

LA DIVERSITAT GENÈTICA HUMANA: DE L'ESPÈCIE A L'INDIVIDU

FRANCESC CALAFELL

Unitat de Biologia Evolutiva. Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida. Universitat Pompeu Fabra.

Adreça per a la correspondència: Unitat de Biologia Evolutiva. Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida. Universitat Pompeu Fabra. Doctor Aiguader, 80. 08003 Barcelona. Telèfon: 34-93 542 28 41. Fax: 34-93 542 28 02. Adreça electrònica: francesc.calafell@cexs.upf.es

INTRODUCCIÓ

En aquest article, tractaré de l'estat actual i de les perspectives de futur en l'estudi de la diversitat genètica humana, destacant els mètodes que l'han fet possible i aquells el desenvolupament dels quals obrirà noves portes en aquest camp. Farem una passejada per aquests temes tot començant des de l'àmbit global, l'espècie humana i la seva posició filogenètica, i descendirem tot seguit per tractar la diversitat en grups continentals, regionals i locals, fins arribar a l'àmbit on es concentra una àmplia majoria de la diversitat humana: l'individu.

ELS HUMANS I LA NOSTRA POSICIÓ EN EL REGNE ANIMAL

Així que hom disposà de les eines apropiades, la relació filogenètica dels humans dintre dels primats fou ràpidament resolta i l'interès es va desplaçar, com veurem, a les

branques laterals. L'espècie més propera als humans és el ximpanzé, però el resultat més sorprenent de les recerques que mesuraren el grau de diferència entre humans i ximpanzés fou l'escassetat de la diferència: en mitjana, només un 1 % dels nucleòtids són diferents entre els genomes dels humans i dels ximpanzés. Tot i que, en termes absoluts, estem parlant d'uns trenta milions de nucleòtids diferents, el fet que el 99 % de la dotació genètica de les dues espècies fos idèntica, portà a alguns a reconsiderar la taxonomia dels primats i a col·locar els ximpanzés en el mateix gènere que els humans: *Homo troglodytes*. En canvi, estudis sobre diversos gens produïren resultats contradictoris sobre la filogènia dels simis antropoides: en alguns casos, semblava que la branca que portava als goril·les se separava abans que la branca que portava als ximpanzés i humans, mentre que l'estudi d'altres gens suggeria que els humans s'havien separat abans de la línia que porta a goril·les i ximpanzés. Una posició de com-

promís proposava que, en realitat, la separació de goril·les, ximpanzés i humans s'havia produït en un interval molt curt de temps i que la resolució d'aquesta tricotomia quedava fora de l'abast dels mètodes disponibles. Finalment, Ruvolo (1997) publicà una metaanàlisi dels conjunts de dades existents i arribà a la ferma conclusió que la línia que portava als goril·les s'havia separat primer de la línia que portà a ximpanzés i humans. Les dates que hom accepta per a aquestes fissions són fa set milions d'anys per als goril·les i fa cinc milions d'anys per a la separació entre humans i ximpanzés; s'arribà a aquest resultat a partir de la conjunció de les datacions de fòssils i de l'aplicació del rellotge molecular a les dades de divergència genètica.

Un cop assentada fermament la posició dels humans en l'arbre filogenètic, queda per determinar amb major precisió l'estructura genètica de les espècies, subespècies i poblacions dels simis antropoides: ximpanzés (*Pan troglodytes*), bonobos (*Pan paniscus*), goril·les (*Gorilla gorilla*) i orangutans (*Pongo pygmaeus*). Per exemple, cal aclarir el nivell de subdivisió entre goril·les de muntanya, goril·les de les planes orientals i goril·les de les planes occidentals. Malauradament, el principal obstacle per a aquests estudis no és el desenvolupament de les tècniques sinó disposar de les mostres adequades, ja que les poblacions d'aquestes espècies estan minvant ràpidament, i, en alguns casos, potser ja no s'hi és a temps.

LA RECERCA DELS ORÍGENS

Un dels debats científics més apassionants i apassionats dels darrers anys ha estat la controvèrsia sobre els orígens dels humans anatòmicament moderns. Paleoantropòlegs, arqueòlegs i genètics s'han decantat (en proporcions variables, però) per

una de dues hipòtesis sobre l'emergència d'aquells humans l'anatomia i el comportament dels quals eren ja indistingibles dels nostres. Aquestes hipòtesis s'anomenen multiregionalista (o *en canelobre*) i de substitució (o *out of Africa*). La primera, defensada sobre tot per paleoantropòlegs, especialment per Milford Wolpoff, consisteix en suposar que, després de la sortida d'*Homo erectus* d'Àfrica fa 1,5-2 milions d'anys, les poblacions d'humans del Vell Món evolucionaren en paral·lel cap a les formes actuals, passant per formes intermèdies com els neandertals a Europa. Aquesta evolució paral·lela fou sincronitzada per la migració i per la difusió dels trets morfològics afavorits per la selecció natural. En la interpretació que els multiregionalistes fan del registre fòssil, s'observen exclusivament en els europeus actuals trets presents en els neandertals, i només en els asiàtics actuals es trobarien trets ja presents en els *Homo erectus* asiàtics. Una conseqüència d'aquesta hipòtesi (i un mitjà per a verificar-la) és que la genealogia dels gens humans actuals s'hauria de remuntar fins fa 1,5-2 milions d'anys, que és quan, segons la teoria multiregionalista, visqué la població ancestral comuna a tots els humans moderns. En canvi, la teoria de substitució (coneguda popularment com a *out of Africa*) postula que l'origen dels humans anatòmicament moderns és molt més recent, fa uns cent cinquanta mil anys. En aquell període, devien aparèixer a l'Àfrica els primers moderns, des d'on es van estendre a la resta del Vell Món i van reemplaçar els humans arcaics que l'habitaven (neandertals a Europa i l'Àsia occidental i *Homo erectus* a l'Àsia oriental). Per tant, la teoria de substitució pressuposa un origen molt més recent per als humans moderns i un temps de coalescència (temps a on es remunta la genealogia) dels gens al voltant dels cent cinquanta mil anys.

Els primers estudis de la variabilitat en

el DNA humà semblaven inclinar-se cap a temps de coalescència molt recents. Cann *et al.* (1987) analitzaren el polimorfisme en dianes d'enzims de restricció (RFLP, *restriction fragment length polymorphism*) en el DNA mitocondrial (mtDNA) en individus de procedència geogràfica diversa. El DNA mitocondrial posseeix qualitats que el fan molt apropiat per a aquesta mena d'estudis: és d'herència materna i no presenta recombinació, pel que hom en pot resseguir fàcilment els llinatges fins a un avantpassat comú; muta amb una taxa més alta que el DNA nuclear, la qual cosa fa que sigui més polimòrfic i calgui analitzar un fragment més curt de seqüència per trobar variabilitat nucleotídica; i, finalment, se'n troben milers de còpies per cèl·lula, la qual cosa en facilita l'estudi: pensem que l'estudi de Cann *et al.* és anterior a la difusió de l'amplificació de DNA per PCR i que havien de partir del DNA extret de placentes senceres. A part del temps de coalescència recent, Cann *et al.* van trobar que els africans analitzats presentaven nivells de variabilitat interna més alts que la resta de poblacions i que, en construir un arbre filogenètic de les seqüències, les primeres que se separaven eren africanes. La publicació d'aquest article va causar un gran rebombori, ja que la interpretació que en va fer la premsa popular era que tots els humans moderns som descendents d'una única dona africana: l'*Eva mitocondrial*. En els àmbits científics sorgiren diverses crítiques: molts dels individus «africans» analitzats eren, de fet, afroamericans; i els RFLP són una primera aproximació, però no una descripció acurada de la variabilitat en una seqüència de DNA. Aquestes crítiques foren adreçades per Vigilant *et al.* (1991), que seqüenciaren la part més variable del mtDNA, la regió de control, en mostres que incloïen africans. Les conclusions restaren inalterades, i diversos problemes detectats en la construcció de

l'arbre filogenètic (Templeton, 1992; Hedges *et al.*, 1992) sembla que han estat resolts sense que s'alterin les conclusions principals de l'estudi.

De totes maneres, el mtDNA es comporta com un sol *locus*, i donats els amplis efectes estocàstics que operen en la generació de la variabilitat humana, cal la confirmació de molts *loci* diferents abans de poder acceptar raonablement una hipòtesi. Fins ara, la gran majoria de *loci* estudiats mostren un temps de coalescència recent i/o una diversitat interna més gran en poblacions africanes i/o la primera separació entre africans i no africans en les filogènies de les poblacions humanes, el que és normalment interpretat com a compatible amb la hipòtesi de substitució. Es tracta dels següents tipus de marcadors:

i) Els anomenats *marcadors clàssics* (Cavalli-Sforza *et al.*, 1994); sota aquest nom es coneixen els polimorfismes proteics: grups sanguinis, electromorfs de proteïnes i enzims plasmàtics, i HLA;

ii) RFLP (polimorfismes en les dianes dels enzims de restricció) nuclears (Bowcock *et al.*, 1991);

iii) microsatèl·lits, és a dir, repeticions d'una unitat de dos a sis nucleòtids, polimòrfics en el nombre de repeticions (Bowcock *et al.*, 1994; Goldstein *et al.*, 1995; Deka *et al.*, 1995; Pérez-Lezaun *et al.*, 1997; Jorde *et al.*, 1997; Calafell *et al.*, 1998);

iv) minisatèl·lits (Armour *et al.*, 1996), repeticions d'unitats més llargues (deu a trenta nucleòtids), polimòrfics tant en nombre de repeticions com en la seqüència de la unitat repetida;

v) insercions d'un element *Alu*, d'uns 400 bp, que pot estar present o absent en una determinada posició del genoma (Knight *et al.*, 1996; Stoneking *et al.*, 1997);

vi) haplotips, és a dir, conjunts de dos o més marcadors molt propers en el genoma i estretament lligats (Castiglione *et al.*, 1995; Tishkoff *et al.*, 1996; 1998); i

vii) polimorfismes del cromosoma Y (Hammer *et al.*, 1997).

Sembla que l'evidència genètica pesa en gran mesura a favor de la hipòtesi de substitució, encara que queden punts per aclarir, com variabilitat en seqüències nuclears que semblen presentar temps de coalescència de l'ordre de vuit-cents mil anys (Harding *et al.*, 1997) o superiors (Hey, 1997).

L'avenç recent més espectacular en aquest camp ha estat l'amplificació i anàlisi del mtDNA del fòssil de neandertal epònim, és a dir, del crani trobat a la vall de riu Neander a Alemanya el segle passat i que dona nom a aquest grup humà. Krings *et al.* (1997), en un treball tècnicament impecable, obtingueren la seqüència d'un fragment de la regió de control del mtDNA de Neandertal, i trobaren que el temps de divergència respecte de la resta de seqüències humanes conegudes era quatre vegades superior al temps de divergència de les seqüències actuals entre elles, cosa que suggereix que els neandertals no són els nostres avantpassats. Existeix la possibilitat que és produís mescla, potser amb poca freqüència, entre els anatòmicament moderns procedents de l'Àfrica i els neandertals. Però Comas *et al.* (1997), tot examinant les seqüències de 483 europeus actuals, trobaren una alta homogeneïtat entre elles i cap seqüència que destaqués de les altres i pogués representar l'herència neandertaliana.

El fòssil de Neandertal és només un dels cent a cent-cinquanta mil individus del seu grup les restes del qual ens han pervingut. L'anàlisi de mtDNA en altres fòssils de neandertal permetria d'obtenir una visió poblacional d'aquest grup, més enllà del resultat d'un sol individu. Caldrà veure, però, si les condicions de preservació del DNA en el fòssil alemany de Neandertal són semblants a les dels altres fòssils neandertalianos, o bé si Neandertal es trobava excepcionalment ben conservat.

Sembla ben establert que els nostres orígens es remunten als grups humans que van aparèixer a l'Àfrica fa uns cent cinquanta mil anys, i que, a partir de fa cinquanta o seixanta mil anys s'estengueren per tot el Vell Món i substituïren les poblacions arcaïques que hi habitaven. Queden moltes preguntes per respondre, especialment referents a la demografia dels primers humans anatòmicament moderns. Quina era llur grandària poblacional efectiva? Dins de la vastitud del continent africà, quin fou llur origen geogràfic? Quina fou la dinàmica de la substitució? Per respondre aquestes preguntes ens caldran noves eines.

La capacitat per a abordar un problema depèn, en primera instància, de la disponibilitat de les dades apropiades que permetin atacar-lo. En aquest sentit, qualsevol mètode que permeti generar més dades sobre polimorfismes genètics en humans amb una major rapidesa i un menor cost econòmic serà molt benvingut. En aquesta direcció, el desenvolupament més prometedor és el de *single nucleotide polymorphisms* o SNP (pronunciat 'snips'). Es tracta de polimorfismes consistents en la presència d'un o altre nucleòtid en una determinada posició del genoma; els RFLP són un subconjunt dels SNP, en els quals el canvi de nucleòtid provoca guany o pèrdua de la diana d'un enzim de restricció. Un SNP presenta, normalment, dos al·lels, i és a priori molt menys informatiu que sistemes com els microsatèl·lits, que solen contenir de quatre o cinc a una vintena o més d'al·lels diferents. L'avantatge dels SNP rau en la possibilitat d'automatitzar-ne l'anàlisi i d'analitzar-ne un gran nombre alhora. Sembla que la tecnologia que ha de permetre un salt quantitatiu en la productivitat de les anàlisis de diversitat genètica són els xips de DNA, és a dir, petits suports on, mitjançant tecnologia de miniaturització, s'han immobilitzat fins a milers de

sondes que reconeixen un o l'altre al·lel en milers de SNP diferents (Service, 1998). S'aconseguiria, per tant, l'anàlisi simultània de milers de *loci*. Però, per tal que aquestes tècniques coneguin una difusió important, caldrà que se'n redueixi significativament el cost, ja que en llur estat actual són prohibitives per a gairebé tots els laboratoris. Encara que la primera aplicació (que tractarem més endavant) dels xips de DNA sembla que serà l'anàlisi genètica de malalties complexes, aquest tipus de dades ja es poden tractar des d'un punt de vista poblacional. A més, l'empresa Affymetrix està desenvolupant xips que es podrien utilitzar per a la seqüenciació de la molècula sencera del DNA mitocondrial. Les seqüències senceres (de 16.500 parells de bases) serien molt més reveladores sobre la genealogia del DNA mitocondrial que no pas les seqüències de fragments de la regió de control (d'uns tres-cents seixanta parells de bases) que hom produeix actualment o que la detecció de polimorfisme en llocs de restricció de tota la molècula. Ens podem trobar a les envistes d'un devessall d'informació, però correm el seriós perill de no estar preparats per a tractar-lo adequadament.

Una altra àrea d'avenç, en connexió amb la major disponibilitat d'informació, ha de ser un major rigor en el plantejament estadístic en les hipòtesis a contrastar i nous tests estadístics per a validar aquestes hipòtesis, que siguin capaços d'extreure tota la informació continguda en les dades. En aquest sentit, l'abril del 1997 se celebrà a Saint Louis un simposi sobre verificació d'hipòtesis en evolució humana, on hom insistí en la necessitat de reconduir el camp cap al marc estadístic de formulació i contrastació d'hipòtesis. Cal remarcar els mètodes desenvolupats per Alan Templeton, com el *nested cladistic analysis* (Templeton, 1998; Hammer *et al.*, 1998).

L'estudi de l'evolució humana s'ha beneficiat molt de la interacció entre científics de diverses disciplines, com genètics de poblacions (tant aquells amb una formació més teòrica com aquells que produeixen les dades en el laboratori), paleoantropòlegs, arqueòlegs i lingüistes. Aquesta col·laboració s'ha d'intensificar encara més en plantejar-nos nous reptes. Cal també millorar la comunicació entre els diferents àmbits, sovint difícil i esbiaixada per la pròpia formació de cada investigador. El desconeixement de les disciplines alienes porta a situacions en què hom accepta acríticament postulats que són encara molt debatuts (o fins i tot obertament rebutjats) en camps que no són el propi.

GENS I LENGÜES

Una de les vies que ha portat a reflexions més interessants ha estat la comparació de la diversitat genètica amb la diversitat lingüística entre poblacions. El 1988, Cavalli-Sforza i els seus col·laboradors van publicar una anàlisi d'aquest estil, en què comparaven l'arbre filogenètic (construït a partir de les freqüències dels al·lels de polimorfismes *clàssics*) d'un conjunt de poblacions representatiu de la variabilitat mundial amb l'arbre filogenètic de les llengües parlades per les mateixes poblacions. Encara que fou rebut amb una enorme controvèrsia (Bateman *et al.*, 1990 i altres articles en el mateix número de *Current Anthropology*; Cavalli-Sforza *et al.*, 1992), aquest article mostrava una àmplia correlació entre la diferenciació genètica i la diferenciació lingüística entre poblacions, que cal atribuir al fet que els processos estocàstics que operen en poblacions petites i aïllades porten a ambdós tipus de diferenciació. Barbujani i Sokal (1990) mostraren que, a Europa, les zones on el canvi genètic és més

brusc solen coincidir amb barreres lingüístiques, a través de les quals, per raons culturals, la migració és menys intensa i s'afavoreix la diferenciació genètica entre poblacions.

Malgrat que diferenciació genètica i lingüística solen coincidir, els casos en què no ho fan són nombrosos, però permeten de fer valuoses inferències sobre la història de les poblacions. Trobem poblacions ben diferenciades lingüísticament de les del seu entorn, però que genèticament hi són molt semblants, o bé la diferència genètica existeix, però no en el grau que la diferència lingüística faria preveure. És el cas d'hongaresos (Guglielmino *et al.*, 1990), finesos (Lahermo *et al.*, 1996), turcs (Calafell *et al.*, 1996; Comas *et al.*, 1996; Richards *et al.*, 1996) i algueresos (Moral *et al.*, 1994). En aquests casos, es degué produir un reemplaçament lingüístic sense una aportació important de població. És el que Colin Renfrew (1992, 1994) anomena «model d'*elite dominance*», en el qual una petita elit ben organitzada és capaç d'imposar una llengua i una cultura sense representar una fracció demogràficament important de la població total. També podem trobar exemples de la situació contrària, en què poblacions lingüísticament semblants són genèticament diferents. És el cas d'islandesos (Wijsman, 1984), sards (Cappello *et al.*, 1996) i nord-africans de parla àrab (Bosch *et al.*, 1997).

El futur de l'estudi conjunt de diferenciació genètica i lingüística també es beneficiarà de les noves tecnologies de detecció i anàlisi de polimorfismes genètics, però també caldrà fer un major esforç de comunicació i comprensió entre genetistes i lingüistes. Amb aquestes eines i la disponibilitat de les mostres poblacionals adequades, podem abordar noves qüestions, com el poblament d' Austràlia o l'expansió bantu.

ELS GRANS DEBATS CONTINENTALS: EL POBLAMENT D'EUROPA I AMÈRICA

La història de la població que ocupa un continent o de grups més locals ha estat objecte d'un gran nombre de treballs en els darrers anys. El camí epistemològic ha estat semblant: a partir de l'estudi d'un determinat polimorfisme i comptant amb la informació aportada per altres disciplines (com la lingüística, tal com hem vist anteriorment), hom ha intentat reconstruir la història d'una població. A tall d'exemple, tractarem com s'ha abordat l'estudi del poblament de dos continents: Europa i Amèrica.

El 1984, l'arqueòleg Ammerman i el genetista Cavalli-Sforza proposaren una hipòtesi per al poblament d'Europa: l'anomenada «onada d'expansió» del Neolític. Observaren que les dates d'aparició de les primeres restes arqueològiques neolítiques (és a dir, lligades a l'agricultura i a la ramaderia en comptes de la caça i recol·lecció, fa entre sis i deu mil anys) seguien un gradient molt clar des del l'Orient Mitjà i el sud-est cap al nord-oest d'Europa. Paral·lelament, les freqüències al·lèliques dels polimorfismes *clàssics*, sintetitzades mitjançant anàlisi per components principals, seguien també el mateix gradient o *clina* (Menozzi *et al.*, 1978; Cavalli-Sforza *et al.*, 1994). Per tant, Ammerman i Cavalli-Sforza (1984) proposaren que la gènesi de les poblacions europees actuals es remunta al període de l'expansió del Neolític, en què l'augment demogràfic provocat per l'aplicació de l'agricultura i la ramaderia generà una migració d'agricultors en cerca de noves terres. En aquest procés, que cal entendre com a lent (a una mitjana d'un km per any) i no necessàriament uniforme en el temps i l'espai, els agricultors, molt més nombrosos, absorbiren les poblacions locals de caçadors-recol·lectors; aquesta onada d'expansió va

generar les clines observades actualment en les freqüències al·lèliques en les poblacions europees, així com l'alta homogeneïtat genètica entre elles. Al contrari, les poblacions que, per raons primordialment ecològiques, quedaren al marge de l'onada d'expansió del Neolític, com els bascos (Bertranpetit i Cavalli-Sforza, 1991; Calafell i Bertranpetit, 1993, 1994a, 1994b) i els lapons o sami (Sajantila *et al.*, 1995; Lahermo *et al.*, 1996), preservaren la diversitat genètica creada abans del Neolític. Aquestes dues poblacions, juntament amb islandeses i sards, són les úniques que destaquen dins de l'uniforme *paisatge genètic* europeu.

Altres autors, amb tècniques diferents, però sempre a partir de polimorfismes clàssics, confirmaren la hipòtesi de l'origen neolític de la diversitat genètica europea: Sokal *et al.* (1991); Barbujani *et al.* (1995). I Colin Renfrew (1987) afegí un element nou a la hipòtesi: a part de llurs gens, els agricultors que s'expandiren amb el Neolític van estendre també llurs llengües, pertanyents a la família indoeuropea, cosa que n'explicaria llur predominança a Europa (totes les llengües parlades a Europa, excepte el basc, l'hongarès, el finès, el sami i l'estonià pertanyen a la família indoeuropea). Cal remarcar que aquesta és una postura minoritària entre els arqueòlegs i els lingüistes, que donen suport a un origen de la família indoeuropea més tardà i provinent de les estepes del sud de Rússia i Ucraïna (vegeu, per exemple, Mallory, 1989).

Com hem remarcat anteriorment, l'evidència genètica a favor de l'expansió neolítica es basava en els polimorfismes clàssics. En canvi, quan hom va disposar de seqüències de mtDNA per a un gran nombre de poblacions europees i de l'Orient Mitjà, les edats obtingudes per a la variabilitat genètica europea apuntaven cap al primer poblament d'Europa per humans anatòmicament moderns, fa uns trenta-cinc

mil anys (Richards *et al.*, 1996; Comas *et al.*, 1997), és a dir, un fenomen molt més antic que l'expansió del Neolític (fa sis mil o deu mil anys). Cal remarcar que tots dos processos de poblament es donaren en la mateixa direcció, des de l'Orient Mitjà cap al SE d'Europa i d'aquí cap al NW del continent, i que, per tant, es fa difícil destriar-ne el patró geogràfic en la variabilitat genètica. L'article de Richards i col·laboradors va originar un animat debat, en què Cavalli-Sforza i Minch (1997) i Barbujani *et al.* (1998) defensaren, amb diversos arguments, la compatibilitat de les dades mitocondrials amb un origen neolític de la diversitat genètica a Europa. Noves dades de DNA (microsatèl·lits; Chikhi *et al.*, 1998) han proporcionat una data recent per a la diferenciació dels europeus, d'acord amb un origen neolític. Aquest és un exemple de com nous tipus d'informació poden fer qüestionar allò que semblava un paradigma ben establert.

Una situació paral·lela es dona en el poblament d'Amèrica, on hi ha controvèrsies obertes en diversos fronts. En el camp arqueològic, dues hipòtesis situen el primer poblament d'Amèrica fa uns 10.000 – 14.000 anys o fa 30.000 anys, segons hom accepti o no la validesa d'alguns jaciments, com el brasiler de Pedra Furada. En el camp lingüístic, la classificació tradicional és molt prudent a l'hora de reconèixer grans agrupacions o famílies lingüístiques, el que fa que se n'hagin proposat fins a dues-centes (més del doble que en tota la resta del món; Ruhlen, 1987). Però Joseph Greenberg (1987), que ja havia abordat abans la classificació lingüística d'Àfrica i de Nova Guinea amb la seva metodologia innovadora i controvertida, va proposar que les llengües del continent americà es podien agrupar en tres grans famílies: esquimal-aleutiana, nadené (que comprèn trenta-quatre idiomes parlats en dos territoris: el NW del Canadà i

el SW dels EUA) i ameríndia, que engloba els 583 idiomes restants parlats pels nadius americans. Encara que molt pocs especialistes en filologia de les llengües americanes accepten aquesta classificació, ha estat acollida molt favorablement entre els genetistes, ja que permet de formular hipòtesis senzilles sobre el poblament d'Amèrica. Així, el grup de Doug Wallace ha estudiat intensament els haplotips obtinguts mitjançant enzims de restricció en el mtDNA, que classifiquen en quatre grans grups o haplogrups: A, B, C i D (Schurr *et al.*, 1990; Torroni *et al.*, 1992, 1994). Torroni i els seus col·laboradors (1993) proposaren que només un haplotip per haplogrup va entrar a Amèrica provinent d'Àsia, en tres onades migratòries corresponents als tres grups lingüístics. En canvi, altres autors (Merriwether i Ferrell, 1996, entre d'altres) estimen que múltiples variants de cada llinatge entraren a Amèrica, probablement en una sola onada de migració. La solució a aquest dilema passa probablement per un coneixement més detallat de la variabilitat de la molècula de DNA, millors eines numèriques per a la datació de la variabilitat i la detecció de *colls d'ampolla* (reduccions de la mida d'una població amb una recuperació posterior), i potser una reflexió més profunda sobre les relacions entre els orígens de la variabilitat en un gen i la variabilitat en una població.

GENS I INDIVIDUS: «TOUS PARENTS, TOUS DIFFÉRENTS»

Amb aquest títol, el Musée de l'Homme de Paris va organitzar una exposició sobre la diversitat genètica humana. I aquest títol ens serveix per recordar que, malgrat l'existència de diferències entre poblacions, un 85 % de les diferències entre humans es donen entre individus de la mateixa pobla-

ció (Lewontin 1972, Barbujani *et al.*, 1997). L'estudi de les diferències genètiques entre individus té una aplicació molt clara en el camp de l'epidemiologia genètica, és a dir, en l'estudi de com les diferències genètiques es relacionen amb la diferent susceptibilitat a malalties, particularment a malalties freqüents. Gràcies, en part, a l'impuls generat pel Projecte Genoma Humà, en més de cinc-cents casos (<<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov:80/Omim/>>), hom coneix quin és el gen que, en rebre mutacions, provoca una certa malaltia. En general, es tracta de malalties d'herència mendeliana simple i, amb algunes excepcions (com la fibrosi quística, la fenilcetonúria, l'anèmia falciforme i les tal·lassèmies), poc freqüents. En canvi, hom està començant de trobar variants o polimorfismes de DNA relativament freqüents que confereixen un risc elevat a malalties comunes, però que no impliquen una certesa absoluta de patir la malaltia, i sovint el risc es modifica amb altres factors genètics o ambientals. És el cas de la malaltia d'Alzheimer i l'al·lel 4 de l'apolipoproteïna E (Corder *et al.*, 1993), o de les variants de l'enzim convertidor de l'angiotensina i les malalties cardiovasculars. Cal esmentar especialment l'associació de polimorfismes genètics amb malalties psiquiàtriques, com les variants dels receptors de serotonina i esquizofrènia, o el receptor D2 de la dopamina i l'alcoholisme (Goldman, 1993), encara que aquest resultat ha estat discutit (Kidd *et al.*, 1996). Més enllà de la malaltia psiquiàtrica, s'han arribat ja a associar al·lells d'un polimorfisme amb trets normals de la personalitat, com la recerca de novetats (*novelty-seeking*) i al·lells dins del gen del receptor D4 de la dopamina (DRD4; Benjamin *et al.*, 1996), i han aparegut articles amb títols tan inquietants com «L'heretabilitat de la felicitat» (Hamer, 1996).

La relació entre variabilitat genètica individual i malaltia s'està tractant també

des d'un altre angle: la farmacogenètica. Es tractaria d'aconseguir receptar el medicament més adequat a cada pacient donat el seu bagatge genètic (Linder *et al.*, 1997). Actualment, ignorant aquesta informació, es recreen medicaments costosos que no són efectius o causen efectes secundaris greus. Una de les vies per la qual s'ha començat a abordar la farmacogenètica és l'estudi de les variants dels enzims que participen en l'absorció, transport, metabolització i degradació dels medicaments. Sovint no és el propi medicament el que causa l'efecte terapèutic, sinó un metabòlit; si l'enzim que genera la forma activa del medicament es troba en una forma al·lèlica més lenta o fins i tot inactiva, el medicament no tindrà els efectes desitjats. Per exemple, uns vint-i-cinc medicaments receptats sovint són metabolitzats pel citocrom P4502D6 (West *et al.*, 1997), i el polimorfisme en el gen que el codifica (CYP2D6) afecta la gestió de la teràpia de fins al 17 % dels individus en algunes poblacions (West *et al.*, 1997). Aquesta informació pot ésser utilitzada també per a desenvolupar nous fàrmacs específics per a determinades malalties i genotips dels pacients.

En aquest camp, el desenvolupament i la finalització del Projecte Genoma Humà representaran un deversall de nova informació que hom podrà aplicar. El coneixement dels cent mil gens (i de llurs funcions) del nostre genoma permetrà de proposar gens candidats a estar implicats en malalties comunes, o de cercar més ràpidament variants d'enzims implicats en el metabolisme dels medicaments. Les noves tecnologies de detecció de variants genètiques, com els xips de DNA esmentats anteriorment, suposen la promesa que, en un futur, els metges podran conèixer els genotips rellevants de llurs pacients a un cost raonable i aconseguir una teràpia personalitzada.

UN MARC GLOBAL: EL PROJECTE DE LA DIVERSITAT DEL GENOMA HUMÀ

El Projecte Genoma Humà aspira a seqüenciar el genoma sencer d'un sol individu. Davant la riquesa de la variabilitat genètica humana que restaria ignorada, Luca Cavalli-Sforza, Allan Wilson, Marie-Claire King i altres publicaren el 1991 un manifest per al llançament d'un Projecte de la Diversitat del Genoma Humà (HGDP, *Human Genome Diversity Project*). En el marc de l'HGDP es recollirien mostres de sang de les poblacions humanes considerades més interessants i/o en perill de desaparèixer, per tal de transformar-les mitjançant el virus d'Epstein-Barr, que permet de mantenir els limfòcits en cultiu indefinit, de forma que constitueixin una font contínua de DNA. Així, es constituiria un recurs que es podria compartir entre investigadors i que permetria que totes les mostres s'analitzessin sempre amb els mateixos mètodes, cosa que no succeïa sovint. Un cop analitzades les mostres, l'HGDP s'encarregaria de crear les bases de dades que continguessin els resultats obtinguts.

Encara que és una iniciativa científicament molt important i que fou molt ben acollida entre els genetistes de poblacions, l'HGDP ha estat víctima d'intensos atacs, especialment per part d'ONG dedicades a les poblacions indígenes americanes. Algunes de les crítiques han estat incorporades al projecte, i ara s'insisteix que els donants de mostres per al projecte han de consentir-hi després d'ésser informats adequadament; que s'assegurà l'anonimat de les mostres, i que s'exercirà un control estricte sobre els laboratoris que rebin mostres. Cal també que les poblacions estudiades rebin les contrapartides adequades, des d'atenció mèdica fins a la comunicació dels resultats dels estudis, que sovint revelaran la història de la població. I, si mai s'obtingués cap produc-

te patentable a partir de les línies cel·lulars recollides en l'HGDP, el projecte asseguraria que una part dels beneficis retornés a la població originària de la mostra.

Fins ara, l'HGDP no ha acabat d'enlairar-se als Estats Units, on ha rebut informes poc entusiastes del National Research Council. En canvi, a Europa, a una escala més modesta, diversos laboratoris han format una xarxa que, sota els auspicis del programa europeu de Capital Humà i Mobilitat ha començat l'intercanvi d'investigadors entre laboratoris i l'organització de trobades científiques per discutir aspectes (com els marcadors a utilitzar o les bases de dades) de l'HGDP.

El projecte de la diversitat del genoma humà, encara que no hagi reeixit completament, és un exemple del camí que cal seguir, en termes de cooperació entre laboratoris i estandardització de tècniques, si volem seguir endavant en la recerca del nostre passat escrit al gens.

AGRAÏMENTS

Voldria reconèixer l'impacte que han tingut en la meva formació i en la meua visió sobre aquest camp els meus mestres: Luca Cavalli-Sforza, Alberto Piazza, Guido Barbujani, Ken Kidd i, molt especialment, Jaume Bertranpetit.

BIBLIOGRAFIA

- AMMERMAN, A. J.; L. L. CAVALLI-SFORZA (1984). *The Neolithic Transition and the Genetics of Populations in Europe*. Princeton: Princeton University Press.
- ARMOUR, J. A.; T. ANTTINEN; C. A. MAY; E. E. VEGA; A. SAJANTILA; J. R. KIDD; K. K. KIDD; J. BERTRANPETIT; S. PÄÄBO; A. J. JEFFREYS (1996). «Minisatellite Diversity Supports a Recent African Origin for Modern Humans». *Nature Genetics*, núm. 13, pàg. 154-160.
- BARBUJANI, G.; R. R. SOKAL (1990). «Zones of Sharp Genetic Change in Europe are also Linguistic Boundaries». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 87, pàg. 1816-1819.
- BARBUJANI, G.; R. R. SOKAL; N. L. ODEN (1995). «Indo-European Origins: a Computer Simulation Test of Five Hypothesis». *Am. J. Phys. Anthropol.*, núm. 96, pàg. 109-132.
- BARBUJANI, G.; A. MAGAGNI; E. MINCH; L. L. CAVALLI-SFORZA (1997). «An Apportionment of Human DNA Diversity». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 94, pàg. 4516-4519.
- BARBUJANI, G.; G. BERTORELLE; L. CHIKHI (1998). «Evidence for Paleolithic and Neolithic Gene Flow in Europe». *Am. J. Hum. Genet.*, núm. 62, pàg. 488-491.
- BATEMAN, R. M.; I. O. GODDARD; R. T. GRADY; V. A. FUNK; R. MOOI; W. J. KRESS; P. F. CANNELL (1990). «The Feasibility of Reconciling Human Phylogeny and the History of Language». *Curr. Anthropol.*, núm. 31, pàg. 1-24.
- BENJAMIN, J.; L. LI; C. PATTERSON; B. D. GREENBERG; D. L. MURPHY; D. H. HAMER (1996). «Population and Familial Association Between the D4 Dopamine Receptor Gene and Measures of Novelty Seeking». *Nature Genetics*, núm. 12, pàg. 81-84.
- BERTRANPETIT, J.; L. L. CAVALLI-SFORZA (1991). «A Genetic Reconstruction of the History of the Population of the Iberian Peninsula». *Ann. Hum. Genet.*, núm. 55, pàg. 51-67.
- BOSCH, E.; F. CALAFELL; A. PÉREZ-LEZAUN; D. COMAS; E. MATEU; J. BERTRANPETIT (1997). «A Population History of Northern Africa: Evidence from Classical Genetic Markers». *Hum. Biol.*, núm. 69, pàg. 295-311.
- BOWCOCK, A. M.; J. R. KIDD; J. L. MOUNTAIN; J. M. HEBERT; L. CAROTENUTO; K. K. KIDD; L. L. CAVALLI-SFORZA (1991). «Drift, Admixture and Selection in Human Evolution: A Study with DNA Polymorphisms». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 88, pàg. 839-843.
- BOWCOCK, A. M.; A. RUIZ-LINARES; J. TOMFOHRDE; E. MINCH; J. R. KIDD; L. L. CAVALLI-SFORZA (1994). «High Resolution of Human Evolutionary Trees with Polymorphic Microsatellites». *Nature*, núm. 368, pàg. 455-457.
- CALAFELL, F.; J. BERTRANPETIT (1994a). «Principal Component Analysis of Gene Frequencies and the Origin of Basques». *Am. J. Phys. Anthropol.*, núm. 93, pàg. 201-215.
- CALAFELL, F.; J. BERTRANPETIT (1994b). «Mountains and Genes: Population History of the Pyrenees». *Hum. Biol.*, núm. 66, pàg. 823-842.
- CALAFELL, F.; J. BERTRANPETIT (1993). «A simulation of the Genetic History of the Iberian Peninsula». *Curr. Anthropol.*, núm. 34, pàg. 735-745.
- CALAFELL, F.; P. UNDERHILL; A. TOLUN; D. ANGELICHEVA; L. KALAYDJIEVA (1996). «From Asia to Europe: Mitochondrial DNA Sequence Variability in Bulgarians and Turks». *Ann. Hum. Genet.*, núm. 60, pàg. 35-49.

- CALAFELL, F.; A. SHUSTER; W. C. SPEED; J. R. KIDD; K. K. KIDD (1998). «Short Tandem Repeat Polymorphism in Humans». *Eur. J. Hum. Genet.*, núm. 6, pàg. 38-49.
- CANN, R.; M. STONEKING; A. C. WILSON (1987). «Mitochondrial DNA and Human Evolution». *Nature*, núm. 325, pàg. 31-36.
- CAPPELLO, N.; S. RENDINE; R. GRIFFO; G. E. MAMELI; V. SUCCA; G. VONA; A. PIAZZA (1996). «Genetic Analysis of Sardinia: I. Data on 12 polymorphisms in 21 linguistic Domains». *Ann. Hum. Genet.*, núm. 60, pàg. 125-141.
- CASTIGLIONE, C. M.; A. S. DEINARD; W. C. SPEED; G. SIRUGO; H. C. ROSENBAUM; Y. ZHANG; D. K. GRANDY; E. L. GRIGORENKO; B. BONNÉ-TAMIR; A. J. PAKSTIS; J. R. KIDD; K. K. KIDD (1995). «Evolution of Haplotypes at the DRD2 Locus». *Am. J. Hum. Genet.*, núm. 57, pàg. 1445-1456.
- CAVALLI-SFORZA, L. L.; E. MINCH (1997). «Paleolithic and Neolithic Lineages in the European Mitochondrial Gene Pool». *Am. J. Hum. Genet.*, núm. 61, pàg. 247-251.
- CAVALLI-SFORZA, L. L.; A. PIAZZA; P. MENOZZI; J. L. MOUNTAIN (1988). «Reconstruction of Human Evolution: Bringing Together Genetic, Archaeological and Linguistic Data». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 85, pàg. 6002-6006.
- CAVALLI-SFORZA, L. L.; A. C. WILSON; C. R. CANTOR; R. M. COOK-DEGAN; M. C. KING (1991). «Call for a Worldwide Survey of Human Genetic Diversity: a Vanishing Opportunity for the Human Genome Project». *Genomics*, núm. 11, pàg. 490-491.
- CAVALLI-SFORZA, L. L.; E. MINCH; J. L. MOUNTAIN (1992). «Coevolution of Genes and Languages Revisited». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 89, pàg. 5620-5624.
- CAVALLI-SFORZA, L. L.; P. MENOZZI; A. PIAZZA (1994). *History and geography of human genes*. Princeton, N. J.: Princeton University Press.
- CHIKHI, L.; G. DESTRO-BISOL; G. BERTORELLE; V. PASCAL; G. BARBUJANI (1998). «Clines of Nuclear DNA Markers Suggest a Largely Neolithic Ancestry of the European Gene Pool». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 95, pàg. 9053-9058.
- COMAS, D.; F. CALAFELL; E. MATEU; A. PÉREZ-LEZAUN; J. BERTRANPETIT (1996). «Geographic Variation in Human mtDNA Control Region Sequence: the Population History of Turkey and its Relationship to European Populations». *Mol. Biol. Evol.*, núm. 13, pàg. 1067-1077.
- COMAS, D.; F. CALAFELL; E. MATEU; A. PÉREZ-LEZAUN; E. BOSCH; J. BERTRANPETIT (1997). «Mitochondrial DNA Variation and the Origin of Europeans». *Hum. Genet.*, núm. 99, pàg. 443-449.
- CORDER, E. H.; A. M. SANDERS; W. J. STRITTMATTER; D. E. SCHMECHEL; P. C. GASKELL; C. W. SMALL; A. D. ROSES; J. L. HAINES; M. A. PERICAK-VANCE (1993). «Gene Dose of Apolipoprotein E type 4 Allele and the Risk of Alzheimer Disease in Late Onset Families». *Science*, núm. 261, pàg. 921-922.
- DEKA, R.; M. D. SHRIVER; L. M. YU; S. DECROO; J. HUNDRIE-SER; C. H. BUNKER; R. E. FERRELL; R. CHAKRABORTY (1995). «Population Genetics of Dinucleotide (dC-dA)n (dG-dT)n Polymorphisms in World Populations». *Am. J. Hum. Genet.*, núm. 56, pàg. 461-474.
- GOLDMAN, D. (1993). «The DRD2 Dopamine Receptor and the Candidate Gene Approach in Alcoholism». *Alcohol alcohol. suppl.*, núm. 2, pàg. 27-29.
- GOLDSTEIN, D. B.; A. RUIZ-LINARES; L. L. CAVALLI-SFORZA; M. W. FELDMAN (1995). «Genetic Absolute Dating Based on Microsatellites and the Origin of Modern Humans». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 92, pàg. 6723-6727.
- GREENBERG, J. (1987). *Language in the Americas*. Stanford: Stanford University Press.
- GUGLIELMINO, C. R.; A. PIAZZA; P. MENOZZI; L. L. CAVALLI-SFORZA (1990). «Uralic Genes in Europe». *Am. J. Phys. Anthropol.*, núm. 83, pàg. 57-68.
- HAMER, D. H. (1996). «The Heritability of Happiness». *Nature Genetics*, núm. 14, pàg. 125-126.
- HAMMER, M. F.; A. B. SPURDLE; T. KARAFET; M. R. BONNER; E. T. WOOD; A. NOVELLETO; P. MALASPINA; R. J. MITCHELL; S. HORAI; T. JENKINS; S. L. ZEGURA (1997). «The Geographic Distribution of Human Y Chromosome Variation». *Genetics*, núm. 145, pàg. 785-805.
- HAMMER, M. F.; T. KARAFET; A. RASANAYAGAM; E. T. WOOD; T. K. ALTHEIDE; T. JENKINS; R. C. GRIFFITHS; A. R. TEMPLETON; S. L. ZEGURA (1998). «Out of Africa and Back Again: Nested Cladistic Analysis of Human Y Chromosome Variation». *Mol. Biol. Evol.*, núm. 15, pàg. 427-441.
- HARDING, R. M.; S. M. FULLERTON; R. C. GRIFFITHS; J. BOND; M. J. COX; J. A. SCHNEIDER; D. S. MOULIN; J. B. CLEGG (1997). «Archaic African and Asian Lineages in the Genetic Ancestry of Modern Humans». *Am. J. Hum. Genet.*, núm. 60, pàg. 772-789.
- HEDGES, S. B.; S. KUMAR; K. TAMURA; M. STONEKING (1992). «Human Origins and Analysis of Mitochondrial DNA Sequences». *Science*, núm. 255, pàg. 737-739.
- HEY, J. (1997). «Mitochondrial and Nuclear Genes Present Conflicting Portraits of Human Origins». *Mol. Biol. Evol.*, núm. 14, pàg. 166-172.
- JORDE, L. B.; A. R. ROGERS; M. J. BAMSHAD; W. S. WATKINS; P. KRAKOWIAK; S. SUNG; J. KERE; H. C. HARPENDING (1997). «Microsatellite Diversity and the Demographic History of Modern Humans». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 94, pàg. 3100-3103.
- KIDD, K. K.; A. J. PAKSTIS; C. M. CASTIGLIONE; J. R. KIDD; W. C. SPEED; D. GOLDMAN; W. C. KNOWLER; R.-B. LU; B. BONNÉ-TAMIR (1996). «DRD2 Haplotypes Containing the TaqI A1 Allele: Implications for Alcoholism Research». *Alcoholism: clinical and experimental research*, núm. 20, pàg. 697-705.
- KNIGHT, A.; M. A. BATZER; M. STONEKING; H. K. TIWARI; W.

- D. SCHEER; R. J. HERRERA; P. L. DEININGER (1996). «DNA Sequences of the Alu Elements Indicate a Recent Replacement of the Human Autosomal Genetic Complement». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 93, pàg. 4360-4364.
- KRINGS, M.; A. C. STONE; R. W. SCHMITZ; A. KRAINITZKI; M. STONEKING; S. PÄÄBO (1997). «Neandertal DNA Sequences and the Origin of Modern Humans». *Cell*, núm. 90, pàg. 19-30.
- LAHERMO, P.; A. SAJANTILA; P. SISTONEN; M. LUKKA; P. AULA; L. PELTONEN; M.-L. SAVONTAUS (1996). «The Genetic Relationship Between the Finns and the Finnish Saami (Lapps): Analysis of Nuclear DNA and mtDNA». *Am. J. Hum. Genet.*, núm. 58, pàg. 1309-1322.
- LEWONTIN, R. C. (1972). «The Apportionment of Human Diversity». A: DOBZHANSKY, T. H.; HECHT, M. K.; STEERE, W. C. *Evolutionary Biology*. Nova York: Appleton-Century-Crofts, pàg. 381-398.
- LINDER, M. W.; R. A. PROUGH; R. J. VALDES (1997). «Pharmacogenetics: a Laboratory Tool for Optimizing Therapeutic Efficiency». *Clin. Chem.*, núm. 43, pàg. 254-266.
- MALLORY, J. P. (1989). *In search of Indo-Europeans. Language, Archaeology and Myth*. Londres: Thames and Hudson.
- MENOZZI, P.; A. PIAZZA; L. L. CAVALLI-SFORZA (1978). «Synthetic Maps of Human Gene Frequencies in Europeans». *Science*, núm. 201, pàg. 786-792.
- MERRIWETHER, D. A.; R. E. FERRELL (1996). «The Four Founding Lineage Hypothesis and the New World: a Critical Reevaluation». *Mol. Phylogenet. Evol.*, núm. 5, pàg. 241-246.
- MORAL, P.; G. MAROGNA; M. SALIS; V. SUCCA; G. VONA (1994). «Genetic Data on Alghero Population (Sardinia): Contrast Between Biological and Cultural Evidence». *Am. J. Phys. Anthropol.*, núm. 93, pàg. 441-453.
- PÉREZ-LEZAUN, A.; F. CALAFELL; E. MATEU; D. COMAS; R. RUIZ-PACHECO; J. BERTRANPETIT (1997). «Microsatellite Variation and the Differentiation of Modern Humans». *Hum. Genet.*, núm. 99, pàg. 1-7.
- RENFREW, C. (1987). *Archaeology and Language. The Puzzle of Indo-European origins*. Londres: Jonathan Cape.
- RENFREW, C. (1992). «Archaeology, Genetics and Linguistic Diversity». *Man*, núm. 27, pàg. 445-478.
- RENFREW, C. (1994). «World Linguistic Diversity». *Sci. Am.*, núm. 270(1), pàg. 104-110.
- RICHARDS, M.; H. CORTE-REAL; P. FORSTER; V. MACAULAY; H. WILKINSON-HERBOTS; A. DEMAINE; S. PAPIHA; R. HEDGES; H. J. BANDELT; B. SYKES (1996). «Paleolithic and Neolithic Lineages in the European Mitochondrial Gene Pool». *Am. J. Hum. Genet.*, núm. 59, pàg. 185-203.
- RUHLEN, M. (1987). *A guide to the world's languages*. 1a edició. Stanford: Stanford University Press.
- RUVOLO, M. (1997). «Molecular Phylogeny of the Hominoids: Inferences from Multiple Independent DNA Sequence Data Sets». *Mol. Biol. Evol.*, núm. 14, pàg. 248-265.
- SAJANTILA, A.; P. LAHERMO; T. ANTTINEN; M. LUKKA; P. SISTONEN; M.-L. SAVONTAUS; P. AULA; L. BECKMAN; L. TRANEBJAERG; T. GEDDE-DAHL; L. ISSEL-TARVER; A. DI RIZENZO; S. PÄÄBO (1995). «Genes and Languages in Europe: an Analysis of Mitochondrial Lineages». *Gen. Res.*, núm. 5, pàg. 45-52.
- SCHURR, T. G.; S. W. BALLINGER; Y. GAN; J. A. HODGE; D. A. MERRIWETHER; D. N. LAWRENCE; W. C. KNOWLER; K. M. WEISS; D. C. WALLACE (1990). «Amerindian Mitochondrial DNAs have Rare Asian Mutations at High Frequencies, Suggesting they Derived from Four Primary Paternal Lineages». *Am. J. Hum. Genet.*, núm. 46, pàg. 613-623.
- SERVICE, R. F. (1998). «DNA Xips Survey an Entire Genome». *Science*, núm. 281, pàg. 1122.
- SOKAL, R. R.; N. L. ODEN; L. WILSON (1991). «Genetic Evidence for the Spread of Agriculture in Europe by Demic Diffusion». *Nature*, núm. 351, pàg. 143-145.
- STONEKING, M.; J. J. FONTIUS; S. L. CLIFFORD; H. SOODYALL; S. S. ARCOT; N. SAHA; T. JENKINS; M. A. TAHIR; P. L. DEININGER; M. A. BATZER (1997). «Alu Insertion Polymorphisms and Human Evolution: Evidence for a Larger Population Size in Africa». *Gen. Res.*, núm. 7, pàg. 1061-1071.
- TEMPLETON, A. R. (1992). «Human Origins and Analysis of Mitochondrial DNA Sequences». *Science*, núm. 255, pàg. 737.
- (1998). «Nested Clade Analysis of Phylogeographical Data: Testing Hypotheses About Fene Flow and Population History». *Mol. Ecol.*, núm. 7, pàg. 381-397.
- TISHKOFF, S. A.; E. DIETZCH; W. SPEED; A. J. PAKSTIS; J. R. KIDD; K. CHEUNG; B. BONNÉ-TAMIR; S. SANTACHIARA-BENERECETTI; P. MORAL; M. KRINGS; S. PÄÄBO; E. WATSON; N. RISCH; T. JENKINS; K. K. KIDD (1996). «Global Patterns of Linkage Disequilibrium at the CD4 Locus and Modern Human Origins». *Science*, núm. 271, pàg. 1380-1387.
- TISHKOFF, S. A.; A. GOLDMAN; F. CALAFELL; W. C. SPEED; A. S. DEINARD; B. BONNÉ-TAMIR; J. R. KIDD; A. J. PAKSTIS; T. J. JENSEN; K. K. KIDD (1998). «A Global Haplotype Analysis of the DM Locus: Implications for the Evolution of Modern Humans and the Origin of Myotonic Dystrophy Mutations». *Am. J. Hum. Genet.*, núm. 62, pàg. 1389-1402.
- TORRONI, A.; T. G. SCHURR; C. C. YANG; E. J. E. SZATHMARY; R. C. WILLIAMS; M. S. SCHANFIELD; G. A. TROUP; W. C. KNOWLER; D. N. LAWRENCE; K. M. WEISS; D. C. WALLACE (1992). «Native American Mitochondrial DNA Analysis Indicates that the Amerind and the Nadenne Populations were Founded by Two Independent Migrations». *Genetics*, núm. 130, pàg. 153-162.

- TORRONI, A.; T. G. SCHURR; M. F. CABELL; M. D. BROWN; J. V. NEEL; M. LARSEN; D. G. SMITH; C. M. VULLO; D. C. WALLACE (1993). «Asian Affinities and Continental Radiation of the Four Founding Native American mtDNAs». *Am. J. Hum. Genet.*, núm. 53, pàg. 563-590.
- TORRONI, A.; J. V. NEEL; R. BARRANTES; T. G. SCHURR; D. C. WALLACE (1994). «Mitochondrial DNA "clock" for the Amerinds and its Implications for Timing their entry into North America». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 91, pàg. 1158-1162.
- VIGILANT, L.; M. STONEKING; H. HARPENDING; K. HAWKES; A. C. WILSON (1991). «African Populations and the Evolution of Mitochondrial DNA». *Science*, núm. 253, pàg. 1503-1507.
- WEST, W. L.; E. M. KNIGHT; S. PRADHAN; T. S. HINDS (1997). «Interpatient Variability: Genetic Predisposition and other Genetic Factors». *J. Clin. Pharmacol.*, núm. 37, pàg. 635-648.
- WIJSMAN, E. M. (1984). «Techniques for Estimating Fetic Admixture and Applications to the Problem of the Origins of the Icelanders and the Ashkenazi Jews». *Hum. Genet.*, núm. 67, pàg. 441-448.