

PONIENDO EN CLARO

Genética y adaptaciones locales en humanos

Javier López de los Mozos González¹ y Pedro García García²

¹Graduado en Biología por la Universidad de León, jlopeg10@estudiantes.unileon.es

²Departamento de Biología Molecular, Área de Genética, Universidad de León, Campus de Vegazana s/n, 24071, León, pgarg@unileon.es

Resumen

Los humanos actualmente habitan prácticamente todo el planeta, existiendo poblaciones capaces de vivir en zonas glaciares, prominentes montañas o regiones dominadas por patógenos. A pesar de la gran cantidad de factores que dificultan su supervivencia, se ha visto que determinados grupos tienen una notable capacidad para subsistir en sus ambientes locales, mayor que la que tendría una persona de otra parte del planeta. Esta diferencia de aptitud tiene una base genética, y se denomina “adaptación local”. Durante las últimas décadas han surgido muchos estudios que tratan de encontrar esas variantes genéticas que permiten la adaptación de una población a su entorno local, para lo que se han desarrollado multitud de técnicas que comparan las tasas de cambios en el ADN en distintas especies, las frecuencias de alelos en distintas poblaciones, la asociación de una variante con un rasgo determinado, etc. En este artículo se nombran algunas de las técnicas más empleadas en los estudios de adaptación y, posteriormente, se comentan dos adaptaciones que permiten reconocer los importantes efectos que tiene la diversidad genética en distintos grupos de humanos.

Palabras clave

Adaptación, Bajau, Buceo, *FADS*, Inuit

1. Introducción

Recientemente, se ha observado un aumento del interés de la población por los descubrimientos relacionados con el campo de la genética. A día de hoy, no es raro que en los medios de comunicación aparezcan noticias en las que se habla de enfermedades genéticas, del efecto de los genes en un rasgo determinado o del legado genético de los neandertales. En relación con esto, uno de los ámbitos que ha ganado mayor importancia, llegando a ser incluso un tema recurrente en las revistas científicas, son las adaptaciones que han sufrido los seres vivos a sus respectivos ambientes. Para ser precisos, cuando desde el campo de la genética se dice de un organismo que se ha adaptado a su ambiente, debe entenderse que, en una población determinada de esa especie, se ha producido la selección de ciertos alelos o variantes que son beneficiosos en ese entorno (Rees *et al.*, 2020). Con el paso de las generaciones, esos alelos aumentarán su frecuencia en esa población, haciendo que los miembros de esta muestren una mayor aptitud para sobrevivir o reproducirse en ese ambiente que los de otra población que no tenga esas variantes en alta frecuencia.

La forma en la que la selección positiva puede desembocar en la adaptación de ciertos seres vivos a sus entornos ha sido conocida desde que Charles

Darwin publicó su libro “El origen de las especies” (1859), pero el estudio detallado de los procesos de selección en humanos es mucho más reciente. Hay que recordar que, a día de hoy, podemos encontrar grupos de humanos en prácticamente cualquier lugar de la superficie terrestre, ya sean zonas en las que la temperatura es adversa, alturas en las que la concentración de oxígeno es muy baja, ambientes tropicales con multitud de patógenos, etc. (Rees *et al.*, 2020). El hecho de que diversas poblaciones humanas habiten en ambientes y condiciones tan distintos pero que, a su vez, no muestren mayores dificultades en sobrellevar estas situaciones, ha hecho que el estudio de las adaptaciones locales haya adquirido una gran importancia recientemente y que, por tanto, la bibliografía disponible no sea aún muy conclusiva. A pesar de que aún no se conoce la base genética de gran parte de las adaptaciones descubiertas ni se han detectado todas las existentes, hay casos de adaptaciones bien documentados (**Fig. 1**), como la persistencia de la lactasa en adultos, la resistencia a patógenos (ver Fan *et al.*, 2016 para una revisión) o los dos ejemplos que se mencionarán posteriormente en esta revisión bibliográfica.

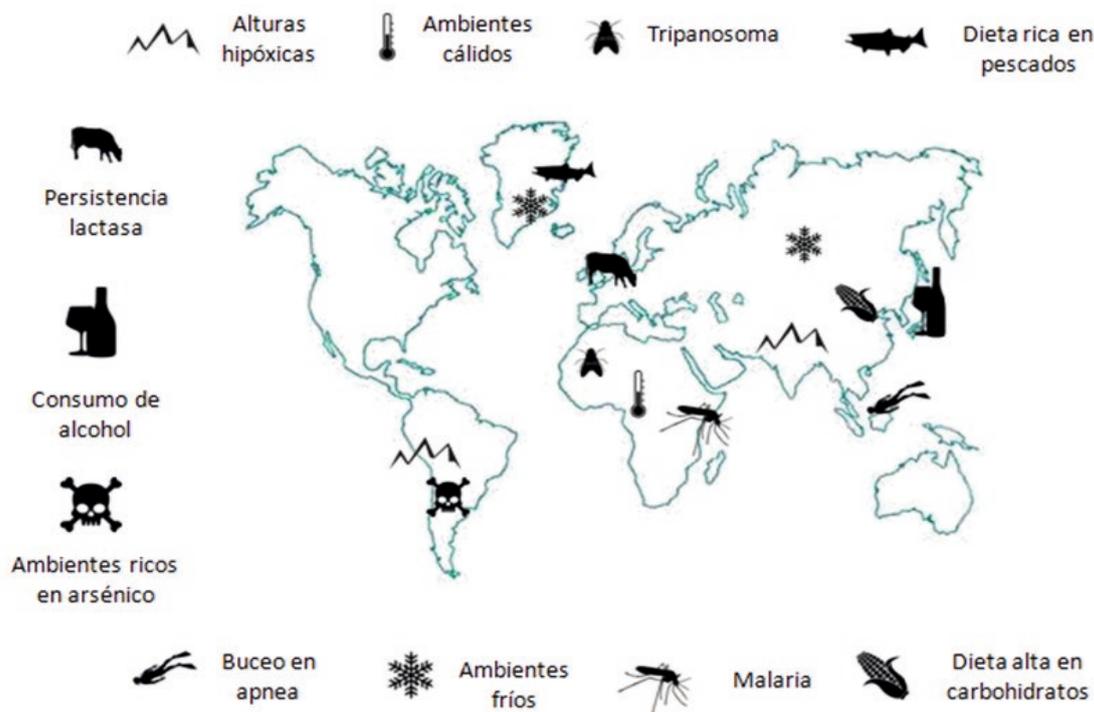


Figura 1. Adaptaciones locales alrededor del mundo. En los últimos años se han descubierto varios casos de alelos adaptativos en ciertas poblaciones. En esta imagen se muestran algunos de ellos, especificando el área geográfica en el que se ha producido la adaptación, los genes implicados y la presión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

2. Objetivos

El objetivo de este trabajo será realizar una revisión de los últimos artículos científicos relacionados con la influencia de la genética y la adaptación local

de las poblaciones humanas, destacando las técnicas empleadas para la detección de estos procesos evolutivos y profundizar en algunos ejemplos de adaptaciones en determinados grupos humanos.

3. Detección de las adaptaciones locales

Como observamos en la **Figura 1**, por el momento se ha podido detectar cierta variedad de adaptaciones locales en humanos alrededor del mundo. Esto se ha logrado mediante el uso de diversas técnicas que son capaces de detectar los procesos de selección natural en las secuencias del genoma estudiadas. A pesar de que, a lo largo de las últimas décadas, se han empleado una gran variedad de métodos para detectar estos procesos evolutivos (ver Ronald y Akey, 2005; Lachance y Tishkoff, 2013 para una revisión), como pueden ser las técnicas derivadas del índice F_{st} (Wright, 1950), la prueba LRH (Sabeti *et al.*, 2002, 2009) o la prueba HKA (Hudson *et al.*, 1987), existe una técnica que ha sido capaz de eclipsar a las anteriores en este sentido: la metodología GWAS.

Un GWAS (*Genome-wide Association Study*) es un análisis de asociación entre un rasgo determinado y una variante genética (Flint, 2013). Utilizando una gran cantidad de variantes genéticas de un nucleótido o SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) de distintos grupos de humanos, se va a buscar una relación estadística entre cada una de estas variantes y el rasgo estudiado. El resultado será representado en un gráfico denominado “diagrama de Manhattan” (Hernandez y Perry, 2021) (**Fig. 2**). Si una variante muestra un valor de asociación que supera el umbral de significación marcado en el estudio, está será juzgada como “presuntamente relacionada con el rasgo”. Aun así, después habrá que realizar algunos análisis adicionales para confirmar que realmente es esta variante, y no otro SNP cercano que no haya sido estudiado, la que está relacionada con el rasgo (Uffelmann *et al.*, 2021). Como ya se ha nombrado anteriormente, GWAS es actualmente la mejor técnica para detectar la adaptación local, además de ser una de las técnicas más utilizadas para los análisis genéticos que buscan relaciones entre genes y rasgos (Kondratyev *et al.*, 2021). Sin embargo, esta técnica no es perfecta, y se ha topado con una dificultad en la detección que es difícil de superar, la identificación de marcas de selección sutiles en el genoma (Fu y Akey, 2013).

De forma simplificada, se podría decir que la mayor parte de las adaptaciones que han sido descubiertas por el momento son aquellas en las que la variable adaptativa ha sufrido una “selección fuerte”. Esto es debido, normalmente, a que la variable seleccionada a favor apareció *de novo* después de que apareciese la presión selectiva, por lo que aumentó su frecuencia en la población desde el primer momento (Rees *et al.*, 2020). En numerosas ocasiones esta variable, a su vez, ha arrastrado consigo variantes neutras cercanas (Hernandez y Perry, 2021), formando una combinación alélica o haplotipo que ha aumentado de frecuencia en pocas generaciones y ha dejado una región genética muy homogénea en la población, lo cual es una marca en el genoma que se denomina “barrido duro” (Rees *et al.*, 2020). Sin embargo, no parece lógico pensar que todas las adaptaciones se deben a la aparición de una variable genética milagrosa cuya frecuencia aumenta en respuesta a una presión selectiva determinada. Actualmente, se cree que la

mayor parte de la historia adaptativa humana se debe a otros procesos como la selección en variación permanente, la cual deja una marca en el genoma denominada “barrido suave”, o la selección poligénica, procesos que son mucho más complicados de detectar en análisis genéticos (Fu y Akey, 2013). Además, otro proceso que parece tener una gran importancia para nuestra adaptación a nuevos ambientes tras la salida de África hace unos 70.000 años es la introgresión desde neandertales y denisovanos, eventos que aún siguen siendo difíciles de estudiar (Rees *et al.*, 2020). Por tanto, parece necesario desarrollar nuevas técnicas que permitan detectar estos procesos que resultan tan interesantes para desentrañar nuestra historia evolutiva reciente (Fu y Akey, 2013).

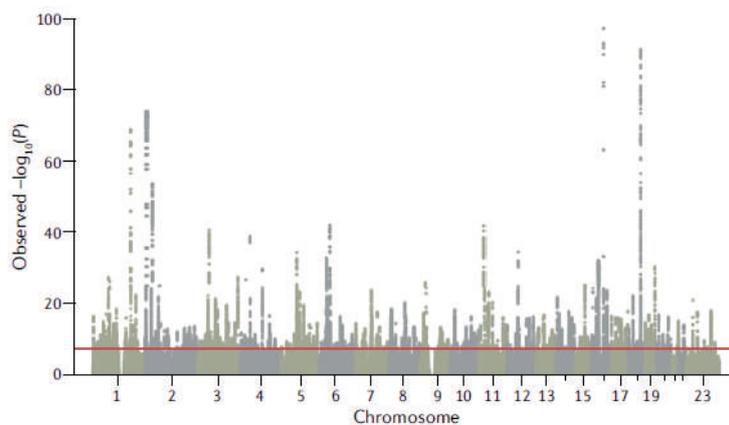


Figura 2. Diagrama de Manhattan. En este gráfico se muestra el valor de asociación de cada SNP con el rasgo estudiado. La línea roja representa el umbral de significación ($P < 5 \times 10^{-8}$); cuando el valor de asociación obtenido en un SNP supera el valor umbral, se determina que el SNP podría estar asociado con ese rasgo (Uffelmann *et al.*, 2021).

4. Ejemplos de adaptaciones locales

Una vez definido el concepto de adaptación local y tras mostrar la técnica más utilizada para identificar estos procesos evolutivos, toca ilustrar esta temática con dos ejemplos que, a pesar de no ser los más nombrados en los textos divulgativos, son ideales para demostrar la importancia que pueden tener estas adaptaciones en la vida de diversas poblaciones alrededor del mundo.

a) Genes *FADS* en los Inuit

En primer lugar, se va a comentar una de las adaptaciones a la dieta más destacables, relacionada con el metabolismo de los ácidos grasos en una población de Groenlandia: los Inuit. Durante los últimos años, se ha observado que en diversas poblaciones existen diferencias genéticas que afectan al rendimiento de unas enzimas determinantes en el metabolismo de ciertos ácidos grasos: los LC-PUFA o ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (con más de 18 átomos de carbono) (Mathias *et al.*, 2011; Aneur *et al.*, 2012; Fumagalli *et al.*, 2015).

Estos LC-PUFA son unas moléculas muy importantes en nuestro cuerpo, ya que son precursoras de moléculas de señalización celular (eicosanoides o prostaglandinas), además de controlar muchos procesos corporales como la inflamación, relacionarse con el desarrollo cerebral infantil, con el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, etc. (Buckley *et al.*, 2017). Sin embargo, los humanos no somos capaces de sintetizar *de novo* estos LC-PUFA (Koletzko *et al.*, 2019; Reynolds *et al.*, 2020), por lo que deben ser obtenidos por la dieta o sintetizados a partir de sus precursores, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena corta o SC-PUFA (18 átomos de carbono o menos) (**Fig. 3**). A pesar de que hay ciertos alimentos, como algunas carnes o mariscos, que tienen gran cantidad de LC-PUFAs, muchas veces el consumo no permite llegar a los niveles necesarios de estas moléculas, por lo que el proceso de biotransformación es primordial para el correcto funcionamiento de nuestro cuerpo (Harris *et al.*, 2019). Aquí es donde entra la región genética *FADS*, que codifica para las enzimas desaturasas de los ácidos grasos, proteínas muy importantes en este proceso y en las que se han encontrado distintos signos de adaptación en varias poblaciones (Buckley *et al.*, 2017).

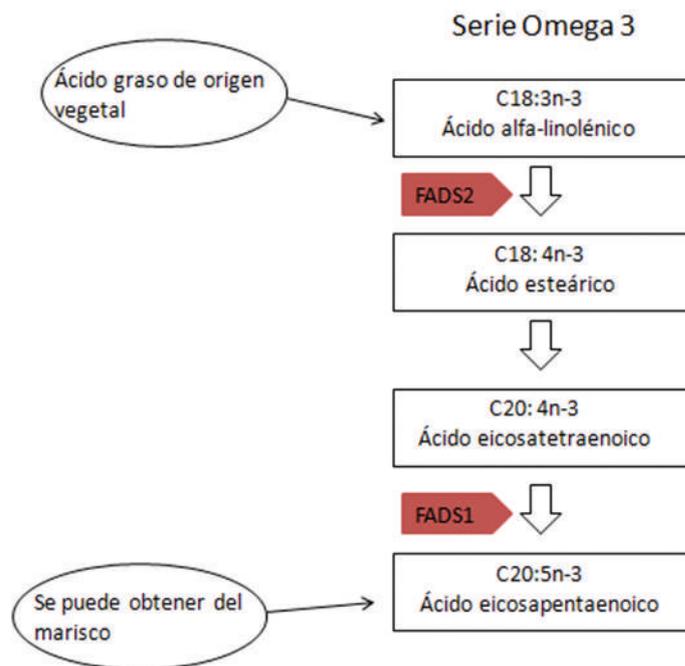


Figura 3. Síntesis de LC-PUFA. En la imagen se observa cómo, partiendo de un SC-PUFA de la serie omega 3, el ácido linolénico, se llega hasta un LC-PUFA, el ácido eicosapentaenoico. En este proceso, las desaturasas de los ácidos grasos, enzimas codificadas por los genes *FADS*, llevan a cabo dos de las reacciones iniciales de esta ruta metabólica. Además, se observa que estas moléculas también pueden incorporarse en algunos alimentos, como es el caso del marisco, con alto contenido de algunos LC-PUFAs (modificada a partir de Buckley *et al.*, 2017).

Los Inuit son una población de Groenlandia cuya alimentación se basa en mamíferos marinos y pescados con alto contenido en LC-PUFA (Ilardo y Nielsen, 2018). Aun así, los análisis de sangre (específicamente los de la composición de la membrana celular de los eritrocitos) de estos individuos han mostrado unos niveles de LC-PUFA en rangos normales, algo que resultó extraño. La base de esto se encuentra en la región genética *FADS*, donde esta población muestra variantes genéticas adaptativas en alta frecuencia que producen una reducción de la eficiencia de las enzimas, haciendo que generen menos LC-PUFA a partir de SC-PUFA. Curiosamente, esta “adaptación a la dieta” también ha mostrado otros efectos protectores cardiovasculares, como la reducción del colesterol total y la insulina sérica en ayunas, además de relacionarse con la altura y el peso (Fumagalli *et al.*, 2015).

Se cree que la selección de estas variantes se produjo en el antepasado común de nativos americanos e Inuit a medida que pasaban por el estrecho de Beringia hace unos 10.000 años (Fumagalli *et al.*, 2015; Harris *et al.*, 2019). Parece que la presión selectiva puede ser una dieta alta en LC-PUFA, pero el frío es un factor que también puede influir en este proceso al descubrirse en otros estudios una posible relación entre estas variantes y la tendencia a la obesidad (Huang *et al.*, 2019), que facilitaría mantener una temperatura corporal estable. Aunque por el momento no se puede determinar cuál de los dos, el frío o la dieta, fue el factor más complicado de superar en aquella época, sí que se puede decir que la selección de estas variantes en los genes *FADS* de los Inuit ha sido determinante en la supervivencia de esta población groenlandesa en unas condiciones tan difíciles. Este es un verdadero caso de adaptación de una población humana a su ambiente local.

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

La adaptación a la hipoxia ha sido muy estudiada en aquellas poblaciones que viven a miles de metros sobre el nivel del mar, como las del Tíbet o los Andes (ver Moore, 2017 para una revisión). Aun así, recientemente se ha descubierto que existe otra población que muestra una adaptación a la hipoxia viviendo a nivel del mar. En este caso, se va a comentar el caso de los Bajau, una población en la que la falta de oxígeno no viene inducida por la altura, sino por un factor cultural como es la actividad del buceo en apnea (Ilardo *et al.*, 2018).

El estudio de los Bajau, una población de la isla de Borneo (Malasia), demostró que ciertas variantes genéticas podían estar relacionadas con una mayor capacidad de aguantar la respiración durante el buceo en apnea (Ilardo *et al.*, 2018). Los Bajau son una población nómada cuya alimentación depende de que ciertos individuos pasen mucho tiempo recolectando su comida mediante el buceo, llegando a pasar varias horas al día debajo del agua (Schagatay *et al.*, 2011; Loganathan *et al.*, 2022). Desde hace mucho, han mantenido una reputación como magníficos buceadores, existiendo relatos en los que se narra su capacidad para bucear hasta 70 metros de profundidad sin equipamiento especializado (Ilardo *et al.*, 2018). Al parecer, esto no es una respuesta plástica a la costumbre del buceo, sino que tiene una base genética, ya que en los estudios que se han realizado en esta población se ha descubierto que poseen variantes de polimorfismos

en alta frecuencia en 2 genes: *BDKRB2* (codificante para un receptor de bradicina 2) y *PDE10A* (para fosfodiesterasa 10A), que parecen estar relacionados con su extraordinaria capacidad de buceo (Ilardo *et al.*, 2018, 2022).

El primero de ellos, el polimorfismo encontrado en el gen *BDKRB2*, se ha relacionado con un efecto vasoconstrictor durante el buceo (Ilardo *et al.*, 2018). El efecto que tiene este alelo durante la actividad del buceo permite que la sangre se redirija hacia órganos muy importantes en un periodo de apnea, como el cerebro y el corazón, y llegue en menor medida a las extremidades (Baranova *et al.*, 2017). Respecto al segundo polimorfismo, que se encontró en el gen *PDE10A*, se ha relacionado con una mayor liberación de eritrocitos en sangre durante el buceo. La enzima que codifica este gen tiene como función hidrolizar AMPc, un segundo mensajero esencial para la síntesis de la hormona tiroidea (**Fig. 4**). La variante que se encuentra en alta frecuencia en los Bajau, en cambio, reduce la expresión de este gen, por lo que se hidroliza menos AMPc y se sintetiza más hormona tiroidea. Se ha observado que ese aumento de los niveles de T3 y T4 está relacionado con un aumento de la eritropoyesis, y este mayor número de eritrocitos en sangre se va a acumular en el bazo, produciendo un aumento del tamaño de este órgano que es muy característico de la población Bajau. Por tanto, la consecuencia directa de este polimorfismo es un mayor depósito de eritrocitos del bazo que sale a la sangre durante el buceo gracias a la contracción de este órgano, de forma que aumenta el oxígeno en sangre y, consecuentemente, el tiempo durante el cual los Bajau pueden mantenerse en apnea (Ilardo *et al.*, 2018, 2022).

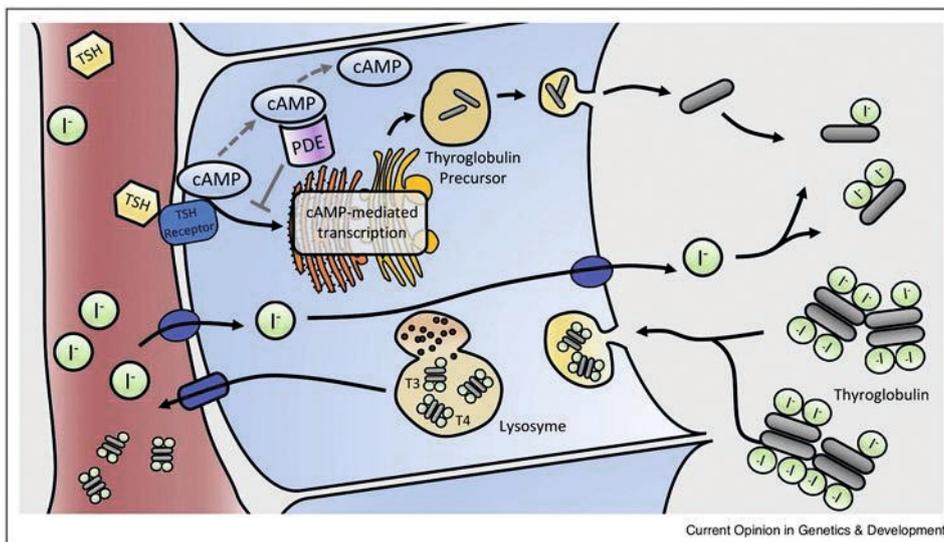


Figura 4. Función de la fosfodiesterasa 10 A en la síntesis de la hormona tiroidea. Tras la unión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) a sus receptores, se desencadena la síntesis de tiroglobulina, un precursor de la hormona tiroidea, por una vía dependiente de AMPc. La fosfodiesterasa 10A tiene como función hidrolizar este 2º mensajero, de forma que su actuación reduce la síntesis de hormona tiroidea. El polimorfismo encontrado en alta frecuencia en los Bajau disminuye la expresión del gen *PDE10A*, reduciendo así la hidrólisis de AMPc y aumentando la producción de hormona tiroidea, muy relacionada con la eritropoyesis (Ilardo y Nielsen, 2018).

Por tanto, estos 2 polimorfismos, que reducen la expresión de los genes *PDE10A* y *BDKRB2*, parecen ser los relacionados con la capacidad que tienen los Bajau para pasarse varias horas al día bajo el agua, debido tanto a la mayor vasoconstricción refleja durante el buceo como al aumento de la liberación de eritrocitos por el bazo (Ilardo *et al.*, 2018). Este es un ejemplo muy bueno sobre la influencia que puede llegar a tener nuestra cultura en nuestros genes, un caso de coevolución genético-cultural típica de los humanos y tan importante a lo largo de nuestra historia reciente.

Conclusiones

La revisión de la bibliografía referida a las adaptaciones locales deja entrever el futuro prometedor que tiene esta rama de la ciencia, no solo en el campo de la genética sino en otros campos como puede ser la medicina personalizada (Ayuso *et al.*, 2021). Por el momento, la técnica que muestra una mayor proyección de futuro y que destaca entre las demás es la metodología GWAS, la cual ya ha proporcionado una gran cantidad de información en los últimos años. Aun así, queda claro que hace falta desarrollar técnicas que sean capaces de detectar aquellas marcas de selección menos evidentes en el genoma pero de gran importancia en nuestra evolución, como los barridos suaves y la adaptación poligénica.

Como una ilustración de algunas adaptaciones menos conocidas, se han nombrado los genes *FADS* de los Inuit y los genes *PDE10A* y *BDKRB2* de los Bajau. Sin embargo, existen muchos casos de variables adaptativas con grandes efectos en diversas poblaciones, que son realmente interesantes y que aún no son bien conocidos. Este campo de la genética todavía es muy joven y, si bien queda mucho por investigar, parece que va a ser responsable de hallazgos increíbles en las próximas décadas.

Referencias

- Ameur, A., Enroth, S., Johansson, Å., Zaboli, G., Igl, W. *et al.* 2012. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: A human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids. *The American Journal of Human Genetics*, 90(5):809-820.
- Ayuso, P., García-Martín, E., Cornejo-García, J. A., Agúndez, J. A. G. y Ladero, J. M. 2021. Genetic variants of alcohol metabolizing enzymes and alcohol-related liver cirrhosis risk. *Journal of Personalized Medicine*, 11(5):409.
- Baranova, T. I., Berlov, D. N., Glotov, O. S., Korf, E. A., Minigalin, A. D. *et al.* 2017. Genetic determination of the vascular reactions in humans in response to the diving reflex. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 312(3):H622-H631.
- Buckley, M. T., Racimo, F., Allentoft, M. E., Jensen, M. K., Jonsson, A. *et al.* 2017. Selection in Europeans on fatty acid desaturases associated with dietary changes. *Molecular Biology and Evolution*, 34(6):1307-1318.
- Darwin, C. 1859. *The origin of species*. John Murray.
- Fan, S., Hansen, M. E. B., Lo, Y. y Tishkoff, S. A. 2016. Going global by adapting local: A review of recent human adaptation. *Science*, 354(6308):54-59.

- Flint, J. 2013. GWAS. *Current Biology*, 23(7):R265-R266.
- Fu, W. y Akey, J. M. (2013). Selection and adaptation in the human genome. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 14:467-489.
- Fumagalli, M., Moltke, I., Grarup, N., Racimo, F., Bjerregaard, P. *et al.* 2015. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*, 349(6254), 1343-1347.
- Harris, D. N., Ruczinski, I., Yanek, L. R., Becker, L. C., Becker, D. M. *et al.* 2019. Evolution of hominin polyunsaturated fatty acid metabolism: From Africa to the New World. *Genome Biology and Evolution*, 11(5):1417-1430.
- Hernandez, M. y Perry, G. H. 2021. Scanning the human genome for “signatures” of positive selection: Transformative opportunities and ethical obligations. *Evolutionary Anthropology*, 30(2):113-121.
- Huang, T., Wang, T., Heianza, Y., Wiggs, J., Sun, D. *et al.* 2019. Fish and marine fatty acids intakes, the FADS genotypes and long-term weight gain: A prospective cohort study. *BMJ Open*, 9(7):e022.
- Hudson, R. R., Kreitman, M. y Aguadé, M. 1987. A test of neutral molecular evolution based on nucleotide data. *Genetics*, 116(1):153-159.
- Ilardo, M., dos Santos, M. C. F., Grote Beverborg, N., Rajan, M., Said, M. A. *et al.* 2022. An erythropoietin-independent mechanism of erythrocytic precursor proliferation underlies hypoxia tolerance in sea nomads. *Frontiers in Physiology*, 12:760851.
- Ilardo, M., Moltke, I., Korneliussen, T. S., Cheng, J., Stern, A. J. *et al.* 2018. Physiological and genetic adaptations to diving in sea nomads. *Cell*, 173(3):569-580.
- Ilardo, M. y Nielsen, R. 2018. Human adaptation to extreme environmental conditions. *Current Opinion in Genetics and Development*, 53:77-82.
- Koletzko, B., Reischl, E., Tanjung, C., Gonzalez-Casanova, I., Ramakrishnan, U. *et al.* 2019. FADS1 and FADS2 polymorphisms modulate fatty acid metabolism and dietary impact on health. *Annual Review of Nutrition*, 39:21-44.
- Kondratyev, N. V., Alfimova, M. V., Golov, A. K. y Golimbet, V. E. 2021. Bench research informed by GWAS results. *Cells*, 10(11):3184.
- Lachance, J. y Tishkoff, S. A. 2013. Population genomics of human adaptation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 44:123-143.
- Loganathan, T., Chan, Z. X., Hassan, F., Ong, Z. L. y Majid, H. A. 2022. Undocumented: An examination of legal identity and education provision for children in Malaysia. *PLoS ONE*, 17(2):e02.
- Mathias, R. A., Sergeant, S., Ruczinski, I., Torgerson, D. G., Hugenschmidt, C. E. *et al.* 2011. The impact of FADS genetic variants on ω 6 polyunsaturated fatty acid metabolism in African Americans. *BMC Genetics*, 12:50.
- Moore, L. G. 2017. Measuring high-altitude adaptation. *Journal of Applied Physiology*, 123(5):1371-1385.
- Rees, J. S., Castellano, S. y Andrés, A. M. 2020. The genomics of human local adaptation. *Trends in Genetics*, 36(6):415-428.
- Reynolds, L. M., Dutta, R., Seeds, M. C., Lake, K. N., Hallmark, B. *et al.* (2020). FADS genetic and metabolomic analyses identify the Δ 5 desaturase (FADS1) step as a critical control point in the formation of biologically important lipids. *Scientific Reports*, 10(1):158.



- Ronald, J. y Akey, J. M. 2005. Genome-wide scans for loci under selection in humans. *Human Genomics*, 2(2):113-125.
- Sabeti, P. C., Reich, D. E., Higgins, J. M., Levine, H. Z., Richter, D. J. *et al.* 2002. Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. *Nature*, 419(6909):832-837.
- Sabeti, P. C., Varilly, P., Fry, B., Lohmueller, J., Hostetter, E. *et al.* 2009. Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. *Nature*, 449(7164):913-918.
- Schagatay, E., Lodin-Sundstrom, A., y Abrahamsson, E. 2011. Underwater working times in two groups of traditional apnea divers in Asia: The Ama and the Bajau. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 41(1):27-30.
- Uffelmann, E., Huang, Q. Q., Munung, N. S., de Vries, J., Okada, Y. *et al.* 2021. Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*, 1:59.
- Wright, S. 1950. Genetical structure of populations. *Nature*, 166:247-249.