

# โครโมโซมชายกับการศึกษาวิวัฒนาการของมนุษย์

## Y chromosome and the study of human evolution

วิภู กุตะนันท์<sup>1\*</sup>, ดาวรุ่ง กังวานพงศ์<sup>2</sup>

Wibhu Kutanan<sup>1\*</sup>, Daoroong Kangwanpong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002

<sup>2</sup>ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50200

<sup>1</sup>Department of Biology, Faculty of Science, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

<sup>2</sup>Department of Biology, Faculty of Science, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand

\*Corresponding author: wibhu@kku.ac.th

### บทคัดย่อ

การถ่ายทอดพันธุกรรมของโครโมโซมชายของมนุษย์ไปสู่รุ่นถัดไปนั้นเป็นการถ่ายทอดผ่านทางฝ่ายชายเท่านั้น และเนื่องจากดีเอ็นเอส่วนใหญ่ของโครโมโซมชายไม่เกิดรีคอมบิเนชันในระหว่างการแบ่งเซลล์แบบไมโอซิส จึงทำให้ดีเอ็นเอเกือบทั้งหมดของโครโมโซมชายถ่ายทอดจากพ่อสู่ลูกชาย คุณสมบัติพิเศษดังกล่าวทำให้โครโมโซมชายเป็นเครื่องหมายทางพันธุกรรมที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีความมีประสิทธิภาพสำหรับติดตามประวัติการสืบเชื้อสายทางฝ่ายชายของมนุษย์ บทความนี้กล่าวถึงโครงสร้างของโครโมโซมชาย รูปแบบของความผันแปร และปัจจัยที่ส่งผลต่อความผันแปรในดีเอ็นเอของโครโมโซมชาย นอกจากนี้ยังอธิบายถึงวิธีการศึกษาแฮปโลกรุป การตั้งชื่อและการจัดกลุ่มเพื่อใช้สืบเชื้อสายของโครโมโซมชาย ข้อมูลการกระจายของแฮปโลกรุปที่สนับสนุนทฤษฎีการอพยพออกจากแอฟริกาของมนุษย์ปัจจุบัน และยังสามารถเชื่อมโยงเส้นทางการอพยพที่อาจเป็นไปได้ในช่วงแรกขณะเข้าสู่เอเชียตะวันออก นอกจากนี้ยังกล่าวถึงโครงสร้างพันธุกรรมของประชากรเอเชียตะวันออกในปัจจุบัน ท้ายที่สุดจะกล่าวถึงแนวทางการพัฒนางานวิจัยโครโมโซมชายในอนาคต เพื่อไขปริศนาประวัติศาสตร์ที่ซับซ้อนของมนุษย์ในยุคปัจจุบัน

### ABSTRACT

The human Y chromosome is exclusively paternally inherited and most of its DNA does not

undergo recombination during meiosis, resulting in transmission of the whole chromosome from father to son. These special features make the Y chromosome an efficient tool for inferring human population history in paternal lineage. This review article described the Y chromosomal structure, pattern of polymorphisms and factors that affect polymorphisms. Moreover, methods for studying Y chromosome haplogroup, like designation and classification for investigating paternal lineage, are reviewed. Information of the Y chromosomal haplogroup distributions support the Out-of-Africa theory and can be used to predict the migration history of the current human species into East Asia. The present genetic structure of East Asian populations is also reviewed. Finally, we discussed the possibility of developing the study of the Y chromosome for unraveling the complex history of modern human populations.

**คำสำคัญ:** โครโมโซมชาย; แฮปโลกรุป; เชื้อสาย; วิวัฒนาการของมนุษย์; เอเชียตะวันออก

**Keywords:** Y chromosome; haplogroup; lineage; human evolution; East Asia

## บทนำ

มนุษย์ปัจจุบัน (*Homo sapiens*) ตั้งถิ่นฐานในสภาพภูมิประเทศที่แตกต่างกันทั้งในระดับภูมิภาคและทวีป นอกจากนี้ยังเป็นสิ่งมีชีวิตเพียงชนิดเดียวที่มีวัฒนธรรมหลากหลาย แต่เมื่อพิจารณาในระดับดีเอ็นเอมนุษย์กลับมีความแตกต่างทางพันธุกรรมน้อยมาก โดยพบความแตกต่างของลำดับนิวคลีโอไทด์ระหว่างบุคคลเฉลี่ยประมาณ 1 ใน 1,000 เบส ขึ้นอยู่กับชนิดของเครื่องหมายทางพันธุกรรมและประชากรที่ใช้ศึกษา ซึ่งพบความแตกต่างดังกล่าวระหว่างประชากรมีค่าน้อยกว่าระหว่างแต่ละบุคคลภายในประชากร (Underhill and Kivisild, 2007) อย่างไรก็ตามแม้ว่ามนุษย์เราจะมี ความแตกต่างทางพันธุกรรมระหว่างกันเพียงเล็กน้อยแต่นักวิทยาศาสตร์ก็สามารถตรวจสอบความแตกต่างนี้ได้จากเครื่องหมายพันธุกรรมที่ให้ข้อมูล (informative) บางชนิด

ความแตกต่างทางพันธุกรรมระหว่างประชากรมนุษย์ในแต่ละทวีปมีค่าเท่าไร มีรูปแบบอย่างไร และมีปัจจัยใดบ้างที่ส่งผลต่อรูปแบบดังกล่าว เป็นประเด็นคำถามที่นักวิชาการจากหลายสาขาวิชา เช่น นักโบราณคดี นักมานุษยวิทยา และนักพันธุศาสตร์ ได้ค้นคว้าหาคำตอบมาเป็นเวลาหลายทศวรรษ บ้างก็กล่าวว่าปัจจัยด้านภูมิศาสตร์ส่งผลต่อพันธุกรรมของประชากรมากกว่าอัตลักษณ์ของกลุ่มชาติพันธุ์ (Manica *et al.*, 2005; Ramachandran *et al.*, 2005) หรือความแตกต่างบางอย่างอาจเกิดจากอิทธิพลของเจเนติกดริฟท์ (genetic drift) หรือการคัดเลือก (selection) (Sabeti *et al.*, 2006) ซึ่ง อาจส่งผลร่วมกันและก่อให้เกิดโครงสร้างทางพันธุกรรมของประชากรที่ซับซ้อน และเมื่อทราบถึงระดับความแตกต่างของประชากรแล้ว คำถามที่ท้าทายต่อมาคือความแตกต่างนั้นเกิดขึ้นเมื่อไร

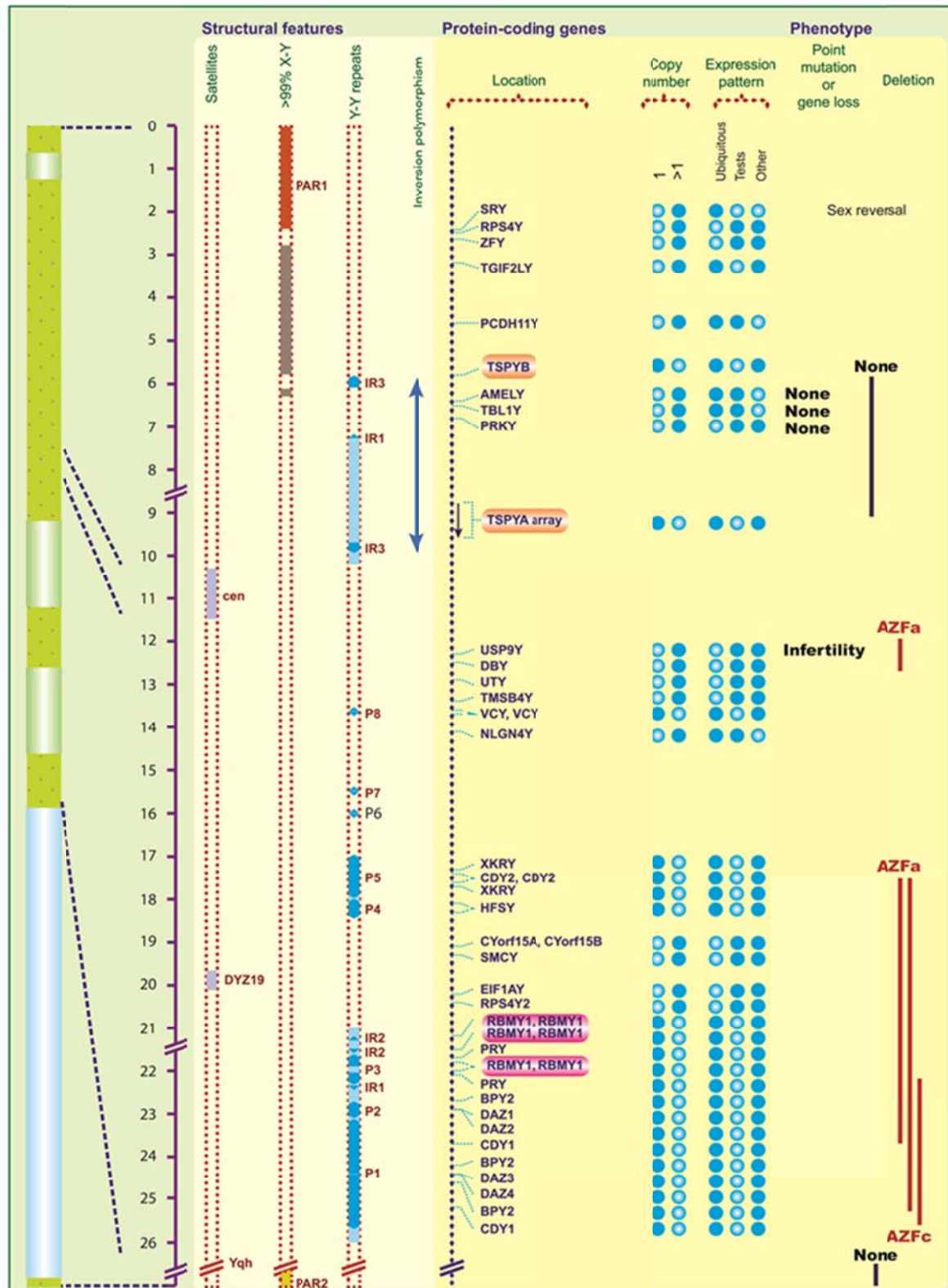
โครงสร้างของประชากรปัจจุบันในแต่ละทวีปเปรียบเสมือนสถาปัตยกรรมที่ถูกรังสรรค์ขึ้นมาจากอิทธิพลของธรรมชาติ ความแตกต่างของประชากรทั่วโลกหรือการแบ่งแยกยีนพูลของมนุษย์ระหว่างทวีปนั้นเป็นไปตามทฤษฎีมัลติรีเจียนนาล (multiregional theory) (Templeton, 2002) หรือเกิดจากการขยายตัวของประชากรขนาดเล็กบางกลุ่มเมื่อประมาณ 100,000 ปีที่ผ่านมา ตามทฤษฎีรีเพลสเมนต์ (replacement theory) (Stringer and Andrew, 1988) หลังจากนั้นประชากรใน

แต่ละทวีปต่างก็พัฒนาโครงสร้างทางพันธุกรรม จากการคัดเลือกลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสมให้คงอยู่หรือมาจากเจเนติกดริฟท์ที่เกิดขึ้นในแต่ละทวีปแล้วส่งผลให้มีความแตกต่างทางพันธุกรรมเพิ่มขึ้น

ในระยะเวลากว่า 20 ปีที่ผ่านมา การศึกษาพันธุศาสตร์ประชากรมนุษย์เพื่อตอบคำถามเกี่ยวกับโครงสร้างของประชากรในปัจจุบันและพลวัตของประชากรในอดีตส่วนใหญ่จะอาศัยเครื่องหมายทางพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดผ่านทางเพศเดียว คือ โครโมโซมวายและดีเอ็นเอไมโทคอนเดรีย (Cann, 1987; Hammer, 1994; Jobling *et al.*, 1996; Underhill *et al.*, 1997) โดยดีเอ็นเอไมโทคอนเดรียเป็นการศึกษาเพื่อสืบประวัติเชื้อสายทางฝ่ายหญิงของประชากร (วิภู, 2555) ส่วนบทความนี้จะกล่าวถึงโครงสร้างดีเอ็นเอในโครโมโซมวายซึ่งเป็นเครื่องหมายทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดผ่านฝ่ายชาย รวมถึงวิธีการศึกษาโครโมโซมวายเพื่อประเมินโครงสร้างของประชากรปัจจุบัน ซึ่งทำให้เราสามารถย้อนภาพเวลากลับไปถึงรูปแบบการเคลื่อนย้ายของผู้ชายในอดีตได้ด้วย

## โครงสร้างและดีเอ็นเอของโครโมโซมวาย

จากข้อมูลลำดับนิวคลีโอไทด์ของโครโมโซมวาย ซึ่งมีขนาดประมาณ 60 ล้านคู่เบส ทำให้เราทราบถึงภาพรวมของโครงสร้างและการจัดเรียงตัวของยีน รวมทั้งดีเอ็นเอที่ไม่ได้กำหนดรหัสของยีน (Figure 1) ดีเอ็นเอของโครโมโซมวายแตกต่างไปจากออโตโซมเนื่องจากมีจำนวนของยีนอยู่น้อย แต่มีส่วนของดีเอ็นเอที่ไม่ได้กำหนดรหัสของยีนที่เป็นลำดับนิวคลีโอไทด์แบบซ้ำ ชนิดไมโครแซทเทลไลต์จำนวนมาก ลักษณะของโครโมโซมวาย ซึ่งเป็นโครโมโซมอะโครเซนทริก และตำแหน่งของลำดับนิวคลีโอไทด์โดยประมาณนับจากปลายเทโลเมียร์ของแขนข้างสั้นลงมาถึงปลายเทโลเมียร์ของแขนข้างยาว เมื่อพิจารณาลักษณะทางโครงสร้าง (structural feature) จะพบรูปแบบของลำดับนิวคลีโอไทด์ในดีเอ็นเอดังนี้ 1) แซทเทลไลต์พบใน 3 บริเวณ คือ เซนโทรเมียร์ *DYZ19* และที่ปลายแขนข้างยาว (*Yqh*) 2) ดีเอ็นเอซึ่งเหมือนกันในทั้งโครโมโซมเอกซ์และวาย (*X-Y identity*) มี 2 ส่วน คือ *psuedoautosomal region 1* และ 2 (*PAR1* และ *PAR2*) นอกจากนี้ยังพบดีเอ็นเอที่มีลำดับเบสคล้ายกันอย่างมาก (*high similarity*) ระหว่างโครโมโซมเอกซ์



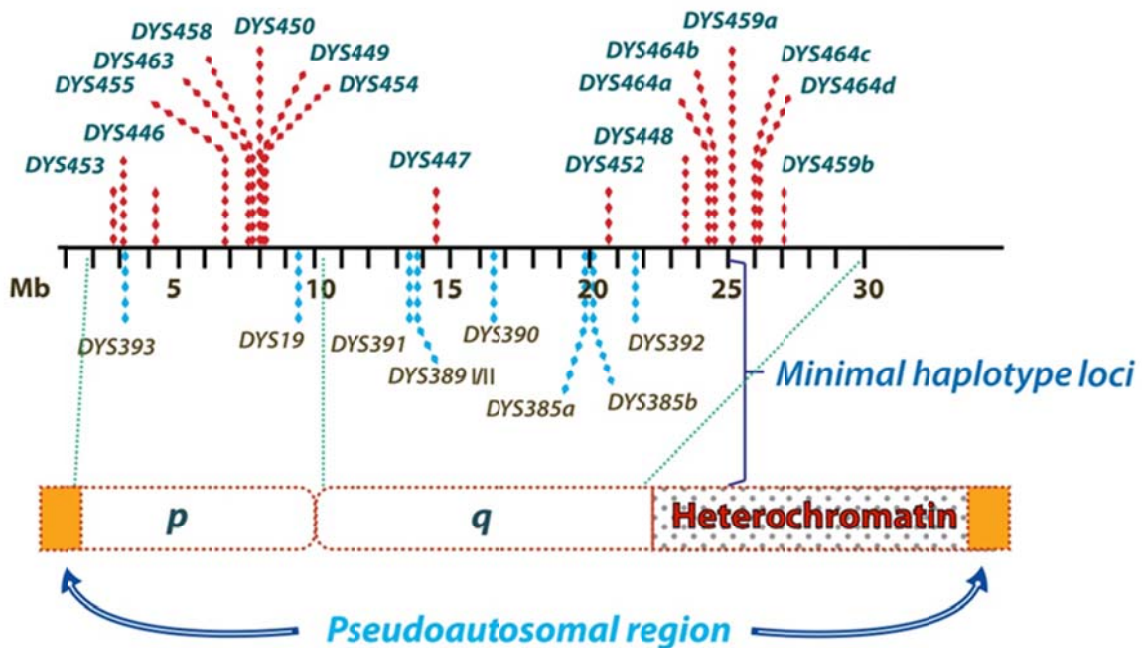
**Figure 1** A Schematic diagram of the Y chromosome showing structural features, protein coding genes and phenotype when mutation occurred (Modified from Jobling and Tyler-Smith, 2003).

และวาย และ 3) บริเวณที่มีลำดับเบสซ้ำ (Y-Y repeated sequence) ซึ่งจะปรากฏอยู่หลายที่ในโครโมโซมวาย เช่น ลำดับเบสซ้ำกลับหัว (inverted repeat, IR) และพาลินโดรม (palindrome, P) นอกจากนี้ยังพบตำแหน่งยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีน (protein-coding gene) จำนวน 27 ยีน โดยบางยีนจะมีหลายซ้ำ (copy number) ในโครโมโซม ตลอดจนรูปแบบการแสดงออกของยีน (expression pattern) ต่ออวัยวะเป้าหมายซึ่งอาจมีทั้งที่อวัยวะและอวัยวะอื่น

แม้ว่าโครโมโซมวายจะมีดีเอ็นเอถึง 60 ล้านคู่เบส แต่ก็มีเพียงจำนวน 3 ล้านคู่เบสเท่านั้นที่สามารถเกิดรีคอมบิเนชันกับโครโมโซมเอ็กซ์ (PAR1 และ PAR2) ส่วนที่เหลือ ซึ่งไม่เกิดรีคอมบิเนชัน (non-recombining region, NRY) และจะถ่ายทอดไปด้วยกันเสมอในรูปแบบของแฮปโลไทป์ (haplotype) จากพ่อสู่ลูกชาย ดังนั้นปัจจัยเดียวที่สามารถส่งผลให้นิวคลีโอไทด์ของแฮปโลไทป์เปลี่ยนแปลงได้ก็คือการกลาย โดยอาจเป็นแบบที่นิวคลีโอไทด์เปลี่ยนแปลงไปเพียงตำแหน่งเดียว ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะพหุสัณฐานของนิวคลีโอไทด์เดี่ยว หรือที่เรียกสั้นๆ ว่าสเนป (single nucleotide polymorphism, SNPs) ซึ่งรวมถึงการขาดหรือเกินมาของนิวคลีโอไทด์ (indel) ด้วย หรืออาจเกิดในส่วนไมโครแซทเทลไลท์ก็ได้ (Brion *et al.*, 2005) ความผันแปรของสเนปในโครโมโซมวายส่วนใหญ่จะเป็นแบบสองสัณฐาน (binary polymorphism) (จะกล่าวถึงอย่างละเอียดในหัวข้อถัดไป) ในขณะที่ความผันแปรของไมโครแซทเทลไลท์จะเป็นการเพิ่มหรือลดจำนวนซ้ำของ นิวคลีโอไทด์แกน (core sequence) ของไมโครแซทเทลไลท์แต่ละตำแหน่ง จากการหาความผันแปรของลำดับนิวคลีโอไทด์ทั่วทั้งจีโนมในปี ค.ศ. 2003 พบตำแหน่งสเนปประมาณ 28,650 ตำแหน่ง (Jobling and Tyler-Smith, 2003) ซึ่งน่าจะเพียงพอต่อการใช้สร้างสายสัมพันธ์ทางวิวัฒนาการ (phylogenetic tree) ของเชื้อสายโครโมโซมวาย (Y chromosomal lineage) แต่ปัญหาคือสเนปที่ใช้สำหรับศึกษาสายสัมพันธ์ทางวิวัฒนาการนั้นจะต้องไม่ใช่ตำแหน่งที่อยู่ในบริเวณดีเอ็นเอชุดซ้ำของโครโมโซมวาย หรือเป็นส่วนของดีเอ็นเอที่พบในโครโมโซมอื่นด้วย (paralogue)

ได้มีการนำไมโครแซทเทลไลท์ในโครโมโซมวายมาศึกษาในรูปแบบของแฮปโลไทป์ โดยพิจารณาภาพแอลลิลแอลลิลของไมโครแซทเทลไลท์แต่ละตำแหน่งร่วมกัน ไมโครแซทเทลไลท์ตำแหน่งแรกในโครโมโซมวายที่พบคือ DYS19 (Roewer *et al.*, 1992) และหลังจากนั้นก็ได้อีกพบไมโครแซทเทลไลท์เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ต่อมา มีการทดลองและพัฒนาชุดน้ำยาสำเร็จรูปสำหรับการวิเคราะห์ไมโครแซทเทลไลท์ที่มีประสิทธิภาพ โดยชุดน้ำยาสำเร็จรูปที่ใช้ส่วนใหญ่มีวัตถุประสงค์เพื่องานด้านนิติวิทยาศาสตร์ เช่น ชุดไมโครแซทเทลไลท์ที่ใช้สร้าง minimal haplotype ซึ่งประกอบด้วยไมโครแซทเทลไลท์จำนวน 7 ตำแหน่ง คือ DYS19 DYS385 a/b DYS389I/II DYS390 DYS391 DYS392 และ DYS393 จากนั้นมีเพิ่มเติมอีก 2 ตำแหน่ง คือ DYS438 และ DYS439 เพื่อสร้างเป็น extended haplotype (Figure 2) จนกระทั่งปัจจุบัน มีการพัฒนาเป็นชุดน้ำยาสำเร็จรูปที่ประกอบด้วยไมโครแซทเทลไลท์ 15 ตำแหน่ง เช่น ชุดน้ำยา AmpFISTR Yfiler (Applied Biosystems) ซึ่งมีไมโครแซทเทลไลท์เพิ่มขึ้นจากตำแหน่งที่ใช้สร้าง extended haplotype อีก 6 ตำแหน่ง คือ DYS437 DYS448 DYS456 DYS458 DYS635 และ GATA H4 โดยข้อมูลแฮปโลไทป์ของไมโครแซทเทลไลท์ในโครโมโซมวายจากประชากรทั่วโลกถูกเก็บไว้ในหลายฐานข้อมูล เช่น YHRD (<http://www.yhrd.org/index.html>) ซึ่งในขณะนี้ฐานข้อมูล YHRD มี minimal haplotype จำนวน 125,148 แฮปโลไทป์ และ extended haplotype จำนวน 99,823 แฮปโลไทป์ แม้ว่าไมโครแซทเทลไลท์ในโครโมโซมวายได้นำมาใช้ด้วยวัตถุประสงค์หลักทางนิติวิทยาศาสตร์ แต่สำหรับการศึกษาวิวัฒนาการของมนุษย์ ไมโครแซทเทลไลท์ในโครโมโซมยายนอกจากจะใช้หาความสัมพันธ์ระหว่างประชากรได้แล้ว ยังใช้ในการประมาณอายุของแฮปโลกรุปด้วย

ดังนั้น ในการศึกษาความสัมพันธ์ทางเชื้อสายของโครโมโซมวาย จึงจำเป็นต้องมีทั้งตำแหน่งสเนปที่มีความผันแปรแบบสองสัณฐานเพื่อนำมาจัดแฮปโลกรุปกับไมโครแซทเทลไลท์เพื่อนำมาประมาณอายุของแฮปโลกรุปและคำนวณความหลากหลายทางพันธุกรรมต่อไป



**Figure 2** Microsatellite loci along the Y chromosome (Modified from <http://www.cstl.nist.gov/biotech/strbase/ystrpos1.htm>).

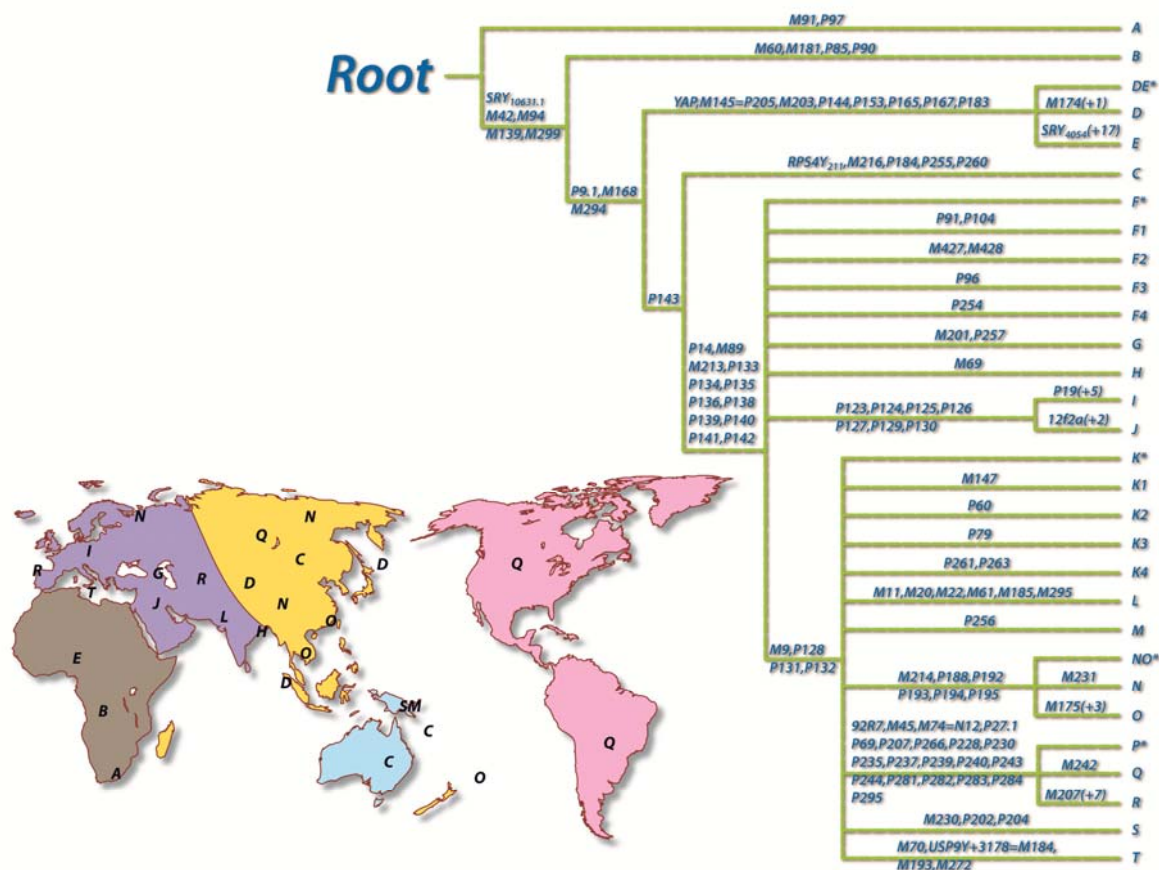
### การศึกษาเชื้อสายโครโมโซมวาย

แฮปโลกรุปบนโครโมโซมวาย หมายถึงกลุ่มของแฮปโลไทป์ที่กำหนดด้วยสปีที่มีความผันแปรแบบสองสถานะ ส่วนแฮปโลไทป์จะกำหนดด้วยไมโครแซทเทลไลท์ ซึ่งถ้าต้องการศึกษาเชื้อสาย (lineage) ต้องอาศัยทั้งสปีที่มีความผันแปรแบบสองสถานะและไมโครแซทเทลไลท์ร่วมกัน (Y Chromosome Consortium, 2002)

ตำแหน่งของสปีที่ใช้เพื่อศึกษาสายสัมพันธ์ทางวิวัฒนาการ ได้กำหนดขึ้นโดย Y chromosome consortium (YCC) เมื่อปี ค.ศ. 2002 ซึ่งขณะนั้นมีการศึกษาสปีที่มีความผันแปรแบบสองสถานะ 245 ตำแหน่ง เพื่อสร้างเป็นแฮปโลกรุปจำนวน 153 แฮปโลกรุป ต่อมา YCC ได้พัฒนามาเป็น International Society of Genetic Genealogy (ISOGG) ในปี ค.ศ. 2005 และได้ปรับปรุงสายสัมพันธ์ทางวิวัฒนาการตลอดมา (<http://www.isogg.org/tree/>) จนกระทั่งปี ค.ศ. 2008 Karafet *et al.* ได้พัฒนาและปรับปรุงสายสัมพันธ์ทางวิวัฒนาการของโครโมโซมวายเพิ่มเป็น 311 แฮปโลกรุป ซึ่งสร้างจากการศึกษาสปีที่มีความผันแปรแบบสองสถานะจำนวน 600 ตำแหน่ง

การเรียกชื่อแฮปโลกรุปหลัก หรือเคลด (clade) จะใช้ตัวพิมพ์ตัวใหญ่ของอักษรภาษาอังกฤษ จาก A ถึง T โดยแบ่งออกเป็น 2 แบบ คือ แบบระบุเชื้อสาย (by lineage) และแบบระบุตำแหน่งการกลาย (by mutation) เช่น แฮปโลกรุป A2 หรือ A-M6 แสดงการอ่านชื่อแฮปโลกรุปแบบเชื้อสาย หรือแบบระบุตำแหน่งการกลายพันธุ์ตามลำดับ ภายในแฮปโลกรุปหลักจะมีแฮปโลกรูปย่อยหรือซับเคลด (sub-clade) หลายระดับ โดยแฮปโลกรูปย่อยระดับที่ 1 จะระบุด้วยตัวเลขอารบิก ระดับที่ 2 ระบุด้วยตัวพิมพ์ตัวเล็กของอักษรภาษาอังกฤษ และถ้าแบ่งย่อยลงไปอีก ก็จะระบุด้วยตัวเลขสลับกับตัวพิมพ์ตัวเล็กของอักษรภาษาอังกฤษ เช่น A2a A2a1 และ A2a1a เป็นต้น

จากสายสัมพันธ์ทางวิวัฒนาการของโครโมโซมวาย (Figure 3) ซึ่งมีลักษณะเป็น single most parsimonious tree ที่ประกอบด้วยโมโนไฟเลติกเคลด (monophyletic clade) หลายระดับ จากขนาดใหญ่ไปขนาดเล็ก ตามสภาวะของแอลลีลในสปีแต่ละตำแหน่งว่าเป็นแบบ ancestral state (สภาวะของเบสก่อนกลายพันธุ์) หรือ derived state (สภาวะของเบสหลังกลายพันธุ์)



**Figure 3** The global distribution of Y chromosome haplogroups (left) and Y chromosome parsimony tree (right). The names of SNPs are indicated on the branches and the haplogroup names are given at the tips of the tree. The tree includes additional major haplogroups which can be subdivided into a genology of multiple minor haplogroups (Modified from Karafet *et al.*, 2008; Wang and Li, 2013).

แฮปโลกรุปที่ถือว่าเป็นบรรพบุรุษ คือ แฮปโลกรุป A และ B เนื่องจากแตกแขนงมาจากราก (root) ของสายสัมพันธ์ทางวิวัฒนาการ โดยตำแหน่งของรากสร้างจากจุดแยกของดีเอ็นเอมนุษย์กับสิ่งมีชีวิตชนิดใกล้เคียง เช่น ชิมแปนซี ส่วนแฮปโลกรุปอื่นๆ (C ถึง T) จะแตกสายวิวัฒนาการจากแฮปโลกรุป B ตัวอย่างการระบุแฮปโลกรุปของตำแหน่งสไนป์ที่ชื่อ M9 ซึ่งมีสถานะแอลลีลอยู่สองสถานะ คือ ancestral state (เบส C) และ derived state (เบส G) จะเป็นดังนี้ ถ้าตัวอย่างโครโมโซมชายส่วนหนึ่งที่ตำแหน่ง M9 มีแอลลีล G ตัวอย่างเหล่านี้จะถูกจัดอยู่ในแฮปโลกรุป K ถึง T ซึ่งเมื่อพิจารณาจากสายสัมพันธ์ทางวิวัฒนาการจะเป็นโมโนไฟเลติกเคลดขนาดใหญ่ ที่มี derived state ของ M9 ร่วมกัน จากนั้นจะสามารถระบุแฮปโลกรุปย่อยต่อไปได้อีก เช่น ที่ตำแหน่งสไนป์ M214 ซึ่งมี ancestral state เป็น T และ derived state เป็น C

ถ้าตัวอย่างมีแอลลีล C ที่ตำแหน่ง M214 จะถูกจัดอยู่ในแฮปโลกรุปย่อย NO แต่ถ้าเป็นแอลลีล T จะถูกจัดอยู่ในแฮปโลกรุปอื่นที่ไม่ใช่ NO (K ถึง T) การจะระบุให้เป็นแฮปโลกรุปชนิดใด ต้องพิจารณา derived state ของตำแหน่งสไนป์ที่กำหนดแฮปโลกรุปนั้นต่อไปอีก เช่น ตำแหน่ง M147 กำหนดแฮปโลกรุป K1 ตำแหน่ง P60 กำหนดแฮปโลกรุป K2 และ ตำแหน่ง P79 กำหนดแฮปโลกรุป K3 เป็นต้น

แฮปโลกรุปแต่ละชนิดซึ่งอยู่ในสายสัมพันธ์ทางวิวัฒนาการของโครโมโซมชาย จะมีความจำเพาะและคล้ายคลึงกันในแต่ละภูมิภาคทั่วโลก (geographical clustering) (Figure 3) สาเหตุดังกล่าวอาจเกิดจากได้รับอิทธิพลจากแรงผลักดันทางวิวัฒนาการที่แตกต่างกัน (Jobling and Tyler-Smith, 2003) จึงมีคำถามต่อว่าเป็นแรงผลักดันชนิดใด และมีปัจจัยใดอีกบ้างที่ส่งผลต่อรูปแบบการกระจายของแฮปโลกรุปในโครโมโซมชาย

## ปัจจัยที่ส่งผลต่อความหลากหลายของโครโมโซมวาย

เนื่องจากโครโมโซมวายพบเฉพาะในเพศชาย ถ้าสมมติให้ประชากรขนาดเล็กประกอบด้วยชายและหญิง 1 คู่ เมื่อนับจำนวนชุดของโครโมโซมทั้งหมดในประชากรนี้ จะมีออโทโซม 4 ชุด โครโมโซมเอ็กซ์ 3 ชุด และโครโมโซมวาย 1 ชุด ดังนั้นขนาดของประชากรในอุดมคติ (effective population size) ของโครโมโซมวาย จะมีค่าเพียง 1 ใน 4 ของออโทโซม และ 1 ใน 3 ของโครโมโซมเอ็กซ์ ถ้าสมมติว่าการกลายเป็นเพียงปัจจัยเดียวที่ส่งผลต่อความหลากหลายของโครโมโซมมนุษย์ โดยทำให้โครโมโซมวายมีความหลากหลายทางพันธุกรรมต่ำที่สุด (Hammer, 1995; Thomson *et al.*, 2000) การกลายในโครโมโซมวายจึงเกิดขึ้นภายในแอลลีล (intra-allelic process) เท่านั้น โดยอยู่ในลักษณะการขาดและสลับของดีเอ็นเอ (gene conversion) กับการแทนที่เบส (base substitution) ได้มีข้อเสนอว่า กระบวนการขาดและสลับของดีเอ็นเอบริเวณยีน DAZ ทำให้ยีนมีการเรียงตัวใหม่ เพื่อป้องกันการสลายตัวของโครโมโซมวายเนื่องจากการมีสถานะเป็นแฮพลอยด์ (Rosen, 2003) การกลายของไมโครแซทเทลไลต์ในโครโมโซมวาย มีอัตราการเกิดประมาณ  $3.17 \times 10^{-3}$  ต่อเบสต่อรุ่น และมีค่าสูงกว่าการกลายแบบการแทนที่เบส ( $2.3$  ถึง  $6.3 \times 10^{-8}$  ต่อเบสต่อรุ่น) (Xue *et al.*, 2009) กระบวนการกลายของไมโครแซทเทลไลต์เหมือนกับในออโทโซม เรียกว่า replication slippage และการกลายโดยเฉลี่ยในโครโมโซมมนุษย์มีค่าต่ำ ประมาณ  $2 \times 10^{-8}$  ต่อเบสต่อรุ่น (Nachman and Crowell, 2000) ดังนั้นจึงน่าจะมียปัจจัยอื่นที่เป็นตัวเร่งให้เกิดความหลากหลายและความแตกต่างของโครโมโซมวาย เจเนติกดริฟท์เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อโครโมโซมวายและดีเอ็นเอไมโทคอนเดรีย เนื่องจากมีสถานะเป็นแฮพลอยด์เมื่อเปรียบเทียบกับออโทโซมและโครโมโซมเอ็กซ์ ดริฟท์เป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงความถี่แอลลีลแบบสุ่ม ซึ่งหากเกิดขึ้นในประชากรใดก็จะลดความหลากหลายทางพันธุกรรมของประชากรนั้น ทำให้มีความแตกต่างทางพันธุกรรมระหว่างประชากรนั้นกับประชากรอื่น จึงคาดว่าปัจจัยดังกล่าวเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดความแตกต่างทางพันธุกรรม (genetic differentiation) ของโครโมโซมวายระหว่างแต่ละภูมิภาค

การคัดเลือก (selection) เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อรูปแบบการกระจายตัวของโครโมโซมวายในประชากร ตัวอย่างซึ่งสนับสนุนว่าโครโมโซมวายได้รับอิทธิพลจากการคัดเลือก ได้แก่ เมื่อโครโมโซมนี้หายไปจะส่งผลให้เกิดเทอเนอร์ ซินโดรม (Turner syndrome) ซึ่งผู้ป่วยมีโครโมโซม 45, X หรือถ้ายีนในโครโมโซมวายแสดงออกไม่ได้ จะส่งผลให้เกิดโรคเกาต์เทียม (XY female) หรือเป็นหมัน (Berta *et al.*, 1990; Sun *et al.*, 1999) มีคำถามต่อการคัดเลือกรูปแบบใดที่เกี่ยวข้องคำตอบระบุว่าไม่น่าจะเกี่ยวกับ balancing selection เนื่องจากโครโมโซมวายเป็นแฮพลอยด์ จึงไม่มีสถานะ heterozygote advantage ส่วน frequency dependent selection นั้น ในปัจจุบันยังไม่พบหลักฐานว่ามีความเชื่อมโยงกับโครโมโซมวาย เป็นไปได้หรือไม่ว่า positive selection ส่งผลต่อโครโมโซมวาย ตัวอย่างเช่น ถ้าเกิดการกลายที่ก่อประโยชน์ (advantage mutation) ของตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่เคยอยู่ในสภาพเป็นกลาง (neutral) แล้วเกิดการคัดเลือกที่นิวคลีโอไทด์ตำแหน่งนั้น ส่งผลให้ทั้งเชื้อสาย (lineage) ของโครโมโซมวายมีความถี่สูงขึ้น และอาจถูกตรึงไว้ในประชากรนั้น เนื่องจากโครโมโซมวายไม่เกิดรีคอมบิเนชันและมีการถ่ายทอดในรูปแบบของแฮปโลไทป์

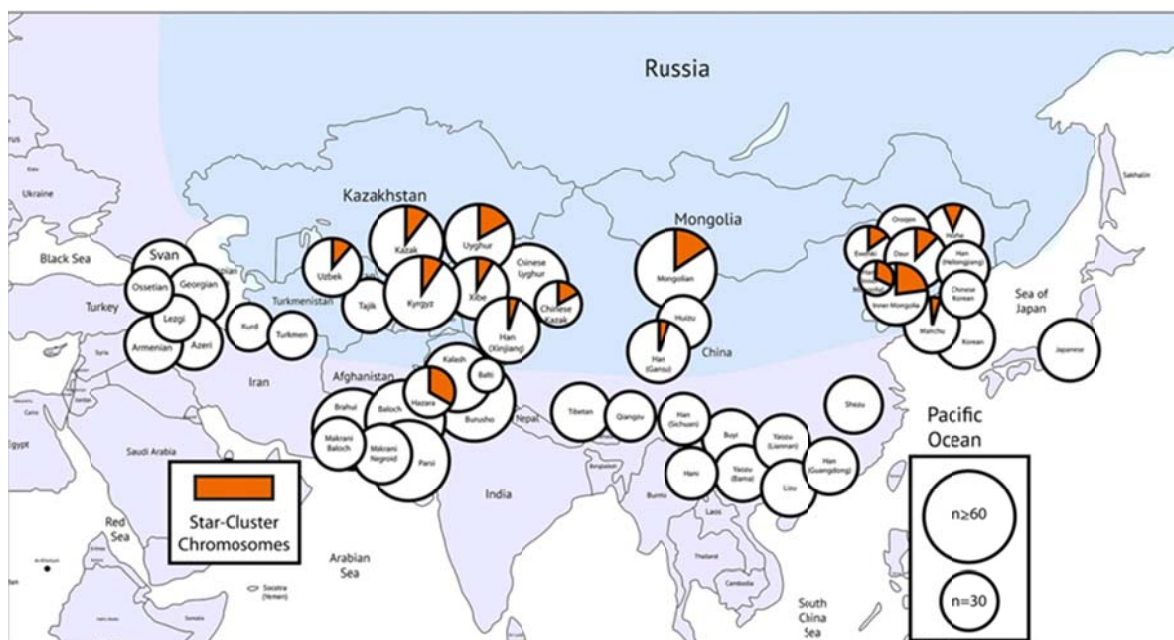
การศึกษาความสัมพันธ์ (association study) ระหว่างยีนในโครโมโซมวายกับฟีโนไทป์ในกลุ่มประชากรช่วยสนับสนุนข้อมูลด้านอิทธิพลของการคัดเลือกที่มีต่อโครโมโซมวาย เช่น กรณีที่ผู้หญิงมีลักษณะเหมือนผู้ชาย (XX male) ซึ่งเกิดจากโครโมโซมเอ็กซ์แท่งหนึ่งมียีน SRY ติดมาด้วย เนื่องจากการแบ่งเซลล์ไมโอซิสผิดปกติในพ่อของผู้ป่วย มีการสำรวจพบว่าในประชากรที่มีผู้ป่วยโรคนี้สูง จะมีความถี่ของแอลลีลกรุ๊ป Y\*(xP) สูงเช่นกัน (Jobling *et al.*, 1998) และยังพบความสัมพันธ์ระหว่างการผลิตอสุจิได้น้อยกับการมีแอลลีลกรุ๊ป K (xP) ในประชากรชาวเดนมาร์กด้วย (Krausz *et al.*, 2001) อย่างไรก็ตามเนื่องจากคุณสมบัติของโครโมโซมวายที่จำเพาะต่อภูมิภาค ผลการศึกษาความสัมพันธ์ที่ยกตัวอย่างจึงอาจพบในประชากรหนึ่งแต่ไม่พบในอีกประชากร ดังนั้นการค้นพบชนิดที่สามารถใช้จัดแอลลีลกรุ๊ปให้จำเพาะมากขึ้นในอนาคต อาจช่วยให้เข้าใจบทบาทของการคัดเลือกต่อการกระจายของโครโมโซมวายได้มากขึ้น

จากการศึกษาโครโมโซมวายของประชากรที่ไม่เป็นโรคในเอเชียกลาง ได้ข้อมูลการเพิ่มจำนวนโครโมโซมวายบางเชื้อสายอย่างรวดเร็ว คาดว่าน่าจะเกิดจากปัจจัยทางสังคมมากกว่าปัจจัยทางวิวัฒนาการ ยกตัวอย่างเชื้อสายโครโมโซมวายของเจงกิสข่าน ซึ่งเป็นจักรพรรดิของชาวมองโกล เป็นนักรบที่มีความสามารถ ได้ก่อตั้งจักรวรรดิมองโกลและขยายอาณาจักรที่ยิ่งใหญ่ไปอย่างกว้างขวาง มีชีวิตอยู่ในช่วงปี ค.ศ. 1162 ถึง 1227 เนื่องจากเจงกิสข่านและวงศ์คานาญามีฐานะทางสังคมสูง จึงทำให้เจงกิสข่านและพี่น้องฝ่ายชายต้องมีลูกหลานจำนวนมากเพื่อสืบสกุลและปกครองอาณาจักร Zerjal *et al.* (2003) ได้ศึกษาโครโมโซมวายของชายชาวมองโกล พบแฮปโล กรุ๊ป C3\* (xC3c) ร้อยละ 5 ของประชากรชายในปัจจุบันทั่วโลก เขาคาดว่าแฮปโลกรุ๊ปดังกล่าวเป็นของเจงกิสข่าน ซึ่งแพร่กระจายตั้งแต่มหาสมุทรแปซิฟิกไปจนถึงทะเลแคสเปียน (Figure 4) อีกตัวอย่างหนึ่งของสถานะทางสังคมและความเชื่อทางศาสนาที่แตกต่างกันคือ ระบบวรรณะของชาวฮินดูในประเทศอินเดีย ซึ่งเพศชายที่มีวรรณะสูงไม่สามารถเปลี่ยนวรรณะได้ ทั้งยังมีจำนวนสมาชิกน้อย จึงทำให้ความหลากหลายทางพันธุกรรมของโครโมโซมวายมีค่าต่ำ และมีพันธุกรรมที่

แตกต่างไปจากวรรณะอื่นมาก (Zerjal *et al.*, 2007)

นอกจากปัจจัยทางสังคมแล้ว ปัจจัยด้านวัฒนธรรม เช่น ประเพณีนิยมด้านที่อยู่อาศัยหลังการแต่งงาน (post-marital residence) ก็ส่งผลต่อความถี่ของโครโมโซมวายเช่นกัน patrilocity เป็นประเพณีนิยมหลังการแต่งงานที่ฝ่ายหญิงต้องย้ายเข้าบ้านฝ่ายชาย ส่งผลให้เกิดความจำเพาะของโครโมโซมวายในแต่ละภูมิภาคทั่วโลก เหตุการณ์ดังกล่าวพบในประชากรของทวีปยุโรป (Seielstad *et al.*, 1998) ประชากรในบางเกาะของเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (Kayser *et al.*, 2001) และประชากรชาวเขาในประเทศไทย (Oota *et al.*, 2001; Besaggio *et al.*, 2007) นอกจากนี้มนุษย์แล้ว ยังพบ patrilocity ในสิ่งมีชีวิตอื่นอีกถึงร้อยละ 70

ปัจจัยที่ส่งผลต่อความหลากหลายของโครโมโซมวายที่กล่าวมาทั้งหมด ทั้งทางด้านวิวัฒนาการและทางสังคม อาจส่งผลต่อแต่ละประชากรเพียงปัจจัยเดียวหรือร่วมกัน ขึ้นอยู่กับประวัติศาสตร์ของประชากรเหล่านั้น แล้วเราจะสามารถย้อนประวัติศาสตร์ไปเพื่อสืบสาวเรื่องราวได้อย่างไร ในหัวข้อต่อไปจะกล่าวถึงการสร้างภาพในอดีตอันยาวนานของมนุษย์ปัจจุบัน จากหลักฐานทางมานุษยวิทยาและพันธุศาสตร์



**Figure 4** Geographic distribution of Genghis Khan lineage [C3\* (xC3c)]. The dark green color in each pie chart represents the frequencies of haplogroup C3\* (xC3c) within each Asian population. The size of each pie chart corresponds to number of samples (Modified from Zerjal *et al.*, 2003).

### ต้นกำเนิดมนุษย์และการอพยพออกจากแอฟริกา

จากหลักฐานทางมานุษยวิทยา พบว่ามนุษย์สกุลโฮโม (*Homo*) อพยพออกจากแอฟริกาเข้าครอบครองดินแดนของแต่ละทวีปทั่วโลกในช่วงเวลาที่สภาพภูมิอากาศเหมาะสม โดยมีการขุดพบชิ้นส่วนกระดูกของ *Homo erectus* ในจอร์เจียและชาว มีอายุประมาณ 1.8 ถึง 1.6 ล้านปีที่ผ่านมา (Swisher *et al.*, 1994; Gabunia *et al.*, 2000) และยังพบชิ้นส่วนกระดูกของ *Homo heidelbergensis* ในยุโรป มีอายุประมาณ 800,000 ปีที่ผ่านมา (Bermúdez de Castro *et al.*, 1997) หลักฐานทางกายวิภาคของ *Homo sapiens* หลายชิ้นที่ขุดพบในแอฟริกา มีอายุประมาณ 160,000 ปีที่ผ่านมา (White *et al.*, 2003) และพบฟอสซิลของมนุษย์ปัจจุบันที่ประเทศอิสราเอล มีอายุประมาณ 100,000 ถึง 90,000 ปีที่ผ่านมา (Valladas *et al.*, 1988) แม้ว่าต่อมาพื้นที่นี้จะถูกรอบครอบด้วยมนุษย์นีแอนเดอร์ทัล (Valladas *et al.*, 1987) จากการขุดค้นหลักฐานของเครื่องมือและศิลปะที่ประดิษฐ์โดยมนุษย์ปัจจุบัน พบชิ้นที่มีอายุเก่าแก่ที่สุดในทวีปแอฟริกา อายุประมาณ 50,000-70,000 ปีที่ผ่านมา และต่อมาพบกระจายในทวีปอื่นทั่วโลก (Mellars *et al.*, 2002) จากหลักฐานทางมานุษยวิทยาที่ขุดพบ เราสามารถจินตนาการถึงการอพยพของบรรพบุรุษที่เก่าแก่ของเราได้ แต่เราจะทราบได้อย่างไรว่ายีนพูลของ *Homo sapiens* ในปัจจุบันนี้ ได้รับมาจากประชากรกลุ่มใด

การประมาณอายุแฮปโลกรุปของโครโมโซมวายใช้ในการคำนวณ TMRCA (Time to Most Recent Common Ancestor) ด้วยข้อมูลไมโครแซทเทลไลต์และอัตราการกลาย หากไมโครแซทเทลไลต์ที่เลือกใช้คำนวณอายุของแต่ละแฮปโลกรุปมีค่าความหลากหลายทางพันธุกรรมสูง แสดงว่าอายุของแฮปโลกรุป หรือ TMRCA มีค่ามาก แม้ว่าจะมีข้อโต้แย้งหลายประการเกี่ยวกับตัวแปรที่ใช้ในการคำนวณ TMRCA ซึ่งอาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้อย่างไรก็ตาม TMRCA ยังคงเป็นวิธีที่ใช้ในการประมาณอายุที่ได้รับการยอมรับจากนักพันธุศาสตร์ประชากร จากการประมาณอายุด้วยการคำนวณ TMRCA ของแฮปโลกรุปหรือเชื้อสายของโครโมโซมวายทั่วโลก ยังไม่พบแฮปโลกรุปของโครโมโซมวายที่มีอายุมากกว่า 200,000 ปีที่ผ่านมา แฮปโลกรุปที่มีอายุเก่าแก่ที่สุด คือ แฮปโลกรุป A และ B ซึ่ง

ส่วนใหญ่จะพบในทวีปแอฟริกา แต่พบน้อยมากนอกทวีปแอฟริกา หลักฐานทางพันธุศาสตร์ที่ได้จากการศึกษา TMRCA สนับสนุนทฤษฎีการอพยพออกจากแอฟริกา (Out of Africa) และไม่พบว่ามี การถ่ายทอดโครโมโซมวายจากมนุษย์ชนิดอื่นให้กับมนุษย์ปัจจุบัน (Hammer *et al.*, 1998) โครโมโซมวายที่ถือกำเนิดขึ้นในแอฟริกาได้กระจายออกไปทั่วทุกทวีปในโลก จึงคาดว่ามนุษย์ปัจจุบันเป็นลูกหลานของบรรพบุรุษที่อพยพออกจากแอฟริกาเมื่อประมาณ 50,000 ปีที่ผ่านมา

หลักฐานทางโบราณคดีและมานุษยวิทยาสันนิษฐานทฤษฎีเส้นทางหลักของการอพยพหลังจากออกจากแอฟริกา 2 เส้นทาง คือ เส้นทางอพยพด้านเหนือ (northern migration) เป็นเส้นทางที่กลุ่มประชากรซึ่งใช้เครื่องมือหินยุคใหม่ อพยพเข้าสู่ยูเรเชีย (Eurasia) ถึงอิสราเอล ยุโรป ตะวันออก และเทือกเขอัลไต เมื่อประมาณ 42,000 ถึง 47,000 ปีที่ผ่านมา (Goebel, 1999; Mellars, 2002) และเส้นทางอพยพด้านใต้ (southern migration) เป็นเส้นทางของประชากรอีกกลุ่มหนึ่งที่ประดิษฐ์เครื่องมือหินยุคกลาง อพยพผ่านชายฝั่งมหาสมุทรอินเดียเข้าสู่ออสเตรเลีย เมื่อประมาณ 50,000 ปีที่ผ่านมา (Bowler *et al.*, 2003) คำถามต่อมาคือ หลักฐานทางพันธุศาสตร์สอดคล้องกับทฤษฎีดังกล่าวหรือไม่

ถ้าทฤษฎีการอพยพที่วางไว้ถูกต้อง เชื้อสายของโครโมโซมวายซึ่งมีต้นกำเนิดจากแอฟริกาควรจะแบ่งแยกเป็น 2 กลุ่ม แม้ว่าหลังจากการอพยพครั้งนั้นอาจเกิดเจเนติกดริฟท์และการผสมผสานทางพันธุกรรมขึ้นในประชากร ดังนั้นถ้าพบความแตกต่างของแฮปโลกรุป ก็จะสามารถสนับสนุนทฤษฎีที่เสนอโดยนักโบราณคดีและมานุษยวิทยา จากการกระจายตัวของแฮปโลกรุปในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และออสเตรเลีย พบแฮปโลกรุปหลัก คือ C และ O ในทุกประชากร แฮปโลกรุป D พบในบางประชากร และแฮปโลกรุป M พบในประชากรชาวนิวกีนี (Figure 3) แฮปโลกรุป C พบว่ากระจายไปถึงเอเชียตอนกลางและตอนเหนือ ส่วนแฮปโลกรุป O D และ M พบน้อยมากในพื้นที่อื่น นอกเหนือไปจากเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ในขณะที่แฮปโลกรุปหลักซึ่งพบในเอเชียตะวันตกเฉียงเหนือและทวีปยุโรป ได้แก่ I J N และ R ความแตกต่างระหว่างแฮปโลกรุปในประชากรทางเหนือและทางใต้ของโลก

สนับสนุนทฤษฎีการอพยพออกจากแอฟริกา โดยมีเส้นทางการอพยพ 2 สาย ประชากรที่อพยพขึ้นเหนือมีแฮปโลกรุป I J N และ R ส่วนประชากรที่อพยพลงใต้มีแฮปโลกรุป C D M และ O ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกระจายตัวของแฮปโลกรุป ของดีเอ็นเอไมโทคอนเดรีย พบรูปแบบความแตกต่างเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามในระหว่างหรือหลังการอพยพ อาจมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อโครงสร้างพันธุกรรมของประชากรในแต่ละภูมิภาค จึงทำให้สามารถแบ่งการกระจายตัวของแฮปโลกรุปในโครโมโซมยวดยาวทั่วโลกได้เป็น 4 กลุ่มที่มีความจำเพาะในแต่ละทวีป ดังนี้ กลุ่มที่ 1. แอฟริกา กลุ่มที่ 2. เอเชียกลาง เอเชียตะวันตกและยุโรป กลุ่มที่ 3. เอเชียตะวันออกเฉียงใต้และออสเตรเลีย กลุ่มที่ 4. อเมริกาและแปซิฟิก

### ความหลากหลายของโครโมโซมยวดยาวในเอเชียตะวันออก

หลังจากที่มนุษย์ปัจจุบันเริ่มอพยพออกจากแอฟริกาและเข้าครอบครองดินแดนในแต่ละทวีป ช่วงเวลานั้นเป็นยุคน้ำแข็งครั้งล่าสุด (Last Glacial Period) ซึ่งอยู่ระหว่างยุคน้ำแข็งเก่า (Paleolithic period) ถึงยุคน้ำแข็งกลาง (Mesolithic period) สภาพภูมิประเทศของโลกเราในขณะนั้นมีระดับน้ำทะเลต่ำกว่าในปัจจุบันมาก จึงทำให้เกาะต่างๆ ที่อยู่กลางทะเลเชื่อมเป็นผืนแผ่นดินเดียวกัน จนกระทั่งเข้าสู่ช่วงที่เกิดน้ำแข็งปกคลุมมากที่สุด (Last Glacial Maximum, LGM) อยู่ระหว่าง 18,000 ถึง 22,000 ปีที่ผ่านมา ได้เกิดแผ่นน้ำแข็งขนาดใหญ่ปกคลุมทั่วทั้งทวีปเอเชีย ยุโรปตอนเหนือ และอเมริกาเหนือ (Clark *et al.*, 2009) เนื่องจากอุณหภูมิที่ลดต่ำลงมาก จึงทำให้ประชากรมนุษย์ต้องอาศัยอยู่เป็นกลุ่มเล็กๆ ตามสถานที่ที่เหมาะสม (refugia) ในทวีปเอเชียมนุษย์อาศัยอยู่ในบริเวณตอนเหนือ ดังนั้นการขยายตัวของประชากรจึงจำกัด เมื่อเข้าสู่สมัยโฮโลซีน (Holocene) สภาพภูมิอากาศเริ่มอบอุ่นขึ้น แผ่นน้ำแข็งขนาดใหญ่ได้ละลายลง จึงมีการอพยพและการขยายขนาดประชากรเพิ่มมากขึ้น ความหลากหลายของโครโมโซมยวดยาวจึงสูงขึ้นด้วยในทวีปเอเชีย

เมื่อนักพันธุศาสตร์ยอมรับทฤษฎีการอพยพออกจากแอฟริกา คำถามต่อมาคือ เส้นทางการอพยพของมนุษย์เข้าสู่เอเชียตะวันออกเป็นอย่างไร สมมุติฐาน 2

ข้อได้ถูกเสนอขึ้น เพื่ออธิบายถึงเส้นทางการอพยพ ดังนี้

- 1) มนุษย์อพยพเข้าสู่เอเชียตะวันออกเฉียงใต้จากนั้นได้อพยพลงใต้ แล้วผสมผสานทางพันธุกรรมกับบรรพบุรุษของประชากรที่พูดภาษาตระกูลออสโตรเอเชียติก ซึ่งอาศัยอยู่ในบริเวณเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (Karafet *et al.*, 2001; Xue *et al.*, 2006)
- 2) มนุษย์อพยพเข้าสู่เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ตามชายฝั่งทะเล แล้วอพยพขึ้นทางเหนือของเอเชียตะวันออกเฉียง (Su *et al.*, 2000; Shi *et al.*, 2005; Cai *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2013)

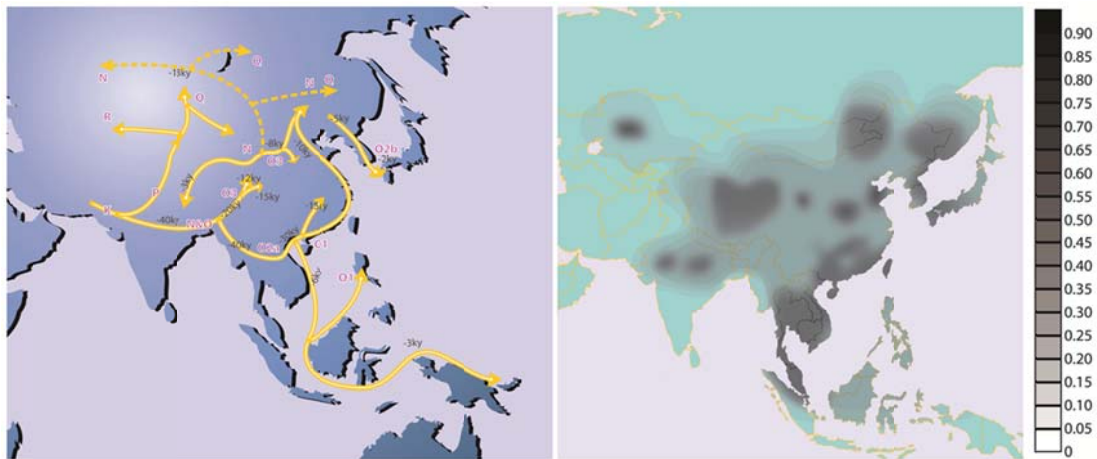
เมื่อพิจารณาจากการกระจายตัวของแฮปโลกรุปในโครโมโซมยวดยาว แฮปโลกรุปหลักที่พบในประชากรชายชาวเอเชียตะวันออก ประมาณร้อยละ 93 คือ O-M175 C-M130 D-M174 และ N-M231 ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 7 คือแฮปโลกรุป E-SRY4064 G-M201 H-M69I-M170 J-P209 L-M20 Q-M242 R-M207 และ T-M70

“O-M175” เป็นแฮปโลกรุปที่พบมากที่สุด ในประชากรชาวจีน มีความถี่ประมาณร้อยละ 70 และพบมากกว่าครึ่งหนึ่งของประชากรชาวญี่ปุ่น O-M175 แยกแขนงไปเป็นแฮปโลกรุป O1a-M119 O2-M268 และ O3-M122 คิดเป็นประมาณร้อยละ 60 ของชาวเอเชียตะวันออก (Yan *et al.*, 2010; Shi *et al.*, 2005) “O1a-M119” พบมากในประชากรที่พูดภาษาตระกูลไท-กะได ซึ่งอาศัยอยู่ตามชายฝั่งทะเลด้านตะวันออกเฉียงใต้ของประเทศจีน กับประชากรดั้งเดิมของไต้หวัน (Kayser *et al.*, 2008) “O2-M268” สามารถแตกแขนงออกไปเป็น O2a1-M95 ซึ่งพบได้ในคาบสมุทรอินโดจีน ตอนใต้ของประเทศจีน และทางตะวันออกของอินเดีย (Su *et al.*, 2000) “O3-M122” เป็นแฮปโลกรุปที่พบมากในประชากรจีน เอเชียตะวันออก และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มีความถี่ประมาณร้อยละ 50 ถึง 60 มีแฮปโลกรูปย่อยของ O3-M122 ได้แก่ O3a1c-002611 O3a2c1-M134 และ O3a2c1a-M117 พบได้มากในประชากรชาวจีน มีความถี่ประมาณร้อยละ 12 ถึง 17 ในแต่ละแฮปโลกรูปย่อย โดย “O3a2c1a-M117” พบมากในประชากรที่พูดภาษาตระกูลย่อยทิเบต-พม่า ในขณะที่ “O3a2b-M7” มีค่าความถี่สูงที่สุดในประชากรซึ่งพูดภาษาตระกูลม้ง-เมี่ยนและออสโตรเอเชียติก แต่กลับมีเพียงร้อยละ 5 ในประชากรชาวจีน (Yan *et al.*, 2010; Shi *et al.*, 2005) จากการศึกษาของ Su *et al.* (2000) และ Shi *et al.* (2005) ซึ่งวิเคราะห์

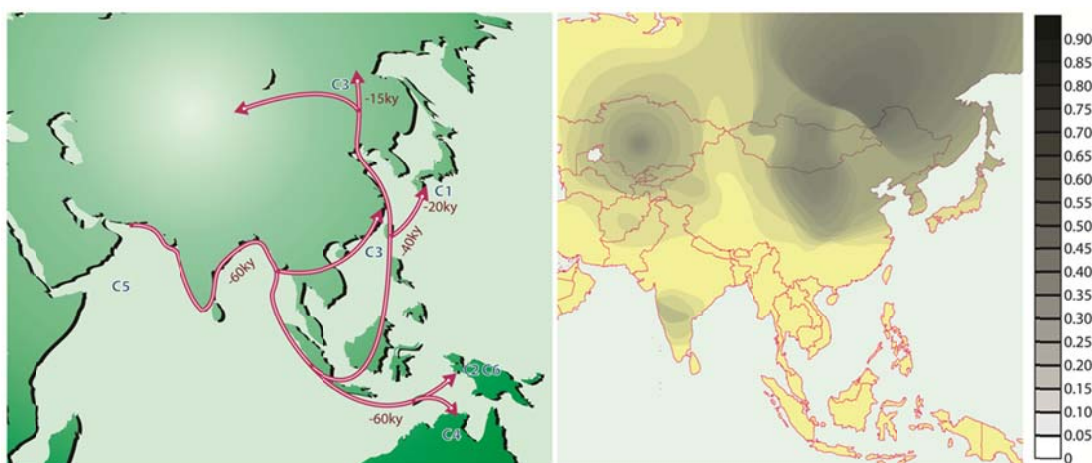
แฮปโลกรุป O3-M122 และไมโครแซทเทลไลต์ในโครโมโซมวาย ผลการศึกษาสนับสนุนทฤษฎีการอพยพจากใต้ขึ้นเหนือของประชากรในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เมื่อเวลาประมาณ 25,000 ถึง 30,000 ปีที่ผ่านมา และการศึกษาล่าสุดของ Cai *et al.* (2011) ซึ่งวิเคราะห์แฮปโลกรุป O3a2b-M7 และ O3a2c1a-M117 ในประชากรที่พูดภาษาตระกูลขอมมอญ-เขมร และ ม้ง-เมี่ยน ซึ่งอาศัยอยู่ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยพบการอพยพแบบปรากฏการณ์คอขวด (founder effect) จากเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เข้าสู่เอเชียตะวันออก เมื่อประมาณ 19,000 ปีที่ผ่านมา ระหว่างยุคน้ำแข็งครั้งล่าสุด นอกจากนี้การศึกษาแฮปโลกรุป “O3a1c-002611” ยังสามารถระบุรูปแบบการอพยพจากใต้ขึ้นเหนือได้ด้วย

(Wang *et al.*, 2013) ดังนั้น จากการศึกษาแฮปโลกรุป O จึงสามารถระบุการอพยพของมนุษย์กลุ่มใหญ่จากเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ขึ้นสู่เอเชียตะวันออก (Figure 5)

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษาแฮปโลกรุป O ระบุว่าจำนวนอายุของแฮปโลกรุป O ได้ผลลัพธ์ไม่เกิน 30,000 ปี ดังนั้นประชากรซึ่งมีแฮปโลกรุป O จึงไม่น่าจะใช้ประชากรกลุ่มแรกที่อพยพเข้าสู่เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มีผู้เสนอว่า กลุ่มประชากรที่มีแฮปโลกรุป C ซึ่งเป็นประชากรส่วนมากในแถบตะวันออกไกลและหมู่เกาะในแถบมหาสมุทรแปซิฟิก (Oceania) ได้อพยพมาถึงทวีปเอเชียก่อนประชากรกลุ่มอื่น เนื่องจากพบแฮปโลกรุป “C-M130” ด้วยความถี่สูงถึงปานกลาง แต่กลับพบน้อยในยุโรปและอเมริกา และไม่พบเลยในแอฟริกา (Figure 6)



**Figure 5** Migration of Y chromosome haplogroups O (left) and the contour map demonstrating the geographic distributions of haplogroups O (right) (Modified from Wang and Li, 2013).

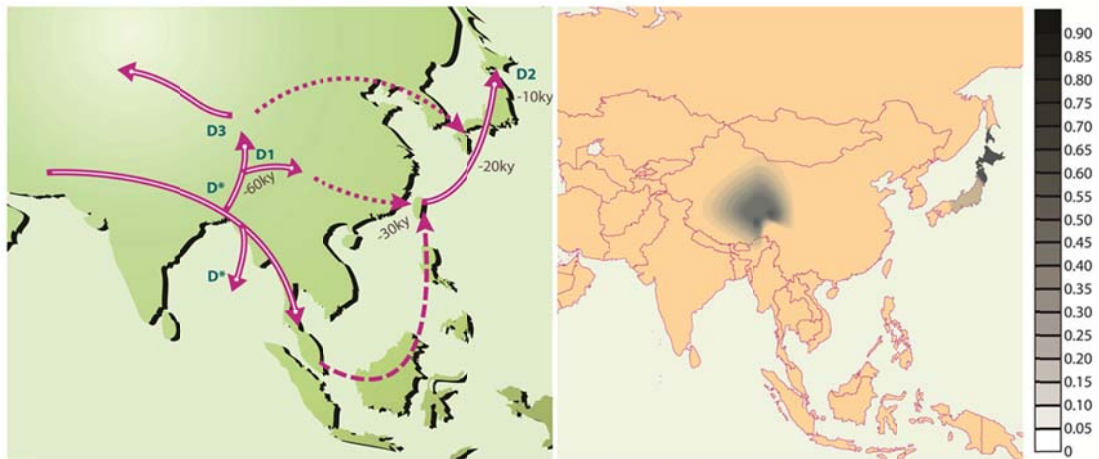


**Figure 6** Migration of Y chromosome haplogroups C (left) and the contour map demonstrating the geographic distributions of haplogroups C (right) (Modified from Wang and Li, 2013)

“C-M130” พบแอโปลกรุปย่อย คือ C1-M8 C2-M38 C3-M217 C4-M347 และ C5-M356 (Zhong *et al.*, 2010) โดย “C3-M217” มีความถี่สูงสุดในประชากรแถบมองโกเลียและไซบีเรีย “C1-M8” มีเฉพาะในประชากรญี่ปุ่น ในขณะที่ “C2-M38” มีในประชากรพื้นเมืองจากเกาะแถบแปซิฟิกถึงโพลินีเซีย (Hammer *et al.*, 2006; Kayser *et al.*, 2006) แอโปลกรุป “C4-M347” มีในประชากรพื้นเมืองของออสเตรเลียเท่านั้น ส่วน “C5-M356” มีความถี่ต่ำในอินเดีย เนปาล และปากีสถาน (Sengupta *et al.*, 2006; Gayden *et al.*, 2007) การที่พบแอโปลกรุป C-M130 และแอโปลกรุปย่อยของ C-M130 ทั่วเอเชียนั้น คาดว่าแอโปลกรุปนี้มีต้นกำเนิดในผืนแผ่นดินใหญ่ของเอเชีย ก่อนที่มนุษย์ปัจจุบันจะอพยพเข้าสู่เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (Figure 6) จากการศึกษาความถี่ของแอโปลกรุป C3 โดย Zhong *et al.* (2010) ซึ่งระบุถึงการอพยพจากเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ขึ้นไปทางทิศเหนือ เมื่อประมาณ 32,000 ถึง 42,000 ปีที่ผ่านมา และการมาถึงเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และออสเตรเลียของแอโปลกรุป C เมื่อประมาณ 60,000 ปีที่ผ่านมา ทำให้พอสรุปได้ว่า แอโปลกรุป C อพยพเข้าสู่เอเชียก่อน O ประมาณ 10,000 ปี

“D-M174” เป็นแอโปลกรุปที่อาจเข้าสู่เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ทางทิศตะวันออก โดยกลุ่มคนที่มีรูปร่างเตี้ยและผิวคล้ำ หรือ เนกริโต (Negritos) พบแอโปลกรุปนี้มากในชาวเนกริโตแถบทะเลอันดามันและในประชากรที่พูดภาษาตระกูลย่อยทิเบต-พม่าทางตอนเหนือ และยังพบในชาวไอนุ (Ainu) ที่อาศัยอยู่ในประเทศญี่ปุ่น แต่แอโปลกรุป D-M174 กลับมีความถี่ต่ำในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และเอเชียตะวันออก (Su *et al.*, 2000; Hammer *et al.*, 2006; Karafet *et al.*, 2001; Thangaraj *et al.*, 2003) ชาวไบมา-ดี (Baima-Dee) ซึ่งพูดภาษาตระกูลย่อยทิเบต-พม่าทางตอนเหนือมีแต่แอโปลกรุป D เท่านั้น แอโปลกรุป D แบ่งเป็น 3 กรุปย่อย คือ D1-M15 D2-M55 และ D3-P99 โดย “D1-M15” มีค่าความถี่สูงในประชากรชาวทิเบต ทางกุต-เซียง (Tangut-Chiang) และโลโล (Lolo) แต่มีความถี่ต่ำในประชากรที่อาศัยอยู่บนผืนแผ่นดินใหญ่เอเชียตะวันออก (Shi *et al.*, 2008; Wen *et al.*, 2004) “D2-M55” มีจำกัดในประชากรแถบคาบสมุทร

ญี่ปุ่น ในขณะที่ “D3-P99” มีความถี่สูงในประชากรชาวทิเบตและประชากรที่พูดภาษาตระกูลย่อยทิเบต-พม่าในมณฑลเสฉวนและยูนนาน ประเทศจีน เช่น พูมี (Pumi) และนาซี (Naxi) (Wen *et al.*, 2004) ที่น่าสนใจก็คือลักษณะฟีโนไทป์ในประชากรที่มีแอโปลกรุป D ซึ่งมีผิวสีเข้ม เช่น ชาวอันดามัน ประชากรที่พูดภาษาตระกูลย่อยทิเบต-พม่า และมอญ-เขมร บางกลุ่ม ยกเว้นชาวไอนุในประเทศญี่ปุ่น ซึ่งอาศัยอยู่ในที่สูง จึงมีวิวัฒนาการที่ทำให้สีผิวจางลง แอโปลกรุป D อาจแพร่เข้าสู่ญี่ปุ่นโดยการอพยพผ่านทางแผ่นดินใหญ่หรือทางชายฝั่งทะเลของเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แล้วจึงขึ้นเหนือผ่านฟิลิปปินส์ ไต้หวัน เข้าสู่ญี่ปุ่น ซึ่งเมื่อดูจากระยะทางแล้ว การอพยพผ่านทางแผ่นดินใหญ่จะสั้นกว่า จากผลการศึกษาแอโปลกรุป D ในชาวเนกริโต ซึ่งครอบคลุมดินแดนตั้งแต่คาบสมุทรมาเลย์ไปจนถึงฟิลิปปินส์มาตั้งแต่ตั้งแต่ปลายยุคหินเก่า ไม่พบแอโปลกรุป D ในชาวเนกริโตที่ฟิลิปปินส์ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่า แอโปลกรุป D เข้าสู่ญี่ปุ่นตามเส้นทางการอพยพบนผืนแผ่นดินใหญ่ อย่างไรก็ตาม การที่ไม่พบแอโปลกรุป D ในชาวเนกริโตที่ฟิลิปปินส์ อาจเกิดจากการถูกแทนที่ด้วยแอโปลกรุป C2 และ K จากชาวพื้นเมืองปาปัว เมื่อประมาณ 18,000 ปีที่ผ่านมา (Delfin *et al.*, 2011) หรือจากการแทนที่ของแอโปลกรุป O ทางภาคตะวันออกของจีนแผ่นดินใหญ่ (Scholes *et al.*, 2011) จึงจำเป็นต้องศึกษาความถี่ของแอโปลกรุป D ของประชากรอื่นในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เพิ่มมากขึ้น เพื่อให้เข้าใจเส้นทางการอพยพของแอโปลกรุป D ได้ดีขึ้น สรุปได้ว่า กลุ่มคนที่น่าสนใจแอโปลกรุป D-M174 ไปถึงทิเบต น่าจะเป็นมนุษย์กลุ่มแรกที่อพยพเข้าสู่เอเชีย เมื่อประมาณ 60,000 ปีที่ผ่านมา (Shi *et al.*, 2008) จากนั้นลูกหลานของกลุ่มคนเหล่านี้ ได้อพยพต่อไปทางทิศตะวันออกเฉียงใต้จนถึงดินแดนซึ่งเป็นประเทศเกาหลี ไต้หวัน และญี่ปุ่นในปัจจุบัน (Figure 7) อย่างไรก็ตาม การที่ไม่พบแอโปลกรุป D-M174 ในประชากรชาวจีนทางภาคตะวันออกเลย อาจเกิดจากการถูกแทนที่ด้วยการอพยพขึ้นเหนือของกลุ่มคนอีกกลุ่มหนึ่ง ซึ่งมีแอโปลกรุป O หรืออาจเกิดจากการขยายอาณาจักรของชาวจีนในสมัยยุคหินใหม่



**Figure 7** Migration of Y chromosome haplogroups D (left) and the contour map demonstrating the geographic distributions of haplogroups D (right) (Modified from Wang and Li, 2013).

“N-M231” เป็นแฮปโลกรุ๊ปที่ใกล้ชิดกับ O ซึ่งแยกมาจาก NO-M214 (Figure 2) พบมากในประชากรที่อาศัยอยู่ทางตอนเหนือของยูเรเชีย เช่น ฟินนิค (Finnic) ยูกริก (Ugric) ซาโมเยดิก (Samoyedic) ยูคากีร์ (Yukaghir) อัลไต และเอสกีโม แต่กลับพบน้อยในชาวเอเชียตะวันออก (Karafet *et al.*, 2001; Rootsi *et al.*, 2007) การอพยพของแฮปโลกรุ๊ป N เป็นไปในทิศทางทวนเข็มนาฬิกา จากตอนกลางของเอเชียตะวันออกหรือตอนใต้ของไซบีเรียเข้าสู่ยุโรปตะวันออก จึงพบแฮปโลกรุ๊ป N จำนวนมากในชาวยุโรปตะวันออก (Rootsi *et*

*al.*, 2007) คาดกันว่า แฮปโลกรุ๊ป N มีต้นกำเนิดมาจากเอเชียตะวันออกเฉียงใต้หรือทางตะวันตกเฉียงใต้ของประเทศจีน แล้วแพร่ขยายเข้าสู่ตอนกลางของประเทศจีนเมื่อประมาณ 14,000 ปีก่อน จากนั้นแยกออกเป็น 2 สาย สายหนึ่งลดจำนวนลงอย่างฉับพลันเมื่อเข้าสู่ไซบีเรีย เมื่อประมาณ 6,000 ถึง 8,000 ปีก่อน ส่วนอีกสายอพยพเข้าสู่ทวีปยุโรป เมื่อประมาณ 12,000 ถึง 14,000 ปีที่ผ่านมา เห็นได้ว่ากลุ่มคนที่มีแฮปโลกรุ๊ป N มีการเดินทางในระยะไกล และยังเป็นหลักฐานยืนยันการอพยพจากทิศใต้ขึ้นเหนืออีกด้วย (Figure 8).



ประเด็นคำถามเกี่ยวกับต้นกำเนิดของประชากรชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ซึ่งโต้แย้งกันว่าได้อพยพไปในทิศทางใดนั้น กลุ่มของ Karafet *et al.* (2001) เสนอว่าเป็นการอพยพจากเหนือลงใต้ โดยพบว่าประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มีระยะห่างทางพันธุกรรม (pairwise difference) ของแฮปโลกรุ๊ปน้อยกว่าประชากรทางตอนเหนือ ซึ่งหมายความว่า มีความหลากหลายของแฮปโลกรุ๊ปน้อยกว่าด้วย นอกจากนี้ Xue *et al.* (2006) ยังรายงานว่า ความหลากหลายทางพันธุกรรมของไมโครแซทเทลไลต์ในประชากรทางเหนือ มีค่าสูงกว่าประชากรทางใต้ อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวได้รับการโต้แย้งว่าไม่ได้คำนึงถึงปัจจัยการผสมผสานทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นอย่างมากในประชากรทางเหนือ เช่น ชาวมองโกล แมนจู และอุยกูร์ (Uighur) ซึ่งตั้งถิ่นฐานอยู่ในเส้นทางการอพยพที่สำคัญ คือ เส้นทางสายไหม เนื่องจากประชากรเหล่านั้นมีแฮปโลกรุ๊ป R-M207 และ Q-M242 ซึ่งมีค่าความถี่สูงในเอเชียกลาง แล้วลดลงอย่างต่อเนื่องไปจนถึงเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ตอนบน (Zhong *et al.*, 2010) นอกจากนี้ การที่มีหลักฐานว่าประชากรทางใต้มีความหลากหลายทางพันธุกรรมต่ำกว่าทางเหนือ (Xue *et al.*, 2006) มีสาเหตุมาจากปรากฏการณ์คอขวด ซึ่งได้รับอิทธิพลของการแบ่งแยกทางภูมิศาสตร์ในประชากรทางใต้ (Shi *et al.*, 2008)

โดยภาพรวม การศึกษาแฮปโลกรุ๊ปของโครโมโซมวายในประชากรชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้จนถึงปัจจุบัน แฮปโลกรุ๊ปหลักที่พบคือ C D O และ N ซึ่งสนับสนุนสมมติฐานการอพยพของมนุษย์ปัจจุบันจากทวีปแอฟริกา ผ่านตามชายฝั่งทะเลของเอเชียใต้เข้าสู่เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ การอพยพดังกล่าวอาจเกิดได้ 3 ช่วงหลังจากมนุษย์ปัจจุบันเข้าครอบครองดินแดนเอเชียตะวันออกเฉียงใต้แล้ว โดยได้อพยพขึ้นทางทิศเหนือในยุคนินเกา การอพยพครั้งนั้นทำให้เกิดโครงสร้างทางพันธุกรรมหลักของประชากรในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ หลังจากนั้น โครงสร้างทางพันธุกรรมหลักได้แบ่งแยกประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ตอนเหนือและตอนใต้ออกจากกัน ด้วยอิทธิพลของการผสมผสานทางพันธุกรรมเจนดิกดริฟท์ วัฒนธรรม และ ภาษา

## บทสรุป

การพัฒนาโครโมโซมวายเพื่อใช้ศึกษาวิวัฒนาการของมนุษย์ เกิดขึ้นมาเมื่อประมาณ 30 ปี ในช่วงแรกการพัฒนาเป็นไปได้ช้า เนื่องจากเทคนิคทางอณูพันธุศาสตร์ยังไม่ก้าวหน้ามากนัก แต่เมื่อประมาณ 10 ปีที่ผ่านมา ความรู้และข้อมูลของโครโมโซมวายได้รับการพัฒนาอย่างรวดเร็ว ในปัจจุบัน ตำแหน่งสลิปและไมโครแซทเทลไลต์ถูกเก็บไว้ในฐานข้อมูลเป็นจำนวนมาก นอกจากนี้ ISOGG ก็มีบทบาทมากขึ้นในการปรับปรุงสายวิวัฒนาการของโครโมโซมวายจากข้อมูลสลิปให้ทันสมัยอยู่เสมอ การศึกษาโครโมโซมวายต่อไปข้างหน้ามุ่งมั่นที่จะค้นพบสลิปและไมโครแซทเทลไลต์ให้มากขึ้น จากข้อมูลลำดับเบสของโครโมโซมวายที่มีอยู่เพื่อเพิ่มโอกาสในการระบุหรือแยกความแตกต่างของเชื้อสายโครโมโซมวายในประชากรที่ใกล้ชิดกัน ทั้งยังอาจพัฒนาเทคโนโลยีการเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอบริเวณตำแหน่งของ สลิปที่มีสัณฐานสองรูปแบบจากตัวอย่างทางชีวภาพโบราณที่สลายตัว ไม่ว่าจะเป็นในออสโตรโมโครโมโซมวาย หรือดีเอ็นเอไมโทคอนเดรีย เพื่อการวิเคราะห์แฮปโลกรุ๊ป หรือเพิ่มความสามารถในการระบุแฮปโลกรุ๊ปจากไมโครแซทเทลไลต์ อย่างไรก็ตามเครื่องหมายทางพันธุกรรมทั้งสองชนิดที่กล่าวข้างต้น เป็นเครื่องหมายทางพันธุกรรมเพียงตำแหน่งเดียว ในอนาคต การศึกษาดีเอ็นเอในบริเวณที่เกิดรีคอมบิเนชันต่ำของออสโตรโมโครโมโซม haplotype block จึงเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับการสืบเชื้อสายของมนุษย์ให้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

การศึกษาแฮปโลกรุ๊ปของโครโมโซมวายในประเทศไทย ซึ่งเป็นดินแดนที่อยู่ระหว่างเส้นทางการอพยพในอดีต มีจำนวนจำกัด และการศึกษาเหล่านั้นใช้ประชากรไทยเป็นประชากรเปรียบเทียบเท่านั้น ไม่ได้มีการหาอายุของแฮปโลกรุ๊ป หรือระบุเชื้อสายของประชากร ดังนั้น การศึกษาแฮปโลกรุ๊ปของโครโมโซมวายในประชากรไทยในอนาคต น่าจะช่วยเติมเต็มประวัติการอพยพเข้าสู่เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ของมนุษย์ในยุคแรกให้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้นได้

## เอกสารอ้างอิง

- วิญญู กุตะนันท์ (2555) ดีเอ็นเอไมโทคอนเดรีย: เครื่องมือติดตามประวัติการสืบเชื้อสายประชากร วารสารวิทยาศาสตร์ มข 40: 708–719.
- Bermúdez de Castro JM, Arsuaga JL, Carbonell E, Rosas A, Martínez I, Mosquera M (1997) A hominid from the lower Pleistocene of Atapuerca, Spain: possible ancestor to Neandertals and modern humans. *Science* 276: 1392–1395.
- Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, Fellous M (1990) Genetic evidence equating SRY and the testis determining factor. *Nature* 348: 448–450.
- Besaggio D, Fuselli S, Srikumool M, Kampuansai J, Castri L, Tyler-Smith C, Seielstad M, Kangwanpong D, Bertorelle G (2007) Genetic variation in Northern Thailand Hill Tribes: origins and relationships with social structure and linguistic differences. *BMC Evol Biol* 7 (Suppl 2): S12.
- Bowler JM, Johnston H, Olley JM, Prescott JR, Roberts RG, Shawcross W, Spooner NA. (2003) New ages for human occupation and climatic change at Lake Mungo, Australia. *Nature* 421: 837–840.
- Brion M, Sanchez JJ, Balogh K, Thacker C, Blanco-Verea A, Borsting C, Stradmann-Bellinghausen B, Bogus M, Syndercombe-Court D, Schneider PM, *et al.* (2005) Introduction of a single nucleotide polymorphism-based “Major Y-chromosome haplography typing kit” suitable for predicting the geographical origin of male lineages. *Electrophoresis* 26: 4411–4420.
- Cai X, Qin Z, Wen B, Xu S, Wang Y, Lu Y, Wei L, Wang C, Li S, Huang X, *et al.* (2011) Genographic Consortium: Human migration through bottlenecks from Southeast Asia into East Asia during Last Glacial Maximum revealed by Y chromosomes. *PLoS One* 6: e24282.
- Cann RL, Stoneking M, Wilson AC (1987) Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 325: 31–36.
- Clark PU, Dyke AS, Shakun JD, Carlson AE, Clark J, Wohlfarth B, Mitrovica JX, Hostetler SW, McCabe AM (2009) The last glacial maximum. *Science* 325: 710–714.
- Delfin F, Salvador JM, Calacal GC, Perdigon HB, Tabbada KA, Villamor LP, Halos SC, Gunnarsdóttir E, Myles S, Hughes DA, *et al.* (2011) The Y-chromosome landscape of the Philippines: extensive heterogeneity and varying genetic affinities of Negrito and non-Negritogroups. *Eur J Hum Genet* 19: 224–230.
- Gabunia L, Vekua A, Lordkipanidze D, Swisher CC 3rd, Ferring R, Justus A, Nioradze M, Tvalchrelidze M, Antón SC, Bosinski G, *et al.* (2000) Earliest Pleistocene hominid cranial remains from Dmanisi, Republic of Georgia: taxonomy, geological setting, and age. *Science* 288: 1019–1025.
- Gayden T, Cadenas AM, Regueiro M, Singh NB, Zhivotovsky LA, Underhill PA, Cavalli-Sforza LL, Herrera RJ (2007) The Himalayas as a directional barrier to gene flow. *Am J Hum Genet* 80: 884–894.
- Goebel T (1999) Pleistocene human colonization of Siberia and peopling of the Americas: an ecological approach. *Evol Anthropol* 8: 208–227.
- Hammer MF (1994) A recent insertion of an alu element on the Y chromosome is a useful marker for human population studies. *Mol Biol Evol* 11: 749–761.
- Hammer MF (1995) A recent common ancestry for human Y chromosomes. *Nature* 378: 376–378.
- Hammer MF, Karafet TM, Park H, Omoto K, Harihara S, Stoneking M, Horai S (2006) Dual origins of the Japanese: common ground for hunter-gatherer and farmer Y chromosomes. *J Hum Genet* 51: 47–58.

- Hammer MF, Karafet T, Rasanayagam A, Wood ET, Altheide TK, Jenkins T, Griffiths RC, Templeton AR, Zegura SL (1998) Out of Africa and back again: nested cladistic analysis of human Y chromosome variation. *Mol Biol Evol* 15: 427–441.
- Jobling MA, Bouzekri N, Taylor PG (1998) Hypervariable digital DNA codes for human paternal lineages: MVR-PCR at the Y-specific minisatellite, *MSY1 (DYF155S1)*. *Hum Mol Genet* 7: 643–653.
- Jobling MA, Samara V, Pandya A, Fretwell N, Bernasconi B, Mitchell RJ, Gerelsaikhan T, Dashnyam B, Sajantila A, Salo PJ, *et al.* (1996) Recurrent duplication and deletion polymorphisms on the long arm of the Y chromosome in normal males. *Hum Mol Genet* 5: 1767–1775.
- Jobling MA, Tyler-Smith C (2003) The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age. *Nat Rev Genet* 4: 598–612.
- Karafet TM, Mendez FL, Meilerman MB, Underhill PA, Zegura SL, Hammer MF (2008) New binary polymorphisms reshape and increase resolution of the human Y chromosomal haplogroup tree. *Genome Res* 18: 830–838.
- Karafet TM, Xu L, Du R, Wang W, Feng S, Wells RS, Redd AJ, Zegura SL, Hammer MF (2001) Paternal population history of East Asia: sources, patterns, and microevolutionary processes. *Am J Hum Genet* 69: 615–628.
- Kayser M, Brauer S, Cordaux R, Casto A, Lao O, Zhivotovsky LA, Moyse-Faurie C, Rutledge RB, Schiefenhoefel W, Gil D, *et al.* (2006) Melanesian and Asian origins of Polynesians: mtDNA and Y chromosome gradients across the Pacific. *Mol Biol Evol* 23: 2234–2244.
- Kayser M, Brauer S, Weiss G, Schiefenhövel W, Underhill PA, Stoneking M (2001) Independent histories of human Y chromosomes from Melanesia and Australia. *Am J Hum Genet* 68: 173–190.
- Krausz C, Quintana-Murci L, Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Jobling MA, Rosser ZH, Skakkebaek NE, McElreavey K (2001) Identification of a Y chromosome haplogroup associated with reduced sperm counts. *Hum Mol Genet* 10: 1873–1877.
- Manica A, Prugnolle F, Balloux F (2005) Geography is a better determinant of human genetic differentiation than ethnicity. *Hum Genet* 118: 366–371.
- Mellars P (2002) Archaeology and the origins of modern humans: European and African perspectives. *Proc Brit Acad* 106: 31–47.
- Mellars PA (2002) In: Crow TJ (eds) *The Speciation of Modern Homo sapiens*. Oxford Univ. Press, Oxford, UK, pp 31–47.
- Nachman MW, Crowell SL (2000) Estimate of the mutation rate per nucleotide in humans. *Genetics* 156: 297–304.
- Oota H, Settheetham-Ishida W, Tiwawech D, Ishida T, Stoneking M (2001) Human mtDNA and Y-chromosome variation is correlated with matrilineal versus patrilineal residence. *Nature Genet* 29: 20–21.
- Ramachandran S, Deshpande O, Roseman CC, Rosenberg NA, Feldman MW, Cavalli-Sforza LL (2005) Support from the relationship of genetic and geographic distance in human populations for a serial founder effect originating in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 15 942–15 947.
- Roewer L, Arnemann J, Spurr NK, Grzeschik KH, Epplen JT (1992) Simple repeat sequences on the human Y-chromosome are equally polymorphic as their autosomal counterparts. *Hum Genet* 89: 389–394.

- Rootsi S, Zhivotovsky LA, Baldovic M, Kayser M, Kutuev IA, Khusainova R, Bermisheva MA, Gubina M, Fedorova SA, Ilumäe AM, *et al.* (2007) A counter-clockwise northern route of the Y chromosome haplogroup N from Southeast Asia towards Europe. *Eur J Hum Genet* 15: 204–211.
- Sabeti PC, Schaffner SF, Fry B, Lohmueller J, Vailly P, Shamovsky O, Palma A, Mikkelsen TS, Altshuler D, Lander ES (2006) Positive natural selection in the human lineage. *Science* 312: 1614–1620.
- Scholes C, Siddle K, Ducourneau A, Crivellaro F, Järve M, Rootsi S, Bellatti M, Tabbada K, Mormina M, Reidla M, *et al.* (2011) Genetic diversity and evidence for population admixture in Batak Negritos from Palawan. *Am J Phys Anthropol* 146: 62–72.
- Seielstad MT, Minch E, Cavalli-Sforza LL (1998) Genetic evidence for a higher female migration rate in humans. *Nature Genet* 20: 278–280.
- Sengupta S, Zhivotovsky LA, King R, Mehdi SQ, Edmonds CA, Chow CE, Lin AA, Mitra M, Sil SK, Ramesh A, *et al.* (2006) Polarity and temporality of high-resolution Y-chromosome distributions in India identify both indigenous and exogenous expansions and reveal minor genetic influence of Central Asian pastoralists. *Am J Hum Genet* 78: 202–221.
- Shi H, Dong YL, Wen B, Xiao CJ, Underhill PA, Shen PD, Chakraborty R, Jin L, Su B (2005) Y-chromosome evidence of southern origin of the East Asian specific haplogroup O3-M122. *Am J Hum Genet* 77: 408–419.
- Shi H, Zhong H, Peng Y, Dong YL, Qi XB, Zhang F, Liu LF, Tan SJ, Ma RL, Xiao CJ, *et al.* (2008) Y chromosome evidence of earliest modern human settlement in East Asia and multiple origins of Tibetan and Japanese populations. *BMC Biol* 6: 45.
- Stringer CB, Andrews P (1988) Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans. *Science* 239: 1263–1268.
- Su B, Jin L, Underhill P, Martinson J, Saha N, McGarvey ST, Shriver MD, Chu J, Oefner P, Chakraborty R, *et al.* (2000) Polynesian origins: insights from the Y chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 8225–8228.
- Sun C, Skaletsky H, Birren B, Devon K, Tang Z, Silber S, Oates R, Page DC (1999) An azoospermic man with a *de novo* point mutation in the Y-chromosomal gene *USP9Y*. *Nature Genet* 23: 429–432.
- Swisher CC3rd, Curtis GH, Jacob T, Getty AG, Suprijo A, Widiasmoro (1994) Age of the earliest known hominids in Java, Indonesia. *Science* 263: 1118–1121.
- Templeton A (2002) Out of Africa again and again. *Nature* 416: 45–51.
- Thangaraj K, Singh L, Reddy AG, Rao VR, Sehgal SC, Underhill PA, Pierson M, Frame IG, Hagelberg E (2003) Genetic affinities of the Andaman Islanders, a vanishing human population. *Curr Biol* 13: 86–93.
- Thomson R, Pritchard JK, Shen P, Oefner PJ, Feldman MW (2000) Recent common ancestry of human Y chromosomes: evidence from DNA sequence data. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 7360–7365.
- Underhill PA, Jin L, Lin AA, Mehdi SQ, Jenkins T, Vollrath D, Davis RW, Cavalli-Sforza LL, Oefner PJ (1997) Detection of numerous Y chromosome biallelic polymorphisms by denaturing high-performance liquid chromatography. *Genome Res* 7: 996–1005.
- Underhill PA, Kivisild T (2007) Use of Y chromosome and mitochondrial DNA population structure in tracing human migration. *Annu Rev Genet* 41: 539–564.

- Valladas H, Joron JL, Valladas G, Arensburg B, Bar-Yosef O, Belfer-Cohen A, Goldberg P, Laville H, Meignen L, Rak Y, *et al.* (1987) Thermoluminescence dates for the Neanderthal burial site at Kebara in Israel. *Nature* 330: 159–160.
- Valladas H, Reyss JL, Joron JL, Valladas G, Bar-Yosef O, Vandermeersch B (1998). Thermo luminescence dating of Mousterian 'proto-Cro-Magnon' remains from Israel and the origin of modern man. *Nature* 331: 614–616.
- Wang CC, Li H (2013) Inferring human history in East Asia from Y chromosomes. *Investigative Genetics* 4: 11.
- Wang CC, Yan S, Qin ZD, Lu Y, Ding QL, Wei LH, Li SL, Yang YJ, Jin L, Li H, *et al.* (2013) Late Neolithic expansion of ancient Chinese revealed by Y chromosome haplogroup O3a1c-002611. *J Syst Evol* 3: 280–286.
- Wen B, Li H, Lu D, Song X, Zhang F, He Y, Li F, Gao Y, Mao X, Zhang L, *et al.* (2004) Genetic evidence supports demic diffusion of Han culture. *Nature* 431: 302–305.
- Xue Y, Wang Q, Long Q, Ng BL, Swerdlow H, Burton J, Skuce C, Taylor R, Abdellah Z, Zhao Y, *et al.* (2009) Human Y chromosome base-substitution mutation rate measured by direct sequencing in a deep-rooting pedigree, *Curr Biol* 19: 1453–1457.
- Xue Y, Zerjal T, Bao W, Zhu S, Shu Q, Xu J, Du R, Fu S, Li P, Hurles ME, *et al.* (2006) Male demography in East Asia: a north–south contrast in human population expansion times. *Genetics* 72: 2431–2439.
- Y Chromosome Consortium (2002) A nomenclature system for the tree of human Y-chromosomal binary haplogroups *Genome Res* 12: 339–348.
- Yan S, Wang CC, Li H, Li SL, Jin L (2100) Genographic Consortium: An updated tree of Y-chromosome haplogroup O and revised phylogenetic positions of mutations P164 and PK4. *Eur J Hum Genet* 19: 1013–1015.
- Zerjal T, Pandya A, Thangaraj K, Ling EY, Kearley J, Bertoneri S, Paracchini S, Singh L, Tyler-Smith C (2007) Y-chromosomal insights into the genetic impact of the caste system in India. *Hum Genet* 121: 137–144.
- Zerjal T, Xue Y, Bertorelle G, Wells RS, Bao W, Zhu S, Qamar R, Ayub Q, Mohyuddin A, Fu S, *et al.* (2003) The genetic legacy of the Mongols. *Am J Hum Genet* 72: 717–721.
- Zhong H, Shi H, Qi XB, Xiao CJ, Jin L, Ma RZ, Su B (2010) Global distribution of Y chromosome haplogroup C reveals the prehistoric migration routes of African exodus and early settlement in East Asia. *J Hum Genet* 55: 428–435.
- <http://www.cstl.nist.gov/biotech/strbase/ystpos1.htm>
- <http://www.isogg.org/tree/>
- <http://www.yhrd.org/index.html>