

Aislamiento por distancia en poblaciones europeas sobre la base de polimorfismos genéticos séricos

Isolation by distance in European populations from blood polymorphisms

Jose A. Peña, Miguel A. Alfonso-Sánchez, Susana García-Obregón,
Ana Pérez-Miranda

Dpto. Biología Animal y Genética. Universidad del País Vasco. Apto. 644. 48080 Bilbao (SPAIN).
Tel. 946 012 600. E-mail: ggppegaj@lg.ehu.es

Palabras clave: Clinas, Aislamiento por la distancia, Flujo génico, Deriva genética, Europa

Key words: Clines, Isolation by distance, Gene flow, Genetic drift, Europe

Resumen

El objetivo de este trabajo se centra en el análisis de la diversidad de los patrones espaciales observados en Europa y en su interpretación como evidencias de procesos poblacionales. Se ha analizado la variación espacial de 62 alelos y haplotipos de 16 sistemas de polimorfismos séricos para un promedio de 37 poblaciones.

Se han detectado gradientes significativos en 41 alelos. Entre ellos, predominan las clinas Norte-Sur y Nordeste-Sudoeste, para las que se ha desechado la hipótesis de selección latitudinal. La distribución de frecuencias del parámetro a de Malécot es normal, como cabría esperar si el origen de las clinas fuese común. Estos resultados apoyan la hipótesis de una gran expansión poblacional al final del Paleolítico desde el Sudoeste hacia el Nordeste de Europa.

Abstract

This study seeks to report the diversity of gene frequency spatial distribution patterns observed in Europe and their interpretation as evidence of population processes. Spatial variation in 62 allele and haplotype frequencies for blood polymorphisms in 16 genetic systems was analyzed for 37 populations on average.

There were found significant gradients for 41 allele frequencies, predominating among them North-south and Northeast-southwest clinal trends. In explaining these gradients, latitudinal selection hypothesis was rejected. Frequencies of Malécot's a

parameter fitted a normal distribution, as expected under the assumption of common origin of clines. These results support the hypothesis of a major late Paleolithic population expansion from Southwestern to Northeastern Europe.

Introducción

Dentro del campo de la Antropología física, actualmente no abundan los trabajos que se centran en el análisis de polimorfismos séricos tradicionales, es decir, aquellos polimorfismos que se identifican a partir de los productos originados directa o indirectamente por los genes. Dentro de este grupo pueden incluirse grupos sanguíneos, proteínas plasmáticas, enzimas eritrocitarios, antígenos leucocitarios o alotipos de las inmunoglobulinas. Por el contrario, son cada vez más frecuentes los trabajos realizados sobre polimorfismos analizados sobre la molécula de ADN, incluyendo minisatélites, microsátélites, inserciones ALU, mutaciones puntuales (SNPs), alelos de diferentes genes (HLA entre otros), ADN mitocondrial, etc. Ello no implica, sin embargo, que el primer grupo carezca de interés. De hecho, existe una enorme base de datos reunida a lo largo de décadas sobre frecuencias alélicas y haplotípicas obtenidas a partir de polimorfismos séricos en diferentes poblaciones de todo el mundo, pudiendo accederse a diferentes recopilaciones con una gran cantidad de datos (Mourant *et al.*, 1976; Steinberg y Cook, 1981; Tills *et al.*, 1983; Roychoudhury y Nei, 1988; Tsuji *et al.*, 1992; Cavalli-Sforza *et al.*, 1994; Charron, 1997) que resultan muy interesantes para el estudio de la diversidad del genoma humano.

El análisis de la información acumulada sobre diferentes polimorfismos ha permitido abordar el estudio de los patrones de variación geográfica del patrimonio genético de las poblaciones humanas. Han sido varios los métodos que se han utilizado para desvelar las clinas existentes y sus posibles causas. Entre ellos, son bien conocidos los mapas sintéticos, obtenidos mediante una metodología basada en el análisis de componentes principales con interpolaciones y suavizados *a posteriori*, diseñada por Menozzi *et al.* (1978). Posteriormente, este método fue elaborado con más detalle por Piazza *et al.* (1981). Sin embargo, algunos aspectos metodológicos de los mapas sintéticos han sido abiertamente criticados (Sokal *et al.*, 1999a, 1999b; Rendine *et al.*, 1999). También han sido frecuentemente utilizados otros métodos, como la autocorrelación espacial (Sokal y Oden, 1978) y las técnicas de detección de zonas de cambios genéticos abruptos (Barbujani *et al.*, 1989).

Sobre la interpretación de los resultados obtenidos por estos métodos a partir de diferentes polimorfismos, ha existido en los últimos años una notable controversia.

La expansión por Europa de los primeros agricultores y ganaderos desde el Este, conocida como la difusión démica del Neolítico, podría para algunos autores (Menozzi *et al.*, 1978; Ammerman y Cavalli-Sforza, 1984) haber determinado un reemplazamiento de buena parte de las poblaciones preexistentes, de acuerdo a los resultados obtenidos mediante mapas sintéticos a partir de un grupo de loci autosómicos. También para loci autosómicos, Sokal *et al.* (1989) encuentran algunas clinas longitudinales que podrían sustentar la hipótesis de la difusión démica, pero sobre todo una mayoría de clinas latitudinales que, en su opinión, podrían deberse a los efectos de posibles presiones selectivas.

Richards *et al.* (1996), a partir de ADN mitocondrial, concluyen que la expansión de la agricultura en Europa fue esencialmente un proceso de aprendizaje por las poblaciones autóctonas, con muy poco flujo génico. Esta interpretación es discutida por Cavalli-Sforza y Minch (1997), quienes argumentan que estos resultados entran en contradicción con otros obtenidos a partir de loci autosómicos y del cromosoma Y, con los que se observa una clina desde el Próximo Oriente hacia el Oeste de Europa. Entre los resultados asociados al cromosoma Y que apoyan el concepto de la difusión démica se encuentran los reflejados en los trabajos de Semino *et al.* (1996) y Quintana-Murci *et al.* (1999). También Chikhi *et al.* (1998), a partir de varios microsátélites,

minisatélites y el gen DQA1, apoyan la hipótesis de la expansión de un grupo Neolítico hacia el Oeste y el Norte de Europa.

En la línea de Richards *et al.* (1996), para Torroni *et al.* (1998) los resultados obtenidos a partir de ADN mitocondrial muestran que una población del Paleolítico que viviría en la Península Ibérica y el Sudoeste de Francia, al final de la última glaciación, habría contribuido sustancialmente al patrimonio genético de las poblaciones modernas del Centro y el Norte de Europa. Esta opinión concuerda con la manifestada por Otte (1990), para quien la difusión de la industria Magdalenense muestra que hubo una gran expansión poblacional en Europa, desde el Sudoeste hacia el Centro, coincidiendo con el final de la última glaciación. Por el contrario, Simoni *et al.* (2000) recopilan un gran número de secuencias de ADN mitocondrial, concluyendo que la heterogeneidad genética en Europa se encuentra sobre todo asociada a clinas longitudinales, originadas por la primera colonización europea durante el Paleolítico y por la difusión démica del Neolítico.

Con este trabajo se pretende realizar alguna aportación al debate a la luz del modelo de aislamiento por distancia de Malécot, analizando las clinas existentes, su orientación y los parámetros de este modelo, utilizando con este fin los datos recopilados para una serie de polimorfismos séricos de loci autosómicos.

Material y métodos

Se han considerado 16 sistemas polimórficos, con un total de 69 alelos o haplotipos (Tabla 1), de los que se han registrado un promedio de 37 poblaciones europeas hasta completar 2502 frecuencias génicas. Varios países han sido divididos en regiones, con el fin de evitar en lo posible la comparación de entidades geográficas muy desiguales. En todo caso, se ha evitado el uso de localidades aisladas o regiones geográficas muy pequeñas, que podrían originar un sesgo importante debido a los errores de muestreo. Por ello, se han considerado regiones relativamente amplias y se han calculado las frecuencias en cada una de ellas como la media de las frecuencias de todas las muestras disponibles. Esto ha implicado una reducción en el número de poblaciones en los análisis, pero al mismo tiempo garantiza una mayor representatividad de las muestras. Se han asignado las coordenadas geográficas correspondientes a la capital o la ciudad más importante de cada una de las regiones. Los datos se han tomado de diferentes recopilaciones (Mourant *et al.*, 1976; Steinberg y Cook, 1981; Tills *et al.*, 1983; Roychoudhury y Nei, 1988; Tsuji *et al.*, 1992; Cavalli-Sforza *et al.*, 1994; Charron, 1997).

La detección de las clinas se ha realizado mediante correlaciones entre las frecuencias génicas y las coordenadas geográficas, que se han rotado a intervalos de 15 grados con el fin de conocer su orientación con suficiente precisión para la aplicación de los posteriores tratamientos estadísticos. Para cada alelo y haplotipo se ha elaborado la matriz R de parentesco (Harpending y Jenkins, 1973), a partir de la cual se ha obtenido el valor de la varianza estandarizada de las frecuencias génicas (F_{ST}) y, por regresión, los valores de los parámetros a y b del modelo de aislamiento por distancia de Malécot, de acuerdo a la fórmula de cálculo del coeficiente medio de parentesco

$$\phi(d) = ae^{-bd}$$

donde a es una medida del parentesco local y coincide con la varianza estandarizada de las frecuencias génicas (F_{ST}), b es la tasa de declive exponencial del parentesco con la distancia y d es la distancia.

Todos los cálculos se han realizado con programas diseñados por los autores de este trabajo, salvo la regresión exponencial, para la que se ha utilizado el programa estadístico SPSS.

Resultados

En la tabla 1 se muestran los alelos y haplotipos analizados, el número de poblaciones consideradas para cada uno de ellos, su correlación con las coordenadas geográficas, el ángulo de las

mismas si se ha detectado clina, los parámetros a y b del modelo de aislamiento por distancia y la frecuencia génica promedio. Se han detectado 44 clinas entre los 69 alelos (41 clinas en 62 alelos si sólo se considera un alelo en los locus dialélicos). Esta proporción es mucho mayor que la observada por Sokal et al. (1989) (14 entre 59) para polimorfismos muy similares. Una explicación posible para esta diferencia se basa en el tratamiento de las muestras. En el trabajo de Sokal et al (1989) se consideran por separado todas las comarcas o localidades, en tanto que en este trabajo se han agrupado por regiones, con el objetivo antes mencionado de minimizar el error de muestreo. Sin embargo, la orientación de las clinas es muy similar, resultando también la mayor parte de los gradientes alineados en posiciones próximas al eje latitudinal, en tanto que las clinas longitudinales se observan en menor número.

Alelo/haplotipo	Poblaciones	R	Rotación	a	b	Frecuencia
<i>ABO</i> *A1	39			0,012	0,004	0,199
<i>ABO</i> *A2	39	0,504*	0	0,014	0,014	0,058
<i>ABO</i> *B	39	0,484*	105	0,016	0,003	0,082
<i>ABO</i> *O	39	0,474*	270	0,016	0,003	0,662
<i>ACPI</i> *A	38	0,585**	0	0,018	0,004	0,331
<i>ACPI</i> *B	38	0,547**	180	0,018	0,004	0,615
<i>ACPI</i> *C	38			0,009	0,007	0,053
<i>ADA</i> *1	36	0,666***	255	0,013	0,003	0,932
<i>ADA</i> *2	36	0,653***	75	0,013	0,003	0,068
<i>AKI</i> *1	42			0,004	0,006	0,963
<i>AKI</i> *2	42			0,004	0,006	0,037
<i>FY</i> *A	40	0,767***	30	0,036	0,002	0,434
<i>FY</i> *B	40	0,763***	210	0,036	0,002	0,565
<i>GC</i> *1	43	0,546**	15	0,021	0,005	0,717
<i>GC</i> *2	43	0,546**	195	0,021	0,005	0,283
<i>GM</i> * 1,17 21,28	31			0,027	0,003	0,215
<i>GM</i> * 1,2,17 21,28	31	0,808***	330	0,022	0,004	0,074
<i>GM</i> * 3 5*	31	0,700***	135	0,031	0,003	0,700
<i>GM</i> * 1,17 5*	31	0,625**	195	0,012	0,003	0,007
<i>GM</i> * 1,17 10,11,13,15,16	31			0,024	0,043	0,003
<i>HLAA</i> *1	34			0,013	0,003	0,142
<i>HLAA</i> *2	34	0,567**	15	0,005	0,010	0,283
<i>HLAA</i> *3	34	0,704***	15	0,011	0,004	0,137
<i>HLAA</i> *9	34	0,512*	165	0,004	0,003	0,111
<i>HLAA</i> *10	34	0,439*	150	0,010	0,004	0,061
<i>HLAA</i> *11	34			0,008	0,020	0,057
<i>HLAA</i> *28	34			0,004	0,042	0,040
<i>HLAA</i> *29	34	0,637**	210	0,025	0,002	0,032
<i>HLAA</i> *30	34	0,548**	180	0,054	0,061	0,030
<i>HLAA</i> *31	34			0,010	0,316	0,019
<i>HLAA</i> *32	34	0,558**	150	0,016	0,022	0,030
<i>HLAB</i> *5	34	0,752***	165	0,023	0,002	0,080
<i>HLAB</i> *7	34	0,778***	345	0,019	0,003	0,110
<i>HLAB</i> *8	34	0,537*	345	0,019	0,004	0,096
<i>HLAB</i> *13	34	0,467*	90	0,013	0,003	0,029
<i>HLAB</i> *14	34	0,574**	210	0,010	0,003	0,031
<i>HLAB</i> *15	34	0,776***	0	0,013	0,003	0,055
<i>HLAB</i> *16	34	0,498*	135	0,010	0,003	0,040
<i>HLAB</i> *17	34			0,011	0,329	0,044
<i>HLAB</i> *18	34	0,516*	180	0,038	0,004	0,063
<i>HLAB</i> *21	34	0,684***	195	0,009	0,033	0,020
<i>HLAB</i> *22	34			0,007	0,004	0,020
<i>HLAB</i> *27	34	0,605**	15	0,010	0,020	0,039
<i>HLAB</i> *35	34	0,713***	135	0,016	0,002	0,092
<i>HLAB</i> *40	34	0,764***	0	0,017	0,003	0,044
<i>Hp</i> *1	52			0,004	0,004	0,384
<i>Hp</i> *2	52			0,004	0,004	0,616

Tabla 1. Número de poblaciones, correlación clinal, patrones de los gradientes, valores de los parámetros a y b de Malécot y frecuencias de los alelos analizados (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$).

Table 1. Number of populations, clinal correlation, patterns of gradients, Malécot's a and b values and frequencies of alleles analyzed (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$).

Alelo/haplotipo	Poblaciones	R	Rotación	a	b	Frecuencia
<i>JK*A</i>	24			0,005	0,008	0,501
<i>JK*B</i>	24			0,007	0,009	0,494
<i>MNS*MS</i>	38			0,006	0,149	0,248
<i>MNS*Ms</i>	38			0,011	0,012	0,313
<i>MNS*NS</i>	38	0,556**	60	0,014	0,004	0,088
<i>MNS*Ns</i>	38	0,428*	300	0,012	0,046	0,351
<i>PI*I</i>	42	0,496**	195	0,012	0,004	0,491
<i>PI*2</i>	42	0,496**	15	0,012	0,004	0,509
<i>PI*M</i>	17	0,810**	60	0,027	0,002	0,923
<i>PI*F</i>	17			0,058	0,115	0,015
<i>PI*S</i>	17	0,786**	210	0,049	0,002	0,051
<i>PI*Z</i>	17			0,004	0,022	0,008
<i>RH*CDE</i>	47	0,397*	195	0,024	0,390	0,007
<i>RH*CDe</i>	47			0,011	0,006	0,437
<i>RH*Cde</i>	47			0,006	0,015	0,016
<i>RH*cDE</i>	47	0,526**	15	0,010	0,003	0,129
<i>RH*cDe</i>	47	0,467*	180	0,013	0,004	0,035
<i>RH*cdE</i>	47			0,005	0,420	0,007
<i>RH*cdE</i>	47	0,386*	255	0,018	0,005	0,362
<i>TF*C</i>	40			0,007	1,231	0,992
<i>TF*B</i>	40	0,421*	255	0,004	0,003	0,006
<i>TF*D</i>	40			0,052	0,288	0,004

Tabla 1. Cont.
Table 1. Cont.

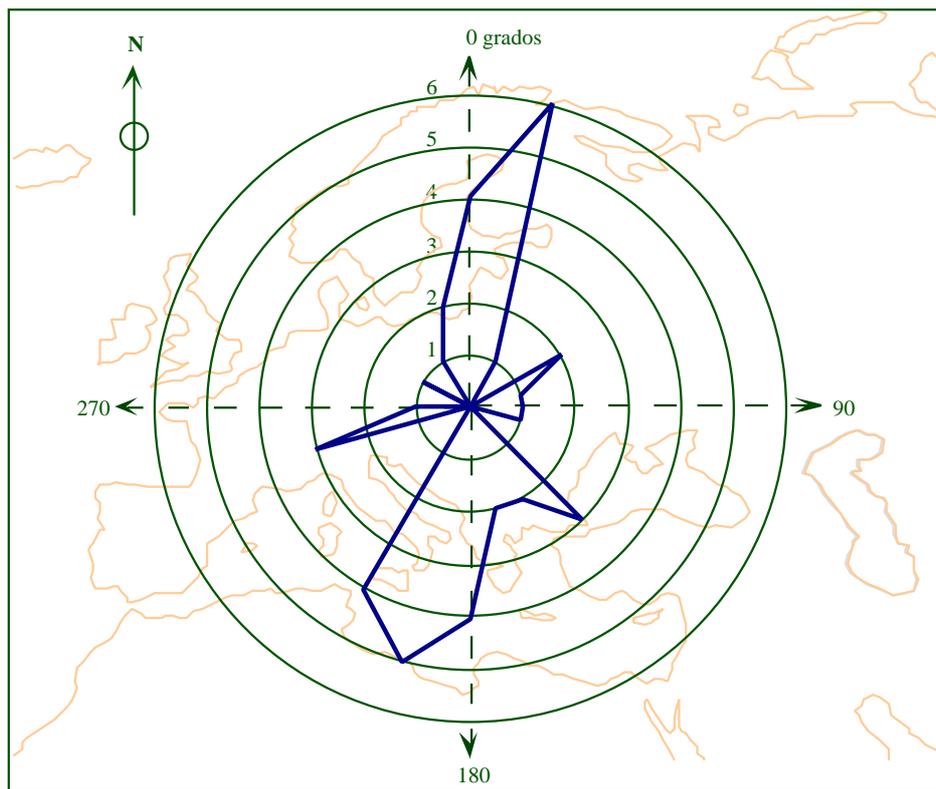


Figura 1. Gráfico direccional que muestra los patrones de los gradientes de un grupo de loci serológicos.
Figure 1. Directional plot showing the pattern of gradients for a group of serological loci.

En la figura 1 se observa la orientación de las clinas detectadas. No se ha eliminado un alelo en los locos dialélicos para favorecer la simetría de la representación, pero su efecto no es importante para la interpretación del gráfico. Puede apreciarse claramente que el mayor número de clinas aparecen con una tendencia creciente hacia la zona situada entre el Norte y el Norte-Nordeste

(11), junto a la tendencia opuesta, entre el Sur y el Sur-Sudoeste (13). En conjunto, predominan las clinas latitudinales respecto a las clinas longitudinales.

Los parámetros a y b del modelo de aislamiento por distancia de Malécot han mostrado valores diferentes entre el grupo de alelos que presentan clinas significativas y el grupo de alelos que no las presentan (Figuras 2 y 3).

La distribución de frecuencias del parámetro a entre los alelos que presentan clinas muestra una forma regular de acuerdo a una distribución normal (Z de Kolmogorov-Smirnov: 1,11; p : no significativa), en tanto que los alelos que no presentan clinas se distribuyen de forma más irregular entre valores más bajos, con una moda en 0,0075 y los valores más altos, por encima de 0,0400 (Figura 2). El test U de Mann-Whitney reveló unas diferencias significativas ($p < 0,01$) entre ambos grupos de alelos. El parámetro a coincide con el valor de F_{ST} , de modo que un valor bajo implica una escasa heterogeneidad entre las poblaciones analizadas. Un valor por encima de la media, por el contrario, implica un elevado grado de heterogeneidad entre el conjunto de poblaciones consideradas.

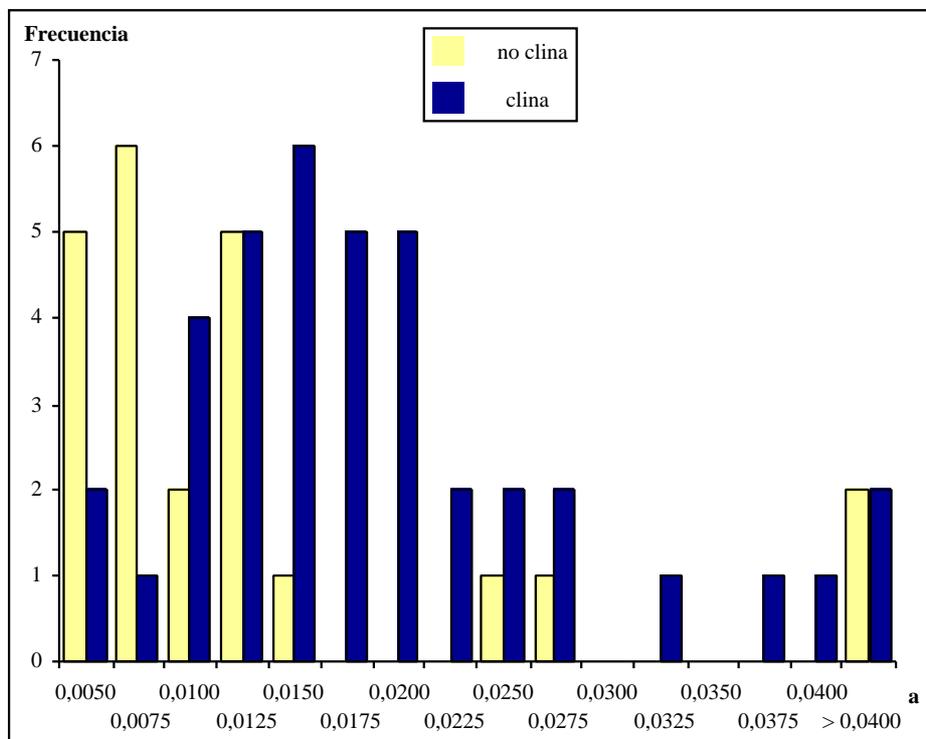


Figura 2. Distribución de frecuencias del parámetro a de Malécot entre alelos con clinas y alelos sin clinas.
Figure 2. Frequency distribution of Malécot's a between clinal and non clinal alleles.

También se han observado diferencias estadísticamente significativas para el parámetro b mediante el test U de Mann-Whitney ($p < 0,0001$), de tal modo que los alelos que muestran clinas presentan mayoritariamente el valor modal (0,004) y los alelos sin distribución clinal presentan un rango de valores mayor, con un importante número de casos por encima de 0,030 (Figura 3). Un valor elevado de b implica una escasa afinidad genética con poblaciones distantes, lo que puede indicar patrones de variación local. Por el contrario, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas mediante el test U de Mann-Whitney en los valores de a y b entre los alelos con clinas longitudinales y los alelos con clinas latitudinales.

Los valores altos de a coincidentes con frecuencias génicas promedio altas, se corresponden con alelos o haplotipos en los que existen diferencias muy importantes en relación con Asia o Africa (FY*A, FY*B, GM*3 5) y van asociados con clinas muy significativas ($p < 0,0001$).

Cuando la frecuencia es baja, pueden existir diferencias importantes con otros continentes (HLAA*30, TF*D) o no (HLAB*18, PI*F, PI*S).

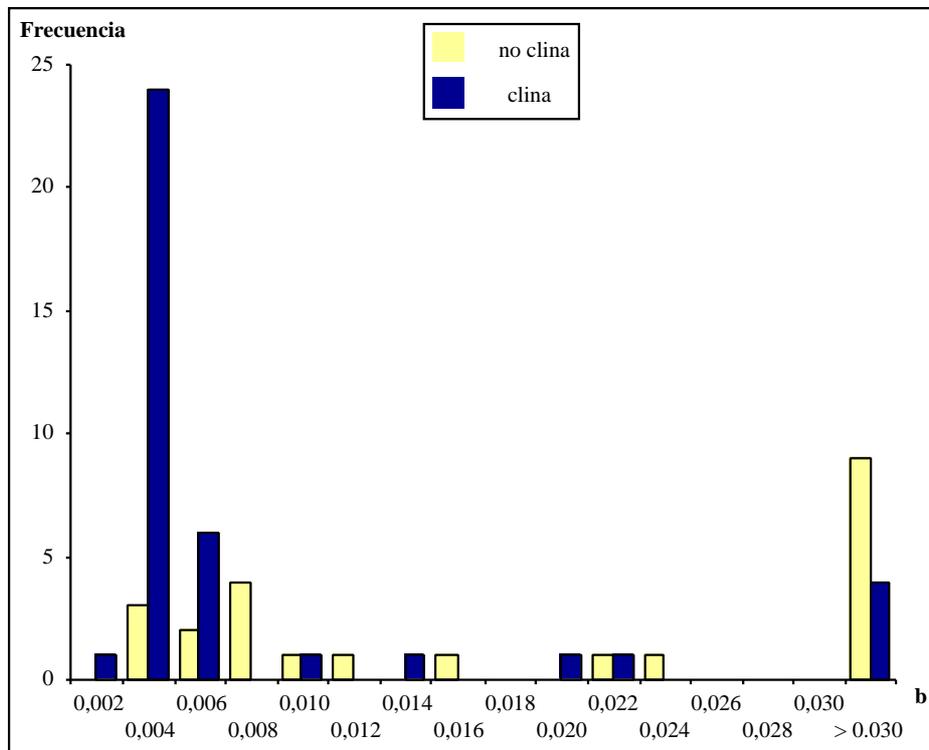


Figura 3. Distribución de frecuencias del parámetro b de Malécot entre alelos con clinas y alelos sin clinas.
Figure 3. Frequency distribution of Malécot's b between clinal and non clinal alleles.

Los valores altos de b se corresponden en algunos casos con valores altos de a (HLAA*30, PI*F, TF*D) e implican patrones locales de variación, con alto grado de heterogeneidad genética. En el resto de alelos o haplotipos no existen patrones claros, salvo para HLAB*21, en la que el valor elevado de b se asocia con una clina Norte-Sur, mostrando una tendencia de aumento de frecuencias hacia la zona de valores más altos de todo el mundo, la región del Cuerno de África.

En conjunto, casi todos los valores elevados de a y b en alelos asociados con clinas pueden explicarse a partir de flujos génicos con una trascendencia local originados en regiones con grandes diferencias en las frecuencias génicas.

Discusión

Como en el trabajo de Sokal et al (1989), la mayor parte de las clinas detectadas son latitudinales. La interpretación de las clinas latitudinales para esos autores se basa en presiones selectivas no determinadas. Sin embargo, la mayor parte de los gradientes encontrados en Europa no se reproducen en otros continentes. Teniendo en cuenta lo reducido del ámbito geográfico europeo, se hace difícil admitir para Europa más clinas latitudinales que en ninguna otra región del mundo. Considerando además que en general el modelo de aislamiento por distancia muestra valores similares de los parámetros a y b para estas clinas y las clinas longitudinales, cabe pensar que los procesos que hayan afectado a su distribución geográfica hayan sido los mismos, fundamentalmente el flujo génico y la deriva genética.

Si se admite que los patrones de heterogeneidad genética en Europa han sido determinados por estas dos presiones evolutivas, puede establecerse una medida indirecta de la acción de la deriva como el número de alelos que se han visto afectados por procesos de muestreo poblacional,

como el efecto fundador o el efecto de cuello de botella. Así, un gran número de clinas latitudinales implicará un considerable efecto de la deriva genética en esa dirección, más importante que el efecto en relación con la longitud, donde tan sólo unos pocos alelos se han visto afectados. El proceso de poblamiento de Europa desde los refugios del Sur hacia el Centro y el Norte del continente, inmediatamente después del fin de la última glaciación, pudo haber determinado un efecto fundador tan importante como para dejar su huella en un gran número de alelos. El muestreo gamético asociado a este proceso podría haber creado unas diferencias importantes entre el Norte y el Sur de Europa, que con el paso del tiempo se han ido suavizando por la acción del flujo génico, dando lugar a una serie de gradientes en los que se verifica el modelo de aislamiento por la distancia. De hecho, la distribución de frecuencias del parámetro a , que como se ha dicho, equivale a F_{ST} , sigue una distribución normal, como cabría esperar si todas las clinas se hubiesen originado en un mismo proceso. En definitiva, los loci autosómicos analizados corroboran la hipótesis de Richards *et al.* (1996) y Torroni *et al.* (1998), de tal modo que la estructura genética de las poblaciones europeas vendría determinada en su mayor parte por la colonización de Europa desde el Sur hace unos 10.000 años.

Las clinas longitudinales, por su parte, podrían estar indicando el efecto de la difusión démica del Neolítico desde el Este de Europa, cuya ubicación es posterior en el tiempo y probablemente fue menos importante que el proceso anterior, como se deduce por el menor número de clinas detectado. Durante ese período se encontraba ya poblado todo el continente y por tanto el efecto de la deriva pudo tener una trascendencia menor.

Agradecimientos. Este trabajo ha sido financiado por el proyecto UPV 154.310-EA082/98 de la Universidad del País Vasco.

Bibliografía

- Ammerman, A. J., Cavalli-Sforza, L. L., 1984, *The Neolithic Transition and the Genetics of Population in Europe*. (Princeton, USA: Princeton University Press).
- Barbujani, G., Oden, N. L., Sokal, R. R., 1989, Detecting regions of abrupt change in maps of biological variables. *Syst. Zool.*, 38:376-389.
- Cavalli-Sforza, L. L., Menozzi, P., Piazza, A., 1994, *The History and Geography of Human Genes*. (Princeton, USA: Princeton University Press).
- Cavalli-Sforza, L. L., Minch, E., 1997, Paleolithic and Neolithic lineages in the European mitochondrial gene pool, *Am. J. Hum. Genet.*, 61:247-251.
- Charron, D., 1997, *HLA. Genetic Diversity of HLA Functional and Medical Implication*. (Paris: EDK).
- Chikhi, L., Destro-Bisol, G., Bertorelle, G., Pascali, V., Barbujani, G., 1998, Clines of nuclear DNA markers suggest a largely Neolithic ancestry of the European gene pool. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:9053-9058.
- Harpending, H., Jenkins, T., 1973, Genetic distance among southern African populations. En *Methods and Theories of Anthropological Genetics*, editado por M. H. Crawford y P. L. Workman (Albuquerque: University of New Mexico Press) pp. 177-199.
- Menozzi, P., Piazza, A., Cavalli-Sforza, L. L., 1978, Synthetic maps of human gene frequencies in Europeans. *Science*, 201:786-792.
- Mourant, A. E., Kopec, A. C., Domaniewska-Sobczak, K., 1976, *The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms*. Oxford Monographs on Medical Genetics. (Oxford, England: Oxford University Press).
- Otte, M., 1990, The northwestern European plain around 18,000 BP. En *The world at 18,000 BP*. Vol. 1, editado por O. Soffer y C. Gamble (London: Unwin Hyman) pp. 54-68.

- Piazza, A., Menozzi, P., Cavalli-Sforza, L. L., 1981, Synthetic gene frequency maps of man and selective effects of climate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78:2638-2642.
- Quintana-Murci, L., Semino, O., Minch, E., Passarimo, G., Brega, A., Santachiara-Benerecetti, A. S., 1999, Further characteristics of proto-European Y chromosomes, *European Journal of Human Genetics*, 7:603-608.
- Rendine, S., Piazza, A., Menozzi, P., Cavalli-Sforza, L. L., 1999, A problem with synthetic maps: Reply to Sokal *et al.* *Human Biology*, 71:15-25.
- Richards, M., Côté-Real, H., Forster, P., Macaulay, V., Wilkinson-Herbots, H., Demaine, A., Papiha, S., et al (1996) Paleolithic and Neolithic lineages in the European mitochondrial gene pool. *Am. J. Hum. Genet.*, 59:185-203.
- Roychoudhury, A. K., Nei, M., 1988, *Human Polymorphic Genes: World Distribution.* (Oxford, England: Oxford University Press).
- Semino, O., Passarino, G., Brega, A., Fellous, M., Santachiara-Benerecetti, A. S., 1996, A view of the Neolithic demic diffusion in Europe through two Y chromosome-specific markers. *Am. J. Hum. Genet.*, 59:964-968.
- Simoni, L., Calafell, F., Pettener, D., Bertranpetit, J., Barbujani, G., 2000, Geographic patterns of mtDNA diversity in Europe. *Am. J. Hum. Genet.*, 66:262-278.
- Sokal, R. R., Harding, R. M., Oden, N. L., 1989, Spatial patterns of human gene frequencies in Europe. *American Journal of Physical Anthropology*, 80:267-294.
- Sokal, R. R., Oden, N. L., 1978, Spatial autocorrelation in biology. 1. Methodology. *Biol. J. Linn. Soc.*, 10:199-228.
- Sokal, R. R., Oden, N. L., Thomson, B. A., 1999a, A problem with synthetic maps. *Human Biology*, 71:1-13.
- Sokal, R. R., Oden, N. L., Thomson, B. A., 1999b, Letter to the Editor. Problems with synthetic maps remain: Reply to Rendine *et al.* *Human Biology*, 71:447-453.
- Steinberg, A. G., Cook, C. E., 1981, *The Distribution of the Human Immunoglobulin Allotypes.* (Oxford, England: Oxford University Press).
- Tills, D., Kopec, A. C., Tills, R. E., 1983, *The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms: Supplement 1.* Oxford Monographs on Medical Genetics. (Oxford, England: Oxford University Press).
- Torroni, A., Bandelt, H., Dúrbano, L., Lahermo, P., Moral, P., Sellito, D., Rengo, C., Forster, P., Savontaus, M., Bonn -Tamir, B., Scozzari, R., 1998, mtDNA analysis reveals a major Late Paleolithic population expansion from Southwestern to Northeastern Europe. *Am. J. Hum. Genet.*, 62:1137-1152.
- Tsuji, K., Aizawa, M., Sasazuki, T., (Eds.) 1992, *HLA 1991.* (Oxford, England: Oxford University Press).