

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS

Práticas culturais e seu papel na evolução das populações nativas americanas

Rafael Bisso Machado

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do
grau de Doutor em Genética e Biologia Molecular
Orientadora: Profa. Dra. Maria Cátira Bortolini
Porto Alegre
Abril de 2014

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Evolução Humana e Molecular do Departamento de Genética do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) com recursos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Dedicado à memória de

Tiago Praia Mottini

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Maria Cátira Bortolini pela orientação, confiança, incentivo, por ter moldado o meu crescimento profissional (e também pessoal), pelo convívio, pelo exemplo de pesquisadora, e por ter me aberto o caminho para a fantástica linha de pesquisa na qual atuamos.

À Dra. Tábita Hünemeier por todo o apoio e confiança, e pela ajuda fundamental nas diversas etapas de todos os trabalhos realizados.

À Dra. Vanessa Rodrigues Paixão Côrtes por estar sempre disposta a ajudar e pelos “puxões de orelhas” em momentos que se faziam necessários.

Ao Prof. Dr. Francisco Mauro Salzano por ser o exemplo que é para todos nós, além de estar sempre disposto a auxiliar, e evidentemente, pelas amostras dos ameríndios.

À Luciana Tovo Rodrigues pelo auxílio nas análises estatísticas, na utilização de diversos programas, e por estar sempre incentivando e disposta a ajudar. Além disso, um agradecimento especial por ser uma pessoa tão incrível e por me permitir fazer lado-a-lado essa caminhada através da vida acadêmica e da vida já há tantos anos.

À Michele Aramburu Serafini e Aline Brugnera Felkl por serem as excelentes co-orientadas que são. Além de ótimas pessoas para se conviver também fora do laboratório.

Aos colegas do laboratório de Evolução Humana e Molecular: Aline, Ágatha, Lucas, Michele, Pamela, Pedro, Vanessa Jacovas. E também aqueles que atualmente já estão atuando em outros laboratórios: Caio, Eduardo, Virginia. Além daqueles “anexos”: Gabriela, Rafael. Agradeço por toda a contribuição para o crescimento profissional, mas muito também pelo convívio extremamente prazeroso.

Ao Clênio Machado pelo auxílio em variados aspectos ligados ao laboratório.

Aos demais colegas do Departamento de Genética, que em variadas situações colaboraram e contribuíram para o bom andamento das atividades.

À Profa. Dra. Sídia M. Callegari-Jacques pelo auxílio com as análises estatísticas.

Ao Prof. Dr. Claiton Bau pelas sondas para o PCR Real-Time que foram e ainda estão sendo utilizadas em diversos trabalhos.

À Profa. Lavínia Schüler pelo auxílio em variadas situações.

Aos demais professores do Departamento de Genética pelos ensinamentos e pelo convívio.

Ao Elmo por toda a dedicação.

À Laci pelo auxílio sempre que necessário.

Aos meus amigos por compreenderem a minha ausência e sempre fazerem valer a palavra amizade.

Aos meus pais pelo apoio incondicional e pelos sábios conselhos.

Às minhas irmãs pela paciência.

Ao professor Alexandre Santos por me mostrar o maravilhoso “mundo da dança” e me permitir atingir um equilíbrio corpo-mente.

À Shigeru Miyamoto e à Nintendo por manterem a minha sanidade nos momentos de tensão e sempre me lembrarem de que um mundo melhor é possível.

Aos pesquisadores que colaboraram com amostras utilizadas nesta Tese: Eduardo Tarazona-Santos, Jean-Michel Dugoujon, Stephane Mazières, José Raul Sandoval Sandoval, Alberto Salazar Granara, Victor Acuña-Alonzo, Michael H. Crawford.

Às pessoas que fazem parte das amostras e possibilitaram a realização desta Tese.

Isn't it sad to go to your grave without ever wondering why you were born? Who, with such a thought, would not spring from bed, eager to resume discovering the world and rejoicing to be part of it?

Não é triste ir para o seu túmulo sem nunca ter se perguntado por que você nasceu? Quem, com tal pensamento, não saltaria da cama, ansioso para continuar descobrindo o mundo e se alegrando por fazer parte dele?

Richard Dawkins

RESUMO

Ao se estudar os povos nativos americanos, por analogia, pode-se inferir sobre a trajetória evolutiva do *Homo sapiens* moderno, que durante boa parte de sua existência como espécie viveu e sobreviveu caçando e coletando. A presente Tese teve então como meta principal estudar a história dos nativos americanos através de marcadores neutros e genes sujeitos a seleção, e assim procurar desvendar aspectos da história evolutiva dessas populações. Mais especificamente, a presente Tese buscou: A) Elucidar os aspectos das sucessivas expansões dos nativos americanos e o quanto desses eventos se relacionam com características culturais; B) Avaliar a possível correlação entre genética-comportamento-modo de subsistência; C) Verificar a relação entre polimorfismos encontrados em genes do metabolismo (e seus fenótipos) com os modos de subsistência apresentados por populações nativas americanas.

Para responder ao item (A) foi desenvolvido um primeiro estudo que contou com 148 indivíduos nativos americanos (20 populações), além de 24 nativos asiáticos, foram investigados para o cromossomo Y. Este foi o primeiro estudo que investigou todas as então conhecidas sublinhagens do haplogrupo Q em amostras ameríndias compostas por falantes dos principais ramos linguísticos (Tupi, Ge, Carib e Arawak). Nenhuma mutação nova foi encontrada e Q1a3a/Q3 (atualmente Q1a2a1a1) foi consistentemente encontrado em altas frequências em todas as populações, seguindo por uma frequência bem mais baixa de Q1a3* (atualmente Q1a2), enquanto as linhagens derivadas de Q1a3a (atualmente Q1a2a1a1) provavelmente são população/tribo/região-específicas. O número de linhagens basais do cromossomo Y na América do Norte é aparentemente mais alto do que na América do Sul provavelmente devido a um gargalo-de-garrafa durante a colonização da América do Sul e/ou fluxo gênico circum-ártico mais recente. Em um segundo estudo foram utilizados primeiramente 98 indivíduos nativos americanos (Peru e Colômbia) e em um segundo momento 1.754 nativos portadores do haplogrupo Q1a3a/Q3 (atualmente Q1a2a1a1; Peru, Bolívia, Equador, Brasil). Eles foram investigados para o cromossomo Y e um novo SNP foi identificado (SA01) nas populações andinas. Este SNP determina uma nova sublinhagem do haplogrupo Q1a3a (atualmente Q1a2a1a1), a sublinhagem Q1a3a4

(atualmente Q1a2a1a1e). Após estes dois estudos, um estudo de revisão foi feito a cerca dos sistemas uniparentais em ameríndios sul-americanos. A variabilidade nos haplogrupos do cromossomo Y foi verificada em 1.814 indivíduos (68 populações) enquanto que a nos STRs do cromossomo Y foi verificada em 590 indivíduos (29 populações). O haplogrupo Q1a3a (atualmente Q1a2a1a1) foi quase sempre o mais prevalente, enquanto o Q1a3 (atualmente Q1a2) ocorreu igualmente em todas as regiões, o que sugeriu a sua prevalência entre os primeiros colonizadores. As frequências alélicas dos STRs foram utilizadas para derivar um possível haplótipo ancestral nativo americano dentro do ramo Q. A variabilidade nos haplogrupos do mtDNA foi verificada em 6.697 indivíduos (108 populações). Fatores geográficos e linguísticos influenciaram moderadamente as distribuições do mtDNA e os haplogrupos A e D do mtDNA se correlacionaram positivamente e negativamente, respectivamente, com latitude. Depois deste estudo de revisão, outro estudo foi feito, agora focando no mtDNA, com 130 indivíduos nativos americanos (9 populações) com um adicional de 1.176 sequências obtidas da literatura. Este trabalho esclareceu os padrões migratórios de dois dos maiores grupos de nativos sul-americanos: Tupi e Ge. Tanto Tupi quanto Ge mostraram traços gerais de processos de fissão-fusão antigos ou mais recentes, mas padrões muito diferentes de expansão demográfica. Populações Tupi mostraram um padrão clássico que coaduna com isolamento-por-distância, enquanto que as populações Ge apresentaram um modo de dispersão intrincado e não-linear. A memória coletiva e outros processos culturais podem ser importantes fatores influenciando os eventos de fissão-fusão, o que provavelmente contribuiu para a estrutura genética, evolução e dispersão das populações nativas americanas investigadas.

Finalmente, a diversidade de línguas (bem como suas conexões) foi o foco de outro estudo que buscou usar dados genéticos para avaliar as classificações linguísticas sul-americanas. Os resultados indicaram que a classificação de Greenberg é a que mais se ajusta aos dados genéticos utilizados. Baseado na classificação de Greenberg, foi possível datar o tempo de divergência Tupi-Arawak (2.800 anos) e o tempo de emergência da estrutura entre os principais grupos linguísticos na América do Sul (3.100 anos).

Para responder o objetivo (B) a possível correlação entre genética-comportamento-modo de subsistência foi investigada. Para tal, 170 indivíduos nativos sul-americanos (21 populações) foram sequenciados para a identificação dos alelos presentes na região promotora do gene receptor de serotonina (5-HTTLRP). Foi então testada a possível relação entre individualismo (caçadores-coletores) e coletivismo (agriculturalismo) e os alelos de 5-HTTLPR. Esses dois grupos mostraram que a frequência alélica do S era estatisticamente não diferenciada (75 e 76%, respectivamente). Tipologias comportamentais são sempre uma simplificação de fenômenos complexos e devem ser considerados com cautela.

Para responder ao objetivo (C) outro estudo foi realizado. O éxon 2 do gene NAT2 foi sequenciado para 300 indivíduos (24 populações = nativos americanos e mestiços, e nativos da Ásia e África). Um novo haplótipo, possivelmente relacionado ao fenótipo lento, foi identificado em 2 ameríndios. Dados adicionais de ~44kb ao redor do gene NAT2 em 1.175 indivíduos (África, Ásia, Europa e América) também foram utilizados. Foi observado sinal para seleção direcional em agriculturistas mesoamericanos, mas não em agriculturistas andinos e ameríndios caçadores-coletores, sugerindo que as distribuições do NAT2 na América pode desviar das expectativas neutras.

Palavras-chave: ameríndios, marcadores uniparentais, coevolução, cultura, interdisciplinaridade.

ABSTRACT

On studying the Native American peoples, by analogy, the modern Homo sapiens evolutive trajectory can be inferred, having it lived and survived the most part of its existence as species hunting and collecting. Examples of how investigation of Native American populations can enrich our knowledge about the evolutive history of our species will be seen throughout this Thesis. The present Thesis had as a main goal to study the Native American history by the use of neutral markers and genes subject to selection, and that way, try to unfold aspects of the evolutive history of these populations. More specifically, the present Thesis aimed to: A) Elucidate the aspects of the Native American's successive expansions and how much of these events relate to cultural characteristics; B) Evaluate the possible correlation between genetics-behaviour-mode of subsistence; C) Verify the relation between polymorphisms found in metabolism's genes (and its phenotypes) with modes of subsistence presented by Native American populations.

To answer the objective (A) was performed a first study with 148 Native American individuals (20 populations), and 24 Native Asiatics, regarding their Y chromosome variability. This was the first study, in that time, that investigated all then known haplogroup Q sublineages in Amerindian samples composed by speakers of the major Native South American linguistic branches (Tupi, Ge, Carib e Arawak). No new mutation was found and Q1a3a (currently Q1a2a1a1) was consistently found in high frequencies in all populations, followed by a much lower frequency of Q1a3* (currently Q1a2), while lineages deriving from Q1a3a (currently Q1a2a1a1) are probably population/tribe/region-specific. The number of Y chromosome basal lineages in North America is apparently higher than in South America due probably to bottleneck during the colonization of South America and/or more recently Circum-Arctic gene flow. In a second study, 98 Native American individuals (Peru and Colombia) were used in a first moment and in a second moment, 1,754 Natives carrying haplogroup Q1a3a (currently Q1a2a1a1; Peru, Bolivia, Ecuador, Brazil). They were investigated for the Y chromosome and a new SNP (SA01) was identified in Andean populations. This SNP determines a new sublineage of the Q1a3a haplogroup (currently Q1a2a1a1), the sublineage Q1a3a4 (currently Q1a2a1a1e). After these two

studies, a review study was made on the uniparental systems in South American Amerindians. The variability in chromosome Y haplogroups was verified in 1,814 individuals (68 populations) while chromosome Y STRs its was verified in 590 individuals (29 populations). The diversity of markers has made difficult to establish a general scenery of the chromosome Y variability in the populations studied. However, haplogroup Q1a3a* (currently Q1a2a1a1) was often the most prevalent, while Q1a3* (currently Q1a2) occurred equally in all regions, that suggesting its prevalence amongst the first colonizers. The STRS allelic frequencies were used to derive ancient Native American haplotype in the Q branch. The variability in mtDNA haplogroups was verified in 6,697 individuals (108 populations). Geographical and linguistic factors moderately influenced the mtDNA distributions and mtDNA haplogroups A and D were positively and negatively correlated, respectively, with latitude. After this review study, another study was made, this time focusing in the mtDNA, with 130 Native American individuals (9 populations) with an additional 1,176 samples obtained from the literature. This study clarified the migratory patterns of the two major Native South American groups: Tupi and Ge. Both Tupi and Ge showed general traces of ancient or more recent fission-fusion processes, but very different patterns of demographic expansion. Tupi populations displayed a classical isolation-by-distance pattern, while Ge groups presented an intricate and nonlinear mode of dispersion. The collective memory and other cultural processes could be important factors influencing the fission–fusion events, which likely contributed to the genetic structure, evolution, and dispersion of Native American populations. The linguistic aspect, addressed in this last study, was the focus of another study that used genetic data to evaluate the South American linguistic classifications. The results indicated that Greenberg’s classification is the one that best fits to the genetic data used. Based on Greenberg’s classification, it was possible to date the time of Tupí-Arawakan divergence (2,800 years), and the time of emergence of the structure between present day major language groups in South America (3,100 years).

To answer the objective (B), the possible correlation between genetic-behaviour-mode of subsistence and 5-HTTLPR variability was estimated, considering 170 Native South American individuals (21 populations). The possible relation between individualism (hunter-gatherers) and collectivism (agriculturalist) and 5-HTTLPR was then tested. These

two groups showed an S allelic frequency almost identical (75 e 76%, respectively). Statistically, there is no difference between them. Behavioral typologies are always a simplification of complex phenomena and should be regarded with caution.

To answer the objective (C), the exon 2 of NAT2 was sequenced for 300 individuals (24 populations = Native American and mestizos, and Natives from Asia and Africa). A new haplotype, possibly related to the slow phenotype, was identified in 2 Amerindians. Additional data from ~44kb surrounding NAT2 gene in 1,175 individuals (Africa, Asia, Europe and America) were also used in some analyses. Signal for directional selection was observed in Mesoamerican agriculturalists, but not in Andean agriculturalists or Amerindian hunter-gatherers/foragers, suggesting that the NAT2 distributions in America can deviate from neutral expectations. Many of the populations investigated in the present Thesis are being investigated for the first time for the systems above mentioned. Furthermore, it was showed here and enlightenment regarding some of the most important migratory events in South America, together with cultural considerations of great importance to the history of these populations. The culture (and its coevolution with the genes), permeates all the aspects of the present Thesis. It is present in the delimitation of the migratory routes of the Native American populations and it is also present in the dynamics of genes from systems that, at first, could be as distant from culture as the metabolic one. What is clear at the end is that culture has shaped the human evolutive history in an unique way.

Key-words: Amerindian, uniparental markers, coevolution, culture, interdisciplinarity.

LISTA DE FIGURAS

1. Padrão de herança do cromossomo Y e mtDNA.....	77
2. Mapa do DNA mitocondrial (mtDNA) humano.....	79
3. Árvore simplificada do DNA mitocondrial (mtDNA).....	80
4. Distribuição global dos haplogrupos do cromossomo Y.....	81
5. Árvore atual do haplogrupo Q do cromossomo Y.....	84
6. Função da variação alélica do transportador de serotonina (5-HTT) em desordens de personalidade relacionadas a ansiedade, depressão e outras desordens de regulação da emoção.....	92
7. Figura 6: localização das populações amostradas na presente Tese.....	100

LISTA DE TABELAS

1.	Distribuição das línguas mundiais por área de origem.....	86
2.	Línguas indígenas mais faladas na América do Sul.....	89
3.	População atual de cada uma das tribos abordadas neste estudo.....	97
4.	Frequência genotípica do <i>APOE</i> (rs7412) e <i>APOA2</i> (rs5082).....	174
5.	Frequência genotípica e alélica do <i>APOE</i> - SNP: rs7412.....	174
6.	Frequência genotípica e alélica do <i>APOE</i> – SNP: rs429358.....	175
7.	Frequência de isoformas do <i>APOE</i>	177
8.	Frequência genotípica dos genes <i>CD36</i> (rs3211883), <i>TCF7L2</i> (rs11196205), <i>IGF2BP2</i> (rs11705701).....	191
9.	Frequência genotípica e alélica do <i>CD36</i>	193
10.	Frequência genotípica e alélica do <i>TCF7L2</i>	194
11.	Frequência genotípica e alélica do <i>IGF2BP2</i>	197
12.	Populações que serão utilizadas neste estudo, categorizadas por ecorregião, hábito de subsistência e dieta, bem como informação a respeito da disponibilidade prévia de dados parciais ou necessidade de genotipagem.....	199
13.	Genes selecionados para serem investigados nesse trabalho e suas respectivas descrições funcionais.....	208

LISTA DE SIGLAS

- 5-HTT: também conhecido como SERT: Serotonin transporter (Transportador de serotonina).
- 5-HTTLPR: serotonin-transporter-linked polymorphic region (região polimórfica ligada ao transportador de serotonina).
- AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (síndrome de imunodeficiência adquirida).
- APOA2: apolipoprotein A-II.
- APOE: apolipoprotein E.
- ATP: adenosine triphosphate (adenosina trifosfato).
- CD36: CD36 molecule (thrombospondin receptor).
- CNV: Copy-number variation (variação em número de cópias).
- CRS: Cambridge Reference Sequence (Seqüência de Referência de Cambridge).
- DNA: Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucleico).
- HVS I: Hypervariable sequence I (Seqüência hipervariável I); equivalente a HVR-I: Hypervariable region I (Região hipervariável I).
- HVS II: Hypervariable sequence II (Seqüência hipervariável II); equivalente a HVR-II: Hypervariable region II (Região hipervariável II).
- HVS III: Hypervariable sequence III (Seqüência hipervariável III); equivalente a HVR-III: Hypervariable region III (Região hipervariável III).
- IGF2BP2: insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2.
- LCT: lactase gene (gene da lactase).
- mtDNA: mitochondrial DNA (DNA mitocondrial).
- NAT2: N-acetyltransferase 2 (N-acetiltransferase 2).
- NR1: Non-recombining Y (região não-recombinante do cromossomo Y).
- rCRS: revised Cambridge Reference Sequence (Seqüência de Referência de Cambridge revisada).
- RSRS: Reconstructed Sapiens Reference Sequence (Seqüência de Referência Sapiens Reconstruída).
- SNP: Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismo de base única).

STR: Short Tandem Repeat (Repetição curta em tandem).

TCF7L2: transcription factor 7-like 2 (T-cell specific, HMG-box).

SUMÁRIO

1	Introdução.....	19
1.1	Considerações gerais.....	19
1.2	Origem e dispersão do Homo sapiens e o povoamento da América (capítulo do livro Introdução à Antropologia Biológica).....	21
1.3	Coevolução gene-cultura (Artigo – Ciência & Ambiente).....	63
1.4	Coevolução gene-cultura (complemento ao tópico 1.3).....	76
1.5	Marcadores genéticos uniparentais.....	77
1.5.1	DNA mitocondrial.....	78
1.5.2	Cromossomo Y.....	80
1.6	Metabolismo.....	84
1.7	Lingüística.....	86
1.8	Comportamento.....	90
1.9	Modos de subsistência.....	93
1.9.1	Caça-coleta.....	93
1.9.2	Agriculturalismo.....	94
1.9.2.1	Agriculturalismo pré-industrial.....	95
1.9.2.2	Agriculturalismo moderno.....	96
1.10	Populações nativas estudadas na presente Tese.....	96
1.10.1	Ameríndios.....	99
1.10.1.1	Apalaí.....	100
1.10.1.2	Arara.....	101
1.10.1.3	Araweté.....	102
1.10.1.4	Cinta-Larga.....	102
1.10.1.5	Gavião.....	103
1.10.1.6	Guarani.....	104
1.10.1.7	Jamamadi.....	104
1.10.1.8	Kaingang.....	105
1.10.1.9	Karipuna.....	106
1.10.1.10	Karitiana.....	106

1.10.1.11	Kayapó.....	107
1.10.1.11.1	Gorotire.....	107
1.10.1.11.2	Kuben-Kran-Kegn.....	107
1.10.1.11.3	Mekranoti.....	107
1.10.1.11.4	Xikrin.....	108
1.10.1.12	Lengua.....	108
1.10.1.13	Munduruku.....	108
1.10.1.14	Pacaás Novos.....	109
1.10.1.15	Parakanã.....	109
1.10.1.16	Quechua.....	110
1.10.1.17	Suruí.....	110
1.10.1.18	Tenharin.....	111
1.10.1.19	Totonaco.....	111
1.10.1.20	Uro.....	112
1.10.1.21	Wai-wai.....	112
1.10.1.22	Xavante.....	113
1.10.1.23	Zoró.....	113
1.10.2	Asiáticos.....	113
1.10.2.1	Esquimós siberianos.....	113
1.10.2.2	Altaiian.....	114
1.10.2.3	Buriat.....	114
1.10.2.4	Chukchi.....	115
1.10.2.5	Kalmyk.....	115
2	Objetivos.....	116
2.1	Objetivo geral.....	116
2.2	Objetivos específicos.....	116
3	Artigo 1: Demographic expansions in South America: enlightening a complex scenario with genetic and linguistic data.....	117
4	Artigo 2: Brief communication: 5-HTTLPR genetic diversity and mode of subsistence in Native Americans.....	120

5	Artigo 3: Uniparental genetic markers in South Amerindians.....	123
6	Artigo 4: Distribution of Y-chromosome Q lineages in Native Americans.....	126
7	Artigo 5: NAT2 gene diversity and its evolutionary trajectory in the Americas.....	129
8	Dados adicionais: APOE, APOA2, CD36, TCF7L2, IGF2BP2.....	171
9	Discussão.....	212
	Referências.....	216
	Apêndices.....	235
	Resumo 1: Statistical evaluation of South Amerindian language classifications by means of genetic variation.....	236
	Resumo 2: NAT2 phenotypic diversity in native populations.....	237
	Resumo 3: Haplogrupos mitocondriais ameríndios na população gaúcha.....	238
	Resumo 4: Coevolution in South Amerindians as seen by an individualistic-collectivistic approach.....	239
	Resumo 5: Genetic maternal ancestry and surame heritage in Rio Grande do Sul, Brazil.....	240
	Resumo 6: Demographic expansions in an Amerindian Brazil.....	241
	Resumo 7: Linhagens maternas no Pampa gaúcho.....	242
	Resumo 8: Fission-fusion in the Kayapó.....	243
	Anexos.....	244
	Artigo 6: A bayesian approach to genome/linguistic relationships in native South Americans.....	245
	Artigo 7: A new subhaplogroup of native American Y-Chromosomes from the Andes	248

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

A complexidade e diversidade do cenário histórico, demográfico, evolutivo e cultural associado aos nativos americanos têm chamado a atenção dos pesquisadores há séculos. As questões investigadas são inúmeras e vão desde detalhamentos sobre o povoamento do continente até a busca por explicações para as características singulares que estas populações apresentam (Salzano, 2006; Bisso-Machado, 2010). Além disso, muitos povos nativos americanos permanecem até o presente praticando hábitos de vida e subsistência do tipo caçador-coletor. Desta forma, ao se estudar estes grupos, por analogia, pode-se inferir sobre a trajetória evolutiva do *Homo sapiens* moderno, que durante boa parte de sua existência como espécie viveu e sobreviveu caçando e coletando.

Os estudos genéticos com ameríndios, assim como ocorreu com outros grupos autóctones continentais, começaram com os chamados marcadores genéticos clássicos, entre os quais grupos sanguíneos (ver como exemplo Salzano, 1957; Neel and Salzano, 1967). Já nas últimas décadas, investigações em nível do DNA tornaram-se freqüentes (ver revisão em Salzano, 2006). A grande maioria das investigações em nível molecular, no entanto, envolveu marcadores genéticos supostamente neutros, visto serem estes os mais adequados para inferências de natureza demográfica, filogenética e filogeográfica. Porém a trajetória evolutiva de qualquer espécie envolve marcas em seu genoma que são produtos tanto de fenômenos microevolutivos estocásticos quanto direcionais, tais como deriva e seleção natural, respectivamente (ver Sepúlveda et al., 2010 para uma discussão sobre o tema). Deste modo, investigações em porções do genoma sob suspeita de estarem sob a ação da seleção natural (regiões funcionais, por exemplo) são fundamentais para que o panorama geral sobre a história evolutiva de um determinado grupo populacional seja desvendado. Ramalho et al. (2010), por exemplo, estudando indígenas amazônicos, detectaram sinais da ação da seleção natural em regiões cis-regulatórias do gene CCR5, cujo produto atua na resposta inflamatória a infecções, indicando desta forma, adaptações específicas em resposta a agentes patogênicos locais.

Mais recentemente nosso grupo de pesquisa em parceria com pesquisadores mexicanos descreve o primeiro alelo comum, autóctone e funcional dos nativos americanos, *ABCA1 230 Cys* (Acuña-Alonzo et al., 2010; Hünemeier et al., 2012b). Neste trabalho sugerimos que as distribuições do alelo variante *ABCA1 230Cys* poderia estar relacionadas com a hipótese do genótipo frugal desenvolvida há quase cinquenta anos atrás por James Neel (Neel, 1962). A hipótese testada por nós indicou que em populações nativas e mestiças mesoamericanas, o alelo variante *230Cys* teria tido uma vantagem seletiva em períodos de privação de alimento. Expandindo esta hipótese inicial, estimamos a idade do alelo como sendo de 8.268 ± 5.916 anos antes do presente, e sua distribuição estaria mais especificamente correlacionada ao desenvolvimento e expansão da cultura do milho entre os povos pré-colombianos que habitavam a Mesoamérica (Hünemeier et al., 2012b). Além disso, sustentamos que durante a transição de sociedades caçadoras-coletoras para agriculturistas incipientes, os períodos de fome eram constantes, e indivíduos portadores da variante *230Cys* teriam mais resistência a subnutrição devido a capacidade deste alelo em armazenar colesterol livre dentro da célula. Hoje, indivíduos portadores do alelo seriam mais propensos a ter obesidade e doenças correlacionadas à opulência (Hünemeier et al., 2012). Salienta-se que este seria o primeiro exemplo de co-evolução de gene e cultura envolvendo populações nativas americanas e um gene de metabolismo de nutrientes.

Estes e outros exemplos irão ilustrar ao longo desta tese como investigações de populações nativas americanas podem enriquecer nosso conhecimento sobre a história evolutiva de nossa espécie.

1.2 Origem e dispersão do Homo sapiens e o povoamento da América*

*O texto de revisão presente neste item da tese, em sua versão em língua espanhola, será publicado sob forma de um capítulo de livro editado e publicado pela Associação Latinoamericana de Antropologia Biológica (ALAB): Rafael Bisso-Machado, Virginia Ramallo, Francisco Mauro Salzano, Maria Cátira Bortolini. 2014. LA DISPERSIÓN DE HOMO SAPIENS Y EL POBLAMIENTO TEMPRANO DE AMÉRICA. Em: Rolando González-José, Lorena Madrigal e Victor Acuña-Alonzo (Editores). INTRODUCCIÓN A LA ANTROPOLOGÍA BIOLÓGICA.

Note que por ser uma revisão a ser publicada num capítulo de livro, alguns achados presentes nos artigos da presente tese aqui são resumidamente apresentados.

Origem e dispersão do *Homo sapiens* e o povoamento da América

INTRODUÇÃO

O ser humano há muito utiliza a ciência para responder as perguntas que faz a respeito de si mesmo. Dentre estas estão àquelas relacionadas à sua origem como espécie, sua atual distribuição geográfica e características particulares que identificam cada população. A arqueologia e a paleontologia eram as disciplinas tradicionalmente eleitas para investigar o passado humano, particularmente daqueles grupos que não tinham na escrita um instrumento de registro histórico. Isso mudou drasticamente com a revolução da genética e biologia molecular, pois essas áreas relativamente novas do conhecimento trouxeram extraordinárias ferramentas para desvendar o passado não registrado tanto da nossa espécie como um todo, quanto de cada população humana em particular.

Este capítulo apresentará uma revisão dos achados que a ciência fez, utilizando-se de variadas disciplinas, incluindo a genética, no que diz respeito ao *Homo sapiens* desde seu surgimento como espécie, passando pela sua dispersão ao redor do planeta e chegando por fim ao continente americano.

A África como berço de origem

Antes de falarmos da espécie *Homo sapiens* e sua dispersão através do nosso planeta, precisamos discorrer sobre sua origem. Até recentemente acreditava-se que o gênero mais antigo

dos hominíneos seria o *Australopithecus*. Mas isto mudou recentemente, quando três novas espécies de hominíneos, com existência em tempos muito mais remotos (~4-7 milhões de anos atrás-Mya), foram encontrados: *Sahelanthropus tchadensis* (Brunet et al., 2002), *Orrorin tugenensis* (Haile-Selassie, 2001) e *Ardipithecus ramidus* (Suwa et al., 2009; White et al., 2009). É importante salientar que ainda hoje há muita controvérsia acerca da filogenia e nomenclatura dos hominíneos (González-José et al., 2008b; Endicott et al., 2010; Schwartz e Tattersall, 2010). Ainda assim, é possível traçar uma provável linha “origem-descendência”: *Ardipithecus ramidus* (~4,4 milhões Mya) → *Australopithecus anamensis* (~3,5Mya) → *Australopithecus afarensis* (~3,5 Mya) → *Paranthropus* e *Homo* (~2,5 Mya; Johanson e Edgar, 1996; Leakey et al., 1998; Kimbel e Deleuzene, 2009).

Várias espécies já foram identificadas como pertencentes ao gênero *Homo*, três dessas (*Homo habilis*, *Homo ergaster* e *Homo rudolfensis*) conviveram no mesmo local, na região ao redor do lago Turkana, no Quênia, a cerca de ~2 Mya, embora não se tenha ideia sobre como teria sido a interação entre elas (Tattersall, 1997). Há ainda a questão da sobreposição temporal, o que dificulta estimar relações precisas sobre a ancestralidade-descendência entre as mesmas (Johanson e Edgar, 1996). Até aquele momento a presença dos hominíneos era restrita à África. A partir de ~1,8 Mya, no entanto, esta história começa a mudar, pois registros paleontológicos indicam a presença de hominíneos na Europa, Ásia e Oceania.

O surgimento do *Homo sapiens* moderno, por sua vez, teria ocorrido a cerca de ~155.000 anos atrás, a partir da seguinte linha de “origem-descendência”: *Homo erectus* (anatomicamente equivalente a *Homo ergaster*) → *Homo sapiens* arcaico → *Homo sapiens* moderno. Todos esses eventos evolutivos sucessivos ocorreram na África (Gibbons, 2002; Schwartz e Tattersall, 2010), lembrando que o fóssil mais antigo de um espécime identificado como *Homo sapiens* moderno foi encontrado na Etiópia (White et al., 2003; Haile-Selassie et al., 2004).

Os dados apresentados no parágrafo acima foram obtidos com estudos paleontológicos, mas estudos genéticos utilizando amostras de DNA de indivíduos contemporâneos corroboram a origem africana do *Homo sapiens*. Estudos pioneiros com o DNA mitocondrial introduziram a hipótese da monogênese africana (Cann et al., 1987; Vigilant et al., 1991). Segundo esta teoria, o *Homo sapiens* moderno, do qual descenderiam todas as populações humanas atuais, originou-se em um evento relativamente recente (~160.000 anos atrás) a partir de uma população pequena e isolada do *Homo sapiens* arcaico africano, podendo, inclusive, ser identificada uma mãe comum a toda a humanidade. Alguns anos depois, os postulantes desta hipótese salientaram que esta “mãe” não foi a primeira mulher, mas sim a mulher que carregava a linhagem mitocondrial ancestral de todas as demais (Stoneking, 1994). Estudos posteriores com diferentes conjuntos de marcadores, incluindo aqueles do genoma nuclear, vêm sistematicamente corroborando a “Out-of-Africa hypothesis” (ver como exemplos Gravel et al., 2011; Li e Durbin, 2011; McEvoy et al., 2011; Lukic e Hey, 2012).

A chegada na Europa, Ásia e Oceania

A primeira migração do *Homo sapiens* anatomicamente moderno para fora da África ocorreu provavelmente entre ~140.000 e ~52.000 anos atrás, num período interglacial (Gutenkunst et al., 2009; Armitage et al., 2011; Lukic e Hey, 2012). Na Europa, os primeiros sinais da presença do *Homo sapiens* moderno são normalmente datados entre 40.000-30.000 anos atrás (Dodge, 2012; Haber et al. 2013). Considerando que outros hominíneos viviam na Europa, Ásia e Oceania no mesmo período, é bastante provável que eles tenham interagido. Mas as consequências desses prováveis contatos não aparecem de maneira clara nos registros fósseis e arqueológicos (Schwartz e Tattersall, 2010; Dodge, 2012). No entanto, dados com sequências completas dos genomas

nucleares e mitocondrial vêm revelando detalhes a respeito do que se passou durante o contato entre *Homo sapiens* modernos e Neandertais e também entre *Homo sapiens* e Denisovanianos (Green et al., 2010; Reich et al., 2010). Estes últimos constituem-se provavelmente de indivíduos de um ramo irmão porém divergente dos típicos Neandertais. O espécime conhecido como homem de Denisova foi encontrado na caverna do mesmo nome nas montanhas Altai no sul da Sibéria, sendo que tais indivíduos teriam vivido de épocas remotas até cerca de 30 mil anos atrás (Green et al., 2010; Lowery et al., 2013). Segundo esses dados genômicos os não-africanos atuais têm de 1% a 7,3% de DNA nuclear de origem Neandertal (Green et al., 2010; Lohse e Frantz, 2014). Melanésios contemporâneos, por sua vez, teriam de 4% a 6% de genes de origem Denisovaniana; essa porcentagem seria de 6% em populações de Papua, Nova Guiné (Meyer et al., 2012). Sánchez-Quinto et al. (2012), por sua vez, também encontraram sinais de mistura Neandertal (pré-Neolítico) em norte-africanos, corroborando a hipótese que somente populações da África subsaariana não teriam sido afetadas por eventos de mistura com Neandertais.

Sendo assim, eventos de cruzamento entre humanos modernos e indivíduos de outras espécies do gênero *Homo* teriam ocorrido, o que levanta a questão destes serem ou não espécies distintas (Gibbons, 2002). Os eventos de miscigenação têm uma implicação importante já que a substituição completa postulada pelo modelo clássico “*out of Africa*” pode ser questionado em favor de modelos alternativos que admitam algum nível de assimilação entre hominíneos locais arcaicos e migrantes modernos (Paixão-Côrtes et al., 2012).

Por volta de 30-25 mil anos desaparecem os vestígios de Neandertais e Denisovanianos na Eurásia. Outro humano arcaico, *Homo floresiensis* (Brown et al., 2004) teria sobrevivido até 17 mil anos atrás e também desaparece do registro fóssil quando sinais do *H. sapiens* se fazem presentes. A partir de então o *Homo sapiens* não tinha mais competidores e todos os continentes foram colonizados. A América foi um deles.

O Povoamento da América e os Nativos Americanos

O papel da Beríngia

A Beríngia constituía-se numa massa de terra exposta, de cerca de 1.000.000 de Km², na última glaciação no fim do Pleistoceno (~21.000 anos atrás; também conhecido como glacial de Würm), e não habitada por qualquer grupo humano até então (Santos et al., 2007). Inicialmente a Beríngia era referida pelos pesquisadores que estudavam o povoamento americano como um mero corredor de passagem, uma ponte de terra ligando a Ásia e América. Posteriormente foi constatado que os migrantes vindos da Ásia teriam permanecido por pelo menos 5.000 anos nesse local, tempo suficiente para o surgimento de variantes autóctones observadas em praticamente todas as populações nativas americanas, detectadas tanto no genoma nuclear (Schroeder et al., 2007), quanto no mitocondrial (Bonatto e Salzano, 1997a; Fagundes et al., 2008) e no cromossomo Y (Pena et al., 1995; Bortolini et al., 2003).

A Figura 1 mostra o papel da Beríngia durante o povoamento da América, desde o seu surgimento durante o último máximo glacial até o seu desaparecimento e formação do Estreito de Bering. Na Figura 1 também pode ser visto o modelo integrado proposto por González-José et al. (2008a), onde dados de morfologia craniana, marcadores autossômicos, do cromossomo Y e mtDNA, além de outros fatores, foram utilizados em conjunto para construir um modelo interdisciplinar sobre o povoamento da América (ver mais detalhes, abaixo).

A Beríngia pode ser considerada como a região de origem das linhagens mitocondriais autóctones que penetraram na América (Bonatto e Salzano, 1997a). Essa postulação foi fortemente corroborada pelos estudos posteriores com o genoma mitocondrial completo que revelaram a presença de haplogrupos mitocondriais autóctones (A2, B2, C1, D1 e X2a) derivados de haplogrupos

asiáticos. Outras derivações também são encontradas, resultando nas chamadas linhagens “privadas” do mtDNA, bastante úteis para rastrear os movimentos populacionais e individuais em regiões específicas dentro do continente (Figueiro et al., 2011).

Deste modo, os estudos com o mtDNA são bastante sugestivos de que a Beríngia nunca foi apenas um corredor de passagem. Seria sim uma região onde várias mutações específicas foram acumuladas, resultando nos haplogrupos encontradas somente nos nativos americanos e que os distinguem das populações asiáticas que lhes deram origem (Bonatto e Salzano, 1997a; Tamm et al., 2007; Fagundes et al., 2008).

A permanência por algum tempo na Beríngia também mostrou-se condizente com os achados de estudos com o cromossomo Y (Pena et al., 1995; Santos et al., 1999). A transição C→T na posição 181 do locus DYS199/M3, a qual define o haplogrupo atualmente denominado como Q1a2a1a1 observado na maioria dos homens indígenas contemporâneos, por exemplo, deve ter se originado neste local (Underhill et al., 1996; Lell et al., 1997; Santos et al., 2007). Note que Q1a2a1a1 é a nomenclatura adotada na árvore da filogenia do cromossomo Y mais recente pela *International Society of Genetic Genealogy* (2014). Anteriormente este cromossomo era denominado como Q1a3a de acordo com Karafet et al. (2008) e Q3 de acordo com *The Y Chromosome Consortium* (2002). Estudos com STRs em cromossomos Q1a2a1a1/Q1a3a/Q3, por sua vez, mostraram claramente a acumulação de novas variantes associadas com o processo de radiação ao longo do continente (Scozzari et al., 1997; Bortolini et al., 2003). Ver exemplo de uma variante andina (Q1a3a4) em Jota et al. (2011) e recente revisão completa sobre a distribuição dos cromossomos Y autóctones nativos americanos em Bisso-Machado et al. (2012).

Cabe aqui lembrar que a possibilidade de existência de uma rota de colonização (mesmo que parcial) pelo oceano pacífico já havia sido considerada devido aos achados de haplogrupos mitocondriais em comum entre polinésios e nativos americanos (Cann, 1994). Tal hipótese foi

refutada logo em seguida por Bonatto et al. (1996), mas voltou a ser considerada recentemente com o achado de linhagens mitocondriais características de polinésios extraídas de crânios de botocudos, datados do século XIX, do interior do Brasil (Gonçalves et al., 2013). No entanto, Gonçalves e colegas descartam um contato direto via Pacífico e consideraram mais provável que essas linhagens tenham chegado ao Brasil via escravos africanos, já que as mesmas são também encontradas na ilha de Madagascar, vizinha a Moçambique, uma ex-colônia portuguesa e conhecido entreposto de escravos para o Brasil.

Origem das migrações

A ideia de que os nativos americanos vieram da Ásia não é nova. Em 1589, o jesuíta espanhol José Acosta sugeriu que alguns grupos de caçadores-coletores tinham chegado à América vindos da Ásia seguindo seus animais de caça (Santos et al., 2007). Muitos séculos depois, estudos com marcadores genéticos clássicos corroboraram tal postulação (Spuhler, 1972; Salzano et al., 1986; Cavalli-Sforza et al., 1994; Crawford, 1998; O'Rourke, 2006).

A presença de distintos haplogrupos mitocondriais deu suporte para hipóteses sobre a região de origem dos primeiros americanos. Dados iniciais levavam a crer que os migrantes teriam vindo da Sibéria e/ou Mongólia (Neel et al., 1994; Forster et al., 1996; Merriwether et al., 1996). Para Merriwether et al. (1996) a Mongólia seria a localização mais provável de origem dos fundadores do Novo Mundo, tanto pelo fato dos mongóis apresentarem todos os principais haplogrupos mitocondriais presentes em nativos americanos, quanto pela localização da Mongólia em relação a Beríngia.

Já com dados do cromossomo Y, alguns autores sustentaram que os migrantes seriam originários da região de entorno do Lago Baikal (Karafet et al., 1999) no sudoeste da Sibéria. Outros autores, também sugeriram que os siberianos atuais, mais especificamente povos que vivem na

bacia do rio Yenissey e nas montanhas Altai, compartilhariam uma ancestralidade comum com os nativos americanos (Santos et al., 1999; Wells et al., 2001; Seielstad et al., 2003; Zegura et al., 2004; Dulik et al., 2012b). Bortolini et al. (2003), por sua vez, encontram também evidências de que os migrantes teriam vindo do norte da atual Mongólia ou mesmo do sudoeste da Sibéria. Além disso, os últimos autores corroboram a provável conexão euroasiática identificada anteriormente no estudo de Santos et al. (1999) com um número mais restrito de populações e de marcadores do cromossomo Y.

Mais recentemente, com o sequenciamento completo do genoma nuclear de um espécime de 24.000 anos coletado em Mal'ta, na Sibéria, novas sugestões foram fornecidas. Segundo os dados genômicos obtidos deste espécime, a população a que teria pertencido o "Mal'ta boy" seria geneticamente próxima dos nativos americanos. Foi estimado que de 14% a 38% da ancestralidade nativa americana teria vindo dessa população. "Isto teria ocorrido depois da divergência dos ancestrais dos nativos americanos dos ancestrais do leste asiático, mas antes da diversificação das populações nativas americanas no Novo Mundo" (Raghavan et al., 2014). Os autores, no entanto, não conseguiram interpretar os achados de maneira adequada com outros vindos de outras áreas de conhecimento, e deixaram margem para interpretações equivocadas sobre a origem nos nativos americanos, como uma suposta conexão mais direta com a Europa (Yong, 2013).

Época de chegada à América

As estimativas do período da chegada dos primeiros migrantes no continente americano variam muito de acordo com o cenário adotado ou da metodologia de análise, sendo importante levar em conta qual dos fatores está sendo considerado nos diferentes estudos. As investigações com a HVS-I (ou HVS-I + HVS-II) do mtDNA apontavam datas de chegada/diferenciação/expansão que variavam de 40.000 a 6.000 anos antes do presente (Torroni et al., 1992; Forster et al., 1996;

Bonatto e Salzano, 1997a, b; Starikovskaya et al., 1998; Stone e Stoneking, 1998; Tamm et al., 2007; Figueiro et al., 2011). Estudos com o genoma mitocondrial completo, por sua vez, conseguiram especificar melhor esse período. Entre 23.000 a 19.000 anos atrás teria iniciado a diferenciação das populações asiáticas que povoaram e habitaram a Beríngia, sendo registrada ainda uma forte expansão populacional com início a ~18.000 e término a ~15.000 anos atrás (Fagundes et al., 2008). Os últimos autores também comentam da possibilidade dessa expansão estar associada à entrada no continente americano. Registros arqueológicos na Sibéria e adjacências da antiga Beríngia, bem como sítios na América do Norte e do Sul, têm dado suporte a essas datações (Goebel et al., 2008).

Ao se tentar fazer essas estimativas utilizando o cromossomo Y, os estudos pioneiros apenas detectaram que o povoamento da América teria ocorrido em algum momento durante o Pleistoceno (Pena et al., 1995). Datações mais recentes a partir da variação de STRs em cromossomos Q1a2a1a1/Q3/Q1a3a e baseadas em distintas metodologias, apontam que os migrantes teriam chegado entre ~18.000 e ~13.000 anos atrás (Bortolini et al., 2003; Zegura et al., 2004; Santos et al., 2007; Malyarchuk et al., 2011). Esses números são compatíveis com os achados com mtDNA, como visto no parágrafo acima e com aqueles obtidos com SNPs autossômicos (Reich et al., 2012). Jacobs et al. (2004) mostram datações equivalentes com dados paleontológicos, e estaria associada ao fim da última glaciação: ~13.000 anos atrás. Dados paleoclimatológicos, por sua vez, indicam duas janelas de tempo onde a migração para América teria sido possível: a primeira de 40.000 a 20.000 anos atrás e uma segunda de 16.000 a 12.500 anos atrás (Pielou, 1992; Hoffecker e Elias, 2007). Embora Fariña et al. (2013) tenham datado em 30 mil anos marcas de uma suposta ação humana em ossos de preguiça gigante num sítio paleontológico no Uruguai, a imensa maioria dos achados apontam para uma efetiva entrada no continente na janela de tempo mais recente. Se migrações anteriores aconteceram, estas foram protagonizadas por indivíduos que não deixaram registros arqueológicos e paleontológicos inquestionáveis, nem descendentes entre os indígenas atuais.

Número de migrações

Em 1986 o linguista J.H. Greenberg, juntamente com o antropólogo físico C.G. Turner II, e o geneticista S.L. Zegura propuseram um modelo de colonização, posteriormente conhecido, como das três ondas migratórias. A proposta inovadora buscava integrar dados das diferentes áreas e indicava que uma primeira migração, por volta de ~12.000 anos atrás, teria dado origem aos Ameríndios (*Amerinds*), enquanto uma segunda originou os Na-denes e uma terceira os Aleutas e Esquimós (Greenberg et al., 1986). Embora contestada, essa proposta serviu como um paradigma importante, sendo que somente após vinte e dois anos um novo modelo integrativo foi proposto (González-José et al., 2008a). Os últimos autores salientam que a grande dificuldade foi basicamente a falta de conexão entre as diferentes áreas do conhecimento, pois cada uma delas fornecia propostas válidas em sua esfera de atuação, mas falhava, sobremaneira, no diálogo com os outros campos. Sendo assim, os autores concluíram que somente com uma visão integrada poderiam desvendar um cenário realista sobre o povoamento americano e todas as suas consequências (González-José et al., 2008a). Além disso, existem vários fatores complicadores intrínsecos, raramente considerados, como por exemplo, um relativamente baixo, mas constante fluxo gênico bidirecional entre os habitantes do extremo oeste do Alasca com aqueles do extremo leste da Sibéria, sendo um mito a ideia de que há um completo isolamento reprodutivo entre povos do Velho e do Novo Mundo após o desaparecimento da Beríngia (González-José et al., 2008a). Além disso, os padrões craniofaciais distintos dentro da América podiam ser explicados, tanto por essas migrações posteriores quanto evolução autóctone a partir de um estoque ancestral com ampla variação. Estudos independentes com dados de STRs e simulações demográficas computacionais corroboraram a proposto de González-José e colegas (Ray et al., 2010). Mais recentemente dados

de genomas mitocondriais (Achilli et al., 2013) também podem ser interpretados dentro do modelo proposto por González-José et al. (2008a; síntese do modelo na Figura 1).

Não obstante, no período entre os trabalhos de Greenberg et al. (1986) e González-José et al. (2008a), muitos outros buscaram responder as mesmas perguntas. As análises iniciais com a HVS-I revelaram que a maioria dos ameríndios contemporâneos apresentava cinco distintos haplogrupos mitocondriais (A, B, C, D, e X; Schurr e Sherry, 2004; ver recente revisão em Bisso-Machado et al., 2012). Para alguns, esse fato era compatível com a hipótese da migração múltipla para o continente, cada qual trazendo uma dessas linhagens maiores (Torroni et al., 1992, 1993; Horai et al., 1993). No entanto, essa visão foi aos poucos sendo mudada por investigações posteriores com mais indivíduos e abordagens mais sofisticadas que postularam que a população ancestral de todos nativos era, na verdade, polimórfica quanto ao número de linhagens mitocondriais, tendo ocorrido então uma única migração mais importante (Merriwether et al., 1995; Bonatto e Salzano, 1997a, b; Stone e Stoneking, 1998; Malhi et al., 2002; Fagundes et al., 2008).

Quando o cromossomo Y foi analisado, foi verificada a existência de um único haplótipo fundador (hoje denominado Q1a2a1a1/Q3/Q1a3a; Pena et al., 1995), corroborando a ideia de que os migrantes teriam vindo em uma única onda migratória. Posteriormente, verificou-se a existência de duas linhagens fundadoras (Karafet et al., 1999; Ruiz-Linares et al., 1999; Lell et al., 2002; Bortolini et al., 2003). Estes dados levaram alguns pesquisadores a postular que duas maiores migrações teriam ocorrido na colonização do continente americano. No entanto, a existência de dois grandes haplogrupos fundadores, com padrões filogeográficos diferentes, não seria suficiente, e tampouco necessário, para explicar a colonização do continente americano por duas migrações distintas (Tarazona-Santos e Santos, 2002). Para Dulik et al. (2012a) que investigaram não só cromossomos Y, mas também mtDNA e marcadores bi parentais, o continente teria sido colonizado por uma onda migratória principal, seguido de uma secundária e subsequente expansão. A

presença na América de morfologias craniofaciais distintas (não-diferenciada e derivada/mongolóide), por sua vez, deu margem também a ideia de duas ondas migratórias principais: a primeira teria originado os chamados paleoíndios, e a segunda os modernos nativos americanos, que se sobrepuseram aos primeiros (Neves e Pucciarelli, 1991; Neves e Hubbe, 2005).

Por fim, umas das publicações mais recentes nessa área, fazendo uso de ~365.000 SNPs autossômicos, investigados em 52 populações nativas americanas e 17 siberianas (Reich et al., 2012), indicou um padrão similar ao modelo de Greenberg et al. (1986) que havia muito sido desacreditado. Porém vale salientar que neste caso, não se tratariam de três migrações equivalentes, e sim que a primeira migração teria sido responsável por colonizar a maior parte do continente, sendo seguida por pelo menos outras duas com significância mais restrita. Um “resgate” equivalente ocorreu recentemente com o modelo de Greenberg et al. (1987) num estudo que buscou avaliar a concordância dos diferentes modelos linguísticos com os dados genéticos de nativos americanos (Amorim et al., 2013).

A proposta de Reich et al (2012), no entanto, pode ser interpretada como um reforço a postulação de González-José et al. (2008a), já que no modelo proposto as migrações posteriores ao desaparecimento da Beríngia seriam responsáveis pela existência na América do Norte de algumas linhagens exclusivas de Y e mtDNA, bem como da morfologia derivada mais extrema, presente nos esquimós. Além disso, a ideia de ondas migratórias discretas também perde força no modelo proposto por González-José et al. (2008a). Recentemente Bortolini et al. (2014) reforçam a importância e atualidade do modelo de González-José et al (2008a) com novos dados do cromossomo Y e craniométricos, salientando também a importância de interpretações que levam em conta várias áreas do conhecimento.

Migrações internas dentro do continente americano

Um caso específico e até hoje de difícil determinação é a data de entrada na América do Sul. Dados recentes com mtDNA indicaram uma entrada a ~15.000 anos atrás (Bodner et al., 2012; de Saint Pierre et al., 2012 a,b). Essa estimativa é condizente com datações do sítio arqueológico de Monte Verde, Chile (~14.500 anos atrás; Dillehay, 1999; Dillehay et al., 2008), porém com certa sobreposição as datações da entrada na América do Norte como visto anteriormente. De qualquer modo, o deslocamento dentro do continente teria sido rápido (Bortolini et al., 2003), ganhando destaque uma rota costeira (Reich et al., 2012).

Para exemplificar as migrações posteriores a entrada na América do Sul, pode-se citar o caso de povos pertencentes a dois dos troncos linguísticos mais importantes (em termos de número de falantes) no Brasil: Tupi e Ge. Indivíduos do grupo ancestral de todas as tribos Tupi teriam partido há cerca de ~4.000 anos antes do presente da margem sul do rio Amazonas, chegando e se estabelecendo com enorme sucesso até o sul, sudeste e litoral brasileiro além de países vizinhos como Paraguai, Argentina e Uruguai (Marrero et al., 2007b). Esse ponto de origem ainda é foco de certa controvérsia, dependendo do método utilizado para determiná-lo. Informação advinda de glotocronologia sugeriu que a origem dos Tupi teria ocorrido na margem sul do Rio Amazonas, próximo a bacia Madeira-Guaporé, enquanto os dados arqueológicos apontam para uma região bem mais ao norte, na confluência dos rios Madeira e Amazonas (Rodrigues, 1964; Migliazza, 1982; Urban, 1996, 1998; Heckenberger et al., 1998; Noelli, 2008). O resultado das análises morfológicas também indica uma origem amazônica para os Tupi (Neves et al., 2011). O estudo de Marrero et al. (2007b) com o mtDNA dos Guarani (falantes Tupi), por exemplo, mostrou uma significativa perda de diversidade a partir da região de origem dos Tupi, rumo ao sul e que a divisão das três parcialidades encontradas no Brasil (M'byá, Nandeva e Kaiowá) teria ocorrido há ~2.000 anos antes

do presente, concomitante ao deslocamento migratório a partir da Amazônia (Marrero et al., 2007b).

A expansão dos Tupi é considerada uma das maiores e mais bem sucedidas migrações em nível continental (Rodrigues, 1964; Migliazza, 1982; Urban, 1996, 1998; Heckenberger et al., 1998; Noelli, 2008). O caso do deslocamento dos Tupi pode ser considerado uma expansão devido a sua eficiência na manutenção do meio ambiente e dos territórios conquistados sem abandonar os já colonizados previamente (Noelli, 2008). As motivações para esta expansão podem ser múltiplas e não mutuamente exclusivas: pressões demográficas e/ou sócio-culturais, busca por novas terras cultiváveis e/ou secas prolongadas (Schmitz, 1997).

Já no caso da família linguística Ge, acredita-se que sua origem tenha se dado entre os rios São Francisco e Tocantins (Brasil; Carneiro da Cunha, 1998). Os povos Ge, em sua maioria, habitam as regiões central e leste do planalto brasileiro. Porém uma importante migração para o sul ocorreu a aproximadamente 3.000 anos atrás. Os dois grupos de Kaingang (falantes Ge) que habitam atualmente reservas nos estados brasileiros do Paraná e do Rio Grande do Sul, por sua vez, teriam se separado em tempos históricos, certamente em decorrência do contato com os colonizadores (Marrero et al., 2007b).

A relação entre os povos Tupi e Ge ainda é controversa. Alguns pesquisadores sugerem uma profundidade cronológica mínima de ~7.000 a ~5.000 anos atrás. Além disso, esses dois grupos apresentam padrões migratórios distintos. De acordo com os dados linguísticos e arqueológicos, a dispersão Tupi foi rápida e radial. Esse padrão particular de migração daria origem a um interessante fenômeno, onde línguas faladas por povos distantes poderiam ser proximamente relacionadas (Migliazza, 1982; Urban, 1996; Rodrigues, 2002).

Cabe salientar que esses estudos genéticos iniciais com povos Tupi e Ge tinham sua limitação no número de populações (Marrero et al., 2007a; Mazières et al., 2008). Ramallo et al.

(2013) utilizando dados de mtDNA de 9 tribos brasileiras, somadas a outras 27 sul-americanas de outros trabalhos publicados na literatura, forneceram indicações mais claras de que os Tupi e Ge tiveram padrões de dispersão diferentes. Foi possível desvendar como o padrão de fissão-fusão (Neel e Salzano; 1967; ver mais detalhes abaixo) de dispersão de aldeias, um fenômeno basicamente cultural, influenciou o perfil genéticos das populações envolvidas. Entre os Ge, por exemplo, foi observado que algumas tribos localizadas próximas geograficamente eram bastante divergentes quanto as suas linhagens de mtDNA. Foi possível inferir que enquanto as razões que levaram a fissão (brigas, feitiçarias, por exemplo) não desaparecessem da memória coletiva (Halbwachs, 1992; Russell, 2006) dos grupos envolvidos, fusões não voltavam a ocorrer (Ramallo et al., 2013).

Variabilidade nas populações ameríndias

Os grupos humanos que colonizaram o continente rapidamente tiveram que se adaptar ao novo ambiente. Por isso é esperado que parte da diversidade genética encontrada nas populações nativas seja resultado de processos não-casuísticos, tais como seleção natural (Acuña-Alonzo et al., 2010; Hünemeier et al., 2012a). No entanto, para se ter um completo panorama da história evolutiva das populações ameríndias deve-se sempre levar em consideração fatores microevolutivos casuísticos, como a deriva genética que ocasionam aleatória flutuação na frequência dos alelos, seja por introdução ou eliminação casual dos mesmos. Tal fenômeno se mostra extremamente importante nas populações ameríndias devido a seu pequeno tamanho populacional, além do isolamento por motivos de natureza geográfica, sócio-cultural, etc.

É importante enfatizar que estudos com marcadores neutros têm geralmente mostrado que os nativos americanos apresentam um padrão de diversidade genética característico: menor

diversidade intra-populacional e altos níveis de estruturação (diversidade inter-populacional) do que aqueles vistos para populações nativas de outros continentes (Cavalli-Sforza et al., 1994; Wang et al., 2007). Esses achados são o oposto do que normalmente acontece quando africanos do sul do Saara são investigados (Rosenberg et al., 2002; Wang et al., 2007). Esse particular padrão de diversidade/divergência é oriundo de processos demográficos (sucessivas passagens por gargalos de garrafa populacionais com posterior expansão, por exemplo) que o *Homo sapiens* vivenciou em sua trajetória a partir da África para outros continentes (Alonso e Armour, 2001; Ramachandran et al., 2005; Fagundes et al., 2007; Santos-Lopes et al., 2007; Wang et al., 2007). Entretanto, mesmo considerando que muito da variação detectada seja resultado de eventos casuísticos, é esperado que pelo menos parte da variação humana seja decorrente da pressão seletiva, visto a variedade de ambientes que os humanos encontraram em sua migração para fora do continente africano (Bamshad e Wooding, 2003; Hünemeier et al., 2012a; Harris e Meyer, 2006; Hughes et al., 2008). É sabido também que eventos demográficos podem resultar em assinaturas genéticas idênticas às da seleção natural. Desse modo, são importantes os estudos sobre o padrão de variação considerando marcadores neutros no maior número possível de populações nativas americanas, pois isso dá suporte para postulações oriundas de dados com genes sujeitos a seleção.

No caso específico da América do Sul, estudos com marcadores uniparentais neutros (Y-STRs) mostraram que as populações andinas exibem níveis significativamente mais altos de variabilidade dentro das populações do que as populações das chamadas terras baixas (Amazônia, platô central brasileiro, e Chaco) as quais seriam significativamente mais estruturadas (Tarazona-Santos et al., 2001). De acordo com os últimos autores, na área andina, as populações ameríndias ao longo de sua história sempre apresentaram tamanho efetivo maior e maiores níveis de fluxo gênico, o que resultou na relativa homogeneização de seu pool gênico. Por outro lado, as populações das terras baixas seriam menores, mais isoladas, com o fluxo gênico dividindo e favorecendo a ação da deriva (Tarazona-Santos et al., 2001). Bortolini et al. (2003), também

baseados em Y-STRs, sugerem que a tribalização antiga, com conseqüente isolamento, proporcionou a ação destacada de fenômenos de natureza estocástica na história evolutiva das populações das terras baixas, o qual favoreceu a postulação de Tarazona-Santos et al. (2001). A visão da dicotomia entre leste e oeste da América do Sul, foi corroborada posteriormente por dados nucleares (Wang et al., 2007), não havendo diferença significativa com estudos com o mtDNA (Lewis e Long, 2008). Vale lembrar que a diferença no padrão de diversidade sugerido por Tarazona-Santos et al. (2001) pode ser explicada por aspectos culturais, já que as populações andinas, agriculturalistas, tornaram-se sedentárias. Esse fato sustenta o surgimento dos aglomerados urbanos e impérios, o que não foi visto em outras partes da América do Sul, onde muitos povos semi-isolados se mantiveram caçadores-coletores praticamente até os dias atuais.

Como visto acima, o acaso é um dos fatores microevolutivos que mais influenciaram o padrão genético observado em ameríndios. Sendo assim, alguns modelos evolutivos que buscam incorporar o acaso na história das populações nativo-americanas foram propostos. Em especial pode-se citar o modelo fissão-fusão, que também considera fatores socioculturais, postulado por Neel e Salzano (1967). O estudo com os Xavante do Brasil central mostrou que periodicamente, devido a tensões sociais existentes dentro da tribo, esta sofre um processo de fissão, onde parte de seus membros acabam formando outra vila (Salzano, 2009). As fissões envolvem normalmente grupos de parentes (Hunley et al., 2008). Uma vila nova, por sua vez, pode vir a se fundir posteriormente com outra vila formada por membros da mesma ou de tribo distinta, e assim por diante, num processo relativamente contínuo de rupturas e uniões. Atualmente um conjunto de estudos genéticos tem permitido a melhor compreensão do fenômeno (Hunley et al., 2008; Ramallo et al., 2013).

Outro estudo que merece destaque foi o de Hünemeier et al. (2012b). Neste caso os autores mostram como a cultura pode catalisar fenômenos microevolutivos, no caso, a deriva genética. Os

índios Xavánte apresentam uma morfologia bastante distinta: maiores circunferências das cabeças, faces mais altas e mais estreitas, e narizes mais largos. Esta diferença morfológica é bastante grande quando comparada com os Kayapó, grupo proximamente relacionado. O estudo mostrou que tal diferenciação morfológica num espaço de tempo de cerca de 1.500 anos só pode ser explicada se elementos socioculturais estivessem envolvidos. Entre os Xavánte, homens com poder dentro da tribo podem ter até 5 mulheres, tendo assim um maior sucesso reprodutivo. Alelos específicos responsáveis por uma morfologia craniofacial diferenciada presentes nesses homens poderosos, aumentaram de frequência rapidamente pela população Xavánte (Hünemeier et al., 2012b). Os autores, no entanto, não identificaram quais genes e variantes seriam responsáveis por tal fenômeno.

Chegada dos europeus e africanos e o impacto nas populações indígenas

Como visto acima, os ameríndios podem estar vivendo no continente americano há muito tempo. Pode-se dizer que no momento em que Cristóvão Colombo chegou, os nativos americanos possuíam uma rica diversidade de culturas e línguas que provavelmente surgiram *in situ* durante o transcurso de sua trajetória evolutiva na América (Long e Bortolini, 2011). Além disso, como visto até aqui, surgiram também particularidades biológicas. Porém, a forma de vida tradicional, bem como toda a história evolutiva envolvendo as primeiras populações e sociedades americanas mudaram com a chegada dos conquistadores europeus no século XV e escravos africanos a partir do século XVI. Acredita-se que na época do contato, a América contava com milhões de habitantes, embora os números exatos não sejam conhecidos (9 a 100 milhões de indígenas; Salzano e Callegari-Jacques, 1988; Salzano e Bortolini, 2002). O certo, no entanto, é que esse número foi reduzido drasticamente depois do contato devido a fatores tais como confronto direto entre nativos e conquistadores, doenças as quais eram suscetíveis, bem como escravidão.

O declínio da população nativa, no entanto, coincide com o aumento da população de migrantes dos outros continentes. A partir de então uma particular dinâmica de mestiçagem ocorre na América. Investigações na área da genética vêm identificando há bastante tempo que a mistura entre europeus, africanos e ameríndios foi extensa, porém com enormes variações regionais dentro e entre países (Sans, 2000; Salzano e Bortolini, 2002; Price et al., 2007; Wang et al., 2008).

Com as investigações utilizando marcadores de herança exclusivamente materna ou paterna (mtDNA e cromossomo Y, respectivamente) foi possível identificar que esta mistura foi basicamente de natureza assimétrica (homem europeu com mulheres indígenas e africanas contribuindo de maneira desigual). Este particular tipo de miscigenação foi determinante para definir o perfil genético das populações americanas contemporâneas, em especial na América Latina (Bortolini et al., 1999; Alves-Silva et al., 2000; Sans, 2000; Carvalho-Silva et al., 2001; Marrero et al., 2007b). Estes estudos foram fundamentais também para a compreensão de que não se pode pretender que apenas os indivíduos com sinais fenotípicos de mistura representem o grupo híbrido tanto no Brasil, quanto em outros países (Bortolini et al., 1999; Sans, 2000; Parra et al., 2003; Guerreiro-Junior et al., 2009; Santos et al., 2009). Os achados com marcadores uniparentais revelam ainda particularidades interessantes. Por exemplo, o povo nativo Charrua, considerado extinto por muitos, teria deixado um legado genético, via mulheres, além do já conhecido legado cultural nas populações gaúchas que hoje habitam a mesma região geográfica da América do Sul (Marrero et al., 2007b; Sans et al., 2012).

CONCLUSÃO

Este capítulo mostrou a dispersão do *Homo sapiens*, desde o seu surgimento na África até o povoamento do continente americano. A busca pelo esclarecimento sobre tão instigante temática

advém de várias disciplinas do conhecimento: arqueologia, paleoantropologia, geoclimatologia, linguística e genética, disciplina que foi particularmente revisada aqui. Foi visto que o *Homo sapiens* surgiu na África tendo convivido neste local com outras espécies do mesmo gênero e ao se dispersar para fora da África, entrou em contato, com sinais de mestiçagem, com outros humanos, tais como os Neandertais e Denisovanianos. O continente americano surge então como o último continente a ser colonizado pelo *Homo sapiens* em épocas pré-históricas. Os primeiros nativos americanos teriam vindo da Ásia, muito provavelmente da região das montanhas Altai, até chegar a Beríngia, durante o último máximo glacial. Nesta região teriam permanecido por um longo período antes de adentrar finalmente o continente americano, no final da era glacial. Neste período características autóctones surgiram. Após o colapso da Beríngia o fluxo gênico persiste, marcando de forma mais importante as populações da América do Norte. Os primeiros migrantes foram bem sucedidos em colonizar totalmente o continente americano, ganhando ao longo do processo diversidade e complexidades novas, tanto biológicas quanto culturais. Por fim, a partir do século XVI, há um declínio acentuado de povos nativos, concomitante com o surgimento de mestiços a partir do encontro com europeus e africanos. Tal contato foi tão extenso que os indivíduos mestiços que hoje habitam a América também a caracterizam. Não obstante, vamos encontrar ao longo do continente grupos nativos que ainda lutam para terem seus direitos garantidos e assim continuarem vivendo como viviam seus ancestrais.

Literatura Citada

Achilli A, Perego UA, Lancioni H, Olivieri A, Gandini F, Hooshiar Kashani B, Battaglia V, Grugni V, Angerhofer N, Rogers MP, Herrera RJ, Woodward SR, Labuda D, Smith DG, Cybulski JS, Semino

- O, Malhi RS, Torroni A. 2013 Reconciling migration models to the Americas with the variation of North American native mitogenomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110:14308-14313.
- Acuña-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hünemeier T, Moreno-Estrada A, Ortiz-López MG, Villamil-Ramírez H, León-Mimila P, Villalobos-Comparan M, Jacobo-Albavera L, Ramírez-Jiménez S, Sikora M, Zhang LH, Pape TD, Granados-Silvestre Mde A, Montufar-Robles I, Tito-Alvarez AM, Zurita-Salinas C, Bustos-Arriaga J, Cedillo-Barrón L, Gómez-Trejo C, Barquera-Lozano R, Vieira-Filho JP, Granados J, Romero-Hidalgo S, Huertas-Vázquez A, González-Martín A, Gorostiza A, Bonatto SL, Rodríguez-Cruz M, Wang L, Tusié-Luna T, Aguilar-Salinas CA, Lisker R, Moises RS, Menjivar M, Salzano FM, Knowler WC, Bortolini MC, Hayden MR, Baier LJ, Canizales-Quinteros S. 2010. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet* 19:2877-2885.
- Alonso S, Armour JA. 2001. A highly variable segment of human subterminal 16p reveals a history of population growth for modern humans outside Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:864-869.
- Alves-Silva J, Santos MS, Guimarães PM, Ferreira ACS, Bandelt H-J, Pena SDJ, Prado VF. 2000. The ancestry of Brazilian mtDNA lineages. *Am J Hum Genet* 67:444-461.
- Amorim CE, Bisso-Machado R, Ramallo V, Bortolini MC, Bonatto SL, Salzano FM, Hünemeier T. 2013. A bayesian approach to genome/linguistic relationships in native South Americans. *PLoS One* 8:e64099.
- Armitage SJ, Jasim SA, Marks AE, Parker AG, Usik VI, Uerpmann HP. 2011. The southern route "Out of Africa": Evidence for an early expansion of modern humans into Arabia. *Science* 331:453-456.
- Bamshad M, Wooding SP. 2003. Signatures of natural selection in the human genome. *Nature Rev Genet* 4:99-111.

- Bisso-Machado R, Bortolini MC, Salzano FM. 2012. Uniparental genetic markers in South Amerindians. *Genet Mol Biol* 35: 365-387.
- Bodner M, Perego UA, Huber G, Fendt L, Röck AW, Zimmermann B, Olivieri A, Gómez-Carballa A, Lancioni H, Angerhofer N, Bobillo MC, Corach D, Woodward SR, Salas A, Achilli A, Torroni A, Bandelt HJ, Parson W. 2012. Rapid coastal spread of First Americans: novel insights from South America's Southern Cone mitochondrial genomes. *Genome Res* 22:811-820.
- Bonato SL, Salzano FM. 1997a. A single and early migration for the peopling of the Americas supported by mitochondrial DNA sequence data. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:1866-1871.
- Bonato SL, Salzano FM. 1997b. Diversity and age of the four major mtDNA haplogroups, and their implications for the peopling of the New World. *Am J Hum Genet* 61:1413-1423.
- Bonato SL, Redd AJ, Salzano FM, Stoneking M. 1996. Lack of ancient Polynesian-Amerindian contact. *Am J Hum Genet* 59:253–258.
- Bortolini MC, González-José R, Bonatto SL, Santos FR. 2014. Reconciling pre-Columbian settlement hypotheses requires integrative, multidisciplinary, and model-bound approaches. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:E213-214.
- Bortolini MC, Salzano FM, Thomas MG, Stuart S, Nasanen SP, Bau CH, Hutz MH, Layrisse Z, Petzl-Erler ML, Tsuneto LT, Hill K, Hurtado AM, Castro-de-Guerra D, Torres MM, Groot H, Michalski R, Nymadawa P, Bedoya G, Bradman N, Labuda D, Ruiz-Linares A. 2003. Y-Chromosome for differing ancient demographic histories in the Americas. *Am J Hum Genet* 73:524-539.
- Bortolini MC, Silva Júnior WA, Castro-de-Guerra D, Remonato G, Mirandola R, Hutz MH, Weimer TA, Zago MA, Salzano FM. 1999. Africa-derived South American populations: a history of symmetrical and asymmetrical matings according to sex revealed by bi and uniparental genetic markers. *Am J Hum Biol* 11:551-563.

- Brown P, Sutikna T, Morwood MJ, Soejono RP, Jatmiko, Saptomo EW, Due RA. 2004. A new small-bodied hominin from the Late Pleistocene of Flores. *Nature* 431:1055-1061.
- Brunet M, Guy F, Pilbeam D, Mackaye HT, Likius A, Ahounta D, Beauvilain A, Blondel C, Bocherens H, Boisserie JR, De Bonis L, Coppens Y, Dejax J, Denys C, Durringer P, Eisenmann V, Fanone G, Fronty P, Geraads D, Lehmann T, Lihoreau F, Louchart A, Mahamat A, Merceron G, Mouchelin G, Otero O, Pelaez Campomanes P, Ponce De Leon M, Rage JC, Sapanet M, Schuster M, Sudre J, Tassy P, Valentin X, Vignaud P, Viriot L, Zazzo A, Zollikofer C. 2002. A new hominid from the Upper Miocene of Chad, Central Africa. *Nature* 418:145-151.
- Cann RL. 1994. mtDNA and Native Americans: A Southern perspective. *Am J Hum Genet* 55:7–11.
- Cann RL, Stoneking M, Wilson AC. 1987. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 325:31-36.
- Carneiro da Cunha M. 1998. *História dos índios no Brasil*, 2nd ed. São Paulo: Companhia das Letras.
- Carvalho-Silva DR, Santos FR, Rocha J, Pena SD. 2001. The phylogeography of Brazilian Y-chromosome lineages. *Am J Hum Genet* 68:281-286.
- Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. 1994. *The history and geography of human genes*. Princeton: Princeton University Press.
- Crawford MH. 1998. *Environments of northwestern North America before the Last Glacial Maximum. The origins of Native Americans: evidence from anthropological genetics*. New York: Cambridge University Press.
- de Saint Pierre M, Bravi CM, Motti JM, Fuku N, Tanaka M, Llop E, Bonatto SL, Moraga M. 2012a. An alternative model for the early peopling of southern South America revealed by analyses of three mitochondrial DNA haplogroups. *PLoS One* 7:e43486.

- de Saint Pierre M, Gandini F, Perego UA, Bodner M, Gómez-Carballa A, Corach D, Angerhofer N, Woodward SR, Semino O, Salas A, Parson W, Moraga M, Achilli A, Torroni A, Olivieri A. 2012b. Arrival of Paleo-Indians to the southern cone of South America: new clues from mitogenomes. *PLoS One* 7:e51311.
- Dillehay TD. 1999. The late Pleistocene cultures of South America. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews* 7:206–216.
- Dillehay TD, Ramírez C, Pino M, Collins MB, Rossen J, Pino-Navarro JD. 2008. Monte Verde: seaweed, food, medicine, and the peopling of South America. *Science* 320:784–786.
- Dodge DR. 2012. A molecular approach to Neanderthal extinction. *Quatern Int* 259:22-32.
- Dulik MC, Owings AC, Gaieski JB, Vilar MG, Andre A, Lennie C, Mackenzie MA, Kritsch I, Snowshoe S, Wright R, Martin J, Gibson N, Andrews TD, Schurr TG; Genographic Consortium. 2012a. Y-chromosome analysis reveals genetic divergence and new founding native lineages in Athapaskan- and Eskimoan-speaking populations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:8471-8476.
- Dulik MC, Zhadanov SI, Osipova LP, Askapuli A, Gau L, Gokcumen O, Rubinstein S, Schurr TG. 2012b. Mitochondrial DNA and Y chromosome variation provides evidence for a recent common ancestry between Native Americans and indigenous Altaians. *Am J Hum Genet* 90:229–246.
- Endicott P, Ho SYW, Stringer C. 2010. Using genetic evidence to evaluate four palaeoanthropological hypotheses for the timing of neanderthal and modern human origins. *J Hum Evol* 59:87-95.
- Fagundes NJ, Kanitz R, Eckert R, Valls AC, Bogo MR, Salzano FM, Smith DG, Silva WA Jr, Zago MA, Ribeiro-dos-Santos AK, Santos SE, Petzl-Erler ML, Bonatto SL. 2008. Mitochondrial population genomics supports a single pre-Clovis origin with a coastal route for the peopling of the Americas. *Am J Hum Genet* 82:583-592.

- Fagundes NJ, Ray N, Beaumont M, Neuenschwander S, Salzano FM, Bonatto SL, Excoffier L. 2007. Statistical evaluation of alternative models of human evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:17614-17619.
- Fariña RA, Tambusso PS, Varela L, Czerwonogora A, Di Giacomo M, Musso M, Bracco R, Gascue A. 2013. Arroyo del Vizcaíno, Uruguay: a fossil-rich 30-ka-old megafaunal locality with cut-marked bones. *Proc Biol Sci.* 281:2013-2211.
- Figueiro G, Hidalgo PC, Sans M. 2011. Control region variability of haplogroup C1d and the tempo of the peopling of the Americas. *PLoS One* 6:e20978.
- Forster P, Harding R, Torroni A, Bandelt HJ. 1996. Origin and evolution of Native American mtDNA variation: a reappraisal. *Am J Hum Genet* 59:935-945.
- Gibbons A. 2002. In search of the first hominids. *Science* 295:1214-1219.
- Goebel T, Waters MR, O'Rourke DH. 2008. The Late Pleistocene dispersal of modern humans in the Americas. *Science* 319:1497-1502.
- Gonçalves VF, Stenderup J, Rodrigues-Carvalho C, Silva HP, Gonçalves-Dornelas H, Líryo A, Kivisild T, Malaspina AS, Campos PF, Rasmussen M, Willerslev E, Pena SD. 2013. Identification of Polynesian mtDNA haplogroups in remains of Botocudo Amerindians from Brazil. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:6465-6469.
- González-José R, Bortolini MC, Santos FR, Bonatto SL. 2008a. The peopling of America: craniofacial shape variation on a continental scale and its interpretation from an interdisciplinary view. *Am J Phys Anthropol* 137:175-187.
- González-José R, Escapa I, Neves WA, Cúneo R, Pucciarelli HM. 2008b. Cladistic analysis of continuous modularized traits provides phylogenetic signals in *Homo* evolution. *Nature* 453:775-778.

- Gravel S, Henn B, Gutenkunst R, Indap AR, Marth GT, Clark AG, Yu F, Gibbs RA; 1000 Genomes Project, Bustamante CD. 2011. Demographic history and rare alleles sharing among human populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:11983–11988.
- Greenberg JH. 1987. *Language in the Americas*. California: Stanford University Press.
- Greenberg JH, Turner II CG, Zegura SL. 1986. The settlement of the Americas: a comparison of the linguistic, dental and genetic evidence. *Curr Anthropol* 27:477-495.
- Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M, Patterson N, Li H, Zhai W, Fritz MH, Hansen NF, Durand EY, Malaspina AS, Jensen JD, Marques-Bonet T, Alkan C, Prüfer K, Meyer M, Burbano HA, Good JM, Schultz R, Aximu-Petri A, Butthof A, Höber B, Höffner B, Siegemund M, Weihmann A, Nusbaum C, Lander ES, Russ C, Novod N, Affourtit J, Egholm M, Verna C, Rudan P, Brajkovic D, Kucan Z, Gusic I, Doronichev VB, Golovanova LV, Lalueza-Fox C, de la Rasilla M, Fortea J, Rosas A, Schmitz RW, Johnson PL, Eichler EE, Falush D, Birney E, Mullikin JC, Slatkin M, Nielsen R, Kelso J, Lachmann M, Reich D, Pääbo S. 2010. A draft sequence of the Neandertal genome. *Science* 328:710-722.
- Guerreiro-Junior VF, Bisso-Machado R, Marrero AR, Hünemeier T, Salzano FM, Bortolini MC. 2009. Genetic signatures of parental contribution in black and white populations from Brazil. *Genet Mol Biol* 32:1-11.
- Gutenkunst R, Hernandez R, Williamson S, Bustamante C. 2009. Inferring the joint demographic history of multiple populations from multidimensional SNP frequency data. *PLoS Genet* 5:e100695.
- Haber M, Gauguier D, Youhanna S, Patterson N, Moorjani P, Botigué LR, Platt DE, Matisoo-Smith E, Soria-Hernanz DF, Wells RS, Bertranpetit J, Tyler-Smith C, Comas D, Zalloua PA. 2013. Genome-wide diversity in the levant reveals recent structuring by culture. *PLoS Genet* 9:e1003316.

- Haile-Selassie Y, Asfaw B, White TD. 2004. Hominid cranial remains from Upper Pleistocene deposits at Aduma, Middle Awash, Ethiopia. *Am J Phys Anthropol* 123:1-10.
- Haile-Selassie Y. 2001. Late Miocene hominids from the Middle Awash, Ethiopia. *Nature* 412:178-181.
- Halbwachs M. 1992. *On collective memory*. Chicago: University of Chicago Press.
- Harris EE, Meyer D. 2006. The molecular signature of selection underlying human adaptations. *Am J Phys Anthropol* 43:89-130.
- Heckenberger MJ, Neves EG, Petersen JB. 1998. De onde surgem os modelos? As origens e expansões Tupi na Amazônia Central. *Rev Antropol* 41:69–96.
- Hoffecker JF, Elias SA. 2007. *Human ecology of Beringia*. New York: Columbia University Press.
- Horai S, Kondo S, Nakagawa-Hattori Y, Hayashi S, Sonoda S, Tajima K. 1993. Peopling of the Americas, founded by four major lineages of mitochondrial DNA. *Mol Biol Evol* 10:23-47.
- Hughes DA, Tang K, Strotmann R, Schöneberg T, Prenen J, Nilius B, Stoneking M. 2008. Parallel Selection on TRPV6 in Human Populations. *PLoS One* 3:e1686.
- Hünemeier T, Amorim CE, Azevedo S, Contini V, Acuña-Alonzo V, Rothhammer F, Dugoujon JM, Mazières S, Barrantes R, Villarreal-Molina MT, Paixão-Côrtes VR, Salzano FM, Canizales-Quinteros S, Ruiz-Linares A, Bortolini MC. 2012a. Evolutionary responses to a constructed niche: ancient Mesoamericans as a model of gene-culture coevolution. *PLoS One* 7:e38862.
- Hünemeier T, Gómez-Valdés J, Ballesteros-Romero M, de Azevedo S, Martínez-Abadías N, Esparza M, Sjøvold T, Bonatto SL, Salzano FM, Bortolini MC, González-José R. 2012b. Cultural diversification promotes rapid phenotypic evolution in Xavante Indians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:73-77.

- Hunley KL, Spence JE, Merriwether DA. 2008. The impact of group fissions on genetic structure in Native South America and implications for human evolution. *Am J Phys Anthropol* 135:195-205.
- International Society of Genetic Genealogy. 2014. Y-DNA Haplogroup Tree 2014, Version: 9.22, Date: 13 February 2014, <http://www.isogg.org/tree/> 20 February 2014.
- Jacobs DK, Haney TA, Louie KD. 2004. Genes, diversity, and geologic process on the Pacific Coast. *Annu Rev Earth Planet Sci* 32:601–652.
- Johanson DC, Edgar B. 1996. *From Lucy to Language*. New York: Simon & Schuster.
- Jota MS, Lacerda DR, Sandoval JR, Vieira PP, Santos-Lopes SS, Bisso-Machado R, Paixão-Cortes VR, Revollo S, Paz-Y-Miño C, Fujita R, Salzano FM, Bonatto SL, Bortolini MC, Santos FR; Genographic Consortium. 2011. *Am J Phys Anthropol* 146:553-559.
- 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, Zegura SL, Posukh O, Osipova L, Bergen A, Long J, Goldman D, Klitz W, Harihara S, de Knijff P, Wiebe V, Griffiths RC, Templeton AR, Hammer MF. 1999. Ancestral Asian source(s) of New World Y-chromosome founder haplotypes. *Am J Hum Genet* 64:817-831.
- Kimbel WH, Delezene LK. 2009. “Lucy” redux: A review of research on *Australopithecus afarensis*. *Am J Phys Anthropol* 140:42-48.
- Leakey MG, Feibel CS, McDougall I, Ward C, Walker A. 1998. New specimens and confirmation of an early age for *Australopithecus anamensis*. *Nature* 393:62-66.

- Lell JT, Sukernik RI, Starikovskaya YB, Su B, Jin L, Schurr TG, Underhill PA, Wallace DC. 2002. The dual origin and Siberian affinities of Native American Y chromosomes. *Am J Hum Genet* 70:192-206.
- Lell JT, Brown MD, Schurr TG, Sukernik RI, Starikovskaya YB, Torroni A, Moore LG, Troup GM, Wallace DC. 1997. Y chromosome polymorphisms in Native American and Siberian populations: identification of Native Y chromosome haplotypes. *Hum Genet* 100:536-543.
- Lewis Jr CM, Long JC. 2008. Native American genetic structure and prehistory inferred from hierarchical modeling of mtDNA. *Mol Biol Evol* 25:478-486.
- Li H, Durbin R. 2011. Inference of human population history from individual whole-genome sequences. *Nature* 475:493–496.
- Lohse K, Frantz LAF. 2014. Neandertal admixture in Eurasia confirmed by Maximum likelihood analysis of three genomes. *Genetics*, on line publication: doi 10.1534/genetics.114.162396.
- Long J, Bortolini MC. 2011. New developments in the origins and evolution of Native American populations. *Am J Phys Anthropol* 146:491–494.
- Lowery RK, Uribe G, Jimenez EB, Weiss MA, Herrera KJ, Regueiro M, Herrera RJ. 2013. Neanderthal and Denisova genetic affinities with contemporary humans: introgression versus common ancestral polymorphisms. *Gene* 530:83-94.
- Lukic S, Hey J. 2012. Demographic inference using spectral methods on SNP data, with an analysis of the human out-of-Africa expansion. *Genetics* 192:619-639.
- McEvoy BP, Powell JE, Goddard ME, Visscher PM. 2011. Human population dispersal "Out of Africa" estimated from linkage disequilibrium and allele frequencies of SNPs. *Genome Res* 21:821-829.

- Malhi RS, Eshleman JA, Greenberg JA, Weiss DA, Schultz, Shook BA, Kaestle FA, Lorenz JG, Kemp BM, Johnson JR, Smith DG. 2002. The structure of diversity within New World mitochondrial DNA haplogroups: implications for the prehistory of North America. *Am J Hum Genet* 70:905–919.
- Malyarchuk B, Derenko M, Denisova G, Maksimov A, Wozniak M, Grzybowski T, Dambueva I, Zakharov I. 2011. Ancient links between Siberians and Native Americans revealed by subtyping the Y chromosome haplogroup Q1a. *J Hum Genet* 56:583–588.
- Marrero AR, Bravi C, Stuart S, Long JC, Pereira das Neves Leite F, Kommers T, Carvalho CM, Pena SD, Ruiz-Linares A, Salzano FM, Bortolini MC. 2007a. Pre- and post-Columbian gene and cultural continuity: the case of the Gaucho from southern Brazil. *Hum Hered* 64:160-171.
- Marrero AR, Silva-Junior WA, Bravi CM, Hutz MH, Petzl-Erler ML, Ruiz-Linares A, Salzano FM, Bortolini MC. 2007b. Demographic and evolutionary trajectories of the Guarani and Kaingang natives of Brazil. *Am J Phys Anthropol* 132:301-310.
- Mazières S, Guitard E, Crubézy E, Dugoujon JM, Bortolini MC, Bonatto SL, Hutz MH, Bois E, Tiouka F, Larrouy G, Salzano FM. 2008. Uniparental (mtDNA, Y-chromosome) polymorphisms in French Guiana and two related populations – Implications for the region’s colonization. *Ann Hum Genet* 72:145–156.
- Merriwether DA, Hall WW, Vahlne A, Ferrell RE. 1996. mtDNA variation indicates Mongolia may have been the Source for the founding population for the New World. *Am J Hum Genet* 59:204-212.
- Merriwether DA, Rothhammer F, Ferrell RE. 1995. Distribution of the four founding lineage haplotypes in Native Americans suggests a single wave of migration for the New World. *Am J Phys Anthropol* 98:411-430.

- Meyer M, Kircher M, Gansauge MT, Li H, Racimo F, Mallick S, Schraiber JG, Jay F, Prüfer K, de Filippo C, Sudmant PH, Alkan C, Fu Q, Do R, Rohland N, Tandon A, Siebauer M, Green RE, Bryc K, Briggs AW, Stenzel U, Dabney J, Shendure J, Kitzman J, Hammer MF, Shunkov MV, Derevianko AP, Patterson N, Andrés AM, Eichler EE, Slatkin M, Reich D, Kelso J, Pääbo S. 2012. A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science* 338:222-226.
- Migliazza EC. 1982. Linguistic prehistory and the refuge model in Amazonia. In: Prance GT, editor. *Biological diversification in the tropics*. New York: Columbia University Press. p 497–519.
- Neel JV, Salzano FM. 1967. Further studies on the Xavante Indians. X. Some Hypotheses-generalizations resulting from these studies. *Am J Hum Genet* 19:554-574.
- Neel JV, Biggar RJ, Sukernik RI. 1994. Virologic and genetic studies relate Amerind origins to the indigenous people of the Mongolia/Manchuria/southeastern Siberia region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:10737-10741.
- Neves WA, Hubbe M. 2005. Cranial morphology of early Americans from Lagoa Santa, Brazil: implications for the settlement of the New World. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 18309–18314.
- Neves WA, Pucciarelli HM. 1991. Morphological affinities of the first Americans: an exploratory analysis based on South American human remains. *J Hum Evol* 21:261-273.
- Neves WA, Bernardo DV, Okumura M, Almeida TF, Strauss AM. 2011. Origin and dispersion of the Tupiguarani: What does cranial morphology say? *Bol Mus Para Emílio Goeldi Cienc Hum* 6:95–122.
- Noelli FS. 2008. The Tupi expansion. In: Silverman H, Isbell W, editors. *Handbook of South American archaeology*. New York: Springer. p 659–670.

- O'Rourke DH. 2006. Blood groups, immunoglobulins, and genetic variation. In: Sturtevant WC, Ubelaker D, editors. Handbook of North American Indians, Vol.3: Environment, origins, and population. Washington, DC: Smithsonian Institution Press. p 762–776.
- Paixão-Côrtes VR, Viscardi LH, Salzano FM, Hünemeier T, Bortolini MC. 2012. Homo sapiens, Homo neanderthalensis and the Denisova specimen: New insights on their evolutionary histories using whole-genome comparisons. *Genet Mol Biol* 35:904-911.
- Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. 2003. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad U S A* 100:177-182.
- Pena SD, Santos FR, Bianchi NO, Bravi CM, Carnese FR, Rothhammer F, Gerelsaikhan T, Munkhtuja B, Oyunsuren T. 1995. A major founder Y-chromosome haplotype in Amerindians. *Nat Genet* 11:15-16.
- Pielou EC. 1992. After the ice age: the return of life to glaciated North America. Chicago: University of Chicago Press.
- Price AL, Patterson N, Yu F, Cox DR, Waliszewska A, McDonald GJ, Tandon A, Schirmer C, Neubauer J, Bedoya G, Duque C, Villegas A, Bortolini MC, Salzano FM, Gallo C, Mazzotti G, Tello-Ruiz M, Riba L, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S, Menjivar M, Klitz W, Henderson B, Haiman CA, Winkler C, Tusie-Luna T, Ruiz-Linares A, Reich D. 2007. *Am J Hum Genet* 80:1024-1036.
- Raghavan M, Skoglund P, Graf KE, Metspalu M, Albrechtsen A, Moltke I, Rasmussen S, Stafford TW Jr, Orlando L, Metspalu E, Karmin M, Tambets K, Rootsi S, Mägi R, Campos PF, Balanovska E, Balanovsky O, Khusnutdinova E, Litvinov S, Osipova LP, Fedorova SA, Voevoda MI, DeGiorgio M, Sicheritz-Ponten T, Brunak S, Demeshchenko S, Kivisild T, Villems R, Nielsen R, Jakobsson M, Willerslev E. 2014. Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans. *Nature* 505:87-91.

- 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 U S A* 102:15942-15947.
- Ramallo V, Bisso-Machado R, Bravi C, Coble MD, Salzano FM, Hünemeier T, Bortolini MC. 2013. Demographic expansions in South America: enlightening a complex scenario with genetic and linguistic data. *Am J Phys Anthropol* 150:453-463.
- Ray N, Wegmann D, Fagundes NJ, Wang S, Ruiz-Linares A, Excoffier L. 2010. A statistical evaluation of models for the initial settlement of the American continent emphasizes the importance of gene flow with Asia. *Mol Biol Evol* 27:337-345.
- Reich D, Patterson N, Campbell D, Tandon A, Mazieres S, Ray N, Parra MV, Rojas W, Duque C, Mesa N, García LF, Triana O, Blair S, Maestre A, Dib JC, Bravi CM, Bailliet G, Corach D, Hünemeier T, Bortolini MC, Salzano FM, Petzl-Erler ML, Acuña-Alonzo V, Aguilar-Salinas C, Canizales-Quinteros S, Tusié-Luna T, Riba L, Rodríguez-Cruz M, Lopez-Alarcón M, Coral-Vazquez R, Canto-Cetina T, Silva-Zolezzi I, Fernandez-Lopez JC, Contreras AV, Jimenez-Sanchez G, Gómez-Vázquez MJ, Molina J, Carracedo A, Salas A, Gallo C, Poletti G, Witonsky DB, Alkorta-Aranburu G, Sukernik RI, Osipova L, Fedorova SA, Vasquez R, Villena M, Moreau C, Barrantes R, Pauls D, Excoffier L, Bedoya G, Rothhammer F, Dugoujon JM, Larrouy G, Klitz W, Labuda D, Kidd J, Kidd K, Di Rienzo A, Freimer NB, Price AL, Ruiz-Linares A. 2012. Reconstructing Native American population history. *Nature* 488:370–374.
- Reich D, Green RE, Kircher M, Krause J, Patterson N, Durand EY, Viola B, Briggs AW, Stenzel U, Johnson PL, Maricic T, Good JM, Marques-Bonet T, Alkan C, Fu Q, Mallick S, Li H, Meyer M, Eichler EE, Stoneking M, Richards M, Talamo S, Shunkov MV, Derevianko AP, Hublin JJ, Kelso J, Slatkin M, Pääbo S. 2010. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature* 468:1053-1060.

- Rodrigues AD. 2002. Línguas brasileiras: para o conhecimento das línguas indígenas, 4th ed. São Paulo: Edições Loyola.
- Rodrigues AD. 1964. Classificação do tronco linguístico Tupi. *Rev Antropol* 12:99–104.
- Rosenberg NA, Pritchard JK, Weber JL, Cann HM, Kidd KK, Zhivotovsky LA, Feldman MW. 2002. Genetic structure of human populations. *Science* 298:2381-2385.
- Ruiz-Linares A, Ortíz-Barrientos D, Figueroa M, Mesa N, Múnera JG, Bedoya G, Vélez ID, García LF, Pérez-Lezaun A, Bertranpetit J, Feldman MW, Goldstein DB. 1999. Microsatellites provide evidence for Y chromosome diversity among the founders of the New World. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:6312-6317.
- Russell N. 2006. Collective memory before and after Halbwachs. *French Rev* 79:792–804.
- Salzano FM, Bortolini MC. 2002. Evolution and genetics of Latin American populations. Cambridge: Cambridge University Press.
- Salzano FM, Callegari-Jacques SM. 1988. South American Indians: a case study in evolution. Oxford Science Publications. New York: Oxford University Press.
- Salzano FM. 2009. The Fission-Fusion concept. *Curr Anthropol* 50:959.
- Salzano FM, Gershowitz H, Mohrenweiser H, Neel JV, Smouse PE, Mestriner MA, Weimer TA, Franco MH, Simões AL, Constans J, Oliveira AE, de Melo E, Freitas MJ. 1986. Gene flow across tribal barriers and its effect among the Amazonian Içana River Indians. *Am J Phys Anthropol* 69:3–14.
- Sánchez-Quinto F, Botigué LR, Civit S, Arenas C, Avila-Arcos MC, Bustamante CD, Comas D, Lalueza-Fox C. 2012. North African populations carry the signature of admixture with Neandertals. *PLoS One* 7:e47765.

- Sans M, Figueiro G, Hidalgo PC. 2012. A new mitochondrial C1 lineage from the prehistory of Uruguay: population genocide, ethnocide, and continuity. *Hum Biol* 84:287-305.
- Sans M. 2000. Admixture studies in Latin America: from the 20th to the 21st century. *Hum Biol* 72:155-177.
- Santos RV, Fry PH, Monteiro S, Maio MC, Rodrigues JC, Bastos-Rodrigues L, Pena SDJ. 2009. Color, race, and genomic ancestry in Brazil: dialogues between anthropology and genetics. *Curr Anthropol* 50:787-819.
- Santos FR, Bonatto SL, Bortolini MC. 2007. Molecular evidence from contemporary indigenous populations to the Peopling of America. In: Santos C and Lima M. (Org.). *Recent advances in molecular biology and evolution: Applications to biological anthropology*. Kerala: Research Signpost. p 1-13.
- Santos FR, Pandya A, Tyler-Smith C, Pena SDJ, Schanfield M, Leonard WR, Osipova L, Crawford MH, Mitchell RJ. 1999. The Central Siberian origin for native American Y chromosomes. *Am J Hum Genet* 64:619-628.
- Santos-Lopes SS, Pereira RW, Wilson IJ, Pena SD. 2007. A worldwide phylogeography for the human X chromosome. *PLoS One* 2:e557.
- Schmitz PI. 1997. Migrantes da Amazônia: a tradição Tupi-Guarani. In: Kern AA (org) *Arqueologia pré-histórica do Rio Grande do Sul*, 2nd ed. Porto Alegre: Mercado Aberto. p 295–330.
- Schroeder KB, Schurr TG, Long JC, Rosenberg NA, Crawford MH, Tarskaia LA, Osipova LP, Zhadanov SI, Smith DG. 2007. A private allele ubiquitous in the Americas. *Biol Lett* 3:218-223.
- Schurr TG, Sherry ST. 2004. Mitochondrial DNA and the peopling of the Americas: evolutionary and demographic evidence. *Am J Hum Biol* 16:420-439.

- Schwartz JH, Tattersall I. 2010. Fossil evidence for the origin of Homo sapiens. *Am J Phys Anthropol* 143:94-121.
- Scozzari R, Cruciani F, Malaspina P, Santolamazza P, Ciminelli BM, Torroni A, Modiano D, Wallace DC, Kidd KK, Olckers A, Moral P, Terrenato L, Akar N, Qamar R, Mansoor A, Mehdi SQ, Meloni G, Vona G, Cole DE, Cai W, Novelletto A. 1997. Differential structuring of human populations for homologous X and Y microsatellite loci. *Am J Hum Genet* 61:719-733.
- Seielstad M, Yuldasheva N, Singh N, Underhill P, Oefner P, Shen P, Wells RS. 2003. A novel Y-chromosome variant puts an upper limit on the timing of first entry into the Americas. *Am J Hum Genet* 73:700–705.
- Spuhler J. 1972. Genetic, linguistic and geographical distances in native North America. In: Weiner J, Huizinga J, editors. *The assessment of population affinities in man*. Oxford: Oxford University Press. p 73–95.
- Starikovskaya YB, Sukernik RI, Schurr TG, Kogelnik AM, Wallace DC. 1998. mtDNA diversity in Chukchi and Siberian Eskimos: implication for the genetic history of Ancient Beringia and the peopling of the New World. *Am J Hum Genet* 63:1473-1491.
- Stone AC, Stoneking M. 1998. mtDNA analysis of a prehistoric Oneota population: implications for the peopling of the New World. *Am J Hum Genet* 62:1153-1170.
- Stoneking M. 1994. Mitochondrial DNA and human evolution. *J Bioenerg Biomembr* 26:251-259.
- Suwa G, Asfaw B, Kono RT, Kubo D, Lovejoy OC, White TD. 2009. The *Ardipithecus ramidus* skull and its implications for hominid origins. *Science* 326:681-687.
- Tamm E, Kivisild T, Reidla M, Metspalu M, Smith DG, Mulligan CJ, Bravi CM, Rickards O, Martinez-Labarga C, Khusnutdinova EK, Fedorova SA, Golubenko MV, Stepanov VA, Gubina MA, Zhadanov

- SI, Ossipova LP, Damba L, Voevoda MI, Dipierri JE, Villems R, Malhi RS. 2007. Beringian standstill and spread of Native American founders. *PLoS One* 2:e829.
- Tarazona-Santos E, Santos FR. 2002. The peopling of the Americas: a second major migration? *Am J Hum Genet* 70:1377-1380.
- Tarazona-Santos E, Carvalho-Silva DR, Pettener D, Luiselli D, De Stefano GF, Labarga CM, Rickards O, Tyler-Smith C, Pena SDJ, Santos FR. 2001. Genetic differentiation in South Amerindians is related to environmental and cultural diversity: evidence from the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 68:1485-1496.
- Tattersall I. 1997. Out of Africa again... and again? *Sci Am* 276:60-67.
- The Y Chromosome Consortium. 2002. A nomenclature system for the tree of human Y-chromosomal binary haplogroups. *Genome Res* 12:339-348.
- Torrioni A, Sukernik RI, Schurr TG, Starikorskaya YB, Cabell MF, Crawford MH, Comuzzie AG, Wallace DC. 1993. mtDNA variation of aboriginal Siberians reveals distinct genetic affinities with Native Americans. *Am J Hum Genet* 53:591–608.
- Torrioni A, Schurr TG, Yang C-C, Szathmary EJE, Williams RC, Schanfield MS, Troup GA, Knowler WC, Lawrence DN, Weiss KM, Wallace DC. 1992. Native American mitochondrial DNA analysis indicates that the Amerind and the Nadene populations were founded by two independent migrations. *Genetics* 130:153-162.
- Underhill PA, Jin L, Zemans R, Oefner PJ, Cavalli-Sforza LL. 1996. A pre-Columbian Y chromosome-specific transition and its implications for human evolutionary history. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:196-200.
- Urban G. 1998. A história da cultura brasileira segundo as línguas nativas. In: Carneiro da Cunha M, organizer. *História dos índios no Brasil*. São Paulo: Companhia das Letras. p 87–102.

- Urban G. 1996. On the geographical origins and dispersion of Tupian languages. *Rev Antropol* 39:61–104.
- Vigilant L, Stoneking M, Harpending H, Hawkes K, Wilson AC. 1991. African populations and the evolution of human mitochondrial DNA. *Science* 253:1503-1507.
- Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G, Gallo C, Poletti G, Mazzotti G, Hill K, Hurtado AM, Camrena B, Nicolini H, Klitz W, Barrantes R, Molina JA, Freimer NB, Bortolini MC, Salzano FM, Petzl-Erler ML, Tsuneto LT, Dipierri JE, Alfaro EL, Bailliet G, Bianchi NO, Llop E, Rothhammer F, Excoffier L, Ruiz-Linares A. 2008. *PLoS Genet.* 4:e1000037.
- Wang S, Lewis CM, Jakobsson M, Ramachandran S, Ray N, Bedoya G, Rojas W, Parra MV, Molina JA, Gallo C, Mazzotti G, Poletti G, Hill K, Hurtado AM, Labuda D, Klitz W, Barrantes R, Bortolini MC, Salzano FM, Petzl-Erler ML, Tsuneto LT, Llop E, Rothhammer F, Excoffier L, Feldman MW, Rosenberg NA, Ruiz-Linares A. 2007. Genetic variation and population structure in Native Americans. *PLoS Genet* 3:e185.
- Wells RS, Yuldasheva N, Ruzibakiev R, Underhill PA, Evseeva I, Blue-Smith J, Jin L, Su B, Pitchappan R, Shanmugalakshmi S, Balakrishnan K, Read M, Pearson NM, Zerjal T, Webster MT, Zholoshvili I, Jamarjashvili E, Gambarov S, Nikbin B, Dostiev A, Aknazarov O, Zalloua P, Tsoy I, Kitaev M, Mirrakhimov M, Chariev A, Bodmer WF. 2001. The Eurasian heartland: a continental perspective on Y-chromosome diversity. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:10244–10249.
- White TD, Asfaw B, Beyene Y, Haile-Selassie Y, Lovejoy OC, Suwa G, Wolde Gabriel G. 2009. *Ardipithecus ramidus* and the paleobiology of early hominids. *Science* 326:75-86.
- White TD, Asfaw B, Degusta D, Gilbert H, Richards GD, Suwa G, Clark H. 2003. Pleistocene *Homo sapiens* from Middle Awash, Ethiopia. *Nature* 423:742-747.
- Yong E. 2013. Americas' natives have European roots. *Nature News & Comment* 20 November 2013.

Zegura SL, Karafet TM, Zhivotovsky LA, Hammer MF. 2004. High-Resolution SNPs and microsatellite haplotypes point to a single, recent entry of Native American Y chromosomes into the Americas. *Mol Biol Evol* 21:164-175.

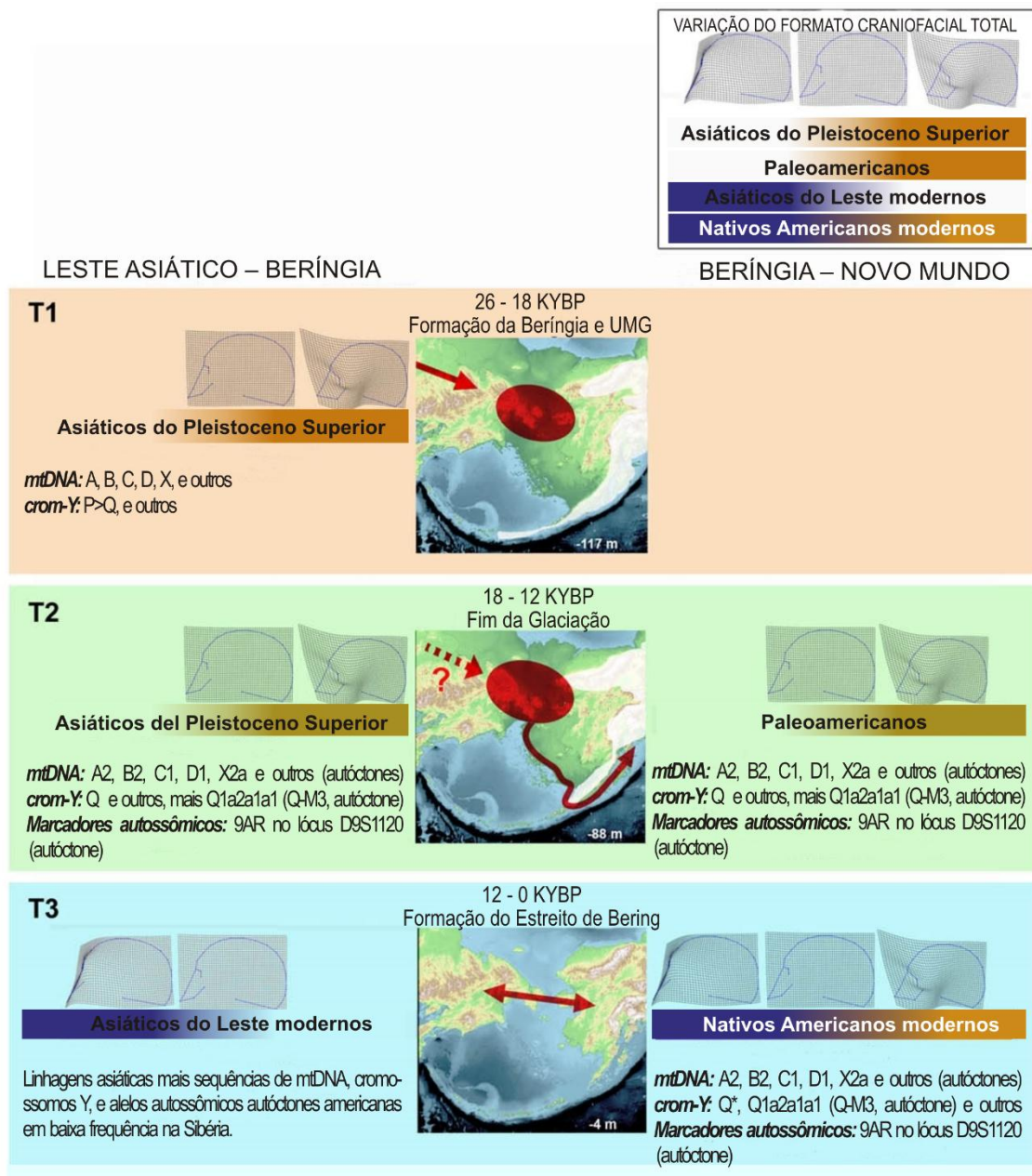


Figura 1: Síntese do modelo interdisciplinar proposto por González-José et al. (2008a). T1: A Beríngia se forma durante o Último Máximo Glacial e os migrantes vindos da Ásia ali chegam e se estabelecem. Os indivíduos que ali se estabelecem apresentam um morfologia craniofacial pouco diferenciada e trazem consigo basicamente os haplogrupos mitocondriais A, B, C, D, X e o haplogrupo Q do cromossomo Y. T2: A glaciação termina, a Beríngia começa a ficar submersa e passagens surgem através das geleiras da América do Norte, que começam a derreter. A rota costeira foi a primeira que se abriu. Os fósseis dos humanos desse período, tanto Asiáticos quanto

Paleoamericanos apresentam uma morfologia craniofacial ainda pouco diferenciada. Mas durante a estadia na Beríngia haplogrupos/alelos autóctones são gerados tanto no mtDNA quanto no cromossomo Y, bem como no genoma nuclear (9AR, por exemplo). T3: A Beríngia já não existe mais. Ocorre a formação do Estreito de Bering. Em asiáticos do leste surge uma morfologia craniofacial bastante derivada. Em nativos americanos verifica-se um gradiente indo desde uma morfologia craniofacial pouco derivada até uma bastante derivada, passando por todos os tipos intermediários. No continente Americano verifica-se a presença de haplogrupos autóctones tanto para o mtDNA quanto para o cromossomo Y. Já no leste asiático, além de verificar-se a presença das linhagens asiáticas habituais também são encontradas sequências de mtDNA, cromossomos Y, e alelos autossômicos autóctones nativos americanos em baixa frequência na Sibéria. Isso demonstra a existência de um fluxo contínuo no círculo polar ártico.

1.3 Coevolução gene-cultura*

*O texto da revisão presente neste item da tese será publicado sob forma de um artigo a fazer parte do número especial sobre Evolução Humana da revista Ciência & Ambiente. Rafael Bisso-Machado, Tábita Hünemeier, Maria Cátira Bortolini. 2014. Coevolução gene-cultura (Editor: Paulo Abrantes).

Note que por ser uma revisão a ser publicada em um número especial de um periódico voltado para a divulgação científica, alguns achados presentes nos artigos da presente tese aqui são resumidamente apresentados.

COEVOLUÇÃO GENE-CULTURA

Rafael Bisso-Machado, Tábita Hünemeier e Maria Cátira Bortolini

Migrações, mudanças de hábitos e de práticas culturais representam importantes fontes de recente e inédita pressão seletiva na história evolutiva do Homo sapiens moderno. Deste modo, a coevolução entre genes e cultura se mostra como um fenômeno particularmente importante para a nossa espécie. Dificilmente o ser humano teria conseguido colonizar ambientes tão diversos, desde desertos arenosos até as regiões árticas, se tivesse dependido exclusivamente de adaptações biológicas. Cultura pode ser definida de várias formas e diferentes pesquisadores expandiram a abrangência do conceito de cultura para práticas e tradições observadas em espécies animais. Porém, é importante destacar que a cultura em nossa espécie é cumulativa e assim bastante diferenciada das práticas e padrões que são transmitidas por aprendizagem e observação entre indivíduos de outras espécies animais. Dentro do contexto da coevolução de genes e cultura, a construção de nicho é fator determinante, pois refere-se a capacidade dos organismos de modificarem a pressão da seleção natural em seu meio ambiente e assim atuar como codiretores da sua própria evolução, bem como de outras espécies.

Rafael Bisso-Machado é biólogo, com Mestrado em Genética e Biologia Molecular pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. rafaelbmachado@gmail.com

Tábita Hünemeier é bióloga, com Mestrado e Doutorado em Genética e Biologia Molecular pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. hunemeier@gmail.com

Maria Cátira Bortolini é professora Associada do Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. É bióloga, com Mestrado e Doutorado em Genética e Biologia Molecular pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. maria.bortolini@ufrgs.br

Cultura e a Evolução Biológica do *Homo sapiens*

A palavra cultura, originalmente, fazia somente referência às atividades agrícolas desenvolvidas pelas sociedades humanas antigas. Esse significado da palavra relacionado estritamente à atividade agrária perdurou por séculos na sociedade ocidental. A ampliação do conceito de cultura para práticas relacionadas ao desenvolvimento humano de modo geral, que são transmitidas por pessoas socialmente próximas, surge com a Hellenização da sociedade Romana, no século I a.C. Ainda assim, independente do significado material ou abstrato, ambas acepções, em amplo senso, remetem rigorosamente ao seu significado latino, que seria “aquilo que deve ser cultivado”.¹

Em estudos acadêmicos, o conceito de Cultura vem sendo utilizado de diferentes maneiras por pesquisadores das diferentes áreas do conhecimento, tendo o mesmo sido, inclusive, expandido para denominar práticas observadas em outras espécies de animais, além da nossa (ver revisão sobre o tema em Bortolini, 2008²). Neste texto, no entanto, o foco principal será o *Homo sapiens* e o seguinte conceito será utilizado: “Cultura diz respeito à informação capaz de modificar o comportamento dos indivíduos, adquirida pelos membros de um grupo através de ensinamento, imitação e outras formas de transmissão social”.³ Assim, no contexto do presente artigo, é pertinente ressaltar que a cultura tem sido considerada como um potente agente catalisador de nossa evolução biológica.^{4,5} Como veremos abaixo, vários estudos vêm mostrando que o valor adaptativo é influenciado pela cultura e que a evolução desta pode se dar de maneira muito mais rápida do que a biológica.

O *Homo sapiens* anatomicamente moderno originou-se no continente africano, tendo iniciado sua migração para os outros continentes entre 135.000-74.000 anos atrás⁶, ocupando assim todas as porções de terras disponíveis, com exceção da Antártida, ainda em épocas pré-históricas. Ao protagonizar tal empreitada, a espécie humana se deparou com ambientes muito diversos, e a cultura certamente contribuiu de maneira determinante para o sucesso desta migração e colonização. Nenhuma outra espécie teve tão ampla expansão geográfica e explorou nichos ecológicos tão diversos quanto o *Homo sapiens*, sendo a única espécie dos primatas capaz de habitar desertos arenosos e regiões

árticas, montanhas e vales, entre outros habitats extremos que podem ser encontrados em nosso planeta.

A cultura tem proporcionado que uma grande quantidade de conhecimento seja transmitida dentro e entre populações, num nível que seria praticamente impossível de ser adquirido por um indivíduo solitário ao longo de toda sua vida.⁷ Desse modo, é relativamente fácil constatar que o *Homo sapiens* apresenta mais diversidade nos elementos relacionados às práticas culturais (organizações e regras de convivência social, tamanhos dos grupos, estruturas de parentesco, padrões de acasalamento, por exemplo) do que todo o resto encontrado nas demais espécies da ordem primata, consideradas de maneira combinada.⁸ Pode-se dizer que a cultura abriu possibilidades evolutivas inteiramente novas, de modo que o *Homo sapiens* tornou-se extremamente dependente da cultura, podendo ser considerado uma espécie ultra-cultural.^{7,9,10}

É importante destacar também que a cultura humana é diferenciada daquela dos demais animais sociais por ser de natureza cumulativa (melhorias no desenvolvimento tecnológico ao longo do tempo; Dean et al., 2012¹¹ e referências lá citadas). Para que a cultura se mantenha cumulativa, porém, é necessária a manutenção de populações com um número relativamente grande de indivíduos, sendo importantes também outros fatores, tais como a interconexão e a comunicação eficiente dentro e entre populações ao longo de gerações. Isso pode ser comprovado por dados vindos da arqueologia e etnografia que mostraram que populações isoladas, gradualmente vão perdendo suas tecnologias mais complexas.⁷ Assim, pode-se dizer que é a livre transmissão de conhecimento dentro e entre populações relativamente grandes que permite inovação tecnológica e promove a evolução cultural.^{7,12,13,14,15} Além disso, sabe-se que a capacidade de acumular cultura pôde se expandir de maneira tão acentuada e rápida na nossa espécie devido basicamente a algumas características cognitivas e sociais, tais como a capacidade de ensinar, a linguagem, a escrita, a imitação e ações pró-sociabilidade, dentre outras. Vale lembrar também que tais habilidades requerem capacidades psicológicas especiais para a leitura de mentes (ou teoria da mente). Neste contexto, existe a precondição psicológica para a acumulação cultural, que pode ter evoluído originalmente para lidar com a complexidade do ambiente social.¹⁶ Nesse contexto o ensino torna-se fundamental para a manutenção

da cultura cumulativa, devido à necessidade de transmitir a informação de maneira precisa de uma geração para outra, crescendo em importância na medida em que erros na imitação seriam cada vez mais frequentes em um ambiente cultural crescentemente complexo.¹⁷ Utilizando um modelo de evolução cultural cumulativa em um ambiente em mudança, Castro e Toro (2014)¹⁷ demonstraram que erros de imitação impedem o processo de acumulação cultural.

Tais características permitiram que o *Homo sapiens* acumulasse cultura. Em outras espécies, algumas particularidades podem ter impedido a acumulação de cultura. Alguns exemplos seriam o chamado cleptoparasitismo, que é a tendência de indivíduos dominantes monopolizarem recursos, e também a tendência de um grupo de indivíduos direcionar menos atenção a “inventores” com baixo status social. Tais aspectos sociais foram postos a prova por Dean e colegas¹¹ que verificaram que a capacidade de ensino por instrução verbal, de imitação e de ações pró-sociabilidade foram e continuam sendo determinantes na cultura cumulativa observada no *Homo sapiens*. As supostas características que teriam impedido a cultura cumulativa em espécies não-*sapiens*, tais como o cleptoparasitismo e a falta de atenção para membros de status social baixo, também foram testadas. Neste caso, os autores, não encontraram correlação significativa entre as mesmas e a ausência de cultura cumulativa nas espécies sociais investigadas (chimpanzés e macacos capuchinhos), permanecendo, deste modo, em aberto o motivo pelo qual cultura cumulativa não é observada em outras espécies de primatas.¹¹

Cabe aqui lembrar que os comportamentos e habilidades envolvidos na acumulação cultural, tal como os comentados acima, também possuem um componente genético.^{18,19,20} Neste contexto, os neurotransmissores aparecem como protagonistas. Dentre estes, a vasopressina, dopamina, serotonina e a ocitocina já tiveram sua associação comprovada com diferentes processos de cognição, influenciando diferentes tipos de comportamentos individuais e sociais.^{20,21} É sabido que esses comportamentos humanos complexos raramente são influenciados por um único locus gênico e a busca por associação entre genes (e suas variantes) ou famílias gênicas e comportamentos complexos continua bastante aquecida na comunidade acadêmica. Além de genes diretamente envolvidos com comportamentos e cognição, outros que codificam traços fenotípicos diversos também

estão envolvidos na dinâmica evolutiva que envolve genes e cultura, como veremos nos itens abaixo.

Coevolução Gene-Cultura

Diante da constatação da importância das práticas culturais cumulativas na história evolutiva de nossa espécie, diversas teorias vêm sendo propostas com intuito de desvendar as complexas interfaces entre os elementos biológicos e culturais presentes neste contexto. A Teoria de Coevolução Gene-Cultura, por exemplo, é uma delas e pode ser organizada em torno de três conceitos básicos de acordo com Henrich e McElreath (2007)⁸:

1) Capacidades culturais podem ser vistas como adaptações: cultura, transmissão cultural e evolução cultural surgem de adaptações psicológicas que capacitam a aquisição de ideias, crenças, valores, práticas, e estratégias a partir de observações de outros indivíduos.

2) Evolução cultural: as adaptações cognitivas dão origem a um robusto sistema de herança que opera por regras de transmissão diferentes da herança genética e pode, portanto, produzir fenômenos não observados em outras espécies.

3) Coevolução gene-cultura: o sistema de herança criado pela evolução cultural pode alterar tanto o ambiente social quanto o biológico, levando a um processo denominado de coevolução gene-cultura. Por exemplo, supõe-se que a prática de cozinhar se espalhou por aprendizagem. Uma vez espalhada, a “comida cozida” se tornou um agente que selecionou variantes genéticas que levaram ao encolhimento de nosso trato digestivo, dentes, estômago e boca, dentre outras modificações fenotípicas. Tendo o investimento sido reduzido nos tecidos do sistema digestório, energia pode ser liberada para a “construção do cérebro”.²²

A variação cultural pode ainda ser moldada por duas classes de cultura: cultura “evocada” e cultura “transmitida”.²³ A cultura evocada compõe-se meramente de uma resposta local e temporal a uma situação, onde não há uma tradição ou informação a ser passada. Além disso, as diferentes opções de resposta a esta situação são, provavelmente, predefinidas geneticamente. Devido a essa natureza “geneticamente determinada”, alguns autores questionam se a mesma pode ser realmente considerada cultura como tal, dado

que em outras espécies seria um claro exemplo de plasticidade fenotípica.²⁴ Nesse contexto, a cultura evocada apresenta uma ideia de que diferenças no ambiente físico podem causar diferenças na forma em que os grupos humanos agem e pensam. Um exemplo seriam os diferentes padrões de preferência estéticos encontrados em populações com restrição e com abundância de recursos nutricionais. Enquanto em populações com restrição o padrão estético mais favorecido é o de mulheres mais corpulentas. Nas sociedades ocidentais com recursos abundantes, o padrão mais atrativo é o de corpos mais esguios. Quando trata-se da cultura transmitida, estão em questão padrões que excedem uma geração, que se alteram ao longo do tempo, mas que mantêm uma continuidade. A cultura transmitida está focada nos indivíduos e suas interações e intenções quando realizam intercâmbio de informações, bem como na manutenção das tradições criadas por aprendizado. Um exemplo de cultura transmitida seria o desenvolvimento e aperfeiçoamento das práticas agrícolas nas civilizações neolíticas, e sua expansão para quase todas as sociedades atuais.^{24,25,26}

Teoria da Construção de Nicho

Uma abordagem que vem sendo empregada mais recentemente para o entendimento da coevolução entre genes e cultura na nossa espécie diz respeito à chamada “Teoria da Construção de Nicho”. Essa teoria pode ser definida como um ramo da biologia evolutiva que enfatiza a capacidade dos organismos de modificarem a pressão da seleção natural em seu meio ambiente e desse modo atuar como codiretores da sua própria evolução bem como de outras espécies.^{27,28} Assim sendo, a teoria da construção do nicho alia e considera num mesmo sistema a herança genética e a herança ecológica modificada²⁹, sendo a última decorrente da alteração ocasionada no ambiente pelos organismos, perdurando por um tempo muito maior que o de uma geração apenas.²⁸ Isso posto, pode-se dizer que a característica definidora de construção de nicho não são as modificação dos ambientes que ocorrem naturalmente, mas aquelas motivadas por mudanças induzidas pelos organismos que atuam como agentes promotores de novas

fontes de pressões seletivas. Os efeitos da construção de nicho já foram documentados através de estudos com uma ampla gama de espécies animais.³⁰

Assim, torna-se fica evidente a importância da teoria de construção de nicho como uma ferramenta metodológica que tenta sistematizar o efeito da herança genética num contexto ecológico construído e herdado. Nesse processo, as consequências da construção de nicho tornam-se ainda mais importantes quando além do fator ecológico e genético soma-se o fator cultural.

A construção de nicho pode envolver elementos diferentes, o que possibilita a identificação de dois típicos básicos: (a) construção de nicho “inceptive”; e (b) construção de nicho “counteractive”. Subsequentemente, cada um deles pode se enquadrar em: construção de nicho perturbacional e construção de nicho relocacional.³¹

Na construção de nicho “inceptive” os organismos iniciam uma mudança por perturbação ou relocação. Aplicado na temática aqui abordada, poderia ser o caso de humanos migrando para latitudes mais extremas atrás de animais para caçar ou de outros recursos, e ao fazerem isso se depararem com temperaturas mais baixas do que aquelas que estavam acostumados. Esse seria um exemplo típico de construção de nicho “inceptive” relocacional.

Já a construção de nicho “counteractive” ocorre quando os indivíduos respondem a uma mudança promovida pelo fator ambiental.²⁸ Um exemplo seria quando os humanos idealizaram e produziram roupas, ou ainda quando aprenderam a manusear o fogo como forma de contrabalancear temperaturas mais baixas. Esse seria um caso de construção de nicho “counteractive” perturbacional. Por outro lado, se esses indivíduos reagissem ao decréscimo da temperatura migrando para uma região mais quente durante o inverno e retornando na primavera, surge o contexto da construção de nicho “counteractive” relocacional.

Os exemplos para as diversas formas de construção de nicho são muito numerosos. Além disso, as diferentes formas de construção de nicho não são mutuamente excludentes, podendo se sobrepor, sendo particularmente importantes na história do *Homo sapiens*, uma espécie única na capacidade de acumular conhecimento através de gerações e alterar

grandemente seu ambiente através de revoluções tecnológicas introduzidas por práticas culturais, como veremos abaixo.^{30,31}

Alguns Exemplos

De particular importância no contexto de construção de nicho foram as modificações de hábitos de subsistência e culturais decorrentes da domesticação de plantas e animais protagonizadas pelos humanos modernos há cerca de 12-8 mil anos antes do presente, de maneira independente em vários continentes.^{5,31,32,33} Foi somente a partir da domesticação de plantas e animais que alguns grupos puderam se tornar sedentários, e assim sedimentar os alicerces fundamentais para o surgimento das grandes civilizações. Na América, tal revolução se fez presente e marcou o destino de seus primeiros habitantes e descendentes como veremos abaixo.

Quando os primeiros caçadores-coletores chegaram à América, vindos da Ásia há cerca de 18-15 mil anos antes do presente³⁴, encontraram diferentes latitudes, altitudes, climas, fontes de alimentos e patógenos. Ao longo do tempo, e em alguns lugares, a prática da caça e coleta deu lugar à agricultura; mudança motivada, possivelmente, por alterações climáticas. Tal mudança nos hábitos de dieta catalisou uma série de outras, que acabaram por sustentar civilizações organizadas em estruturas de estado imperial.³⁵ Outras populações nativas americanas permanecem basicamente como caçadoras coletoras até os dias atuais. Considerando o exposto acima, os nativos americanos são de suma importância para esta área de estudo, pois podem ajudar a revelar aspectos importantes sobre a dinâmica da coevolução gene-cultura e da construção de nicho na nossa espécie. Por exemplo, recentemente um grupo de investigadores mexicanos em colaboração com vários outros, incluindo nosso grupo de pesquisa, descreveu o primeiro alelo funcional nativo americano associado ao gene de metabolismo *ABCA1*.³⁶ Nesse trabalho, foi sugerido que as distribuições do alelo variante *ABCA1 230Cys* poderiam estar relacionadas com a hipótese do genótipo frugal, desenvolvida há quase cinquenta anos por James Neel.³⁷ A hipótese testada indicou que em populações nativas e mestiças mesoamericanas, o alelo variante *230Cys* teria tido uma vantagem seletiva em períodos de privação de alimento.

Expandindo esta hipótese inicial, nosso grupo de pesquisa recentemente estimou a idade do alelo variante como sendo de ~7.540 anos antes do presente, e sua distribuição estaria mais especificamente correlacionada à domesticação do milho entre os povos pré-colombianos que habitavam a Mesoamérica.³⁸ Além disso, foi possível sugerir que durante a transição de sociedades caçadoras-coletoras para agriculturistas incipientes, onde os períodos de fome eram constantes, indivíduos portadores da variante *230Cys* seriam mais resistentes a situações de privação nutricional devido a capacidade desse alelo de armazenar colesterol livre dentro da célula. Hoje, indivíduos portadores do alelo variante *230Cys* seriam mais propensos a ter obesidade e doenças correlacionadas à opulência.³⁸ Salienta-se que este é o primeiro exemplo de coevolução entre gene e cultura envolvendo populações nativas americanas e um gene de metabolismo de nutrientes.

Esse exemplo vem somar-se a alguns outros, descritos em vários continentes, que demonstram a importância da domesticação de plantas e animais na definição dos rumos da evolução humana. Uma rápida revisão revela que mais de 100 regiões genômicas/genes já foram identificados como sendo alvos prováveis de seleção positiva resultante, possivelmente, de pressões culturais oriundas de nichos recentemente construídos.⁵

Um dos casos mais conhecidos de coevolução entre gene-cultura é a relação entre a persistência da síntese da enzima lactase (capacita humanos adultos a digerir a lactose encontrada no leite fresco) e a domesticação de gado, bem como de outros animais produtores de leite. Frequências altas de alelos que promovem a persistência da lactase são geralmente observadas em comunidades pastoris tradicionais. Por exemplo, tal característica está presente em 64% dos indivíduos da etnia de pastores Beni Amir pastores, do Sudão, o qual contrasta com a frequência três vezes mais baixa (20%) encontrada em uma comunidade vizinha cuja atividade pastoril não é observada. Na Europa, a persistência da lactase varia num gradiente sul-norte de 15% a 96%.^{33,39,40,41,42,43} Múltiplas mutações independentes têm sido associados com a síntese da lactase na fase adulta, algumas das quais no gene *MCM6* -13910 pares de base a montante do gene *LCT*, uma região fundamental para a expressão de lactase.^{40,44}

Outro exemplo seria a sociedade agriculturista Kwa, do oeste africano. Os Kwa costumavam cortar e limpar a floresta para cultivar o inhame, o que resultou em um

aumento considerável de poças de água depois da chuva. Esta mudança construída no ambiente, proporcionou muitos novos criadouros para mosquitos transmissores da malária⁵, favorecendo o aumento da frequência do alelo S da hemoglobina, que confere proteção contra a malária em indivíduos heterozigotos.⁴⁵

Concluindo, pode-se dizer que a cultura tem moldado a história evolutiva humana de uma forma inigualável. Os humanos constroem nichos que permitem a sobrevivência em ambientes antes inexpugnáveis e inabitáveis. Ao fazerem isso, relaxam a pressão da seleção natural sobre alguns elementos, ao mesmo tempo em que novas necessidades são introduzidas, sinalizando o surgimento de novas pressões seletivas atuantes, seja na nossa espécie quanto nas demais que habitam os mesmos ambientes e ecossistemas. As marcas desse processo dinâmico estão sendo reveladas através dos estudos genéticos, como mostram os exemplos citados acima. No entanto, ao nos depararmos com o extraordinário desenvolvimento tecnológico da atualidade e o quanto este pode alterar a história da vida na Terra, percebemos que é uma tarefa um tanto quanto difícil imaginar onde o processo da coevolução entre genes e cultura nos levará. Esperemos que seja para uma conjuntura onde o desenvolvimento e o bem-estar cheguem para todos os seres humanos, em harmonia e respeito com os demais seres vivos que habitam nosso planeta.

Referências

1. BOSI, A. *A Dialética da Colonização*. São Paulo: Companhia das Letras, 1992. 424p.
2. BORTOLINI, M. C. Animais sociais, cognição cooperativa, evolução e cultura: O que nós temos a ver com isso? **Ciência & Ambiente** v. 36, p. 87-93, 2008.
3. RICHERSON, P. J.; BOYD, R. **Not by genes alone: How culture transformed human evolution**. Chicago: The University of Chicago Press, 2005. 342 p.
4. WHITEHEAD, H.; RICHERSON, P. J.; BOYD, R. Cultural selection and genetic diversity in humans. **Selection** v. 3, p. 115–125, 2002.
5. LALAND, K. N.; ODLING-SMEE, J.; MYLES, S. How culture shaped the human genome: bringing genetics and the human sciences together. **Nature Rev Genet** v. 11, p. 137-148, 2010.
6. ARMITAGE, S. J. et al. The southern route “Out of Africa”: Evidence for an early expansion of modern humans into Arabia. **Science** v. 331, p. 453-456, 2011.
7. HENRICH, J. A cultural species: How culture drove human evolution. *Psychological Science Agenda*. **Science Brief**, 2011. Disponível em: <www.apa.org/science/about/psa/2011/11/human-evolution.aspx>. Acesso em: 12 jan. 2014.
8. HENRICH, J.; MCELREATH, R. Dual inheritance theory: The evolution of human cultural capacities and cultural evolution. In: DUNBAR, R.; BARRETT, L. (Ed.). **Oxford Handbook of Evolutionary Psychology**. Oxford: Oxford University Press, 2007. p. 555-570.

9. ALPERSON-AFIL, N. et al. Spatial organization of hominin activities at Gesher Benot Ya'aqov, Israel. **Science** v. 326, p. 1677-1680, 2009.
10. BROWN, K. S. et al. Fire as an engineering tool of early modern humans. **Science** v. 325, p. 859-862, 2009.
11. DEAN, L. et al. Identification of the social and cognitive processes underlying human cumulative culture. **Science** v. 335, p. 1114-1118, 2012.
12. HENRICH, J. Demography and cultural evolution: Why adaptive cultural processes produced maladaptive losses in Tasmania. **American Antiquity** v. 69, p. 197-214, 2004.
13. HENRICH, J. Understanding cultural evolutionary models: A reply to Read's Critique. **American Antiquity** v. 71, p. 771-782, 2006.
14. HENRICH, J. The evolution of innovation-enhancing institutions. In: SHENNAN, S. J.; O'BRIEN, M. J. (Ed.). **Innovation in Cultural Systems: Contributions in Evolution Anthropology**. Cambridge: MIT, 2009. p. 99-120.
15. POWELL, A.; SHENNAN, S.; THOMAS, M. G. Late Pleistocene demography and the appearance of modern human behavior. **Science** v. 324, p. 1298-1301, 2009.
16. ABRANTES, P.C. Evolução humana: estudos filosóficos. **Rev. Filos. Aurora** v. 25, n. 36, p. 75-105, 2013.
17. CASTRO, L.; TORO, M. A. Cumulative cultural evolution: The role of teaching. **J Theor Biol** S0022-5193(14)00015-0, 2014.
18. Ludwig, M.; Leng, G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. **Nat Rev Neurosci** v. 7, p. 126-136, 2006.
19. DONALDSON, Z. R.; YOUNG, L. J. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. **Science** v. 322, p. 900-904, 2008.
20. SKUSE, D. H.; GALAGHER L. Genetic influences on social cognition. **Pediatr Res** v. 69, p. 85r-91r, 2011.
21. ARIAS-CARRION, O.; POPPEL, E. Dopamine, learning, and reward-seeking behavior. **Acta Neurobiol Exp (Wars)** v. 67, p. 481-488, 2007.
22. WRANGHAM, R. W. **Catching fire: how cooking made us human**. New York: Basic Books, 2009. 309 p.
23. NETTLE, D. Beyond nature versus culture: cultural variation as an evolved characteristic. **J Royal Anthropol Inst** v. 15, p. 223-253, 2009.
24. CASTRO, M. A.; CASTRO, L.; TORO, M. A. Evolution and culture: A naturalistic approach to social sciences. **ÉNDOKSA: Series Filosóficas** v. 24, p. 219-245, 2010.
25. CASTRO, L.; TORO, M. A. The evolution of culture: from primate social learning to human culture. **Proc Natl Acad Sci U S A** v. 101, p. 10235-10240, 2004.
26. SALZANO, F. M. **Genômica e Evolução: Moléculas, organismos e sociedades**. São Paulo: Oficina de Textos, 2012. 271 p.
27. LEWONTIN, R. C. Gene, organism and environment. In Bendall D. S. (Ed.). **Evolution from molecules to men**. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1983. p. 273-285. p. 273-285.
28. ODLING-SMEE, F. J.; LALAND, K. N.; FELDMAN, M. W. **Niche Construction: The Neglected Process in Evolution**. Monographs in Population Biology 37. Princeton: Princeton Univ. Press, 2003. 472 p.
29. ODLING-SMEE, F. J. Niche construction phenotypes. In Plotkin H. C. (Ed.). **The role of behavior in evolution**. Cambridge: MIT Press, 1988. 594 p.
30. KENDAL, J.; TEHRANI, J. J.; ODLING-SMEE, J. Human niche construction in interdisciplinary focus. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci** v. 366, p. 785-792, 2011.
31. DIAMOND, J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. **Nature** v. 418, p. 700-707, 2002.
32. RICHARDS, M. P.; SCHULTING, R. J.; HEDGES, R. E. M. Archaeology: sharp shift in diet at onset of Neolithic. **Nature** v. 425, p. 366, 2003.

33. VOIGHT, B. F. et al. A map of recent positive selection in the human genome. **PLoS Biol** v. 4, p. e72, 2006.
34. GONZÁLEZ-JOSÉ, R. et al. The peopling of America: craniofacial shape variation on a continental scale and its interpretation from an interdisciplinary view. **Am J Phys Anthropol** v. 137, p. 175–187, 2008.
35. SALZANO, F. M.; BORTOLINI, M. C. **Evolution and genetics of Latin American populations**. Cambridge: Cambridge University Press, 2002. 512 p.
36. ACUÑA-ALONZO, V. et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. **Hum Mol Genet** v. 19, p. 2877–2885, 2010.
37. NEEL, J. V. Diabetes mellitus: a ‘thrifty’ genotype rendered detrimental by ‘progress’? **Am J Hum Genet** v. 14, p. 353–362, 1962.
38. HÜNEMEIER, T. et al. Gene-culture dynamics: an example involving Native Americans. **PLoS One** v. 7, p. e38862, 2012.
39. GERBAULT, P. et al. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci** v. 366, p. 863–877, 2011.
40. HOLDEN, C.; MACE, R. Phylogenetic analysis of the evolution of lactose digestion in adults. **Hum Biol** v. 69, p. 605–628, 1997.
41. BERSAGLIERI, T. et al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. **Am J Hum Genet** v. 74, p. 1111–1120, 2004.
42. TISHKOFF, S. A. et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. **Nat Genet** v. 39, p. 31–40, 2007.
43. ITAN, Y. et al. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. **BMC Evol Biol** v. 10, p. 36, 2010.
44. LEWINSKY, R. H. et al. T-13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro. **Hum Mol Genet** v. 14, p. 3945–3953, 2005.
45. LIVINGSTONE, F. B. Anthropological implications of sickle-cell distribution in West Africa. **Am Anthropol** v. 60, p. 533–562, 1958.

1.4 Coevolução gene-cultura (complemento ao tópico 1.3)

No artigo anterior foram abordados os aspectos principais a cerca de coevolução gene-cultura, mas existem alguns outros que necessitam serem abordados, como quais fatores estariam condicionando a evolução cultural. Vários modelos já foram propostos, um deles é chamado de “diversificação e dizimação” (Prentiss e Chatters, 2003). Nesse modelo a parte da diversificação se refere ao sucesso nas áreas relacionadas a subsistência, enquanto a dizimação ocorreria quando houvesse conflito entre o sistema de gerenciamento dos recursos advindos da subsistência com o contexto ecológico. Outros modelos atribuem uma importância maior à demografia (Carneiro, 2000; Shennan, 2000; Powell et al. 2009; Spencer, 2010; Salzano, 2012).

Temos também que considerar a biologia como um importante fator a interagir com a cultura. Uma das características humanas que representa muito bem uma interação entre biologia e cultura é o comportamento. Comportamento está diretamente ligado à transmissão de informação. Assim, três tipos podem ser citados: inatos, aprendidos socialmente e aprendidos individualmente. “Os primeiros envolvem a expressão direta da informação codificada pelos genes. Na aprendizagem social, o que há é a transferência de informação entre indivíduos que interagem socialmente, enquanto que a aprendizagem individual seria aquela livre de qualquer influência social” (Salzano, 2012). Esses comportamentos seriam favorecidos pela seleção natural em intervalos respectivamente curtos, intermediários e longos (Aoki et al. 2005).

O fato da seleção natural atuar em “velocidades” distintas nos 3 tipos de comportamento acima descritos tem a ver com o fato da evolução cultural ocorrer de maneira bem mais rápida do que a biológica. Isto é devido a características intrínsecas da transmissão cultural (Danchin et al. 2004), sendo umas das mais distintas e importantes para a velocidade da evolução cultural, o fato dela também ocorrer de maneira horizontal, ao contrário da genética que ocorre verticalmente (genitor-prole).

1.5 Marcadores genéticos uniparentais

Marcadores genéticos uniparentais são amplamente utilizados em investigações que buscam responder as questões relacionadas à história evolutiva e demográfica das populações humanas devido às características particulares que apresentam, como a ausência de recombinação. A ausência de recombinação faz com que ocorra a passagem desses genomas (ou parte deles) em bloco ao longo das gerações (Figura 1).

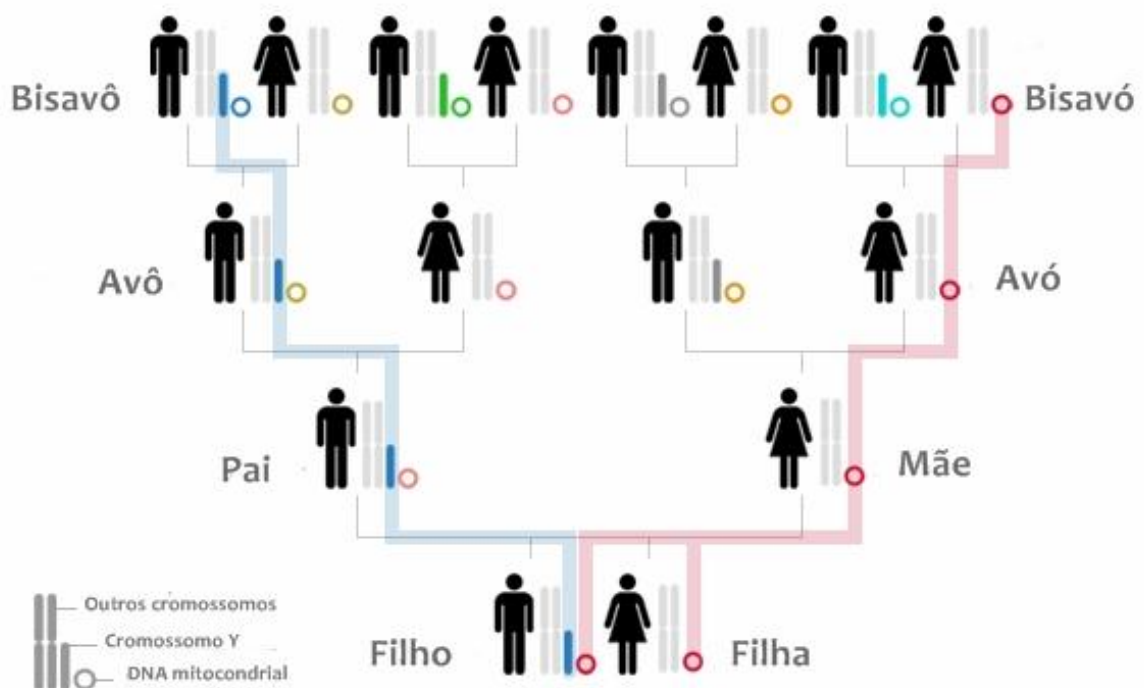


Figura 1 - Padrão de herança do cromossomo Y e mtDNA. O cromossomo Y (azul) é transmitido apenas de homem para homem. O mtDNA (vermelho) é transmitidos das mulheres para os filhos de ambos os sexos mas apenas as mulheres o trasmitem apra a próxima geração.

Fonte: modificado de: The Genographic Project, <https://genographic.nationalgeographic.com/genographic/index.html>.

O cromossomo Y e o mtDNA apresentam essas características. Seus genomas, ao sofrerem mutações, dão origem a patrinhagens e matrinhagens (respectivamente) que

ao serem rastreadas de volta no passado revelam que as todas as linhagens presentes em populações modernas descendem de uma única linhagem que fazia parte de um pool gênico ancestral. Sendo úteis assim para reconstruir a história genética de um povo (Pena, 2002).

1.5.1 DNA mitocondrial

A contraparte aos estudos com o cromossomo Y é feita com o mtDNA. O mtDNA é uma excelente ferramenta evolutiva para resgatar a história de populações proximamente relacionadas, sob a perspectiva das movimentações femininas (Jobling e Gill, 2004; Pakendorf e Stoneking, 2005). Ele possui uma série de características exclusivas. Ele é o único DNA extra-nuclear encontrado na espécie humana. Ele fica localizado nas mitocôndrias, que por sua vez têm origem evolutiva externa às células onde se encontram (Margulis, 1970). O mtDNA constitui-se em uma fita dupla de DNA circular e superenrolado, que pouco difere do DNA nuclear em seu código genético (Figura 2). O DNA mitocondrial é um DNA circular de cadeia dupla, auto-replicativo, e que não apresenta *crossing-over*. O mtDNA é muito compacto, tendo sua sequência de 16.569 pares de bases estabelecida por Anderson et al. (1981). Esta sequência é conhecida como CRS e foi utilizada como referência até 1999, quando foi substituída pela sequência revisada por Andrews et al. (1999) (rCRS). Mas estas sequências, apesar de amplamente utilizadas até atualmente, tem um problema científico-educacional: elas foram baseadas em um indivíduo europeu contemporâneo. E, como já foi comprovado hoje em dia, por diversas fontes, o *Homo sapiens* surgiu na África. Então, o mínimo que se poderia esperar de uma sequência de referência mais próxima do correto é que viesse de um indivíduo africano. Para sanar estas complicações Behar et al. (2012) refinaram a filogenia do mtDNA utilizando 8.216 mitogenomas e propuseram a RSRS, que foi indentificada considerando todos os mitogenomas de *Homo neanderthalensis* disponíveis.

Mapa do Genoma mtDNA Humano

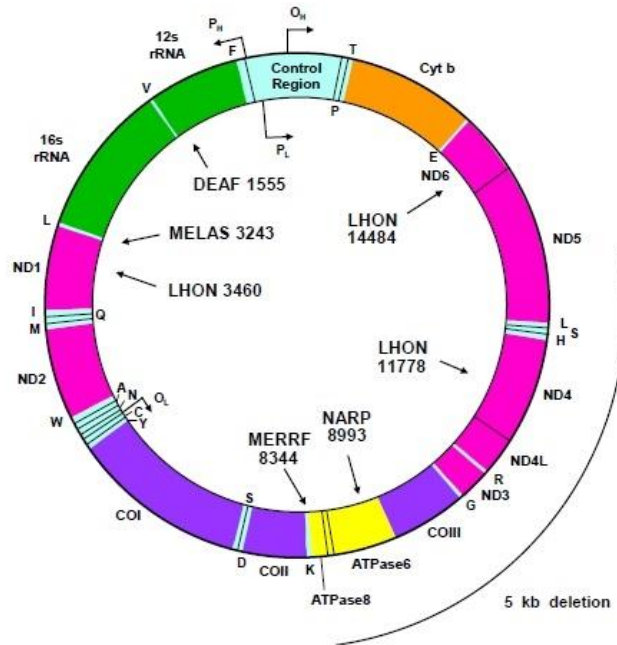


Figura 2 - Mapa do DNA mitocondrial (mtDNA) humano.

Fonte: modificado de: MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database. <http://www.mitomap.org>, 2013.

O mtDNA possui uma taxa de mutação quase 20 vezes mais alta do que a do DNA nuclear devido a falta de sistema de reparos aliada à grande produção de radicais livres de oxigênio (mutagênicos), oriundos da atividade básica da mitocôndria. Essa taxa de mutação mais elevada é particularmente mais percebida na alça de deslocamento (alça D ou D-loop). Ela é uma pequena seção desprovida de qualquer DNA codificador conhecido, e que devido a um curto segmento de fita pesada que é replicado uma segunda vez, acaba por formar essa estrutura de três fitas de DNA, estrutura esta que também é conhecida como 7S DNA (Strachan and Read, 2002). A alça D é a região mais variável do genoma mitocondrial e a maior parte dos sítios polimórficos desta alça são concentrados em três segmentos hipervariáveis: HVS I, HVS II e HVS III (Lutz et al., 2000). Os polimorfismos encontrados ans

HVSs permite formar haplogrupos, que de uma forma geral, são geográfico específicos, permitindo assim que uma árvore venha a ser gerada (Figura 3). Esta árvore vem a servir de base para os estudos populacionais envolvendo o mtDNA.

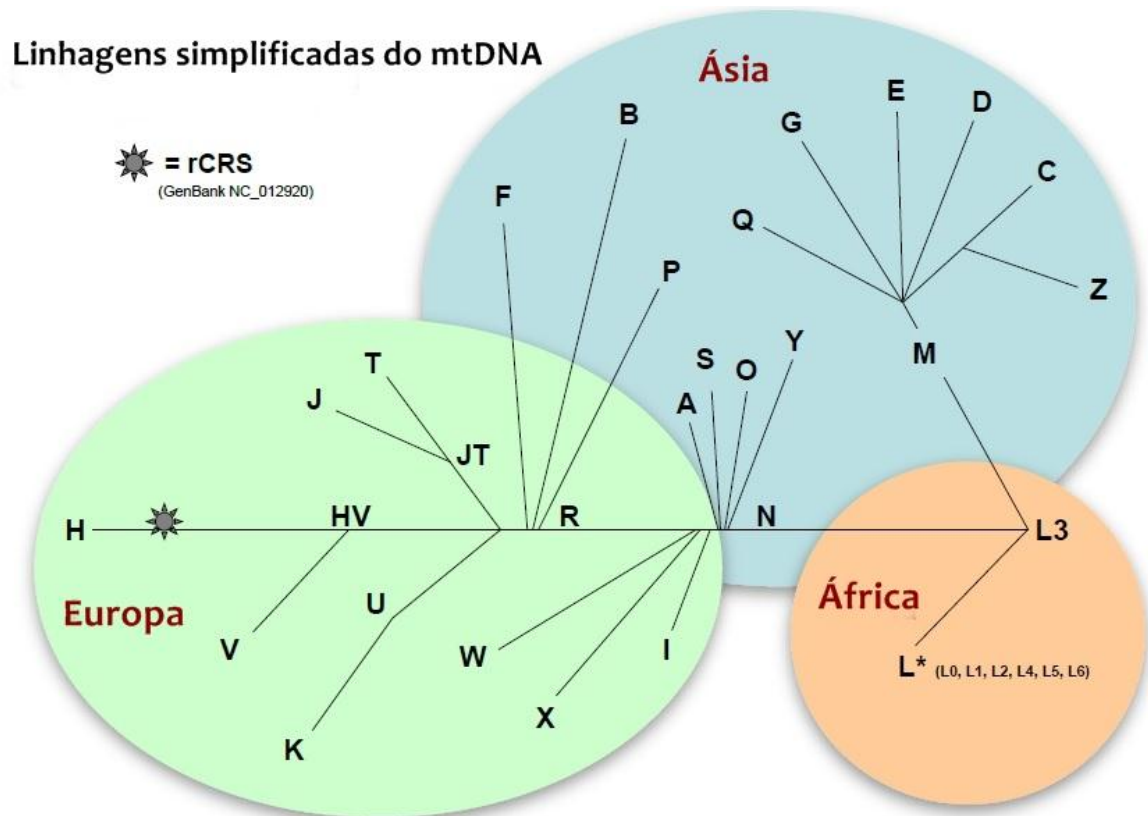


Figura 3 - Árvore simplificada do DNA mitocondrial (mtDNA).

Fonte: modificado de: MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database. <http://www.mitomap.org>, 2013.

1.5.2 Cromossomo Y

O cromossomo Y quase em sua totalidade é composto por uma região não-recombinante (NRY). Esta característica, juntamente ao fato de ser de herança exclusivamente paterna, faz do cromossomo Y um ótimo marcador da história evolutiva populacional mediado pelos homens. Sendo assim, os haplótipos pertencentes ao cromossomo Y usualmente passam intactos de geração a geração, preservando registros

históricos (Jobling e Gill, 2004; Jobling e Tyler-Smith, 2003). Isto permitiu (e vem permitindo) verificar que populações diferentes frequentemente têm cromossomos Y com características diferentes, possibilitando um maior entendimento sobre as origens dos humanos modernos, bem como sobre sua distribuição geográfica (Jobling e Tyler-Smith, 1995; Figura 4).

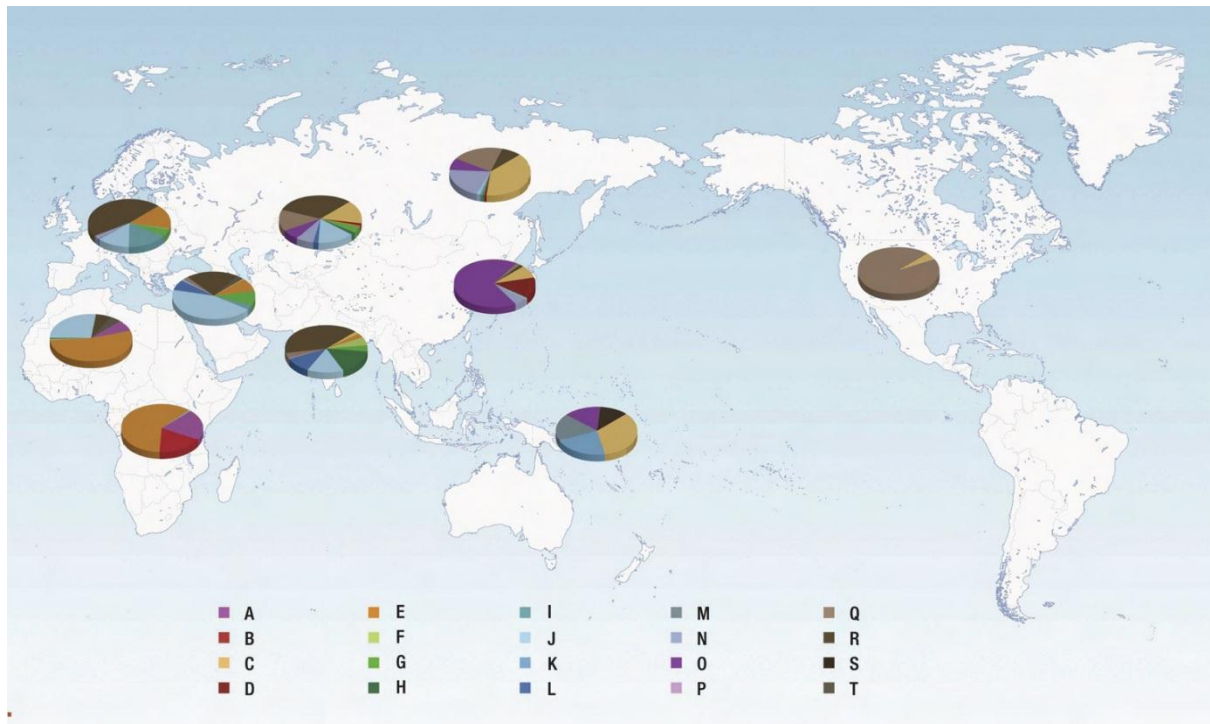


Figura 4 - Distribuição global dos haplogrupos do cromossomo Y.

Fonte: Karafet *et al.* (2008).

Os estudos com o cromossomo Y permitem a formação de uma árvore filogenética, obtida a partir de SNPs, polimorfismos de base única e bialélicos mais frequentes que os STRs e que apresentam uma taxa de mutação mais baixa que estes, tornando-os assim bons marcadores para uso em estudos evolutivos (Ridley, 2006). A árvore atual utiliza um sistema de nomenclatura hierárquica adotada em 2002 para padronizar as informações (*The Y Chromosome Consortium*, 2002), possuindo 311 haplogrupos determinados por aproximadamente 600 marcadores bialélicos no último trabalho publicado (Karafet *et al.*, 2008). Para atualizações posteriores ao trabalho de Karafet *et al.* 2008 é possível acessar o site da *International Society of Genetic Genealogy* (<http://www.isogg.org/tree/>) onde

atualizações anuais são feitas. Devido ao enfoque da presente tese em populações nativas americanas, faz-se importante salientar a seção da árvore do cromossomo Y que contém o haplogrupo Q (Figura 5). Muitos marcadores vêm sendo descobertos dentro do haplogrupo Q e isso é fundamental para um maior o entendimento da colonização do continente americano, bem como de outras dinâmicas populacionais relacionadas. Por exemplo, a implicação dos grandes impérios, como é o caso dos Incas, na América do Sul, deixou marcas no padrão de diversidade e distribuição do cromossomo Y nas populações andinas (Tarazona Santos et al., 2001), demonstrando a importância de fatores históricos e culturais na interpretação dos achados.

Q M242

- Q* -
- Q1 P36.2, L232/S432, L273.1, L274
- • Q1* -
- • Q1a F903/L472, F3773/L474, F2676/L528, MEH2
- • • Q1a* -
- • • Q1a1 F1096, F1215, F1251, F3243
- • • • Q1a1* -
- • • • Q1a1a F746/NWT01
- • • • • Q1a1a* -
- • • • • Q1a1a1 M120, M265/N14
- • • • • Q1a1b M25, M143
- • • • • Q1a1b* -
- • • • • Q1a1b1 L712
- • • • • • Q1a1b1* -
- • • • • • Q1a1b1a L713, L715, M365.3
- • • Q1a2 L56/S324, L57, CTS2656/L892, F2122/L942, M346
- • • • Q1a2* -
- • • • Q1a2a L53/S326, L55, L213, L331, L475, L476
- • • • • Q1a2a* -

- Q1a2a1 L54
- Q1a2a1* -
- Q1a2a1a CTS11969, CTS11970
- Q1a2a1a* -
- Q1a2a1a1 L341.2, M3
- Q1a2a1a1* -
- Q1a2a1a1a M19
- Q1a2a1a1b M194
- Q1a2a1a1c M199, P106, P292
- Q1a2a1a1d L663
- Q1a2a1a1e SA01
- Q1a2a1a1f L766
- Q1a2a1a2 L804, L805
- Q1a2a1b CTS1780, CTS2730, Z780
- Q1a2a1b* -
- Q1a2a1b1 L191
- Q1a2a1b2 L569, L570, L571
- Q1a2a1c L330, L334
- Q1a2a1c* -
- Q1a2a1c1 L329, L332, L333
- Q1a2b L940
- Q1a2b* -
- Q1a2b1 L527, L529.1, L639
- Q1a2b2 L933, L938, L941
- Q1a2b2* -
- Q1a2b2a L939
- Q1a2c M323
- Q1b L275, L314, L606, F711/L612
- Q1b* -
- Q1b1 M378/Page100, L214/S289, L215/Page82/S325

•••• Q1b1* -
•••• Q1b1a L245
••••• Q1b1a* -
••••• Q1b1a1 L272.1

Figura 5 - Árvore atual do haplogrupo Q do cromossomo Y.

Fonte: International Society of Genetic Genealogy (2014) Y-DNA Haplogroup Tree 2014, Version: 9.22, Date: 13 February 2014, <http://www.isogg.org/tree/> 20 February 2014.

1.6 Metabolismo

A busca por sinais da ação da seleção natural em genes de uma maneira geral vêm aumentando enormemente nos últimos anos. Dentre esses, genes ligados ao metabolismo têm sido bastante investigados, visto sua importância para a sobrevivência e reprodução dos indivíduos (Laland, 1994; Voight et al., 2006; Wang et al., 2006; Han et al., 2007; Tishkoff et al., 2007; López Herráez et al., 2009).

Simplificadamente, pode-se dizer que o metabolismo é dividido em metabolismo energético e metabolismo de nutrientes. O metabolismo energético ocorre basicamente nas mitocôndrias e é regulado por genes localizados no mtDNA. Deste modo, esta organela é responsável basicamente pela produção de ATP ou pela geração de calor diretamente. Porém, o balanço entre essas duas funções, determinado pela eficiência na ligação do gradiente eletroquímico da membrana interna da mitocôndria para gerar ATP através da ATP sintetase (Mishmar et al., 2003), pode variar dependendo da localização geográfica das populações. Ou seja, em grupos que habitam regiões mais frias a geração de calor é preferencial a de ATP, esta sendo uma situação inversa à vista em populações de regiões mais quentes (Balloux et al., 2009).

Já o metabolismo de nutrientes é controlado por genes localizados nos cromossomos autossômicos. Neste caso também variações ao longo das populações humanas vem sendo detectadas. Até o momento, variantes em mais de 100 genes envolvidos na metabolização específica de certos nutrientes foram correlacionados a distintos grupos geográficos e ou populações, o que sugere algum papel da seleção natural

nas distribuições destes alelos (Laland et al., 2010). Um exemplo onde forte sinal da ação da seleção positiva é observado envolve o gene LCT relacionado ao metabolismo da lactose. Varreduras adaptativas associadas com variantes do gene da lactase (LCT) estariam associadas à domesticação de animais e a utilização do leite e derivados como alimento na idade adulta em distintas populações humanas (Bersaglieri et al., 2004; Voight et al., 2006; Tishkoff et al., 2007). Esta ação de seleção positiva resultou numa frequência elevada de alelos que conferem resistência a lactose em adultos. Outro exemplo envolve o número de CNVs do gene da amilase. Um maior número de cópias foi encontrado em populações onde o consumo de amido é maior (Perry et al., 2007; Novembre et al., 2007). Neste caso, a varredura adaptativa estaria relacionada a uma pressão seletiva oriunda da domesticação de plantas, ou seja, numa dieta baseada em cereais.

Vale destacar que mudanças nas frequências alélicas de genes ligados ao metabolismo também têm sido correlacionadas com outros fatores, além da dieta. Por exemplo, a temperatura tem sido citada como fator de pressão seletiva, tanto para genes ligados ao metabolismo de nutrientes quanto para genes ligados ao metabolismo energético (Hancock et al., 2008, 2010). Outro exemplo importante de ser citado é o de genes ligados ao metabolismo de xenobióticos. Tais genes vêm sendo bastante estudados principalmente pela sua importância na farmacogenética. Dentre esses genes, o NAT2 se destaca por seu grande papel no metabolismo de xenobióticos. Tendo sido correlacionado em seus estudos iniciais com a droga isoniazida (utilizada no tratamento contra a tuberculose). Desde então ele já foi correlacionado com a metabolização de diversas outras drogas, incluindo algumas utilizadas no tratamento de AIDS em pacientes sofrendo de infecções secundárias (Grimwade and Gilks, 2001). Além disso, o NAT2 é responsável por inúmeros compostos xenobióticos encontrados na dieta. Substâncias essas que são transformadas em intermediários carcinogênicos que por fim podem ser capazes de induzir mutações no DNA (Hein et al., 2000, 2002). Tais interações entre o NAT2 e os xenobióticos a serem metabolizados por ele são alteradas tanto pelos diferentes fenótipos de metabolização (rápido, intermediário e lento) como pela grande variabilidade inter e intraétnica existente nos SNPs determinantes desses fenótipos. Sendo assim estudos populacionais/evolutivos vêm buscando verificar como essa variabilidade interfere na

metabolização e quais forças estariam atuando na presença/prevalência de determinado fenótipo em cada população.

1.7 Linguística

A linguagem é um aspecto cultural de suma importância para o *Homo sapiens*. Inclusive a diversidade e quantidade de línguas existentes atualmente refletem a diversidade cultural apresentada pelo ser humano ao redor do planeta. Estima-se que existam 7.105 línguas vivas (Lewis et al. 2013; Tabela 1). A linguagem, no aspecto relacionado às relações interpessoais serve para sinalizar status e para resolver conflitos, promovendo a colaboração e compartilhamento de recursos do meio ambiente (Lock; 2001); já no âmbito interno de cada indivíduo, serve para gerar a capacidade de abstração, dentre outros aspectos da consciência. Cabe aqui salientar que a fala humana necessita da anatomia específica para a produção dos sons, bem como um cérebro capaz de reordenar livremente um conjunto finito de atividades motoras para formar um número potencialmente infinito de palavras e sentenças (Lieberman, 2007).

Tabela 1 - Distribuição das línguas mundiais por área de origem.

Área	Línguas vivas		Número de falantes	
	Contagem	Porcentagem	Total	Porcentagem
África	2.146	30,2	789.138.977	12,7
Américas	1.060	14,9	51.109.910	0,8
Ásia	2.304	32,4	3.742.996.641	60,0
Europa	284	4,0	1.646.624.761	26,4
Pacífico	1.311	18,5	6.551.278	0,1
Totais	7.105	100,0	6.236.421.567	100,0

Fonte: modificado de Lewis *et al.* (2013).

A linguagem pode ser definida de uma maneira geral como “o conjunto das palavras ou expressões, bem como as respectivas regras gramaticais, utilizadas por um povo”

(Salzano, 2012). Analisando mais profundamente, a linguagem apresenta um aspecto mais externo, cuja definição específica seria: “Sistema cultural específico, constituído por sinais ou signos que servem para a comunicação entre os indivíduos, mediada pelos órgãos do sentido ocorrer” (Hauser et al. 2002). Um aspecto mais interno, subjacente à linguagem em si, chamado de linguagem interna, é definido como um “componente cerebral” responsável por coordenar esses processos, ou ainda “Componente interno da mente/cérebro que relaciona forma e significado, sua caracterização e outros atributos” (Hauser et al. 2002). Cabe aqui salientar ainda que a linguagem em seres humanos apresenta uma característica única: a recursão. A recursão “gera um conjunto infinito de expressões a partir de um número limitado de elementos, utilizando regras sintáticas que envolvem a disposição das palavras na frase e das frases no discurso por meio de uma relação lógica” (Salzano, 2012).

Por fim, pode-se dizer que a linguagem tem sua estrutura formada a partir da interação entre três sistemas adaptativos: aprendizagem, cultura e evolução. 1) Linguagem é adquirida por meio de mecanismos de aprendizagem. 2) Linguagem é transmitida a uma ou mais populações ao longo do tempo, levando a universais-linguísticos (traços semelhantes entre várias línguas tornando-as próximas em um ou mais aspectos). 3) Relação entre aprendizagem e universais-linguístico afetará o valor adaptativo biológico dos indivíduos falantes de determinada língua. Esses três passos fecham a cadeira de interações entre os três sistemas (Kirby, Dowman e Griffiths, 2007).

Assim, enquanto a genética faz uso de marcadores genéticos, tais como aqueles presentes no cromossomo Y e no mtDNA, para fazer inferências sobre o passado, a linguística faz uso das línguas faladas hoje em dia, ou mesmo que tenham desaparecido mas que apresentam registro escrito, para fazer inferências a cerca do passado. Essas inferências, além de serem feitas a respeito da pré-história das línguas em si, também podem ser feitas a respeito da cultura, hábitos de vida, adaptações ecológicas, localizações e relações com outros grupos (Moore e Storto, 2002).

Ao avaliar a distribuição de agrupamentos linguísticos também é considerada a diversidade. Essa diversidade estaria correlacionada com a antiguidade, estando a profundidade temporal diretamente relacionada à proximidade entre as línguas

consideradas. Assim, identificam-se desde dialetos de uma mesma língua, com uma profundidade temporal relativamente superficial, até línguas do mesmo tronco mas pertencentes a família diferentes, com uma profundidade temporal maior.

As inferências sobre as conexões lingüísticas podem ser feitas através do conhecimento da protolíngua/protocultura, uma vez que ao reconstruir uma protolíngua, através do método comparativo, tem-se paralelamente a reconstituição do inventário da cultura daqueles falantes. Além destes, o chamado “empréstimo” é um importante elemento a ser considerado em reconstruções lingüísticas. Quando encontram-se palavras parecidas entre duas línguas, isso pode indicar tanto a existência de um ancestral comum (cognatas), ou “empréstimo”, indicando neste último caso contato entre a língua doadora e a língua receptora (Moore e Storto, 2002).

Além dos métodos de inferência tradicionais mostrados acima, existem outros considerados menos ortodoxos. Tais métodos foram empregados por linguistas como Morris Swadesh (glotocronologia) e Joseph Greenberg (comparação multilateral), apenas para citar dois dos métodos mais utilizados. A glotocronologia parte do princípio que a parte básica do vocabulário das línguas (palavras dificilmente emprestadas de outras línguas, tais como partes do corpo, termos de parentesco e elementos da natureza) é estável, mantendo-se em um taxa de mudança fixa dentro de uma determinada faixa de tempo (Swadesh, 1951). Já o método da comparação multilateral faz uso da identificação de semelhanças entre um pequeno número de palavras em um grande número de línguas para produzir uma classificação hipotética e hierárquica (Greenberg, 1987). Como já visto no item 1.2 da introdução da presente Tese, Greenberg utilizou seu modelo lingüístico para sustentar a idéia de que a América teria sido povoada por três ondas migratórias distintas.

Deste modo a linguística se utiliza de vários métodos para inferir correlação entre as línguas. Mas visto que a linguagem é um aspecto tão importante na nossa espécie, métodos de análise que buscam correlacionar a variação lingüística com a variação biológica também foram criados. Cabe lembrar que tais estudos só são possíveis devido ao fato de as línguas, assim como os genes, apresentarem variação herdável, estando sujeitas também a mecanismos de manutenção randômicos e direcionais (Richerson e Boyd, 2005; Real e Griffiths, 2010). Mas diferentemente dos genes, as línguas, assim como outros

“produtos” culturais, são transmitidas horizontalmente e possuem menos restrições evolutivas. Assim, em princípio, evoluem mais rapidamente (Perreault, 2012).

Muitos desses estudos vêm sendo úteis para esclarecer aspectos tanto demográficos quanto culturais de populações que possuem uma grande riqueza linguística como é o caso das populações nativas americanas. Tais estudos vêm sendo feitos para esclarecer os mais diversos ângulos como a dinâmica do surgimento e dispersão de família linguísticas (Callegari-Jacques et al., 2011), estruturação dentro de grupos linguísticos (Fagundes et al., 2002), e a validação de determinadas filogenias linguísticas a partir da variação genética (Hunley e Long, 2005). Para exemplificar, Salzano et al. (2005) utilizaram dados genéticos para verificar qual das classificações linguísticas – dentre as de Loukotka (1968), Greenberg (1987) e Rodrigues (1986) – reproduziria melhor as conexões populacionais, considerando dados genéticos. Os autores chegaram a conclusão de que a classificação de Rodrigues seria a mais adequada. Cabe salientar que as línguas faladas pelos nativos americanos apresentam uma grande variedade e complexidade, sendo controversas suas conexões (Tabela 2).

Tabela 2 - Línguas indígenas mais faladas na América do Sul.

Língua	Família linguística	Número de falantes	Falada em
Quechua	Quechuan	8,5 milhões	Peru, Bolívia, Argentina, Equador, Colômbia
Guarani	Tupi-Guarani	4,8 milhões	Paraguai
Aymara	Aymaran	2,2 milhões	Bolívia
Wayuu	Arawakan	305.000	Colômbia, Venezuela
Kuna	Chibchan	58.500	Panamá, Colômbia
Embera	Choco	50.000	Panamá, Colômbia
Shuar	Jivaroan	46.700	Equador
Asháninka	Arawakan	23.000 a 28.500	Peru
Ticuna	Unclassified	25.000	Brasil

Fonte: modificada de About World Languages:

<http://aboutworldlanguages.com/indigenous-languages-of-south-america>.

As línguas, desse modo, apresentam uma grande variabilidade, e alguns fatores vêm sendo identificados como sendo responsáveis por influenciar a natureza e variabilidade dessas, em especial aqueles de natureza cultural, tais como a política e economia (Curri e Mace; 2009). Por exemplo, para a língua inglesa, a meia-vida de um verbo irregular seria uma função da raiz quadrada da sua frequência de uso (Lieberman et al., 2007).

1.8 Comportamento

O comportamento é uma característica complexa que, nos seres vivos em geral, é determinado tanto por fatores ambientais quanto fatores genéticos. Em *Homo sapiens* acrescenta-se outro fator específico: a cultura.

A psicologia evolutiva busca verificar como os padrões comportamentais atuais poderiam ser explicados pela nossa história evolutiva. Comportamentos então passam a ser analisados não em cada indivíduo isoladamente, mas populacionalmente. Se, por exemplo, um padrão de comportamento é visto presente em diferentes culturas, poderia-se assumir que estaria ocorrendo uma forte pressão seletiva favorecendo o desenvolvimento desse comportamento e por consequência a seleção de variantes genéticas responsáveis pelo mesmo. É fato que fazer essa correlação entre o comportamento observado e sua explicação evolutiva não é uma tarefa trivial e tais constatações devem ser feitas com muita cautela devido às implicações éticas que isso pode ter (*Nuffield Council on Bioethics*, 2002).

Não obstante, há uma quantidade enorme de evidências científicas que o comportamento também tem uma base biológica/molecular. Tais estudos vêm buscando elucidar as principais vias metabólicas e os genes envolvidos no desenvolvimento de diferentes características comportamentais. A grande maioria desses estudos tem focando nas variações genéticas relacionadas aos receptores dos neurotransmissores (vasopressina, dopamina e serotonina, entre outros), visando elucidar a interação entre estes e o papel que desenvolvem nos comportamentos humanos (Skuse and Gallagher, 2011).

O sistema neurotransmissor serotoninérgico vem sendo alvo de muitas investigações. Além dos estudos de associação habituais, vem sendo foco de estudos evolutivos, tendo alguns deles mostrado uma suposta correlação entre variantes alélicas e traços culturais. Primeiramente, faz-se necessário caracterizar a serotonina. A sinalização serotoninérgica é a principal responsável por modular o comportamento emocional, cognição, processamento sensorial e atividade motora. Além disso, a serotonina acaba atuando em vários outros sistemas neurotransmissores. Tem ainda papel importante no desenvolvimento do encéfalo, pois atua também como fator de crescimento e regulador do desenvolvimento neuronal (Whitaker-Azmitia, 2001).

Ela é formada a partir da hidroxilação e da posterior descarboxilação do aminoácido triptofano (Walther et al., 2003). A manutenção dos níveis adequados desse neurotransmissor é fundamental para o equilíbrio de todo o sistema. Para que seja feita a remoção da serotonina da fenda sináptica a proteína transportadora de serotonina (5-HTT) faz a sua recaptação (Popova, 2008). A proteína transmembrana 5-HTT recapta a serotonina da fenda sináptica controlando assim os níveis desta na fenda sináptica (Ramamoorthy et al., 1993; Blakely et al., 1994; Ravna e Edvardsen, 2001; Lesch, 2001; Lesch et al., 2002). Devido ao fato de exercer esse papel tão importante, 5-HTT é o alvo principal de drogas antidepressivas (Lesch et al., 1995).

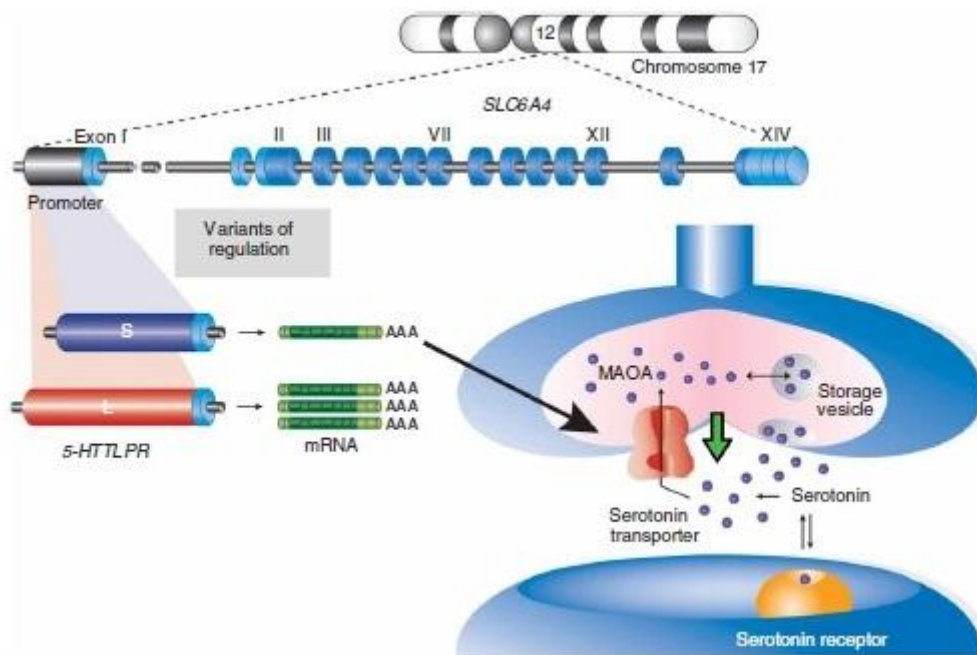


Figura 6: Função da variação alélica do transportador de serotonina (5-HTT) em desordens de personalidade relacionadas a ansiedade, depressão e outras desordens de regulação da emoção. A variante curta (S) do 5-HTTLPR (roxo) do gene do 5-HTT (*SLC6A4*) produz significativamente menos mRNA de 5-HTT e proteína, como indicado pela flecha verde, do que a variante longa (L) (vermelho), levando a concentrações mais altas de serotonina na fenda sináptica. A variante curta está associada com traços de personalidade relacionados a ansiedade, que são fatores de risco para desordens do espectro afetivo. MAOA, monoamina oxidase A; SSRI, inibidor de reuptake de serotonina seletivo (selective serotonin reuptake inhibitor).

Fonte: Modificado de Canli e Lesch (2007).

O gene *5-HTT* tem ~38Kb e está localizado no cromossomo 17q11.1-q12 (Ramamoorthy et al., 1993). Ele possui diversos polimorfismos conhecidos, mas dentre esses cabe salientar um polimorfismo bialélico localizado na região promotora do gene do transportador de serotonina: 5-HTTLPR (serotonin transporter gene-linked polymorphic region; Collier et al., 1996; Figura 6). Ele consiste numa inserção/deleção de 44pb que produz um alelo longo (L) e um alelo curto (S), respectivamente. Segundo estudos funcionais o alelo S reduz a eficácia transcricional da região promotora, resultando em expressão gênica e disponibilidade de produto protéico diminuídos. Indivíduos portadores

do alelo S teriam uma transcrição diminuída de 5-HTT, e em consequência, teriam uma recaptação de serotonina diminuída e baixa afinidade por diversos ligantes em comparação com indivíduos homozigotos LL (Scheffel et al., 1992; Preuss et al., 2000). Esse polimorfismo estaria então ligado a uma série de condições clínicas, como, por exemplo, transtornos de humor, agressividade, impulsividade e abuso de substâncias (Kosek et al., 2009). Por isso, o 5-HTTLPR é hoje um dos polimorfismos mais investigados e estudados em psiquiatria (Antypa e Van der Does, 2010).

1.9 Modos de subsistência

Dentre os aspectos culturais mais importantes para o *Homo sapiens* se encontra o modo de subsistência. Atualmente existem modos de subsistência diversos observados nas populações ao redor do planeta. O que se observa é um gradiente de modos de subsistência indo desde o modo caçador-coletor até o agriculturalista-industrial, passando por vários estágios intermediários. Mas para fins didáticos e analíticos as populações normalmente são categorizadas considerando seu modo de subsistência mais tradicional e preponderante. Tais categorizações serão utilizadas na presente Tese e esclarecidas abaixo.

1.9.1 Caça-coleta

Nos primórdios da história de nossa espécie a caça e coleta era basicamente o único modo de subsistência. Considerando-se todo o período de existência da espécie *Homo sapiens*, a caça e coleta foi um modo de subsistência bem sucedido, já que representa cerca de 90% dessa história (Lee and Richard, 2005). Não obstante todas as mudanças ocorridas a partir da adoção de práticas agriculturalistas e de pastoreio (decorrentes da domesticação de plantas e animais selvagens, respectivamente) que levaram ao sedentarismo e o surgimento das civilizações, existem populações que ainda hoje mantêm o hábito caçador-coletor.

Muitas vezes as populações caçadoras-coletoras são chamadas também de forrageiras pois segundo alguns pesquisadores a coleta seria uma fonte alimento muito

mais importante do que a caça para a maioria dessas populações (Lee and Daly, 1999). Ainda assim, caçador-coletor é uma denominação utilizada para muitos povos autóctones e tem como definição o que segue: “uma sociedade caçadora-coletora ou forrageira é uma sociedade nômade na qual a maior parte ou todo o alimento é obtido de plantas e animais silvestres, ao contrário das sociedades agriculturalistas, que contam principalmente com espécies domesticadas” (Marlowe, 2005). Além do que fica evidente na definição utilizada para caracterizar essas populações, essas exibem outras características marcantes: “vivem em grupos relativamente pequenos, sem autoridade centralizada, exércitos permanentes ou sistemas burocráticos” (Lee and Daly, 1999). Além disso, a caça e a coleta é dividida entre homens e mulheres. Os homens são normalmente responsáveis pela caça e as mulheres pela coleta. Ambos partem de um “campo-base” e depois retornam para que seja feita a divisão dos alimentos obtidos entre todos do grupo. De uma forma geral esses grupos tendem a manter-se pequenos para evitar um esgotamento das fontes de alimento. Porém, flutuações populacionais podem ocorrer, tanto com um aumento no tamanho do grupo em períodos de abundância como uma diminuição devido a períodos de escassez de alimentos ou também por cisões ocorridas devidos a conflitos internos (Moran, 2010).

Hoje em dia poucas sociedades mantêm o hábito de vida predominantemente caçador-coletor, em grande parte devido à expansão do território ocupado por sociedades agriculturalistas. Mas cabe aqui lembrar que ambos os hábitos de vida são estratégias adaptativas. Algumas populações já fizeram a “travessia” de um hábito para o outro em ambos os sentidos, dependendo do estresse alimentar provocado pelo ambiente nessas populações (Lee and Daly, 1999).

1.9.2 Agriculturalismo

O agriculturalismo é, basicamente, o oposto do que foi falado acima para a caça e coleta. O agriculturalismo surge quando o *Homo sapiens* começa a domesticar plantas e animais. Isso ocorreu há cerca de 6.000-12.000 anos atrás, de maneira independente em vários continentes. Esse processo teve importância fundamental na história evolutiva de

nossa espécie, bem como de inúmeras outras ao redor do planeta. O surgimento da agricultura no Neolítico fez com que a população do *Homo sapiens* passasse de ~10 milhões para ~7 bilhões em cerca de 10 mil anos (Driscoll et al., 2009).

Os prováveis locais de origem da agricultura, foram e vêm sendo determinados através de dados oriundos de diversas fontes: indicadores arqueológicos relacionados à dieta e à saúde dos indivíduos; fósseis individuais por meio de datações isotópicas ou de outra natureza, marcas nos esqueletos fósseis ou não, avaliação do ambiente comunal (resíduos de alimentos, utensílios de cozinha) ou extracomunal (localização e/ou tamanho do sítio, presença de áreas de processamento de carcaças, vestígios de métodos de irrigação) dentre outros (Pearsall, 2009).

Como visto acima, o surgimento da agricultura permitiu um crescimento vertiginoso da população humana. Esse crescimento veio associado de migrações para diferentes regiões do planeta. Nessas migrações o *Homo sapiens* foi levando consigo plantas e animais domesticados para regiões distantes de suas origens silvestres, bem como a tecnologia utilizada no manejo dessas espécies. Toda essa movimentação teve um impacto profundo tanto nas características culturais como na dinâmica dos alelos nas populações envolvidas (de *Homo sapiens* e das espécies domesticadas).

Muitos estudos vêm buscando esclarecer esses padrões de migração e domesticação envolvendo diferentes espécies em regiões específicas do mundo. Tomando como foco o continente Americano, constatou-se que a domesticação de plantas nas Américas ocorreu em época similar às ocorridas em outras regiões do mundo, com eventos considerados, a princípio, independentes nas Américas do Norte, Central e do Sul (Iriarte, 2009).

1.9.2.1 Agriculuralismo pré-industrial

Como visto acima, o surgimento da agricultura está associado a um aumento populacional grande e migrações decorrentes desse novo modo de subsistência. O que se sabe também, e que a agricultura surgiu em vários pontos do planeta independentemente e quase simultaneamente. Isso foi caracterizado por uma à difusão do uso de ferramentas

complexas partindo de uns poucos centros de inovação cultural (Childe, 1951). Mas isso não impediu que o cultivo intensivo fosse praticado, muitas vezes, apenas com instrumentos rudimentares (Netting, 1968), o que enfatiza a importância de interpretar as práticas agrícolas como associadas às condições ecológicas, demográficas e culturais específicas que o grupo se encontra (Carneiro, 1957; Conklin, 1957; Moran, 1993; Sanchez e Buol, 1975).

A densidade populacional tem um papel importante nessa dinâmica, já que afeta diretamente os recursos existentes (Boserup, 1965; Clarke, 1966). O tipo de cultivo empregado inicialmente seria itinerante e extensivo, vindo a se tornar intensivo apenas quando houvesse um aumento da pressão demográfica. Mas é bom lembrar que esse não seria o único motivo que leva a transição do sistema extensivo para o intensivo. Prestígio, dominação política e oportunidade econômica seriam outros motivos associados a ocorrência dessa transição (Bronson, 1972, 1975; Moerman, 1968; Geertz, 1963; Rawski, 1972).

1.9.2.2 Agriculturalismo moderno

Alguns estudos então mostraram que para os agriculturalistas modernos o controle sobre recursos do ambiente pode ser o resultado de opções racionais e não necessariamente de padrões culturalmente construídos (Bennett, 1969, 1976). De qualquer modo, o estabelecimento de uma eficiente agricultura moderna e mecanizada, levou a sedentarização e está por trás do aumento do número de habitantes de nosso planeta, ao espantoso número de mais de 7 bilhões de pessoas. Civilizações não teriam sido erguidas sem o lastro de eficientes sistemas agrícolas.

1.10 Populações nativas estudadas na presente Tese

Conhecer o número exato de indivíduos de cada população nativa é um tarefa árdua. Visto que suas condições são muito diversas. Na América do Sul, por exemplo, elas vão desde populações tribais isoladas na floresta amazônica até etnias que abrangem

vários países, como aquelas que habitam os Andes. Se tomarmos como exemplo o caso específico do Brasil, dados do censo (IBGE, 2000) mostram um contingente de 734.127 indígenas no Brasil, distribuídos em 299 territórios demarcados e 207 ainda não demarcados. Já dados mais recentes mostram que seriam cerca de 460 mil indígenas vivendo em aldeias e reservas, enquanto que outros 100-190 mil indivíduos viveriam em ambientes urbanos e rurais, em terras reconhecidas como não indígenas (FUNAI, 2006). A tabela 3 mostra o contingente observado no último censo feito em cada uma das tribos abordadas neste estudo.

Tabela 3 - População atual de cada uma das tribos abordadas nesta Tese.

Tribo	População atual	Fonte
Apalaí	454	Siasi/Sesai (2012)
Arara	271	Funasa (2006)
Araweté	339	Funasa (2006)
Aymara	2-3.000.000	Countries and their cultures, http://www.everyculture.com/
Cinta-Larga	1.440	Funasa (2006)
Gavião	523	Kanindé (2004)
Gorotire	3.500	Countries and their cultures, http://www.everyculture.com/
Guarani	177.059	CTI/Grünberg (2008); INE/Bolivia (2001); Funasa/Funai (2008); CTI/Grünberg (2008)
Jamamadi	884	Funasa (2006)
Kaingang	28.000	Funasa (2006)
Karitiana	320	Instituto Socioambiental – ISA, http://www.socioambiental.org/ , 2005
Kogi	4.000	Countries and their cultures, http://www.everyculture.com/
Kuben-Kran-Kegn	277	Salzano e Callegari-Jacques (1988) (1952)

Tabela 3 (cont.)

Tribo	Tribo	Tribo
Lengua	10.000	Countries and their cultures, http://www.everyculture.com/
Mekranoti	281	Salzano e Callegari-Jacques (1988) (1976)
Munduruku	10.065	Funasa (2002)
Parakanã	900	Fausto (2004)
Piapoco	3.640	Countries and their cultures, http://www.everyculture.com/
Quechua	8,5-11.000.000*	Countries and their cultures, http://www.everyculture.com/
Suruí	264	Funasa (2006)
Tenharim	699	Funasa (2006)
Totonaco	207.876	Countries and their cultures, http://www.everyculture.com/
Uro	2.000	Conociendo Puno (1998)
Wai-wai	2.914	Zea (2005)
Xavante	13.303	Funasa (2007)
Xikrin	1.343	Funasa (2006)
Zoró	599	Funai Ji-Paraná (2008)
Esquimós siberianos	1.000	Torrioni <i>et al.</i> (1993)
Altaian	59.130	Countries and their cultures, http://www.everyculture.com/
Buriat	421.600	Countries and their cultures, http://www.everyculture.com/
Kalmyk	173.996	Lewis et al. (2013)

*número de falantes total de Quechua. Muitos desses indivíduos não são mais considerados indígenas. Difícil estabelecer o número exato daqueles considerados indígenas e daquelas não mais considerados como sendo.

1.10.1 Ameríndios

Nos itens abaixo mais informações sobre as populações nativas americanas investigadas na presente Tese serão apresentados. As descrições, no entanto, dizem respeito somente as populações que tiveram amostras genotipadas e/ou sequenciadas para que dados genéticos originais fossem obtidos. Vale lembrar que o objetivo do presente trabalho não é discorrer em detalhes sobre as tribos aqui investigadas. Por conta disso os dados apresentados foram compilados, em sua maioria, de duas fontes gerais com dados de livre acesso: ISA – Instituto Sócio-Ambiental (<http://www.socioambiental.org/>) e *Countries and Their Cultures* (<http://www.everyculture.com/>). Sendo assim, deve-se levar em conta que a complexidade histórica, antropológica e cultural de cada uma delas é muito mais rica do que relatado na presente Tese. Para aprofundar conhecimentos sobre estes aspectos ver, por exemplo, Carneiro da Cunha (1998), Coimbra-Jr et al. (2002), e Villas-Bôas e Villas-Bôas (2012).

No caso envolvendo voluntários brasileiros que participaram desta pesquisa, consentimento informado oral, individual e de líderes tribais, foram obtidos antes do acesso aos mesmos, uma vez que eles eram analfabetos. As equipes de pesquisadores, sob a coordenação do prof. Francisco Mauro Salzano (UFRGS), contaram com apoio logístico da FUNAI, sendo que todo o procedimento foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki. O Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) aprovou o consentimento oral, bem como a utilização dessas amostras em estudos antropológicos e evolutivos em nível do DNA (parecer no. 123/98). Para as demais amostras pareceres de ética de instituições locais foram obtidos, de acordo com informação dos colaboradores (Eduardo Tarazona-Santos, Jean-Michel Dugoujon, Stephane Mazières, José Raul Sandoval Sandoval, Alberto Salazar Granara, Victor Acuña-Alonzo, e Michael H. Crawford): Universidad Nacional Autónoma de México, México; Université Paul Sabatier, Toulouse, França; Universidad San Martín de Porres, Peru; Universidad Mayor de San Andrés, Bolívia; The University of Kansas, EUA).

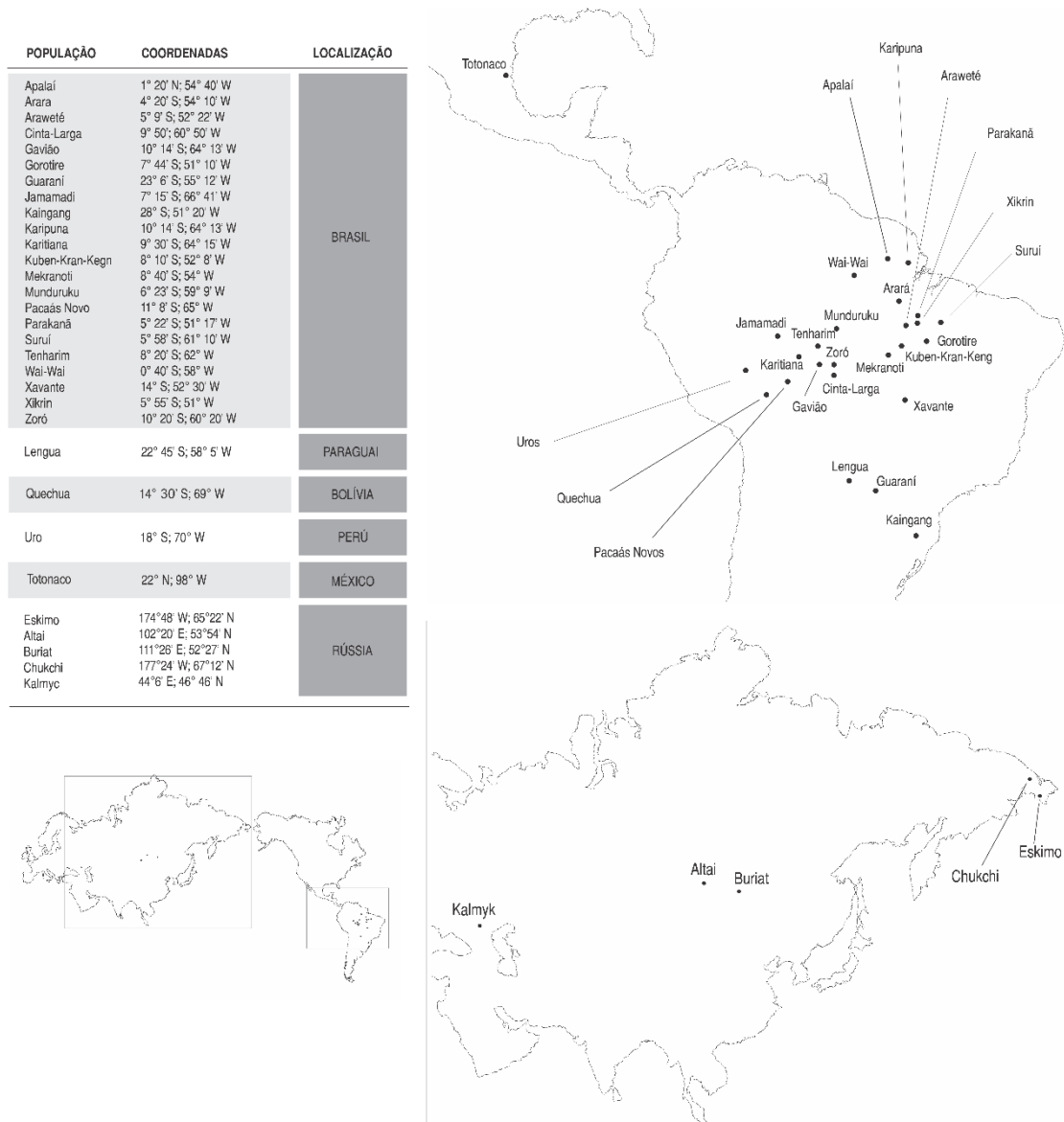


Figura 7: localização das populações amostradas na presente Tese.

1.10.1.1 Apalaí

Os Apalaí são povos de língua Caribe (Karib) que habitam a região de fronteira entre o Brasil (rio Paru de Leste, Pará), o Suriname (rios Tapanahoni e Paloemeu) e a Guiana Francesa (alto rio Maroni e seus afluentes Tampok e Marouini). Eles mantêm há pelo menos cem anos relações estreitas de convivência com os Wayana, coabitando as mesmas aldeias e casando-se entre si. Devido a esse fato, é muito comum encontrar referências a

essa população como um único grupo. Mesmo que trajetórias históricas e traços culturais distintos ainda sustentem uma diferenciação entre ambas etnias (ISA – Instituto Socio-Ambiental; <http://www.socioambiental.org/>). No passado, a história dos Apalaí também podia se encontrar intimamente ligada a outros povos do Tumucumaque, visto que o território que ocupavam era bem mais vasto do que o ocupado hoje em dia.

Há relatos de longos períodos de guerra tanto contra os Wayãpi quanto contra os Wayana. Sendo que com os últimos um processo de fusão veio a ocorrer, como já mencionado. Tal fusão teria ocorrido porque eles teriam se aliado para enfrentar um inimigo em comum.

Os contatos com populações não-indígenas começaram no século XIX mas se intensificaram no século XX. Os Apalaí passaram então a participar tanto como extratores como provedores de produtos vegetais, peles de animais e ouro para não-indígenas. Posteriormente o contato se deu mais com missionários e atualmente o contato principal se dá com órgãos brasileiros relacionados aos indígenas (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

1.10.1.2 Arara

Os Arara falam a linguagem Arara, pertencente ao grupo Caribe (Lewis et al., 2013). Estes ameríndios possuem muitos registros de conflitos com outras tribos e particularmente com não-índios (colonizadores e madeireiros) que invadiram seu território (Pará, Brasil). Esses registros mostram muito a questão da obtenção de troféus que eram capturados dos corpos de seus inimigos: cabeças para flautas, dentes para colares e escalpos (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

Os contatos ocorridos quando da invasão de seus territórios, especialmente durante a construção da rodovia Transamazônica, vieram por reduzir seu tamanho populacional drasticamente, seguidos por sucessivos eventos de fissão e fusão (Ribeiro-dos-Santos et al., 2001). Nesses eventos de fissão ocorreram casos como o dos Arara do Iri onde relatos orais indicam que os 43 indivíduos que constituem uma vila hoje em dia

são descendentes de um único casal que foi expulso de uma vila Arara maior (Ribeiro-dos-Santos et al., 2001).

Apesar da marcante belicosidade dos Arara, existe entre estes indivíduos uma disposição constante para a aproximação amistosa, e até solidária, com os ditos “homens brancos”, chegando a incorporação de estranhos ao mundo nativo (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.1.3 Araweté

Os Araweté são um povo Tupi (Lewis et al., 2013) de caçadores e agricultores da floresta (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>). Sua história é marcada por sucessivos deslocamentos, advindos principalmente de confrontos com outras tribos. Até 1950 os Araweté ocuparam as cabeceiras do Rio Bacajá, um grande tributário do médio Xingu, mas com a chegada dos Xikrin eles acabaram por se deslocar para os pequenos tributários do Xingu. Chegando lá eles lutaram e deslocaram os Asurini. No final dos anos 1960 têm-se registros de encontros esporádicos com “caçadores brancos”. A chegada dos Parakanã em 1975 forçou a tribo a fugir para as margens do Xingu (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>). Alguns anos após esse evento, a Funai os contatou e os conduziu para onde se encontram atualmente (Pará, Brasil).

Sua forma de casamento preferencial se dá entre “primos-cruzados” (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

1.10.1.4 Cinta-Larga

Os Cinta-Larga são um grupo Tupi (Lewis et al., 2013) que receberam essa denominação da população local não-índia devido ao fato de usarem grandes cinturões em volta do abdômen. Inicialmente houve uma certa confusão com outros grupos que habitavam a região próxima à fronteira entre Rondônia e Mato Grosso que também usavam algum tipo de cinto. Atualmente os territórios dos Cinta-Larga estão inseridos no

Parque Indígena Aripuanã, que possui uma área de 3,6 milhões de hectares (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>; ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

Uma estimativa feita em 1969 mostrava um número de 2.000 pessoas para sua população. Em 1981 essa estimativa apontava para menos de 500 pessoas. As causas para essa redução populacional seriam principalmente doenças epidêmicas, tais como: tuberculose, hepatite e malária (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

A poligamia rege a forma de organização familiar nos Cinta-Larga. O casamento ocorre preferencialmente entre um homem e a filha de sua irmã; sendo que ainda permanece comum o costume do menino iniciar a sua vida adulta recebendo uma das esposas de seu pai, que não é sua própria mãe, e com quem ele vai ter seu primeiro filho. “O círculo de troca de casamentos tende a ser limitado a dois subgrupos. As regras de cada subgrupo exogâmico são respeitadas, apesar de haverem alguns casamentos com os Suruí de Rondônia” (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

Os Cinta-Larga têm a caça como atividade central. A caça é então consumida em um complexo ritual, onde caça e guerra são representados, evidenciando muitos dos aspectos desse povo (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.1.5 Gavião

Os Gavião abordados neste estudo são conhecidos como Gavião Ikolen. Habitam áreas do Estado de Rondônia e falam Tupi (Lewis et al., 2013), diferentemente dos Gavião do Pará e do Maranhão, falantes da língua Ge.

Os primeiros relatos dos Gavião Ikolen os mostram habitando a bacia do rio Aripuanã, até serem atacados pelos Paiter e Cinta-Larga, além de terem sido hostilizados pelos fazendeiros por volta dos anos 1940. Nesse momento migram junto com os Zoró para sudoeste, em direção aos afluentes do rio Machado. Esta região já era habitada pelos Karo (também pertencentes ao grupo Tupi). Os Gavião de Rondônia hoje habitam a Terra

Indígena Igarapé Lourdes, que compartilham com os Karo (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

Casamentos já ocorriam no início do século XX, tanto com os Karo quanto com os Zoró, advindos do costume guerreiro de raptar e incorporar crianças e mulheres inimigas (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.1.6 Guarani

Os Guarani vivem ainda hoje em várias regiões do Brasil, Bolívia, Paraguai e Argentina. No Brasil, três parcialidades distintas são encontradas: Kaiowá, Mbya e Ñandeva. Essas parcialidades são semelhantes entre si, nos aspectos fundamentais de sua cultura e organizações sociopolíticas, porém, diferentes no modo de falar a língua Guarani, de praticar sua religião e distintos no que diz respeito às tecnologias que aplicam na relação com o meio ambiente. Cabe salientar que essas diferenças, apesar de aparentemente pequenas, cumprem o papel de marcadores étnicos, distinguindo comunidades políticas exclusivas (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

Os Guarani já foram um dos povos nativos mais influentes da América do Sul. Quando os espanhóis aqui chegaram pela primeira vez, alguns Guarani os ajudaram em suas guerras contra outros povos indígenas. Outros Guarani se juntaram aos missionários jesuítas, lembrando que a Companhia de Jesus era uma força política muito ponderosa na América Latina nos primeiros séculos do período colonial. Os Guarani também tiveram papel central na Guerra Guaranítica (1750 – 1756) e também na Guerra do Chaco (1932 – 1935; *Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

1.10.1.7 Jamamadi

Os Jamamadi são um grupo indígena bastante isolado que falam Arawá (Lewis et al., 2013). Eles fazem parte dos povos indígenas ainda pouco conhecidos da região dos rios Juruá e Purus (Amazonas, Brasil) que sobreviveram aos dois ciclos da borracha, em meados do século XIX. Nos anos 1960, eles estiveram à beira da extinção, mas conseguiram se

recuperar a partir daquela época, tanto em termos demográficos quanto culturais (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.1.8 Kaingang

Os Ge habitavam a região do Planalto Meridional antes da ocupação européia. Eram divididos em grupos, chamados de parcialidades, denominados Guaianás, Coroados, Pinarés, Ibijaras, Caaguas, Gualachos e Botocudos. Viviam em aldeias de 5 a 6 cabanas, com 20 a 25 famílias (Flores, 1996). Estes indígenas foram dizimados tanto diretamente pelos europeus, na ação dos bandeirantes e bugreiros durante os séculos XVII e XVIII, como indiretamente, pelas epidemias trazidas por estes e pelos africanos. Em meados do século XIX, os primeiros chefes políticos tradicionais aceitaram aliar-se aos “conquistadores brancos” transformando-se em capitães, que foram fundamentais no processo de expropriação e acirramento de conflitos e potencializando o faccionalismo característico dos grupos Ge (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>). Os sobreviventes não-Guarani do sul do Brasil foram reunidos em reservas por Telêmaco Morocines Borba, em 1882, sob o nome de Kaingang, agrupando todos aqueles que lingüística e culturalmente formavam o ramo meridional da Família Ge (Becker, 1995; Flores, 2003).

Os Kaingang habitavam (e ainda habitam) preferencialmente as matas situadas nos lugares mais altos do Planalto Rio-Grandense, em meio aos pinheirais de araucárias (Becker, 1995; Becker e Laroque, 1999).

Sua organização é, em regra geral, monogâmica. Vivem em pequenos grupos, formados por famílias entrelaçadas, e parentes chegados. Apresentam divisão de trabalho por sexo e uma estrutura social a partir das famílias, que mantém certa estabilidade (Becker, 1995).

1.10.1.9 Karipuna

Karipuna seria um termo Carib atribuído aos grupos inimigos no norte do Amapá. A primeira menção ao nome data do séc. XVII, e estava relacionada à mesma região em que habitavam os antigos Palikur. Somente a partir do séc. XIX tem-se os primeiros relatos referentes à sua presença na atual localização (Ricardo, 1983).

Os Karipuna, juntamente com os Galibi e Palikur, ocupam a bacia do rio Uaçá, e outras regiões ao longo do rio Curipi, no Estado do Amapá.

A população Karipuna no final do séc. XIX contava com 200 indivíduos, mas seu tamanho populacional tem variado bastante ao longo dos anos. Existe uma grande movimentação entre as aldeias e também uma migração temporária para fora delas. Esta se dá pela busca de trabalho, sendo que os homens geralmente voltam, mas o mesmo não ocorre com as mulheres.

Acredita-se que os Karipuna atuais sejam fugitivos remanescentes da revolução dos Cabanos, ocorrida entre 1835 e 1836. Após se instalarem na região atual teria havido miscigenação com outros povos: “crioulos”, árabes, chineses e europeus (Ricardo, 1983).

O pouco que sabe-se a respeito do modo de vida dos Karipuna diz respeito a terem a monogamia como forma usual de construção familiar, mas casos de bigamia também são conhecidos (Ricardo, 1983).

1.10.1.10 Karitiana

Os Karitiana pertencem ao grupo Tupi, e falam a única língua remanescente da família lingüística Arikém: a língua Karitiana (Lewis et al., 2013).

Estes indígenas constituem um dos muitos grupos do Estado de Rondônia ainda pouco estudados (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.1.11 Kayapó

1.10.1.11.1 Gorotire

Os Gorotire são um ramo dos Kayapó do norte e, portanto, falam uma linguagem Ge do norte (Lewis et al., 2013). Cerca de 3.500 Gorotire, incluindo um número de subgrupos, vivem em treze vilas, a maioria delas em reservas, dispersas em uma grande área no Estado brasileiro do Pará. Todos esses grupos são resultado de fissões contínuas que começaram por volta do começo do século XX.

Portanto, “Gorotire, pode se referir tanto ao grupo original, a totalidade das subdivisões que resultaram das fissões desse grupo, ou, mais especificamente, a uma grande comunidade chamada “Vila Gorotire” na reserva Kayapó no Pará” (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

Na presente Tese, Gorotire irá se referir especificamente ao grupo original.

1.10.1.11.2 Kuben-Kran-Kegn

Os Kuben-Kran-Kegn (localizados no Pará, Brasil) surgiram de uma fissão dos Gorotire, sendo, portanto, pertencentes ao grupo Ge (Lewis et al., 2013). Essa fissão teria ocorrido em 1936, quando os Gorotire tiveram os seus primeiros contatos com os neo-brasileiros. Relatos dizem que teriam sido “pacificados” em 1952 (Salzano, 1971).

1.10.1.11.3 Mekranoti

Os Mekranoti (localizados no Pará, Brasil) são ameríndios do grupo Ge (Lewis et al., 2013) que surgiram da primeira fissão dos Gorotire em 1905. Relatos falam de sua “pacificação” em 1958 (Salzano, 1971).

1.10.1.11.4 Xikrin

Os Xikrin (localizados no Pará, Brasil), grupo de língua Kayapó (Lewis et al., 2013), enfatizam a audição e a palavra. A fim de aguçar estas qualidades, os Xikrin perfuram, logo na infância, os órgãos correspondentes (orelhas e lábios). Os grupos Kayapó em geral se definem como aqueles que falam bem e bonito, em oposição a todos os outros povos que não falam sua língua (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.1.12 Lengua

Os Lengua são ameríndios pertencentes ao grupo Mascoian (Lewis et al., 2013) que habitam o Gran Chaco no Paraguai. Os 10.000 indivíduos que vivem lá constituem o maior grupo indígena local, mesmo depois de terem sofrido enorme declínio populacional durante a época de contato quando quase foram extintos. Posteriormente durante a Guerra do Chaco (1932-1935) entre Paraguai e Bolívia também sofreram muitas baixas (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

A abertura da rodovia Trans-Chaco acelerou o processo de aculturação e assimilação, também por ter trazido grandes estâncias de gado e fazendas menonitas que ocuparam as terras de caça tradicional dos Lengua (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

A sociedade dos Lengua é composta de bandos exógamos, cada um consistindo de uma família estendida. A captura de mulheres e crianças era um dos objetivos das guerras (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

1.10.1.13 Munduruku

Os Munduruku, ameríndios do grupo Tupi (Lewis et al., 2013), são considerados um povo de tradição guerreira. Eles dominavam culturalmente a região do Vale do Tapajós de tal forma que nos primeiros tempos de contato e durante o século XIX esta região era conhecida como Mundurukânia (Amazonas, Brasil). Hoje em dia, suas guerras

contemporâneas estão voltadas para garantir a integridade de seu território, ameaçado pelas pressões oriundas de diversas fontes (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.1.14 Pacaás Novos

Os Pacaás Novos ganharam esse nome quando foram mencionados pela primeira vez pelo Coronel Ricardo Franco em 1798, ao serem localizados nas margens do rio Pacaás Novos, no Estado de Rondônia. Apesar desse contato inicial já há muito tempo, até o início do século XX mantiveram-se isolados, possivelmente porque viviam em áreas de acesso difícil ou de pouco interesse econômico (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

Os Pacaás Novos constituem um dos poucos remanescentes da família linguística Chapacura-Wanham (Lewis et al., 2013), dado que a maior parte dos falantes de línguas dessa família encontrava-se extinta já no início do século XX (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

Estes ameríndios possuem tradição de guerra com os povos vizinhos, em sua maioria Txapakura e Tupi, principalmente Karipuna e Uru-Eu-Wau-Wau (grupo Tupi) (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.1.15 Parakanã

Os Parakanã, indígenas do grupo Tupi (Lewis et al., 2013), habitam duas áreas descontínuas na parte sudeste do Estado brasileiro do Pará. “Dividem-se em dois grandes blocos populacionais, Oriental e Ocidental, que se originaram de uma cisão ocorrida em finais do século XIX. Os orientais foram reduzidos à administração estatal em 1971, durante a construção da Transamazônica; os grupos ocidentais foram contatados em diversos episódios e localidades entre 1976 e 1984.” (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>)

Relatos orais locais relatam “índios brancos”, as quais os Parakanã podem estar relacionados devido ao fato de alguns deles terem a pele bem clara, apesar de outros indivíduos terem a pele de coloração não muito diferente da maioria dos demais ameríndios (Santos et al., 1998).

Eles tem como peculiaridade, ao menos considerando a região que habitam, o fato de serem indígenas tipicamente de terra firme, não canoieiros, e são considerados exímios caçadores de mamíferos terrestres.

1.10.1.16 Quechua

Os Quechua dos Andes central são descendentes diretos dos Inca. O Império Inca foi uma civilização altamente desenvolvida, que se expandiu desde onde hoje é o norte da Colômbia até o norte do Chile. Os Quechua ainda vivem em áreas antes governadas pelo Império Inca no Peru, Equador e Bolívia.

As condições geográficas entre as regiões diferem dramaticamente. E como a maior parte da subsistência dos Quechua vem da agricultura, eles ainda utilizam o método de cultivo em terraços, o mesmo antes utilizado pelo Incas. E como tal atividade demanda muito tempo, pouco resta para se dedicar a outras atividades econômicas. Nesse contexto, a troca de produtos entre vilas e regiões acaba adquirindo bastante importância (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

1.10.1.17 Suruí

Os Suruí, ameríndios do grupo Tupi (Lewis et al., 2013), atingiram a sua localização atual (Pará, Brasil) no início do século XX, fugindo dos repetidos ataques dos Xikrin. O contato definitivo com os brancos ocorreu em 1960, quando uma epidemia de gripe matou dois terços da população, reduzindo-a de 126 para 40 pessoas. Os Suruí, que sempre tiveram medidas de controle de natalidade, acabaram por deixá-las de lado, iniciando uma vertiginosa recuperação populacional. Em 1997, a população atingiu o número de 185 pessoas (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.1.18 Tenharin

Os Tenharin vivem na região do curso médio do Rio Madeira. São falantes do tronco Tupi, mas possuem uma particularidade em relação aos outros povos pertencentes a este tronco: um complexo sistema de metades exogâmicas, que recebem nomes de aves. “Todo indivíduo pertence à metade do pai, pois o sistema é patrilinear. Sendo exogâmico, só pode casar-se com alguém que seja da metade oposta. Isto faz com que a sociedade divida-se ao meio, em dois grandes conjuntos que realizam o intercassamento entre si. Só é possível o cassamento na mesma metade quando o indivíduo vive longe. Neste caso, tudo se passa como se a distância geográfica provocasse uma distância genealógica, transformando o cassamento proibido numa união possível” (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.1.19 Totonaco

Os Totonaco vivem em uma região chamada de Totonacapan, que incluem porções dos Estados de Puebla (na região montanhosa conhecida como Sierra de Puebla) e Veracruz (entre os rios Cazonas e Tecolutla) no México. Mas apesar de essas áreas ainda manterem a maior parte das populações de Totonaco, muitos vem migrando para a área urbana das cidades.

Mas no passado, durante a chegada dos espanhóis, as condições geoclimáticas de Totonacapan permitiram que os Totonaco ficassem em boa parte livre de suas influências. A região é quente, com clima úmido e terreno irregular, o que a tornou pouco atraente para os espanhóis. Ainda assim, os Totonaco se juntaram aos espanhóis na esperança de derrotar os Asteca. Contudo, isso não impediu que eles viessem a sofrer (ao menos em parte) o mesmo destino dos demais povos ameríndios durante o período colonial.

A subsistência dos Totonaco vem basicamente do cultivo do milho. Este faz parte da dieta básica de todo Totonaco. Alguns outros vegetais como feijões e pimentas são plantados em uma escala bem menor e perto das casas (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

1.10.1.20 Uro

Os Uro são um povo ameríndio com uma particularidade muito marcante: eles vivem em ilhas flutuantes no Lago Titicaca. O propósito original das ilhas era defensivo, visto que eles tinham conflitos com os Aymara e os Quechua, visto que estes também ocupam áreas próximas ao lago. Ainda assim, os Uro faziam trocas com alguns Aymara em terra firme, chegando a ocorrer casamentos intertribais. Originalmente os Uro viviam nas ilhas flutuantes e apenas iam para terra firme para negociar ou enterrar seus mortos. Hoje em dia muitos se mudaram para as regiões no entorno do lago e usam as ilhas para lucrarem com o turismo.

Essas ilhas são feitas de junco (*Schoenoplectus californicus* ssp. *tatora*), assim como seus barcos, e também servem de alimento para os Uro. As maiores ilhas suportam até 10 famílias (Lake Titicaca: *Encyclopædia Britannica*. Retrieved 2007-07-12. <http://global.britannica.com/EBchecked/topic/600556/tatora>). Mais recentemente a história dos Uros vem sendo resgatada com dados genéticos Sandoval et al. (2013).

1.10.1.21 Wai-wai

Os Wai-wai encontram-se dispersos em extensas partes do norte da Amazônia, entre o Brasil e a região das Guianas. São falantes, em sua maioria, da família lingüística Caribe (Lewis et al., 2013). Eles tiveram contato permanente com não-indígenas a partir de 1849 (Santos et al., 1998).

Estes indígenas possuem um longo histórico de processos de troca e de redes de relações na região. São conhecidos até hoje por serem grandes viajantes em suas expedições em busca de “povos não vistos” (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.1.22 Xavante

Os Xavante, indígenas do grupo lingüístico Ge (Lewis et al., 2013), aparecem pela primeira vez em registro dos europeus em um mapa de 1751, sendo que os contatos propriamente ditos se deram ao longo dos séculos XVIII e XIX, tanto de forma pacífica quanto hostil (Salzano, 2005).

Campanhas efetivas e institucionais de “pacificação” ocorreram principalmente no final da década de 1940 e alcançaram principalmente o leste do Mato Grosso, onde diversos grupos Xavante habitavam (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.1.23 Zoró

Os Zoró, e os demais povos de língua Mondé, pertencentes ao grupo Tupi (Lewis et al., 2013), habitam há muito tempo a região noroeste do Mato Grosso e sul de Rondônia. Apesar de terem sido contatados oficialmente em 1977, seu território já vinha sendo invadido desde 1961, com a inauguração da rodovia Cuiabá-Porto Velho.

Na época de contato sua população era estimada entre 800 e 1.000 indivíduos. Um ano depois do contato, este número já havia se reduzido à metade. A invasão de suas terras por posseiros e madeireiras ganhou força nas décadas seguintes, ocasionando epidemias e depopulação (ISA – Instituto Socioambiental, <http://www.socioambiental.org/>).

1.10.2 Asiáticos

1.10.2.1 Esquimós siberianos

Os esquimós asiáticos habitam a costa do Ártico em volta da Península de Chukotka, e sua língua pertence ao ramo Yupik da família lingüística Esquimó-Aleuta (Lewis et al., 2013). Gerações mais velhas mostram pequena miscigenação com populações Chukchi ou não-nativas (Sukernik et al., 1986b).

Sua população atual total é de menos de 1.000 pessoas, com quase metade delas sendo miscigenadas com Chukchi e russos. A maioria dos indivíduos não possuem mais atividades de subsistência tradicionais (Torroni et al., 1993).

1.10.2.2 Altaian

O nome Altaian é uma designação descritiva, não oficial, para pessoas que historicamente não possuem nome específico e que habitam uma determinada região. Deste modo, Altaian é o nome geral para um grupo de pessoas de origem turca que vivem na região das Montanhas Altai do sul da Sibéria na República de Altai. Essas pessoas incluem os Chelkan, Kumandin, Telengit, Teles, Teleut, e Tubalar (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

Eles têm mantido seu tamanho populacional estabilizado ~59.000 indivíduos já há muito tempo, pelo menos até o censo de 1989 (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

Os Altaian geralmente mantem uma organização patrilinear. As comunidades locais são unidas por laços de descendência comum, e seus parentes mais próximos são geralmente seus vizinhos (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

1.10.2.3 Buriat

Os Buriat vivem na Província de Irkutsk (Oblast), Região Autônoma Buriat Ust'-Orda (Okrug), Chita Oblast e Okrug Autônomo Aga-Buriat da República de Buryatia da antiga URSS. Eles também vivem na Mongólia (na parte norte de Hentei Aimak) e na República Popular da China (um pequeno grupo no norte da Mongólia Interior).

De acordo com o censo de 1989, existiam 421.600 Buriat na então URSS.

O sistema social dos Buriat na época de sua incorporação pela Rússia era uma rede intrincada de instituições feudais e clãs (*Countries and Their Cultures*, <http://www.everyculture.com/>).

1.10.2.4 Chukchi

Os Chukchi são nativos asiáticos pertencentes à família lingüística Chukotko-Kamchatkan (Krauss, 1988).

“No começo do século XVIII, os Chukchi eram em número de aproximadamente 2.000 pessoas, subsistindo primeiramente da caça. Desde a metade do século XIX, eles se expandiram através da região nordeste, dispersando e parcialmente assimilando tribos Yukagir vivendo a oeste e tribos Koryak vivendo ao sul do alto rio Anadyr, e experimentando um crescimento populacional concomitante para cerca de 10.000 pessoas. Eles agora vivem em grupos dispersos e subdivididos com pequenas populações adjacentes através da região de Chukotka” (Torrioni et al., 1993).

1.10.2.5 Kalmyk

Os Kalmyk em geral falam altaico, mas existem também aqueles que falam mongol (Lewis et al., 2013). Os que falam mongol seriam descendentes dos mongóis do oeste (Oirats) e teriam migrado para a região do Cáspio no século XVII da Ásia Central (Derenko et al., 2006). Devido à sua similaridade genética com os Buryat eles normalmente são considerados siberianos para fins de cálculos estatísticos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar a história dos nativos americanos através de marcadores neutros e genes sujeitos a seleção, e assim procurar desvendar aspectos da história evolutiva dessas populações.

2.2 Objetivos específicos

A – Elucidar os aspectos das sucessivas expansões dos nativos americanos e o quanto desses eventos se relacionam com características culturais;

B – Avaliar a possível correlação entre genética-comportamento-modo de subsistência;

C – Verificar a relação entre polimorfismos encontrados em genes do metabolismo (e seus fenótipos) com os modos de subsistência apresentados por populações nativas americanas.

3 Artigo 1: Demographic expansions in South America: enlightening a complex scenario with genetic and linguistic data.

Ramallo V*, Bisso-Machado R*, Bravi C, Coble MD, Salzano FM, Hünemeier T, Bortolini MC (2013) Am J Phys Anthropol 150:453-463.

*author contributed equally to this work.

Demographic Expansions in South America: Enlightening a Complex Scenario With Genetic and Linguistic Data

Virginia Ramallo,¹ Rafael Bisso-Machado,¹ Claudio Bravi,² Michael D. Coble,³ Francisco M. Salzano,¹ Tábita Hünemeier,¹ and Maria Cátira Bortolini^{1*}

¹*Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 15053, 91501-970, Porto Alegre, RS, Brazil*

²*Laboratorio de Genética Molecular Poblacional, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (CCT La Plata CONICET-CICPBA), Argentina*

³*Armed Forces DNA Identification Laboratory, 1413 Research Blvd, Rockville, MD*

KEY WORDS Native Americans; genetic–linguistic comparisons; HVS I-II mtDNA sequences; fission–fusion process

ABSTRACT Native Americans are characterized by specific and unique patterns of genetic and cultural/linguistic diversities, and this information has been used to understand patterns of geographic dispersion, and the relationship between these peoples. Particularly interesting are the Tupi and Je speaker dispersions. At present, a large number of individuals speak languages of these two stocks; for instance, Tupi-Guarani is one of the official languages in Paraguay, Bolivia, and the Mercosul economic block. Although the Tupi expansion can be compared in importance to the Bantu migration in Africa, little is known about this event relative to others. Equal and even deeper gaps exist concerning the Je-speakers' expansion. This study aims to elucidate some aspects of these successful expansions. To meet this purpose, we analyzed Native American mtDNA complete control region from nine dif-

ferent populations and included HVS-I sequences available in the literature, resulting in a total of 1,176 samples investigated. Evolutionary relationships were explored through median-joining networks and genetic/geographic/linguistic correlations with Mantel tests and spatial autocorrelation analyses. Both Tupi and Je showed general traces of ancient or more recent fission–fusion processes, but a very different pattern of demographic expansion. Tupi populations displayed a classical isolation-by-distance pattern, while Je groups presented an intricate and nonlinear mode of dispersion. We suggest that the collective memory and other cultural processes could be important factors influencing the fission–fusion events, which likely contributed to the genetic structure, evolution, and dispersion of Native American populations. *Am J Phys Anthropol* 150:453–463, 2013. ©2013 Wiley Periodicals, Inc.

Native American populations have been widely studied for relationships between genetic, linguistic, and geographic data. Some of these studies showed a poor correlation between genetic and geographic distances, suggesting strong local differentiation (O'Rourke and Suarez, 1986; Santos et al., 2009). However, other investigators have noted specific genetic patterns when groups of different language stocks were compared (Salzano et al., 1988; Callegari-Jacques and Salzano, 1989; Kemp et al., 2010; Callegari-Jacques et al., 2011).

The Native Brazilian linguistic landscape includes between 154 and 170 languages divided in ~20 major stocks (Rodrigues, 2002; Moore, 2005). This enormous diversity has led to controversies regarding their relationship and hierarchical classification (Campbell, 1997; Bolnick et al., 2004), but two major linguistic stocks are normally recognized by all authors: Tupi and Je/Ge (Loukotka, 1968; Rodrigues, 1986; Greenberg, 1987; Campbell, 1997; Lewis, 2009).

The Macro-Tupi family (henceforth named Tupi) is characterized by a large number of speakers who inhabit a wide geographic area in South America with languages associated to its major branch, Tupi-Guarani (or just Guarani). The Guarani language currently presents a large geographical spread, with speakers in Brazil, Argentina, Paraguay, Bolivia, Peru, Venezuela, and French Guiana (Rodrigues, 2002). It is noteworthy that the Guarani speakers reached the southernmost limits of the

Tupi dispersion. The origin and expansion of the Tupi linguistic family are still controversial, but there is a consensus on two major points: (1) a common Amazonian

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Grant sponsors: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (Programa de Apoio a Núcleos de Excelência).

Virginia Ramallo, Rafael Bisso-Machado, Tábita Hünemeier, and Maria Cátira Bortolini contributed equally to this work.

Present address: Michael D. Coble: National Institute of Standards and Technology, 100 Bureau Drive, Gaithersburg, MD 20899-8214

*Correspondence to: Maria Cátira Bortolini, Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 15053, 91501-970 Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: maria.bortolini@ufrgs.br

Received 9 October 2012; accepted 5 December 2012

DOI 10.1002/ajpa.22219
Published online 22 January 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Este artigo pode ser obtido na íntegra no site do periódico (ver link abaixo).

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajpa.22219/abstract;jsessionid=D0407969681C4517CAB79B487C7D121E.f01t03>

4 Artigo 2: Brief communication: 5-HTTLPR genetic diversity and mode of subsistence in Native Americans

Bisso-Machado R, Ramallo V, Tarazona-Santos E, Salzano FM, Bortolini MC, Hünemeier T (2013) Am J Phys Anthropol 151:492-494.

Brief Communication: 5-HTTLPR Genetic Diversity and Mode of Subsistence in Native Americans

Rafael Bisso-Machado,¹ Virginia Ramallo,¹ Eduardo Tarazona-Santos,² Francisco M. Salzano,¹ Maria Cátira Bortolini,¹ and Tábita Hünemeier^{1*}

¹*Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 91501-970, Rio Grande do Sul, Brazil*

²*Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte 31270-901, Minas Gerais, Brazil*

KEY WORDS 5-HTTLPR; gene-culture coevolution; Amerindians; individualism-collectivism

ABSTRACT The relationship between the “individualism-collectivism” and the serotonin transporter functional polymorphism (5-HTTLPR), suggested in the previous reports, was tested in Native South Amerindian populations. A total of 170 individuals from 21 populations were genotyped for the 5-HTTLPR alleles. For comparative purposes, these populations were classified as individualistic (recent history of hunter-gathering) or collectivistic (agriculturalists). These two groups showed an almost identical *S* allele frequency (75 and 76%, respectively). The analysis of molecular variance showed no structural differences

between them. Behavioral typologies like those suggested by JY Chiao and KD Blizinsky (Proc R Soc B 277 (2010) 529–537) are always a simplification of complex phenomena and should be regarded with caution. In addition, classification of a whole nation in the individualist/collectivist dichotomy is controversial. The focus on modes of subsistence in preindustrial societies, as was tested here, may be a good alternative although the postulated association between the 5-HTTLPR *S* allele and the collectivist societies was not confirmed. Am J Phys Anthropol 151:492–494, 2013. © 2013 Wiley Periodicals, Inc.

A common variation in the 5' regulatory region of the Serotonin Transporter gene (5-HTTLPR) is probably the polymorphism most extensively investigated for association to neuropsychiatric disorders as its long (*L*) allele determines a striking increase in serotonin levels (and therefore be associated with lower amount of serotonin in the synaptic cleft owing to increased reuptake) when compared to its complementary (*S*) form (Collier et al., 1996; Lesch et al., 1996; Way and Lieberman, 2010; Kenna et al., 2012). However, studies with this polymorphism are not limited to those related to neuropsychiatric disorders and other medical conditions. Using predominantly cross-national comparisons Chiao and Blizinsky (2010), for example, suggested that *S*, a supposed social sensitivity allele, would be more frequent in collectivistic cultures, in which people would be highly interconnected, whereas the *L* variant would be more frequent in individualistic societies, where the focus is on independence among persons. Eisenberg and Hayes (2011) criticized Chiao and Blizinsky's article, but so far no preindustrial society had been investigated for the suggested association.

We decided to fill this gap-typing DNA from South Amerindian and Native Arctic samples stored in our Department for the above-indicated polymorphism. To compare our results with those obtained by Chiao and Blizinsky (2010), we followed a similar typological approach, classifying the populations from which we had samples in two categories according to their mode of subsistence: a) those with a relatively recent history of hunter-gathering; and b) agriculturalists. However, we used Triandis et al.'s (1990) classification rather than that of Hofstede (2001), adopted by Chiao and Blizinsky (2010). Triandis et al. (1990) directly connected hunter-

gathering and agriculturalists with individualistic and collectivist practices, respectively, taking into account several aspects which are related to these two modes of subsistence (ecology, social complexity, norms of ingroup/outgroup relationships, etc.). Hofstede's (2001) scheme presents similar and other parameters, but it is more appropriate to classify industrial societies than the type of populations that we investigated in this study.

Needless to say, there is a whole spectrum of situations that make the classification of a given society in these two polar situations difficult. But if the genetic effect was strong, a clear signal of difference would appear. We took this opportunity also to verify whether the allele frequencies in this system would show associations with languages (an important indicator of cultural differences) and geography.

Grant sponsors: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX).

*Correspondence to: Tábita Hünemeier, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 15053, 91501-970 Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: hunemeier@gmail.com

Received 8 February 2013; accepted 4 April 2013

DOI: 10.1002/ajpa.22286
Published online 17 May 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Este artigo pode ser obtido na íntegra no site do periódico (ver link abaixo).

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajpa.22286/abstract>

5 Artigo 3: Uniparental genetic markers in South Amerindians.

Bisso-Machado R, Bortolini MC, Salzano FM (2012) Genet Mol Biol 35:365-387.



Uniparental genetic markers in South Amerindians

Rafael Bisso-Machado, Maria Cátira Bortolini and Francisco Mauro Salzano

Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Abstract

A comprehensive review of uniparental systems in South Amerindians was undertaken. Variability in the Y-chromosome haplogroups were assessed in 68 populations and 1,814 individuals whereas that of Y-STR markers was assessed in 29 populations and 590 subjects. Variability in the mitochondrial DNA (mtDNA) haplogroup was examined in 108 populations and 6,697 persons, and sequencing studies used either the complete mtDNA genome or the highly variable segments 1 and 2. The diversity of the markers made it difficult to establish a general picture of Y-chromosome variability in the populations studied. However, haplogroup Q1a3a* was almost always the most prevalent whereas Q1a3* occurred equally in all regions, which suggested its prevalence among the early colonizers. The STR allele frequencies were used to derive a possible ancient Native American Q-clade chromosome haplotype and five of six STR loci showed significant geographic variation. Geographic and linguistic factors moderately influenced the mtDNA distributions (6% and 7%, respectively) and mtDNA haplogroups A and D correlated positively and negatively, respectively, with latitude. The data analyzed here provide rich material for understanding the biological history of South Amerindians and can serve as a basis for comparative studies involving other types of data, such as cultural data.

Key words: genetics, language and geography, mitochondrial DNA, Native Americans, South Amerindians, Y-chromosome.

Received: September 23, 2011; Accepted: January 12, 2012.

Introduction

Native Americans have been the subject of a large number of population genetic studies because of particular characteristics: (a) there are groups among them that until recently had a hunter-gatherer way of living with only incipient agriculture, typical of our ancestors, (b) they show considerable interpopulation but low intrapopulation variability, and (c) since until recently they could not write there is no written record of their history, except for those of non-Amerindian colonizers. Biological studies can therefore be used to investigate their past.

The first genetic studies examined the variability in blood groups and proteins and have been summarized in Salzano and Callegari-Jacques (1988) and Crawford (1998). The advent of modern molecular biology, which allows direct, detailed DNA analysis, has opened new possibilities for investigating these populations.

DNA studies can basically be divided into two groups: those involving autosomal markers and those involving uniparental (Y-chromosome, mitochondrial DNA) markers. The latter are important because they can provide

a clear-cut pattern of historical events that is not clouded by recombination factors. For Amerindians, the number of reviews that have dealt with these markers is not large or comprehensive. For the Y-chromosome, Bortolini *et al.* (2003) considered 438 individuals from 23 Southern and one Northern Amerindian populations who were screened for eight single nucleotide polymorphisms (SNPs) and six short tandem repeat/microsatellite (STR) loci, and Zegura *et al.* (2004) studied 63 binary polymorphisms and 10 STR regions in 2,344 persons from 15 Northern and three Southern Amerindian groups. Only a few recent studies have used all known SNPs necessary to identify the major Native American Y-haplogroups and their sublineages in Amerindian populations (Geppert *et al.*, 2011; Jota *et al.*, 2011; Bisso-Machado *et al.*, 2011).

The most recent mtDNA reviews were published four years ago and involved sequence variability in the hypervariable region 1 (Hunley *et al.*, 2007; Lewis Jr *et al.*, 2007). Schurr and Sherry (2004), on the other hand, associated data from Y-chromosome markers with mitochondrial DNA (mtDNA) results, providing a good picture of the information available at the time. No general review considering both data sets has been published since then.

This review provides a detailed, comprehensive survey of Y-chromosome haplogroup frequency variation in 68 populations involving 1,814 individuals. In addition,

Send correspondence to Francisco M. Salzano. Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 15053, 91501-970, Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: francisco.salzano@ufrgs.br.

Este artigo pode ser obtido na íntegra no site do periódico (ver link abaixo).

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47572012000300001&lng=en&nrm=iso&tlng=en

6 Artigo 4: Distribution of Y-chromosome Q lineages in Native Americans

Bisso-Machado R, Jota MS, Ramallo V, Paixão-Côrtes VR, Lacerda DR, Salzano FM, Bonatto SL, Santos FR, Bortolini MC (2011) Am J Hum Biol 23:563-566.

Short Report

Distribution of Y-Chromosome Q Lineages in Native Americans

RAFAEL BISSO-MACHADO,¹ MARILZA S. JOTA,² VIRGINIA RAMALLO,¹ VANESSA R. PAIXÃO-CÔRTEZ,¹ DANIELA R. LACERDA,² FRANCISCO M. SALZANO,¹ SANDRO L. BONATTO,³ FABRÍCIO R. SANTOS,² AND MARIA CÁTIRA BORTOLINI^{1*}

¹Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 15053, 91501-970 Porto Alegre, RS, Brazil

²Departamento de Biologia Geral, ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

³Centro de Biologia Genômica e Celular, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga 6681, 90610-001 Porto Alegre, RS, Brazil

Objectives: This investigation was performed to identify and evaluate the distribution of all 15 Y-chromosome lineages belonging to the Q clade in a sample of natives from South America.

Methods: One hundred and forty-eight individuals from 20 Native American populations, as well as 24 Asian samples including Eskimos, were tested with 18 biallelic loci that can identify all currently known lineages of the Y-Chromosome Q clade. Sequencing was performed in part of the sample (~180,000 nucleotides, which detected, for instance, several downstream markers related to the Q1a3a lineage).

Results: No new mutation was found and Q1a3a was consistently found in high frequencies in all populations, followed at a much lower frequency by Q1a3*, while Q1a3a derived-lineages are probably population/tribe/region-specific.

Conclusion: The number of basal Y chromosome lineages in North America is apparently higher than in South America due probably to a bottleneck during the South American colonization and/or more recent Circum-Arctic gene flow. *Am. J. Hum. Biol.* 23:563–566, 2011. © 2011 Wiley-Liss, Inc.

The presence of autochthonous Native American Y-chromosomes is well-known since the initial studies in the 1990s. The Q1a3a haplogroup, identified by a mutation at the M3 locus in the nonrecombining region of this chromosome, is present in high frequencies in Native Americans only and in very few Siberian populations, probably due to reverse gene flow from Alaska to western Siberia. Several Q1a3a sublineages, however, are restricted to specific South American regions (Karafet et al., 2008 and references therein; Jota et al., 2011). All these lineages are derived from haplogroup Q chromosomes bearing a C → T mutation at locus M242, today observed in natives from America and Asia (Bortolini et al., 2003; Karafet et al., 2008; Seielstad et al. 2003). Paragroup Q*, a Q chromosome lineage with no derived alleles, has been also observed at low frequencies in Turkey, India, Pakistan, Korea, Japan, and Oceania (revision in Zhong et al., 2011).

Besides Q lineages, Native Americans also present a low frequency of C3b (defined by a mutation at locus P39) found only in North America (Karafet et al., 2008; Zegura et al., 2004), while the more ancient C3* was detected in northwestern South America (Wayuu, Waorani and Kichwa populations; Geppert et al., 2011; Zegura et al., 2004). The presence of other lineages has been attributed to recent admixture with non-Amerindians.

The Y-Chromosome Consortium published the evolutionary relationships among 311 distinct paragroups/haplogroups defined by approximately 600 markers. Within clade Q, besides Q*, 13 paragroups/haplogroups (Q1*, Q1a*, Q1a1, Q1a2, Q1a3*, Q1a3a*, Q1a3a1, Q1a3a2, Q1a3a3, Q1a4, Q1a5, Q1a6, and Q1b) identified by 17 SNPs are recognized. Most of them present geographic distributions restricted to the Americas and/or Asia (Karafet et al., 2008). Another Q1a3a sublineage, Q1a3a4 has been recently described (Jota et al., 2011).

This investigation was performed to identify and evaluate the distribution of all 15 Y-chromosome lineages

belonging to the Q clade in a sample of natives from South America with distinct linguistic affiliations and demographic histories. We have also analyzed male samples from Eastern Russia and Siberia.

SUBJECTS AND METHODS

Populations

One hundred and forty-eight Native American individuals from 20 populations widely spread all over South America were tested. Additionally, 24 Asians, including Eskimos, were also investigated. Figure 1 shows the geographical locations and linguistic affiliations of these populations.

Ethical approval for this study was provided by the Brazilian National Ethics Commission (no. 123/1998), as well as by ethics committees in the countries where the non-Brazilian samples were collected.

Laboratory procedures

DNA was extracted from plasma, glycerolized red blood cells, as well as total blood stored in our laboratories as a result of previous studies (review in Salzano, 2002) using the QIAamp DNA MiniKit. Eighteen biallelic loci were

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Grant sponsors: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), The logistic support of Fundação Nacional do Índio (FUNAI; Brazil).

*Correspondence to: Maria Cátira Bortolini, Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 15053, 91501-970 Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: maria.bortolini@ufrgs.br

Received 6 January 2011; Revision received 16 February 2011; Accepted 8 March 2011

DOI 10.1002/ajhb.21173

Published online 4 May 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Este artigo pode ser obtido na íntegra no site do periódico (ver link abaixo).

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajhb.21173/abstract>

7 Artigo 5: NAT2 gene diversity and its evolutionary trajectory in the Americas.

Rafael Bisso-Machado, Virginia Ramallo, Vanessa Rodrigues Paixão-Côrtes, Victor Acuña-Alonzo, José Raul Sandoval-Sandoval, Alberto Alcibíades Salazar Granara, Francisco Mauro Salzano, Tábita Hünemeier and Maria Cátira Bortolini.

A ser submetido para o periódico The Pharmacogenomics Journal.

NAT2 gene diversity and its evolutionary trajectory in the Americas

Running title: NAT2 diversity in South America

Rafael Bisso-Machado, Virginia Ramallo, Vanessa Rodrigues Paixão-Côrtes, Victor Acuña-Alonzo, José Raul Sandoval-Sandoval, Alberto Alcibíades Salazar Granara, Francisco Mauro Salzano, Tábita Hünemeier and Maria Cátira Bortolini

Rafael Bisso-Machado, Laboratório de Evolução Humana e Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Virginia Ramallo, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Puerto Madryn, Argentina

Vanessa Rodrigues Paixão-Côrtes, Laboratório de Evolução Humana e Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Victor Acuña-Alonzo Molecular Genetics Laboratory, Escuela Nacional de Antropología e Historia, Mexico City, Mexico

José Raul Sandoval-Sandoval, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Peru

Alberto Alcibíades Salazar Granara, Facultad de Medicina Humana, Universidad San Martín de Porres, Lima, Peru

Francisco Mauro Salzano, Laboratório de Evolução Humana e Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Tábita Hünemeier, Laboratório de Evolução Humana e Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Maria Cátira Bortolini, Laboratório de Evolução Humana e Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Author for correspondence: Maria Cátira Bortolini, Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 15053, 91501-970 Porto Alegre, RS, Brazil. Fone: 55 51 3308 9844; e-mail: maria.bortolini@ufrgs.br

Abstract

N-acetyltransferase 2 (NAT2) is responsible for the metabolism of xenobiotics. *NAT2* polymorphisms leads to three phenotypes: fast, intermediate and slow acetylators. Present study aimed to expand the knowledge about *NAT2* diversity in Native Americans. *NAT2* exon 2 was sequenced for 300 individuals from 24 populations (Native American and mestizos, and Natives from Asia and Africa). Excluding the basal/rapid haplotype NAT2*4, the most frequent is NAT2*5B (35.95%) in hunter-gatherers, and NAT2*7B (20.61%) and NAT2*5B (19.08%) in agriculturalists, all related to the slow phenotype. A new haplotype, possibly related to the slow phenotype, was identified in two Amerindians. Additional data from ~44kb surrounding *NAT2* gene in 1,175 individuals from Africa, Asia, Europe and America were also used in some analyses. Signal for directional selection was observed in Mesoamerican agriculturalists, but not in Andean agriculturalists or Amerindian hunter-gatherers/foragers, suggesting that the *NAT2* distributions in America can deviate from neutral expectations.

Keywords

NAT2, xenobiotics, Amerindians, acetylators.

Introduction

The N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) gene is located at 8p22, containing two exons, the variable second composed by 870bp without introns. *NAT2* codifies a 290 amino acid protein responsible for the metabolism of xenobiotics.¹ *NAT2* is a phase II enzyme responsible for catalyzing the N- or O-acetylation of aromatic and heterocyclic amines and hydrazines present in a wide range of xenobiotics and other substances, including those present in medicines and food.^{2,3,4}

Evans et al.^{5,6} showed that the antituberculosis drug isoniazid had a bimodal acetylation distribution, which was inherited. Subsequently it was verified that this phenomenon was related to *NAT2*, transforming this case “in the first and clearest example of the importance of genetic variation among individuals and across populations in drug response”.⁷ Today it is well known that the ability to metabolize isoniazid, as well as many other commonly prescribed drugs, such as sulfamethoxazole, used in AIDS patients suffering from secondary infections, are associated with *NAT2* variation.^{3,8}

Known *NAT2* polymorphisms give origin to distinguishable haplotypes. The presence of these haplotypes, with high or reduced enzymatic activities, has been correlated with fast (ancestral type) and slow (derived) acetylator/metabolizer phenotypes.^{3,9,10} An intermediate category, associated to heterozygotes, is also recognized. The slow phenotype can lead to complications in the xenobiotics' metabolization. For example, individuals with tuberculosis and a slow metabolizer phenotype have collateral effects (hepatitis) more frequently than fast acetylators when treated with isoniazid.¹¹ It is possible to say that in this particular case the slow acetylator status is one of the most important risk factor for hepatotoxicity.¹²

Several studies with *NAT2* have also shown that the frequencies of these metabolizer phenotypes and their corresponding haplotypes around the world are variable and heterogeneous, but some tendencies have been observed. High frequencies of derived haplotypes that lead to reduced activity phenotypes were found in Middle East and European populations, while lower slow phenotype frequencies were observed in East Asians.^{13,3} Sabbagh et al.⁹ list the three most common, not mutually exclusive, explanations: a) *NAT2* could be a neutrally evolving gene. Other detoxifying enzymes (*NAT1* could be one of them) would have assumed its place, and therefore it has become dispensable or redundant. *NAT2*

diversity would be maintained by drift; b) Balancing selection, with heterozygotes being favored just by having an intermediate (maybe more versatile) acetylation metabolism; and c) Positive selection on multiple standing slow-causing haplotypes.

The transition, in *Homo sapiens*, from a mode of subsistence based on hunting and gathering/foraging to that based on agriculture and animal domestication, occurred independently in several continents ~6,000-10,000 years ago.¹⁴ These events can have redirected the NAT2 acetylation evolutionary trajectory, since they brought new substances and xenobiotics that needed to be metabolized.^{15,3} Sabbagh et al.⁹, for instance, showed that populations practicing farming and herding would have higher prevalences of slow acetylation phenotypes, when compared with those whose subsistence was mainly based in hunting and gathering. They advanced the hypothesis of directional selection for derived-variants with reduced enzymatic activity.

NAT2 variability studies in Native American populations have been less frequent as compared to those with other human continental autochthonous groups. Fuselli et al.² investigated nine Amerindian/high Amerindian ancestry populations from North, Central and South America, and suggested that, as a whole, they could be considered as homogeneous for the distribution of acetylator phenotypes.

The present study expanded the NAT2 investigations in Native American populations. Some of these populations remain with essentially hunter-gathering/foraging, habits, while others have adopted agriculture centuries before the arrival of European colonizers.¹⁶ Thus, this important mode of subsistence element was also incorporated in our analyses. Additionally, other native continental groups, as well as mestizo populations with high Amerindian ancestry, were considered in our analyses.

Materials and Methods

Samples and laboratory procedures

A total of 300 individuals from 24 populations were sequenced for exon 2, where NAT2 variation has been found: (a) Native Americans: Apalaí, Arara, Gavião, Guarani, Jamamadi, Lengua, Suruí, Wai-wai, Xavante, Zoró, and Totonaco; (b) Andean natives and other communities with high Amerindian ancestry: Uro, Amantani, Anapia, Andoas,

Cabanaconde, Chivay, Taquile, Yanque; (c) Other: urban Mexican mestizo; (d) Native Asians: Siberian Eskimo; (d) Africans: Cameroon, Congo, Ivory Coast.

Ethical approval for the present study was provided by the Brazilian National Ethics Commission (CONEP Resolution no. 123/98) for the Amerindian and Siberian samples, as well as by ethics committee of: (a) Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México (Mexican samples); (b) Hôpital Robert Debré, Paris, France (African samples); Universidad San Martín de Porres, Lima, Peru (Andean samples); and Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia (Andean samples).

Individual and/or tribal informed oral consents were obtained from illiterate participants. All sampling procedures were obtained according to the Helsinki Declaration. The ethics committees also approved the oral consent procedure as well as the use of these samples in population and evolutionary studies.

DNA was extracted from plasma, glycerolized red blood cells, as well as total blood stored in our laboratories as a result of previous studies (review in Salzano¹⁷) using the QIAamp DNA MiniKit (Qiagen, Germany). PCR and sequencing primers and conditions details can be requested from the authors. Amplification products were purified and sequenced using Applied Biosystems 3130/3730 Genetic Analyzer sequencers (Applied Biosystems, United States) at Macrogen Inc. (South Korea).

Data from a genomic region covering about 44kb surrounding the *NAT2* gene in 1,143 individuals from four continents (Africa, Asia, Europe and America) was also used to extend this investigation. This data set was compiled from Reich et al.¹⁸ and HGDP-CEPH Human Genome Diversity Cell Line Panel (<http://www.cephb.fr/en/hgdp/diversity.php/>). In this *NAT2* region, 21 known SNPs can be found (Table S1), and they were used to infer haplotypes across populations within the above-mentioned continents.

Data analysis

Sequences were aligned and their qualities, as well as the assessment of the accuracy of the resulting data, were obtained using the CodonCode Aligner 4.1 software (<http://www.codoncode.com/aligner/>). The sequencing of the *NAT2* exon 2 allowed access to seven known SNPs (191G>A, rs1801279; 282C>T, rs1041983; 341T>C, rs1801280; 481C>T, rs1799929; 590G>A, rs1799930; 803A>G, rs1208; 857G>A, rs1799931; Figure 1). Genotypic frequencies were obtained by direct counting.

Haplotypes were estimated using Phase 2.1.^{19,20} They were then named according to the official nomenclature (www.louisville.edu/medschool/pharmacology/NAT2.html). The same reference was used to infer the acetylation status of the *NAT2* haplotypes.

Tests for heterogeneity across mode of subsistence categories were made with the non-parametric Kruskal-Wallis test using IBM SPSS 20.0 software (<http://www-01.ibm.com/software/analytics/spss/products/statistics/downloads.html>).

Median-joining haplotype networks²¹ were constructed using the Network software (version 4.6.1.2; <http://www.fluxus-engineering.com>). Possible reticulations were resolved by MP calculation.²²

Analysis of molecular variance (AMOVA^{23,24,25}) was performed using Arlequin 3.5.1.2.²⁶ A *p* value equal or less than 0.01 was considered statistically significant for these tests.

Ewens-Watterson tests of neutrality were also performed using Arlequin. This test allows to identify whether directional (observed homozygosity higher than expected homozygosity) or balancing (observed homozygosity lesser than expected homozygosity) selection is in operation on a particular locus across populations. Here a *p*-value of < 0.05 was used to detect a signal of balancing selection (or recent bottleneck) and a *p*-value of > 0.95 to detect a signal of positive selection (or population growth), according to an earlier suggestion.²⁷

Part of the analyses were performed dividing a selected set of Amerindian/high Amerindian ancestry populations in three categories, according to their more traditional modes of subsistence: 1) those with a relatively recent history of hunter-gathering/foraging (Amazonian/Brazilian Central Plateau populations: Apalaí, Arara, Gavião, Jamamadi, Suruí, Wai-Wai, Xavante, and Zoró); 2) ancient Andean agriculturalists (Amantani, Anapia, Andoas, Cabanaconde, Chivay, Taquile, Yanque); and 3) ancient Mesoamerican agriculturalists (Totonaco). The Uro had been excluded from the analysis because despite being Andean, they are not agriculturalists.

Results

From the 24 populations analyzed for this study, 17 of them were studied here for the first time for *NAT2* variation: Siberian Eskimo, Totonaco, Gavião, Wai-Wai, Arara, Zoró, Apalaí, Xavante, Jamamadi, Guarani, Amantani, Andean, Anapia, Chivay, Taquile, Uro, Yanque.

Table 1 presents the haplotype frequencies and their acetylation status.

Haplotype *NAT2*4* was the most frequent in agriculturalists (44.27%) and the second most frequent (35.50%) in hunter-gatherers/foragers. This result is somehow expected, since *NAT2*4* is the basal rapid haplotype. Excluding it, the most frequent in hunter-gatherers/foragers is slow *NAT2*5B* (35.95%), while in agriculturalists the most frequent are *NAT2*7B* (20.61%) and *NAT2*5B* (19.08%), both related to the slow phenotype. The rare **7Ee* haplotype, described earlier in a Brazilian tuberculosis patient²⁸ (www.louisville.edu/medschool/pharmacology/NAT2.html), was now found in one Mexican mestizo. A new haplotype was identified in Amazonian natives.

A network, using haplotype data from the present study and other South American natives available from the literature, was constructed (Figure 2). The new haplotype, deriving from the common *NAT2*5B*, was found in one Suruí (Tupi speaker) and one Xavante (Ge speaker), and it could represent a new slow haplotype. This suggestion is based on the fact that two of the four mutations that characterize it reduce the expression of *NAT2* activity. It is noteworthy that slow-function haplotypes may derive from the more basal rapid haplotypes (Figure 2).

Additionally, we inferred the three acetylator categories (rapid/rapid = rapid phenotype; slow/rapid = intermediate phenotype; slow/slow = slow phenotype) based on the seven haplotypes found. The frequencies range from 14% (Chaco) to 43% (Amazonia/Brazilian Central Plateau (Table S2 shows information about the compilation of Sabbagh et al.⁹ together with the data from the present study). The numbers found for Andean agriculturalist communities and Mexican mestizos follow a trend of higher values (34% and 44%, respectively). An intermediate value (25%) was found by Fuselli et al.² considering nine Amerindian/high Amerindian ancestry populations from North (Chyepwian, Cree, Pima) Central (Maya, Coyaiama) and South America (Cayapa, Piapoco, Curripaco, San Martín, Tayacaja, Las Pampas, Lima, Karitiana, Surui, Xavante).

The among-population and between-group components of variance (F_{ST} and F_{CT} , respectively) for *NAT2* haplotypes and *NAT2* phenotypes were calculated just for the Amazonian/Brazilian Central Plateau hunter-gatherer/forager and Andean agriculturalist groups, due to the larger number of populations investigated for each. For the haplotype data, the hunter-gatherer/forager group showed a F_{ST} value of 0.13 ($p < 0.001$), while a lower but still significant structure was detected for Andean agriculturalists ($F_{ST} = 0.05$; $p = 0.008$). These numbers contrast with the absence of difference when the acetylation phenotypes were considered (hunter-gatherer/forager group: $F_{ST} = 0.027$, $p = 0.248$; Andean agriculturalists: $F_{ST} = 0.016$, $p = 0.328$). The homogeneity within each group occurs only at the phenotype level, a fact that can be explained, since a large number of different haplotypes can lead to the same phenotype. However, the evolutionary and biological reasons for this finding require additional investigations.

No significant differences, with both the *NAT2* haplotype and *NAT2* phenotype data sets, were found for the F_{CT} values.

In the same direction with the F_{CT} results, the Kruskal-Wallis test shows that the distribution of the slow and rapid-function haplotypes, as well as the three phenotypes, are not significantly different between the two modes of subsistence categories (Andean agriculturalists vs hunter-gatherer/foragers).

We extended our analysis using an additional genomic dataset, covering ~44kb surrounding the *NAT2* gene in 1,143 individuals from four continents¹⁸ (GDP-CEPH Human Genome Diversity Cell Line Panel). The 21 SNPs found reveal the presence of 19 haplotypes in Native Americans (Table S1; Table 2). Five exclusive Native American haplotypes were identified (h5, h7, h13, h14, h17, but their frequencies are low). It is possible to observe that the Amerindians have high identity with East Asians. For instance, the sum of haplotypes 1 and 2 is ~74% and 57% in Native Americans and East Asians, respectively, while the values for other continents/regions are 5%-16%.

The AMOVA analysis with this larger genetic and population data set could involve the three groups of interest considering mode of subsistence: 1) hunter-gatherer/foragers: Jamamadi, Guarani, Karitiana, Zenu, Kogi, Ticuna, Embera, Wayuu, Palikur, Yaganes, Waunana, Kaingang, Surui, Parakana); 2) Andean area agriculturalists (Mapuche, Aymara, Quechua, Chilote, Hullece, Ingano, Arhuaco, Chonos, Uro); and 3) Mesoamerican agriculturalists (Mixe, Mixtec, Zapotec, Maya, Kaqchikel, Cabecar, Guaymi). The $F_{ST} =$

0.11 ($p = 0.002$) number for hunter-gatherer/foragers shows a high level of differentiation, while the populations from Andean area are homogeneous ($F_{ST} = 0.008$, $p = 0.330$). The Mesoamerican agriculturalist group presents an intermediate level of among-populations differentiation, but the value is not significant at the 1% level ($F_{ST} = 0.039$, $p = 0.016$). No difference was detected in the pairwise comparisons ($F_{CT} = 0.01-0.03$; $p > 0.01$).

On the other hand, this set of data shows an instigating signal of directional selection (or population growth), but only when Mesoamerican agriculturalists were considered (Ewens Watterson, $p = 0.988$). The values for Andean Agriculturalists and South American hunter-gatherers were not significant ($p = 0.77$ and 0.64 , respectively).

Discussion

The common origin of Native Americans, as well as their biological and cultural autochthonous evolution, makes of the American continent an excellent target for studies on gene-culture coevolution. In terms of social development, in some places, as Mesoamerica and Andes, hunter-gatherer/forager societies gave rise to sedentary agriculturalist communities, and magnificent civilizations were developed centuries before the arrival of Christopher Columbus.¹⁶ Elsewhere, as in Amazonia and the Brazilian Central Plateau, small and relatively isolated populations remained basically surviving due to hunting and gathering until recently, or even to the present day (<http://www.funai.gov.br/index.php/nossas-acoes/povos-indigenas-isolados-e-de-recente-contato>).

The present study aimed at extending our knowledge about *NAT2* pattern diversity and to understand why some trends in the haplotype distribution and of their corresponding rapid, intermediate and slow metabolizer phenotypes occur. The haplotype distribution found (Table 1) is in accordance with previous studies (Table S2). The exception is the high frequency of the ancestral rapid haplotype, *4 in the agriculturalist Lengua people from Chaco, Paraguay. Some common low haplotypes (*5B, *6A, and *7B), on the other hand, are widely spread among Native Americans, as well as in other populations with high Amerindian ancestry. In contrast, we detected a probable novel reduced activity haplotype (341 T>C; 481 C>T; 590 G>A; 803 A>G), which occurred only among the Amazonian Suruí and Xavante of the Brazilian Central Plateau. This is the first time that a probable exclusive Native American haplotype is reported.

The haplotype diversity of a genomic region surrounding the *NAT2* gene and data from earlier publications suggested that positive selection in Mesoamerican agriculturalists cannot be discarded. As an example of gene-culture coevolution in this region, Acuña-Alonzo et al.²⁹ and Hünemeier et al.³⁰ showed a robust signal of positive selection in another gene, ATP-binding cassette transporter A1 (*ABCA1*), due to a peculiar distribution of the *230Cys* variant (*Arg230Cys*, rs9282541). This polymorphism has been previously associated with low HDL-cholesterol levels and obesity-related comorbidities in Mexican mestizos. Hünemeier et al.³⁰ suggested that *230Cys* could have had a selective advantage, as an allele that favor intracellular cholesterol and energy storage during instable periods of food production, experienced by Mesoamericans during the transition between hunter-gatherer/forager life style and that sedentary, based on maize. Other crops were also present in the pre-Columbian Mesoamerican civilizations, but maize was the dietary base for most of these civilizations. Benedict and Steggerda³¹, for instance, reported that 75% of the calories consumed by the Mayas were derived from maize. South America, on the other hand, presents much more diversity in relation to habitats, people, and culture than Mesoamerica. For instance, maize was cultivated in South America, but apparently, the level of consumption seen in Mesoamerica was rarely found there. Additionally, Mesoamerica was the only region in the world where an ancient civilization lacked a domesticated herbivore. Therefore, protein from domesticated animal sources would have been scarce in Pre-Hispanic Mesoamerica in comparison to other parts of the ancient urbanized world, including the Andes (more details about the maize history in America can be found in Slatter et al.³², and references therein).

It is reasonable to suppose that these distinct diet and lifestyles have left marks on the *NAT2* background of Native Americans. Unfortunately, we do not have the information on the phenotypic profile of the 19 haplotypes identified in this last analysis, making difficult to know if the finding for Mesoamerica is due to slow-causing mutations, as suggested for other agriculturalist populations.^{33,34,9} Additional studies to find patterns of linkage disequilibrium among the known functional variants with those used in these genomic studies may clarify this question.

The scenario for South American hunter-gatherer/foragers is even more difficult to establish, due to the recognized role of genetic drift in the evolution of these populations. Despite these difficulties, an instigating result was found: population structure measured

with the *NAT2* haplotypes did not correlate with *NAT2* phenotypic diversity. Since patterns of variation can reveal evidence for natural selection, this finding deserves to be explored in future studies with South American hunter-gatherer/foragers and *NAT2*.

Acknowledgments

We are grateful to the individuals who donated the samples analyzed here and to the Fundação Nacional do Índio (FUNAI) for logistic support in the Brazilian sample collections. Sandro L. Bonatto, Jacques Elion, Rajagopal Krishnamoorthy, Dario Demarchi, and Wilson Araújo da Silva Júnior deserve thanks for donating the Siberian Eskimo, Guarani and African samples. We are also grateful to Michele Aramburu Serafini for technical assistance, Luciana Tovo-Rodrigues for information about the software used, and Sidia M. Callegari-Jacques for help with the statistical analysis.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

References

- 1 Blum M, Grant DM, McBride W, Heim M, Meyer UA. Human arylamine N-acetyltransferase genes: Isolation, chromosomal localization, and functional expression. *DNA Cell Biol* 1990; **9**: 193-203.
- 2 Fuselli S, Gilman RH, Chanock SJ, Bonatto SL, De Stefano G, Evans CA *et al.* Analysis of nucleotide diversity of *NAT2* coding region reveals homogeneity across Native American populations and high intra-population diversity. *Pharmacogenomics J* 2007; **7**: 144-152.
- 3 Sabbagh A, Langaney A, Darlu P, Gérard N, Krishnamoorthy R, Poloni ES. Worldwide distribution of *NAT2* diversity: implications for *NAT2* evolutionary history. *BMC Genet* 2008; **9**: e21.
- 4 Mahasneh A, Jubaili A, El Bateiha A, Al-Ghazo M, Matalka I, Malkawi M. Polymorphisms of arylamine N-acetyltransferase2 and risk of lung and colorectal cancer. *Genet Mol Biol* 2012; **35**: 725-733.
- 5 Evans DA, Manley KA, Mc KV. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J* 1960a; **2**: 485-491.
- 6 Evans DA, Storey PB, Wittstadt FB, Manley KA. The determination of the isoniazid inactivator phenotype. *Am Rev Respir Dis* 1960b; **82**: 853-861.
- 7 Weber WW. *The Acetylator Genes and Drug Response*. Oxford University Press: New York, 1987.
- 8 Grimwade K, Gilks C. Cotrimoxazole prophylaxis in adults infected with HIV in low-income countries. *Curr Opin Infect Dis* 2001; **14**: 507-512.
- 9 Sabbagh A, Darlu P, Crouau-Roy B, Poloni ES. Arylamine N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) genetic diversity and traditional subsistence: a worldwide population survey. *PLoS One* 2011; **6**: e18507.
- 10 Ruiz JD, Martínez C, Anderson K, Gross M, Lang NP, García-Martín E *et al.* The differential effect of *NAT2* variant alleles permits refinement in phenotype inference and identifies a very slow acetylation genotype. *PLoS One* 2012; **7**: e44629.
- 11 Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY *et al.* Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002; **35**: 883-889.

- 12 Santos NP, Callegari-Jacques SM, Ribeiro Dos Santos AK, Silva CA, Vallinoto AC, Fernandes DC *et al.* N-acetyl transferase 2 and cytochrome P450 2E1 genes and isoniazid-induced hepatotoxicity in Brazilian patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; **17**: 499-504.
- 13 Patin E, Barreiro LB, Sabeti PC, Austerlitz F, Luca F, Sajantila A *et al.* Deciphering the ancient and complex evolutionary history of human arylamine N-acetyltransferase genes. *Am J Hum Genet* 2006; **78**: 423-436.
- 14 Diamond J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature* 2002; **418**: 700-707.
- 15 Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA *et al.* Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005; **81**: 341-354.
- 16 Salzano FM, Bortolini MC. *Evolution and genetics of Latin American populations.* Cambridge University Press: Cambridge, 2002.
- 17 Salzano FM. Molecular variability in Amerindians: widespread but uneven information. *An Acad Bras Cienc* 2002; **74**: 223-263.
- 18 Reich D, Patterson N, Campbell D, Tandon A, Mazieres S, Ray N *et al.* Reconstructing Native American population history. *Nature* 2012; **488**: 370–374.
- 19 Stephens M, Smith NJ, Donnelly P. A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 978-989.
- 20 Stephens M, Scheet P. Accounting for decay of linkage disequilibrium in haplotype inference and missing data imputation. *Am J Hum Genet* 2005; **76**: 449-462.
- 21 Bandelt H-J, Forster P, Röhl A. Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies. *Mol Biol Evol* 1999; **16**: 37-48.
- 22 Polzin T, Daneschmand SV. On Steiner trees and minimum spanning trees in hypergraphs. *Operat Res Lett* 2003; **31**: 12-20.
- 23 Weir BS, Cockerham CC. Estimating F-statistics for the analysis of population structure. *Evolution* 1984; **38**: 1358-1370.
- 24 Excoffier L, Smouse PE, Quattro JM. Analysis of molecular variance inferred from metric distances among DNA haplotypes: application to human mitochondrial DNA restriction data. *Genetics* 1992; **131**: 479-491. Ferguson LR. Natural and human-made mutagens and carcinogens in the human diet. *Toxicology* 2002; **181-182**: 79-82.

- 25 Weir BS. The second National Research Council report on forensic DNA evidence. *Am J Hum Genet* 1996; **59**: 497-500.
- 26 Excoffier L, Lischer HEL. Arlequin suite ver. 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Res* 2010; **10**: 564-567.
- 27 McClelland EK, Ming TJ, Tabata A, Kaukinen KH, Beacham TD, Withler RE *et al.* Patterns of selection and allele diversity of class I and class II major histocompatibility loci across the species range of sockeye salmon (*Oncorhynchus nerka*). *Mol Ecol* 2013; **22**: 4783-4800.
- 28 Teixeira RL, Morato RG, Cabello PH. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; **106**: 716-724.
- 29 Acuña-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hünemeier T *et al.* A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet* 2010; **19**: 2877-2885.
- 30 Hünemeier T, Amorim CE, Azevedo S, Contini V, Acuña-Alonzo V, Rothhammer F *et al.* Evolutionary responses to a constructed niche: ancient Mesoamericans as a model of gene-culture coevolution. *PLoS One* 2012; **7**: e38862.
- 31 Benedict FG, Steggerda M. *The food of present-day Maya Indians of Yucatan*. Carnegie Institute of Washington: Washington, 1936.
- 32 Slatter JE, Tykot RH, Benz BF (Eds). *Histories of Maize*. San Diego Academic Press: San Diego, 2006.
- 33 Luca F, Bubba G, Basile M, Brdicka R, Michalodimitrakis E, Rickards O *et al.* Multiple advantageous amino acid variants in the NAT2 gene in human populations. *PLoS One* 2008; **3**: e3136.
- 34 Magalon H, Patin E, Austerlitz F, Hegay T, Aldashev A, Quintana-Murci L *et al.* Population genetic diversity of the NAT2 gene supports a role of acetylation in human adaptation to farming in Central Asia. *Eur J Hum Genet* 2008; **16**: 243-251.
- 35 Teixeira RL, Silva FP Jr, Silveira AR, Cabello PH, Mendonça-Lima L, Rabahi MF *et al.* Sequence analysis of NAT2 gene in Brazilians: identification of undescribed single

nucleotide polymorphisms and molecular modeling of the N-acetyltransferase 2 protein structure. *Mutat Res* 2010; **683**: 43-49.

Table 1. Haplotypes observed in the populations studied here.

SNP	NAT2 phenotypes ¹															Mode of subsistence
	Rap	Slo	Slo	Slo	Slo	Slo	Slo	ND	Slo	ND	Rap	Rap	Rap	Rap	Slo	
	NAT2 haplotypes															
	*4	*5A	*5B	*5C	*5D	*6A	*6C	*6N	*7B	*7Ee	*12A	*12B	*12C	*13A	New	
191G>A (rs1801279)	
282 C>T (rs1041983)	T	T	T	T	T	.	T	T	T	.	
341T>C (rs1801280) ²	.	C	C	C	C	C	
481C>T (rs1799929)	.	T	T	T	.	T	.	.	T	.	T	
590 G>A (rs1799930) ²	A	A	A	A	
803 A>G (rs1208) ²	.	.	G	G	.	.	G	.	.	.	G	G	G	.	G	
857 G>A (rs1799931)	A	A	
Groups (N ³)																
Africans (30)	0.200 (6) ³	.	0.367 (11)	0.067 (2)	.	0.167 (5)	.	0.033 (1)	0.100 (3)	.	0.033 (1)	0.033 (1)	.	.	.	Variable
Siberian Eskimo (76)	0.263 (20)	.	0.355 (27)	.	.	0.250 (19)	.	.	0.118 (9)	.	.	.	0.013 (1)	.	.	Hunter-gatherers
Mexican (Mestizo) (68)	0.250 (17)	.	0.103 (7)	0.015 (1)	.	0.162 (11)	.	.	0.456 (31)	0.015 (1)	Urban
Andeans (high Amerindian ancestry) (134)	0.358 (48)	0.007 (1)	0.246 (33)	.	0.015 (2)	0.157 (21)	0.015 (2)	.	0.127 (17)	.	0.007 (1)	0.007 (1)	0.015 (2)	0.045 (6)	.	Agriculturalists
Mesoamerindians (16)	0.250 (4)	.	0.250 (4)	0.062 (1)	0.437 (7)	Agriculturalists
Amazonian and Brazilian Central Plateau Amerindians (166)	0.307 (51)	.	0.361 (60)	.	.	0.048 (8)	.	.	0.247 (41)	.	0.006 (1)	0.012 (2)	0.006 (1)	.	0.012 (2) ⁴	Hunter-gatherers
Southern Amerindians (68)	0.441 (30)	.	0.103 (7)	0.015 (1)	.	0.059 (4)	.	.	0.382 (26)	Agriculturalists
Chaco Amerindians (44)	0.772 (34)	.	0.136 (6)	0.091 (4)	Agriculturalists

¹Rap = Rapid: high enzyme activity, Slo = Slow: reduced enzyme activity, ND: Non- determined; ²Non-synonymous substitution; ³N³: Number of chromosomes; subtotals in parentheses; ⁴New haplotype was found in 1 Suruí and 1 Xavante.

Obs.: The haplotypes were named according to the official nomenclature (www.louisville.edu/medschool/pharmacology/NAT2.html). The same reference was used to infer the acetylation status of the NAT2 haplotypes.

Table 2. Worldwide distribution of the 19 haplotypes found in Native Americans¹

Haplotype	Population (N) ²				
	America (584)	Europe (314)	Africa (366)	Middle East (556)	East Asia (530)
h1	0.42500	0.10200	0.04370	0.09170	0.42600
h2	0.31000	0.01910	0.01640	0.07190	0.14900
h3	0.04970	0.22000	0.10400	0.25200	0.17700
h4	0.14600	0.32500	0.19900	0.23900	0.04910
h5	0.00171	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
h6	0.00856	0.06690	0.01910	0.06120	0.02640
h7	0.00342	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
h8	0.00685	0.00000	0.00820	0.00000	0.00189
h9	0.02230	0.00318	0.00273	0.00719	0.00000
h10	0.00171	0.00637	0.00000	0.00000	0.00000
h11	0.00171	0.00000	0.00000	0.00000	0.00377
h12	0.00342	0.00000	0.00000	0.00180	0.00000
h13	0.00514	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
h14	0.00171	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
h15	0.00171	0.02230	0.04640	0.02160	0.00000
h16	0.00342	0.03180	0.00273	0.02160	0.00377
h17	0.00514	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
h18	0.00171	0.00000	0.00000	0.00000	0.00189
h19	0.00171	0.01590	0.01090	0.04320	0.00377

¹America: Parakanã, Pima, Quechua, Surui, Wayuu, Waunana, Zapotec, Zenu, Palikur, Aymara, Karitiana, Jamamadi, Mapuche, Mixe, Mixtec, Ticuna, Arhuaco, Bribri, Cabecar, Chilote, Chipewyan, Chono, Colombian, Cree, Diaguaita, Embera, Guarani, Guaymi, Hулlice, Ingano, Kaingang, Kaqchikel, Kogi, Maleku, Maya, Ojibwa, Teribe, Uro and Yagane. Europe: Tuscan, Basque, Adygei, French, Italian, Orcadian, Russian and Sardinian. Africa: Yoruba, Bantu Kenya, Bantu South Africa, Bedouin, Pygmy Biaka, Mandenka, Pygmy Mbuti, Mozabite and San. Middle East: Balochi, Brahui, Burusho, Druze, Hazara, Kalash, Makrani, Palestinian, Pathan and Sindhi. East Asia: Cambodian, Dai, Daur, Han, Hezhen, Japanese, Lahu, Melanesian, Miao, Mongol, Naxi, Oroqen, Papuan, She, Tu, Tujia, Uygur, Xibo and Yi. ²Number of chromosomes studied.

Figure legends

Figure 1. Schematic representation of NAT genes on human chromosome 8p22, showing the distribution of the seven SNPs studied here. Adapted from Teixeira et al.³⁵

Figure 2. Network of *NAT2* haplotypes observed in the samples investigated in the present study. AND = Andean, TAY = Tayacaja, SUR = Suruí, AMZ = Amazonian, KAR = Karitiana, SOU = Southern, P-C = Piapoco-Curripaco, COY = Coyaima, LEN = Lengua, CAY = Cayapa.

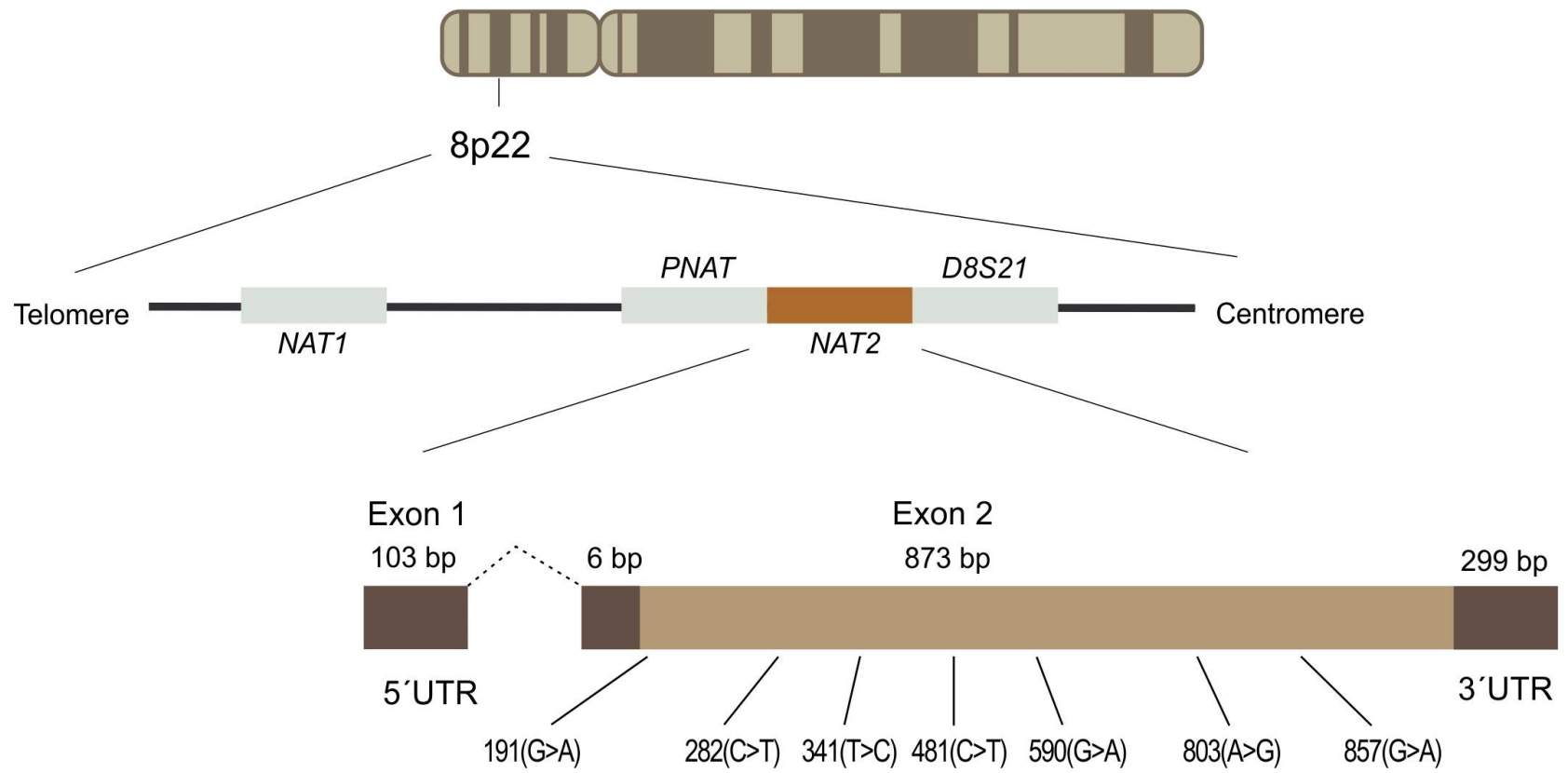


Figure 1

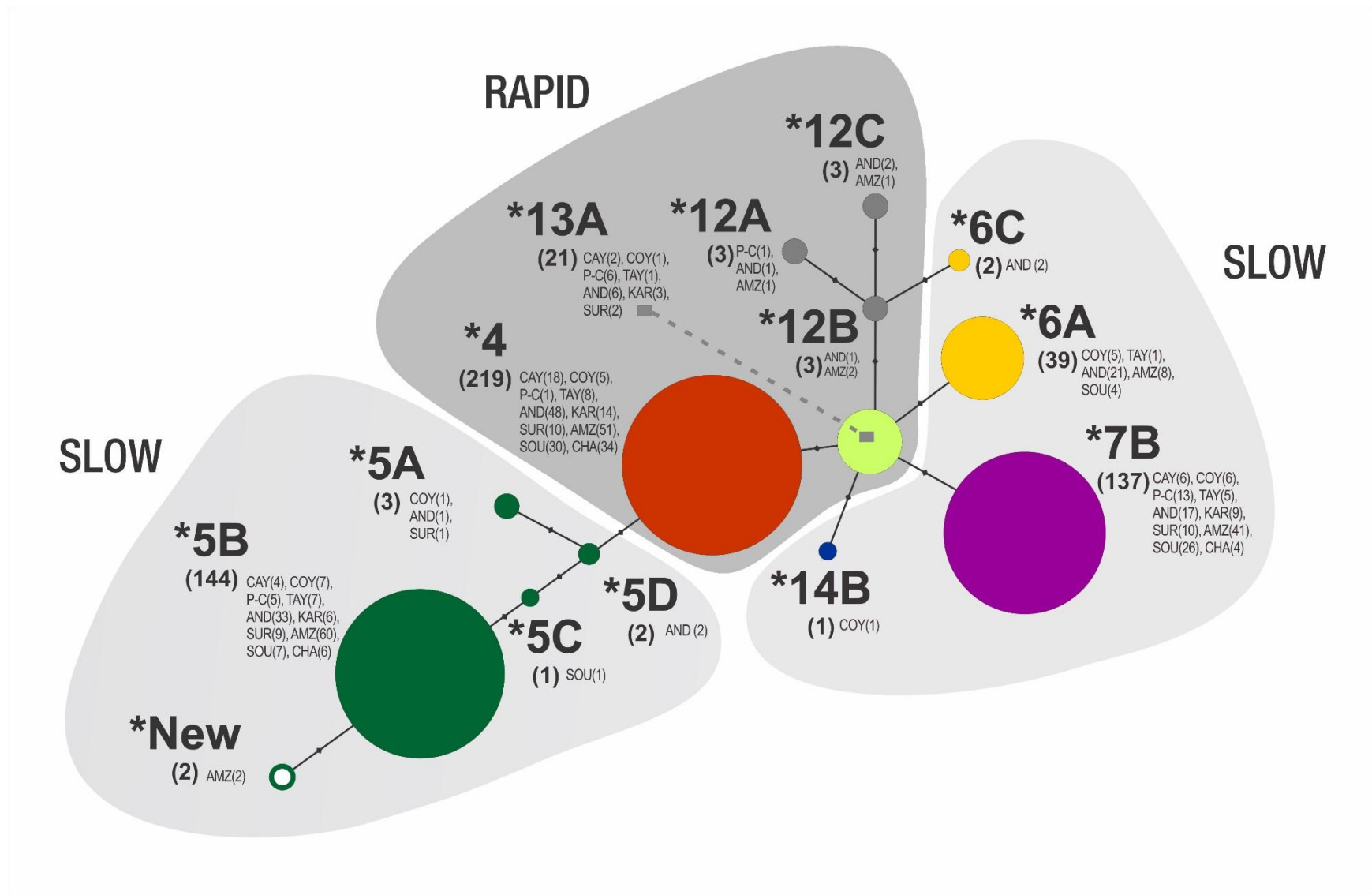


Figure 2

Table S1. Twenty one SNPs located at genomic regions covering about 44kb surrounding *NAT2*

SNP identification	Position in chromosome
rs1495750	18282666
rs13277723	18285766
rs7013253	18287748
rs4646267	18292193
rs1390358	18297035
rs1112005	18300156
rs7832071	18301560
rs1208	18302596
rs4646247	18303188
rs4646249	18304711
rs1390359	18305609
rs4646257	18306826
rs1495737	18309117
rs2410561	18311054
rs10103029	18311618
rs13276600	18315470
rs12545528	18316228
rs1495741	18317161
rs6998197	18318276
rs2410564	18320125
rs1466753	18321399

Table S2 (a) – NAT2 haplotype and phenotype distribution (Part A).

Population (No. of individuals)	Subsistence mode	NAT2 haplotypes									
		*4	*5A	*5B	*5C	*5D	*5E	*5G	*5J	*5K	
Africa											
Tswana (101)	Agriculturalist	27	0.134	1	0.005	47	0.233	17	0.084		
San (40)	Hunter-gatherer	19	0.238	1	0.013	10	0.125	5	0.063		
Mbuti Pygmies (24)	Hunter-gatherer					15	0.313				
Biaka Pygmies (24)	Hunter-gatherer	2	0.042			4	0.083				
Bedzan Pygmies (32)	Hunter-gatherer	2	0.031			8	0.125				
Bakola Pygmies (40)	Hunter-gatherer	8	0.100			4	0.050				
Baka Pygmies (30)	Hunter-gatherer	4	0.067			13	0.217	5	0.083		
Baka Pygmies (16)	Hunter-gatherer	1	0.031			6	0.188				
Gabonese (52)	Agriculturalist	6	0.058	2	0.019	34	0.327	6	0.058		
Akele Bantus (50)	Agriculturalist	10	0.100	1	0.010	37	0.370	3	0.030		1 0.010
Ngumba Bantus (16)	Agriculturalist	3	0.094			8	0.250				
Yoruba Bantus (31)	Agriculturalist	2	0.032			8	0.129	3	0.048		
Yoruba (60)	Agriculturalist	14	0.117			23	0.192	11	0.092		
Yoruba (18)	Agriculturalist	5	0.139			5	0.139				
Ibo (19)	Agriculturalist	3	0.079			12	0.316				
Dendi (11)	Agriculturalist					5	0.227	1	0.045	1	0.045
Hausa (20)	Agriculturalist	9	0.225			10	0.250	3	0.075		
Dogons (50)	Agriculturalist	13	0.130			22	0.220	8	0.080		
Mandenka (97)	Agriculturalist	18	0.093	2	0.010	65	0.335	3	0.015		
Chagga Bantu-speakers (32)	Agriculturalist	3	0.047			28	0.438				
Luo (16)	Pastoralist	2	0.063			7	0.219	1	0.031		
Maasai (12)	Pastoralist	2	0.083			11	0.458	1	0.042		
Amhara (15)	Agriculturalist	2	0.067			16	0.533			1	0.033

Table S2 (a) (cont.)

Population (No. of individuals)	Subsistence mode	NAT2 haplotypes												
		*4	*5A	*5B	*5C	*5D	*5E	*5G	*5J	*5K				
Oromo (12)	Pastoralist	2	0.083	1	0.042	8	0.333	1	0.042					
Somali (24)	Pastoralist	3	0.063			19	0.396							
Sudanese (127)	ND	22	0.087	1	0.004	115	0.453	4	0.016					
Egyptian (37)	Agriculturalist	9	0.122	1	0.014	36	0.486	1	0.014					
Moroccan (44)	Pastoralist	13	0.148			45	0.511							
South Saara African (30)	ND	6	0.200			11	0.367	2	0.067					
Europe														
Spanish (1,312)	Agriculturalist	582	0.222	32	0.012	1139	0.434	19	0.007	7	0.003	1	0.004	
Sardinian (49)	Agriculturalist	20	0.204	1	0.010	52	0.531	1	0.010					
Italian (37)	Agriculturalist	18	0.243			24	0.324	2	0.027					
Greek (40)	Agriculturalist	17	0.213	1	0.013	30	0.375	3	0.038					
Turk (303)	Agriculturalist	140	0.231	8	0.013	216	0.356	29	0.048					
French (60)	Agriculturalist	22	0.183	6	0.050	54	0.450	2	0.017					
French-Canadian (291)	Agriculturalist													
German (844)	Agriculturalist	383	0.227	70	0.041	647	0.383	68	0.040					
German (223)	Agriculturalist	85	0.191	23	0.052	172	0.386	26	0.058					
Dutch (264)	Agriculturalist	114	0.216	14	0.027	216	0.409	4	0.008					
UK Caucasian (112)	Agriculturalist	44	0.196	8	0.036	104	0.464	6	0.027					
US Caucasian (387)	ND	187	0.242	20	0.026	318	0.411	17	0.022					
US Caucasian (60)	ND	27	0.225	5	0.042	45	0.375	3	0.025					
Swedes (50)	Agriculturalist	11	0.110	6	0.060	50	0.500	3	0.030					
Saami (48)	Pastoralist	23	0.240	3	0.031	42	0.438							
Czech (27)	Agriculturalist	11	0.204			21	0.389	3	0.056	3	0.056			2
Polish (248)	Agriculturalist	109	0.220	26	0.052	164	0.331	30	0.060					
Ashkenazi Jew (40)	Agriculturalist	9	0.113			41	0.513							

Table S2 (a) (cont.)

Population (No. of individuals)	Subsistence mode	NAT2 haplotypes												
		*4	*5A	*5B	*5C	*5D	*5E	*5G	*5J	*5K				
Slovak (167)	Agriculturalist													
Romanian (140)	Agriculturalist	82	0.293	9	0.032	96	0.343	7	0.025					
Mordvin (14)	Agriculturalist	6	0.214			14	0.500							
Russian (364)	Agriculturalist	171	0.235	26	0.036	292	0.401	13	0.018	1	0.001			
Russian (290)	Agriculturalist	134	0.231	12	0.021	213	0.367	17	0.029					
Perm Russian (12)	Agriculturalist	8	0.333	1	0.042	8	0.333							
Asia														
Saudi Arabian (487)	Pastoralist	258	0.265	34	0.035	395	0.406	23	0.024	6	0.006			
Omani (100)	Fisher	25	0.123	2	0.010	58	0.284	9	0.044	4	0.020			
Dravidian (166)	Agriculturalist	35	0.105	4	0.012	59	0.178	13	0.039	2	0.006	1	0.033	
Marathi (201)	Agriculturalist	94	0.234	25	0.062	93	0.231	25	0.062				7	0.017
Gujarati (50)	Agriculturalist	13	0.13	1	0.010	29	0.290	4	0.040					
Turkmen (50)	Pastoralist	31	0.310			23	0.230	3	0.030					
Tajik (32)	Agriculturalist	15	0.234	1	0.016	17	0.266	4	0.063					
Tajik (29)	Agriculturalist	15	0.259			13	0.224	1	0.017					
Uzbek (31)	Pastoralist	26	0.419	1	0.016	9	0.145	1	0.016					
Kazakh (26)	Pastoralist	20	0.385			12	0.231	1	0.019					
Kyrgyz (290)	Pastoralist	231	0.398			101	0.174	11	0.019					
Kyrgyz (47)	Pastoralist	45	0.479			11	0.117							
Kyrgyz (23)	Pastoralist	21	0.457			7	0.152	1	0.022					
Indonesian (212)	Agriculturalist	158	0.373			38	0.090							
Khmer (32)	Agriculturalist													
Kinh (72)	Agriculturalist	65	0.451			4	0.028							
Thai (44)	Agriculturalist	26	0.295			10	0.114							
Han Chinese (112)	Agriculturalist	132	0.589			4	0.018			1	0.004			

Table S2 (a) (cont.)

Population (No. of individuals)	Subsistence mode	NAT2 haplotypes								
		*4	*5A	*5B	*5C	*5D	*5E	*5G	*5J	*5K
Han Chinese (45)	Agriculturalist	53	0.589	2	0.022					
Han Chinese (212)	Agriculturalist	251	0.592	7	0.017	10	0.024			
Chinese (44)	Agriculturalist	46	0.523			6	0.068			
Japanese (144)	Agriculturalist	208	0.722			1	0.003		1	0.003
Japanese (172)	Agriculturalist	236	0.686	1	0.003	2	0.006	4	0.012	
Japanese (44)	Agriculturalist	58	0.659			4	0.045			
Japanese (48)	Agriculturalist	49	0.510			1	0.010			
Japanese (200)	Agriculturalist	278	0.695			2	0.005			
Korean (288)	Agriculturalist	353	0.613	1	0.002	5	0.009		1	0.002
Korean (1,000)	Agriculturalist	1321	0.661			30	0.015	2	0.001	
West Siberian (14)	ND	14	0.500	1	0.036	3	0.107			
Khanty&Mansi (14)	Pastoralist	4	0.143			8	0.286	2	0.071	
Yakut (22)	Pastoralist	12	0.273	1	0.023	10	0.227			
Yakut (16)	Pastoralist	12	0.375	1	0.031	6	0.188			
Chukchee (13)	Pastoralist	9	0.346			5	0.192			
Siberian Eskimo (76)	Hunter-gatherer	20	0.263			27	0.355			
America										
Chipewyan (13)	Hunter-gatherer	6	0.231	2	0.077	9	0.346			
Cree (14)	Hunter-gatherer	13	0.464	1	0.036	6	0.214			
Pima (16)	Agriculturalist	13	0.406	2	0.063	9	0.281			
Maya (16)	Agriculturalist	13	0.406			11	0.344			
Nicaraguans (137)	ND	114	0.416	7	0.026	86	0.314	5	0.018	
Ngawbe (105)	Hunter-gatherer	152	0.724	1	0.005	4	0.019			
Embera (136)	Hunter-gatherer	166	0.610			25	0.092	2	0.007	
Coyaima (13)	Agriculturalist	5	0.192	1	0.038	7	0.269			

Table S2 (a) (cont.)

Population (No. of individuals)	Subsistence mode	NAT2 haplotypes									
		*4	*5A	*5B	*5C	*5D	*5E	*5G	*5J	*5K	
Piapoco and Curripaco (13)	Hunter-gatherer	1	0.038	5	0.192						
Cayapa (15)	Agriculturalist	18	0.600	4	0.133						
San Marti'n (11)	Hunter-gatherer	14	0.636	1	0.045	1	0.045				
Tayacaja (11)	Agriculturalist	8	0.364	7	0.318						
Lima (128)	ND	97	0.379	49	0.191	1	0.004				
Karitiana (16)	ND	14	0.438	6	0.188						
Surui (16)	Hunter-gatherer	10	0.313	1	0.031	9	0.281				
Goiás (106)	ND	59	0.278	2	0.009	66	0.311	3	0.014		
Rio de Janeiro (298)	ND	103	0.173	18	0.030	203	0.341	18	0.030		
Mexican (mestizo) (68)	ND	17	0.250	7	0.103	1	0.015				
Andean (high Amerindian ancestry) (134)	Agriculturalist	48	0.358	1	0.007	33	0.246	2	0.015		
Mesoamerindian (16)	Agriculturalist	4	0.250	4	0.250	1	0.062				
Amazonian and Brazilian Central Plateau (Amerindian) (166)	Hunter-gatherer	51	0.307	60	0.361						
Southern (Amerindian) (68)	Agriculturalist	30	0.441	7	0.103	1	0.015				
Chaco (Amerindian) (44)	Agriculturalist	34	0.772	6	0.136						
Oceania											
Hawaiian (87)	Agriculturalist										

Compiled by Sabbagh et al. (2011). In grey, data from present study.

Table S2 (b) – NAT2 haplotype and phenotype distribution (Part B).

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes										
	*6A	*6B	*6C	*6E	*6F	*6J	*6N	*7A	*7B	*7C	
Africa											
Tswana (101)	34	0.168	4	0.020							
San (40)	15	0.188	1	0.013					1	0.013	
Mbuti Pygmies (24)	8	0.167									
Biaka Pygmies (24)	9	0.188									
Bedzan Pygmies (32)	14	0.219			1	0.016					
Bakola Pygmies (40)	11	0.138									
Baka Pygmies (30)	8	0.133									
Baka Pygmies (16)	8	0.250									
Gabonese (52)	22	0.212	1	0.010					2	0.019	
Akele Bantus (50)	16	0.160							2	0.020	
Ngumba Bantus (16)	6	0.188									
Yoruba Bantus (31)	20	0.323	1	0.016							
Yoruba (60)	21	0.175							6	0.050	
Yoruba (18)	11	0.306	1	0.028					1	0.028	
Ibo (19)	11	0.289							1	0.026	
Dendi (11)	6	0.273	2	0.091	1	0.045					
Hausa (20)	12	0.300							1	0.025	
Dogons (50)	32	0.320	5	0.050				2	0.020	1	0.010
Mandenka (97)	32	0.165				1	0.005			13	0.067
Chagga Bantu-speakers (32)	17	0.266	2	0.031					1	0.016	
Luo (16)	8	0.250					1	0.031		1	0.031
Maasai (12)	6	0.250							1	0.042	
Amhara (15)	8	0.267							1	0.033	

Table S2 (b) (cont.)

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes										
	*6A	*6B	*6C	*6E	*6F	*6J	*6N	*7A	*7B	*7C	
Oromo (12)	5	0.208							4	0.167	
Somali (24)	17	0.354							1	0.021	
Sudanese (127)	72	0.283	1	0.004					8	0.031	
Egyptian (37)	20	0.270							1	0.014	
Moroccan (44)	22	0.250							3	0.034	
South Saara African (30)	5	0.167					1	0.033	3	0.100	
Europe											
Spanish (1,312)	651	0.248	47	0.018	2	0.0008			32	0.012	
Sardinian (49)	24	0.245									
Italian (37)	25	0.338							2	0.027	
Greek (40)	23	0.288	1	0.013				1	0.013	2	0.025
Turk (303)	185	0.305							27	0.045	
French (60)	30	0.250							1	0.008	
French-Canadian (291)											
German (844)	470	0.278							22	0.013	
German (223)	114	0.256	14	0.031					8	0.018	
Dutch (264)	154	0.292			1	0.002			17	0.032	
UK Caucasian (112)	54	0.241	1	0.004					5	0.022	
US Caucasian (387)	206	0.266							15	0.019	
US Caucasian (60)	35	0.292							2	0.017	
Swedes (50)	28	0.280							2	0.020	
Saami (48)	15	0.156							13	0.135	
Czech (27)	14	0.259									
Polish (248)	149	0.300							17	0.034	
Ashkenazi Jew (40)	29	0.363							1	0.013	

Table S2 (b) (cont.)

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes										
	*6A	*6B	*6C	*6E	*6F	*6J	*6N	*7A	*7B	*7C	
Slovak (167)											
Romanian (140)	80	0.286							4	0.014	
Mordvin (14)	3	0.107							2	0.071	
Russian (364)	195	0.268	3	0.004				3	0.004	20	0.027
Russian (290)	184	0.317							17	0.029	
Perm Russian (12)	2	0.083							1	0.042	
Asia											
Saudi Arabian (487)	210	0.216	24	0.025	4	0.004		7	0.007	13	0.013
Omani (100)	55	0.270	10	0.049	12	0.059		8	0.039	11	0.054
Dravidian (166)	89	0.268	27	0.081	6	0.018		33	0.099	43	0.130
Marathi (201)	114	0.284	6	0.015	7	0.017	1	0.002		6	0.015
Gujarati (50)	43	0.430		1	0.010					6	0.060
Turkmen (50)	30	0.300								12	0.120
Tajik (32)	25	0.391								2	0.031
Tajik (29)	26	0.448								3	0.052
Uzbek (31)	19	0.306								6	0.097
Kazakh (26)	7	0.135								12	0.231
Kyrgyz (290)	148	0.255	6	0.010						70	0.121
Kyrgyz (47)	24	0.255								14	0.149
Kyrgyz (23)	11	0.239								6	0.130
Indonesian (212)	156	0.368								65	0.153
Khmer (32)											
Kinh (72)	25	0.176									
Thai (44)	34	0.386								17	0.193
Han Chinese (112)	46	0.205								38	0.170

Table S2 (b) (cont.)

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes										
	*6A	*6B	*6C	*6E	*6F	*6J	*6N	*7A	*7B	*7C	
Han Chinese (45)	15	0.167							20	0.222	
Han Chinese (212)	87	0.205	1	0.002					63	0.149	
Chinese (44)	22	0.250							13	0.148	
Japanese (144)	55	0.191							22	0.076	
Japanese (172)	68	0.198							33	0.096	
Japanese (44)	19	0.216							6	0.068	
Japanese (48)	25	0.260	2	0.021				1	0.010	10	0.104
Japanese (200)	79	0.198							35	0.088	
Korean (288)	126	0.219	3	0.005				6	0.010	70	0.122
Korean (1,000)	388	0.194	11	0.006	2	0.001		9	0.005	220	0.110
West Siberian (14)	6	0.214							3	0.107	
Khanty&Mansi (14)	3	0.107							5	0.179	
Yakut (22)	11	0.250							8	0.182	
Yakut (16)	8	0.250							4	0.125	
Chukchee (13)	7	0.269		1	0.038			1	0.038	2	0.077
Siberian Eskimo (76)	19	0.250							9	0.118	
America											
Chipewyan (13)	1	0.038							5	0.192	
Cree (14)	3	0.107							4	0.143	
Pima (16)									4	0.125	
Maya (16)	3	0.094							4	0.125	
Nicaraguans (137)	46	0.168	1	0.004	1	0.004					
Ngawbe (105)									49	0.233	
Embera (136)	10	0.037							62	0.228	
Coyaima (13)	5	0.192							6	0.231	

Table S2 (b) (cont.)

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes										
	*6A	*6B	*6C	*6E	*6F	*6J	*6N	*7A	*7B	*7C	
Piapoco and Curripaco (13)									13	0.500	
Cayapa (15)									6	0.200	
San Martín (11)									5	0.227	
Tayacaja (11)	1	0.045							5	0.227	
Lima (128)	22	0.086	2	0.008					70	0.274	
Karitiana (16)									9	0.281	
Surui (16)									10	0.313	
Goiás (106)	59	0.278							8	0.038	2 0.009
Rio de Janeiro (298)	155	0.260	2	0.003					24	0.040	
Mexican (mestizo) (68)	11	0.162							31	0.456	
Andean (high Amerindian ancestry) (134)	21	0.157	2	0.015					17	0.127	
Mesoamerindian (16)									7	0.437	
Amazonian and Brazilian Central Plateau (Amerindian) (166)	8	0.048							41	0.247	
Southern (Amerindian) (68)	4	0.059							26	0.382	
Chaco (Amerindian) (44)									4	0.091	

Oceania

Hawaiian (87)

Compiled by Sabbagh et al. (2011). In grey, data from present study.

Table S2 (c) – NAT2 haplotype and phenotype distribution (Part C).

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes													
	*7D	*7Ee	*11A	*12A	*12B	*12C	*13A	*14A	*14B	*14C				
Africa														
Tswana (101)			34	0.168	7	0.035	1	0.005	13	0.064	6	0.030	11	0.054
San (40)			19	0.238					2	0.025	2	0.025	5	0.063
Mbuti Pygmies (24)			13	0.271					1	0.021			5	0.104
Biaka Pygmies (24)			24	0.500	2	0.042			2	0.042			5	0.104
Bedzan Pygmies (32)			27	0.422	4	0.063			5	0.078	2	0.031	1	0.016
Bakola Pygmies (40)			39	0.488	1	0.013			13	0.163			4	0.050
Baka Pygmies (30)			19	0.317	3	0.050			6	0.100			2	0.033
Baka Pygmies (16)			9	0.281	2	0.063			5	0.156			1	0.031
Gabonese (52)			14	0.135					8	0.077	2	0.019	7	0.067
Akele Bantus (50)			9	0.090	2	0.020			6	0.060	3	0.030	10	0.100
Ngumba Bantus (16)			6	0.188					4	0.125	1	0.031	4	0.125
Yoruba Bantus (31)			6	0.097					14	0.226	1	0.016	7	0.113
Yoruba (60)			14	0.117	2	0.017			18	0.150	1	0.008	10	0.083
Yoruba (18)			9	0.250					1	0.028			3	0.083
Ibo (19)					2	0.053			4	0.105	1	0.026	3	0.079
Dendi (11)			1	0.045	1	0.045			3	0.136				
Hausa (20)			1	0.025					3	0.075				
Dogons (50)			7	0.070	1	0.010			4	0.040	2	0.020	3	0.030
Mandenka (97)			30	0.155					10	0.052	17	0.088	3	0.015
Chagga Bantu- speakers (32)			7	0.109					5	0.078			1	0.016
Luo (16)			5	0.156					1	0.031	2	0.063	3	0.094
Maasai (12)			1	0.042									2	0.083
Amhara (15)			1	0.033					1	0.033				

Table S2 (c) (cont.)

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes														
	*7D	*7Ee	*11A	*12A	*12B	*12C	*13A	*14A	*14B	*14C					
Oromo (12)				2	0.083		1	0.042							
Somali (24)				7	0.146				1	0.021					
Sudanese (127)				20	0.079	1	0.004	2	0.008	6	0.024	2	0.008		
Egyptian (37)				1	0.014			5	0.068						
Moroccan (44)				4	0.045			1	0.011						
South Saara African (30)				1	0.033	1	0.033								
Europe															
Spanish (1,312)				47	0.018	2	0.0008	18	0.007	8	0.003	10	0.004	13	0.005
Sardinian (49)															
Italian (37)			1	0.014			1	0.014	1	0.014					
Greek (40)							1	0.013	1	0.013					
Turk (303)				1	0.002										
French (60)								5	0.042						
French-Canadian (291)															
German (844)								26	0.015			2	0.001		
German (223)								4	0.009						
Dutch (264)				5	0.009	2	0.004	1	0.002						
UK Caucasian (112)				1	0.004			1	0.004						
US Caucasian (387)				3	0.004			7	0.009			1	0.001		
US Caucasian (60)				3	0.025										
Swedes (50)															
Saami (48)															
Czech (27)															
Polish (248)				1	0.002										
Ashkenazi Jew (40)															

Table S2 (c) (cont.)

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes											
	*7D	*7Ee	*11A	*12A	*12B	*12C	*13A	*14A	*14B	*14C		
Slovak (167)												
Romanian (140)			2	0.007								
Mordvin (14)							2	0.071	1	0.036		
Russian (364)				3	0.004	1	0.001					
Russian (290)				3	0.005							
Perm Russian (12)				2	0.083	1	0.042		1	0.042		
Asia												
Saudi Arabian (487)												
Omani (100)			2	0.010	2	0.010	2	0.010	3	0.015	1	0.005
Dravidian (166)						1	0.003	3	0.009	6	0.018	
Marathi (201)			6	0.015	2	0.005	1	0.002	11	0.027	4	0.010
Gujarati (50)				3	0.030							
Turkmen (50)				1	0.010							
Tajik (32)												
Tajik (29)												
Uzbek (31)												
Kazakh (26)												
Kyrgyz (290)			10	0.017	3	0.005						
Kyrgyz (47)												
Kyrgyz (23)												
Indonesian (212)				4	0.009				3	0.007		
Khmer (32)												
Kinh (72)				4	0.028	1	0.007		45	0.313		
Thai (44)									1	0.011		
Han Chinese (112)									3	0.013		

Table S2 (c) (cont.)

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes										
	*7D	*7Ee	*11A	*12A	*12B	*12C	*13A	*14A	*14B	*14C	
Han Chinese (45)											
Han Chinese (212)				3	0.007		2	0.005			
Chinese (44)							1	0.011			
Japanese (144)							1	0.003			
Japanese (172)											
Japanese (44)							1	0.011			
Japanese (48)				7	0.073		1	0.010			
Japanese (200)			1	0.003			5	0.013			
Korean (288)				4	0.007	1	0.002	6	0.010		
Korean (1,000)				5	0.003	10	0.005	2	0.001		
West Siberian (14)							1	0.036			
Khanty&Mansi (14)			3	0.107	1	0.036	1	0.036	1	0.036	
Yakut (22)							2	0.045			
Yakut (16)						1	0.031				
Chukchee (13)				1	0.038						
Siberian Eskimo (76)						1	0.013				
America											
Chipewyan (13)							3	0.115			
Cree (14)							1	0.036			
Pima (16)				3	0.094		1	0.031			
Maya (16)							1	0.031			
Nicaraguans (137)				8	0.029	2	0.007	3	0.011	1	0.004
Ngawbe (105)							4	0.019			
Embera (136)							7	0.026			
Coyaima (13)							1	0.038	1	0.035	

Table S2 (c) (cont.)

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes											
	*7D	*7Ee	*11A	*12A	*12B	*12C	*13A	*14A	*14B	*14C		
Piapoco and Curripaco (13)				1	0.038		6	0.231				
Cayapa (15)							2	0.067				
San Martín (11)							1	0.045				
Tayacaja (11)							1	0.045				
Lima (128)				2	0.008		13	0.051				
Karitiana (16)							3	0.094				
Surui (16)							2	0.063				
Goiás (106)				6	0.028		2	0.009	3	0.014	2	0.009
Rio de Janeiro (298)	1	0.002		26	0.044		18	0.030	4	0.007	24	0.040
Mexican (mestizo) (68)		1	0.015									
Andean (high Amerindian ancestry) (134)				1	0.007	1	0.007	2	0.015	6	0.045	
Mesoamerindian (16)												
Amazonian and Brazilian Central Plateau (Amerindian) (166)				1	0.006	2	0.012	1	0.006			
Southern (Amerindian) (68)												
Chaco (Amerindian) (44)												

Oceania

Hawaiian (87)

Compiled by Sabbagh et al. (2011). In grey, data from present study.

Table S2 (d) – NAT2 haplotype and phenotype distribution (Part D).

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes						Acetylation phenotypes					
	*14D	*14E	*14F	*14G	*14I	New	Slow acetylators	Intermediate acetylators	Rapid acetylators			
Africa												
Tswana (101)							40	0.396	40	0.396	21	0.208
San (40)							8	0.200	24	0.600	8	0.200
Mbuti Pygmies (24)		6	0.125				11	0.458	12	0.500	1	0.042
Biaka Pygmies (24)							3	0.143	11	0.524	7	0.333
Bedzan Pygmies (32)							4	0.143	18	0.643	6	0.214
Bakola Pygmies (40)							4	0.100	11	0.275	25	0.625
Baka Pygmies (30)							5	0.167	18	0.600	7	0.233
Baka Pygmies (16)							3	0.250	7	0.583	2	0.167
Gabonese (52)							29	0.558	NA	NA	23	0.442
Akele Bantus (50)							23	0.460	27	0.540	0	0
Ngumba Bantus (16)							6	0.429	5	0.357	3	0.214
Yoruba Bantus (31)							12	0.414	14	0.483	3	0.103
Yoruba (60)							20	0.333	32	0.533	8	0.133
Yoruba (18)							6	0.333	9	0.500	3	0.167
Ibo (19)							11	0.579	7	0.368	1	0.053
Dendi (11)							8	0.727	1	0.091	2	0.182
Hausa (20)		1	0.025				10	0.500	7	0.350	3	0.150
Dogons (50)							30	0.600	15	0.300	5	0.100
Mandenka (97)							47	0.485	42	0.433	8	0.082
Chagga Bantu-speakers (32)							18	0.581	12	0.387	1	0.032
Luo (16)			1	0.031			9	0.563	6	0.375	1	0.063
Maasai (12)							9	0.750	3	0.250	0	0
Amhara (15)							11	0.733	4	0.267	0	0

Table S2 (d) (cont.)

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes						Acetylation phenotypes									
	*14D	*14E	*14F	*14G	*14I	New	Slow acetylators	Intermediate acetylators	Rapid acetylators							
Oromo (12)							7	0.583	5	0.417	0	0				
Somali (24)							16	0.667	6	0.250	2	0.083				
Sudanese (127)							66	0.520	51	0.402	10	0.079				
Egyptian (37)							25	0.676	9	0.243	3	0.081				
Moroccan (44)							30	0.682	10	0.227	4	0.091				
South Saara African (30)							16	0.533	10	0.333	4	0.133				
Europe																
Spanish (1,312)	6	0.002	1	0.0004	1	0.0004	5	0.002	1	0.0004	736	0.561	497	0.379	79	0.060
Sardinian (49)							30	0.612	18	0.367	1	0.020				
Italian (37)							18	0.487	17	0.460	2	0.054				
Greek (40)							23	0.575	15	0.375	2	0.050				
Turk (303)							174	0.574	117	0.386	12	0.040				
French (60)							39	0.650	15	0.250	6	0.100				
French-Canadian (291)							159	0.546	111	0.381	21	0.072				
German (844)							474	0.562	331	0.392	39	0.046				
German (223)							148	0.664	61	0.274	14	0.063				
Dutch (264)							158	0.598	NA	NA	106	0.402				
UK Caucasian (112)							74	0.661	30	0.268	8	0.071				
US Caucasian (387)							213	0.550	151	0.390	23	0.059				
US Caucasian (60)							34	0.567	22	0.367	4	0.067				
Swedes (50)							39	0.780	11	0.220	0	0				
Saami (48)							28	0.583	17	0.354	3	0.063				
Czech (27)							17	0.630	9	0.333	1	0.037				
Polish (248)							156	0.629	74	0.298	18	0.073				
Ashkenazi Jew (40)							32	0.800	7	0.175	1	0.025				

Table S2 (d) (cont.)

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes					Acetylation phenotypes						
	*14D	*14E	*14F	*14G	*14I	New	Slow acetylators	Intermediate acetylators	Rapid acetylators			
Slovak (167)							87	0.521	69	0.413	11	0.066
Romanian (140)							72	0.514	52	0.371	16	0.114
Mordvin (14)							7	0.500	5	0.357	2	0.143
Russian (364)							218	0.599	117	0.321	29	0.080
Russian (290)							168	0.579	107	0.369	15	0.052
Perm Russian (12)							4	0.333	4	0.333	4	0.333
Asia												
Saudi Arabian (487)							280	0.575	160	0.329	47	0.097
Omani (100)							75	0.735	21	0.206	6	0.059
Dravidian (166)							123	0.741	41	0.247	2	0.012
Marathi (201)							111	0.552	64	0.318	26	0.129
Gujarati (50)							36	0.720	12	0.240	2	0.040
Turkmen (50)							22	0.440	24	0.480	4	0.080
Tajik (32)							20	0.625	9	0.281	3	0.094
Tajik (29)							16	0.552	11	0.379	2	0.069
Uzbek (31)							10	0.323	16	0.516	5	0.161
Kazakh (26)							9	0.346	14	0.538	3	0.115
Kyrgyz (290)							102	0.352	132	0.455	56	0.193
Kyrgyz (47)							12	0.255	25	0.532	10	0.213
Kyrgyz (23)							7	0.304	11	0.478	5	0.217
Indonesian (212)							76	0.359	107	0.505	29	0.137
Khmer (32)							9	0.280	NA	NA	23	0.719
Kinh (72)							7	0.097	17	0.236	48	0.667
Thai (44)							22	0.500	17	0.386	5	0.114
Han Chinese (112)							14	0.125	61	0.545	37	0.330

Table S2 (d) (cont.)

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes						Acetylation phenotypes					
	*14D	*14E	*14F	*14G	*14I	New	Slow acetylators	Intermediate acetylators	Rapid acetylators			
Han Chinese (45)							9	0.200	19	0.422	17	0.378
Han Chinese (212)							28	0.132	112	0.528	72	0.340
Chinese (44)							9	0.205	23	0.523	12	0.273
Japanese (144)							8	0.056	63	0.438	73	0.507
Japanese (172)							16	0.093	76	0.442	80	0.465
Japanese (44)							6	0.136	17	0.386	21	0.477
Japanese (48)							NA	NA	NA	NA	NA	NA
Japanese (200)							NA	NA	NA	NA	NA	NA
Korean (288)							45	0.156	122	0.424	121	0.420
Korean (1,000)							97	0.097	475	0.475	428	0.428
West Siberian (14)							3	0.214	7	0.500	4	0.286
Khanty&Mansi (14)							6	0.429	6	0.429	2	0.143
Yakut (22)							11	0.500	8	0.364	3	0.136
Yakut (16)							6	0.375	7	0.438	3	0.188
Chukchee (13)							6	0.462	4	0.308	3	0.231
Siberian Eskimo (76)							48	0.632	14	0.184	14	0.184
America												
Chipewyan (13)							5	0.385	7	0.538	1	0.077
Cree (14)							3	0.214	8	0.571	3	0.214
Pima (16)							2	0.125	11	0.688	3	0.188
Maya (16)							3	0.188	12	0.750	1	0.063
Nicaraguans (137)							39	0.285	69	0.504	29	0.212
Ngawbe (105)							8	0.076	38	0.362	59	0.562
Embera (136)							20	0.147	59	0.434	57	0.419
Coyaima (13)							8	0.615	4	0.308	1	0.077

Table S2 (d) (cont.)

Population (No. of individuals)	NAT2 haplotypes					Acetylation phenotypes						
	*14D	*14E	*14F	*14G	*14I	New	Slow acetylators	Intermediate acetylators	Rapid acetylators			
Piapoco and Curripaco (13)							5	0.385	8	0.615	0	0
Cayapa (15)							0	0	10	0.667	5	0.333
San Martín (11)							1	0.091	5	0.455	5	0.455
Tayacaja (11)							3	0.273	7	0.636	1	0.091
Lima (128)							40	0.313	64	0.500	24	0.188
Karitiana (16)							2	0.125	11	0.688	3	0.188
Surui (16)							6	0.375	8	0.500	2	0.125
Goiás (106)							31	0.554	14	0.250	11	0.196
Rio de Janeiro (298)							68	0.466	62	0.425	16	0.110
Mexican (mestizo) (68)							36	0.529	28	0.412	4	0.059
Andean (high Amerindian ancestry) (134)							46	0.343	60	0.448	28	0.209
Mesoamerindian (16)							10	0.625	4	0.250	2	0.125
Amazonian and Brazilian Central Plateau (Amerindian) (166)						2 0.012	74	0.446	72	0.434	20	0.120
Southern (Amerindian) (68)							24	0.353	28	0.412	16	0.235
Chaco (Amerindian) (44)							6	0.136	8	0.182	30	0.682
Oceania												
Hawaiian (87)							23	0.264	37	0.425	27	0.310

Compiled by Sabbagh et al. (2011). In grey, data from present study.

8 Dados adicionais: *APOE, APOA2, CD36, TCF7L2, IGF2BP2.*

Este capítulo mostrará dados que foram gerados durante o doutorado, mas que devido a limitação de tempo, ainda não foram analisados.

7.1 Populações amostradas

As tabelas 4 e 8 apresentam as populações investigadas originalmente no presente estudo para os genes *APOE*, *APOA2* e *CD36*, *TCF7L2*, *IGF2BP2*, respectivamente. Adicionalmente, dados de frequência genotípica e alélica foram obtidos da literatura para estes mesmos genes e estão representados nas tabelas 5, 6, 7, 9, 10 e 11.

7.2 Divisão da amostra por ecorregiões, hábito de subsistência e dieta

A amostra total de populações disponíveis para este estudo foi dividida segundo o critério de ecorregiões, hábito de subsistência e dieta (com algumas modificações) proposto por Hancock et al. (2010). Este critério, embora limitado, é somente um ponto de partida para as investigações sobre a correlação do metabolismo com o ambiente. Não obstante, tal critério já foi adotado por Hancock e colegas de modo que pode ser útil para análises comparativas considerando dezenas de outras populações autóctones continentais (Tabela 12). Mais detalhes sobre as populações ameríndias serão compilados para que se consiga classificá-las de acordo com as categorias propostas para a construção de nichos (Tabela 12). Esta tarefa, nada trivial, requereu uma busca detalhada sobre a história migratória e hábitos culturais de cada população.

A genotipagem dos marcadores foi realizada através de PCR convencional e PCR real-time.

7.3 Seleção dos Genes

Duas estratégias foram adotadas para selecionar os genes para o presente estudo: (1) Laland et al. (2010) em sua recente revisão sobre a co-evolução gene-cultura listaram mais de cem genes, identificados como tendo sido sujeitos a uma rápida e recente seleção positiva devido às pressões culturais. Dos genes listados, muitos estão envolvidos em resposta imune, no comportamento alimentar, e em diversos processos metabólicos como

a síntese e processamento do colesterol. Todos eles apresentam, por diferentes metodologias, sinais de terem sido selecionados ao longo da dispersão do *Homo sapiens*.

(2) Recentemente vários trabalhos vêm associando as doenças da modernidade (diabetes tipo 2, obesidade, síndrome metabólica, doenças cardíacas e algumas doenças psiquiátricas) a outros genes que foram importantes no nosso passado evolutivo mais recente (Acuña-Alonzo et al., 2010; Amato, 2010; Hünemeier et al., 2012a). Por este motivo, foi selecionado um grupo adicional de genes associados a doenças metabólicas complexas através do portal OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>).

A partir dessas duas estratégias foram selecionados 5 genes para serem investigados na presente Tese: *APOE*, *APOA2*, *CD36*, *TCF7L2*, *IGF2BP2*. Na tabela 13 estão listados os 5 genes que foram selecionados, e suas prováveis funções.

7.4 Seleção de SNPs

Após a seleção dos 5 genes, buscou-se selecionar as variantes nestes genes que seriam investigadas. A seleção dos SNPs dentre estes, buscou SNPs que já tiveram seu papel funcional estabelecido ou que já foram previamente associados a doenças da modernidade.

7.5 Análise dos dados

As frequências alélicas dos 5 SNPs selecionados foram obtidas por contagem direta. As seqüências foram alinhadas, sua qualidade avaliada (verificação de cromatogramas) e a anotação das mutações foi feita usando os programas CodonCodeAligner 3.0.3 (<http://www.codoncode.com/>) e BioEdit 7.0.9 (Hall, 1999). Adicionalmente todos os cromatogramas serão visualizados e conferidos manualmente.

Dados preliminares: Tabelas: *APOE*, *APOA2*, *CD36*, *TCF7L2*, e *IGF2BP2*.

Tabela 4 - frequência genotípica do *APOE* (rs7412) e *APOA2* (rs5082).

População (n)	<i>APOE</i> (rs7412)			População (n)	<i>APOA2</i> (rs5082)		
	CC	CT	TT		GG	GA	AA
				Amantani (12)			1,000
Apalaí (45)	0,956		0,044	Apalaí (35)		0,114	0,886
				Cabanaconde (7)			1,000
Gavião (6)	1,000			Gavião (1)			1,000
Guarani (46)	0,870	0,130		Guarani (14)		0,214	0,786
Jamamadi (6)	1,000			Jamamadi (1)			1,000
Lengua (13)	1,000			Lengua (7)		0,143	0,857
Quechua (39)	1,000			Quechua (31)		0,065	0,935
Suruí (8)	1,000			Suruí (9)			1,000
				Uro (19)			1,000
Wai-wai (8)	1,000			Wai-wai (7)			1,000
				Yanque (6)		0,333	0,667
Zoró (10)	1,000			Zoró (10)		0,100	0,900
Total (181)				Total (159)			

Tabela 5 – frequência genotípica e alélica do *APOE*- SNP: rs7412.¹

População (n)	Frequência genotípica			Frequência alélica	
	CC	CT	TT	C	T
Ásia – Chinês Han, Beijing, China (45)	0,810	0,190		0,905	0,095
Ásia – Japonês, Tóquio, Japão (84)	0,893	0,107		0,946	0,054
Africano sub-saariano – Yoruba, Ibadan, Nigéria (110)	0,809	0,191		0,905	0,095
Acenstralidade africana no sudoeste dos EUA (48)	0,771	0,208	0,021	0,875	0,125

Tabela 5 (cont.)

População (n)	Frequência genotípica			Frequência alélica	
	CC	CT	TT	C	T
Chinês Han, Beijing, China (41)	0,756	0,244		0,878	0,122
Chinês, Denver, Colorado (84)	0,833	0,167		0,917	0,083
Índios Gujarati, Houston, Texas (87)	0,908	0,080	0,011	0,948	0,052
Luhya, Webuye, Kenya (86)	0,895	0,105		0,948	0,052
Ancestralidade mexicana, Los Angeles, California (49)	0,878	0,122		0,939	0,061
Toscanos, Itália (85)	0,918	0,082		0,959	0,041
Painel clínico ABECASIS (376)				0,930	0,070
Norte-americanos caucasianos (EUA) (891)				0,913	0,087
Yoruba (59)				0,907	0,093
Europeu (60)				0,933	0,067
Chinês + Japonês (60)				0,950	0,050
Norte-americanos euro-descendentes, Rochester (EUA)				0,810	0,190
Europeus, North Karelia, Finlândia (24)				0,960	0,040
Norte-americanos afro-descendentes, Jackson (EUA)				0,960	0,040
Maia, Campeche, México (24)				1,000	

¹Dados obtidos do NCBI.

Tabela 6 – Frequência genotípica e alélica do APOE – SNP: rs429358.¹

População (n)	Frequência genotípica			Frequência alélica	
	CC	CT	TT	C	T
Painel clínico ABECASIS (376)				0,106	0,894

Tabela 6 (cont.)

População (n)	Frequência genotípica			Frequência alélica	
	CC	CT	TT	C	T
Norte-americano caucasiano (EUA) (929)				0,149	0,851
Yoruba (59)				0,144	0,856
Europeu (60)				0,092	0,908
Ásia – Chinês Han, Beijing, China (45)			1,000		1,000
Ásia – Japonês, Tóquio, Japão (44)		0,023	0,977	0,011	0,989
Yoruba, Ibadan, Nigéria (60)		0,033	0,967	0,017	0,983
Coréia do Sul (89)	0,011	0,157	0,831	0,090	0,910
Norte-americano euro-descendente, Rochester (EUA) (24)				0,120	0,880
Europeu, North Karelia, Finlândia (24)				0,230	0,770
Norte-americano afro-descendente, Jackson (EUA) (24)				0,100	0,900
Maia, Campeche, México				0,100	0,900

¹Dados obtidos do NCBI.

Tabela 7: Frequência de isoformas do APOE.

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4	
África										
Egito(40) ¹	-	-	-	-	-	-	0,187	0,625	0,187	
Tunísia (233) ²	0,004	0,124	0,014	0,712	0,142	0,004	0,073	0,846	0,081	
Norte-americanos										
Afro-americanos (554) ³	-	-	-	-	-	-	0,182	0,478	0,339	
Sino-americanos (601) ³	-	-	-	-	-	-	0,151	0,692	0,156	
Norte-americanos euro-descendentes (589) ³	-	-	-	-	-	-	0,154	0,609	0,236	
Hispano-americanos (596) ³	-	-	-	-	-	-	0,838	0,703	0,213	
EUA (as mesmas 4 populações acima, juntas) (2340) ³	0,008	0,135	-	0,623	0,217	0,167				

Tabela 7 (cont.)

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4	
EUA (?) ⁴	-	-	-	-	-	-	0,080	0,780	0,140	E4 portador 0,260
EUA (euro- descendente) (31) ⁵	0	0,161	0	0,645	0,161	0,032	0,081	0,806	0,113	
EUA (Rochester) (45) ⁶	0	0,156	0,022	0,667	0,156	0	0,089	0,822	0,088	
EUA (caucasiano) (659) ⁷	0,009	0,133	0,029	0,580	0,228	0,021				
EUA (não-caucasiano) (446) ⁷	0,009	0,065	0,011	0,744	0,166	0,004				
EUA (964) ⁸	0,002	0,066	0,007	0,737	0,175	0,011				
Canadá (sul-asiáticos vivendo no Canadá) (336) ⁹	0	0,033	0,006	0,762	0,196	0,003	0,019	0,876	0,104	
Canadá (chineses vivendo no Canadá) (311) ⁹	0	0,164	0,003	0,723	0,109	0	0,084	0,860	0,056	

Tabela 7 (cont.)

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações	
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4		
Canadá (europeus vivendo no Canadá) (321) ⁹ EUA (4) ¹⁰	0	0,131	0,012	0,598	0,240	0,019	0,072	0,783	0,145		
				1,000							
EUA (10139) ¹¹	0,008	0,125	0,030	0,562	0,246	0,026					
EUA (146) ¹²	0,014	0,103	0,014	0,582	0,274	0,014					
EUA (22) ¹³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 negativo 0,727	E4 positivo 0,272
EUA (126) ¹⁴	-	-	-	-	-	0,048	-	-	-	E4 heterozigotos 0,254	E4 não- portadores 0,698
EUA (New York / New Jersey) (47) ¹⁵	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo 0,340	E4 negativo 0,659
EUA (23) ¹⁶	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo 0,565	E4 negativo 0,435

Tabela 7 (cont.)

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações	
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4		
EUA (29) ¹⁷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo	E4 negativo
										0,586	0,414
EUA (74) ¹⁸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo	E4 negativo
										0,446	0,554
EUA (170) ¹⁹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo	E4 negativo
										0,335	0,665
EUA (30) ²⁰	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo	E4 negativo
										0,533	0,467
EUA (25) ²¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo	E4 negativo
										0,480	0,520
EUA (132) ²²	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo	E4 negativo
										0,364	0,636
EUA (40) ²³				0,425	0,575					E4 positivo	E4 negativo
										0,575	0,425
EUA (25) ²⁴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo	E4 negativo
										0,520	0,480

Tabela 7 (cont.)

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações	
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4		
EUA (35) ²⁵				0,628	0,371					E4 positivo 0,371	E4 negativo 0,628
EUA (26) ²⁶										E4 positivo 0,538	E4 negativo 0,461
EUA (38) ²⁷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo 0,553	E4 negativo 0,447
EUA (24) ²⁸										E4 positivo 0,583	E4 negativo 0,417
EUA (110) ²⁹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo 0,354	E4 negativo 0,645
EUA (171) ³⁰		0,696								E4 positivo 0,304	
Sul-americanos											
Brasil (1408) ³¹	-	-	-	-	-	0,018				E4 negativo 0,748	E4 heterozigoto 0,234

Tabela 7 (cont.)

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações	
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4		
Colômbia (Antioquia) (?) ³²		0,110	0	0,890	0	0	-	-	-	E4 portadores: 0	
Brasil (região centro-oeste) (412) ³³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 portador 0,197	E4 não-portador 0,803
Brasil (Minas Gerais) (107) ³⁴	0	0,084	0	0,673	0,234	0,009	0,042	0,832	0,126		
Brasil (107) ³⁵	0	0,006	0	0,719	0,215	0	0,030	0,860	0,110		
Chile (139) ³⁶	0	0,007	0,002	0,626	0,280	0	-	-	-		
México (22) ³⁷	0,004	0,009	0,004	0,454	0,364	0					
Asiáticos											
Taiwan (região norte) (168) ³⁸	-	-	-	0,655	-	-	-	-	-	E2 portador 0,190	E4 portador 0,155
Japão (134) ³⁹	0	0,059	0,015	0,813	0,097	0,015	0,037	0,892	0,071		
Kuwait (106) ⁴⁰	0,019	0,066	0,009	0,736	0,170	0	0,057	0,854	0,089		

Tabela 7 (cont.)

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações		
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4			
Chinese (Han) (738) ⁴¹	-	-	-	-	-	0,007	-	-	-	E4 negativo	E4 heterozigoto	
										0,852	0,141	
Irã (168) ⁴²	0,006	0,143	0,006	0,810	0,036	0	0,080	0,899	0,021			
China (Beijing) (746) ⁴³	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E2	E3	E4
										portad	portador	portador
										or		
										0,162	0,688	0,150
Chinese (Han) (369) ⁴⁴	-	0,187	-	0,049	0,173	0,011	-	-	-			
Chinese (Han) (560) ⁴⁵	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo	E4 negativo	
										0,193	0,807	
Irã (592) ⁴⁶	0,001	0,145	0,003	0,643	0,140	0,001	-	-	-			
Coréia do Sul (88) ⁴⁷	0	0,005	0	0,795	0,136	0,001	-	-	-			
Índia (97) ⁴⁸	0,001	0,007	0	0,763	0,134	0,002	-	-	-			
China (81) ⁴⁹	0	0,005	0,002	0,790	0,136	0	-	-	-			
China (107) ⁵⁰	0,001	0,009	0,001	0,701	0,159	0,003	-	-	-			
China (191) ⁵¹	0,001	0,120	0,001	0,701	0,162	0,001	-	-	-			

Tabela 7 (cont.)

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4	
Taiwan (150) ⁵²	0	0,003	0,001	0,840	0,009	0,004				
Índia (40) ⁵³	0,025	0,225	0,050	0,250	0,200	0,250				
China (72) ⁵⁴	0,001	0,010	0,003	0,736	0,010	0,003				
Japão (251) ⁵⁵	0	0,010	0	0,721	0,167	0,001				
Japão (576) ⁵⁶	0,003	0,061	0,007	0,719	0,193	0,017				
Japão (91) ⁵⁷	0	0,088	0	0,725	0,187	0				
Japão (59) ⁵⁸	0	0,017	0	0,712	0,237	0,034				
Japão (111) ⁵⁹	0,009	0,090	0,009	0,721	0,144	0,027				
Japão (715) ⁶⁰	0,005	0,080	0,009	0,740	0,164	0,001				
Índia (104) ⁶¹				0,615	0,144	0,038				Genótipos E2/E3 + E2/E4 0,202
Taiwan (região sudeste) (301) ⁶²	0,004	0,042	0,007	0,823	0,110	0,014	0,028	0,899	0,072	
China (360) ⁶³	0,009	0,128	0,003	0,731	0,125	0,005	0,074	0,857	0,069	
Irã (111) ⁶⁴		0,054		0,820	0,117	0,009	0,027	0,905	0,067	

Tabela 7 (cont.)

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações	
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4		
Índia (região norte) (322) ⁶⁵	0,003	0,065	0,022	0,767	0,140	0,003					
Europeus											
Países Baixos (101) ⁶⁶	-	-	-	-	-	0,217	-	-	-	E4 negativo 0,217	E4 heterozigotos 0,396
Reino Unido (91) ⁶⁷	0,022	0,044	0,111	0,560	0,318	0,044	0,049	0,742	0,209		
França (100) ⁶⁸	0	0,130	0,020	0,650	0,160	0,040	0,075	0,795	0,130		
Itália (153) ⁶⁹	0	0,104	0	0,778	0,111	0,001	0,052	0,885	0,062		
Reino Unido (159) ⁷⁰	0,001	0,101	0,019	0,622	0,239	0,012	0,066	0,792	0,141		
Itália (67) ⁷¹	0	0,164	0	0,612	0,224	0	0,082	0,806	0,112		
Dinamarca (361) ⁷²	0,001	0,111	0,014	0,562	0,277	0,028	0,070	0,753	0,172		
Reino Unido (41) ⁷³	-	-	-	-	-	-	0,061	0,768	0,171		
Finlândia (41) ⁷⁴	-	-	-	-	-	-	0,043	0,805	0,146		
Itália (107) ⁷⁵	0,001	0,121	0,001	0,785	0,065	0,001	0,075	0,878	0,047		

Tabela 7 (cont.)

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações	
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4		
Países Baixos (144) ⁷⁶	0	0,097	0,014	0,541	0,312	0,035	0,055	0,746	0,198		
Polônia (100) ⁷⁷	0	0,080	0,010	0,710	0,190	0,010	0,045	0,845	0,110		
Itália (348) ⁷⁸	0,003	0,046	0,003	0,845	0,095	0,008	0,027	0,915	0,057		
Países Baixos (29) ⁷⁹	0	0,207	0	0,483	0,310	0	0,103	0,741	0,155		
Dinamarca (361) ⁸⁰	0,008	0,111	0,014	0,562	0,277	0,028	0,071	0,756	0,173		
Grécia (216) ⁸¹	0	0,106	0	0,773	0,111	0,009	0,053	0,882	0,065		
Rússia (263) ⁸²	0	0,122	0,008	0,646	0,205	0,019	0,065	0,810	0,125		
Hungria (45) ⁸³	0	0,378	0	0,533	0,089	0	0,189	0,766	0,044		
Noruega (798) ⁸⁴	-	-	-	-	-	-	0,058	0,744	0,198		
Croácia (456) ⁸⁵	0,002	0,105	0,005	0,719	0,167	0,002	0,057	0,855	0,088	E2 portador	E2 não-portador
										0,112	0,888
										E4 portador	E4 não-portador
										0,173	0,827
Espanha (1123) ⁸⁶	0,001	0,093	0,014	0,737	0,149	0,005	-	-	-		

Tabela 7 (cont.)

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações	
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4		
Mediterrânea (496) ⁸⁶	-	-	-	0,746	-	-	-	-	-	E2 portador 0,084	E4 portador 0,169
França (1186) ⁸⁷	-	-	-	-	-	0,118	-	-	-	E4 heterozigoto 0,201	E4 negativo 0,787
Suíça (34) ⁸⁸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E4 positivo 0,382	E4 negativo 0,618
Turquia (46) ⁸⁹	0	0,001	0	0,869	0,004	0	-	-	-		
França (481) ⁹⁰	0,001	0,147	0,003	0,611	0,181	0,002	-	-	-		
Turquia (171) ⁹¹	0,008	0,158	0,005	0,567	0,111	0,003	-	-	-		
Turquia (94) ⁹²	0	0,128	0,003	0,659	0,170	0,001	-	-	-		
Reino Unido (88) ⁹³	0,002	0,008	0,001	0,648	0,238	0	-	-	-		
Suíça (292) ⁹⁴	0	0,127	0	0,702	0,171	0					
Finlândia (125) ⁹⁵	0	0,007	0,002	0,608	0,264	0,004					
Itália (364) ⁹⁶	0,008	0,118	0,008	0,706	0,140	0,019					
Espanha (116) ⁹⁷	0	0,172	0	0,655	0,172	0					
Alemanha (1031) ⁹⁸	0,010	0,120	0,014	0,598	0,229	0,028					

Tabela 7 (cont.)

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4	
Turquia (154) ⁹⁹	-	-	-	-	-	-	0,188	0,682	0,153	
Turquia (77) ⁹⁹	0,004	0,208	0,091	0,519	0,117	0,026				
Reino Unido (17507) ¹⁰⁰	0,006	0,124	0,025	0,585	0,237	0,023				
Suécia (1094) ¹⁰¹	0	0,128		0,569						Qualquer E4 0,303
Alemanha (121) ¹⁰²		0,058	0,033	0,727	0,157	0,025	0,045	0,835	0,120	
Suécia (1265) ¹⁰³	0,008	0,110	0,022	0,600	0,230	0,025	0,074	0,770	0,150	
Espanha (412) ¹⁰⁴		0,087		0,728	0,184		-	-	-	
Suécia (Stockholm) (1094) ¹⁰⁵		0,128		0,568						Qualquer E4 0,303
Suécia (19) ¹⁰³						0,056				Sem alelo E4 0,737
Espanha (Barcelona) (91) ¹⁰⁶		0,077	0,033	0,703	0,187	0				Um alelo E4 0,210
Turquia (245) ¹⁰⁷	0,008	0,127	0,024	0,694	0,135	0,012	0,084	0,824	0,092	

Tabela 7 (cont.)

População (n)	Frequência Genotípica						Frequência Alélica			Observações	
	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	E2	E3	E4		
Itália (Sicília) (?) ¹⁰⁸						0,020				Sem alelo E4	Um alelo E4
										0,860	0,120
										E4 negativo	E4 positivo
										0,920	0,080
Turquia (56) ¹⁰⁹	-	0,140	-	0,680	0,180	-	0,070	0,840	0,090	E4 portador	E4 não-portador
										0,090	0,910
Reino Unido (20) ¹¹⁰						0				E2/E3 ou E3/E3	E2/E4 ou E3/E4
										0,800	0,200

¹Elmadbouh *et al.* (2012); ²Jemaa *et al.* (2006); ³Liang *et al.* (2013); ⁴Mahley e Huang (2012); ⁵Mehta *et al.* (2003); ⁶Parsaik *et al.* (2012); ⁷Kamboh *et al.* (1995); ⁸Shriver *et al.* (1991); ⁹Burman *et al.* (2009); ¹⁰Xu *et al.* (2006); ¹¹Wong *et al.* (2006); ¹²Troster *et al.* (2006); ¹³Swaminathan *et al.* (2013); ¹⁴Ryan *et al.* (2011); ¹⁵Bruno *et al.* (2011); ¹⁶Fleisher *et al.* (2009a); ¹⁷Fleisher *et al.* (2009b); ¹⁸Xu *et al.* (2009); ¹⁹Bassett *et al.* (2006); ²⁰Bookheimer *et al.* (2000); ²¹Han *et al.* (2007); ²²Johnson *et al.* (2006); ²³Trivedi *et al.* (2006); ²⁴Burggren *et al.* (2002); ²⁵Wishart *et al.* (2006); ²⁶Smith *et al.* (1999); ²⁷Smith *et al.* (2002); ²⁸Smith *et al.* (2005); ²⁹Johnson *et al.* (2007); ³⁰Obisesan *et al.* (2008); ³¹Quintino-Santos *et al.* (2012); ³²Botero *et al.* (2012); ³³Benedet *et al.* (2011); ³⁴Ferreira *et al.* (2010); ³⁵Errera *et al.* (2006);

³⁶Leiva *et al.* (2005); ³⁷Santos *et al.* (2002); ³⁸Sharon *et al.* (2013); ³⁹Niino *et al.* (2003); ⁴⁰Al-shammri *et al.* (2005); ⁴¹Wang *et al.* (2012); ⁴²Rafiei *et al.* (2012); ⁴³Guan *et al.* (2012); ⁴⁴Xing *et al.* (2011); ⁴⁵Fu *et al.* (2010); ⁴⁶Vaisi-Raygani *et al.* (2007); ⁴⁷Kwon *et al.* (2007); ⁴⁸Singh *et al.* (2006); ⁴⁹Liu *et al.* (2003); ⁵⁰Xiang *et al.* (2003); ⁵¹Zhang *et al.* (2003); ⁵²Hsieh *et al.* (2002); ⁵³Inamdar *et al.* (2000); ⁵⁴Guangda *et al.* (1999); ⁵⁵Kimura *et al.* (1998); ⁵⁶Eto *et al.* (1995); ⁵⁷Imari *et al.* (1988); ⁵⁸Eto *et al.* (1987); ⁵⁹Eto *et al.* (1986); ⁶⁰Takei *et al.* (2009); ⁶¹Das *et al.* (2009); ⁶²Yen *et al.* (2008); ⁶³Wang *et al.* (2006); ⁶⁴Raygani *et al.* (2006); ⁶⁵Dixit *et al.* (2006); ⁶⁶Ossenkoppele *et al.* (2013); ⁶⁷Rubinsztein *et al.* (1994); ⁶⁸Gaillard *et al.* (1998); ⁶⁹Ferri *et al.* (1999); ⁷⁰Weatherby *et al.* (2000); ⁷¹Ballerini *et al.* (2000); ⁷²Hogh *et al.* (2000); ⁷³Carlin *et al.* (2000); ⁷⁴Pirtillä *et al.* (2000); ⁷⁵Savettieri *et al.* (2003); ⁷⁶Zwemmer *et al.* (2004); ⁷⁷Zakrzewska-Pniewska *et al.* (2004); ⁷⁸Cocco *et al.* (2005); ⁷⁹Ramsaransing *et al.* (2005); ⁸⁰Pinholt *et al.* (2005); ⁸¹Koutsis *et al.* (2007); ⁸²Mustafina *et al.* (2008); ⁸³Losonczi *et al.* (2010); ⁸⁴Kumar *et al.* (2012); ⁸⁵Mustapic *et al.* (2012); ⁸⁶Corella *et al.* (2011); ⁸⁷Crivello *et al.* (2010); ⁸⁸Mondadori *et al.* (2007); ⁸⁹Ilhan *et al.* (2007); ⁹⁰Morbois Trabut *et al.* (2006); ⁹¹Camsari *et al.* (2005); ⁹²Duman *et al.* (2004); ⁹³Powell *et al.* (2003); ⁹⁴Kalix *et al.* (2001); ⁹⁵Vauhkonen *et al.* (1997); ⁹⁶Boemi *et al.* (1993); ⁹⁷Del Pozo *et al.* (1988); ⁹⁸Vogelberg *et al.* (1988); ⁹⁹Tarsilar *et al.* (2009); ¹⁰⁰Surtees *et al.* (2009); ¹⁰¹Rosvall *et al.* (2009); ¹⁰²Heide *et al.* (2009); ¹⁰³Zetterberg *et al.* (2008); ¹⁰⁴Ruiz *et al.* (2009); ¹⁰⁵Rosvall *et al.* (2009); ¹⁰⁶Ezquerria *et al.* (2008); ¹⁰⁷Sazci *et al.* (2008); ¹⁰⁸Bosco *et al.* (2007); ¹⁰⁹Aybek *et al.* (2007); ¹¹⁰Lai *et al.* (2006).

Tabela 8 - Frequência genotípica dos genes *CD36* (rs3211883), *TCF7L2* (rs11196205), *IGF2BP2* (rs11705701).

Populações (n)	<i>CD36</i> (rs3211883)			Populações (n)	<i>TCF7L2</i> (rs11196205)			Populações (n)	<i>IGF2BP2</i> (rs11705701)		
	TT	TA	AA		GG	GC	CC		GG	GA	AA
Amantani (28)	0,500	0,393	0,107	Amantani (27)	1,000			Amantani (29)	0,828	0,172	
Andoas (57)	0,632	0,316	0,053	Andoas (55)	0,982		0,018	Andoas (57)	0,649	0,333	0,017
Anapia (15)	0,200	0,400	0,400	Anapia (15)	0,933		0,067	Anapia (14)	0,929	0,071	
Apalaí (42)	0,695	0,238	0,071	Apalaí (41)	0,927	0,049	0,024	Apalaí (43)	0,581	0,372	0,047
Chivay (4)		0,500	0,500	Chivay (2)	1,000			Chivay (3)	0,333	0,667	
Gavião (4)	0,750		0,250	Gavião (7)	1,000			Gavião (7)	0,429	0,571	
Guarani (35)	0,343	0,400	0,257	Guarani (43)	0,837	0,139	0,023	Guarani (46)	0,652	0,239	0,109
Jamamadi (4)	1,000			Jamamadi (6)	0,833		0,167	Jamamadi (7)	0,429	0,429	0,143
Lengua (12)	0,250	0,333	0,417	Lengua (13)	1,000			Lengua (13)	1,000		
Quechua (37)	0,405	0,459	0,135	Quechua (38)	0,974	0,026		Quechua (40)	0,675	0,300	0,025
Suruí (8)	0,125	0,875		Suruí (8)	1,000			Suruí (8)	0,875	0,125	
Taquile (41)	0,805	0,195		Taquile (41)	1,000			Taquile (41)	0,439	0,512	0,048
Uro (22)	0,318	0,682		Uro (22)	1,000			Uro (22)	0,545	0,455	
Wai-wai (8)	0,500	0,375	0,125	Wai-wai (8)	1,000			Wai-wai (8)	0,625	0,375	
Yanque (9)	0,222	0,667	0,111	Yanque (10)	1,000			Yanque (10)	0,800	0,200	

Tabela 8 (cont.)

Zoró (9)	0,333	0,444	0,222	Zoró (9)	1,000	Zoró (9)	0,889	0,111
Total (335)				Total (345)		Total (357)		

Tabela 9 – Frequência genotípica e alélica do *CD36*.

População (n)	Frequência genotípica			Frequência alélica	
	AA	AT	TT	A	T
Africano (246) ¹	0,435	0,431	0,134	0,650	0,350
Norte-americano miscigenado (181) ¹	0,022	0,326	0,652	0,185	0,815
Asiático do Leste (286) ¹	0,122	0,458	0,420	0,351	0,649
Norte-americano com ancestralidade africana, SW EUA (61) ¹	0,295	0,525	0,180	0,557	0,443
Residentes de Utah (CEPH) com ancestralidade europeia (85) ¹	0,012	0,188	0,800	0,106	0,894
Chineses Han (Beijing, China) (97) ¹	0,124	0,454	0,423	0,351	0,649
Chineses Han do sul (100) ¹	0,130	0,450	0,420	0,355	0,645
Colombianos (Medellin) (60) ¹	-	0,333	0,667	0,167	0,833
Europeus (379) ¹	0,005	0,179	0,815	0,095	0,905
Finlandeses (93) ¹	-	0,151	0,849	0,075	0,923
Britânicos (Inglaterra e Escócia) (89) ¹	-	0,180	0,820	0,090	0,910
Espanhóis (14) ¹	0,071	0,143	0,786	0,143	0,857
Japoneses (Tóquio, Japão) (89) ¹	0,112	0,472	0,416	0,348	0,652
Luhya (Webuye, Quênia) (97) ¹	0,433	0,433	0,134	0,649	0,351
Ancestralidade mexicana em Los Angeles, EUA (66) ¹	0,061	0,303	0,636	0,212	0,788
Portorriquenhos (Porto Rico) (55) ¹	-	0,345	0,655	0,173	0,827
Toscanos (Itália) (98) ¹	-	0,204	0,796	0,102	0,898
Yoruba (Ibadan, Nigéria) (88) ¹	0,534	0,364	0,102	0,716	0,284
Norte-americanos afro-descendentes (24) ²	0,417	0,500	0,083	0,667	0,333

Tabela 9 (cont.)

População (n)	Frequência genotípica			Frequência alélica	
	AA	AT	TT	A	T
Utah (com ancestralidade europeia) (60) ³	0,033	0,217	0,750	0,142	0,858
Chineses Han (45) ³	0,089	0,444	0,467	0,311	0,689
Japoneses (Tóquio) (45) ³	0,089	0,489	0,422	0,333	0,667
Yoruba (60) ³	0,517	0,383	0,100	0,708	0,292
Japoneses (198) ⁴	0,190	0,410	0,400	0,400	0,600
Europeus (Alemanha) (1782) ⁵	0,010	0,190	0,800	-	-
Franceses (706) ⁶	0,006	0,153	0,841	-	-
Hungria (338) ⁷	0,003	0,157	0,840	-	-
Japoneses (182) ⁸	-	-	-	0,398	0,602

¹1000 genomes; ²NCBI; ³HapMap; ⁴Bessho *et al.* (2012); ⁵Heni *et al.* (2011); ⁶Choquet *et al.* (2011); ⁷Bokor *et al.* (2010); ⁸Kondo *et al.* (2009).

Tabela 10 – Frequência genotípica e alélica do *TCF7L2*.

População (n)	Frequência genotípica			Frequência alélica	
	CC	CG	GG	C	G
Africano (246) ¹	0,683	0,272	0,045	0,819	0,181
American miscigenado (181) ¹	0,166	0,420	0,414	0,376	0,624
Asiático do leste (286) ¹	0,003	0,066	0,930	0,037	0,963
Norte-americanos afro-descendentes no SW EUA (81) ¹	0,656	0,344	-	0,828	0,172
Residentes de Utah (CEPH) com ancestralidade europeia (85) ¹	0,247	0,471	0,282	0,482	0,518
Chinês Han, Beijing, China (97) ¹	-	0,062	0,938	0,031	0,969

Tabela 10 (cont.)

População (n)	Frequência genotípica			Frequência alélica	
	CC	CG	GG	C	G
Chinês Han do sul (100) ¹	-	0,040	0,960	0,020	0,980
Colombianos (Medellin) (60) ¹	0,150	0,433	0,417	0,367	0,633
Europeu (379) ¹	0,216	0,512	0,272	0,472	0,528
Finlandês (93) ¹	0,183	0,538	0,280	0,452	0,548
Britânico (Inglaterra e Escócia) (89) ¹	0,135	0,551	0,315	0,410	0,590
Espanhóis (14) ¹	0,286	0,500	0,214	0,536	0,464
Japonês (Tóquio, Japão) (89) ¹	0,011	0,101	0,888	0,062	0,938
Luhya (Webuye, Kenya) (97) ¹	0,660	0,268	0,072	0,794	0,206
Ancestralidade mexicana em Los Angeles EUA (66) ¹	0,121	0,348	0,530	0,295	0,705
Portorriquenhos (55) ¹	0,236	0,491	0,273	0,482	0,518
Toscanos (Itália) (98) ¹	0,286	0,490	0,224	0,531	0,469
Yoruba (Ibadan, Nigéria) (88) ¹	0,727	0,227	0,045	0,841	0,159
EUA (ancestralidade européia) (113) ²	0,195	0,451	0,354	0,420	0,580
Chinês Han (45) ²	-	0,089	0,911	0,044	0,956
Japão (Tokyo) (86) ²	0,012	0,116	0,872	0,070	0,930
Yoruba (113) ²	0,752	0,212	0,035	0,858	0,142
EUA (ancestralidade africana) (49) ²	0,735	0,265	-	0,867	0,133
Chinês (Colorado) (84) ²	-	0,024	0,976	0,012	0,988
Índios Gujarati (Houston, Texas) (88) ²	0,136	0,466	0,398	0,369	0,631
Luhya (Webuye, Kenya) (90) ²	0,667	0,256	0,078	0,794	0,206
Ancestralidade mexicana em Los Angeles, Califórnia (50) ²	0,140	0,380	0,480	0,330	0,670

Tabela 10 (cont.)

População (n)	Frequência genotípica			Frequência alélica	
	CC	CG	GG	C	G
Maasai (Kinyawa, Kenya) (143) ²	0,448	0,427	0,126	0,661	0,339
Toscanos (Itália) (87) ²	0,264	0,494	0,241	0,511	0,489
Utah (ancestralidade europeia) (59) ²	0,186	0,441	0,373	0,407	0,593
Hyderabad (Índia) (621) ³	0,120	0,460	0,430	0,350	0,650
Leste asiático (100) ⁴	-	0,050	0,950	-	-
Libanês (?) ⁵	-	-	-	0,470	0,530
Leste asiático (469) ⁶	-	0,060	0,940	-	-
Khatri Sikhs (norte da Índia) (511) ⁷	0,242	0,456	0,301	0,470	0,530
Asiáticos do sul residindo no Reino Unido (436) ⁸	0,179	0,456	0,365	0,410	0,590
Chinês Han do sul residindo em Hong Kong (419) ⁹	-	-	-	0,013	0,987
Norte-americano afro-descendente (596) ¹⁰	-	-	-	0,776	0,224
Japonês (1061) ¹¹	0,002	0,101	0,897	0,052	0,948
Alemão caucasiano (1029) ¹²	0,214	0,498	0,288	0,460	0,540
Japonês (825) ¹³	0,004	0,100	0,896	-	-
Amish (EUA?) (342) ¹⁴	-	-	-	0,540	0,460

¹1000 genomes; ²HapMap; ³Uma Jyothi *et al.* (2013); ⁴Ling *et al.* (2013); ⁵Nemr *et al.* (2012); ⁶Luo *et al.* (2009); ⁷Sanghera *et al.* (2008); ⁸Rees *et al.* (2008); ⁹Ng *et al.* (2007); ¹⁰Sale *et al.* (2007); ¹¹Hayashi *et al.* (2007); ¹²Korner *et al.* (2007); ¹³Horikoshi *et al.* (2007); ¹⁴Damcott *et al.* (2006).

Tabela 11 – Frequência genotípica e alélica do *IGF2BP2*.

População (n)	Frequência genotípica			Frequência alélica	
	AA	AG	GG	A	G
Africanos (246) ¹	0,711	0,256	0,033	0,839	0,161
Norte-americanos miscigenados (181) ¹	0,133	0,475	0,392	0,370	0,630
Leste asiáticos (286) ¹	0,084	0,388	0,528	0,278	0,722
Norte-americanos afro-descendentes no SW EUA (61) ¹	0,557	0,377	0,066	0,746	0,254
Residentes de Utah (CEPH) com ancestralidade europeia (85) ¹	0,165	0,529	0,306	0,429	0,571
Chinês Han, (Beijing, China) (97) ¹	0,062	0,464	0,474	0,294	0,706
Chinês Han do sul (100) ¹	0,060	0,300	0,640	0,210	0,790
Colombianos (Medellin) (60) ¹	0,083	0,600	0,317	0,383	0,617
Europeu (379) ¹	0,169	0,472	0,359	0,405	0,595
Finlandês (93) ¹	0,118	0,495	0,387	0,366	0,634
Britânicos (Inglaterra e Escócia) (89) ¹	0,146	0,483	0,371	0,388	0,612
Espanhóis (14) ¹	0,214	0,429	0,357	0,429	0,571
Japonês (Tóquio, Japão) (89) ¹	0,135	0,404	0,461	0,337	0,663
Luhya (Webuye, Kenya) (97) ¹	0,763	0,216	0,021	0,871	0,129
Ancestralidade mexicana em Los Angeles EUA (66) ¹	0,045	0,394	0,561	0,242	0,758
Portorriquenhos (55) ¹	0,291	0,436	0,273	0,509	0,491
Toscanos (Itália) (98) ¹	0,235	0,398	0,367	0,434	0,566
Yoruba (Ibadan, Nigéria) (88) ¹	0,761	0,216	0,023	0,869	0,131
Chinês Han (43) ²	0,070	0,395	0,535	0,267	0,733
Japonês (Tóquio) (86) ²	0,116	0,384	0,500	0,308	0,692

Tabela 11 (cont.)

População (n)	Frequência genotípica			Frequência alélica	
	AA	AG	GG	A	G
Yoruba (113) ²	0,770	0,212	0,018	0,876	0,124
Ancestralidade africana no SW EUA (48) ²	0,604	0,354	0,042	0,781	0,219
Chinês (Colorado) (85) ²	0,059	0,318	0,624	0,218	0,782
Índios Gujarati (Texas) (88) ²	0,261	0,557	0,182	0,540	0,460
Luhya (Webuye, Kenya) (90) ²	0,789	0,189	0,022	0,883	0,117
Ancestralidade mexicana (LA, Califórnia) (50) ²	0,040	0,480	0,480	0,280	0,720
Maasai (Kinyawa, Kenya) (143) ²	0,664	0,301	0,035	0,815	0,185
Toscanos (Itália) (88) ²	0,250	0,375	0,375	0,438	0,562
Russos (1434) ³	0,141	0,474	0,385	-	-
Norte-americanos-mexicanos (717) ⁴	-	-	-	0,330	0,670

¹1000 genomes; ² HapMap; ³ Chistiakov *et al.* (2012); ⁴ Li *et al.* (2009).

Tabela 12 - Populações que serão utilizadas neste estudo, categorizadas por ecorregião, hábito de subsistência e dieta, bem como informação a respeito da disponibilidade prévia de dados parciais ou necessidade de genotipagem.

População	Ecorregião	Subsistência	Dieta	Dados
Algonquin	temperado úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	1
Ache	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Adygei	seco	agricultura	cereais	1
Apalaí	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Arara	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	1
Arawete	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Arhuaco	tropical úmido	agricultura	cereais	1
Assurini	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Aymara	seco/tropical úmido	agricultura	cereais	1
Ayoreo	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Balochi	seco	pastoralismo	gorduras, carne ou leite gorduras, carne ou	1
Bantu Kenya	tropical úmido/seco	pastoralismo/agricultura	leite/cereais	1
Bantu-SA	seco/temperado úmido	agricultura	cereais	1
Basque	temperado úmido	agricultura	cereais	1
Bedouin	seco	pastoralismo	gorduras, carne ou leite	1

Tabela 12 (cont.)

População	Ecorregião	Subsistência	Dieta	Dados
Biaka Pygmy	tropical úmido	fORAGEIO	raízes e tubérculos/caça	1
Brahui	seco	pastoralismo	gorduras, carne ou leite	1
Bribri	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos gorduras, carne ou	1
Burusho	seco	pastoralismo/agricultura	leite/cereais	1
Cabecar	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Cambodian	tropical úmido	agricultura	cereais	1
Chane	seco	agricultura	cereais	1
Cheyenne	seco/temperado úmido	fORAGEIRO	raízes e tubérculos/caça	1
Chilote	seco	horticultura	raízes e tubérculos	1
Chipewyan	polar	fORAGEIRO	caça	1
Chono	seco/temperado úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Chorotega	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Cinta-Larga	tropical úmido	fORAGEIRO	raízes e tubérculos/caça	2
Colombian	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Cree	seco/temperado úmido	agricultura/horticultura	cereais/raízes e tubérculos	1
Dai	temperado úmido	agricultura/horticultura	cereais/raízes e tubérculos	1

Tabela 12 (cont.)

População	População	População	População	População
Daur	temperado úmido	pastoralismo	gorduras, carne ouleite	1
Diaguita	Seco	horticultura	cereais/raízes e tubérculos	1
Druze	temperado úmido/seco	agricultura	cereais	1
Embera	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
French	Temperado úmido	agricultura	cereais	1
Foz do Içana	tropical úmido	fornageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Galibi	tropical úmido	fornageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Gavião	tropical úmido	fornageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Gorotire	seco/tropical úmido	fornageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Guarani	tropical úmido/seco	horticultura	raízes e tubérculos	1
Guaymi	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Guahibo	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
	seco/tropical úmido/temperado			
Han	úmido	agricultura	cereais	1
	seco/tropical úmido/temperado			
Han-N China	úmido	agricultura	cereais	1

Tabela 12 (cont.)

População	População	População	População	População
			cereais/gorduras, carne ou	
Hazara	seco	agricultura/pastoralismo	leite	1
			raízes e	
Hezhen	temperado úmido	fornageio/agricultura	tubérculos/caça/cereais	1
Huetar	tropical úmido	horticultura/agricultura	raízes e tubérculos/cereais	1
Hulliche	temperado úmido/seco	horticultura	raízes e tubérculos	1
Inga	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Italian	temperado úmido	agricultura	cereais	1
Jamamadi	temperado úmido	fornageiro	raízes e tubérculos/caça	1
Japanese	temperado úmido	agricultura	cereais	1
Kaingang	temperado úmido	horticultura	raízes e tubérculos	2
Kalash	seco	pastoralismo	gorduras, carne ou leite	1
Kalina	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Kaqchikel	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Karitiana	tropical úmido	fornageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Kogi	tropical úmido	agricultura	cereais	1
Krahó	tropical úmido	fornageiro	raízes e tubérculos/caça	2

Tabela 12 (cont.)

População	População	População	População	População
Kuben-Kran-Keng	seco/tropical úmido	forrageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Lahu	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Lengua	seco/tropical úmido	forrageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Makrani	seco	pastoralismo	gorduras, carne ou leite	1
Maleku	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Mandenka	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Mapuche	seco/temperado úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Maya	tropical úmido	agricultura	cereais	1
Mbuti Pygmy	tropical úmido	forrageio	raízes e tubérculos/caça	1
Mekranoti	seco/tropical úmido	forrageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Munducuru	tropical úmido	forrageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Mura	tropical úmido	forrageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Melanesian	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Miao	temperado úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Mixe	tropical úmido	agricultura	cereais	1
Mixtec	tropical úmido	agricultura	cereais	1
Mongol	seco	pastoralismo	gorduras, carne ou leite	1

Tabela 12 (cont.)

População	População	População	População	População
Mozabite	seco	agricultura	cereais	1
Nahua	seco/tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	2
	seco/tropical úmido/temperado			
Naxi	úmido	pastoralismo	gorduras, carne ou leite	1
Ojibwa	seco/temperado úmido/	agricultura/horticultura	cereais/raízes e tubérculos	1
Orcadian	temperado úmido	agricultura	cereais	1
			gorduras, carne ou	
Oroqen	seco/temperado úmido	pastoralismo/agricultura	leite/cereais	1
Palestinian	temperado úmido/seco	agricultura	cereais	1
Paacás Novos	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Palikur	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Papuan	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	1
Parakanã	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
			cereais/gorduras, carne ou	
Pathan	seco	agricultura/pastoralismo	leite	1
Pehuenches	seco	horticultura	raízes e tubérculos	2
Piapoco	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	1

Tabela 12 (cont.)

População	População	População	População	População
Pima AZ	seco	agricultura	cereais	1
Pima MX	seco	agricultura	cereais	1
Porori	tropical úmido	fornageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Purepecha	seco	agricultura	cereais	1
Quechua 1	seco/tropical úmido	agricultura	cereais	1
Quechua 2	seco/tropical úmido	agricultura	cereais	1
			gorduras, carne ou	
Russian	polar/temperado úmido	Pastoralismo/agricultura	leite/cereais	1
San	seco	fornageio	raízes e tubérculos/caça	1
Sardinian	temperado úmido	agricultura	cereais	1
Sateré Mawé	tropical úmido	fornageiro	raízes e tubérculos/caça	2
	seco/tropical úmido/temperado			
She	úmido	agricultura	cereais	1
Sindhi	seco	pastoralismo	gorduras, carne ou leite	1
Suruí	tropical úmido	fornageiro	raízes e tubérculos/caça	1
Tenharim	tropical úmido	fornageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Teribe	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1

Tabela 12 (cont.)

População	População	População	População	População
Ticuna 1	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Ticuna 2	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Tiriyó	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Toba	seco/temperado úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Tu	Temperado úmido	agricultura	cereais	1
Tujia	Temperado úmido	agricultura	cereais	1
Tuscan	Temperado úmido	agricultura	cereais	1
Uyghur	seco	agricultura	cereais	1
Urubu Kaapor	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Wai-Wai	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Waunana	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Wayuu	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1
Wichi	seco	horticultura	raízes e tubérculos	1
Xavante	seco/tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Xicrin	seco/tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Yagan	temperado úmido/seco	horticultura	raízes e tubérculos	2
Yakut	polar	pastoralismo	gorduras, carne ou leite	1

Tabela 12 (cont.)

População	População	População	População	População
Yaqui	Tropical úmido	agricultura	cereais	1
Yi	temperado úmido	agricultura/horticultura	raízes e tubérculos/cereais	1
Yoruba	tropical úmido	agricultura/horticultura	raízes e tubérculos/cereais	1
Zapotec	tropical úmido	agricultura	cereais	1
Zoró	tropical úmido	forageiro	raízes e tubérculos/caça	2
Zenu	tropical úmido	horticultura	raízes e tubérculos	1

Obs.: Em **negrito** populações nativas americanas. Divisões de ecorregião, subsistência e dieta de acordo com Hancock et al. (2010) com adaptações. As temperaturas relativas a cada uma das regiões das populações amostradas serão obtidas de WORLDCLIM (Hijmans et al., 2005). Dados: (1) Parcialmente disponíveis em Hancock et al. (2010) e Reich et al. (2011); (2) A ser genotipado.

Tabela 13 - Genes selecionados para serem investigados nesse trabalho e suas respectivas descrições funcionais.

Gene	Descrição	Resumo	Função
<i>APOE</i>	Apolipoproteína E	A Apolipoproteína E, se liga a um receptor específico nas células do fígado e periféricas. ApoE é essencial para o catabolismo dos constituintes ricos em triglicerídeos da lipoproteína. O gene APOE é mapeado no cromossomo 19 em um cluster com APOC1 e APOC2. Defeitos na apolipoproteína E resultam em disbetalipoproteinemia familiar, ou hiperlipoproteinemia tipo III (HLP III), onde colesterol e triglicerídeos aumentado no plasma são a consequência da separação entre cilomicrons e remanescentes de VLDL.	ApoE é essencial para o catabolismo dos constituintes ricos em triglicerídeos da lipoproteína.
<i>APOA2</i>	Apolipoproteína A-II	Este gene codifica a apolipoproteína (apo-) A-II, que é a segunda proteína mais abundante entre as partículas de lipoproteína de alta densidade. A proteína é encontrada no plasma como um monomero, homodímero ou heterodímero com a apolipoproteína D. Defeitos nesse gene podem resultar em deficiência na apolipoproteína A-II ou hipercolesterolemia.	Pode estabilizar a estrutura do HDL (lipoproteína de alta densidade) pela sua associação com lipídeos, e afeta o metabolismo do HDL.

Tabela 13 (cont.)

Gene	Gene	Gene	Gene
CD36	Molécula CD36 (receptor de trombospondina)	A proteína codificada por esse gene é a quarta maior glicoproteína da superfície “platelet” e serve como um receptor para trombospondina em “platelets” e várias linhagens de células. Sendo as trombospondinas proteínas largamente distribuídas envolvidas em uma variedade de processos adesivos, essa proteína pode ter funções importantes como uma molécula de adesão celular. Ela se liga a colágeno, trombospondina, fosfolipídeos aniônicos e LDL oxidado. Ela media diretamente a citoaderência de eritrócitos parasitados por <i>Plasmodiumfalciparum</i> e ela liga ácidos graxos de cadeia longa e pode funcionar no transporte e/ou como um regulador do transporte de ácidos graxos. Mutações nesse gene causam “plateletglycoproteindeficiency”. Múltiplas variantes de transcritos processados alternativamente codificando a mesma proteína foram encontrados para esse gene.	Parece ter numerosas funções fisiológicas potenciais. Se liga a colágeno, trombospondina, fosfolipídeos aniônicos e LDL oxidado. Pode funcionar como uma célula de adesão celular. Media diretamente a citoaderência de eritrócitos parasitados por <i>Plasmodiumfalciparum</i> . Liga ácidos graxos de cadeia longa e pode funcionar no transporte e/ou como um regulador do transporte de ácidos graxos.

Tabela 13 (cont.)

Gene	Gene	Gene	Gene
<i>IGF2BP2</i>	Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2	Esse gene codifica um membro da “IGF-II mRNA-bindingprotein (IMP) family”. A proteína codificada por esse gene contém muitos domínios de quarto KH e dois domínios RRM. Ela funciona se ligando ao 5’ UTR do “insulin-likegrowthfactor 2 (IGF2) mRNA” e regula a tradução da IGF2. Há formas alternativas do mRNA, que produz diferentes isoformas.	Se liga a região 5'-UTR do fator de crescimento “insulin-likegrowthfactor 2 (IGF2)”. Ligação é isoforma-específico. Pode regular a tradução de mRNAs alvos.
<i>TCF7L2</i>	transcription factor 7-like 2 (T-cell specific, HMG-box)	Esse gene codifica um fator de transcrição contendo um box com um grupo de alta mobilidade (HMG) que tem um papel chave na rota de sinalização Wnt. A proteína foi implicada na homeostase da glucose no sangue. Variantes genéticas desse gene são associadas com risco aumentado de diabetes tipo 2.	Participa na rota de Wnte modula a expressão de MYC expression ao se ligar com seu promotor de uma meniraseqüência-específica. Atua como repressor na ausência de CTNNB1, e como ativador em sua presença. Ativa transcrição de promotores com muitas cópias do motivo CCTTTGATC-3' de Tcf na presença de CTNNB1. TLE1, TLE2, TLE3 e TLE4 reprimem a transativação mediada

por TCF7L2 e CTNNB1. Expressão de mutantes dominantes-negativos resultam em “cell-cyclearrest” em G1. Necessário para a manutenção do compartimento de célula-tronco epitelial do intestino delgado.

Fonte: RefSeq (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg/>), GeneCards (<http://www.genecards.org/>) e OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

9 DISCUSSÃO

Tendo em vista que os artigos científicos apresentados na presente Tese já discutem em detalhes os achados, aqui somente aspectos mais gerais serão considerados para evitar desnecessária redundância. Não obstante, alguma sobreposição das temáticas discutidas é inevitável.

Os nativos americanos apresentam características instigantes quanto a suas trajetórias evolutivas que justificam as investigações da presente Tese. Dentre as quais, as que seguem: existem grupos entre eles que até recentemente tinham (ou ainda têm) um modo de vida caçador-coletor, eventualmente com agricultura incipiente, típico dos nossos ancestrais; desde que até recentemente eles não podiam escrever, não há registro escrito de sua história, exceto por aquele feito por colonizadores não-indígenas. Além disso, o continente americano foi o último continente a ser colonizado pelo *Homo sapiens*.

A presente Tese teve como foco a coevolução gene-cultura. Deste modo assume-se que elementos culturais tenham influência na evolução biológica. No entanto, para descrever eventos adaptativos, muitas vezes associados à cultura, é necessário conhecer com clareza aspectos da história demográfica das populações em questão. Sabe-se que a demografia e outros fatores casuísticos podem mascarar sinais deixados pela seleção natural. Além disso, fatores culturais também influenciam a demografia, já que eventos de fusão e fissão de tribos e aldeias, por exemplo, são motivados por brigas, alianças, e outros eventos de caráter socioculturais. Em outras palavras, para resgatar a história não registrada das populações humanas, é fundamental que abordagens interdisciplinares sejam adotadas, em especial aquelas que levam em conta aspectos biológicos e culturais.

Os estudos genéticos que buscam entender os eventos demográficos normalmente utilizam marcadores neutros autossômicos e aqueles presentes em sistemas uniparentais, tal como o cromossomo Y e DNA mitocondrial. Os dois últimos são importantes pois podem prover um padrão claro de eventos históricos que não são obscurecidos pela recombinação, e podem fornecer evidências complementares de eventos protagonizados por homens e mulheres, respectivamente.

Os estudos mostrados em Bisso-Machado et al. (2011) e Bisso-Machado et al. (2012) (e também em Jota et al., 2011) fizeram uso de marcadores uniparentais para esclarecer os eventos demográficos por trás da formação das populações nativas americanas. Por exemplo, um gargalo de garrafa durante a colonização da América do Sul e o fluxo gênico circum-ártico pós-beringiano mais recente puderam ser corroborados devido ao fato de linhagens do cromossomo Y asiáticas e/ou beringianas terem sido encontradas em mais alto número na América do Norte do que na América do Sul (Bisso-Machado et al., 2011). Além disso, Jota et al. (2011) descobriram um novo SNP (SA01) localizado no cromossomo Y que foi datado como tendo sua origem a 5.300 anos atrás. Com essa datação pôde-se sugerir que a mutação que lhe deu origem ocorreu depois da colonização da América do Sul, coincidindo com a era pré-cerâmica dos Andes (Duncan et al., 2009; Jota et al., 2011), salientando como marcadores uniparentais podem resgatar detalhes da história das populações (Gaietski et al., 2011; Sandoval et al., 2013a,b).

O estudo realizado por Ramallo et al. (2013) com o mtDNA, por sua vez, investigou padrões de dispersões de ameríndios dos grupos Tupi e Ge. Os padrões encontrados, compatível com o modelo de isolamento-por-distância para os Tupi e intrincando e não-linear para os Ge, só puderam ser explicados por fatores culturais, tais processos de fissão-fusão antigos ou mais recentes. Sugeriu-se então que a memória coletiva (experiência de partilhar certas memórias e registros de eventos do passado; Halbwachs, 1992) poderiam estar intrinsecamente relacionados aos padrões de diversidade genética encontrados (Ramallo et al., 2013). Este exemplo ilustra a influência de fatores culturais em eventos demográficos. Processos culturais como agentes catalizadores de isolamento e estruturação vem sendo mostrado também para outras populações humanas (Haber et al. 2013).

O trabalho de Ramallo et al. (2013), mencionado acima, levou em consideração uma importante característica cultural: a linguagem. Inúmeros são os estudos realizados até hoje correlacionando linguística e genética, mas poucos deles envolvem nativos americanos (Salzano et al., 2005; Fagundes et al., 2002; Callegari-Jacques et al., 2011). Esses estudos partem do pressuposto de que as línguas, assim como muitos outros traços culturais, evoluem de forma similar aos genes, acumulando diversidade herdável ao longo

do tempo e sendo sujeitos a mecanismos evolutivos de mudança similar a mutação (Reali e Griffiths, 2010; Hunley et al, 2012). Amorim et al. (2013), partindo do fato de que existem classificações linguísticas diferentes e que não há um consenso sobre qual seria a mais adequada, buscaram verificar qual delas se adequaria mais a um determinado conjunto de dados genéticos (381 lócus de STRs). Pode-se sugerir que, de uma forma geral, a classificação de Greenberg (Greenberg, 1987) reproduziria melhor os padrões de diversidade observados com aquele conjunto de dados genéticos. Vale lembrar, que os modelos de simulação envolvendo, por exemplo, a colonização do continente americano vem permitindo a inserção cada vez maior de detalhes nos cenários propostos (Fagundes et al., 2008 a,b; Ray et al., 2010). Não obstante, simulações introduzem variáveis que muitas vezes são de difícil mensuração, tal como tamanhos efetivos da população fundadora. Isso denota que mais estudos ainda serão necessários para desvendar a real relação entre padrões de diversidade genéticos e culturais.

Sabe-se que características culturais são bastante complexas, e para sua análise, em algumas situações, faz-se necessário a sua categorização. Tais generalizações podem eventualmente incorrer em correlações precipitadas. Uma das características mais complexas do Homo sapiens é o comportamento. Tal característica tem tanto uma forte influência genética quanto cultural. Chiao e Blizinsky (2010) buscaram fazer comparações transnacionais baseando-se na diferença fenotípica observada para os dois alelos supostamente funcionais localizados na região promotora do gene do transportador de serotonina (HTTLPR). Os autores partiram de achados de estudos de associação que revelaram que o alelo longo supostamente determinava um aumento nos níveis de serotonina na fenda quando comparado ao alelo curto, implicando em uma série de características comportamentais. Eles buscaram expandir essa associação a um nível populacional correlacionando a frequência desses alelos com um comportamento predominantemente individualista ou coletivista em cada país. Verificaram uma associação do alelo curto com culturas coletivistas (Chiao e Blizinsky, 2010). Mas esse trabalho sofreu críticas devido principalmente a essa generalização tão grande, não levando em consideração uma série de outras características culturais e comportamentais que também poderiam estar atuando, além de questões demográficas (Eisenberg e Hayes, 2011). Além

disso, o estudo de Chiao e Blizinsky fez uso apenas de populações urbanas. As populações nativas americanas foram então estudadas, partindo desse enfoque, por Bisso-Machado et al. (2013), mas dessa vez utilizando uma categorização similar mas mais adequada para as populações nativas: caçadores-coletores e agriculturalistas. O que se verificou é que não há diferença na prevalência desses alelos entre as categorias consideradas.

A categorização de populações nativas em caçadores-coletores e agriculturalistas, apesar de simplistas já que tais populações ocupam todo um espectro indo desde caçadores-coletores mais restritos, passando por estágios diversos de agricultura incipiente até os agriculturalistas, faz-se necessária para que algumas análises sejam possíveis. Tal classificação é ainda mais importante quando busca-se uma correlação do metabolismo com a cultura. O capítulo 7 da presente Tese evidencia ao verificar sinais de seleção direcional no gene NAT2, ligado a metabolização de xenobióticos, em populações agriculturalistas mesoamericanas, mas não em agriculturalistas andinos e caçadores-coletores. Esse resultado mostra não só a influência que o modo de subsistência pode ter no genoma, mas também os demais elementos culturais, que no caso diferenciam as populações mesoamericanas e andinas.

O que fica claro em todos os estudos discutidos nos parágrafos acima é uma palavra-chave comum a todos eles: interdisciplinaridade. Desde os estudos sobre a colonização do continente americano (ver como exemplo estudos de nosso grupo de pesquisa; González-José et al., 2008; Bortolini et al., 2014) até os que buscam mais especificamente evidências de coevolução gene-cultura (Hünemeier et al., 2012a,b), cada vez mais fica evidente a necessidade da integração das diferentes áreas do conhecimento para que o real cenário da história evolutivas das populações humanas seja revelado.

REFERÊNCIAS

- 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, Handsaker RE, Kang HM, Marth GT and McVean GA (2012) An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 491:56-65.
- About World Languages. Disponível em:<<http://aboutworldlanguages.com/indigenous-languages-of-south-america>>. Acesso em: 13 de dezembro de 2013.
- Acuña-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hünemeier T, Moreno-Estrada A, Ortiz-López MG, Villamil-Ramírez H, León-Mimila P, *et al.* (2010) A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet* 19:2877-2885.
- Al-Shammri S, Fatania H, Al-Radwan R and Akanji AO (2005) The relationship of APOE genetic polymorphism with susceptibility to multiple sclerosis and its clinical phenotypes in Kuwaiti Arab subjects. *Clin Chim Acta* 351:203-207.
- Amato R, Pinelli M, Monticelli A, Miele G and Cocozza S (2010) Schizophrenia and vitamin D related genes could have been subject to latitude-driven adaptation. *BMC Evol Biol* 10:351.
- Amorim CE, Bisso-Machado R, Ramallo V, Bortolini MC, Bonatto SL, Salzano FM and Hünemeier T (2013) A bayesian approach to genome/linguistic relationships in native South Americans. *PLoS One* 8:e64099.
- Anderson S, Bankier AT, Barrel BG, De Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, Eperon JC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, *et al.* (1981) Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 290:457-465.
- Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowlers RN, Turnbull DM and Howell N (1999) Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet* 23:147.
- Antypa N and Van der Does AJW (2010) Serotonin transporter gene, childhood emotional abuse and cognitive vulnerability to depression. *Genes Brain Behav* 9:615–620.
- Aoki K, Wakano JY and Feldman MW (2005) The emergence of social learning in a temporally changing environment: a theoretical model. *Curr Anthropol* 46:334-340.
- Aybek H, Ercan F, Aslan D and Sahiner T (2007) Determination of malondialdehyde, reduced glutathione levels and APOE4 allele frequency in late-onset Alzheimer's disease in Denizli, Turkey. *Clin Biochem* 40:172-176.
- Ballerini C, Campani D, Rombolà G, Gran B, Nacmias B, Amato MP, Siracusa G, Bartolozzi L, Sorbi S and Massacesi L (2000) Association of apolipoprotein E polymorphism to clinical heterogeneity of multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 296:174-176.
- Balloux F, Handley L-JL, Jombart T, Liu H and Manica A (2009) Climate shaped the worldwide distribution of human mitochondrial DNA sequence variation. *Proc R Soc B* 276:3447–3455.
- Bassett SS, Yousem DM, Cristinzio C, Kusevic I, Yassa MA, Caffo BS and Zeger SL (2006) Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain* 129:1229-1239.
- Becker ÍB (1995) O índio Kaingang no Rio Grande do Sul. Unisinos, São Leopoldo, 334 pp.

- Becker ÍB and Laroque LFS (1999) O Índio Kaingáng no Paraná: subsídios para uma Etno-história. Unisinos, São Leopoldo, 344 pp.
- Behar DM, van Oven M, Rosset S, Metspalu M, Loogväli EL, Silva NM, Kivisild T, Torroni A and Villems R (2012) A "Copernican" reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root. *Am J Hum Genet* 90:675-684.
- Benedet AL, Moraes CF, Camargos EF, Oliveira LF, Souza VC, Lins TC, Henriques AD, Carmo DG, Machado-Silva W, Araújo CN, *et al.* (2012) Amerindian genetic ancestry protects against Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 33:311-317.
- Bennett J (1969) Northern plainsmen. Aldine, Chicago, 352 pp.
- Bennett J (1976) The ecological transition. Pergamon, London.
- Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, Vanderploeg T, Schaffner SF, Drake JA, Rhodes M, Reich DE and Hirschhorn JN (2004) Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet* 74:1111-1120.
- Bessho H, Honda S, Kondo N, Kusuhara S, Tsukahara Y and Negi A (2012) The association of CD36 variants with polypoidal choroidal vasculopathy compared to typical neovascular age-related macular degeneration. *Mol Vis* 18:121-127.
- Bisso-Machado R (2010) Vestígios do passado: A história ameríndia revelada através de marcadores genéticos. Curso de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 154 pp.
- Bisso-Machado R, Jota MS, Ramallo V, Paixão-Côrtes VR, Lacerda DR, Salzano FM, Bonatto SL, Santos FR and Bortolini MC (2011) Distribution of Y-chromosome Q lineages in Native Americans. *Am J Hum Biol* 23:563-566.
- Bisso-Machado R, Bortolini MC and Salzano FM (2012) Uniparental genetic markers in South Amerindians. *Genet Mol Biol* 35:365-387.
- Bisso-Machado R, Ramallo V, Tarazona-Santos E, Salzano FM, Bortolini MC and Hünemeier T (2013) Brief communication: 5-HTTLPR genetic diversity and mode of subsistence in Native Americans. *Am J Phys Anthropol* 151:492-494.
- Blakely RD, De Felice LJ and Hartzell HC (1994) Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol* 196:263-81.
- Boemi M, James RW, Romagnoli F, Gerber P, Pometta D and Fumelli P (1993) Gender differences in a type 2 (non-insulin-dependent) diabetic population with respect to apolipoprotein E phenotype frequencies. *Diabetologia* 36:229-233.
- Bokor S, Legry V, Meirhaeghe A, Ruiz JR, Mauro B, Widhalm K, Manios Y, Amouyel P, Moreno LA, Molnár D, *et al.* (2010) Single-nucleotide polymorphism of CD36 locus and obesity in European adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 18:1398-1403.
- Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, Small GW (2000) Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 343:450-456.
- Bortolini MC, González-José R, Bonatto SL and Santos FR (2014) Reconciling pre-Columbian settlement hypotheses requires integrative, multidisciplinary, and model-bound approaches. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:E213-E214.
- Bosco P, Caraci F, Copani A, Spada RS, Sortino MA, Salluzzo R, Salemi M, Nicoletti F and Ferri R (2007) The CDC2 I-G-T haplotype associated with the APOE epsilon4 allele increases the risk of sporadic Alzheimer's disease in Sicily. *Neurosci Lett* 419:195-198.
- Boserup E (1965) The conditions of agricultural growth. Aldine, Chicago, 124 pp.

- Botero LE, Toro AE, Patiño AJ, Salazar G, Rodríguez JC, Suárez-Escudero JC, Alarcón GA, Corcimarú A, Osorio C, Jeong JS, *et al.* (2012) Diabetes mellitus in patients with Alzheimer's disease: clinical description and correlation with the APOE genotype in a sample population from the province of Antioquia, Colombia. *Biomedica* 32:239-251.
- Bronson B (1972) Farm labor and the evolution of food production in population growth: Anthropological implications. Spooner B(org.), MIT Press, Cambridge.
- Bronson B (1975) The earliest farming: demography as cause and consequence. In: Polgair S (org.) *Population, Ecology and Social Evolution*. Den Haag, Mouton.
- Bruno D, Nierenberg JJ, Ritchie JC, Lutz MW and Pomara N (2012) Cerebrospinal fluid cortisol concentrations in healthy elderly are affected by both APOE and TOMM40 variants. *Psychoneuroendocrinology* 37:366-371.
- Burggren AC, Small GW, Sabb FW and Bookheimer SY (2002) Specificity of brain activation patterns in people at genetic risk for Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10:44-51.
- Burman D, Mente A, Hegele RA, Islam S, Yusuf S and Anand SS (2009) Relationship of the ApoE polymorphism to plasma lipid traits among South Asians, Chinese, and Europeans living in Canada. *Atherosclerosis* 203:192-200.
- Callegari-Jacques SM, Tarazona-Santos EM, Gilman RH, Herrera P, Cabrera L, dos Santos SE, Morés L, Hutz MH and Salzano FM (2011) Autosomal STRs in native South America - testing models of association with geography and language. *Am J Phys Anthropol* 145:371-381.
- Camsari A, Tamer L, Aras Ateş N, Pekdemir H, Çiçek D, Ercan B, Camdeviren H and Atik U (2005) Apolipoprotein E polymorphism in diabetic and non-diabetic patients: does it really contribute to atherosclerosis? *Acta Cardiol* 60:409-414.
- Canli T and Lesch KP (2007) Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci* 10:1103-1109.
- Carlin C, Murray L, Graham D, Doyle D and Nicoll J (2000) Involvement of apolipoprotein E in multiple sclerosis: absence of remyelination associated with possession of the APOE epsilon2 allele. *J Neuropathol Exp Neurol* 59:361-367.
- Carneiro RL (1957) Subsistence and social structure: an ecological study of the Kuikuru. University of Michigan, Department of Anthropology.
- Carneiro RL (2000) The transition from quantity to quality: a neglected causal mechanism in accounting for social evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:12926-12931.
- Chiao JY and Blizinsky KD (2010) Culture-gene coevolution of individualism-collectivism and the serotonin transporter gene. *Proc Biol Sci* 277:529-537.
- Childe VG (1951) *Man makes himself*. New American Library, New York.
- Chistiakov DA, Nikitin AG, Smetanina SA, Bel'chikova LN, Suplotova LA, Shestakova MV and Nosikov VV (2012) The rs11705701 G>A polymorphism of IGF2BP2 is associated with IGF2BP2 mRNA and protein levels in the visceral adipose tissue - a link to type 2 diabetes susceptibility. *Rev Diabet Stud* 9:112-122.
- Choquet H, Labrune Y, De Graeve F, Hinney A, Hebebrand J, Scherag A, Lecoœur C, Tauber M, Balkau B, Elliot P, *et al.* (2011) Lack of association of CD36 SNPs with early onset obesity: a meta-analysis in 9,973 European subjects. *Obesity (Silver Spring)* 19:833-839.

- Clarke W (1966) From extensive to intensive shifting cultivation: a succession from New Guinea. *Ethnology* 5:347-359.
- Cocco E, Sotgiu A, Costa G, Murru MR, Mancosu C, Murru R, Lai M, Contu P and Marrosu MG (2005) HLA-DR, DQ and APOE genotypes and gender influence in Sardinian primary progressive MS. *Neurology* 64:564-566.
- Collier DA, Stöber G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, Arranz MJ, Murray RM, Vallada HP, Bengel D, *et al.* (1996) A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1:453-460.
- Collins M (ed.) (1990) *The Last Rain Forests: A World Conservation Atlas*. Oxford University Press, New York.
- Conklin HC (1957) *Hanunóo agriculture*. Roma, Food and Agricultural Organization.
- Conociendo Puno (1998) Disponível em: <<http://proyectos.inei.gob.pe/web/biblioineipub/bancopub/Est/Lib0259/indice.htm>>. Acesso em: 12 de dezembro de 2013.
- Corella D, Portolés O, Arriola L, Chirlaque MD, Barricarte A, Francés F, Huerta JM, Larrañaga N, Martínez C, Martínez-Cambor P, *et al.* (2011) Saturated fat intake and alcohol consumption modulate the association between the APOE polymorphism and risk of future coronary heart disease: a nested case-control study in the Spanish EPIC cohort. *J Nutr Biochem* 22:487-494.
- Countries and their cultures. Disponível em: <<http://www.everyculture.com/>>. Acesso em: 17 de fevereiro de 2014.
- Crivello F, Lemaître H, Dufouil C, Grassiot B, Delcroix N, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C and Mazoyer B (2010) Effects of ApoE-epsilon4 allele load and age on the rates of grey matter and hippocampal volumes loss in a longitudinal cohort of 1186 healthy elderly persons. *Neuroimage* 53:1064-1069.
- CTI/Grünberg (2008) Disponível em: <<http://www.socioambiental.org/>>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2013.
- Currie TE and Mace R (2009) Political complexity predicts the spread of ethnolinguistic groups. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:7339-7344.
- Damcott CM, Pollin TI, Reinhart LJ, Ott SH, Shen H, Silver KD, Mitchell BD and Shuldiner AR (2006) Polymorphisms in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in the Amish: replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes* 55:2654-2659.
- Danchin E, Giraldeau L-A, Valone T-J and Wagner RH (2004) Public information: from nosy neighbors to cultural evolution. *Science* 305:487-491.
- Das M, Pal S and Ghosh A (2009) Synergistic effects of ACE (I/D) and ApoE (H/h) gene polymorphisms among the adult Asian Indians with and without metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 86:e58-61.
- Dediu D and Ladd DR (2007) Linguistic tone is related to the population frequency of the adaptive haplogroups of two brain size genes, ASPM and Microcephalin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:10944-10949.
- Del Pozo C, Serrat J, Homs R, Sorribas A and Gómez JA (1988) Polymorphism of apolipoprotein E in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 91:289-292.

- Derenko M, Malyarchuk B, Denisova GA, Wozniak M, Dambueva I, Dorzhu C, Luzina F, Miścicka-Sliwka D and Zakharov I (2006) Contrasting patterns of Y-chromosome variation in South Siberian populations from Baikal and Altai-Sayan regions. *Hum Genet* 118:591-604.
- Dixit M, Choudhuri G and Mittal B (2006) Association of APOE-C1 gene cluster polymorphisms with gallstone disease. *Dig Liver Dis* 38:397-403.
- Driscoll CA, Macdonald DW and O'Brien SJ (2009) From wild animals to domestic pets, an evolutionary view of domestication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 Suppl 1:9971-9978.
- Duman BS, Oztürk M, Yilmazer S and Hatemi H (2004) Apolipoprotein E polymorphism in Turkish subjects with Type 2 diabetes mellitus: allele frequency and relation to serum lipid concentrations. *Diabetes Nutr Metab* 17:267-274.
- Duncan NA, Pearsall DM and Benfer RA Jr (2009) Gourd and squash artifacts yield starch grains of feasting foods from preceramic Peru. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:13202–13206.
- Eisenberg DT and Hayes MG (2011) Testing the null hypothesis: comments on 'Culture-gene coevolution of individualism-collectivism and the serotonin transporter gene'. *Proc Biol Sci* 278:329-332.
- Elmadbouh I, Elghobashy Y, Abd-Allah E, Reda A-A, Fathe A, Tayel S and Abd-Elhakim T (2013) Relationship of apolipoprotein E polymorphism with lipid profiles in atherosclerotic coronary artery disease. *The Egyptian Heart Journal* 65:71–78.
- Errera FI, Silva ME, Yeh E, Maranduba CM, Folco B, Takahashi W, Pereira AC, Krieger JE and Passos-Bueno MR (2006) Effect of polymorphisms of the MTHFR and APOE genes on susceptibility to diabetes and severity of diabetic retinopathy in Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res* 39:883-888.
- Eto M, Watanabe K, Iwashima Y, Morikawa A, Oshima E, Sekiguchi M and Ishii K (1986) Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipemia in type II diabetics. *Diabetes* 35:1374-1382.
- Eto M, Watanabe K, Iwashima Y, Morikawa A, Chonan N, Oshima E, Sekiguchi M and Ishii K (1987) Increased frequency of apolipoprotein epsilon 4 allele in type II diabetes with hypercholesterolemia. *Diabetes* 36:1301-1306.
- Eto M, Horita K, Morikawa A, Nakata H, Okada M, Saito M, Nomura M, Abiko A, Iwashima Y, Ikoda A, *et al.* (1995) Increased frequency of apolipoprotein epsilon 2 allele in non-insulin dependent diabetic (NIDDM) patients with nephropathy. *Clin Genet* 48:288-292.
- Ezquerra M, Campdelacreu J, Gaig C, Compta Y, Muñoz E, Martí MJ, Valldeoriola F and Tolosa E (2008) Lack of association of APOE and tau polymorphisms with dementia in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 448:20-23.
- Fagundes NJ, Bonatto SL, Callegari-Jacques SM and Salzano FM (2002) Genetic, geographic, and linguistic variation among South American Indians: possible sex influence. *Am J Phys Anthropol* 117:68-78.
- Fagundes NJ, Kanitz R, Eckert R, Valls AC, Bogo MR, Salzano FM, Smith DG, Silva WA Jr, Zago MA, Ribeiro-dos-Santos AK, *et al.* (2008a) Mitochondrial population genomics supports a single pre-Clovis origin with a coastal route for the peopling of the Americas. *Am J Hum Genet* 82:583-592.

- Fagundes NJ, Kanitz R and Bonatto SL (2008b) A reevaluation of the Native American mtDNA genome diversity and its bearing on the models of early colonization of Beringia. *PLoS One* 3:e3157.
- Fausto C (2004) A blend of blood and tobacco: shamans and jaguars among the Parakanã of Eastern Amazonia. In: Whitehead NL and Wright R (eds.) *In darkness and secrecy. The anthropology of assault sorcery and witchcraft in Amazonia*. Duke University Press, New York, pp 157-178.
- Ferreira CN, Carvalho MG, Fernandes AP, Lima LM, Loures-Valle AA, Dantas J, Janka Z, Palotás A and Sousa MO (2010) Comparative study of apolipoprotein-E polymorphism and plasma lipid levels in dyslipidemic and asymptomatic subjects, and their implication in cardio/cerebro-vascular disorders. *Neurochem Int* 56:177-182.
- Ferri C, Sciacca FL, Veglia F, Martinelli F, Comi G, Canal N and Grimaldi LM (1999) APOE epsilon2-4 and -491 polymorphisms are not associated with MS. *Neurology* 53:888-889.
- Fleisher AS, Podraza KM, Bangen KJ, Taylor C, Sherzai A, Sidhar K, Liu TT, Dale AM and Buxton RB (2009a) Cerebral perfusion and oxygenation differences in Alzheimer's disease risk. *Neurobiol Aging* 30:1737-1748.
- Fleisher AS, Sherzai A, Taylor C, Langbaum JB, Chen K and Buxton RB (2009b) Resting-state BOLD networks versus task-associated functional MRI for distinguishing Alzheimer's disease risk groups. *Neuroimage* 47:1678-1690.
- Flores M (1996) *Dicionário de história do Brasil*. EDIPUCRS, Porto Alegre, 544 pp.
- Flores M (2003) *História do Rio Grande do Sul*. 7ª edição. Ediplat, Porto Alegre, 206 pp.
- Fu YH, Lv RJ, Jin LR, Lu Q, Shao XQ, He JS, Wu LW, Zhang LS and Hu HG (2010) Association of apolipoprotein E polymorphisms with temporal lobe epilepsy in a Chinese Han population. *Epilepsy Res* 91:253-259.
- FUNAI – Fundação Nacional do Índio. Índios do Brasil. Disponível em: <<http://www.funai.gov.br>>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2013.
- Funai Ji-Paraná. Disponível em: <<http://www.funai.gov.br>>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2013.
- Funasa – Fundação Nacional de Saúde. Disponível em:<<http://www.funasa.gov.br/internet/index.asp>>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2013.
- Gaieski JB, Owings AC, Vilar MG, Dulik MC, Gaieski DF, Gittelman RM, Lindo J, Gau L, Schurr TG and Genographic Consortium (2011) Genetic ancestry and indigenous heritage in a Native American descendant community in Bermuda. *Am J Phys Anthropol* 146:392-405.
- Gaillard O, Gervais A, Meillet D, Plassart E, Fontaine B, Lyon-Caen O, Delattre J and Schuller E (1998) Apolipoprotein E and multiple sclerosis: a biochemical and genetic investigation. *J Neurol Sci* 158:180-186.
- Geertz C (1963) *Agricultural involution*. University of California Press, Berkeley.
- González-José R, Bortolini MC, Santos FR and Bonatto SL (2008) The peopling of America: craniofacial shape variation on a continental scale and its interpretation from an interdisciplinary view. *Am J Phys Anthropol* 137:175-187.

- Greenberg JH (1987) *Language in the Americas*. Stanford University Press, California, 438 pp.
- Grimwade K and Gilks C (2001) Cotrimoxazole prophylaxis in adults infected with HIV in low-income countries. *Curr Opin Infect Dis* 14:507-512.
- Guan S, Yang J, Tang Z, Fang X, Wu X, Sun F, Liu H and Chan P (2012) The relationship between apolipoprotein (apo) E polymorphism and lipid changes: An 8-year cohort study in Beijing elderly persons. *Arch Gerontol Geriatr* 55:713-717.
- Guangda X, Bangshun X, Xiujian L and Yangzhong H (1999) Apovarepsilon(4) allele increases the risk for exercise-induced silent myocardial ischemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 147:293-296.
- Haber M, Gauguier D, Youhanna S, Patterson N, Moorjani P, Botigué LR, Platt DE, Matisoo-Smith E, Soria-Hernanz DF, Wells RS, *et al.* (2013) Genome-wide diversity in the levant reveals recent structuring by culture. *PLoS Genet* 9:e1003316.
- Halbwachs M (1992) *On collective memory*. Chicago: University of Chicago Press.
- Hall TA (1999) BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucl Acids Symp Ser* 41:95-98.
- Han SD, Houston WS, Jak AJ, Eyler LT, Nagel BJ, Fleisher AS, Brown GG, Corey-Bloom J, Salmon DP, Thal LJ, *et al.* (2007) Verbal paired-associate learning by APOE genotype in non-demented older adults: fMRI evidence of a right hemispheric compensatory response. *Neurobiol Aging* 28:238-247.
- Han Y, Gu S, Oota H, Osier MV, Pakstis AJ, Speed WC, Kidd JR and Kidd KK (2007) Evidence of positive selection on a class I ADH locus. *Am J Hum Genet* 80:441-456.
- Hancock AM, Witonsky DB, Gordon AS, Eshel G, Pritchard JK, Coop G and Di Rienzo A (2008) Adaptations to climate in candidate genes for common metabolic disorders. *PLoS Genet* 4:e32.
- Hancock AM, Witonsky DB, Ehler E, Alkorta-Aranburu G, Beall C, Gebremedhin A, Sukernik R, Utermann G, Pritchard J, Coop G, *et al.* (2010) Human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 Suppl 2:8924-8930.
- HapMap. Disponível em: < <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>>. Acesso em: 20 de agosto de 2013.
- Hauser MD, Chomsky N and Fitch WT (2002) The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve? *Science* 298:1569-1579.
- Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, Hirose H and Maeda S (2007) Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetologia* 50:980-984.
- Heide S, Manfred K, Gläser C and Schulz S (2009) Apolipoprotein E (apoE) polymorphism: a risk factor for fatal coronary sclerosis? *Forensic Sci Int* 192:62-66.
- Hein DW, Doll MA, Fretland AJ, Leff MA, Webb SJ, Xiao GH, Devanaboyina US, Nangju NA and Feng Y (2000) Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:29-42.
- Hein DW, Leff MA, Ishibe N, Sinha R, Frazier HA, Doll MA, Xiao GH, Weinrich MC and Caporaso NE (2002) Association of prostate cancer with rapid N-acetyltransferase 1 (NAT1*10) in combination with slow N-acetyltransferase 2 acetylator genotypes in a pilot case-control study. *Environ Mol Mutagen* 40:161-167.

- Heni M, Müssig K, Machicao F, Machann J, Schick F, Claussen CD, Stefan N, Fritsche A, Häring HU and Staiger H (2011) Variants in the CD36 gene locus determine whole-body adiposity, but have no independent effect on insulin sensitivity. *Obesity (Silver Spring)* 19:1004-1009.
- Høgh P, Oturai A, Schreiber K, Blinkenberg M, Jørgensen OS, Ryder L, Paulson OB, Sørensen PS and Knudsen GM (2000) Apolipoprotein E and multiple sclerosis: impact of the epsilon-4 allele on susceptibility, clinical type and progression rate. *Mult Scler* 6:226-230.
- Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P and Kadowaki T (2007) A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 50:747-751.
- Hsieh MC, Lin SR, Yang YC, Chen HC, Lin JN and Shin SJ (2002) Higher frequency of apolipoprotein E2 allele in type 2 diabetic patients with nephropathy in Taiwan. *J Nephrol* 15:368-373.
- Hünemeier T, Amorim CE, Azevedo S, Contini V, Acuña-Alonzo V, Rothhammer F, Dugoujon JM, Mazières S, Barrantes R, Villarreal-Molina MT, *et al.* (2012a) Evolutionary responses to a constructed niche: ancient Mesoamericans as a model of gene-culture coevolution. *PLoS One* 7:e38862.
- Hünemeier T, Gómez-Valdés J, Ballesteros-Romero M, de Azevedo S, Martínez-Abadías N, Esparza M, Sjøvold T, Bonatto SL, Salzano FM, Bortolini MC, *et al.* (2012b) Cultural diversification promotes rapid phenotypic evolution in Xavante Indians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:73-77.
- Hunley K and Long JC (2005) Gene flow across linguistic boundaries in Native North American populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:1312-1317.
- Hunley K, Bowern C and Healy M (2012) Rejection of a serial founder effects model of genetic and linguistic coevolution. *Proc Biol Sci* 279:2281-2288.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia. Disponível em:<<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2013.
- Ilhan N, Kahraman N, Seçkin D, Ilhan N and Colak R (2007) Apo E gene polymorphism on development of diabetic nephropathy. *Cell Biochem Funct* 25:527-532.
- Imari Y, Koga S and Ibayashi H (1988) Phenotypes of apolipoprotein E and abnormalities in lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 37:1134-1138.
- Inamdar PA, Kelkar SM, Devasagayam TP and Bapat MM (2000) Apolipoprotein E polymorphism in non-insulin-dependent diabetics of Mumbai, India and its effect on plasma lipids and lipoproteins. *Diabetes Res Clin Pract* 47:217-223.
- INE/Bolivia (2001) Disponível em:< <http://www.socioambiental.org/>>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2013.
- International Society of Genetic Genealogy (2014) Y-DNA Haplogroup Tree 2014, Version: 9.22, Date: 13 February 2014, <http://www.isogg.org/tree/> 20 February 2014.
- Iriarte J (2009) Narrowing the gap. Exploring the diversity of food-production economies in the Americas. *Curr Anthropol* 50:677-680.
- ISA - Instituto Socioambiental. Disponível em:< <http://www.socioambiental.org/>>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2013.

- Jemaa R, Elasmı M, Naouali C, Feki M, Kallel A, Souıssi M, Sanhaji H, Hadj Taieb S, Souheil O and Kaabachi N (2006) Apolipoprotein E polymorphism in the Tunisian population: frequency and effect on lipid parameters. *Clin Biochem* 39:816-820.
- Jobling MA and Gill P (2004) Encoded evidence: DNA in forensics analysis. *Nat Rev Genet* 5:739-751.
- Jobling MA and Tyler-Smith C (1995) Fathers and sons: the Y chromosome and human evolution. *Trends Genet* 11:449-456.
- Jobling MA and Tyler-Smith C (2003) The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age. *Nat Rev Genet* 4:598-612.
- Johnson SC, Schmitz TW, Trivedi MA, Ries ML, Torgerson BM, Carlsson CM, Asthana S, Hermann BP and Sager MA (2006) The influence of Alzheimer disease family history and apolipoprotein E epsilon4 on mesial temporal lobe activation. *J Neurosci* 26:6069-6076.
- Johnson SC, Ries ML, Hess TM, Carlsson CM, Gleason CE, Alexander AL, Rowley HA, Asthana S and Sager MA (2007) Effect of Alzheimer disease risk on brain function during self-appraisal in healthy middle-aged adults. *Arch Gen Psychiatry* 64:1163-1171.
- Jota MS, Lacerda DR, Sandoval JR, Vieira PP, Santos-Lopes SS, Bisso-Machado R, Paixão-Cortes VR, Revollo S, Paz-Y-Miño C, Fujita R, *et al.* (2011) A new subhaplogroup of native American Y-Chromosomes from the Andes. *Am J Phys Anthropol* 146:553-559.
- Kalix B, Meynet MC, Garin MC and James RW (2001) The apolipoprotein epsilon2 allele and the severity of coronary artery disease in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 18:445-450.
- Kamboh MI, Aston CE and Hamman RF (1995) The relationship of APOE polymorphism and cholesterol levels in normoglycemic and diabetic subjects in a biethnic population from the San Luis Valley, Colorado. *Atherosclerosis* 112:145-159.
- Kanindé. Disponível em: < <http://www.kaninde.org.br/>>. Acesso em: 17 de fevereiro de 2013.
- Karafet TM, Mendez FL, Meilerman MB, Underhill PA, Zegura SL and Hammer MF (2008) New binary polymorphisms reshape and increase resolution of the human Y chromosomal haplogroup tree. *Genome Res* 18:830-838.
- Kimura H, Suzuki Y, Gejyo F, Karasawa R, Miyazaki R, Suzuki S and Arakawa M (1998) Apolipoprotein E4 reduces risk of diabetic nephropathy in patients with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 31:666-673.
- Kirby S, Dowman M and Griffiths TL (2007) Innateness and culture in the evolution of language. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:5241-5245.
- Kondo N, Honda S, Kuno S and Negi A (2009) Positive association of common variants in CD36 with neovascular age-related macular degeneration. *Aging (Albany NY)* 1:266-274.
- Körner A, Berndt J, Stumvoll M, Kiess W and Kovacs P (2007) TCF7L2 gene polymorphisms confer an increased risk for early impairment of glucose metabolism and increased height in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1956-1960.
- Kosek E, Jensen KB, Lonsdorf TB, Schalling M and Ingvar M (2009) Genetic variation in the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, rs25531) influences the analgesic response to the short acting opioid Remifentanil in humans. *Mol Pain* 5:37.

- Koutsis G, Panas M, Karadima G, Mandellos D, Sfagos C, Potagas C and Vassilopoulos D (2007) APOE genotypes in Greek multiple sclerosis patients: no effect on the MS Severity Score. *J Neurol* 254:394–395.
- Kumar NT, Liestøl K, Løberg EM, Reims HM, Brorson SH and Maehlen J (2012) The apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular diseases--an autopsy study. *Cardiovasc Pathol* 21:461-469.
- Kwon MK, Rhee SY, Chon S, Oh S, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Jeong KH, Lee SH, *et al.* (2007) Association between apolipoprotein E genetic polymorphism and the development of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 77:S228-S232.
- Lai MK, Tsang SW, Garcia-Alloza M, Minger SL, Nicoll JA, Esiri MM, Wong PT, Chen CP, Ramírez MJ and Francis PT (2006) Selective effects of the APOE epsilon4 allele on presynaptic cholinergic markers in the neocortex of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 22:555-561.
- Lake Titicaca. Encyclopædia Britannica. Disponível em: <<http://global.britannica.com/EBchecked/topic/600556/totora>>. Acesso em: 23 de julho de 2013.
- Laland KN (1994) Sexual selection with a culturally transmitted mating preference. *Theor Popul Biol* 45:1-15.
- Laland KN, Odling-Smee J and Myles S (2010) How culture shaped the human genome: bringing genetics and the human sciences together. *Nature Rev Genet* 11:137-148.
- Lee RB and Daly R (1999) *The Cambridge encyclopedia of hunters and gatherers*. Cambridge University Press, Cambridge, 531 pp.
- Lee RB and Richard B (2005). *Cambridge Encyclopedia of Hunters and Gatherers*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Leiva E, Mujica V, Orrego R, Prieto M and Arredondo M (2005) Apolipoprotein E polymorphism in type 2 diabetic patients of Talca, Chile. *Diabetes Res Clin Pract* 68:244-249.
- Lesch KP (2001) Variation of serotonergic gene expression: neurodevelopment and the complexity of response to psychopharmacologic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 11:457-474.
- Lesch KP, Gross J, Franzek E, Wolozin BL, Riederer P and Murphy DL (1995) Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 37:215-223.
- Lesch KP, Greenberg BD and Higley JD (2002) Serotonin transporter, personality, and behavior: toward dissection of gene–gene and gene–environment interaction. In: Benjamin J, Ebstein RP, Belmaker RH (eds.) *Molecular genetics and the human personality*. American Psychiatric Publishing, Washington DC, pp. 109–136.
- Lewis MP, Simons GF and Fennig CD (eds.) (2013) *Ethnologue: Languages of the World*, Seventeenth edition. Dallas, Texas: SIL International. Online version: <http://www.ethnologue.com>.
- Li X, Allayee H, Xiang AH, Trigo E, Hartiala J, Lawrence JM, Buchanan TA and Watanabe RM (2009) Variation in IGF2BP2 interacts with adiposity to alter insulin sensitivity in Mexican Americans. *Obesity (Silver Spring)* 17:729-736.

- Liang S, Steffen LM, Steffen BT, Guan W, Weir NL, Rich SS, Manichaikul A, Vargas JD and Tsai MY (2013) APOE genotype modifies the association between plasma omega-3 fatty acids and plasma lipids in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 228:181-187.
- Lieberman P (2007) The evolution of human speech. Its anatomical and neural bases. *Curr Anthropol* 48:39-66.
- Lieberman E, Michel J-B, Jackson J, Tang T and Nowak MA (2007) Quantifying the evolutionary dynamics of language. *Nature* 449:713-716.
- Ling Q, Xie H, Lu D, Wei X, Gao F, Zhou L, Xu X and Zheng S (2013) Association between donor and recipient TCF7L2 gene polymorphisms and the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation in a Han Chinese population. *J Hepatol* 58:271-277.
- Liu L, Xiang K, Zheng T, Zhang R, Li M and Li J (2003) Co-inheritance of specific genotypes of HSPG and ApoE gene increases risk of type 2 diabetic nephropathy. *Mol Cell Biochem* 254:353-358.
- Locke JL (2001) Rank and relationships in the evolution of spoken language. *J Royal Anthropol Inst* 7:37-50.
- López Herráez D, Bauchet M, Tang K, Theunert C, Pugach I, Li J, Nandineni MR, Gross A, Scholz M and Stoneking M (2009) Genetic variation and recent positive selection in worldwide human populations: evidence from nearly 1 million SNPs. *PLoS One* 4:e7888.
- Losonczi E, Bencsik K, Friczka Nagy Z, Honti V, Szalczer E, Rajda C, Illés Z, Mátyás K, Rózsa C, Csépany T, *et al.* (2010) APOE epsilon status in Hungarian patients with primary progressive multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly* 140:w13119.
- Loukotka Č (1968) Classification of South American Indian languages. University of California, Los Angeles.
- Luo Y, Wang H, Han X, Ren Q, Wang F, Zhang X, Sun X, Zhou X and Ji L (2009) Meta-analysis of the association between SNPs in TCF7L2 and type 2 diabetes in East Asian population. *Diabetes Res Clin Pract* 85:139-146.
- Lutz S, Wittig H, Weisser HJ, Heizmann J, Junge A, Dimo-Simonin N, Parson W, Edelmann J, Anslinger K, Jung S, *et al.* (2000) Is it possible to differentiate mtDNA by means of HVIII in samples that cannot be distinguished by sequencing the HVI and HVII regions? *Forensic Sci Int* 113:97-101.
- Mahley RW and Huang Y (2012) Apolipoprotein e sets the stage: response to injury triggers neuropathology. *Neuron* 76:871-885.
- Margulis L (1970) Recombination of non-chromosomal genes in *Chlamydomonas*: assortment of mitochondria and chloroplasts? *J Theor Biol* 26:337-342.
- Marlowe FW (2005) Hunter-gatherers and human evolution. *Evol Anthr: Issues, News, and Reviews* 14:54-67.
- Mehta PD, Patrick BA, Pirtila T, Coyle PK and Aisen PS (2003) Detection of apolipoprotein E phenotype in unconcentrated cerebrospinal fluid. *J Clin Lab Anal* 17:18-21.
- Mishmar D, Ruiz-Pesinia E, Golik P, Macaulay V, Clark AG, Hosseini S, Brandon M, Easley K, Cheng E, Brown MD, *et al.* (2003) Natural selection shaped regional mtDNA variation in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:171-176.

- MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database. Disponível: <<http://www.mitomap.org>>. Acesso em: 19 de julho de 2013.
- Moerman M (1968) Agricultural change and peasant choice in a Thai village. University of California Press, Berkeley.
- Mondadori CR, de Quervain DJ, Buchmann A, Mustovic H, Wollmer MA, Schmidt CF, Boesiger P, Hock C, Nitsch RM, Papassotiropoulos A, *et al.* (2007) Better memory and neural efficiency in young apolipoprotein E epsilon4 carriers. *Cereb Cortex* 17:1934-1947.
- Moore D and Storto L (2002) As línguas indígenas e a pré-história. In: Pena SDJ (Org.) *Homo Brasilis: aspectos genéticos, lingüísticos, históricos e Socioantropológicos da formação do povo brasileiro*. Funpec, Ribeirão Preto, pp 73-92.
- Moran EF (1993) *Through Amazonian eyes: the human ecology of Amazonian populations*. University of Iowa Press, Iowa City.
- Moran EF (2010) *Adaptabilidade humana uma introdução a antropologia ecológica*. Editora da Universidade de São Paulo, Editora Senac São Paulo, 512 pp.
- Morbois Trabut L, Chabrolle C, Garrigue MA, Lasfargues G and Lecomte P (2006) Apolipoprotein E genotype and plasma lipid levels in Caucasian diabetic patients. *Diabetes Metab* 32:270-275.
- Mustafina OE, Bakhtiarova KZ, Mikhaïlova AM, Tuktarova IA, Khusainova AN, Nasibullin TR and Magzhanov RV (2008) Analysis of the association of allelic variants of apolipoprotein E and interleukin 1 beta genes with multiple sclerosis in ethnic Tatars. *Genetika* 44:407–413.
- Mustapic M, Popovic Hadzija M, Pavlovic M, Pavkovic P, Presecki P, Mrazovac D, Mimica N, Korolija M, Pivac N and Muck-Seler D (2012) Alzheimer's disease and type 2 diabetes: the association study of polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha and apolipoprotein E genes. *Metab Brain Dis* 27:507-512.
- NCBI. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 25 de setembro de 2013.
- Neel JV and Salzano FM (1967) Further studies on the Xavante Indians. X. Some hypotheses-generalizations resulting from these studies. *Am J Hum Genet* 19:554–574.
- Nemr R, Turki A, Echtay A, Al-Zaben GS, Daher HS, Irani-Hakime NA, Keleshian SH and Almawi WY (2012) Transcription factor-7-like 2 gene variants are strongly associated with type 2 diabetes in Lebanese subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 98:e23-27.
- Netting R (1968) *Hill farmers of Nigeria*. Seattle, Washington University Press.
- Ng MC, Tam CH, Lam VK, So WY, Ma RC and Chan JC (2007) Replication and identification of novel variants at TCF7L2 associated with type 2 diabetes in Hong Kong Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3733-3737.
- Ng S, Lin CC, Hwang YH, Hsieh WS, Liao HF and Chen PC (2013) Mercury, APOE, and children's neurodevelopment. *Neurotoxicology* 37:85-92.
- Niino M, Kikuchi S, Fukazawa T, Yabe I and Tashiro K (2003) Polymorphisms of apolipoprotein E and Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 9:382-386.
- Novembre J, Pritchard JK and Coop G (2007) Adaptive drift in the gene pool. *Nature Genet* 39:1188-1190.
- Nuffield Council on Bioethics (2002) *Genetics and human behaviour: the ethical context*. Nuffield Council on Bioethics, London, 258 pp.

- Obisesan TO, Ferrell RE, Goldberg AP, Phares DA, Ellis TJ and Hagberg JM (2008) APOE genotype affects black-white responses of high-density lipoprotein cholesterol subspecies to aerobic exercise training. *Metabolism* 57:1669-1676.
- Ossenkoppele R, van der Flier WM, Zwan MD, Adriaanse SF, Boellaard R, Windhorst AD, Barkhof F, Lammertsma AA, Scheltens P and van Berckel BN (2013) Differential effect of APOE genotype on amyloid load and glucose metabolism in AD dementia. *Neurology* 80:359-365.
- Pakendorf B and Stoneking M (2005) Mitochondrial DNA and human evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6:165-183.
- Parsaik AK, Lapid MI, Rummans TA, Cha RH, Boeve BF, Pankratz VS, Tangalos EG and Petersen RC (2012) ApoE and quality of life in nonagenarians. *J Am Med Dir Assoc* 13:704-707.
- Pearsall DM (2009) Investigating the transition to agriculture. *Curr Anthropol* 50:609-613.
- Pena SDJ (org.) (2002) *Homo brasiliis: aspectos genéticos, linguísticos, históricos e sociais*. FUNPEC-RP, São Paulo, 192 pp.
- Perreault C (2012) The pace of cultural evolution. *PLoS One* 7:e45150.
- Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, Lee AS, Fiegler H, Redon R, Werner J, Villanea FA, Mountain JL, Misra R, *et al.* (2007) Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nature Genet* 39:1256-1260.
- Pinholt M, Frederiksen JL, Andersen PS and Christiansen M (2005) Apo E in multiple sclerosis and optic neuritis: the apo E-epsilon4 allele is associated with progression of multiple sclerosis. *Mult Scler* 11:511-515.
- Pirttilä T, Haanpää M, Mehta PD and Lehtimäki T (2000) Apolipoprotein E (APOE) phenotype and APOE concentrations in multiple sclerosis and acute herpes zoster. *Acta Neurol Scand* 102:94-98.
- Popova NK (2008) From gene to aggressive behavior: the role of brain serotonin. *Neurosci Behav Physiol* 38:471-475.
- Powell A, Shennan S and Thomas MG (2009) Late Pleistocene demography and the appearance of modern human behavior. *Science* 324:1298-1301.
- Powell DS, Maksoud H, Chargé SB, Moffitt JH, Desai M, Da Silva Fihlo RL, Hattersley AT, Stratton IM, Matthews DR, Levy JC, *et al.* (2003) Apolipoprotein E genotype, islet amyloid deposition and severity of Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 60:105-110.
- Prentiss WC and Chatters JC (2003) Cultural diversification and decimation in the prehistoric record. *Curr Anthropol*, 44:33-58.
- Preuss UW, Soyka M, Bahlmann M, Wenzel K, Behrens S, Jonge S, Krüger M and Bondy B (2000) Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR), [³H] paroxetine binding in healthy control subjects and alcohol-dependent patients and their relationships to impulsivity. *Psychiatry Res* 96: 51-61.
- Quintino-Santos SR, Lima-Costa MF, Uchoa E, Firmo JOA, Moriguchi EH and Castro-Costa É (2012) Homozygosity for the APOE E4 allele is solely associated with lower cognitive performance in Brazilian community dwelling older adults – The Bambuí Study. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 34:440-445.

- Rafiei M, Zarif Yeganeh M, Sheikholeslami S, Gozalpour E, Ghaffarpour M and Hedayati M (2012) Apolipoprotein E polymorphisms status in Iranian patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 320:22-25.
- Ramalho RF, Santos EJ, Guerreiro JF and Meyer D (2010) Balanced polymorphism in bottlenecked populations: the case of the CCR5 5' cis-regulatory region in Amazonian Amerindians. *Hum Immunol* 71:922-928.
- Ramallo V, Bisso-Machado R, Bravi C, Coble MD, Salzano FM, Hünemeier T and Bortolini MC (2013) Demographic expansions in South America: enlightening a complex scenario with genetic and linguistic data. *Am J Phys Anthropol* 150:453-463.
- Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V and Blakely RD (1993) Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:2542-2546.
- Ramsaransing GS, Heersema DJ and De Keyser J (2005) Serum uric acid, dehydroepiandrosterone sulphate, and apolipoprotein E genotype in benign vs. progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 12:514-518.
- Ravna AW and Edvardsen O (2001) A putative three-dimensional arrangement of the human serotonin transporter transmembrane helices: a tool to aid experimental studies. *J Mol Graph Model* 20:133-144.
- Rawski ES (1972) *Agricultural change and the peasant economy of South China*. Harvard University Press, Cambridge.
- Ray N, Wegmann D, Fagundes NJ, Wang S, Ruiz-Linares A and Excoffier L (2010) A statistical evaluation of models for the initial settlement of the american continent emphasizes the importance of gene flow with Asia. *Mol Biol Evol* 27:337-345.
- Raygani AV, Rahimi Z, Kharazi H, Tavailani H and Pourmotabbed T (2006) Association between apolipoprotein E polymorphism and serum lipid and apolipoprotein levels with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 408:68-72.
- Real F and Griffiths TL (2010) Words as alleles: Connecting language evolution with Bayesian learners to models of genetic drift. *Proc R Soc B* 277:429-436.
- Rees SD, Bellary S, Britten AC, O'Hare JP, Kumar S, Barnett AH and Kelly MA (2008) Common variants of the TCF7L2 gene are associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in a UK-resident South Asian population. *BMC Med Genet* 9:8.
- Ribeiro-dos-Santos AK, Guerreiro JF, Santos SE and Zago MA (2001) The split of the Arara population: comparison of genetic drift and founder effect. *Hum Hered* 51:79-84.
- Richerson PJ and Boyd R (2005) *Not by genes alone: how culture transformed human evolution*. University of Chicago Press, Chicago, 342 pp.
- Ridley M (2006) *Evolução*. Trad.: Ferreira H, Passaglia L, Fischer R. 3ª edição. Artmed, Porto Alegre, 752 pp.
- Rodrigues AD (1986) *Línguas brasileiras: Para o conhecimento das línguas indígenas*. Edições Loyola, São Paulo.
- Rosvall L, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Graff C and Fratiglioni L (2009) APOE-related mortality: effect of dementia, cardiovascular disease and gender. *Neurobiol Aging* 30:1545-1551.
- Rubinsztein DC, Hanlon CS, Irving RM, Goodburn S, Evans DG, Kellar-Wood H, Xuereb JH, Bandmann O and Harding AE (1994) Apo E genotypes in multiple sclerosis,

- Parkinson's disease, schwannomas and late-onset Alzheimer's disease. *Mol Cell Probes* 8:519-525.
- Ruiz JR, Castillo R, Labayen I, Moreno LA, Fuentes MG, Lamuño DG, Alvarez Granda JL, Lucia A, Ortega FB and AVENA Study Group (2010) Individual and combined effects of ApoE and MTHFR 677C/T polymorphisms on cognitive performance in Spanish adolescents: the AVENA study. *J Pediatr* 156:978-984.
- Ryan L, Walther K, Bendlin BB, Lue LF, Walker DG and Glisky EL (2011) Age-related differences in white matter integrity and cognitive function are related to APOE status. *Neuroimage* 54:1565-1577.
- Sale MM, Smith SG, Mychaleckyj JC, Keene KL, Langefeld CD, Leak TS, Hicks PJ, Bowden DW, Rich SS and Freedman BI (2007) Variants of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy. *Diabetes* 56:2638-2642.
- Salzano FM (1957) The blood groups of South American Indians. *Am J Phys Anthropol* 15: 555-579.
- Salzano FM (1971) Demographic and genetic interrelationships among the Cayapo Indians of Brazil. *Social Biology* 18:148-157.
- Salzano FM (2006) The prehistoric colonization of the America. In: Crawford M (ed) *Anthropological Genetics: theory, methods and applications*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 433-455.
- Salzano FM (2012) *Genômica e Evolução: moléculas, organismos e sociedades*. Oficina de Textos, São Paulo, 271 pp.
- Salzano FM and Callegari-Jacques SM (1988) *South American Indians: a case study in evolution*. Oxford Science Publications. Oxford University Press, New York, 259 pp.
- Salzano FM, Hutz MH, Salamoni SP, Rohr P and Callegari-Jacques SM (2005) Genetic support for proposed patterns of relationship among Lowland South American languages. *Curr Anthropol* 46:S121-S129.
- Sanchez P and Buol SW (1975) Soil of the tropics and the world food crisis. *Science* 188:598-603.
- Sandoval JR, Salazar-Granara A, Acosta O, Castillo-Herrera W, Fujita R, Pena SD and Santos FR (2013a) Tracing the genomic ancestry of Peruvians reveals a major legacy of pre-Columbian ancestors. *J Hum Genet* 58:627-634.
- Sandoval JR, Lacerda DR, Jota MS, Salazar-Granara A, Vieira PP, Acosta O, Cuellar C, Revollo S, Fujita R, Santos FR, *et al.* (2013b) The genetic history of indigenous populations of the Peruvian and Bolivian Altiplano: the legacy of the Uros. *PLoS One* 8:e73006.
- Sanghera DK, Nath SK, Ortega L, Gambarelli M, Kim-Howard X, Singh JR, Ralhan SK, Wander GS, Mehra NK, Mulvihill JJ, *et al.* (2008) TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in Khatri Sikhs from North India: genetic variation affects lipid levels. *Ann Hum Genet* 72:499-509.
- Santos A, Salguero ML, Gurrola C, Muñoz F, Roig-Melo E and Panduro A (2002) The epsilon4 allele of apolipoprotein E gene is a potential risk factor for the severity of macular edema in type 2 diabetic Mexican patients. *Ophthalmic Genet* 23:13-19.
- Santos SE, Ribeiro-Dos-Santos AK, Guerreiro JF, Santos EJ, Weimer TA, Callegari-Jacques SM, Mestriner MA, Franco MH, Hutz MH and Salzano FM (1998) New protein genetic studies in six Amazonian Indian populations. *Ann Hum Biol* 25:505-522.

- Savettieri G, Andreoli V, Bonavita S, Cittadella R, Caltagirone C, Fazio MC, Girlanda P, Le Pira F, Liguori M, Logroscino G, *et al.* (2003) Apolipoprotein E genotype does not influence the progression of multiple sclerosis. *J Neurol* 250:1094-1098.
- Sazci A, Akpınar G, Aygun C, Ergul E, Senturk O and Hulagu S (2008) Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 53:3218-3224.
- Scheffel U, Dannals RF, Cline EJ, Ricaurte GA, Carroll FI, Abraham P, Lewin AH and Kuhar MJ (1992) [123/125I]RTI-55, an in vivo label for the serotonin transporter. *Synapse* 11:134-139.
- Sepúlveda C, Meyer D and El-Hani CN (2010) Adaptacionismo. In: Abrantes PCC (Org.) *Filosofia da Biologia*. Artmed, Porto Alegre.
- Shennan S (2000) Population, culture history, and the dynamics of culture change. *Curr Anthropol* 41:811-835.
- Shriver MD, Boerwinkle E, Hewett-Emmett D and Hanis CL (1991) Frequency and effects of apolipoprotein E polymorphism in Mexican-American NIDDM subjects. *Diabetes* 40:334-337.
- Siasi/Sesai (2012). Disponível em: < <http://www.socioambiental.org/>>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2013.
- Singh PP, Naz I, Gilmour A, Singh M and Mastana S (2006) Association of APOE (Hha1) and ACE (I/D) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in North West India. *Diabetes Res Clin Pract* 74:95-102.
- Skuse DH and Gallagher L (2011) Genetic influences on social cognition: *Pediatr Res* 69:85r-91r.
- Smith C, Graham DI, Murray LS, Stewart J and Nicoll JA (1999) Association of APOE e4 and cerebrovascular pathology in traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:363-366.
- Smith CD, Andersen AH, Kryscio RJ, Schmitt FA, Kindy MS, Blonder LX and Avison MJ (2002) Women at risk for AD show increased parietal activation during a fluency task. *Neurology* 58:1197-1202.
- Smith JD, Bhasin JM, Baglione J, Settle M, Xu Y and Barnard J (2005) Atherosclerosis susceptibility loci identified from a strain intercross of apolipoprotein E-deficient mice via a high-density genome scan. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:597-603.
- Spencer CS (2010) Territorial expansion and primary state formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:7119-7126.
- Strachan T and Read AP (2002) *Genética Molecular Humana*. 2ª edição. Artmed, Porto Alegre, 578 pp.
- Sukernik RI, Vibe VP, Karafet TM, Osipova LP and Posukh OL (1986b) Genetic and ecological study of aboriginal populations of northeastern Siberia. II. Polymorphic blood systems, immunoglobulin allotypes and other genetic markers in Asian Eskimos. Genetic structure of Bering sea Eskimos. *Genetika* 22:2369-2380.
- Surtees PG, Wainwright NW, Bowman R, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT and Bingham SA (2009) No association between APOE and major depressive disorder in a community sample of 17,507 adults. *J Psychiatr Res* 43:843-847.
- Swadesh M (1951) Diffusional cummulation and archaic residue as historic explanations. *Southwestern Journal of Anthropology* 7:1-21.

- Swaminathan S, Risacher SL, Yoder KK, West JD, Shen L, Kim S, Inlow M, Foroud T, Jagust WJ, Koeppe RA, *et al.* (2013) Association of plasma and cortical amyloid beta is modulated by APOE ϵ 4 status. *Alzheimers Dement* 10:e9-e18.
- Takei N, Miyashita A, Tsukie T, Arai H, Asada T, Imagawa M, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kimura H, *et al.* (2009) Genetic association study on in and around the APOE in late-onset Alzheimer disease in Japanese. *Genomics* 93:441-448.
- Tascilar N, Dursun A, Ankarali H, Mungan G, Sumbuloglu V, Ekem S, Bozdogan S, Baris S, Aciman E and Cabuk F (2009) Relationship of apoE polymorphism with lipoprotein(a), apoA, apoB and lipid levels in atherosclerotic infarct. *J Neurol Sci* 277:17-21.
- The Genographic Project. Disponível em: <<https://genographic.nationalgeographic.com/genographic/index.html>>. Acesso em: 13 de março de 2013.
- The Y Chromosome Consortium (2002) A nomenclature system for the tree of human Y chromosomal binary haplogroups. *Genome Res* 12:339-348.
- Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, Powell K, Mortensen HM, Hirbo JB, Osman M, *et al.* (2007) Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet* 39: 31-40.
- Torrioni A, Sukernik RI, Schurr TG, Starikorskaya YB, Cabell MF, Crawford MH, Comuzzie AG and Wallace DC (1993) mtDNA variation of aboriginal Siberians reveals distinct genetic affinities with Native Americans. *Am J Hum Genet* 53:591-608.
- Trivedi MA, Schmitz TW, Ries ML, Torgerson BM, Sager MA, Hermann BP, Asthana S and Johnson SC (2006) Reduced hippocampal activation during episodic encoding in middle-aged individuals at genetic risk of Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *BMC Med* 4:1.
- Tröster AI, Fields JA, Paolo AM and Koller WC (2006) Absence of the apolipoprotein E epsilon4 allele is associated with working memory impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 248:62-67.
- Uma Jyothi K, Jayaraj M, Subburaj KS, Prasad KJ, Kumuda I, Lakshmi V and Reddy BM (2013) Association of TCF7L2 gene polymorphisms with T2DM in the population of Hyderabad, India. *PLoS One* 8:e60212.
- Vaisi-Raygani A, Rahimi Z, Nomani H, Tavilani H and Pourmotabbed T (2007) The presence of apolipoprotein epsilon4 and epsilon2 alleles augments the risk of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Clin Biochem* 40:1150-1156.
- Vauhkonen I, Niskanen L, Ryyänen M, Voutilainen R, Partanen J, Töyry J, Mercuri M, Rauramaa R and Uusitupa M (1997) Divergent association of apolipoprotein E polymorphism with vascular disease in patients with NIDDM and control subjects. *Diabet Med* 14:748-756.
- Vogelberg KH and Maucy E (1988) Apo E 2 phenotypes in type II diabetics with and without insulin therapy. *Klin Wochenschr* 66:690-693.
- Voight BF, Kudravalli S, Wen X and Pritchard JK (2006) A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS Biol* 4:e72.
- Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H and Bader M (2003) Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 299:76.
- Wang ET, Kodama G, Baldi P and Moyzis RK (2006) Global landscape of recent inferred Darwinian selection for *Homo sapiens*. *Proc Natl Acad Sci* 103:135–140.

- Wang C, Zhou X, Ye S, Han D, Tan X, Zheng F and Shi Q (2006) Combined effects of apoE-CII cluster and LDL-R gene polymorphisms on chromosome 19 and coronary artery disease risk. *Int J Hyg Environ Health* 209:265-273.
- Wang F, Shu C, Jia L, Zuo X, Zhang Y, Zhou A, Qin W, Song H, Wei C, Zhang F, *et al.* (2012) Exploration of 16 candidate genes identifies the association of IDE with Alzheimer's disease in Han Chinese. *Neurobiol Aging* 33:1014.e1-9.
- Weatherby SJ, Mann CL, Davies MB, Carthy D, Fryer AA, Boggild MD, Young C, Strange RC, Ollier W and Hawkins CP (2000) Polymorphisms of apolipoprotein E; outcome and susceptibility in multiple sclerosis. *Multl Scler* 6:32–36.
- Whitaker-Azmitia PM (2001) Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull* 56:479-485.
- Wishart HA, Saykin AJ, Rabin LA, Santulli RB, Flashman LA, Guerin SJ, Mamourian AC, Belloni DR, Rhodes CH and McAllister TW (2006) Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE epsilon4 allele. *Am J Psychiatry* 163:1603-1610.
- Wong TY, Shankar A, Klein R, Bray MS, Couper DJ, Klein BE, Sharrett AR and Folsom AR (2006) Apolipoprotein E gene and early age-related maculopathy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 113:255-259.
- Xiang GD, Hu TH and Wang YL (2003) Apolipoprotein E genotypes and carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 20:66-68.
- Xing YY, Yu JT, Yan WJ, Chen W, Zhong XL, Jiang H, Wang P and Tan L (2011) NEDD9 is genetically associated with Alzheimer's disease in a Han Chinese population. *Brain Res* 1369:230-234.
- Xu PT, Li YJ, Qin XJ, Scherzer CR, Xu H, Schmechel DE, Hulette CM, Ervin J, Gullans SR, Haines J, *et al.* (2006) Differences in apolipoprotein E3/3 and E4/4 allele-specific gene expression in hippocampus in Alzheimer disease. *Neurobiol Dis* 21:256-275.
- Xu G, McLaren DG, Ries ML, Fitzgerald ME, Bendlin BB, Rowley HA, Sager MA, Atwood C, Asthana S and Johnson SC (2009) The influence of parental history of Alzheimer's disease and apolipoprotein E epsilon4 on the BOLD signal during recognition memory. *Brain* 132:383-391.
- Yen YC, Rebok GW, Yang MJ and Lung FW (2008) A multilevel analysis of the influence of Apolipoprotein E genotypes on depressive symptoms in late-life moderated by the environment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:479-486.
- Zakrzewska-Pniewska B, Styczynska M, Podlecka A, Samocka R, Peplonska B, Barcikowska M and Kwiecinski H (2004) Association of apolipoprotein E and myeloperoxidase genotypes to clinical course of familial and sporadic multiple sclerosis. *Multl Scler* 10:266–271.
- Zea ES (2005) Zwischenbericht des projektes visionen der identität und der alterität bei den Waiwai. Bern: Marie Heim-Vögtlin Programm/ SNF (PMCD1 106206).
- Zetterberg H, Jacobsson J, Rosengren L, Blennow K and Andersen PM (2008) Association of APOE with age at onset of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 273:67-69.

- Zhang X, Liu B, Bai H, Tian H, Wu Z, Zhang R, Fang D, Zhang R, Xu Y, Yao J, *et al.* (2003) Study on apolipoprotein E gene polymorphism in Chinese type 2 diabetes mellitus. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 34:75-77.
- Zwemmer JN, van Veen T, van Winsen L, van Kamp GJ, Barkhof F, Polman CH and Uitdehaag BM (2004) No major association of ApoE genotype with disease characteristics and MRI findings in multiple sclerosis. *Multi Scler* 10:272–277.

APÊNDICES

Resumo 1: Amorim CEG, Bisso-Machado R, Ramallo V, Bortolini MC, Bonatto SL, Salzano FM, Hünemeier T (2013) Statistical evaluation of South Amerindian language classifications by means of genetic variation. In: 38th Annual Meeting of the Human Biology Association, Knoxville. 38th Annual Meeting of the Human Biology Association.

Resumo 2: Bisso-Machado R, Ramallo V, Paixão-Côrtes VR, Salzano FM, Hünemeier T, Bortolini MC (2013) NAT2 phenotypic diversity in native populations. In: 59 Congresso Brasileiro de Genética, Águas de Lindóia. 59 Congresso Brasileiro de Genética, 2013.

Resumo 3: Reichert LMM, Ramallo V, Bisso-Machado R, Schüler-Faccini L, Bortolini MC, Gunski RJ (2012) Haplogrupos mitocondriais ameríndios na população gaúcha. In: II Salão da Pós-Graduação da UFRGS I Encontro Gaúcho de Pós-Graduandos, Porto Alegre. II Salão da Pós-Graduação da UFRGS I Encontro Gaúcho de Pós-Graduandos, 2012.

Resumo 4: Bisso-Machado R, Ramallo V, Salzano FM, Hünemeier T, Bortolini MC (2012) Coevolution in South Amerindians as seen by an individualistic-collectivistic approach. In: 58 Congresso Brasileiro de Genética, Foz do Iguaçu. 58 Congresso Brasileiro de Genética.

Resumo 5: Reichert LMM, Hünemeier T, Ramallo V, Cerqueira CCS, Bisso-Machado R, Schüler-Faccini L, Bortolini MC, Gunski RJ (2012) Genetic maternal ancestry and surname heritage in Rio Grande do Sul, Brazil. In: 58 Congresso Brasileiro de Genética, Foz do Iguaçu. 58 Congresso Brasileiro de Genética, 2012.

Resumo 6: Ramallo V, Bisso-Machado R, Bravi CM, Coble MD, Salzano FM, Bortolini MC, Hünemeier T (2012) Demographic expansions in an Amerindian Brazil. In: 58 Congresso Brasileiro de Genética, Foz do Iguaçu. 58 Congresso Brasileiro de Genética, 2012.

Resumo 7: Reichert LMM, Hünemeier T, Ramallo V, Cerqueira CCS, Bisso-Machado R, Schüler-Faccini L, Bortolini MC, Gunski RJ (2012) Linhagens maternas no Pampa gaúcho. In: XVIII Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul, Santana do Livramento. XVIII Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul, 2012.

Resumo 8: Bisso-Machado R, Bravi CM, Coble MD, Marrero AR, Salzano FM, Bortolini MC (2011) Fission-fusion in the Kayapó. In: 57 Congresso Brasileiro de Genética, Águas de Lindóia. 57 Congresso Brasileiro de Genética, 2011.

ABSTRACTS

Abstracts are listed alphabetically by first author's last name. Each is preceded by the session [P: Poster (Wednesday 8:00 – 11:00 a.m. Park Concourse South, Level 2), Pearl Memorial Lecture (Wednesday 5:00 – 6:00 p.m., 301 D-E, Level 3), Plenary Session (Wednesday 1:00 – 4:45 p.m., 301 D-E, Level 3), PODIUM A (Thursday 8:15 – 9:45 a.m., 301 A-C, Level 3), PODIUM B (Thursday 10:00 – 11:30 a.m., 301 A-C, Level 3), PODIUM C (Thursday 1:30 – 3:00 p.m., 301 A-C, Level 3), PODIUM D (Thursday 3:15 – 4:45 p.m., 301 A-C, Level 3)] and the slot within that session (starting time for podium; board number for poster). Please consult the AAPA program for abstracts from the Joint AAPA/HBA session.

PODIUM A, THURSDAY, 9:30 A.M.

Maternal mortality: Past and present. ET Abrams, CL Patil. Department of Anthropology, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL.

Without intervention, human childbirth can be risky. Although the global risk of maternal mortality has fallen recently, among women with the least access to current medical care, including those in very poor nations, some foraging populations, and groups that decline medical treatment, the rate of maternal mortality is approximately 1.5%. Here, we dissect past and current trends in maternal mortality through a biocultural lens. We present a multi-level framework for the analysis of maternal mortality, including the evolutionary foundations of human vulnerability to maternal mortality and the implications of our recent work in rural Tanzania on the impact of socioeconomic inequalities on birth outcomes. We then consider post-partum hemorrhage, the leading cause of maternal mortality worldwide, as a case study for this multi-level framework.

Support: Wenner-Gren Foundation for Anthropological Research, Chicago Developmental Center for AIDS Research, and Department of Anthropology of the University of Illinois at Chicago.

P21

Statistical evaluation of South Amerindian language classifications by means of genetic variation. CEG Amorim¹, R Bisso-Machado¹, V Ramallo¹, MC Bortolini¹, SL Bonatto², FM Salzano¹, T Hünemeier¹. ¹Laboratório de Evolução Humana e Molecular, Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil; ²Centro de Biologia Genômica e Molecular, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Concurrent evolution of genes and languages has been studied for over three decades. These studies rely on the assumption that languages, as many other cultural traits, evolve in a gene-like manner, accumulating heritable diversity through time and being subjected to evolutionary mechanisms of diversity maintenance. In the present work we use genetic data to shed light into South Ameri-

can linguistic classification. We compare discordant models of language classifications – Loukotka's, Greenberg's, and Campbell's – to the current Native American genetic variation using realistic demographic models based on the Coalescent and analyzed under the Approximate Bayesian Computation framework. Data on 381 STRs widespread along the autosomes were gathered from the literature for populations representing five South Amerindian linguistic groups: Andean, Arawakan, Chibchan-Paezan, Macro-Jê, and Tupí. The results indicate a higher posterior probability for the demographic model constructed based on Greenberg's 1987 classification. Posterior probabilities of this model parameters make possible to date a few important facts in Amerindian history, such as the time of South America's initial settlement (10.9 to 14.0 kya), Amerindian effective population size (912 individuals), Tupí-Arawakan divergence (2.8 kya), and the time to the most recent common ancestor of the five groups under analysis (3.1 kya). In general, our results are in accordance to previous studies based on both genetic and language data, although in comparison to the latter our estimates – which are based solely on genetic variation – are slightly more recent, suggesting that after population fission, languages may take the fast lane rather than genes.

Support: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; Coordenação para Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (Programa de Apoio a Núcleos de Excelência).

PODIUM B, THURSDAY, 11:00 A.M.

The urban Mayas from Yucatan; dealing with the biological burden of the past and a degenerative present. Anthropometric and socioeconomic data of three generations. H Azcorra¹, MI Varela-Silva¹, F Dickinson². ¹Centre for Global Health and Human Development, School of Sports, Exercise and Health Sciences, Loughborough University, UK; ²Laboratory of Somatology, Human Ecology Department, Research and Advanced Studies Center of the National Polytechnic Institute of Mexico.

Pre-Columbian and post-conquest history of the Maya from Yucatan has been characterized by continued oppression and over-exploitation (Montejo 1999). Currently, rural-to-urban migration, economic deprivation and cultural change have been modifying the lifestyle of Maya. Nowadays, the prevalence of nutritional dual burden (NBD) (stunting + overweight/obesity) among the Maya is high

NAT2 PHENOTYPIC DIVERSITY IN NATIVE POPULATIONS

Bisso-Machado, R; Ramallo, V; Paixão-Côrtes, VR; Salzano, FM; Hünemeier, T; Bortolini, MC

Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS
rafaelbmachado@gmail.com

Keywords: NAT2, xenobiotics, Native Americans, diet, metabolism

NAT2 (N-acetyltransferase 2) is responsible for the metabolism of xenobiotics. It is also responsible for the metabolization of several chemicals present in the diet, like the ones found in overcooked meat. The polymorphisms found in NAT2 give origin to two functional phenotypes: rapid and slow acetylators. Rapid acetylators are generally more effective in metabolizing xenobiotics, the inverse occurring with the slow ones. Differences in diet can be correlated with variation in metabolic phenotype frequencies, and it is well known that Native Americans have a rich and variable diet, with the presence of many xenobiotics. The present study evaluated the hypothesis that Native Americans could have a greater frequency of rapid acetylators. NAT2 diversity was analyzed in several native populations, many of them never studied before for this gene. A total of 233 individuals from 14 populations [Native Americans: Apalaí (n = 35), Arara (n = 10), Gavião (n = 7), Guarani (n = 34), Jamamadi (n = 1), Lengua (n = 22), Suruí (n = 4), Wai-wai (n = 15), Xavante (n = 2), Zoró (n = 8), Totonaco (n = 8); Native Asians: Siberian Eskimo (n = 38); Mexican mestizos (n = 34); Africans (n = 15)] were sequenced for the exon 2 of the NAT2 gene. Seven known polymorphisms were observed at positions 191 (G>A), 282 (C>T), 341 (T>C), 481 (C>T), 590 (G>A), 803 (A>G), and 857 (G>A), which lead to the formation of 12 haplotypes. These could be grouped in rapid (27.5%), slow (70.0%) acetylators, and 2.5% not determined (the haplotypes were not yet specifically related to phenotypes). When the populations were separately analyzed, Siberian Eskimo, mestizo Mexicans, and Africans showed a higher prevalence of slow acetylators, as compared to Native Americans, the difference between the two groups being statistically significant ($p = 0.04399$). It is noteworthy that the frequency of the slow phenotype is very high around the world (well above 50%). It is possible that the high prevalence of rapid acetylators in Native Americans could be related to their environment, and more specifically to the xenobiotics found in it. Financial support: CAPES, CNPq, and FAPERGS (PRONEX).

Haplogrupos mitocondriais ameríndios na população gaúcha

Reichert, LM¹; Ramallo, V²; Bisso-Machado, R², Schüler-Faccini, L², Bortolini, MC², Gunski, RJ¹.

¹Universidade Federal do Pampa, Campus São Gabriel, RS

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

leicimaria@gmail.com

Palavras-chave: herança materna, haplogrupos mitocondriais, população gaúcha

Na época da chegada dos primeiros colonizadores europeus o Rio Grande do Sul era habitado por diversos grupos indígenas, como os Guarani, Kaingang e Charrua, sendo estes último atualmente extinto. Durante o processo de colonização ocorrido no estado, houve uniões entre homens europeus (portugueses, espanhóis) com mulheres ameríndias e africanas. Tal processo de formação da população, conhecido como cruzamento assimétrico, pode ser verificado por meio de marcadores uniparentais. No presente trabalho foi analisada uma amostra da população gaúcha quanto aos marcadores mitocondriais (mtDNA, informativos de ancestralidade materna), tendo como objetivo verificar a presença de haplogrupos ameríndios. Contou-se com a participação voluntária de 147 indivíduos provenientes de todas as regiões do estado. O mtDNA extraído foi sequenciado (HVS-I: 16.024-16.569 e HVS-II: 001-576) e os haplogrupos foram determinados, de acordo com as mutações características. Do total das sequências amostradas, 17% (n= 25) correspondem a haplogrupos ameríndios: 36% A2 (n=9), 4% B2 (n=1), 40% C1(n=10), 20% D1 (n=5). Um estudo anterior realizado no estado (n=31; Marrero et al. 2005; Am J Hum Biol 17: 496-506) apontou o haplogrupo mais frequente também como sendo o C, porém, sendo seguido pelo haplogrupo B como segundo mais frequente, o que não é consistente com os nossos achados preliminares. Hoje os autodeclarados indígenas do estado representam 0,53% da população gaúcha (cerca de 30 mil pessoas, segundo o Censo 2010), esse número pode estar mascarado pelos processos de miscigenação que levou á introgressão de linhagens mtDNA indígenas nas populações mestiças, sendo assim espera-se que o número de indivíduos com sequências maternas de origem ameríndia seja maior. Considerando isto, a população gaúcha atual poderia ser um reservatório de linhagens indígenas, apresentando um grande número de descendentes destes povos nativos que primeiro habitaram este estado.

Gene-culture coevolution in South Amerindians as seen by an individualistic-collectivistic approach

Bisso-Machado, R; Ramallo, V; Salzano, FM; Hünemeier, T; Bortolini, MC

Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 15053, 91501-970, Porto Alegre, RS, Brazil.

rafaelbmachado@gmail.com

Keywords: 5-HTTLPR, individualism-collectivism, coevolution.

Human culture has been considered as a powerful factor related to human genetic diversity. Studies have shown that our adaptive value is influenced by cultural evolution and that the latter occurs much faster than the biological one, generating new selective pressures on the genome based on eventually each migration event and/or change in cultural practice. The different cultures around the world can be dialectically distinguished as predominantly individualistic or more collectivistic. Some recent studies (Chiao, J. Y. & Blizinsky, K. D., Proc. Royal Soc. B 277:529-537, 2010) have associated these two general cultural aspects to the frequencies of a serotonin transporter functional polymorphism (5-HTTLPR). This gene has two alleles, one long (*L*) and another small (*S*), and the small one was reported as more frequent in collectivistic cultures. The study summarized here aimed to check this relationship in South Amerindian populations. A total of 157 individuals from 17 populations were genotyped for the 5-HTTLPR alleles. We assumed that agriculturalists, who are assembled in larger groups, could be classified as individualists, while hunter-gatherers, with a smaller and more compact structure, could be characterized as collectivists. Of course, this dichotomy is relative; generally all relatively isolated ethnic groups underwent a transition from hunter-gathering to agriculture, but this varied in time depth and reversals also occurred. With these limitations in mind, we classified the groups studied as follows: (a) agriculturalists (individualists): Guarani, $n = 24$; Lengua, $n = 12$; Quechua, $n = 37$; Tenharim, $n = 1$; Total = 74; and (b) hunter-gatherers (collectivists): Apalaí, $n = 33$; Arara, $n = 6$; Araweté, $n = 2$; Gavião, $n = 8$; Jamamadi, $n = 2$; Karitiana, $n = 3$; Kuben-Kran-Kegn, $n = 1$; Parakanã, $n = 1$; Suruí, $n = 6$; Wai-Wai, $n = 8$; Xavante, $n = 5$; Xikrin, $n = 2$; Zoró, $n = 6$; Total = 83. The individualistic group showed an *S* allele frequency of 0.743, while the collectivistic group presented a frequency of 0.795. A chi-square test indicated that these two values are statistically nonsignificantly different [chi-square = 1.194; $GL = 1$; $p = 0.2745$; with Yates' correction (0.918); $p = 0.3379$]. The postulated association therefore, was not confirmed. Behavioral typologies like the one suggested by Chiao and Blizinsky are always a simplification of complex phenomena and should be regarded with caution. But additional Amerindian studies are necessary to verify if the lack of association obtained here is confirmed. Our results are a reminder that a real process of gene-culture coevolution demands data coming from different geographical areas that need to be consistent. It is expected that cultural evolution will be more and more present in future studies of human evolution. Financial Support: CAPES, CNPq.

Genetic maternal ancestry and surname heritage in Rio Grande do Sul, Brazil

Reichert, LM¹; Hünemeier, T²; Ramallo, V²; Cerqueira, CCS²; Bisso-Machado, R²; Schüller-Faccini, L²; Bortolini, MC²; Gunski, RJ¹

¹Universidade Federal do Pampa, Campus São Gabriel, RS; ²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. leicimaria@gmail.com

Keywords: mtDNA, surnames, ancestry, Rio Grande do Sul, haplogroups.

Due to its matrilineal heritage, the mitochondrial DNA (mtDNA) has been used in populational studies, allowing to evaluate admixture processes. Mitochondrial lineages are grouped in haplogroups, and these can have a determined geographical origin. Surnames are other regulated heritage system, and this way they can also be useful markers to characterize the genetic structure of populations. This work aims to identify the mitochondrial haplogroups in a Rio Grande do Sul state (Brazil), relating them to surnames, to verify the contribution of Europeans, Amerindians, and Africans in the formation of this population. Each individual answered a short genealogical survey, along with a blood sample. The sample consisted of 147 individuals, which had their mtDNA sequenced (HVS-I: position from 16,024 to 16,569, and HVS-II: 001 to 576, the portion located immediately at 5' of the control region was also sequenced). The frequency of European, Amerindian, and African haplogroups were, respectively 0.740, 0.170, 0.090. According to databases from *Instituto de Imigração e Colonização da Polícia Marítima*, *Arquivo Histórico Nacional*, and *Instituto Histórico e Geográfico Brasileiro*, each surname was assigned to a certain populational or geographic origin. Rio Grande do Sul state showed a greater frequency of european haplogroups (0.740) compared to other researches on the Brazilian population as a whole (0.390, n = 247; Alves-Silva et al. 2000; Am J Hum Genet 67:444-461) and also greater than showed in earlier studies in this one state (0.370, n = 150; Marrero et al. 2007; Hum Hered 64:160-171; 0.480, n = 31; Marrero et al. 2005; Am J Hum Biol 17:496-506). The frequency observed for the surnames were 0.600 of Iberic origin, 0.200 are Italian, and 0.130 of German origin, and in a lower frequency surnames which could not have their origin determined. These values are close to frequencies found by Dornelles et al. 1999 (Genet Mol Biol 22:151-161) in samples of Rio Grande do Sul and Santa Catarina states. The elevated frequency of European mitochondrial ancestry could have origin in the state's great colonization processes, as the government politics' incentivized the migration of couples and complete familiar groups. But a complex process of admixture since the earlier times of the "conquest" also happened. This admixture was characterized by an assymetry, which involved majoritarilly European men ("colonizers") and Native women. African lineages present in the samples are a heritage of the population brought to America enslaved, which received European surnames in their arrival in Brazil. Financial Support: FAPERGS, CAPES, CNPq.

Demographic expansions in an Amerindian Brazil

Ramallo, V¹; Bisso-Machado, R¹; Bravi, C²; Coble, MD³; Salzano, FM¹; Bortolini, MC¹; Hünemeier, T¹

¹Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 15053, 915010-970 Porto Alegre, RS, Brazil; ²Laboratorio de Genética Molecular Poblacional, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (CONICET-CICPBA), Calle 526 e/10 y 11, CP 1900, La Plata, Argentina; ³Armed Forces DNA Identification Laboratory, Armed Forces Institute of Pathology, 1413 Research Blvd., Bldg 101, Rockville, MD 20850, USA.
vramallo@yahoo.com

Keywords: demographic expansions, South America, mtDNA.

Native Americans have been analyzed on various aspects concerning their linguistic affiliation, as well as the relationship of these to related geographical and genetic data. Native Brazilian linguistic landscape present between 154-170 languages divided in approximately 20 major linguistic stocks. Despite of this enormous diversity and controversies relative to relationship and hierarquical classification of these languages two major stocks are normally recognized by all authors: Tupi and Ge. The present investigation was performed to test if the expansion model proposed by linguistics is reproducible with genetic data for Tupi and Ge individuals. In this study a total of 693 Native Americans (Tupi, n = 524; Ge, n = 169) from 15 Tupi populations and 11 Ge populations were analyzed through their mtDNA (HVSI). The different lineages/haplotypes found were compared between groups and their hierarchical relationship drawn in network webs. Mantel tests were conducted separately for both Tupi and Ge language stocks to test for correlations between genetic, geographic, and linguistic distances between populations. The Tupi stock populations showed that mtDNA distances across three South American Tupi regions are positively and significantly correlated at the 0.05 level of probability with geographic distance but not with linguistic distances, measured by years of separation between them. On the other hand, Ge groups did not show any association between genetics and geographic or linguistic distances. Spatial autocorrelation analyses were also undertaken so to provide a measure of the genetic similarity of individuals as a function of the geographic distance between them. The populations belonging to both linguistic stocks present distinct geographic location, occupying areas of different surfaces. In the Tupi *r* values plot, significant negative autocorrelation occurs as the distances covered in each class begin to increase. In the last distance class (inferior limit 3,180 Km), the value of *r* is the lower -0.343 (p=0.000). In this class a comparison between divergent groups of North, Northeast and South Tupi occurs. These results are in agreement with a model of isolation by distance. In the Ge correlogram, from distance class comprising 1,225 to 1,715 km, *r* values are not significant and surprisingly begin to increase to a maximum of 0.538. Here are included most comparison between sequences sampled from Central and South Ge tribes. Taking together the results showed above for the two main linguistic stocks found in Brazil, we clearly see remarkable differences between Tupi and Ge expansions. While Tupi presented a great and radial dispersion within South America, reaching 3,000 Km (North-South) in 5,000 YBP, Ge groups presented an intricate and non-linear way of dispersion, had more discrete geographic expansion, but an extraordinary cultural and linguistic one over 6,000 YBP. Financial Support: CAPES and CNPq.

Linhagens maternas no Pampa gaúcho

Reichert, LM¹; Hünemeier, T²; Ramallo, V²; Cerqueira, CCS², Bisso-Machado, R², Schüler-Faccini, L², Bortolini, MC², Gunski, RJ¹.

¹Universidade Federal do Pampa, Campus São Gabriel, RS

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

leicimaria@gmail.com

Palavras-chave: DNA mitocondrial, Pampa, ancestralidade materna

A região do Pampa gaúcho é habitada por uma população miscigenada, que descende principalmente de europeus, ameríndios e africanos. Além de dados históricos, a trajetória dessa população pode ser acessada por meio de marcadores genéticos. O DNA mitocondrial (mtDNA) apresenta herança exclusivamente materna, sendo seu estudo uma ferramenta muito útil em genética de populações. As pesquisas globais permitiram estabelecer uma filogenia robusta de haplogrupos (linhagens caracterizadas por mutações específicas) e também a determinação da origem geográfica ou populacional dos haplogrupos. No presente trabalho, objetivou-se identificar os haplogrupos do mtDNA presentes em uma amostra da população do Pampa. Os indivíduos contribuíram voluntariamente com uma amostra de sangue, após assinarem um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A coleta foi realizada na cidade de São Gabriel, entre estudantes, professores e funcionários da Universidade Federal do Pampa e militares da 13ª Companhia de Comunicações Mecanizada. Foi sequenciada a Região Hipervariável I (HVS-I: 16.024-16.569) e II (HVS-II: 001-576) da Região Controle do mtDNA de 47 indivíduos. A frequência de haplogrupos europeus, ameríndios e africanos foi: 0.640, 0.190 e 0.170, respectivamente. A maioria dos indivíduos pertence ao haplogrupo europeu H (n=13). Os demais haplogrupos europeus tiveram uma distribuição menor: J (n=6), T (n=3), K (n=3), U (n=2), I (n=1), X(n=1), W (n=1). O haplogrupo africano L apresentou uma alta frequência (n=8), no entanto os haplogrupos ameríndios presentes foram: A2 (n=3), B2 (n=1), C1 (n=3), D1(n=2). A região do Pampa era habitada por vários grupos indígenas, tais como Charrua e Minuano, quando da chegada dos colonizadores europeus (principalmente portugueses e espanhóis). Os africanos foram trazidos para a região como escravos, a fim de trabalharem nas estâncias, nas quais se criava gado, uma das principais atividades econômicas. O processo de mistura deu-se inicialmente de forma assimétrica, envolvendo homens europeus e mulheres nativas e africanas. Posteriormente, com a vinda de casais e famílias europeias, aumentou a contribuição materna desse grupo para a formação da população do Pampa, o que explica a alta frequência de haplogrupos europeus na amostra analisada. A colonização resultou no desaparecimento dos povos nativos, mas sua contribuição na herança materna está presente na população atual.

Apoio financeiro: FAPERGS, CAPES, CNPq.

Fission-Fusion in the Kayapó

Bisso-Machado, R¹; Bravi, CM²; Coble, MD³; Marrero, AR⁴; Salzano, FM¹; Bortolini, MC¹

¹Departamento de Genética, Instituto de Biociências, UFRGS, Brasil, ²Instituto Multidisciplinario de Biología Celular, CONICET, La Plata, Argentina, ³The Armed Forces DNA Identification Laboratory, Rockville, EUA, ⁴Departamento de Biologia Geral, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Brasil
rafaelbmachado@gmail.com

Keywords: mtDNA, HVS, Amerindians, Fission-fusion, Kayapó.

The Kayapó are a group of South-Amerindians whose split from other indigenous of the Ge family occurred at the end of XVI century, at the north of Ilha do Bananal, between Tocantins and Araguaia rivers. After this common origin, successive events lead to the risen of several groups identified as Kayapó. This particular trajectory, even partially known, indicates that the Kayapó are an ideal group to test the existence (or not) of signals of occurrence of the fission-fusion phenomenon of villages propagation (Neel and Salzano, 1967; *Am J Hum Genet* 19:554-574). This investigation shows data for Kayapó tribes that have never been studied for mitochondrial DNA before (mtDNA; HVS-I: from position 16.024 to 16.569, and HVS-II: from position 001 to 576, and also the region immediately 5' to the control region). Fifty-seven individuals (men and women) were investigated: 4 Kayapó tribes (Gorotire, n = 11; Kuben-Kran-Kegn, n = 19; Mekranoti, n = 24; Xikrin, n = 3). Additionally HVS-I sequences obtained from the literature were used: 7 individuals comprehending other 3 Kayapó tribes (Kokraimoro, n= 2; Kubenkokre, n = 4; Txukahamãe, n = 2). Initially networks were constructed using only mtDNA sequences obtained in this study. These networks showed a pattern of lineage sharing that highlights fission of the derived groups (Mekranoti and Kuben-Kran-Kegn) from the most diverse ancestral group (Gorotire). Such pattern continues to be observed when the literature sequences were included in the analyses. The presence of tribe-specific lineages was also identified in some cases. Evaluating the fission-fusion model it could be suggested that: 1) Tribe-specific mitochondrial lineages inside the Kayapó tribes here investigated would hardly represent autochthonous lineages, since the time of emergence of each tribe by the fission process is small to bear a web of new mutations. The specificities could be related to the fission model involving maternally related groups of people. In this case, groups of relatives would carry out of the parental group all the sequences belonging to a determined lineage. Therefore the lineage would be present only in the derived group and not in the parental anymore; 2) Loss of parental lineages in the dispersion and/or by drift in the new group's formation, which would result in the differences found between the derived groups; 3) Though some fusion posterior to the fission cannot be excluded, the amount of exclusive lineages in the Kayapó tribes would indicate a relative isolation of the groups after the fission (absence or low frequency of gene flow between the fissioned groups leading to relative low frequency of the shared lineages), which denotes the fact of the phenomenon being recent (beginning of the XVII century). This fact could suggest that the fusion demands more time to occur. Financial Support: CAPES, CNPq.

ANEXOS

Artigo 6: A bayesian approach to genome/linguistic relationships in native South Americans.

Amorim CE, Bisso-Machado R, Ramallo V, Bortolini MC, Bonatto SL, Salzano FM, Hünemeier T (2013) PLoS One 8:e64099.

Artigo 7: A new subhaplogroup of native American Y-Chromosomes from the Andes.

Jota MS, Lacerda DR, Sandoval JR, Vieira PP, Santos-Lopes SS, Bisso-Machado R, Paixão-Cortes VR, Revollo S, Paz-Y-Miño C, Fujita R, Salzano FM, Bonatto SL, Bortolini MC, Santos FR; Genographic Consortium (2011) Am J Phys Anthropol 146:553-559.

Artigo 6: A bayesian approach to genome/linguistic relationships in native South Americans.

Amorim CE, Bisso-Machado R, Ramallo V, Bortolini MC, Bonatto SL, Salzano FM, Hünemeier T (2013) PLoS One 8:e64099.

A Bayesian Approach to Genome/Linguistic Relationships in Native South Americans

Carlos Eduardo Guerra Amorim¹, Rafael Bisso-Machado¹, Virginia Ramallo¹, Maria Cátira Bortolini¹, Sandro Luis Bonatto², Francisco Mauro Salzano^{1*}, Tábita Hünemeier¹

¹ Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, ² Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Abstract

The relationship between the evolution of genes and languages has been studied for over three decades. These studies rely on the assumption that languages, as many other cultural traits, evolve in a gene-like manner, accumulating heritable diversity through time and being subjected to evolutionary mechanisms of change. In the present work we used genetic data to evaluate South American linguistic classifications. We compared discordant models of language classifications to the current Native American genome-wide variation using realistic demographic models analyzed under an Approximate Bayesian Computation (ABC) framework. Data on 381 STRs spread along the autosomes were gathered from the literature for populations representing the five main South Amerindian linguistic groups: Andean, Arawakan, Chibchan-Paezan, Macro-Jê, and Tupí. The results indicated a higher posterior probability for the classification proposed by J.H. Greenberg in 1987, although L. Campbell's 1997 classification cannot be ruled out. Based on Greenberg's classification, it was possible to date the time of Tupí-Arawakan divergence (2.8 kya), and the time of emergence of the structure between present day major language groups in South America (3.1 kya).

Citation: Amorim CEG, Bisso-Machado R, Ramallo V, Bortolini MC, Bonatto SL, et al. (2013) A Bayesian Approach to Genome/Linguistic Relationships in Native South Americans. PLoS ONE 8(5): e64099. doi:10.1371/journal.pone.0064099

Editor: Keith A. Crandall, George Washington University, United States of America

Received: December 21, 2012; **Accepted:** April 9, 2013; **Published:** May 16, 2013

Copyright: © 2013 Amorim et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS, PRONEX), Brazil. These funding agencies had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: francisco.salzano@ufrgs.br

Introduction

The patterns of genetic and linguistic variation have been compared for over three decades. These studies rely on the hypothesis that languages, as many other cultural traits, evolve in a gene-like manner, accumulating diversity through time and being subjected to evolutionary mechanisms of change [1,2]. However, it should be mentioned that language, as a culturally mediated trait, is also transmitted horizontally (between unrelated individuals) in a Lamarckian way. This fact may lead to its undergoing a faster mutation rate and being subject to additional evolutionary forces [1,3–5]. Thus, linguistic and genetic evolution may or may not agree [1,6–13].

Studies involving Native American language and gene parallel evolutions are scarce ([3,8,9,12,14,15] and references therein), but have brought relevant contributions to our understanding of the peopling of the Americas. However, some important parameters, such as population size differences, demographic fluctuations, or gene flow among demes, were not considered [8,12,15,16].

In the present work, we revisited the problem considered by Salzano et al. [3] –i.e. use of genetic data to evaluate different native language classifications in South America – comparing discordant models with the current patterns of genetic variation. We propose realistic evolutionary models based on the Coalescent [17] and developed under a robust statistical framework, the Approximate Bayesian Computation (ABC; [18,19]). Differently from earlier studies, this approach considers variances in

population effective size through time, among demes, and gene flow; dates fission events, and can handle a large set of genetic markers (in the present case, 381 microsatellite loci).

In this analysis, we addressed three main questions: (a) Which language classification better fits the current South American genome-wide diversity? (b) How old are the interpopulation branch connections? and (c) Do the divergence dates between language groups, as estimated by genetic and linguistic data, agree?

Subjects and Methods

Linguistic classifications

From the six classifications that cover South Native American languages: Loukotka [20], Rodrigues [21], Greenberg [22], Campbell [23], Urban [24], and Lewis [25]; only three could be used here, since Rodrigues' and Urban's classification are restricted to certain groups and Lewis' to recent branches (which are identical among these classifications). Five major South American linguistic groups were considered: Andean, Arawakan, Chibchan-Paezan, Macro-Jê, and Tupí.

Loukotka [20], Greenberg [22], and Campbell [23] recognize roughly the same large language groups:

- 1) Andean: distributed along the Andean Cordillera (mainly Chile, Peru, and Bolivia). Examples: Aymara and Quechua;

Este artigo pode ser obtido na íntegra no site do periódico (ver link abaixo).

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0064099>

Artigo 7: A new subhaplogroup of native American Y-Chromosomes from the Andes.

Jota MS, Lacerda DR, Sandoval JR, Vieira PP, Santos-Lopes SS, Bisso-Machado R, Paixão-Cortes VR, Revollo S, Paz-Y-Miño C, Fujita R, Salzano FM, Bonatto SL, Bortolini MC, Santos FR; Genographic Consortium (2011) *Am J Phys Anthropol* 146:553-559.

A New Subhaplogroup of Native American Y-Chromosomes From the Andes

Marilza S. Jota,¹ Daniela R. Lacerda,¹ José R. Sandoval,¹ Pedro Paulo R. Vieira,^{1,2} Simone S. Santos-Lopes,¹ Rafael Bisso-Machado,³ Vanessa R. Paixão-Cortes,³ Susana Revollo,⁴ Cesar Paz-Y-Miño,⁵ Ricardo Fujita,⁶ Francisco M. Salzano,³ Sandro L. Bonatto,⁷ Maria Cátira Bortolini,³ Fabrício R. Santos,^{1*} and The Genographic Consortium

¹*Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil*

²*Centro de Tecnologia (COPPE), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

³*Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil*

⁴*Facultad de Bioquímica, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia*

⁵*Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador*

⁶*Instituto de Genética y Biología Molecular, Universidad San Martín de Porres, Lima, Peru*

⁷*Departamento de Biodiversidade e Ecologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil*

KEY WORDS Y chromosome; SNP; South America; Andes

ABSTRACT The human Y chromosome contains highly informative markers for making historical inferences about the pre-Columbian peopling of Americas. However, the scarcity of these markers has limited its use in the inference of shared ancestry and past migrations relevant to the origin of the culturally and biologically diverse Native Americans. To identify new single nucleotide polymorphisms (SNPs) and increase the phylogenetic resolution of the major haplogroup Q found in the Americas, we have performed a search for new polymorphisms based on sequencing divergent Y chromosomes identified by microsatellite haplotype analysis.

Using this approach, a new Y-SNP (SA01) has been identified in the Andean populations of South America, allowing for the detection of a new sublineage of Q1a3a. This sublineage displays a less complex phylogeographic network of associated microsatellites and more restricted geographic occurrence, and is given the designation Q1a3a4. This result indicates that our approach can be successfully used to identify sublineages of interest in a specific region that allow the investigation of particular histories of human populations. *Am J Phys Anthropol* 146:553–559, 2011. © 2011 Wiley Periodicals, Inc.

Pioneering studies of Native American Y chromosomes (Pena et al., 1995; Santos et al., 1995, 1996) identified a single major lineage in the Americas, which today is recognized as haplogroup Q, and now defined by the SNP M242 (Seielstad et al., 2003). Subsequently, a new C (T transition (M3 or *DYS199*) was found to identify a autochthonous sublineage of haplogroup Q in Native Americans and Siberian Inuits (Underhill et al., 1996; Lell et al., 2002; Bortolini et al., 2003) that is today known as subhaplogroup Q1a3a (Karafet et al., 2008). Most of the remaining individuals in the Americas who belong to haplogroup Q, but not to subhaplogroup Q1a3a, are now recognized as belonging to the paragroup Q1a3*: they bear a derived allele at M346 (Sengupta et al., 2006; Karafet et al., 2008; Bailliet et al., 2009) and ancestral allele at M3. However, further studies are needed to confirm the distribution and occurrence of SNPs in unresolved Q lineages of Americas, like a recent one identifying a Q1a* paragroup in a Paleoeskimo (Rasmussen et al., 2010).

Another SNP at P39 identifies a distinct low frequency lineage (C3b) that has only been seen in North America (Zegura et al., 2004), but some of our recent data indicate the existence of C3* in South America (unpublished information). Therefore indigenous Y chromosomes from the Americas can be unambiguously classified into three different lineages, C3, Q1a* Q1a3* and Q1a3a (and their sublineages), while the other nonrelated lineages detected so far are most easily explained by recent

admixture (Schurr and Sherry, 2004; González-José et al., 2008).

Haplogroup Q lineages in the Americas, Q1a3a and Q1a3* (and likely Q1a*), make up more than 80% of indigenous Y chromosomes, and are present in all clearly non-admixed South American Indians (Underhill et al., 1996; Lell et al., 1997; Bortolini et al., 2003; Schurr and Sherry, 2004; Santos et al., 2007). Thus, a detailed analysis of this lineage will reveal most of the paternal history of the peopling of Americas. In this regard, Q1a3a today represents the great majority of all native Y chro-

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Grant sponsors: FAPEMIG (MG, Brazil), FAPERGS (MG, Brazil), CNPq (Brazil), National Geographic Society (USA).

*Correspondence to: Fabrício R. Santos, Associate Professor, Departamento de Biologia Geral, ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, C.P. 486, 31270-010, Belo Horizonte, MG, Brazil. E-mail: fsantos@icb.ufmg.br

Received 21 December 2010; accepted 31 January 2011

DOI 10.1002/ajpa.21519
Published online 13 September 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Este artigo pode ser obtido na íntegra no site do periódico (ver link abaixo).

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajpa.21519/abstract>