

現代人起源的基因證據

徐子涵¹

¹馬偕紀念醫院醫學研究部，台北，台灣

摘要

現代人的起源一直是極具爭議的問題。根據化石證據、考古遺跡和現存現代人的基因變異，甚至是留存在化石中的古基因，科學家已提出許多解剖學上的現代人（anatomically modern human; AMH），即智人（*Homo sapiens*），也就是現存的現代人的起源模式。由於比起其他形式的證據，基因證據（genetic evidence）具有易於取得的優勢，它在人類演化歷史的相關研究中日漸重要。早期的基因證據多來自粒線體基因（mitochondrial DNA; mtDNA）和不重組的Y染色體（non-recombining Y-chromosome; NRY）基因。這些基因的分析結果提供一段簡單的現代人起源歷史，亦即現代人於10-20萬前起源於非洲，隨後散佈至非洲以外的其他地區，並完全取代當時居住在該地的古人類（archaic human）原住居民—這些居民是百萬年前離開非洲，散佈至其他地區的直立人（*Homo erectus*）之後裔。此結果再加上古生物學與考古證據，使主要之現代人起源模式之一的近代非洲取代模式（recent African replacement）蔚為主流。然而，隨著越來越多的X染色體（X-chromosomal）基因和體染色體（autosomal）基因分析的出現，科學家漸漸發現近代非洲取代模式無法完全解釋這些基因分析所獲得的結果。多基因座（multilocus）的比較分析顯示，非洲在現代人形成的過程中扮演著重要的角色，此外，除了百萬年前直立人走出非洲與15-20萬前具現代人特徵的古現代人離開非洲之外，其間可能還有二次出走。就現存現代人的基因體中有些基因的年代可回溯至百萬年前來推測，離開非洲的新移民並非完全取代「殖民地」的原住居民，而是有基因上的混合，不過，並不是每個「殖民地」情況都相同，至少近東及歐洲地區的尼安德塔人（*Homo neanderthalensis*）就可能是被取代的例外。（生醫 2009;2(2):176-190）

關鍵字：人類起源（human origins）、基因證據（genetic evidence）、近代非洲取代模式（recent African replacement）、解剖學上的現代人（anatomically modern human; AMH）

前言

「尋根」似乎是人類的本能，於是在17世紀科學逐漸昌明、一些與人類相似，卻又有很大差

異性的古老骸骨（化石）在1800年代陸續出土後，人們開始思考起「人種」的本源。在達爾文（Charles Robert Darwin, 1809-1882）發表其鉅著—「物種源始（for The Origin of Species）」前，Latham已經在他的著作「人與其遷徙（Man

通訊作者：徐子涵助研究員

電話：886-2-28094661 ext 2418

傳真：886-2-2809-8746

地址：251台北縣淡水鎮民生路45號馬偕紀念醫院醫學研究部706室

電子郵件：cone@oikos.lifescience.ntu.edu.tw

2009年1月21日來稿；2009年2月17日修改；2009年2月18日同意刊登

and His Migration) 中提出有關人類起源的問題，包括人類已存在多長的時間？他發源於何處？等¹。而這些問題至今仍是科學家們亟欲瞭解的問題之一。根據化石紀錄及分子生物學證據，我們與近親黑猩猩 (chimpanzee) 的分歧時間被推估在約6-8百萬年前²。而這往後的6-8百萬年間，有許多類人 (hominin) 輪流登上世界舞台——類人是指人與黑猩猩分歧後，所有出現在人類世系 (human lineage) 的分類單位 (taxa) 一，然而，不論他們停留的時間有多長，現在都已下台，僅留存少數的化石和考古遺跡讓人們追尋。唯有解剖學上的現代人 (anatomically modern human; AMH)，即智人 (*Homo sapiens*)，也就是現存的現代人，至今仍然活躍於舞台上，不僅廣泛分佈在差異很大的環境，且擁有將近70億的人口。

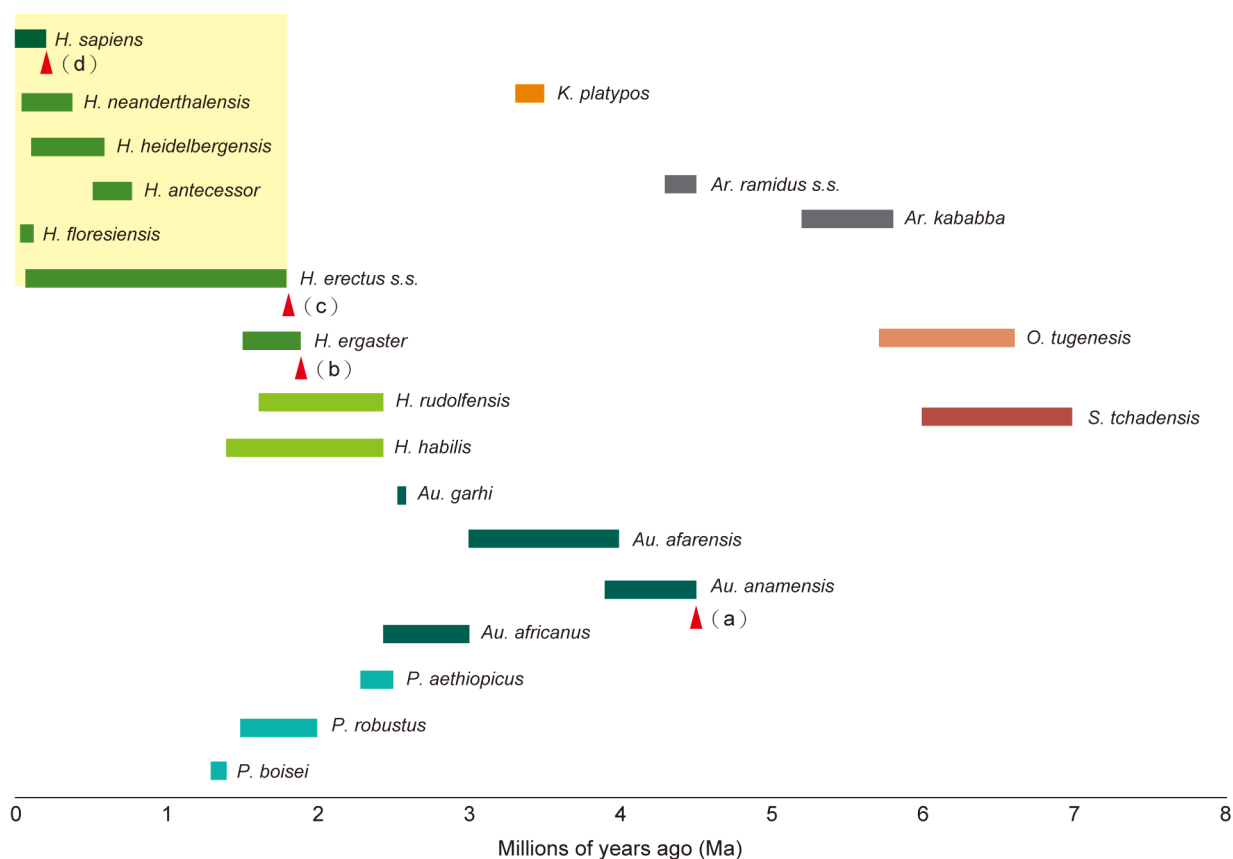
Lieberman曾在他的文章提到，化石紀錄顯示的人類演化歷史像一幅點彩畫，當你站近點看與站遠點看時，會看到不同的景象³。現在我們先站遠些，來看這幅點彩畫。由1800年代到現在仍持續出土的化石，可以勾勒出人類演化歷史的草圖 (圖一)³⁻⁶。從這張草圖中可發現，兩足 (bipedal，即用兩隻腳行走的) 類人約於4百多萬年前出現在非洲。這些南猿屬 (*Australopithecus*) 的類人擁有小而接近猿類的腦容量 (約450 cm³)、小的體型、突出的臉和較大的牙齒。接著人屬由南猿屬演化而來^{3,4}，大約190萬年前，早期的非洲直立人 (early African *Homo erectus*) 一有些古人類學家稱之為匠人 (*Homo ergaster*) 一出現，他們已具有類似現代人的體型和身體比例、腦容量明顯增加 (約750 cm³)、牙齒變小和使用石器。到此階段為止，類人都只侷限在非洲。到了180萬年前左右，直立人 (*Homo erectus*) 開始出現在非洲地區以外的東南亞及東歐^{3,5,6}。一些早期人類 (early human) 的後繼者，一般稱為古人類 (archaic human)，包含海德堡人 (*Homo heidelbergensis*) 和尼安德塔人 (*Homo neanderthalensis*) 等，他們的腦容量已

相當接近現代人的水準 (約 1200-1400 cm³)。海德堡人於60萬-10萬年前分佈在非洲、亞洲和歐洲。尼安德塔人約於20萬-2萬8千年前居住在中東和歐洲^{5,6}。最後登場是現代人。現代人的化石分佈在除了南極洲以外的各大洲。但是最古老的現代人化石是在衣索比亞 (東非) 被發現的，他生存於距今約20萬年前⁵，他的後裔綿延至今。

這幅草圖的細節是許多待解之謎，而身為最成功物種之一的現代人，他的起源一直是極熱門且最富爭議的主題。兩個核心問題持續地被提出來探討⁷⁻⁹。第一個問題是，使現代人有別於古人類的「現代特徵」發源於何時、何地？產生這些特徵的基因是全部傳承自一個單一的古族群 (例如一個位於東非的古族群) 再擴散至全球？還是由百萬年前離開非洲、分佈於各地的古族群各自朝相同的方向演化且不斷相互混合、雜交 (hybrid) 而構成？第二個問題是，假如現代人起源於非洲，並由該處散佈到非洲以外的地區，那麼，當他們抵達一個新的地區時，與生存於當地的古人類的互動為何？那些古人類是否在與現代人毫無雜交，或是在少有雜交的情況下被現代人完全取代？若是兩者曾經雜交，那麼，古人類對現代人基因池的貢獻度有多高？為了解答這些問題，許多起源模式與證據被提出，然而，紛呈的答案並未讓科學家們達到共識，因此他們仍在繼續爭論，新的證據也不斷地推陳出新。

早期探討人類演化歷史多仰賴化石證據，1980年代以後，隨著生物技術的蓬勃發展，大量的基因資料快速累積，分析方法也不斷進步，提供嶄新的視野和方向，於是基因資料的重要性與日遽增。藉由分析現存現代人的基因變異，科學家們得以回溯過去曾發生的事件，例如族群發源的時間、地點、初始族群大小與族群波動 (族群人口統計)，例如族群是長期保持差不多的大小還是不斷成長，是否曾歷經瓶頸或擴張等，並藉此推論現代人的起源。近十幾年來，古基因序列的取得更使科學家們得以從另一個角度切入，探

現代人起源的基因證據



圖一、類人 (hominin) 化石定年時間表。

(a) 人類與其近親黑猩猩 (chimpanzee) 的分歧以後約6-8百萬年的期間，有許多類人出現，但是確定的兩足 (bipedal，即用兩隻腳行走的) 類人是在約4百多萬年前出現在非洲。它們被歸類為南猿屬 (*Australopithecus*)，在腦容量及外型上多偏向猿類；(b) 而真正較具現代人型態的類人是早期的非洲直立人 (early African *Homo erectus*) 一或稱為匠人 (*Homo ergaster*) 一大約在190萬年前出現。到此階段為止，類人都只侷限在非洲；(c) 到了180萬年前左右，直立人 (*Homo erectus*) 開始出現在非洲地區以外的東南亞及東歐。有些生存於數十萬年前的古人類 (archaic human)，如海德堡人 (*Homo heidelbergensis*) 和尼安德塔人 (*Homo neanderthalensis*) 等，他們的腦容量已相當接近現代人的水準；(c) 最古老的現代人 (*Homo sapiens*) 化石是在衣索比亞 (東非) 被發現的，定年結果顯示他生存於距今約20萬年前。古老的現代人化石在各大洲均有發現 (除南極洲外)，它們的後裔即為現存的現代人。黃色區塊代表類人已出現在非洲以外的範圍。(彩圖詳見本刊網頁)

討古人類與現代人的關係。本文著眼於與現代人起源有關的基因分析，然而，由於近三十年來，這類研究的數量繁不勝數，故本文只選擇與族群發源時間、地點相關者及古基因研究加以說明，而忽略族群人口統計的部分。以下首先簡單回顧常見的現代人起源模式及現代人基因變異的解讀方法，再說明粒線體基因 (mitochondrial DNA;

mtDNA) 和不重組的Y染色體 (non-recombining Y-chromosome; NRY) 基因證據 (genetic evidence) 對目前主流的起源模式—近代非洲取代模式 (recent African replacement)^{8,10,11}之貢獻，接著討論其他基因證據對近代非洲取代模式的支持、質疑、修正或駁斥，最後回顧古基因的相關研究。

現代人起源模式

儘管歷史無法重現，但曾經發生過的事件不會毫無痕跡，對人類的演化歷史而言，被留下來的痕跡可能是化石、考古遺跡、語系（language phyla）、文化或是基因的變異，根據這些線索，科學家們提出各種現代人的起源模式，其中有些模式彼此之間只有微小的差異。早先對現代人起源的爭辯主要在化石證據，而後轉移到考古及基因證據。在眾多的起源模式中，最主要且對立的兩個模式分別是多源模式（multiregional origins）及近代非洲取代模式。但近來主要非洲起源（primary African origin）的概念也開始常見於文獻中^{7,8,12,13}，分別說明如下：

- 一、多源模式：多源模式自被提出以來，已經過一些修改，現在的多源模式主張，現今分佈在全球各地、外型明顯有差異的現代人是由百萬年前，離開非洲、移居各地的直立人分別演化而成。區域間一定程度的隔離使他們維持區域化的型態，而區域間的基因流（gene flow）則使他們避免成為不同的物種。因此，人類由「古型態」轉變為「現代型態」是一種漸進式的過程，故多源模式也常被稱為區域連續模式（regional continuity）（圖二、a）。
- 二、近代非洲取代模式：近代非洲取代模式認為，現代人的血緣並沒有多源模式所認為的那麼古老。它主張現代人是在10-20萬年前起源於非洲的一個古族群，並由非洲散佈到世界各地。當他們抵達新地區時，便完全取代居住在當地的古人類，造成其滅絕，例如在歐洲，現代人取代尼安德塔人。近代非洲起源模式（recent African origin; RAO）有許多的名稱，包括：近代非洲起源模式、非洲取代模式（African replacement）、取代模式（replacement）、走出非洲模式（out of Africa）、第二次走出非洲模式（out of Africa 2）、伊甸園模式（garden of Eden）和單源模

式（single origin）等（圖二、b）。

- 三、主要非洲起源：主要非洲起源是Relethford⁷所命名的，它是一個整體的概念，可再細分成一系列相似的模式。基本上它認為非洲是現代人最初的發源地，但是它不認為從非洲散佈到其他地區的新移民完全取代了當地的原住古人類，讓後者的基因毫無留存或極少留存在現代人的基因池。反之，兩者之間應該存在某種程度的基因混合，至於基因混合的多寡，便有一系列的模式提出不同的見解（圖二、c）。

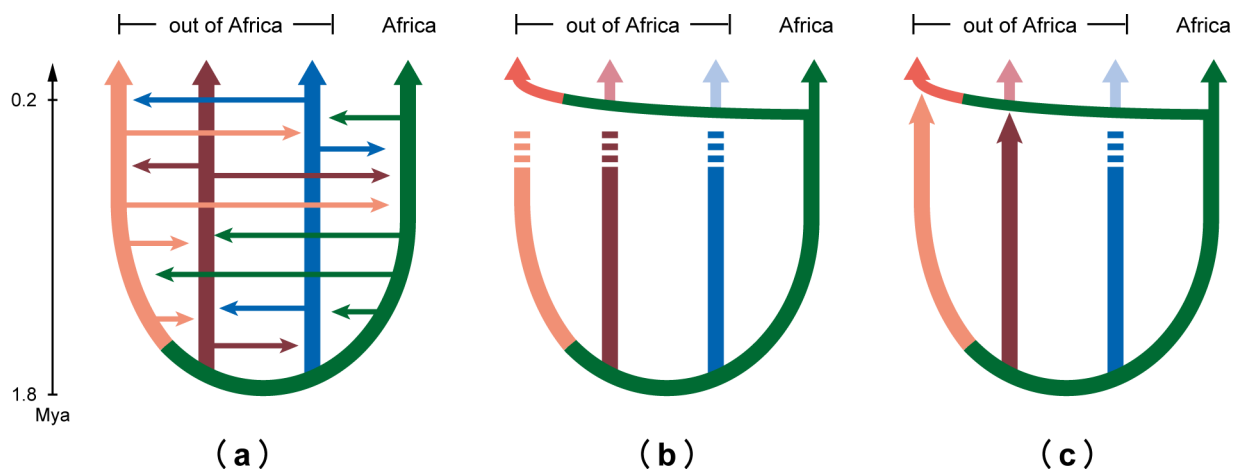
現代人基因變異的解讀

基因的類型

人類的基因體包含細胞核內的核基因與細胞核外的mtDNA，核基因還可分為體染色體（autosomal）基因、X染色體（X-chromosomal）基因和Y染色體（Y-chromosomal）基因。這四種類型的基因在遺傳方式、倍體（ploidy）、重組（recombination）情況、突變速率和相對的有效族群大小（effective population size; N_e ，指一族群中可繁殖的個體數）都有所不同^{8,14}。mtDNA和Y染色體基因為單親遺傳（uni-parental）—mtDNA為母系遺傳（maternally inherited）、Y染色體基因為父系遺傳（paternal inherited）—的單倍體基因（haploid），因此沒有重組的現象—Y染色體極少重組，通常被用於分析的部分是不重組的Y染色體基因；體染色體和X染色體基因是雙親遺傳的基因，故具重組現象，不過前者為二倍體（diploid），後者為單-二倍體。由於遺傳方式和倍體的差異，使得四種基因體在有相同的男女生育數量時，相對有效族群大小呈現mtDNA：NRY：X染色體基因：體染色體為1：1：3：4的比例。在突變速率方面，除了mtDNA很快之外，其他均極緩慢^{8,14}。

基因變異常用的分析工具

現代人起源的基因證據



圖二、常見的現代人起源模式。

(a) 多源模式 (multiregional origins)：主張現今分佈在全球各地、外型明顯有差異的現代人是由百萬年前，離開非洲、移居各地的直立人 (*Homo erectus*) 分別演化而成。區域間一定程度的隔離使他們維持區域化的型態，而區域間的基因流 (gene flow) 則使他們避免成為不同的物種；(b) 近代非洲取代模式 (recent African replacement)：主張現代人是在10-20萬年前起源於非洲的一個古族群，並由非洲散佈到世界各地。當他們抵達新地區時，便完全取代居住在當地的古人類 (archaic human)，造成其滅絕；(c) 主要非洲起源 (primary African origin)：是一個整體的概念，可再細分成一系列相似的模式。基本上它認為非洲是現代人最初的發源地，但是它不認為從非洲散佈到其他地區的新移民完全取代了當地的原住古人類，讓後者的基因毫無留存或極少留存在現代人的基因池。反之，兩者之間應該存在某種程度的基因混合，至於基因混合的多寡，便有一系列的模式提出不同的見解。(彩圖詳見本刊網頁)

由於分子生物技術的進步，取得大量全球個體的基因變異已不是難事，問題是怎麼從這些現存現代人基因變異中，解讀出我們老祖宗的故事，探索究竟是哪一種起源模式造就現存現代人的基因變異。基因突變產生不同的基因型，每種基因型在族群中的頻度分佈主要受到隨機基因飄變 (random genetic drift)、天擇 (nature selection)、遷徙 (migration) 等因素所影響。它們之中的一個或數個因素塑造現在的族群基因型組成與其頻度分佈—即基因變異¹⁵。在分子族群遺傳研究領域，Kimura的中性理論 (neutral theory) 扮演重要的角色。此理論主張，大部分的基因變異都是中性或的接近中性的，因此族群的基因變異量主要由突變率和有效族群大小決定。藉由比較族群基因變異的預測值及觀察值，可以測試族群是否為中性演化¹⁶。而以中性理論為基礎開始發

展且不斷進步的分析工具，更能從現存現代人的基因變異推測塑造此變異的因素、基因型之間的關係及其產生的年代等。

常用的分析工具包括基因樹分析 (gene tree)、綜合統計值 (summary statistics) 分析及最新發展的溯祖模擬 (coalescent simulation)⁸。在提到基因樹分析的功能前，有必要先說明何謂單型。在遺傳分子隨著時間代代相傳下去之際，突變會在親源關係漸行漸遠的分子上累積，使它們成為不同的世系，謂之單型 (haplotypes)。基因樹分析可以重建基因單型之間的親源關係，以及在這些單型中發現的多型性 (polymorphisms) 一由突變所產生—之先後發生次序，並估計這群單型的最近共祖時間 (time to most the most recent common ancestor; TMRCA)，

若再配合各單型的地理分佈頻度，還能推論它們的最近共祖地點（place to the most recent common ancestor; PMRCA）¹⁷。基因樹分析適用於不重組的基因區域^{8,11}。綜合統計值分析主要應用在族群人口統計的研究上¹⁸。溯祖模擬可以同時測試許多模式，探討在哪些情況下，產生現代人基因變異觀察值的機會最高¹⁹⁻²¹。

MtDNA、NRY基因與近代非洲取代模式

由於mtDNA和NRY是單親遺傳的單倍體基因，沒有重組現象，使得科學家較容易解讀隨時間演變的基因單型親源關係，並追溯最古老的「母親」和「父親」存在的時間、地點，所以長久以來，這兩種基因最常被用來研究現代人的起源問題。而mtDNA成為這類研究的首選材料至少還有其他兩個理由^{22,23}：（1）mtDNA的演化速度快，約為核基因的10-17倍，因此不需要太長的序列，即可提供足夠的變異進行分析；（2）核基因在一個細胞中只有兩個拷貝（copy）—X染色體和Y染色體在男性細胞只有一個拷貝—，粒線體卻有成百上千個拷貝，使得研究材料更容易取得。這兩個優勢在研究古基因序列時特別有利。早期的mtDNA和NRY研究在現代人起源問題的爭論上扮演重要的角色。它們所呈現的結果加上考古學證據使近代非洲起源模式成為被廣泛接受的現代人模式^{8,10}。以下是一些mtDNA和NRY的研究結果。

現代人共同的母親—mtDNA夏娃

1987年，Cann等人在「自然」（Nature）期刊發表其對147人的粒線體基因限制酶圖譜研究。他們的限制酶圖譜大概涵蓋9%的mtDNA範圍，人類mtDNA長約16,569 bp²⁴。這147人代表5個地理區域的族群，分別是非洲人（大部分是非裔美國人）、亞洲人、高加索人（大部分是歐裔美國人）、澳洲原住民和新幾內亞原住民。結果

顯示，147人中共有133種單型，而所有區域的族群中，以非洲人的基因歧異度最高。Cann等人以最大簡約法（maximum parsimony; MP）建構133種mtDNA單型的親源樹，發現該樹分成兩大分枝（大分枝下還有許多小分枝），其中一個大分枝只有非洲的單型，另一個大分枝則是全部地理區域的單型都有。Cann等人以中點根（midpoint rooting）的方式決定親源樹的樹根，發現它位於非洲。他們接著估計mtDNA序列產生歧異度的速度，得到每百萬年2-4%，再以此數值獲得133個mtDNA單型的TMRCA約為14萬-29萬年前，於是他們推論，現代人的mtDNA全部源自20萬年前，居住在非洲某個族群裡的一個單型—亦即非洲夏娃（African Eve）。儘管Cann等人的取樣與分析方法都受到批評²⁵，但是1991年，Vigilant等人分析全球189人的mtDNA替代環區（displacement loop; D-loop）序列，結果仍支持Cann等人的假設。D-loop長1,122 bp，約佔mtDNA的7%，然而其變異卻是mtDNA中最高的，特別是被稱為高變異區I、II（hypervariable region I, II; HVR I, II）的兩部分。Vigilant等人發現D-loop序列的歧異度在非洲最高。189人中共有135種單型，以最大簡約法建構親緣樹，使用黑猩猩為外群（outgroup）決定樹根位置，發現該樹亦根植非洲。Vigilant等人估計的TMRCA是16萬6千-24萬9千年前²⁵。儘管他們的分析方法後來亦遭到批評，導致現代人mtDNA基因樹根植非洲受到質疑²⁶，但是隨後Penny以改良的分析方法重新分析他們的資料，肯定現代人mtDNA基因樹根植非洲的結果²⁷。

前述之Cann等人和Vigilant等人的研究只使用了mtDNA的一小部分，連10%都不到。於是一些科學家們開始對mtDNA的全基因體或編碼區（coding region，約佔mtDNA基因體的93%）進行定序分析。1995年，Horai等人定序分析1位非洲人、1位歐洲人、1位日本人、3隻非洲猿—黑猩猩、侏儒黑猩猩及大猩猩（gorilla）—及1隻紅毛猩猩（orangutan）的mtDNA全基因體序列發現，三個現代人中，以非洲人的序列歧

異度最高。Horai等人以未加權算數平均群聚法（unweighted pair-group method using arithmetic mean; UPGMA），使用mtDNA中的發生非同義（nonsynonymous）取代的位置和所有的RNA區域建構親緣樹（因為他們由前置分析判斷上述區域的演化速率為常數），並以最大簡約法及最大概似法，使用mtDNA編碼區的第一及第二編碼位置及所有RNA區域，建構親緣樹為佐證，發現非洲人是現代人中最古老的分枝。Horai等人估計的現代人之TMRCA為14萬3千年（± 1萬8千年）²⁸。2000年，Ingman等人在「自然」期刊上發表他們對53人的mtDNA編碼區之研究。他們的結果首次為mtDNA基因樹根植非洲提供統計上的支持²⁹。Ingman等人以鄰近連接法（neighbour-joining; NJ）建構親緣樹，亦發現該樹分成兩大分枝，一個大分枝全部為非洲人，另一個大分枝包括部分非洲人及非-非洲人，以黑猩猩為外群決定樹根，發現NJ樹根植非洲，並獲得NJ bootstrap值100的支持。Ingman等人估計的TMRCA為17萬1千5百年前（± 5萬年），他們也估計包括部分非洲人及非-非洲人的分枝之TMRCA為5萬2千年前（± 2萬7千5百年前）。次年，Maca-Meyer等人以中央連結網狀法（median-joining network）及NJ法分析42個人的mtDNA全基因體，也得到根植非洲（NJ bootstrap值100）的結果。他們估計的現代人TMRCA為15萬6千-16萬9千年前，並於5萬9千-6萬9千年前，從非洲發生首度的族群擴張¹⁷。

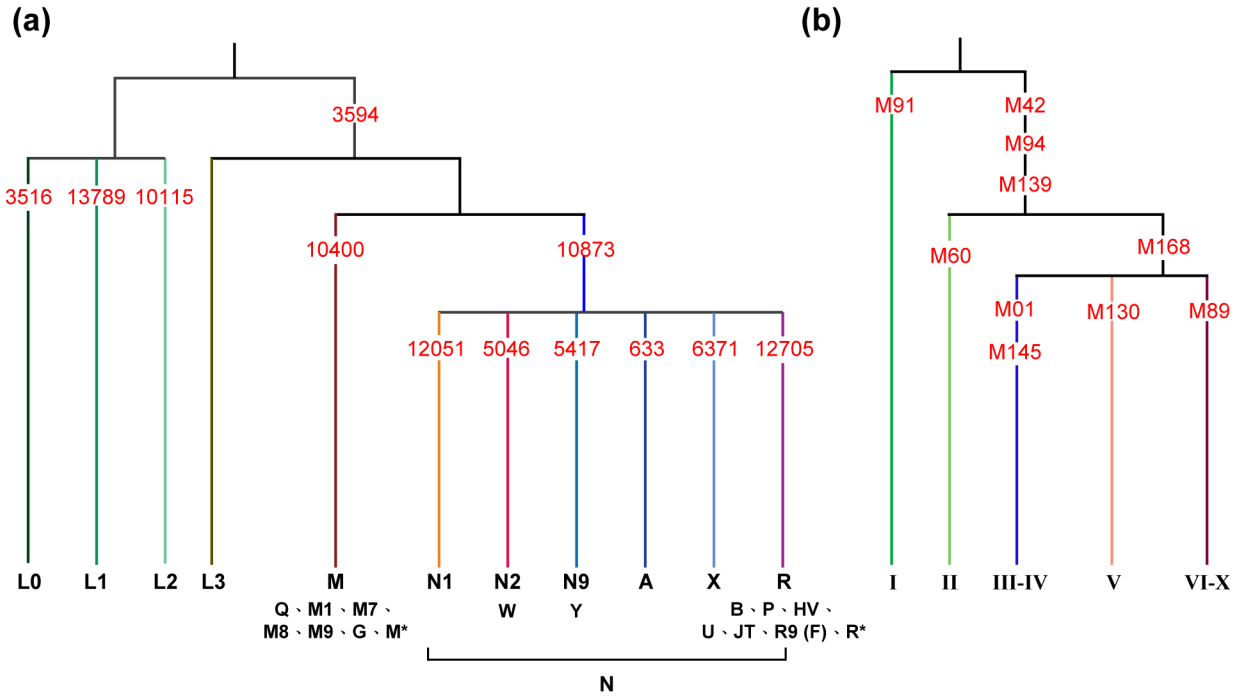
綜合上述結果，可發現存現代人的mtDNA全部來自非洲的一個族群，起源於15-20萬年前。此族群隨後散佈到其他地區，取代原本生存於當地的古人類。由於有關mtDNA的研究時來已久，在科學家們的努力下，全球各地現代人的單群（haplogroup）已經大部分被定義出來。如前所述，基因樹分析可以重建單型彼此間的親源關係，而彰顯它們彼此間差異的突變會呈階級性的把單型分群，而一群享有落在階級基部突變的單型，即被包含在同一個單群，顯示他們應源自同一個祖先¹⁷。圖三、a為參考MITOMAP³⁰、Kivisild

等人³¹及Metspalu等人³²的資料所畫成的mtDNA基因樹，樹枝標示各大單群及辨識這些大單群的多型性。由於這方面的研究並非本文的重點，故圖三、a是非常簡化的版本，如果讀者對這方面的研究成果有興趣，可閱讀Kivisild等人³¹、Metspalu等人³²、Torroni等人³³及Kong等人³⁴的文章。

現代人共同的父親—NRY基因亞當

瞭解「mtDNA夏娃」的研究後，接下來要討論的是有關「NRY基因亞當」的研究。儘管NRY基因具有單親遺傳、單倍體、無重組現象這些優點，但是它的演化速率和核基因一樣緩慢，讓它在人類演化歷史的研究上受到很大的限制，直到變性高效液相層析法（denaturing high performance liquid chromatography; DHPLC）被引入才有所改善³⁵。2000年，Underhill等人³⁶利用167個NRY基因多型性，在1062個來自21地理區域的男性個體中辨識了116個單型，並利用最大概似法進行分析。他們將116個單型分為10個單群。三個多型性—M42、M94及M139把單群I和其他的9個單群分開，前者具有這三個多型性的祖徵對偶基因（ancestral alleles），後者則具有其衍徵對偶基因（derived alleles）。單群I只包含非洲的少數民族和有一名Sardinian（非-非洲人）。多型性M168又把單群II（全為非洲人）和其他單群分開（包含部分非洲人和所有非-非洲人）。其他8個單群又被多型性YAP、M130和M89分成三大群（圖三、b）。此結果顯示，現代的NRY基因亦是全部源自非洲的一個族群，隨後再散佈到其他地區，取代原本生存於當地的古人類之NRY基因。他們估計的TMRCA為5萬9千年（95%可能區間為4萬-14萬年）。此TMRCA幾乎是mtDNA的一半，其他一些NRY研究所估計的TMRCA亦是如此，這可能是因為mtDNA的突變率較高、天擇、或男性繁殖成功率變異較大的緣故⁸。

由於在東亞發現的大量化石被認為其呈現類人在外型、時空上的演化連續性，故有些科學家



圖三、經簡化之粒線體基因 (mitochondrial DNA; mtDNA) 單群 (haplogroup) 基因樹 (gene tree) 以及不重組Y染色體 (non-recombining Y-chromosome; NRY) 單群基因樹。

(a) mtDNA單群基因樹：L0-L3屬於L巨單群 (L macrohaplogroup)，只分佈在非洲。M和N巨單群源自L3。M巨單群除了M1出現在非洲外，其他的分枝單群的只侷限亞洲。N巨單群在歐亞及新世界 (New World) 都有分佈，其內的U6單群則出現在非洲；(b) NRY單群基因樹：單群I及II幾乎完全只分佈在非洲。單群III分佈於非洲、近東、北歐、南亞與中亞，其頻度隨著與非洲距離越遠越低。單群IV主要出現在日本。單群V及VIII則多出現在澳洲與新幾內亞。單群VI和IX主要分佈於歐洲及印度河谷。VII主要分佈於東亞。X普遍分佈在美國。基因樹的樹枝上以紅字標示決定單群的多型性 (polymorphisms)，樹枝頂端為單群。M巨單群下為其常見的分枝單群。N巨單群除標示其主要的分枝單群外，亦在該主要分枝單群下亦標示常見的分枝單群。(彩圖詳見本刊網頁)

主張東亞的現代人起源自東亞的直立人^{35,37}。有鑑於此，在2001年，Li及Su發表他們對12,127個來自東南亞、大洋洲、東亞、西伯利亞和中亞的男性之Y-染色體研究，以驗證上述說法。參考Underhill等人在2000年的研究結果，他們檢驗這12,127人是否具有YAP、M130和M89多型性中的任一個。結果發現，全部的人均具有上述三多型性的任一個，故證實這些個體有來自非洲的共同祖先³⁷。

誠如Garrign及Hammer所言⁸，mtDNA和NRY基因的研究結果為現代人的起源描繪出一幅簡

單圖像，那就是現代人的表型皆源自更新世 (Pleistocene，約180萬年前至1萬年前) 晚期的一個小非洲族群，隨後散佈至非洲以外的其他地區，完全取代當地原住的古人類，此即為前述被廣為接受的近代非洲起源模式，當然除了基因證據外，該模式還獲得一些古生物學和考古學證據的支持，因而成為主流的現代人起源模式。

其他基因證據

儘管近代非洲起源模式在很長一段時間都蔚為主流，然而隨著X染色體和體染色體基因證據

逐漸累積，科學家們發現，近代非洲起源模式似乎太過簡單，不足以完全解釋複雜的人類起源問題，以下介紹幾篇其他基因證據。在此之前，必須先說明，由於各類型基因在相對有效族群大小上的差異（mtDNA：NRY：X染色體基因：體染色體為1：1：3：4），而TMRCA約略與有效族群大小呈線性正比關係，是故上述基因所估計的TMRCA也會大略呈1：1：3：4的情況^{8,14}。

Xq13.3

1999年，Kaessmann等人以語系為採樣的依據，從Ruhlen所定義之17個地球語系中的16個語系選取69人，定序其Xq13.3的非編碼區（non-coding region）DNA。此DNA長10 kb，極少有重組現象。他們發現，69人共有20個單型，由33個多型性所決定。Kaessmann等人建立這20個單型的親源網路（network）發現，最古老的單型出現在4個非洲人、2個澳洲原住民和2個亞洲人身上。在整個親源樹中，非洲人樹枝的佔有率遠高於非-非洲人（9/9比4/9）。此外，在序列歧異度及多型性的個數上，非洲人也高於非-非洲人。在序列歧異度上，非洲人是 3.6 ± 2.0 差異/10,163 bp，而非-非洲人則為 3.1 ± 1.9 差異/10,163 bp。在所有的33多型性中，24個來自非洲人，17個來自非-非洲人。這些現象顯示，非洲人的歧異度是全球最高的。Kaessmann等人估計的TMRCA為53萬5千年 \pm 11萬9千年。由於X染色體的TMRCA應為mtDNA與NRY的三倍，因此Kaessmann等人估計的TMRCA可說是符合mtDNA的估計結果³⁸。

1999年，Harris和Hey定序分析35個舊世界（Old World）人和2隻黑猩猩的X-連鎖（X-linked pyruvate dehydrogenase E1 α subunit），定序的長度為4200-bp。他們以25個多型性定義出11種單型，其中，沒有任何單型同時出現在非洲人和非-非洲人。非洲人的歧異度顯著高於非-非洲人。以11種單型中的10種單型建構基因樹，發現其呈現兩大分枝，一個大分枝全為非洲人，另一個大分

枝則全為非-非洲人。以黑猩猩的單型決定樹根，發現均為非洲人的大分枝應比較古老。利用兩種不同的估計方法，他們發現基因樹的底部在186萬-173百萬年前，顯然與mtDNA的三倍TMRCA相去甚遠³⁹。

RRM2P4 (ribonucleotide reductase M2 subunit pseudogene 4)

2004年，Hammer⁴⁰等人比較15個X-連鎖基因座（10個來自全球41人，另外5個基因座的樣本地理分佈與前10個類似，故被拿來一起比較），發現不管是核苷酸歧異度、突變頻度分佈以及TMRCA等特徵，各基因座差別都很大，其中TMRCA的範圍為44萬9千年前至174萬9千年前。在非洲人與非-非洲人的基因變異比較上，大致上而言，前者的基因變異仍比較高，但兩者間的差異並沒有過去所報告的多，此外還有部分基因呈現相反的結果，RRM2P4就是其中之一。故次年，Garrigan等人⁴¹針對該基因再進行分析。他們檢測出此基因並無重組現象，因此建立其基因樹，該基因樹分成兩大分枝，結果發現古老的大分枝在亞洲，與大部分的基因分析不同。藉由兩種計算方式，他們估計的TMRCA分別為199萬年和244萬年。為進一步探討古老分枝在亞洲的出現頻度，檢驗全球570人是否具有該分枝上的一個多型性2020，發現其頻度以南中國為中心向外降低，而177個被檢驗的非洲人中，只有一個具此多型性。由此結果，Garrigan等人認為，現代人和已滅絕的古人屬物種可能曾存在基因混合。

CD4基因

1996年，Tishkoff等人在「科學（Science）」期刊上發表他們對來自42個地理區域的1600人之研究⁴²。他們使用的基因標記是CD4基因非編碼區上兩個緊密連鎖（linked）的多型性。CD4基因位於人類第12號染色體。兩個多型性一為短串連重複序列多型性（short tandem

repeat polymorphism; STPR)，其重複序列為 TTTTC，重複次數是4-15，在包含了兩旁的序列後，它們在PCR的產物大小為80-135 bp；其二是 Alu 佚失 (Alu deletion)。Tishkoff 等人以 85-bp Alu(+)、90-bp Alu(-) 的方式表示各種單型。他們發現，在亞撒哈拉 (sub-Saharan) 非洲族群，單型的數量不但較多，而且出現頻度也都不低—有 9 種單型在至少一個族群呈現超過 10% 的頻度。但是在非-非洲族群，只有單型 85-bp Alu(+) 和 110-bp Alu(+) 的頻度超過 10%，此外，單型 90-bp Alu(-) 在中東及歐洲族群頻度高達 23-34%，但卻少見於其他非-非洲族群。在異型合子 (heterozygosity) 方面，非洲族群最高，為 0.82-0.90。在非-非洲族群則是中東最高，為 0.75，並沿著歐亞由西往東一路下降。由上述結果加上所有非-非洲族群擁有相似的連鎖不平衡 (linkage disequilibrium) 狀態，Tishkoff 等人推論，所有非-非洲族群應來自單一的古族群，故現代人起源非洲，再散佈至非洲以外的地區。

β 球蛋白 (β-globin)

β 球蛋白基因位於第 11 號染色體，長約 3-kb。它的變異和著名的地中海貧血病 (thalassemia) 有關，故其結構與變異被瞭解地很清楚，於是 1997 年，Harding 等人以它為研究目標，研究歐、亞、非三洲 8 個族群共 349 條染色體，辨識了 18 個單型，包含 A1-4、B1-13、C1-C4、D1-D3。將有重組的區域和序列排除之後，還有 326 條 2.67-kb 的序列可供基因樹分析，以黑猩猩和大猩猩的 β 序列球蛋白基因作為輔助，他們發現 B3 為樹根，而這條序列只有出現在非洲族群。估計 TMRCA 為約 80 萬年，以 mtDNA 與體染色體的 TMRCA 比例而言，確實符合 1:4⁴³。

多基因座 (multilocus) 分析

在以現代人的基因變異研究現代人的起源問題時，科學家們自然希望塑造他們的目標基因之

變異的因素為族群演化 (如族群波動、基因流等)，而不是天擇。然而，前述之研究多使用單基因座 (single locus) 的基因變異進行分析，故分辨天擇是否曾參與其變異的塑造成為一個難題。這是因為當基因的一部分經歷天擇時，其他部分也會連帶受到影響的緣故。這個考量從前述各種不同類型的基因分析所呈現的結果差異就可以看得出來。故比較分析多基因座的基因變異是重要的，畢竟天擇的力量只會作用在某些基因區域，而族群演化的力量則是作用在全基因體^{39,44}。

2001 年，Takahata 收集截至當時為止，文獻上曾研究過的基因進行分析，獲得 6 個 X-連結基因 (*Plp*、*Gk*、*Pdhal*、*Dys44*、*Zfx*、*Xq13.3*) 和 2 個體染色體基因 (β -globin、*Mclr*) 的 PMRCA 和 TMRCA⁴⁵。在 PMRCA 方面，他們分析的地理區域為歐、亞、非三洲，以各洲具有的祖先序列頻度來決定 PMRCA，結果發現，*Dys44*、*Zfx*、*Xq13.3* 的祖先序列只落在非洲，因此判斷非洲是這三個基因的 PMRCA。*Plp* 和 *Mcl* 的祖先序列在非洲、亞洲都有，只是在非洲的頻度明顯較高，分別是 80% 和 42%，故仍判斷非洲是這二個基因的 PMRCA。 β -globin 的祖先序列在三洲都有，但亦是在非洲頻度最高，所以也判斷非洲是此基因的 PMRCA。*Pdhal* 有兩組資料，而所獲得的結果卻不一致，一組的祖先序列落在三洲，以亞洲的頻度最高，另一組的祖先序列則落在非洲。由於後者已包含前者，故以後者的結果為主。因此 8 個基因中有 7 個的 PMRCA 在非洲。*Gk* 是 8 個基因中的例外，儘管它可用來做親源關係分析的訊息極少，但其祖先序列落在亞洲，故判斷其 PMRCA 在亞洲。以上 8 個基因再加上 mtDNA²⁵ 與 NRY⁴⁶ 直接採取所收集之文獻本身的研究結果。10 個基因裡有 9 個基因 (90%) 的 PMRCA 在非洲。在 TMRCA 方面，他們獲得的結果是 *Plp* 128 萬年、*Gk* 41 萬年、*Pdhal* 159 萬年、*Dys44* 135-159 萬年、*Zfx* 93 萬年、*Xq13.3* 56 萬年、 β -globin 136 萬年、*Mclr* 71 萬年。而採用原文獻結果的 mtDNA 和 NRY 之 TMRCA 分別是 20 萬年和 19 萬年。除了 *Mclr* 與

Xq13.3之外，其他基因似乎都不為mtDNA的三或四倍。

2005年，Templeton以巢狀分枝親源地理分析（nested clade phylogeographic analysis）分析25個基因，包括12個體染色體基因、11個X-連鎖基因、mtDNA和NRY基因^{11,47}。巢狀分枝親源地理分析不但能推論大範圍的地理擴張，也可以找出受距離限制的基因流¹⁴，並估計這些事件發生的時間及地點。Templeton在25個基因裡發現有15個大範圍的地理擴張的現象，它們全部都是由非洲向歐亞擴張，但是在時間上卻可以分成三群，每一群都包含多個基因，顯示現代人的基因形成過程中，最少出現過三次走出非洲的大遷徙。第一次的大遷徙發生在190萬年前（95%信賴區間 99萬年前-310萬年前），提供證據的基因為CYP1A2、FUT2及Lactase。第二次發生在65萬年前（95%信賴區間 39萬年-97萬年）提供證據的基因為FUT6、G6PD、Hemoglobin β、HFE、Lactase、MS205及MC1R。第三次則發生在相當近代，即13萬年前（95%信賴區間 9萬6千年前-13萬年9千年前），提供證據的基因為HFE、HS571B2、PRM2P4、mtDNA及Y-DNA。此外，他還發現18個基因有在非洲和歐亞之間受限於距離的基因流，而最久遠的一次可追溯至146萬年前，顯示百萬年來各地的族群都有基因混合的現象。這些結果推翻現代人基因全部源自更新世晚期的單一族群的說法，也與離開非洲的現代人移民抵達新地區後，完全取代其「殖民地」古人類的觀點相悖。巧合的是，儘管信賴區間範圍很大，但Templeton發現的三次大遷徙在時間上都與化石證據及考古遺跡呈現的現象相符。其第一次遷徙可對應到180萬年前直立人初離非洲；第二次則對應至阿舍利文化（Acheulean）——種在石器上呈現的某些特色——傳入歐亞及腦容量大增，第三次是數個解剖上的現代特徵由非洲散佈至全球。

尼安德塔人是否現代歐洲人的

祖先？

從許多X-染色體及體染色體基因證據開始超出近代非洲取代模式的解釋範疇，到多基因座分析指出該模式確實不足以完全解釋塑造所有現存現代人基因變異的複雜過程。這當中唯一未曾改變的是非洲在現代人起源所扮演的重要角色，而較令人驚訝的是現存現代人承繼的基因來源比想像中的還要複雜且久遠，且離開非洲抵達新地區的現代人曾與當地原住古人類的基因混合，然而這並不代表每一種古人類都曾在現存現代人的基因池有所貢獻，例如尼安德塔人就可能是一個例外¹¹。

由於化石證據顯示，現代人和尼安德塔人曾於4萬多年前-2萬多千年前共存於歐亞，當時正是現代人初抵歐洲之際，也是尼安德塔人滅絕的時期⁹。故尼安德塔人是否就是現代歐洲人的祖先？或者現代歐洲人的基因池是否含有尼安德塔人的基因成為科學家們極想解開的謎題。而上述問題的答案不但可以間接回答多源模式的可能性，也可以回答尼安德塔人是否與在毫無雜交的情況下，完全被現代人取代^{9,48}。然而，從幾萬年前的化石材料取得古基因並不容易，因為經過這麼久的時間，DNA絕大多數都被破壞掉了，所以就算能取得若干DNA，也都是非常短的小片段，因此如前所述，mtDNA之HVR I、II之所以成為此類研究的首選材料即是因為它們在短短的300-400-bp裡，就有足夠的多型性以供分析，而且以短序列拼湊出300-400-bp的長度也比較容易執行。此外，若合併HVR I、II，還可以得到長約600-800-bp序列，能獲得的資訊自然又更多了。且如前所述，mtDNA還有一個很大的優勢，即它們在細胞裡的拷倍數很多，故被抽取出來的機會相對大得多。不過抽取古基因會面對一個很難處理的問題，那就是獲得的產物可能遭到現代人DNA的污染，因為不管是化石清潔、處理或實驗操作都會經過很多人的手。不過科學家們也盡其所能排除污染的可能性，以確認他們獲得的

DNA序列確實是來自化石^{49,50}。例如在2008年，Caramelli等人在其研究中證實並非沒有排除古基因在操作過程中被污染的機會⁵⁰。他們的實驗材料是一個從出土到送入實驗室過程中，每次轉手歷史都相當清楚的早期現代人化石Paglicci-23。Paglicci-23於2003年在南義大利的Paglicci洞穴被挖掘出來，年齡約為2萬8千年（±350年），從出土到送入實驗室，只有7個人與它接觸過。Caramelli等人定序Paglicci-23及這7個人的HVR I序列，發現Paglicci-23與CRS（至今仍常見於現代歐洲人）完全相同，而7個人與它接觸的人當中，並無跟它有相同者。

第一條被定序出來的古基因序列是Krings等人在1997年獲得之尼安德塔人的HVR I序列⁴⁸，範圍包含nts 16023-16400（位置參照Anderson等人於1981所發表的人類mtDNA完整序列⁵¹）。此序列來自1856年在德國出土的尼安德塔人化石。為了利用該序列瞭解尼安德塔人和現代人關係，Krings等人比較該序列與986條不重複的全球現代人序列以及16條不重複的黑猩猩序列之兩兩取代差異，結果發現，尼安德塔人與現代人的序列變異量範圍被排除在現代人彼此之間的序列變異量範圍之外。此外，他們還比較尼安德塔人和各大洲（歐洲、非洲、亞洲、美洲、澳洲及大洋洲）現代人的序列變異量，發現各大洲的結果非常接近，顯示尼安德塔人與歐洲人沒有特別深厚的關係。以NJ法建構尼安德塔人、現代人和黑猩猩的基因樹發現，尼安德塔人序列與現代人形成兩個分枝，Krings等人以likelihood mapping statistics估算此分枝的支持度，獲得平均89%的支持度。所估計的尼安德塔人和現代人的分歧時間則為55萬年前-66萬年前，若先前的mtDNA研究估計的TMRCA無誤，那麼尼安德塔人不可能是現代歐洲人的祖先。兩年後，Krings等人又定序出同一個尼安德塔人化石的HVR II序列共340-bp⁵²。他們把將先前定序的HVR I（取nts 16024-16565的部分）與這次定序的HVR II（取nts 73-340的部分）合併，比較其與633條不重複的全球現代人序列和7條黑猩猩

序列、兩條侏儒黑猩猩的序列變異量，發現結果與先前的研究類似，只是這次尼安德塔人在現代人分枝之外的支持度達到100%，而估計的兩者共同祖先時間為46萬5千年前（信賴區間為31萬7千年前-74萬1千年前）。

除了尼安德塔人之外，也有早期現代人的序列被定序出來。2003年，Caramelli等人從兩個早期現代人化石中定序出HVR I序列共360-bp⁵³，藉由直接比較時期相近的尼安德塔人與早期現代人序列，把時間的作用縮短。他們定序的兩個早期現代人都是在南義大利的Paglicci洞穴中發現的，故分別被稱為Paglicci-25和Paglicci-12。他們生存於2萬多年以前。Paglicci-25的序列與劍橋參考序列（Cambridge reference sequence; CRS，亦即前述之Anderson序列）完全相同。它與2,566個歐洲及中東人的序列只相差 2.34 ± 1.75 個取代，而歐洲現代人彼此之間的差異就有 4.35 ± 2.32 個取代。比較Paglicci-25序列與4個尼安德塔人序列，則發現兩者相差高達23-28個取代。至於Paglicci-12序列，它只與CRS只相差1個取代，它與歐洲現代人序列及尼安德塔人序列差異狀況與Paglicci-25序列相似。利用多元尺度分析（multidimensional scaling analysis; MDS），可將這兩個早期現代人和80個現代人分在同一個群集，而4個尼安德塔人自成一群。

先撇開比較尼安德塔人和時代相似的早期現代人序列之研究不談。對於直接比較尼安德塔人與現存現代人序列差異來推論兩者間關係的研究，被Serre等人認為有些考慮不週之處，例如，尼安德塔人的基因可能曾經混入現代人的基因池，只是隨著時間的流逝，被基因飄變所移除了，或者是有些尼安德塔人序列與同時代的早期現代人太相似了，而被誤認為是實驗操作上的污染。故他們在2004年採用另一種方法來研究尼安德塔人和現代人的關係⁴⁹。他們首先設計出兩組引子（primer），一組是人科（hominoid）專用引子，可用於現代人、早期現代人、尼安德塔人和

非洲猿類；另一組是尼安德塔人引子，專用於尼安德塔人。在4個尼安德塔人及5個早期現代人樣本（除了2個材料比較不足的樣本，其他每個樣本都有3個粹取物）使用利用這兩組引子發現，人科引子的產物定序後都是現代人的序列，可見實驗操作上的污染問題不可小覷。而尼安德塔人引子在4個尼安德塔人樣本都獲得尼安德塔人的序列（以過去被定序出來的尼安德塔人序列為參考），但是在5個早期現代人樣本完全沒有任何產物，證實兩者之間沒有基因流，必須特別說明的是早期現代人樣本的粹取物品質與尼安德塔人樣本的粹取物相同，所以可以不考慮因粹取物品質不同造成的影響。除此之外，Serre等人也嘗試解答前述之「尼安德塔人可能曾經存在於早期現代人的基因池，只是被基因飄變移除」的問題，他們在假設維持常數有效族群大小的模式下，排除尼安德塔人貢獻超過25%基因於早期現代人基因池的可能性（5% level）。

Serre等人的結果—排除尼安德塔人貢獻超過25%基因於早期現代人基因池的可能性及獲得此結果的假設並不能使Currat和Excoffier滿意，因此他們認為尼安德塔人和現代人的關係還是有待商榷。2004年，他們使用仿真（realistic）模式模擬9種尼安德塔人和早期現代人相遇時可能發生的互動¹⁹。他們首先建立歐洲、近東和北非的地理網格，網格呈正方形，共7500個，每格包含2500平方公里，每個網格裡，居住的可能是早期現代人，也可能是尼安德塔人。根據Klein等人估計的尼安德塔人分佈資料（2003）⁵⁴，尼安德塔人佔據3500個網格，主要在歐洲下半部及近東。早期現代人則由近東地區往歐洲進發，伴隨著居住範圍擴大和人口增加，直到佔據歐洲為止。在他們進發途中，移民的最前鋒理所當然遇上了原住民尼安德塔人，於是有很大機會發生混和或雜交。然而，在現存現代人基因裡毫無尼安德塔人的基因，那麼當初兩者相遇時混合的狀況該是如何？才會造就如今的光景？他們模擬9個參數相異的尼安德塔人和早期現代人相遇時可能發生的情

形，發現兩者間混合的速率僅有0.024-0.086%。如此低的速率顯示，兩者雜交可能會不孕，或是雜交體較不利生存，而現代人之所以能取代尼安德塔人，很可能是他們的競爭力較佳的緣故。

從上述的結果，可以發現從粒線體的古基因序列，不管是以尼安德塔人的序列與現代人相比、或是在大量歐洲現代人裡找尋尼安德塔人的序列、或是比較尼安德塔人和早期現代人的序列，更甚者以仿真模式推測早期現代人進入歐洲時，和尼安德塔人的互動，都可以看出尼安德塔人並非現代歐洲人的祖先，反而是被現代歐洲人完全取代。

結論

「追本溯源」似乎是人類的本能。自從許多類人化石陸續出土以後，不可避免地，人們思考起自身的本源問題。為解答現代人起源的問題，科學家們不斷找尋及研究化石、考古遺跡、基因證據等各類型的證據，雖然紛呈的答案並未達到共識，使得爭論未曾止息，新證據亦不斷推陳出新，但是隨著各類證據的累積，現代人起源歷史的輪廓已逐漸變得清晰，儘管，也帶出其他的問題。基因證據因能提供新的角度和視野，並且較其他證據容易取得而變得日趨重要。最初的基因分析主要集中在mtDNA和NRY上，它們所呈現的結果加上一些古生物學及考古遺跡的支持，使非洲取代模式被廣泛接受，成為主流的現代人起源模式。許多科學家因此認為現代人源自更新世晚期非洲的一個族群，隨後散佈至全球，取代當時居住在當地的古人類。隨著X-染色體與體染色體基因證據逐漸增加，此看法開始受到挑戰。多基因座分析顯示，雖然非洲在現代人形成過程中的重要性仍備受肯定，但現存現代人的基因來源比想像中還要複雜而久遠，在百萬年前直立人走出非洲與具現代特徵的古現代人再離開非洲之間，可能還有兩次大遷徙。至於離開非洲而移居其他地區的現代人與居住於當地古人類應該有基因上

的混合。未來更深入的研究，不管是在古生物學、考古遺跡或基因證據上應可逐步地、更正確地建構現代人的起源歷史。然而，比起前兩種證據的相對難以取得，基因證據更肩負解答的重任。

延伸閱讀

儘管本文已將焦點限制在與族群發源時間、地點相關的基因證據，以及古基因證據，然而，近三十年來的相關研究繁不勝數，即便在本文著重的範圍內，仍是有許多傑出的研究尚未被提到，若讀者對這方面的研究有興趣，可以再閱讀本文之引用文獻7-9，相信可以對人類的起源問題獲得更全面的瞭解。

引用文獻

- Richards M, Bandelt HJ, Kivisild T, Oppenheimer S. A Model for the Dispersal of Modern Humans out of Africa. In: Bandelt HJ, Macaulay V, Richards M, editors. *Human Mitochondrial DNA and the Evolution of Homo sapiens*. Nucleic Acids and Molecular Biology. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.
- Begun DR. Anthropology. The earliest hominins--is less more? *Science* 2004;303:1478-1480.
- Lieberman DE. Palaeoanthropology: homing in on early Homo. *Nature* 2007;449:291-292.
- Aiello LC, Collard M. Palaeoanthropology Our newest oldest ancestor? *Nature* 2001;410:526-527.
- Wood B, Lonergan N. The hominin fossil record: taxa, grades and clades. *J Anat* 2008;212:354-376.
- Robson SL, Wood B. Hominin life history: reconstruction and evolution. *J Anat* 2008;212:394-425.
- Relethford JH. Genetic evidence and the modern human origins debate. *Heredity* 2008;100:555-563.
- Garrigan D, Hammer MF. Reconstructing human origins in the genomic era. *Nat Rev Genet* 2006;7:669-680.
- Wall JD, Hammer MF. Archaic admixture in the human genome. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:606-610.
- Prugnolle F, Manica A, Balloux F. Geography predicts neutral genetic diversity of human populations. *Curr Biol* 2005;15:R159-160.
- Templeton AR. Haplotype trees and modern human origins. *Am J Phys Anthropol* 2005;Suppl 41:33-59.
- Stringer C. Modern human origins: progress and prospects. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002;357:563-579.
- Stringer CB, Andrews P. Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans. *Science* 1988;239:1263-1268.
- Templeton A. Out of Africa again and again. *Nature* 2002;416:45-51.
- Cavalli-Sforza LL, Feldman MW. The application of molecular genetic approaches to the study of human evolution. *Nat Genet* 2003;33 Suppl:266-275.
- Nei M, Kumar S. Genetic polymorphism and evolution. *Molecular Evolution and Phylogenetics*. New York: Oxford, 2000:231-232.
- Maca-Meyer N, Gonzalez AM, Larruga JM, Flores C, Cabrera VM. Major genomic mitochondrial lineages delineate early human expansions. *BMC Genet* 2001;2:13.
- Harpending H, Rogers A. Genetic perspectives on human origins and differentiation. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:361-385.
- Curat M, Excoffier L. Modern humans did not admix with Neanderthals during their range expansion into Europe. *PLoS Biol* 2004;2:e421.
- Eswaran V, Harpending H, Rogers AR. Genomics refutes an exclusively African origin of humans. *J Hum Evol* 2005;49:1-18.
- Ray N, Curat M, Berthier P, Excoffier L. Recovering the geographic origin of early modern humans by realistic and spatially explicit simulations. *Genome Res* 2005;15:1161-1167.
- Wallace DC, Brown MD, Lott MT. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease. *Gene* 1999;238:211-230.
- Pakendorf B, Stoneking M. Mitochondrial DNA and human evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:165-183.
- Cann RL, Stoneking M, Wilson AC. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 1987;325:31-36.
- Vigilant L, Stoneking M, Harpending H, Hawkes K, Wilson AC. African populations and the evolution of human mitochondrial DNA. *Science* 1991;253:1503-1507.
- Templeton AR. Human origins and analysis of mitochondrial DNA sequences. *Science* 1992;255:737.
- Penny D, Steel M, Waddell PJ, Hendy MD. Improved analyses of human mtDNA sequences support a recent African origin for Homo sapiens. *Mol Biol Evol* 1995;12:863-882.
- Horai S, Hayasaka K, Kondo R, Tsugane K, Takahata N. Recent African origin of modern humans revealed by complete sequences of hominoid mitochondrial DNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:532-536.
- Ingman M, Kaessmann H, Paabo S, Gyllensten U. Mitochondrial genome variation and the origin of modern

- humans. *Nature* 2000;408:708-713.
30. MITOMAP-A human mitochondrial genome database: Simple mtDNA tree. (accessed Nov 9, 2008)
 31. Kivisild T, Metspalu M, Bandelt HJ, Richards M, Villems R. TheWorld mtDNA Phylogeny. In: Bandelt HJ, Macaulay V, Richards M, editors. *Human Mitochondrial DNA and the Evolution of Homo sapiens*, *Nucleic Acids and Molecular Biology*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.
 32. Metspalu M, Kivisild T, Bandelt HJ, Richards M, Villems R. The Pioneer Settlement of Modern Humans in Asia. In: Bandelt HJ, Macaulay V, Richards M, editors. *Human Mitochondrial DNA and the Evolution of Homo sapiens*, *Nucleic Acids and Molecular Biology*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.
 33. Torroni A, Achilli A, Macaulay V, Richards M, Bandelt HJ. Harvesting the fruit of the human mtDNA tree. *Trends Genet* 2006;22:339-345.
 34. Kong QP, Bandelt HJ, Sun C, Yao YG, Salas A, Achilli A, Wang CY, Zhong L, Zhu CL, Wu SF, Torroni A, Zhang YP. Updating the East Asian mtDNA phylogeny: a prerequisite for the identification of pathogenic mutations. *Hum Mol Genet* 2006;15:2076-2086.
 35. Jin L, Su B. Natives or immigrants: modern human origin in east Asia. *Nat Rev Genet* 2000;1:126-133.
 36. Underhill PA, Shen P, Lin AA, Jin L, Passarino G, Yang WH, Kauffman E, Bonne-Tamir B, Bertranpetit J, Francalacci P, Ibrahim M, Jenkins T, Kidd JR, Mehdi SQ, Seielstad MT, Wells RS, Piazza A, Davis RW, Feldman MW, Cavalli-Sforza LL, Oefner PJ. Y chromosome sequence variation and the history of human populations. *Nat Genet* 2000;26:358-361.
 37. Ke Y, Su B, Song X, Lu D, Chen L, Li H, Qi C, Marzuki S, Deka R, Underhill P, Xiao C, Shriver M, Lell J, Wallace D, Wells RS, Seielstad M, Oefner P, Zhu D, Jin J, Huang W, Chakraborty R, Chen Z, Jin L. African origin of modern humans in East Asia: a tale of 12,000 Y chromosomes. *Science* 2001;292:1151-1153.
 38. Kaessmann H, Heissig F, von Haeseler A, Paabo S. DNA sequence variation in a non-coding region of low recombination on the human X chromosome. *Nat Genet* 1999;22:78-81.
 39. Harris EE, Hey J. X chromosome evidence for ancient human histories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3320-3324.
 40. Hammer MF, Garrigan D, Wood E, Wilder JA, Mobasher Z, Bigham A, Krenz JG, Nachman MW. Heterogeneous patterns of variation among multiple human x-linked Loci: the possible role of diversity-reducing selection in non-africans. *Genetics* 2004;167:1841-1853.
 41. Garrigan D, Mobasher Z, Severson T, Wilder JA, Hammer MF. Evidence for archaic Asian ancestry on the human X chromosome. *Mol Biol Evol* 2005;22:189-192.
 42. Tishkoff SA, Dietzsch E, Speed W, Pakstis AJ, Kidd JR, Cheung K, Bonne-Tamir B, Santachiara-Benerecetti AS, Moral P, Krings M. Global patterns of linkage disequilibrium at the CD4 locus and modern human origins. *Science* 1996;271:1380-1387.
 43. Harding RM, Fullerton SM, Griffiths RC, Bond J, Cox MJ, Schneider JA, Moulin DS, Clegg JB. Archaic African and Asian lineages in the genetic ancestry of modern humans. *Am J Hum Genet* 1997;60:772-789.
 44. Hey J. Population genetics and human origins--haplotypes are key! *Trends Genet* 1998;14:303-305.
 45. Takahata N, Lee SH, Satta Y. Testing multiregionality of modern human origins. *Mol Biol Evol* 2001;18:172-183.
 46. Hammer MF. A recent common ancestry for human Y chromosomes. *Nature* 1995;378:376-378.
 47. Templeton AR. Genetics and recent human evolution. *Evolution* 2007;61:1507-1519.
 48. Krings M, Stone A, Schmitz RW, Krainitzki H, Stoneking M, Paabo S. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell* 1997;90:19-30.
 49. Serre D, Langaney A, Chech M, Teschler-Nicola M, Paunovic M, Menecier P, Hofreiter M, Possnert G, Paabo S. No evidence of Neandertal mtDNA contribution to early modern humans. *PLoS Biol* 2004;2:E57.
 50. Caramelli D, Milani L, Vai S, Modi A, Pecchioli E, Girardi M, Pilli E, Lari M, Lippi B, Ronchitelli A, Mallegni F, Casoli A, Bertorelle G, Barbujani G. A 28,000 years old Cro-Magnon mtDNA sequence differs from all potentially contaminating modern sequences. *PLoS ONE* 2008;3:e2700.
 51. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJ, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290:457-465.
 52. Krings M, Geisert H, Schmitz RW, Krainitzki H, Paabo S. DNA sequence of the mitochondrial hypervariable region II from the neandertal type specimen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:5581-5585.
 53. Caramelli D, Lalueza-Fox C, Vernesi C, Lari M, Casoli A, Mallegni F, Chiarelli B, Dupanloup I, Bertranpetit J, Barbujani G, Bertorelle G. Evidence for a genetic discontinuity between Neandertals and 24,000-year-old anatomically modern Europeans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:6593-6597.
 54. Klein RG. Paleoanthropology. Whither the Neanderthals? *Science* 2003;299:1525-1527.