

# EVOLUCIÓ I DIVERSITAT DEL GENOMA HUMÀ

David Comas

Institut de Biologia Evolutiva (UPF-CSIC), Barcelona

*EVOLUTION AND DIVERSITY OF THE HUMAN GENOME. – A better understanding of the diversity of the human genome can allow us to test hypotheses proposed by other disciplines. Moreover, it can lead to the generation of new data, on various levels, on the genetic diversity of our species: between humans and primates, the origin of the species, colonization of the planet, and finally recent migrations and admixtures. In addition to more fully grasping human evolutionary history through the analysis of certain genomic regions, we can detect differential selection processes at work in human populations.*

## Introducció al genoma humà

Els organismes estem formats per diferents òrgans, aquests per diferents teixits, i aquests al seu torn per cèl·lules. En les cèl·lules eucariotes, com les nostres, es poden diferenciar dues parts: l'externa o el citoplasma, on es troba el metabolisme de la cèl·lula, és a dir tot el que requereix per al seu creixement i desenvolupament; i la interna també anomenada nucli, a on es troben els cromosomes. A la nostra espècie tenim 23 parells de cromosomes; els 22 primers són els que denominem cromosomes autosòmics, mentre que l'últim parell de cromosomes, el número 23, són els cromosomes que determinen el sexe de l'individu (dos cromosomes X en dones, i un cromosoma X i un cromosoma Y en homes). Els cromosomes són ADN altament empaquetat gràcies a una sèrie de proteïnes i aquest ADN és una gran biomolècula amb una estructura de dos filaments complementaris, cadascun format per quatre subunitats o nucleòtids que s'aparellen de dos en dos: adenina (A), citosina (C), guanina (G) i timina (T). Així doncs, el genoma és una llarga seqüència, una successió de "As", "Cs", "Gs" i "Ts". Els fragments d'aquesta seqüència que tenen una funció determinada són el que anomenem gens, que tenen principalment la funció de portar la informació per sintetitzar proteïnes.

El genoma humà està format per tres mil milions d'aquestes subunitats, algunes d'elles formant els gens o fragments d'aquesta seqüència que porten la informació per fabricar proteïnes. Aquests fragments són molt variables en la seva longitud, des de poc més de 1.000 subunitats de nucleòtids fins a més de mig milió. A més, observem que aquestes porcions, aquests fragments d'informació que són els gens, no es troben un darrere l'altre sinó

que estan escampats en aquesta seqüència i separats per tota una sèrie d'elements repetitius i d'elements que no aporten cap informació o la qual desconexem de moment.

Fins fa poc es postulava que el nombre de gens en el nostre genoma podria estar al voltant dels 100.000, un nombre que moltes vegades no se sabia d'on havia sorgit, però que tothom feia servir com a número màgic. Ara que disposem de les dades del genoma humà, és a dir, de tota aquesta seqüència de "As", "Cs", "Gs" i "Ts", comprovem que aquest número segurament és molt menor del que es pensava en un principi i que deu estar al voltant de 25.000 gens. Una altra dada interessant de la seqüència d'aquests 3.000 milions de subunitats de nucleòtids, és que només un 1,5% aporta informació sobre les proteïnes, és a dir, codificarà, mentre que la resta són simplement elements que estan entre els gens i que són generalment repetitius i no aporten informació per a crear aquestes proteïnes.

Per fer-nos una idea del que pot ser el genoma humà, si disposéssim d'aquests 3.000 milions de subunitats en un tipus de lletra normal, entre 10 i 12 punts, obtindríem una frase d'una longitud total de 5.000 quilòmetres, la distància entre Mataró i Nova York. O si ho poséssim en forma de llibres de 500 pàgines, cadascuna d'elles amb 25 línies de 80 caràcters, al final obtindríem una biblioteca de 3.000 llibres.

## L'evolució humana

Hi ha pocs temes que hagin suscitat tant d'interès als humans com el passat de la nostra espècie. Aquesta fascinació no es limita al coneixement de l'origen de l'espècie humana i les relacions amb altres espècies evolutivament properes com els neandertals, sinó que



també se centra en el nostre passat més recent. Tenim curiositat per saber com eren els primers humans, on van aparèixer, com van colonitzar el planeta fins al punt d'esdevenir una espècie cosmopolita, quines mesclades de poblacions humanes s'han produït i quina ha estat la història més recent dels nostres avantpassats fins arribar a descobrir qüestions genealògiques i familiars. Per tal de trobar resposta a aquestes preguntes, diverses disciplines com la paleontologia, l'arqueologia, la història escrita, la lingüística comparada i la genètica evolutiva s'han centrat en l'estudi dels humans.

La genètica evolutiva ens permet reconstruir la història, no només aquella que ha quedat registrada de forma escrita, sinó tots els esdeveniments dels humans des dels seus orígens. El mètode de reconstrucció de la història a través de la genètica, en la seva forma més simple, és la següent: com més semblants genèticament siguin dos individus, dues poblacions o dues espècies actuals, més recent és el seu avantpassat comú. Aquest principi implica que les diferències genètiques s'acumulen al llarg del temps i, per tant, com més temps hagi passat entre la separació de dues poblacions, més gran serà la diferència genètica entre elles. Seguint aquest simple raonament i gràcies a la gran quantitat de dades genètiques disponibles en l'actualitat i a la informació de la seqüència completa del genoma humà de diversos individus (The Internacional Human Genome Sequencing Consortium, 2004; Bentley *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2008; Wheeler *et al.*, 2008), podem aprofundir en l'evolució de la nostra espècie per resoldre tres qüestions diferents: on ens situem dins de l'ordre dels primats, quin és l'origen de la nostra espècie i quina relació genètica hi ha entre les poblacions humanes actuals.

### Els humans entre els primats

Les diferències genètiques entre la nostra espècie i altres espècies de primats evolutivament propers, com els ximpanzés i gorilles, ens suggereixen que compartim un avantpassat comú bastant recent. Comparant regions autosòmiques no codificants d'humans i ximpanzés, únicament detectem un 1,24% de diferències a nivell de seqüència genòmica (Chen i Li, 2001). Aquesta similitud genètica suggereix que el nostre avantpassat comú més recent amb els ximpanzés se situa temporalment fa uns sis milions d'anys. No obstant això, hi ha importants diferències en la diversitat genètica intraespecífica. Els ximpanzés presenten una diversitat genètica superior a la que presentem els humans, fet que s'ha justificat per la menor mida efectiva i un origen més recent de l'espècie humana.

### Dades genètiques sobre l'origen de l'espècie humana

L'aproximació genètica aplicada a les poblacions humanes actuals ens ha permès confirmar, rebutjar o refinar hipòtesis sobre el nostre passat aportades per altres disciplines científiques. Hem pogut demostrar genèticament que la nostra espècie va sorgir al continent africà fa tot just uns 200.000 anys (Vigilant *et al.*, 1989). Com a conseqüència del nostre origen recent, els humans no hem acumulat massa canvis genètics i aquest fet fa que siguem molt semblants genèticament. Si escollim dos humans a l'atzar, obtindrem com a mitjana un 0,1% de diferències genòmiques (Wheeler *et al.*, 2008). A més, la majoria d'aquestes diferències es troben dins de les poblacions mentre que les diferències genètiques entre poblacions són escasses. En aquest sentit, els primers estudis que van analitzar la distribució de la diversitat genètica humana utilitzant marcadors clàssics (Lewontin, 1972), van mostrar que el 85% de la variació genètica es troba entre els individus de les poblacions mentre que el 15% restant és resultat de diferències entre poblacions. Aquests resultats han estat corroborats posteriorment utilitzant diversos marcadors genètics (Barbujani *et al.*, 1997; Jorde *et al.*, 2000; Romualdi *et al.*, 2002). Aquesta baixa diversitat ens ha obligat a analitzar aquelles regions genòmiques més informatives per tal de detectar canvis entre els individus. Dues de les regions genòmiques més utilitzades en genètica de poblacions humanes han estat l'ADN mitocondrial (mtDNA) i el cromosoma Y per a les seves propietats uniparentals (herència exclusivament materna i paterna respectivament) ja que les dues regions genòmiques no tenen recombinació (en el cas del cromosoma Y, les anàlisis se centren en la regió no pseudoautosòmica) (fig. 1). Els primers estudis de diversitat poblacional de l'ADN mitocondrial (Cann *et al.*, 1987; Vigilant *et al.*, 1989) van demostrar que la diversitat genètica humana era molt reduïda, que malgrat aquesta gran homogeneïtat genètica, les poblacions africanes eren les més diverses, i que l'origen comú més recent dels humans se situava fa uns 150.000 anys. Aquests primers estudis van ser qüestionats per les limitacions estadístiques dels resultats (Templeton, 1992), encara que posteriorment anàlisis de genomes complets d'ADN mitocondrial en un nombre molt elevat d'individus han corroborat els resultats prèviament obtinguts (Ingman *et al.*, 2000). L'aplicació del cromosoma Y, l'equivalent patern de l'ADN mitocondrial, a l'estudi de les poblacions humanes va ser més tardà a causa del desconeixement de variants genètiques en aquest cromosoma. No obstant això, un cop descrites més de dos centenars de variants en aquest cromosoma es va poder rea-



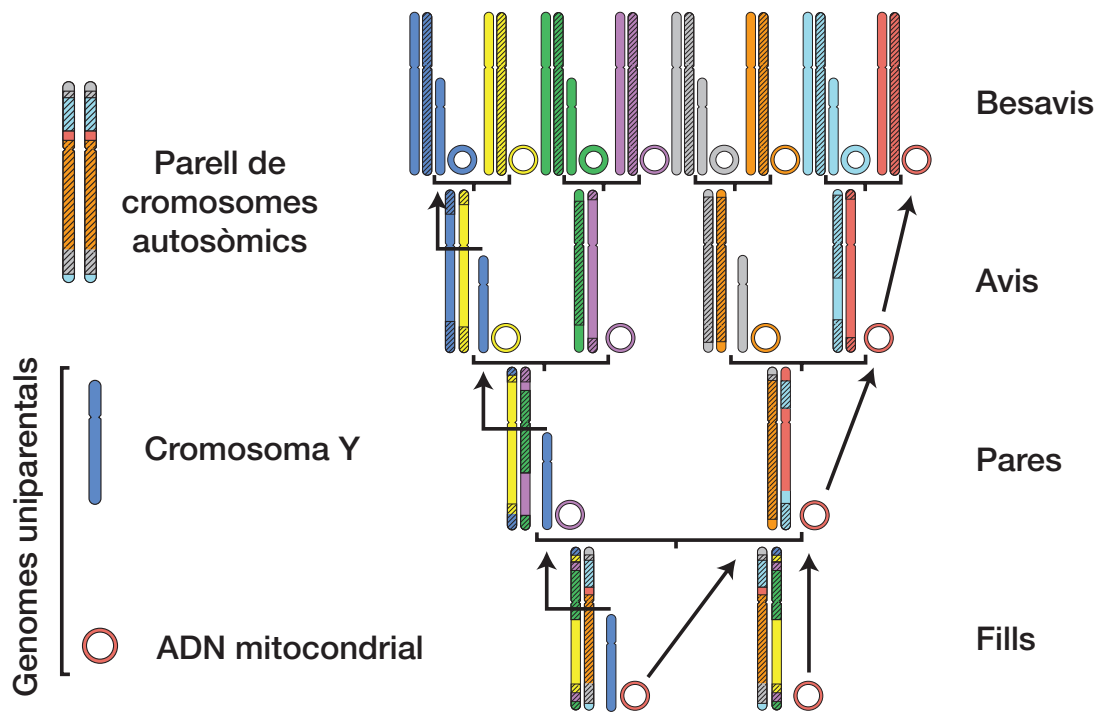


Figura 1. Esquema del genoma de diferents individus d'una família de quatre generacions. Les barres llargues representen els cromosomes autosòmics (en aquest esquema només es representa un parell de cromosomes autosòmics per individu en comptes dels vint-i-dos parells). Els genomes uniparentals estan representats per un cercle (ADN mitocondrial, tots els individus tenen ADN mitocondrial) i per una barra petita (cromosoma Y, aquest únicament en individus masculins). Cal destacar que, a diferència dels cromosomes autosòmics que s'hereten tant de la banda materna com paterna, el cromosoma Y s'hereta exclusivament per la banda paterna i l'ADN mitocondrial per la banda materna.

litzar un estudi similar a l'efectuat amb l'ADN mitocondrial i es van obtenir resultats similars (Underhill *et al.*, 2000), encara que l'origen comú més recent per als llinatges paternals sembla ser lleugerament més recent. No obstant això, hi ha discrepàncies entre les dades obtingudes per l'ADN mitocondrial i el cromosoma Y en la nostra espècie: s'observa més homogeneïtat per l'ADN mitocondrial mentre que la diversitat del cromosoma Y està més estructurada entre poblacions. Aquest fet s'ha justificat per la migració diferencial entre homes i dones: les dones han migrat més que els homes a causa de comportaments culturals patrilocals (Perez-Lezaun *et al.*, 1999; Seielstad *et al.*, 1998). Actualment, gràcies a l'esforç desenvolupat en les últimes dues dècades per un gran nombre de grups de recerca, disposem d'un coneixement exhaustiu d'aquestes dues regions uniparentals, de les variants que existeixen en la nostra espècie i de com s'han acumulat les mutacions. En resum, disposem d'una filogènia molt refinada d'aquests genomes uniparentals. Al seu torn, hi ha una gran quantitat de dades d'aquestes regions genòmiques en poblacions d'arreu del planeta, fet que ens ha permès solapar el coneixement filogenètic amb la diversitat geogràfica observada, i obtenir una filogeografia molt robusta per a aquests genomes uniparentals.

### La colonització humana del planeta

Una vegada establert el nostre origen recent al continent africà, cal destacar com es van colonitzar els diferents continents fins arribar a ser una espècie cosmopolita: ens interessa conèixer quines rutes migratòries i en quin moment es van colonitzar les diferents regions geogràfiques del planeta. Múltiples estudis genètics que han utilitzat un gran ventall de marcadors han permès deduir quines van ser aquestes rutes migratòries dels primers humans fora d'Àfrica. Fa uns 50.000 anys, un grup d'individus que representava una petita fracció de la diversitat humana existent en aquell moment a l'Àfrica va iniciar la colonització de la resta de continents. Inicialment es va colonitzar la part meridional d'Àsia, la zona costanera de l'oceà Índic, fins arribar a Austràlia, encara que no sabem amb certesa si aquesta primera migració es va realitzar des de la banya d'Àfrica a través de la península Aràbiga o bé a través de l'Orient Mitjà. Dades basades en la diversitat del mtDNA de poblacions que habiten aquesta regió geogràfica (Macaulay *et al.*, 2005; Thangaraj *et al.*, 2005) apunten a una colonització d'Austràlia fa uns 50.000 anys, el que suposa una velocitat d'avanç per la costa de l'oceà Índic d'uns 0,7 a 4 quilòmetres per any. En aquesta



època Austràlia es trobava unida a Nova Guinea i Tasmània pel fet que el nivell dels oceans era inferior a l'actual, però es trobava separada d'Àsia continental per uns centenars de quilòmetres de mar obert. Per tant, l'arribada de la nostra espècie al continent australià és el primer testimoni de navegació a grans distàncies. Posteriorment, fa aproximadament uns 40.000 anys, es va colonitzar el continent europeu, habitat en aquell temps per una altra espècie d'homínid, els neandertals, que es van acabar extingint. Diversos anàlisis de mtDNA (Macaulay *et al.*, 1999; Richards *et al.*, 1996) i de variació en el cromosoma Y (Semino *et al.*, 2000) han suggerit que els llinatges d'aquests primers pobladors paleolítics europeus són els majoritaris actualment a Europa. No obstant això, hi ha un ampli debat sobre la contribució posterior, fa uns 8.000 anys, d'agricultors provinents d'Orient Mitjà. És sorprenent que els humans procedents d'Àfrica arribessin a un territori tan allunyat com Austràlia abans que a Europa. Potser aquest retard en l'ocupació del territori europeu va ser degut a diversos factors, com les condicions climàtiques inhòspites d'Europa o la presència de grups de neandertals més o menys organitzats. Finalment, l'última gran regió continental en ser colonitzada va ser el continent americà. Dades recents (Fagundes *et al.*, 2008; Tamm *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007) suggereixen que la colonització del continent americà va tenir lloc a partir d'un grup humà provinent de la zona nord-oriental de Sibèria que es va asentar a Beringia fa uns 20.000 anys. Aquest grup va patir un extrem coll d'ampolla poblacional associat al darrer màxim glacial seguit d'una expansió poblacional en el continent americà fa uns 18.000-15.000 anys. Com a conseqüència d'aquesta recent colonització i del fet que únicament un grup reduït d'individus va dur a terme aquesta colonització, les poblacions natives americanes presenten una diversitat genètica molt reduïda comparada amb altres poblacions humanes ja que no han tingut massa temps per acumular diferències.

A aquestes primeres migracions paleolítiques de la nostra espècie s'hi han sumat altres moviments poblacionals generalment associats a canvis socioculturals com l'adopció de l'agricultura, l'expansió de famílies lingüístiques o millores tecnològiques. Els exemples més ben estudiats d'aquestes migracions són l'expansió de l'agricultura des del creixent fèrtil cap a Europa, l'expansió de les llengües bantus cap al sud del continent africà i la colonització de les illes més remotes d'Oceania.

### Les migracions humanes més recents

A més de les primeres colonitzacions en temps paleolítics i posteriors expansions associades a innovacions tecnològiques, com

les exposades anteriorment, les dades genètiques també ens han permès rastrejar migracions més recents i deduir quin ha estat l'impacte genètic causat per aquestes migracions i les barreges de poblacions humanes. L'empremta genètica provocada per les migracions depèn de dos factors: les proporcions d'individus de diferents poblacions que s'han barrejat i la diferència genètica inicial dels grups que es barregen. Si es produeix una barreja entre poblacions genèticament molt semblants, aquesta barreja no causarà un canvi genètic substancial perquè el puguem detectar. De la mateixa manera, si una població amb un nombre elevat d'individus rep pocs individus d'una altra població, la població resultant serà pràcticament indistingible de la població original. Un altre fet rellevant d'aquestes barreges poblacionals és el possible biaix sexual dels grups humans que es troben: homes i dones de cada població poden contribuir de manera diferencial a la població barrejada i que en el cas més extrem la barreja es restringirà a un dels sexes. Aquesta asimetria sexual pot detectar mitjançant la comparació de marcadors genètics amb herència diferencial en ambdós sexes: mtDNA (exclusivament matern), cromosoma Y (exclusivament patern), cromosoma X (doble d'aportació materna comparada amb l'aportació paterna) i marcadors autosòmics (mateixa aportació en ambdós sexes). No obstant això, la majoria d'aquestes comparacions s'han focalitzat en l'anàlisi dels marcadors uniparentals (mtDNA i cromosoma Y).

Un bon exemple de migracions i barreges recents entre poblacions genèticament diferenciades és el de l'illa de Cuba. Quan els conquistadors espanyols van arribar a Cuba, aquesta estava habitada per dos grups autòctons, taïnos i ciboneys, que presentaven una situació de declivi poblacional que es va accentuar amb l'arribada dels europeus fins a provocar la seva extinció. Al mateix temps, esclaus africans van ser importats per treballar a les plantacions. Dades d'ADN antic de taïnos i ciboneys (Lalueza-Fox *et al.*, 2001; Lalueza-Fox *et al.*, 2003) han suggerit que aquestes poblacions natives americanes provenien del sud del continent. Dades recents de llinatges del mtDNA i el cromosoma Y (Mendizabal *et al.*, 2008) (fig. 2) mostren que, tot i l'extinció de taïnos i ciboneys, la població cubana actual mostra un terç de llinatges materns nadius americans, mentre que els llinatges materns europeus i africans formen el 22% i 45% respectivament del bagatge genètic cubà. No obstant això, l'anàlisi del cromosoma Y mostra resultats diferents: no es troben llinatges paterns nadius americans, mentre que la majoria de llinatges paterns són d'origen europeu i només un 20% d'origen africà. Aquests resultats demostren que la població cubana s'ha format majoritàriament com a resultat de la



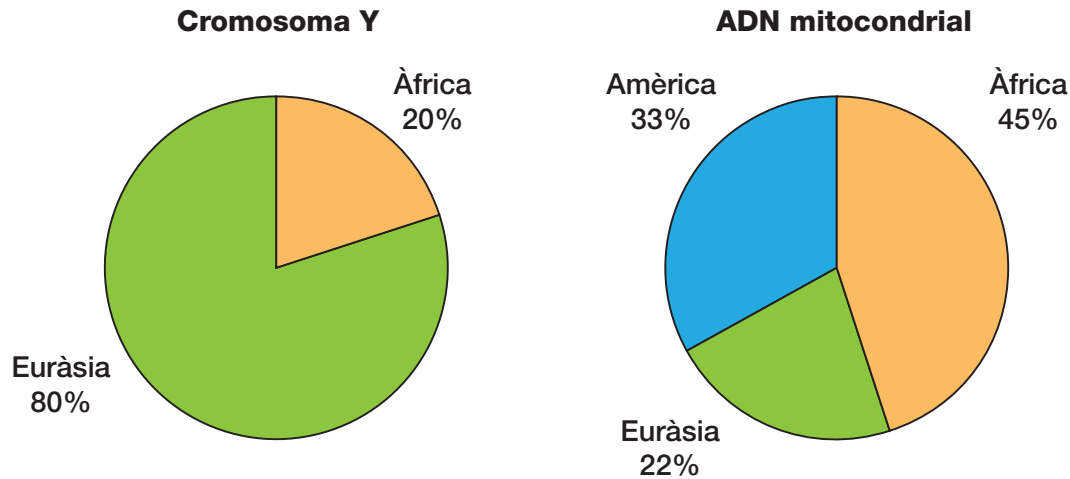


Figura 2. Composició genètica de la població cubana actual. Dades de genomes uniparentals: cromosoma Y (d'herència exclusivament paterna) i ADN mitocondrial (mtDNA, d'herència exclusivament materna).

barreja d'homes colons europeus i dones esclaves africanes i natives americanes. L'exemple mostra com malgrat algunes poblacions humanes estan totalment extingides, els seus gens encara sobreviuen.

### Adaptacions genètiques de les poblacions humanes

S'ha exposat anteriorment la diversitat genètica selectivament neutra, amb poca o nul·la influència en el fenotip de les poblacions humanes. No obstant això, l'interès de la genètica evolutiva humana s'està centrant recentment en la detecció dels efectes de processos selectius i d'adaptació del nostre genoma. Dos dels exemples més profundament analitzats són la pigmentació com a adaptació climàtica i la persistència lactàsica com a adaptació a la dieta. El color de la pell és dels trets fenotípics que més crida l'atenció i aquest varia en la població, sent les poblacions amb pell més fosca aquelles que es troben en zones tropicals mentre que les pells més clares es troben en latituds més altes. S'ha relacionat la pigmentació, causada per la quantitat de melanina a la pell, amb la protecció a la radiació ultraviolada i a la síntesi de vitamina D: pells clares en zones amb alta radiació estan exposades a patir melanomes i degradació del folat, mentre que pells fosques en zones amb poca radiació poden patir raquitisme per manca de síntesi de vitamina D (Jablonski i Chaplin, 2000). Recentment s'han descrit diversos gens, la majoria d'ells involucrats en el metabolisme de la melanina, que presenten signes de selecció positiva en poblacions humanes, i a més s'han detectat casos de convergència evolutiva, on diferents variants s'han seleccionat en diferents poblacions humanes (Izaguirre *et al.*, 2006; Lao *et al.*, 2007; Norton *et al.*, 2007).

La persistència lactàsica en adults és un caràcter humà que combina efectes genètics

i culturals. Les cries dels mamífers tenen la capacitat de digerir la lactosa, el sucre més freqüent de la llet, mitjançant l'enzim lactasa. No obstant això, aquesta capacitat es va reduint fins a desaparèixer en individus adults, amb l'excepció d'alguns individus humans, principalment a Europa i en algunes poblacions africanes, en què persisteix actiu aquest enzim. S'ha explicat aquesta persistència per la selecció positiva d'aquesta capacitat en poblacions ramaderes (Hollox *et al.*, 2001) a causa de les propietats nutricionals de la llet, la quantitat d'aigua i la millora de l'absorció de calci. Recentment s'han detectat variants associades a la persistència de l'enzim lactasa, evidències de selecció positiva i aparició independent d'algunes d'aquestes variants en diferents poblacions, el que suggereix que hi ha hagut com a mínim tres aparicions independents d'aquestes variants (Enattah *et al.*, 2008; Enattah *et al.*, 2002; Enattah *et al.*, 2007; Tishkoff *et al.*, 2007).

Gràcies a la genètica evolutiva humana podem actualment aclarir algunes hipòtesis sobre el nostre passat a partir de les petites diferències que hi ha a les poblacions actuals. En un futur pròxim, gràcies a aquestes eines genètiques podrem escriure amb gran precisió quin ha estat el nostre passat.

### Bibliografia

- BARBUJANI, G., MAGAGNI, A., MINCH, E. i CAVALLISFORZA, LL. (1997). An apportionment of human DNA diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 94: 4516-4519.
- BENTLEY, D.R., BALASUBRAMANIAN, S., SWERDLOW, H.P., SMITH, G.P., MILTON, J., BROWN, C.G., HALL, K.P., EVERS, D.J., BARNES, C.L., BIGNELL, H.R., BOUTELL, J.M., BRYANT, J., CARTER, R.J., KEIRA CHEETHAM, R., COX, A.J., ELLIS, D.J., FLATBUSH, M.R., GORMLEY, N.A.,



- HUMPHRAY, S.J., IRVING, L.J., KARBELASHVILI, M.S., KIRK, S.M., LI, H., LIU, X., MAISINGER, K.S., MURRAY, L.J., OBRADOVIC, B., OST, T., PARKINSON, M.L., PRATT, M.R., RASOLONJATOVO, I.M., REED, M.T., RIGATTI, R., RODIGHIERO, C., ROSS, M.T., SABOT, A., SANKAR, S.V., SCALLY, A., SCHROTH, G.P., SMITH, M.E., SMITH, V.P., SPIRIDOU, A., TORRANCE, P.E., TZONEV, S.S., VERMAAS, E.H., WALTER, K., WU, X., ZHANG, L., ALAM, M.D., ANASTASI, C., ANIEBO, I.C., BAILEY, D.M., BANCARZ, I.R., BANERJEE, S., BARBOUR, S.G., BAYBAYAN, P.A., BENOIT, V.A., BENSON, K.F., BEVIS, C., BLACK, P.J., BOODHUN, A., BRENNAN, J.S., BRIDGHAM, J.A., BROWN, R.C., BROWN, A.A., BUERMANN, D.H., BUNDU, A.A., BURROWS, J.C., CARTER, N.P., CASTILLO, N., CHIARA, E.C.M., CHANG, S., NEIL COOLEY, R., CRAKE, N.R., DADA, O.O., DIAKOU MAKOS, K.D., DOMINGUEZ-FERNANDEZ, B., EARNSHAW, D.J., EGBUJOR, U.C., ELMORE, D.W., ETCHIN, S.S., EWAN, M.R., FEDURCO, M., FRASER, L.J., FUENTES FAJARDO, K.V., SCOTT FUREY, W., GEORGE, D., GIETZEN, K.J., GODDARD, C.P., GOLDA, G.S., GRANIERI, P.A., GREEN, D.E., GUSTAFSON, D.L., HANSEN, N.F., HARNISH, K., HAUDENSCHILD, C.D., HEYER, N.I., HIMS, M.M., HO, J.T., HORGAN, A.M. *et al.* (2008) Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature*, 456: 53-59.
- CANN, R.L., STONEKING, M. i WILSON A.C. (1987) Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature*, 325: 31-36.
- CHEN, F.C. i LI, W.H. (2001) Genomic divergences between humans and other hominoids and the effective population size of the common ancestor of humans and chimpanzees. *American Journal of Human Genetics*, 68: 444-456.
- ENATAH, N.S., JENSEN, T.G., NIELSEN, M., LEWINSKI, R., KUOKKANEN, M., RASINPERA, H., EL-SHANTI, H., SEO, J.K., ALIFRANGIS, M., KHALIL, I.F., NATAH, A., ALI, A., NATAH, S., COMAS, D., MEHDI, S.Q., GROOP, L., VESTERGAARD, E.M., IMTIAZ, F., RASHED, M.S., MEYER, B., TROELSEN, J. i PELTONEN, L. (2008) Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture. *American Journal of Human Genetics*, 82: 57-72.
- ENATAH, N.S., SAHI, T., SAVILAHTI, E., TERWILLIGER, J.D., PELTONEN, L. i JARVELA, I. (2002) Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nature Genetics*, 30: 233-237.
- ENATAH, N.S., TRUDEAU, A., PIMENOFF, V., MAIURI, L., AURICCHIO, S., GRECO, L., ROSSI, M., LENTZE, M., SEO, J.K., RAHGOZAR, S., KHALIL, I., ALIFRANGIS, M., NATAH, S., GROOP, L., SHAAT, N., KOZLOV, A., VERSCHUBSKAYA, G., COMAS, D., BULAYEVA, K., MEHDI, S.Q., TERWILLIGER, J.D., SAHI, T., SAVILAHTI, E., PEROLA, M., SAJANTILA, A., JARVELA, I. i PELTONEN, L. (2007) Evidence of still-ongoing convergence evolution of the lactase persistence T-13910 alleles in humans. *American Journal of Human Genetics*, 81: 615-625.
- FAGUNDES, N.J., KANITZ, R., ECKERT, R., VALLS, A.C., BOGO, M.R., SALZANO, F.M., SMITH, D.G., SILVA JR., W.A., ZAGO, M.A., RIBEIRO-DOS-SANTOS, A.K., SANTOS, S.E., PETZLERLER, M.L. i BONATTO, S.L. (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*, 82: 583-592.
- HOLLOX, E.J., POULTER, M., ZVARIK, M., FERAK, V., KRAUSE, A., JENKINS, T., SAHA, N., KOZLOV, A.I. i SWALLOW, D.M. (2001) Lactase haplotype diversity in the Old World. *American Journal of Human Genetics*, 68: 160-172.
- INGMAN, M., KAESSMANN, H., PAABO, S. i GYLLENSTEN, U. (2000) Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans. *Nature*, 408: 708-713.
- IZAGIRRE, N., GARCIA, I., JUNQUERA, C., DE LA RUA, C. i ALONSO, S. (2006) A scan for signatures of positive selection in candidate loci for skin pigmentation in humans. *Molecular Biology and Evolution*, 23: 1697-1706.
- JABLONSKI, N.G. i CHAPLIN, G. (2000) The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution*, 39: 57-106.
- JORDE, L.B., WATKINS, W.S., BAMSHAD, M.J., DIXON, M.E., RICKER, C.E., SEIELSTAD, M.T. i BATZER, M.A. (2000) The distribution of human genetic diversity: a comparison of mitochondrial, autosomal, and Y-chromosome data. *American Journal of Human Genetics*, 66: 979-988.
- LALUEZA-FOX, C., CALDERON, F.L., CALAFELL, F., MORERA, B. i BERTRANPETIT, J. (2001) MtDNA from extinct Tainos and the peopling of the Caribbean. *Annals of Human Genetics*, 65: 137-151.
- LALUEZA-FOX, C., GILBERT, M.T., MARTINEZ-FUENTES, A.J., CALAFELL, F. i BERTRANPETIT, J. (2003) Mitochondrial DNA from pre-Columbian Ciboneys from Cuba and the prehistoric colonization of the Caribbean. *American Journal of Physical Anthropology*, 121: 97-108
- LAO, O., DE GRUIJTER, J.M., VAN DUIJN, K., NAVARRO, A. i KAYSER, M. (2007) Signatures of positive selection in genes associated with human skin pigmentation as revealed from analyses of single nucleotide polymorphisms. *Annals of Human Genetics*, 71: 354-369.
- LEWONTIN, R. (1972) The apportionment of human diversity. *Evol Biol* 6: 381-398.
- MACAULAY, V., HILL, C., ACHILLI, A., RENGO, C., CLARKE, D., MEEHAN, W., BLACKBURN, J., SEMINO, O., SCOZZARI, R., CRUCIANI, F., TAHA, A., SHAARI, N.K., RAJA, J.M., ISMAIL, P., ZAINUDDIN, Z., GOODWIN, W., BULBECK, D., BAN-





- DELT, H.J., OPPENHEIMER, S., TORRONI, A. i RICHARDS, M. (2005) Single, rapid coastal settlement of Asia revealed by analysis of complete mitochondrial genomes. *Science*, 308: 1034-1036.
- MACAULAY, V., RICHARDS, M., HICKEY, E., VEGA, E., CRUCIANI, F., GUIDA, V., SCOZZARI, R., BONNETAMIR, B., SYKES, B. i TORRONI, A. (1999) The emerging tree of West Eurasian mtDNAs: a synthesis of control-region sequences and RFLPs. *American Journal of Human Genetics*, 64: 232-249.
- MENDIZABAL, I., SANDOVAL, K., BERNIELL-LEE, G., CALAFELL, F., SALAS, A., MARTINEZ-FUENTES, A. i COMAS, D. (2008) Genetic origin, admixture, and asymmetry in maternal and paternal human lineages in Cuba. *BMC Evolutionary Biology*, 8: 213.
- NORTON, H.L., KITTLES, R.A., PARRA, E., MCKEIGUE, P., MAO, X., CHENG, K., CANFIELD, V.A., BRADLEY, D.G., McEVROY, B. i SHRIVER, M.D. (2007) Genetic evidence for the convergent evolution of light skin in Europeans and East Asians. *Molecular Biology and Evolution*, 24: 710-722.
- PEREZ-LEZAUN, A., CALAFELL, F., COMAS, D., MATEU, E., BOSCH, E., MARTINEZ-ARIAS, R., CLARIMON, J., FIORI, G., LUISSELLI, D., FACCHINI, F., PETTENER, D. i BERTRANPETIT, J. (1999) Sex-specific migration patterns in Central Asian populations, revealed by analysis of Y-chromosome short tandem repeats and mtDNA. *American Journal of Human Genetics*, 65: 208-219.
- RICHARDS, M., CORTE-REAL, H., FORSTER, P., MACAULAY, V., WILKINSON-HERBOTS, H., DEMAINE, A., PAPIHA, S., HEDGES, R., BANDELT, H.J. i SYKES, B. (1996) Paleolithic and neolithic lineages in the European mitochondrial gene pool. *American Journal of Human Genetics*, 59: 185-203.
- ROMUALDI, C., BALDING, D., NASIDZE, I.S., RISCH, G., ROBICHAUX, M., SHERRY, S.T., STONEKING, M., BATZER, M.A. i BARBUJANI, G. (2002) Patterns of human diversity, within and among continents, inferred from biallelic DNA polymorphisms. *Genome Research*, 12: 602-612.
- SEIELSTAD, M.T., MINCH, E. i CAVALLI-SFORZA, L.L. (1998) Genetic evidence for a higher female migration rate in humans. *Nature Genetics*, 20: 278-280.
- SEMINO, O., PASSARINO, G., OEFNER, P.J., LIN, A.A., ARBUZOVA, S., BECKMAN, L.E., DE BENEDETTIS, G., FRANCALACCI, P., KOUVATSI, A., LIMBORSKA, S., MARCIKIAE, M., MIKA, A., MIKA, B., PRIMORAC, D., SANTACHIARA-BENERECETTI, A.S., CAVALLI-SFORZA, L.L. i UNDERHILL, P.A. (2000) The genetic legacy of Paleolithic *Homo sapiens sapiens* in extant Europeans: a Y chromosome perspective. *Science*, 290: 1155-1159.
- TAMM, E., KIVISILD, T., REIDL, M., METSPALU, M., SMITH, D.G., MULLIGAN, C.J., BRAVI, C.M., RICKARDS, O., MARTINEZ-LABARGA, C., KHUSNUTDINOVA, E.K., FEDOROVA, S.A., GOLUBENKO, M.V., STEPANOV, V.A., GUBINA, M.A., ZHADANOV, S.I., OSSIPOVA, L.P., DAMBA, L., VOEVODA, M.I., DIPIERRI, J.E., VILLEMS, R. i MALHI, R.S. (2007) Beringian standstill and spread of Native American founders. *PLoS ONE*, 2: e829.
- TEMPLETON, A.R. (1992) Human origins and analysis of mitochondrial DNA sequences. *Science*, 255: 737.
- THANGARAJ, K., CHAUBEY, G., KIVISILD, T., REDDY, A.G., SINGH, V.K., RASALKAR, A.A. i SINGH, L. (2005) Reconstructing the origin of Andaman Islanders. *Science*, 308: 996.
- THE INTERNACIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM. (2004) Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 431: 931-945.
- TISHKOFF, S.A., REED, F.A., RANCIARO, A., VOIGHT, B.F., BABBITT, C.C., SILVERMAN, J.S., POWELL, K., MORTENSEN, H.M., HIRBO, J.B., OSMAN, M., IBRAHIM, M., OMAR, S.A., LEMA, G., NYAMBO, T.B., GHORI, J., BUMPSTEAD, S., PRITCHARD, J.K., WRAY, G.A. i DELOUKAS, P. (2007) Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics*, 39: 31-40.
- UNDERHILL, P.A., SHEN, P., LIN, A.A., JIN, L., PASSARINO, G., YANG, W.H., KAUFFMAN, E., BONNETAMIR, B., BERTRANPETIT, J., FRANCALACCI, P., IBRAHIM, M., JENKINS, T., KIDD, J.R., MEHDI, S.Q., SEIELSTAD, M.T., WELLS, R.S., PIAZZA, A., DAVIS, R.W., FELDMAN, M.W., CAVALLI-SFORZA, L.L. i OEFNER, P.J. (2000) Y chromosome sequence variation and the history of human populations. *Nature Genetics*, 26: 358-361.
- VIGILANT, L., PENNINGTON, R., HARPENDING, H., KOCHER, T.D. i WILSON, A.C. (1989) Mitochondrial DNA sequences in single hairs from a southern African population. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 86: 9350-9354.
- WANG, J., WANG, W., LI, R., LI, Y., TIAN, G., GOODMAN, L., FAN, W., ZHANG, J., LI, J., ZHANG, J., GUO, Y., FENG, B., LI, H., LU, Y., FANG, X., LIANG, H., DU, Z., LI, D., ZHAO, Y., HU, Y., YANG, Z., ZHENG, H., HELLMANN, I., INOUE, M., POOL, J., YI, X., ZHAO, J., DUAN, J., ZHOU, Y., QIN, J., MA, L., LI, G., YANG, Z., ZHANG, G., YANG, B., YU, C., LIANG, F., LI, W., LI, S., LI, D., NI, P., RUAN, J., LI, Q., ZHU, H., LIU, D., LU, Z., LI, N., GUO, G., ZHANG, J., YE, J., FANG, L., HAO, Q., CHEN, Q., LIANG, Y., SU, Y., SAN, A., PING, C., YANG, S., CHEN, F., LI, L., ZHOU, K., ZHENG, H., REN, Y., YANG, L., GAO, Y., YANG, G., LI, Z., FENG, X., KRISTIANSEN, K., WONG, G.K., NIELSEN, R., DURBIN, R., BOLUND, L., ZHANG, X., LI, S., YANG, H. i WANG, J. (2008) The diploid genome sequence of an Asian individual. *Nature*, 456: 60-65.
- WANG, S., LEWIS, C.M., JAKOBSSON, M., RAMA-

CHANDRAN, S., RAY, N., BEDOYA, G., ROJAS, W., PARRA, M.V., MOLINA, J.A., GALLO, C., MAZZOTTI, G., POLETTI, G., HILL, K., HURTADO, A.M., LABUDA, D., KLITZ, W., BARRANTES, R., BORTOLINI, M.C., SALZANO, F.M., PETZL-ERLER, M.L., TSUNETO, L.T., LLOP, E., ROTHHAMMER, F., EXCOFFIER, L., FELDMAN, M.W., ROSENBERG, N.A. i RUIZ-LINARES, A. (2007) Genetic variation and population structure in native Americans. *PLoS Genetics*, 3: e185.

WHEELER, D.A., SRINIVASAN, M., EGHOLM, M.,

SHEN, Y., CHEN, L., MCGUIRE, A., HE, W., CHEN, Y.J., MAKHIJANI, V., ROTH, G.T., GOMES, X., TARTARO, K., NIAZI, F., TURCOTTE, C.L., IRZYK, G.P., LUPSKI, J.R., CHINAULT, C., SONG, X.Z., LIU, Y., YUAN, Y., NAZARETH, L., QIN, X., MUZNY, D.M., MARGULIES, M., WEINSTOCK, G.M., GIBBS, R.A. i ROTHBERG, J.M. (2008) The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature*, 452: 872-876.

