

DOI: 10.16359/j.cnki.cn11-1963/q.2018.0012

基于 DNA 分子的现代人起源研究 35 年回顾与展望

雷晓云¹, 袁德健², 张野¹, 黄石^{1*}

1. 中南大学生命科学学院医学遗传学研究中心, 长沙, 410078; 2. 柳州市妇幼保健院, 柳州, 545001

摘要: 1983 年, 有学者首次发表现代人线粒体 DNA 进化树, 认为现代人可能起源于亚洲。1987 年, 又有学者按照分子钟假说得到线粒体在 10-20 万年前出自非洲的推论。随后, 以分子钟为前提的 Y 染色体和常染色体 DNA 研究也支持了出非洲的结论, 该结论逐渐成为分子进化领域的主流理论。2010 年, 对尼安德特人常染色体基因组的研究指出其对现代人有遗传贡献, 这颠覆了人们先前关于现代人只来源于非洲, 其他大洲的当地古人被完全取代的认知。目前, 单地区起源说已经被修正为同化说。尽管学界对非洲人遗传多样性最高这一现象有共识, 但是对该现象的不同解读却可以得出两种迥然不同的结果, 现代人出亚洲说和出非洲说。大量研究证实基因组的大部分序列是有功能的, 并处在遗传变异水平的饱和态, 这质疑了中性理论以及由它推导的现代人出非洲说的合理性, 而中性理论的提出恰恰是用来解释并非普遍存在的分子钟的。近年来已经有研究者从新理论的角度解读遗传多样性的饱和态和线性态, 人们对现代人起源的认识将会进一步加深完善。

关键词: 现代人起源; 出自非洲; 多地区; 中性理论; 分子钟

中图法分类号: Q987; 文献标识码: A; 文章编号: 1000-3193(2018)02-0270-14

Review and prospect of the research of DNA-based modern human origins over the past 35 years

LEI Xiaoyun¹, YUAN Dejian², ZHANG Ye¹, HUANG Shi^{1*}

1. Central South University, Changsha, 410078, China; 2. Liuzhou Maternity and Child Healthcare Hospital, Liuzhou, 545001

收稿日期: 2018-03-07; 定稿日期: 2018-04-23

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (2011CB51001)、国家自然科学基金 (81171880)、湖南省“芙蓉学者奖励计划”项目和中南大学中央高校基本科研业务费专项资金资助。

作者简介: 雷晓云, 在读硕士, 研究方向: 进化与医学遗传学。E-mail: leixiaoyun@csu.edu.cn

通讯作者: 黄石, 教授, 研究方向: 进化与医学遗传学。E-mail: huangshi@sklmg.edu.cn

Citation: Lei XY, Yuan DJ, Zhang Y, et al. Review and prospect of the research of DNA-based modern human origins over the past 35 years[J]. Acta Anthropologica Sinica, 2018, 37(2): 270-283

Abstract: In 1983, the first mitochondrial DNA (mtDNA) phylogenetic tree of modern humans suggested that the origin of modern humans might be in Asia. In 1987, a different DNA tree was constructed based on the molecular clock hypothesis that suggested the origin of mtDNA in Africa some 200,000 years ago. Subsequent Y chromosome and autosomal studies also supported the Out-of-Africa model, which became the mainstream theory in molecular evolution. In 2010, the draft sequence of the Neandertal genome suggested that Neandertals might have contributed to the genome of present-day peoples. The Out-of-Africa model (also called recent single origin hypothesis or replacement hypothesis) has been revised as the assimilation model. Many researchers have now openly challenged the molecular clock and the neutral theory as more and more genome sequences have been found to be functional or under natural selection with variations being at the saturation phase, which has made the Out-of-Africa model much less certain than commonly believed. Some researchers have now established a new framework for understanding the saturation and linear phases of genetic diversity puzzle, which should lead to a more complete resolution of the human origins question.

Key words: Modern human origins; Out-of-Africa; Multiregional; Neutral theory; Molecular clock

人类的演化很多是因为基因突变导致的，因此，研究 DNA 分子在人群中的多态性以及不同人群间的遗传距离有助于揭示人类起源变化的过程。同时，利用古 DNA 技术或分子考古学能够从很小的古代遗骸碎片或地层残留物^[1]中提取 DNA，进而研究古人与现代人之间的遗传物质差异。DNA 位于常染色体、XY 染色体和线粒体中。其中，Y 染色体由父亲传给儿子，呈父系遗传方式；线粒体 DNA (Mitochondrial DNA, mtDNA) 在母亲和子女之间传递，为严格的母系遗传，多个 mtDNA 分子的序列相同，表现为单倍体。Y 染色体和 mtDNA 均较少发生重组，适合研究现代人的进化历程。探究 Y 染色体 DNA 的变化有助于揭示人群的父亲起源，研究 mtDNA 则可以洞悉人类的母系起源；此外，研究 X 和常染色体上的 DNA 也可以追溯人类起源。

1 早期基于 DNA 分子的现代人起源研究

上世纪 80 年代，探索现代人起源的 DNA 研究开始兴起，人们提出了现代人起源于非洲等假说。

1.1 第一个线粒体人类进化树

1983 年，Johnson 和 Wallace 等^[2]研究了包括高加索人、亚洲人 (Oriental) 和非洲人在内的 200 个样本，构建线粒体进化树，并得出两种迥然不同的现代人起源结果 (如图 1 所示)。他们提出了一种判断最古老人群的方法，事先并不假定各种族人群的进化速率

是否相同，而是首先假定，mtDNA 的最古老型或中心型的确定，应是基于高频率、存在多个不同种族，或存在其他灵长类动物中。结果发现，全部人群的 mtDNA 单倍型一共有 30 余种（参见图 1A 展示的部分单倍型），其中只有 1 型不仅在欧洲人中、而且在亚洲人和非洲人中也有分布，因此认为普遍存在的 1 型为祖先单倍型；此外，其在亚洲人中频率最高（亚洲人：69.6%；欧洲人：58%；非洲人：14.9%），这说明亚洲人是最古老的，进而可以得出现代人出亚洲的结论（图 1A）。

但他们也考虑了另外一种可能。若假定分子钟成立，也就是说若假定各种族人群的 mtDNA 进化速率相同，则所发现的非洲人的遗传多样性最高，就意味着非洲人经历的时间最长，是最古老的人群，进而可以得出现代人出非洲的结论（如图 1B 右侧箭头所示）。

虽然作者并未在摘要中提及现代人出非洲说或现代人出亚洲说的字眼，但在正文中作者明确认为分子钟可能不成立，因此，他们认为，线粒体进化树支持现代人出自亚洲。

1.2 现代人出非洲说首次被明确提出

1987 年，Cann 等^[3]也利用 mtDNA 研究现代人的起源。他们采集了 147 个样本，

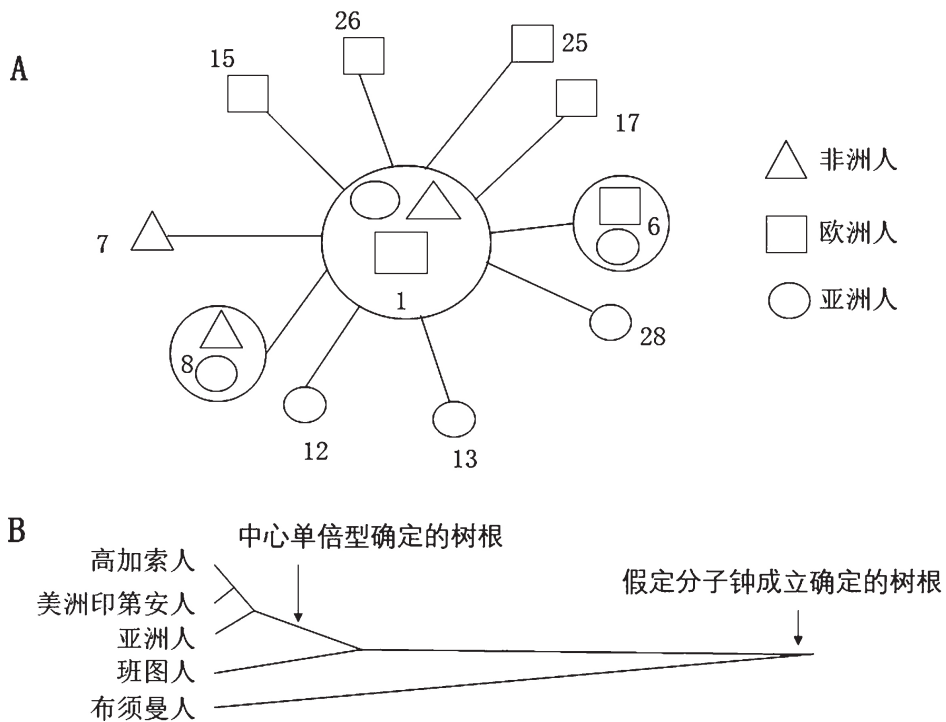


图 1 现代人线粒体进化树
Fig.1 Phylogeny of modern human mtDNA types

A. 线粒体单倍型的进化树，数字表示对应的单倍型，数字旁边的图形表示该单倍型的分布人群；只有 1、6 和 8 三种单倍型分布在多于两种人群中，因此可能属于中心单倍型，衍生出其他单倍型（修改自 Johnson 和 Wallace 等^[2]文章的图 6）。B. 两种不同进化树模型。箭头表示起源树根部的两个可能位置：一种是假定各种族进化速率相等（分子钟），得出出非洲说；一种是基于几个前提（最古老型应频率最高、存在多个种族，不同种族的突变率不同），则推导结果是出亚洲说（修改自 Johnson 和 Wallace 等^[2]文章的图 7）

包括 5 个种族人群：非洲人（用非裔美国人代表），亚洲人，高加索人（来自欧洲、北非和中东），澳大利亚和新几内亚（New Guinean）的土著居民。他们在假定各种族人的 mtDNA 进化速率相等（每百万年为 2~4%）的前提下，根据非洲人内部的遗传多样性（人群内部遗传距离）最高，得出现代人出非洲的结论。Cann 等认为亚洲地区的古人对现代人可能没有遗传贡献，而是被迁入亚洲的非洲古人完全取代了。由于现代人只起源自非洲，所以出非洲说也叫单地起源说。根据出非洲说，所有现代人的 mtDNA 都来自一个约 20 万年前的老祖母，她很可能是个非洲人。因此，出非洲说也被称为夏娃理论。令人不解的是，Cann 等没有给出任何理由来解释为何 1983 年 Johnson 等提出的线粒体出亚洲模型不如他们的出非洲模型更有道理。

1988 年，美国新闻周刊（Newsweek）杂志用封面文章报道夏娃出非洲说^[4]，引起了诸多关注和争议。

1.3 有关现代人出非洲说的争议

如前文所述，早在非洲夏娃说首次正式提出之前，Johnson 等^[2]就也曾在分子钟的前提下，推导出现代人出自非洲。如果不基于分子钟理论，而是利用最古老型假设，则可以得出现代人出自亚洲的结论。Cann 等^[3]在文章中也提到“Johnson 等的结果支持亚洲起源说”。此外，Wallace 在美国新闻周刊关于非洲夏娃说的报道^[4]中，明确表示自己已有数据支持现代人 mtDNA 起源自亚洲的华东和华南地区，只是也不排除非洲，看从哪个假定前提来说。他说：“如果我们从其它假定或前提出发，通过电脑运行我们的数据，我们可以得到出非洲推论。所以我不排除非洲。我只是说我们还不能决定是亚洲还是非洲。”

1989 年，Excoffier 等^[5]认为夏娃出非洲单倍体模型所用样本数较少（147 人），还有难以解释的地方，如 69 型和 116 型实际上只有一个位点的差异，但在进化树中，却分离得很远。作者另外综合分析了来自世界各地 10 个不同种族人群（约 700 人）的单倍型分布及频率，以分布频率最高的单倍型为祖先，在各个人种都有存在的 10 种单倍型中，绝大部分（9 种）在欧洲人种存在，而其他入种含有的数目较少，因此认为线粒体最先发源自欧洲人（假定多样性高的为祖先入种）。不同于 Johnson 等^[2]的摘要写法，他们在文章摘要里明确表达了出欧洲的含义。然而笔者仔细研究了文中数据后，发现这一结论可能是来自取样偏差，欧洲人样本数量大大高于其他人种（7 倍于黄种人）。而他们也发现了亚洲人中的单倍型距离祖先型最近，只有一到两个碱基变异，与线粒体出自亚洲人的观点一致。

常染色体和 X 染色体的研究通常也与出非洲说发生矛盾，因为计算出的人群分化时间大大早于线粒体得出的 20 万年，如常染色体得出 150 万年^[6,7]，X 染色体得出 49 万年^[8]等。Yu 等认为不同染色体得出不同结论时，不应有偏向个别结论而忽略其他^[8,9]；基因组中的单个位点只能反应人类进化历史的一个片段，分析不同的位点可能得出截然不同的进化树；因此，一些基于不同位点的结论是相互冲突的。只有在进行了足够数量的研究后，才能就现代人的进化历史逐渐达成共识。

除了分子生物学领域内部对夏娃出非洲说的异议，古人类学界对现代人起源也有不同的观点^[10]：Stringer 是最早提出非洲说的古人类学者^[11]，更多其他学者则提出多地区起源说^[11-13]。有古人类学家认为欧洲现代人可能来源于欧洲土著人和外来人群的混杂^[14]。

吴新智等^[9, 12, 15]根据中国境内多个早期和晚期智人化石,发现东亚地区的人类化石在时间及形态变化上均呈现一定的连续性,如铲形门齿在中国今天人和中国境内的原始古人中普遍存在(如元谋人、北京人等等),但在其他人种出现频率较低;另外,某些中国境内原始古人也有部分欧洲尼人的特征,如柳江人资阳人丽江人等有枕骨凸起,马坝人有圆形眼眶等,因此认为东亚地区现代人的基因主要来自当地古人,外来人群的基因有部分贡献,但并非如夏娃出非洲说所认为的非洲人来到亚洲后,完全取代了当地人。

此外,出非洲说认为现代人的共同祖先在距今 5-6 万年从非洲分散到欧亚大陆,取代了当地古人。但是,近年来在非洲之外的以色列和阿拉伯地区发现了 9-19 万年的现代人化石^[16, 17],这些人来自非洲还是亚洲目前不能肯定。在中国道县和毕节发现了 9-14 万年前的现代人化石^[18, 19]。这些证据都使得出非洲说分子模型难以成立。

2 20 世纪 90 年代后,出非洲说逐渐成为分子进化领域的主流理论

该时期,出非洲说的含义是“现代人只起源于非洲,完全取代其他地区古人”。

2.1 非洲人遗传多样性最高的现象多次得到验证

早在 80 年代后期,有研究者用 mtDNA 分析各大陆人群内部遗传多样性时,发现非洲人的遗传多样性最高。随后,不仅更多样本的 mtDNA 研究验证了该现象,常染色体 DNA 或 Y 染色体的分析也发现了同一现象。

1990 年, Satoshi 等^[20]研究来自欧洲、亚洲、非洲的 95 个样本的 mtDNA,发现非洲人的遗传多样性远高于亚洲人或欧洲人,单倍型进化树表示现代非洲人是最早的分支,这与夏娃出非洲说模型文章^[3]的结果一致。

1991 年, Wilson 等^[21]研究来自世界各地的 189 个样本(其中 121 人来自非洲)。首先以两个观点作为前提:一、中性理论所认为的突变没有功能或不受到自然选择,二、分子钟所认为的突变在人群中以稳定的速率积累。其次,根据简约法、最少突变原则和外组法(outgroup method),参考非洲猿(African ape)序列来构建 mtDNA 单倍型进化树。该进化树有两个主要分支,一个只由非洲人组成,一个由各大陆人群组成。该结果与夏娃出非洲说一致。同时期, Merriwether 等^[22]采用类似方法研究更大样本量的人群(来自不同地区共 3065 人),发现各种族人群中,也是非洲人的遗传多样性最高,

1994 年, Bowcock 等^[23]利用核基因组上的微卫星重复序列的多态性,研究各大洲人群间的进化关系,发现非洲人的遗传多样性最高,认为这说明现代人出自非洲。1996 年, Tishkoff 等^[24]研究 12 号染色体上的端串联重复多态与 CD4 位置上的 Alu 元件多态,分析非洲、欧洲、亚洲等其他地区人群的差异,再次发现非洲人的遗传多样性最高。1997 年, Hammer 等^[25]分析来自 60 个全球不同地区、种族共 1500 人的 Y 染色体,研究 YAP 序列的多态情况及邻近的点突变,再次发现非洲人的内部遗传多样性最高;主张出非洲说的学者将该现象解读为:一小群非洲人离开非洲,迁徙到欧亚大陆,繁衍生息,是现代欧亚人的祖先;欧亚大陆曾经历人口瓶颈,这导致遗传多样性低于未出现人口瓶颈的非洲人。Hammer 等写道:“虽然这个解读简单明了,但真实情况可能更为复杂。比如,

除了时间因素，基因交流也可以显著增加遗传多样性水平”。

2.2 现代人 Y 染色体可能为单地区非洲起源

Robert 等^[26]研究来自不同地区的 38 个样本的 Y 染色体，比较锌指蛋白 (ZFY) 对应基因序列中一个长度为 729 碱基对的内含子序列的差异。发现样本之间没有差异，也就是说，全部样本的内含子序列是相同的。由于大猩猩、猩猩、黑猩猩在该内含子序列上有突变，说明它并没有受到强烈的自然选择作用。因此，各地现代人样本之间序列完全相同，极有可能是因为他们起源自共同的祖先。由于 Y 染色体只在男性中传递，因此，现代各种族男性的 Y 染色体可能都来自一个共同的老祖父，这与夏娃出非洲说所认为的现代人单地区起源一致^[27]。最新计算的 Y 染色体共祖时间为 33.8 万年，与线粒体时间不一致^[28]。Hammer^[29]认为 Y 染色体 Alu 单倍型 (YAP) 区域的变异不影响个体的繁殖能力 (对该性状而言是中性的)，各人群的 YAP 单倍型和频率不受到自然选择作用，研究来自 8 个非洲人、2 个澳大利亚人、3 个日本人、2 个欧洲人和 4 头黑猩猩的 YAP 单倍型。根据进化树中 YAP 单倍型的分布，认为 YAP 起源自非洲，再迁移到欧洲和亚洲。

2.3 欧洲地区的尼安德特人 mtDNA 研究揭示欧洲人只起源自非洲

现代人的起源是个复杂的过程，除了研究各种族人群的遗传多样性，判断祖先人群，还可以研究原本生活在欧洲、亚洲等地的古人是否对现代人有贡献，从而推断现代人的起源。约 3~30 万年前，在欧洲和亚洲西部地区，生活着一群古人，称为尼安德特人 (简称尼人)。目前生活在欧洲的现代人的起源有三种可能，一来自当地古人——尼人，二是起源于外来的非洲人，三是两者的混血。

90 年代中期，Krings 等^[30]纳入 1 个尼人，59 个黑猩猩和 2051 个来自欧亚洲等地的各种族现代人，比较他们在一个由 ~300 个碱基对 (base pair, bp) 组成的 mtDNA 高可变区 (HERVI) 的差异，发现现代人之间的平均遗传距离为 8 ± 3 bp (范围：1~24bp)，而现代人与尼人之间则为 25.6 ± 2.2 bp (范围：20~34bp)，人与黑猩猩之间相差 55 ± 3.0 bp (范围：46~67bp)。也就是说，尼人与现代人的平均距离是现代人体内平均距离的三倍，是现代人与黑猩猩之间的一半。此外，尽管尼人与现代欧洲人生活在同一地区，但是尼人与现代欧洲人的遗传距离并未短于其与其他地区的人群，如非洲人。因此，作者认为，尼人是现代各种族人之外的人群，尼人对欧洲现代人的遗传贡献很少甚至没有。因此排除了一和三两种可能，认为欧洲现代人只起源自非洲人。但是，这一无杂交结论被后来 2010 年的尼人测序研究推翻^[31]。因此，可以推测，这一研究所遵行的推理逻辑应该有大问题，否则不会推出一个后来被证明是错误的结论。

笔者以为，这些线粒体研究并不能排除常染色体的交流。尼人与欧亚非人的遗传距离同样近，这是快变功能序列所展示的遗传等距离现象^[32]，并不能说明尼人是欧亚非以外的人，也不能说明尼人与欧亚非人有生殖隔离。因为，这种快变序列也显示非洲与其他大洲人的距离同样近，这也是遗传等距离现象，而非洲人当然与欧亚非人一样是现代人，这也就证明遗传等距离现象可以在种内存在。因此，只凭尼人与欧亚非人的快变序列的等遗传距离，不能判断尼人是与欧亚非人不同的物种。

随后，Krings 等^[33]又研究黑猩猩属内不同亚种间 HERVI 片段的差异，发现中部黑

猩猩与东部黑猩猩、西部黑猩猩之间的遗传距离分别为 $19.7 \pm 2.9\text{bp}$ 、 $36.2 \pm 6.1\text{bp}$ ，而东西部黑猩猩之间的遗传距离为 $33.0 \pm 4.5\text{bp}$ 。而尼人与现代人之间的遗传距离是 $25.6 \pm 2.2\text{bp}$ ，虽然大于一对黑猩猩亚种间的距离，但是低于两对黑猩猩亚种间的距离。可作者还是认为，尼人与现代人属于物种间差异，尼人对欧洲人没有基因贡献。显然这一结论有主观之嫌。

2.4 亚洲地区的 Y 染色体研究支持亚洲人只起源于非洲

尽管基于考古证据和形态学特征的部分研究认为东亚地区的现代人主要起源于当地古人^[15]，但 90 年代末，一系列基于 DNA 的分子进化研究则认为，一批现代人走出非洲，迁徙到亚洲，繁衍生息，完全取代了当地的古人，后者对现代亚洲人没有基因贡献^[34, 35]。

2001 年，柯越海等^[36]收集了来自南亚、大洋洲、东亚、西伯利亚和中亚地区的 163 种人群共 1,2127 个男性样本，分析 Y 染色体上的三个多态标志物 YAP（是否有该单倍型），M89（C 碱基突变为 T 碱基）和 M130（C 碱基突变为 T 碱基，也称为 RPS4Y）。所有样本都至少携带了 YAP+、M89T 和 M130T 这三种单倍型的一种，而且这三种单倍型都为 M168T 的分支，也就是说，所有样本都是 M168T 单倍型的分支。此外，M168T 于 4.4 万年（95% 置信区间：3.5~8.9 万年）前起源于非洲^[37]。因此，他们认为现代东亚人的祖先是非洲人，而且，走出非洲的人来到东亚后，完全取代了早期的当地人，东亚地区的古人对现代东亚人的基因没有贡献。尽管其他一些文章也得出类似结论^[34, 35, 38]，但笔者以为，这一结论在分析方法上有前提不确定或是错误的问题，如把基因组假定为含有无限多的变异位点，突变都是中性，可以分为新生型和祖先型，无重复突变等。若突变不是中性并有重复突变（如在饱和态时），就无法区分新生型与祖先型，则 M168T 可能是欧亚人生理特征使然，而 M168G 有可能是亚洲现代人进入非洲与非洲古人杂交后所发生的非洲人特异的变异。

还有，目前出非洲的 Y 和线粒体进化树连自洽或自圆其说这一最基本的建模必须满足的条件都不能达到，建树的前提假定是没有重复突变或没有同一个位点在不同单倍型都发生同样突变，但画出来的树却不得不容纳大量的这类重复突变位点，特别是接近树根部某些非洲单倍型（如 Y 树里面的 A、BT、CT、等等，至少有 300 多个突变与该树矛盾，例如有大量新生型突变支持 BT，但也有大量新生型突变支持 AB）^[39]，显示这些单倍型的划分与树的前提条件矛盾，可能存在严重与现实不合的问题。

2.5 Y 染色体出非洲说的争议——亚洲人对非洲人有基因贡献

虽然学术界普遍认为 Y 染色体只起源于非洲，其他地区的古人没有基因贡献，也就是说，各大陆之间未发生基因交流，但是，这一观点并非没有争议。某些数据提示 YAP 单倍型可能首先出现在亚洲，再传入非洲。1997 年，Altheide 等^[40]研究 502 个非洲人、399 个亚洲人和 384 个欧洲人 Y 染色体上的 YAP 和 4064 位置上的多态位点（SRY4064），该区域分为 1G、2G、3G、3A、4A 和 5A 共 6 种。YAP+ 分支由 3G、3A、4A 和 5A 组成，其中，3G 最早出现，表明 3G 可能为祖先单倍型，随后出现了 3A、4A 和 5A。由于 3G 只出现在亚洲人中，他们提出 YAP+ 可能起源于东亚，再传入非洲。

3 尼人对现代人有少量的基因贡献，使得出自非洲的“完全替代说”修正为“同化说”

分子生物学在不断发展，从 2010 年开始对于尼人核基因组的研究^[31,41]表明，现代人有一部分尼安德特人的基因，使得出非洲说从原先的完全替代说^[36,42]，受到挑战，修正为目前的同化说，认为非洲人是现代人基因的主要贡献者，原本世界各地的人贡献了少部分基因。

3.1 欧洲地区尼人核基因组的新分析揭示尼人和丹人对欧亚大陆人群有少量遗传贡献

尽管人们早在 1856 年就发现了尼人的化石，但是由于年代久远导致化石中 DNA 片段发生降解、微生物 DNA 的污染和测序技术等限制，尼人的分析多集中在 mtDNA^[31,43,44]。随着 DNA 测序技术、分析方法的进步，使分析尼人的核基因组成为可能。

2010 年，Green 等^[31]利用发掘于克罗地亚的 Vindija 洞穴的 3 个尼人化石（Vi33.16、Vi33.25 和 Vi33.26），首次绘制了尼人的全基因组草图，发现尼人与欧亚大陆的人群共享的遗传变异的数量，多于尼人与生活在非洲撒哈拉地区的现代人所共享的遗传变异的数量，认为尼人对欧亚大陆的人群有遗传贡献，也就是说，与非洲人相比，尼人更靠近欧亚大陆的人群。欧亚大陆人群的基因组中 ~1-4% 起源自尼人。这颠覆了人们先前根据 mtDNA 研究得出的关于欧洲人起源的主流观点——非洲人进入欧洲后，将尼人完全取代，两者不存在基因交流。

付巧妹等^[45]纳入更多现代欧洲人样本样本，具体包括欧洲地区早期的现代人等，将他们的基因组与尼人基因组比较，发现当今的欧洲人的基因组中有 ~2% 来源于尼人。但是有其他研究者认为，基因组中可能有更大比例的序列起源自尼人，比如 3.4-7.3%^[46]。另外古 DNA 研究还发现了丹尼索瓦人对某些东南亚岛民有遗传贡献^[47,48]。

2014 年，Vernot 等^[41]分析 379 个欧洲人和 286 个东亚人，认为既然每个人的基因组的 ~2% 都来自尼人，由于每个人所携带的片段有差异，把这些片段拼接在一起，并与尼人的参考基因组比较，可以得出大约 20% 的尼人基因组遗传下来。

笔者认为，今天人中有尼人的少量混血的结论是来自一个有争议的方法。为何没有发现非洲人有尼人混血？为何在现代人中没有发现尼人的线粒体和 Y 染色体的序列？有文章^[39]认为，混血结论有可能来自分析方法的前提假定有错误，如黑猩猩与非洲人实际上共享了较多的遗传变异，但却被假定为与所有人种有类似的遗传差异。还有文章^[49]认为，不同人种的突变速度不同，但却被假定为相同，所谓混血的数据可以有完全不同的解读。笔者以为，尼人与现代人的混血几乎是肯定的（特别是在多地区说的框架内以及考虑到混血的化石证据），但目前的分析方法没有准确地反映这一情况。

为什么那么多学者原先一致同意“完全”替代，而现在又能接受非洲是主要贡献者？应该注意，这期间只有数据的增多，但推理假定和方法并没有改变。既然相同方法过去曾推出错误结论，人们显然没有理由相信目前由同样方法推出的结论就是对的。笔者以为，业内必须反思这一而再再而三地不断修改过去结论的深层原因到底是什么？

4 多地区起源说与线粒体和 Y 染色体的单地起源说在共祖时间上并无根本矛盾

如上文所示，出非洲说的线粒体和 Y 染色体的共祖时间大大小于常染色体或 X 染色体得出的共祖时间，而常染色体的共祖时间又是接近多地区起源说的时间范畴。显然，多地区起源说或化石资料与常染色体推出的人类出非洲在时间上无大矛盾，只是与线粒体和 Y 染色体推出的出非洲时间有矛盾。这就引来一个关键问题，如何化解常染色体以及多地区起源说与线粒体或 Y 染色体在共祖时间上的矛盾？

尼人的混血现象为解答这一问题提供了有效思路。上文提到的尼人混血都是指的常染色体，而线粒体和 Y 染色体的分析^[50, 51]都显示今天人中找不到尼人的线粒体和 Y 染色体的序列。有研究认为这一现象说明线粒体和 Y 染色体有取代现象，带有尼人线粒体和 Y 染色体的混血个体可能会被淘汰，现代的线粒体和 Y 染色体可能有竞争优势^[39]。可以进一步推论，线粒体和 Y 染色体的取代可能在人类进化过程中发生过不止一次，而常染色体因为重组的原因，不会发生完全取代的现象。这样一来，多地区起源说就与线粒体或 Y 染色体的单地起源说无根本矛盾，只要把多地区说修正为特指常染色体即可。由于性状主要是由常染色体决定，人群性状在百万年前就开始的分化，完全可以主要由常染色体的分化来介导。现代的 Y 染色体或线粒体从某单地如亚洲（或非洲）扩散到各地区时，迁徙者的常染色体会逐渐通过杂交被当地人的常染色体稀释，导致各个地区人群的常染色体和性状能基本维持各个地区原有的状态。人类的现代特征的关键性进步可能出自 Y 和线粒体的进步，这至少是符合常理预判，因为 Y 染色体和线粒体有不能重组的区域，因此若某些关键现代性状由这些不重组区域介导，就不会被重组破坏。同时 Y 染色体和线粒体与常染色体有共进化或协同进化现象，因而会带来常染色体编码的性状的一同进化到现代特征。

5 现代人出非洲说理论内部的问题

上文显示，出非洲说的基本逻辑推理是，如果分子钟成立，则遗传多样性最高的非洲人就是现代人的祖先。如果分子钟不成立，则出亚洲说成立（至少是线粒体）。那么分子钟是真实的自然存在吗？

5.1 出非洲说模型的前提——分子钟的提出

1962 年，Zuckermandl 和 Pauling 首次比较人类的血红蛋白不同单链之间、人类与大猩猩血红蛋白链之间的氨基酸差异，除以各自对应的分离时间，发现进化速率几乎相等^[52, 53]。Zuckermandl 和 Pauling 首次非正式提出分子钟的概念——不同物种同一蛋白质的进化速率相等而且恒定，但是不同蛋白质的进化速率有差异，如血红蛋白的进化速率高于细胞色素 c^[52]。

1963 年，Margoliash^[54]同时对人等 7 个物种的细胞色素 C 序列进行两两比较，发现各个高等物种与某一低等物种的遗传距离皆相等，这就是遗传等距离现象。该现象也可以描述为，任一简单物种与所有比它高级的多个物种的遗传距离大致相同，都等于简单物种

的最大种内距离。由于各个高等物种与该低等物种的分离时间相等，因此也可以计算得到不同物种同一蛋白质的进化速率相等，Margoliash 首次明确表述了分子钟假说。

以上两种情形得出分子钟结论的过程都利用公式 $v=d/2t$ 推导， v 表示进化速率， d 表示遗传距离， t 表示物种的分离时间。该公式的含义是遗传距离与时间成正比，但这是可质疑的，因为该公式并未事先论证过，有几个隐含的值得质疑的不确定假定，如把观测到的遗传距离想当然假定为是非饱和距离^[32]。近年来的大量数据分析显示，分子钟实际上是对遗传等距离现象的误解，是把遗传距离的上限饱和态误读为是非饱和态或线性态^[32]。目前业内已有共识，自然界不存在普遍的分子钟（universal molecular clock），但存在局部的有限的分子钟，如当遗传距离的积累还在线性阶段时。

5.2 中性理论的提出是为了解释分子钟

如果分子钟是自然现象，那么它背后的道理是什么？1968 年，木村资生 Kimura^[55] 基于分子钟假说，计算出在一条由 100 个氨基酸组成的多肽链上每 28×10^6 发生一个氨基酸的替换，进而对整个基因组来说，在一个人群中，大约每 1.8 年发生一次碱基替换。因此，木村认为 DNA 的碱基替代率（突变速度）过高，所以大部分突变必然是中性的或接近中性的。也就是说，大部分突变不会对表型产生影响，无益亦无害，不影响生物对环境的适应能力，也就不受自然选择。中性理论还衍生出无限多可变位点模型，认为既然大部分 DNA 分子上发生的碱基替换都是中性的，也就可以遗传给子代，突变随着时间增长无限积累，不会有重复突变，因此可以区分祖先型和新生型突变^[56, 57]。也就是说，物种的遗传多样性随时间增加而增加，没有上限饱和态。中性理论的提出是用来解释分子钟的，但是长期以来一直是个假定或假说，缺乏独立的实验证据。

相反，随着基因组科学的深入发展，证伪中性理论的实验证据越来越多不断涌现。基因组大部分由不编码蛋白质的序列组成，一度被认为是无功能的“垃圾序列”，这些区域发生的突变也被认为是中性的；可近年来，越来越多证据表明大量非编码序列可以发挥调节功能^[58-71]。染色体着丝粒附近的重复序列也属于非编码区，在将全部染色体组装在细胞核内的过程是必需的^[72]；非编码 RNA 可通过形成小 RNA（microRNA, miRNA）在翻译后水平，调控多个基因的表达来发挥作用，如，miR-29 家族与 DNA 甲基转移酶作用，在肺癌细胞系中表达时，可抑制肿瘤的发生^[73]。有数位业内著名教授公开发文称，中性理论和分子钟作为解释自然的一个理论已经失败了，它已经死了，它的持续存在反映的是目前还没有被广泛接受的更好理论，和它作为一种工具的价值^[74, 75]。笔者以为，在中性理论仅仅是一个未被证实的具有巨大争议的假说的情况下，在遗传多样性还是长期未解之谜的状态下^[76]，就把由之推出的出非洲说当成是一个确定事实，是不够客观和欠妥当的。

5.3 出非洲模型研究以分子钟和中性理论作为前提条件，解读遗传多样性

各种族中，整个核基因组水平，或 Y 染色体，或整个线粒体基因组水平，非洲人的遗传多样性均最高，这是客观现象，多次得到验证，学界亦有共识，这也是出非洲模型倡导者的主要证据之一^[77]。但是遗传多样性最高是否意味着人群最古老？按照分子钟和中性理论，遗传多样性主要由时间决定，说明遗传多样性最高的人群，最为古老。可如果基因组的遗传多样性的决定因素在某些情况下不是时间，例如在饱和态，就无法根据遗传多样性的高低来判断古老与否了。

有研究者认为中性理论和分子钟只适合基因组的少部分位点，而大部分突变对机体是有害的，会受到自然选择，它们对遗传距离的贡献并不与时间成正比，而是受到物种的复杂程度和容错上限范围的限制^[39, 57, 78]。具体地，同一物种不同亚群的遗传多样性在饱和态时，主要由该亚群的容错上限范围决定。某一亚群的容错上限范围指的是携带有害突变的多少。如，非洲人群携带的蛋白质断裂性有害变异高于亚洲人和欧洲人^[39, 79]，这说明非洲人的容错上限范围高于亚洲人和欧洲人。因此，非洲人的遗传多样性最高，可能反映的是大部分序列的变异饱和态，是由于非洲人的容错上限范围最宽，并非经历时间最长。如在同一时间段里，在 100bp 范围内，非洲人发生了 10 个突变，可以保留 8 个，遗传多样性是 0.08；但是欧洲人由于容错范围窄，只能保留 5 个，遗传多样性是 0.05。因此，对遗传多样性进行解读时，一定要首先判断是否是饱和态的问题。出非洲说的问题是把观察到的遗传多样性水平想当然地当成非饱和态。而近年来的一系列研究都证实了目前的群体的遗传变异是处在了饱和态^[39, 57, 78]，比正常群体高的遗传变异只会见于患有复杂常见疾病的群体中^[58-71]。

6 现代人起源研究的展望

本文主要回顾了利用线粒体、Y 染色体、以及常染色体基因组分析人类起源的研究，发现早在 80 年代，出非洲说就不是学界内唯一的现代人起源学说。对于遗传多样性水平，可以有两种不同解读，非饱和态（线性态）和饱和态。前者认为分子钟成立而得到出非洲结论，后者认为分子钟不成立而得到出亚洲结论^[2, 39]。随着人们对出非洲说的前提——分子钟和中性理论的片面性的深入理解^[32]，遗传等距离现象和遗传多样性的秘密也同时被揭开^[32]，遗传多样性的饱和态被大量研究发现是自然界的普遍存在，未来的分子人类学研究必须区分饱和态和非饱和态。由于大部分序列的变异是处在饱和态，因此只有少数序列能符合非饱和态的标准，能符合中性理论的要求，能够用来进行分子进化树的构建。在饱和态时，重复突变会非常普遍，因此今天人与同一地区的古人会发生序列的大量替换，以适应不同时间段的环境与生理差异，若把饱和态的序列当成非饱和态进行分析，就会得出荒谬的取代结论，认为今天人与同一地区的古人在遗传上是不连续的，例如欧洲古 DNA 分析发现的所谓人群取代是常态的惊人结论，还有田园洞人古 DNA 研究显示该古人带有中国人常见线粒体 B，但常染色体分析却没能对中国人在 4 万年前的祖先是是什么人的问题得出定论^[80]。

笔者以为，出非洲说的结论是在假定分子钟和中性理论成立的前提下推导而来，但是这一前提早已经被大量研究证伪，取代它的新理论也在 10 年前出现，因此出非洲说是不可能成立的，它自从提出后多次不断地被修改，不断地被新数据证伪而不是被证明就是它错误的明证。相反，多地区起源附带杂交学说自提出后就很少有修改的必要，几乎每个挑战出非洲说的新数据都可以说是支持了多地区说。

近年来有关遗传多样性饱和态的新理论和新方法将会对未来的人类进化和文明史的研究，特别是古 DNA 的研究，具有普遍现实意义，在未来的古 DNA 研究中，特别是针对中国境内的古人，旧方法几乎可以肯定会继续得出与考古发现、传统文化和历史文献记载相违背的群体取代结论，而新方法则有可能会得出一系列与考古结果和历史文献等大背

景一致的结果, 并同时修正目前的大部分古 DNA 研究结论。人类多地区起源说和现代人线粒体出自亚洲的结论, 可能会进一步得到常染色体和 Y 染色体的分子分析的支持^[39], 人类进化历史的微观与宏观统一的清晰图像将不会太久远了。分子与考古各自独立研究结论的互相佐证, 理应是判断人类进化历史研究结论的可靠客观标准。

致谢: 衷心感谢审稿人对文章初稿提出的大量宝贵意见。谨以此文恭祝吴新智院士 90 华诞。

参考文献

- [1] 关莹, 高星. 旧石器时代残留物分析: 回顾与展望 [J]. 人类学学报, 2009, 28(4): 418-429
- [2] Johnson MJ, Wallace DC, Ferris SD, et al. Radiation of human mitochondria DNA types analyzed by restriction endonuclease cleavage patterns [J]. *Journal of molecular evolution*, 1983, 19(3-4): 255-271
- [3] Cann RL, Stoneking M, Wilson AC. Mitochondrial DNA and human evolution [J]. *Nature*, 1987, 325(6099): 31-36
- [4] Tierney J, Wright L, Springen K. The search for Adam and Eve [J]. *Newsweek*, 1988, 111(2): 46-52
- [5] Excoffier L, Langaney A. Origin and differentiation of human mitochondrial DNA [J]. *American journal of human genetics*, 1989, 44(1): 73-85
- [6] Zhao Z, Jin L, Fu YX, et al. Worldwide DNA sequence variation in a 10-kilobase noncoding region on human chromosome 22 [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, 97(21): 11354-11358
- [7] Blum MG, Jakobsson M. Deep divergences of human gene trees and models of human origins [J]. *Molecular Biology & Evolution*, 2011, 28(2): 889-898
- [8] Yu N, Fu YX, Li WH. DNA polymorphism in a worldwide sample of human X chromosomes [J]. *Molecular biology and evolution*, 2002, 19(12): 2131-2141
- [9] 吴新智. 现代人只起源于非洲, 抑或起源于多地区 [J]. *科学: 上海*, 2006, 58(5): 32-36
- [10] 吴汝康. 现代人起源问题的新争论 [J]. *人类学学报*, 1989, 8(2): 182-185
- [11] Stringer CB, Andrews P. Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans [J]. *Science (New York, NY)*, 1988, 239(4845): 1263-1268
- [12] Smith FH, Ahern JCM. *The origins of modern humans. Introduction: thoughts on modern human origins: from 1984 to 2012* [M]. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2013
- [13] Wolpoff MH, Wu XZ, Thorne AG. Modern homo sapiens origins: a general theory of hominid evolution involving the fossil evidence from east Asia. In: Smith FH, Spencer F (eds). *The origins of modern humans: a world survey of the fossil evidence* [M]. New York, 1984
- [14] 吴汝康. 尼安德特人的新形象及其演化问题 [J]. *人类学学报*, 1983, 2(1): 95-99
- [15] 吴新智. 从中国晚期智人颅牙特征看中国现代人起源 [J]. *人类学学报*, 1998, 17(4): 276-282
- [16] Hershkovitz I, Weber GW, Quam R, et al. The earliest modern humans outside Africa [J]. *Science (New York, NY)*, 2018, 359(6374): 456-459
- [17] Groucutt HS, Grun R, Zalmout IaS, et al. Homo sapiens in Arabia by 85,000 years ago [J]. *Nature ecology & evolution*, 2018
- [18] Liu W, Martinon-Torres M, Cai YJ, et al. The earliest unequivocally modern humans in southern China [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 696-699
- [19] 赵凌霞, 张立召, 杜抱朴, et al. 贵州毕节发现古人类化石与哺乳动物群 [J]. *人类学学报*, 2016, 35(1): 24-35
- [20] Horai S, Hayasaka K. Intraspecific nucleotide sequence differences in the major noncoding region of human mitochondrial DNA [J]. *American journal of human genetics*, 1990, 46(4): 828-842
- [21] Vigilant L, Stoneking M, Harpending H, et al. African populations and the evolution of human mitochondrial DNA [J]. *Science (New York, NY)*, 1991, 253(5027): 1503-1507
- [22] Merriwether DA, Clark AG, Ballinger SW, et al. The structure of human mitochondrial DNA variation [J]. *Journal of molecular evolution*, 1991, 33(6): 543-555
- [23] Bowcock AM, Ruiz-Linares A, Tomfohrde J, et al. High resolution of human evolutionary trees with polymorphic microsatellites [J].

- Nature, 1994, 368(6470): 455-457
- [24] Tishkoff SA, Dietzsch E, Speed W, et al. Global patterns of linkage disequilibrium at the CD4 locus and modern human origins [J]. Science (New York, NY), 1996, 271(5254): 1380-1387
- [25] Hammer MF, Spurdle AB, Karafet T, et al. The geographic distribution of human Y chromosome variation [J]. Genetics, 1997, 145(3): 787-805
- [26] Dorit RL, Akashi H, Gilbert W. Absence of polymorphism at the ZFY locus on the human Y chromosome [J]. Science (New York, NY), 1995, 268(5214): 1183-1185
- [27] Brookfield JF. Human evolution. Y-chromosome clues to human ancestry [J]. Current biology : CB, 1995, 5(10): 1114-1115
- [28] Mendez FL, Krahn T, Schrack B, et al. An African American paternal lineage adds an extremely ancient root to the human Y chromosome phylogenetic tree [J]. American journal of human genetics, 2013, 92(3): 454-459
- [29] Hammer MF. A recent common ancestry for human Y chromosomes [J]. Nature, 1995, 378(6555): 376-378
- [30] Krings M, Stone A, Schmitz RW, et al. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans [J]. Cell, 1997, 90(1): 19-30
- [31] Green RE, Krause J, Briggs AW, et al. A draft sequence of the Neandertal genome [J]. Science (New York, NY), 2010, 328(5979): 710-722
- [32] 胡涛波, 龙孟平, 袁德健, et al. 遗传等距离现象: 分子钟和中性理论的误读及其近半世纪后的重新解谜 [J]. 中国科学: 生命科学, 2013, 43(4): 275-282
- [33] Krings M, Geisert H, Schmitz RW, et al. DNA sequence of the mitochondrial hypervariable region II from the Neandertal type specimen [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1999, 96(10): 5581
- [34] Chu JY, Huang W, Kuang SQ, et al. Genetic relationship of populations in China [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998, 95(20): 11763-11768
- [35] Su B, Xiao J, Underhill P, et al. Y-Chromosome evidence for a northward migration of modern humans into Eastern Asia during the last Ice Age [J]. American journal of human genetics, 1999, 65(6): 1718-1724
- [36] Ke Y, Su B, Song X, et al. African origin of modern humans in East Asia: a tale of 12,000 Y chromosomes [J]. Science (New York, NY), 2001, 292(5519): 1151-1153
- [37] Underhill PA, Shen P, Lin AA, et al. Y chromosome sequence variation and the history of human populations [J]. Nature genetics, 2000, 26(3): 358-361
- [38] 柯越海, 宿兵, 肖君华, et al. Y 染色体单倍型在中国汉族人群中的多态性分布与中国人群的起源及迁移 [J]. 中国科学: 生命科学, 2000, 43(6): 614-620
- [39] Yuan DJ, Lei XY, Gui YY, et al. Modern human origins: multiregional evolution of autosomes and East Asia origin of Y and mtDNA. bioRxiv, 2017, 101410 (<http://www.biorxiv.org/content/early/2017/01/18/101410.article-info>)
- [40] Altheide TK, Hammer MF. Evidence for a possible Asian origin of YAP+ Y chromosomes [J]. American journal of human genetics, 1997, 61(2): 462-466
- [41] Vernot B, Akey JM. Resurrecting surviving Neandertal lineages from modern human genomes [J]. Science (New York, NY), 2014, 343(6174): 1017-1021
- [42] 吴新智, 徐欣. 从中国和西亚旧石器及道县人牙化石看中国现代人起源 [J]. 人类学学报, 2016, 35(1): 1-13
- [43] 秘彩莉, 郭光艳, 张晓, et al. 尼安德特人基因组学研究进展 [J]. 遗传, 2012, 34(6): 659-665
- [44] Plagnol V, Wall JD. Possible ancestral structure in human populations [J]. PLoS genetics, 2006, 2(7): e105
- [45] Fu Q, Posth C, Hajdinjak M, et al. The genetic history of Ice Age Europe [J]. Nature, 2016, 534(7606): 200-205
- [46] Lohse K, Frantz LA. Neandertal admixture in Eurasia confirmed by maximum-likelihood analysis of three genomes [J]. Genetics, 2014, 196(4): 1241-1251
- [47] Meyer M, Kircher M, Gansauge MT, et al. A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual [J]. Science (New York, NY), 2012, 338(6104): 222-226
- [48] Reich D, Patterson N, Kircher M, et al. Denisova admixture and the first modern human dispersals into Southeast Asia and Oceania [J]. American journal of human genetics, 2011, 89(4): 516-528
- [49] Amos W. Testing an alternative explanation for relatively greater base-sharing between Neanderthals and non-African humans. bioRxiv, 2017, 133306 (<https://www.biorxiv.org/content/early/2017/05/03/133306>)
- [50] Mendez FL, Poznik GD, Castellano S, et al. The Divergence of Neandertal and Modern Human Y Chromosomes [J]. American journal of human genetics, 2016, 98(4): 728-734
- [51] Hajdinjak M, Fu Q, Hübner A, et al. Reconstructing the genetic history of late Neanderthals [J]. Nature, 2018, 555(7698): 652

- [52] Bromham L, Penny D. The modern molecular clock [J]. *Nature reviews Genetics*, 2003, 4(3): 216-224
- [53] Zuckerkandl EP, L. . Molecular disease, evolution, and genic heterogeneity [M]//KASHA M P, B. *Horizons in Biochemistry*. New York Academic Press. 1962: 189-225
- [54] Margoliash E. Primary structure and evolution of cytochrome c [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1963, 50(4): 672-679
- [55] Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level [J]. *Nature*, 1968, 217(5129): 624-626
- [56] Kimura M, Crow JF. The number of alleles that can be maintained in a finite population [J]. *Genetics*, 1964, 49(4): 725-738
- [57] Huang S. New thoughts on an old riddle: What determines genetic diversity within and between species? [J]. *Genomics*, 2016, 108(1): 3-10
- [58] The ENCODE Project Consortium. (2012) An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome [J]. *Nature*, 489(7414): 57-74
- [59] Hosono Y, Niknafs YS, Prensner JR, et al. Oncogenic role of thor, a conserved cancer/testis long non-coding rna [J]. *Cell*, 2017, 171(7): 1559-1572.e1520
- [60] He P, Lei X, Yuan D, et al. Accumulation of minor alleles and risk prediction in schizophrenia [J]. *Scientific reports*, 2017, 7(1): 11661
- [61] Lei X, Huang S. Enrichment of minor allele of SNPs and genetic prediction of type 2 diabetes risk in British population [J]. *PloS one*, 2017, 12(11): e0187644
- [62] Zhu Z, Lu Q, Wang J, et al. Collective effects of common SNPs in foraging decisions in *Caenorhabditis elegans* and an integrative method of identification of candidate genes [J]. *Scientific reports*, 2015, 5:16904
- [63] Zhu Z, Man X, Xia M, et al. Collective effects of SNPs on transgenerational inheritance in *Caenorhabditis elegans* and budding yeast [J]. *Genomics*, 2015, 106(1): 23-29
- [64] Li P, Wang L, Bennett BD, et al. Rif1 promotes a repressive chromatin state to safeguard against endogenous retrovirus activation [J]. *Nucleic acids research*, 2017, 45(22): 12723-12738
- [65] Gui Y, Lei X, Huang S. Collective effects of common SNPs and genetic risk prediction in type 1 diabetes [J]. *Clinical Genetics*, 2017
- [66] 朱作斌, 黄石. 单核苷酸多态性在复杂疾病研究中的重要作用 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2014, 39(9): 969-974
- [67] Zhu Z, Yuan D, Luo D, et al. Enrichment of minor alleles of common snps and improved risk prediction for parkinson's disease [J]. *PloS one*, 2015, 10(7): e0133421
- [68] Chen ZX, Oliver B, Zhang YE, et al. Expressed structurally stable inverted duplicates in mammalian genomes as functional noncoding elements [J]. *Genome Biology & Evolution*, 2017, 9(4)
- [69] Yuan D, Zhu Z, Tan X, et al. Scoring the collective effects of SNPs: association of minor alleles with complex traits in model organisms [J]. *Science China Life sciences*, 2014, 57(9): 876-888
- [70] Lei X, Yuan D, Zhu Z, et al. Collective effects of common SNPs and risk prediction in lung cancer [J]. *Heredity*, 2018, 1
- [71] Yuan D, Zhu Z, Tan X, et al. Minor alleles of common SNPs quantitatively affect traits/diseases and are under both positive and negative selection. *arXiv*, 2012, 12092911
- [72] Jagannathan M, Cummings R, Yamashita YM. A conserved function for pericentromeric satellite DNA [J]. *eLife*, 2018, 7
- [73] Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, et al. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(40): 15805-15810
- [74] Hahn MW. Toward a selection theory of molecular evolution [J]. *Evolution*, 2008, 62(2): 255-265
- [75] Kreitman M. The neutral theory is dead. Long live the neutral theory [J]. *Bioessays News & Reviews in Molecular Cellular & Developmental Biology*, 1996, 18(8): 678-683
- [76] Leffler EM, Bullaughey K, Matute DR, et al. Revisiting an old riddle: what determines genetic diversity levels within species? [J]. *PLoS biology*, 2012, 10(9): e1001388
- [77] Nielsen R, Akey JM, Jakobsson M, et al. Tracing the peopling of the world through genomics [J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 302-310
- [78] Huang S. Inverse relationship between genetic diversity and epigenetic complexity (<http://dx.doi.org/10.1038/npre.2009.1751.2>) [J]. Preprint available at *Nature Precedings*, 2009
- [79] Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans [J]. *Nature*, 2016, 536(7616): 285
- [80] Yang MA, Gao X, Theunert C, et al. 40,000-year-old individual from asia provides insight into early population structure in eurasia [J]. *Current biology : CB*, 2017, 27(20): 3202-3208.e3209