



В поисках утраченных геномов:

ОТ НЕАНДЕРТАЛЬЦА — К ДЕНИСОВЦУ



Сванте ПААБО – профессор, директор департамента эволюционной генетики Института эволюционной антропологии общества Макса Планка (Лейпциг, Германия). Один из основателей палеогенетики. Награжден медалью Лейбница (1992), премией Кистлера (2009), Большой золотой медалью РАН им. М.В. Ломоносова (2014). Участник проекта ИАЭТ СО РАН «Мультидисциплинарные исследования в археологии и этнографии Северной и Центральной Азии», поддержанного Российским научным фондом

Ключевые слова: палеогенетика, древняя ДНК, ядерная ДНК, митохондриальная ДНК, геном, секвенирование генома, мутации, неандерталец, денисовец.
Key words: paleogenetics, ancient DNA, nuclear DNA, mitochondrial DNA, genome sequencing, mutation, Neanderthal, Denisovan

© С. Паабо, 2015

«В один прекрасный день мы сможем понять, что отличало новых людей от их архаичных современников, и почему среди всех приматов именно современные люди распространились по всем уголкам земного шара и трансформировали – как случайно, так и намеренно – окружающую среду в масштабе планеты. Я убежден в том, что частично ответы на этот вопрос, – возможно, самый главный в истории человечества, – спрятаны в древних геномах, которые мы секвенировали» (Pääbo, 2014)

Геном человека, заключенный в хромосомах наших клеток, состоит примерно из 3,2 млрд нуклеотидов. При формировании зародышевой клетки в ДНК происходят мутации, благодаря которым в геноме каждой новой особи появляются от 50 до 200 нуклеотидных замещений, а их накопление приводит к тому, что двойная последовательность ДНК в клетках разных человеческих индивидуумов сегодня отличается примерно на один нуклеотид из тысячи. Для сравнения: геномы человека и нашего ближайшего «родственника» – шимпанзе, различаются на один нуклеотид из каждой сотни.

Место каждого нуклеотида в геноме имеет свою историю, которую в принципе можно проследить в череде поколений. Ее можно представить в виде родословного дерева, на котором указаны общие предки для индивидуумов, имеющих одинаковые нуклеотиды в определенном участке геномной последовательности. Однако в действительности проследить реальную историю одного нуклеотида невозможно, и такое дерево обычно показывает усредненную картину того, как связаны большинство

нуклеотидных участков в сегменте или целом геноме.

Еще до недавнего времени мы могли определять нуклеотидную последовательность геномную последовательность лишь для современных людей, чью ДНК можно выделить в хорошем состоянии из свежих тканей, например, крови. Это было настоящим разочарованием для ученых-эволюционистов, так как позволяло исследовать прошлое лишь непрямым путем, разрабатывая модели накопления мутаций и на их основе оценивая, как могли бы выглядеть общие предки.

Поэтому в течение последних 30 лет исследователи, в том числе из нашей лаборатории, разрабатывают методы преодоления этой временной ловушки путем выделения и идентификации последовательностей ДНК из археологических и палеонтологических остатков. И хотя хорошо сохранившиеся ткани древних существ находят очень редко, а прямым предкам существующих сегодня организмов практически не обнаружено, этот подход дает нам возможность определять последовательности ДНК исчезнувших популяций и вымерших видов.



С. ПААБО

От митохондриальной ДНК – к ядерной

Особый интерес, безусловно, представляют ближайшие родственники всех современных людей – неандертальцы. Эта примитивная форма гоминин, появившаяся в Европе и западной части Азии примерно 300–400 тыс. лет назад, около 30–40 тыс. лет назад исчезла.

Споры о родстве между неандертальцами и людьми современного типа, о характере их взаимоотношений длились десятилетиями. Согласно одному из предположений, современные люди просто вытеснили неандертальцев, а вклад последних в генетическое разнообразие живущих ныне людей равняется нулю. Другие исследователи





В ПОИСКАХ УТРАЧЕННЫХ ГЕНОМОВ: КАК ЭТО БЫЛО*

...В прошлом люди иногда делали то, что мы теперь считаем неэтичными экспериментами, когда они растили новорожденных человекообразных обезьян вместе со своими собственными детьми. Но хотя обезьяны научились делать многие вещи, как люди, – строить простые предложения из двух слов, обращаться с бытовыми электроприборами, пользоваться велосипедами и курить сигареты – они так и не смогли обучиться по-настоящему сложным вещам и не вступали в общение в том же объеме, что и люди. В сущности, с познавательной точки зрения они не стали людьми.

Очевидно, чтобы полностью освоить человеческую культуру, необходим некий биологический субстрат. Мы не хотим сказать, что одних генов достаточно для освоения человеческой культуры: если ребенок человека будет расти без каких-либо контактов с другими людьми, то очень вероятно, что он никогда не разовьет большинства когнитивных особенностей, которые мы ассоциируем с людьми, включая осознание интересов других. Этот несчастный ребенок, скорее всего, также будет лишен наиболее сложной из культурных черт,

*По кн: S. Pääbo «Neanderthal Man. In Search of Lost Genomes» (2014)

считали, что неандертальцы были непосредственными предками европейцев, и их генетический вклад в геном современных народов Европы должен приближаться к 100%. Помимо этих крайних точек зрения существовало много других, на основании археологических и палеонтологических данных рассматривающих разную степень участия неандертальцев в формировании современных европейцев.

Случай проверить эти гипотезы впервые представился в середине 1990-х гг., когда нам выпала возможность провести анализ костей неандертальца, обнаруженных в долине р. Неандерталь (Германия) в 1856 г. К тому времени мы уже имели десятилетний опыт развития техники выделения и расшифровки небольших количеств ДНК из древних остатков пещерных медведей, мамонтов и других позднелеистоценовых животных (Pääbo, 2014).

Мы работали с так называемой митохондриальной ДНК (мтДНК), наследственным материалом, содержащимся не в хромосомах, а в митохондриях – клеточных органеллах, отвечающих за выработку энергии. В каждой клетке содержатся сотни и даже тысячи копий мтДНК, что делает ее выделение более легким, чем ДНК ядерного генома. Кроме того, митохондриальная ДНК, в отличие от ядерной, наследуется от матери к ее потомству без каких-либо рекомбинаций и изменений. Следовательно, филогенетическое дерево, построенное на ее основе, отражает не «усредненную» историю, но прямое наследование по материнской линии.

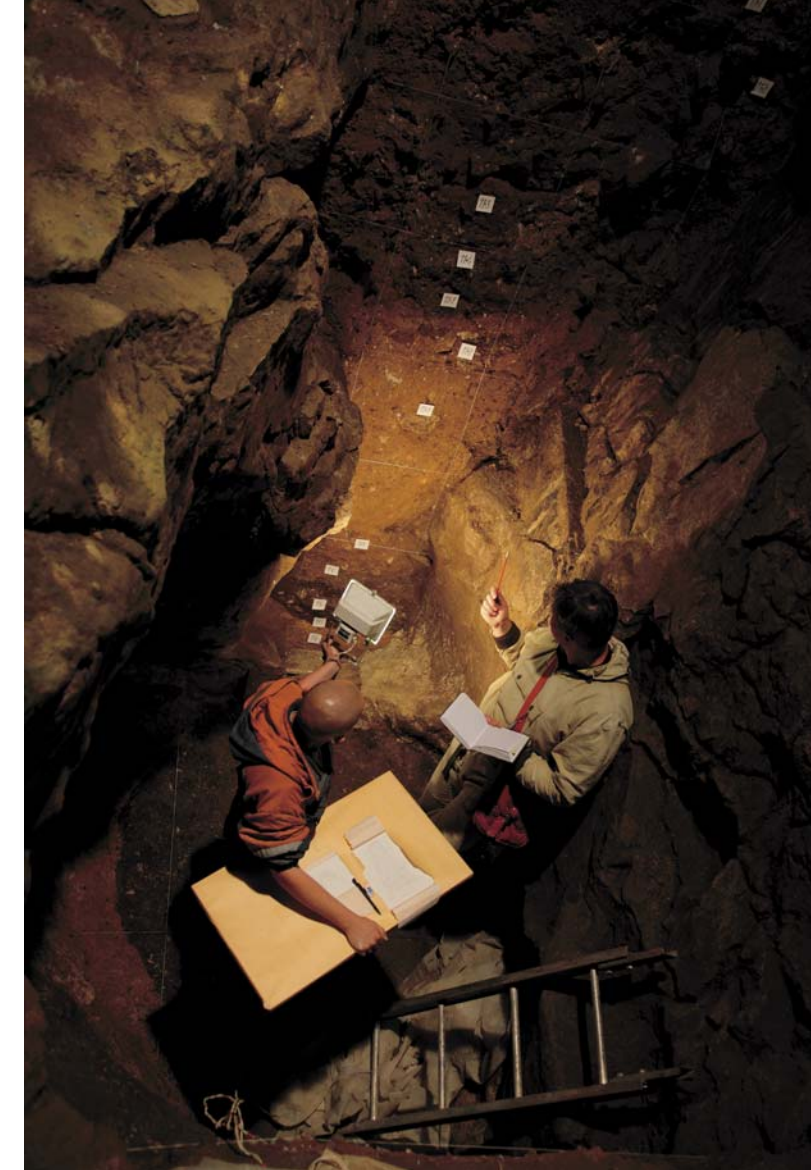
Расшифровав наиболее изменчивую часть мтДНК, мы оценили полученные филогенетические деревья для воссоздания «истории» митохондриальной ДНК неандертальца и современных людей. Полученные результаты, с одной стороны, подтвердили уже известные факты, что мтДНК всех ныне живущих людей «сходится» к одному общему предку, жившему примерно 100–200 тыс. лет назад. С другой стороны, оказалось, что линия мтДНК неандертальца тянется от гораздо более удаленной точки в прошлом, и в этом смысле общий предок неандертальца и современного человека жил около полумиллиона лет назад (Krings *et al.*, 1997). После этого в нашей и других исследовательских лабораториях были выделены и секвенированы последовательности мтДНК других неандертальцев, и ни один из этих образцов не попал в область вариаций мтДНК ныне живущих людей. Таким образом, в 1997 г. было выяснено, что ни один современный человек не несет мтДНК, полученную в «наследство» от неандертальца.

Однако мтДНК все же представляет собой лишь малую часть нашего генома, и полную картину нашей геномной истории можно получить только при исследовании ядерного генома. Возможности выделения полного генома из останков древних организмов появились

только в начале нашего тысячелетия благодаря новым технологиям, позволяющим достаточно быстро и дешево выделять и расшифровывать нуклеотидные последовательности миллионов молекул ДНК. Что касается нашей лаборатории, то нам повезло получить от Общества научных исследований им. Макса Планка финансирование на пять лет работ по совершенствованию техники выделения ДНК из древних костных останков и создания генетических библиотек, применяемых при высокопроизводительном секвенировании ДНК.

Проанализировав множество костных человеческих останков из археологических памятников Европы, нам удалось обнаружить кости с относительно высоким содержанием ДНК неандертальцев. Из трех образцов от разных особей, обнаруженных в Хорватии, было выделено более 1 млрд коротких фрагментов последовательностей ДНК. Затем были разработаны компьютерные алгоритмы, позволяющие сравнивать и «подставлять» эти короткие фрагменты к геному современного человека с учетом искажений, появившихся в течение десятков тысяч лет в результате действия различных химических процессов. И хотя оказалось, что из всех полученных фрагментов лишь малая часть принадлежит самим неандертальцам, тем не менее в 2010 г. мы смогли идентифицировать среди последних примерно 3 млрд нуклеотидов, которым нашлось место и в геноме современного человека. Вся вместе эта ДНК покрывала более половины той части генома неандертальца, которую удалось воссоздать по полученным коротким фрагментам (Green *et al.*, 2010).

Этих результатов оказалось достаточно, чтобы задаться вопросом, какие же генетические последствия могли иметь встречи людей современного вида и неандертальцев?



Многометровая толща отложений в Денисовой пещере хранит следы жизнедеятельности человека от эпохи среднего палеолита до средневековья

Наш предок неандерталец

Если неандертальцы не сделали никакого генетического вклада в генофонд современных людей, геном неандертальца должен быть одинаково далек от африканцев, европейцев и людей любых других современных человеческих популяций. Если же ныне живущие европейцы несут ДНК, унаследованную от неандертальцев, то европейский геном будет меньше отличаться от неандертальского, чем африканский, так как неандертальцы никогда не жили в Африке.

Для проверки этой гипотезы мы секвенировали геномы пяти современных человек и определили участки, в которых каждая пара геномов отличалась друг от друга. Затем было выяснено, как часто в соответствующих позициях неандертальский геном несет мутацию, характерную для пары геномов наших современников. Такой «парный» подход подсчета соответствий древних и современных геномов был связан с низким качеством расшифровки неандертальской ДНК, из-за чего мы не использовали мутации, которые не встречались в современном геноме.

которые возникают из нашей склонности к привлечению внимания других людей, – речи.

Я убежден, что для развития когнитивной деятельности человека необходим социальный вклад. Однако человекообразные обезьяны не развивают более чем рудиментарные культурные навыки независимо от того, как рано в своей жизни и как интенсивно они были включены в человеческое общество, независимо от интенсивности обучения. Одного лишь обучения социальным навыкам недостаточно – требуется генетическая готовность к освоению человеческой культуры.

Аналогичным образом я убежден в том, что человеческий младенец, выращенный шимпанзе, не сможет стать шимпанзе с познавательной точки зрения. Для того чтобы стать настоящим шимпанзе, несомненно, также нужен некий генетический субстрат, который отсутствует у людей. Но поскольку мы – люди, мы больше заинтересованы в том, что делает человека человеком, чем в том, что делает шимпанзе шимпанзе.

И мы не должны стыдиться своей человекоцентричности. Существует объективная причина этой ограниченности: именно люди, а не шимпанзе, завладели большей частью нашей планеты и биосферы. Мы сделали это благодаря мощи нашей культуры и технологий, которые позволили нам значительно увеличить нашу численность, заселить те области планеты, которые иначе были бы непригодны для нашего жилья, а также влиять на биосферу и даже угрожать ей. Понимание того, что стало толчком такого уникального развития, является одной из самых увлекательных, а может быть, даже одной из самых актуальных задач, которая сегодня стоит перед учеными. И если существуют генетические предпосылки этого культурного и технологического взрыва, – а я уверен, что они есть, – то ученые в конце концов должны найти их путем сравнения геномов архаичных людей, таких как неандертальцы, с геномами ныне живущих людей.

Маленький секрет геномики состоит в том, что мы до сих пор почти ничего не знаем о способах перевода генома в особенности реального живого индивида. Если бы я секвенировал свой собственный геном и показал его генетику, он смог бы сказать, откуда приблизительно на планете я и мои предки исходим, сравнив мои генетические варианты с географическими моделями вариантов по всему земному шару. Однако он не смог бы сказать, являюсь ли я умным или глупым, высоким или низким, и вообще почти ничего обо мне, как о человеческом существе. В действительности, несмотря на тот факт, что почти все

усилия по изучению генома сегодня связаны с разработкой мер по борьбе с такими заболеваниями, как болезнь Альцгеймера, рак, диабет или болезни сердца, наше современное понимание позволяет лишь определить смутную вероятность того, что такие болезни могут развиться у конкретного индивида.

Геном неандертальца должен стать орудием, которое позволит нам начать задавать вопросы о том, что же разделило неандертальцев и людей, – орудием, которое сможем использовать не только мы, но и все будущие поколения биологов и антропологов.

Первым нашим шагом стало создание каталога всех генетических изменений, которые произошли с предками людей, живущих сейчас, после того как они отделились от предков неандертальцев. Таких изменений было много, и большинство из них не имело большого значения, но среди них должны прятаться важнейшие генетические события, представляющие для нас интерес... Каталог должен содержать перечень позиций в геноме, по которым неандертальцы схожи с шимпанзе и другими человекообразными обезьянами, но по которым все люди, независимо от того, в какой части планеты они живут, отличаются от неандертальцев и человекообразных обезьян. Однако в 2009 г. мы секвенировали лишь около 60 % генома неандертальца, так что каталог мог быть полным только на эти 60 %. Во-вторых, вовсе не обязательно, чтобы геном всех современных людей выглядел как эталонный геном человека. В реальности большинство важных геномных позиций у людей варьирует, но наши знания о генетической изменчивости среди людей на то время были слишком неполными, чтобы различать реальные находки и ложноположительные результаты. К счастью, в то время шла реализация нескольких крупных проектов, направленных на описание степени генетической изменчивости среди людей, включая Проект «1000 геномов» с его целью найти все генетические варианты, которые присутствовали бы не менее чем у 1 % людей. Но тогда этот проект находился в самом начале реализации.

Третье очевидное ограничение состояло в том, что наш неандертальский геном представлял собой результирующую геномов лишь трех неандертальцев, причем для большинства геномных позиций имелась нуклеотидная последовательность лишь одного неандертальского индивида. Однако я не считал это слишком большой проблемой. Тот факт, что хотя бы один неандерталец содержал предковый вариант, говорил о том, что последний все еще присутствовал в то время, когда пути неандертальцев и современных



Анализ показал, что ядерный геном неандертальца статистически значительно ближе к европейскому, чем к африканскому. Еще более удивительным оказался тот факт, что большее сходство с неандертальским показали и другие «неафриканские» геномы – из Китая и Новой Гвинеи. При том что неандертальцы, скорее всего, никогда не жили в Китае, не говоря уже о Новой Гвинее. Как же это могло случиться?

Предложенное нами объяснение, впоследствии подтвержденное работами нашей и других исследовательских групп, состояло в том, что смешение неандертальцев и людей современного физического типа произошло где-то на Среднем (Ближнем) Востоке. Эти люди и стали предками всех людей, живущих ныне за пределами Африки, и вместе с ними гены неандертальцев попали в те географические регионы, где последние никогда не бывали.

В результате сегодня любой человек, имеющий неафриканских предков, несет в своем геноме 1–2 % генов неандертальского происхождения. Можно определить даже возраст этого компонента, так как благодаря обычной рекомбинации генов в каждом последующем поколении фрагменты ДНК неандертальского происхождения делились на более мелкие части (Sankararaman *et al.*, 2012). Это подтверждено результатами исследования генома из ископаемых останков человека современного вида, жившего примерно 40 тыс. лет назад, в геноме которого обнаружили гораздо более крупные фрагменты неандертальской ДНК, чем в геноме ныне живущих людей (Fu *et al.*, 2014).

На самом деле смешение неандертальцев и современных людей, очевидно, произошло в рамках не только одной популяции и не только на Среднем (Ближнем) Востоке. Однако в 2010 г. это было наиболее простым объяснением полученных

данных; более глубокому пониманию во многом препятствовало уже упомянутое низкое качество неандертальской ДНК. Но все изменилось с началом нашего сотрудничества с российскими археологами из Института археологии и этнографии СО РАН (Новосибирск), положившим начало многим новым фундаментальным и оригинальным исследованиям эволюции человека.

Родом из Сибири

Одной из наиболее важных находок, сделанной во время раскопок на Денисовой пещере на Горном Алтае под руководством академика РАН А. П. Деревянко и д. и. н. М. В. Шунькова, была кость пальца ноги гоминина, найденная в 2010 г. В этом случае для выделения ДНК и создания генных библиотек была применена разработанная в нашей лаборатории новая суперчувствительная методика, благодаря которой из мелкой косточки удалось получить почти в 50 раз больше ДНК, чем из трех более крупных костей, с которыми мы работали при анализе первого неандертальского генома. Эта особь также оказалась неандертальцем, а его геном был секвенирован на порядок лучше, чем большинство расшифрованных геномов живущих ныне людей (Prüfer *et al.*, 2014).





Имея такую высококачественную геномную информацию, можно уже выявить различия между двумя генными «наборами», которые особь получила от своих родителей, и таким образом оценить степень их родства и вообще оценить уровень геномной изменчивости в популяции, к которой они принадлежали. И в этом смысле неандерталец из Денисовой пещеры показал неожиданный результат: оказалось, что геномы его отца и матери содержали длинные идентичные фрагменты, т. е. они были близкими родственниками, возможно, двоюродными братом и сестрой (полусибсами). Если в будущем удастся получить неандертальские геномы такого же высокого качества, можно будет проверить, насколько типичной была подобная ситуация для неандертальцев.

Этот неандертальский геном из Денисовой пещеры был также использован для оценки той части наследственности у ныне живущих людей, которая была унаследована от неандертальцев. Полученные результаты подтверждают, что все люди за пределами африканской Сахары несут 1–2% ДНК неандертальца. Эта часть в Восточной Азии несколько выше, чем в Европе, что предполагает вторичное скрещивание между неандертальцами и современными людьми в процессе колонизации Азии (Vernot, Akey, 2015).

Расчитать, когда это произошло, несложно. Вспомним, что все мы получили от каждого родителя по половине своей ДНК, по четверти – от каждого дедушки и каждой бабушки, примерно по 12% – от каждого из прародителей и так далее. Расчеты показывают, что от каждого нашего предка шесть поколений назад мы получили по 1,5% своего генома. То есть именно то

Денисова пещера около 300 тыс. лет надежно хранит древнюю историю Алтая



людей разошлись, т. е. около 400 тыс. лет назад. Этот вывод потенциально мог стать средством для определения того, что представляет собой современный человек.

По подавляющему большинству позиций в геноме неандертальцы оказались похожи на нас, что неудивительно, учитывая, что мы гораздо теснее связаны с неандертальцами, чем с человекообразными обезьянами. Но в 12,1% этих позиций неандертальцы выглядели именно как эти обезьяны. Затем мы проверили, не сохранились ли некоторые предковые генетические варианты, обнаруженные у обезьян и неандертальцев, у каких-либо современных людей сегодня, и у них действительно были найдены как предковые варианты наряду с новыми. Это также было неудивительно, так как соответствующие мутации произошли относительно недавно. Но некоторые из этих новых вариантов присутствовали буквально у всех современных людей, и именно они представляют особый интерес для нас.

Наиболее привлекательными были изменения, которые могли иметь функциональные последствия. Первыми и наиболее важными из них были те, что изменили последовательность аминокислот в белках... На тот момент у нас получился список из 78 позиций нуклеотидов, модифицирующих аминокислоты, который предоставил нам очень мало данных, крайне сырых. Однако мы все-таки заметили, что было пять белков, которые приобрели не одно, а два аминокислотных отличия. Маловероятно, что это могло произойти случайно, если все 78 мутаций были беспорядочно рассеяны среди 20 тыс. белков, закодированных в геноме. Следовательно, эти пять белков могли изменить свои функции недавно в истории человечества...

Первый такой белок имел отношение к подвижности сперматозоидов. Я был не очень удивлен этому. Известно, что у приматов гены, ответственные за мужскую репродуктивность и подвижность сперматозоидов, очень изменчивы, возможно, вследствие прямой конкуренции между сперматозоидами, которая возникает при спаривании самки с несколькими партнерами. В этом случае любая мутация, которая помогает сперматозоиду оплодотворить яйцеклетку (например, за счет более быстрого «плавания»), распространится в популяции. Такое изменение считается положительным отбором, поскольку повышает вероятность для индивида оставить потомство в следующем поколении.

Действительно, чем более прямая конкуренция наблюдается среди сперматозоидов разных мужских особей при оплодотворении одной особи женского пола, тем сильнее действие положительного отбора. Таким образом, существует корреляция между уровнем промискуитета (беспорядочных половых связей) в пределах вида и вероятностью, с которой в генах, связанных с мужской репродуктивностью, можно обнаружить положительный отбор.

Среди шимпанзе, у которых женская особь в период эструса стремится спариться со всеми доступными для нее мужскими особями, наблюдается больше свидетельств положительного отбора таких генов, чем среди горилл, у которых один доминантный самец старается монополизировать всех самок в своей группе. Сперма доминантного самца, таким образом, располагает необходимым временем для оплодотворения яйцеклетки, тогда как сперма более молодых и подчиненных самцов не может вступить в



борьбу. Или, скорее, эта борьба начинается ранее на социальном уровне, когда устанавливается иерархия в группе.

Поразительно, но это различие в конкуренции самцов за оплодотворение отражается даже в таких показателях, как относительный размер мужских половых желез (семенников). Тогда как самцы шимпанзе и еще более промискуитетные бонобо обладают внушительными семенниками, пугающе огромные доминантные самцы горилл имеют маленькие яички. Люди, если учитывать размер мужских половых желез и свидетельства позитивного отбора в генах, ответственных за мужскую репродуктивность, находятся где-то между крайностями – промискуитетом шимпанзе и моногамией горилл. Это дает основания считать наших предков вполне похожими на нас, колеблющихся между эмоционально вознаграждающей верностью партнеру и сексуально привлекательными альтернативами.

Большинство людей не были шокированы мыслью о том, что их предки скрещивались с неандертальцами. На самом деле, многие сочли эту идею занимательной: некоторые, как это случалось и раньше, даже захотели проверить на предмет неандертальского наследия. Я начал замечать закономерность: мне писали в основном мужчины. Я просмотрел свою электронную почту и обнаружил, что 47 человек написали, чтобы сказать, что они считают себя неандертальцами, и 46 из них были мужчинами! Когда я рассказал об этом своим студентам, они предположили, что мужчины, вероятно, больше заинтересованы в геномных исследованиях, чем женщины. Но это, скорее всего, было неверно, так как 12 женщин написали мне не потому, что считали себя неандертальцами, а потому, что считали таковыми своих супругов!

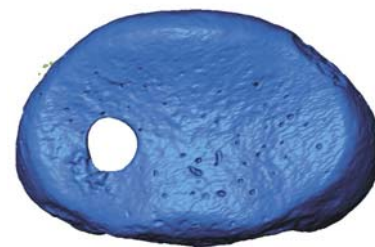
Интересно, что ни один мужчина не написал, чтобы заявить такое о своей жене (впрочем, с тех пор один мужчина все же сделал это). Я шутил, что

Студенты исследуют пещерный грунт на стационаре «Денисова пещера» под руководством профессора А. К. Агаджаняна (*Палеонтологический институт РАН, г. Москва*)

количество ДНК, которое мы унаследовали от неандертальца. Это может означать, что неандерталец был нашим предком всего шесть (!) поколений назад. Однако из-за рекомбинации («перетасовки») генов, которая происходит при формировании зародышевой клетки, неандертальская ДНК распределена в гораздо более мелких фрагментах по сравнению с фрагментами ДНК, полученными от наших прямых предков в шестом колене. Всего же, по очень приблизительной оценке, среди наших современников «рассредоточено» примерно 40% полного генома неандертальца.

Однако высококачественный геном неандертальца – это не единственный дар, который Денисова пещера принесла человечеству. В 2008 г. в восточной галерее пещеры была обнаружена небольшая часть фаланги мизинца ребенка. Мы рады, что нам выпала честь рабо-

тать с этой находкой. Сначала нам удалось получить геном низкого качества (Reich *et al.*, 2010), а позже, с усовершенствованием технологии, – геном высокого качества, где каждая позиция была перекрыта более 30 раз подстановками коротких фрагментов ДНК (Meyer *et al.*, 2012).



Компьютерная томография фаланги пальца палеолитического человека из Денисовой пещеры: проксимальная, дорсальная и латеральная проекции соответственно

Сравнение этого генома с другими известными геномами поразило: оказалось, что он не принадлежал ни человеку современного вида, ни неандертальцу. Да, эта человеческая особь имела общего предка с неандертальцем, но эта предковая популяция была в четыре раза старше, чем старейшая известная предковая популяция для живущих ныне людей! После обсуждения с академиком А. П. Деревянко и коллегами эту новую группу гоминин было решено назвать денисовцами. Денисовец стал первым гоминином, описанным на основании геномной последовательности, а не морфологических характеристик, как обычно. И хотя останки денисовцев вне Денисовой пещеры пока не найдены, мы можем узнать их историю, как и истории других групп, по их геномам.

Так, оказалось, что жители тихоокеанского бассейна (например, авс-



здесь заработали некоторые интересные модели генетического наследования, которые нам следует изучить. Но то, что мы ясно наблюдали, было влиянием культурных представлений о том, какими были неандертальцы. Традиционные знания предполагают, что неандертальцы большие, сильные, мускулистые, несколько грубые и, возможно, слегка простые. Некоторые из этих характеристик могут считаться приемлемыми и даже положительными в отношении мужчин, но, как правило, они вовсе не считаются привлекательными в женщинах. Эта идея пришла мне в голову после того, как мне позвонили из журнала «Плэйбой» и попросили дать интервью о нашей работе. Я согласился, думая о том, что для меня это будет, вероятно, единственный шанс появиться в «Плэйбое». В итоге журнал напечатал четырехстраничную историю под заголовком «Неандертальская любовь: стал бы ты спать с этой женщиной?» Иллюстрация рядом показывала крепкую, очень грязную женщину, размахивающую копьём на заснеженном горном хребте. Этот явно непривлекательный образ, вероятно, объясняет, почему почти ни один мужчина не пожелал сказать, что он женат на неандерталке.

3 декабря 2009 г. я посетил встречу, посвященную геному крысы, в Лаборатории Колд Спринг Харбор. Я должен был представить проект по искусственному одомашниванию крыс, над которым моя группа работала несколько последних лет. Однажды, когда я направлялся из столовой в лекционный зал, зазвонил мой сотовый телефон. Это был Йоханнес Краузе, который звонил из Лейпцига и казался странно возбужденным. Я спросил его, что случилось. Он в свою очередь спросил, сижу ли я. Я ответил, что нет, тогда он сказал, что мне лучше сесть перед тем, как я услышу новость. Начиная волноваться о том, что случилось что-то страшное, я сел.

Он спросил меня, помню ли я о той маленькой кости, которую мы получили от Анатолия Деревянко из России... За несколько лет до этого Анатолий посетил нашу лабораторию и отдал нам несколько маленьких костей

в пластиковых пакетах. Они были извлечены при раскопках в пещере Окладникова в горах Алтая в Южной Сибири, где встречаются границы России, Казахстана, Монголии и Китая. Эти кости из пещеры Окладникова были слишком фрагментарными, чтобы можно было сказать о том, к какому типу человека они принадлежали, но мы извлекли из них мтДНК и показали, что она принадлежит неандертальцу. После этого мы вместе с Анатолием опубликовали статью в журнале *Nature* в 2007 г., в которой мы расширили ареал неандертальцев как минимум еще на 2000 км на восток. До выхода нашей статьи не было ни одного подтверждения присутствия неандертальцев восточнее Узбекистана.

Весной 2009 г. мы получили еще один фрагмент кости от Анатолия, который был найден в предыдущем году в Денисовой пещере – другой пещере Алтая, расположенной в долине, соединяющей сибирские степи на севере с Китаем и Монголией – на юге. Кость была крохотной, и я не придавал ей большого значения, решив только, когда будет время, проанализировать ее на предмет содержания мтДНК. Может быть, если она окажется неандертальской, это позволит нам измерить степень изменчивости мтДНК

среди самых восточных неандертальцев...

Наконец Йоханнес нашел время, чтобы извлечь ДНК из этой кости. Цяомэй Фу, талантливая молодая аспирантка из Китая, составила генетическую библиотеку и использовала метод, разработанный британским аспирантом Эдрианом Бриггсом в нашей лаборатории, позволяющий вылавливать из библиотеки фрагменты мтДНК. Они установили очень большое содержание мтДНК – всего 30 443 фрагмента, благодаря чему смогли собрать полный митохондриальный геном с очень высокой степенью точности. Фактически, каждая позиция в мтДНК была отмечена в среднем 156 раз, что необычно для такой древней кости. Это были хорошие новости, но Йоханнес не поэтому попросил меня сесть. Он сравнил последовательность мтДНК кости денисовца с шестью полными последовательностями мтДНК неандертальцев, которые мы определили ранее, и с последовательностями мтДНК ныне живущих людей со всего мира. Тогда как неандертальцы отличались от современных людей в среднем на 202 нуклеотидные позиции, денисовец отличался в среднем на 385 позиций – почти в два раза больше!

В анализе древа линия мтДНК денисовца отделилась задолго до появления общего предка линий современного человека и неандертальца. Когда Йоханнес калибровал скорость замен, допуская, что люди и шимпанзе разделились 6 млн лет назад, а мтДНК неандертальцев отделилась от линии человека около полумиллиона лет назад, как

мы только что показали, выяснилось, что мтДНК кости денисовца ответвилась примерно 1 млн лет назад! Я едва мог поверить тому, что говорил мне Йоханнес. Это был ни современный человек, ни неандерталец! Это было что-то абсолютно другое.

У меня закружилась голова. Какая вымершая группа людей могла отделиться от линии человека миллион лет назад? *Homo erectus*? Но его древнейшие остатки за пределами Африки были найдены в Грузии и имели возраст около 1,8 млн лет. То есть он предположительно покинул Африку и, следовательно, отделился от линии, ведущей к ныне живущим людям, почти 2 млн лет назад. *Homo heidelbergensis*? Но они считались прямыми предками неандертальцев и поэтому должны были отделиться от линии современного человека тогда же, что и неандертальцы. Принадлежала ли эта кость кому-то совершенно неизвестному? Новая форма вымерших людей? Я попросил Йоханнеса рассказать мне все об этой кости.

Кость была действительно крохотной, размером с два рисовых зернышка, положенных рядом. Она принадлежала последней фаланге, самой крайней части мизинца, вероятно, юной особи. Йоханнес использовал стоматологическую бормашину, чтобы удалить 30 мг материала с кости, и из этого ничтожного количества костной муки он извлек ДНК, которую Цяомэй использовала для создания библиотеки. Учитывая, сколько мтДНК они с Йоханнесом нашли, сохранность ДНК в кости должна была быть исключительно хорошей.

Когда я закончил телефонный разговор и вернулся в зал, то не мог сосредоточиться и слушать презентации о том, как отличались друг от друга геномы разных пород крыс. Тот день в районе Нью-Йорка был солнечным и бесснежным. Я провел утро, гуляя вдоль ветреного пляжа в Колд Спринг Харбор и думал о том юном человеке, жизнь которого прервалась в далекой сибирской пещере много тысяч лет назад. Все, что осталось от этой жизни, – это крошечный кусочек кости. Но его оказалось достаточно, чтобы рассказать нам, что она представляла нечто неизвестное для нас – древних людей, покинувших Африку до предков неандертальцев, но после *Homo erectus*.

Как только мы вернулись в Лейпциг, мы закончили рукопись, которую озаглавили «Полный геном мтДНК неизвестного гоминина из Южной Сибири», и отправили ее в *Nature*. Это была уникальная статья. Впервые в мире новая форма вымершего человека была описана только по данным последовательности ДНК при абсолютном отсутствии скелетных остатков. Учитывая, что мтДНК так сильно отличалась от мтДНК современных людей и неандертальцев, мы были уверены, что нашли новую форму вымерших людей. На самом деле мы были настолько



Сванте Паабо в Центре коллективного пользования «Геохронология кайнозоя», созданном в ИАиЭТ СО РАН при участии Института ядерной физики и Института геологии и минералогии СО РАН

тралийские аборигены и жители Папуа) имеют в своем геноме около 5% денисовских генов, что дает основания считать, что у предков этих людей и денисовцев было общее потомство (Reich *et al.*, 2011). Кроме того, примерно 0,2% своего генома унаследовали от денисовца и люди, сейчас населяющие материковую часть Азии (Skoglund, Jakobsson, 2011; Prüfer *et al.*, 2014).

Сравнивая два высококачественных генома из Денисовой пещеры – неандертальца и денисовца, можно проследить случаи обмена генами между этими двумя группами, а также другие случаи притока генов, которые по-разному повлияли на представителей этих гоминин. Сейчас мы можем выделить по крайней мере два таких дополнительных случая притока генов к денисовцам: от восточных неандертальцев и от неизвестного гоминина, который отделился от общего генетического древа около миллиона лет назад (Prüfer *et al.*, 2014). Исследования последних лет также показали, что ранние представители людей современного анатомического вида скрещивались с неандертальцами при своем появлении в Европе (Fu *et al.*, in press).

Гены в наследство

На основе всех этих палеогенетических данных вырисовывается довольно сложная картина. Во-первых, в эволюционной истории человечества имели место

неоднократные случаи обмена генами между представителями разных групп гоминин. Во-вторых, хотя подобный обмен зачастую был ограничен, в позднем плейстоцене генофонд большинства (а скорее всего, всех групп) гоминин представлял открытую систему, что позволяло генетическим вариациям передаваться от одной группы к другой. Имели ли эти генетические вариации функциональное значение? Насчет этого мы пока знаем немного, однако ниже я приведу несколько показательных примеров из исследований, проведенных различными научными группами за последние годы.

Чтобы понять, какую функциональную роль играют в современном человеческом геноме неандертальские генетические варианты, нужно знать, какие гены несут эти вариации наиболее часто. Сам факт, что они так часто встречаются сегодня, свидетельствует в пользу их «полезности». К генам, у которых неандертальские варианты встречаются со статистически высокой частотой, относятся, к примеру, гены кератинов – структурных протеинов кожи и волос (Vernot, Akey, 2014; Sankararaman *et al.*, 2014). Вполне возможно, что скоро мы узнаем о каких-то особенностях морфологии или функции кожи и волос у наших современников из Европы или Азии, которые были унаследованы ими от неандертальцев.

захвачены этой идеей, что после некоторого обсуждения решили описать эту находку как новый вид, который мы назвали *Homo altaiensis*.

Однако предложение нового вида вызывало у меня смутное беспокойство внутри, и вскоре мне пришла в голову новая мысль. Для меня таксономия, классификация живых организмов по видам, родам, отрядам и т. д. является стерильным научным актом, особенно если речь идет о вымерших формах людей. Каждый раз, когда мои студенты присылают мне рукописи, где используют линнеевские латинские названия общеизвестных групп, я всегда зачеркиваю латинское название и иногда даже язвительно спрашиваю, кого они хотели впечатлить, сказав «*Pan troglodytes*» вместо «шимпанзе».

Другая причина, по которой я не люблю таксономию, — это то, что она часто вызывает научные споры, не имеющие разрешения. Например, если исследователи называют неандертальцев *Homo neanderthalensis*, они показывают, что рассматривают их как отдельный вид, отличный от *Homo sapiens*. Это неизменно приводит в ярость мультирегионалистов, которые видят преемственность от неандертальцев к ныне живущим европейцам. Если исследователи говорят «*Homo sapiens neanderthalensis*», они показывают, что рассматривают их как подвид, равнозначный «*Homo sapiens sapiens*». Это неизменно выводит из себя сторонников строгой гипотезы исхода из Африки.

Я предпочитаю избегать таких аргументов, и хотя на сегодняшний день мы показали (но еще не опубликовали), что имело место скрещивание неандертальцев и современных людей, я знал, что таксономические войны вокруг классификации неандертальцев продолжатся, поскольку определения вида, идеально описывающего данную ситуацию, не существует. Многие сказали бы, что вид — это группа организмов, которые способны скрещиваться друг с другом и производить фертильное потомство, но не способны делать этого с членами других групп. С этой точки зрения, мы показали, что неандертальцы и современные люди были одним видом. Однако эта теория имеет свои ограничения. Например, белые медведи и гризли могут (и временами так и делают) производить друг с другом фертильное потомство, когда они встречаются в дикой природе. При этом гризли и белые медведи выглядят и ведут себя по-разному, адаптированы к разному образу жизни и среде обитания. Рассматривать их как один вид нельзя — это выглядело бы необоснованным и даже смешным. Мы не знали, означал ли тот факт, что неандертальцы внесли 2–4% в гены многих ныне живущих людей, что они были одним видом или все же разными видами. Была своя ирония в том, что, воздерживаясь каждый раз от использования



латинского названия для неандертальцев в наших статьях, я сам оказался на грани введения нового линнеевского обозначения вида.

Несмотря на свои опасения, касающиеся бесплодных таксономических споров, я чувствовал, что у меня есть некоторые основания для отступления от моих принципов. Митохондриальная ДНК денисовского индивида примерно в два раза отличалась от мтДНК современных людей, как и мтДНК неандертальцев. Это, возможно, делало их более схожими с *H. heidelbergensis*, которые все же имели свое собственное латинское название вида. Но здесь было также замешано тщеславие. Не так много людей имеют возможность назвать новый вид гоминин, что довольно заманчиво, особенно потому, что впервые это можно было сделать на основании только данных ДНК. После консультаций с Анатолием и группой, которая нашла эту значимую кость пальца, мы остановились на предварительном названии *Homo altaiensis*.

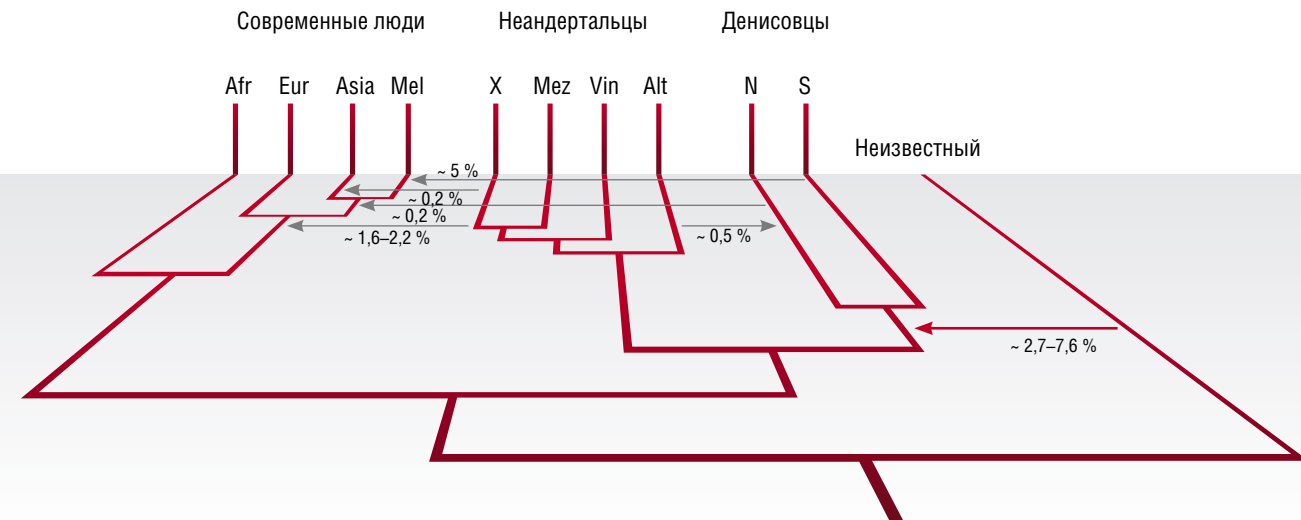
Журнал *Nature* сдержал свое обещание о быстрой обработке нашей статьи: через одиннадцать дней после ее подачи мы получили комментарии от четырех анонимных рецензентов. Все они хвалили технические аспекты статьи, но разделились в мнениях по вопросу о наименовании нового вида....

Тем временем до нас дошло, что огромное количество мтДНК, которое Йоханнес смог извлечь из библиотек денисовской ДНК, означало, что мы могли бы секвенировать довольно большую часть ядерного генома этого индивида. Это могло бы окончательно установить его связи с неандертальцами и современными людьми, а также его возможный статус как нового вида.

Мы переписали рукопись и удалили из нее любые упоминания о новом виде. Вместо этого мы сказали, что «для окончательного выяснения связи денисовского индивида с ныне живущими людьми и с неандертальцами требуются последовательности ядерной ДНК».

Монти Слаткин использовал все полученные нами последовательности ДНК, чтобы проверить различные модели популяций. Как я и ожидал, он установил, что самая простая модель, объясняющая все данные, предполагает скрещивание неандертальцев с современными людьми и более позднее скрещивание между денисовцами и предками меланезийцев. Но нам все еще предстояло объяснить очень странную мтДНК денисовца.

Здесь было две возможности. Одна заключалась в том, что линия мтДНК была привнесена к предкам денисовцев путем скрещивания с другой, более архаичной группой гоминин. Это была гипотеза, которую я втайне предпочитал. Другая подразумевала, что это было связано с процессом под названием «неполное разделение линии». Это просто



На схеме, показывающей генетические контакты между некоторыми архаичными и современными группами людей, человек современного вида представлен африканской (Afr), европейской (Eur), азиатской (Asia) и меланезийской (Mel) популяциями. Неандерталец представлен неизвестной популяцией (X), которая внесла свой генетический вклад в неафриканское население, а также неандертальским геномом с русской части Кавказа (Mez), Хорватии (Vin) и Денисовой пещеры (Alt). Денисовцы представлены неизвестной популяцией (S), внесшей вклад в геном людей Тихоокеанского региона и популяцией Горного Алтая (N). Еще один «неизвестный человек» представлен видом гоминид, который отделился от общего ствола в период между 1 и 4 млн лет назад и внес свой вклад в геном денисовца. Для всех случаев генетического обмена, известных на сегодня, указаны примерные доли привнесенных частей генома.

По: (Prüfer et al., 2014)

На сегодня известны неандертальские варианты и генов, отвечающих за те или иные аспекты метаболизма. Например, европейцы статистически несут больше неандертальских вариаций генов, участвующих в катаболизме, чем азиаты (Khrameeva et al., 2014). Пока неизвестно, как конкретно работают эти генетические варианты, но, я надеюсь, скоро мы это узнаем.

Еще один интересный факт: унаследованный от неандертальцев вариант гена, кодирующего белок, ответственный за транспортировку липидов сквозь клеточную мембрану, встречается в 35% случаев в Восточной Азии и у американских индейцев. Этот вариант, кстати, связан с повышенным риском развития диабета 2-го типа (SIGMA Consortium, 2014). Может показаться странным, что неандертальский вариант гена, повышающий риск заболевания, встречается с такой повышенной частотой в определенной популяции. Вероятно, эта вариация, вызывающая диабет у современных людей с обильным питанием, могла давать преимущество в ситуации хронической нехватки еды. Эта адаптация неандертальцев к голоду оказалась «востребована» и у людей современного вида.

Недавние исследования показали, что наряду с неандертальцами и денисовцы внесли свой функцио-

нальный вклад в генофонд современного человечества. Так, люди, живущие в высокогорном Тибете, генетически адаптированы к низкому содержанию кислорода в воздухе. Основной вариант соответствующего гена, отвечающего за количество красных кровяных телец, встречается у 80% населения Тибета и очень редко в других районах Азии. И этот ген, вероятно, является «наследством» от денисовца, благодаря которому жизнь на Тибете стала возможной (Huerta-Sánchez et al., 2014). Есть также указания, что и варианты генов, ответственных за работу иммунной системы, защищающей нас от инфекционных болезней, мы получили от денисовцев и неандертальцев (Abi-Rached et al., 2011).

Итак, согласно последним данным палеогенетики, денисовцы, неандертальцы и, возможно, другие архаичные группы, населявшие Евразию в течение сотен тысяч лет, неоднократно встречались и скрещивались с людьми современного типа. Это дало современным людям возможность получить от этих архаичных популяций варианты генов, хорошо приспособленных к местным природным условиям. Подобное явление, называемое у других видов организмов адаптивной интрогрессией (Hedrick, 2013), могло

означает, что популяция, которая являлась общими предками денисовцев и неандертальцев, а также современных людей, несла в себе ранние версии всех трех мтДНК. Затем, по стечению обстоятельств, один вариант мтДНК, который содержал множество отличий от двух других, стал именно тем, который сохранился в денисовцах, в то время как два других, гораздо более похожих друг на друга, сохранились в неандертальцах и современных людях соответственно. С наибольшей вероятностью это могло произойти, если предковая популяция денисовцев, неандертальцев и современных людей была достаточно большой, чтобы в ней могли сосуществовать многие линии мтДНК.

Модели популяции, разработанные Монти, показали, что эти данные можно объяснить или небольшим притоком от другой неизвестной группы людей, или этим сценарием «неполного разделения линии». Хотя это означало, что мы не смогли отдать предпочтение какому-то из этих объяснений, мне все же казалось, что первый вариант является более правдоподобным объяснением. В конце концов мы уже обнаружили два случая скрещивания между архаичными группами и современными людьми, так что я стал все больше склоняться к возможности того, что скрещивание было обычным явлением в процессе эволюции человека. Кроме того, если денисовцы хотели заниматься сексом с современными людьми, то, вероятно, они также занимались сексом и с другими архаичными группами.

Я пришел к выводу, что хотя общая картина распространения современных людей предполагала, что они вытесняли другие группы вплоть до их вымирания, это не было полным замещением. Скорее, некоторое количество ДНК «просачивалось» в группы, которые продолжали жить. Я даже начал употреблять термин, который я где-то подхватил, чтобы описать этот процесс – «замещение с протечкой». Может быть, думал я, распространение денисовцев и было такой «протечкой».

Несмотря на то, что мы секвенировали геном неандертальца и распахнули двери к геномам других вымерших групп людей, оставалось много загадок. Одной из них был вопрос о том, когда же жили денисовцы. И фрагмент фаланги пальца и зуб были слишком малы, чтобы позволить нам получить радиоуглеродные датировки. Вместо этого мы да-

тировали несколько фрагментов костей с искусственными нарезками или другими человеческими модификациями, найденных в том же слое в Денисовой пещере. Они оказались древнее 50 тыс. лет.

Таким образом, получалось, что денисовцы жили в пещере до 50 тыс. лет назад. Профессор Шуньков и Анатолий нашли поразительно сложные каменные орудия и отполированный каменный браслет в том же слое, что и кость пальца. Могли ли они быть выполнены денисовцами? Это было фантастической идеей, но археологи полагали, что это вполне возможно.

Другой большой загадкой было то, насколько далеко распространялись денисовцы. Мы знали, что они жили в Южной Сибири, но тот факт, что они встречали предков меланезийцев и зачинали с ними детей, предполагал, что в прошлом они были распространены гораздо шире.

Возможно, они странствовали по всей Юго-Восточной Азии, от умеренного или даже субарктического климатического пояса до тропиков. Я думал, что нам следовало бы поискать ДНК денисовцев среди ископаемых остатков из Китая. Было бы также чрезвычайно заманчиво, если бы Анатолий и его команда смогли найти больше целых останков денисовцев в горах Алтая. Если те кости имели особенности, которые отделяли денисовцев от всех других групп гоминин, то эти особенности могли помочь нам идентифицировать другие ископаемые остатки в других местах Азии как денисовцев.

С тех пор моя группа и другие исследователи продолжают работать над этими загадками. При этом другие группы начали использовать древнюю ДНК для изучения эпидемических заболеваний людей в прошлом и доисторических цивилизаций. Но в тот декабрь я чувствовал удовлетворение, редкое в моей научной карьере. То, что началось как тайное хобби, когда я был аспирантом в моей родной Швеции более тридцати лет назад, привело к проекту, который звучал как научная фантастика, когда мы объявили о нем чуть больше четырех лет назад. Теперь мы привели этот проект к успешному завершению. Вместе с моей семьей в нашей маленькой уютной шведской хижине в то рождество я ощущал такой покой, какого не знал уже много лет.

Перевод Ю. А. Журавлевой



стать важным фактором, способствующим колонизации новых природных ниш людьми современного вида (Racimo *et al.*, in press).

Тот факт, что гены передавались не только от денисовцев и неандертальцев к людям современного вида, но и между разными группами гоминин, говорит о том, что все они не были закрытыми генетическими системами. Это была «метапопуляция», т. е. сеть популяций, включающая неандертальцев, денисовцев, людей современного вида и другие группы, которые участвовали в нерегулярном, а иногда и в постоянном обмене генами (Pääbo, in press). В такой метапопуляции варианты генов могли перераспределяться либо непосредственно от одной группы к другой, либо опосредованно через группы, контактировавшие между собой.

Все эти результаты поддерживают мысль, высказанную академиком Деревянко еще в 2005 г.: «Дорогие коллеги, не обижайте неандертальцев, пожалуйста. Они были среди наших предков!» (Derevianko, 2005). Анализ геномов из Денисовой пещеры свидетельствует, что такое уважительное отношение к нашим возможным предкам не только является правильным, но и должно быть распространено на денисовцев, а возможно, и на других древнейших представителей подсемейства, в которое входит и современный человек.



Лумепатупа

Abi-Rached L. *et al.* The Shaping of Modern Human Immune Systems by Multiregional Admixture with Archaic Humans // *Science*. 2011. Vol. 334, N 6052. P. 89–94.

Green R. E. *et al.* A Draft Sequence Neanderthal Genome // *Science*. 2010. Vol. 328. P. 710–722.

Derevianko, A. P. The Middle to Upper Paleolithic Transition in Eurasia: Hypotheses and Facts. Novosibirsk: Izdat. IAET SB RAS, 2005. P. 5–19.

Fu Q. *et al.* Genome sequence of a 45,000-year-old modern human from western Siberia // *Nature*. 2014. Vol. 514. P. 445–449.

Hedrick P. W. Adaptive introgression in animals: examples and comparison to new mutation and standing variation as sources of adaptive variation // *Molecular Ecol.* 2013. Vol. 22. P. 4606–4618.

Huerta-Sánchez E. *et al.* Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA // *Nature*. Vol. 512, N 7513. P. 194–197.

Khrameeva E. *et al.* Neanderthal ancestry drives evolution of lipid catabolism in contemporary Europeans // *Nature Communications*. 2014. Vol. 5. Doc. 3584.

Krings M. *et al.* Neanderthal DNA sequence and the origin of modern humans // *Cell*. 1997. Vol. 90. P. 19–30.

Meyer M. *et al.* A High-Coverage Genome Sequence from an Archaic Denisovan Individual // *Science*. – 2012. – Vol. 338. – P. 222–226.

Pääbo S. Neanderthal Man. Search of Lost Genoms. Basic Books, N.Y., 2014. 288 p.

Pääbo S. The diverse origins of the human gene pool // *Nat. Rev. Genet.* 2015. Vol. 16. N 6. P. 313–314.

Prüfer K. *et al.* The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai, Mountains // *Nature*. 2014. Vol. 505. N 7481. P. 43–49.

Racimo F. *et al.* Evidence for archaic adaptive introgression in humans // *Nat. Rev. Genet.* 2015. Vol. 16. N 6. P. 359–371.

Reich D. *et al.* Genetic history of an archaic hominin group from Denisova cave in Siberia // *Nature*. 2010. Vol. 468. P. 1053–1060.

Reich D. *et al.* Denisova admixture and the first modern human dispersals into Southeast Asia and Oceania // *The American J. of Human Genetics*. 2011. Vol. 89. P. 516–528.

Sankararaman S. *et al.* The date of interbreeding between neandertals and modern humans // *PLoS Genet.* 2012. Vol. 8. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002947

Sankararaman S. *et al.* The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans // *Nature*. 2014. Vol. 507. P. 354–357.

Skoglund P., Jakobsson M. Archaic human ancestry in East Asia // *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. 2011. Vol. 108. P. 18301–18306.

Vernot B., Akey J. M. Resurrecting surviving Neanderthal lineages from modern human genomes // *Science*. 2014. Vol. 343. P. 1017–1021.

Vernot B., Akey J. M. Complex history of admixture between modern humans and neandertals // *Am. J. Hum. Genet.* 2015. Vol. 56. P. 448–453.

Williams *et al.* The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium // *Nature*. 2014. Vol. 506. P. 97–101.

Автор благодарит академика РАН А. П. Деревянко и д.и.н. М. Н. Шунькова (Институт археологии и этнографии СО РАН, Новосибирск), которые ведут работы на Денисовой пещере, за долговременное и продуктивное сотрудничество; Общество научных исследований им. Макса Планка (Германия) за постоянную поддержку и Российскую академию наук за поддержку исследовательской работы в Сибири