



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Sociales
Departamento de Antropología

Efectos de las migraciones recientes en la composición genética de la población de Santiago de Chile.

Memoria para optar al título profesional de Antropóloga Física.

Tesista: Ximena D. Leiva Jiménez
Profesor Guía: Dr. Mauricio Moraga V.
Santiago, Chile
Enero 2010.

Agradecimientos

Agradezco a todas las personas que con algún gesto hicieron posible este trabajo. A mi profesor guía, Mauricio Moraga, por sus consejos, sus críticas, orientaciones, por todo el aprendizaje, pero sobre todo, por su confianza. A Sergio Flores por las discusiones teóricas y las no tanto, por su enorme paciencia y vocación pedagógica. A Luis Flores por su disposición y recomendaciones.

A todo el personal del Banco de Sangre del Hospital San Camilo de San Felipe, por la excelente acogida y por toda la ayuda prestada durante las 7 semanas de toma de muestras. Agradezco también a Paola y Yahaira, funcionarias del Laboratorio de Genética de Poblaciones y Evolución Humana de la Universidad de Chile, por enseñarme los protocolos, por ilustrar cotidianamente la “cocinería molecular”. A la profesora Luisa Herrera, sin su colaboración esta investigación no habría visto la luz.

A Michelle de Saint Pierre por sus explicaciones, por facilitarme sus mapas y compartir sus experiencias. A Constanza De la Fuente por la ironía constructiva y las palabras de ánimo en el estrés de los días finales.

De manera muy especial quisiera agradecer a mis padres, por transmitirme el valor de la curiosidad y la autonomía, por el apoyo incondicional. A mis hermanas, por su cariño y compañía. A Elías, quien vivió conmigo todo este proceso, por creer en mí y alentarme a seguir.

INDICE

1. Introducción	3
2. Antecedentes	6
2.1 DNA mitocondrial como herramienta de estudio	6
2.1.1 <i>Características del DNA mitocondrial</i>	6
2.1.2 <i>Poblaciones y DNA mitocondrial</i>	8
2.1.3 <i>DNA mitocondrial en poblaciones chilenas</i>	12
2.2 En busca de una población control	16
2.2.1 <i>Breve paso por la Prehistoria de Chile Central</i>	17
2.2.2 <i>La constitución del mestizo</i>	22
2.2.3 <i>Industrialización y migraciones campo ciudad</i>	26
3. Problema de Investigación	31
4. Hipótesis y Objetivos	31
5. Material y Método	33
5.1 Muestra	33
5.2 Metodología	33
5.2.1 <i>Análisis estadístico</i>	39
6. Resultados	44
6.1 Frecuencias de haplogrupos mitocondriales amerindios	44
6.2 Diversidad genética	46
6.3 Diferencia entre las muestras, y diferenciación genética	47
6.4 Mutaciones puntuales informativas (haplotipos)	53
6.5 Secuencias	55
6.6 Red de haplotipos	59
6.7 Árbol filogenético	61
7. Discusión	63
8. Conclusiones	70
9. Bibliografía	72

1. Introducción

En los últimos 100 años la población de Santiago ha experimentado un crecimiento excepcional, aumentando casi 12 veces su número de habitantes entre los años 1895 y 1992. Este período tiene como fenómeno inicial la urbanización llevada a cabo en la región a inicios del siglo pasado, y que posteriormente se ve agudizada en la década de los 40' producto de la aplicación del modelo económico industrializador. Las dos situaciones mencionadas anteriormente generaron un proceso socio-demográfico caracterizado por el gran movimiento poblacional desde las provincias del país hacia la capital. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), al año 1952, un 32,3% de la población que residía en Santiago había nacido en otra región de país, y el éxodo campesino llegó a explicar casi el 50% del crecimiento de la ciudad para el período intercensal de 1940-1952 (Armijo 2000).

Tal proceso migratorio encuentra las causas que lo sustentan en la transición económico-productiva que sufre nuestra sociedad. En efecto, desde fines del siglo XIX las principales áreas urbanas comienzan a crecer dada las emergentes ofertas de empleo que se producen en el comercio, la administración y los servicios. Sin embargo, es sólo a partir de la profunda crisis económica de los años 30 que la curva migratoria hacia las grandes ciudades, y en especial hacia Santiago, alcanza su mayor nivel. Es aquí donde se expresa con mayor nitidez la reestructuración productiva de la economía, ya que bajo la acción estatal se da impulso al "desarrollismo", es decir, la revitalización de la actividad industrial en las grandes ciudades. Como es de esperar, tal fenómeno elevó la oferta de trabajo en estas áreas, lo que a su vez incrementó las expectativas de los provincianos pobres de encontrar el éxito económico en la gran ciudad. De esta manera, desde los 40 se observa una masiva migración rural-urbana de los estratos más pobres de la población, proceso que se expresa claramente en la creciente concentración (muchas veces ilegal) de la población en los márgenes de la ciudad, en la proliferación de diversas actividades económicas informales y en el crecimiento explosivo de ciudades como Santiago.

Las secuelas de estas migraciones en un ámbito social y cultural han sido estudiadas ampliamente. Por ejemplo, se ha registrado el efecto en la extensión espacial de la ciudad de Santiago, en la constitución y reproducción de la pobreza y marginalidad urbana, en los cambios que ha tenido el patrón de segregación, entre otros alcances (Munizaga 1961; Dorselaer 1962; Armijo y Caviedes 1997; Rocha et. al 2005) Sin embargo, las consecuencias de este flujo poblacional han sido poco exploradas desde un punto de vista biológico, no obstante la importancia que han tenido y que tienen las corrientes migratorias en la conformación de la población actual de Chile, y particularmente, en Santiago.

Las migraciones modifican la distribución espacial de las poblaciones, la explotación de diversos ambientes y transforman las características genéticas de los grupos humanos. Este proceso implica fuga y/o ingreso de individuos, y por lo tanto, de sus genes a la población, es decir flujo génico. El flujo génico ha condicionado en gran medida la compleja composición genética de la población de nuestro territorio a través de distintas corrientes migratorias que se han desarrollado a lo largo de la historia y que han generado una gran diversidad biológica en el tiempo y el espacio. El flujo de genes entre las poblaciones puede tener múltiples efectos sobre la diversidad genética de las mismas, constituyendo una fuente de variación de las frecuencias alélicas, minimizando las diferencias genéticas interpoblacionales o transformando el tamaño efectivo de las poblaciones (Bejarano et. al 2006). Desde esta perspectiva, el flujo génico puede ser entendido como uno de los principales factores que afectan la estructura poblacional porque determina hasta qué punto cada población local de una especie es una unidad evolutiva independiente (Slatkin, 1994). Las consecuencias de este fenómeno sobre las frecuencias alélicas dependerán, entre otras variables, del número de individuos que migran y de la diferencia inicial de las frecuencias alélicas entre ambas poblaciones previo a la migración.

Esta investigación intenta aproximarse al conocimiento de los efectos de las migraciones recientes en la composición genética de la población de Santiago, mediante el análisis de haplogrupos de DNA mitocondrial (mtDNA) en una muestra de la zona centro-sur de Santiago. Para aislar la variable migración se utilizará una población control

proveniente de la cuenca del Aconcagua, localizada también en el Valle central de Chile, y que a diferencia de la capital del país, no estuvo expuesta a este flujo migratorio de gran envergadura. Se espera que a través del estudio de las variaciones en la composición genética que ha experimentado Santiago en una escala temporal reciente, basado en un análisis diacrónico, se realice una contribución al conocimiento de los fenómenos microevolutivos que configuran nuestra población.

2. Antecedentes

2.1 DNA mitocondrial como herramienta de estudio

2.1.1 Características del DNA mitocondrial

La mitocondria es un organelo celular semi-autónomo de probable origen endosimbiótico a partir de la fusión de un organismo procariota capaz de obtener energía de los nutrientes orgánicos empleando el oxígeno molecular, con otra célula procariota grande, o eucariota primitiva (Margulis y Bermudes 1985). Sosteniendo esta teoría ampliamente aceptada se encuentran las características singulares de la membrana mitocondrial y la existencia de su propio sistema genético compuesto de DNA mitocondrial que tiene la facultad de auto-replicación. A pesar de que la mayoría de los genes mitocondriales han sido transferidos al núcleo celular en el curso de la evolución, este DNA codifica para una parte esencial de proteínas presentes en la mitocondria.

El DNA mitocondrial humano es una molécula circular de doble hebra, cerrada, presente en una gran cantidad de copias (de 1000 a 10000) por célula. Su secuencia de 16.569 pares de bases de largo, se conoce completamente desde 1981 (Anderson et al 1981). En el genoma mitocondrial se pueden distinguir dos regiones: una zona codificante larga, responsable de la producción de varias moléculas biológicas involucradas en el proceso de obtención de energía en la célula, y un fragmento más pequeño, de 1,2 Kpb, conocido como región de control. La primera zona, que representa más de un 90% de todo el genoma mitocondrial, codifica para 13 subunidades del sistema de fosforilación oxidativa, 2 RNAs ribosomales (12s y 16s) y 22 RNAs de transferencia. La región de control, que corresponde a un sector no codificante, contiene los promotores de la transcripción y los elementos reguladores de la expresión génica. Esta zona ha mostrado ser altamente polimórfica y alberga tres regiones hipervariables (HV), HV1, HV2 y HV3; cercando el origen de la replicación de la cadena H. La tasa de mutación de esta región es mayor que en cualquier otra de la secuencia, y es donde se han centrado la mayor parte de los estudios evolutivos (Rocco et. al 2002; Pakendorf y Stoneking 2005).

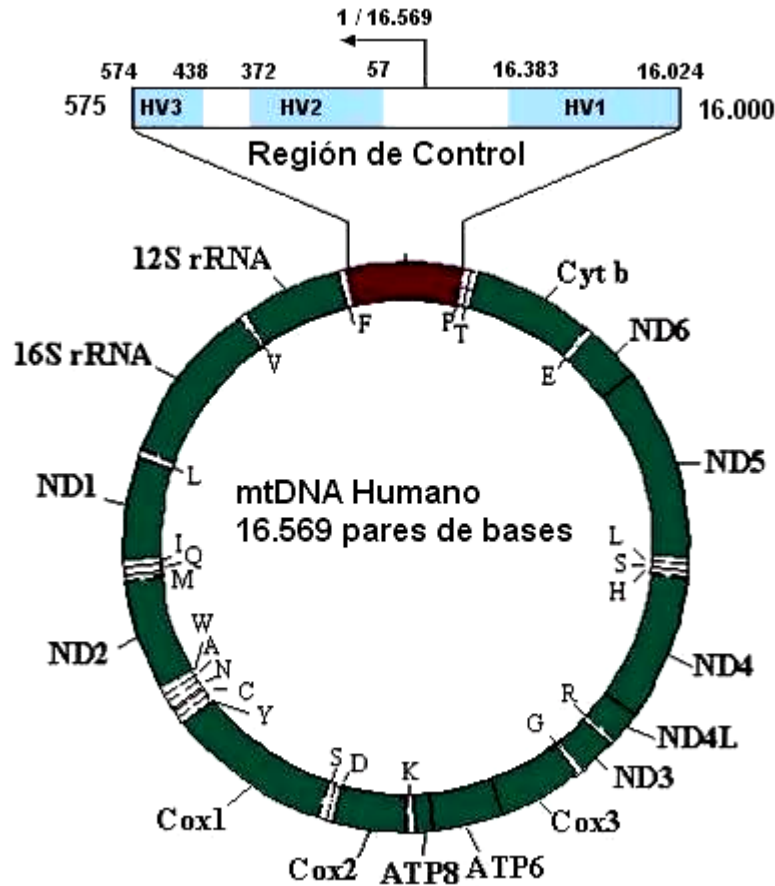


Figura 1: Esquema del mtDNA, con los genes de la región codificante, y detalle de la región de control.

Como mencionamos en párrafos anteriores, el citoplasma de cada célula contiene un elevado número de mitocondrias, y en cada una de ellas podemos encontrar varias moléculas de mtDNA (Robin y Wong 1988). Esta característica, sumada a que su forma circular lo hace menos susceptible a la degradación derivada de la actividad de las exonucleasas (Parson et. al 1998), aumenta la probabilidad de obtener mtDNA de muestras biológicas degradadas, o luego de largos períodos de almacenamiento.

Puesto que el mtDNA es predominantemente transmitido por el citoplasma de los óvulos, se considera que éste es heredado por rama materna (Giles et. al 1980). Además, su recombinación es de marginal a nula (ver discusión en Kraysberg et. al 2004), por lo que su evolución está determinada por la acumulación secuencial de las mutaciones ocurridas a lo largo de la radiación de linajes maternos. Este modo de herencia permite la reconstrucción de la historia evolutiva de las poblaciones sin la complejidad recurrente de

la recombinación biparental (Howell 1999). Por último, el mtDNA presenta, en promedio, una alta tasa de mutación (5 a 10 veces mayor que el DNA nuclear), probablemente debido a la ausencia de un sistema de reparación, de histonas protectoras y al hecho de estar expuesto continuamente a los efectos mutagénicos de los radicales de oxígeno generados en la fosforilación oxidativa (Richter et. al 1988). Sumada a su alta tasa de mutación, el mtDNA también presenta una elevada tasa de fijación (probabilidad de que una mutación nueva sea fijada en la población), debido al probable efecto cuello de botella durante el desarrollo que favorece una rápida segregación de alelos y a la relativamente rápida deriva génica en la población general (Wallace 1994), y por lo tanto permite diferenciar dos poblaciones que pueden haber divergido por azar en un tiempo evolutivo breve.

En síntesis, el alto número de copias, su modo de herencia y la elevada tasa de sustitución hacen del DNA mitocondrial un marcador ideal para estudios de afinidades poblacionales y movimientos migratorios.

2.1.2 Poblaciones y DNA mitocondrial

El mtDNA, como marcador molecular, ha sido muy utilizado en la caracterización y estudio de la diferenciación de poblaciones; y para intentar dilucidar cuestiones asociadas a los movimientos inter e intra-continental de los grupos humanos a través de la historia, básicamente por las ventajas revisadas previamente. Estas investigaciones se basan en la presencia de polimorfismos en el DNA mitocondrial. Tales variaciones fueron investigadas inicialmente mediante diferencias de fragmentos digeridos con enzimas de restricción, y su análisis reveló la existencia de haplogrupos que se registraban con mayor frecuencia en determinados grupos étnicos, constituyéndose como marcadores poblacionales. A pesar de la alta variabilidad observada en los grupos humanos, un análisis genético de los distintos haplogrupos mostró la presencia de cambios compartidos por la mayoría de los integrantes de una clada determinada. Las variantes ubicadas en la base de estas cladas se reconocen como los linajes fundadores, acuñándose el término de *haplogrupo* para referirse al conjunto de linajes (o haplotipos) que por compartir uno o más polimorfismos característicos agrupan dentro de una misma clada (Vigilant et. al 1991). La mayoría de los haplogrupos ha mostrado ser continente

específico, y las observaciones con respecto a la distribución que presentan contribuyen a comprender los procesos migratorios que han dado forma a las poblaciones humanas.

Uno de los ejemplos más notables del uso de este marcador molecular para la reconstrucción de la historia evolutiva humana ha sido el análisis de polimorfismos del mtDNA para contrastar las hipótesis acerca del origen del hombre anatómicamente moderno. La evaluación de la variación de mtDNAs en diversas poblaciones del mundo, indica que todos los genomas humanos contemporáneos convergen en un linaje ancestral africano, hace unos 200.000 años atrás, período que coincide con el origen de los humanos anatómicamente modernos en el mismo continente, y la subsecuente migración hacia Eurasia (Cann et. al 1987; Vigilant et. al 1991). La clasificación actual de los linajes de mtDNA reconoce el Haplogrupo L0, de origen Africano, como la ramificación más antigua del árbol de mtDNA (Mishmar et. al 2003). Además del L0 se han descrito como originarios en África los haplogrupos L1, L2, L3, L4, L5 y L6. Del haplogrupo L3 han derivado en el este africano el haplogrupo L4 y dos grandes grupos, M y N, que con la salida de África del hombre moderno, han dado origen a los linajes del mtDNA presente en Europa, Asia y América.

Para el caso de nuestro territorio, una de las mayores corrientes migratorias ha sido la que pobló al continente americano, y el uso del mtDNA ha ayudado a nutrir de datos a las teorías que intentan explicar dicho problema. En la caracterización de las poblaciones aborígenes de América, todos los polimorfismos estudiados mediante el uso de enzimas de restricción agrupan a los individuos en cuatro grupos o haplogrupos denominados A, B, C y D. El haplogrupo A se define en función de la ganancia de un sitio para la enzima Hae III en la posición 663; el haplogrupo B por una deleción de 9 pb en la región intergénica COII/tRNA^{Lys}; el haplogrupo C por la pérdida de un sitio para la enzima Hinc II en la posición 13259, y finalmente el haplogrupo D por la pérdida de un sitio para la enzima Alu I en la posición 5178 (Torrioni et. al 1993).

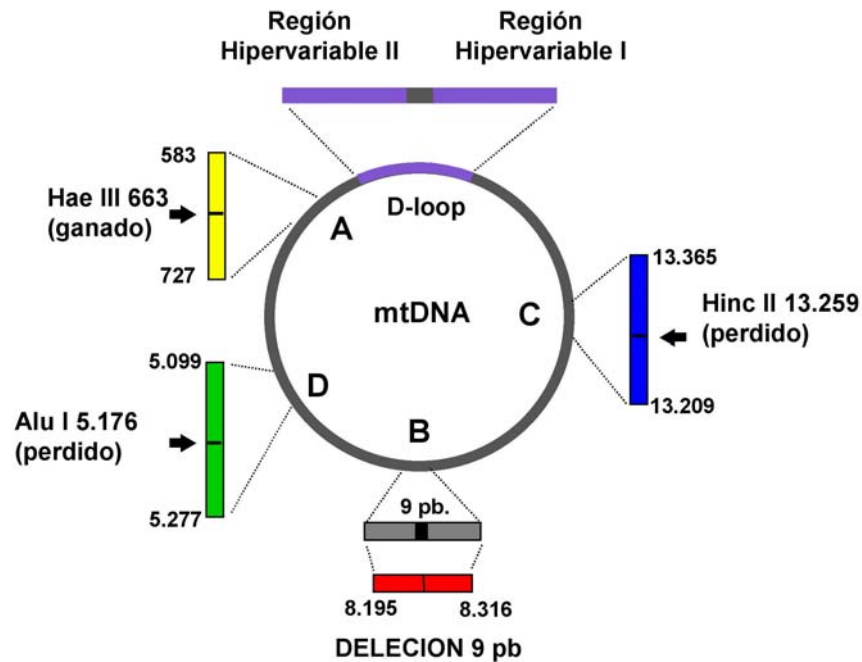
El desarrollo de la tecnología de secuenciación ocurrido durante los últimos años, aplicada primero sólo en la región de control y luego a todo el genoma, ha permitido mayor resolución en la caracterización de los haplogrupos mitocondriales, ayudando de esta forma a una mejor comprensión de la variabilidad y las relaciones entre los haplotipos contenidos dentro de estos grandes linajes. A los inicialmente conocidos

haplogrupos A-D, especificados ahora como A2, B2, C1 y D1, se ha agregado un quinto linaje fundador, conocido como X2a (Achilli et. al 2008). No obstante este último haplogrupo se encuentra restringido a algunas poblaciones amerindias de Norte América, los otros cuatro presentan una amplia distribución a lo largo del continente. Además, todos ellos son compartidos con poblaciones asiáticas, confirmando la idea de un origen asiático para los individuos que poblaron América (Schurr et. al 1990; Torroni et. al 1993). La fecha de ingreso al continente de estas poblaciones desde Siberia por el paso de Beringia, continúa siendo un tema controversial, y depende en gran medida de las tasas de mutación que se asuman para la región mitocondrial en estudio, y de los métodos de reconstrucción de relaciones entre los individuos.

Los primeros estudios basados en data molecular mitocondrial determinaron un amplio rango temporal para el ingreso de poblaciones siberianas, con fechas entre el 11000 al 40000 BP (Forster et. al. 1996), aunque las estimaciones más recientes oscilan entre el 15000 y 20000 BP (Schurr et. al. 2004; Kemp et. al. 2007; Tamm et. al. 2007). Información paleoclimática apoya la idea de que el paso por Beringia estuvo disponible desde mucho antes, por lo que es muy probable que los ancestros de los nativos americanos poblaron Beringia, pero se mantuvieron aislados por barreras ecológicas previo ingreso al continente (Modelo de Incubación en Beringia, Tamm et. al 2007). En este período, y a partir de haplogrupos compartidos con poblaciones asiáticas que fueron acumulando mutaciones específicas, se generaron los linajes fundadores exclusivos de los nuevos colonizadores, que luego se dispersaron rápidamente a lo largo de América, por rutas costeras e interiores (Tamm et. al 2007).

Recorriendo el continente americano, la distribución de frecuencias de los haplogrupos fundadores varía considerablemente, observándose una alta frecuencia del haplogrupo A en América del Norte, que disminuye progresivamente hacia el sur. Por otra parte, los haplogrupos C y D aumentan en la misma dirección, siendo los únicos presentes en poblaciones aborígenes del extremo sur americano (Moraga et. al 2000; Rocco et. al 2002). El haplogrupo B muestra frecuencias significativas en la región sur-occidental de Norteamérica, como también en algunas regiones de Centro América y del Altiplano Andino (Foster et. al. 1996; Rocco et. al. 2002; Fagundes et. al. 2008). Aunque los haplogrupos A-D generalmente se encuentran juntos en una misma población, muchos grupos han perdido alguno de ellos producto del efecto fundador y la deriva génica,

Figura 2. Ubicación de sitios polimórficos que caracterizan a los haplogrupos A, B C y D.



factores estocásticos que han jugado un rol fundamental en la extinción y fijación de distintos haplogrupos de mtDNA en poblaciones nativas (Schurr 2004).

La distribución de los haplogrupos probablemente refleja patrones tempranos de poblamiento, así como también la subsecuente diversificación genética de las poblaciones en ciertas regiones geográficas debido a fenómenos demográficos más recientes. De hecho, el patrón de variación observada en mtDNAs nativos americanos sugiere una rápida migración seguida de un proceso de diferenciación a largo plazo de las poblaciones locales, acompañado del desarrollo regional de haplotipos dentro de los haplogrupos fundadores (Mulligan et. al 2008; Achilli et. al 2008).

2.1.3 DNA mitocondrial en poblaciones chilenas

En particular en nuestro país, los estudios de mtDNA han tenido el objetivo de caracterizar a través de sus haplogrupos distintivos a las poblaciones que habitaron y que habitan las distintas regiones de Chile, y reflejan el origen diferencial de la estructura genética en las poblaciones de nuestro país, con haplogrupos mayoritariamente amerindios por el lado materno. Esto es producto de la mezcla de hombres europeos con mujeres indígenas, dinámica que caracterizó el período de la conquista y colonia (Thayer 1919; Moraga et. al 2004). Lo anterior se refleja en que, para todos los estudios realizados en poblaciones chilenas, más del 80% de los individuos agrupa dentro de alguno de los 4 haplogrupos amerindios A, B, C o D, que van presentando diferentes proporciones en las zonas del país.

En términos generales, la distribución de haplogrupos de mtDNA muestra un gradiente latitudinal a lo largo del territorio (ver Figura 2). Mientras en aymaras y atacameños el haplogrupo B alcanza una frecuencia del 64%, el mismo se encuentra ausente en los yamanas. A su vez, los haplogrupos C y D aumentan su frecuencia de norte a sur, alcanzando su máxima representación entre los yamanas (Moraga et. al 2004). Para el caso de Santiago, que se trata de una población mixta, y en un contexto urbano, las proporciones se encuentran en un punto intermedio. Sus altas frecuencias de los haplogrupos C y D la vinculan, en términos de distancia, a las poblaciones aborígenes del sur de Chile, mientras que la frecuencia observada para el haplogrupo A la agrupa con aymaras y atacameños (Rocco et. al 2002). Frente a este panorama, algunos investigadores han propuesto que la fuerte inmigración en las últimas décadas de individuos desde áreas rurales del sur de Chile, relacionadas con los procesos de urbanización e industrialización, puede estar sobre-estimando la componente indígena (particularmente mapuche) de la población de Santiago (Rothhammer y Cruz-Coke 1977, Rocco et. al 2002).

Las investigaciones que utilizan la metodología basada en el análisis de secuencias son más escasas en nuestro país. De todas maneras, la región de control, y principalmente HV1, ha sido secuenciada en poblaciones indígenas, actuales y extintas, del norte y sur de Chile, en estudios que han permitido reconocer algunas sustituciones asociadas a los haplogrupos americanos clásicos, y relacionarlas con ciertas áreas o grupos poblacionales. Por ejemplo, Moraga et. al. (2005) identificaron 43 sitios

polimórficos en HV1, para población prehistórica del Norte Grande de distintos períodos culturales. De esta manera, los individuos de haplogrupo A presentaban las mutaciones características C16290T, y G16319A, además de C16111T y C16362T; y la gran mayoría de los individuos de haplogrupo B exhibían las transiciones T16189C y T16217C. A pesar de la baja frecuencia de los haplogrupos C y D, se pudieron identificar las mutaciones T16298C y C16327T, ambas asociadas al haplogrupo C; y T16325C, característicamente asociada al haplogrupo D. Se hallaron también otras mutaciones, C16223T, T16126C, C16270T y T16311C. Estas dos última no se encontraron en grupos indígenas contemporáneos de la zona, pero se ha registrado su presencia (aunque en frecuencias muy bajas) en individuos del sur de Chile.

Con respecto al extremo sur del país, la caracterización de los linajes fundadores tanto en restos esqueléticos como en población indígena actual ha intentado afinar las relaciones entre los haplogrupos C y D, que en la zona tendieron a fijarse por acción de la deriva génica desde el poblamiento temprano, y también del haplogrupo B, que tiene una alta frecuencia en población mapuche, y ha mostrado estar presente en la población de la Patagonia (García et. al 2006), y que puede estar revelando movimientos poblacionales más tardíos. Moraga et. al (2009), y De Saint Pierre et. al (2009) han identificado la presencia del haplotipo D4h3 (definido por las mutaciones A16241G y C16342T) en poblaciones extintas y actuales del extremo sur del continente, además de algunas sustituciones más bien específicas para este territorio, como es el caso de la transición C16187T asociada al haplogrupo D, muy común en grupos del extremo sur de Chile y Argentina, pero ausente en el resto de América.

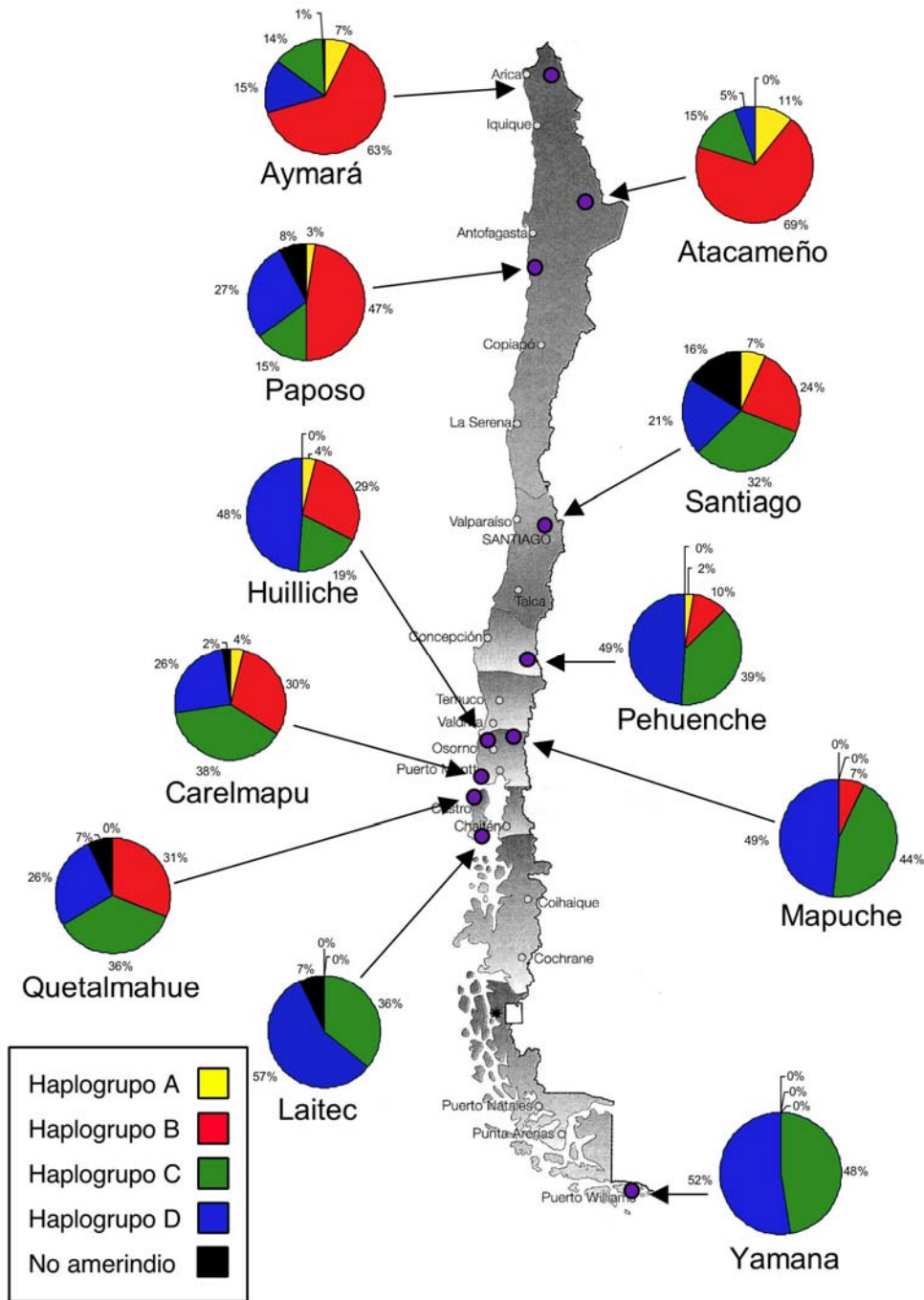


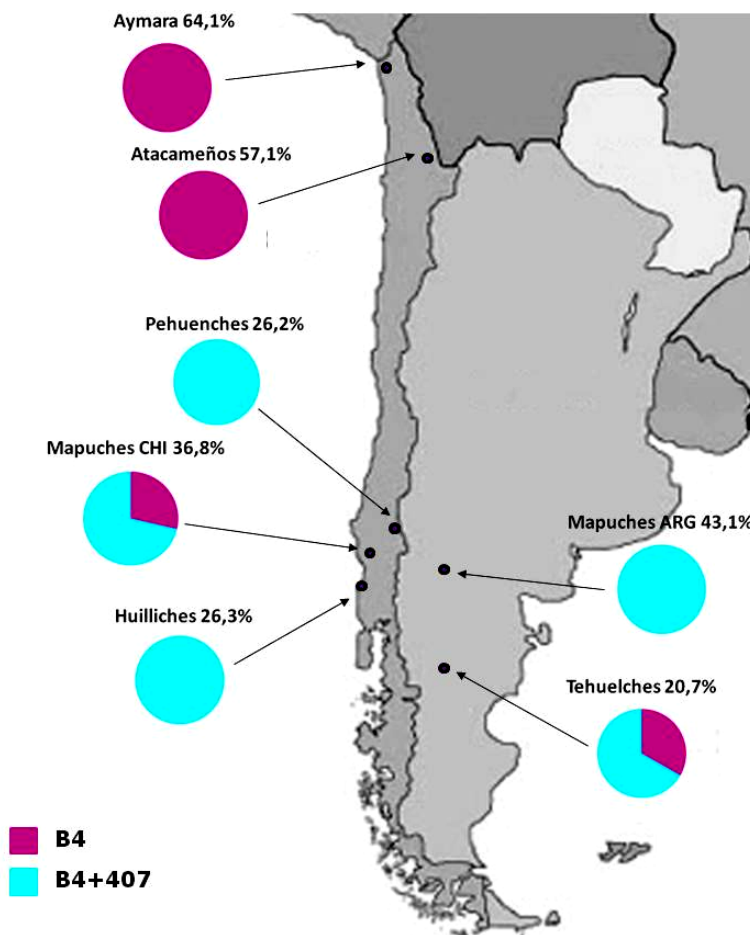
Figura 3. Distribución de los haplogrupos A, B, C y D en el territorio chileno.

Recientemente, otras dos mutaciones han sido registradas con alta frecuencia en el sur del país. La primera de ellas corresponde a una transición (A-G) que se encuentra asociada al haplogrupo B, en el sitio 470 del mtDNA. El haplotipo definido por esa

transición está ausente entre indígenas del norte (figura 4), aunque se carece de datos para poblaciones de la zona central y del extremo sur de Chile, que permitan aclarar un aumento progresivo de su frecuencia en el territorio.

De un modo similar, la mutación C258T, asociada al haplogrupo C, ha sido caracterizada como un polimorfismo propio del sur del continente, con una distribución gradual poco clara. También se encuentra ausente en el extremo norte del país, y su mayor representación se da entre población indígena del centro-sur de Chile y Argentina (De Saint Pierre, com.pers).

Figura 4 Mapa de Chile-Argentina, graficando la distribución y frecuencia de la mutación en el sitio 470 del mtDNA. Los porcentajes indican la fracción de la población que corresponden al haplogrupo B en las grupos poblacionales indicados, haplogrupo al que se encuentra asociada la mutación. Los datos fueron facilitados por De Saint Pierre, M.



2.2 En busca de una población control

Como se señaló en un comienzo, el fenómeno de migración campo-ciudad favoreció principalmente, en términos de destino de los inmigrantes, a Santiago. Por lo tanto, la población de los valles centrales que hasta fines del siglo XIX había sufrido corrientes migratorias en un grado similar, probablemente experimentó un proceso de diferenciación producto de la gran cantidad de individuos que se trasladaron desde diversas regiones del país hacia el Valle del Mapocho. Para intentar conocer los efectos de esta de inmigración en Santiago, es necesario, por un lado, caracterizar a la población que reside actualmente en la ciudad, particularmente en aquellos lugares donde se estima mayor intensidad de inmigración, muestreando en búsqueda cualquier ámbito de interés, en este caso, la frecuencia de haplogrupos mitocondriales. En cambio, la caracterización de la población de Santiago a fines del siglo XIX por medio de un muestreo representativo reviste varios problemas, y por ahora sólo podemos acercarnos a su conocimiento de manera indirecta.

La naturaleza del ámbito que deseamos reconstruir definirá cuál es la estrategia indirecta más adecuada. Así, por ejemplo, los estudios sociales y demográficos recurren a documentos escritos, informes, censos y archivos parroquiales. Una manera directa de conocer aspectos genéticos de la población de inicios del auge urbano es tipificar uno o varios alelos desde muestras biológicas conservadas de ese período, como por ejemplo, restos óseos. Una manera indirecta para conocer la distribución de las variantes de la población pasada es tipificar el alelo en cuestión a partir de una población control, asumiendo ciertos supuestos de igualdad o de continuidad con respecto a la población de referencia.

En el caso particular de nuestro estudio, la población control debiera pertenecer a la misma zona geográfica, y compartir la mayoría de los aspectos particulares demográficos y de constitución poblacional que caracterizan a Santiago. Hemos escogido para esto a la población del valle de Aconcagua (Provincia de San Felipe de Aconcagua, y Los Andes), ubicada aproximadamente a 100-150 km al noreste de Santiago, también en la Zona Central de Chile (Figura 5). La revisión de los procesos de configuración de distintos componentes étnicos que llegaron a conformar el sustrato poblacional común que

asumimos, desde tiempos tempranos hasta épocas industriales, ayudará a comprender esa elección.



Figura 5. Ubicación del área de estudio (rojo), y la población considerada como control (azul), ambas en la zona central de Chile.

2.2.1 Breve paso por la Prehistoria de Chile Central

La compleja composición genética de la población chilena se ha originado principalmente de la mezcla de indígenas que habitaban de manera diferencial el territorio, con los conquistadores hispanos que arribaron en el siglo XVI. Estos se concentraron fundamentalmente en el Valle Central, imponiendo en el área una mayoría sobre los nativos precolombinos, que se estima habrían poblado la zona muchísimo antes, al menos unos 10000 años atrás. Los grupos humanos tempranos que habitaron el

sector no llegaron a generar estructuras organizativas, económicas y arquitectónicas tan diferenciadas, por lo que la región Central de Chile ha sido generalmente considerada como un área marginal en relación a los desarrollos más complejos de las áreas nortinas (Núñez, 1989). Sin embargo, existen múltiples evidencias del desarrollo de una cultura propia en función de las necesidades de optimización de los recursos y de aprovechamiento del medio, elementos que han ido generando un panorama de diversidad en el tiempo y el espacio. En el conocimiento de estos primeros pobladores y la reconstrucción de sus sociedades, el patrimonio arqueológico se vuelve fundamental, debido a los escasos testimonios escritos que dejaron los invasores europeos y al rápido proceso de desestructuración y abandono que sufrieron sus modos de vida tradicionales (Pavlovic et. al 2003).

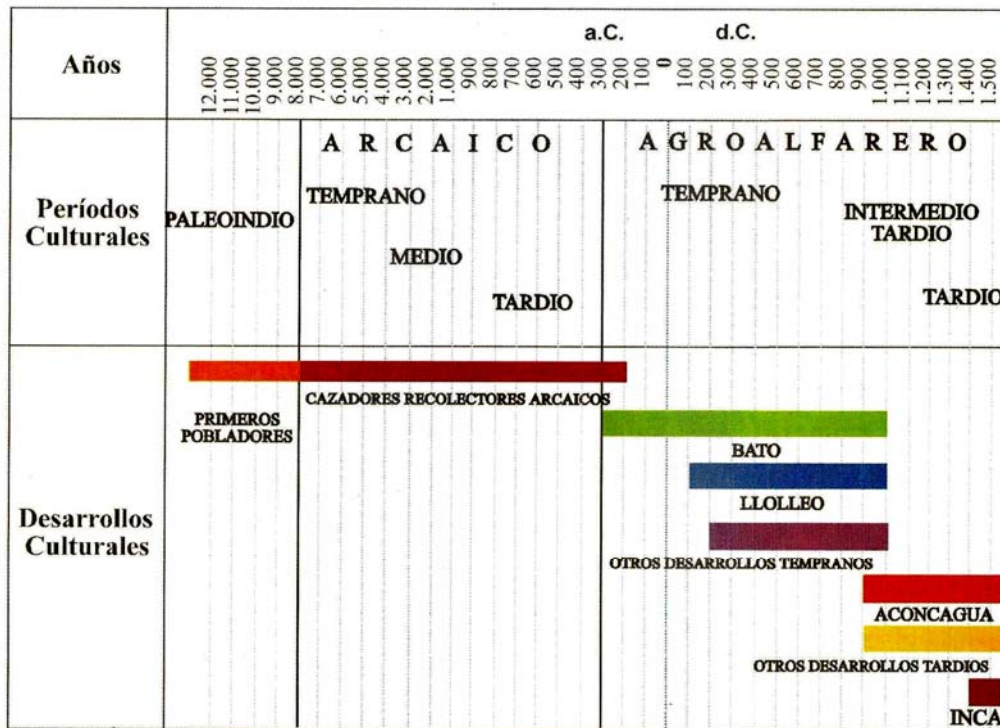
La ocupación más temprana de Chile Central se remonta a los 9000 AC, datación que corresponde al sitio de Tagua-Tagua¹ (Cornejo et. al 1998), ubicado en San Vicente de Tagua-Tagua, valle del Cachapoal, al sur de Santiago. Aquí se ha constatado la asociación de artefactos líticos y óseos, junto a restos de grandes herbívoros. Hoy se tiene conocimiento de que las poblaciones que generaron este tipo de contextos, denominados paleoindios, correspondían a cazadores y recolectores organizados en grupos familiares pequeños y con alta movilidad, que recorrieron un territorio diferente al actual, puesto que el clima predominantemente más frío y lluvioso, favorecía la extensión de bosques, praderas y grandes lagos en el valle longitudinal. Este hallazgo marca el inicio de una larga secuencia temporal y cultural en Chile Central que si bien aún no es del todo conocida ni mucho menos aclarada para cada una de las localidades, cuenta con una periodificación general bastante aceptada (Sánchez y Massone 1995; Pavlovic et. al 2003).

Los momentos finales del Paleoindio coinciden con las nuevas condiciones ambientales generadas en el holoceno, y que jugaron un papel importante en la diferenciación e identificación cultural de los grupos poblacionales. De todas formas, la transición hacia el Arcaico en la zona Central sigue siendo problemática, sobre todo por que es muy posible que las últimas ocupaciones paleoindias sean sincrónicas con las

¹ Sitio fechado en 10230 a 9060 años AC, 9880 a 8960 años AC y 9060 a 9530 años AC para los niveles más tardíos del Paleoindio (Cornejo et. al. 1998)

primeras arcaicas, principalmente en ambientes pre-cordilleranos (Para revisar una propuesta de periodificación del Arcaico en la zona central de Chile: Cornejo et. al 1998).

Figura 6. Secuencia cronológica y Cultural de Chile Central (Tomada de Pavlovic et. al 2003)



En este nuevo período cultural, el Arcaico, que abarcó más de 7 milenios, las poblaciones comienzan a utilizar nuevos recursos ambientales (como la costa, en Punta Curaumilla), y a especializar sus funciones en conjunto con una reorientación económica. La marcada estacionalidad anual que caracteriza a Chile Central fue facilitando desde tiempos tempranos el uso alternado de distintos pisos altitudinales, y con esto, el contacto con la vertiente trasandina (Falabella 1994).

Hacia finales del 1000 AC se registran las primeras evidencias del cultivo de plantas en la zona. Paralelo a este evento, surge un tipo de producción artesanal que requería manejar complejas tecnologías, y que funcionará como un factor identitario entre los distintos grupos que ocupan los valles del centro de Chile: la alfarería. Ambos elementos serían clave en el progresivo paso hacia la producción de alimentos y a la reducción de la movilidad (Cornejo 2008). Con respecto a este último punto, es importante mencionar que estudios paleoclimáticos realizados en valle del Aconcagua y del Mapocho demuestran

que el clima de los últimos 1000 años en la zona ha sido semejante al actual, caracterizado por la alternancia de ciclos húmedos y secos. Este importante sistema de ciclos cortos, en los que incide de manera significativa la corriente marítima de El Niño, es básico para entender la dinámica del asentamiento precolombino, basado en la ocupación de sitios que periódicamente debieron ser abandonados en ocasiones por inundación y en otras por sequía, a lo largo de toda la secuencia cultural (Falabella y Stehberg 1989).

Resulta interesante consignar que desde el período Agroalfarero Temprano existía en los valles de la zona central de Chile una importante variabilidad en los sistemas culturales. Sin dejar de lado a poblaciones de cazadores-recolectores de tradición arcaica que se mantuvieron hasta épocas bastante tardías en el territorio, encontramos comunidades que evidencian fuertes vinculaciones con poblaciones del Norte Chico y del Noroeste Argentino, con especialización principalmente costera que se iría ampliando hacia el interior e incluso hacia zonas pre-cordilleranas, reconocidas en su conjunto como pertenecientes a la Tradición Bato. A su vez, otros grupos desarrollaban características completamente locales, con una amplia distribución espacial en costas y valles de Aconcagua, Maipo y Cachapoal (Pavlovic et. al 2003). Presentaban un conjunto material, caracterizado por alfarería zoomorfas y generalmente monocroma o rojo sobre café, probablemente más normada que los grupos contemporáneos; además de prácticas recurrentemente asociadas (patrón de funebria, adornos corporales, orientación económica) y elementos diferenciables de otras expresiones de este período, y se les ha denominado Complejo Cultural Llolleo (Sanhueza y Falabella 2009). Es muy probable que, debido a que todas estas tradiciones se desenvolvían simultáneamente en el tiempo y en el espacio, desarrollaran una importante relación de intercambio cultural. Puesto que Chile Central corresponde a una zona intermedia que a lo largo de su historia ha propiciado la interacción con grupos de los valles transversales del norte semiárido, con el noroeste y centro-oeste argentino y con la zona sur de Chile, es muy probable que este esquema sea una simplificación de la realidad social existente.

Hacia el 900-1000 de nuestra era, y aún cuando los valles de Chile Central eran habitados por grupos del período alfarero temprano, se reconocen significativos cambios culturales en la región. Los orígenes o causas, locales o foráneos, de estos cambios aún no están claros, pero los grupos que portaban esta nueva tradición se extendieron rápidamente entre los ríos Aconcagua y Cachapoal, con una cobertura regional más bien

homogénea (Sánchez y Massone 1995). Su población, más numerosa y organizada bajo alianzas de parentesco, se ubicó en la costa, en los grandes valles de la depresión intermedia y en los cajones cordilleranos, centrandó su subsistencia en la producción agrícola, con especializaciones en determinados recursos de acuerdo a la ubicación particular de los asentamientos (Durán y Planella, 1989). La sociedad mejor conocida para este período se ha denominado Cultura Aconcagua.

Una de las pautas de comportamiento más innovadoras de la Cultura Aconcagua corresponde a las grandes concentraciones de tumbas construidas como montículos o túmulos, especialmente en los valles del interior, que indican un fuerte nexo de dicha población en términos socioculturales. En este sentido, se desarrollaba un proceso de auto-reconocimiento como miembros de una misma sociedad o etnia expresado por la existencia de una serie de símbolos que representaban elementos de identidad grupal (como ejemplo el símbolo del trinacrio), aunque sin una unidad política muy extendida (Thomas y Massone 1994).

Con posterioridad a su período de formación, esta sociedad tuvo un desarrollo más bien autónomo, sin que sean muy evidentes relaciones interculturales marcadas con otros pueblos de los territorios adyacentes. Al respecto, es importante destacar que se reconocen dos grupos, uno asentado en la cuenca del Aconcagua y otro localizado en las cuencas del Mapocho y Maipo (Falabella 1994). Si bien ambos se reconocían como pertenecientes a la misma cultura, y compartían patrones característicos (lengua, dieta, ciertos elementos de la alfarería), el primero de ellos presenta mayor heterogeneidad² frente a un desarrollo relativamente más homogéneo del segundo (Sánchez 2000). Este esfuerzo por diferenciarse puede ser explicado, en parte, por la ubicación de las poblaciones. El valle de Aconcagua presenta gran proximidad a las poblaciones agrícolas ganaderas de los valles transversales más nortinos, así como una gran cantidad de pasos cordilleranos, constituyéndose como una importante área de articulación cultural. La segunda zona, representada por el valle del Mapocho, evidencia una gran unidad estilística y de filiación étnica gravitante.

² Hasta el momento se han establecido dos situaciones culturales al interior de la cuenca del río Aconcagua. Una de ellas estaría representada en el valle del río Putaendo, en contacto con grupos más bien nortinos; y otra en la cuenca de San Felipe y los Andes, con poblaciones que evidenciarían claros contactos con los grupos Aconcagua de la cuenca de Santiago (Sánchez 2000; Pavlovic et. al 2003)

La aparente autonomía del desarrollo cultural en Chile Central tendría, durante las primeras décadas del siglo XV, un cambio rotundo, producto de la incorporación de este territorio al Tawantinsuyu, el singular estado formado por los Inkas, que con su carácter expansivo se extendía desde Colombia hasta los valles centrales de Chile.

De acuerdo a la arquitectura, caracterizada por una extensa red vial, tambos, centros administrativos, fortalezas, santuarios de altura, entre otros elementos, se observa en la zona una fuerte presencia del imperio, pero discontinua, ya que el Inka se instaló sólo en ciertos segmentos del territorio, vinculado a intereses muy delimitados, manteniéndose en la mayoría de los casos separado espacialmente de los asentamientos de la cultura local Aconcagua. Las evidencias materiales tampoco nos permiten hablar de una conquista militar y ocupación total del territorio. Al parecer, los cuzqueños aprovecharon la presencia previa de los Diaguitas en el valle, que se comportaron como sus aliados a partir de una conquista previa, para acceder a la zona. Por lo tanto, estas poblaciones del Norte Chico habrían sido las encargadas del trabajo de ocupación y administración. De la mano de estas poblaciones, y con una activa participación de poblaciones del Noroeste Argentino (La Rioja, San Juan y Mendoza), se amplían las redes de interacción y se reorganiza la red de relaciones en función de la integración de los grupos locales a la institucionalidad del imperio, donde priman las denominadas conductas ceremoniales de eficacia simbólica (Sánchez 2004).

2.2.2 La constitución del mestizo

Durante el siglo XVI, en los valles de Aconcagua y Mapocho habitaba una población local de indígenas agricultores con asentamiento permanente, un pequeño número de cazadores recolectores cordilleranos estacionales, así como colonias de mitimaes, probablemente provenientes desde el norte semiárido vinculadas a los intereses del Inka en los valles. Es posible también, que por estos territorios transitaran familias de grupos indígenas “vecinos”, incluso del otro lado de la cordillera, principalmente de huarpes de Cuyo. Por lo tanto, ambos valles se caracterizaban por ser espacios pluriétnicos y multiculturales, que poseían una base cultural y lingüística común, reflejada en el uso de la lengua mapudungun (Farga 1995).

Con la llegada de los conquistadores hispanos a mediados del siglo XVI, y la rápida ocupación del territorio por parte de las huestes europeas, la zona habría visto surgir la institucionalidad colonial y al mismo tiempo, desaparecer su población originaria producto del violento choque físico y cultural. De todas formas, el estudio pormenorizado de la disminución o aumento de ciertos grupos se vuelve en extremo complejo, pues no se cuenta con recuentos precisos para este período, y dependiendo del observador, las tendencias a la sub o sobre estimación de la cantidad de individuos que confluían en el territorio se vuelve un hecho bastante común. Las discrepancias registradas entre los cronistas pueden deberse, entre otros factores, a lo impreciso de la delimitación geográfica, a la diversidad étnica en la zona, y a los constantes movimientos de las poblaciones indígenas, que quedaron relegadas a las posiciones marginales de la nueva ciudad trazada, o simplemente fuera de ésta, y por lo tanto, fuera de los registros de cronistas, de la Iglesia y de las autoridades (Cavieres 1999).

Tabla 1. Estimación de población indígena en Aconcagua y Santiago, por distintos cronistas³.

Año	Cronista	Santiago/Aconcagua	Estimación población indígena
1558	Jerónimo de Vivar	Aconcagua	25.000
1580	Mariño de Lovera	Aconcagua	50.000
1594	Olavarría	Aconcagua	60.000
1646	Ovalle	Aconcagua	50.000
1570	Juan López de Velasco	Santiago	70.000
1610	Antonio Vásquez Espinoza	Santiago	30.000
1717	Hernán Machado	Santiago	10.000

Durante las primeras décadas de la ocupación europea en la región central de Chile, la encomienda proveyó adecuadamente la fuerza de trabajo, primero para los lavaderos de oro y luego para la agricultura, actividad económica que se volvería preponderante en la zona. Sin embargo, la reducción de la población indígena producto de las nuevas enfermedades, la explotación y la guerra, agotó rápidamente la fuente de mano de obra (Bauer 1994). La reducción poblacional de Chile central llevó a buscar nuevos

³ Datos extraídos de: De Ramón 2000; Farga 1995; Comisión Verdad Histórica y Nuevo Trato (2003).

trabajadores. A partir de 1550 comenzó la importación de esclavos africanos, pero los altos precios restringieron rápidamente ese comercio (Mellafe 1959). Menos costosos que los africanos eran los indígenas capturados en las guerras de la Araucanía, esclavitud legalizada al menos hasta el siglo XVII (Jara 1987). No menos importante fue el reclutamiento forzado de indios huarpe de la región trasandina, específicamente de lo que actualmente se conoce como Mendoza, San Juan, Tucumán y San Luis. En la conjunción de estos grupos étnicos se reconoce el núcleo del futuro campesinado (Jara 1973).

En este contexto, el desarrollo de una interacción desigual entre conquistadores y conquistados dibujó las características de un fenómeno socio-demográfico transversal a las sociedades latinoamericanas, conocido como mestizaje, que fue otorgando el verdadero carácter al grueso de la población. Resulta interesante destacar que la dinámica demográfica en la sociedad colonial se caracterizó por una relación inversa entre la disminución de la población indígena nativa y el aumento de los mestizos. Esa fue la forma en que muchas de las poblaciones indígenas pudieron mantener algunos de sus elementos culturales y biológicos en el tiempo.

En el siglo XVII, Chile Central mostraba la típica heterogeneidad racial que caracterizaba a todas las regiones hispanoamericanas de la época. Algo menos de un quinto de la población era de origen español (18,84%), un número menor era mestizo de español e indio (7,59%), mientras que más de dos tercios (67,57%) eran de “raza india pura”, y una pequeña proporción (6%) se componía de africanos y sus mezclas (De Ramón, 2000). Este siglo sería testigo de grandes transformaciones en la fisonomía colonial, relacionados principalmente con el crecimiento de la población blanca a merced de los mestizos, tendencia que es común a todos los corregimientos de la zona de Chile Central (Góngora 1960). La impresión que existe de un aumento poblacional, no es determinable con precisión por falta de padrones generales para la época.

En 1779, se lleva a cabo el primer censo de población oficial para el Obispado de Santiago⁴, que estima para el corregimiento de Santiago una población aproximada de 60.000 habitantes. De ellos, un 15,43% correspondía a población mestiza y un 13,43% a indígenas. La población indígena se concentraba en las estancias de Maipo, Melipilla y

⁴ Este Obispado abarcaba el territorio comprendido entre los vagos límites del desierto de Atacama, por el Norte, y el río Maule, por el sur, incluyendo la región trasandina de Cuyo.

Talagante, lugares en donde existían aún varios pueblos de indios, mientras que los mestizos, sobre todo los mestizos blancos (generalmente designados como españoles), se ubicaban en el sector urbano de Santiago (De Ramón, 2000). Para fines del siglo XVIII, el mestizaje era predominante, sobre todo en los sectores considerados más bajos dentro de la sociedad. Más de 30 años después, se levanta un censo para gran parte del territorio nacional. El censo de 1813⁵, registra para la provincia de Aconcagua y de Los Andes, una población total de 29.611 habitantes, de los cuales un 12,49% fue registrado como mestizo y un 11,25% como indígena. Es fundamental destacar que las asignaciones raciales suelen hacerse en forma arbitraria y no con un carácter genealógico: indio es el que vive en pueblo de indios o los que sirven a encomenderos. Los indios y mestizos que “andan sueltos”, visten a la española y hablan castellano son empadronados como españoles (Góngora, 1960).

El Valle Central de Chile, durante la primera mitad del siglo XIX, concentró la mayor cantidad de la población en sus áreas rurales⁶, pues los grupos podían asentarse en tierras libres, como campesinos, inquilinos o como trabajadores ocasionales alojados por éstos. Ello configura una masa de población móvil, pero que circula dentro de un radio limitado, incluyendo aldeas y ciudades del área central (Bauer, 1994). Trabajadores no calificados, de empleo inestable y con frecuencia subocupados conforman la mayor parte de la masa de trabajadores rurales, los denominados gañanes. Para 1854, en Santiago, de un total de 98934 “ocupados”, al menos un 25% se desempeñaban como gañanes. En Aconcagua, la situación no es distinta. De 41.924 individuos que se registran como “ocupados”, un 23% ejercían labores de gañán⁷.

La intensidad y magnitud de los procesos de mestizaje y de movilidad poblacional fueron semejantes para todo el Valle Central de Chile, lo que nos permite asumir que dicho territorio tendría una población constitutivamente similar en todas sus provincias para ese período (Bauer 1960; Cavieres, com. pers.)

La saturación del Valle central, relacionada con la reducción de tierras libres y con la desestructuración de la sociedad agraria, hacia las décadas de 1860-1880, ocurre en

⁵ El censo 1813 no se levantó en Santiago ni en Concepción.

⁶ Más del 50% de la población de Chile, según Romero (1997)

⁷ De acuerdo a datos del INE.

paralelo con la generación de nuevos puntos de demanda de mano de obra en actividades urbanas. Se abandonan las áreas rurales, y los inmigrantes se dirigen, en masa a Santiago, ciudad que iría absorbiendo todo el crecimiento vegetativo de las zonas aledañas, y más tarde, de regiones más lejanas. De esta forma, durante el siglo XX la capital se convertirá en una gran ciudad metropolitana (Romero 1997).

2.2.3 Industrialización y migraciones campo ciudad

Desde 1830, Chile comenzaba a embarcarse en una etapa caracterizada por el orden político y una expansión económica que, aunque con fluctuaciones, fue definiendo entre otras cosas el carácter urbano de la población del país. Es importante mencionar que para ese período, las concentraciones urbanas se encontraban distribuidas a lo largo del territorio, y que la ciudad de Santiago representaba sólo un 9,5% de la población total de Chile (Romero 1984). De todas formas, la población de la capital, en el período de 1830-1870 casi se duplicó, alimentada primordialmente por las migraciones rurales que se dirigían a la ciudad incentivados por las oportunidades de empleo. Constituían la masa de la población urbana los llamados gañanes, categoría de límites difusos que refleja certeramente la dificultad de deslindar aún lo urbano de lo rural, la inestabilidad locacional y ocupacional del sector (De Ramón 1978).

Con la industrialización se reorganiza el sistema urbano nacional, y Santiago pasa a desarrollarse con una fuerza concentradora que no había tenido anteriormente. Entre los factores que impulsaron las reformas industriales encontramos la demanda interna, que a pesar de ser pequeña, fue necesaria para estimular la producción local de manufacturas; una base empresarial urbana que supiera aprovechar las sucesivas crisis internas para abrir en la industria una nueva fuente de acumulación de capital, y un aparato estatal centralizado que dispusiera de los arreglos institucionales de protección externa y de relaciones internas favorables a la industria, es decir, múltiples elementos resultantes de la expansión primaria-exportadora del siglo anterior. (Geisse y Valdivia 1978). Decisivo para el crecimiento de la actividad e intereses industriales fue el período en el que se desarrolló la Primera Guerra Mundial, que aumentó fuertemente la demanda internacional del salitre, luego del cobre, y redujo notablemente las importaciones. Lo último provocó que la creciente demanda interna fuese cubierta por medio de un fuerte crecimiento y diversificación de la industria manufacturera local (Muñoz 1971).

Todo lo anterior se manifestó en la concentración de actividades y población en la ciudad, donde se concentró el grueso del mercado. Este proceso estuvo acompañado de un masivo éxodo desde las áreas rurales y de intensos flujos interciudades, orientados de manera predominante hacia la o las grandes metrópolis del país. Las migraciones internas se relacionaron estrechamente con la localización espacial de las actividades económicas, las formas en que éstas se organizaban y las demandas laborales que se iban generando (Raczynski, 1978a).

De acuerdo a datos censales, en la primera mitad del siglo XX, cerca de un 25% de los habitantes del país se había trasladado al menos una vez en su vida desde una provincia a otra, principalmente por motivos ocupacionales. Tal estimación resulta bastante alta si la comparamos con Venezuela en el mismo período (19%); México (13%) y Brasil (10%) (Elizaga, 1970)⁸. Estos traslados presentaron mayoritariamente como destino la región Metropolitana de Santiago, que a lo largo de todo el siglo funcionó como centro de atracción nacional frente a todas las provincias del país. De esta manera, Santiago fue aumentando sostenidamente el peso relativo de su población en relación a la población total del país.

Tabla 2. Crecimiento de la población de Chile y de Santiago, en el período 1885-1982.

Año	Población del país (miles de habitantes)	Tasa de crecimiento anual (%)	Población urbana (%)	Población Gran Santiago (miles de habitantes)	Tasa de crecimiento Santiago	Población Santiago en relación al total del país (%)
1885	2.507	3,9	41,6	328	2,4	8,7
1895	2.695	1,4	45,4	414	3,5	9,3
1907	3.231	1,5	43,0	515	2,1	10,2
1920	3.730	1,1	46,2	685	3,4	13,7
1930	4.287	1,4	49,5	968	3,1	16,2
1940	5.024	1,6	52,5	1.268	3,6	19,8
1952	5.933	1,4	60,2	1.755	3,2	24,3

⁸ Las formas de estimar el volumen del flujo migratorio tienen como base el análisis de los censos poblacionales. Ciertamente, los mayores problemas de esta estimación se relacionan con la falta de registro de los desplazamientos dentro de una misma provincia, de los flujos de retorno y del año en que se produce el traslado, y por tanto, no revelan desplazamientos intermedios.

1960	7.374	2,8	68,2	2.436	4,6	28,9
1970	8.885	1,9	75,1	2.980	3,4	31,7
1982	11.330	2,0	82,2	3.902	2,8	35,0

Teniendo en cuenta el comportamiento de las tasas de natalidad y mortalidad, las estimaciones del crecimiento poblacional del área metropolitana de Santiago atribuibles a los procesos migratorios fluctúan entre un 41% a un 49% para la década de 1950, y entre un 57% y 37% para la década de 1970 (Raczynski 1978b; Gatica 1980). La metodología utilizada por cada investigador explica la diferencia entre los porcentajes obtenidos. Sin embargo, suponiendo cualquiera de estos, la contribución de la migración interprovincial en la expansión demográfica de Santiago sigue siendo muy importante.

Tabla 3. Estimaciones de Migración Neta entre 1907 y 1970 en las provincias del núcleo central de Chile⁹

Provincias	1907-1930		1930-1940		1940-1952		1952-1960		1960-1970	
	Efecto de la migración neta	Población a fines del periodo	Efecto de la migración neta	Población a fines del periodo	Efecto de la migración neta	Población a fines del periodo	Efecto de la migración neta	Población a fines del periodo	Efecto de la migración neta	Población a fines del periodo
Aconcagua	-46.415	103.054	-2.698	118.049	-11.042	128.378	-19.046	139.528	-4.786	138.763
Valparaíso	-12.897	360.490	+2.684	425.065	-3.764	498.254	+1.218	618.112	-2.091	769.098
Santiago	+240.066	967.603	+134.779	1.268.505	+256.800	1.754.954	+254.990	2.436.398	+197.986	2.980.974
O'Higgins	-6.246	170.536	482	200.297	-11.966	224.593	-19.445	259.724	+1.654	296.845
Curicó	-21.363	76.008	-7.873	81.185	-6.450	89.432	-5.325	105.839	-4.349	124.629
Talca	-21.162	142.219	-9.495	157.141	-11.897	173.693	-9.645	206.255	+1.543	245.654
TOTAL del país		4.287.445		5.023.539		5.932.995		7.374.712		8.885.734

De acuerdo a los antecedentes planteados, el fenómeno de la urbanización/ industrialización, y los movimientos poblacionales asociados a éste, afectaron a Santiago más que a cualquier otra provincia de la zona central de Chile, y en general, del país. Sin embargo, es necesario aclarar cuáles son las ciudades que aportan la mayor cantidad de migrantes a la población de Santiago. Los censos oficiales registran la procedencia y el destino de los migrantes del país desde 1952. Previo a esto, las estimaciones se realizaban en base a estudios más bien acotados, pero no por eso menos informativos. De esta forma, para el período previo a la década de 1950, los cálculos indican que tiene

⁹ Datos obtenidos del INE.

mayor gravitación los migrantes de Valparaíso, Rancagua, Talca y Concepción (Mercado, 1971). Esto se mantiene para la década del 50 y del 60, agregándose las ciudades de Ñuble y Cautín. Es importante mencionar que posterior a 1960, el flujo desde las provincias del norte del país disminuye significativamente, fenómeno que se ve compensado por la mayor atracción que Santiago ejerce sobre varias provincias de más al sur, sobre todo aquellas ubicadas entre Linares y Valdivia.

Por último, los enormes contingentes poblacionales que se trasladan hacia la capital y que aspiraban a obtener mejores condiciones de vida, se enfrentaron a una situación de marginalidad propia de la estructura social urbana latinoamericana. Así, los individuos migrantes no se distribuyen homogéneamente por el territorio de Santiago, sino que se localizaron en los sectores marginales que se iban abultando conforme avanzaba el proceso de urbanización. Este hecho ha llevado a postular que la migración interna (dentro del territorio nacional) estaría reflejando de manera certera el traspaso desde la pobreza rural a la urbana (Cardoso y Faletto 1970; Pinto 1973).

A modo de síntesis general y de acuerdo a la revisión de los antecedentes presentados, resulta muy probable que la población de la zona central de Chile presentara características sociales, culturales y biológicas muy similares, producto de una historia estrechamente compartida desde épocas tempranas. Esta historia se vería disociada, al menos en términos demográficos, a principios del siglo XX. En efecto, en el período de 1875 a 1960 la población de los mayores centros urbanos del Valle del Aconcagua se mantuvo relativamente constante, mientras hemos visto que en el mismo período, la población de Santiago aumentó casi 10 veces (Gráfico 1)

La estabilidad poblacional que presentan San Felipe y Los Andes en términos de tamaño se ve también reflejada por el bajo flujo migracional interprovincial¹⁰, que es en su mayoría bidireccional y entre localidades vecinas (principalmente Valparaíso). Lo anterior nos sugiere que la composición genética de estas poblaciones ha permanecido relativamente constante en comparación con la de Santiago, y las transforma en

¹⁰ De acuerdo al Censo de 1952, por cada individuo que emigra desde la provincia de Aconcagua, ingresan a ella 0,36. Para el caso de Santiago, por cada individuo que sale de la provincia ingresan 4,84.

excelentes candidatas para considerarlas como referencia de la población de Santiago en 1900.

Gráfico 1. Aumento Poblacional de Santiago v/s San Felipe y Los Andes.

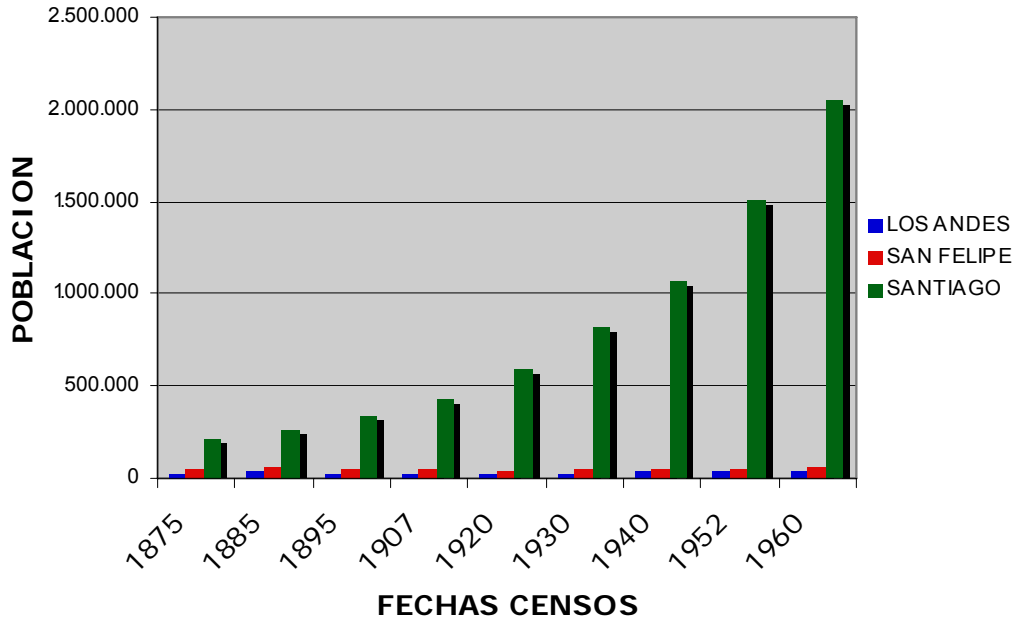
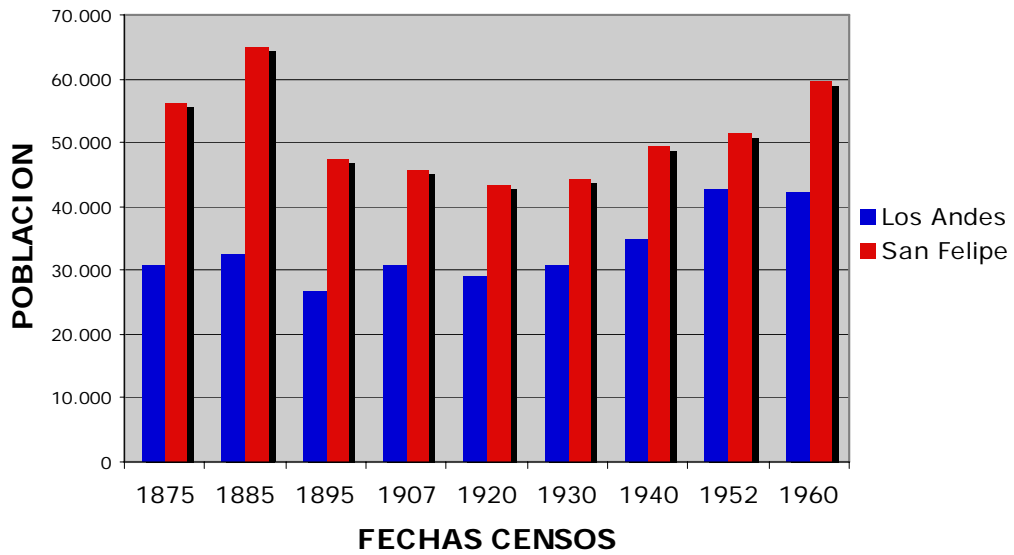


Gráfico 2. Aumento poblacional en Los Andes y San Felipe.



3. Problema de Investigación

¿Cuáles son los efectos que ha tenido el flujo génico (inmigración) de los últimos 100 años en la composición genética de la población de Santiago?

4. Hipótesis y Objetivos

Hipótesis Nula (H0): No se registran efectos significativos en la composición genética de la población de Santiago producto de la inmigración llevada a cabo durante los últimos 100 años.

De ser así, se esperaría ausencia de diferencias significativas en cuanto a las frecuencias y distribución de los marcadores genéticos utilizados entre la población de Santiago actual, y la “población control” que represente a Santiago previo al período de inmigración.

Hipótesis alternativa (H1): El flujo génico observado durante el último siglo modificó de manera significativa las frecuencias génicas de la población de Santiago.

De ser así, se esperaría encontrar diferencias significativas entre las frecuencias y distribución de los marcadores registradas en la población de Santiago y las exhibidas por la población control”, que representa a Santiago previo al período de inmigración.

Objetivo General: Conocer los efectos de la alta inmigración registrada durante el último siglo en Santiago, en las frecuencias génicas mitocondriales de su población.

Objetivos Específicos:

- Caracterizar la composición genética de la población de Santiago a fines del siglo XX a través de la frecuencia y distribución de haplogrupos para mtDNA.
- Estimar la composición genética de la población de Santiago a fines del siglo XIX, mediante la determinación de la distribución de haplogrupos para mtDNA. en una población control.
- Comparar las frecuencias de los haplogrupos de mtDNA en Santiago actual con las observadas en la población control, estimando los niveles de diferenciación genética entre ambos grupos.
- Relacionar la variación registrada en estas poblaciones con el resto de las poblaciones chilenas para las que se tienen datos de mtDNA.

5. Material y Método

5.1 Muestra

Para representar a la población de Santiago a fines del siglo XX (actual) se constituyó una muestra de 110 donantes de sangre del Hospital Sótero de Río, y 117 donantes de sangre del Hospital San Borja. No hubo criterios de exclusión para formar parte de esta muestra, además de los propios que impone la donación de sangre.

Puesto que la presente investigación implica un estudio diacrónico de la composición genética de la población de Santiago, la estimación del marcador escogido (haplogrupos mitocondriales) se realizó indirectamente sobre una población control representante de Santiago a fines del siglo XIX. La muestra estuvo conformada por 204 individuos, entre donadores de sangre o saliva que asistieron al Hospital San Camilo, de San Felipe; Hospital San Juan de Dios, de Los Andes; y donadores que participaron en alguna de las diversas colectas llevadas a cabo por el Banco de Sangre del Hospital San Camilo de San Felipe, entre el 1º de julio y 17 de agosto de 2009.

Los individuos que accedieron a formar parte de la muestra firmaron el Consentimiento Informado respectivo. Además, los participantes de la Provincia de Aconcagua y Los Andes aceptaron, además, llenar una breve encuesta donde se señalaba el nombre, apellido, edad y los lugares de nacimiento y residencia del donante. Sólo formaron parte de la muestra final individuos no emparentados, mayores de 18 años residentes en la provincia. Por último, se registró información acerca del lugar de nacimiento de los padres de cada participante.

5.2 Metodología

El DNA fue extraído desde linfocitos de sangre periférica de acuerdo al protocolo sugerido por Lahiri DK y cols. (1991) y desde saliva, siguiendo el protocolo de Quinque y cols. (2006).

La disponibilidad de las tecnologías de secuenciación y la necesidad de lograr una mejor resolución de algunos haplotipos y subhaplotipos ha llevado a considerar el análisis

de secuencias como una de las mejores estrategias para afinar las relaciones de algunos linajes con poblaciones o regiones geográficas determinadas. Sin embargo, esta metodología es evidentemente más costosa que los análisis de fragmentos de restricción, y aun es cuestionable si los discretos aumentos en la resolución justifican los elevados costos asociados a esta técnica (Pakendorf y Stoneking 2005).

En esta investigación se combinó el análisis de frecuencias de los 4 haplogrupos mitocondriales mediante las técnica de PCR-RFLP (A-D), con la secuenciación de la Regiones Hipervariables I, II y III, y la búsqueda de mutaciones puntuales informativas asociadas a determinados haplogrupos.

Los partidores utilizados para la amplificación de las cuatro regiones polimórficas del mtDNA que definen los cuatro haplogrupos característicos de poblaciones Amerindias fueron tomados de la literatura, y sus características se indican en la Tabla 4.

Tabla 4: Secuencia y posición dentro del mtDNA de los partidores utilizados para la amplificación de muestras recientes. Los partidores se muestran en sentido 5' a 3' y se indica L o H para referirse a la hebra liviana o pesada, respectivamente. Los números corresponden a la secuencia publicada (Anderson et al. 1981). El tamaño del amplificado incluye los partidores.

Haplogrupo	REGIÓN	PARTIDOR	SECUENCIA (5'----3')	TAMAÑO AMPLIFICADO (PB)
B	región intergénica COII/trNA ^{Lys}	L8214 (M5)	CACAGTTTCATGCCCATCGT	121 (112)
		H8294 (M6)	ATGCTAAGTTAGCTTTACAGTGG	
C	Sitio HincII	L13232 (M7)	CGCCCTTACACAAAATGACATCAA	157
		H13344 (M8)	GGAGCACATAAATAGTATGGC	
D	Sitio AluI	L5120 (M11)	CCTAACTACTACCGAATTCCTA	179
		H5255 (M12)	ATTCTTCGATAATGGCCCATTTG	
A	Sitio Hae III	L604 (M13)	GTAGCTTACCTCCTCAAAGCAA	145
		H708 (M14)	AGGGTGAACCTCACTGGAACG	

Mutaciones puntuales informativas (haplotipos)

La cercanía que presenta la población de Santiago con respecto a otros grupos del territorio nacional puede ser evaluada en términos cualitativos analizando la presencia de determinados polimorfismos que funcionen como marcadores poblacionales, esto es, que sean lo suficientemente restringidos a un grupo poblacional o área geográfica específica. Los estudios desarrollados por de Saint Pierre et. al (2009) y Moraga et. al (2009) han evidenciado la alta frecuencia de determinadas mutaciones en poblaciones indígenas sureñas, tanto actuales como extintas. Tales mutaciones, ubicadas en la región de control del mtDNA, están prácticamente ausentes en grupos nortinos. Este es el caso de la transición A470G, que aparece asociada al haplogrupo B, y que define al haplotipo B+470. Las muestras de Santiago y Aconcagua fueron tipificadas para esta mutación, previa asignación del haplogrupo correspondiente, mediante la técnica PCR-RFLP. Los partidores utilizados para esta reacción fueron los descritos en la Tabla 5.

Tabla 5. Secuencias de los partidores utilizados para la amplificación de la zona contexto del sitio 470 en el genoma mitocondrial.

Partidor	Sitio (inicio/término)	Secuencia (5'—3')	Tamaño Amplificado (pb)
470GF	369-394	ccctaacaccagcctaaccagattt	192
470GR	534-560	ggggtttggttggttcggggtat	

De la misma manera, se analizó en la muestra la presencia de la mutación C258T, asociada al haplogrupo C (haplotipo C+258), que exhibe características muy similares al polimorfismo anterior, es decir, una alta frecuencia en poblaciones sureñas, y escasa presencia en grupos nortinos. En este caso, los partidores utilizados para la amplificación de la zona que contiene el sitio en cuestión se detallan en la Tabla 6.

Tabla 6. Secuencia de los partidores utilizados para la amplificación de la zona contexto del sitio 258 en el genoma mitocondrial.

Partidor	Sitio (inicio/término)	Secuencia (5' – 3')	Tamaño del amplificado (pb)
M13	155-174	tatttatcgcacctacgttc	199
M16	331-353	gtttggcagagatgtgtttaagt	

Región de Control (HV1-HV2 y HV3)

La alta tasa de mutación que presenta la región de control del mtDNA es una característica muy útil cuando se analiza la variación y diferenciación entre dos grupos poblacionales cercanamente relacionados, como es el caso de las dos poblaciones que comparamos en esta investigación.

Previamente asignado el haplogrupo mitocondrial de cada una de las muestras, una fracción de ellas fue amplificada para la región control del mtDNA. Se escogieron sólo individuos con haplogrupo D. En este caso se utilizó el partidor M1F, cuya secuencia en sentido 5' - 3' es: cac cattagcacc caaagct (sitio 15978), y M14, descrito anteriormente en la Tabla 4. Considerando estos dos cebadores, el tamaño del producto amplificado es de 1320 pb.

Reacción de amplificación del DNA

La amplificación de todos los fragmentos de DNA mitocondrial se realizó en un volumen final de 25 µl en un tubo de polipropileno de 0,2 µl. La mezcla de reacción contiene los cuatro deoxinucleótidos en una concentración de 200 µM cada uno, el tampón suministrado junto con la enzima (KCl 50 mM, Tris-HCl 10 mM, Triton X-100 0,1%, MgCl₂ 2,5 mM), 25 pmoles de cada uno de los partidores, 1 a 2 µl de DNA, 1 unidad de Taq DNA polimerasa.

La amplificación se lleva a cabo en un termociclador, utilizando alguno de estos tres programas:

MTDNA: Para las cuatro regiones donde se hayan los sitios de restricción que definen a los cuatro haplogrupos fundadores en América. Además se utilizó este mismo programa para amplificar la región que contiene al sitio 258.

1) desnaturalización inicial de 5 minutos a 95°C, 2) 30 ciclos consistentes en: 95°C por 45 segundos, 55°C por 45 segundos y 72°C por 1 minuto y 3) elongación final a 72°C por 5 minutos.

MTDNA2: Para la región de control.

1) desnaturalización inicial de 5 minutos a 95°C, 2) 35 ciclos consistentes en: 95°C por 45 segundos, 55°C por 1 minuto y 72°C por 1 minuto y 30 segundos, 3) elongación final a 72°C por 5 minutos.

MTDNA470G: Para la región que contiene al sitio 470 del genoma mitocondrial.

1) desnaturalización inicial de 5 minutos a 94°C, 2) 35 ciclos consistentes en: 94°C por 30 segundos, 60°C por 30 segundos y 72°C por 30 segundos, 3) elongación final a 72°C por 4 minutos.

Los productos de PCR obtenidos se resolvieron por electroforesis en gel de agarosa a distintas concentraciones de acuerdo al fragmento amplificado (entre 2 y 3%), utilizando como estándar de tamaño molecular un ladder convencional 100pb (Fermentas). La electroforesis se realizó en tampón TAE 1x (40 mM Trisacetato, 1 mM EDTA) a un voltaje constante de 80 volts.

Análisis de restricción y determinación de haplogrupos.

Los haplogrupos A, C y D se determinaron mediante digestión con las enzimas de restricción respectivas, señaladas en la Tabla 7.

Tabla 7. Sitios de restricción y sus respectivas enzimas, para la determinación de los 4 haplogrupos mitocondriales amerindios.

Haplogrupo	Definición operacional	Enzima de restricción	Tamaño de Fragmentos (pb)
A	A663G → Ganancia de sitio para la enzima.	HaeIII	82-63

C	A13263G → Pérdida de HincII sitio para la enzima.	54-103
D	C5178A → Pérdida de AluI sitio para la enzima.	79-100

En las muestras amplificadas para la región que contiene el sitio 470 (muestras de haplogrupo B), se utilizó la enzima Rsa1, que pierde un sitio de corte cuando ocurre la transición de A-G, obteniéndose de esta forma dos fragmentos, uno de 103 pb y el otro de 89 pb.

En las muestras amplificadas para la región de contexto del sitio 258 (muestras de haplogrupo C), se utilizó la enzima Bsg-1. Las secuencias que no presentan la transición C-T conservan el sitio de restricción para la endonucleasa mencionada, lo que genera, tras la digestión, dos fragmentos, uno de 78 pb y el otro de 121 pb.

Las digestiones se realizan en un volumen final de 15 µl conteniendo 10 µl de producto de PCR, 1,5 µl del tampón de digestión 10X respectivo y 3 unidades de la enzima de restricción correspondiente. Las digestiones se realizaron a 37°C por 3 horas. El resultado de la digestión con enzimas de restricción se resuelve por electroforesis en gel de agarosa al 2%.

Secuenciación

El producto de la amplificación para la región de control fue purificado y secuenciado por Macrogen Inc. (Corea), utilizando el set de partidores descritos en la Tabla 8.

Tabla 8. Partidores utilizados en la secuenciación.

Nombre del partidor	Secuencias (5'---3')	Región
M3	Ggtctatcacctattaaccact	HV2-HV3
M3Rev	Gtggttaatagggtgatagacc	HV1
B597R	gaggaggaagctacataaact	HV2

Las secuencias obtenidas fueron alineadas con Mega 4 y editadas con Bioedit. El registro de los sitios variables se realizó en forma manual, comparando visualmente las secuencias con el Programa Sequencher 4.7 (versión Demo), y utilizando como referencia la secuencia rCRS (revised Cambridge Reference Sequence) para el reconocimiento de los sitios. Estos fueron verificados posteriormente con el programa Mega 4, en su visor de sitios variables.

5.2.1 Análisis Estadístico

Análisis de Frecuencias

Los haplogrupos fueron considerados como alelos de un mismo locus, bajo el supuesto de ausencia de recombinación en el mtDNA y de una tasa de mutación relativamente baja para los sitios que definen a los haplogrupos. La frecuencia de éstos se calculó dividiendo el número de individuos de cada haplogrupo entre el número total de individuos analizados, para cada grupo poblacional, es decir, para ambas muestras de Santiago “actual” (San Borja y Sótero del río) y para la Provincia de Aconcagua-Los Andes (“Santiago antiguo”), por separado.

Se calculó la diversidad genética para las tres muestras de acuerdo a la fórmula de Nei (1987), utilizada por el Programa Arlequin 3.11. Este índice estima la probabilidad de que dos alelos escogidos al azar sean diferentes; en el caso particular de este estudio, representa la probabilidad de que dos individuos escogidos al azar presenten diferente haplogrupo mitocondrial.

Se aplicó el test de Ji-cuadrado para estimar la diferencia en la distribución de haplogrupos entre ambas poblaciones, y evaluar la hipótesis de homogeneidad entre las muestras. Los cálculos fueron realizados con el programa SPSS 15.0.

Para evaluar el grado de diferenciación genética entre las poblaciones se utilizaron dos estimadores: prueba exacta de diferenciación poblacional y F_{st} , ambos calculados con el programa Arlequin 3.11. En las dos pruebas se incluyeron datos publicados para dos muestras poblacionales provenientes de Santiago (Rocco et. al. 2002).

Prueba exacta de diferenciación poblacional

Este método fue propuesto por Raymond y Rousset (1995), en base a la prueba exacta de Fisher para tablas de contingencia 2 x 2, extendida a tablas de R x K. Evalúa la hipótesis nula de distribución aleatoria de K haplogrupos diferentes entre R poblaciones. El valor de P se calcula siguiendo una cadena de Markov para todos los estados posibles de la tabla de contingencia, es decir, para todos los pares posibles de poblaciones. En este estudio, se calculó el test exacto de diferenciación poblacional con el programa Arlequin 3.11, utilizando 100000 pasos en la cadena de Markov.

Fst

El estadístico Fst corresponde a un índice de fijación que refleja la subestructuración de las poblaciones, evaluando la reducción de la diversidad genética en las subpoblaciones, relativa a la diversidad de la población total (Hartl y Clark 1997). Este estadístico es sumamente informativo para observar el nivel total de la diferenciación genética entre las poblaciones, midiendo en ellas la variación de las frecuencias alélicas (Wright 1978)

La distribución nula de valores de Fst para pares de poblaciones bajo la hipótesis de no-diferenciación se obtiene permutando las variantes (haplogrupos o haplotipos) entre los grupos poblacionales, obteniendo así un valor de P que representa la proporción de permutaciones que conduce a un valor de Fst mayor o igual al observado (Arlequin).

Tanto los valores de Fst como el valor de P asociado son entregados en forma de matrices. Además de incluir los datos publicados de Santiago en la estimación de Fst, se agregó otra información publicada de las frecuencias de haplogrupos para una gran cantidad de poblaciones indígenas de Chile, con el objetivo de ubicar a las dos poblaciones caracterizadas en este estudio, en el contexto de la variabilidad genética de la población que ocupa el territorio nacional.

A partir de las matrices de F_{st} se construyeron dendogramas con el método de Neighbor-Joining, utilizando el programa Mega 4. De esta forma, es posible representar gráficamente las distancias obtenidas para cada par de poblaciones.

Mutaciones informativas (haplotipos)

Se registró la frecuencia de la mutación A470G en los individuos pertenecientes al haplogrupo B en las tres muestras (San Borja, Sótero del río, Aconcagua), y se evaluó la diferencia de la distribución de esta transición en los dos grupos mediante el test de Ji-cuadrado.

Se siguió el mismo procedimiento para la transición C258T, rastreada en los individuos de haplogrupo C.

Análisis de secuencias

Para registrar la frecuencia y distribución del haplotipo D+16187T en las muestras, se secuenció la región de control del mtDNA de 60 individuos de haplogrupo D, 30 provenientes de ambas muestras de Santiago y 30 de la Provincia de Aconcagua-Los Andes. Al igual que con los datos de las frecuencias de haplogrupos, se estimó la diversidad genética a partir de las secuencias con el programa Arlequin 3.11.

Se calculó también la diversidad nucleotídica, definida como la probabilidad de que dos nucleótidos homólogos escogidos al azar desde un conjunto de secuencias sean diferentes, y puede calcularse como el número medio de diferencias entre pares de secuencias, dividido por la longitud en pares de bases de la secuencia estudiada (Tajima, 1993).

Relaciones entre los haplotipos: redes de haplotipos y árboles filogenéticos

La interpretación de las secuencias de mtDNA y sus relaciones suele ser dificultosa, particularmente por las mutaciones recurrentes y sustituciones paralelas que caracterizan a esta molécula, y que pueden dificultar el proceso de reconstrucción filogenética. Este panorama se hace mucho más latente cuando nos referimos a la región de control, que presenta un número considerable de sitios homoplásicos (Soares et. al. 2009).

Frente a este contexto, Bandelt et. al (1995) discuten las limitaciones de la aplicación de las metodologías clásicas de reconstrucción filogenética, y proponen la aplicación de un método que distingue entre caracteres conflictivos entregando una representación inteligible de soluciones plausibles, es decir, trabaja bajo el principio de parsimonia. Este método se conoce como red mediana de haplotipos, y permite observar las relaciones entre los haplotipos y sus frecuencias. Los distintos haplotipos son conectados con vectores de longitud proporcionales a las diferencias nucleotídicas y recurre a vectores intermedios creados para representar haplotipos extintos o no muestreados. Este análisis es muy útil cuando se requiere evaluar visualmente patrones demográficos y de flujo génico, y es una de las aproximaciones utilizadas en este estudio.

La red de haplotipos fue construida con el programa Network 4.1. La matriz de frecuencias de haplotipos fue calculada con el programa DNAsp a partir de las secuencias en bruto. En general, se consideró que cada secuencia diferente de mtDNA representa un haplotipo diferente. Posteriormente, esta matriz se editó para adecuarla al formato de entrada del programa Network 4.1. La asignación de pesos a las diferentes posiciones se realizó de acuerdo con Richards et. al 1998 y Soares et. al 2009, modificando el peso a 1 para aquellas posiciones de elevada tasa de mutación (hot-spots), y 2 para aquellos sitios de mutación moderada.

Montiel (2001) utiliza el método de Neighbor-Joining para la reconstrucción de las relaciones entre secuencias de HV1 de haplogrupo conocido. El autor concluye que, previa elección del método de distancia óptimo, los resultados son tan satisfactorios como los obtenidos con las redes medianas. El modelo de evolución molecular propuesto por el autor es el de Tamura y Nei (1993), puesto que es un método desarrollado a partir de datos de la región de control de mtDNA. De acuerdo a lo anterior, se compararon los resultados de la red de haplotipos con el árbol generado siguiendo a Montiel.

El árbol filogenético fue construido sin raíz a partir de las matrices de distancia calculadas con el modelo de Tamura y Nei, utilizando el método de Neighbor-Joining con el programa Mega 4. Se utilizó la corrección de la distribución gamma de la tasa de mutación ($\alpha=0,47$), de acuerdo a Wakeley (1993).

6. Resultados

6.1 Frecuencia de haplogrupos mitocondriales amerindios

La Tabla 9 muestra las frecuencias estimadas para cada haplogrupo mitocondrial en los grupos estudiados. Se asignó un origen Amerindio por rama materna para el 88% de los individuos del Hospital San Borja, 85,4% para los individuos del Hospital Sótero del río y 91,1% para los individuos del valle de Aconcagua, corroborando la ascendencia materna mayoritariamente amerindia de las poblaciones mestizas en América. La pequeña diferencia observada entre ambas muestras de Santiago y aquella proveniente de Aconcagua, para los individuos que no presentaron los sitios de restricción característicos de ninguno de los haplogrupos mitocondriales americanos clásicos, puede ser explicada por la condición de “capital” del país de la ciudad de Santiago, que atrajo a una cantidad mayor de extranjeros¹¹, aunque siempre marginal para los estratos sociales bajos, en períodos republicanos (Schiappacasse 2008).

Tabla 9. Frecuencia de los haplogrupos mitocondriales americanos clásicos en dos muestras hospitalarias de Santiago, y una proveniente de la Provincia de Aconcagua-Los Andes. La tercera columna representa el promedio de ambas poblaciones de Santiago (Hospital San Borja y Sótero del río). En paréntesis aparecen los porcentajes correspondientes.

	<i>Hospital San Borja</i>	<i>Hospital Sótero río</i>	<i>SANTIAGO TOTAL</i>	<i>Provincia Aconcagua</i>
<i>Haplogrupo A</i>	3 (2,5%)	6 (5,4%)	9 (3,96%)	16 (7,84%)
<i>Haplogrupo B</i>	31 (26,4%)	27 (23,6%)	58 (25,11%)	64 (31,37%)
<i>Haplogrupo C</i>	37 (31,6%)	32 (29,1%)	69 (30,39%)	63 (30,88%)
<i>Haplogrupo D</i>	32 (27,3%)	29 (27,3%)	61 (27,2%)	43 (21,07%)
<i>No Amerindio</i>	14 (12%)	16 (14,5%)	30 (13,21%)	18 (8,82%)
TOTAL (N=)	117 (100%)	110 (100%)	227 (100%)	204 (100%)

A simple vista, se observa que las mayores diferencias se dan entre las frecuencias del haplogrupo D, con un alto porcentaje de representación en Santiago “actual” (ambas muestras); seguidas del haplogrupo B, con una alta frecuencia en el valle del Aconcagua,

¹¹ Para la región Metropolitana, se estima un 6%, como el porcentaje más alto de extranjeros en relación a la población total, cifra que se habría alcanzado en el año 1907 (Schiappacasse 2008).

representante de Santiago “antiguo”. El haplogrupo C presenta una frecuencia alta y similar en los 3 grupos. Si bien el haplogrupo A tiene una baja frecuencia tanto en Santiago como en Aconcagua (menos del 10% en todos los casos), en Aconcagua su representación casi dobla a la observada en ambas muestras de Santiago.

Todos los individuos de la Provincia de Aconcagua-Los Andes que accedieron a participar de este estudio, completaron una ficha que señalaba el lugar de residencia y nacimiento de sus padres. Teniendo en cuenta esta información, se excluyó de la muestra a los individuos cuyas madres no eran nativas del valle, y se recalcularon las frecuencias. En este subgrupo, la probabilidad de que cualquier individuo escogido al azar tenga el origen de su linaje en la provincia es mucho mayor que en la muestra total de Aconcagua, y por lo tanto, permite regular de mejor manera la variable “migración” en la población control. El ejercicio descrito es fundamental considerando que esta población representa, según el modelo asumido en este estudio, a Santiago en períodos previos a la intensa migración del último siglo. La nueva muestra quedó constituida por 167 individuos, y las frecuencias de los haplogrupos se exhiben en la Tabla 10, comparándolas con la muestra total de Aconcagua.

Tabla 10. Frecuencias de los haplogrupos mitocondriales amerindios en Aconcagua total, y en una submuestra de la provincia.

	Aconcagua total	Aconcagua submuestra
Haplogrupo A	16 (7,88%)	14 (8,38%)
Haplogrupo B	64 (31,52%)	54 (32,3%)
Haplogrupo C	63 (31,03%)	51 (30,53%)
Haplogrupo D	43 (21,07%)	31 (18,56%)
No Amerindio	18 (9,35%)	17 (10,17%)
TOTAL (N=)	204 (100%)	167 (100%)

En este caso se observa que en la submuestra, donde se han retirado los individuos de ascendencia materna no-nativa, aumenta las frecuencias de los haplogrupos A y B, mientras que disminuyen las de los haplogrupos C y D.

6.2 Diversidad genética (H)

Para la población de Santiago “actual”, la diversidad promedio obtenida fue de 0,757 (Hospital San Borja= 0,746; Hospital Sótero del río= 0,768) mientras que para la población del valle de Aconcagua (Santiago “antiguo”) fue de 0,754. Los resultados señalan que en ambas poblaciones, el locus que representa el mtDNA es bastante polimórfico, y que la variabilidad de los alelos (haplogrupos) es relativamente alta. La diversidad obtenida tanto para Santiago como para Aconcagua, es mayor al promedio calculado para todas las poblaciones chilenas con datos publicados (Moraga et. al 2004; García et. al 2004).

Tabla 11. Diversidad genética en poblaciones chilenas. En cursiva, las muestras poblacionales caracterizadas en esta investigación.

Población	Diversidad genética (H)
Aymara	0,549
Atacameño	0,495
Paposo	0,687
<i>Aconcagua</i>	<i>0,754</i>
<i>Hosp. San Borja</i>	<i>0,746</i>
<i>Hosp. Sótero río</i>	<i>0,768</i>
Pehuenche	0,602
Mapuche	0,568
Huilliche	0,651
Caremapu	0,712
Quetalmahue	0,72
Detif	0,74
Laitec	0,554
Yamana	0,523
Promedio	0,63399

6.3 Diferencia entre las muestras, y diferenciación genética

Se realizó una prueba de Ji-cuadrado con el fin de estimar la diferencia entre las frecuencias observadas en los grupos de Santiago y Aconcagua. Este test, para cada par de poblaciones, arrojó los siguientes resultados:

San Borja-Sótero del río	= $Ji^2= 1,710$; g.l.=4; P= 0,789
San Borja-Aconcagua	= $Ji^2= 9,340$; g.l.=4; P= 0,054
Sótero del río-Aconcagua	= $Ji^2= 9,871$; g.l.=4; P= 0,046

La única diferencia significativa se da entre el par Sótero del río-Aconcagua ($p=0,046$). De todas formas, el par San Borja-Aconcagua muestra un valor de p muy cercano al límite de la significación ($p= 0,054$). Los resultados expuestos sugieren que ambas muestras de Santiago “actual” son homogéneas, a diferencia de lo que ocurre cuando se las compara con la muestra de Aconcagua, representante de Santiago “antiguo” (previo a la migración).

La diferenciación genética poblacional a partir de las frecuencias obtenidas fue evaluada en base a la prueba exacta de diferenciación poblacional y del estimador F_{st} , incluyendo en este análisis los datos publicados para una muestra sub-actual de Santiago (Rocco et. al 2002). Esta muestra fue recogida en la década de los 80, y a continuación señalamos el detalle de su composición (Rocco 1996):

Santiago 1: 75 individuos no emparentados que asistieron al banco de sangre de tres centros de urgencia de Santiago (Hospital Luis Calvo Mackena, Hospital J.J. Aguirre y Posta Central).

Santiago 2: 87 individuos no emparentados habitantes de la comuna de La Florida.

El Test exacto de diferenciación poblacional arrojó un valor de P global no significativo ($p = 0.111$, con 100000 pasos en la cadena de Markov), indicando que las poblaciones no están diferenciadas (Tabla 12). La revisión de valores de significación para cada par de población permite desglosar este valor global, y de esta manera examinar mejor la diferencia entre todas las poblaciones consideradas.

Tabla 12. Valores de p obtenidos para el test de Diferenciación exacta para 4 muestras de Santiago, y una de Aconcagua.

	Santiago 1	Santiago 2	San Borja	Sótero	Aconcagua
Santiago 1	-				
Santiago 2	0,88728	-			
San Borja	0,72046	0,57281	-		
Sótero	0,77375	0,74463	0,32709	-	
Aconcagua	<i>0,06264</i>	0,42442	0,04879	0,03769	-

De acuerdo a estos resultados, no hay diferencias entre las poblaciones provenientes de la ciudad de Santiago ($p > 0,05$). En cambio, la diferencia observada entre estas muestras y el grupo de Aconcagua exhibe resultados más diversos. Dos pares muestran diferencias significativas, ambos correspondientes a datos levantados en este estudio (Sótero-Aconcagua, $p = 0,037$; San Borja-Aconcagua, $p = 0,048$). La muestra Santiago 2 no se diferencia del grupo de Aconcagua, y en estricto rigor, Santiago 1 también presenta homogeneidad con respecto a Aconcagua. Sin embargo, este último valor es más bien limítrofe, y no nos permite afirmar con seguridad que se trate de las mismas poblaciones.

Como fue enunciado, el segundo índice utilizado para estimar la diferenciación genética de las poblaciones fue Fst. En primera instancia, se agruparon las muestras poblacionales de Santiago (Santiago 1 y 2, San Borja y Sótero del río) y se comparó este gran grupo, representante de Santiago “actual” con la muestra de Aconcagua (Santiago previo a la migración). El valor de Fst fue bajo y no significativo ($F_{st} = 0.008$ y $p = 0,068$).

Los valores de Fst pareados para todas las muestras poblacionales por separado, muestran resultados concordantes con el test de diferenciación exacta. La Tabla 13 indica los resultados de Fst pareados y en cursiva los valores de p asociados a cada cálculo.

Tabla 13. Fst bajo la diagonal y p-valor asociado sobre la diagonal. Se destaca en negrita los p-valores significativos.

	Santiago 1	Santiago 2	San Borja	Sótero	Aconcagua
Santiago 1	-	0,85586	0,83784	0,75676	0,06306

Santiago 2	0,00862	-	0,73072	0,70270	0,42342
San Borja	0,00716	0,00607	-	0,43243	0,08108
Sótero	0,00603	0,00530	0,00012	-	0,03903
Aconcagua	0,01368	0,00613	0,00827	0,01397	-

En general, todos los valores de Fst fueron bajos, lo que concuerda con lo esperado para grupos poblacionales que han compartido el territorio y gran parte de su trayectoria histórico-cultural desde épocas tempranas. La diferencia genética menor se encuentra entre los pares Sótero-San Borja (Fst=0,000), seguida por Sótero-Santiago 2 (Fst= 0,005). Los valores de p que más se acercan a 1, y por lo tanto, los de menor significación, corresponden a los asociados con los cálculos de Fst para todas las poblaciones de Santiago entre sí (valores de p entre 0,83 y 0,43). La mayor diferencia genética se observa entre el par Sótero-Aconcagua (Fst= 0,0139), con el único valor de p que resultó significativo para todas las comparaciones (p= 0,039). Santiago 1-Aconcagua le siguen, en orden decreciente (Fst= 0,0136), y al igual que para el test de diferenciación exacta, el valor de p asociado se encuentra cercano al límite de la significación (p= 0,063).

Para el caso de las muestras provenientes de Santiago, los análisis de diferenciación genética poblacional, en su conjunto, sugieren un comportamiento similar para los grupos de Santiago 1, San Borja y Sótero de río. Los tres presentan diferencias significativas, o en el límite de la significación, en relación a la población de Aconcagua, representante de Santiago en períodos previos a la migración. Santiago 2, en cambio, no exhibe diferencias estadísticamente significativas con ninguna de las muestras incluidas en este análisis. La particularidad que podemos identificar en Santiago 2 con respecto a las demás muestras de la ciudad de Santiago, es que la primera no proviene de una población hospitalaria, sino de residentes de una comuna determinada. En este sentido, Santiago 2 no representa necesariamente a una población de estrato socio-económico medio-bajo, o bajo, y por lo tanto, las probabilidades de encontrar en ella individuos inmigrantes, o descendientes de inmigrantes, disminuye considerablemente (Mercado et. al 1970). Si añadimos a esto la estructuración genética registrada para Chile por grupo socio-económico (Valenzuela et. al 1987), creemos que se encuentra suficientemente argumentada la exclusión de esta muestra para los siguientes análisis.

Con el objetivo de evaluar el peso relativo de cada haplogrupo en la diferencia observada entre poblaciones, se re-calculó F_{st} considerando cada haplogrupo por separado, es decir, agrupando 4 categorías de la variable “haplogrupos” contra la categoría restante, con el objetivo de dicotomizarla. Los resultados de esta partición se muestran en las Tablas 14 a 17, y en negrita se destacan los valores de p significativos.

Tabla 14. F_{st} y valor p asociado para el haplogrupo A.

	Santiago 1	San Borja	Sótero	Aconcagua
Santiago 1	-	0.27811	0.72781	0.80868
San Borja	0.01003	-	0.33728	0.04939
Sótero	0.01001	0.00211	-	0.47140
Aconcagua	0.00770	0.02253	0.00117	-

Tabla 15. F_{st} y valor p asociado para el haplogrupo B.

	Santiago 1	San Borja	Sótero	Aconcagua
Santiago 1	-	0.56757	0.78378	0.05094
San Borja	0.00592	-	0.81081	0.10243
Sótero	0.00842	0.00858	-	0.04318
Aconcagua	0.02552	0.01346	0.02070	-

Tabla 16. F_{st} y valor p asociado para el haplogrupo C.

	Santiago 1	San Borja	Sótero	Aconcagua
Santiago 1	-	0.81982	0.58559	0.75676
San Borja	0.01039	-	0.81982	0.90090
Sótero	0.00708	0.00737	-	0.82189
Aconcagua	0.00792	0.00704	0.00709	-

Tabla 17. F_{st} y valor p asociado para el haplogrupo D.

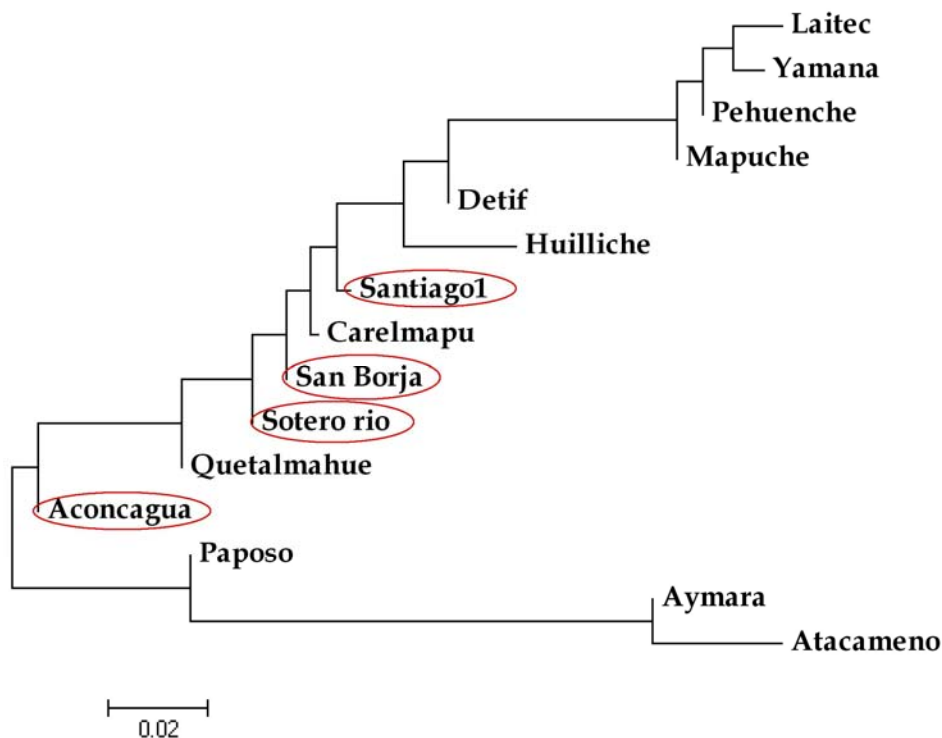
	Santiago 1	San Borja	Sótero	Aconcagua
Santiago 1	-	0.94595	0.99099	0.09812

San Borja	0.01046	-	0.80180	0.04840
Sótero	0.01125	0.00868	-	0.05206
Aconcagua	0.01330	0.02281	0.01780	-

El análisis de estos datos sugiere que el haplogrupo C es el que ofrece menor información con respecto a las diferencias entre las muestras poblacionales de Santiago y la proveniente de Aconcagua. Es interesante destacar lo que ocurre con el haplogrupo D. Si bien, sólo uno de los valores de p obtenido resulta ser significativo para los cálculos de Fst (par San Borja-Aconcagua, $p = 0,048$), la diferenciación genética entre los pares Santiago 1-San Borja, Santiago 1-Sótero y San Borja-Sótero presentan valores de p que se acercan a 1 (p entre 0,99 y 0,80). Las tres muestras poblacionales de Santiago, al compararlas con Aconcagua, presentan los valores de Fst mayores (Fst entre 0,022 y 0,013), y p asociado menor (entre 0,048 y 0,098). Algo similar, aunque en menor medida, ocurre con el haplogrupo B. Destacamos, en relación a este dato, que estudios anteriores con mtDNA realizados en poblaciones indígenas chilenas, evidencian una tendencia a la disminución del haplogrupo B a medida que avanzamos hacia el sur del país, paralelo a un aumento en la frecuencia del haplogrupo D en la misma dirección, a modo de una distribución clinal.

Los cálculos de Fst fueron extendidos para el resto de las poblaciones indígenas del país (frecuencias de haplogrupos del mtDNA compiladas en Moraga et. al 2004), con el fin de determinar las relaciones de distancias y cercanías genéticas que presentan las poblaciones consideradas en este estudio, de naturaleza mestiza, con los grupos nativos de la región. Estas relaciones se encuentran ilustradas en la Figura 7.

Figura 7. Dendograma construido a partir de los valores de Fst para poblaciones chilenas.



Concordante con los análisis anteriores, las tres muestras de Santiago (considerado como Santiago “actual”) se ubican muy cercanas en el cladograma, alejadas a su vez del grupo de Aconcagua (Santiago “antiguo” o previo a la migración), reafirmando la idea de que se trata de dos poblaciones diferenciadas genéticamente. Llama la atención también la proximidad entre las muestras de Santiago y diversos grupos nativos del sur de Chile. Esta asociación es aún más clara cuando reunimos a los grupos nativos en dos conglomerados, denominados “indígenas del norte” (aymaras y atacameños) e “indígenas del sur” (Mapuche, Huilliche y Pehuenche). Como es posible observar en la Figura 8, las muestras de Santiago agrupan con junto al conglomerado “Indígenas del Sur”, mientras que la población de la Provincia de Aconcagua-Los Andes se encuentra más distanciada.

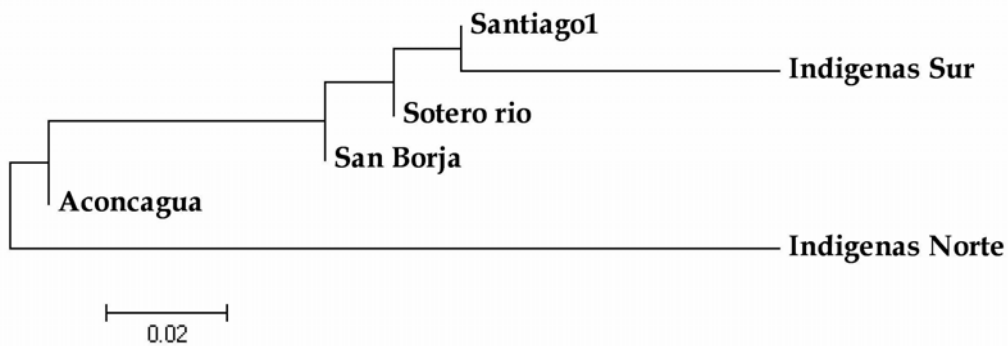


Figura 8 Dendrograma por conglomerados poblacionales.

6.4 Mutaciones puntuales informativas (haplotipos)

Los estadísticos utilizados anteriormente (test de diferenciación exacta y F_{st}), tanto para todos los haplogrupos reunidos como para el análisis de dichas variantes por separado, muestran que no existen diferencias entre las muestras de San Borja y Sótero del río, es decir, pertenecen a la misma población. Por esta razón, en los siguientes análisis serán consideradas, en su conjunto, como representantes de la población de Santiago en la actualidad.

Se analizó la cercanía que presenta la población de Santiago, actual y previa a la migración (representada por Aconcagua) con respecto a grupos del sur, mediante la presencia de polimorfismos informativos.

Los polimorfismos analizados en las muestras de Santiago y Aconcagua fueron la transición A470G, que aparece asociada al haplogrupo B; y la mutación C258T, asociada al haplogrupo C.

La mutación en el sitio 470 fue encontrada en el 72% de los individuos asignados al haplogrupo B en Santiago. En el segundo grupo, Aconcagua, la frecuencia de la mutación fue bastante menor, un 48% de los individuos asignados al haplogrupo B la presentaban. La prueba de J_i^2 arrojó diferencias significativas entre ambos grupos ($J_i^2 = 5,521$, $p = 0,019$, $gl = 1$).

Tabla 18. Frecuencia de la mutación A470G en Santiago y Aconcagua

		Mutación		N
		Con mutación	Sin mutación	
Provincia	Santiago	42 (72%)	16 (28%)	58 (100%)
	Aconcagua	31(48%)	33 (52%)	64 (100%)
Total		72	49	121

Como se indicó en los antecedentes, esta mutación está ausente en poblaciones indígenas del extremo norte del país, y va aumentando su frecuencia en poblaciones sureñas. Este hecho es especialmente interesante si tenemos en cuenta que el haplogrupo más representado en el norte es justamente el haplogrupo B, con frecuencias cercanas al 60%.

La mutación en el sitio 258 fue encontrada en el 71% de los individuos de haplogrupo C en Santiago, mientras que en la Provincia de Aconcagua-Los Andes, entre los individuos asignados al haplogrupo C, esta mutación alcanzó un 63%. A pesar de presentarse con mayor frecuencia en Santiago, la prueba de Ji^2 mostró que las diferencias entre ambos grupos no son significativas ($Ji^2= 0,848$, $p=0,35$, $gl=1$).

Tabla 19. Frecuencia de la mutación C258T en Santiago y Aconcagua

		Mutación		Total
		Sin mutación	Con mutación	
Procedencia	Santiago	20 (29%)	49 (71%)	69 (100%)
	Aconcagua	23 (37%)	40 (63%)	63 (100%)
Total		43	89	132

Los datos que manejamos para las poblaciones nativas del cono sur del continente, relativas a esta transición, no muestran una distribución gradual clara. El haplotipo C+C258T se encuentra ausente entre aymaras (con una frecuencia del haplogrupo C del 0,07), aparece en atacameños y su presencia va aumentando hacia el sur, fijándose entre población pehuenche (con un porcentaje de haplogrupo C cercano al 29%). Sin embargo, vuelve a disminuir entre indígenas del extremo sur (De Saint Pierre, com.pers.). Como

primera aproximación proponemos que esta mutación puede ser poco informativa en términos de migración poblacional sureña.

6.5 Secuencias

Se obtuvieron 60 secuencias de individuos asignados con el haplogrupo D, 30 provenientes de Santiago y 30 de Aconcagua.

La información acerca de sitios variables, el número estimado de haplotipos y los índices calculados para el total de las secuencias y cada grupo de secuencias, por población, se resumen en la Tabla 20. Los sitios polimórficos en cada secuencia, se detallan en la Tabla 21 para HV1 y en la tabla 22 para HV2.

Tabla 20. Resumen de la información de 60 secuencias del la región de control del mtDNA.

TOTAL DE SECUENCIAS (N= 60)

Nº total de sitios	1019		
		Diversidad nucleotídica (Pi)	0,00626
Sitios variables	53		
Singleton	17		
Parsimoniosos	36		
		Diversidad haplotípica total (Hd)	0,9889
Nº total de haplotipos	45		
		Santiago (N=30)	Aconcagua (N=30)
Sitios variables	32		41
Singleton	7		18
Parsimoniosos	25		23
Nº de haplotipos	23		23
Hd	0,98030		0,98161
Pi	0,00605		0,00617

Se calculó Fst entre ambas poblaciones, obteniéndose un valor de 0,0416 (p=0,000).

Tabla 21. Secuencias de la región hipervariable 1 (HV1) del mtDNA de 60 individuos de la región central de Chile (Santiago y Aconcagua).

	Frec.	16051	16092	16093	16126	16153	16172	16178	16187	16188	16189	16209	16223	16241	16242	16245	16266	16270	16290	16301	16304	16311	16319	16325	16342	16348	16356	16362	16390	16399	16445	16492	16496	16519	16527		
Anderson rCRS		A	T	T	T	G	T	T	C	C	T	T	C	A	C	C	C	C	C	C	T	T	G	T	T	C	T	T	G	A	T	A	G	T	C		
350	1	T	.	.	T	C	C	.	.	.	C	A		
359/361	2	T	.	C	.	T	C	C	C	.	
360/1455	2	T	.	.	T	T	.	.	.	C	C	
368/1403/1548	3	T	.	.	T	.	.	.	T	C	C	
369/XL117	2	T	.	.	T	C	C	C	.	
375/1208/1483	3	T	.	C	C	T	C	C	
377	1	T	.	C	.	T	C	C	
404/1419	2	G	T	.	.	T	.	G	C	
409	1	C	T	.	.	T	C	C	
416	1	T	.	C	C	T	C	C	C	.	
417	1	C	.	T	.	.	T	C	C	
1159/1160/1556/ XL128	4	.	C	T	.	C	.	T	C	C	
1404/1406	2	T	.	C	.	T	C	C
1407/XL157/ XL160	3	T	.	.	T	G	T	.	.	.	C	C	
1409/1752	2	T	.	.	T	C	.	C	C
1410	1	T	T	.	T	C	C	.	.	C
1454	1	T	.	C	.	T	C	C	.	.	C	
1538	1	.	.	C	.	.	.	C	T	.	.	T	.	.	T	C	C	.	.	C	
XL009	1	.	.	C	T	.	.	T	A	C	.	.	C	
XL015	1	A	.	.	T	.	.	T	.	.	T	C	C	.	.	C	A	
XL020	1	C	.	T	.	.	T	.	.	T	C	.	C	.	.	C	
XL021/XL021- 1/XL070	3	T	.	.	T	.	.	T	C	.	C	.	.	C	
XL022/XL066/XL0 85/XL097/XL175/ XL034	6	T	.	.	T	C	C	.	.	C	
	1	T	.	.	T	C	C	.	.	C	A	.	.	T	T	.	.	.		

XL048-XL051	2	T	C	.	.	.	C	T		
XL065	1	T	.	.	.	T	C	C	.	C	.	.	C	
XL084	1	T	G	T	.	.	.	C	T	.	C		
XL095	1	T	.	.	.	T	C	.	.	C	.	.	C	.	G	
XL098	1	G	T	.	.	.	T	C	.	.	C	.	.	C	
XL102	1	T	.	.	.	T	C	G
XL113-XL177	2	.	.	.	C	T	C	.	.	C	.	.	C	
XL114	1	T	.	.	.	T	.	T	.	T	C	.	.	C	A	C	.	
XL130	1	T	.	.	.	T	.	T	C	.	.	C	A	C	.	
XL143	1	T	.	.	.	T	.	T	T	C	.	.	C	A	
XL169	1	T	.	.	.	T	C	.	.	C	.	.	C	
XL174	1	T	.	T	C	.	C	.	.	C	C	.

Tabla 22. Secuencias de la región hipervariable 2 (HV2) del mtDNA de 60 individuos de la región central de Chile (Santiago y Aconcagua).

	Frec.	55	56	64	72	73	143	146	151	152	185	194	195	199	204	234	245	249	263	279	309.1	315.1	316	374	489	499	513	523	524	525
Anderson rCRS		T	A	C	T	A	G	T	C	T	G	C	T	T	T	A	T	A	A	T	-	-	G	A	T	G	G	A	C	C
350	1	G	.	C	.	C	G	.	C	C	.	.	C
359/369/377/417/XL022/ XL097	6	G	G	.	C	C	.	.	C
360	1	.	.	.	C	G	C	.	C	.	G	.	-	C	.	.	C
361/1159/1160/1404/14 06/1454/1556/XL065	8	G	G	.	-	C	.	.	C
368/1403/1548/XL114/X L130/XL143	6	G	.	C	.	C	G	.	-	C	.	.	C
375	1	C	G	.	.	G	G	.	C	C	.	.	C	A	.	d	.	d
404/1419/XL020/XL021/ XL021-1/XL070	7	G	.	.	.	C	G	.	C	C	.	.	C
409/1538	2	G	C	G	.	-	C	.	G	C
416/1208	2	C	G	T	.	G	G	.	-	C	.	.	C
1407	1	G	.	.	.	C	G	.	-	C	.	.	C	.	.	d	.	d
1409	1	C	.	.	.	G	d	G	.	C	C	.	.	C
1410	1	G	G	.	C	C	.	.	C	.	A	.	.	.
1455	1	G	C	.	C	.	G	.	-	C	.	.	C
1483	1	C	G	.	.	G	G	.	-	C	.	.	C	A
1752/XL175	2	G	A	G	.	C	C	.	.	C
XL009/XL066/XL085/XL 095/XL102/XL117	6	G	G	.	-	C	.	.	C
XL015	1	G	.	C	.	C	G	.	.	G	.	-	C	.	.	C
XL034	1	G	.	C	.	C	A	T	G	.	C	C	.	.	C
XL048/XL051	2	G	C	G	.	-	-	.	.	C
XL084	G	.	.	.	C	G	.	-	C	A	.	C
XL098	.	C	T	.	.	G	.	.	T	G	.	-	C	.	.	C
XL113/XL177	.	C	G	T	.	G	G	C	C	C	.	.	C
XL157/XL160	G	.	.	.	C	G	.	-	C	.	.	C	.	.	d	d	.
XL169	G	.	.	.	A	G	.	-	C	.	.	C
XL174	G	A	.	.	C	G	.	-	C	.	.	C

Los sitios polimórficos están numerados de acuerdo a la secuencia de referencia (revised Cambridge Reference Sequence).

6.6 Red de Haplotipos

Los patrones de variación de la región de control del mtDNA en Santiago y Aconcagua fueron examinados usando el análisis de red mediana de haplotipos. La Figura 9 muestra la red obtenida con el programa Network 4.1.

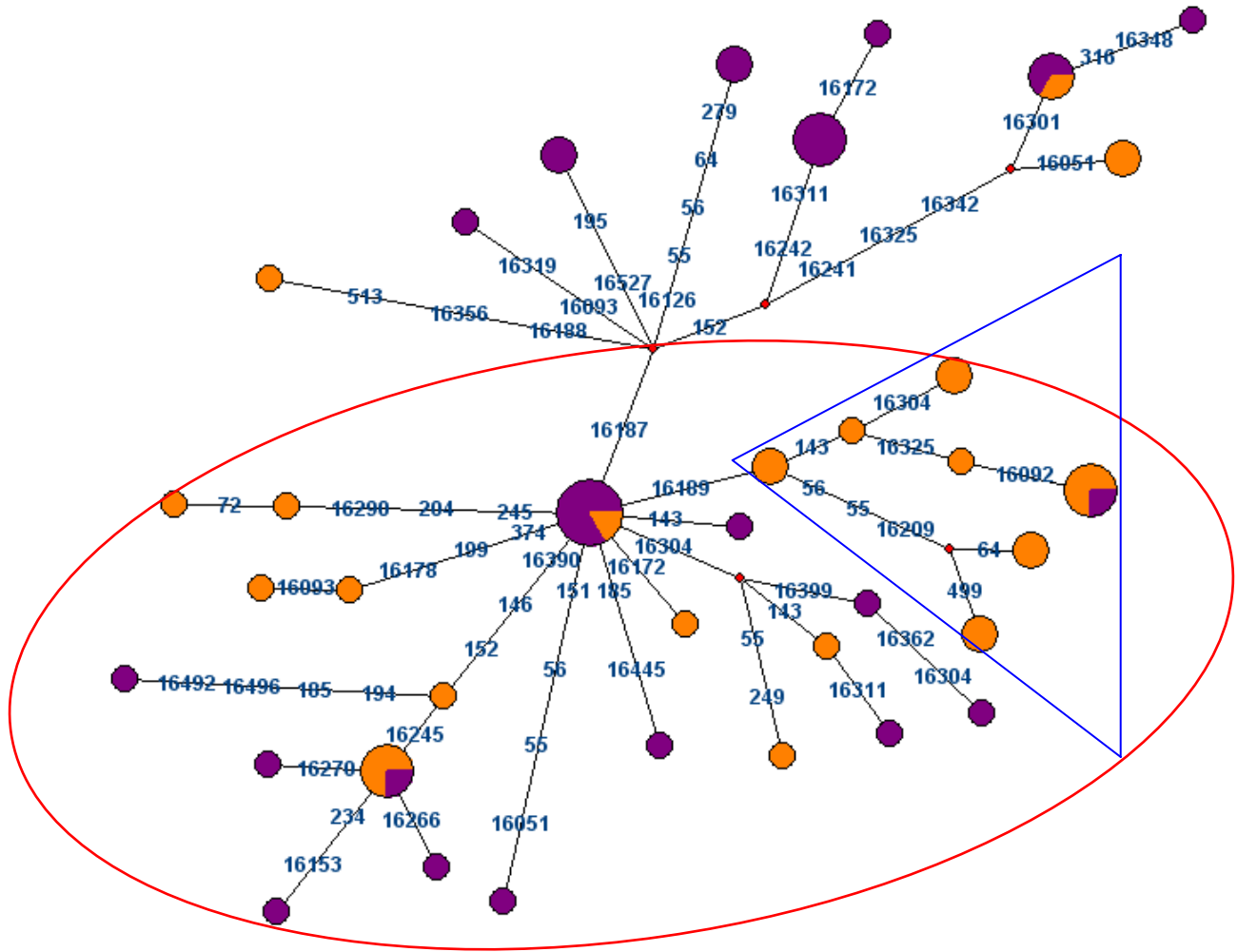


Figura 9. Red de haplotipos construida en base a las secuencias con un largo de 1019 pb. Cada haplotipo o tipo de secuencia es representada por un círculo de tamaño proporcional a su frecuencia. Los colores indican la localidad a la que pertenecen (anaranjado = Santiago, morado = Provincia de Aconcagua) Sobre la línea que une los diferentes haplotipos, correspondiente a la distancia mutacional, se indica en azul la posición de las mutaciones existentes entre ellos. El linaje definido por la mutación en el sitio 16187 se destaca con un círculo rojo, y con un triángulo azul el haplotipo derivado con la mutación en el sitio 16189.

En general, el linaje estudiado (haplogrupo D) muestra gran diversidad, y los distintos haplotipos no se agrupan de acuerdo a la procedencia de los individuos. Tanto individuos de Aconcagua como de Santiago se encuentran ampliamente distribuidos por la red. El patrón estrellado en la red refleja una variación haplotípica considerable dentro de este gran linaje (haplogrupo D).

Destaca la mutación en el sitio C16187T (círculo rojo), que apareció en gran parte de las secuencias, y que es muy común en el sur del continente. Al respecto, De Saint Pierre ha secuenciado un total de 96 individuos sureños¹, de los cuales un 73% corresponde a representantes de este linaje (com. pers). Se observa, a partir de la radiación en el network que obtuvimos, que el haplotipo definido por esa mutación (D + 16187) muestra gran diversidad. La mayoría de las secuencias que no presentaron esta variante resultaron ser de individuos provenientes de la Provincia de Aconcagua-Los Andes.

Tabla 23. Proporción del haplotipo D+ C16187T en poblaciones del sur de Chile y Argentina*, y en las muestras de este estudio. En cursiva aparecen las muestras caracterizadas en este estudio.

Población	Frecuencia del haplotipo (en relación al porcentaje de haplogrupo D en la población)	Frecuencia del haplotipo en la población total
Pehuenche	38% de un 45%	17,10%
Mapuche CHI	21% de un 48%	10,08%
Huilliche	35% de un 48%	16,80%
Carelmapu	16% de un 25%	4,00%
Quetalmahue	7% de un 26%	1,82%
Detif	18% de un 29%	5,22%
Laitec	17% de un 57%	9,69%
Mapuche ARG	15% de un 17%	2,55%
Kaweskar	0% de un 56%	0%
Yamana	33% de un 52%	17,16%

¹ Datos no publicados.

<i>Santiago (n=30)</i>	<i>83% de un 27%</i>	<i>22,41%</i>
<i>Aconcagua (n=30)</i>	<i>56% de un 21%</i>	<i>11,76%</i>

* Datos extraídos de García et. al 2004 y Moraga et. al 2009.

Asociada a la transición C16187T, encontramos la mutación T16189C (triángulo azul). Esta se registró casi de manera exclusiva (una excepción) en individuos Santiaguinos, de los cuales 2 tienen asociada también la mutación en el sitio 209, haplotipo observado en población actual y restos holocénicos de Fuego-Patagonia (Moraga et. al. 2009)

Se identificó también el haplotipo D4h3, en 4 individuos, Este haplotipo ha sido registrado en baja frecuencia en algunas poblaciones indígenas del Norte, Centro y Sur de América (Kemp, 2007).

6.7 Árbol filogenético

Siguiendo la propuesta de Montiel (2001), se construyó un árbol filogenético basado en el método Neighbor-joining, con el modelo evolutivo de Tamura y Nei. Para evaluar la fiabilidad de la hipótesis filogenética para los datos, se llevó a cabo un análisis de bootstrap, con 2000 réplicas, valores que aparecen ubicados sobre cada bifurcación correspondiente.

El haplotipo D+16187 (destacado con rectángulo rojo) aparece distribuido en varios clados, reflejando también la diversidad de este linaje. En un clado bastante apartado es posible observar agrupados a los individuos que presentan el haplotipo D4h3 (verde). Para la gran mayoría de los nodos, los valores de bootstrap fueron bajos, expresando un débil soporte, y por lo tanto, una baja confiabilidad estadística en la reconstrucción. Esto puede ser explicado por la cantidad de homoplasias presentes en las secuencias, que por un lado colapsan algunos clados, y por otro, generan falsas relaciones entre los individuos. Estos resultados desestiman el uso de este tipo de reconstrucciones para la región de control de mtDNA, al menos en lo que respecta a poblaciones con alta diversidad y estrechamente relacionadas.

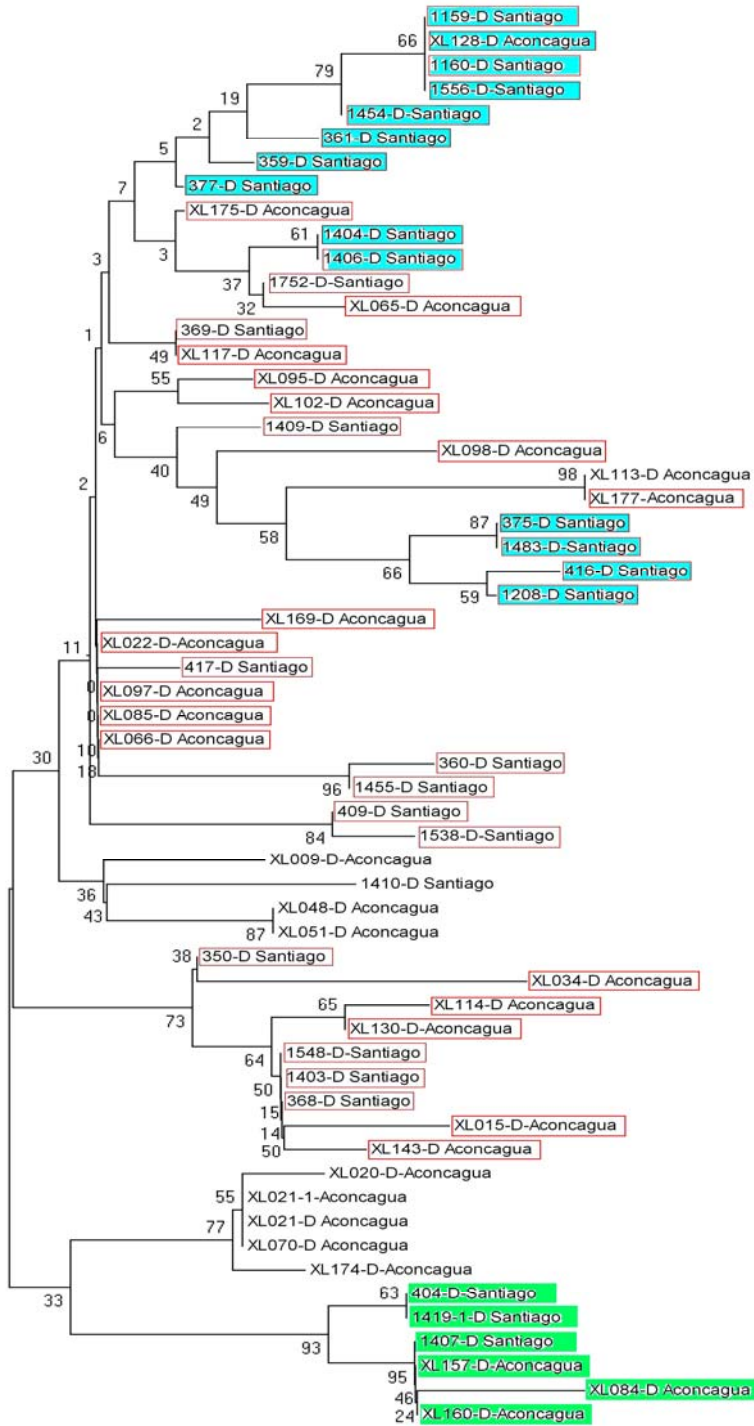


Figura 10. Árbol filogenético construido con el método Neighbor-Joining, en base a las secuencias con un largo de 1019 pb, todas correspondientes al haplogrupo D. Sobre cada nodo se muestran los valores de bootstrap. Los rectángulos rojos destacan a los individuos con haplotipo D+16.187, y los coloreados con calipso, aquellos que presentan D+16.187+16.189. Las secuencias resaltadas en verde corresponden al haplotipo D4h3.

7. Discusión

La transición desde lo rural a lo urbano, iniciada fundamentalmente como causa de una reorientación de las actividades económicas, ha tenido una influencia gravitante en la formación y características de las poblaciones de las principales metrópolis de América Latina, en particular, de sus sectores más pobres y poco integrados (Veckemans, 1965). El fenómeno migratorio llevado a cabo a lo largo del siglo XX, a pesar de constituir un proceso común y definitorio para las grandes urbes del continente, presenta particularidades locales que se encuentran íntimamente relacionadas con la intensidad de los movimientos poblacionales, así como con características históricas previas a tales movimientos.

Los datos generados en esta investigación fueron utilizados para intentar conocer los efectos del fenómeno de migración campo-ciudad de los últimos 100 años en la composición genética de la población de Santiago, teniendo en cuenta la importancia de este proceso en la evolución demográfica y en la configuración de la estructura social actual de esta ciudad. El marcador escogido fue el mtDNA, molécula de herencia materna ampliamente utilizada en estudios migracionales. La elección de una muestra hospitalaria (San Borja- Sótero del Río) como representante de la población de Santiago actual, específicamente de aquellos sectores que se vieron afectados por la migración del siglo XX, no fue azarosa. Tal decisión se entiende si consideramos que la población inmigrante pasó a conformar mayoritariamente, en la capital, grupos sociales marginales, que quedaron excluidos de los beneficios y recursos sociales de la gran metrópoli (Mercado et. al 1970). Asumimos que estos grupos se atienden preferentemente, sino exclusivamente, en el servicio público.

Conocer los efectos de la migración en la composición genética de la población de Santiago requería el diseño de un modelo metodológico que permitiera estimar de manera indirecta las características de dicha población hacia fines del siglo XIX. Esto se convirtió en una tarea fundamental y necesaria, ante la imposibilidad de contar con individuos representantes de ese período. De esta forma, se escogió una población que, de acuerdo a una extensa revisión de antecedentes, compartiera un sustrato histórico, cultural y étnico con la ciudad de Santiago, y que nos permitiera asumir una igualdad genética previa al aumento poblacional de la capital producto de las migraciones interprovinciales del siglo XX. Junto a este sustrato común, el grupo poblacional en cuestión debía presentar una estabilidad

demográfica en los últimos 100 años. La Provincia de Aconcagua – Los Andes fue escogida como población control, y el supuesto de identidad genética previa a las migraciones fue nuestro punto de partida.

La comparación de las frecuencias del conjunto de haplogrupos mitocondriales amerindios (A-D) sugiere que la población de Santiago presenta un grado de diferenciación genética pequeña con respecto a la población de Aconcagua, con valores de significación limítrofes para la mayoría de los indicadores estadísticos calculados en esta investigación. Este resultado no sorprende, sobre todo si consideramos que las dinámicas de conformación poblacional en ambos valles (ubicados en zona central de Chile) incluyeron la probable ocupación de los mismos grupos aborígenes en épocas precolombinas, la llegada de una población muy distinta (europea) en el siglo XVI, la reducción de población indígena, el movimiento y redistribución de la misma y el fenómeno de mestizaje, en épocas coloniales. Es decir, al menos mil años² de elementos y procesos comunes que hacen muy factible que las poblaciones comparadas en este estudio hayan mantenido un flujo genético considerable entre ellas. Este desarrollo vería su quiebre apenas hace un siglo atrás. Es importante recordar en este punto que la muestra proveniente de Aconcagua funciona en nuestro sistema como una población control, y que bajo el modelo asumido en la investigación, las pequeñas diferencias se están dando entre Santiago actual y Santiago a fines del siglo XX. De esta forma, apresuradamente podríamos interpretar estos resultados afirmando que los orígenes geográficos de la población de Santiago están siendo reflejados en la distribución y diversidad actual que presentan los haplogrupos mitocondriales, y que dichos orígenes presentan una influencia mucho mayor que los fenómenos sociales recientes que han definido los últimos 100 o 150 años de la historia de la ciudad.

Sin embargo, una revisión más detallada del grado de diferenciación estimado entre las muestras de Santiago y Aconcagua, y sus valores de significación asociados tampoco nos permite afirmar que los grupos poblacionales no se han diferenciado. Es más, cuando estimamos el peso relativo de cada haplogrupo, encontramos que la frecuencia de dos de ellos (B y D) sí presentan diferencias significativas entre las muestras ($F_{st} = 0,020$ y $p = 0,043$ para el haplogrupo B; $F_{st} = 0,022$ y $p = 0,049$ para el haplogrupo D). Esta diferencia se acentuó cuando se analizaron las secuencias, asignadas todas al haplogrupo D ($F_{st} =$

² Asumiendo la homogenización desde el Alfareo tardío, con la Cultura Aconcagua.

0,04 y $p= 0,00$). El aumento de resolución que se consigue con la secuenciación, en comparación con el análisis de fragmentos de distinto largo producto del corte con enzimas de restricción, puede ser una explicación para este hecho, ya que las comparaciones sitio a sitio incrementan el número de diferencias entre los individuos. De todas formas, estas diferencias deben ser relativamente pequeñas entre los individuos de una misma población, y mayores entre individuos de poblaciones distintas, para que F_{st} tenga un valor alto y significativo.

En otras palabras, podemos sugerir que la población de Santiago ha experimentado un proceso de diferenciación promovido por el alto flujo de individuos que arribaba a la capital desde distintas provincias del país, fenómeno de intensidad tal que logra mostrar sus efectos en el breve curso de 100 años en la frecuencia y la distribución actual los haplogrupos y haplotipos en la población.

Sin embargo, asumir la conclusión de diferenciación genética poblacional entre Santiago de comienzos de siglo XX (representado por Aconcagua) y Santiago actual, producto de un evento histórico reciente, no deja de ser problemático. En primer lugar, porque el mtDNA representa un solo locus, muy polimórfico en términos intra-poblacionales, y la historia de un locus puede no reflejar con exactitud la historia de una población. Sumado a esto, la herencia uniparental de este marcador oscurece el movimiento de individuos de sexo masculino. Desconocemos si las migraciones a las que hacemos referencia afectaron de manera diferencial a hombres y mujeres, pero la composición por sexo y edad de la población de Santiago ilustra sobre algunas características que podrían ayudarnos a resolver este problema. Romero (1997) indica que existe un desbalance fuerte y persistente entre hombres y mujeres en la capital, y señala que es muy probable una migración de mujeres permanentemente mayor hacia la capital en comparación con la migración masculina, al menos desde 1875, fenómeno que parece ser transversal en todo el área latinoamericana, al menos en lo que respecta a los desplazamientos campo-ciudad (Flores 2003). De todas formas, ha quedado claro que los estudios con este marcador deben ser necesariamente complementados con datos moleculares nucleares y del cromosoma Y (Cavalli-Sforza y Feldman 2003; Pakendorf y Stoneking 2005).

Por otro lado, la diferencia observada entre ambas poblaciones pueda deberse a un origen temprano diferencial entre Santiago y Aconcagua. Si bien los contactos con distintos grupos poblacionales en la Zona Central cuentan con diversas evidencias para períodos precolombinos, sin duda el Valle de Aconcagua gozó de una ubicación privilegiada; con abundantes pasos transcordilleranos se relacionó estrechamente con grupos indígenas argentinos de la zona de Cuyo. La comparación de las frecuencias y distribución de los haplogrupos mitocondriales de distintas poblaciones argentinas (Bravi, C. comunicación personal) con los obtenidos para la Provincia de Aconcagua, descarta que se trate de una misma población. Otra entidad que aparece frecuentemente vinculada con la cuenca del río Aconcagua es la denominada Diaguita chilena. Desafortunadamente, no existen datos mitocondriales para estos grupos, ni para población actual emplazada en áreas del Norte Chico en Chile, por lo que no podemos dejar de considerar esa explicación. Con respecto a esto último, la ocupación Inca del territorio norte y centro del país, sumada a la posterior llegada de los conquistadores hispanos, pudo homogeneizar esta situación para toda la zona central de Chile, pues tanto el imperio cuzqueño como las huestes europeas se hicieron acompañar de población nortina previamente conquistada.

La constitución prematura de Santiago como capital nacional opera también como argumento explicativo de las diferencias entre la población de esta ciudad, y el resto del área de los valles centrales de Chile. No obstante este hecho, durante gran parte de la colonia, el sistema agrario dominó las actividades económicas en el país, y la vida social se desarrolló en torno a las zonas rurales y no a las urbanas (Bauer 1994; Cavieres 1983). Para 1840, Santiago presenta un crecimiento poblacional acorde con el comportamiento de las tasas de natalidad y mortalidad, e incluso un poco menor, lo que indica una pequeña expulsión de su población hacia zonas rurales vecinas (Romero 1997). Es sólo a partir de 1895 que se requiere de la migración como factor explicativo del aumento de las tasas de crecimiento poblacional en la capital.

Ahora bien, el análisis de las mutaciones puntuales consideradas en este estudio, que han sido señaladas como polimorfismos propios del sur, dibujó un cuadro bastante interesante. La diferencia en las frecuencias de los haplotipos estudiados (principalmente B+470G y, de manera más sutil C+258T) sugiere que la divergencia entre las poblaciones de Santiago y Aconcagua se deben, principalmente, a la proporción de individuos de

procedencia meridional que se distribuyen desigualmente en el área central de Chile. En este sentido, la población de Santiago hace 100 años habría contado con una menor frecuencia de haplotipos del sur, los que habrían incrementado su frecuencia en la ciudad a raíz del contingente inmigrante que llegó desde esa zona. Los dendogramas construidos a partir de las distancias genéticas entre Santiago, Aconcagua y el resto de las poblaciones chilenas, muestran a la población de la capital agrupando con grupos sureños, y a la población de Aconcagua más distanciada con respecto a estos clados. Consistente con estos resultados son también los datos censales. En la primera mitad del siglo XX, Talca, Concepción, Ñuble y Cautín proveen gran cantidad de migrantes a la capital (Mercado 1971). Para 1952, de la totalidad de los individuos no-nativos de la ciudad de Santiago, un 35% había nacido desde la región del Bío-Bío al sur, y sólo un 14% se registra como proveniente del norte (Arica hasta la Ligua); orientación que se repite en el siguiente Censo de 1960. Es decir, de los inmigrantes en la Región Metropolitana, más de un tercio es originario del sur del país, apoyando la hipótesis del *enriquecimiento* de componente sureño en la composición genética de la población de Santiago.

La red de haplotipos generada a partir de los datos de las secuencias de la región de control para 60 individuos del haplogrupo D replica, en parte, esta tendencia, en base a la distribución del haplotipo D+C16187T, que aparece con una alta frecuencia en población de Santiago (83%), y al que se le designa un origen sureño. No existen muchos datos relativos a este linaje; Foster et. al. 1996 son los primeros en mencionarlo, señalando que podría ser una haplotipo propio del sur de Sudamérica. De acuerdo a De Saint Pierre y Moraga (com. pers.), resulta muy probable que el linaje sea propio del Sur de Chile, y que haya surgido en el zona patagónica hace varios miles de años. Su antigüedad es reafirmada en la diversidad que presenta, y que concuerda con nuestros datos. Sin embargo, por el momento y debido a los intensos movimientos llevados a cabo por las poblaciones del sur, no es posible determinar su extensión hacia regiones más septentrionales. En este sentido, encontrarlo en una alta frecuencia en Santiago no es un dato menor. A pesar de ello, este haplotipo muestra también una frecuencia considerable en el valle del Aconcagua (56%). Sin perder de vista nuestro modelo metodológico, una hipótesis es que el linaje haya estado presente en la población de Santiago (y de todo el valle central) de principios del siglo XX producto de flujos migratorios coloniales desde el

sur, para los que existen varios antecedentes³. El diferencial entre Santiago y Aconcagua sería consecuencia de las migraciones de carácter industrial y urbano, que afectaron a la capital en los últimos 100 años.

La presencia de haplotipos registrados como sureños en ambas poblaciones resulta bastante coherente con el carácter mixto y urbano de ambos grupos. Esto también se ve apoyado por la nivel de diversidad genética similar en las muestras de este estudio, y más alta que en todas las poblaciones chilenas que cuentan con datos para haplogrupos mitocondriales. Estas últimas son de origen nativo, que si bien en algunos casos presentan un porcentaje variable de mezcla con grupos foráneos, se presume tienen un grado de aislamiento mayor y de un tamaño más bien pequeño, por lo tanto más expuestas a deriva. Además, los eventos de reducción poblacional (característica del proceso conocida como “cuello de botella”) que han sufrido en el tiempo, puede haber disminuido aún más su variabilidad. A pesar de esto, las poblaciones denominadas indígenas, o aquellas que poseen un mayor componente aborigen, son las que han recibido mayor atención desde un punto de vista investigativo. El estudio de las mismas contribuye a entender la distribución actual de la diversidad genética en distintos grupos poblacionales, en cuanto pueda generarse un panorama continuo de la variabilidad en el espacio. El estado actual del conocimiento, sin embargo, apunta más bien a un paisaje fragmentado en el territorio, con amplios vacíos de datos. Junto con esta carencia, encontramos el escaso interés que han suscitado las poblaciones con un alto grado de mestizaje y de carácter urbano, como la población residente en Santiago o en Los Andes/San Felipe.

Por último, destacamos que debido al origen común de todas las poblaciones americanas, es lógico suponer que existe un pool genético compartido (que incluye al mtDNA) a partir del cual se han producido diferenciaciones producto de eventos históricos particulares. Mencionamos esto porque los haplogrupos utilizados en este estudio, definidos como amerindios, son portados por la mayoría de las poblaciones del continente, y a un nivel más específico, por todas las poblaciones chilenas, indígenas, mixtas, urbanas y rurales. En este sentido, es probable que el análisis de frecuencias de haplogrupos mitocondriales puede no ser lo suficientemente informativo, a pesar de lo

³ De Ramón (2000) señala que para el s. XVII, alrededor del 40% de los indígenas residentes en la zona Central eran nativos del sur de Chile.

intenso del proceso de migración, considerando que la población “dadora” (población sureña) y la “receptora” (población de santiago) poseen una base común, lo que podría dificultar su distinción y la identificación de diferencias provocadas efectivamente por la migración del último siglo. En este sentido, esperamos que la caracterización y el estudio de los haplotipos de origen local ayuden a mejorar el entendimiento de los procesos históricos específicos que han definido a nuestras poblaciones.

8. Conclusiones

El objetivo de esta investigación apuntó al conocimiento de los efectos del intenso fenómeno de migración de los últimos 100 años en la composición genética de Santiago de Chile, mediante el análisis de haplogrupos del mtDNA.

Se tipificó una muestra de 227 individuos residentes de la ciudad de Santiago, representantes de la población actual de la ciudad. Puesto que el estudio implicaba un enfoque diacrónico, la estimación del marcador escogido (haplogrupos mitocondriales) se realizó indirectamente sobre una población control representante de Santiago a fines del siglo XIX. La muestra estuvo conformada por 204 individuos de la Provincia de Aconcagua y Los Andes, ubicada también en la zona central de Chile. Los antecedentes recabados acerca de las primeras ocupaciones en el territorio, la diversidad étnica al momento de la conquista y de las dinámicas de conformación poblacional en la colonia y a comienzos de la época republicana, apoyan el supuesto de la identidad genética de los grupos de Santiago y Aconcagua, hacia fines del siglo XIX. Los procesos de modernización económica desarrollados en el país desde comienzos del siglo XX tuvieron como consecuencia un significativo incremento de población en la capital, explicado en gran medida por el intenso movimiento de individuos desde las provincias.

Se evaluó la diferenciación de las poblaciones, bajo la hipótesis nula de igual frecuencia y distribución de haplogrupos mitocondriales y sus variantes (haplotipos) en la población de Santiago hace 100 años y Santiago actual. Para esto combinamos la metodología de RFLP (fragmentos de restricción) con la secuenciación de la región de control del mtDNA.

En el primer plano de análisis, relativo a las frecuencias de los haplogrupos mitocondriales amerindios clásicos (A-D), la población de Santiago actual presenta pequeñas diferencias con la población de Santiago hace 100 años, diferencias que se encuentran, en general, en cercanías al límite de la significación estadística. En un segundo nivel de análisis, indagamos en la distribución de haplotipos, es decir, de las variaciones internas de un haplogrupo. Esta metodología proporcionó una visión más detallada de los efectos del fenómeno migratorio del siglo pasado, que ha determinado muchas características socio-demográficas en la ciudad. Las observaciones en este plano

indican que la principal consecuencia de la inmigración correspondió al incremento significativo de linajes sureños en la población de Santiago actual. Por lo tanto, las conclusiones podrían sintetizarse de la siguiente manera:

Los fenómenos socio-demográficos han influido en la configuración biológica (y sus elementos como el patrimonio genético y variación fenotípica) de nuestras poblaciones desde tiempos muy remotos. Alternativas culturales, potencialidades biológicas y recursos del medio trazan un abanico de opciones, y dan forma a la diversidad que observamos. El estudio de los eventos históricos particulares que van diferenciando a cada grupo, nos permite ir entendiendo el contexto y situando los puntos que se van relacionando en su interior, de manera dinámica. En este escenario, consideramos importante la generación de nueva información biológica que permita ir caracterizando a las poblaciones de nuestra región y que incluya en este ejercicio, la dimensión socio-histórica en la que se desenvuelven.

Es necesario tener presente que, frente a procesos muy recientes en los grupos estudiados, debemos agudizar la mirada con herramientas que permitan un análisis más fino de las diferencias intra e inter-poblacionales. Metodologías tales como la secuenciación, su análisis, o la búsqueda de mutaciones que van definiendo nuevos linajes, pueden ayudarnos a entender la microevolución de las poblaciones que ocupan y han ocupado el territorio.

9. Bibliografía

Achilli A, Perego U, Bravi C, Coble M, Kong Q, Woodward S, Salas A, Torroni A, Bandelt H. 2008. The phylogeny of the four pan-American mtDNA haplogroups: implications for evolutionary and disease studies. *PLoS ONE* 3(3): e1764

Archivo Nacional. 1953. Censo 1813, Levantado por Don Juan Egaña de orden de la Junta de Gobierno formada por los señores Pérez, Infante y Eyzaguirre.

Armijo G, Caviedes H. 1997. El avance de la urbanización del campo en la región metropolitana de Chile y sus efectos espaciales. *Anales de la Universidad de Chile*, Sexta serie, N° 5.

Armijo G. 2000. La Urbanización del campo metropolitano de Santiago, crisis y desaparición del hábitat rural. *Revista de Urbanismo* N°3. Departamento de Urbanismo FAU. Universidad de Chile.

Anderson S, Bankier A, Barrell B, De Bruijn MH, Coulson A, Drouin J, Eperon I, Nierlich D, Roe B, Sanger F, Schreier P, Smith A, Staden R, Young. 1981. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 290 (5806): 457-465.

Bandelt F, Forster P, Sykes B, Richards M. 1995. Mitochondrial Portraits of Human Populations Using Median Networks. *Genetics* 141(2): 743-753.

Bauer A. 1994. La Sociedad rural chilena. Desde la conquista española a nuestros días. Editorial Andrés Bello. Santiago.

Bejarano I, Dipierri J, Alfaro E. 2006. Datos censales y evolución del flujo génico en la provincia de Jujuy, Argentina (1869-1991). *Antropo* 13: 19-36.

Bianchi N, Rothhammer F. 1995. Powers and pitfalls of the use of mitochondrial DNA to analyze the origin and evolution of Amerindians. *American Journal of Human Genetic* 56: 1236-1238.

Cann R, Stoneking M, Wilson A. 1987. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 325 (6099): 31-36.

Cardoso F, Faletto E. 1970. Dependencia y desarrollo en América Latina. Editorial Siglo XXI, México.

Cavalli-Sforza L, Feldman M. 2003. The application of molecular genetic approaches to the study of human evolution. *Nature Genetics* 33(Suppl):266-275.

Cavieres E. 1983. Formas de vida y estructuras demográficas de una sociedad colonial: San Felipe en la segunda mitad del siglo XVIII. *Cuadernos de Historia* 3:79:97.

Cavieres E. 1999. Mestizaje y Crecimiento de la Población Iberoamericana en el siglo XVIII. En: *Historia General de América Latina*, Vol. 4. Hidalgo J, E Tandener (ed). Editorial Trotta, España.

Comisión Central del Censo. 1908. Censo 1907. Memoria presentada al Supremo Gobierno, Santiago.

Comisión Verdad Histórica y Nuevo Trato. 2003. Informe de la Comisión de Verdad Histórica y Nuevo trato.

Cornejo L, Saavedra M, Vera H. 1998. Periodificación del Arcaico en Chile central: una propuesta. Boletín de la Sociedad Chilena de Aqueología 25: 36-39.

Cornejo, L. 2008. Antes, mucho antes que Pedro de Valdivia. En: Mapocho, Torrente Urbano. Matte.D (ed). Matte Ediciones, Santiago.

De Ramón A. 1978. Suburbios y arrabales en un área metropolitana. El caso de Santiago de Chile, 1872-1932. En: Ensayos histórico-sociales sobre la urbanización en América Latina. Hardoy J y R Schaedel (comp.) SIAP, Buenos Aires.

De Ramón A. 2000. Santiago de Chile (1541-1991). Historia de una sociedad urbana. Editorial Sudamericana. Santiago.

De Saint Pierre M, Llop E, Moraga M. 2009. Microevolutionary analysis of populations of Amerindian origin from southern Chile. Supplement of the 78th Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists, p.141.

Durán E, Planella M. 1989. Consolidación agroalfarera: zona central (900 a 1470 d.C.) Cap. XV. En: Culturas de Chile. Prehistoria. Desde sus orígenes hasta los albores de la conquista. Hidalgo J et. al. (ed) Editorial Andrés Bello, Santiago

Dorselaer J. 1962. La Urbanización de América Latina. Centro Internacional de Investigaciones Sociales, tomo II. Madrid, España.

Eliazaga J. 1970. Migraciones a las áreas metropolitanas de América Latina. CELADE, Santiago.

Fagundes N, Kanitz R, Eckert R, Valls A, Bogo M, Salzano F, Smith D, Silva W, Zago M, Ribeiro-dos-Santos A, Santos S, Petzl-Erler M, Bonatto S. 2008. Mitochondrial Population Genomics Supports a Single Pre-Clovis Origin with a Coastal Route for the Peopling of the Americas. American Journal of Human Genetics American Journal of Human Genetics 82 (3): 583-592.

Falabella F, Stehberg R. 1989. Los inicios del desarrollo agrícola y alfarero: zona central (300 a.C. a 900 d.C.) Cap. XIV. En: Culturas de Chile. Prehistoria. Desde sus orígenes hasta los albores de la conquista. Hidalgo J et. al. (ed) Editorial Andrés Bello, Santiago.

Falabella, F. 1994. Dos puntas tiene el camino: antiguas relaciones trasandinas en el centro de Chile y Argentina. En: La Cordillera de los Andes: Ruta de Encuentros. 39-47. Museo Chileno de Arte Precolombino (ed), Santiago.

Farga, C. 1995. El valle de Aconcagua en el siglo XVI: Un espacio social heterogéneo. Tesis para optar al grado de Magíster en Historia con mención en Etnohistoria. Universidad de Chile.

Forster P, Harding R, Torroni A, Bandelt H. 1996. Origin and Evolution of Native American mtDNA Variation: A Reappraisal. *American Journal of Human Genetic* 59 (4):935-945.

García F, Moraga M, Vera S, Henríquez H, Llop E, Ocampo C, Aspillaga E, Rothhammer F. 2004. Origen y microdiferenciación de la población humana del Archipiélago de Chiloé. *Revista Chilena de Historia Natural* 77(3): 539-546.

García F, Moraga M, Vera S, Henríquez H, Llop E, Aspillaga E, Rothhammer F. 2006. mtDNA microevolution in Southern Chile's archipelagos. *American Journal of Physical Anthropology* 129 (3): 473-481.

Gatica, F. 1980. La urbanización en América Latina: 1950-1970; patrones y áreas críticas. En: Joop, Albert y Villa, Miguel. *Redistribución espacial de la población en América Latina*, CELADE, Santiago.

Geisse G, Valdivia M. 1978. Urbanización e Industrialización en Chile. EURE. *Revista de Estudios Urbano Regionales*, 5 (15): 11-35.

Giles R, Blanc H, Cann H, Wallace D. 1980. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 77(11): 6715–6719.

Góngora, M. 1960. Origen de los “inquilinos” de Chile Central. Seminario de Historia Colonial, Editorial Universitaria, Santiago.

Hartl D, A. Clark A. 1997. *Principles of Population Genetics*. Sinauer Associates, Sunderland.

Howell N. 1999. Human mitochondrial disease: answering questions and question answers. *International review of cytology*.186:49-116.

Instituto Nacional de Estadística – INE.1920. Censo General de Población.

Instituto Nacional de Estadística – INE. 1960. Censo General de Población y Vivienda.

Instituto Nacional de Estadística – INE. 1992. Censo General de Población y Vivienda.

Jara, A. 1973. Lazos de dependencia personal y adscripción de los indios a la tierra en la América española: el caso de Chile. En *Cahiers du monde hispanique et luso-brésilien* (Caravelle) 20, Francia.

Jara, A.1987. *Trabajo y Salario indígena, siglo XVI*. Editorial Universitaria, Santiago.

Kemp B, Malhi R, McDonough J, Bolnick D, Eshleman, Rickards O, Martinez C, Johnson J, Lorenz J, Dixon E, Fifield T, Heaton T, Worl R, Smith D. 2007. Genetic Analysis of Early Holocene Skeletal Remains From Alaska and its Implications for the Settlement of the Americas. *American Journal of Physical Anthropology* 132 (4): 605-621.

Kraytsberg Y, Schwartz M, Brown T, Ebralidse K, Kunz W, Clayton D, Vissing J, Khrapko K. 2004. Recombination of human mitochondrial DNA. *Science* 304 (5673):981.

Lahiri D, Nurnberger J. 1991. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Research* 19(19): 5444.

Margulis L, Bermudes D. 1985. Symbiosis as a mechanism of evolution: status of cell symbiosis theory. *Symbiosis* 1:101-124.

Mellafe, R. 1959. La introducción de la esclavitud negra en Chile: tráfico y rutas. Editorial Universitaria, Santiago.

Mercado O, De la Puente P, F Uribe F. 1970. La marginalidad urbana: origen, proceso y modo. DESAL, Buenos Aires.

Mercado, O. 1971. Migraciones internas en Chile. Centro de Desarrollo Urbano y Regional, Universidad Católica de Chile, CIDU/PI/DT N°38.

Mishmar D, Ruiz-Pesini E, Golik P, Macaulay V, Clark A, Hosseini S, Brandon M, Easley K, Chen E, Brown M et. al. (2003) Natural selection shaped regional mtDNA variation in Human. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 100 (1):171-176.

Montiel R. 2001. Estudio diacrónico de la variabilidad de DNA mitocondrial en población catalana. Memoria para optar al título de Doctor en Biología, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Moraga M, Rocco P, Miquel JF, Nervi F, Llop E, Chakraborty R, Rothhammer F, Carvalho P. 2000. Mitochondrial DNA polymorphisms in chilean aboriginal populations: implications for the peopling of the southern cone of the continent. *American Journal of Physical Anthropology* 113 (1): 19-29.

Moraga M, Llop E, Carvalho P, Rothhammer F. 2004. Polimorfismos de ADN mitocondrial (Cap. 11). En: *Poblaciones chilenas: cuatro décadas reinvestigaciones bioantropológicas*. F. Rothhammer y E. Llop (ed.). Editorial Universitaria, Santiago.

Moraga M, Santoro C, Standen V, Carvalho P, Rothhammer F. 2005. Microevolution in Prehistoric Andean Populations: Chronologic mtDNA Variation in the Desert Valleys of Northern Chile. *American Journal of Physical Anthropology* 127(2): 170-181.

Moraga M., Aspillaga E., Mena F. 2009. Search for founder mitochondrial lineages in Holocene human remains in Patagonia. Supplement of the 78th Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists, p. 254.

Mulligan CJ, Kitchen A, Miyamoto M. 2008. Updated Three-Stage Model for the Peopling of the Americas. *PLoS ONE* 3(9): e3199

Munizaga, C. 1961. Estructuras transicionales en la migración de los araucanos de hoy a la ciudad de Santiago de Chile. *Notas del Centro de Estudios Antropológicos*, Universidad de Chile.

Muñoz, O. 1971. Crecimiento industrial de Chile, 1914-1965. IEP, Universidad de Chile, Santiago.

Núñez L. 1989. Hacia la producción de alimentos y la vida sedentaria (5000 a.C. a 500 d.C.) Cap. V. En: Culturas de Chile. Prehistoria. Desde sus orígenes hasta los albores de la conquista. Hidalgo J et. al. (editores) Editorial Andrés Bello, Santiago.

Nei, M. 1987. Molecular evolutionary genetic. Columbia University Press, New York.

Pakendorf B, Stoneking M. 2005. Mitochondrial DNA and Human Evolution. Annual Review of Genomics and Human Genetics 6: 165-183.

Parson W, Parsons T, Scheithauer R, Holland M. 1998. Population data for 101 Austrian Caucasian mitochondrial DNA D-loop sequences: Application of mtDNA sequence analysis to a forensic case. International Journal of Legal Medicine 111(3): 124-132.

Pavlovic D, Sánchez R, Troncoso A. 2003. Prehistoria de Aconcagua. Ediciones del Centro El Almendral, San Felipe.

Pinto, A. 1973. Chile, un caso de desarrollo frustrado. Editorial Universitaria, Santiago.

Quinque D, Kittler R, Kayser M, Stoneking M, Nasidze I. 2006. Evaluation of saliva as a source of human DNA for population and association studies. Analytical biochemistry 353 (2):272-7

Raczynski, D. 1978a. Empleo, pobreza y migraciones en Chile. Corporación de Investigaciones Económicas para Latinoamérica, N°29.

Raczynski, D. 1978b. Migraciones internas en Chile: metodología e información estadística. Nota técnica N°11, CIEPLAN, Santiago.

Raymond M, Rousset F. 1995. An exact test for population differentiation. Evolution 49 (6): 1280-1283.

Richards M, Macaulay V, Bandelt H, Sykes B. 1998. Phylogeography of mitochondrial DNA in western Europe. Annals of Human Genetics 62:241-260.

Richter C, Park J, Ames B. 1988. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. Proceedings of the National Academy of Science USA. 85 (17): 6465-6467.

Robin E, Wong R. 1988. Mitochondrial DNA molecules and virtual number of mitochondria per cell in mammalian cells. Journal Cell Physiology 136: 507-513.

Rocco SP. 1996. Polimorfismos de restricción y de secuencia en el DNA mitocondrial de una población mapuche y dos grupos de Santiago. Tesis para optar al título de bioquímico. Universidad de Chile.

Rocco P, Morales C, Moraga M, Miquel JF, Nervi F, Llop E, Carvallo P, Rothhammer F. 2002. Composición genética de la población chilena. Distribución de polimorfismos de

DNA mitocondrial en grupos originarios y en la población mixta de Santiago. *Revista Médica de Chile* 130 (2): 125-131.

Rocha R, Antilef P, Villarroel J. 2005. Políticas de vivienda social en el gran Santiago: proletarización de los sectores populares urbanos. *Scripta Nova: Revista electrónica de geografía y ciencias sociales*, IX, 194 (31). Universidad de Barcelona.

Romero, L. 1984. Urbanización y sectores populares: Santiago de Chile, 1830-1875. *EURE. Revista de Estudios Urbanos y Regionales*, 34:55-74

Romero, L. 1997. ¿Qué hacer con los pobres? Elite y sectores populares en Santiago de Chile 1840-1895. Editorial Sudamericana, Buenos Aires.

Rothhammer F, Cruz-Coke R. 1977. Curso básico de Genética Humana. Editorial Universitaria, Santiago.

Sánchez, R. 2004. El Tawantinsuyu en Aconcagua (Chile Central). *Chungará* 36(2): 325-336.

Sánchez, R. 2000. Cultura Aconcagua en el Valle de río Aconcagua, una discusión sobre su cronología e hipótesis de organización dual. *Contribución Arqueológica* 5 (1): 147- 160.

Sánchez R, Massone M. 1995. La Cultura Aconcagua. DIBAM, Santiago.

Sanhueza L, Falabella F. 2009. Descomponiendo el Complejo Llolleo: hacia una propuesta de sus niveles mínimos de integración. *Chungará* 41(2): 229-239.

Schiappacasse, P. 2008. Segregación residencial y nichos étnicos de los inmigrantes internacionales en el área metropolitana de Santiago. *Revista de Geografía Norte Grande*, 39:21-38.

Schurr T, Ballinger S, Gan Y, Hodge J, Merriwether D, Lawrence D, Knowler W, Weiss K, Wallace D. 1990. Amerindian mitochondrial DNAs have rare Asian mutations at high frequencies, suggesting they derived from four primary maternal lineages. *American Journal of Human Genetics*. 46(3):613–623.

Schurr, T. 2004. The Peopling of the New World: Perspectives from Molecular Anthropology. *Annual Review of Anthropology*. 33:551-83

Slatkin M. 1994. Gene flow and population structure. Real, L. A (ed.) *Ecological Genetics*: 3-17. Princeton University Press, Princeton, NJ.

Soares P, Ermini L, Thomson N, Mormina M, Rito T, Röhl A, Salas A, Oppenheimer S, Macaulay V, Richards M. 2009. Correcting for Purifying Selection: An Improved Human Mitochondrial Molecular Clock. *American Journal of Human Genetics*, 84(6): 740-759.

Tajima, F. 1993. Simple methods for testing molecular clock hypothesis. *Genetics* 135 (2):599-607.

Tamm E, Kivisild T, Reidla M, Metspalu M, Smith D, et al (2007) Beringian Standstill and Spread of Native American Founders. PLoS ONE 2(9): e829.

Tamura K, Nei M. 1993. Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees. *Molecular biology and evolution* 10 (3): 512-526.

Thayer-Ojeda, L. 1919. Elementos étnicos que han intervenido en la población de Chile. Editorial La Ilustración, Santiago.

Thomas C, Massone C. 1994. El Complejo cultural Aconcagua: una consideración desde un enfoque estructural. Actas del 2º Taller de Arqueología de Chile Central (<http://www.arqueologia.cl/actas2/thomasymassone.pdf>)

Torroni A, Schurr T, Cabell M, Brown M, Nell J, Larsen M, Smith D, Vullo C, Wallace D. 1993. Asian affinities and continental radiation of the four founding Native American mtDNAs. *American Journal of Physical Anthropology* 53 (3):563–590.

Valenzuela C, Acuña M, Harb Z. 1987. Gradiente sociogenético en la población chilena. *Revista Médica de Chile* 115: 295-9.

Veckemans, R. 1965. Poblaciones marginales y desarrollo urbano: el caso chileno. DESAL, Santiago.

Vigilant L, Stoneking M, Harpending H, Hawkes K, Wilson A. 1991. African population and the evolution of human mitochondrial DNA. *Science* 253 (5027): 1530-1507.

Wakeley, J. 1993. Substitution rate variation among sites in hypervariable region I of human mitochondrial DNA. *Journal of Molecular Evolution.* 37 (6):613-623.

Wallace D. 1994. Mitochondrial DNA sequence variation in human evolution and disease. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 91 (19): 8739- 8746.

Wright, S. 1978. *Evolution and the Genetics of Populations. Vol. 4. Variability within and among Natural Population.* University of Chicago Press, Chicago.