

Ihmisen geneettinen sopeutuminen eri ympäristöihin

Susanna Koivuluoma

LuK-tutkielma

Oulun yliopisto

Biologian koulutusohjelma

15.5.2016

Avainsanat: positiivinen valinta, inuiitit, hypoksia, ihonväri, laktaasipersistenssi

Sisällysluettelo

1. Johdanto.....	1
2. Geneettisen sopeutumisen tutkiminen	3
3. Lämpötilaolosuhteisiin sopeutuminen	5
3.1 Arktiset olosuhteet.....	5
3.2 Trooppinen ympäristö.....	7
4. Vuoristo-olosuhteisiin sopeutuminen.....	8
4.1 Tiibetiläiset	8
4.2 Andeilla ja Etiopian ylängöillä asuvat kansat	9
5. UV-säteilyyn sopeutuminen.....	10
5.1 Ihonväri.....	10
6. Ruokavalioon sopeutuminen	13
6.1 Laktaasipersistenssi.....	13
7. Pohdinta	14
8. Lähteet	15

1. Johdanto

Maapallollamme on laaja kirjo erilaisia elinympäristöjä. Afrikasta pois muuttamisen jälkeen ihmiset ovat asuttaneet maapallon haastavimmatkin ympäristöt, vaikka olosuhteet niissä ovat olleet hyvin erilaisia kuin alkukodissamme. Ihmisiä asuu kylmissä, arktisissa olosuhteissa ja sademetsien kuumissa oloissa sekä korkeissa vuoristoissa, missä ilman happipitoisuus on totuttua alhaisempi. Maapallolle tulevan tärkeän, mutta myös vaarallisen, ultraviolettisäteilyn määrä on jakautunut epätasaisesti, kun päiväntasaaja saa sitä osakseen enemmän kuin napa-alueet. Maanviljelyn myötä tapahtuneet ruokavaliomuutokset olivat myös uusi asia. Kaikkiin näihin elinolosuhteiden muutoksiin on sopeuduttu. Fysiologiset sopeutumukset on tunnettu jo pitkään, mutta alamme vasta ymmärtää, mitä on tapahtunut geneettisellä tasolla.

Ihminen voi sopeutua muuttuneisiin olosuhteisiin väliaikaisesti fysiologisella tasolla. Tätä kutsutaan akklimatisaatioksi (Jobling *et al.* 2014, 478), ja ruskettuminen on hyvä esimerkki siitä. Iho tummenee hieman auringonvalon vaikutuksesta, mutta ruskettuminen ei ole pysyvää. Tällainen sopeutuminen on lyhytaikaista, eikä se liity geneettiseen adaptaatioon. Geneettinen sopeutuminen on pysyvää ja periytyvää.

Monien ominaisuuksien voidaan ajatella olevan sopeutumia eri olosuhteisiin. Jotta adaptaatio voitaisiin todeta, siitä täytyy olla geneettisiä todisteita. Ihmisen ihonväri on tutkitusti peräisin geneettisestä adaptaatiosta, mutta esimerkiksi eri kansojen erilaisia kasvonpiirteitä on yritetty selittää sopeutumisen avulla, vaikka siitä ei ole kunnon todisteita. Tällaisia ”just so”-tarinoita on paljon; kapean nenän katsotaan olevan hyvä kylmässä ilmastossa, sillä se saattaa lämmittää ja kosteuttaa ilmaa paremmin kuin leveä, ja monien tyyppilinen silmänmuoto on yritetty selittää sillä, että se suojaisi kylmältä ilmalta ja lumen heijastukselta (Jobling *et al.* 2014, 479, 480). Näille ajatuksille ei ole kuitenkaan tarpeeksi todisteita, eikä näillä ominaisuuksilla ole oikeanlaista maantieteellistä esiintyvyyttä.

Muutokset elinolosuhteissa ovat luoneet valintapaineen, joka on johtanut geneettiseen sopeutumiseen. Positiivinen valinta on kohdistunut voimakkaammin ominaisuuksiin, joista on ollut hyötyä uudessa ympäristössä. Muutokset eivät ole aina suuria, mutta joskus ne ovat hyvinkin näkyviä, kuten ihmisen ihonväri. Positiivinen valinta on johtanut geneettiseen adaptaatioon, ja siitä on havaittavissa selviä todisteita ihmisissä. Viime aikoina on löydetty todisteita jopa siitä, että introgression kautta saatu geneettinen materiaali muinaisilta ihmislajeilta on auttanut meitä

sopeutumaan uusiin ympäristöihin. Ihmisten geneettinen sopeutuminen eri ympäristöihin on suosittu tutkimuskohde, sillä se auttaa ymmärtämään adaptaatiota ja geneettistä taustaamme. Tutkittavat ominaisuudet eivät ole kuitenkaan aina ihan yksiselitteisiä, sillä niihin vaikuttavat monet geenit, ja jotkin niistä vaikuttavat vain vähän. Esimerkiksi tiibetiläisten vuoristo-olosuhteisiin sopeutuminen on monitekijäinen ominaisuus, kun taas laktoosi-intoleranssi on paljon yksiselitteisempi. Monet ominaisuuksista ovat vielä huonosti tunnettuja genetiikan osalta, ja ne kaipaavat lisää tutkimusta.

Tässä kandidaatin työssä perehdyn ihmisen geneettiseen sopeutumiseen eri ympäristöissä sekä siihen, miten geneettistä adaptaatiota voidaan tutkia eli miten positiivista valintaa havaitaan. Esimerkkeinä eri sopeutumista kerron eri lämpötilaolosuhteissa asuvista kansoista, vuoristoissa asuvista ihmisistä, ihonvärin laajasta kirjosta sekä laktoosin syömiseen sopeutumisesta.

2. Geneettisen sopeutumisen tutkiminen

Kun tutkitaan ihmisen geneettistä sopeutumista eri olosuhteisiin, etsitään merkkejä positiivisesta valinnasta. Positiivinen valinta on yleensä merkki adaptaatiosta, sillä se kohdistuu hyödyllisiin mutaatioihin, jotka parantavat yksilön kelpoisuutta. Valinnan havaitsemiseen DNA-sekvensseistä ja SNP-datasta voidaan käyttää monia eri tilastollisia menetelmiä. Menetelmät voidaan jaotella sen mukaan, minkä tyyppiseen aineistoon ne toimivat. Positiivisen valinnan vaikutus voidaan todeta neutraalisuustesteillä, jotka arvioivat neutraaliteorian toteutumista.

Monet yleisimmistä populaatiogeneettisistä menetelmistä perustuvat lajien sisäisen ja välisen muuntelun vertailuun. Niistä tunnetuin on Hudson-Kreitman-Aguadé –testi (HKA-testi), joka arvioi, ovatko lajien sisäisen polymorfismin ja lajien välisen divergenssin tasot verrannollisia mutaationopeuteen (Hudson *et al.* 1987). Polymorfismista ja divergenssistä saadaan jatkuva suhde, ja jos se vaihtelee geneeissä enemmän kuin oletettaisiin neutraalin mallin mukaan, neutraalisuus hylätään ja valintaa on siis tapahtunut. HKA-testi on riittävän vahva hylkäämään neutraalisuuden, mutta se on herkkä demografisille oletuksille, sillä se ei pysty erottamaan demografisia tapahtumia valintaan vaikuttavista tekijöistä. Demografiset oletukset ovat oletuksia muun muassa muuttumattomasta populaatiokoosta tai populaation rakenteesta, ja ne voivat aiheuttaa testien virheellisiä tulkintoja. Tätä voidaan kuitenkin jonkin verran välttää suorittamalla neutraalisuustestejä erikseen ei-synonyymisille ja synonyymisille eroille. Esimerkiksi HKA-testin periaatteeseen perustuva McDonald-Kreitman –testi (MK-testi) vertailee ei-synonyymisen ja synonyymisen divergenssin suhdetta ei-synonyymiseen ja synonyymiseen polymorfismiin, ja suhteen pitäisi olla sama, jos valintaa ei ole tapahtunut (McDonald & Kreitman 1991).

Monet perinteiset neutraalisuustestit perustuvat alleelien frekvenssispektristä saatavaan tietoon, ja niistä tunnetuin on Tajiman D –testi (Tajima 1989). Frekvenssispektri on näytteen lokusten alleelifrekvenssien summa, ja positiivinen valinta kasvattaa niiden alleelien määrää, jotka segregoituvat korkeilla frekvensseillä. Tajiman D –testissä verrataan sekvenssiparien keskimääräistä nukleotidierojen määrää kaikkien muuntelevien kohtien lukumäärään, ja jos ero on odotettua suurempi, neutraalisuus hylätään. Esimerkiksi Bigham *et al.* (2009) käyttivät Tajiman D –testiä etsiessään Andeilla asuvien kansojen genomista positiivisen valinnan merkkejä sellaisista geneeistä, jotka mahdollisesti liittyvät vuoristo-olosuhteisiin sopeutumiseen.

Valinta voi kasvattaa populaatioiden erilaistumista. Jos jostakin lokuksesta havaitaan epätavallinen määrä erilaistumista verrattuna muihin lokuksiin, se voi olla todiste positiivisesta valinnasta (Nielsen 2005). Lewontin-Krakauer, yksi ensimmäisistä neutraalisuustesteistä, hylkää neutraalisuuden, jos erilaistuminen populaatioiden kesken on oletettua korkeampi (Lewontin & Krakauer 1973). Myös paljon käytetty F_{ST} -testi ja sen monet sovellukset perustuvat populaatioiden erilaistumiseen (Anisimova & Liberles 2012). Esimerkiksi Huerta-Sánchez *et al.* (2014) hyödynsivät F_{ST} -testiä tutkiessaan introgressiota tiibetiläisten ja Denisovanihmisten välillä.

Positiivista valintaa voidaan tutkia myös tarkastelemalla kytkentäepätasapainoa ja haplotyyppin rakennetta. Keskeneräinen valinnan pyyhkäisy jättää jälkensä haplotyyppin rakenteeseen, vaikka kohteena oleva mutaatio ei ole vielä fiksoitunut populaatiossa (Anisimova & Liberles 2012). Haplotyyppillä on silloin korkea frekvenssi ja korkea LD eli kytkentäepätasapaino. Tämä johtuu haplotyyppin nopeasta yleistymisestä, jolloin rekombinaatio ei ole vielä ehtinyt vaikuttaa siihen. Nämä merkit voivat olla todisteita positiivisen valinnan vaikutuksesta. Kytkentäepätasapainoon perustuvat testit ovat kuitenkin vahvasti riippuvaisia oletetusta rekombinaationopeudesta ja demografisesta mallista. Esimerkiksi Enattah *et al.* (2002) käyttivät LD- ja haplotyyppianalyysijä tutkiessaan suomalaisten laktaasipersistenssiä.

Valinnan merkkejä voidaan etsiä myös vertailevasta aineistosta. Eniten siihen hyödynnetään ei-synonyymisten korvautumisten ja synonyymisten korvautumisten suhdetta eli d_N/d_S -suhdetta (Nielsen 2005). Jos valintaa ei ole tapahtunut, korvautumisten tulisi tapahtua samalla nopeudella eli $d_N/d_S=1$. Mikäli positiivinen valinta on vaikuttanut, d_N/d_S -suhde on yli 1.

Testit eivät ole täysin virheettömiä, ja niitä on mahdollista tulkita väärin. Monet testeistä ovat alttiita neutraalien mallien demografisille olettamuksille, kuten populaatiokoolle tai populaation rakenteelle. Virhetulkintoja voidaan yrittää välttää esimerkiksi vertailemalla useampia lokuksia tai hyödyntämällä d_N/d_S -suhdetta, joka ei ole riippuvainen demografisista olettamuksista (Nielsen 2005). Testeillä kuitenkin pystytään hyvin etsimään merkkejä positiivisesta valinnasta, ja se on tärkeä askel, kun tutkitaan esimerkiksi ihmisen sopeutumista eri ympäristöihin. Kun mahdollisia kohdegeenejä on löytynyt, täytyy tarkastella, assosioituvatko ne jonkin sopeutumiseen liittyvän ominaisuuden kanssa.

3. Lämpötilaolosuhteisiin sopeutuminen

Lämpötila vaihtelee maapallolla napojen kylmyydestä päiväntasaajan kuumaan, trooppiseen ilmastoon, ja ihmiset asuvat kaikissa näissä paikoissa. Ruumiinkoko vaihtelee paljon ihmispopulaatioiden välillä, ja sen katsotaan olevan sopeutumista erilaisiin lämpötilaolosuhteisiin. Ilmiö on havaittavissa myös muissa nisäkkäissä ja linnuissakin; ruumiinkoko on sitä isompi, mitä kauemmas päiväntasaajasta mennään. Bergmannin säännön mukaan ruumiinkoko on suurempi kylmässä ilmastossa, sillä kun massa kasvaa, pinta-ala ei kasva yhtä paljon. Tämä on edullista kylmässä, sillä kun pinta-ala on mahdollisimman vähän, lämpöä ei haihdu niin paljon. Allenin säännön mukaan lyhyemmät raajat ovat suotuisampia kylmissä olosuhteissa, jälleen kerran pienemmän pinta-alan vuoksi. Vastaavasti lämpimämissä olosuhteissa pidemmät raajat ovat edullisemmat, sillä lämpöä pystytään haihduttamaan tehokkaammin isommalta pinta-alalta. Yleisesti ajatellaan, että kylmiin olosuhteisiin sopeutuneilla on lyhyt mutta leveä vartalo ja lyhyet raajat, kun taas lämpimässä ilmastossa elävät ovat hoikkia ja pitkäraajaisia. Nämä säännöt eivät kuitenkaan ole täysin päteviä, sillä kaikki populaatiot eivät mene saman kaavan mukaan. Grönlannin kylmyydessä asuvat inuiitit ovat pieniä ja leveitä, mutta niin ovat myös Länsi-Afrikassa asuvat pygmit. Pygmien koko voi olla kuitenkin selitettävissä muulla tavalla kuin lämpötilaolosuhteisiin sopeutumisella. (Jobling *et al.* 2014, 479)

3.1 Arktiset olosuhteet

Grönlannin kylmässä ilmastossa asuvat inuiitit ovat eläneet arktisissa olosuhteissa tuhansia vuosia jo ennen Grönlantiin muuttamista. He ovat siten sopeutuneet kylmään ilmastoon ja erikoiseen ruokavalioon, joka sisältää paljon merenelävistä saatavia omega-3 monityydyttymättömiä rasvahappoja (polyunsaturated fatty acids, PUFAs). Inuiiteissa on havaittavissa geneettistä sopeutumista kylmiin olosuhteisiin ja ruokavalioon. Inuiittien tapaan Siperian kansat ovat tottuneet elämään kylmissä olosuhteissa vuosituhansien ajan, ja heissäkin on havaittavissa selviä merkkejä geneettisestä sopeutumisesta. Arktisissa olosuhteissa viljely on hyvin haastavaa, joten näillä alueilla elävät ihmiset joutuvat käyttämään ravinnokseen runsaasti mereneläviä ja muita arktisilla alueilla eläviä eläimiä. Erikoisen ruokavalio on siis seurausta kylmästä ilmastosta, joten voi ajatella, että tällaiseen ruokavalioon sopeutuminen on myös kylmyyteen sopeutumista.

Leveämmän vartalon ajatellaan olevan edullisempi kylmissä olosuhteissa. Fumagalli *et al.* (2015) havaitsivat signaaleja valinnasta geeneistä *WARS2* ja *TBX15*. Polymorfismi niissä tai niiden lähellä

on assosioitu muun muassa vyötärö-lantio-suhteen kanssa, ja Grönlannin inuiiteilla esiintyvä *TBX15*:n alleeli mahdollisesti pienentää vyötärön ja lantion suhdetta. *TBX15* vaikuttaa ruskeiden ja valkoisten rasvasolujen erilaistumiseen. Valkoiset rasvasolut pystyvät erilaistumaan soluiksi, jotka tuottavat lämpöä hapettamalla lipidejä UCP1-proteiinin avulla. Tästä päätellen *TBX15* mahdollisesti liittyy inuiittien kylmäadaptaatioon. Lisäksi tutkimuksessa löydettiin valintaa sydämen ja lihasten kehitykseen liittyvissä geeneissä, mitä on vastaavasti havaittu jääkarhuissa.

Fumagalli *et al.* (2015) löysivät vahvoja signaaleja valinnasta kromosomissa 11 sijaitsevasta kolmesta rasvahappodesaturaasista: *FADS1*, *FADS2* ja *FADS3*. *FADS3*:n funktiota ei vielä tunneta, mutta *FADS1*- ja *FADS2*-geenien tiedetään koodaavan delta-5 ja delta-6 desaturaaseja, jotka tekevät tietyistä rasvahapoista pidempiä ja tyydyttymättömpiä. *FADS*-alueen kuuden SNP:n huomattiin assosioituvan merkittävästi muun muassa pituuden, painoindeksin ja paaston ajan insuliinitason sekä LDL-kolesterolitason kanssa niin, että ne vaikuttavat pienentävästi kyseisiin ominaisuuksiin. *FADS*-alue on ollut todennäköisesti valinnan kohteena PUFA-rikkaan ruokavalion vuoksi. Alueen geenivariaatioilla on suuri vaikutus pituuteen, luultavasti rasvahappojen rakenteen ja konsentraation vaikutuksesta kasvuhormoneihin.

Siperiassa elävillä kansoilla on Grönlannin inuiittien tapaan ominaisuuksia, jotka johtuvat kylmään sopeutumisesta. Aineenvaihduntaan ja energian säätelyyn liittyvillä geeneillä *CTP1A* ja *LRP5* on vahvoja merkkejä positiivisesta valinnasta, samoin kuin verisuonten seinämien lihasten supistumiseen liittyvällä geenillä *PRKG1* (Cardona *et al.* 2014). *CTP1A* koodaa maksassa karnitiinipalmitoyyli-transferaasi IA:ta, joka on mukana pitkäketjuisten rasvahappojen aineenvaihdunnassa. *LRP5* (low density lipoprotein receptor-related protein 5) esiintyy myös maksassa, ja se vaikuttaa luiden kasvuun, kolesterolin aineenvaihduntaan, systoliseen verenväpaineeseen ja adrenarkeen. *PRKG1* koodaa proteiineja, joilla on tärkeä rooli sileän lihaskudoksen rentouttamisessa, kardiovaskulaarisen ja neuronaalisen toiminnan säätelyssä, verihutaleiden kasaantumisen estämisessä sekä solujen kasvun mukauttamisessa. Näiden geenien katsotaan liittyvän kylmään sopeutumiseen, sillä *CTP1A*:n ja *LRP5*:n roolit energian säätelyssä auttavat selviytymään kylmissä olosuhteissa, samoin kuin *PRKG1*:n verisuonten säätely, sillä kylmyyden tiedetään nostavan sydämen painetta. Geeneihin kohdistunut valinta voi johtua myös Siperian kansojen ruokavaliosta, joka on samantyyppinen kuin Grönlannin inuiittien, mutta ruokavalio on kuitenkin seurausta kylmistä olosuhteista.

3.2 Trooppinen ympäristö

Pygmit esittävät mielenkiintoisen vastakohtan arktisissa olosuhteissa asuville kansoille. Pygmeiksi kutsutaan niitä kansoja, jotka ovat aikuisenakin hyvin lyhyitä, noin 150 senttimetrin pituisia. He elävät tyypillisesti trooppisissa olosuhteissa Afrikassa, Aasiassa ja Etelä-Amerikassa. Elinympäristö herättääkin kyseenalaistusta Bergmannin ja Allenin sääntöjä kohtaan, sillä pygmit elävät aivan päinvastaisessa ympäristössä kuin kylmään sopeutuneet kansat, jotka ovat tyypillisesti lyhyitä. Pygmien ruumiinkoko ei kuitenkaan välttämättä selity lämpötilaolosuhteisiin sopeutumisella. Heidän pienikokoisuuden geneettisestä taustasta tiedetään kuitenkin vasta vähän.

Pygmien lyhyestä fenotyypistä on esitetty eri teorioita, joita Perry *et al.* (2009) kokosivat katsausartikkeliinsa. Yksi teoria on rajoitettu ravinnon määrä: sademetsissä elävät pygmit saavat rajoitetusti ruokaa, joten pieni ruumiinkoko voi olla sopeutuma siihen, jotta elämiseen tarvittavien kaloreiden määrä olisi pienempi. Toisen teorian mukaan pieni koko johtuu lämmönsäätelystä. Se on hankalaa trooppisissa olosuhteissa, missä ilman suhteellinen kosteus on lähes sama kuin ihon. Pienestä ruumiinkoosta olisi hyötyä, sillä se tuottaa vähemmän lämpöä, jolloin lämmönsäätely olisi helpompaa. Erään teorian mukaan pygmit ovat pienikokoisia, koska siitä on etua tiheässä sademetsässä kulkiessa. Myös elämänkaari on yksi teoria; pygmit eivät elä yhtä pitkään kuin muut populaatiot normaalisti, sillä trooppiset sademetsät ovat haastavia elinympäristöjä ravinnonhankinnan ja erityisesti patogeenien ja loisten suhteen. Pygmeillä on korkea lapsikuolleisuus, minkä vuoksi mahdollisesti sukukypsyys saavutetaan aikaisemmin ruumiinkoon kustannuksella. Nämä kaikki ovat vain teorioita, mutta pygmien koko selittyy todennäköisesti adaptaatiolla sademetsissä elämiseen, johtui se sitten ravinnonsaannista, liikkumisesta, lämmönsäätelystä tai elinkaaresta.

Etelä-Afrikan pygmeiltä on löydetty valinnan signaaleja geeneistä, jotka vaikuttavat pituuteen ja kasvuun (Jarvis *et al.* 2012). *DOCK3* (guanine nucleotide exchange factor), on geeni, jonka SNP assosioitu pituuteen eurooppalaisissakin. Geeniä ekspressoidaan aivoissa, mutta sillä ei ole kuitenkaan selkeää vaikutusta pituuteen. *CISH* kuuluu sytokiinia signaloivien proteiinien perheeseen, ja sillä on mahdollisesti tärkeä rooli infektioauteihin sairastumisen herkkyydessä. *CISH*ä yliekspressoivilla hiirillä on vähemmän kasvua ja pienempi ruumiinkoko, joten geenillä voi olla jotain tekemistä pygmien pituuden kanssa. *CISH*in lähellä voi olla jokin säätelyelementti, joka muuttaa geenin ekspressiota pygmeissä.

4. Vuoristo-olosuhteisiin sopeutuminen

Vuoristossa eläminen voi olla ongelmallista, jos siihen ei ole sopeutunut geneettisesti. Suurin osa ihmisistä on sopeutunut elämään matalalla, melko lähellä merenpinnan tasoa, missä ilman happipitoisuus on suotuisa. Korkealla vuoristossa happea on vähemmän, mistä seuraa hypoksia. Ihminen voi saada vuoristotaudin noustessaan korkealle vuoristoon liian nopeasti, mikä on haitallista, sillä vähäisestä hapen määrästä johtuva tila voi olla hoitamattomana vaarallinen.

Vähähappisessa ilmassa veren hemoglobiinipitoisuus nousee akklimatisaation takia. Vuoristossa tämä on hyväksi jonkin aikaa, sillä korkeampi hemoglobiinin määrä parantaa hapenottokykyä. Pidemmän päälle se on kuitenkin haitaksi, koska kohonnut hemoglobiinin määrä johtaa suurempaan sydänkohtauksen riskiin sekä raskausongelmiin.

On kuitenkin olemassa kansoja, jotka ovat sopeutuneet elämään korkealla. Ihmisiä asuu monilla ylängöillä, kuten Tiibetissä, Andeilla ja Etiopian ylängöillä. Heistä on löydetty selviä merkkejä geneettisestä sopeutumisesta vuoristo-olosuhteisiin.

4.1 Tiibetiläiset

Tiibetin haastavissa olosuhteissa elävät tiibetiläiset ovat sopeutuneet korkean vuoriston vähähappiseen ilmaan. Heillä on alhaisempi hemoglobiinin pitoisuus ja nopeampi lepoheingitys kuin sellaisilla ihmisillä, jotka eivät ole sopeutuneet elämään korkealla. Lisäksi tiibetiläisten keuhkojen verisuonet eivät supistu hypoksian takia, kuten normaalisti tapahtuisi. Tiibetiläisten fysiologinen sopeutuminen tunnetaan hyvin, mutta sen geneettinen tausta ei ole vielä täysin selvä. Tietyistä geeneistä on löydetty vahvoja merkkejä adaptaatiosta.

Tiibetiläisten pysyvästi alentunut veren hemoglobiinipitoisuus on ainutlaatuinen ominaisuus, ja Simonson *et al.* (2010) havaitsivat positiivisen valinnan merkkejä etenkin geeneistä *EGLN1* ja *PPARA*, jotka assosioidaan vahvasti tämän fenotyypin kanssa. *EGLN1* (Egl nine homolog 1) ja *PPARA* (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha) liittyvät hypoksian aiheuttamaan HIF-reittiin, samoin kuin *EPAS1* (Endothelial PAS domain protein 1). *EPAS1* koodaa proteiinia, joka toimii transkriptiotekijänä hypoksian aiheuttamassa reaktiossa, ja sen SNP:llä on ollut hyvin nopea alleelifrekvenssimuutos (Yi *et al.* 2010). Tämän lokuksen katsotaan olevan tärkeä osa vuoristo-olosuhteisiin ja hypoksiaan sopeutumisessa. *EPAS1* tunnetaan myös *HIF-2 α* :na (hypoxia-inducible factor 2 α), ja se mahdollisesti säätelee myös punasolujen tuotantoa.

EPAS1-geenillä on hyvin epätavallinen haplotyyppin rakenne, ja Huerta-Sánchez *et al.* (2014) huomasivat, että vastaavaa haplotyyppiä on vain Denisovanihmisissä, tiibetiläisissä, ja jonkin verran Han-kiinalaisissa. Tämä selittyy ainoastaan sillä, että geenin haplotyyppi on peritty introgression kautta Denisovanihmisiltä tai sellaisilta yksilöiltä, jotka olivat Denisovanihmisille sukua. Tämä löytö todistaa sen, että muilta ihmislajeilta saatu geneettinen variaatio on auttanut nykyihmisiä sopeutumaan uusiin ympäristöihin.

4.2 Andeilla ja Etiopian ylängöillä asuvat kansat

Toisin kuin tiibetiläiset, Andien vuoristossa asuvilla kansoilla on suurempi veren hemoglobiinipitoisuus (Beall *et al.* 1998). Tämä tarkoittaa sitä, että Andeilla asuvat eivät ole sopeutuneet geneettisesti korkealla asumiseen ainakaan niin paljon kuin tiibetiläiset. Andilaisissa on selviä merkkejä positiivisesta suuntaavasta valinnasta, ja *EGLN1*-geenistä havaittu signaali viittaa konvergenttiseen evoluutioon andilaisten ja tiibetiläisten välillä (Bigham *et al.* 2010).

Myös muista HIF-geenireitin geeneistä on löytynyt merkkejä positiivisesta valinnasta, ja ne mahdollisesti liittyvät vuoristo-olosuhteisiin sopeutumiseen Andien kansoilla. Niitä ovat *ENDRA*, *PRKAA1* ja *NOS2A* (Bigham *et al.* 2009). *ENDRA* koodaa verisuonia supistavaa proteiinia. *PRKAA1* toimii solun energiasensorina ATP-köyhissä olosuhteissa, kuten hypoksian aikana, eli se edesauttaa solujen aineenvaihdunnallista sopeutumista vähähappisiin olosuhteisiin. *NOS2A*, yhdessä tiettyjen entsyymien kanssa, syntetisoi typpioksidia arginiinistä ja hapesta. Typpioksidi kasvattaa veren virtausta valtimoissa ja auttaa säätelemään verenpainetta, mikä on eduksi vuoristo-olosuhteissa.

Tiibetiläisissäkin valinnan kohteena ollut *PPARA*-geeni osoitti positiivisen valinnan merkkejä Etiopian ylängöillä asuvassa kansassa (Scheinfeldt *et al.* 2012). Lisäksi valinnan merkkejä osoittivat muut geenit, joilla saattaa olla hypoksiaan liittyvä funktio. Niitä ovat *CBARA1*, *VAV3*, *ARNT2* ja *THRB*. Niistä *THRB* ja *ARNT2* liittyvät HIF-1-reittiin. HIF1 α ja *ARNT2*:n geenituote muodostavat heterodimeerin, jolla on rooli hypoksian vasteessa. *VAV3* liittyy uusien verisuonten syntyyn, ja tiedetään, että hypoksia indusoi uusien verisuonten syntyä aikuisilla, joten tämä geeni voi liittyä vuoristo-olosuhteisiin sopeutumiseen.

Ihmisiä asuu eri vuoristoalueilla ympäri maapalloa, mutta geneettisen sopeutumisen taustat eivät ole samanlaisia joka paikassa. On siis selvää, että adaptaatio vuoristo-olosuhteisiin on tapahtunut itsenäisesti näillä eri alueilla.

5. UV-säteilyyn sopeutuminen

Auringosta tulevan ultraviolettisäteilyn määrä vaihtelee maapallon eri osissa. UV-säteilyn määrä on suurin päiväntasaajan seudulla ja vähenee napoja kohti. Ihmisen iho ruskettuu auringossa, eli tapahtuu akklimatisaatiota, mutta ihonvärissä on geneettistä variaatiota. Tyypillisesti iho on tummempi niillä alueilla, missä UV-säteilyä on enemmän, ja vaaleampi siellä missä säteilylle altistuu vähemmän. Ihonväri korreloi selvästi UV-säteilyn määrän kanssa, mikä vahvasti viittaa siihen, että ympäristöolojen aiheuttama adaptaatio on saanut aikaan ihonvärin laajan vaihtelun ihmispopulaatioiden välillä.

Suosituimman evolutiivisen hypoteesin ihonvärin variaatiolle katsotaan olevan D-vitamiini/foolihappo –hypoteesi (Liu *et al.* 2013). Sen mukaan ihon pigmentaatio määräytyy UV-säteilyn määrän ja tuotettavan D-vitamiinin ja foolihapon perusteella. UV-säteilyä tarvitaan D-vitamiinin syntetisointiin. Tummaihoiset ihmiset tarvitsevat vaaleaihoisia enemmän auringonvaloa tuottaakseen tarpeeksi D-vitamiinia. Tumma iho myös suojelee UV-säteilyltä paremmin kuin vaalea.

Kun nykyihmiset muuttivat Afrikasta muualle, he altistuivat vähemmälle UV-säteilylle kuin aikaisemmin. Afrikkalaisilla esi-isillämme oli tumma iho, mikä ei ollut enää edullinen Euroopan ja Aasian alueilla, missä UV-säteilyä ei saa niin paljon kuin päiväntasaajan seuduilla. Nykyään ajatellaankin melko yleisesti, että luonnonvalinta johti geneettisen adaptaation kautta laajaan ihonvärin kirjoon, mikä on yksi ihmisen näkyvimmistä sopeutumisista.

5.1 Ihonväri

Monet ihonväriin vaikuttavat geenit ovat osallisena myös silmien ja hiusten väritykseen, mutta ne eivät korreloi aina. Eurooppalaisten iho on vaalea, samoin kuin aasialaisten, mutta hiusten ja silmien värien kirjo on Euroopassa huomattavasti laajempi kuin Aasiassa. Tämä johtunee osaltaan siitä, että näissä eri maanosissa ihonväriin vaikuttavat eri alleelit. Iho saa värinsä melaniinipigmentistä, jota erittyy melanosyyteistä. Melaniinin määrä ja tyyppi vaikuttaa ihon tummuuteen, ja monet vaaleaan ihonväriin liitetyistä valinnan kohteena olleista geneeistä säätelevät melaniinin tuotantoa eri tavoin.

Vaalean ihon geneettinen tausta ei ole vielä täysin selvillä, mutta tiedetään, että siihen vaikuttavat monet eri geenit. Liu *et al.* (2013) kuvailivat katsausartikkelissaan monia tällä hetkellä tiedettävästi

eurooppalaisten ihonväriin vaikuttavia geenejä; *SLC24A5*, *SLC45A2*, *MC1R*, *ASIP*, *OCA2*, *HERC2*, *TYR* ja *IRF4*. *SLC24A5* koodaa solunsisäistä kalvoproteiinia NCKX5 ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}/\text{K}^+$ -vaihtaja 5 -proteiini), joka säätelee epidermin melanogeneesiä eli melaniinin tuotantoa solunsisäisellä vaihtaja-aktiivisuudellaan (Ginger *et al.* 2008). Tämän geenin alleeli A on eurooppalaisilla yleinen, ja vastaavasti G-alleelia on runsaasti Afrikassa ja Itä-Aasiassa (Lamason *et al.* 2005). *SLC45A2*-geeni koodaa *MATP*-proteiinia (membrane-associated transporter protein), ja eurooppalaisissa on lähes fiksoitunut tämän geenin 374F-alleeli (Liu *et al.* 2013).

MC1R (melanocortin 1 receptor) on geeni, jonka alleeleja assosioidaan vaalean ihon ja punaisten hiusten kanssa. *MC1R* koodaa reseptoria, joka toimii eräänlaisena kytkimenä melanogeneesissä. Melanosyyttiä stimuloivan hormonin sitoutuminen johtaa eumelaniinin, eli tumman pigmentin tuotantoon, kun taas hormonin vastavaikuttajan *ASIP* (agouti signaling protein) -proteiinin sitoutuminen vaihtaa tumman melaniinin tuotannon vaalean pigmentin, feomelaniinin, tuottoon. Eurooppalaisissa yleisiä ovat yhdeksän ei-synonyymistä *MC1R*:n varianttia, mutta aasialaisissa vaikuttavat eri alleelit. *ASIP*-proteiinia koodaavan *ASIP*-geenin eri varianttien on huomattu vaikuttavan eurooppalaisten ihonväriin. (Liu *et al.* 2013)

OCA2 (oculocutaneous albinism II), joka tunnetaan myös P-geeninä, säätelee melanosomaalista pH:ta. Sen vieressä on geeni *HERC2* (HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2), ja molemmat näistä geneistä erikseen vaikuttavat ihonväriin Euroopassa. Geenit vaikuttavat kuitenkin myös toisiinsa, sillä eräs *HERC2*:n SNP:n T-alleeli helpottaa *OCA2*:n ekspressiota, mikä tehostaa melaniinin tuotantoa ja saa aikaan tummempaa pigmentaatiota. Saman SNP:n C-alleelia kantavissa vaaleapigmenttisissä melanosyyteissä *OCA2*:n ekspressio puolestaan heikentyy. (Liu *et al.* 2013)

Liu *et al.* (2013) kuvailivat tarkemmin myös geenejä *TYR* ja *IRF4*. Tyrosinaasi on entsyymi, joka katalysoi melanogeneesin ensimmäistä vaihetta. Sitä koodaa *TYR*-geeni, jonka kahdella variantilla on korkeat frekvenssit eurooppalaisissa. *IRF4* koodaa interferon regulatory factor 4-proteiinia, jota löytyy melanosyyteistä. Geenistä on löydetty SNP, joka on assosioitu ihonvärin kanssa, ja se on polymorfinen vain eurooppalaisissa.

Miller *et al.* (2007) todistivat sen, että *KITLG* (Kit ligand) -geenillä on yhteys ihonväriin. Sen säätelymuutokset vaikuttavat ihonvärin luonnolliseen variaatioon. *KITLG*-geenin G-alleeli on yleinen eurooppalaisten ihonväriin vaikuttava variantti.

Aasialaisten ihonvärissä on enemmän luonnollista vaihtelua kuin eurooppalaisten. Etelä-Aasiassa iho on yleisesti tummempi kuin Itä-Aasiassa. Etelä-aasialaisten, tässä tapauksessa Intian, Pakistanin, Bangladeshin, ja Sri Lankan kansojen ihonväriin vaikuttavat eniten geenien *TYR*, *SLC24A5* ja *SLC45A2* ei-synonyymiset variantit (Stokowski *et al.* 2007). Nämä kolme geeniä vaikuttavat sekä yksittäin että additiivisesti.

Itä-aasialaisten vaaleampaa ihonväriä saa aikaan *MC1R*, jota esiintyy myös eurooppalaisilla, mutta Aasiassa vaikuttavat eri variantit, joita on kaksi kappaletta (Liu *et al.* 2013). Itä-aasialaisista löytyy myös *SLC24A5*-geenin G-alleelia (Lamason *et al.* 2005), ja eräs *KITLG*-geenin alleeli on myös yleinen (Miller *et al.* 2007).

Tummaa ihonväriä pidetään alkuperäisenä, esi-isillämme ilmentyneenä ihonvärinä. Monia siihen vaikuttavia alkuperäisiä genejä löytyy siis afrikkalaisista, mutta geenien variantit ovat Afrikassa erilaisia kuin Euroopassa ja Aasiassa. *SLC24A5* on ihmisen ihonväriin merkittävästi vaikuttava geeni, jonka alkuperäisenä pidetty alleeli G on hyvin yleinen afrikkalaisilla (Lamason *et al.* 2005). Saman geenin A-alleeli on Euroopassa yleinen, mikä selittää tärkeän osan, noin 25-38 %, ihonvärin erilaisuudesta afrikkalaisten ja eurooppalaisten välillä. Toinen ihonvärieroja selittävä geeni on *KITLG*, jonka alkuperäistä A-alleelia löytyy runsaasti afrikkalaisista, ja uudempaa G-alleelia on paljon eurooppalaisissa (Miller *et al.* 2007).

Ei ole varmaa, olivatko vaalean ihonvärin geenivariantit läsnä jo afrikkalaisissa esi-isissämme, vai kehittyivätkö ne vasta eurooppalaisten ja aasialaisten kantapopulaatiossa. Ihonvärin vaalenemisen katsotaan alkaneen noin 30 000 vuotta sitten varhaisessa Euraasian ihmispopulaatiossa, jolloin *KITLG*-geenin alleelin frekvenssi alkoi nousta (Beleza *et al.* 2012). Eurooppalaisille ominaiset alleelit geneissä *SLC24A5* ja *SLC45A2* fiksoituivat noin 11 000 – 19 000 vuotta sitten eli vasta sen jälkeen, kun eurooppalaiset ja aasialaiset olivat lähteneet erilleen Euraasian kantapopulaatiosta.

6. Ruokavalioon sopeutuminen

Uusiin ruokiin sopeutuminen on auttanut jo varhaisia esi-isiamme liikkumaan eri alueille ja löytämään uusia ravinnonlähteitä. Kun maanviljely keksittiin, ihmisten ruokavalioon tuli tarjolle muiden eläinten maito. Normaalisti eläimet eivät käytä toisten eläinten maitoa hyödykseen, ja nisäkkäillä oman lajin maidon juominen loppuu hyvin nuorena. Monet ihmisistä pystyvät kuitenkin juomaan maitoa ilman ongelmia, ja tämä ominaisuus on yleinen etenkin Pohjois-Euroopassa.

6.1 Laktaasipersistenssi

Maidossa on laktoosia, jonka pilkkomisen mahdollistaa laktaasientsyymi. Laktaasi toimii lapsuusvaiheessa, mutta sen aktiivisuus loppuu, kun imetys lakkaa. Joillakin ihmisillä on kuitenkin ominaisuus, laktaasipersistenssi, joka jatkaa laktaasientsyymin tuotannon aikuisikään asti ja siten mahdollistaa maidon hyödyntämisen ilman ongelmia. Tämä ominaisuus yleistyi maanviljelyn aloituksen myötä, ja on nykyään hyvin yleinen erityisesti Pohjois-Euroopassa. Laktaasipersistenssiä ilmenee myös muualla maailmassa, kuten Afrikassa, missä ominaisuus on kehittynyt itsenäisesti ja sen geneettinen tausta on erilainen kuin Euroopassa.

Laktaasientsyymiä koodaa *LCT*-geeni, ja sen säätelyyn vaikuttavat mutaatiot ovat mahdollistaneet laktaasin tuotannon aikuisilla ihmisillä. Suomalaisista on löydetty kaksi SNP:tä (C/T-13910 ja G/A-22018), jotka assosioituvat vahvasti laktaasipersistenssin kanssa (Enettah *et al.* 2002). Ne sijaitsevat *MCM6*-geenin lähellä, ja vaikuttavat *LCT*-geenin toiminnan säätelyyn. *MCM6* on *LCT*-geenin lähellä sijaitseva, DNA:n replikaatioon geeni (Harvey *et al.* 1996). *MCM6*:n alueella on *LCT*:n säätelyyn vaikuttavia kohtia, ja niillä alueilla havaitut SNP:t mahdollistavat aikuisiän laktaasipersistenssin.

Afrikkalaisilla laktaasipersistenssiin vaikuttavat *MCM6*-geenin eri SNP:t kuin Euroopassa. Tishkoff *et al.* (2007) löysivät kolme SNP:tä, joilla on erilainen haplotyyppin tausta kuin eurooppalaisten C/T-13910 SNP:llä. Afrikassa vaikuttavat SNP:t ovat G/C-14010, T/G-13915, ja C/G-13907. Eurooppalaisten ja afrikkalaisten laktaasipersistenssissä on tapahtunut itsenäistä konvergenttista evoluutiota, joka on johtanut samanlaiseen ominaisuuteen.

Laktaasipersistenssiä esiintyy eniten Euroopassa ja Afrikassa, jonkin verran Lähi-idässä, Välimeren seudulla, Etelä- ja Keski-Aasiassa, sekä pienellä frekvenssillä Pohjois-Amerikan intiaaneissa ja joillakin Tyynen valtameren saarilla (Jobling *et al.* 2014, 501). Tämän fenotyypin katsotaan olevan

tyypillinen sellaisille kansoille, jotka ovat käyttäneet eläinten maitoa osana ruokavaliotaan jo pidemmän aikaa. Vähiten sitä esiintyy niillä, jotka eivät ole sisällyttäneet maitoa ruokavalioonsa.

7. Pohdinta

Ihmisen geneettinen sopeutuminen eri ympäristöihin on monimutkaista, ja paljon on vielä ymmärtämättä. Adaptaation tutkiminen on kuitenkin tärkeää, sillä sen avulla voimme ymmärtää paremmin eri ilmiöitä, joita kohtaamme. Esimerkiksi vuoristo-olosuhteissa tapahtuvan hypoksiavasteen tutkiminen on tärkeää, sillä se auttaa ymmärtämään hapenpuutteen aiheuttamaa reaktiota ja siihen liittyviä tauteja. Myös ihonvärin geneettisen taustan selvittäminen on merkittävää, sillä monet ihonväriin vaikuttavista geeneistä liittyvät ihosyöpään. Niiden toimintamekanismien selvittäminen ja ymmärtäminen voivat olla askel eteenpäin syöpähoitojen kehittämisessä.

Läheskään kaikkia ihmisen sopeutumiseen vaikuttavia geenejä ja alleleja ei ole vielä löydetty, ja sopeutuminen jatkuu edelleen. Ympäristömme ja olosuhteemme muuttuvat koko ajan, mutta on mahdotonta ennustaa, millä tavalla tulemme sopeutumaan uusiin muutoksiin.

8. Lähteet

- Anisimova M & Liberles DA (2012) Detecting and understanding natural selection. In: Anonymous Codon Evolution: Mechanisms and Models.
- Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Goldstein MC, Decker MJ, Vargas E, Villena M, Soria R, Alarcon AM & Gonzales C (1998) Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol* 106(3): 385-400.
- Beleza S, Santos AM, McEvoy B, Alves I, Martinho C, Cameron E, Shriver MD, Parra EJ & Rocha J (2013) The timing of pigmentation lightening in Europeans. *Mol Biol Evol* 30(1): 24-35.
- Bigham A, Bauchet M, Pinto D, Mao X, Akey JM, Mei R, Scherer SW, Julian CG, Wilson MJ, Herráez DL, Brutsaert T, Parra EJ, Moore LG & Shriver MD (2010) Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data. *PLoS Genet* 6(9).
- Bigham AW, Mao X, Mei R, Brutsaert T, Wilson MJ, Julian CG, Parra EJ, Akey JM, Moore LG & Shriver MD (2009) Identifying positive selection candidate loci for high-altitude adaptation in Andean populations. *Hum Genomics* 4(2): 79-90.
- Cardona A, Pagani L, Antao T, Lawson DJ, Eichstaedt CA, Yngvadottir B, Shwe MTT, Wee J, Romero IG, Raj S, Metspalu M, VILLEMS R, Willerslev E, Tyler-Smith C, Malyarchuk BA, Derenko MV & Kivisild T (2014) Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations. *PLoS ONE* 9(5).
- Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L & Järvelä I (2002) Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 30(2): 233-237.
- Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, Racimo F, Bjerregaard P, Jørgensen ME, Korneliusen TS, Gerbault P, Skotte L, Linneberg A, Christensen C, Brandslund I, Jørgensen T, Huerta-Sánchez E, Schmidt EB, Pedersen O, Hansen T, Albrechtsen A & Nielsen R (2015) Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science* 349(6254): 1343-1347.
- Ginger RS, Askew SE, Ogborne RM, Wilson S, Ferdinando D, Dadd T, Smith AM, Kazi S, Szerencsei RT, Winkfein RJ, Schnetkamp PPM & Green MR (2008) SLC24A5 encodes a trans-Golgi network protein with potassium-dependent sodium-calcium exchange activity that regulates human epidermal melanogenesis. *J Biol Chem* 283(9): 5486-5495.
- Harvey CB, Wang Y, Darmoul D, Phillips A, Mantei N, et al. 1996. Characterisation of a human homologue of a yeast cell division cycle gene, MCM6, located adjacent to the 50 end of the lactase gene on chromosome 2q21. *FEBS Lett.* 398(1996):135-40
- Hudson RR, Kreitman M & Aguadé M (1987) A test of neutral molecular evolution based on nucleotide data. *Genetics* 116(1): 153-159.
- Huerta-Sánchez E, Jin X, Asan, Bianba Z, Peter BM, Vinckenbosch N, Liang Y, Yi X, He M, Somel M, Ni P, Wang B, Ou X, Huasang, Luosang J, Cuo ZXP, Li K, Gao G, Yin Y, Wang W, Zhang X, Xu X, Yang H, Li Y, Wang J, Wang J & Nielsen R (2014) Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature* 512(7513): 194-197.

- Jarvis JP, Scheinfeldt LB, Soi S, Lambert C, Omberg L, Ferwerda B, Froment A, Bodo J-, Beggs W, Hoffman G, Mezey J & Tishkoff SA (2012) Patterns of ancestry, signatures of natural selection, and genetic association with stature in Western African pygmies. *PLoS Genet* 8(4).
- Jobling M, Hollox E, Hurles M, Kivisild T, Tyler-Smith C (2014) *Human evolutionary genetics*, 2nd edition. Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC: 478-501.
- Lamason RL, Mohideen M-PK, Mest JR, Wong AC, Norton HL, Aros MC, Jurynech MJ, Mao X, Humphreys VR, Humbert JE, Sinha S, Moore JL, Jagadeeswaran P, Zhao W, Ning G, Makalowska I, McKeigue PM, O'Donnell D, Kittles R, Parra EJ, Mangini NJ, Grunwald DJ, Shriver MD, Canfield VA & Cheng KC (2005) Genetics: SLC24A5, a putative cation exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science* 310(5755): 1782-1786.
- Lewontin RC & Krakauer J (1973) Distribution of gene frequency as a test of the theory of the selective neutrality of polymorphisms. *Genetics* 74(1): 175-195.
- Liu F, Wen B & Kayser M (2013) Colorful DNA polymorphisms in humans. *Semin Cell Dev Biol* 24(6-7): 562-575.
- McDonald JH & Kreitman M (1991) Adaptive protein evolution at the Adh locus in *Drosophila*. *Nature* 351(6328): 652-654.
- Miller CT, Beleza S, Pollen AA, Schluter D, Kittles RA, Shriver MD & Kingsley D (2007) cis-Regulatory Changes in Kit Ligand Expression and Parallel Evolution of Pigmentation in Sticklebacks and Humans. *Cell* 131(6): 1179-1189.
- Nielsen R (2005) Molecular signatures of natural selection. *Annu Rev Genet* 39: 197-218.
- Perry GH & Dominy NJ (2009) Evolution of the human pygmy phenotype. *Trends Ecol Evol* 24(4): 218-225.
- Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, Ranciaro A, Woldemeskel D, Beggs W, Lambert C, Jarvis JP, Abate D, Belay G & Tishkoff SA (2012) Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. *Genome Biol* 13(1).
- Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, Bai Z, Lorenzo FR, Xing J, Jorde LB, Prchal JT & Ge R (2010) Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* 329(5987): 72-75.
- Stokowski RP, Pant PVK, Dadd T, Fereday A, Hinds DA, Jarman C, Filsell W, Ginger RS, Green MR, Van Der Ouderaa FJ & Cox DR (2007) A genomewide association study of skin pigmentation in a South Asian population. *Am J Hum Genet* 81(6): 1119-1132.
- Tajima F (1989) Statistical method for testing the neutral mutation hypothesis by DNA polymorphism. *Genetics* 123(3): 585-595.
- Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, Powell K, Mortensen HM, Hirbo JB, Osman M, Ibrahim M, Omar SA, Lema G, Nyambo TB, Ghori J, Bumpstead S, Pritchard JK, Wray GA & Deloukas P (2007) Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet* 39(1): 31-40.
- Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, Jin X, Cuo ZXP, Pool JE, Xu N, Jiang H, Vinckenbosch N, Korneliussen TS, Zheng H, Liu T, He W, Li K, Luo R, Nie X, Wu H, Zhao M, Cao H, Zou J, Shan Y, Li S, Yang Q, Asan, Ni P,

Tian G, Xu J, Liu X, Jiang T, Wu R, Zhou G, Tang M, Qin J, Wang T, Feng S, Li G, Huasang, Luosang J, Wang W, Chen F, Wang Y, Zheng X, Li Z, Bianba Z, Yang G, Wang X, Tang S, Gao G, Chen Y, Luo Z, Gusang L, Cao Z, Zhang Q, Ouyang W, Ren X, Liang H, Zheng H, Huang Y, Li J, Bolund L, Kristiansen K, Li Y, Zhang Y, Zhang X, Li R, Li S, Yang H, Nielsen R, Wang J & Wang J (2010) Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science* 329(5987): 75-78.