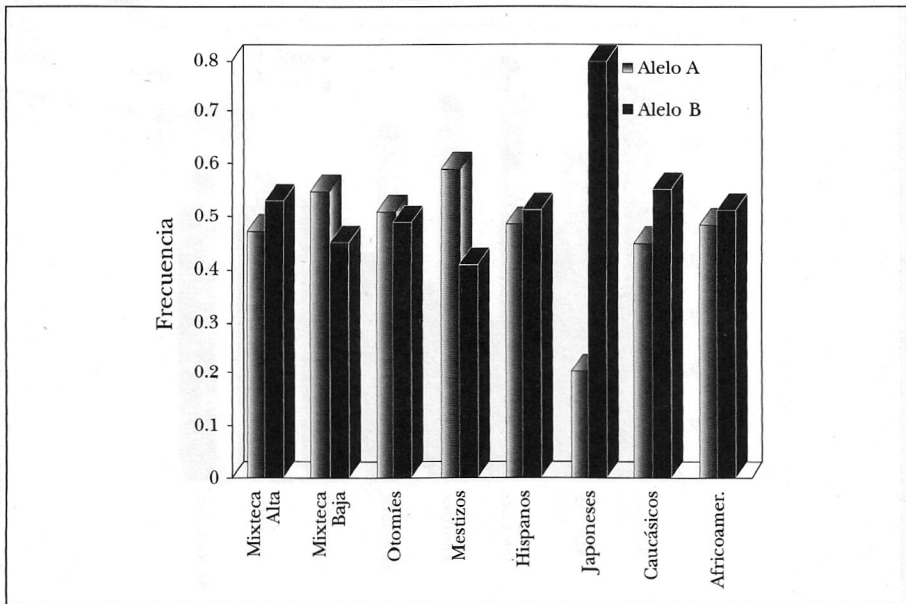


Figura 2. Frecuencia alélica del gen para el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) en diferentes poblaciones.

En cuanto a la frecuencia del gen GYPA-MN, es notable que las dos poblaciones indígenas, Mixteca Alta y otomí, muestran las más elevadas frecuencias del alelo A y correspondientemente las más bajas del alelo B (figura 3).

Hallazgos similares se encontraron en relación con la distribución de los alelos del gen HBGG en donde las más bajas frecuencias para el alelo C corresponden a estas mismas poblaciones otomí y Mixteca Alta (figura 4).

En cambio, la distribución del gen D7S8 es similar en las cuatro poblaciones mexicanas estudiadas y en las hispánicas, japonesa, caucásica y afroamericana (Perkin 1995) (Figura 5). Un hallazgo importante del estudio corresponde a la distribución de los alelos del gen GC, ya que el alelo B muestra una marcada frecuencia en la población de la Mixteca Alta cuya frecuencia es del doble a la encontrada en la población mestiza. Por otra parte, en relación con estos alelos, la población mestiza mexicana muestra similitud con los encontrados entre la caucásica (figura 6).

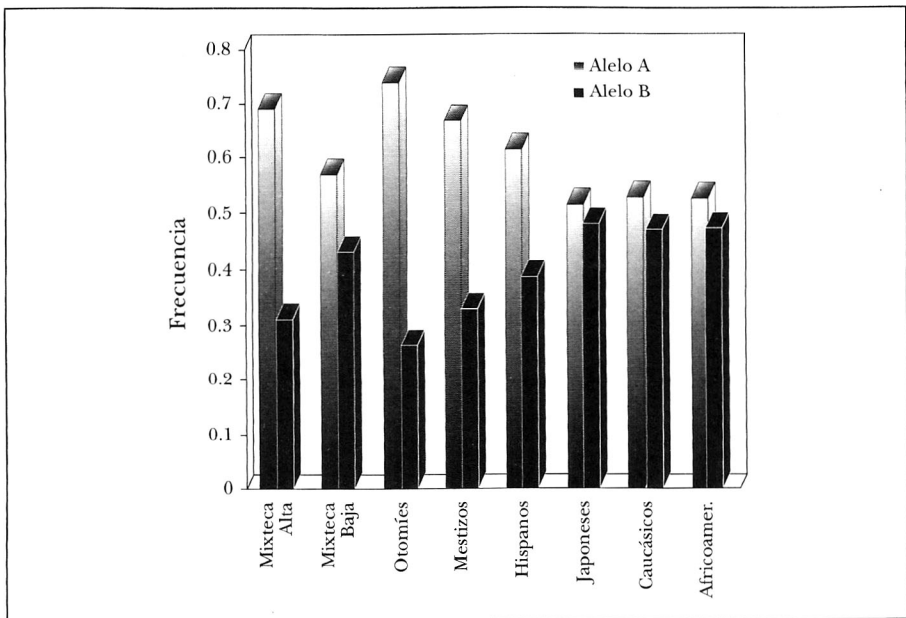


Figura 3. Frecuencia alélica del gen para la glicoforina A (GYPA) en diferentes poblaciones.

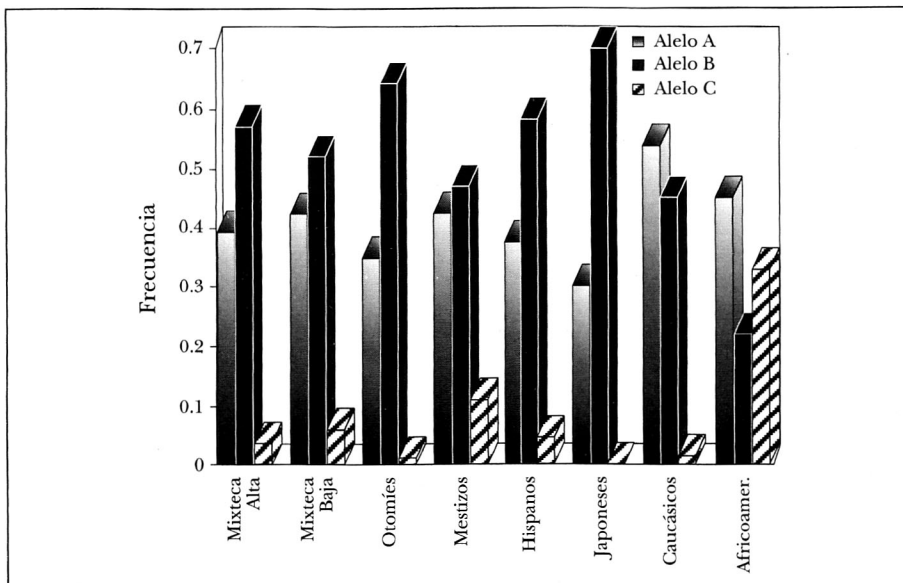


Figura 4. Frecuencia alélica del gen de la hemoglobina G gammaglobina (HbG) en diferentes poblaciones.

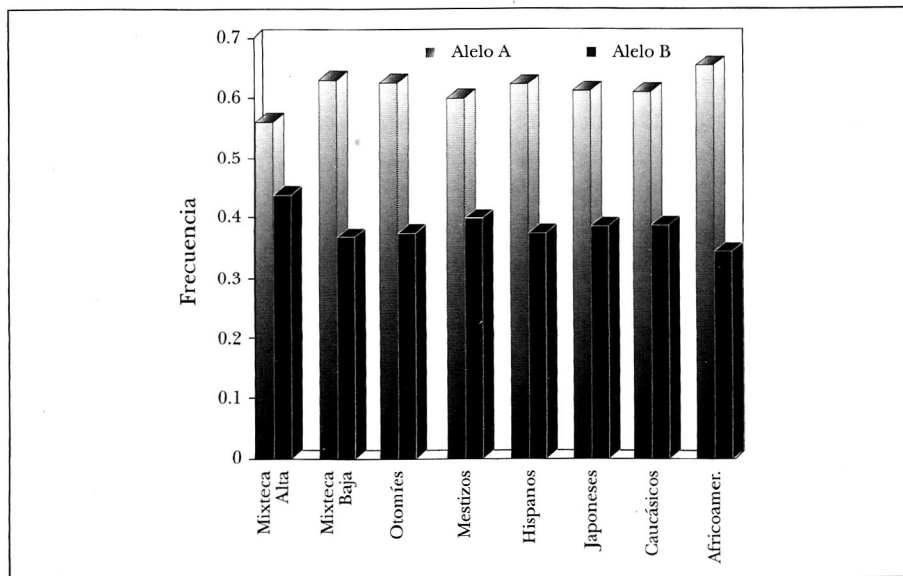


Figura 5. Frecuencia alélica del gen para el componente de grupo específico (GC) en diferentes poblaciones.

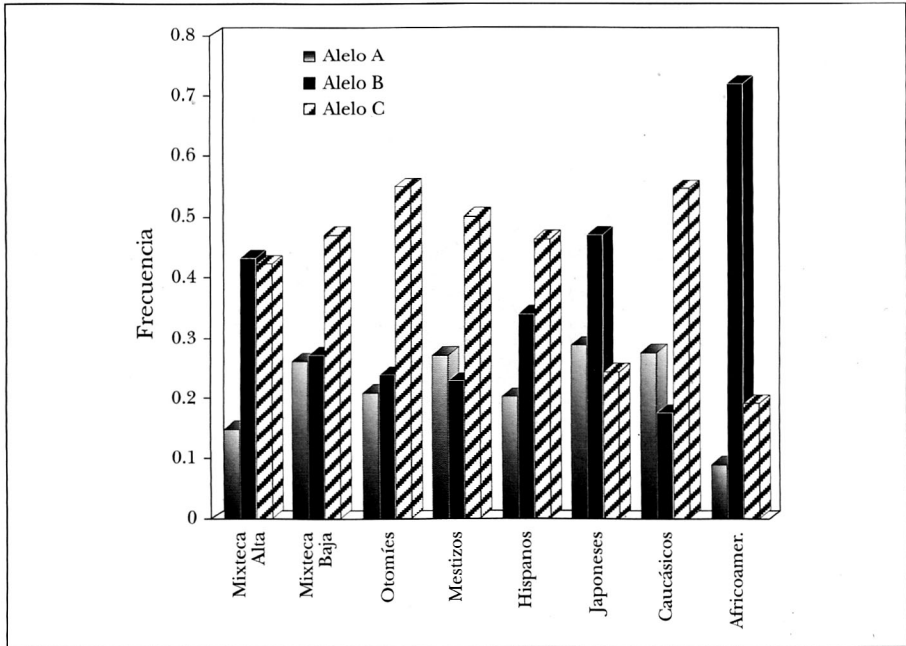


Figura 6. Frecuencia alélica del gen D7S8 en diferentes poblaciones.

Cuando nuestros resultados se compararon con los informados para poblaciones de origen japonés, caucásico, hispano y afroamericano los hallazgos más sobresalientes fueron: el alelo B del gen LDLR prevalente en la Mixteca Alta también corresponde al más frecuente en la población japonesa (figura 2), correspondencia que también existe para la baja frecuencia del alelo C del gen HBGG (figura 4) y a la mayor frecuencia del alelo B del gen GC (figura 6).

Esto corrobora y amplía los hallazgos descritos previamente por nuestro grupo (Buentello *et al.* 1999), sobre la frecuencia de los grupos sanguíneos ABO, Rh y tipos de fosfatasa ácida, que en la Mixteca Alta son similares a las de otros grupos indígenas, mientras que las frecuencias encontradas en la Mixteca Baja son semejantes a las de los mestizos mexicanos.

Las frecuencias de los marcadores tomadas en conjunto demuestran que de las poblaciones indígenas mexicanas estudiadas, las que permanecen más aisladas genéticamente corresponden a la Mix-

teca Alta y a la otomí. Éstas tienen algunas similitudes con las distribuciones génicas reportadas para las poblaciones japonesas.

REFERENCIAS

BUENTELLO, L., P. GARCÍA, R. LISKER, F. SALAMANCA Y R. PEÑALOZA

- 1999 Blood Groups and Red Acid Phosphatase Types in a Mixteca Population Resident in Mexico City, *American Journal of Human Biology*, 11: 525-529.

KEMPTER, B.

- 1992 Quick Preparation of High Molecular Weight DNA by Freezing, *Trends in Genetics*, 8: 7-8.

LISKER, RUBÉN

- 1981 *Estructura genética de la población mexicana*, Editorial Salvat, México: 50-52.

MARCUS, J.

- 1983 The Genetic Model and the Linguistic Divergence of the Otomangueans, en K. Flannery y J. Marcus (eds.), *The Cloud People*, Academic Press, Nueva York: 4-9.

PERKIN, ELMER

- 1995 *Amplitype PCR Amplification and Typing Kits*. Roche Molecular Systems.

RODD, D. A. Y P. BENTZEN

- 1989 The Statistical Analysis of Mitochondrial DNA Polymorphisms: χ^2 and the Problem of Small Samples, *Molecular Biology Evolution*, 6: 539-545.

