



universidad
de león



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

**GENÉTICA Y ADAPTACIONES LOCALES EN
HUMANOS**

**GENETICS AND LOCAL ADAPTATIONS IN
HUMANS**

Autor: Javier López de los Mozos González

Tutor: Pedro García García

GRADO EN BIOLOGÍA

Julio, 2022

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Introducción..... | 1 |
| 2. Objetivos | 2 |
| 3. Base de la adaptación local..... | 3 |
| 4. Cómo detectar la adaptación..... | 4 |
| a) Técnicas interespecíficas..... | 4 |
| b) Técnicas interespecíficas e intraespecíficas..... | 5 |
| c) Técnicas intraespecíficas..... | 6 |
| i. Selección monogénica..... | 6 |
| ii. Selección poligénica..... | 12 |
| 5. Ejemplos de adaptaciones locales..... | 13 |
| a) Genes <i>FADS</i> en los Inuit | 13 |
| b) Genes <i>PDE10A</i> y <i>BDKRB2</i> en los Bajau..... | 17 |
| c) Genes <i>ADH</i> y <i>ALDH</i> en asiáticos orientales..... | 21 |
| 6. Conclusiones..... | 25 |
| 7. Referencias..... | 26 |

Resumen

Los humanos actualmente habitan prácticamente todo el planeta, existiendo poblaciones capaces de vivir en zonas glaciares, prominentes montañas o regiones dominadas por patógenos. A pesar de la gran cantidad de factores que dificultan su supervivencia, se ha visto que determinados grupos tienen una notable capacidad para subsistir en sus ambientes locales, mayor que la que tendría una persona de otra parte del planeta. Esta diferencia de aptitud tiene una base genética, y se denomina "adaptación local". Durante las últimas décadas han surgido muchos estudios que tratan de encontrar esas variantes genéticas que permiten la adaptación de una población a su entorno local, para lo que se han desarrollado multitud de técnicas que comparan las tasas de cambios en el ADN en distintas especies, las frecuencias de alelos en distintas poblaciones, la asociación de una variante con un rasgo determinado... En este documento se nombran algunas de las técnicas más empleadas en los estudios de adaptación y, posteriormente, se comentan tres adaptaciones que, si bien no son las más citadas en la bibliografía sobre la adaptación local, son características de gran interés que nos permiten ver los importantes efectos que tiene la diversidad genética en distintos grupos de humanos.

Palabras clave: Adaptación, Alcohol, Bajau, Buceo, *FADS*, Inuit

Abstract

Humans currently inhabit practically the entire earth, with populations capable of living in glacial areas, prominent mountains, or regions dominated by pathogens. Despite the large number of factors that hinder their survival, it has been seen that certain groups have a curious ability to survive in their local environments, greater than that of a person from another part of the planet. This difference in fitness has a genetic basis, and is called "local adaptation". During the last decades, many studies have emerged that try to find those genetic variants that allow the adaptation of a population to its local environment, for which a multitude of techniques have been developed that compare the rates of changes in DNA in different species, allele frequencies in different populations, the association of a variant with a certain trait... This document will name some of the most used techniques in adaptation studies and, subsequently, will comment on three specific adaptations that, although they are not the most cited ones in the literature about local adaptation, are characteristics of great interest that allow us to see the important effects that genetic diversity has between different groups of humans.

Keywords: Adaptation, Alcohol, Bajau, Diving *FADS*, Inuit

1. INTRODUCCIÓN

Las últimas decenas de miles de años han sido muy determinantes para conformar el patrón de distribución humana que observamos a día de hoy; grandes cantidades de personas en todas las partes del mundo, desde los desiertos de África hasta las zonas heladas del Ártico, pasando por áreas selváticas o altas montañas. Durante los últimos 50.000-70.000 años, los humanos nos hemos dispersado rápidamente alrededor del mundo (Rees *et al.*, 2020), encontrándonos con hábitats muy diversos en los que aparecían ciertas condiciones que, dicho de manera coloquial, actuaban como enemigas de los seres humanos. Estas “condiciones desfavorables”, que abarcan desde la presencia de patógenos hasta la alta o baja temperatura media, o la disponibilidad de ciertos alimentos, hacían que los seres humanos que habitaban en esas zonas sufriesen una reducción en su capacidad reproductiva o mostrasen una menor probabilidad de supervivencia; por tanto, estas condiciones actuaban como presiones selectivas. A pesar de esto, actualmente se puede observar que ciertas poblaciones llevan miles de años viviendo en esos ambientes inhóspitos (Rees *et al.*, 2020). Este hecho, del que se lleva hablando en diversos artículos desde hace casi 150 años, ha promovido una gran cantidad de estudios que intentan determinar cuál es la razón de este proceso que, de primeras, parece hasta contraintuitivo. ¿Cómo es que existen poblaciones que viven desde hace tantas generaciones en zonas en las que a otros humanos les costaría vivir? (Marciniak y Perry, 2017). Poco a poco, los estudios relacionados con este tema han ido brindando nuevos datos, haciendo cada vez más patente la idea de que ciertas poblaciones son capaces de desenvolverse mejor en sus entornos locales que individuos de una población ajena, y esto tiene una base genética. Hoy en día, se sabe que existen ciertas variaciones en el genoma de determinadas poblaciones que hacen que estos individuos sobrevivan mejor en su ambiente, y esta idea se ha englobado bajo el nombre de “adaptación local” (Rees *et al.*, 2020).

En los últimos 30 años, el tema de las adaptaciones locales ha ido ganando interés en el ámbito de la investigación, y se ha observado como una gran cantidad de estudios anualmente buscan encontrar variantes que puedan estar relacionadas con adaptaciones locales en distintos grupos de humanos (Figura 1). Los genes más estudiados, y en los que se puede encontrar una mayor cantidad de información disponible sobre la adaptación, son aquellos relacionados con la persistencia de la lactasa en adultos (Voight *et al.*, 2006; Sabeti *et al.*, 2009), los que afectan a la pigmentación cutánea (ver Sturm y Duffy, 2012 para una revisión), los relacionados con la resistencia a determinadas enfermedades (Tishkoff *et al.*, 2001) y los que permiten sobrevivir en zonas altas en las que hay poca disponibilidad de oxígeno (ver

Moore, 2017 para una revisión). Algunas adaptaciones locales tienen un efecto observable, como pueden ser las relacionadas con la pigmentación de la piel o con la supervivencia en altura, pero existen otras que tienen un efecto que, a nuestros ojos, puede pasar desapercibido. En este texto de revisión se va a mencionar la base de los estudios de adaptación, posteriormente se explicarán algunos tipos de técnicas con las que se pueden detectar estas variantes y se describirán tres ejemplos de adaptaciones menos populares que las mencionadas anteriormente, pero que son realmente interesantes.

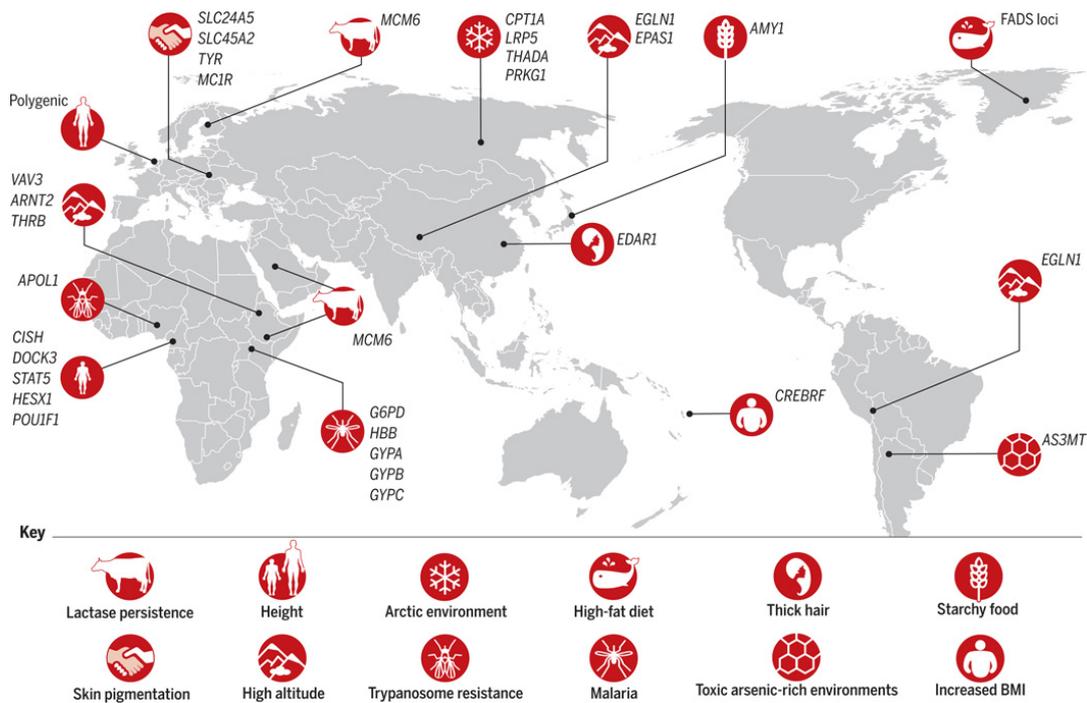


Figura 1. Ejemplos de adaptaciones locales alrededor del mundo. En los últimos años se han descubierto varios casos de alelos adaptativos en ciertas poblaciones. En este cuadro se muestran algunos de ellos, especificando el área geográfica en el que se ha producido la adaptación, los genes implicados y la presión selectiva que motivó este proceso de selección de determinadas variantes genéticas (Fan et al., 2016).

2. OBJETIVOS

El objetivo de este TFG será realizar una revisión de los últimos artículos científicos relacionados con la influencia de la genética y la adaptación local de las poblaciones humanas.

3. BASE DE LA ADAPTACIÓN LOCAL

Cuando se quiere realizar un estudio para identificar si una población muestra signos de adaptación a su entorno, hay que partir de datos genéticos de distintas muestras de población, que se emplearán para determinar si existen diferencias entre estos grupos de humanos. Como estas variaciones “positivas” mejoran la aptitud de un grupo poblacional en un ambiente determinado, la fuerza que va a producir el aumento de su frecuencia (y la consecuente adaptación) va a ser la selección positiva. Debido a esto, los estudios que tratan de encontrar alelos adaptativos se van a basar en la búsqueda de la selección positiva (Rees *et al.*, 2020). Por tanto, cuando se va a realizar una prueba de detección de diferencias en el genoma, se tiene que hacer una pregunta: ¿A qué se deben las diferencias que se observan? Aunque la selección natural sea lo que se le venga a la cabeza a gran parte de la población cuando se habla de la evolución, desde hace varias décadas se sabe que la evolución no se debe solo a la selección, sino que hay más fuerzas implicadas en dar forma a la variación genética. La genética de poblaciones, que se basa en los estudios fundacionales de Fisher, Wright y Haldane, nos da la idea clave para que entendamos a qué se debe esta variabilidad, y es que los cambios de frecuencia de los alelos se basan tanto en el efecto de fuerzas deterministas (la selección natural) como aleatorias (la deriva genética) (Fu y Akey, 2013).

La selección natural, postulada en “El origen de las especies” de Darwin (1859), fue una de las primeras explicaciones ampliamente aceptadas sobre cómo se produce la evolución. Realmente, nos podemos encontrar tres tipos de selección: positiva, purificadora o estabilizadora, produciendo cada una de las mencionadas una variación determinada en las frecuencias alélicas. Sin embargo, es la primera de ellas, la selección positiva, la idea general que se viene a la mente cuando hablamos de selección natural. Esta fuerza, que aumenta la frecuencia de un alelo ventajoso en un entorno determinado, es la que está generalmente relacionada con las adaptaciones locales (Oleksyk *et al.*, 2010).

Existe otra fuerza totalmente distinta de la selección natural que también tiene un gran potencial para producir cambios de las frecuencias alélicas, pero en este caso no de forma dirigida, sino con efectos estocásticos, y esta es la deriva genética (Fu y Akey, 2013). Esta fuerza va a ser el pilar de la teoría del neutralismo de Kimura (Kimura, 1983), en la que se postula que la mayor parte de las variaciones que aparecen en el genoma tienen un efecto neutro, y por tanto la variación de sus frecuencias no se debe la selección natural. La deriva es la fuerza que hace que, cuando se estudian alelos neutros en una población de tamaño

limitado, se puedan observar cambios en la frecuencia de los alelos de una generación a la siguiente en una dirección no determinada, pudiendo llegar con el paso de las generaciones a su fijación o a su desaparición (Herron y Freeman, 2014). No solo es una fuerza importante, sino que la teoría neutralista de la evolución molecular afirma que la mayor parte de la evolución a nivel de secuencia se debe a la deriva genética.

Se sabe de la importancia que tienen ambos procesos para dibujar los patrones de variabilidad humana, por lo que los estudios que buscan identificar si se ha producido la selección de alguna variante adaptativa en una población tienen que descartar primero que las diferencias que se observan se deban a la deriva (Fu y Akey, 2013). Debido a esto, gran parte de las técnicas que han buscado identificar la selección durante la última década se han centrado en utilizar la teoría neutralista de la evolución como modelo o hipótesis nula, de forma que un valor estadístico significativamente distinto puede ser entendido como una posible región sometida a selección (Herron y Freeman, 2014).

4. CÓMO DETECTAR LA ADAPTACIÓN

Desde que la adaptación local se convirtió en un tema de interés para varios grupos de investigadores, se han descrito muchas técnicas que pueden ser utilizadas para determinar cuándo una variación en las frecuencias de ciertos alelos es un ejemplo de adaptación. Aquí vamos a desglosar algunas de las más importantes, dividiéndolas en 3 grupos generales siguiendo la clasificación empleada por Ronald y Akey (2005).

a) Técnicas interespecíficas

Estas técnicas utilizan datos genéticos de diferentes especies para detectar la selección. La idea es emplear secuencias de ADN ortólogas, es decir, el mismo gen en distintas especies, para observar si en ambos casos la evolución sigue un ritmo similar o si, en alguno de los casos, un valor se sale de lo que esperaríamos bajo evolución neutral (Fu y Akey, 2013). Dentro de este grupo, la técnica más utilizada es la relación dN/dS (Hughes y Nei, 1988), que compara las tasas de divergencia evolutiva entre las secuencias de dos especies (Fu y Akey, 2013). Se escoge un gen determinado y su ortólogo en otra especie, y se compara el número de sustituciones no sinónimas por sitio no sinónimo (dN), que cambian el aminoácido codificado, con el de sustituciones sinónimas por sitio sinónimo (dS), que no lo cambian. Siguiendo la hipótesis de la neutralidad, la tasa de mutación debería ser la misma para ambas

categorías, haciendo que se observasen el mismo número de sustituciones sinónimas y no sinónimas y que, por tanto, la relación dN/dS fuese 1 (Ronald y Akey, 2005). Sin embargo, si observamos que la relación es mayor de 1 será porque las sustituciones no sinónimas en esos sitios han resultado ser ventajosas y han sufrido una selección positiva. Al contrario, si la relación es menor de 1, será porque estos cambios no sinónimos han sido perjudiciales y, por tanto, han sido eliminados por selección purificadora (Fu y Akey, 2013). A pesar del potencial que tiene esta técnica para detectar la selección, se suelen emplear más bien como una técnica preliminar para identificar posibles genes candidatos de selección (sobre todo de humanos en general y no de poblaciones específicas) antes que para confirmar la presencia de un alelo adaptativo en un grupo de humanos.

b) Técnicas interespecíficas e intraespecíficas

Este grupo de técnicas se basan en comparar los cambios que observamos dentro de la propia especie (polimorfismos) con los que podemos encontrar cuando comparamos a esa especie con otra (divergencia). Por tanto, se van a utilizar tanto datos genéticos de la propia especie como de otra especie para identificar la selección (Oleksyk *et al.*, 2010).

El método HKA (Hudson - Kreitman - Aguadé) (Hudson *et al.*, 1987) fue la primera técnica que se propuso en la que se contrasta el nivel de polimorfismo y la divergencia entre múltiples loci (Oleksyk *et al.*, 2010), aunque es raro observar estudios que la empleen actualmente.

Una de las técnicas más utilizadas, y que muestra un grado de complejidad mayor que la anterior, es la prueba McDonald-Kreitman (MK) (McDonald y Kreitman, 1991). Esta técnica emplea una metodología similar a la HKA, pero en este caso también se tiene en cuenta si los cambios en los polimorfismos y las divergencias son sinónimos o no sinónimos (Oleksyk *et al.*, 2010). En una tabla de contingencia de 2x2 se van a comparar el número de cambios sinónimos y no sinónimos que son polimórficos dentro de una especie (pN y pS) y los cambios fijados entre 2 especies (dN y dS) (Figura 2). Si seguimos la hipótesis del neutralismo, el ritmo de variación presente en humanos (relación pN/pS) y el ritmo de variación entre nosotros y la otra especie (relación dN/dS) deberían ser iguales. Sin embargo, cuando se produce una selección positiva en una de las secuencias que se están investigando, se va a observar un aumento del número de cambios no sinónimos que hay entre las dos especies (favorecido por la selección) y $dN/dS > pN/pS$. Sin embargo, en caso de que $dN/dS < pN/pS$, este resultado nos estaría indicando la acción de la selección purificadora (Ronald y Akey, 2005).

McDonald-Kreitman test

| Neutral | | |
|---------------------|---------------|------------|
| | Nonsynonymous | Synonymous |
| Fixed | 4 | 4 |
| Polymorphic | 3 | 3 |
| Positively selected | | |
| | Nonsynonymous | Synonymous |
| Fixed | 8 | 4 |
| Polymorphic | 3 | 3 |

Figura 2. Prueba de McDonald-Kreitman. En este cuadro se observa una simplificación de la prueba para facilitar su entendimiento. La presencia de una cantidad anormal de cambios no sinónimos entre dos especies puede entenderse como un signo de selección positiva (Lachance y Tishkoff, 2013).

Estos análisis se suelen usar para identificar procesos de selección antiguos, pero tienen mayor dificultad para detectar las adaptaciones recientes. Debido a esto, actualmente se les da mayor uso a nuevas aproximaciones que se basan en datos de la población para identificar la selección reciente en los humanos, además de estimar el tiempo en el que se produjo este proceso (Oleksyk *et al.*, 2010), como las que se van a comentar a continuación.

c) Técnicas intraespecíficas

Los métodos más empleados a día de hoy en la búsqueda de adaptaciones locales son aquellos que comparan determinadas secuencias de distintos individuos de la misma especie. Al comparar las secuencias de diversos individuos entre sí, podemos buscar una selección en un solo gen (monogénica) o en varios genes (poligénica).

i. Selección monogénica

En estos análisis, a diferencia de los anteriormente mencionados, cobra gran importancia el origen del alelo adaptativo. Cuando este alelo aumenta su frecuencia debido a la selección, produce como efecto colateral una reducción de la variabilidad genética a su alrededor. Esta marca característica en el genoma, denominada “barrido selectivo”, se puede detectar en los estudios genéticos. Existen 2 tipos de barridos selectivos, los duros y los suaves, y al observar uno u otro se puede deducir en cierta medida cuál es el origen del alelo adaptativo (Rees *et al.*, 2020). Para poner en situación, los alelos adaptativos pueden surgir de 3 formas:

La primera forma por la que puede aparecer un alelo adaptativo es una mutación *de novo*. Este término hace referencia a una mutación beneficiosa que se produce tras la aparición de la presión selectiva, lo cuál va a hacer que esta variante sea fuertemente seleccionada desde el primer momento y se pueda observar en el genoma un barrido duro (Rees *et al.*, 2020). Si este alelo es fuertemente seleccionado y rápidamente aumenta de frecuencia, es muy probable que se mantenga asociado de forma no aleatoria a alelos específicos en otros genes, sobre todo a los más cercanos, generando lo que se conoce como desequilibrio de ligamiento (LD) (Hernandez y Perry, 2021). Las zonas más cercanas al alelo adaptativo van a experimentar un proceso conocido como “autostop” (Smith y Haigh, 2007) debido a que, al estar tan cerca, es difícil que se produzca recombinación en el fragmento que se encuentra entre ellos, y se van a heredar en conjunto a esta variante (Strachan y Read, 2018), originando un haplotipo. Con el tiempo, las recombinaciones disminuirán el tamaño de esta región que se hereda en conjunto, pero será algo que tardará muchas generaciones en producirse (Hernandez y Perry, 2021). Por tanto, se determina que se ha producido un barrido duro cuando en el análisis realizado se observa un haplotipo muy homogéneo en una región genética de cierta población (Figura 3). Debido a esto, las frecuencias alélicas que se encuentran en esta región genómica de la población estudiada van a ser muy diferentes de las que se observarán en la misma región de otras poblaciones que no hayan sufrido el barrido (Rees *et al.*, 2020).

Otra situación distinta se puede dar cuando el alelo adaptativo era polimórfico en la población antes de que apareciese la presión selectiva (*selection on standing variation*) (Rees *et al.*, 2020), dejando una marca en el genoma distinta a la anterior. Como este alelo no ha sido seleccionado a favor desde el primer momento, ha habido un periodo de tiempo en el que se han producido recombinaciones que han dado lugar a una gran diversidad de haplotipos con esta variante en la población (Figura 3). Al producirse un cambio ambiental, el alelo pasa a ser ventajoso y se produce un barrido, pero en este caso es un barrido suave, ya que observaremos cierta variedad de haplotipos. En los últimos años se ha observado que los barridos suaves tienen mucha importancia en nuestra evolución (Fu y Akey, 2013), por lo que su detección se ha vuelto uno de los mayores retos que tiene la identificación de las marcas de selección en el genoma. Sin embargo, muchas veces es difícil diferenciarlos de los efectos que causa la deriva genética y de las zonas más lejanas de un barrido fuerte, donde la recombinación meiótica ya ha disminuido el LD. Los métodos actuales, poco a poco, van aumentando su potencia para detectar este tipo de barridos, pero su capacidad de detección aún es limitada (Fan *et al.*, 2016).

La tercera forma de que se produzca variación adaptativa en el genoma es la introgresión, es decir, la adquisición de un alelo que proviene de otra especie. En nuestro caso, se sabe que los grupos de humanos modernos que se expandieron fuera de África se cruzaron con grupos de humanos arcaicos (neandertales y denisovanos) de los que se habían separado cientos de miles de años antes (Rees *et al.*, 2020). Neandertales y denisovanos se encontraban en Eurasia mucho antes de que los humanos anatómicamente modernos (HAM) emigrasen fuera del continente africano, por lo que no es raro suponer que estos grupos arcaicos hubieran sufrido adaptaciones biológicas a sus entornos locales. Cuando los humanos se movilizaron hacia estas zonas, no tenían esa larga historia de adaptación a los diversos hábitats de Eurasia, de la que sí disponían neandertales y denisovanos. Debido a esto, ese legado genético que nos dejaron los humanos arcaicos tras la mezcla con ellos pudo brindar oportunidades para mejorar la aptitud de los humanos modernos que empezaban su travesía por estas tierras (Marciniak y Perry, 2017). Actualmente se poseen datos de genomas antiguos, tanto de humanos arcaicos como de humanos anatómicamente modernos, de hace hasta 430.000 años, lo que nos permite realizar análisis con el objetivo de determinar la presencia y función de estos alelos que provienen de los humanos arcaicos (Marciniak y Perry, 2017). En los análisis genéticos se ha detectado que los segmentos que provienen de introgresión suelen ser largos y contener un gran número de genes ligados en LD (Figura 3), por lo que los análisis buscan encontrar alelos que aparezcan en altas frecuencias en determinadas poblaciones exclusivamente y que, al ser comparados con ADN ancestral, sean sorprendentemente parecidos (Rees *et al.*, 2020).

Debido a la dificultad de detectar tanto barridos suaves como introgresión, la mayor parte de los enfoques estadísticos que tratan de detectar la selección positiva se basan en el modelo del barrido duro (Fu y Akey, 2013). Por ello, las técnicas que se nombran a continuación están basadas en la detección de variantes con una gran diferenciación en su frecuencia respecto a la de otras poblaciones y acompañadas de elevados LDs.



Figura 3. Caracterización de las distintas marcas de selección en la adaptación local. En este panel podemos observar la distribución de los haplotipos que nos podemos encontrar en un barrido duro debido a la aparición de un alelo *de novo*, en un barrido suave debido a un alelo en variación permanente o durante la aparición de un alelo adaptativo debido a la introgresión (Adaptado de Fan *et al.*, 2016).

Una técnica que se ha utilizado tradicionalmente para detectar la selección es el índice F_{st} (Wright, 1950), un estadístico que nos permite medir, de forma relativa, la diferenciación genética entre varias poblaciones en distintos loci (Novembre y Di Rienzo, 2009). Como ya se ha mencionado anteriormente, durante un barrido duro los alelos cercanos a la variante seleccionada también aumentan de frecuencia en la población, de forma que vamos a observar un nivel excesivo de diferenciación entre dos o más poblaciones en las frecuencias de esos alelos (Fu y Akey, 2013). Este estadístico F_{st} mide esta variación en las frecuencias alélicas y da un valor que oscila entre los valores de 0 (las poblaciones están homogeneizadas, tienen frecuencias iguales) y 1 (las poblaciones tienen una gran diferencia en las frecuencias) (Figura 4) (Herron y Freeman, 2014). Cuando observamos un alto nivel de diferenciación en varios SNPs cercanos, podemos identificar que se ha seleccionado un alelo y que este gen es “supuestamente adaptativo” (Lachance y Tishkoff, 2013).

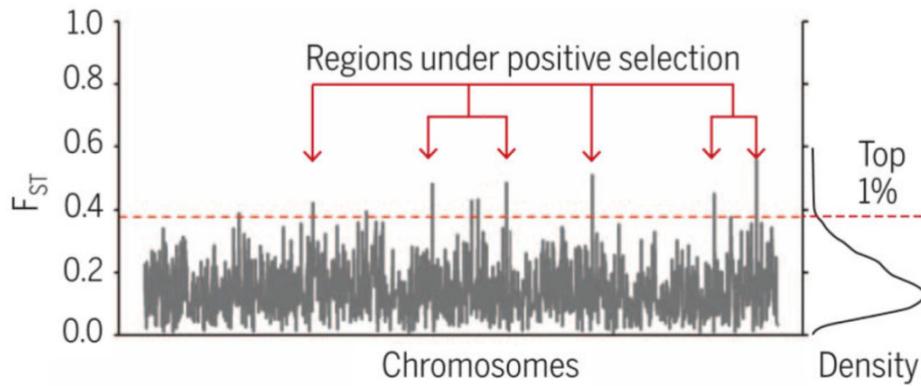


Figura 4. Detección de un proceso de selección positiva con el índice F_{st} . Cuando en una región se encuentran valores inusualmente altos de F_{st} , esta se juzga como un posible objetivo de selección. La línea discontinua roja representa el umbral que se utiliza para identificar los posibles alelos adaptativos, permitiendo detectar aquellos que se encuentran en el 1% superior de diferenciación (valor que se ha dado arbitrariamente en este estudio) (Fan *et al.*, 2016).

Algunas de las pruebas más utilizadas a la hora de detectar un barrido duro son las que se basan en la detección de un desequilibrio de ligamiento inusualmente alto y frecuente (Sabeti *et al.*, 2002; Voight *et al.*, 2006). El mayor exponente de estas técnicas es la prueba LRH (Haplotipo de largo alcance) (Sabeti *et al.*, 2002), un método que compara la frecuencia observada de un alelo “seleccionado” y sus zonas cercanas a una distancia creciente con lo esperado por deriva genética. De esta forma, puede detectar alelos que tienen frecuencias altas y que van acompañados de LDs a una distancia apreciable, lo cual se conoce como patrón de homocigosidad de haplotipo extendido (EHH) (Hernandez y Perry, 2021). Esta prueba es considerada como una de las mejores técnicas para detectar procesos de selección ocurridos en los últimos 10.000 años (Lachance y Tishkoff, 2013), aunque es menos eficiente para detectar procesos que se produjeron hace más de 50.000 años o la selección poligénica (Hernandez y Perry, 2021).

Por último, es necesario hablar de los GWAS, una de las técnicas con mayor importancia en los últimos años y que, probablemente, sea la que ha aportado mayores descubrimientos en el campo de la adaptación local. Un GWAS (“Estudio de asociación amplia del genoma”) es un método en el que, utilizando datos genéticos de una muestra de población grande, se busca detectar una asociación entre ciertas variantes genéticas y un rasgo, ya sea una enfermedad (estudios que aparecen en gran medida en la bibliografía actual) u otros rasgos como la altura o el índice de masa corporal, por ejemplo (Flint, 2013). Empleando cientos de miles o incluso millones de variantes genéticas de distintas muestras de población, esta técnica es capaz de identificar relaciones genotipo-fenotipo de forma eficaz (Figura 5) (Hernandez y Perry, 2021). Posteriormente, como nuestro genoma se encuentra en un gran desequilibrio de ligamiento,

los loci en los que se observe una señal de asociación arrastrarán muchas variantes ligadas junto con la variante causal, para lo que se lleva a cabo una estrategia denominada “mapeo fino”, que permite determinar cuál de ellas es la que, de forma más probable, produce el fenotipo observado (Uffelmann *et al.*, 2021).

Debido al alto coste y al tiempo que se tardaría en recoger todos los datos necesarios para realizar un GWAS acerca de un rasgo complejo, hay muchos laboratorios individuales que no se lo podrían permitir. Es por ello que existen ciertos recursos públicos disponibles, como grandes cohortes con información genotípica y fenotípica o biobancos de acceso abierto con datos fenotípicos y genotípicos de miles de individuos a los que recurren muchos laboratorios para realizar sus propios GWAS (Uffelmann *et al.*, 2021). Algunas de las redes internacionales de cooperación más importantes son la formada en 2009 para la investigación genética de características antropométricas, denominada *Consortium for the Genetic Investigation of Anthropometric Traits* (the GIANT Consortium, 2009) o la constituida en 2005 para desarrollar el mapa de haplotipos humanos, denominada *International Human Haplotype Map Consortium* (International Hapmap Consortium, 2005). Estas han agrupado grandes cantidades de datos, llegando a tener millones de SNPs de un elevado número de individuos no relacionados entre sí, agrupando así información de distintas poblaciones humanas que se puede emplear para realizar estos estudios de asociación con determinados rasgos (Kondratyev *et al.*, 2021).

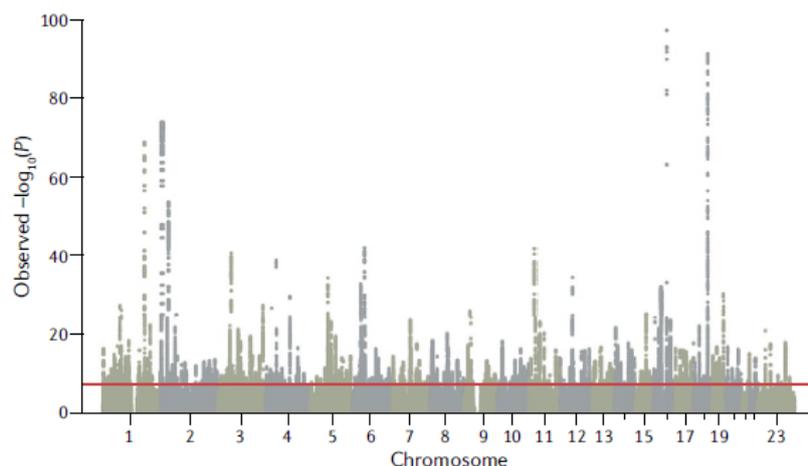


Figura 5. Diagrama de Manhattan. Este gráfico, en el que se observa la asociación que muestra cada SNP con el rasgo, permite visualizar los resultados obtenidos en el GWAS de una forma rápida y sencilla. En el eje x se encuentran los SNPs analizados en su respectivo cromosoma, mientras que en el eje y se muestra el valor estadístico de la asociación, medido como el $-\log_{10}$ de los valores P. La línea roja representa el umbral de significación ($P < 5 \times 10^{-8}$); cuando el valor de asociación obtenido en un SNP supera el valor umbral, se determina que el SNP podría estar asociado con ese rasgo (Uffelmann *et al.*, 2021).

ii. Selección poligénica

Aunque la mayoría de los estudios sobre adaptación se realizan basándose en el modelo del barrido duro sobre un alelo adaptativo, lo cierto es que la mayor parte de los rasgos son cuantitativos, es decir, están codificados por muchos loci que tienen efectos pequeños sobre la característica (Fu y Akey, 2013; Barghi *et al.*, 2020; Yeaman, 2022). Estos rasgos están codificados por gran número de variantes sobre las que puede actuar la selección, y lo que vamos a observar en una población es un valor fenotípico óptimo (más apto) y muchos fenotipos que se distribuyen a su alrededor por diferencias en algunas de las variantes que codifican para el rasgo. Cuando se produce una variación ambiental que favorece un cambio en el fenotipo óptimo, la selección no actúa solo para una variante de este rasgo, sino que actúa para muchas de ellas a la vez pero con cambios de frecuencia muy pequeños en cada una, por lo que estos alelos no van a llegar en ningún caso a la fijación. Lo que se observará será un cambio sutil en las frecuencias de varios alelos que eran previamente polimórficos (Figura 6), haciendo que esta selección poligénica sea muy difícil de detectar en los análisis genéticos (Fu y Akey, 2013; Barghi *et al.*, 2020).

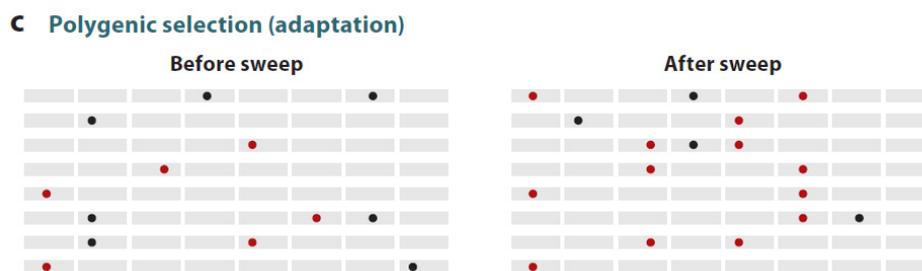


Figura 6. Marca de adaptación poligénica en el genoma. En este caso, el rasgo seleccionado está codificado por una gran cantidad de variantes, que tienen efectos muy pequeños y aditivos en el fenotipo. La identificación de este tipo de adaptación puede llegar a ser incluso más complicada que la de un barrido suave, ya que en este caso hay muchas variantes implicadas con variaciones de frecuencia muy pequeñas, lo cual dificulta en gran medida su detección y estudio (Adaptado de Fu y Akey, 2013).

Por el momento no existe ninguna técnica estandarizada que permita identificar de forma efectiva todos los casos la adaptación poligénica ni los barridos suaves. Si bien durante los últimos años han surgido una gran variedad de métodos que buscan detectar estas pequeñas señales en el genoma (ver Stephan y John, 2020 para una revisión) y varios estudios han destacado el gran rendimiento que podría mostrar el método GWAS para detectar estas firmas de selección (Turchin *et al.*, 2012; Berg y Coop, 2014; Barghi *et al.*, 2020), definitivamente sigue siendo difícil identificar una selección que no se base en el modelo del barrido duro.

5. EJEMPLOS DE ADAPTACIONES LOCALES

A lo largo de los últimos años se han investigado un gran número de variantes genéticas presuntamente responsables de procesos de adaptación local. En este texto se van a nombrar tres ejemplos de adaptaciones que, si bien no han sido los más estudiados, son grandes representantes de lo amplio y variado que puede ser el concepto de “adaptación local”. En la figura 1 se mostraron algunos ejemplos de genes en los que se han encontrado variantes sometidas a procesos de selección en grupos específicos de humanos (Fan et al., 2016). Como puede observarse, hay casos en los que solo encontramos un gen responsable de la adaptación (como los genes *FADS* en las dietas altas en grasa, que se comentan a continuación), mientras que en otros casos son varios genes los que han dado señales de adaptación al mismo reto o presión selectiva (por ejemplo todos aquellos genes que se relacionan con la resistencia a la malaria o al frío) (Rees et al., 2020).

a) Genes *FADS* en los Inuit

Todos los seres vivos llevamos a cabo transformaciones metabólicas de ciertas moléculas en otras, que pueden actuar como intermediarios o como producto final y que se destinarán a una actividad determinada. Los nutrientes que introducimos con la alimentación, como los ácidos grasos, también van a dar lugar a otras moléculas que cumplan funciones muy importantes en nuestro cuerpo. Los seres humanos no somos capaces de sintetizar ácidos grasos poliinsaturados (de ahora en adelante PUFA), sino que estos deben ser obtenidos por la dieta (Koletzko *et al.*, 2019; Reynolds *et al.*, 2020). La mayor parte de los PUFA que consumimos son PUFA de 18 carbonos (Short chain PUFA o SC-PUFA) de origen vegetal como el ácido linoleico de la serie ω -6 o ácido α -linolénico de la serie ω -3 (Reynolds *et al.*, 2020). Cuando estos entran en nuestro cuerpo, son transformados en gran medida a PUFA de cadena larga (Long chain PUFA o LC-PUFA) (Harris *et al.*, 2019), los cuales son esenciales para los humanos por sus importantes funciones como precursores de moléculas de señalización celular (eicosanoides o prostaglandinas), además de controlar muchos procesos corporales como la inflamación, relacionarse con el desarrollo cerebral infantil y con el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares... (Buckley *et al.*, 2017). Aunque también se pueden obtener LC-PUFA a través de la dieta, como por ejemplo ácido araquidónico de los huevos y carnes o ácido docosahexaenoico de los mariscos, el consumo no siempre permite llegar a las cantidades necesarias de estos compuestos. Por ello, el proceso de biotransformación de SC-PUFA a LC-PUFA es muy importante para nuestro cuerpo (Harris *et al.*, 2019).

A lo largo de los últimos años, se ha observado que no todas las poblaciones tienen la misma capacidad de convertir los SC-PUFA en LC-PUFA, sino que encontramos diferencias locales en esta tasa de transformación. La región genética que ha sido mayoritariamente señalada en los estudios para explicar estas diferencias entre distintas poblaciones es la región *FADS*, la cual codifica para las desaturasas de ácidos grasos, enzimas involucradas en este proceso de transformación. La región genómica *FADS*, ubicada en el cromosoma 11, agrupa los tres genes que codifican para estas desaturasas: *FADS1*, *FADS2* y *FADS3* (Harris *et al.*, 2019). Los dos primeros genes codifican, respectivamente, las desaturasas δ -5 y δ -6, enzimas que añaden dobles enlaces detrás del quinto y sexto carbono empezando por el extremo carboxilo de la cadena y que son los pasos limitantes en la velocidad en la biosíntesis de estos ácidos grasos (Figura 7) (Ameur *et al.*, 2012). Mientras tanto, *FADS3* codifica para otra desaturasa con un papel en el proceso menos claro. Se sabe que la variación genética que nos encontramos en esta región es responsable de producir cambios en la tasa de transformación de SC-PUFA en LC-PUFA en distintas poblaciones, en forma de adaptaciones locales por el aumento de la frecuencia de estos alelos. Debido a la gran importancia de los LC-PUFA en nuestro cuerpo, no es raro pensar que, en ciertos grupos de humanos con dietas totalmente diferentes, han sido seleccionadas a favor ciertas variantes con efectos distintos que permitan que esas poblaciones mantengan los niveles de LC-PUFA dentro de un rango óptimo (Reynolds *et al.*, 2020).

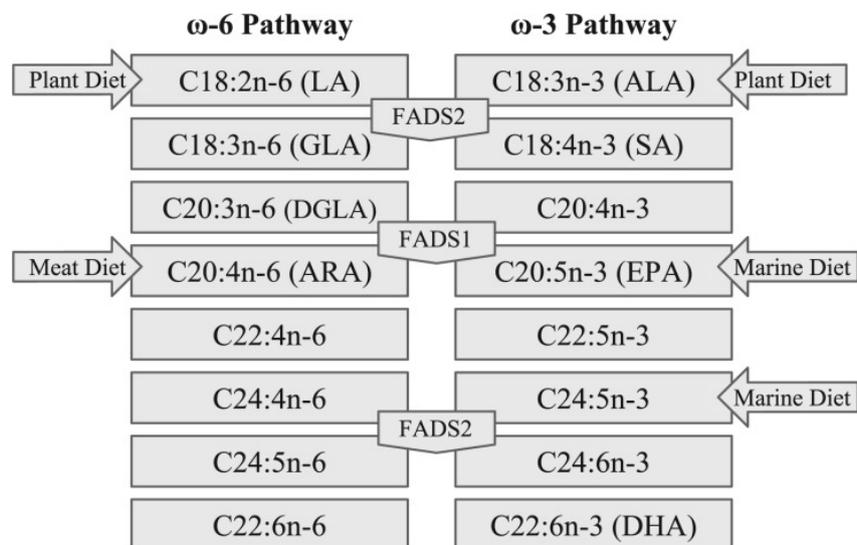


Figura 7. Vía de síntesis de los LC-PUFA. Tanto en la serie ω -6 (izquierda) como en la ω -3 (derecha) observamos una ruta similar. En ambos casos, comenzando por un ácido graso de origen vegetal y a través de diversas enzimas, entre las que se encuentran las desaturasas codificadas por los genes *FADS*, llegaremos a producir LC-PUFA como el ácido eicosapentaenoico (EPA) o docosahexaenoico (DHA) por la vía del ω -3, o ácido araquidónico (ARA) por la del ω -6. Como se observa en la imagen, estos LC-PUFA también se pueden obtener a través de otras fuentes dietéticas, como la carne o los pescados (Buckley *et al.*, 2017).

Durante los últimos años, muchos estudios se han dedicado a averiguar cuáles son las variantes encargadas de producir tales diferencias en distintas poblaciones, encontrando muchos SNPs en la región *FADS* que afectan la actividad de las desaturasas de los ácidos grasos, y que pueden servir como sustrato para la selección en diversas condiciones ambientales / dietéticas (Buckley *et al.*, 2017). Gran parte de la bibliografía está enfocada en la búsqueda de variantes que aumentan el rendimiento de síntesis de LC-PUFA (Mathias *et al.*, 2011, 2012; Ameer *et al.*, 2012; Mathieson *et al.*, 2015; Kothapalli *et al.*, 2016; Buckley *et al.*, 2017; Pan *et al.*, 2017; Mathieson y Mathieson, 2018; Mathieson, 2020). Una considerable cantidad de estos autores consideran que ciertas variantes, que se asocian con una conversión más eficiente de SC-PUFA a LC-PUFA, pudieron ser seleccionadas durante el proceso de difusión de la agricultura, en respuesta al aumento del consumo de ácidos grasos derivados de fuentes vegetales. De esta forma, este grupo de investigadores defiende que el impulsor de la selección fue un cambio radical en la dieta (Buckley *et al.*, 2017). Sin embargo, otros autores han observado marcas de selección mucho más recientes en algunas de estas variantes, que no coinciden con el desarrollo de la agricultura y que, por tanto, asocian a otras presiones, como podrían ser patógenos o el clima (Mathieson y Mathieson, 2018).

Aun así, este grupo de genes muestra otro tipo de variaciones que han aportado datos más concluyentes, en este caso relacionadas con una menor eficiencia de las enzimas, las cuales han permitido que la población Inuit de Groenlandia se adapte a su entorno. Los Inuit son una población que lleva habitando Groenlandia unos 1000 años (Fumagalli *et al.*, 2015); sus ancestros se originaron en Siberia, desde donde emigraron hace unos 20.000 años a través de la parte norte de Canadá, llegando finalmente a la región que habitan actualmente (Andersen y Hansen, 2018). La dieta de esta población, debido a la zona en la que habitan, se basa en pescados y mamíferos marinos, los cuales son muy ricos en grasas, sobre todo ácidos grasos LC-PUFA de la serie omega-3 (Ilardo y Nielsen, 2018), pero tienen una baja ingesta de algunos SC-PUFA, como el ácido linoleico (Buckley *et al.*, 2017). A pesar de las bajas temperaturas y de las limitaciones nutricionales, los Inuit han logrado sobrevivir durante muchas generaciones en estas condiciones, lo que ha generado un gran interés en cierto sector de la comunidad científica y ha motivado estudios que han revelado la presencia de ciertas variantes adaptativas en ellos.

En un escaneo del genoma de esta población se identificaron seis SNPs de la región *FADS* que habían sufrido una fuerte selección, siendo los dos resultados más diferenciados los que se obtuvieron con los SNP rs7115739 (G → T) y rs174570 (C → T). Mediante un análisis de

la concentración de distintos ácidos grasos en la membrana de los eritrocitos, se pudo asociar los alelos derivados de estos SNPs (alelo T en los dos SNPs) con concentraciones disminuidas de LC-PUFA pero mayores concentraciones de SC-PUFA en sangre. Los resultados obtenidos llevaron a la conclusión de que se estaba observando una adaptación local a la dieta alta en este tipo de grasas en los Inuit. Los alelos derivados de estos SNPs, que se encuentran en la región *FADS*, producían desaturasas menos eficientes, lo cual desembocaba en la reducción en la síntesis de LC-PUFA. Además, estos alelos también se asociaron con la reducción del valor fenotípico de distintas variables fisiológicas, como el peso, la altura (Figura 8), la insulina y el colesterol sérico en ayunas (Fumagalli *et al.*, 2015), lo cual ha sido considerado por algunos autores como un cierto fenotipo cardioprotector (Ilardo y Nielsen, 2018).

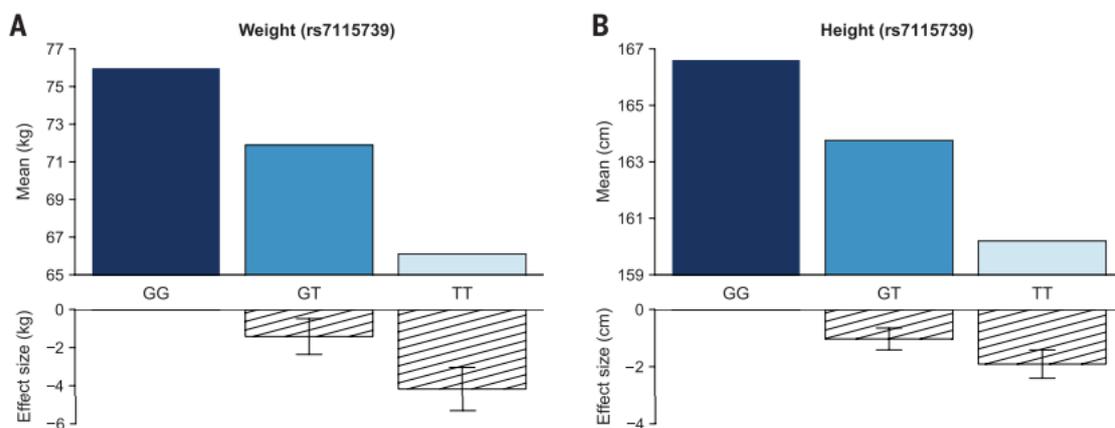


Figura 8. Efecto del SNP rs7115739 sobre la altura y el peso. (A) Efecto de los alelos de este SNP sobre el peso. En la parte superior se observa el valor medio del peso respectivo a los individuos estudiados de cada genotipo, mientras que en la parte inferior se observa el efecto estimado que tiene portar el alelo derivado en 1 (heterocigoto) o en 2 copias (homocigoto). Se estima que el efecto de cada alelo derivado produce una reducción de 2,2-2,4 kg del valor fenotípico. (B) Efecto de los alelos de este SNP sobre la altura. En este caso, se estima que cada alelo derivado produce una reducción del valor fenotípico de 0,66-1,2 cm (Fumagalli *et al.*, 2015).

A la vista de los resultados obtenidos por Fumagalli *et al.* (2015), parece contradictorio que otros estudios hayan encontrado cierta relación entre uno de los alelos derivados descubiertos por ellos (rs174570) y la propensión a sufrir obesidad ante una dieta con alto contenido en LC-PUFA. Esta tendencia a la obesidad en una población que tiende a alimentarse de pescados ricos en LC-PUFA puede parecer contraproducente, aunque se cree que esta acumulación de grasa corporal puede ser una forma de almacenamiento de energía muy eficiente para las poblaciones del Ártico, por lo que no sería de extrañar que este efecto hubiese tenido que ver en la fuerte selección que sufrieron estos alelos (Huang *et al.*, 2019).

Ciertas señales de selección similares a las que aparecen en los Inuit se han observado en otras poblaciones, como en la isla de Flores (Tucci *et al.*, 2018) y en los nativos americanos

(Mathias *et al.*, 2011; Ameer *et al.*, 2012; Amorim *et al.*, 2017; Harris *et al.*, 2019). Respecto a estos últimos, se ha observado que el alelo seleccionado en el SNP rs174570 es el mismo que el observado en los Inuit (Amorim *et al.*, 2017). Estudios posteriores dieron una explicación a esto, revelando que, probablemente, la selección de estos alelos del locus *FADS* se produjo hace 10.000 años en los antepasados de nativos americanos e Inuit a medida que pasaron por Beringia, el puente que unía Asia y América (Harris *et al.*, 2019). Gracias a esto, se puede sugerir que, en ese periodo, presiones selectivas como el frío o la dieta alta en LC-PUFA que se obtenía del marisco podrían haber sido las encargadas de producir la selección de estos alelos que reducen la eficiencia de estas enzimas que, en condiciones normales, serían muy importantes para el correcto funcionamiento del cuerpo (Fumagalli *et al.*, 2015).

Los estudios relacionados con las variantes genéticas de la región *FADS* están cobrando mucha importancia durante los últimos años. Esto, en parte, se debe a la creciente demanda sanitaria por conocer posibles variantes relacionadas con enfermedades. Se puede encontrar en la bibliografía varios ejemplos de enfermedades que ya podrían relacionarse con el genotipo en la región *FADS* (Koletzko *et al.*, 2019; Shetty y Kumari, 2021) y, en el futuro, es probable que esta lista de patologías se expanda.

b) Genes *PDE10A* y *BDKRB2* en los Bajau

Muchos seres vivos necesitan del oxígeno para sobrevivir, y nosotros somos uno de ellos. Cuando un ser vivo que depende del oxígeno es privado de este, se desencadena un evento de hipoxia que, de ser prolongada, tiene efectos muy negativos en su cuerpo. El efecto principal de la ausencia de oxígeno se produce a nivel de la respiración mitocondrial, con consecuencias a nivel de la producción de ATP, la concentración de calcio intracelular, la génesis de especies reactivas del oxígeno... Todo ello desemboca en muerte celular y daño en los tejidos (Allen y Vázquez-Medina, 2019). En distintas zonas de la Tierra nos podemos encontrar características que producen que, de forma continua o durante periodos determinados de tiempo, la concentración de oxígeno sea baja, y esto ha actuado como presión selectiva, haciendo que los seres humanos que viven en estas zonas hayan pasado por un proceso de selección que favorece aquellas variantes genéticas que son ventajosas en estos ambientes tan duros. La mayor parte de los estudios referidos a la fisiología de la hipoxia se han realizado en poblaciones que viven a gran altitud (Ilardo *et al.*, 2018), destacando las poblaciones grandes como las de los Andes (Sudamérica), los tibetanos o sherpas (Asia Central) y los Amhara en Etiopía (África oriental), que han mostrado en varios estudios

ciertas adaptaciones interesantes a este entorno. Los genes más estudiados son *EPASI* (con variantes que se han relacionado con la adaptación de los tibetanos) y *EGNLI* (relacionado con adaptaciones en tibetanos y andinos). Aun así, se han encontrado posibles marcas de adaptación en otros genes (*NOS2*, *THRB*, *ARNT2*...) (ver Moore, 2017 para una revisión). Sin embargo, habitar zonas altas no es la única forma de que una población se encuentre ante una situación de hipoxia (Ilardo *et al.*, 2018). Otra situación en la que los humanos nos podemos encontrar ante un estado de hipoxia es el buceo. Los efectos de la hipoxia durante el buceo se han descrito en estudios con mamíferos marinos, cuya información es también aplicable a humanos, siendo los principales la apnea, la bradicardia y la vasoconstricción periférica (Allen y Vázquez-Medina, 2019). Recientemente, se han realizado varios estudios que han buscado desentrañar la base genética de estos mecanismos protectores y encontrar diferencias entre distintos grupos de humanos, obteniendo así algunos resultados prometedores.

El estudio más importante en este campo fue realizado por Ilardo y colaboradores (2018). Estos investigadores realizaron una serie de análisis en una población del sudeste asiático que tienen una cultura asociada con el buceo, los Bajau o “nómadas del mar”. Esta población, que habita la costa este de Sabah (Estado de Malasia, se encuentra en la porción norte de Borneo), forma una comunidad marinera que ha vagado a lo largo de la historia entre Sabah, las islas cercanas y el archipiélago Sulu (que es una parte de lo que actualmente conocemos como las Islas Filipinas) (Loganathan *et al.*, 2022). Durante casi mil años, han llevado una vida de cazadores-recolectores muy asociada al buceo (Ilardo *et al.*, 2018), y diferentes relatos los describen como excelentes buceadores, llegando a pasar hasta el 60 % de su tiempo de trabajo bajo el agua (en algunos casos hasta 10 horas), con un equipo muy básico, pescando de forma activa durante muchas horas cada día (Schagatay *et al.*, 2011). Esta capacidad es tan sorprendente que podemos llegar a encontrar textos que narran su capacidad de sumergirse hasta los 70 metros sin material especializado (solo con pesas y gafas de madera) (Ilardo *et al.*, 2018).

Durante estas investigaciones sobre su extraordinaria capacidad de buceo, el objetivo principal era determinar si estos individuos presentaban una respuesta fisiológica a la costumbre de bucear o si, en cambio, portan alguna adaptación genética que les hace destacar en sus capacidades para sobrellevar la hipoxia. Estos análisis descubrieron que el tamaño del bazo de los Bajau, independientemente de su tendencia a bucear, es grande en comparación a los otros grupos analizados (Figura 9), lo cual da a entender que este rasgo no es un carácter plástico sino que tiene base genética (Ilardo *et al.*, 2018). Esto tiene sentido ya que una de las técnicas con las que los mamíferos marinos hacen frente a una baja disponibilidad de oxígeno

es la contracción del bazo (Allen y Vázquez-Medina, 2019), mecanismo que permite liberar los eritrocitos almacenados, aumentando la concentración de hemoglobina en sangre y, por tanto, el contenido en oxígeno, incrementando así el tiempo de inversión (Schagatay *et al.*, 2020). Debido a esto, no sería raro pensar que los humanos también llevamos a cabo mecanismos basados en la contracción del bazo, pero ¿A qué se debe el aumento de tamaño?

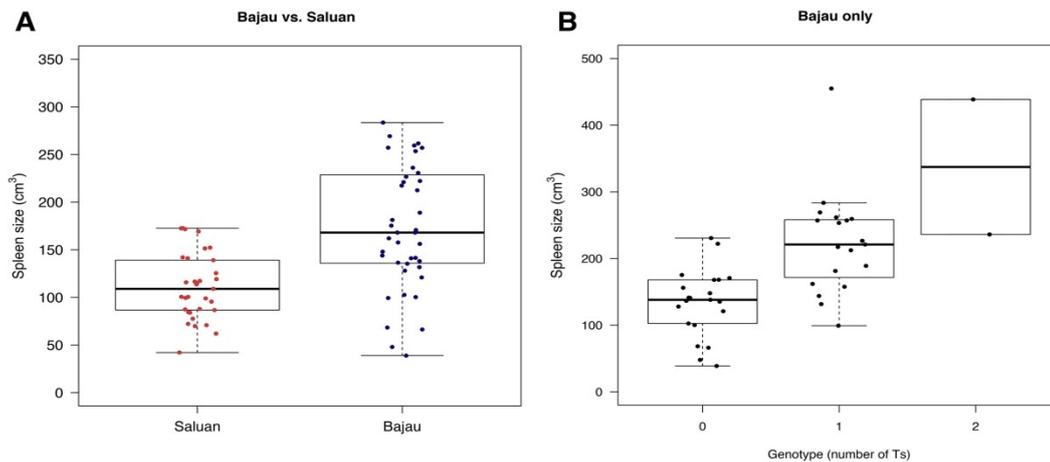


Figura 9. Distribuciones de tamaño del bazo en los Bajau y en los Saluan. Los estudios sobre la adaptación al buceo se realizaron comparando a la población candidata (los Bajau) con un grupo étnico cercano, los Saluan, que viven a 25 km de los primeros y llevan una vida no asociada al buceo. (A) Durante los estudios, se observó que el volumen medio del bazo de los Bajau era significativamente mayor que el de los Saluan. (B) El volumen medio de los bazos de los individuos Bajau estaba muy asociado al genotipo correspondiente del SNP rs3008052, siendo prácticamente independiente la tendencia que tuviesen a bucear (Ilardo *et al.*, 2018).

El análisis genético que se realizó a los Bajau en comparación a los Saluan, vecinos cercanos de cultura no asociada al buceo, encontró 25 SNPs con alelos de frecuencia elevada en esta población. El SNP con mayor grado de diferenciación del estudio fue rs7158863, que se encuentra aguas arriba del gen *BDKRB2* (receptor de bradicinina 2) (Ilardo *et al.*, 2018), gen que ya había sido señalado en estudios que previamente habían buscado la base genética de las diferencias en ámbitos relacionados con la capacidad de buceo. La bradicinina es un estimulador de la liberación de óxido nítrico (NO) por parte de las células endoteliales, el cual actúa como relajador de los vasos. En este estudio se encontró que los portadores del alelo con menor expresión del gen tenían una mayor vasoconstricción refleja durante el buceo. Este efecto fisiológico tiene gran importancia durante el buceo ya que permite extraer sangre de los órganos que pueden soportar una hipoxia temporal y redirigirla a aquellas que son más vulnerables (cerebro, corazón...) (Baranova *et al.*, 2017).

Otro polimorfismo que mostró un resultado muy significativo en los análisis de los Bajau fue el SNP rs3008052, que se encuentra en el gen *PDE10A*. Este gen codifica para la

fosfodiesterasa 10A de nucleótidos cíclicos, una enzima que hidroliza AMPc y GMPc, lo cual juega un papel muy importante en la transducción de señales. La variante seleccionada se ha asociado con la reducción de la expresión de este gen en la glándula tiroides, un órgano endocrino regulado por AMPc (Ilardo *et al.*, 2018). Como el AMPc es necesario para que se inicie el proceso de formación de las hormonas tiroideas, una enzima como la fosfodiesterasa 10A, que hidroliza esta molécula, tiene una función inhibidora de este proceso (Figura 10) (Ilardo y Nielsen, 2018). Esta relación entre hormonas tiroideas-eritropoyesis-tamaño del bazo, que ya se había notificado parcialmente en estudios anteriores en ratones (Angelin-Duclos *et al.*, 2005), ha permitido deducir que un proceso mediado por las hormonas tiroideas, independiente de la eritropoyetina, puede ser el principal encargado de aumentar el número de eritrocitos y el tamaño del bazo en esta población. Aun así, todavía falta por conocer parte de los mecanismos subyacentes a algunas de estas relaciones (Ilardo *et al.*, 2022). A modo de resumen, se ha observado que los dos fenotipos observados en los miembros de esta población, esplenomegalia y aumento de las concentraciones de hormona tiroidea, pueden relacionarse con un polimorfismo que reduce la expresión de *PDE10A* en la glándula tiroides. Esto haría que la selección de esta variante tuviese una gran relación con la capacidad de los Bajau de realizar episodios repetidos de apnea en buceo (Ilardo *et al.*, 2018).

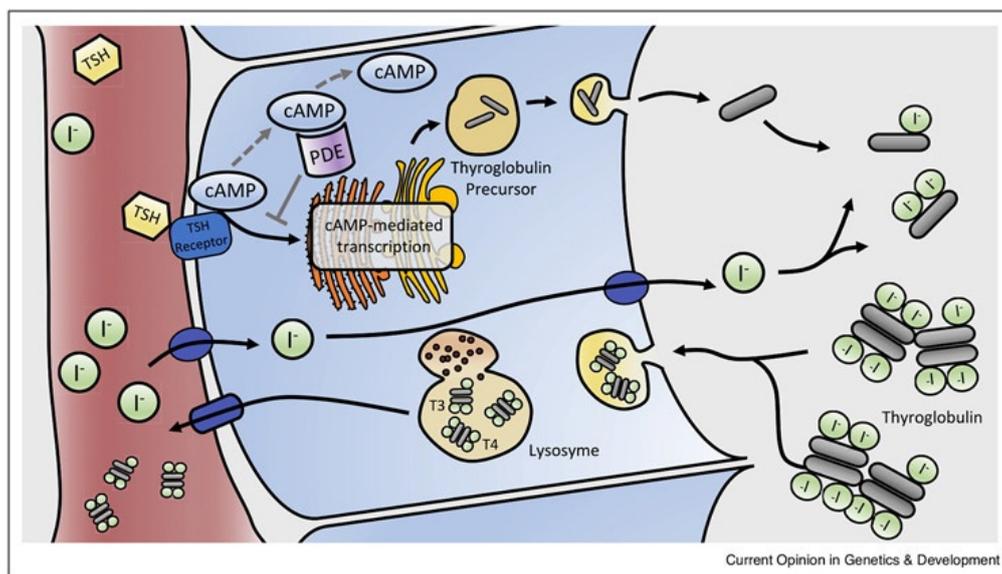


Figura 10. Vía de síntesis de la hormona tiroidea. La unión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) desencadena la síntesis de tiroglobulina, un precursor de la hormona tiroidea, por una vía dependiente de AMPc. El precursor de tiroglobulina se descarga en la luz del foliculo, donde las enzimas se encargan de unir las tirosinas yodadas para formar T3 y T4, moléculas que finalmente saldrán al torrente sanguíneo. Esta vía puede ser inactivada por fosfodiesterasas como PDE10A, de forma que la disminución de la expresión del gen *PDE10A* aumenta la síntesis de tiroglobulina, aumentando así la producción de hormona tiroidea (Ilardo y Nielsen, 2018).

A la vista de todo esto, parece que la excelente capacidad de buceo de los Bajau puede tener una base genética relacionada con los SNPs de los genes *PDE10A* y *BDKRB2*, los cuales están relacionados respectivamente con la función de la tiroides, que produce una variación en el tamaño del bazo, y con la regulación del tono vasomotor (Ilardo *et al.*, 2018). Este es otro ejemplo de coevolución genético-cultural propia de nuestra especie, que hace que ciertas variantes genéticas presentes en algunos individuos fueran seleccionadas a favor, en este caso debido a que la obtención de alimento pasaba por realizar la actividad del buceo de forma diaria y continuada. Un elemento que vale la pena destacar es que los genes que se han nombrado actualmente no son los mismos que aquellos relacionados con la vida a grandes alturas. Esto nos deja ver que, a pesar de que la presión selectiva sea similar, la forma de enfrentarla puede ser muy diferente (Moore, 2017).

c) Genes *ADH* y *ALDH* en asiáticos orientales

Uno de los mayores cambios en la alimentación que hemos sufrido los humanos en los últimos 10.000 años es la incorporación del alcohol a nuestra dieta. Podemos encontrar restos arqueológicos de los primeros procesos de fabricación de productos con alcohol de hace casi 12.000 años. Con el paso del tiempo, una gran cantidad de culturas acogieron el hábito del consumo de bebidas alcohólicas, como la viticultura grecorromana, hasta el día de hoy, donde el consumo de alcohol está muy normalizado alrededor del mundo (Schaschl *et al.*, 2022). Sin embargo, aunque las bebidas alcohólicas sean sustancias que ya forman parte de nuestra vida, el consumo excesivo es una actividad que influye en gran medida en los comportamientos humanos y puede desembocar en un trastorno conocido como “dependencia del alcohol” (Han *et al.*, 2007). Se sabe que el consumo descontrolado de este tipo de bebidas provoca problemas serios tanto a nivel de salud, como psicológicos o sociales. Debido al elevado consumo de bebidas alcohólicas en la actualidad y a los destacables efectos negativos que esto acarrea, recientemente se ha podido observar un aumento del número de estudios que investigan si existe alguna base genética que pueda relacionarse con la tendencia a consumir grandes cantidades de alcohol (Edenberg y Foroud, 2013). Esta búsqueda de variantes genéticas que podrían estar relacionadas con la tendencia a consumir alcohol ha permitido dar una explicación a un prejuicio muy común hacia la población asiática, por qué las poblaciones orientales tienen una resistencia tan baja al consumo de esta sustancia (Polimanti y Gelernter, 2018).

Una vez el etanol ha entrado en nuestro cuerpo, su metabolismo se produce en dos pasos, alcohol a acetaldehído y acetaldehído a acetato (Figura 11), que son catalizados respectivamente por la alcohol deshidrogenasa (ADH) y la aldehído deshidrogenasa (ALDH) (Han *et al.*, 2007). Por ello, gran parte de los estudios que han tratado de encontrar variantes relacionadas con la dependencia al alcohol se han enfocado en los genes codificantes de estas enzimas (Edenberg y Foroud, 2013), descubriendo así un asombroso número de polimorfismos que están presumiblemente relacionados con la tolerancia y el consumo de esta sustancia. Las variantes que se mencionan a continuación presentan una asociación con el aumento de la concentración de acetaldehído en sangre en las poblaciones asiáticas, ya que es esta molécula y no el etanol la que produce la intoxicación en nuestro cuerpo, que se manifiesta en forma de mareos, náuseas, taquicardia... (Edenberg y Foroud, 2013).

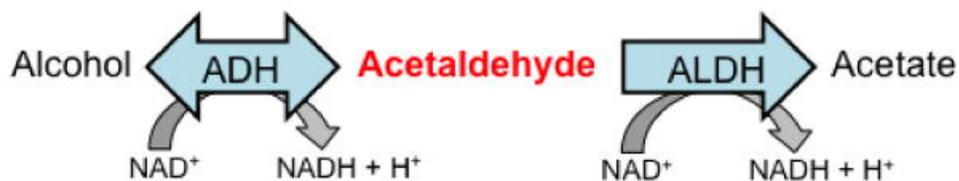


Figura 11. Esquema de la degradación del etanol. El alcohol (mayoritariamente etanol) que llega a nuestro cuerpo es oxidado por la alcohol deshidrogenasa (ADH) para crear acetaldehído, compuesto tóxico que posteriormente será oxidado nuevamente por la aldehído deshidrogenasa (ALDH) para crear acetato (Edenberg y Foroud, 2013).

La familia génica *ADH* está compuesta por varios genes que codifican para cinco clases de enzimas, siendo la clase 1 la que ha monopolizado la mayor parte de los estudios en torno a la relación de estos genes con el alcoholismo (Han *et al.*, 2007). A nivel estructural, la alcohol deshidrogenasa 1 (ADH1) es un trímero formado por las subunidades alfa, beta y gamma, las cuales están respectivamente codificadas por tres genes: *ADH1A*, *ADH1B* y *ADH1C* (Polimanti y Gelernter, 2018). Sin embargo, el que ha tenido una mayor importancia en los estudios de adaptación es el gen *ADH1B*. En este gen se han encontrado tres alelos o polimorfismos que dan lugar a tres isoformas de la enzima: *ADH1B*1* (es la forma original de la enzima, con un residuo de arginina en las posiciones 48 y 370) (Edenberg y Foroud, 2013), *ADH1B*2* (producida por el SNP rs1229984, una sustitución G>A que produce un cambio en el aminoácido en la posición 48, Arg>His) y *ADH1B*3* (producida por el SNP rs2066702, una sustitución C>T que produce un cambio de aminoácido en la posición 370, Arg>Cys). Las isoformas 2 y 3 pueden metabolizar el etanol de 11 a 13 veces más rápido que la isoforma 1, y se han relacionado con menor riesgo de alcoholismo en diferentes estudios (Schaschl *et al.*, 2022). Este metabolismo más rápido aumenta la concentración de acetaldehído en

sangre y produce en ellos lo que se conoce como “reacción del rubor asiático”, ya que al consumir pequeñas cantidades de alcohol sufren náuseas, enrojecimiento facial, taquicardia... lo que hace que sean disuadidos de consumir más (Edenberg y Foroud, 2013). Aunque ambos alelos han sido relacionados con un efecto protector contra el alcohol, es cierto que el estudio está muy sesgado a favor de *ADH1B*2*, ya que este aparece con gran frecuencia en Asia (Edenberg y McClintick, 2018), donde se puede encontrar hasta en el 90% de las personas chinas y japonesas en al menos 1 copia (Edenberg y Foroud, 2013), y en algunos europeos aunque en menor medida (Figura 12) (Galinsky *et al.*, 2016). Mientras tanto, el alelo *ADH1B*3* solo aparece en ciertas poblaciones africanas, donde se realizan menos estudios generalmente (Polimanti y Gelernter, 2018).

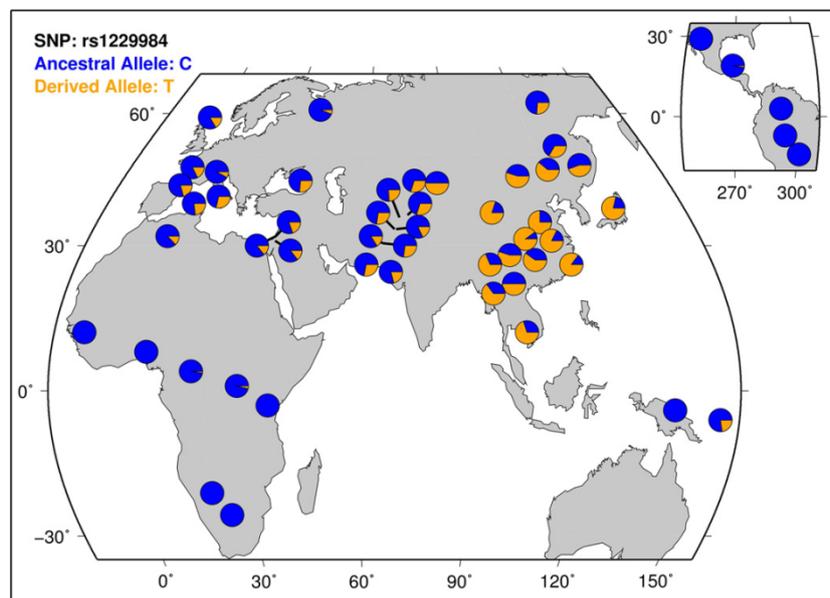


Figura 12. Distribución de la frecuencia del alelo *ADH1B*2* alrededor del mundo. En el mapa se encuentra marcado en naranja la frecuencia del alelo derivado en el SNP rs1229984 (T o A según la cadena escogida) y en azul la del alelo ancestral (C o G). Se observa que en el sudeste asiático la frecuencia del alelo derivado muestra una gran diferencia respecto al resto de áreas. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que este alelo no es exclusivo de Asia, por lo que se puede encontrar, aunque en menor frecuencia, por Europa (es casi inexistente en África y Sudamérica) (Polimanti y Gelernter, 2018).

El otro gen que ha sido muy estudiado en relación a los trastornos de alcoholismo es *ALDH2*, que codifica para 2 isoformas: la isoforma 1 (con glutamato en la posición 504) que es mucho más común en el mundo (Edenberg y McClintick, 2018), y la isoforma 2 (producida por el SNP rs671, una sustitución G>A que produce un cambio del aminoácido 504, Glu>Lys) que es más común en chinos Han y japoneses, pero casi inexistente en el resto del mundo (Schaschl *et al.*, 2022). Esta isoforma 2 muestra una menor actividad enzimática, lo que hace que se acumule acetaldehído en la circulación en gran medida, de forma que tiene el mismo

efecto protector que los alelos del gen *ADH1B* mencionados anteriormente. Este alelo es muy común en el este de Asia, donde hasta el 40 % de chinos Han y japoneses tienen al menos 1 copia. En sí, es el alelo con un mayor efecto protector (ya que produce el mayor incremento de la concentración de acetaldehído en sangre, acompañado de una notable reacción del rubor asiático), aunque el efecto protector de *ADH1B*2* también es considerable (Edenberg y Foroud, 2013).

De esta forma, la mayor sensibilidad de los asiáticos a la intoxicación etílica se debe principalmente a la mayor frecuencia de *ADH1B*2* (una isoforma más activa) y *ALDH2*2* (una isoforma menos activa), todo lo cual desemboca en una acumulación mucho mayor de acetaldehído que hace que los asiáticos orientales tengan menor tendencia a beber en exceso (Polimanti y Gelernter, 2018). Diversos estudios han señalado que la selección del alelo *ALDH2*2* pudo haberse producido hace casi 6.000 años y la de *ADH1B*2* pudo ocurrir hace entre 7.000 y 15.000 años, coincidiendo temporalmente con el origen y expansión de la agricultura por Asia oriental (Schaschl *et al.*, 2022). Algunos autores defienden que la presión selectiva fue la domesticación del arroz y el consumo de bebidas fermentadas (Polimanti y Gelernter, 2018), lo cual está apoyado por los restos arqueológicos que muestran residuos de producción del alcohol hace unos 8.000 años en China (Schaschl *et al.*, 2022). Mientras tanto, otros autores defienden que el efecto protector de este gen contra el alcoholismo es un rasgo que fue seleccionado en relación a otras presiones (Polimanti y Gelernter, 2018). Por ejemplo, algunos investigadores han sugerido que puede haber estado relacionada con las micotoxinas (toxinas de hongos que pueden surgir en el arroz y que son convertidas de protoxina a toxina por la *ALDH2*, de forma que una menor actividad se favorece por evitar una enfermedad hepática inducida por ellas) o con los agentes infecciosos (varios agentes infecciosos como algunos anaerobios y microaerófilos son susceptibles al acetaldehído, inhibiendo su crecimiento). Sin embargo, son solo hipótesis que no se han demostrado (Han *et al.*, 2007).

Estos alelos, además de tener una respaldada relación con el alcoholismo, también han tratado de ser relacionados con otros rasgos muy diversos. La mayor parte de los estudios independientes del alcoholismo han buscado asociar estas variantes con el riesgo de padecer cáncer en las poblaciones asiáticas, debido al conocido efecto carcinógeno del acetaldehído (Polimanti y Gelernter, 2018). Sin embargo, estos estudios no han obtenido resultados significativos que permitan asumir que estos alelos que reducen el riesgo de alcoholismo, aumentan el de cáncer (Govind *et al.*, 2020). Otras enfermedades que se han intentado asociar con estas variantes son la tuberculosis con los alelos del gen *ALDH2* (Polimanti y Gelernter,

2018) o las variantes de *ADH1B* con cirrosis, migrañas, Parkinson... (Ayuso *et al.*, 2021). Incluso se han llegado a hacer estudios que han relacionado estos alelos con variables como la salud cardiovascular o el nivel educativo (Polimanti y Gelernter, 2018).

La relación existente entre los polimorfismos de los genes *ADH* y *ALDH* y el alcoholismo, inicialmente descubierta por Thomasson y sus colaboradores (1991), ha cobrado tal importancia que una gran cantidad de investigadores intentan anualmente añadir información a lo que conocemos por el momento. Aunque *ADH1B* y *ALDH2* son los genes de los que se han obtenido una mayor cantidad de resultados, se han encontrado muchas otras variantes con efectos menores en otros genes (Edenberg y Foroud, 2013; Edenberg y McClintick, 2018; Gelernter *et al.*, 2019; Sanchez-Roige *et al.*, 2020; Thapa *et al.*, 2020; Ayuso *et al.*, 2021). Esto abre una puerta muy grande a estudios que puedan identificar más alelos que se encuentren bajo selección en áreas locales determinadas o a detectar un proceso de adaptación local que aún no haya sido notificado en alguno de los genes que ya se han identificado.

6. CONCLUSIONES

A lo largo de este documento se han comentado distintas técnicas que tienen la capacidad de detectar adaptaciones locales en distintos grupos de humanos, además de algunos ejemplos de adaptaciones que han sido muy referenciadas en la bibliografía reciente. Actualmente, las técnicas más utilizadas para identificar procesos de selección natural en poblaciones aisladas son las que se basan en el estudio del polimorfismo dentro de nuestra propia especie. Parece necesario hacer una mención especial a una técnica de detección que destaca por encima del resto, el método GWAS, encargado de proporcionar una importante cantidad de datos sobre la adaptación humana en la última década. Sin embargo, se precisa el desarrollo de técnicas analíticas que sean capaces de detectar los barridos suaves y la adaptación poligénica, que son procesos que han tenido un gran peso en la evolución humana (Fu y Akey, 2013).

Siguiendo el modelo del barrido duro, se han realizado muchos escaneos del genoma en busca de polimorfismos causales de las diferencias genéticas y fisiológicas entre distintos grupos de humanos. Los tres casos de adaptaciones comentados en este documento tienen un gran interés al no haber sido tan explotados en la bibliografía y dar una explicación a las diferencias observadas en distintas poblaciones en el mundo. Los genes *FADS* permiten que una población como los Inuit, cuya alimentación está principalmente basada en pescados con

alto contenido en ácidos grasos LC-PUFA, mantengan unas concentraciones relativamente normales de estas moléculas en sangre, además de conferir una resistencia al frío de forma colateral (Fumagalli *et al.*, 2015; Huang *et al.*, 2019). En el caso de los orientales, el estereotipo de su tendencia a sufrir intoxicaciones etílicas con bajo consumo de alcohol ahora ha demostrado tener una base genética, la cual presumiblemente evita que en estas poblaciones se produzca un consumo excesivo de este producto tóxico (ver Edenberg y McClintick, 2018 para una revisión). Por último, observamos también el efecto que puede tener la cultura como una presión selectiva en el caso de los Bajau, población en la que la tendencia a pasar muchas horas bajo el agua es la que ha favorecido aquellas variantes que encontramos en alta frecuencia en esta población (Ilardo *et al.*, 2018, 2022).

Además del gran interés que tiene la adaptación local desde el punto de vista genético, sus resultados pueden llegar a ser aplicables en otros ámbitos como la medicina personalizada, permitiendo así realizar tratamientos individualizados en función de la información genética de un individuo (Govind *et al.*, 2020; Ayuso *et al.*, 2021). No sería de extrañar que en las próximas décadas presenciemos un exponencial aumento de los estudios que tratan de buscar adaptaciones con efectos, hasta el momento, desconocidos. El futuro de este campo es muy brillante, nos va a permitir identificar a qué se deben las diferencias entre nosotros, por qué se han producido, hasta qué punto nuestro ambiente y nuestra cultura tienen efectos en nosotros... esto solo acaba de empezar.

7. REFERENCIAS

- Allen, K. N. y Vázquez-Medina, J. P. (2019) "Natural tolerance to ischemia and hypoxemia in diving mammals: A review", *Frontiers in physiology*, 10: 1199. doi:10.3389/fphys.2019.01199.
- Ameur, A., Enroth, S., Johansson, Å., Zaboli, G., *et al.* (2012) "Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: A human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids", *The American journal of human genetics*, 90(5), pp. 809-820. doi:10.1016/j.ajhg.2012.03.014.
- Amorim, C. E. G., Nunes, K., Meyer, D., Comas, D., *et al.* (2017) "Genetic signature of natural selection in first Americans", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(9), pp. 2195-2199. doi:10.1073/pnas.1620541114.
- Andersen, M. K. y Hansen, T. (2018) "Genetics of metabolic traits in Greenlanders: Lessons from an isolated population", *Journal of internal medicine*, 284(5), pp. 464-477. doi:10.1111/joim.12814.
- Angelin-Duclos, C., Domenget, C., Kolbus, A., Beug, H., *et al.* (2005) "Thyroid-hormone T3 acting through the thyroid hormone α receptor is necessary for implementation of erythropoiesis in the neonatal spleen environment in the mouse", *Development*, 132(5), pp. 925-934. doi:10.1242/dev.01648.
- Ayuso, P., García-Martín, E., Cornejo-García, J. A., Agúndez, J. A. G. y Ladero, J. M. (2021) "Genetic variants of alcohol metabolizing enzymes and alcohol-related liver cirrhosis risk", *Journal of personalized medicine*,

11(5): 409. doi:10.3390/jpm11050409.

Baranova, T. I., Berlov, D. N., Glotov, O. S., Korf, E. A., *et al.* (2017) "Genetic determination of the vascular reactions in humans in response to the diving reflex", *American journal of physiology - heart and circulatory physiology*, 312(3), pp. H622-H631. doi:10.1152/ajpheart.00080.2016.

Barghi, N., Hermisson, J. y Schlötterer, C. (2020) "Polygenic adaptation: A unifying framework to understand positive selection", *Nature reviews genetics*, 21(12), pp. 769-781. doi:10.1038/s41576-020-0250-z.

Berg, J. J. y Coop, G. (2014) "A population genetic signal of polygenic adaptation", *PLoS genetics*, 10(8): e1004412. doi:10.1371/journal.pgen.1004412.

Buckley, M. T., Racimo, F., Allentoft, M. E., Jensen, M. K., *et al.* (2017) "Selection in Europeans on fatty acid desaturases associated with dietary changes", *Molecular biology and evolution*, 34(6), pp. 1307-1318. doi:10.1093/molbev/msx103.

Darwin, C. (1859) *The origin of species*. London: John Murray.

Edenberg, H. J. y Foroud, T. (2013) "Genetics of alcoholism", *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 10(8), pp. 487-494. doi:10.1038/nrgastro.2013.86.

Edenberg, H. J. y McClintick, J. N. (2018) "Alcohol dehydrogenases, aldehyde dehydrogenases, and alcohol use disorders: A critical review", *Alcoholism: Clinical and experimental research*, 42(12), pp. 2281-2297. doi:10.1111/acer.13904.

Fan, S., Hansen, M. E. B., Lo, Y. y Tishkoff, S. A. (2016) "Going global by adapting local: A review of recent human adaptation", *Science*, 354(6308), pp. 54-59. doi:10.1126/science.aaf5098.

Flint, J. (2013) "GWAS", *Current biology*, 23(7), pp. R265-R266. doi:10.1016/j.cub.2013.01.040.

Fu, W. y Akey, J. M. (2013) "Selection and adaptation in the human genome", *Annual review of genomics and human genetics*, 14, pp. 467-489. doi:10.1146/annurev-genom-091212-153509.

Fumagalli, M., Moltke, I., Grarup, N., Racimo, F., *et al.* (2015) "Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation", *Science*, 349(6254), pp. 1343-1347. doi:10.1126/science.aab2319.

Galinsky, K. J., Bhatia, G., Loh, P. R., Georgiev, S., *et al.* (2016) "Fast principal-component analysis reveals convergent evolution of *ADH1B* in Europe and East Asia", *The American journal of human genetics*, 98(3), pp. 456-472. doi:10.1016/j.ajhg.2015.12.022.

Gelernter, J., Sun, N., Polimanti, R., Pietrzak, R. H., *et al.* (2019) "Genome-wide association study of maximum habitual alcohol intake in >140,000 U.S. European and African American veterans yields novel risk loci", *Biological psychiatry*, 86(5), pp. 365-376. doi:10.1016/j.biopsych.2019.03.984.

Govind, P., Pavethynath, S., Sawabe, M., Arai, T. y Muramatsu, M. (2020) "Association between rs1229984 in *ADH1B* and cancer prevalence in a Japanese population", *Molecular and clinical oncology*, 12(6), pp. 503-510. doi:10.3892/mco.2020.2021.

Han, Y., Gu, S., Oota, H., Osier, M. V., *et al.* (2007) "Evidence of positive selection on a class I *ADH* locus", *The American journal of human genetics*, 80(3), pp. 441-456. doi:10.1086/512485.

Harris, D. N., Ruczinski, I., Yanek, L. R., Becker, L. C., *et al.* (2019) "Evolution of hominin polyunsaturated fatty acid metabolism: From Africa to the New World", *Genome biology and evolution*, 11(5), pp. 1417-1430. doi:10.1093/gbe/evz071.

Hernandez, M. y Perry, G. H. (2021) "Scanning the human genome for «signatures» of positive selection: Transformative opportunities and ethical obligations", *Evolutionary anthropology*, 30(2), pp. 113-121. doi:10.1002/evan.21893.

Herron, J. C. y Freeman, S. (2014) *Evolutionary analysis*. 5.^a ed. Harlow: Pearson.

Huang, T., Wang, T., Heianza, Y., Wiggs, J., *et al.* (2019) "Fish and marine fatty acids intakes, the *FADS* genotypes and long-term weight gain: A prospective cohort study", *BMJ open*, 9(7): e022877.

doi:10.1136/bmjopen-2018-022877.

Hudson, R. R., Kreitman, M. y Aguadé, M. (1987) "A test of neutral molecular evolution based on nucleotide data.", *Genetics*, 116(1), pp. 153-159. doi:10.1093/genetics/116.1.153.

Hughes, A. L. y Nei, M. (1988) "Pattern of nucleotide substitution at major histocompatibility complex class I loci reveals overdominant selection", *Nature*, 335(6186), pp. 167-170. doi:10.1038/335167a0.

Ilardo, M., Moltke, I., Korneliussen, T. S., Cheng, J., *et al.* (2018) "Physiological and genetic adaptations to diving in sea nomads", *Cell*, 173(3), pp. 569-580. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.054.

Ilardo, M. y Nielsen, R. (2018) "Human adaptation to extreme environmental conditions", *Current opinion in genetics and development*, 53, pp. 77-82. doi:10.1016/j.gde.2018.07.003.

Ilardo, M., dos Santos, M. C. F., Grote Beverborg, N., Rajan, *et al.* (2022) "An erythropoietin-independent mechanism of erythrocytic precursor proliferation underlies hypoxia tolerance in sea nomads", *Frontiers in physiology*, 12: 760851. doi:10.3389/fphys.2021.760851.

International HapMap Consortium (2005) "A haplotype map of the human genome", *Nature*, 437(7063), pp. 1299-1320. doi: 10.1038/nature04226.

Kimura, M. (1983) *The neutral theory of molecular evolution*. New York: Cambridge University Press.

Koletzko, B., Reischl, E., Tanjung, C., Gonzalez-Casanova, I., *et al.* (2019) "FADS1 and FADS2 polymorphisms modulate fatty acid metabolism and dietary impact on health", *Annual review of nutrition*, 39, pp. 21-44. doi:10.1146/annurev-nutr-082018-124250.

Kondratyev, N. V., Alfimova, M. V., Golov, A. K. y Golimbet, V. E. (2021) "Bench research informed by GWAS results", *Cells*, 10(11): 3184. doi:10.3390/cells10113184.

Kothapalli, K. S. D., Ye, K., Gadgil, M. S., Carlson, S. E., *et al.* (2016) "Positive selection on a regulatory insertion-deletion polymorphism in FADS2 influences apparent endogenous synthesis of arachidonic acid", *Molecular biology and evolution*, 33(7), pp. 1726-1739. doi:10.1093/molbev/msw049.

Lachance, J. y Tishkoff, S. A. (2013) "Population genomics of human adaptation", *Annual review of ecology, evolution, and systematics*, 44, pp. 123-143. doi:10.1146/annurev-ecolsys-110512-135833.

Loganathan, T., Chan, Z. X., Hassan, F., Ong, Z. L. y Majid, H. A. (2022) "Undocumented: An examination of legal identity and education provision for children in Malaysia", *PLoS ONE*, 17(2): e0263404. doi:10.1371/journal.pone.0263404.

Marciniak, S. y Perry, G. H. (2017) "Harnessing ancient genomes to study the history of human adaptation", *Nature reviews genetics*, 18(11), pp. 659-674. doi:10.1038/nrg.2017.65.

Mathias, R. A., Fu, W., Akey, J. M., Ainsworth, H. C., *et al.* (2012) "Adaptive evolution of the FADS gene cluster within Africa", *PLoS ONE*, 7(9): e44926. doi:10.1371/journal.pone.0044926.

Mathias, R. A., Sergeant, S., Ruczinski, I., Torgerson, D. G., *et al.* (2011) "The impact of FADS genetic variants on ω 6 polyunsaturated fatty acid metabolism in African Americans", *BMC genetics*, 12: 50. doi:10.1186/1471-2156-12-50.

Mathieson, I. (2020) "Limited evidence for selection at the FADS locus in native American populations", *Molecular biology and evolution*, 37(7), pp. 2029-2033. doi:10.1093/molbev/msaa064.

Mathieson, I., Lazaridis, I., Rohland, N., Mallick, S., *et al.* (2015) "Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians", *Nature*, 528(7583), pp. 499-503. doi:10.1038/nature16152.

Mathieson, S. y Mathieson, I. (2018) "FADS1 and the timing of human adaptation to agriculture", *Molecular biology and evolution*, 35(12), pp. 2957-2970. doi:10.1093/molbev/msy180.

McDonald, J. H. y Kreitman, M. (1991) "Adaptive protein evolution at the Adh locus in Drosophila", *Nature*, 351(6328), pp. 652-654. doi:10.1038/351652a0.

- Moore, L. G. (2017) "Measuring high-altitude adaptation", *Journal of applied physiology*, 123(5), pp. 1371-1385. doi:10.1152/jappphysiol.00321.2017.
- Novembre, J. y Di Rienzo, A. (2009) "Spatial patterns of variation due to natural selection in humans", *Nature reviews genetics*, 10(11), pp. 745-755. doi:10.1038/nrg2632.
- Oleksyk, T. K., Smith, M. W. y O'Brien, S. J. (2010) "Genome-wide scans for footprints of natural selection", *Philosophical transactions of the royal society B: Biological sciences*, 365(1537), pp. 185-205. doi:10.1098/rstb.2009.0219.
- Pan, G., Ameer, A., Enroth, S., Bysani, M., *et al.* (2017) "PATZ1 down-regulates *FADS1* by binding to rs174557 and is opposed by SP1/SREBP1c", *Nucleic acids research*, 45(5), pp. 2408-2422. doi:10.1093/nar/gkw1186.
- Polimanti, R. y Gelernter, J. (2018) "*ADH1B*: From alcoholism, natural selection, and cancer to the human phenome", *The American journal of medical genetics. Part B: Neuropsychiatric genetics*, 177(2), pp. 113-125. doi:10.1002/ajmg.b.32523.
- Rees, J. S., Castellano, S. y Andrés, A. M. (2020) "The Genomics of human local adaptation", *Trends in genetics*, 36(6), pp. 415-428. doi:10.1016/j.tig.2020.03.006.
- Reynolds, L. M., Dutta, R., Seeds, M. C., Lake, K. N., *et al.* (2020) "*FADS* genetic and metabolomic analyses identify the $\Delta 5$ desaturase (*FADS1*) step as a critical control point in the formation of biologically important lipids", *Scientific reports*, 10(1): 15873. doi:10.1038/s41598-020-71948-1.
- Ronald, J. y Akey, J. M. (2005) "Genome-wide scans for loci under selection in humans", *Human genomics*, 2(2), pp. 113-125. doi:10.1186/1479-7364-2-2-113.
- Sabeti, P. C., Reich, D. E., Higgins, J. M., Levine, H. Z., *et al.* (2002) "Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure", *Nature*, 419(6909), pp. 832-837. doi:10.1038/nature01140.
- Sabeti, P. C., Varilly, P., Fry, B., Lohmueller, J., *et al.* (2009) "Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations", *Nature*, 449(7164), pp. 913-918. doi:10.1038/nature06250.
- Sanchez-Roige, S., Palmer, A. A. y Clarke, T. (2020) "Recent efforts to dissect the genetic basis of alcohol use and abuse", *Biological psychiatry*, 87(7), pp. 609-618. doi:10.1016/j.biopsych.2019.09.011.
- Schagatay, E., Lodin-Sundstrom, A. y Abrahamsson, E. (2011) "Underwater working times in two groups of traditional apnea divers in Asia: The Ama and the Bajau", *Diving and hyperbaric medicine*, 41(1), pp. 27-30.
- Schagatay, E., Lunde, A., Nilsson, S., Palm, O. y Lodin-Sundström, A. (2020) "Spleen contraction elevates hemoglobin concentration at high altitude during rest and exercise", *European journal of applied physiology*, 120(12), pp. 2693-2704. doi:10.1007/s00421-020-04471-w.
- Schaschl, H., Göllner, T. y Morris, D. L. (2022) "Positive selection acts on regulatory genetic variants in populations of European ancestry that affect *ALDH2* gene expression", *Scientific reports*, 12(1): 4563. doi:10.1038/s41598-022-08588-0.
- Shetty, S. S. y Kumari, N. S. (2021) "Fatty acid desaturase 2 (*FADS 2*) rs174575 (C/G) polymorphism, circulating lipid levels and susceptibility to type-2 diabetes mellitus", *Scientific reports*, 11(1): 13151. doi:10.1038/s41598-021-92572-7.
- Smith, J. M. y Haigh, J. (2007) "The hitch-hiking effect of a favourable gene", *Genetics research*, 89(5-6), pp. 391-403. doi:10.1017/S0016672308009579.
- Stephan, W. y John, S. (2020) "Polygenic adaptation in a population of finite size", *Entropy*, 22(8): 907. doi:10.3390/E22080907.
- Strachan, C. y Read, P. R. (2018) *Human molecular genetics*. Boca Ratón: CRC Press.
- Sturm, R. A. y Duffy, D. L. (2012) "Human pigmentation genes under environmental selection", *Genome biology*, 13(9): 248. doi:10.1186/gb-2012-13-9-248.

Thapa, K. S., Chen, A. B., Lai, D., Xuei, X., *et al.* (2020) "Identification of functional genetic variants associated with alcohol dependence and related phenotypes using a high-throughput assay", *Alcoholism: Clinical and experimental research*, 44(12), pp. 2494-2518. doi:10.1111/acer.14492.

The GIANT Consortium (2009) "Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation", *Nature Genetics*, 41(1), pp. 25–34. doi: 10.1038/ng.287.

Thomasson, H. R., Edenberg, H. J., Crabb, D. W., Mai, X. L., *et al.* (1991) "Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men", *The American journal of human genetics*, 48(4), pp. 677-681.

Tishkoff, S. A., Varkonyi, R., Cahinhinan, N., Abbes, S., *et al.* (2001) "Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human *G6PD*: Recent origin of alleles that confer malarial resistance", *Science*, 293(5529), pp. 455-462. doi:10.1126/science.1061573.

Tucci, S., Vohr, S. H., McCoy, R. C., Vernot, B., *et al.* (2018) "Evolutionary history and adaptation of a human pygmy population of Flores Island, Indonesia", *Science*, 361(6401), pp. 511-516. doi:10.1126/science.aar8486.

Turchin, M. C., Chiang, C. W., Palmer, C. D., Sankararaman, *et al.* (2012) "Evidence of widespread selection on standing variation in Europe at height-associated SNPs", *Nature genetics*, 44(9), pp. 1015-1019. doi:10.1038/ng.2368.

Uffelmann, E., Huang, Q. Q., Munung, N. S., de Vries, J., *et al.* (2021) "Genome-wide association studies", *Nature reviews methods primers*, 1: 59. doi:10.1038/s43586-021-00056-9.

Voight, B. F., Kudaravalli, S., Wen, X. y Pritchard, J. K. (2006) "A map of recent positive selection in the human genome", *PLoS biology*, 4(3): e72. doi:10.1371/journal.pbio.0040072.

Wright, S. (1950) "Genetical structure of populations", *Nature*, 166, pp. 247-249.

Yeaman, S. (2022) "Evolution of polygenic traits under global vs local adaptation", *Genetics*, 220(1): iyab134. doi:10.1093/genetics/iyab134.