

---

¿DESDE ÁFRICA?  
UNA PERSPECTIVA DE LOS  
ELEMENTOS POBLACIONALES EN  
LA APARICIÓN DE LOS SERES  
HUMANOS MODERNOS

FRANCISCO J. AYALA

---

La hipótesis “Desde África” supone un modelo acerca de la aparición y expansión de los seres humanos de aspecto moderno, que establece que éstos surgieron en África (o, según algunos autores, en el Oriente Medio), hace alrededor de cien mil años, dispersándose desde allí por el resto del mundo y remplazando en todos los yacimientos a las poblaciones preexistentes, ya fueran de *H. sapiens* arcaico o de *H. erectus* (Cann *et al.*, 1987; Cavalli-Sforza *et al.*, 1994; Goldstein *et al.*, 1995; Horai *et al.*, 1995; Rogers y Jorde, 1995; Ruvolo *et al.*, 1993; Stoneking *et al.*, 1990; Stringer, 1992; Stringer y Andrews, 1988; Vigilant *et al.*, 1991).

Algunos de los autores de esa teoría del remplazo por parte de humanos procedentes de África sostienen, además, que la transición entre el *Homo sapiens* arcaico y el moderno estuvo asociada a la presencia de un cuello de botella poblacional muy estrecho en el origen africano, es decir, a una disminución drástica en el número de aquellos ancestros, hasta el punto de que pudieron llegar a consistir en muy pocos individuos, incluso sólo dos, quienes serían los antepasados de todos los humanos actuales. La evidencia aducida en favor de esta hipótesis, a la que suele denominarse “Arca de Noé”, deriva de una confusión entre, por un lado, genealogías de genes (que coalescen gradualmente en menos y menos ancestros

y, en última instancia, en un ancestro único) y, por otro, genealogías de individuos (que se expanden con un factor  $x^2$  en cada generación ancestral y constan, por tanto, de muchísimos individuos a medida que nos remontamos a muchas generaciones atrás). La evidencia molecular que se utiliza en ese modelo se deriva del estudio de las genealogías del DNA mitocondrial (mtDNA) que coalescen hace alrededor de 100-200 mil años en un mtDNA haploide, ancestro de todos los mtDNA actuales. Pero dejemos para más adelante ese particular aspecto y vayamos primero con la cuestión del origen de los seres humanos morfológicamente modernos.

La reconstrucción del árbol genealógico del mtDNA sitúa sus raíces (el mtDNA ancestral) en África (Cann *et al.*, 1987; Horai *et al.*, 1995; Ruvolo *et al.*, 1993; Stoneking *et al.*, 1990; Vigilant *et al.*, 1991). Por sí misma, esta evidencia no sería concluyente. El mtDNA se basa en una cantidad mínima de ácido desoxirribonucleico: el total del DNA en los humanos es 400 000 veces mayor que el que existe en el mitocondrial. Pero existen otras evidencias añadidas de la coalescencia africana, que se confirma tanto mediante los datos obtenidos a partir de estudios de "microsatélites" en el DNA de los cromosomas (Goldstein *et al.*, 1995) como, de manera muy importante, por medio del análisis de un gran número de genes distribuidos a través de todo el genoma humano (Cavalli-Sforza *et al.*, 1994).

El árbol genealógico que resulta de las distancias genéticas promedio entre todas las poblaciones estudiadas separa a los africanos ancestrales de las demás poblaciones —las no africanas— que se manifiestan como derivadas de esas primeras. La divergencia más profunda en el árbol genealógico se sitúa hace 156 000 años (con un error posible de decenas de miles de años), que indicaría el tiempo en que los humanos modernos se dispersaron desde África hacia el resto del mundo. Estos resultados son particularmente notables en los estudios de Cavalli-Sforza y sus colaboradores (1994) porque los análisis que llevan a cabo buscan determinar la historia de las poblaciones humanas más que la línea ancestral de los genes individuales. Aun así, no parecen existir razones definitivas para excluir completamente la hipótesis de que diferentes genes pudiesen tener diferentes orígenes poblacionales. La distancia promedio refleja la contribución genética media y, por tanto, preponderante de varias poblaciones ancestrales, de modo que los resultados obtenidos serían compatibles con un modelo en el que el remplazamiento africano fuese concomitante con alguna continuidad regional. Pero dado que la evidencia de continuidad genética regional es inexistente, o muy escasa, la mayoría de los autores aceptan el modelo "Desde África" (véase, sin embargo, Li *et al.*, 1993; Deeb *et al.*, 1994; Ayala *et al.*, 1994).

En conclusión, el peso de la evidencia molecular favorece la hipótesis de un origen africano reciente para los humanos modernos. La diferenciación étnica entre las poblaciones modernas sería algo evolutivamente

reciente, un resultado de la evolución divergente entre poblaciones que llevan separadas geográficamente sólo los últimos 50 000 o 100 000 años. Esta conclusión es consistente, además, con los extensos estudios del polimorfismo genético que hacen referencia a un gran número de genes en poblaciones de todo el mundo. Esos estudios, por cierto, añaden un dato digno de ser tenido en cuenta. Cuando se trata de distribuir la diversidad genética de las poblaciones humanas entre sus componentes geográficos, el resultado que se obtiene es notable porque resulta del todo opuesto a lo que nos dice la intuición. De la diversidad genética total de la humanidad, el 85 por ciento de ella está presente en cualquier población local, es decir, en cualquier pueblo o ciudad, sea del continente que sea (aunque los genes que contribuyen a ese 85 por ciento varíen de una población a otra). Un 5-6 por ciento adicional aparece cuando se comparan poblaciones locales del mismo continente, y un 10 por ciento más cuando se comparan poblaciones de distintos continentes (Barbujani *et al.*, 1997; Jorde *et al.*, 1997; Kaessman *et al.*, 1999). Estos resultados no permiten determinar por sí mismos la fecha de dispersión de los humanos modernos a través del mundo, pero indican, al menos, que la dispersión no puede ser muy antigua dada la poca diferenciación genética existente entre localidades y continentes.

Si tenemos en cuenta lo fácil que es distinguir a un congoleño de un sueco o de un japonés, parece sorprendente que la diferenciación genética existente entre los distintos continentes implique sólo un 10 por ciento de los genes. Eso tiene, sin embargo, una explicación. Las diferenciaciones étnicas basadas en el color de la piel y en otras características morfológicas obvias son causadas por un número reducido de genes que tienen un valor adaptativo alto respecto de los distintos climas. Así sucede con la presencia de melanina —piel oscura— en las zonas tropicales, que protege la piel contra los rayos ultravioleta y, por tanto, contra el cáncer; frente a su ausencia en los países nórdicos, donde los rayos solares son mucho más limitados y, si se redujeran más aún mediante un filtro como el de la melanina, no bastarían para la síntesis de la vitamina D en los tejidos interiores de la dermis.

Cavalli-Sforza y colaboradores (1994) indican que la fecha de la bifurcación entre las poblaciones africanas y las no africanas es de alrededor de 100 000 años, según los genes nucleares, y de cerca de 200 000, según el DNA mitocondrial. La discrepancia no tiene por qué sorprender a nadie. Los tiempos de divergencia estimados en tales estudios muestran grandes variaciones debido, en buena parte, a que los datos en que se basan son relativamente reducidos. No es de extrañar, pues, que la coalescencia del polimorfismo del mtDNA se haya estimado por parte de Horai *et al.* (1995) en 143 000 años, y por Ruvolo *et al.* (1993) en 298 000 años, estando situado el intervalo de confianza del 95 por ciento del estudio de estos últimos

autores en nada menos que una horquilla que va de 129 000 a 536 000 años. La aparición de diferencias con un factor de dos entre las varias estimaciones no tienen, pues, por qué ser consideradas preocupantes, debido a las incertidumbres que están involucradas en los cálculos. Muy al contrario, lo asombroso es que algunos científicos evolucionistas moleculares hablen de fechas precisas que infieren de sus análisis. En cualquier caso, a partir del análisis de treinta polimorfismos de microsatélites nucleares, Godstein *et al.* (1995) han estimado la divergencia entre las poblaciones africanas y no africanas en 156 000 años, que es una fecha intermedia entre las que se obtienen por medio de los genes nucleares y del DNA mitocondrial.

#### UNA TEORÍA DEL REMPLAZAMIENTO

Si aceptamos la evidencia de que los humanos modernos se originaron en África y se dispersaron desde allí hacia los otros continentes reemplazando a las poblaciones preexistentes, necesitamos una hipótesis que dé cuenta de cómo tuvo lugar dicho reemplazamiento. Una posibilidad *ad hoc* es la de una extinción independiente de aquellas poblaciones que existían en diversos lugares antes de la colonización de los seres humanos morfológicamente modernos procedentes de África. Pero esta posibilidad es difícilmente compatible con las evidencias que indican la persistencia de *H. erectus* durante más de un millón de años en distintos continentes. Más aún, la existencia en el Medio Oriente de una alternancia en la ocupación que se produce varias veces a lo largo del tiempo entre poblaciones de neanderthales y de *H. sapiens* modernos invalida la generalidad de tal supuesto. Otra hipótesis distinta sostiene que el reemplazamiento se debió al éxito biológico superior de los humanos modernos, un éxito que se fundamentaría en la mayor capacidad de comunicación debida a la aparición del lenguaje simbólico y creativo que nos caracteriza (Cavalli-Sforza *et al.*, 1994). El incremento de la capacidad de comunicarse pudo haber mejorado estratégicamente la capacidad colectiva para explorar, viajar y construir utensilios y otros artefactos, todo lo cual contribuyó, a su vez, a aumentar el éxito colonizador de los humanos modernos.

Se trata de una hipótesis razonable acerca de lo que pudo suceder pero, ¿estamos ante una especulación más o, por el contrario, contamos con algún soporte empírico de ese modelo? El soporte del papel hegemónico del lenguaje simbólico en la expansión de los humanos modernos proviene de la congruencia filogenética existente entre árboles genéticos y árboles lingüísticos. Pero se trata de una evidencia más bien tenue, porque los lenguajes evolucionan muy rápidamente y eso lleva a que la reconstrucción de sus filogenias esté sujeta a muchos errores. Ni siquiera se ha podido establecer de una manera terminante la cuestión de si los lenguajes

humanos tienen uno o múltiples orígenes, aunque se acepte cada vez más el origen monofilético.

La evidencia “directa” de los lenguajes proviene de los registros escritos, pero por desgracia éstos no se remontan más allá de 5 000 años. Sin embargo, se han podido identificar las principales familias de lenguas, y gracias a esa identificación se ha llegado a la conclusión de que existe una congruencia entre familias lingüísticas y grupos de poblaciones en los árboles genéticos (Cavalli-Sforza *et al.* 1994). Por tenue que sea dicha congruencia, es asombrosa. El remplazamiento de genes y de lenguas son fenómenos que pueden ocurrir independientemente el uno del otro, tal y como lo evidencian los acontecimientos históricos. Es fácil comprobar, por ejemplo, la considerable amalgama genética que ha tenido lugar en los Estados Unidos a la vez que se producía virtualmente una completa asimilación de la lengua inglesa. La coincidencia entre lenguas y poblaciones indica que podría ser, pues, que durante el Neolítico, e incluso más tarde, hubiese prevalecido la dispersión conjunta genética y lingüística con impactos favorables mutuos.

#### LA DISPERSIÓN GEOGRÁFICA

Cavalli-Sforza *et al.* (1994) han reconstruido la historia de las migraciones de los seres humanos de aspecto moderno analizando una gran masa de datos extraídos de 971 artículos y monografías con los que se abarca un total de 42 poblaciones aborígenes (agrupadas a su vez en 9 regiones) y un conjunto de 120 genes. El punto de partida puede situarse en los fósiles humanos morfológicamente modernos del Oriente Medio, que tienen casi 100 000 años e indican, por tanto, que la expansión de los humanos modernos por África del Este subtropical y tropical y por la fronteriza región del Medio Oriente tuvo que ocurrir poco después de su emergencia. La expansión hacia el Extremo Oriente probablemente ocurrió a través de dos rutas: una que cruza Asia Central y otra que hace lo propio con Asia Meridional hasta dirigirse al sureste asiático y Australasia. El Extremo Oriente ya estaba colonizado hace 60 000 años. Nueva Guinea y Australia fueron habitadas poco tiempo después, hace 40 000 años. La colonización de la Polinesia tuvo lugar en los últimos 3 000-3 500 años, gracias, probablemente, al desarrollo de las capacidades náuticas de las poblaciones del sureste asiático y Australasia (figura 1).

América, por su parte, fue colonizada por cazadores nómadas siberianos durante la última glaciación que tuvo lugar entre 30 000 y 13 000 años atrás, cuando el estrecho de Bering había desaparecido al descender el nivel del mar como consecuencia de la retención de grandes masas de agua en la capa polar de hielo. Algunos arqueólogos consideran que la primera entrada en Norteamérica tuvo lugar ya hace 30 o 35 000 años;

otros creen, por el contrario, que fue hace unos 15 000 años, poco después del pico de glaciación existente hace 18 000. Los yacimientos arqueológicos más viejos se encuentran en América Latina, pero las fechas que se les atribuyen están sujetas a una cierta polémica. Los yacimientos que reclaman una mayor antigüedad son los de México, de más de 30 000 años, las cuevas de Pikimachay en Perú, de 20 000 años, y, en Brasil, tanto los yacimientos Alice Boer con edades de 20 a 40 000 años como el Pedra Furada de 32 000 años. Pero hay arqueólogos que consideran que ninguno de los yacimientos fiables (incluyendo el de Monte Verde, en Chile) puede tener más de 14 a 16 000 años. En los Estados Unidos, los yacimientos más antiguos conocidos son la cueva de Wilson Butte, en Idaho, con 13 000- 14 500 años; la cueva de Fort Rock, en Oregon, de 13 250 años, y otros yacimientos de Pennsylvania y Florida con unas edades de 12 000 años. Hay muchos otros yacimientos fechados en edades que van de 11 000 a 11 500 años y que se caracterizan por la presencia de puntas de flecha de la cultura Clovis. Por su parte, en Alaska y Canadá existen lugares con restos fechados hasta en 20 000 años, pero los datos fiables no van más allá de los 13 900 a 15 500.

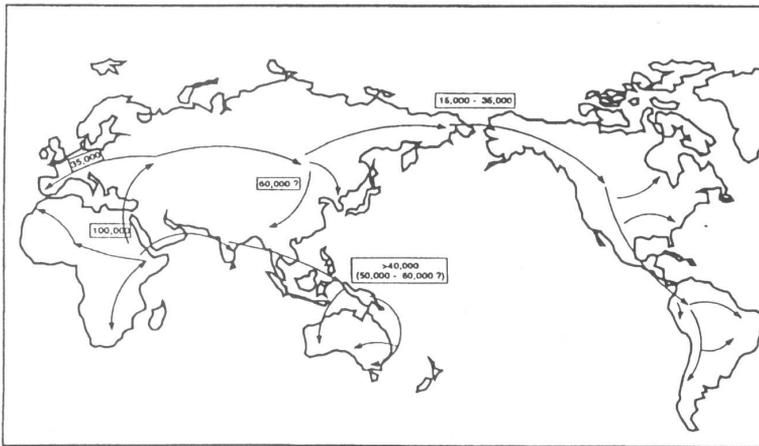


FIGURA 1  
 Historia y rutas de dispersión de los humanos modernos durante los últimos cien mil años.  
 (De Ayala, 1995a; según Cavalli-Sforza et al., 1994)

Las evidencias arqueológicas y lingüísticas sugieren que ocurrieron al menos tres migraciones independientes en la colonización de América desde Asia. Primero llegaron al nuevo continente los paleoindios, por

medio de lo que pudo haber sido no una sino varias olas migratorias. Les siguieron rápidamente los inmigrantes Na Dene —llamados así por la familia de lenguajes que lleva ese nombre— que se asentaron en Alaska y en la costa noroeste de Norteamérica hasta el comienzo del segundo milenio de nuestra era, cuando sus descendientes emigraron más al sur y al este hasta los territorios que hoy forman Canadá y los Estados Unidos. Sus representantes más meridionales son los Apaches y los Navajo que se establecieron en el suroeste de América del Norte hacia el año 1 200 a.c. La tercera migración, que tuvo lugar hace aproximadamente 10 000 años, llevó al continente americano a los esquimales—aleutianos, quienes se instalaron en las Islas Aleutianas, en Alaska y en la costa norte de Norteamérica. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que los datos genéticos no son por completo consistentes con la imagen arqueológica y lingüística (Cavalli-Sforza 1994; Williams 1995).

La colonización de Europa por los humanos modernos es relativamente reciente, incluso más reciente que su presencia en Nueva Guinea y Australia, geográficamente mucho más apartadas de los orígenes africanos del *H. sapiens* de aspecto moderno. Los humanos anatómicamente modernos colonizaron probablemente Europa mediante una ola poblacional que se expandió desde el suroeste de Asia hacia poniente. Esta colonización se inicia hace alrededor de 40 000 años y alcanza el oeste de Europa hace más o menos 30 000 años. Durante el Paleolítico Superior, y hasta hace aproximadamente 40 000 años, sólo vivían en Europa los neandertales, que desaparecen por completo a partir de esas fechas. Con la evidencia actualmente disponible no es posible decidir, sin embargo, si al expandirse los humanos modernos causaron la extinción de los neandertales o si, por el contrario, la extinción de estos últimos fue la que hizo posible la colonización europea de los humanos modernos.

Los árboles genéticos de las poblaciones europeas muestran a los lapones y los sardos como los grupos más remotos entre los europeos, con los griegos y yugoslavos mucho más cerca pero todavía fuera del grupo principal que incluye la mayoría de las poblaciones europeas. Por su parte, el grupo más distintivo entre los europeos son los vascos, que constituyen la primera rama que se separa del resto de las poblaciones europeas antes de que cualquiera de las restantes se separe de las demás. El vasco es también la más distintiva de las lenguas europeas. Cuatro idiomas (húngaro, finlandés, lapón y estonio) pertenecen a la familia urálica; todos los demás, excepto el vasco, son indoeuropeos, es decir, lenguas que pueden haberse originado, ya sea en lo que actualmente es Turquía o en Ucrania.

El vasco no está relacionado con ninguna familia de los idiomas existentes en el mundo. Puede que haya sido el lenguaje hablado en Europa hasta la llegada, hace 10 000 años, de los inmigrantes neolíticos que

importaron la primera lengua indoeuropea, al mismo tiempo que la agricultura y otros avances culturales. Los vascos parecen ser los únicos europeos que pueden aspirar, pues, a la privilegiada posición de protoeuropeos. El área hoy ocupada por los vascos es, además, el centro geográfico del arte paleolítico de las cuevas. Figuritas de hueso, marfil o piedra representando mujeres, animales y ciertas criaturas enigmáticas aparecen en distintos lugares de Europa (y, curiosamente, en ninguna otra parte del mundo) hace alrededor de 30 000 años, durante el Paleolítico Superior. Pero los magníficos ejemplares de expresión artística que son las pinturas del interior de cuevas como las de Altamira, en España y, en Francia, Lascaux y Vallo-Pont-d'Arc, en el Ardeche, descubierta en 1995, sólo existen en una región centrada geográficamente alrededor del territorio ocupado actualmente por los vascos.

#### TAMAÑO DE LAS POBLACIONES HUMANAS ANCESTRALES

Los datos de la evolución molecular favorecen el origen africano de los humanos modernos, como ya se ha dicho, pero no se sigue de ello que haya tenido nunca lugar un cuello de botella poblacional exagerado antes de su aparición. La versión extrema del cuello de botella es la hipótesis de la "Eva mitocondrial", hipótesis que propone que los humanos modernos descendemos de una sola mujer que vivió en África hace un tiempo que puede ir de 100 000 a 200 000 años. La idea de la coalescencia de los mtDNA actuales en una molécula mtDNA ancestral de todos ellos es correcta. Se sigue de ello que la mujer que llevaba esta molécula es un antepasado de todos los humanos actuales, pero no que sea la *única* mujer ancestral a todos los humanos actuales. Esta inferencia errónea surge de una confusión entre lo que son las genealogías de genes y lo que son las genealogías de individuos (Ayala 1995a,b; Ayala *et al.*, 1994, 1995), aspecto que ya hemos mencionado y sobre el que volveremos después.

El número ancestral de individuos por generación puede ser determinado por medio de la teoría genética de la coalescencia estudiando genes actuales muy polimórficos como son los del sistema inmunológico.

El gen DRB1 es uno de los 100 genes que constituyen el complejo antígeno de leucocito humano (HLA, de acuerdo con sus siglas inglesas), que se extiende sobre un segmento de DNA de 4 millones de nucleótidos localizado en el cromosoma 6. Los genes HLA especifican moléculas con un papel crítico en la compatibilidad tisular y en la defensa contra patógenos y parásitos. Estos genes están distribuidos en dos grupos distintos, clase I y clase II, y separados por varias docenas de genes que tienen funciones principalmente relacionadas con la respuesta inmunológica.

El complejo HLA es homólogo al complejo histocompatible principal (MHC, de acuerdo con sus siglas en inglés) de los mamíferos y otros

vertebrados (Klein, 1986; Kaufman *et al.*, 1995). Las moléculas MHC, en la superficie de ciertas células, se enlazan a fragmentos de proteínas (antígenos) y los conducen hasta los linfocitos, las llamadas células T. Cuando las células T que portan receptores correspondientes a un cierto antígeno se combinan con él, se estimula la proliferación de esas células T en concreto y se inicia así la respuesta inmunológica, mediante la secreción de anticuerpos específicos.

El reconocimiento de los fragmentos de proteína se realiza en un recoveco especializado en la superficie de la molécula MHC, que se denomina PBR (*peptide binding region*, en inglés; región que se liga a los péptidos), consistente en unos 50 aminoácidos (Bjorkman *et al.*, 1987a, 1987a,b; Brown *et al.*, 1993). La composición de estos aminoácidos varía de una molécula MHC a otra, y esta variación es la responsable del tremendo polimorfismo característico de las moléculas MHC y de los genes que las codifican. En las poblaciones humanas, al igual que en otros mamíferos, existen gran número de variantes genéticas (alelos) en cualquiera de los diferentes *loci* del MHC, y los alelos pueden diferir entre sí en 100 nucleótidos (Bontrop, 1994; Bontrop *et al.*, 1995; Klein y Figueroa, 1986; Marsh y Bodmer, 1991 y 1993; McDevitt, 1995; O'Huigin *et al.*, 1993; World Health Organization, 1992). El polimorfismo del MHC es antiguo, con linajes genéticos que pueden rastrearse millones de años atrás en primates (Bergstrom y Gyllenstein, 1995; Fan *et al.*, 1989; Gyllenstein y Erlich, 1989; Gyllenstein *et al.*, 1990; Lawlor *et al.*, 1988; Mayer *et al.*, 1988; Ayala *et al.*, 1994; Ayala y Escalante, 1996), y en roedores (Arden y Klein, 1982; Figueroa *et al.*, 1988; McConnell *et al.*, 1988).

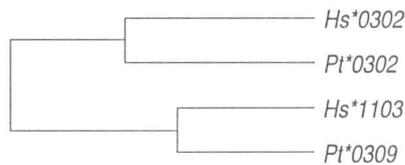


FIGURA 2  
Árbol genealógico de cuatro genes DRB1 con la representación de sus pautas de divergencia evolutiva. La longitud de las ramas es proporcional a la diferencia de nucleótidos entre los genes (Tabla 1).

La figura 2 muestra una comparación esquemática entre cuatro secuencias del gen DRB1, dos de humanos y dos de chimpancés, cada una de ellas de 270 nucleótidos; las diferencias entre los varios pares de secuencias se dan en la tabla 1. Los más similares son el gen humano Hs\*1103 y el gen del chimpancé Pt\*0309, que se han asociado uno al otro en la figura para indicar que comparten un ancestro común reciente (Hs simboliza

*Homo sapiens* y Pt simboliza *Pan troglodytes*). Los otros dos genes, Hs\*0302 y Pt\*0302, son también más similares entre sí que con Hs\*1103 o Pt\*0309. Los dos pares han sido ligados para indicar que los cuatro genes derivan de un gen ancestral común. La longitud de las ramas es proporcional al número de cambios de nucleótidos que han ocurrido en cada rama, como se infiere de la tabla 1.

TABLA 1

Número de diferencias de nucleótidos en cuatro genes DRB1, dos de humano (Hs) y dos de chimpancé (Pt).

gen	Hs*1103	Pt*0309	Pt*0302
Hs*0302	18	18	12
Hs*1103		9	20
Pt*0309			20

Una propiedad notable de estos cuatro genes es que las dos secuencias humanas tienen más diferencias entre sí que las que hay entre cada una de ellas y un gen de chimpancé. Se sigue de ello que los linajes de los dos genes humanos divergieron uno del otro hace más de seis millones de años (Ma), el tiempo aproximado en que tuvo lugar la divergencia entre humanos y chimpancés. El antiguo origen de estos y otros linajes de genes DRB1 es la propiedad que los hace particularmente adecuados para el estudio de la historia de poblaciones humanas antiguas.

La figura 3 representa la genealogía de 119 genes DRB1, de los cuales 59 provienen de humanos, 40 son de simios y 20 son de monos del Viejo Mundo (tabla 2). En esta genealogía, la longitud de cada rama es proporcional al número de sustituciones de nucleótidos que han tenido lugar en dicho linaje. Por ejemplo, vemos en la parte inferior de la figura que de los dos genes de macaco, Mm\*0301 y Mm\*0302, el primero ha cambiado más que el segundo.

Los linajes del gen humano DRB1 son muy antiguos, como se deduce de las asociaciones lejanas de algunos genes humanos entre sí, con relación a las que tienen con otras especies. Por ejemplo, los nueve genes humanos de la parte superior de la figura 3 están relacionados estrechamente entre sí, pero más remotamente relacionados con otros genes humanos en la genealogía de lo que lo están con los seis genes que aparecen inmediatamente debajo de ellos en la figura, y que incluyen uno de mandril y cuatro de macaco. La divergencia de los hominoideos (simios y humanos) y los cercopitecoideos (monos del Viejo Mundo) tuvo lugar hace alrededor de 35 Ma, en la frontera entre el Eoceno y el Oligoceno, así que las relaciones representadas en la figura 3 demuestran que ya existían varios linajes de genes humanos en esa época.

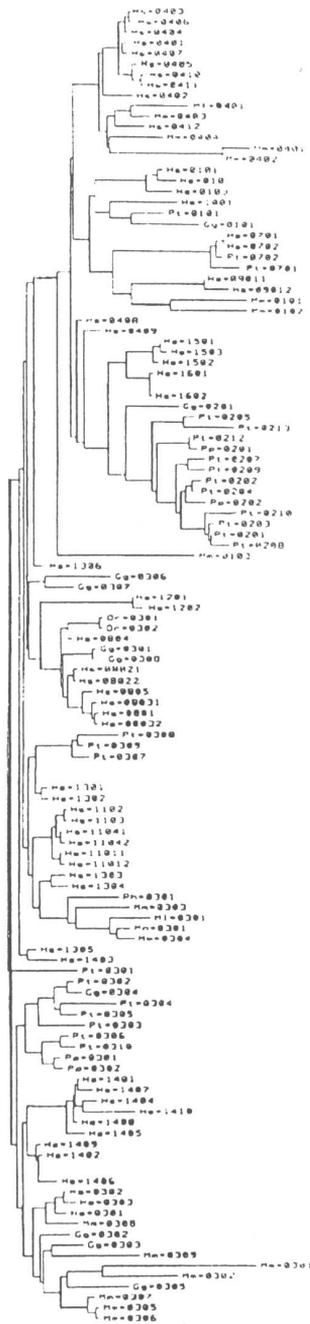


FIGURA 3  
 Arbol genealógico de 119 genes  
 DRB1 (exon 2) de humano (Hs)  
 y otros primates (Tabla 2)

TABLA 2  
Especies y número de genes DRB1

Símbolo	Nombre científico (nombre común)	genes
SIMIOS		
<i>Hs</i>	<i>Homo sapiens</i> (humano)	59
<i>Pp</i>	<i>Pan paniscus</i> (bonobo o chimpancé pigmeo)	4
<i>Pt</i>	<i>Pan troglodites</i> (chimpancé)	24
<i>Gg</i>	<i>Gorilla gorilla</i> (gorila)	10
<i>Or</i>	<i>Pongo pygmaeus</i> (orangután)	2
MONOS DEL VIEJO MUNDO		
<i>Mm</i>	<i>Macaca mulatta</i> I (mono rhesus)	16
<i>Mn</i>	<i>Macaca nemestrina</i> (macaco de cola de cerdo)	1
<i>Ml</i>	<i>Mandrillus leucophaeus</i> (mandril)	2
<i>Ph</i>	<i>Papio hamadryas</i> (babuino)	1

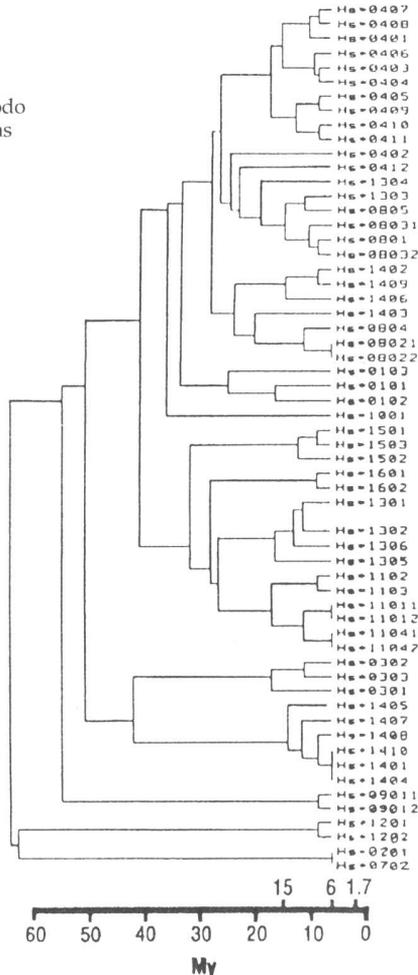
La edad de los linajes DRB1 humanos puede ser calculada, además, calibrando el reloj molecular DRB1 que produce una tasa de sustitución de  $1.06 \times 10^{-9}$  por sitio y por año (esta tasa se obtiene por el método del "mínimo" descrito en Ayala y Escalante, 1996; véase también Satta *et al.*, 1991). La figura 4 representa una genealogía de los 59 genes humanos DRB1, construida por un método que utiliza la tasa promedio de evolución para determinar la longitud de las ramas. La escala de tiempo en la base destaca tres puntos en la evolución humana: la divergencia del linaje de los orangutanes hace 15 Ma, la divergencia de humanos y simios africanos (chimpancés y gorilas) hace 6 Ma, y la aparición de *H. erectus* representada hace 1.7 Ma.

Estos puntos de referencia son útiles para determinar el número de linajes genéticos existentes en un tiempo determinado, cosa que se hace contando el número de linajes intersectados por una línea vertical que se traza desde el punto que representa el tiempo deseado en la abscisa. Por ejemplo, ya existían 32 linajes genéticos humanos alrededor de hace 6 Ma, lo que implica, a su vez, que los otros 27 aparecieron después de que el linaje homínido se separara de los simios africanos. La genealogía de todos los genes humanos coalesce aproximadamente hace 60 Ma, lo que significa que los genes humanos DRB1 actualmente presentes en nuestra especie empezaron a divergir desde entonces.

Si los 32 linajes del gen DRB1 han persistido desde hace 6 Ma, es evidente que en cualquier momento de ese periodo no pudieron haber vivido menos de 16 individuos. El número mínimo de individuos debe haber sido mucho mayor, pues la probabilidad de que esos 16 individuos

fueran portadores de dos genes diferentes entre sí y respecto del resto de los genes es de cero. Más allá de estas consideraciones vagas podemos conseguir estimaciones precisas del tamaño de las poblaciones por medio de la teoría de la coalescencia genética y otras teorías matemáticas formuladas en años recientes. La aplicación de la teoría a los datos de los genes DRB1 y DQB1 (otro de los genes HLA) puede verse en Ayala (1995b), Ayala *et al.*, (1994) y Ayala y Escalante (1996). La conclusión a que se llega es que la antigüedad de los polimorfismos requiere que el tamaño promedio efectivo de las poblaciones ancestrales de los humanos modernos (es decir, el número de individuos que tienen descendientes directos entre los humanos actuales) sea de unos cien mil individuos.

FIGURA 4  
Árbol genealógico de 59 genes humanos DRB1, construido de acuerdo con el método "average linkage" que asume iguales tasas de evolución a lo largo de las ramas



Esta conclusión necesita ser evaluada teniendo en cuenta dos propiedades de la teoría de la coalescencia que se aplican en este caso. La primera propiedad es que el “promedio” a que se refiere no es la llamada media aritmética, sino la media *armónica*, que es consistente con valores mucho mayores de cien mil en una o varias generaciones, pero no lo es con valores mucho menores de cien mil individuos. La segunda propiedad es que se trata de un promedio del número *efectivo* de individuos, que se refiere a aquellos individuos que son capaces de reproducirse en un momento dado (por ejemplo, los niños o los ancianos no entran en tal elenco). El número de *censo*, es decir, el número total de la población es aproximadamente cuatro o cinco veces mayor que el número efectivo. El número de censo de las poblaciones ancestrales humanas sería, pues, de entre 400 000 o 500 000 individuos, como promedio.

Las conclusiones obtenidas con la teoría de la coalescencia han sido confirmadas, además, mediante experimentos llevado a cabos en la computadora. En estos experimentos se crean poblaciones que constan de un número dado de individuos, los cuales se reproducen con arreglo a las normas de las poblaciones humanas y se mantienen durante tantos miles de generaciones como parezca apropiado. Estos experimentos confirman que para que en la humanidad actual existan unos 59 alelos del gen DRB1 se requiere que durante los últimos dos millones de años (desde el origen de *H. erectus*, por lo menos) las poblaciones humanas de que descendemos debieron constar en promedio de al menos cien mil individuos, el mismo número obtenido con la teoría de la coalescencia (véase, en particular, Ayala 1995b y Ayala y Escalante 1996).

#### LA EVA MITOCONDRIAL Y EL ADÁN ZFY

La mayor parte de la información genética se encuentra, como se sabe, en los cromosomas, en el núcleo de la célula. El DNA total del núcleo de una célula humana es de seis mil millones de nucleótidos o pares de bases; tres mil millones en el caso de los gametos. En las mitocondrias hay una cantidad relativamente pequeña de DNA (16 569 nucleótidos). El mtDNA, además, sigue un patrón de herencia matrilineal. Hijos e hijas heredan de su madre el mtDNA, pero sólo las hijas lo transmiten a su progenie, de manera análoga a como los hijos y las hijas reciben el apellido familiar, pero sólo los varones lo transmiten.

Un análisis del mtDNA de 100 individuos étnicamente heterogéneos ha mostrado que las secuencias de mtDNA de los humanos modernos coalescen en una secuencia ancestral, la llamada “Eva mitocondrial”, que existía en África hace unos 200 000 años (Cann *et al.*, 1987; Stoneking *et al.*, 1990; Vigilant *et al.*, 1991). Esta Eva, sin embargo, no es la única mujer de la que descienden todos los humanos actuales, sino una molécula de mtDNA de

la que descienden todas las moléculas de mtDNA humanas actuales. Como antes se señalaba, la inferencia de que todas las mujeres descienden de una sola o de unas pocas mujeres (Lowenstein, 1986; Brown, 1980) se basa en una confusión entre la genealogía de genes y la genealogía de individuos. Esta conclusión puede ser ilustrada con una analogía. El apellido Ayala es compartido por mucha gente que vive en España, México, Filipinas y otros países. Un historiador de la familia Ayala ha concluido que todos los Ayala descienden de Don Lope Sánchez de Ayala, nieto de Don Vela, vasallo del rey Alfonso VI, quien estableció el señorío de Ayala en el año de 1085, en la actual provincia de Alava del País Vasco (Marqués de Lozoya, 1972; Luengas Otaola, 1974). Don Lope es el Adán del que todos los que llevan el nombre de Ayala son descendientes por línea paterna, pero esas personas descienden también de muchos otros hombres y mujeres que vivieron, tanto en el siglo XI, como antes y después. De la misma manera, muchas mujeres contemporáneas de la Eva mitocondrial han dejado descendientes en la humanidad moderna, a la que han transmitido los genes nucleares.

La conclusión legítima del análisis del mtDNA es que la Eva mitocondrial es el ancestro de los humanos modernos en la línea materna. Cualquiera persona tiene un ancestro único en la línea materna dentro de cualquier generación. Una persona hereda el mtDNA mitocondrial de su bisabuela por la línea materna, pero también hereda otros genes de las otras tres bisabuelas y de los cuatro bisabuelos. El mtDNA que heredamos de la Eva mitocondrial representa 1/400 000 del DNA presente en cualquier humano moderno. El resto del DNA procede de otros contemporáneos y ancestros de la Eva mitocondrial.

La teoría de la coalescencia genética lleva a la conclusión de que si la coalescencia del mtDNA ocurrió hace 200 mil años, el número promedio de antepasados humanos de que descendemos sería unos diez mil (Ayala 1995b; Wills, 1995). Pero otros cálculos concluyen que la coalescencia ocurre entre unas fechas que van desde 143 000 a 298 000 años (Horai *et al.*, 1995; Ruvolo *et al.*, 1993), o incluso entre 622 000 y 889 000 años (Wills, 1995). Esto correspondería a una población ancestral promedio entre 31 100 y 44 450 individuos. Este resultado es consistente con el cálculo basado en el polimorfismo de DRB1 y DQB1, que llevaban a un promedio de cien mil individuos, pero también son compatibles con algún cuello de botella poblacional de unos diez mil individuos.

El cromosoma Y es la contrapartida genética del mtDNA: se hereda de padres a hijos varones. Hay regiones del cromosoma Y que no son homólogas con el cromosoma X y que, por tanto, son transmitidas sólo por línea paterna, de la misma forma en que el mtDNA es transmitido sólo por línea materna. La secuencia de un fragmento de 729 nucleótidos del gen ZFY del cromosoma Y (que se piensa que está involucrado en la

maduración de los testículos o del esperma) fue realizada en 38 hombres representativos de los principales grupos étnicos, sin encontrar variación ninguna (Dorit *et al.* 1995; véase también Hammer 1995, Whitfield *et al.* 1995). La teoría de la coalescencia lleva a la conclusión de que el origen de los cromosomas Y humanos actuales se remonta a un cromosoma Y de hace unos 270 mil años, con un margen de confianza que se extiende de cero a 800 mil años. Si asumimos 20 años por generación, la coalescencia del gen ZFY conduce a un tamaño de población efectivo de 13 500 individuos, con un límite superior de confianza del 95 por ciento de 40 000 individuos. Pero si tomamos en cuenta la desviación estándar de la media de la coalescencia, el límite superior del 95 por ciento sube a 80 000 individuos (Ayala 1995b). Los resultados del ZFY de nuevo son consistentes con los cálculos derivados del mtDNA y de los genes DQB1 y DRB1. Para poder examinar ese hecho con más detalle pasaremos a repasar brevemente la cuestión de los cuellos de botella poblacionales que resultan compatibles con las observaciones de los polimorfismos del complejo de genes HLA.

#### CUELLOS DE BOTELLA POBLACIONALES

Las teorías de especiación por el “efecto fundador” proponen que la especiación ocurre precisamente como consecuencia de un evento fundador o “cuello de botella”, de manera que la nueva población se establece a partir de muy pocos individuos, incluso sólo uno (una hembra fecundada). Ese fenómeno puede ocurrir cuando una población sufre una reducción drástica debido a causas biológicas o físicas (climáticas, por ejemplo) o, más típicamente, cuando los “fundadores” ocupan un nuevo *habitat* como es una isla, un lago, o un territorio anteriormente deshabitado por parte de la especie. Si la población prospera, su acervo genético puede ser muy diferente del original debido a los llamados errores de muestreo, de manera que tiene lugar una “revolución genética” durante el proceso de reajuste del nuevo acervo genético (Mayr, 1954, 1963, 1982). La importancia de la especiación por efecto fundador es un asunto sujeto a debate. Ciertos experimentos han llevado a la conclusión de que esa forma de especiación es menos probable de lo que algunos autores proponen (Moya y Ayala, 1989; Galiana *et al.*, 1993).

El efecto fundador, según algunos autores, fue la circunstancia que favoreció la evolución de los caracteres distintivos de los humanos modernos, quienes descenderían de muy pocos individuos, una sola mujer tal vez, de acuerdo, pues, con la teoría de la Eva mitocondrial. Ya hemos visto que esta teoría es errónea en la medida en que lleve a la conclusión de que los humanos modernos descendemos de sólo una mujer. Podemos no obstante examinar la posibilidad de que uno o varios cuellos de botella hayan podido ocurrir en la evolución humana.

Las consecuencias de un cuello de botella poblacional dependen no sólo del tamaño  $N$  de la población en el cuello, sino también del número  $t$  de generaciones que perdure. Una medida útil para evaluar los efectos de un cuello de botella es la razón  $N/t$ , que cuando es menor de 10 da lugar a una reducción drástica del polimorfismo genético neutro (Takahata, 1993a,b). Por lo tanto, un cuello de botella de 100 individuos reduciría sustancialmente la variación genética neutra si durara 10 o más generaciones. La selección equilibradora tiende a facilitar la persistencia de la variabilidad durante el paso por el cuello. Pero debido a que los alelos se comportan como neutros siempre que  $Ns$  (Kimura 1983; donde  $s$  es la ventaja selectiva de los heterocigotos) y dado que  $s$  probablemente será del orden de 0.01, los alelos se comportarán como neutros siempre que el tamaño del cuello sea del orden de 100 individuos o menos.

Los cálculos teóricos llevan a la conclusión de que la persistencia de los polimorfismos HLA requiere que el producto  $Ns$  sea mayor de 10 en el caso de un cuello de botella que sólo dura una generación (Takahata 1990; Takahata y Nei 1990; Ayala *et al.* 1994; Ayala 1995b; Ayala y Escalante 1996). Esto requiere un valor de  $N=1000$  individuos o más (asumiendo  $s=0.01$ ) Pero el tamaño mínimo tiene que haber sido mucho mayor, porque dada la tasa baja de multiplicación poblacional de los humanos, un cuello de botella no puede durar una sola generación. La tasa de crecimiento de la población humana durante el Pleistoceno se calcula en 0.02 por ciento por generación (Spuhler 1993).

Los cálculos teóricos han sido confirmados con poblaciones experimentales simuladas mediante computadora (Ayala 1995b; Ayala y Escalante 1996). Los resultados de la figura 5 se basan en 200 experimentos independientes para cada grupo de condiciones. Si hay selección ( $s=0.01$ ) y asumiendo tanto que existen 70 alelos iniciales como que la tasa de crecimiento de la población es  $R=1$  por ciento (que es 50 veces mayor que la tasa prevalente durante el Pleistoceno; Spuhler 1993), la supervivencia de 60 alelos al terminar el cuello de botella requiere una población de entre 4 310 a 4 380 individuos como mínimo durante el cuello de botella (figura 5b). Si los alelos se comportan como neutros ( $s=0$ , figura 5a), se requiere al menos un número entre 4 490 y 4 590 individuos (Ayala *et al.* 1994; Ayala 1995b; Ayala y Escalante 1996). La conclusión que cabe sacar es que en la historia de los homínidos nuestras poblaciones ancestrales nunca constaron de menos de 4 000 individuos, como número efectivo. Este número es consistente con las estimaciones más bajas derivadas de los polimorfismos del mtDNA y el gen ZFY.

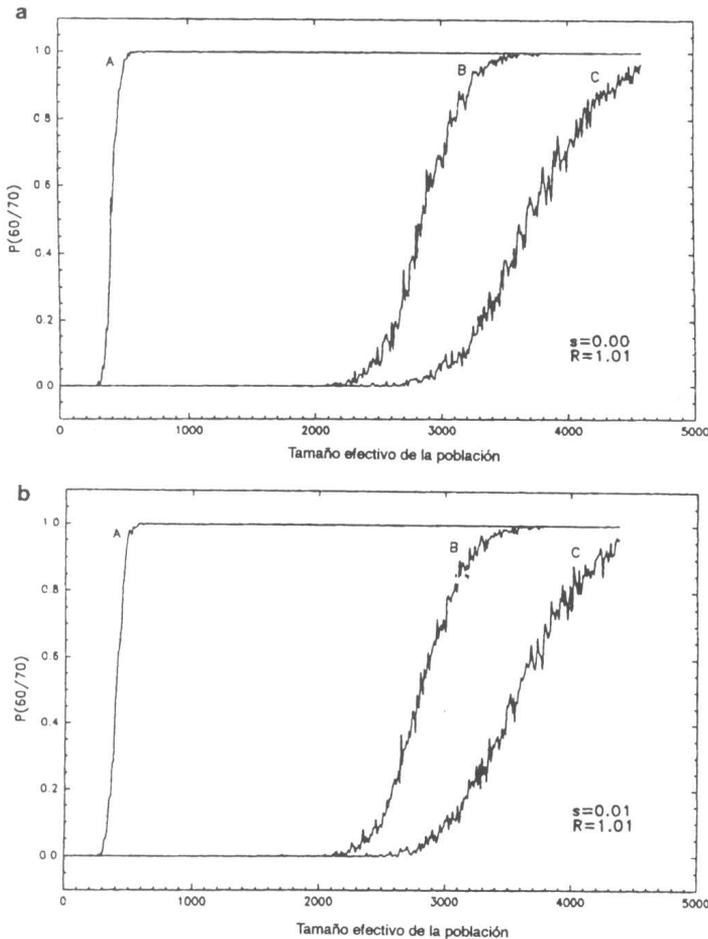


FIGURA 5

Probabilidad de que 60 alelos, a partir de 70 originales, sobrevivan un cuello de botella que dura 10 generaciones y asumiendo que no existe selección ( $s=0$ , gráfico superior) o que  $s=0,01$  (gráfico inferior). En A se ignora que la población tiene que recuperar su tamaño medio después del cuello de botella; en B se asume que la población se recupera hasta un tamaño de diez mil individuos; en C la población se recupera hasta su tamaño medio de cien mil individuos.  $P(60/70)$  se refiere a la probabilidad de que sobrevivan 60 alelos a partir de 70 existentes antes del cuello de botella. El número de individuos necesario para que sobrevivan 60 alelos con una probabilidad del 96% se lee en la abscisa en el punto en que una línea horizontal trazada desde la ordenada a partir del punto 0,95 intercepta la curva apropiada (B o C). (Según Ayala y Escalante, 1996)

## BIBLIOGRAFÍA

- Arden, B. and Klein, J. (1982), "Biochemical comparison of major histocompatibility complex molecules from different subspecies of *Mus musculus*: Evidence for trans-specific evolution of alleles," *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 79: 2342-2346.
- Ayala, F. J. (1995a), "Genes and origins, the story of modern humans," *J. Mol. Evol.* 41:683-688.
- Ayala F. J. (1995b), "The Myth of Eve: Molecular Biology and Human Origins," *Science* 270:1930-1936.
- Ayala, F. J. and A. Escalante (1996), "The evolution of human populations: a molecular perspective," *Mol. Phylogenet. Evol.* vol. V (1): 188-201
- Ayala, F. J., A. Escalante, C. O'Huigin, and J. Klein (1994), "Molecular genetics of speciation and human origins," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 6787.
- Ayala, F. J., A. Escalante, C. O'Huigin and J. Klein (1995), "Molecular genetics of speciation and human origins," in Fitch, W. and Ayala, F. J. (eds.) *Tempo and Mode in Evolution. Genetics and Paleontology 50 years after Simpson*. USA: National Academy of Sciences.
- Barbujani, G., Magagni, A., Minch, E. and Cavalli-Sforza, L. L. (1997), "An apportionment of human DNA diversity," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 4516-4519.
- Bergström, T. and Gyllenstein, U. (1995), "Evolution of Mhc class II polymorphism: The rise and fall of class II gene function in primates," *Immunol. Rev.* 143:13-32.
- Bjorkman, P. J., Saper, M. A., Samraoui, B., Bennett, W. S., Strominger, J. L. and Wiley, D. C. (1987a), "Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2," *Nature* 329: 506-512.
- Bjorkman, P. J., Saper, M. A., Samraoui, B., Bennett, W. S., Strominger, J. L. and Wiley, D. C. (1987b), "The foreign antigens," *Nature* 329: 512-521.
- Bontrop, R. E. (1994), "Nonhuman primate Mhc-DQA and DQB second exon nucleotide sequences: a compilation," *Immunogenetics* 39: 81-92.
- Bontrop, R. E., Otting, N., Sliereendregt, B. L., and Lanchbury, J. S. (1995), "Evolution of major histocompatibility complex polymorphisms and T-cell receptor diversity in primates," *Immunol. Rev.* 143: 33-62.
- Brown, J. H., Jardetzky, T. S., Gorga, J. C. Stern, L. J., Urban, R. G., Strominger, J. L. & Wiley, D. C. (1993), "Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DRI," *Nature* 364: 33-39.
- Brown, W.M. (1980), "Polymorphism in mitochondrial DNA of humans as revealed by restriction endonuclease analysis," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 3605-3609.
- Cann, R. L., Stoneking, M. & Wilson, A. C. (1987), "Mitochondrial DNA and human evolution," *Nature*, 325, 31-36.
- Cavalli-Sforza, L. L. P. Menozzi, A. Piazza, (1994), *The History and Geography of Human Genes*, Princeton, NJ: Princeton Univ. Press.
- Deeb, S. S., Jorgensen, A. L, Battisti, L., Iwasaki, L. & Motulsky, A. G. (1994), "Sequence divergence of the red and green visual pigments in the great apes and man," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 7262-7266.
- Dorit, R. L., Akashi, H., Gilbert, W. (1995), "Absence of polymorphism at the ZFY locus on the human Y chromosome," *Science* 268: 1183-1185.

- Fan, W., Kasahara, M., Gutknecht, J., Klein, D., Mayer, W. E., Jonker, M. & Klein, J. (1989), "Shared class II MHC polymorphism between humans and chimpanzees," *Hum. Immunol.* 26: 107-121.
- Figueroa, F., Gunther, E. and Klein, J. (1988), "MHC polymorphism predating speciation," *Nature* 335: 265-267.
- Galiana, A., Moya, A. & Ayala, F. J. (1993), "Founder-flush speciation in *Drosophila pseudobscura*: A large-scale experiment," *Evolution* 47: 432-444.
- Goldstein, D. B., Ruiz Linares, A., Cavalli Sforza, L.L., Feldman, M.W. (1995) "Microsatellite loci, genetic distances, and human evolution," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 6723-6727.
- Gyllenstem, U.B. & Erlich, H.A. (1989), "Ancient roots for polymorphism at the HLA-DQ locus in primates," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 9986-9990.
- Gyllenstem, U. B., Lashkari, D. and Erlich, H. A. (1990), "Allelic diversification at the class II DQB locus of the mammalian major histocompatibility complex," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1835-1839.
- Hammer, M. F. (1995), "A recent common ancestry for human Y chromosomes," *Nature* 378: 376-378.
- Horai, S., Hayasaka, K., Kondo, R., Tsugane, K., Takahata, N. (1995), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 532-536
- Jorde, L. B., Rogers, A. R., Bamshad, M., Watkins, W. S., Krakowiak, P., Sung, S., Kere, J., and Harpending, H. C. (1997), "Microsatellite diversity and the demographic history of modern humans," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 3100-3103.
- Kaessmann H, Heissig F, von Haeseler A, & Pääbo S (1999), "DNA sequence variation in a non-coding region of low recombination on the human X chromosome," *Nat. Genet.* 22: 78-81.
- Kaufman, J., Völk, H., and Wallny, H.-J. (1995), "A "minimal essential Mhc" and an "unrecognized Mhc": Two extremes in selection for polymorphisms," *Immunol. Rev.* 143: 63-88.
- Kimura, M. (1983), *The Neutral Theory of Molecular Evolution*, Cambridge, U.K.: Cambridge Univ. Press,
- Klein, J. (1986), *The Natural History of the Major Histocompatibility Complex*, New York: Wiley.
- Klein, J. and Figueroa, F. (1986), "Evolution of the Major Histocompatibility Complex, CRC," *Crit. Rev. Immunol.* 6: 295-386.
- Lawlor, D. A., Ward, F. E., Ennies, P. D., Jackson, A. P. and Parham, P. (1988). "HLA-A and B polymorphisms predate the divergence of humans and chimpanzees," *Nature* 335: 268-271.
- Li W.-H., Xiong, W., Liu, S. A.-W. and Cha, L. (1993), "Nucleotide diversity in humans and evidence for the absence of a severe bottleneck during human evolution," in *Genetics of Cellular, Individual, Family, and Population Variability*, Sing. C. F. & Hanis, C. L. (eds.) New York: Oxford Univ. Press, pp. 253-261.
- Lowenstein, J. M. (1986), "Outplaying nature (counterpoints in science)," *Pacific Discovery* 39:37-39.
- Lozoya, Marques de (Juan de Contreras y Lopez de Ayala) (1972), *Introducción a la biografía del Canciller Ayala*, Bilbao: Editorial Vizcaina, 177 pp.
- Luengas Otaola, Vicente Francisco (1974), *Introducción a la historia de la muy noble y muy leal tierra de Ayala*, Bilbao: Editorial Vizcaina, 191 pp.
- Marsh S. G. E. and Bodmer, J. G. (1991), "HLA class II nucleotide sequences, 1991," *Immunogenetics* 33: 321-334.

- Marsh, S. G. E. and Bodmer, J. G. (1993), "HLA Class II nucleotide sequences, 1992," *Immunogenetics* 37: 79-94.
- Mayer, W. E., Jonker, M., Klein, D., Ivanyi, P., van Seventer, G. & Klein, J. (1988), "Nucleotide sequences of chimpanzee MHC class I alleles: evidence for trans-species mode of evolution," *EMBO J.* 7: 2765-2774.
- Mayr, E. (1954), "Change of genetic environment and evolution," in *Evolution as a Process*, J. S. Huxley, A. C. Hardy and E. B. Ford (eds.). London: Allen and Unwin. pp. 156-180.
- Mayr, E. (1963), *Animal Species and Evolution*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press. Edición en español: *Especies animales y evolución* Madrid: Ed. Univ. de Chile y Ariel. 1968.
- Mayr, E. (1982), "Processes of speciation in animals," in *Mechanisms of Speciation*, Barigozzi, C. (ed.), New York: Liss, pp 1-19.
- McConnell, T. J., Talbot, w. S., McIndoe, R. A. and Wakeland, E. K. (1988), "The origin of MHC class II gene polymorphism within the genus *Mus*," *Nature* 332: 651-654.
- McDevitt, H. (1995), "Evolution of Mhc Class II allelic diversity," *Immunol. Rev.* 143:113-122.
- Moya, A. and Ayala, F. J. (1989), "Fertility interactions in *Drosophila*: Theoretical model and experimental tests," *J. Evolutionary Biology* 2:1-12.
- O'Hugin, C., Bontrop, R., and Klein, J. (1993), "Nonhuman primate MHC-DRB sequences: A compilation," *Immunogenetics* 38:165-183.
- Rogers, A. R. and Jorde L. B. (1995), "Genetic evidence on modern human origins," *Hum. Biol.* 67:1-36.
- Ruvolo, M., Zehr, S., von Dornum, M., Pan, D., Chang. B. & Lin, J. (1993), "Mitochondrial COII sequences and modern human origins," *Mol. Biol. Evol.* 10:1115-1135.
- Satta, Y. Takahata, N., Schönbach, C., Gutknecht, J. & Klein, J. (1991), "Calibrating evolutionary rates at major histocompatibility complex loci," in *Molecular Evolution of the Major Histocompatibility*, Klein, J. and Klein, D. (eds.). Heidelberg: Springer, pp. 51-62.
- Spuhler, J.N. (1993), "Population genetics and evolution in the genus *Homo* in the last two million years," in *Genetics of Cellular, Individual, Family, and Population Variability*, Sing, C.F. and Hants, C. L. (eds.). New York: Oxford Univ. Press, pp. 262-297.
- Stoneking, M. Jorde, L. B., Bhatia, K. and Wilson, A. C. (1990), "Geographic variation of human mitochondrial DNA from Papua New Guinea," *Genetics* 124: 717-733.
- Stringer, C.B. (1992), "Reconstructing recent human evolution," London, *Philos. Trans. R. Soc.* 37: 217-224.
- Stringer, C. B. and Andrews, P. (1988), "Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans," *Science* 239: 1263-1268.
- Takahata, N. (1990), "A simple genealogical structure of strongly balanced allelic lines and trans-species evolution of polymorphism," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 2419-2423.
- Takahata, N. (1993a), "Allelic genealogy and human evolution," *Mol. Biol. Evol.* 10: 2-22.
- Takahata, N. (1993b), "Evolutionary genetic of human paleopopulations," in *Mechanisms of Molecular Evolution*, Takahata, N. & Clark, A.G. (eds.). Tokyo: Japan Scientific Societies Press and Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc., pp. 1-21.

- Takahata, N. and Nei, M. (1990), "Allelic genealogy under overdominant and frequency-dependent selection and polymorphism of major histocompatibility complex loci," *Genetics* 124: 967-978.
- Vigilant, L., Stoneking, M., Harpending, H., Hawkes, K. & Wilson, A. C. (1991), "African populations and the evolution of human mitochondrial DNA," *Science* 253: 1503-1507.
- Whitfield, L. S., Sulston J. E., and Goodfellow, P. N. (1995), "Sequence variation of the human Y chromosome," *Nature* 378: 379-380.
- Williams, N. (1995), "The trials and tribulations of cracking the prehistoric code," *Science*, 269: 923-924.
- Wills, C. (1995), "When did eve live? An evolutionary detective story," *Evolution* 49: 593-607.
- World Health Organization (1992), *Bull. WHO* 70: 801-806.