

古 DNA 的新发现支持现代人东亚起源说

张野, 黄石

湖南省医学遗传学重点实验室, 医学遗传学中心, 中南大学生命科学学院湖南, 长沙 410078

摘要: 1983 年, 科学家们根据线粒体 DNA (mtDNA) 系统发育树构建了首个现代人起源的分子模型, 认为现代人起源于亚洲, 但 1987 年非洲起源说的提出取代了这一亚洲起源说。非洲起源说所依赖的无限多位点假说以及分子钟假说后来被普遍认为是错误的且不切实际的。我们近几年提出了一个新的分子进化模式, 即遗传多样性上限理论, 重新构建了一个新的人类起源模型。这一模型与多地区起源说基本吻合, 重新把现代人类起源地定位在了东亚。非洲说与东亚说在线粒体进化树上的主要区别是单倍型 N 和 R 的关系, 非洲起源说认为 N 是 R 的祖先, 东亚说则反之。本研究引用了已发表的古代人群 mtDNA 数据, 重点分析了线粒体单倍群 N 和 R 的关系。结果显示, 三个最古老的人类 (一个距今 45000 年, 其他两个约 40000 年) 都属于单倍群 R; 在距今 39500 到 30000 年前的人类样本中, 绝大部分属于单倍群 R 下游的亚单倍群 U, 只有两例为单倍群 N (Oase1 距今 39500 年, Salkhit 距今 34425 年)。这两例所属单倍型位于单倍群 N 下游最基本的未分化亚型, 不属于今天存在的任何 N 下游单倍型, 所以可能靠近单倍群 N 的根部。这些古 DNA 数据揭示单倍群 R 比单倍群 N 古老大约 5000 年, 进一步证实了亚洲起源说的正确性, 非洲说的依据不足。

关键词: DNA; 亚洲起源说; 非洲起源说; 遗传多样性上限理论; 中性理论; 分子钟

1 引言

人类起源问题一直是学术界最热门的课题之一, 各界学者探讨多年, 并最终提出了两个较为完善的模型, 即多地起源说以及出非洲说^[1]。其中多地起源说认为, 近代的人群演化现象是由更新世早中期出非洲的直立人分布情况造成的^[2-4]。因此, 地缘环境等差异最终导致了生活在各个地区的人群最终各自演化成如今生活在各洲的现代人。人类作为一个单独的物种最早可追溯到距今约 230-280 万年以前。多地起源说拥有充足的化石和旧石器时期文化遗存等证据的支持, 但直到最近我们的工作之前, 一直缺少足够的分子学的证据^[5]。

非洲单源说则认为最早在非洲进化出一批和现代人关系最近的祖先人群, 并且已经表现出了全部、或至少绝大部分现代人群携带的人类学特征。这个祖先人群大约于 20 万

收稿日期: 2019-03-18; 定稿日期: 2019-06-16

基金项目: 国家自然科学基金 (81171880)

作者简介: 张野 (1987-), 男, 博士, 主要从事古 DNA 与人类进化研究。E-mail: zhangye@sklmg.edu.cn

通讯作者: 黄石, Email: huangshi@sklmg.edu.cn

Citation: Zhang Y, Huang S. The Out of East Asia theory of modern human origins supported by recent ancient mtDNA findings[J]. Acta Anthropologica Sinica, 2019, 38(4): 491-498

年起源于非洲,开始时带有非洲的地域特性,随后从非洲向外扩散,并且最终构建出现如今欧亚大陆各地区带有不同特征的人群^[1,6]。在此过程中,这些出非洲的祖先人群完全取代了欧亚大陆上生活的直立人,之间发生的基因交流非常少^[7-11]。从非洲出土了目前发现最早的带有部分现代人特征的化石支持这一假说^[12,13]。此外,分子钟假说和中性理论对于非洲人拥有最高的基因多态性这一客观现象的解读,直接为其提供了分子学支持^[6]。但是,目前发现的最古老的现代人化石位于中国南方道县,距今 8-12 万年,而在非洲尚未发现 8 万年前的完全现代人化石。尽管道县遗址中的化石只有牙齿部分,无法确定其它部分是否含有非现代人的特征^[14,15]。

回顾以往对人类起源问题的研究,我们发现其实在 1983 年已经有学者利用线粒体构建了以亚洲人群为起源地的系统发育树模型^[16]。然而遗憾的是这个模型不知为何一直被忽视,并最终被 4 年后提出的非洲起源说取代^[6]。非洲起源说是建立在分子钟正确的前提假定之上的,而这个亚洲模型则不然。而考虑到分子钟模型已经被普遍认为是错误的,我们显然今天应当重新评估这些模型的准确性^[17-22]。此外,非洲起源说的另一个基石,中性理论(the neutral theory)及无限多位点假说(the infinite site model)同样是没有先验逻辑性并与现实脱节的,而且对于大多数分子进化现象都无法给出满意的解释^[23-27]。显然,若要从遗传多态性角度研究人类起源,就必须是在完全理解其所代表的含义的前提之下,而出非洲说恰恰是在没有完全搞懂遗传多样性之谜的情况下推导出来的。

近几年我们一直在研究遗传多态性这一难题,并且新建了一个更加完整的进化学说——遗传多样性上限理论。这一理论能够很好的解释进化和生物学相关的问题^[21,28-36]。并解决了目前关于遗传多态性的两大难题,遗传等距离现象以及为何群体大小与群体遗传多态性没有显著关系^[27,28]。对 Margoliash 在 1963 年发现的遗传等距离现象的阐述是上限理论正确性最为首要的证据^[28,37]。上限理论认为基因组中大部分区域都是具有功能效力的,都是处在平衡选择的状态,因此遗传多样性和遗传距离通常是处在平衡饱和态,而非分子钟和中性理论所认为的线性状态^[19-21,28,34,37,38]。

根据上限理论,我们选择了更偏中性的,更可能未达到饱和状态的“慢变”位点进行人群统计学分析^[5,34,39,40],慢变的标准是饱和重叠突变位点比例较低以及有较少的种间序列差异。从常染色体分析结果我们发现现代人的起源更接近于多地区起源说,人类主体群落第一次分歧发生在距今大约 190 万年前^[5]。然而和多地区起源说不同的是,我们的模型显示 Y 染色体和线粒体都是起源于同一个地区。现代人线粒体与一些古老人群有显著差异,比如 Neanderthals、Denisovans 和 Heidelbergensis^[41],显示现代人线粒体的出现不会显著早于现代人化石首次出现的时间。我们提出的模型将线粒体和 Y 染色体进化树根部都定位在了亚洲人群中(图 1),重新证实了 1983 年提出的线粒体根源在亚洲的论述^[5]。我们的模型来自常理的推导,认为原始的线粒体单倍型应该是现今人群中存在最多的,因为突变属于小概率事件,非常罕见,只会在少部分人群中发生,因此原始祖先型的判断可以从它的分布广的特点来得出,带有它频率最高的族群就应该是祖先族群。这个推理的合理性也可以从它被两组不同研究课题组独立做出得到验证。出东亚模型认为线粒体单倍群 R0 是所有线粒体单倍群的祖先型,这和非洲起源说提出的 R 单倍群位于 N 单倍群下游的说法相左(图 1)。通过研究千人基因组计划的数据,我们发现单倍群 R0 在现今中国南方最为普遍,

这暗示了现代人线粒体起源地可能在中国南方^[5]。我们这个线粒体进化树来自对今天线粒体单倍群的分析比对^[5], 没有用到古 DNA 数据, 因此可以通过分析古代样本进行独立验证。

非洲起源说是按照无限多位点模型作为前提, 将黑猩猩作为祖先位点来确定人类位点, 相同的为祖先型, 不同的则为突变型。然而, 无限多位点模型实际上是不切实际的, 大量证据表明基因组中的突变位点很多已经达到了饱和态, 发生过多次重复突变, 所以其所谓的祖先型或突变型已经毫无意义。准确地说, 非洲起源学说甚至无法满足科学模型最基本的要求, 比如自洽性。因为在一开始, 基因组中含有着巨量的回复突变(突变位点再突变回祖先型)就破坏了无限多位点假设这一前提。据我们统计, 出非洲模型线粒体进化树至少有 1180 个回复突变, 这些位点可以在线粒体系统发育树官网查询 (<http://www.phyloree.org/>), 在位点后被标记(!)。比如, 用来定义单倍型 N 的 5 个突变位点中即有一个回复突变位点——15301A。

非洲起源说另一个前提则基于分子钟理论, 认为现代人的祖先人群如今应该携带着最高的遗传多态性。但是, 上限理论发现, 不同人群所能够容忍的最高遗传多态性不同, 所以, 如今各人群所显示的遗传多态性是由于快变位点达到饱和所表现出的各自的最高遗传多态性, 与进化时间已经不再成正比例线性关系^[5]。非洲人虽然在基因组整体和有害变异(如终止密码子)的遗传多样性最高, 但在慢变中性变异位点上则不然。

和非洲起源模型不同, 我们提出的亚洲起源模型以及 Johnson 等提出的线粒体模型^[16], 都是基于祖先人群的原始单倍型应该是具有最少变异分化的这一常识之上。也就是说, 原始祖先应该携带有大多数 SNP 的主要等位位点。因为在祖先人群不断扩大的过程中, 只

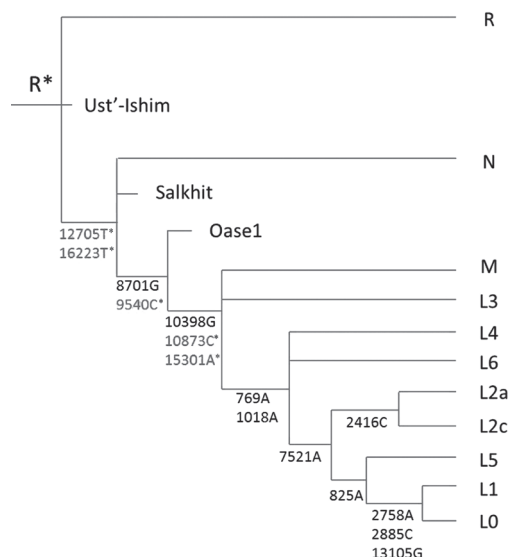


图 1 出亚洲说线粒体系统发育树

Fig.1 Phylogenetic tree of mtDNA according to the Out of East Asia model

只列出主要的单倍型分支以及代表性突变位点。慢变位点(改变蛋白和 RNA 序列)标为正常黑体, 快变位点黑体右上带有小星号“*”。同样列出了部分具有代表性的古人 DNA 单倍型。这些古 DNA 的位置是由他们的变异位点决定的。需要说明的是, 本线粒体树的构建没有用到古代样本的信息, 完全是来自对今天单倍群的分析。

有少部分人群的部分位点会突变成 SNP, 毕竟, 突变是小概率事件。事实上, 距今 45000 年前的 Ust'-Ishim 古人所含有的线粒体 SNP 突变就很少, 并且这些 SNP 位点中, 除了 16510 位点以外, 其他都是被现代人群中的大部分人 (>67%, 来自 mitomap 数据库统计) 所携带的^[10]。亚洲起源说也认为线粒体 DNA 突变位点是具有功能的, 这一观点具有充足的证据支持^[26,33,42,43]。出东亚线粒体树的基本建构逻辑是按照共享慢变位点来归类(改变蛋白和 RNA 序列的突变为慢变位点)^[5]。因此, 相对非洲起源说, 亚洲起源说拥有更强力的理论基础和现实基础, 其本身也更为自洽。尽管如此, 更为直接的实验证据去论述其可靠性仍然是必要的。由于我们的线粒体进化树是来自对今天单倍群的分析, 没有用到古代样本, 因此古 DNA 可以用来进行独立验证本树的合理性。我们这里研究发现, 古代线粒体 DNA 数据为亚洲起源模型的成立提供了直接的数据支持。

2 材料方法

DNA 序列比对实验应用了 NCBI 提供的 blastn 软件。线粒体树上的回复突变位点计数参照了线粒体系统发育树官网 (<http://www.phylotree.org/>)。线粒体单倍群 R 分布频率的计算所用数据来自 mitomap database (<https://www.mitomap.org/MITOMAP>) 数据库。

3 结果和讨论

对于线粒体单倍群 N 和 R 之间关系的定义, 是非洲起源说和亚洲起源说最显著的分歧, 非洲说认为 N 是 R 的上游, 而亚洲说反之(图 1)。目前发现的最古老的现代人祖先共 3 个, 分别为出土于西伯利亚距今 45000 年的 Ust-Ishim^[10], 来自中国北方距今 40328 年的田园洞人^[44], 以及发现于意大利 Riparo Bombrini 距今 39805 年的 Fumane2^[45]。这三个人线粒体都属于单倍群 R, 其中田园洞人属于单倍群 R 下游的亚单倍群 B, Fumane2 更接近单倍群 R 下游的亚单倍群 HV 或者 H, 或者说是 NCBI 中的现代人 KP34013 和 KF523402。只有最古老的 Ust-Ishim, 不出所料的表现为是最原始的分化最少的单倍群 R0。

通过对目前已有的相对年轻, 距今在 39500-30000 年间的古代样本进行分析, 我们发现只有两例属于单倍群 N 的个体, 分别为位于罗马尼亚距今 39500 年的 Oase1^[9] 和发掘于蒙古距今 34425 年的 Salkhit^[46]。相反, 大量的单倍群 R 下游的亚单倍群 U 在欧洲古人中被发现^[46], 这说明 R* 根部型只可能在靠近祖先的时间段内才能被发现, 而如果单倍群 R 是现代人类线粒体单倍群的根源的话, 那现代人线粒体谱系发生的时间就不会太早于 45000 年前。事实上, 尽管在非洲和亚洲各个地区的大量遗址中都发现了带有部分现代人特征、距今 310000-80000 年的古代人遗骸^[14,15,47-53], 但至今为止, 考古学家仍没有找到一例早于 4.5 万年的携带所有现代人特征的人类遗骸。另一方面, 学者们认为 Neanderthal 的消亡是由于现代人群祖先的到来导致的, 而 Neanderthal 消失的时间正是在大约 4 万年以前^[45]。因此, 我们推测现代人的祖先出现的时间可能不会太早于 4.5 万年前。如果早太

多, 那么现代人祖先到来直到 Neanderthal 消亡之前的那段时间就会难以解释。

最早的携带单倍群 N 的两个样本都不属于任何今天人里发现的 N 下游单倍群, 因此不可能是现如今的任何一个单倍群的直接祖先型^[46]。虽然他们各自都带有数个私有变异, 但这些变异有可能是属于适应当时环境的变异, 不能因此用来说明他们不是 N 的根部型。由于这两个古人距今约 39500-34425 年, 且在 40000-30000 年间再未找到其他属于 N 及其亚单倍群的人类样本, 所以单倍型 N* 祖先人群很可能就生活于单倍群 N* 或 Oase1 被发现的时间段内。因此, 我们以后也不太可能再找到比 45000 更早, 或者比单倍群 R 更古老的携带单倍群 N 的人群了。我们注意到, 发现 Salkhit 样本的作者用分子钟计算该样本应该与 N* 根部型相差 19000 年, 也就是他们认为 N* : * 应该是在距今 50000 年前^[46], 但我们认为这个计算是不能成立的, 因为没有排除古代样本的变异位点属于适应古代环境的这一可能。线粒体的变异是受到自然选择的, 虽然文献显示自然选择导致的序列差异与时间也能成一定的有意义的关系, 但都是来自今天序列的对比, 适应今天环境的共享变异在不同单倍群可能都一样, 因此不会造成计算的偏差。但用古代序列就不同了, 因为古代线粒体会有一些适应当年环境的一些变异, 这些变异会被今天的环境所改变, 而不是因为中性突变而改变, 因此, Salkhit 与其他单倍群的分离时间不能用分子钟来进行计算, 因为这个分子钟速度是来自今天序列的对比。另外, 若 N 根部型年代真是 5 万年前, 则会与其他数据矛盾。例如, 我们应该在 3-4 万年前的古样本中看到 N 下游的分化单倍群, 但事实是发现的 2 个古样本都不属于 N 下游的分化单倍群 (Oase1 和 Salkhit)。相反, R 根部型是在 4.5 万年前, 结果就是看到在 3-4 万年前的古样本中都是 R 下游的分化单倍群如 U 和 B 等。

此外, 在距今 34000 - 35000 年的古人中还发现了三个携带单倍群 M 的个体, 包括两个 Belgium 的 Goyet Q116-1 和 Goyet Q376-3, 以及一个发现于法国 La Rochette 地区, 距今 28000 年的个体^[54,55]。单倍群 M 在亚洲起源模型中被划分为 R 和 N 下游, 而在非洲起源模型中则被认为是单倍型 N 的姊妹单倍型。所以单倍群 M 罕见于 35000 年以前的而多见于 35000 年以后的古人中的这种现象, 明显更符合亚洲起源模型的论述, 也不支持 N* 最早出现在 5 万年前的分子钟计算结论。

以上所述的单倍群 R* 的发现早于单倍群 N* 约 5000 年这一情况, 与这两个单倍群只相差两个 SNP 位点的情况完全吻合 (图 1)。目前公认的线粒体位点突变率为 2.67×10^{-8} , 即每年每个位点突变的概率为 2.67×10^{-8} ^[46]。若按此分子钟进行计算, 则单倍群 R* 和单倍群 N* 的相差 2 个位点, 就意味着相差年代是 5000 年 ($5000 \text{ 年} \times 16500 \text{ 线粒体总长度} \times 2.67 \times 10^{-8} = 2.2 \text{ 个突变}$)。这说明目前所发现的最古老的 R* 和 N* 古人样本很可能和产生这两个单倍群的元祖人群其真实时间非常接近。相对的, 如果非洲起源说是正确的, 按照其认为的作为所有现代人祖先的非洲人群线粒体单倍群为 L0, 而 L0 和 N 之间有 35 个 SNP 差异, 那么可以计算线粒体起源大约距今约 120000 年。但是到目前为止, 仍然没有超过 50000 年, 并可以确定是完全的现代人祖先的样本在非洲出现, 所以关于单倍群 L0 的说法可能是不切实际的。有必要说明一下, 这里用分子钟计算不涉及古序列, 因此不涉及古代适应环境的变异, 因此是自洽的, 结果也就相对比较准确一些, 即使也不完全符合中性标准。

我们的模型认为原始的线粒体单倍型应该是现今人群中存在最多的, 因为突变属于小概率事件, 非常罕见, 只会发生在少部分人群中发生。因此, 接下来本研究又分析了单倍群

R 是否是当今所有人群中分布最多的, 这部分数据来自 mitomap database (<https://www.mitomap.org/MITOMAP>)。我们共发现了 64531 个属于单倍群 R 的人类个体, 占总体的 53.6%。尽管这些数据有限, 可能存在部分采样偏差, 但至少说明了单倍群 R 很可能是世界上分布最多的单倍群, 因为其本身所占有的比例就相当于所有其他单倍群的总和。

与亚洲起源说相反, 非洲起源说则认为一些少数携带有新突变位点的人群相比原始人群具有更强的繁殖能力, 单倍群 R 的人群更多是因为其适应力更强, 而单倍群 L0 人群的繁殖能力要小于突变后的 L1'2'3'4'5'6 这些单倍群, L5 人群要小于突变后的 L2'3'4'6 的人群, L2 人群要小于突变后的 L3'4'6 人群, L6 人群要小于突变后的 L3'4' 的人群, 以及 L4 人群要小于突变后的 L3' 的人群等等一系列的现象。然而, 这样反复地出现所谓的新突变位点适应性更强的行为, 其实早就背离了中性理论的核心。但是非洲起源说又正是以中性理论为前提才提出的, 这是出非洲模型不自洽的又一证据。

综上, 相比于非洲起源说, 亚洲起源说的线粒体模型拥有强有力的理论和现实基础以及高度的自洽性。本研究发现目前所获得的古 DNA 数据中最早的 R* 比最早的 N* 古老大约 5000 年, 而最原始的单倍群 R 和 N 产生的时间可能非常接近于这些 R* 和 N* 古人群存在的时间。这些结果肯定了亚洲起源说的正确性, 并再一次否认了非洲起源说的论述。我们相信未来更多的古 DNA 数据将会进一步证实出东亚模型。

参考文献

- [1] Stringer CB, Andrews P. Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans[J]. *Science*, 1988, 239(4845): 1263-1268
- [2] Thorne AG, Wolpoff MH. Regional continuity in Australasian Pleistocene hominid evolution[J]. *Am J Phys Anthropol*, 1981, 55: 337-349
- [3] Wolpoff MH, Wu XZ, Thorne AG. Modern homo sapiens origins: a general theory of hominid evolution involving the fossil evidence from east Asia[M]. New York: Alan R. Liss, 1984
- [4] Wu X. On the origin of modern humans in China[J]. *Quaternary International*, 2004, 117: 131-140
- [5] Yuan D, Lei X, Gui Y, et al. Modern human origins: multiregional evolution of autosomes and East Asia origin of Y and mtDNA[J]. *bioRxiv*, 2017: doi: <https://doi.org/10.1101/106864>
- [6] Cann RL, Stoneking AC, Wilson AC. Mitochondrial DNA and human evolution[J]. *Nature*, 1987, 325: 31-36
- [7] Green RE, Krause J, Ptacek R, et al. A draft sequence of the Neandertal Genome[J]. *Science*, 2010, 328: 710-722
- [8] Meyer M, Kircher M, Gansauge MT, et al. A High-Coverage Genome Sequence from an Archaic Denisovan Individual[J]. *Science*, 2012
- [9] Fu Q, Hajdinjak M, Moldovan OT, et al. An early modern human from Romania with a recent Neanderthal ancestor[J]. *Nature*, 2015, 524(7564): 216-219
- [10] Fu Q, Li H, Moorjani P, et al. Genome sequence of a 45,000-year-old modern human from western Siberia[J]. *Nature*, 2014, 514(7523): 445-449
- [11] Vernot B, Akey JM. Resurrecting surviving Neandertal lineages from modern human genomes[J]. *Science*, 2014, 343(6174): 1017-21
- [12] Hublin JJ, Ben-Ncer A, Bailey SE, et al. New fossils from Jebel Irhoud, Morocco and the pan-African origin of Homo sapiens[J]. *Nature*, 2017, 546(7657): 289-292
- [13] White TD, Asfaw B, Degusta D, et al. Pleistocene Homo sapiens from Middle Awash, Ethiopia[J]. *Nature*, 2003, 423: 742-747
- [14] Scerri EML, Thomas MG, Manica A, et al. Did Our Species Evolve in Subdivided Populations across Africa, and Why Does It Matter?[J]. *Trends Ecol Evol*, 2018, 33(8): 582-594
- [15] Liu W, Martinon-Torres M, Cai YJ, et al. The earliest unequivocally modern humans in southern China[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 696-699
- [16] Johnson MJ, Wallace DC, Ferris SD, et al. Radiation of human mitochondria DNA types analyzed by restriction endonuclease cleavage patterns[J]. *J Mol Evol*, 1983, 19(3-4): 255-271
- [17] Ayala FJ. Molecular clock mirages[J]. *BioEssays*, 1999, 21(1): 71-75

- [18] Ayala FJ. On the virtues and pitfalls of the molecular evolutionary clock[J]. *J Hered*, 1986, 77(4): 226-235
- [19] Hu T, Long M, Yuan D, et al. The genetic equidistance result, misreading by the molecular clock and neutral theory and reinterpretation nearly half of a century later[J]. *Sci China Life Sci*, 2013, 56: 254-261
- [20] Huang S. The genetic equidistance result of molecular evolution is independent of mutation rates[J]. *J. Comp. Sci. Syst. Biol.*, 2008, 1: 92-102
- [21] Huang S. The overlap feature of the genetic equidistance result, a fundamental biological phenomenon overlooked for nearly half of a century[J]. *Biological Theory*, 2010, 5: 40-52
- [22] Kumar S. Molecular clocks: four decades of evolution[J]. *Nat Rev Genet*, 2005, 6(8): 654-662
- [23] Hahn MW. Toward a selection theory of molecular evolution[J]. *Evolution*, 2008, 62(2): 255-265
- [24] Kreitman M. The neutral theory is dead. Long live the neutral theory[J]. *Bioessays*, 1996, 18(8): 678-83; discussion 683
- [25] Ohta T, Gillespie JH. Development of Neutral and Nearly Neutral Theories[J]. *Theor Popul Biol*, 1996, 49(2): 128-142
- [26] Ballard JW, Kreitman M. Is mitochondrial DNA a strictly neutral marker?[J]. *Trends Ecol Evol*, 1995, 10(12): 485-488
- [27] Leffler EM, Bullaughey K, Matute DR, et al. Revisiting an old riddle: what determines genetic diversity levels within species?[J]. *PLoS Biol*, 2012, 10(9): e1001388
- [28] Huang S. New thoughts on an old riddle: What determines genetic diversity within and between species?[J]. *Genomics*, 2016, 108(1): 3-10
- [29] 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]. *Sci. Rep.*, 2015: doi:10.1038/srep16904
- [30] 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
- [31] 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): 23-9
- [32] Biswas K, Chakraborty S, Podder S, et al. Insights into the dN/dS ratio heterogeneity between brain specific genes and widely expressed genes in species of different complexity[J]. *Genomics*, 2016, 108(1): 11-7
- [33] Zhu Z, Lu Q, Zeng F, et al. Compatibility between mitochondrial and nuclear genomes correlates with quantitative trait of lifespan in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Sci. Rep.*, 2015: doi:10.1038/srep17303
- [34] Huang S. Primate phylogeny: molecular evidence for a pongid clade excluding humans and a prosimian clade containing tarsiers[J]. *Sci China Life Sci*, 2012, 55: 709-725
- [35] Huang S. Inverse relationship between genetic diversity and epigenetic complexity[J]. Preprint available at Nature Precedings 2009: doi.org/10.1038/npre.2009.1751.2
- [36] Huang S. Histone methylation and the initiation of cancer, *Cancer Epigenetics*[M]. New York: CRC Press, 2008
- [37] Margoliash E. Primary structure and evolution of cytochrome c[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1963, 50: 672-679
- [38] Luo D, Huang S. The genetic equidistance phenomenon at the proteomic level[J]. *Genomics*, 2016, 108(1): 25-30
- [39] Yuan D, Huang S. On the peopling of the Americas: molecular evidence for the Paleoamerican and the Solutrean models[J]. *bioRxiv*, 2017, bioRxiv 130989; doi: <https://doi.org/10.1101/130989>
- [40] Zhang Y, Lei X, Chen H, et al. Ancient DNAs and the Neolithic Chinese super-grandfather Y haplotypes[J]. *bioRxiv*, 2018, doi: <https://doi.org/10.1101/487918>
- [41] Meyer M, Fu Q, Aximu-Petri A, et al. A mitochondrial genome sequence of a hominin from Sima de los Huesos[J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 403-406
- [42] Teske P R, Golla T R, Sandoval-Castillo J, et al. Mitochondrial DNA is unsuitable to test for isolation by distance[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8448
- [43] Towarnicki SG, Ballard JWO. Mitotype Interacts With Diet to Influence Longevity, Fitness, and Mitochondrial Functions in Adult Female *Drosophila*[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 593
- [44] Fu Q, Meyer M, Gao X, et al. DNA analysis of an early modern human from Tianyuan Cave, China[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(6): 2223-2227
- [45] Benazzi S, Slon V, Talamo S, et al. Archaeology. The makers of the Protoaurignacian and implications for Neandertal extinction[J]. *Science*, 2015, 348(6236): 793-796
- [46] Deviese T, Massilani D, Yi S, et al. Compound-specific radiocarbon dating and mitochondrial DNA analysis of the Pleistocene hominin from Salkhit Mongolia[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 274
- [47] Hershkovitz I, Weber GW, Quam R, et al. The earliest modern humans outside Africa[J]. *Science*, 2018, 359(6374): 456-459
- [48] Groucutt H S, Grun R, Zalmout I a S, et al. Homo sapiens in Arabia by 85,000 years ago[J]. *Nat Ecol Evol*, 2018, 2(5): 800-809
- [49] Athreya S, Wu X. A multivariate assessment of the Dali hominin cranium from China: Morphological affinities and implications for

- Pleistocene evolution in East Asia[J]. *Am J Phys Anthropol*, 2017, 164(4): 679-701
- [50] Zhao L, Zhang L, Du B, et al. New discovery of human fossils and associated mammal faunas in Bijie Guizhou[J]. *Acta Anthropologica Sinica*, 2016, 35: 24-35
- [51] Curnoe D, Ji X, Shajin H, et al. Dental remains from Longtanshan cave 1 (Yunnan, China), and the initial presence of anatomically modern humans in East Asia[J]. *Quaternary International*, 2016, 400: 180-186
- [52] Bae CJ, Wang W, Zhao J, et al. Modern human teeth from Late Pleistocene Luna Cave(Guangxi, China)[J]. *Quaternary International*, 2014, 354: 169-183
- [53] Li Z Y, Wu XJ, Zhou LP, et al. Late Pleistocene archaic human crania from Xuchang, China[J]. *Science*, 2017, 355(6328): 969-972
- [54] Fu Q, Posth C, Hajdinjak M, et al. The genetic history of Ice Age Europe[J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 200-205
- [55] Posth C, Renaud G, Mittnik A, et al. Pleistocene Mitochondrial Genomes Suggest a Single Major Dispersal of Non-Africans and a Late Glacial Population Turnover in Europe[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(6): 827-833

The Out of East Asia theory of modern human origins supported by recent ancient mtDNA findings

ZHANG Ye, HUANG Shi

Center for Medical Genetics, Hunan Key Laboratory of Medical Genetics, School of Life Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410078

Abstract: It was in 1983 that scientists constructed the first molecular model of modern human origin based on the mitochondrial DNA (mtDNA) phylogenetic tree, and concluded that modern people originated in Asia. However, in 1987, the Out of Africa model also known as African Eve model was proposed and replaced the original model. But the infinite site assumption and the molecular clock hypothesis on which the African Eve model was based have been widely considered to be unrealistic. In recent years, we have proposed a new molecular evolution theory, namely the maximum genetic diversity(MGD) theory, and used it to reconstruct a new model of human origin, which is basically consistent with the Multiregional model and has the root of modern humans in East Asia. The main difference between the African Eve and our Asia model in the mtDNA tree is the relationship between haplotypes N and R. The African Eve model says that N is the ancestor of R, and our model indicates it is the opposite. In this research, we studied those mtDNA data published from ancient samples, focusing on the relationship between mitochondrial haplogroup N and R. The results show that the three oldest humans (one from 45,000 years ago and the other two about 40,000 years) belong to the haplogroup R. In the human samples from 39,500 to 30,000 years ago, most of them belong to the sub-haplogroup U downstream of the haplogroup R, and only two of them fall into the haplogroup N group(Oase1 is 39,500 years ago, Salkhit is 34,426 years ago). The haplotypes of these two individuals are not part of any present N downstream haplotypes and so may be close to the roots of the haplogroup N. These ancient DNA data reveal that the haplogroup R is about 5,000 years older than the haplogroup N, thus confirming the East Asia model and invalidating the African Eve model.

Key words: DNA; Out of East Asia model, Mitochondrial African Eve Model; Maximum genetic diversity(MGD) theory; Neutral theory; Molecular clock