

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie



Gréta Grendelová

Interakcia laktázovej perzistencie a depigmentácie pokožky v súvislosti s kalciovou
asimilačnou hypotézou
The interaction of lactase persistence and skin depigmentation in connection with the calcium
assimilation hypothesis

Bakalárska práca

Školiteľ: doc. Mgr. Viktor Černý, Dr.

Praha, 2016

Pod'akovanie

Moje pod'akovanie patrí pánovi doc. Mgr. Viktorovi Černému, Dr. za jeho rady a drahocenný čas, ktorý mi venoval pri tvorbe tejto bakalárskej práce.

Taktiež by som sa chcela pod'akovať všetkým ľuďom, s ktorými som sa počas vytvárania tejto práce i celého štúdia stretla, a ktorí boli ochotní podeliť sa so mnou o svoje poznatky a skúsenosti.

Prehlásenie:

Prehlasujem, že som záverečnú prácu spracovala samostatne a že som uviedla všetky použité informačné zdroje a literatúru. Táto práca ani jej podstatná časť nebola predložená k získaniu iného alebo rovnakého akademického titulu.

V Prahe, 3. 5. 2016

Abstrakt

Posledné genetické štúdie ukazujú, že sfarbenie kože našich európskych predkov bolo pôvodne tmavé. Depigmentácia pokožky nastala po migrácii z Afriky kvôli nízkym hladinám ultrafialového žiarenia, ktoré pôsobí vo vyšších zemepisných šírkach. Svetlejšia pokožka umožňuje hlbší prienik slnečných lúčov do kože, ktoré biochemickou reakciou vytvárajú vitamín D, esenciálny pre správne fungovanie organizmu. Deficit vitamínu D a kalcia dáva za vznik rôznym poruchám skeletu, u detí spôsobuje krivicu a dospelých ohrozujú osteomalácie. Pri postupe od rovníka severnejšie k pólom sledujeme okrem zvýšenej depigmentácie aj nárast výskytu osôb so špecifickou metabolickou schopnosťou, znakom, ktorý označujeme ako laktázová perzistencia.

Táto schopnosť umožňujúca trávenie mliečneho cukru, laktózy, v dospelosti, vznikla pravdepodobne ako náhrada, ktorá mala vyrovnať nízke hladiny vitamínu D v tele. Prvé stopy mliečnej produkcie, ktorá musela predchádzať vzniku a šíreniu laktázovej perzistencie, nájdené na Blízkom Východe, napovedajú častú konzumáciu mlieka už pred 7 tisíc rokmi. Neskôr to potvrdili aj genetické výskumy.

Oba znaky, depigmentácia aj laktázová perzistencia vznikli teda adaptáciou na zmenené vonkajšie podmienky prírodným výberom a vytvorili nositeľom znakov výhodu, ktorá sa pozitívnou selekciou veľmi rýchlo rozšírila v populáciách. Jedna z hlavných teórií zaoberajúcich sa vznikom laktázovej perzistencie je kalciová asimilačná hypotéza, ktorá tvrdí, že konzumáciou mlieka ako významného zdroja vitamínu D a kalcia, si bol človek svetlej pleti žijúci vo vyšších zemepisných šírkach schopný znížiť jeho deficit a vyvarovať sa tak vážnym zdravotným poškodeniam. Hypotéza vysvetľuje interakciu oboch znakov na európskom kontinente a dnes patrí k všeobecne prijímanej.

Kľúčové slová: kalciová asimilačná hypotéza, depigmentácia pokožky, melanín, laktázová perzistencia, laktáza, vitamín D, neolitická revolúcia, pozitívna selekcia, prírodný a pohlavný výber.

Abstract

The most recent genetic studies have proven that skin colour of our European ancestors was originally very dark. Skin depigmentation has begun after “*out of Africa*” time as a result of low levels of the ultraviolet radiation in changed regions at the higher latitudes. Lightly pigmented skin allows sunlight to penetrate human skin more deeply and vitamin D, which is essential for optimal functions of human body, is synthesised by biochemical interaction of ultraviolet radiation and epidermis. A deficit of vitamin D and calcium may be associated with the rickets in children and osteomalacia in adults. Following the correlation of rising depigmentation at the higher latitudes we may notice an increasing number of people with specific metabolic ability known as lactase persistence.

Lactase persistence allows the digestion of milk sugar, lactose, in fresh milk in adulthood. It has likely evolved as a substitute in order to compensate for lower amounts of vitamin D in human body. The origin and spread of lactase persistence began around 7,000 years ago after the start of milk production. The oldest evidence of milk production was found in the Middle East. Lately, it has also been supported by the recent genetic analyses.

Depigmentation and lactase persistence both began as an adaptation due to changed environment by natural selection. These traits create an advantage for their carriers, which was the main reason for their fast spread in populations. The main theory of the origin of lactase persistence is known as the calcium assimilation hypothesis. It claims the ability of fresh milk (*i.e.* an important source of vitamin D and calcium) digestion decreases the deficit of vitamin D for the lightly pigmented people living at the higher latitudes. In addition, it could help prevent the rickets and severe skeletal disorders. The calcium assimilation hypothesis may explain the interaction between depigmentation and lactase persistence in Europe and is now generally accepted.

Key words: the calcium assimilation hypothesis, skin depigmentation, melanin, lactase persistence, lactase, vitamin D, Neolithic Revolution, positive selection, natural and sexual selection.

Zoznam skratiek

A	adenine	adenín
AMČ		anatomicky moderný človek
<i>ASIP</i>	agouti signaling protein	
C	cytosine	cytozín
<i>cal</i>	the calcium assimilation hypothesis	kalciová asimilačná hypotéza
DNA	deoxyribonucleic acid	deoxyribonukleová kyselina
G	guanine	guanín
<i>gcc</i>	gene-culture coevolution	génovo-kultúrna koevolúcia
<i>KITLG</i>	KIT ligand gene (<i>KITLG</i>)	
<i>LCT</i>	lactase gene	gén kódujúci laktázu
LGM	the last glacial maximum	posledné ľadovcové maximum
LI	lactose intolerance	laktózová intolerancia
LP	lactase persistence	laktázová perzistencia
LPH	lactase-phlorizin hydrolase	laktáza-florizin hydroláza
<i>MATP</i>	membrane-associated transporter protein	
<i>MC1R</i>	melanocortin-1 receptor	
<i>MCM6</i>	minichromosome maintenance complex component 6	
<i>OCA2</i>	oculocutaneous albinism 2 gene	
<i>SLC24A5</i>	solute carrier family 24 member 5	
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	jednonukleotidový polymorfizmus
T	thymine	tymín
UVR,	ultraviolet radiation	ultrafialové žiarenie,
UVB		ultrafialové žiarenie B ($\lambda = 280-315$ nm)

Obsah

1	Úvod	7
2	Depigmentácia pokožky	9
2.1	Melanín.....	9
2.2	Genetická podstata.....	10
2.2.1	Genetická diverzita	11
2.3	Out of Africa.....	12
2.4	Geografická distribúcia znaku (faktory prostredia ovplyvňujúce znak).....	13
2.5	Evolúcia pigmentácie a depigmentácie	15
3	Laktázová perzistencia	17
3.1	Laktáza a laktóza	17
3.2	Genetická podstata.....	18
3.2.1	Mutácie zodpovedné za vznik laktázovej perzistencie	18
3.2.2	Pôvod mutácií na molekulárnej úrovni.....	19
3.3	Neolitická revolúcia a eneolitická produkcia sekundárnych produktov	20
3.4	Geografická distribúcia znaku	22
3.5	Evolučné mechanizmy vzniku a šírenia laktázovej perzistencie	23
4	Hypotézy o vzniku laktázovej perzistencie a depigmentácie	24
4.1	Kalciová asimilačná hypotéza (<i>cal</i>).....	24
4.2	Hypotéza génovo-kultúrnej koevolúcie (<i>gcc</i>).....	25
4.3	Vznik laktázovej perzistencie ako prevencia pred dehydratáciou	26
4.4	Hypotéza vitamínu D.....	26
4.5	Hypotéza sexuálneho výberu a sexuálneho dimorfizmu	27
5	Záver.....	29
6	Zoznam použitej literatúry.....	30

Časy sa menia a my s nimi.

- Hérakleitos z Efesu

1 Úvod

Čo majú spoločné znaky laktázovej perzistencie a depigmentácie pokožky? Odpoveď je celkom prostá – vitamín D. Slnečné žiarenie zabezpečuje asi 80 % vitamínu D, zvyšok človek získava z potravín (hlavne rybieho tuku, pečene, vaječného žĺtka a mlieka). Pôsobením žiarenia na kožu nastane premena provitamínu D na konečný produkt vitamín D, dôležitý pre metabolizmus vápniku a fosforu. Najviac žiarenia je u ľudí obývajúcich ekvatoriálne oblasti. Po migrácii silno pigmentovaných jedincov z Afriky do Eurázie, kde je slnečného žiarenia menej, sa človek vystavil nedostatku vitamínu D, a tým pádom i vyššie uvedených prvkov. Jeho pokožka bola nútená depigmentovať, aby žiarenie prenikalo do kože hlbšie a zvýšilo tak syntézu vitamínu D v tele.

Postupom času si človek vytvoril nový zdroj vitamínu D i kalcia v podobe schopnosti tráviť mliečny cukor v dospelosti – laktázovej perzistencie. Nejde o samozrejmosť, všetky ostatné cicavce, a takisto prevažná väčšina ľudí (~ 65 %) túto schopnosť stráca v detstve a stávajú sa laktózovo intolerantnými. Laktázovo perzistentní jedinci sa predovšetkým v severnej Európe stali vysoko zvýhodnenými a alela zodpovedná za znak sa veľmi rýchlo rozšírila. Medzi oboma znakmi – depigmentáciou na jednej strane a laktázovou perzistenciou na strane druhej je pravdepodobne vytvorená silná vzájomná väzba, ktorá sa stala predmetom tejto bakalárskej práce.

V prvej časti práce sa venujem počiatku depigmentácie kože človeka po migrácii z Afriky, zmenou pomeru tmavého a svetlého pigmentu melanínu, ktorý určité sfarbenie kože zapríčiňuje, ako aj genetickej podstate tohto znaku. Ten je regulovaný rôznymi génmi v odlišných geografických oblastiach, a každý z nich bol fixovaný z iných príčin a počas iného obdobia. Opisujem tiež evolučné mechanizmy, ktoré pôsobili na vznik svetlejšej pokožky, hlavne sexuálny výber či genetický drift.

Druhá časť práce má za úlohu priblížiť základné poznatky, ktoré boli doposiaľ o laktázovej perzistencii publikované. Venuje sa vzniku a rozšíreniu znaku po prechode pôvodných lovcov-zberačov na mliečnu produkciu, čo umožňuje presnejšie datovať počiatok laktázovej perzistencie. Genetickú príčinu nájdeme v niekoľkých mutáciách v regulačnej oblasti laktázového génu, pričom v Európe ide takmer výlučne o jednu rovnakú mutáciu. Počas evolúcie bol znak ako v Afrike, tak i v Európe pod silnou pozitívnou selekciou, vďaka ktorej sa uchytil v populácii a rýchlo šíril ďalej.

Závěrečná část je venovaná jednotlivým hypotézám, ktoré sa snažia vysvetliť vznik oboch znakov nezávisle na sebe. Najväčšiu pozornosť však venujem kalciovej asimilačnej hypotéze, ktorá tvrdí, že laktázová perzistencia vznikla, aby človek zvýšil príjem vitamínu D a kalcia v tele a vylepšil si tak svoj zdravotný status. Bez väčších sporov ju môžeme aplikovať predovšetkým na územie severnej Európy. Hypotéza je podporená najrôznejšími paleogenetickými i historickými štúdiami a zodpovedá tak otázku, ktorú som si v úvode položila. Na príklade laktázovej perzistencie ukazujem, že evolúcia jedného znaku môže mať v rôznych ľudských populáciách odlišné príčiny.

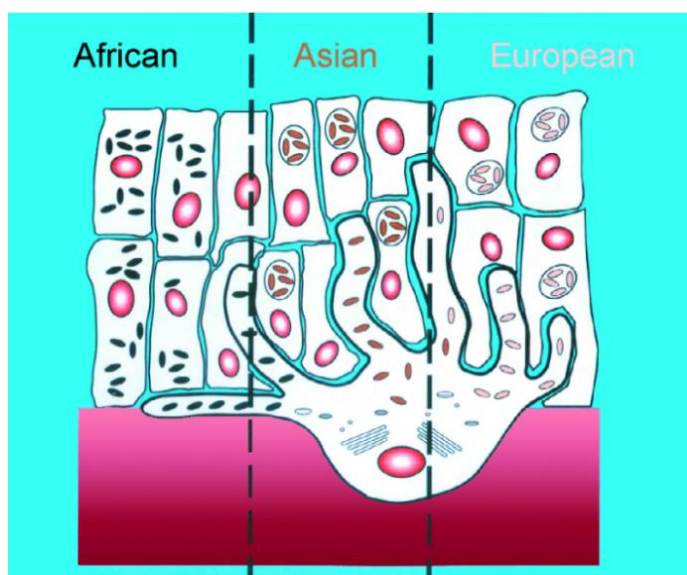
2 Depigmentácia pokožky

2.1 Melanín

Sfarbenie tela stavovcov, vrátane človeka, je funkčne i štruktúrne podmienené kožnými bunkami, melanocytmí. Počas ontogenézy putujú prekursori melanocytov, melanoblasty, z neurálnej lišty do pokožky, kde priamo zodpovedajú za jej charakteristické sfarbenie (Sturm et al. 2001).

Melanozómy, špecializované organely melanocytov, syntetizujú biopolymérny pigment melanín s dôležitou funkciou pre ľudský organizmus – chrániť DNA pred ultrafialovým žiarením (UVR) (Smit et al. 2001). Pigment funguje ako optický filter, ktorý reguluje prienik UVR do kože rozptylom žiarenia (Lamason et al. 2005), a zároveň ako filter chemický, vďaka schopnosti absorbovať látky pre organizmus toxické či karcinogénne (Kollias et al. 1991).

V ľudských bunkách je melanín syntetizovaný v dvoch formách – tmavý eumelanín, ktorý zodpovedá za hnedé až čierne sfarbenie a svetlejší feomelanín určujúci žlté a červené sfarbenie (Wakamatsu & Ito 2002). Na výslednej pigmentácii kože sa podieľajú vlastnosti melanocytov, ako prevládajúci typ melanínu v bunkách, počet, hustota, tvar či veľkosť melanozómov (Sturm & Frudakis 2004; Nordlund et al. 2006). Rozdielnu farbu pokožky určuje pomer oboch typov pigmentu (Quevedo & Holstein 1992). Tmavá pokožka obsahuje takisto veľké množstvo väčších eumelanozómov, ktoré sa v bunkách vyskytujú samostatne. Feomelanozómom je v svetlej pokožke pomenej, sú menšie, a majú tendenciu zhlukovať sa (viď Obr. č. 1) (Alaluf et al. 2002; Kollias et al. 1991).



Obr. č. 1 – Rozdiely v melanocytoch v africkej, ázijskej a európskej populácii (prevzaté a upravené z Barsh 2003).

Melanín je produkovaný v procese melanogenézy, ktorá prebieha v melanocytoch a je založená na génoch pôsobiacich na vznik, transport i distribúciu melanozómov, v ktorých sa melanín hromadí (Sturm et al. 2001). Pigmentácia je regulovaná melanotropnými hormónmi (Gillbro & Olsson 2011). Melanogenéza je stimulovaná množstvom UVR pôsobiaceho na pokožku.

2.2 Genetická podstata

Pigmentácia pokožky je multifaktorálny znak – autozomálne gény kooperujú s faktormi vonkajšieho prostredia (John et al. 2003). So zmenou prostredia sa prejavia najvýhodnejšie gény pre jeho špecifické podmienky. Príčinu diverzity fenotypu sfarbenia kože nájdeme v génoch, ktoré stoja za vznikom tohto znaku. Jedná sa o polygenetický znak, ktorý pomocou hlavných génov veľkého účinku a niekoľkými vedľajšími génmi (Sturm et al. 2001) demonštruje takmer Mendelovskú dedičnosť (Brues 1975; Byard & Lees 1981).

Gény regulujúce farbu kožuchu u modelového organizmu myši domácej (*Mus musculus*) umožnili identifikáciu génov zodpovedných za pigmentáciu pokožky človeka. Mutácie pigmentových génov ovplyvňujú melanozómy po štrukturálnej či funkčnej stránke (Sturm et al. 2001). Polymorfizmus v týchto génoch koreluje s rozdielnou pigmentáciou ľudí medzi populáciami (Jablonski 2004).

Táto práca sa primárne zameriava na vzťah depigmentácie a laktázovej perzistencie (LP) v Európe, preto sa v nasledujúcich riadkoch stručne venujem génom, ktoré sa podieľajú na určení svetlého sfarbenia kože na tomto kontinente. Ako príklad popisujem len gén *MC1R*, u ostatných génov uvádzam len ich názvy s patričnými referenciami.

Gén kódujúci melanocortin-1 receptor, *MC1R*, je prvý potvrdený gén stojaci za fenotypovou variabilitou sfarbenia kože (Harding et al. 2000). Zároveň je jeden z najlepšie preskúmaných génov podieľajúcich sa na vzniku depigmentácie v súčasnosti. Reguluje produkciu eumelanínu a feomelanínu v melanocytoch (Rana et al. 1999). Veľký význam má preukázaný polymorfizmus tohto génu v rámci celosvetových pozorovaní. Nastáva v ňom totiž zaujímavý jav.

Najvyššia variabilita tohto génu je pozorovaná v Európe, východnej a juhovýchodnej Ázii. V európskej populácii bolo objavených viac než tridsať alel génu *MC1R*, ktoré podmieňujú vznik svetlej pigmentácie (Sturm 2001). Zriedkavý výskyt je zaznamenaný u afrického obyvateľstva tmavej pleti (Rana et al. 1999; John et al. 2003). Takáto distribúcia variability je pomerne výnimočná, väčšinou je práve Afrika oblasť s najvyššou variabilitou jednotlivých polymorfizmov znaku (Shriver et al. 1997). Polymorfizmus alely *MC1R* v Európe sa spája s fenotypom ryšavých vlasov, svetlej, často pehavej pokožky, zníženou schopnosťou opaľovania sa a zvýšeným rizikom vzniku rakoviny kože (Makova & Norton 2005). V súčasnosti je najvyšší výskyt zaznamenaný na Britských ostrovoch a v populáciách emigrantov z Európy (Box et al. 1997; Schiöth et al. 1999; Flanagan et al. 2000; Bastiaens et al. 2001).

Produkcii eumelanínu v blízkosti rovníka udržuje silný prírodný výber na území s vysokými hodnotami UVR (Sturm et al. 2001). S migráciou do vyšších zemepisných šírok s odlišnými vonkajšími podmienkami sa obmedzenie postupne vytráca a prírodným výberom sú naopak favorizované *MC1R* varianty zodpovedné za svetlé sfarbenie kože (Makova et al. 2001; Sturm et al. 2001). Evolúcia *MC1R* začala krátko po strate ochlpenia u človeka v Afrike a rozšírila sa pozitívnou selekciou počas migrácie do Eurázie, kde bola táto mutantná alela, ktorá stojí za vznikom svetlejšej pokožky preferovaná (Rogers et al. 2004). *MC1R* má malý efekt na variabilitu mimo Európu (Myles et al. 2007).

Ďalšie gény, ktoré vykazujú v európskych populáciách určité zmeny sú:

- solute carrier family 24 member 5 (*SLC24A5*) (Lamason et al. 2005)
- membrane-associated transporter protein (*MATP*) (Graf et al. 2005)
- oculocutaneous albinism 2 gene (*OCA2*) (Norton et al. 2007)
- agouti signaling protein (*ASIP*) (Bonilla et al. 2005)
- KIT ligand gén (*KITLG*) (Beleza et al. 2013)

2.2.1 Genetická diverzita

Gény podieľajúce sa na vzniku konkrétneho sfarbenia kože i vlasov sú vystavené silnej selekcii (Harding et al. 2000). Mnohé hypotézy predpovedajú, že prírodný výber eliminuje genetické varianty asociované so svetlejšou pokožkou v oblastiach s vysokým UVR ako ochranu proti jeho škodlivým vplyvom a naopak (Jablonski & Chaplin 2000).

Štúdium polymorfizmu DNA obvykle ukazuje, že väčšina ľudskej genetickej diverzity existuje v rámci tej istej populácie (85 %), medzi lokálnymi populáciami (5 %) alebo medzi regiónmi (10 %). Rozdelenie variability sfarbenia pokožky je ale nezvyčajné – najvyššia variabilita (88 %) bola preukázaná medzi regiónmi, najnižšia (3 %) medzi lokálnymi populáciami v rámci jedného regiónu a 9 % nájdeme v rovnakej populácii. Vzorec je teda ovplyvnený viac prírodným výberom než migráciami (Relethford 2002).

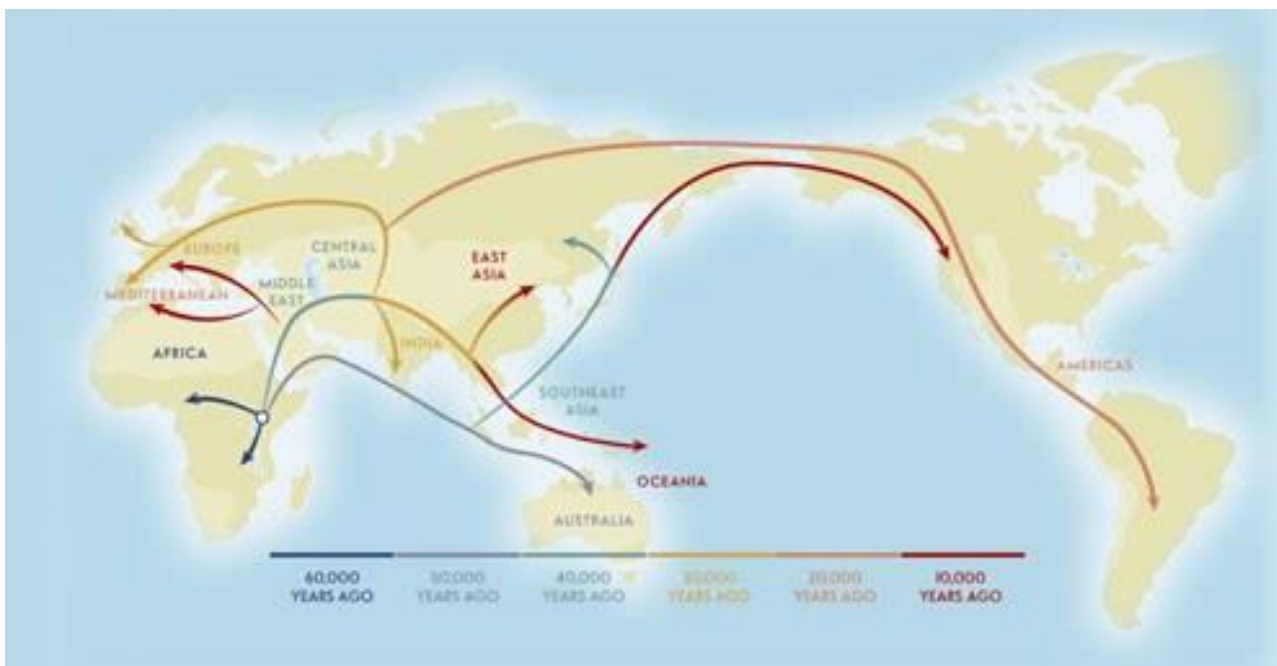
Genetické výsledky podporili hypotézu, že pigmentácia pokožky sa nevyvíjala rovnomerne vo všetkých populáciách, ale bola ovplyvnená rôznymi génmi a ich kombináciami v rozdielnych častiach sveta. Mnohé výskumy podporujú teóriu, že za evolúciou svetlého sfarbenia kože stojí niekoľko odlišných evolučných mechanizmov. V európskej i východoázijskej populácii sa vyvíjala svetlá pokožka prostredníctvom odlišných génov (Norton et al. 2007). Jediný pigmentový gén, ktorý obe populácie spája a zároveň odlišuje od Afriky je KIT ligand gén (*KITLG*), jeho variant rs642742 zodpovedá za depigmentovanú pokožku. V pro-eurázijskej populácii má alela vysokú frekvenciu (80 %), pričom v africkom genóme sa vyskytuje len v 7 %. Alely *SLC24A5* a *MATP* sú v európskej populácii takmer fixované, s frekvenciou vyše 90 %, v africkej a ázijskej

populácii takmer absentujú (Beleza et al. 2013). Polymorfizmus v génoch *ASIP* a *OCA2* pravdepodobne zohráva úlohu vo formovaní svetlej pokožky globálne (Norton et al. 2007).

Niektoré alely sú teda zdieľané, iné čisto špecifické. Svetlejšia pigmentácia v európskej a východoázijskej populácii je s veľkou pravdepodobnosťou zapríčinená nezávislými genetickými mutáciami. Vznikom tejto variability sa dlhé roky zaoberajú najrôznejšie vedecké tímy (Beleza et al. 2013).

2.3 Out of Africa

Prvá migrácia anatomicky moderného človeka (AMČ) z Afriky smerovala do Ázie, potom bola osídlená Austrália, nasledovala Európa a posledným obývaným kontinentom bola Amerika (Reed & Tishkoff 2006). Tieto udalosti odohrávajúce sa pred 120–15 tisíc rokmi vošli do dejín ako „*out of Africa*“ (Foley & Lahr 2011). Osídľovanie vzdialenejších území na severe Eurázie prebiehalo pred 40 tisíc rokmi (Schneider & Excoffier 1999; Comas et al. 1996). Jednotlivé migračné cesty AMČ, teda *Homo sapiens*, zobrazuje Obrázok č. 2. Predkovia dnešných Európanov a Aziatov mali zrejme pri migrácii z Afriky do severnejších regiónov tmavú pokožku bohatú na protektívny eumelanín (Jablonski & Chaplin 2012).



Obr. č. 2 – Globálna migrácia *Homo sapiens* mimo Afriku (prevzaté z National Geographic 2007). Časová škála presne nezodpovedá dnešnej predstave.

Po osídlení miest vo vyšších zemepisných šírkach však bolo nutné, aby slnečné žiarenie penetrovalo do pokožky hlbšie a umožnilo dostatočnú syntézu vitamínu D, esenciálneho pre správny vývoj organizmu. Počas expozície na slnku, fotóny z UVB ($\lambda = 280\text{-}315\text{ nm}$) žiarenia vstupujú do pokožky a fotolyzujú 7-dehydrocholesterol na previtamín D₃, ktorý je teplotou ľudského tela premieňaný na vitamín D₃. Pigment pokožky, ročné obdobia a zemepisná šírka dramaticky ovplyvňujú syntézu previtamínu D₃ (Holick 2008). Nedostatok vitamínu D spôsobuje rastovú retardáciu a krivicu (*rachitis*) u detí a speje k vzniku osteomalácií, ktoré vedú v dospelosti k častým zlomeninám. Narušený vývoj panvy rovnako spôsobuje problémový pôrod. Negatívne tak zasahuje do reprodukčného potenciálu človeka (Jablonski & Chaplin 2000).

Hodnoty slnečného osvitu smerom na sever Európy rapídne klesali a nebolo viac možné získavať dost kalciferolu zo slnečného žiarenia. Človek sa musel opäť adaptovať na zmenené podmienky. Vysoký príjem stravy bohatej na vitamín D umožnil obyvateľom regiónov s nižším osvitom adaptáciu bez depigmentácie. Boli schopní pretrvať aj pri pôsobení nízkych hladín UVR na ich organizmus, ako napríklad v prípade Inuitov (Juzeniene et al. 2009; Rejnmark et al. 2004). Inuiti (Eskimáci) žijú na severe, a pritom majú tmavšiu pokožku. V minulosti obývali predovšetkým pobrežie, ktoré bolo zdrojom potravy bohatej na vitamín D, čím si kompenzovali jeho nedostatočnú syntézu v koži. Ich jedálny lístok sa skladal z veľkého množstva morských cicavcov či rýb. Majú teda pokožku tmavšiu než by sa predpokladalo pri zohľadnení ich životného prostredia. Vitamín D sa v ľudskom tele uchováva v telesnom tuku. Dnešní Inuiti žijú viac vo vnútrozemí a ich strava sa zmenila, často trpia hypovitaminózou (Jablonski & Chaplin 2000).

2.4 Geografická distribúcia znaku (faktory prostredia ovplyvňujúce znak)

Výskumy dokazujú vždy rovnaký trend – tmavo pigmentovaní ľudia obývajú územia blízko rovníka a smerom k pólom u nich dochádza k postupnej depigmentácii pleti, pričom na južnej pologuli nájdeme ľudí o poznanie tmavších než na pologuli severnej (Relethford 1997). Príčinu nájdeme v hemisférických rozdieloch v zemepisnej šírke a faktu, že severná pologuľa je viac pevninská (Chaplin & Jablonski 1998). Predpokladá sa, že poľnohospodárstvo a strava takisto zohrali úlohu v evolúcii svetlej pleti u moderného človeka.

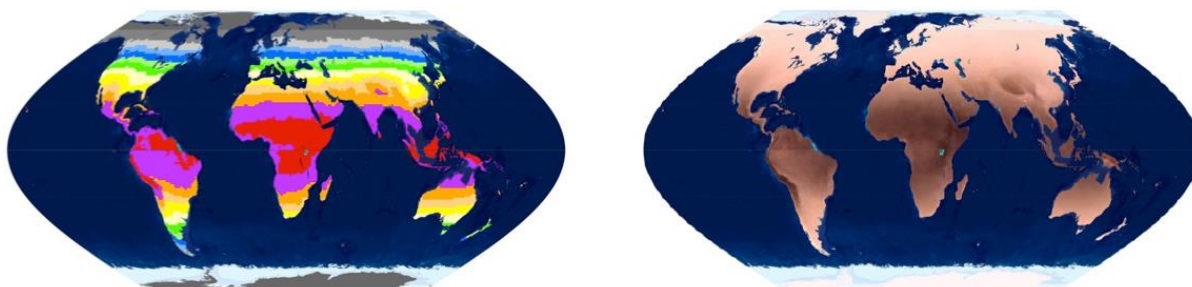
V severnej Európe podliehal človek s tmavo pigmentovanou pokožkou selekcii, aby sa vyvaroval riziku vzniku krivice, ktoré so sebou prinášali nízke hladiny UVR. Naši predkovia sa v tej dobe živilo lovom a zberom a nie je vylúčené, že táto strava bola dostatočne bohatá na vitamín D. Dlhodobé obývanie severných oblastí bolo možné len s maximálne depigmentovanou pokožkou, ktorá umožnila dostatočnú biosyntézu vitamínu D v koži a súčasne bolo nutné stravu obohatiť o morské cicavce či rybí olej. Väčšina vitamínu D v ľudskom tele je produkovaná v koži, vďaka reakcii s UVR. Vitamín D v strave zastáva len malú úlohu, ale v oblastiach

s nízkym príjmom slnečného žiarenia veľmi významnú. Severania stratili v evolúcii schopnosť opáliť sa a sú klasifikovaní ako fototyp I na Fitzpatrickovej škále¹ (Jablonski and Chaplin 2013).

Adaptácii na veľmi nízke hladiny slnečného osvetlenia sa museli podrobiť hlavne krajiny Škandinávie a Škótsko. I keď tieto územia spájajú rovnaké environmentálne podmienky, zdravotný stav obyvateľov Škandinávie je oveľa lepší. Príčinu treba hľadať i v kultúrnych či behaviorálnych návykoch, ktoré vytvárajú dynamickú súhrnu s prostredím v biokultúrnej adaptácii človeka. Škóti majú veľmi nízky potenciál k produkcii vitamínu D v koži. Trpia nedostatkom vitamínu D z vonkajšieho prostredia, keďže okrem letných mesiacov sú hladiny UVR nedostatočné k biosyntéze previtamínu D a aj počas leta je často zamračené počasie či zrážky (Jablonski & Chaplin 2000). Škótsko je pomerne husto osídlené, väčšina obyvateľstva je sústredená do miest, kde najčastejšie pracujú v interiéroch. Geneticky determinovaná svetlá pokožka kvôli častému výskytu polymorfizmu *MC1R*, v kombinácii s nízkym slnečným osvetlením a sociálno-kultúrnymi faktormi vytvárajú komplex, ktorý stojí za zlým zdravím obyvateľov. Nepriaznivé faktory vedú k vysokej prevalencii neurodegeneratívnych a autoimunitných chorôb. Nájdeť tu vôbec najvyšší výskyt sklerózy multiplex (Jablonski and Chaplin 2013).

V oblastiach vystavených vysokým dávkam slnečného žiarenia bolo naopak dôležité disponovať najtmavšou možnou farbou kože, ktorá pôsobí ako prevencia pred neželanými efektami UVR, od spálenia kože až po vznik melanómov (Kollias et al. 1991), fotodegradáciou kyseliny listovej (Branda & Eaton 1978) a tiež chráni pred poškodením potných žliaz potrebných pre termoreguláciu tela (Jablonski & Chaplin 2000; Zihlman & Cohn 1986).

Pigmentácia ľudskej pokožky vykazuje teda silnú pozitívnu koreláciu s intenzitou UVR (Norton et al. 2007). Najvyššie hladiny UVR dopadajú na územie ekvatoriálnej Afriky (viď Obr. č. 3). Kvôli škodlivému vplyvu UVR na zdravie človeka je vytvorený silný selekčný tlak v prospech tmavej pokožky v tejto oblasti.



Obr. č. 3 – Porovnanie intenzity UVR dopadajúceho na zemský povrch a distribúcie farby ľudskej kože. Najvyššie hodnoty v oboch prípadoch nájdeme v ekvatoriálnej oblasti (prevzaté a upravené z Chaplin 2004).

¹ Základy pre určenie sfarbenia pokožky položili dvaja lekári – Felix von Luschan roztriedil pigmentáciu do 36 odtieňov, dnes známeho ako von Luschan škála a Thomas B. Fitzpatrick navrhol stanovovanie sfarbenia podľa piatich Fitzpatrickových typov.

2.5 Evolúcia pigmentácie a depigmentácie

Prví hominini obývali Afriku zhruba pred 6–7 mil. rokov (Brunet et al. 2005; Zollikofer et al. 2005). Najstaršia nájdená kostra, známa ako „Lucy“ (*Australopithecus afarensis*) nás zaviedla do prostredia východnej Afriky, do doby pred 3,2 mil. rokmi (Ehrlich 2000). Rekonštrukcia fosílií najstarších členov rodu *Homo* z obdobia mladšieho pliocénu a staršieho pleistocénu ukázala, že disponovali väčšími telesnými proporciami a zvýšenou mozgovou kapacitou než ich predkovia australopitekovia (McHenry & Berger 1998; Ruff et al. 1993). *Homo ergaster* „Turkana boy“ nájdený v Keni, žil pred 1,5 mil. rokov a od „Lucy“ sa odlišoval dlhšími dolnými končatinami (McHenry & Coffing 2000). Pravdepodobne sa tak vyvaroval prehriatiu mozgu (Ibraimov 2007).

Súčasne sa menil vzhľad človeka aj iným spôsobom. Za čias *Homo erecta*, ktorý žil pred 2 miliónmi – 150 tisíc rokmi, nastal dramatický zlom v stavbe ľudského tela. Človek bol prvýkrát v evolúcii schopný niečoho, čo jeho bipédni predkovia nezvládali alebo nezvládali tak dobre – behu. Touto zmenou sa mu otvorili nové možnosti, mohol osídliť novú ekologickú niku. Dovtedy boli hominidi schopní len chôdze, dokázali si nájsť rôzne plody či občas získať menšiu korisť. *Homo erectus* schopný lovu vo veľkých skupinách, dokázal na otvorených priestranstvách uštváť aj veľkú korisť. Zvýšila sa telesná aktivita a telo sa prehrievalo. Potreboval teda termoregulačný systém, ktorý by chránil pred fatálnymi následkami prehriatia organizmu. Vyvinul si systém potných žliaz, ktorý telo pri zvýšenej aktivite ochladzoval (Jablonski & Chaplin 2000; Wheeler 1984). Potné žľazy majú však najvyšší účinok, ak je koža vystavená prostrediu priamo. Postupne sa tak začal zbavovať hustého čierneho ochlpenia na tele, ktoré bránilo potným žľazám dokonale fungovať a odhalil svetlú pokožku dovtedy ukrytú pod vlasovým porastom. Nastala tak ďalšia výzva – chrániť kožu pred UVR. Bezsrstá koža človeka bola spočiatku veľmi náchylná na závažné poškodenia spôsobené vysokými hladinami UVR. Pri dlhodobej expozícii na priamom „africkom“ slnku sa produkcia tmavého melanínu v koži stala veľmi dôležitou (Rogers et al. 2004). Tmavá pokožka sa teda najskôr objavila počas periódy *Homo erectus* (Jablonski & Chaplin 2000). Túto interpretáciu podporili genetické dôkazy demonštrujúce silný prírodný výber, ktorý pôsobil pred zhruba 1,2 miliónmi rokov a stál za zrodom pigmentovanej pokožky u predkov AMČ.

Hypotéz so snahou o objasnenie príčin pigmentácie pokožky po strate vlasového pokrytia tela je niekoľko (Juzeniene et al. 2009):

- 1) ochrana potných žliaz a kožných krvných vlásočníc,
- 2) zníženie rizika vzniku rakoviny kože,
- 3) ochrana proti nadprodukcii vitamínu D,
- 4) kamufláž ako obrana pred predátormi,
- 5) obrana proti mikroorganizmom vďaka imunologickej funkcii melanínu,

6) a ochrana vitálnych štruktúr a molekúl, napríklad folátov v krvi.

Fotoprotektívne účinky silno melanizovanej kože a africký pôvod AMČ dávajú za vznik teórii, že ancestrálny fenotyp je tmavá pokožka (Jablonski and Chaplin 2000; Rogers et al. 2004). Prví migranti z Afriky mali výrazne tmavú pokožku. Podľa analýz existujú dve nezávislé selekčné udalosti vo východnej i západnej Eurázii, ktorými ľudská koža stratila tmavé sfarbenie. Extrémna depigmentácia je črta len posledných 10 tisíc rokov (Khan & Khan 2010). Pohlavným výberom sa v severnejších oblastiach začali stávať úspešnejší ľudia so svetlejšou pokožkou, ktorá im umožňovala maximálnu syntézu vitamínu D a prenos tohto znaku do ďalších generácií (Rana et al. 1999; Jablonski and Chaplin 2000).

V súčasnosti sa spomínajú dve vysvetlenia evolúcie svetlej pokožky v oblastiach s nízkym UVR. Prvé tvrdí, že svetlá pokožka vznikla následkom rozvoľnenie funkčných obmedzení na znak, a že derivované alely asociované so svetlou pigmentáciou mohli byť jednoducho genetickým driftom vyzdvihnuté do vyššej frekvencie výskytu, kvôli absencii silnej purifikačnej selekcii (Brace 1963). Druhé vysvetlenie hovorí, že v oblastiach s nízkym slnečným osvitom, pozitívna selekcia mohla uprednostniť mutácie vedúce k vzniku svetlejšej pokožky ako cestu k zisku potrebného vitamínu D (Rana et al. 1999; Jablonski and Chaplin 2000).

Evolučne orientovaná hypotéza znie, že nedostatok folátu (ktorý zabezpečuje správne delenie buniek a je čiastočne zodpovedný za vývoj embrya), indukovaný degradáciou jeho prekursoru, kyseliny listovej, bol počas interakcie s UVR primárnym selekčným tlakom, ktorý vyústil v rozvoj tmavej pokožky (Jablonski & Chaplin 2000). Mal rýchly vplyv na fitness, a tým pádom aj na evolúciu (Mašek 2011).

Genetickým datovaním bol vymedzený časový rámec, kedy došlo k depigmentácii kože. Skúmala sa intenzita selekcie, ktorá pôsobila na pigmentové gény *KITLG*, *SLC24A5* a *SLC45A2* (známy aj pod názvom *MATP*). Tieto gény determinujú svetlé sfarbenie u predkov AMČ. *KITLG* tvorí ancestrálnu alelu pre Euráziu, zatiaľ čo *SLC24A5* a *SLC45A2* majú derivované európske alely. Depigmentácia musela začať relatívne skoro po prvej migračnej vlne z Afriky (pred 60–70 tisíc rokmi), ale k výraznejším zmenám došlo až asi po 30 tisíc rokoch. Vtedy nastala genetická adaptácia a zmena v pigmentácii, za ktorou stojí sekvenčná variabilita génu *KITLG*. Rozchod populácie na európsku a ázijskú (zhruba pred 25 tisíc rokmi) predchádzal prejavu selekčných tlakov pôsobiacich na špecifické alely pre Európu pred asi 19–11 tisíc rokmi. Migrácie boli následkom prudkej klimatickej zmeny po poslednom maxime doby ľadovej (LGM), kedy ľudská populácia značne vzrástla. Nové environmentálne podmienky požadovali adaptáciu, ktorá nastala v podobe depigmentácie (Beleza et al. 2013).

Oblasti vzdialené od rovníka preferovali svetlejšiu pokožku bohatú na feomelanín, vďaka ktorému slnečné lúče prechádzali hlbšie do kože a umožnili biosyntézu vitamínu D. Avšak stále bolo takéto množstvo vitamínu nie úplne dostačujúce a človek sa ho musel naučiť prijímať z iných zdrojov. Veľmi bohatým zdrojom kalciferolu sa ukázalo byť čerstvé mlieko.

3 Laktázová perzistencia

Laktázová perzistencia je jav pozorovateľný len u istého percenta ľudí. Všetky cicavce sú po narodení prirodzene schopné prijímať materské mlieko. Po skončení dojčenskej fázy postnatálneho vývoja však táto schopnosť mizne, výnimku tvorí len ľudská populácia (Troelsen 2005). U približne 32 % ľudí táto vymoženosť pretrváva počas celého detstva aj dospelosti (Gerbault 2013). Výskyt je najčastejší v severnej Európe a u pastierov v Afrike a Arábii (Holden & Mace 2003; Tishkoff et al. 2007; Priehodová et al. 2014). Jedinci, ktorí nie sú laktázovo perzistentní trpia tzv. laktózovou intoleranciou (LI), ktorá sa môže prejaviť po požití aj menšieho množstva mlieka (2 dcl) tráviacimi ťažkosťami.

Empiricky bolo dokázané, že niektoré osoby sú, aj napriek svojmu genetickému statusu, ktorý nevykazuje LP, schopné požívať čerstvé mlieko bez zažívacích ťažkostí. Človek si túto schopnosť sekundárne osvojil bez toho, aby ju získal pri narodení. Dlhodobá a pravidelná konzumácia laktózy počas života spôsobila adaptáciu črevnej mikroflóry na „exotickú“ stravu. Príznaky LI sa časom zmierňovali, až postupne vymizli. Vo fenotype sa teda prejavovali ako laktázovo perzistentní, aj keď ich genotyp vykazoval iný obraz (Szilagyi 2015).

Geneticky podmienený znak LP je úzko spájaný s tým, čo si predstavíme pod pojmom génovo-kultúrna koevolúcia, a taktiež sa často spomína s termínom *niche construction*². Jedná sa o symbiózu človeka a zvierat, ktorá sa začala súčasne s rozvojom poľnohospodárstva (Gerbault et al. 2011). O objasnenie tohto znaku, ktorý odlišuje ľudí od ostatných cicavcov, sa zaujímajú viaceré vedné odbory, medzi nimi paleogenetika, nutrigenomika, populačná genetika či bioarcheológia.

3.1 Laktáza a laktóza

Laktáza (laktáza-florizin hydroláza, LPH) je enzým tenkého čreva, ktorý dovoľuje organizmu tráviť mliečny cukor, laktózu. Je zodpovedný za hydrolýzu disacharidu laktózy na dva stráviteľné monosacharidy – glukózu a galaktózu (Arribas et al. 2000; Swallow 2003).

Prítomnosť enzýmu v tele klesá po skončení dojčenskej fázy postnatálneho vývoja, počas ktorého je telo cicavcov plne prispôsobené na trávenie mliečného cukru. Aktivita laktázy sa zníži na asi 10 % pôvodnej hodnoty (Murray et al. 2003). Za neprítomnosti laktázy putuje neštiepená laktóza do hrubého čreva, kde dôjde k jej nakvaseniu lokálnymi baktériami. Je to jedným zo symptómov LI, ktorá sa prejaví prakticky u všetkých osôb, ktoré nie sú laktázovo perzistentné. Medzi ďalšie, síce nie fatálne, ale za to nepríjemné následky požitia mlieka patria bolestivé kŕče v bruchu, flatulencia (plynatosť), nafukovanie a hnačka (Ingram & Swallow 2009). Laktázový deficit sa člení do štyroch skupín, z ktorých každá môže viesť k vzniku LI (Suchy et al. 2010):

² *Niche construction* - v záujme vlastného prežitia organizmus spôsobí zmenu svojho životného prostredia a vybuduje si tak výhodu (Gerbault et al. 2011).

- Primárny deficit (laktázová non-perzistencia) – najčastejší typ, objavujúci sa počas života. Deti s týmto typom deficitu nemajú symptómy LI až do obdobia puberty, prípadne dospelosti.
- Sekundárny deficit býva spôsobený mechanickým či biochemickým poškodením tenkého čreva (napr. zápalom).
- Vývojový deficit je pozorovaný u predčasne narodených detí. Tento stav zvyčajne pretrváva len krátky čas po narodení, potom sa funkcia laktázy v tele upraví.
- Kongenitálny (vrodený) deficit má raritný výskyt. Tenké črevo v tomto stave produkuje buď malé dávky, alebo vôbec neprodukuje laktázu. Jedinci túto poruchu zdedia po rodičoch.

3.2 Genetická podstata

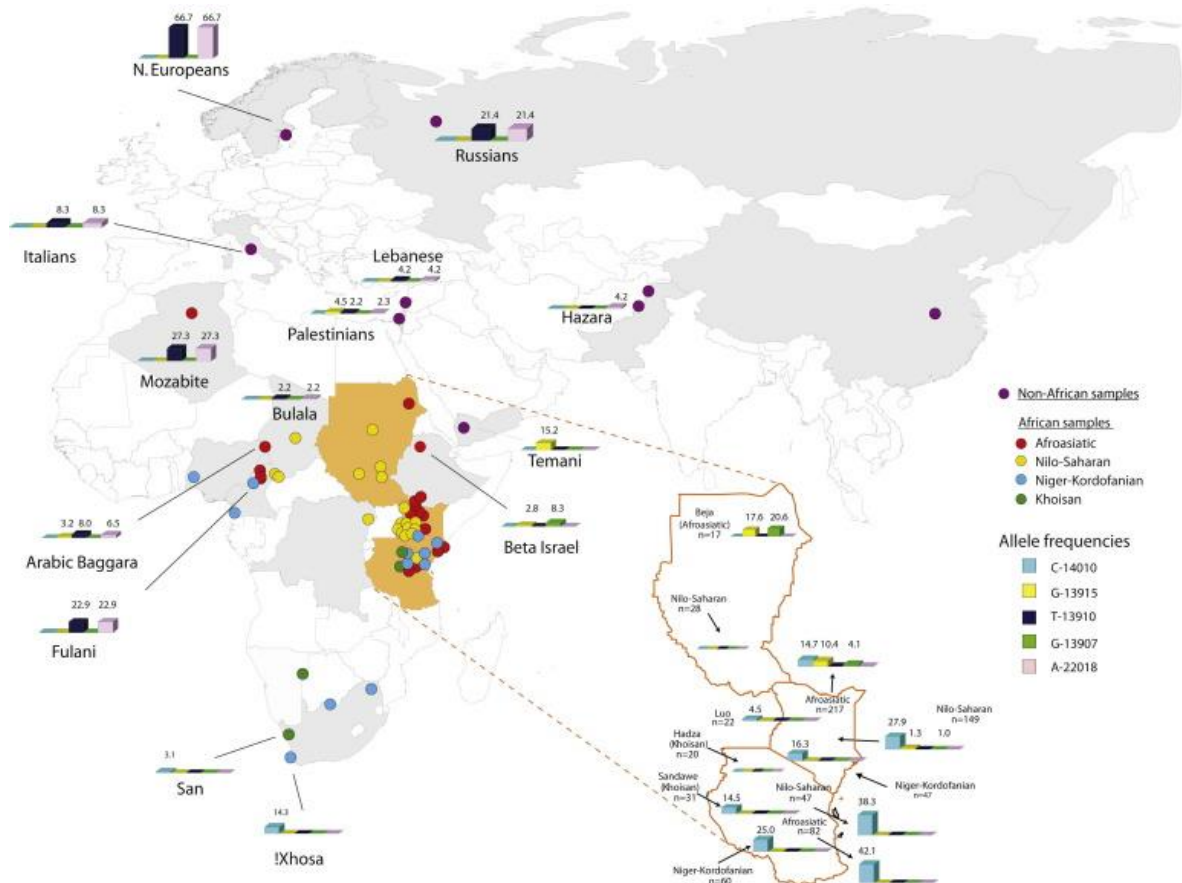
3.2.1 Mutácie zodpovedné za vznik laktázovej perzistencie

Genetický prenos LP je spätý s alelickými variantami v enhancerovej oblasti upstream (proti smeru transkripcie) génu kódujúceho laktázu (*LCT*). Regulačná oblasť pre *LCT* gén sa nachádza v intrónoch iného génu, minichromosome maintenance complex component 6 (*MCM6*). Zatiaľ bolo identifikovaných päť funkčných alel (Jones et al. 2015) v rámci sekvencie 14 000 bp upstream v *LCT*:

- -13910*T
- -13907*G
- -13915*G
- -14009*G
- -14010*C
- -22018*A

Všetky tieto alely súvisia s LP a vykazujú rôzne haplotypické pozadie, ktoré sa podieľa na regulácii funkcie enhanceru *in vitro*. Je to dôkaz toho, že sa LP vyvíjala nezávisle niekoľkokrát a na rôznych miestach, respektíve v rôznych populáciách (Enattah et al. 2002; Troelsen et al. 2003; Ingram et al. 2007; Tishkoff et al. 2007).

Najväčší počet alel je vo východnej Afrike, kde má dlhú tradíciu pastierstvo (viď Obr. č. 4). Najnižšie hodnoty diverzity síce vykazuje južná a západná Afrika, kde tiež nájdeme niekoľko pastierskych komunit, tie však boli založené pomerne nedávno a za taký krátky čas nestačila selekcia výraznejšie zapôsobiť (Jones et al. 2015).



Obr. č. 4 – Mapa zobrazujúca frekvencie alel a distribúciu *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) asociovaných s LP je založená na výsledkoch populačnej analýzy (prevzaté z Ranciaro et al. 2014). V čase výskumu neboli dáta pre alelu -14009*G prístupné.

3.2.2 Pôvod mutácií na molekulárnej úrovni

V Európe je LP asociovaná len s dvomi bodovými mutáciami v regulačnej oblasti génu *MCM6* – tranzíciou cytozínu za tymín v mieste -13910*T, nachádzajúceho sa 13,91 kb upstream v *LCT* géne a v menšej miere aj tranzíciou guanínu za adenín -22018*A (Enattah et al. 2002; Kuchay et al. 2013). V *in vitro* podmienkach sa potvrdilo, že -13910*T alela priamo ovplyvňuje promotorovú aktivitu *LCT* génu (Lewinsky et al. 2005) a na potkanoch bol experimentami potvrdený vplyv hormónov kortizolu, tyroxínu a inzulínu na expresiu enzýmu (Chaudhry et al. 2008). Doba vzniku alely sa pohybuje v rozmedzí 7,5-12,3 tisíc rokov (Itan et al. 2009).

Africké a arabské populácie vďačia za svoju schopnosť štiepenia laktózy viac než len jednej mutácii v intróne *MCM6*, konkrétne -13910*T, -13907*G, -13915*G, -14009*G, -14010*C. Ich najvyššie frekvencie sú vo východnej Afrike (Tishkoff et al. 2007; Ingram et al. 2007). LP v severnej Indii je asociovaná hlavne s mutáciami -13910*T a -22018*A (Romero et al. 2012; Kuchay et al. 2013).

LP je autozomálne dominantný znak, ktorého prenos podlieha Mendelovým pravidlám dedičnosti. Gén *LCT* sa nachádza na dlhom ramienku druhého chromozómu (2q21) (Swallow 2003; Tishkoff et al. 2007).

Genómový región obklopujúci *LCT* je príkladom jedného z najsilnejších prejavov priamej pozitívnej selekcie v európskom genóme. Tento efekt bol odhalený za pomoci testovacích metód, ktoré poukázali na veľmi dlhý haplotypový blok v okolí tohto génu (Bersaglieri et al. 2004), zníženú diverzitu blízkych mikrosatelitov (Coelho et al. 2005) a vysokú populačnú variabilitu (Hofer et al. 2012). Všetky tieto parametre silného prirodzeného výberu asociujú s SNP (rs4988235, C>T) alely -13910*T v géne *LCT* (Troelsen et al. 2003; Peter et al. 2012; Gerbault et al. 2009).

3.3 Neolitická revolúcia a eneolitická produkcia sekundárnych produktov

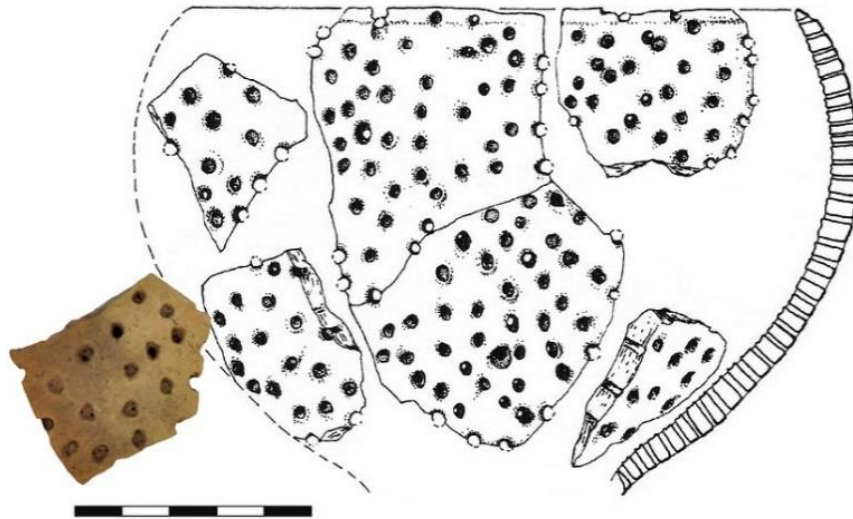
Po ústupe poslednej doby ľadovej, ktorá trvala pred 80–12 tisíc rokmi (Clark et al. 2009), nastalo radikálne oteplenie Zeme a počas holocénu sa klimatické pomery tiež stabilizovali. Vtedajšia lovecko-zberačská kultúra paleolitu sa začala rozdeľovať a odlišovať. Zakrátko na to nastal jeden z kľúčových míľnikov histórie človeka – vznik poľnohospodárstva, udalosť, ktorá vošla do dejín ako neolitická revolúcia. Prechod na nový spôsob života možno definovať ako zmenu od získavania potravy lovom a zberom k vlastnej produkcii potravín, ich skladovaniu, spolu s domestikáciou divokej zveri a rastlín. Rozvoj poľnohospodárstva nastal pred 12–10 tisíc rokmi. Prvé zaznamenané dôkazy o neolitickej revolúcii pochádzajú z kultúry natufian, osídľujúcej pred 10,5 tisíc rokmi Levantu, východnú časť dnešného Blízkeho východu. Podľa doterajších poznatkov sa jedná o úplne prvú populáciu žijúcu usadlo (Bar-Yosef 1998).

Dobytok, ovce či kozy patria medzi prvé domestikované zvieratá vtedajšej Levanty a Mezopotámie, tvoriace tzv. územie úrodného polmesiaca, ktoré je považované za kolísku modernej civilizácie. Úplne prvým domestikovaným zvieratkom bola ovca (*Ovis orientalis aries*), pred 11–9 tisíc rokmi (Dagnelie et al. 1990). Byvol arni (*Bubalus bubalis*) a jak boli zas o poznanie neskôr domestikované v Číne, Indii a Tibete (Silanikove et al. 2015).

Staršie štúdie sa zaoberali myšlienkou, že mliečna produkcia vznikla až ako „mladšia“ forma poľnohospodárstva v období eneolitu (neskoršej doby kamennej, pred 5–2 tisíc rokmi) (Sherratt 1983). Ľudia sa naučili využívať domestikovanú zver na viac než len mäso a kožu. Dlhodobá starostlivosť im priniesla ďalší úžitok v podobe mlieka, vajec či pracovnej sily. Nálezy organických rezíduí mliečného proteínu na keramike

ale ukázali, že mliečna produkcia musela existovať už pred 9 tisíc rokmi v Anatólii a pred 7 tisíc rokmi v južnej Líbyi (Evershed et al. 2008; Salque et al. 2013).

Posun k využívaniu sekundárnych produktov znamenal pre človeka trvalejšiu istotu potravinových zdrojov. Prvé nálezy potvrdzujúce mliečnu produkciu boli objavené v strednej Európe. Išlo o niekoľko kusov perforovaných misiek, cedidiel (viď Obr. č. 5), ktoré sa používali na kvasenie mlieka, čím znížili obsah laktózy v čerstvom mlieku na tolerovateľné množstvo, a výrobu mliečnych produktov ako sú syry či tvaroh (Bogucki 1979). Na základe nedávnej analýzy lipidových rezíduí, stôp mliečného proteínu, z prehistorickej keramiky sa predpokladá, že mliečna produkcia bola praktizovaná už v skorších fázach poľnohospodárstva v juhozápadnej Ázii, niekedy začiatkom 7. tisícročia pred Kristom (Evershed et al. 2008; Salque 2013).



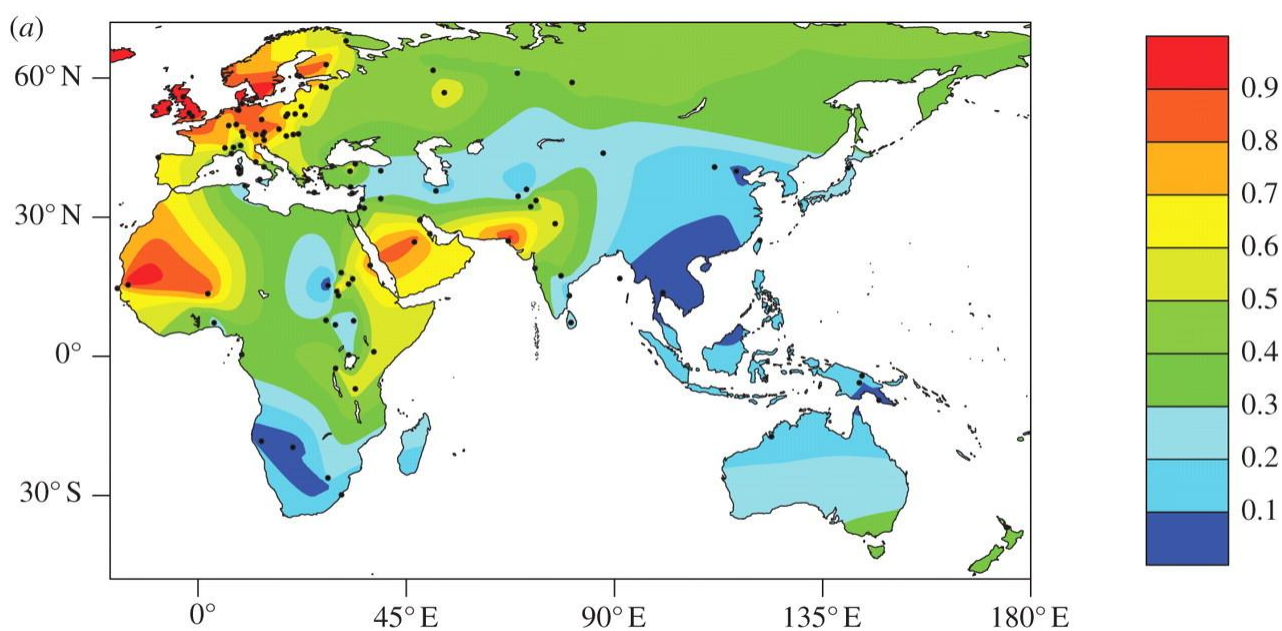
Obr. č. 5 – Kresba rekonštrukcie keramického cedidla slúžiaceho na výrobu syrov a tvarohu, vytvorená podľa črepiny z obdobia eneolitu (prevzaté od Salque et al. 2013).

Proces výroby syrov bol pravdepodobne objavený náhodou, počas skladovania mlieka v nádobách vyrábaných zo žalúdkov prežúvavcov, ktoré vďaka reziduálnemu renínu (enzýmu, ktorý produkuje kôra obličiek) v žalúdku spôsobili, že sa mlieko premenilo na syry a srvátku (Marciniak 2011). Mliečna produkcia sa začala rozvíjať v rôznych oblastiach odlišne. Príčinu nájdeme vo vonkajších i kultúrnych podmienkach, ktoré prvých farmárov rozdeľovali (Marciniak 2011; Evershed et al. 2008; Salque et al. 2013).

3.4 Geografická distribúcia znaku

LP nemá rovnomernú celosvetovú distribúciu (viď Obr. č. 6), vyskytuje sa takmer výlučne v populáciách (Ingram & Swallow 2009; Itan et al. 2009), ktoré prekonalí vo svojej histórii etapu mliečnej produkcie (Holden & Mace 1997; Simoons 1970). Je však možné, že dôvody nerovnomerného rozloženia znaku sú rôzne. LP zastúpená u pastierskych národov mohla vzniknúť aj ako prevencia pred dehydratáciou, ktorá hrozila nomádom v aridných oblastiach (Prentice 2014).

Najvyššia početnosť znaku je v Európe. Pri pozorovaní LP v smere stúpajúcej zemepisnej šírky, od juhu na sever, vnímame simultánne zvyšujúce sa zastúpenie znaku v jednotlivých krajinách. Zatiaľ čo štáty Stredomoria sú LP minoritne, v severnej Európe je problém naraziť na človeka, ktorý nedisponuje schopnosťou tráviť laktózu. V strednej Európe je situácia rôznorodá, za čo môžu aj obrovské migračné vlny počas nájzdov Hunov a Avarov z Ázie, ktoré boli spúšťačom sťahovania národov naprieč Európou a miesenia rôznych genotypov. V českej i slovenskej populácii je LP väčšinový znak (Gerbault et al. 2011).



Obr. č. 6 – Geografická distribúcia LP krajín „starého sveta“ (prevzaté a upravené z Gerbault et al. 2011).

Skúmaním frekvencie alel boli získané nasledujúce poznatky (Ingram et al. 2007; Bersaglieri et al. 2004):

- 6–36% - južná a východná Európa
- 56–67% - stredná a západná Európa
- 73–95% - Britské ostrovy a Škandinávia

Výskum distribúcie samotného znaku LP vykazoval porovnateľné hodnoty (Ingram et al. 2009):

- 15–54% - južná a východná Európa
- 62–86% - stredná a západná Európa
- 89–96% - Britské ostrovy a Škandinávia

Potvrdila sa tak úloha alely v predpovedaní vzniku LP v Európe. Avšak pri testovaní populácii Afriky (Mulcare et al. 2004) a Blízkeho východu (Enattah et al. 2008) sa tento genotypovo-fenotypový vzorec nezachoval vždy. Frekvencia LP je v priemere vyššia než frekvencia alel. Okrem toho, že sa LP správajú ako dominantné, ďalším z dôvodov môže byť adaptácia sa na pitie čerstvého mlieka v skupinách, ktoré znak nemajú determinovaný geneticky. Takýto prípad bol pozorovaný u Somálcov v Etiópii, kde je konzumácia čerstvého mlieka bežná a nespôsobuje žiadne zažívacie ťažkosti. Avšak skúmanie ich genotypu odhalilo, že nie všetci jedinci sú nositeľmi alely, ktorá je asociovaná so schopnosťou trávenie laktózy. Somálci pili čerstvé mlieko od počiatku mliečnej produkcie na ich území, najprv pravdepodobne s menšími zdravotnými problémami, ale neskôr si naň privykli natoľko, že sa fenotypovo začali javiť ako laktázovo perzistentní. Dôvodom môže byť adaptácia črevných baktérií na častú konzumáciu laktózy. Rozdielna frekvencia LP a alel, že ide o dominantne prenášaný znak, takže sa prejaví vo fenotype nielen dominantných homozygotov, ale aj heterozygotov len s jednou mutáciou. Tým sa zvyšuje frekvencia znaku a znižuje frekvencia alel (Ingram et al. 2009; Brown-Esters et al. 2012).

Na distribúcii požívanie mlieka, mliečnej produkcii a s ňou spojenej LP naprieč regiónmi a kultúrami, sa podľa všetkého podieľajú dva hlavné mechanizmy. Prvý z nich je genetická zmena, ktorá vyústila v schopnosť trávenia mlieka u človeka aj po skončení dojčenského obdobia. Druhým je rozvoj a produkcia mliečnych výrobkov, ktorá dovoľovala dlhšie uchovávanie a skladovanie produktov u LI osôb, ktoré neskôr umožnilo požívanie aj čerstvého mlieka bez zdravotných komplikácií (Silanikove et al. 2015).

Hlavným dôvodom tak širokosiahlej diverzity je, že mlieko a mliečne výrobky preukázali svoju nezastupiteľnú úlohu vo výžive človeka, ktorá sa v rôznych kultúrach vyvíjala počas posledných 10 tisíc rokov evolúcie človeka (Silanikove et al. 2015).

3.5 Evolučné mechanizmy vzniku a šírenia laktázovej perzistencie

Laktázová „non-perzistencia“ je pôvodným stavom, ktorý mali naši predkovia bez výnimky pred neolitickou revolúciou (Malmström et al. 2010). Dodnes sa vyskytuje vo väčšine sveta i v celej ríši ostatných cicavcov (Swallow 2003). Genetické štúdie tvrdia, že najstaršie mutácie súvisiace s LP dosiahli výrazných hodnôt v populácii len počas posledných 10 tisíc rokov, čo súhlasí s počiatkom neolitickej revolúcie a mliečnej produkcie (Leonardi et al. 2012). Preto je LP často uvádzaná ako príklad nedávnej evolúcie človeka (Gerbault et al. 2011; Malmström et al. 2010; Leonardi et al. 2012).

Po „*out of Africa*“ sa človek ocitol v dosiaľ nepoznanom prostredí. Mal menej slnečného svitu, a preto musel získavať pre ľudské telo esenciálny vitamín D z iných zdrojov. Po naučení sa domestikácie a požívaní sekundárnych produktov, hlavne mlieka, sa časom zmenil aj ľudský metabolizmus. Ľudia, ktorí boli schopní bez zdravotných komplikácií prijímať mlieko si tak vybudovali evolučnú výhodu, ktorá sa prejavila i v súperení o partnera. Boli úspešnejší u opačného pohlavia a zvýšili si svoj reprodukčný potenciál. Rozvoj LP bol od počiatku svojho vzniku pod silnou pozitívnou selekciou. Vďaka nej sa znak zachoval a veľmi rýchlo prenášal do nasledujúcich generácií. (Bersaglieri et al. 2004).

V severnej Európe rozšírenie alely pre LP najskôr súvisí s pozitívnou selekciou na báze potreby vitamínu D v strave. Vitamín D zabezpečuje správnu absorpciu kalcia v tele a podieľa sa na budovaní kostí a zubov (Malmström et al. 2010). V afrických populáciách, ktoré sa nemusia vysporiadať s problémom nedostatku vitamínu D, sa rozšírenie alely spája so spôsobom získavania potravy a životnou stratégiou. LP sa vyskytuje u skupín, ktoré sa niekedy v minulosti venovali či doteraz venujú pastierstvu (Ranciaro et al. 2014).

4 Hypotézy o vzniku laktázovej perzistencie a depigmentácie

V tejto kapitole sa venujem hypotézam, ktoré jednak predpovedajú príčiny vzniku LP a depigmentácie zvlášť, ako aj teóriám o závislosti medzi znakmi navzájom. Každú hypotézu podnietili iné evolučné, genetické či kultúrne mechanizmy. Všetky sa však zhodujú v tom, že LP i depigmentácia pokožky vznikali v rôznych geografických oblastiach nezávisle v rámci znaku, dokonca pravdepodobne v odlišných časových úsekoch a za pôsobenia iných faktorov. Žiadna z teórií nie je teda preukázateľná dokonale, bez výskumov, ktoré by ju v nejakých ohľadoch vyvracali.

4.1 Kalciová asimilačná hypotéza (*cal*)

Jedna z najfrekvencovanejších hypotéz, ktoré sa snažia objasniť, aké selekčné tlaky stáli na počiatku vzniku LP, tvrdí, že konzumáciou čerstvého mlieka boli za čias prvých farmárov vyvážené nízke hladiny vitamínu D a kalcia v organizme. Flatz a Rotthauwe ju formulovali už v roku 1973 ako kalciovú asimilačnú hypotézu (ďalej ako *cal*) a približujú nám ňou, prečo má LP vysokú frekvenciu vo vyšších zemepisných šírkach.

Cal sa zameriava na kľúčové zložky mlieka, vitamín D a kalcium (Caspermeyer 2014). Nevyhnutnosť vitamínu pre absorpciu a distribúciu kalcia vo vnútorných orgánoch sme si v tejto práci už viackrát zmienili. Za primárny zdroj vitamínu D sa považuje UVB žiarenie. Vo vysokých zemepisných šírkach, kde sú hladiny UVR príliš nízke na adekvátnu biochemickú reakciu vzniku vitamínu D (Jablonski & Chaplin 2010), boli prví severoeurópski poľnohospodári vystavení kalciovému deficitu, čím boli ohrození rizikom krivice (Sverrisdóttir et al. 2014). Po prechode k mliečnej produkcii sa im naskytla príležitosť využitia potravinových

zdrojov bohatých na vitamín D a kalcium, ku ktorým radíme ryby i morské cicavce, vajcia, pečeň, a predovšetkým mlieko. Jeho konzumáciou si ľudia časom vytvorili výhodu LP, ktorá sa prírodným výberom v severoeurópskych populáciách rýchlo rozšírila a prenášala generačne (Sverrisdóttir et al. 2014). Mliečna produkcia priniesla aj ekonomické výhody, keďže odoláva sezónnym výkyvom zrážok či teplôt, ktoré vplývajú na výslednú úrodu farmárov (Gerbault et al. 2011). Domestikácia znamenala síce jednoduchší prístup k potravinám, ale strava prestala byť pestrá, a tak s ohľadom na vyšší pomer makroživín vs. mikroživín bola ochudobnená o vitamíny. Šírenie LP teda ľuďom nahradilo túto pestrú a na mikroživiny (minerály a vitamíny) bohatú stravu.

V Európe je LP silno asociovaná s mutáciami $-13,910^*T$ a -22018^*A . Vyššie frekvencie varianty $-13,910^*T$ v severozápadnej Európe môžu byť výsledkom silnej pozitívnej selekcie, u -22018^*A pravdepodobne došlo k zvezeniu sa alely (Gerbault et al. 2011; Ranciaro et al. 2014).

Cal nie je však uplatniteľná globálne. Pre ľudí s tmavou pokožkou nie je životne dôležité byť LP, aj napriek tomu sa tento znak často vyskytuje na Pyrenejskom ostrove, kde problém s nedostatočným množstvom UVR neexistuje či u rôznych kočovných kmeňov v Afrike a na Blízkom východe (Jablonski & Chaplin 2010). Takíto ľudia majú pomerne pigmentovanú pokožku, a zároveň schopnosť trávenia laktózy. Je preto nepravdepodobné, že by tam LP vznikla pod rizikom kalciového deficitu. Musí byť špecifikované, že táto hypotéza je príkladom silného prírodného výberu v iba genóme severných Európanov (Caspermeyer 2014).

Teóriu je podľa súčasných poznatkov možné aplikovať len na Európu, kde vznik LP úzko súvisí s iným evolučným míľnikom, ktorý sa odohral o niekoľko tisícročí skôr – s depigmentáciou pokožky u AMČ (Caspermeyer 2014). Skutočne je v európskej populácii znak LP zastúpený majoritne (Flatz & Rotthauwe, 1973). Interakcia LP, ktorá má na rovníku najmenší výskyt, znak stúpa priamo úmerne s rastúcou zemepisnou šírkou a najčastejšie sa vyskytuje v Škandinávii, Írsku či Škótsku a depigmentácie, v rovníkovej Afrike je pokožka najtmavšia, znak opäť stúpa s rastúcou zemepisnou šírkou a najsilnejšia depigmentácia je badateľná v severnej Európe, je tu neodškriepiteľná. Oba znaky majú horizontálny prenos naprieč populáciami.

4.2 Hypotéza génovo-kultúrnej koevolúcie (*gcc*)

Model génovo-kultúrnej koevolúcie (*gcc*) sa snaží vysvetliť, že konzumáciou čerstvého mlieka s vysokou nutričnou hodnotou sa jedincovi dostáva výhody, ktorá sa prejavila hlavne v populáciách, ktoré sa niekedy vo svojej histórii venovali pastierstvu (Simoons 1970; Aoki 1986).

Poľnohospodárstvo a neskoršia mliečna produkcia začali tesne pred rozšírením sa alely pre LP. Pastiersky spôsob života nie je znak, ktorý by sa šírila horizontálne, odlišuje sa medzi lokálnymi skupinami navzájom. V Afrike je pozorovaný rovnaký geografický výskyt LP a pastierskych národov. Exitujú ale aj výnimky, napríklad africká skupina Dinka, ktorá na pitie čerstvého mlieka nie je adaptovaná. Zrejme ide len

o otázku času, pretože Dinkovia prešli na pastiersky spôsob života relatívne nedávno, a tak sa u nich ešte alela pre LP nestihla rozšíriť (Holden & Mace 2003). Iné výskumy našli príčinu nerovnomernej distribúcie pastierstva v rozšírení chorôb u zveri, ktoré znemožnili jej chov (Bloom & Sherman 2005).

Gcc je založená na spolunažívaní ľudí so zvieratami za poskytnutia obojstranných výhod. Človek poskytoval zveri stály zdroj jedla a úkryt pred predátormi, za čo mu boli poskytnuté živočíšne produkty, mäso, koža či mlieko. V priebehu evolúcie sa menil nielen človek. Niektoré druhy dobytky zvýšili selekciou lipidový i proteínový obsah svojho mlieka, a tak bol výťažok z jeho konzumácie väčší (Beja-Perreia et al. 2006; Priehodová 2009). Týmto spôsobom sa pravdepodobne rozšíril znak LP medzi populáciami na Blízkom východe a v Afrike.

4.3 Vznik laktázovej perzistencie ako prevencia pred dehydratáciou

Tretia, nepríliš prebádaná teória, tvrdí, že LP bola preferovaná vo vysoko aridných prostrediach, kde ľudia využívali mlieko ako náhradu za vodu, aby sa vyvarovali dehydratácii. To by vysvetľovalo, prečo tento znak pretrval u kočovných kmeňoch (Prentice 2014). Nie je vylúčené, že chov zveri pre mliečnu produkciu vznikol práve kvôli potrebe neznečistenej tekutiny v polopúšťach (Cook & al-Torki 1975).

Mlieko sa tiež stalo dobrým stálym zdrojom nekontaminovanej tekutiny (Cook & al-Torki 1975), hoci tento fakt nie je pre Európu s množstvom zrážok a riečnych systémov podstatný. Nutričná výhoda mlieka spočíva v jeho výdatnom zastúpení proteínov a kalórií (Holden & Mace 1997). Spočiatku ale nomádi na jeho konzumáciu neboli adaptovaní, preto ho začali užívať len v menších dávkach, ktoré im nespôsobili zažívacie problémy. Časom sa pitiu čerstvého mlieka perfektne prispôbili. V ich populácii sa rozšírila výhodná LP (Holden & Mace 2003).

Teória vzniku LP ako adaptácia na pastiersky spôsob života je v súčasnosti začlenená pod *gcc* model. Na druhej strane, štúdie *gcc* nevysvetľujú súvis pozorovaný medzi LP frekvenciou a zemepisnou šírkou v Európe. V európskej populácii zatiaľ prichádza do úvahy len model *cal*.

4.4 Hypotéza vitamínu D

Vitamín D ako významný mikronutrient ovplyvňuje všetky systémy a metabolizmy v tele a je dôležitý pre vývoj a chod ľudského organizmu. Vznik hypotézy vitamínu D podnietilo sledovanie pozitívnych účinkov vitamínu na ľudské zdravie. Hypotéza pojednáva o tom, že depigmentáciu kože u *Homo sapiens* možno chápať ako optimalizáciu kvôli produkcii vitamínu D. Deficit vitamínu D obvykle vedie ku krivici u malých detí a osteomaláciám u dospelých., čo mohlo vytvoriť silný selekčný tlak znižujúci reprodukčný potenciál. U zvieracích modeloch preukázaný priamy negatívny vplyv na fertilitu sa aplikoval aj na človeka. Takisto sú

Ľudia s deficitom náchylnejší na bakteriálne a vírusové ochorenia, kvôli osteomaláciám vznikajú kostné fraktúry aj po ľahších pádoch či úderoch. Zvýšené je aj riziko nádorového bujnenia, hypertenzie a kardiovaskulárnych ochorení, diabetu, autoimunitných porúch (Holick 2008).

V severnejších oblastiach sa vyskytuje svetlejšia farba pokožky, ktorá sa vyvinula kvôli nízkym hladinám UVB žiarenia. Človek tam prijíma vitamín D z iných zdrojov, v snahe vyhnúť sa veľkému množstvu zdravotných ťažkostí, reprodukčným problémom či predčasnnej mortalite (Yuen & Jablonski 2010).

Skúmanie pozostatkov predkov AMČ so sebou prinieslo rozporuplné výsledky. Podľa prvej skupiny vedcov, *Homo sapiens neanderthalensis* často trpel krivicou (Ivanhoe 1970). Iné výskumy túto teóriu vyvracajú, neandertálci boli vraj relatívne zdraví (Kricun et al. 2000). Teória, že vymreli kvôli nedostatku vitamínu D sa teda nepotvrdila. Pravdou však ostáva, že sa v ich jedálničku nenachádzalo dostatočné množstvo rýb. Konzumovali prevažne iné mäso, ktoré má v porovnaní s rybami zanedbateľné množstvá vitamínu D. Maľby v jaskyniach zasvätené rybám a pozostatky kostí rôznych druhov rýb nám napovedajú, že strava AMČ bola diametrálne rozdielna. Nájdené rybacie siete, háčiky a kanoe skonštruované AMČ bádateľov vo svojich domnienkach len uistili (Lu et al. 2007).

Tmavá pokožka potrebuje približne šesťkrát viac UVB žiarenia na syntézu vhodného množstva vitamínu D ako svetlá (Jablonski & Chaplin 2010). Svetlá pokožka je potrebná mimo prostredie trópov s nízkym slnečným osvitom, aby umožnila biosyntézu vitamínu D v koži. Prírodným výberom sú teda v prostredí s nižším slnečným osvitom uprednostňovaní jedinci so svetlejšou pokožkou. V trópoch v oblasti rovníka slúži tmavá pokožka ako ochrana pred produkciou toxických dávok vitamínu D (Loomis 1967).

4.5 Hypotéza sexuálneho výberu a sexuálneho dimorfizmu

Hypotéza sexuálnej selekcie je založená na mužskej preferencii žien s čo najsvetlejšou farbou pokožky naprieč rôznymi kultúrami a národmi (van den Berghe & Frost 1986). V experimentoch Aoki (2002) a Ihara & Aoki (1999) bol pozorovaný efekt sexuálneho výberu, ktorý bol o to silnejší, čím boli nižšie hladiny UVR. Sexuálny výber s preferenciou svetlej pokožky by mal byť konštantný a univerzálny (Aoki 2002).

V oblastiach, kde je UVR menej, sa do popredia dostáva sexuálny výber, ktorý spôsobuje zosvetlenie pokožky, a nahrádza výber prírodný preferujúci tmavú pokožku u oboch pohlaví. Slúži ako ochrana pred príliš hlbokým prienikom UVR do organizmu, čím sa vyvaruje jeho poškodzujúcim efektom, hlavne vzniku rakoviny kože (Jablonski & Chaplin 2000).

Svetlá pokožka žien je oddávna spájaná s mladosťou – tzv. fenomén infantilného mimikry (Aoki 2002; Ihara & Aoki 1999; Frost 1988; van den Berghe & Frost 1986) – a dobrou plodnosťou, preto je pre opačné pohlavie taká atraktívna. Farba pokožky u žien sa mení aj hormonálnymi výkyvmi (Garn et al. 1956). Počas puberty, tehotenstva a dojčenia detí je potrebné zvýšiť príjem kalcia a vitamínu D (Jablonski & Chaplin 2000).

Zvýšenú pigmentáciu zapríčiňuje v menšej miere užívanie antikoncepcie (Gillbro & Olsson 2011). Ženy majú obecnne menej melanínu a menšie hladiny prívodu krvi do vrchných vrstiev kože.

Van den Berghe a Frost (1986) skutočne pozorovali preferenciu na svetlú pokožku žien. Ich výsledky však mohli byť ovplyvnené výberom probandov, ktorý tvorili dáta zozbierané len z populácie mužov západného sveta. Je preto riskantné toto tvrdenie prenášať bez hodnoverných dôkazov do globálneho meradla. Ženské preferencie na farbu pokožky partnera sa menia počas menštruačného cyklu. Tmavší muži sú pre ženy atraktívnejší vo fáze estrogén-dominantnej, v progesterón-dominantnej fáze uprednostňujú svetlejších partnerov, takže ich preferencie nie sú stabilné (Frost 1994).

Experimenty tiež poukázali na sexuálny dimorfizmus pozorovaný v znaku ľudskej pigmentácie (Frost 1988, van den Berghe & Frost 1986) medzi ženami, ktoré sú svetlejšie než muži v rovnakej populácii. Týka sa to valnej väčšiny pozorovaných populácií (Jablonski & Chaplin 2000). Avšak testované boli aj populácie, v ktorých mali muži svetlejšiu pokožku než ženy. Šesť takýchto vzoriek pochádzalo z Európy, šesť zo sub-Saharskej Afriky, štyri z Austrálie a Indie a jednu vzorku tvorili peruánski mestici (Madrigal & Kelly 2007). Išlo samozrejme o raritu. Predikcia, že miera sexuálneho dimorfizmu v znaku depigmentácie by mala pozitívne korelovať s rastúcou zemepisnou šírkou, sa testovala na vzorke dospelých jedincov.

Podľa tejto hypotézy, by mal byť v oblastiach s nízkymi hladinami UVR prítomný výraznejší sexuálny dimorfizmus v znaku, pretože sexuálna selekcia pre svetlú pokožku žien nie je kontraindikovaná prírodným výberom uprednostňujúcim tmavú pokožku. Výskum nepotvrdil pozitívnu koreláciu distribúcie ľudského sexuálneho dimorfizmu so vzdialenosťou od rovníka (Madrigal & Kelly, 2007).

5 Záver

V súčasnej dobe je veľká pozornosť vo vede venovaná dokladaniu i popieraniam najrôznejších hypotéz o vzniku svetlej pokožky u moderného človeka. Všetky sa zhodujú na tom, že pigmentácia koreluje so vzdialenosťou od rovníka. Takisto sa vedecké tímy snažia vysvetliť, prečo sa u človeka po neolitickej revolúcii objavil znak laktázovej perzistencie. Jedno je však jasné, oba znaky sa stali veľmi výhodnými v určitých populáciách a oblastiach. Pôsobením prírodného i sexuálneho výberu sa rýchlo uchytili a rozšírili ďalej.

Skúmanie kalciovej asimilačnej hypotézy na európskom kontinente, tak ako hypotézy génovo-kultúrnej koevolúcie v Afrike má obrovský potenciál do budúcnosti. Genetické mapovanie spolu s archeologickými nálezmi a poznaním pôsobiacich evolučných síl dotvára obraz o minulom živote našich predkov. Vysvetľuje, prečo bolo výhodné požívať mlieko a naučiť sa štiepiť mliečny cukor u Európanov so svetlou pokožkou na strane jednej, a u afrických kmeňov, ktorí žili kočovne bez stálych zdrojov pitnej vody na strane druhej. Vždy sa treba zamerať na zdravotné aspekty znakov. Depigmentácia nemohla vzniknúť v Afrike, kde prienik vysokých hladín UVR do kože spôsobí celú škálu patológií, od spálenia kože po vznik melanómov. Tmavá pokožka tam zastáva ochrannú funkciu. Vo vyšších zemepisných šírkach, napríklad v severnej Európe, sú hodnoty žiarenia znížené a v koži sa netvorí dostatok vitamínu D. Deficit kalcia je príčinou poškodení skeletu či autoimunitných ochorení. Je nutné ho teda do tela dostať inou cestou než prostredníctvom jeho produkcie v koži. Najlepším potravinovým zdrojom vitamínu D sú ryby, vajíčka a hlavne mlieko s mnohými priaznivými faktormi na zdravie človeka.

Táto práca sa venuje všetkým známym aspektom oboch znakov a kladie dôraz na najfrekvencovanejšie vyslovené hypotézy. Všetky sú podporené vedeckými štúdiami z oblasti populačnej genetiky, antropológie, archeológie, ale aj paleovied či biochémie. V práci som okrem odborných zahraničných článkov využila aj poznatky uvedené v bakalárskej práci *Laktázová persistence – evoluční hlediska* študentky katedry antropológie a genetiky človeka Karlovej univerzity Edity Priehodovej. Zaujala ma hlavne kapitola o výskyte LP v dnešnom svete, v ktorej sa venovala distribúcii znaku u jednotlivých afrických národov a európskych populácií a zmienila tiež situáciu u pôvodných či súčasných obyvateľov Ameriky.

Ďalšie štúdium evolúcie sfarbenia ľudskej kože aj príčiny vzniku laktázovej perzistencie je dôležité i pre všeobecné porozumenie, prečo sa ľudia už na prvý pohľad odlišujú a aké procesy či hybné sily za týmito zmenami naprieč časom a priestorom stáli.

6 Zoznam použitej literatúry

- Alaluf S, Atkins D, Barrett K, Blount M, Carter N, and Heath A. 2002. Ethnic variation in melanin content and composition in photoexposed and photoprotected human skin. *Pigment Cell Research* 15(2):112-118.
- Aoki K. 1986. Coevolution of adult lactose absorption and milk use – time properties. *Journal of the Anthropological Society of Nippon* 94(2):231-231.
- Aoki K. 2002. Sexual selection as a cause of human skin colour variation: Darwin's hypothesis revisited. *Annals of Human Biology* 29(6):589-608.
- Arribas JCD, Herrero AG, Martin-Lomas M, Canada FJ, He SM, and Withers SG. 2000. Differential mechanism-based labeling and unequivocal activity assignment of the two active sites of intestinal lactase/phlorizin hydrolase. *European Journal of Biochemistry* 267(24):6996-7005.
- Bar-Yosef O. 1998. The Natufian culture in the Levant, threshold to the origins of agriculture. *Evolutionary Anthropology* 6(5):159-177.
- Barsh GS. 2003. What controls variation in human skin color? *Plos Biology* 1(1):19-22.
- Bastiaens MT, ter Huurne JAC, Kielich C, Gruis NA, Westendorp RGJ, Vermeer BJ, Bavinck NJB, and Leiden Skin Canc Study T. 2001. Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *American Journal of Human Genetics* 68(4):884-894.
- Beja-Pereira A, Caramelli D, Lalueza-Fox C, Vernesi C, Ferrand N, Casoli A, Goyache F, Royo LJ, Conti S, Lari M, Martini A, Ouragh L, Magid A, Atash A, Zsolnai A, Boscato P, Triantaphylidis C, Ploumi K, Sineo L, Mallegni F, Taberlet P, Erhardt G, Sampietro L, Bertranpetit J, Barbujani G, Luikart G, Bertorelle G. 2006. The origin of European cattle: Evidence from modern and ancient DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(21):8113-8118.
- Beleza S, Santos AM, McEvoy B, Alves I, Martinho C, Cameron E, Shriver MD, Parra EJ, and Rocha J. 2013. The Timing of Pigmentation Lightening in Europeans. *Molecular Biology and Evolution* 30(1):24-35.
- 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. *American Journal of Human Genetics* 74(6):1111-1120.
- Bloom G, and Sherman PW. 2005. Dairying barriers affect the distribution of lactose malabsorption. *Evolution and Human Behavior* 26(4):301-312.
- Bogucki PI. 1979. Tactical and strategic settlements in the early Neolithic of lowland Poland. *Journal of Anthropological Research* 35(2):238-246.
- Bonilla C, Boxill LA, McDonald SA, Williams T, Sylvester N, Parra E, Dios S, Norton H, Shriver MD, and Kittles RA. 2005. The 8818G allele of the agouti signaling protein (ASIP) gene is ancestral and is associated with darker skin color in African Americans. *Human Genetics* 116(5):402-406.
- Box NF, Wyeth JR, Ogorman LE, Martin NG, and Sturm RA. 1997. Characterization of melanocyte stimulating hormone receptor variant alleles in twins with red hair. *Human Molecular Genetics* 6(11):1891-1897.
- Brace CL. 1963. Structural reduction in evolution. *American Naturalist* 97(892):39-+.
- Branda RF, and Eaton JW. 1978. Skin color and nutrient photolysis – evolutionary hypothesis. *Science* 201(4356):625-626.
- Brown-Esters O, Mc Namara P, and Savaiano D. 2012. Dietary and biological factors influencing lactose intolerance. *International Dairy Journal* 22(2):98-103.
- Brues AM. 1975. Rethinking human pigmentation. *American Journal of Physical Anthropology* 43(3):387-391.
- Brunet M, Guy F, Pilbeam D, Lieberman DE, Likius A, Mackaye HT, de Leon MSP, Zollikofer CPE, and Vignaud P. 2005. New material of the earliest hominid from the Upper Miocene of Chad. *Nature* 434(7034):752-755.
- Byard PJ, and Lees FC. 1981. Estimating the number of loci determining skin color in a hybrid population. *Annals of Human Biology* 8(1):49-58.
- Caspermeyer J. 2014. Got Milk? Exploring the Evolutionary Connection between Milk Drinking, Lactose Digestion, and Sunlight. *Molecular Biology and Evolution* 31(4):1056-1056.
- Chaplin G. 2004. Geographic distribution of environmental factors influencing human skin coloration. *American Journal of Physical Anthropology* 125(3):292-302.
- Chaplin G, and Jablonski NG. 1998. Hemispheric difference in human skin color. *American Journal of Physical Anthropology* 107(2):221-223.

- Chaplin G, and Jablonski NG. 2013. The Human Environment and the Vitamin D Compromise: Scotland as a Case Study in Human Biocultural Adaptation and Disease Susceptibility. *Human Biology* 85(4):529-552.
- Chaudhry KK, Mahmood S, and Mahmood A. 2008. Hormone induced expression of brush border lactase in suckling rat intestine. *Molecular and Cellular Biochemistry* 312(1-2):11-16.
- Clark PU, Dyke AS, Shakun JD, Carlson AE, Clark J, Wohlfarth B, Mitrovica JX, Hostetler SW, and McCabe AM. 2009. The Last Glacial Maximum. *Science* 325(5941):710-714.
- Coelho M, Luiselli D, Bertorelle G, Lopes AI, Seixas S, Destro-Bisol G, and Rocha J. 2005. Microsatellite variation and evolution of human lactase persistence. *Human Genetics* 117(4):329-339.
- Comas D, Calafell F, Mateu E, PerezLezaun A, and Bertranpetit J. 1996. Geographic variation in human mitochondrial DNA control region sequence: The population history of Turkey and its relationship to the European populations. *Molecular Biology and Evolution* 13(8):1067-1077.
- Cook GC, and Altorki MT. 1975. High intestinal lactase concentrations in adult Arabs in Saudi-Arabia. *British Medical Journal* 3(5976):135-136.
- Dagnelie PC, Vergote F, Vanstaveren WA, Vandenberg H, Dingjan PG, and Hautvast J. 1990. High prevalence of rickets in infants on macrobiotic diets. *American Journal of Clinical Nutrition* 51(2):202-208.
- Enattah NS, Jensen TGK, Nielsen M, Lewinski R, Kuokkanen M, Rasinpera H, El-Shanti H, Seo JK, Alifrangis M, Khalil IF, Natah, A, Ali A, Natah S, Comas D, Mehdi, SQ, Groop L, Vestergaard EM, Imtiaz F, Rashed MS, Meyer B, Troelsen J, Peltonen L. 2008. Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture. *American Journal of Human Genetics* 82(1):57-72.
- Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, and Jarvela I. 2002. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nature Genetics* 30(2):233-237.
- Evershed RP, Payne S, Sherratt AG, Copley MS, Coolidge J, Urem-Kotsu D, Kotsakis K, Ozdogan M, Ozdogan AE, Nieuwenhuys O, Akkermans PMMG, Bailey D, Andeescu RR, Campbell S, Farid, S, Hodder I, Yalman N, Ozbasaran M, Bicaeki E, Garfinkel Y, Levy, T, Burton MM. 2008. Earliest date for milk use in the Near East and southeastern Europe linked to cattle herding. *Nature* 455(7212):528-531.
- Flanagan N, Healy E, Ray A, Philips S, Todd C, Jackson IJ, Birch-Machin MA, and Rees JL. 2000. Pleiotropic effects of the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene on human pigmentation. *Human Molecular Genetics* 9(17):2531-2537.
- Flatz G, and Rothauw.Hw. 1973. Lactose nutrition and natural-selection. *Lancet* 2(7820):76-77.
- Foley RA, and Lahr MM. 2011. The evolution of the diversity of cultures. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 366(1567):1080-1089.
- Frost P. 1988. Human-skin color – a possible relationship between its sexual dimorphism and its social-perception. *Perspectives in Biology and Medicine* 32(1):38-58.
- Frost P. 1994. Preference for darker faces in photographs at different phases of the menstrual-cycle – preliminary assessment of evidence for a hormonal relationship. *Perceptual and Motor Skills* 79(1):507-514.
- Garn SM. 1956. Comparison of pinch-caliper and X-ray measurements of skin plus subcutaneous fat. *Science* 124(3213):178-179.
- Gerbault P. 2013. The Onset of Lactase Persistence in Europe. *Human Heredity* 76(3-4):154-161.
- Gerbault P, Liebert A, Itan Y, Powell A, Currat M, Burger J, Swallow DM, and Thomas MG. 2011. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 366(1566):863-877.
- Gerbault P, Moret C, Currat M, and Sanchez-Mazas A. 2009. Impact of Selection and Demography on the Diffusion of Lactase Persistence. *Plos One* 4(7).
- Gillbro JM, and Olsson MJ. 2011. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents - existing and new approaches. *International Journal of Cosmetic Science* 33(3):210-221.
- Graf J, Hodgson R, and van Daal A. 2005. Single nucleotide polymorphisms in the MATP gene are associated with normal human pigmentation variation. *Human Mutation* 25(3):278-284.
- Harding RM, Healy E, Ray AJ, Ellis NS, Flanagan N, Todd C, Dixon C, Sajantila A, Jackson IJ, Birch-Machin MA et al. . 2000. Evidence for variable selective pressures at MC1R. *American Journal of Human Genetics* 66(4):1351-1361.
- Hofer T, Foll M, and Excoffier L. 2012. Evolutionary forces shaping genomic islands of population differentiation in humans. *Bmc Genomics* 13:13.

- Holden C, and Mace R. 1997. Phylogenetic analysis of the evolution of lactose digestion in adults. *Human Biology* 69(5):605-628.
- Holden CJ, and Mace R. 2003. Spread of cattle led to the loss of matrilineal descent in Africa: a coevolutionary analysis. *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences* 270(1532):2425-2433.
- Holick MF. 2008. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: How much sunlight do we need? *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer* 624:1-15.
- Ibraimov AI. 2007. The evolution of body heat, conductivity, skin and brain size in human. *Journal of Human Evolution* 21(1):95-103.
- Ihara Y, and Aoki K. 1999. Sexual selection by male choice in monogamous and polygynous human. *Theoretical Population Biology* 55(1):77-93.
- Ingram CJE, Elamin MF, Mulcare CA, Weale ME, Tarekegn A, Raga TO, Bekele E, Elamin FM, Thomas MG, Bradman N, Swallow DM. 2007. A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? *Human Genetics* 120(6):779-788.
- Ingram CJE, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, and Swallow DM. 2009. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Human Genetics* 124(6):579-591.
- Ingram CJE, Raga TO, Tarekegn A, Browning SL, Elamin MF, Bekele E, Thomas MG, Weale ME, Bradman N, and Swallow DM. 2009. Multiple Rare Variants as a Cause of a Common Phenotype: Several Different Lactase Persistence Associated Alleles in a Single Ethnic Group. *Journal of Molecular Evolution* 69(6):579-588.
- Itan Y, Jones BL, Ingram CJE, Swallow DM, and Thomas MG. 2010. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *Bmc Evolutionary Biology* 10.
- Itan Y, Powell A, Beaumont MA, Burger J, and Thomas MG. 2009. The Origins of Lactase Persistence in Europe. *Plos Computational Biology* 5(8).
- Ivanhoe F. 1970. Was Virchow right about Neandertal. *Nature* 227(5258):577-&.
- Jablonski NG. 2004. The evolution of human skin and skin color. *Annual Review of Anthropology* 33:585-623.
- Jablonski NG, and Chaplin G. 2000. The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution* 39(1):57-106.
- Jablonski NG, and Chaplin G. 2010. Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107:8962-8968.
- Jablonski NG, and Chaplin G. 2012. Human skin pigmentation, migration and disease susceptibility. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 367(1590):785-792.
- John PR, Makova K, Li WH, Jenkins T, and Ramsay M. 2003. DNA polymorphism and selection at the melanocortin-1 receptor gene in normally pigmented southern African individuals. *Melanocortin System* 994:299-306.
- Jones BL, Oljira T, Liebert A, Zmarz P, Montalva N, Tarekeyn A, Ekong R, Thomas MG, Bekele E, Bradman N, Swallow DM. 2015. Diversity of lactase persistence in African milk drinkers. *Human Genetics* 134(8):917-925.
- Juzeniene A, Setlow R, Porojnicu A, Steindal AH, and Moan J. 2009. Development of different human skin colors: A review highlighting photobiological and photobiophysical aspects. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology* 96(2):93-100.
- Khan R, and Khan BSR. 2010. Diet, disease and pigment variation in humans. *Medical Hypotheses* 75(4):363-367.
- Kollias N, Sayre RM, Zeise L, and Chedekel MR. 1991. Photoprotection by melanin. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology* 9(2):135-160.
- Kricun M, Mann A, and Monge J. 2000. Radiography of the Krapina hominid collection. *Journal of Human Evolution* 38(3):A16-A16.
- Kuchay RAH, Anwar M, Thapa BR, Mahmood A, and Mahmood S. 2013. Correlation of G/A-22018 single-nucleotide polymorphism with lactase activity and its usefulness in improving the diagnosis of adult-type hypolactasia among North Indian children. *Genes and Nutrition* 8(1):145-151.
- Lamason RL, Mohideen M, Mest JR, Wong AC, Norton HL, Aros MC, Juryneec MJ, Mao XY, Humphreville VR, Humbert JE, Sinha S, Moore JL, Jagadeeswaran P, Zhao W, Ning G, Makalowska I, McKeigue PM, O'Donnell D, Kittles R, Parra EJ, Mangini NJ, Grunwald DJ, Shriver MD, Canfield VA, KC. 2005. SLC24A5, a putative cation exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science* 310(5755):1782-1786.
- Leonardi M, Gerbault P, Thomas MG, and Burger J. 2012. The evolution of lactase persistence in Europe. A synthesis of archaeological and genetic evidence. *International Dairy Journal* 22(2):88-97.
- Lewinsky RH, Jensen TGK, Moller J, Stensballe A, Olsen J, and Troelsen JT. 2005. T-13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro. *Human Molecular Genetics* 14(24):3945-3953.

- Loomis WF. 1967. Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. *Science* 157(3788):501-&.
- Lu Z, Chen TC, Zhang A, Persons KS, Kohn N, Berkowitz R, Martinello S, and Holick MF. 2007. An evaluation of the vitamin D-3 content in fish: Is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 103(3-5):642-644.
- Madrigal L, and Kelly W. 2007. Human skin-color sexual dimorphism: A test of the sexual selection hypothesis. *American Journal of Physical Anthropology* 132(3):470-482.
- Makova K, and Norton H. 2005. Worldwide polymorphism at the MC1R locus and normal pigmentation variation in humans. *Peptides* 26(10):1901-1908.
- Makova KD, Ramsay M, Jenkins T, and Li WH. 2001. Human DNA sequence variation in a 6.6-kb region containing the melanocortin 1 receptor promoter. *Genetics* 158(3):1253-1268.
- Malmstrom H, Linderholm A, Liden K, Stora J, Molnar P, Holmlund G, Jakobsson M, and Gotherstrom A. 2010. High frequency of lactose intolerance in a prehistoric hunter-gatherer population in northern Europe. *Bmc Evolutionary Biology* 10.
- Marciniak A. 2011. The Secondary Products Revolution: Empirical Evidence and its Current Zooarchaeological Critique. *Journal of World Prehistory* 24(2-3):117-130.
- Mašek, Jan. *Variabilita barvy pleti: příčiny a důsledky*. Praha, 2011. Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze. Vedoucí práce Doc. Mgr. Viktor Černý, Dr.
- McHenry HM, and Berger LR. 1998. Body proportions in *Australopithecus afarensis* and *A. africanus* and the origin of the genus *Homo*. *Journal of Human Evolution* 35(1):1-22.
- McHenry HM, and Coffing K. 2000. *Australopithecus* to *Homo*: Transformations in body and mind. *Annual Review of Anthropology* 29:125-146.
- Mulcare CA, Weale ME, Jones AL, Connell B, Zeitlyn D, Tarekegn A, Swallow DM, Bradman N, and Thomas MG. 2004. The T allele of a single-nucleotide polymorphism 13.9 kb upstream of the lactase gene (LCT) (C-13.9kbT) does not predict or cause the lactase-persistence phenotype in Africans. *American Journal of Human Genetics* 74(6):1102-1110.
- Murray, Robert K., David A. Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, Victor W. Rodwell a P. Anthony Weil. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 29th edition. San Francisco: The McGraw-Hill Companies, 2012. ISBN 978-0-07-176576-3.
- Myles S, Somel M, Tang K, Kelso J, and Stoneking M. 2007. Identifying genes underlying skin pigmentation differences among human populations. *Human Genetics* 120(5):613-621.
- Nordlund JJ, Cestari TF, Chan H, and Westerhof W. 2006. Confusions about colour: a classification of discolorations of the skin. *British Journal of Dermatology* 156:3-6.
- Norton HL, Kittles RA, Parra E, McKeigue P, Mao X, Cheng K, Canfield VA, Bradley DG, McEvoy B, and Shriver MD. 2007. Genetic evidence for the convergent evolution of light skin in Europeans and east Asians. *Molecular Biology and Evolution* 24(3):710-722.
- Peter BM, Huerta-Sanchez E, and Nielsen R. 2012. Distinguishing between Selective Sweeps from Standing Variation and from a De Novo Mutation. *Plos Genetics* 8(10).
- Prentice AM. 2014. Dairy products in global public health. *American Journal of Clinical Nutrition* 99(5):1212S-1216S.
- Priehodová, Edit. *Laktázová persistence – evoluční hlediska*. Praha, 2009. Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze. Vedoucí práce Doc. Mgr. Viktor Černý, Dr.
- Priehodova E, Abdelsawy A, Heyer E, and Cerny V. 2014. Lactase Persistence Variants in Arabia and in the African Arabs. *Human Biology* 86(1):7-18.
- Quevedo WC, and Holstein TJ. 1992. Molecular-genetics and the ontogeny of pigment patterns in mammals. *Pigment Cell Research* 5(5):328-334.
- Out of Africa (Vanity Fair). *Genographic.nationalgeographic.com* [online]. 2007 [cit. 2016-05-08]. Dostupné z: <<https://genographic.nationalgeographic.com/out-of-africa-vanity-fair/>>
- Rana BK, Hewett-Emmett D, Jin L, Chang BHJ, Sambuughin N, Lin M, Watkins S, Bamshad M, Jorde LB, Ramsay M, Jenkins T), Li WH. 1999. High polymorphism at the human melanocortin 1 receptor locus. *Genetics* 151(4):1547-1557.
- Ranciaro A, Campbell MC, Hirbo JB, Ko W-Y, Froment A, Anagnostou P, Kotze MJ, Ibrahim M, Nyambo T, Omar SA, Tishkoff SA. 2014. Genetic Origins of Lactase Persistence and the Spread of Pastoralism in Africa. *American Journal of Human Genetics* 94(4):496-510.

- Reed FA, and Tishkoff SA. 2006. African human diversity, origins and migrations. *Current Opinion in Genetics & Development* 16(6):597-605.
- Rejnmark L, Jorgensen ME, Pedersen MB, Hansen JC, Heickendorff L, Lauridsen AL, Mulvad G, Siggaard C, Skjoldborg H, Sorensen TB, Pedersen EB, Mosekilde L. 2004. Vitamin D insufficiency in Greenlanders on a westernized fare: Ethnic differences in calcitropic hormones between Greenlanders and Danes. *Calcified Tissue International* 74(3):255-263.
- Relethford JH. 1997. Hemispheric difference in human skin color. *American Journal of Physical Anthropology* 104(4):449-457.
- Relethford JH. 2002. Apportionment of global human genetic diversity based on craniometrics and skin color. *American Journal of Physical Anthropology* 118(4):393-398.
- Rogers AR, Iltis D, and Wooding S. 2004. Genetic variation at the MCIR locus and the time since loss of human body hair. *Current Anthropology* 45(1):105-108.
- Romero IG, Mallick CB, Liebert A, Crivellaro F, Chaubey G, Itan Y, Metspalu M, Eaaswarkhanth M, Pitchappan R, Villems R, Reich D, Singh L, Thangaraj K, Thomas MG, Swallow DM, Lahr MM, Kivisild T. 2012. Herders of Indian and European Cattle Share Their Predominant Allele for Lactase Persistence. *Molecular Biology and Evolution* 29(1):248-259.
- Ruff CB, Trinkaus E, Walker A, and Larsen CS. 1993. Postcranial robusticity in Homo .1. temporal trends and mechanical interpretation. *American Journal of Physical Anthropology* 91(1):21-53.
- Salque M, Bogucki PI, Pyzel J, Sobkowiak-Tabaka I, Grygiel R, Szmyt M, and Evershed RP. 2013. Earliest evidence for cheese making in the sixth millennium BC in northern Europe. *Nature* 493(7433):522-525.
- Schioth HB, Phillips SR, Rudzish R, Birch-Machin MA, Wikberg JES, and Rees JL. 1999. Loss of function mutations of the human melanocortin 1 receptor are common and are associated with red hair. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 260(2):488-491.
- Schneider S, and Excoffier L. 1999. Estimation of past demographic parameters from the distribution of pairwise differences when the mutation rates vary among sites: Application to human mitochondrial DNA. *Genetics* 152(3):1079-1089.
- Sherratt A. 1983. The secondary exploitation of animals in the old-world. *World Archaeology* 15(1):90-104.
- Shriver MD, Smith MW, Jin L, Marcini A, Akey JM, Deka R, and Ferrell RE. 1997. Ethnic-affiliation estimation by use of population-specific DNA markers. *American Journal of Human Genetics* 60(4):957-964.
- Silanikove N, Leitner G, and Merin U. 2015. The Interrelationships between Lactose Intolerance and the Modern Dairy Industry: Global Perspectives in Evolutional and Historical Backgrounds. *Nutrients* 7(9):7312-7331.
- Simoons FJ. 1970. Primary adult lactose intolerance and milking habit – a problem in biologic and cultural interrelations .2. a culture historical hypothesis. *American Journal of Digestive Diseases* 15(8):695-&.
- Smit NPM, Vink AA, Kolb RM, Steenwinkel M, van den Berg PTM, van Nieuwpoort F, Roza L, and Pavel S. 2001. Melanin offers protection against induction of cyclobutane pyrimidine dimers and 6-4 photoproducts by UVB in cultured human melanocytes. *Photochemistry and Photobiology* 74(3):424-430.
- Sturm RA, and Frudakis TN. 2004. Eye colour: portals into pigmentation genes and ancestry. *Trends in Genetics* 20(8):327-332.
- Sturm RA, Teasdale RD, and Box NF. 2001. Human pigmentation genes: identification, structure and consequences of polymorphic variation. *Gene* 277(1-2):49-62.
- Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB, Hall K, Hui SL, Lupton J, Mennella J, Miller NJ, Osganian SK, Sellmeyer DE, Wolf MA. 2010. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Lactose Intolerance and Health. *Annals of Internal Medicine* 152(12):792-+.
- Sverrisdottir OO, Timpson A, Toombs J, Lecoeur C, Froguel P, Miguel Carretero J, Arsuaga Ferreras JL, Gotherstrom A, and Thomas MG. 2014. Direct Estimates of Natural Selection in Iberia Indicate Calcium Absorption Was Not the Only Driver of Lactase Persistence in Europe. *Molecular Biology and Evolution* 31(4):975-983.
- Swallow DM. 2003. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annual Review of Genetics* 37:197-219.
- Szilagy A. 2015. Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases. *Nutrients* 7(8):6751-6779.
- Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, Powell K, Mortensen HM, Hirbo JB, Osman M, Ibrahim M, Omar SA, Lema G, Nyambo TB, Ghorji J, Bumpstead S, Pritchard JK, Wray GA, Deloukas P. 2007. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics* 39(1):31-40.

- Troelsen JT. 2005. Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression. *Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects* 1723(1-3):19-32.
- Troelsen JT, Olsen J, Moller J, and Sjostrom H. 2003. An upstream polymorphism associated with lactase persistence has increased enhancer activity. *Gastroenterology* 125(6):1686-1694.
- Vandenberghe PL, and Frost P. 1986. Skin color preference, sexual dimorphism and sexual selection – a case of gene culture coevolution. *Ethnic and Racial Studies* 9(1):87-113.
- Wakamatsu K, and Ito S. 2002. Advanced chemical methods in melanin determination. *Pigment Cell Research* 15(3):174-183.
- Wheeler PE. 1984. The evolution of bipedality and loss of functional body hair in hominids. *Journal of Human Evolution* 13(1):91-98.
- Yuen AWC, and Jablonski NG. 2010. Vitamin D: In the evolution of human skin colour. *Medical Hypotheses* 74(1):39-44.
- Zihlman AL, and Cohn BA. 1986. Responses of hominis skin to the savanna. *South African Journal of Science* 82(2):89-90.
- Zollikofer CPE, de Leon MSP, Lieberman DE, Guy F, Pilbeam D, Likius A, Mackaye HT, Vignaud P, and Brunet M. 2005. Virtual cranial reconstruction of *Sahelanthropus tchadensis*. *Nature* 434(7034):755-759.