

동물학논단

인류집단의 진화와 Y 염색체 DNA 변이



김 옥

1976년 성균관대학교 생물학과 (이학사)
 1983년 성균관대학교 생물학과 대학원 (이학석사)
 1987년 성균관대학교 생물학과 대학원 (이학박사)
 1992~1993년 미국 Univ. of Arizona (Research Associate)
 1988~1999년 현재 단국대학교 기초과학부 생물학전공 (교수)
 (전공 : 유전학)

사람은 항상 우리 자신들의 기원에 관하여 의문과 관심을 갖게 마련이다. 전통적으로 인류의 과거는 역사학자, 고고학자 또는 고생물학자들에 의해 연구되어 왔으나, 현대 인류집단을 통한 간접적인 증거들은 언어학자와 특히 최근의 분자유전학자들에 의해 연구되고 있다. 현대 인류가 지니고 있는 DNA는 우리 자신들의 조상으로부터 물려받았기 때문에 그 과정에서 일어난 돌연변이가 정보로써 축적되어 있다. 따라서 현대 인류의 DNA는 서로 다른 유전적 다형을 나타내기 때문에 인류집단간의 진화적 유연관계 및 과거 인류집단의 역사를 밝히는데 유용한 정보로써 활용될 수 있다. 최근에 발전된 분자생물학적 기법은 이러한 정보의 해석을 가능하게 함으로써 인류의 유전적 다양성과 진화에 관하여 더 많은 관심과 새로운 측면에서 연구할 수 있는 계기가 되었다.

유전학적 측면에서 인류집단의 역사와 진화를 이해하기 위해서는 유용한 정보를 지닌 다형적인 유전적 marker를 가능한 많이 조사해야 한다. 지금까지 인류집단의 유전적 변이에 관한 선구적인

연구는 혈청단백질이나 전기영동적 변이에 근거하여 시작되었다. 1970년대와 '80년대부터 개발되기 시작한 DNA 재조합 기법은 연구의 초점을 유전자 산물인 단백질에서 새롭고 보다 다양한 유전적 변이를 분석할 수 있는 restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) 방향으로 전환하게 했다. 이후 DNA 염기서열 분석법과 polymerase chain reaction (PCR) 방법에 의해 DNA상에 염기 치환의 정도를 정확하고도 신속히 분석할 수 있게 됨으로써 인류집단간의 과거 진화적 계통관계에 관한 보다 많은 정보를 얻을 수 있게 되었다.

인류의 Y염색체는 극히 일부의 pseudoautosomal region을 제외하고 부계로만 유전되며 교차되지 않는 까닭에 과거에 일어난 돌연변이들이 연관상태로 그 정보를 보존하게 된다. 따라서 본 논문에서는 인류집단의 과거 역사를 이해하는데 유용한 tool로 활용되고 있는 Y염색체를 대상으로 1) Y염색체의 세포학적 특성과 DNA 체제, 2) Y염색체가 진화연구에 유용한 tool로써 활용되는 이론적 및 실제적 근거, 3) Y염색체의 다형적 marker와 combination haplotype 분석 등에 관한 최근의 연구결과 및 그 응용성, 그리고 4) 미래의 전망과 과제에 관하여 살펴보고자 한다.

1. Y염색체의 세포학적 특성과 DNA 체제

Y염색체는 인류의 염색체 가운데 두 번째로 작은 크기이며, 평균 약 60 megabases (Mb)를 지니고 있다 (Morton, 1991; Foote et al., 1992). 세포학적으로 볼 때, 인류의 Y염색체는 heterochromatin 부위와 euchromatin 부위로 구분된다 (Fig. 1). 장완 (Yq)에서 나타나고 있는 heterochromatin 부위는 정상남자나 민족에 따라 길이에 다소 차이가 있으나, 이들의 절반 이상은 그 차이를 눈으로 식별하기가 쉽지 않다 (Foote et al., 1992). 이에 반하여, euchromatin 부위는 정상 남자들의 경우 일

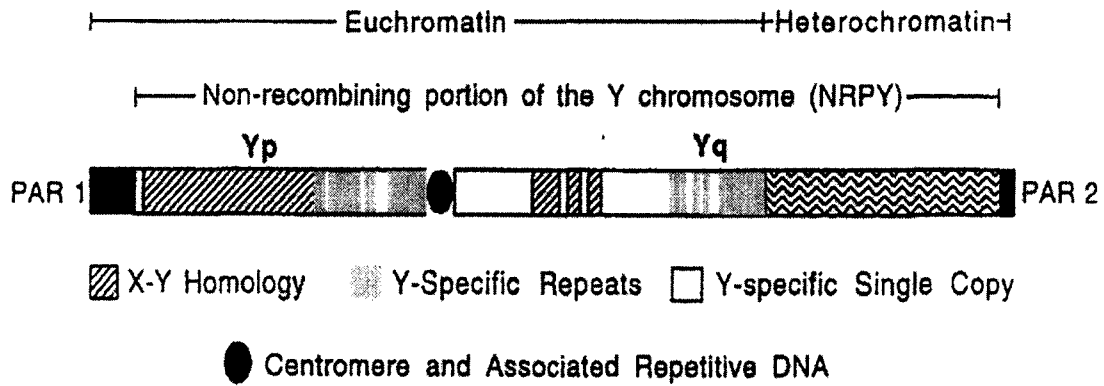


Fig. 1. Schematic representation of the human Y chromosome. The darkened oval indicates the centromere, which divides the chromosome into two Yp, the short arm, and Yq, the long arm. The centromeric region comprises a block of alphoid repeats flanked by diverse repetitive arrays much like those on other chromosomes. The darkened boxes at the two ends of the chromosome represent the pseudoautosomal regions (PAR1 and PAR2), which are homologous to sequences on the X chromosome and undergo normal recombination with the X chromosome. Diagonal boxes on Yp and Yq indicate additional regions of X-Y homology. The shaded boxes represent Y-specific repeat sequences; open boxes refer to Y-specific single-copy sequences. The wavy-lined box on Yq (including the Yq telomere) represents the heterochromatic portion of the chromosome; the rest of the chromosome is euchromatic. The uni-parentally inherited, non-recombining portion of the Y chromosome (NRPY) encompasses all of the preceding regions except the two telomeric pseudoautosomal regions (Foote et al., 1992).

정한 크기로 나타나며, 단완 (Yq), 동원체, 그리고 장완의 중앙 부위까지 해당된다. 최근 sequence-tagged-site (STS) mapping 방법에 의해 수립된 euchromatin 부위의 physical map에 의하면 (Foote et al., 1992; Vollrath et al., 1992; Affara et al., 1994, 1996), 그 크기가 적어도 28 Mb 이상인 것으로 분석되었다. Euchromatin 부위는 크게 4종류의 서열로 구성되어 있다: (1) Y염색체 단완의 말단 부위를 포함하여 X염색체와 상동성을 가진 서열, (2) 동원체와 그 주변의 반복서열, (3) Y염색체 특이 반복서열, (4) Y염색체 특이 'single copy' 서열 (Fig. 1). 특히 Y 염색체가 인류의 진화연구에 유용한 tool로 이용되는 데는 교차가 일어나지 않는, NRPY (non-recombination portion of the Y chromosome) 부위가 있기 때문이다. 즉, 이러한 NRPY는 전형적으로 부계 유전되는 부위로서 X 염색체와 교차가 일어나지 않으며, 정상적인 교차가 일어나는 양 말단의 극히 일부의 pseudo-

autosomal region을 제외하고 Y염색체의 거의 대부분을 차지하고 있다.

현재까지 Y염색체에는 적어도 26종류의 유전자가 확인되고 있으나, NRPY 부위에서 mapping된 17종류의 기능적인 유전자를 중심으로 표시하면 Fig. 2와 같다. 다른 9종류의 유전자 가운데 8종류는 단완의 pseudoautosomal region에, 그리고 나머지 한 개 유전자는 장완의 pseudoautosomal region에 위치하고 있다 (Affara et al., 1996). Fig. 2에서는 17종류의 기능적인 유전자들을 비롯하여 NRPY에 위치하는 기능이 없는 3종류의 pseudogene을 함께 표시했다. 특히 우리에게 가장 잘 알려진 유전자는 NRPY 부위에 위치하는 응성결정 유전자인 SRY (sex-determining region Y)를 들 수 있다. 그밖에 대부분의 Y 연관 유전자들은 응성 발생과 정자형성과 관련된 기능을 하는 것으로 알려져 있다 (Affara et al., 1996).

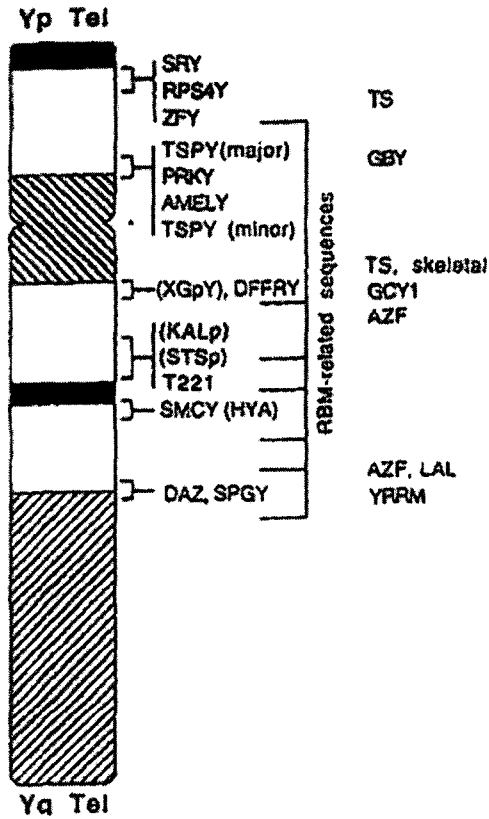


Fig. 2. A banded karyogram of the human Y chromosome with locations of the 17 functional loci and three pseudogenes mapping to the NRPY. SRY = sex-determining region Y; RPS4Y = ribosomal protein small subunit 4 Y; ZFY = zinc-finger Y; TSPY (major and minor) = testis-specific protein Y major and minor gene families; PRKY = protein kinase Y; AMELY = amelogenin Y; (XGpY) = expressed pseudogene related to the XG blood group gene; DFFRY = sequence with homology to the *Drosophila* eye development and oocyte polarity gene "fat facets"; (KALp) = Kallman syndrome pseudogene; (STSp) = steroid sulphatase pseudogene; T221 = an expressed X-Y homologous transcript; SMCY = selected mouse cDNA Y known to encode the HY antigen (HYA); DAZ = deleted in azoospermia; SPGY = spermatogenesis Y; TS = Turner syndrome-associated loci; GBY = gonadoblastoma locus Y; GCY1 = growth control Y; AZF = azoospermic factor loci; LAL = lymphedema-associated locus; YRRM = Y-borne RNA recognition motif gene family; RBM = RNA binding motif gene family. Loci within parentheses refer to pseudogenes (sequences that do not produce functional gene products). An asterisk indicates the position of the centromere. Tel = telomere, a specific sequence of repetitive DNA that normally caps both ends of every chromosome (Affara et al., 1996).

2. Y염색체가 인류집단의 진화연구에 유용한 tool로써 활용되는 이론적 및 실제적 근거

Mitochondrial DNA (mtDNA)가 모계 유전되는 것과 같이 NRPY는 부계로만 유전되기 때문에 정상적인 핵형 (46, XY)을 지닌 남자는 단일 부계를 통하여 자신의 계통을 추적 확인할 수 있다. 예를 들면, Y염색체의 특정 부위에 한 돌연변이가 일어났다면 그 유전자좌 (locus)에서 이러한 돌연변이 대립인자는 세대를 통하여 교차없이 다른 유전자들과 연관상태를 그대로 유지하게 된다. 따라서 현재 확인되는 모든 Y염색체는 이전에 일어났던 돌연변이의 정보를 연관상태로 보존하고 있기 때문에 Y염색체 DNA를 통하여 인류는 부계를 중심으로 단일 조상의 추적이 가능하다 (Casanova et al., 1985; Ngo et al., 1986; Hammer, 1994). 이와는 달리 X염색체와 상염색체는 거의 매 세대마다 교차에 의해 재조합되기 때문에 연관상태가 빈번히 바뀌게 되며, Y염색체처럼 단일 조상으로부터 전달된 것이 아니라 수많은 조상들로부터 재조합된 것이다.

남, 여의 수가 같은 집단이라면 대립인자의 수는 Y염색체에 비하여 상염색체와 X염색체에 위치하는 유전자의 경우 각각 4배와 3배 많이 존재하게 된다 (상염색체 상의 어떤 대립인자: 남, 여 각각 한 쌍; X염색체의 경우: 여자는 한 쌍인 반면, 남자는 한 유전자). 이와 같이 NRPY는 적은 유효집단 크기와 부계 유전되는 특성 때문에 유전적 부동 (genetic drift)이나 유전적 교류 (gene flow)와 같은 진화적 요인이 작용하면 상염색체나 X염색체 상에 위치하는 유전자들에 비하여 NRPY 내의 유전자들은 보다 심한 영향을 받게 되며 결과적으로 다른 진화과정을 겪게 된다 (Clarke, 1987). 또한 주로 남성들에 의해 이루어지는 전쟁이나 사냥활동 뿐만 아니라 일부다처제 등으로 인해 한 집단 내의 Y염색체의 유효집단 크기는 더욱 감소될 수 있다. 그러므로 부계 중심의 계통연구는 모계 유전을 근거한 경우에 비하여 과거의 변화를 이해하는데 많은 정보를 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 인류집단의 구조나 역동성, 그리고 역사를 이해하는데 장점이 많다 (Hammer and Zegura, 1996).

mtDNA와 같이 NRPY 상의 모든 유전적 변이는 반수체 (haploid)로 존재한다. 그러나 Y염색체는 NRPY의 euchromatin 부위 (28 Mb 이상)가 mtDNA (16,569 bp)에 비하여 훨씬 많은 양의 DNA로 이루어져 있기 때문에 과거 인류의 진화과정을 이해하는데 필요한 정보를 더 많이 지니고 있다. 또한 Y염색체의 NRPY상의 유전적 변이 분석에서는 mtDNA처럼 heteroplasmy (같은 개체 내에서도 다른 염기서열을 지닌 mtDNA가 존재하는 경우) 현상에 의해 나타날 수 있는 복잡한 결과가 나타나지 않는다 (Poulton, 1995; Howell et al., 1996). Howell et al. (1996)은 mtDNA의 heteroplasmy 현상이 인류집단에서 예상보다 흔하며, 그 돌연변이를 또한 mtDNA의 D-loop에서 일어나는 돌연변이를 보다 높은 것으로 보고한 바 있다 (약 25 세대당 한 돌연변이). 물론 지금까지 mtDNA가 주로 D-loop 내의 염기서열 분석을 통하여 모계를 중심으로 인류의 진화적 계통분석에 유용한 tool로써 활용된 것은 homoplasmy에 근거한 것이다 (Hedges et al., 1992; Templeton, 1993). Y 염색체 DNA가 상염색체에 비하여 낮은 RFLP나 염기서열 변이를 나타내는 원인을 자연선택의 결과로 해석하기도 하나 (Whitfield, 1993; Dorit et al., 1995), 지금까지 자연선택에 의한 결과는 많이 보고되어 있지 않다. NRPY에는 자연선택을 받을 수 있는 대상인 기능적인 유전자가 극히 일부만 존재하기 때문에 상염색체에 비하여 자연선택을 덜 받게 된다 (Hammer, 1995). 따라서 현재 Y염색체 DNA가 상염색체에 비하여 낮은 유전적 변이를 나타내는 것은 앞에서 설명한 바와 같이 유효 집단 크기가 적는데 그 원인이 있다고 판단된다 (Hammer, 1995).

3. Y염색체의 다형적 marker와 combination haplotypes

인류집단의 진화를 이해하는데 주로 활용되는 유전적 marker는 돌연변이의 분자적 특성에 따라 크게 재발성 다형 (recurrent polymorphism)과 유일성 다형 (unique polymorphism)으로 구분된다. 재발성 다형은 동일한 대립인자 (유전자)가 독립적으

로 어떤 돌연변이율에 의해 반복하여 생길 수 있는데 비해, 유일성 다형이란 지금까지 단 한번의 돌연변이에 의해 나타난 경우를 말한다. 따라서 Y 염색체 상에서 유일성 다형의 특성을 지닌 marker가 과거 인류집단의 male-mediated migration 및 paternal history를 이해하는데 보다 적절하게 활용될 수 있다 (Hammer, 1994). 재발성 다형의 대표적 marker인 microsatellites, 즉 short tandem repeats (STRs)의 경우에도 돌연변이율이 매우 낮거나 그 유전자 빈도의 분포가 인류집단간에 유의한 차이를 나타내는 marker는 유용하게 활용되고 있다 (Edwards et al., 1992; Gomolka et al., 1994; Santos et al., 1996).

3.1. 재발성 다형 (Recurrent Polymorphisms)

3.1.1. RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphisms)

일반적으로 RFLP는 반복서열의 차이에 따른 것으로, 이러한 다형이 발생되는 분자적 mechanism에 관해서는 잘 알려져 있지 않다. 또한 동일한 DNA 절편이 반복적으로 생길 수 있기 때문에 최근에는 그 활용성이 감소되는 경향이 있다. 실제로 Y염색체 probe 49f 및 49a에 의해 다양한 haplotype들을 분석할 수 있으나, 동일한 길이의 DNA 절편이 여러 번 생기는 것으로 확인된 바 있다 (Torrioni et al., 1990; Spurdle and Jenkins, 1992). 또한 지금까지 Y염색체의 NRPY 상에서 알려진 RFLP marker는 겨우 14종류의 probe들에 의해 분석이 가능하다: Probes 12f2; 49f, 49a (Taq1); 49f, 49a (several enzymes); 50f2 (EcoRI); 50f2 (Taq1); Yal; 47z; 21A1; 116/21; 13/0.9; CRI-J177; 1.2; 92R7; pDP31 등. 이와 같이 NRPY 상에서의 낮은 RFLP 다형은 그 원인이 분명치 않으나, 몇 가지 가설로 해석될 수 있다: 첫째, RFLP의 일부 발생 mechanism이 재조합으로 설명되고 있기 때문에 NRPY 상의 재조합 결여가 낮은 RFLP 다형의 원인이 되며, 둘째, Y염색체의 적은 유효집단 크기는 결과적으로 낮은 RFLP 다형을 나타내게 된다 (Malaspina et al., 1990; Hammer, 1995; Hammer and Zegura, 1996).

3.1.2. Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTRs)와 Short Tandem Repeats (STRs)

Genome 내에서 10~50 bp 단위로 직렬 반복된 motif를 지닌 유전자좌는 흔히 VNTRs, 또는 minisatellites라 하며 (Nakamura et al., 1987), 이와는 달리 1~6 bp의 직렬 반복 motif를 나타내는 경우는 STRs, 혹은 microsatellites라 한다 (Litt and Luty, 1989). 일반적으로 VNTRs는 인류의 genome 내에서 제한적으로 분포되어 있을 뿐만 아니라 다형의 정도가 비교적 낮다 (Edwards et al., 1992). 그러나 STRs는 전체 genome 내에 광범위하게 분포되어 있으며 다형의 정도가 높고, 특히 PCR 방법에 의해 유전자의 typing이 간결하고 정확하기 때문에 유전자 mapping, 개인식별, 진화 유전학 분야에 유용하게 사용된다 (Tautz, 1989; Edwards et al., 1992).

따라서 microsatellite는 인류의 집단 분석에 보다 더 광범위하게 사용되고 있는 재발성 다형 marker이다 (Table 1). 지금까지 인류집단을 대상으로 가장 집중적으로 조사된 Y염색체 microsatellites marker는 *DYS19* 유전자이다 (Santos et al., 1993, 1996; Hammer and Horai, 1995; Underhill et al., 1997). Y염색체의 단완에 위치한 *DYS19*의 다형은 개인이나 민족에 따라 GATA의 반복횟수에 차이를 보인다 (Fig. 3). PCR 방법에 의해 분석된 바에 의하면, 186 (A: 10회 반복)~202 bp (E: 14회 반복)의 DNA 절편에 해당하는 5종류의 대립인자 (A-E)가 인류집단에서 가장 흔히 나타나는 변이들이다 (Roewer et al., 1992; Santos et al., 1993; Gomolka et al., 1994; Muller et al., 1994). 최근 또 다른 3종류의 *DYS19* 대립인자가 지극히 낮은 빈도로 조사된 바 있다: 178 bp (Ciminelli et al., 1995); 182 bp (Z) (Santos et al., 1996); 206 bp (F) (Hammer and Horai, 1995). 이러한 *DYS19* 대립인자의 빈도가 인류집단간에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 즉, 아메리카 인디언 집단은 A 대립인자의 빈도가 가장 높은 반면, 백인집단(유럽)은 B, 그리고 대부분의 아시아와 아프리카에서는 C 대립인자의 빈도가 가장 높게 분포되어 있다. 한국인 집단에서도 C 대립인자가 가장 높은 빈도 분포를 보였으며, 특히 일본인 집단은 여타 인류집단에 비하여 한국인 집단과 가장 유사한

Table 1. Reported Y-linked microsatellites polymorphisms.

Global Data Base Locus	Locus Name	Comments	Reference
<i>DYS288</i>	UT412	CA repeat, 1 Y locus	Jobling and Tyler-Smith (1995)
-	YCA I	CA repeat	Mathias et al. (1994)
-	YCA II	CA repeat, two Y loci amplified	Mathias et al. (1994)
-	YCA III	CA repeat, two Y loci amplified	Mathias et al. (1994)
<i>DYS388</i>	-	ATA repeat	Jobling and Tyler-Smith (1995)
<i>DYS392</i>	-	ATA repeat	Roewer et al. (1996)
<i>DYS19</i>	27H39LR	GATA repeat	Roewer et al. (1992)
<i>DYS385</i>	UT588	CAAA/GGAA repeat	Jobling and Tyler-Smith (1995)
<i>DYS389-I</i>	-	TCTG/TCTA repeat	Roewer et al. (1996)
<i>DYS389-II</i>	-	TCTG/TCTA repeat	Roewer et al. (1996)
<i>DYS390</i>	-	TCTG/TCTA repeat	Roewer et al. (1996)
<i>DYS391</i>	-	TCTG/TCTA repeat	Roewer et al. (1996)
<i>DYS393</i>	-	AGAT repeat	Roewer et al. (1996)
<i>DYS3156</i>	-	TAAAA repeat	Chen et al. (1994)
<i>DYS425</i>	-	Trinucleotide	Jobling et al. (1996)
<i>DYS426</i>	-	Trinucleotide	Jobling et al. (1996)
<i>DYS371</i>	-	Trinucleotide	Jobling et al. (1996)

계통적 근연관계를 나타냈다 (Kim et al., 1998).

한편 이러한 STRs 다형은 법의학 분야 또는 개인식별에 적절한 marker로 활용될 수 있다. Kayser et al. (1997)은 혈연관계가 없는 70명의 독일인 표본을 대상으로 7종류의 STRs marker를 분석한 결과, 63종류의 상이한 haplotype을 확인함으로써 90%의 매우 높은 discriminatory capacity가 있음을 보고했다. 일반적으로 강력 사건이나 성범죄가 남자에 의해 일어나는 경우가 많다. 실제로 미국의 National Crime Victimization Survey (NCVS)의 보고서 (1994)나 영국의 Government Statistical Service (1995)에서 조사한 바에 의하면 강력범죄나 성범죄자의 90% 이상이 남자로 발표되었다. 따라서 남자와 관련된 forensic science 분야는 물론, 개인식별에 있어 Y염색체의 DNA 정보는 이러한 문제 해결에 매우 적절한 marker로써 활용될 수 있다.

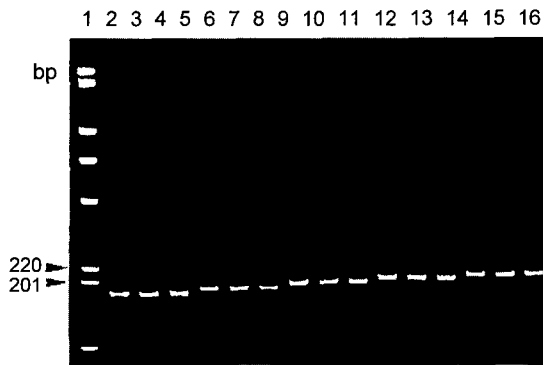


Fig. 3. Polyacrylamide gel electrophoresis of PCR products amplified with specific flanking primers of *DYS19*. Fifteen individuals displaying different allelic classes at the *DYS19* locus in increasing order of size. Lane 1, DNA size markers; lanes 2-4, A (186 bp); lanes 5-7, B (190 bp); lanes 8-10, C (194 bp); lanes 11-13, D (198 bp); lanes 14-16, E (202 bp) (Kim et al., 1998).

3.2. 유일성 다형 (Unique Polymorphisms) 과 Combination Haplotypes

위에서 언급한 바와 같이 다형적인 micro-satellite marker가 현재의 인류집단 형성에 관한 유용한 정보를 가지고 있기는 하나, 이에 비하여 낮은 돌연변이율과 조상형을 결정할 수 있는 유일성 다형 marker가 인류집단의 과거 진화적 과정을 추정하는데 더 효과적이다. 단일 염기치환이나 일부 DNA의 삽입 또는 결실에 따른 유전적 변이는 유일성 다형에 속한다. 특히 유일성 다형 가운데, 삽입 유무에 의해 구별되는 대표적인 marker는 Y *Alu* polymorphic (*YAP*) element를 들 수 있다 (Hammer, 1994, 1995; Hammer and Horai, 1995; Hammer et al., 1997). Short interspersed repeats의 특성을 지닌 *Alu* family는 원래 독특한 *AluI* cleavage site를 갖는 다소 반복된 특성을 지닌 DNA 절편이다 (Houck et al., 1979; Deininger, 1989). *Alu* element는 모든 영장류에서 발견되며, 특히 인간의 경우 haploid genome 내에 약 500,000 copy가 존재하는 것으로 알려져 있다 (Daniels and Deininger, 1983). *Alu* element는 약 300 bp의 크기

로 다양한 길이의 poly-(dA) tail을 가지고 있는 것이 특징이다 (Schmid and Shen, 1985). *Alu* family 들은 RNA를 통한 transposition process에 의해 영장류의 genome 내에 확산 분포된 것으로 알려져 있다 (Ullu and Tschudi, 1984; Labuda and Striker, 1989). 일단 genome 내로 삽입되어진 *Alu* element는 없어지거나 재배열하지 않고, 또한 같은 위치에 다시 삽입될 확률은 거의 없기 때문에 일정한 좌위에 삽입된 *Alu* element 다형은 인류 집단 연구에 적절한 marker가 될 수 있다. 이러한 *Alu* element의 대부분은 전사되지 않고 pseudogene으로 남아 (Schmid and Shen, 1985; Deininger et al., 1992) 지난 수 백 만년 동안 안정적으로 유지되어 온 것으로 알려져 있다 (Sawada et al., 1985; Deininger, 1989). 따라서 만약 인류 집단 내에서 일정한 좌위에 공통적으로 보유되어 있지 않은 *Alu* element가 발견된다면, 이는 최근에 삽입되어 나타난 결과로 해석될 수 있다 (Persichetti et al., 1992; Hammer, 1994; Spurdle et al., 1994).

이러한 *Alu* family 중에서 Y염색체의 Yq11 부위에 특이적으로 삽입된 *YAP* element (Fig. 4)는 개인에 따라 보유하는 사람 (*YAP+*)과 그렇지 않은 사람 (*YAP-*)이 있으며, 특히 민족간에도 그 보유 빈도가 유의하게 나타남으로써 인류의 집단 연구에 유용한 marker로 이용되고 있다 (Batzer and Deininger, 1991; Perna et al., 1992; Hammer, 1994, 1995). Hammer (1995)는 *YAP* element의 삽입 유무와 삽입된 인근 양측부위의 2.6 kb 염기서열 가운데 3부분의 염기치환, 그리고 *YAP* element의 poly-(dA) tail의 길이에 따라 분석된 5종류의 *YAP* haplotype을 근거로 인류의 Y염색체 공통조상은 약 188,000년의 coalescence time을 갖는 아프리카 기원설을 발표한 바 있다. 또한 *YAP* element는 인류의 Y염색체 상에서 약 140,000년 (95% 신뢰구간: 29,000~340,000년) 전에 삽입이 일어난 것으로 추정된다 (Hammer, 1995).

최근까지 보고된 여러 인류 집단들의 *YAP* element의 분포와 빈도는 대체로 sub-Saharan African (78~86%)에서 가장 높고, northern African (53%), Europeans (7%), Oceanian (7%), 그리고 Chinese 및 Mongolians (1~2%)와 Indian, 그리고 Southeast Asians (0%) 순서로 나타났다 (Hammer, 1994; Hammer et

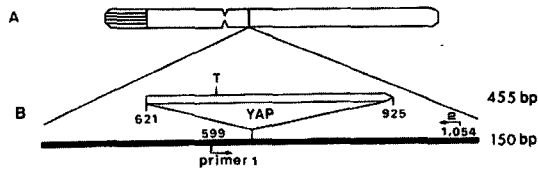


Fig. 4. Map of *YAP* element region. (A) Schematic representation of the human Y chromosome. The hatched box denotes the pseudoautosomal region. (B) Map of the insertion of *YAP* element into Y chromosome, Yq11. The capital letter, T denotes *TaqI* restriction enzyme site of the *Alu* element. PCR primers are depicted as bent arrows. Product sizes produced by PCR are shown at the right (about 455 bp for sequences with the *Alu* element/about 150 bp for sequences without the *Alu* element) (Ryu and Kim, 1996).

al., 1997; W. Kim et al., unpublished data). 그러나 최근, 티베트인 (약 45%)을 제외한 여타 아시아 집단과 달리 일본인 집단에서 조사된 높은 *YAP* element의 보유 빈도 (42%)와 관련하여, *YAP+* 변이는 고대 일본 원주민, Jomon족 (약 12,000년 전에 중앙 아시아로부터 이주해온 구석기 시대의 동북아시아인)의 특이 유전적 marker로 분석한 바 있다 (Hammer and Horai, 1995, Hammer et al., 1998). 또한, 약 2,300 년 전 중국 동부 해안 또는 한반도를 통해 일본으로 이주한 것으로 알려진

Yayoi (농경문화 민족) 족이 *YAP*-라는 유전적 결과는 현대 일본인이 이들 두 민족의 유전적 혼합에 의해 진화되었다는 hybridization 가설을 지지하고 있다 (Hammer and Horai, 1995). 한국인과 중국인 집단의 경우 약 2~3%의 낮은 빈도의 *YAP+*를 제외하고 대부분이 *YAP*-라는 결과 또한 이를 뒷받침하고 있다 (Kim et al., 1998).

염기치환에 의해 나타나는 대부분의 biallelic marker들은 돌연변이율이 매우 낮기 때문에 유일성 다형으로 본다. 최근 Jobling and Tyler-Smith (1995)는 서로 다른 여러 인류집단을 대상으로 Y 염색체에 위치한 9종류의 biallelic marker들로부터 분석된 haplotype tree에서 Group2가 인류의 공통 조상형일 가능성이 크다고 했다. 왜냐하면 Group2 haplotype이 가장 높은 빈도로 나타나며 또한 모든 인류집단에서 가장 광범위하게 분포되어 있기 때문이다. 최근 Karafet et al. (1999)은 *YAP* 다형을 비롯하여 모두 12종류의 biallelic marker로부터 수립된 haplotype 분석을 통하여 아메리카 인디언은 바이칼 호수 주변의 일부 민족 (haplotype 1C 및 1F)이 베링해협을 통하여 이주된 것으로 설명했다. 한편 이러한 염기치환에 의한 biallelic marker 가운데, *SRY* 유전자의 coding sequence 상에서 methionine 개시 암호로부터 465번째 염기가 C → T로 transition 돌연변이 [AGC (serine) → AGT (serine)]된 *SRY465-T* 유전자빈도는 주로 일본인과 한국인 집단에서 높게 (약 32%) 나타나며, 여타 유럽 및 아프리카 집단에서는 관찰되지 않는 것

Table 2. A comparison of Y chromosome combination haplotype frequencies (%) in eight East Asian populations.

Haplotypes	Y chromosome markers			Populations							
	<i>YAP</i>	<i>DXYS5Y</i>	<i>SRY465</i>	Chinese (n=180)	Japanese (n=251)	Koreans (n=412)	Mongolians (n=116)	Indonesians (n=42)	Philippines (n=108)	Thais (n=73)	Vietnamese (n=78)
HI-1	-	Y1	C	163 (90.6)	103 (41.0)	280 (68.0)	110 (94.8)	28 (66.7)	107 (99.1)	67 (91.8)	70 (89.7)
HI-2a	-	Y1	T	13 (7.2)	36 (14.3)	94 (22.8)	3 (2.6)	10 (23.8)	1 (0.9)	3 (4.1)	5 (6.4)
HI-2b	-	Y2	T	0	43 (17.1)	26 (6.3)	0	4 (9.5)	0	2 (2.7)	3 (3.8)
HII-1	+	Y1	C	4 (2.2)	69 (27.5)	12 (2.9)	3 (2.6)	0	0	1 (1.4)	0

W. Kim, D. J. Shin, S. Harihara and Y. J. Kim, unpublished data.

으로 조사된 바 있다 (Shinka et al., 1999; W. Kim et al., unpublished data). 따라서 이러한 *SRY465*의 유전적 변이는 과거 동북아시아 특히 한국인과 일본인 집단의 형성과정을 이해하는데 유용한 marker가 될 수 있다. 이와 같이 한국인 및 일본인 특이 유전자와 관련하여, *DXYS5Y* 유전자의 Y2 대립인자는 주로 일본인 집단 (약 20%)과 한국인 집단 (약 6~10%), 그리고 중국본토 기원의 일부 대만인 집단에 제한적으로 분포하며 여타 상이한 인류집단에서는 Y1 대립인자만 분포한다 (Nakahori et al., 1989; Nakagome et al., 1992; Hammer and Horai, 1995; Shin et al., 1998; Shinka et al., 1999). 최근 한국인 집단을 포함한 8 개 동아시아 집단 (1,260명)을 대상으로 *YAP/DXYS5Y/SRY465* 3종류에 대한 combination haplotype 분석 결과에서 이들 집단간에 유의한 빈도 분포가 있는 것으로 조사되었다 (W. Kim et al., unpublished data). 또한 *DXYS5Y*와 *SRY465* 유전자간에는 완전한 연관 불평형이 있는 것으로 나타났다 (Table 2): *DXYS5Y*-Y2 대립인자는 반드시 *SRY465*-T와 연관되어 있다. Fig. 5에서와 같이 haplotype HI-1 (*YAP*-Y1/C) → haplotype HI-2a (*YAP*-Y1/T) → haplotype HI-2b (*YAP*-Y2/T)로 단계적인 돌연변이에 의해 haplotype HI-2b는 가장 최근에 분화된 것으로 나타났다. 단백질이나 RFLP와 같은 classic marker 분석에 의해 볼 때, 일반적으로 한국인 집단은 몽고인 집단과 같은 동북아시아인 집단에 가까운 것으로 분석된 바 있다 (Goedde et al., 1987; Saha and Tay, 1992; Hong et al., 1993; Nei and Roychoudhury, 1993). 그러나 한국인 집단에서 haplotype HII-1과 같은 동북아시아 기원으로 추정되는 gene pool외에 haplotypes HI-2a 및 HI-2b의 gene pool이 상대적으로 높게 분포하고 있다. 현재 그 기원에 관해서는 분명치 않으나 아마도 중국 중남부 지역의 벵농사를 하던 민족의 이동과 관련이 높은 것으로 추정된다 (Melton et al., 1998). 따라서 한국인 집단의 구조는 동북아시아인의 단일 기원이 아니라 적어도 두 계통 이상의 dual pattern을 보인다. 이에 대하여 향후, 보다 다양한 유전적 marker와 광범위한 인류집단을 대상으로 분석이 이루어진다면 한국인 집단의 기원을 좀더 분명하게 이해할 수 있을 것으로 기대된다.

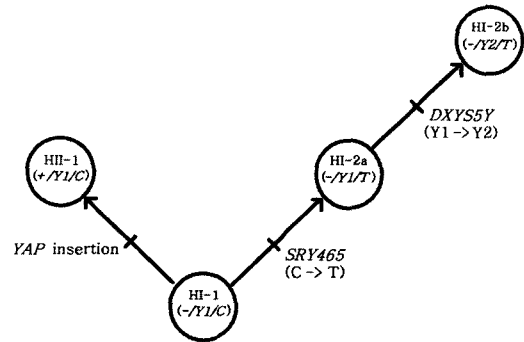


Fig. 5. Y chromosome tree for the origin and evolutionary relationship of *YAP/DXYS5Y/SRY465* haplotypes. When the haplotype HI-1 is considered the probable ancestral, the haplotypes are created by mutation steps (W. Kim, D. J. Shin, S. Harihara and Y. J. Kim, unpublished data).

4. 미래의 전망과 과제

인류의 Y 염색체를 대상으로 연구하는 대부분의 유전학자들은 과거 인류집단 형성과 진화과정에 관한 유용한 정보를 지닌 새로운 Y-DNA marker를 찾기 위해 노력하고 있다. 또한 인류유전학자들은 단계적인 분화과정과 기원을 보다 자세하게 밝히기 위하여 새로운 marker를 이용한 다양하고 계통적인 Y haplotype tree를 수립하는데 노력을 아끼지 않고 있다. 이를 위해서는 상이한 여러 인류집단을 대상으로 다양하고 충분한 크기의 표본분석이 필수적이며, 특히 지금까지 인류의 기원이나 유전적 변이와 관련하여 제기되었던 여러 가지 의문과 가설을 검증할 수 있는 새로운 실험적, 이론적 (통계적) 분석방법의 개발이 필요하다.

한편 여러 종류의 다형적인 Y-DNA marker들을 combination haplotype으로 분석하면 개인식별이나 법의학 분야에 유용한 정보를 얻을 수 있다. 특히 Y염색체의 DNA는 male-specific한 정보를 지니고 있기 때문에 남자와 관련된 문제 해결에 매우 적절한 marker로 활용될 수 있다. 따라서 Y-STRs 다형은 Rapid Multiplex PCR Genotyping System 개발에 의해 criminal identification, paternity

testing 혹은 male identification 분야에 보다 경제 적이며 효율적인 marker로써 개발될 전망이 매우 밝다.

참 고 문 헌

- Affara, N. A., C. Bishop, W. Brown, H. Cooke, P. Davey, N. Ellis, J. M. Graves, M. H. Jones, M. Mitchell, G. Rappold, C. Tyler-Smith, P. Yen and Y-F. C. Lau, 1996. Report of the second international workshop on human Y chromosome mapping. *Cytogenet. Cell. Genet.* **73**: 33-76.
- Affara, N. A., Y-F. C. Lau, H. Briggs, P. Davey, M. H. Jones, O. Khwaja, M. Mitchell and C. Sargent, 1994. Report of the first international workshop on human Y chromosome mapping. *Cytogenet. Cell. Genet.* **67**: 359-402.
- Batzer, M. A. and P. L. Deininger, 1991. A human-specific subfamily of *Alu* sequences. *Genomics* **9**: 481-487.
- Casanova, M., P. Leroy, C. Boucekine, J. Weissenbach, C. Bishop, M. Fellous, M. Purrello, G. Fiori and M. Siniscalco, 1985. A human Y-linked DNA polymorphism and its potential for estimating genetic and evolutionary distance. *Science* **230**: 1403-1406.
- Chen, H., W. Lowther, D. Avramopoulos and S. E. Antonarakis, 1994. Homologous loci *DXYS156X* and *DXYS156Y* contain a polymorphic pentanucleotide repeat (TAAAA)_n and map to human X and Y chromosomes. *Human mutation* **4**: 208-211.
- Ciminelli, B. M., F. Pompei, P. Malaspina, M. F. Hammer, F. Persichetti, P. F. Pignatti, A. Palena, N. Anagnou, G. Guanti, C. Jodice, L. Terrenato and A. Novelletto, 1995. Recurrent simple tandem repeat mutations during human Y chromosome radiation in Caucasian subpopulations. *J. Mol. Evol.* **41**: 966-973.
- Clarke, A. G., 1987. Natural selection and Y-linked polymorphism. *Genetics* **115**: 569-577.
- Daniels, G. R. and P. L. Deininger, 1983. A second major class of *Alu* family repeated DNA sequences in a primate genome. *Nucleic Acids Res.* **11**: 7595-7610.
- Deininger, P. L., 1989. SINES: Short interspersed repeated DNA elements in higher eukaryotes. In *Mobile DNA*, D. E. Berg and M. M. Howes, eds., American Society of Microbiology Press, Washington D. C., pp. 619-636.
- Deininger, P. L., M. A. Batzer, C. A. Hutchison and M. H. Edgell, 1992. Master genes in mammalian repetitive DNA amplification. *Trends Genet.* **8**: 307-311.
- Dorit, R. L., H. Akashi and W. Gilbert, 1995. Absence of polymorphism at the *ZFY* locus on the human Y chromosome. *Science* **268**: 1183-1185.
- Edwards, A., H. A. Hammond, L. Jin, C. T. Caskey and R. Chakraborty, 1992. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem loci in four human population groups. *Genomics* **12**: 241-253.
- Foote, S., D. Vollrath, A. Hilton and D. C. Page, 1992. The human Y chromosome: overlapping DNA clones spanning the euchromatic region. *Science* **258**: 60-66.
- Goedde, H. W., Y. K. Paik, C. C. Lee, H. G. Benkmann, L. Kriese, P. Bogdanski and M. Winkler, 1987. Red cell and serum protein polymorphisms in three population groups of south Korea. *Gene Geogr.* **1**: 177-188.
- Gomolka, M., J. Hundrieser, P. Nürnberg, L. Röwer, J. T. Epplen and C. Epplen, 1994. Selected di- and tetranucleotide microsatellites from chromosomes 7, 12, 14, and Y in various Eurasian populations. *Hum. Genet.* **93**: 592-596.
- Hammer, M. F., 1994. A recent insertion of an *Alu* element on the Y chromosome is a useful marker for human population studies. *Mol. Biol. Evol.* **11**: 749-761.
- Hammer M. F., 1995. A recent common ancestry for human Y chromosomes. *Nature* **378**: 376-378.

- Hammer, M. F. and S. Horai, 1995. Y chromosomal DNA variation and the peopling of Japan. *Am. J. Hum. Genet.* **56**: 951-962.
- Hammer, M. F., T. Karafet, A. Rasanayagam, E. T. Wood, T. K. Altheide, T. Jenkins, R. C. Griffiths, A. R. Templeton and S. L. Zegura, 1998. Out of Africa and back again: nested cladistic analysis of human Y chromosome variation. *Mol. Biol. Evol.* **15**: 427-441.
- Hammer, M. F., A. B. Spurdle, T. Karafet, M. R. Bonner, E. T. Wood, A. Novelletto, P. Malaspina, R. J. Mitchell, S. Horai, T. Jenkins and S. L. Zegura, 1997. The geographic distribution of human Y chromosome variation. *Genetics* **145**: 787-805.
- Hammer M. F. and S. L. Zegura, 1996. The role of the Y chromosome in human evolutionary studies. *Evol. Anthropol.* **5**: 116-134.
- Hedges, S. B., S. Kumar, K. Tamura and M. Stoneking, 1992. Human origins and analysis of mitochondrial DNA sequences. *Science* **255**: 737-739.
- Home Office, 1995. In: Criminal statistics England and Wales supplementary tables 1994, Vol. 2: Proceedings in the Crown Court. Government Statistical Service, London, pp. 6-25.
- Hong S. S., J. A. Suh, J. J. Chae, S. H. Goh, Y. S. Kim, U. K. Kim, Y. Namkoong and C. C. Lee, 1993. Frequency distribution of alleles at *DIS80* and *apo-B* 3' VNTR loci in Korean population. *Mol. Cells* **3**: 457-453.
- Houck, C. M., F. P. Rinehart and C. W. Schmid, 1979. A ubiquitous family of repeated DNA sequences in human genome. *J. Mol. Biol.* **132**: 289-306.
- Howell, N., J. Kubacka and D. A. Mackey, 1996. How rapidly does the human mitochondrial genome evolve? *Am. J. Hum. Genet.* **59**: 501-509.
- Jobling, M., V. Samara, A. Pandya, N. Fretwell, B. Bernasconi, R. J. Mitchell, T. Gerelsaikhani, B. Dashnyam, A. SAjantila, P. J. Salo, Y. Nakahori, C. M. Disteche, K. Thangara, L. Singh, M. H. Crawford and C. Tyler-Smith, 1996. Recurrent duplication and deletion polymorphisms on the long arm of the Y chromosome in normal males. *Hum. Mol. Genet.* **5**: 1767-1775.
- Jobling, M. A. and C. Tyler-Smith, 1995. Fathers and sons: the Y chromosome and human evolution. *Trends Genet.* **11**: 449-456.
- Karafet T, S. L. Zegura, O. Posukh, L. Osipova, A. Bergen, J. Long, D. Goldman, W. Klitz, S. Harihara, P. D. Knijff, V. Wiebe, R. C. Griffiths, A. R. Templeton and M. F. Hammer, 1999. Ancestral Asian source(s) of new world Y-chromosome founder haplotypes. *Am. J. Hum. Genet.* **64**: 817-831.
- Kayser, M., A. Caglia, D. Corach, N. Fretwell, C. Gehrig, G. Graziosi, F. Heidorn, S. Herrmann, B. Herzog, M. Hidding, K. Honda, M. Jobling, M. Krawczak, K. Leim, S. Meuser, E. Meyer, W. Oesterreich, A. Pandya, W. Parson, G. Penacino, A. Perez-Lezaun, A. Piccinini, M. Prinz, C. Schmitt, P. M. Schneider, R. Szibor, J. Teifel-Greding, G. Weichhold, P. de Knijff and L. Roewer, 1997. Evaluation of Y-chromosomal STRs: a multicenter study. *Int. J. Legal. Med.* **110**: 125-133.
- Kim, W., D. J. Shin, S. A. You and Y. J. Kim, 1998. Y-specific DNA polymorphisms of the *YAP* element and the locus *DYS19* in the Korean population. *J. Hum. Genet.* **43**: 195-198.
- Labuda, D. and G. Striker, 1989. Sequence conservation in *Alu* evolution. *Nucleic Acids Res.* **17**: 2477-2491.
- Litt, M. and J. A. Luty, 1989. A hypervariable microsatellite revealed by *in vitro* amplification of a dinucleotide repeat within the cardiac muscle actin gene. *Am. J. Hum. Genet.* **44**: 397-401.
- Malaspina, P., F. Persichetti, A. Novelletto, C. Iodice, L. Terrenato, J. Wolfe, M. Ferraro and G. Prantero, 1990. The human Y chromosome

- shows a low level of DNA polymorphism. *Ann. Hum. Genet.* **54**: 297-305.
- Mathias, N., M. Bayes and C. Tyler-Smith, 1994. Highly informative compound haplotypes for the human Y chromosome. *Hum. Mol. Genet.* **3**: 115-123.
- Melton, T., S. Clifford, J. Martinson, M. Batzer and M. Stoneking, 1998. Genetic evidence for the proto-Austronesian homeland in Asia: mtDNA and nuclear DNA variation in Taiwanese aboriginal tribes. *Am. J. Hum. Genet.* **63**: 1807-1823.
- Morton, N. E., 1991. Parameters of the human genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**: 7474-7476.
- Muller, S., M. Gomolka and H. Walter, 1994. The Y-specific SSLP of the locus *DYS19* in four different European samples. *Hum. Hered.* **44**: 298-300.
- Nakagome, Y., S. R. Young, A. Akane, H. Numabe, D. K. Jin, Y. Yamori, S. Seki, T. Tamura, S. Nagafuchi, H. Shiono and Y. Nakahori, 1992. A Y-associated allele may be characteristic of certain ethnic groups in Asia. *Ann. Hum. Genet.* **56**: 311-314.
- Nakahori, Y., T. Tamura, M. Yamada and Y. Nakagome, 1989. Two 47z [*DXYS5*] RFLPs on the X and the Y chromosome. *Nucleic Acids Res.* **17**: 2152.
- Nakamura, Y., M. Leppert, P. O'Connell, R. Wolff, T. Holm, M. Culver, C. Martin, E. Fujimoto, M. Hoff, E. Kumlin, R. White, 1987. Variable number of tandem repeat (VNTR) markers for human gene mapping. *Science* **235**: 1616-1622.
- Nei, M. and A. K. Roychoudhury, 1993. Evolutionary relationships of human populations on a global scale. *Mol. Biol. Evol.* **10**: 927-943.
- Ngo, K. Y., G. Vernaud, C. Johnsson, G. Lucotte and J. Weissenbach, 1986. A DNA probe detecting multiple haplotypes of the human Y chromosome. *Am. J. Hum. Genet.* **38**: 407-418.
- Perna N. T., M. A. Batzer, P. L. Deininger and M. Stoneking, 1992. *Alu* insertion polymorphism: a new type of marker for human population studies. *Hum. Biol.* **64**: 641-648.
- Persichetti, F., P. Blasi, M. F. Hammer, P. Malaspina, C. Iodice, L. Terranato and A. Novelli, 1992. Disequilibrium of multiple markers on the human Y chromosome. *Ann. Hum. Genet.* **56**: 303-310.
- Poulton, J., 1995. Transmission of mtDNA: Cracks in the bottleneck. *Am. J. Hum. Genet.* **57**: 224-226.
- Roewer, L., J. Arneemann, N. K. Spurr, K. H. Grzeschik and J. T. Epplen, 1992. Simple repeat sequences on the human Y chromosome are equally polymorphic as their autosomal counterparts. *Hum. Genet.* **89**: 389-394.
- Roewer, L., M. Kayser, P. Deltjes, M. Nagy, E. Bakker, M. Krawczak and P. de Knijff, 1996. Analysis of molecular variance (AMOVA) of Y-chromosome-specific microsatellites in two closely related human populations. *Hum. Mol. Genet.* **5**: 1029-1033.
- Ryu, K. H. and W. Kim, 1996. Analysis of polymorphism for an *Alu* element on the Y chromosome (*YAP*) in Korean population. *Korean J. Genetics* **18**: 39-47.
- Saha, N. and J. S. H. Tay, 1992. Origin of the Koreans: A population genetic study. *Am. J. Phys. Anthropol.* **88**: 27-36.
- Santos, F. R., T. Gerelsaikhhan, B. Munkhtuja, T. Oyunsuren, J. T. Epplen and S. D. J. Pena, 1996. Geographic differences in the allele frequencies of the human Y-linked tetranucleotide polymorphism *DYS19*. *Hum. Genet.* **97**: 309-313.
- Santos, F. R., S. D. J. Pena and J. T. Epplen, 1993. Genetic and population study of a Y-linked tetranucleotide repeat DNA polymorphism with a simple non-isotopic technique. *Hum. Genet.* **90**: 655-656.
- Sawada, I., C. Willard, C-K. J. Shen, B. Chapman, A. C. Wilson and C. W. Schmid, 1985.

- Evolution of *Alu* family repeats since the divergence of human and chimpanzee. *J. Mol. Evol.* **22**: 316-322.
- Schmid, C. W. and C-K. J. Shen, 1985. The evolution of interspersed repetitive DNA sequences in mammals and other vertebrates. In: Molecular evolutionary genetics, R. J. MacIntyre, Plenum, New York, pp. 323-358.
- Shin, D. J., Y. J. Kim and W. Kim, 1998. PCR-based polymorphic analysis for the Y chromosome loci *DYS19* and *DXYS5Y* (47z) in the Korean population. *Korean J. Biol. Sci.* **2**: 281-285.
- Shinka, T., K. Tomita, T. Toda, S. E. Kotliarova, J. W. Lee, Y. Kuroki, D. K. Jin, K. Tokunaga, H. Nakamura and Y. Nakahori, 1999. Genetic variations on the Y chromosome in the Japanese population and implications for modern human Y chromosome lineage. *J. Hum. Genet.* **44**: 240-245.
- Spurdle, A. B., M. F. Hammer and T. Jenkins, 1994. The Y *Alu* polymorphism in southern African populations and its relationship to other Y-specific polymorphisms. *Am. J. Hum. Genet.* **54**: 319-330.
- Spurdle, A. and T. Jenkins, 1992. Y chromosome probe p49a detects complex *PvuII* haplotypes and many new *TaqI* haplotypes in southern African populations. *Am. J. Hum. Genet.* **50**: 107-125.
- Tautz, D., 1989. Hypervariability of simple sequences as a general source for polymorphic DNA markers. *Nucleic Acids Res.* **17**: 6463-6471.
- Templeton, A. R., 1993. The "Eve" hypothesis: A genetic critique and reanalysis. *Am. Anthropol.* **95**: 51-72.
- Torroni, A., O. Semino, R. Scozzari, G. Sirugo, G. Spedini, A. Abbas, M. Fellous and A. S. Santachiara-Benerecetti, 1990. Y chromosome DNA polymorphisms in human populations: Differences between Caucasoids and Africans detected by p49a and p49f probes. *Ann. Hum. Genet.* **54**: 287-296.
- Ullu, E. and C. Tschudi, 1984. *Alu* sequences are processed 7SL RNA genes. *Nature* **312**: 171-172.
- Underhill, P. A., L. Jin, A. A. Lin, S. Q. Mehdi, T. Jenkins, D. Vollrath, R. W. Davis, L. L. Cavalli-Sforza and P. J. Oefner, 1997. Detection of numerous Y chromosome biallelic polymorphisms by denaturing high-performance liquid chromatography. *Genome Res.* **7**: 996-1005.
- Vollrath, D., S. Foote, A. Hilton, L. G. Brown, P. Beer-Romeo, J. S. Bogan and D. C. Page, 1992. The human Y chromosome: a 43-interval map based on naturally occurring deletions. *Science* **258**: 52-59.
- Whitfield, L. S., R. Lovell-Badge and P. N. Goodfellow, 1993. Rapid sequence evolution of the sex determining region gene *SRY*. *Nature* **364**: 440-441.