

Гасанов Е.В.

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
ул. Вавилова, д. 26, Москва, 119334, Россия*

ГИБРИДИЗАЦИЯ В ЭВОЛЮЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Материалы и методы. Работа представляет собой обзор рецензируемой научной литературы, представленной в базе данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), и ряда научных монографий.

Результаты. Статья представляет собой обзор современных генетических данных о гибридных событиях в эволюции человека. В статье рассмотрены взаимоотношения древних людей в интервале 30-1000 тыс. л. н., внёсшие вклад в формирование современного человека и существовавших в этом временном интервале популяций людей. Уделено внимание как разделению общей предковой популяции людей Старого Света на африканскую, европейскую и азиатскую линии, так и их генетическим взаимоотношениям с последующим формированием современного человечества.

Обсуждение. Современное развитие генетики позволило не только изучить геном человека и прочих животных, породив сравнительную генетику – аналог сравнительной анатомии, но и установить эволюционно-родственные связи многих таксонов. Это неминуемо привело к появлению палеогенетики, направленной на изучение и реконструкцию геномов вымерших животных и их сравнение с ныне живущими, включая человека. Анализ геномов современных и древних людей показывает целый ряд гибридных событий, происходивших между их различными популяциями, сформировавшимися в интервале 200-1000 тыс. лет назад. В этом смысле гибридизация людей оказывается явлением обыденным и даже обязательным при продолжительном контакте двух групп. При этом следы такой гибридизации в геномах мы видим только при наличии их, геномов, длительного независимого развития, то есть продолжительной, в сотни тысяч лет, изоляции.

Заключение. Таким образом, два противоположных эволюционных процесса – изоляция с активным приспособлением к местным условиям и последующий генетический обмен между такими изолированными группами породили современного человека в его широком адаптивном разнообразии.

Ключевые слова: древние люди; неандертальцы; денисовцы; люди современного типа; гейдельбергцы; ДНК; геном

Введение

Современное развитие генетики позволило не только изучить геном человека и прочих животных, породив сравнительную генетику – аналог сравнительной анатомии, но и установить эволюционно-родственные связи многих таксонов. Это неминуемо привело к появлению палеогенетики, направленной на изучение и реконструкцию геномов вымерших животных и их сравнение с ныне живущими. Человек, как наиболее изученный вид животных, чья эволюция нам более всего интересна, закономерно привлекает повышенное внимание широких масс и учёных и в этом. Первый анализ геномов древних людей, опубликованный в

2010 году [Green et al., 2010], вызвал настоящий ажиотаж, породивший целый вал подобных исследований и приведший к фактической специализации ряда авторов только на этой тематике. Подобное развитие событий имеет кроме явного положительного эффекта преумножения наших знаний и эффект негативный. Большое число выходящих публикаций в области сравнительной генетики человека содержит предварительные или полученные на очень скудном материале данные, опровергаемые и уточняющиеся публикациями последующими, что создаёт запутанную картину даже у специалистов и подрывает доверие к подобным работам в обществе и у учёных смежных с молекулярной генетикой областей. В этом обзоре мы

попытаемся разобраться в генетических взаимоотношениях древних и современных людей, исходя из имеющегося материала.

В первую очередь необходимо сказать о качестве данных сравнительной генетики. Устанавливая сходство последовательностей ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), генетика не даёт гарантии неслучайности подобного сходства или различия. Однако принятые в науке статистические величины достоверности мы преобразуем для удобства в однозначные утверждения, оставляя термины: «скорее всего» и «вероятно» для величин вероятности ниже 95%. В этом смысле гибридизационные события в истории древних людей однозначно были, а вот где и когда – это вероятно и скорее всего. Популяционная генетика способна указать примерную географию распространения той или иной генетической особенности (маркера), но надо понимать, что современная география этих популяций их географии времени возникновения маркера почти всегда не соответствует. И восстанавливается древняя география популяций не генетиками, а археологами и их методологией с её объективными ограничениями. Сравнительная генетика также даёт ориентировочные датировки событий, основанные на предполагаемой скорости накопления мутаций в поколениях [Goodman, 1981; Scally, Durbin, 2012]. Однако уже понятно, что скорость мутагенеза неоднородна и зависит от внешних факторов [Velkov, 1999; Vjedov et al., 2003]. Таким образом, достоверность датировок генетических событий растёт с расширением временного интервала этого события и с приближением к настоящему. Потому наиболее близкие к нам события имеют небольшой интервал генетических оценок вплоть до времени жизни одного поколения, а наиболее удалённые – разброс в миллионы лет. Это подразумевает спекулятивность привязки событий генетических к историческим и даже геологическим, имевшим конкретные временные рамки. Например, таким как привязки датировок генетических изменений древних людей к извержению вулкана Тоба (Суматра, Индонезия) [Jones, 2007]. Поступируя выше влияние внешних факторов на мутагенез и популяционную генетику, мы, тем не менее, можем лишь установить примерное перекрытие временных интервалов датировок подобных событий, но уж точно не причинно-следственную связь, какой бы иногда логичной она нам ни казалась.

В то же время иногда данные генетики оказываются точнее классических для антропологии. Так, например, ошибка методов археологии всего в сотни лет не позволяет однозначно говорить о встрече двух популяций людей, несмотря на их последовательное, без видимого перерыва в накоплении культурного слоя проживание в одной локации. Между заселением одних вместо других мог пройти, условно, один час, а могло 500 лет, и это в корне меняет картину восприятия. Однако нахождение методами молекулярной генетики гибрида этих двух популяций снимает все вопросы о факте их встречи. Хотя оставляет простор для фантазии об их взаимоотношениях.

Уже несколько раз был употреблен термин «популяция древних людей». Это связано с неопределённостью систематического положения таких популяций как таксонов. К сожалению, генетика не способна дать однозначный ответ на вопрос, являлся ли, например, неандерталец отдельным видом (*Homo neanderthalensis*) или подвидом (*Homo sapiens neanderthalensis*) современного человека? Для ряда групп млекопитающих показано значительное сходство и смешение геномов при значительных же морфологических отличиях, делающих их видовой статус для зоологов бесспорным [Li et al., 2016], а для ряда групп наоборот, генетические различия в пределах единой морфологии оказываются сюрпризом, что позволяет говорить о криптических видах [Малыгин с соавт., 2019; Hundertmark, Bowyer, 2004]. Потому мы будем называть далее древних людей тривиальными названиями: «неандертальцы», «денисовцы» и «люди современного типа», подразумевая, что всё это генетически относительно изолированные популяции людей с более-менее очерченным ареалом расселения и временем существования, имевшие схожий уровень социального развития и технологии. Аналогично термином «гейдельбержцы» будут обозначены их предковые формы. В целом, все они за исключением гейдельбержцев соответствуют понятию *Homo sapiens* если даже не в значении биологического вида, то грады развития гоминин по объёму мозга. Относительность изоляции позволила сформироваться хорошо генетически выделяемым независимым популяциям людей, отвечающих этому уровню, однако не помешала их ограниченной гибридизации, чему и посвящён обзор.

Разделение людей на популяции

По костному материалу, материальной культуре и генетически в интервале 35-200 тыс. л. н. можно уверенно выделить три популяции древних людей, населявших Старый Свет: европейских неандертальцев, азиатских денисовцев и африканских людей современного типа [Kuhlwilm et al., 2016]. К последним необходимо пояснение: это не современные, а древние люди, давшие в основе своей начало современному человечеству и обладающие, несмотря на ещё значительные отличия, целым рядом анатомических черт, свойственных современному человеку (подбородочный выступ, уменьшенное надбровье, высокий свод сжатого с боков черепа и т.д.) При этом даже характерный комплекс анатомических черт неандертальцев и людей современного типа вообще не появился одновременно 200 и даже 120 тыс. л. н., а генетическая история этих линий и денисовцев начинается на сотни тысяч лет раньше, представляя собой процесс постепенной специализации.

Лучше всего описаны именно неандертальцы: большое количество фоссилий дополнено материальной культурой и геномами нескольких индивидуумов из разных частей Евразии [Kuhlwilm et al., 2016]. С денисовцами ситуация хуже: есть геном трёх индивидуумов из одной локации (Денисова пещера, Алтай) и сопутствующая материальная культура, уже не до конца ясной с ними ассоциации, а вот фоссилии Алтая представлены малоинформативными элементами (зубы и фаланги пальцев) [Sawyer et al., 2015]. Да, в других локациях Азии найдено достаточно костей, позволяющих представить облик денисовца, но их генетический анализ не проводился, потому эти вероятные денисовцы остаются таковыми наиболее вероятно, но не точно. Хуже всего дело обстоит с людьми современного типа. Не так много их находок в Африке, мало их старше 45 тыс. л. н., а генетические данные есть только из Евразии, начиная с этого времени [Yang, Fu, 2018]. При этом люди современного типа моложе 45 тыс. лет генетически представляют собой уже близкий к современному человеку, но ещё не устоявшийся результат тех эволюционных и гибридизационных событий, что нас интересуют. Таким образом о генетике африканских древних людей как обособленной популяции мы знаем опосредованно и явно меньше, чем хотелось бы. Об их генетике мы в большей степени судим ретроспективно, анализируя наш современный геном, в который их вклад максимален.

В то же время тремя описанными популяциями древние люди временного интервала 35-200 тыс. л. н. не ограничиваются. Землю населяло большее количество гоминин с большей или меньшей степенью родства с человеком разумным. Однако данные по ним полны не настолько, чтобы было возможно обсуждать их с точки зрения эволюции геномов. Так очевидно, что предковые формы людей современного типа в Африке 200 тыс. л. н. не исчезли. Переход к этой продвинутой форме людей не был повсеместным и мгновенным, захватил отдельную часть африканского населения, среди которого сапиентные признаки накапливались наиболее активно. Но предковая форма, которую мы, не вдаваясь в перипетии систематики и таксономии, назовём гейдельбергскими людьми или гейдельбергцами (в широком смысле, т.е. не только жители Европы), продолжала своё существование в отдельных частях Африки, видимо, довольно долго. Следы этого существования мы можем найти методами генетики [Durvasula, Sankararaman, 2020], однако их несомненных фоссилий моложе 300 тыс. лет пока не найдено [Grun et al., 2020]. И наоборот, имеются следы существования архаичных форм *Homo erectus* и ряда островных гоминин в Южной Азии, но их генетика неизвестна либо может быть ассоциирована с ними очень условно [Sawyer et al., 2015].

И вот мы подошли к проблеме разделения трёх популяций продвинутых людей: европейских неандертальцев, азиатских денисовцев и африканских людей современного типа, произошедших от общей предковой формы, гейдельбергского человека, заселившего Старый Свет. С точки зрения эволюции видов, это классический процесс географической изоляции / локализации [Симпсон, 1983], где исходные гейдельбергцы по-разному адаптировались к условиям Европы, Азии и Африки. Анализ полных ядерных геномов показывает, что так оно и должно было произойти: сперва от общих предков отделилась африканская линия, затем евразийские гейдельбергцы разделились на будущих «европейцев» и «азиатов» – предков неандертальцев и денисовцев [Kuhlwilm et al., 2016]. Датировки этих событий постоянно уточняются, незначительно меняются с каждым новым отсекунированным геномом, и наиболее современные примерно таковы: 430–765 тыс. л. н. для отделения предков людей современного типа с пиком вероятности около 550 тыс. л. н. и 380–480 тыс. л. н. для разделения предков неандертальцев и денисовцев с пиком вероятности около

420 тыс. л. н. (все цифры округлены автором до десятков) [Kuhlwilm et al., 2016; Hubisz et al., 2020]. Однако это не совпадает по датировкам с расхождениями особых элементов генома, чья наследование сцеплено с полом, и чей мутагенез идёт с иной скоростью: митохондриальной ДНК (мтДНК) [Posth et al., 2017] и Y-хромосомой [Petr et al., 2020]. Так сперва прогнозируется отделение азиатской линии денисовцев от общего предка неандертальцев и людей современного типа около 1400–720 тыс. л. н. по мтДНК и 600–840 тыс. л. н. по Y-хромосоме. И только затем следует разделение африканской и европейской линий с датировками 470–360 тыс. л. н. по мтДНК и 290–420 тыс. л. н. по Y-хромосоме (рис. 1). Как такое расхождение оценок и последовательности событий возможно?

В первую очередь следует признать, что датировки, выполненные по целому ядерному геному, гораздо точнее в виду просто несравнимо большей статистики накопленных изменений и большей предиктивности их скорости эволюции. То есть к датировкам, выполненным на мтДНК и Y-хромосоме надо относиться с некоторым скепсисом и не ожидать их точного совпадения с таковыми для полного ядерного генома. В этом смысле перекрытие интервалов уже можно приравнять к совпадению дат. Особенно учитывая, что в случае Y-хромосомы калибровка датировок

была произведена на основе довольно смелого предположения о древности дивергенции современной Y-хромосомы (то есть возраста расхождения популяций современных людей) в 250 тыс. лет [Petr et al., 2020].

В-вторых, надо понимать, что «последний общий предок», существовавший в точке генетического расхождения линий – это не конкретный индивидуум – отец или мать будущих «народов», «Адам» или «Ева», а условный момент в истории единой популяции, после которого свободный генетический обмен в ней прекращается. Для ядерного генома аутосом подобное прекращение обмена действительно означает изоляцию частей популяции с прекращением рекомбинантных событий. Однако различные линии мтДНК и Y-хромосомы в виду отсутствия единственного их варианта у индивидуума и, следовательно, отсутствия в них рекомбинации [Saville et al., 1998], могут существовать в пределах единой популяции в течение сотен тысяч лет [Posth et al., 2017]. Это объясняет, как могли линии мтДНК и Y-хромосомы предков неандертальцев и людей современного типа с одной стороны и денисовцев с другой разделиться на несколько сотен тысяч лет раньше разделения самих популяций. Скорее всего, в единой, но не очень активно смешивающейся среде гейдельбергцев Старого Света в период 250–1400 тыс. л. н. существовало несколько вариантов мтДНК и Y-хромосомы, и

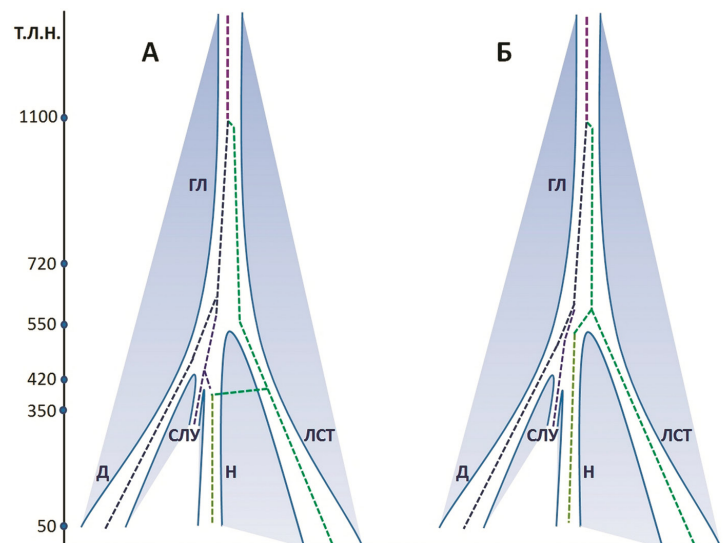


Рисунок 1. Схема расхождения денисовцев (Д), неандертальцев (Н), людей из Сима де лос Уэсос (СЛУ) и людей современного типа (ЛСТ) от общего предка (гейдельбергские люди, ГЛ) согласно полногеномным данным (общий ствол) и мтДНК (пунктир). Согласно теории замещения неандертальской мтДНК (А) и без замещения (Б)

Figure 1. Schematic tree of the ancient human divergence according to theory of the Neanderthal mtDNA substitution (A) or without substitution (B) by the modern type human one. Tree is based on the full-genome sequence data, mtDNA lineage is shown by dotted line. (Д) – Denisovans, (Н) – Neanderthals, (СЛУ) – people from Sima de los Huesos, (ЛСТ) – Modern type humans, (ГЛ) – Homo heidelbergensis

денисовцам достался один из них, тогда как неандертальцам и современным людям другой. Произошло это тогда совершенно независимо от того, кто из этих популяций оказался изолирован первым. Доказательством этому служит генетический анализ европейских гейдельбержцев из Сима де Лос Уэсос возрастом 430 тыс. л. н. [Arsuaga et al., 2015], которые как географически и морфологически, так и по ядерному геному логично ближе всего к неандертальцам и их предкам [Meyer et al., 2016], тогда как по мтДНК – к денисовцам [Meyer et al., 2014]. При этом оценка разделения денисовской мтДНК и людей из Сима де Лос Уэсос в 510-1060 тыс. лет говорит о том, что это был не привнесённый денисовцами или денисовцам вариант, а всего лишь относительно близкий к тому, который предки денисовцев получают через пару сотен тысяч лет при отделении от предков неандертальцев. То есть уже до 500 тыс. л. н. в Евразии существовало как минимум три варианта мтДНК: предковый для денисовцев, близкий к нему вариант людей из Сима де Лос Уэсос и предковый для неандертальцев и современных людей [Meyer et al., 2016]. При этом даты разделения людей современного типа и неандертальцев по ядерному геному, Y-хромосоме и мтДНК совпадают и, видимо, отражают реальную изоляцию предков современных людей в Африке от населения Евразии (рис. 1).

О мозаичности сочетаний ядерных геномов (близость к одной из трёх линий) и мтДНК наряду с её вариативностью в популяции говорят не только люди из Сима де Лос Уэсос. Генетический анализ ранних неандертальцев показал, что 125 тыс. л. н. и даже, возможно, ещё 48 тыс. л. н. в Европе встречались архаичные варианты мтДНК неандертало-сапиентного типа, отделившиеся от этого ствола около 270 тыс. л. н., то есть ещё на стадии гейдельбергских людей / пренеандертальцев [Posth et al., 2017].

Однако на волне обнаружения гибридных событий у более поздних популяций древних людей в литературе более популярна идея внесения / замещения линий мтДНК и Y-хромосомы у предков неандертальцев [Posth et al., 2017; Petr et al., 2020] чем теория о предсуществовании и случайном попадании в популяции вариантов мтДНК, озвученная выше. Суть её в том, что неандертало-сапиентный вариант мтДНК изолированно эволюционировал в Африке у групп, предковых людям современного типа, отделившись от неандертало-денисовского ствола в тот же «момент», что и ядерные геномы (430-765 тыс. л. н.) При этом в Евразии у предков неандертальцев и денисовцев была

мтДНК протоденисовского типа как у людей из Сима де Лос Уэсос. И только 300–400 тыс. л. н. мигранты в Европу из Африки привнесли мтДНК и Y-хромосомы неандертало-сапиентного типа, вытеснившие у предков неандертальцев протоденисовскую мтДНК и Y-хромосому. Минусами подобной теории служит несовпадение дат расхождения ядерных геномов и мтДНК людей современного типа и денисовцев (430-765 тыс. л. н. и 720-1400 тыс. л. н.), а также отсутствие в ядерном геноме неандертальцев следов контакта с африканской популяцией моложе 380 тыс. лет назад. То есть или необходимо игнорировать расхождение датировок, полагая двадцатитысячелетнее перекрытие интервалов в сотни тысяч лет достаточным для объявления этого «единым событием», или считать, что у гейдельбержцев Старого Света до разделения могло быть несколько вариантов мтДНК и Y-хромосомы, а у протонеандертальцев Европы почему-то не могло (рис. 1).

Если несовпадение дат отделения африканской линии по геному и мтДНК практически не обсуждается, хотя мы выше показали, что оно вполне естественно, то попытки найти в геноме неандертальцев следы гибридизации с людьми современного типа ведутся. Один из анализов допустил возможность «африканской» примеси в геноме неандертальцев возрастом 250 тыс. лет, хоть и с пограничным значением достоверности [Hubisz et al., 2020]. В то же время это может быть просто общий архаичный элемент генома, мало менявшийся и у неандертальцев, и у людей современного типа по той или иной причине. В любом случае датировка внесения «африканской» мтДНК протонеандертальцам в 250 тыс. лет, оставившего след в ядерном геноме, противоречит дивергенции мтДНК неандертало-сапиентного типа у протонеандертальцев уже 270 тыс. л. н., описанной выше [Posth et al., 2017].

С точки зрения автора сама идея поиска взаимодействия именно протонеандертальцев и предшественников людей современного типа из Африки не верна. Предковые группы этих популяций, ставших абсолютными доминантами своих континентов около 120 тыс. л. н., до этого момента были совершенно не единственными гейдельбержцами Старого Света, разнообразие геномов как ядерных, так и митохондриальных было наверняка гораздо выше, что прекрасно видно и по ранним неандертальцам, и по людям из Сима де Лос Уэсос, и по тем примесям, которые несёт геном современного человека. Настоящей же изоляции в виде морских проливов или непреодоли-

мых гор между Африкой, Европой и Азией так и не возникло, что привело к возникновению большого числа локальных популяций людей, хоть и нечасто, но регулярно обменивающихся генетическим материалом в ходе тех или иных миграционных событий. И вот этот обмен мы обсудим ниже.

Гибридизационные события в истории неандертальцев и денисовцев

Наиболее значимым и абсолютно однозначным свидетельством гибридизации различных популяций древних людей оказался геном девочки из Денисовой пещеры (Алтай), Денисова-11, возрастом более 50 тыс. лет, чей отец денисовец, близкий генетически к образцу Денисова-3 (около 50 тыс. л. н.), а мать неандерталец, чей ядерный геном наиболее напоминает поздних хорватских неандертальцев из Виндии (около 48 тыс. л. н.) [Slon et al., 2018], и которая дала образцу неандертальский тип мтДНК. Такая редкость как гибрид первого поколения при минимуме находок денисовцев – безусловная огромная удача. Таким образом, доля территории в районе Денисовой пещеры в течение десятков тысяч лет, неандертальцы и денисовцы смешивались. Насколько часто и продуктивно – неизвестно, потомки этой гибридизации как и исходные группы могли и не пережить рубеж в 45-50 тыс. л. н. в этой локации. Однако генетически единую гибридную популяцию денисовцы и неандертальцы Алтая по причине ли отсутствия должного времени или наличия частичной культурной и / или физиологической изоляции, видимо, и не сформировали.

Интересным моментом расшифровки этого гибридного генома оказался факт сходства неандертальской части именно с балканскими поздними неандертальцами, а не с более ранним неандертальским геномом (около 80–120 тыс. л. н.), полученным для образца из той же Денисовой пещеры. Это говорит о замещении более ранней популяции неандертальцев Азии более продвинутыми неандертальскими мигрантами из Европы [Slon et al., 2018] в интервале 80–50 тыс. лет назад.

Однако незначительный вклад неандертальцев (менее 0,5%) в геном денисовцев возможно произошёл за десятки тысяч лет до рождения алтайского неандертальца (80–120 тыс. л. н.), на чей геном примесь наиболее похожа. Интервал датировок тут диктует обособление архаичной алтайской линии от общего ствола неандертальцев (100–150 тыс. л. н.) [Kulwilm et al., 2016] и возраст наиболее древнего денисовского генома (около 80 тыс. л. н.) [Sawyer et al., 2015], в котором она уже есть. Таким

образом мы видим хоть и не постоянный, но регулярный обмен генетической информацией между неандертальцами и денисовцами на Алтае. Хотя он несколько однонаправлен в виду того, что следов денисовской примеси ни в одном неандертальском геноме пока не обнаружено.

В качестве отступления следует отметить, что наличие подобных более поздних примесей в геномах увеличивает их сходство и уменьшает оценки времени их расхождения. Это тоже вносит свой вклад в вариабельность выдаваемых молекулярной генетикой датировок.

Активно велись и поиски в денисовском геноме примеси африканской линии людей современного типа, однако ничего статистически значимого детектировано не было [Prufer et al., 2014; Hubisz et al., 2020]. Тем не менее, микроскопическая примесь сапиентных аллелей в денисовском геноме возможна: алтайский неандерталец, чей минорный вклад в алтайских денисовцев указан выше, имел до 7% примеси от людей современного типа в геноме. Возраст этой примеси оценивается примерно в 100-120 тыс. лет [Kulwilm et al., 2016], а значит, получена она была до генетического обмена с денисовцами. Тем не менее, детектировать столь низкие значения примеси (0,5% от 7%) на данный момент невозможно.

Вклад людей современного типа в геном неандертальцев, несмотря на значительный процент, весьма ограничен популяционно. Подобная примесь найдена только в архаичном геноме неандертальцев Алтая [Hajdinjak et al., 2018], что порождает идею о получении её по пути их миграции из Европы в Азию. Однако по существующим представлениям, основанным на косвенных свидетельствах, люди современного типа покинули Африку 110–90 тыс. л. н. не далее Ближнего Востока, Аравийского полуострова и запада Индии вдоль побережья Индийского океана [Ghirotto et al., 2011; Groucutt, Petraglia, 2012], что ограничивает область вероятного смешения. В то же время самим предкам алтайских неандертальцев было не обязательно мигрировать на Алтай именно через Ближний Восток, образуя смешанные браки с выходцами из Африки: в их геном сапиентная примесь могла попасть опосредованно, в виде угасающих волн распространения с эпицентром на Ближнем Востоке. При том, что самый древний достоверный человек современного типа вне Африки, обнаруженный как раз в этом регионе, относится к возрасту 55 тыс. л. н. [Hershkovitz et al., 2015], внимание привлекает Схул-Кафзехская группа древних людей, населявших Ближний Восток

80-120 тыс. л. н. и демонстрирующая морфологические черты, характерные и для людей современного типа, и для неандертальцев [Дробышевский, 2017]. К сожалению, никаких генетических исследований Схул-Кафзехских людей не проводилось, потому сказать что-либо определённое об их происхождении нельзя.

Сравнение примеси в неандертальцах Алтая с современными геномами людей, включая африканцев, выявило одинаковый уровень сходства с современными группами и вероятное отделение от нашего общего ствола в районе 200 тыс. лет назад. Таким образом, эту примесь алтайским неандертальцам передали люди, жившие до разделения на африканцев и выходцев из Африки, и вполне способные быть нашими общими предками [Kulwilm et al., 2016].

Как мы помним, кроме трёх описываемых популяций древних людей Землю населяли и другие, в большинстве предковые и архаичные группы рода *Homo*. Гибридизационные события происходили и с ними. Так геном денисовцев содержит до 6% архаичной примеси, время расхождения с которой остального генома оценивается в 900-1500 тыс. лет [Prufer et al., 2014]. Последующий анализ показал близость даты расхождения линий денисовцев (общей на тот момент с неандертальцами и людьми современного типа) и архаичной популяции, давшей примесь в их геном, к 1 млн л. н., со временем внесения в денисовский геном около 225 тыс. л. н. [Hubisz et al., 2020]. По географии распространения принадлежность архаичной примеси денисовцев предположена для *Homo erectus* из Юго-Восточной Азии [Prufer et al., 2014], однако антропологи полагают более древним возраст изоляции этой формы человека: около 1 млн 800 тыс. лет. Формально архаичной популяцией может быть любая рано отделившаяся группа гейдельбергских людей Азии, и это тот случай, когда данные генетики и антропологии пока недостаточно дополняют друг друга. Связи конкретных костных останков и следов генома пока нет.

На почве открытия этого гибридизационного события в истории денисовцев была попытка и объяснения различий в возрасте расхождения денисовцев с сапиентной линией по ядерному геному и мтДНК (430-765 тыс. л. н. и 720 тыс. – 1 млн 400 тыс. л. н.), о которых написано выше. Было предположено, что мтДНК денисовцев была привнесена той же архаичной группой, что оставила и след в ядерном геноме [Prufer et al., 2014], поскольку время её расхождения примерно совпадает с таковым для мтДНК (900 тыс. – 1 млн 500 тыс. лет) Однако

открытие мтДНК денисовского типа у людей из Сима де Лос Уэсос свело эту гипотезу на нет: близкие к протонеандертальцам жители Испании вряд ли гибридизовались с архаичной популяцией Восточной Азии и точно жили задолго до гибридизации денисовцев с этой популяцией, сами же они с ней не схожи. А времена расхождения мтДНК и ядерного генома денисовцев и людей из Сима де Лос Уэсос снова не совпадают [Posth et al., 2017]. Это опять позволяет автору настаивать на версии существования в популяции гейдельбергцев Старого Света нескольких вариантов мтДНК, разошедшихся задолго до возможного будущего разделения этой популяции с изоляцией ядерных геномов, и подвергать сомнению идеи вносов и замещений мтДНК в популяциях древних людей с попытками найти призрачные следы подобных событий в ядерном геноме (рис. 1).

Попытки найти архаичные примеси в геноме неандертальцев пока не увенчались успехом [Hubisz et al., 2020]. Кажется, Европа была единственным континентом, где каждая следующая генерация людей полностью вытесняла предыдущие и потому смешиваться с ними не могла. Это хорошо заметно и на самой популяционной истории неандертальцев, выявленной по мтДНК [Hajdinjak et al., 2018]. Анализ более 20 митохондриальных геномов евразийских неандертальцев возрастом 35–125 тыс. л. н. позволяет визуально разделить образцы на две группы: довольно вариативную корневую, архаичную, и удивительно однородную крону, продвинутую (рис. 2). Крону образуют неандертальцы Европы моложе 60 тыс. л. н., тогда как архаичные варианты все или древнее 60 тыс. лет, или представляют образцы из Азии и с Юга (Италия), Юго-Востока Европы (Крым) со временем отделения от основного ствола ранее 80 тыс. л. н. [Posth et al., 2017]. Очевидно, что после 60 тыс. л. н. в Европе произошло замещение носителей архаичных вариантов мтДНК с вытеснением их продвинутыми, «классическими» неандертальцами на границы расселения, на юг и восток. При этом выделяются два случая прямого замещения носителей архаичных вариантов мтДНК и на окраинах ареала: первый, алтайский, рассмотрен выше, а второй произошёл в Мезмайской пещере (Кавказ), где более поздний образец (Мезмайская-2) возрастом около 40 тыс. л. н. попадает в «крону» продвинутых неандертальцев Западной Европы, откуда, вероятно, и мигрировал, тогда как ранний неандерталец (Мезмайская-1) возрастом 60–70 тыс. лет – в основание дерева [Hajdinjak et al., 2018]

(возраст отделения 89 тыс. лет) [Posth et al., 2017] (рис. 2). Тут можно вспомнить и про упоминавшуюся Схул-Кафзехскую группу людей (80–120 тыс. л. н.), замещённую, хоть и не Европе, а на Ближнем Востоке, но также классическими неандертальцами 60–80 тыс. л. н. [Hovers et al., 1995]. Собственно, сама история неандертальцев началась с замещения родственной популяции из Сима де Лос Уэсос с её протоденисовским вариантом мтДНК [Hubisz et al., 2020]. В этом смысле замещение уже неандертальцев сперва на Ближнем Востоке людьми современного типа после 55 тыс. л. н. [Hershkovitz et al., 2015], затем в Европе и Азии после 45 тыс. л. н. [Bae et al., 2017] вполне укладывается в логику предыдущих событий.

Гибридизационные события в истории людей современного типа

Говоря о гибридизационных событиях в истории людей современного типа, мы не будем обсуждать сами генетические особенности геномов, примесей и их влияние на современных людей – это тема для отдельной работы. В данном обзоре мы сосредоточились на самих гибридизационных событиях в эволюции человека и их следах в его генетике.

Самое известное и разобранное событие, конечно, связано с появлением 1,5–3% неандертальской примеси во всём современном внеафриканском населении Земли [Hubisz et al., 2020]. Время привнесения примеси оценивалось изначально в довольно широком интервале 50–100 тыс. л. н. [Green et al., 2010], который постепенно сужался до 47–65 тыс. л. н. [Kuhlwilm et al., 2016] и был скорректирован, используя древние геномы людей современного типа до 50–60 тыс. л. н. [Yang, Fu, 2018]. Логичной точкой контакта кажется Ближний Восток, где обе популяции в этот временной интервал пересекались [Hovers et al., 1995; Hershkovitz et al., 2015]. Следы этой примеси найдены и у современных африканских народов (до 0,5%), но это результат куда более поздней гибридизации с евроазиатами, носителями вышеназванных 1,5–3% неандертальских аллелей [Wall et al., 2013; Sankararaman et al., 2014].

На первый взгляд не превышающая 4% генома неандертальская примесь ничтожна. Однако если смотреть с точки зрения наследования, то такой процент соответствует ситуации, когда у каждого из современных неафриканцев пять-шесть поколений назад (120–180 л. н.) в роду был чистый неандерталец при остальных

пра-пра-прадедах – африканцах современного типа. Другой наглядной цифрой являются приблизительно 20% неандертальского генома, которые могут быть собраны из индивидуальных примесей современных европейцев и азиатов, составляющих по 1,5–3% генома у каждого [Vernot, Akey, 2014]. Можно предположить, что гибридизация, в которой до 20% генома «перекочевало» в геном другой популяции не была единственным и/или кратковременным событием.

Идею о неоднократной гибридизации с неандертальцами, давшую искомую примесь в 1,5–3%, поддерживают количественные и качественные различия этой примеси у современных европейцев и азиатов, поскольку вторые имеют на 21–40% больше неандертальских аллелей в геноме [Wall et al., 2013] при совпадении их у европейцев и азиатов только на 25% [Vernot, Akey, 2014]. Это может подразумевать второе гибридизационное событие, имевшее место между протоазиатами и азиатскими неандертальцами, которое случилось уже после отделения протоазиатов от предков современных европейцев 30–40 тыс. л. н. [Wall et al., 2013]. Однако другими возможными объяснениями таких различий являются отрицательная селекция неандертальских аллелей в популяции при различном её, популяции, изначальном размере [Yang, Fu, 2018]. И действительно, разная скорость элиминации неандертальских аллельных вариантов отмечается как в различных популяциях, так и в различных точках одного и того же генома [Sankararaman et al., 2014]. Так же логично, что при таком процессе элиминации в разных популяциях должно было остаться разное количество и разные варианты неандертальских аллелей, если исходная примесь уменьшилась до 1,5–3% с предполагаемых внесённых 20% [Vernot, Akey, 2014].

Ответ на вопрос о реальности процесса уменьшения доли неандертальских аллелей, полученных в процессе массовой / многократной гибридизации, дал анализ геномов людей современного типа возрастом 34–45 тыс. лет назад. Все они имеют неандертальскую примесь с меньшими следами отрицательной селекции (2–5%), меньшей фрагментацией [Yang, Fu, 2018], а оценка её получения для самого древнего образца из Усть-Ишима (Сибирь, 45 тыс. л. н.), имеющего в 1,8–4,2 раза более протяжённые вставки неандертальского генома по сравнению с современными людьми, составляет 7–13 тыс. лет до его жизни. При этом данный индивидуум равноудалён от современных европейцев и азиатов [Fu et al., 2014]. Таким образом, наиболее вероятной

остаётся гипотеза однократного получения неандертальской примеси предками современного внеафриканского населения в ходе длительного гибридного события (50–60 тыс. л. н.) с последующей отрицательной селекцией неандертальских аллелей, индивидуальной для каждой из современных субпопуляций.

Вышеописанное гибридное событие, оставившее след в современных геномах людей, отлично от того, что привело к появлению примеси людей современного типа у архаичных неандертальцев Алтая [Kuhlwilm et al., 2016]. Они не совпадают ни по датировкам: 50–60 и 100–120 тыс. л. н., соответственно, ни по качеству. Неандертальская примесь у современных людей максимально далека от генома алтайского неандертальца среди всех имеющихся неандертальских геномов [Prufer et al., 2014]. Это порождает резонный вопрос: а какими были неандертальцы, гибридизовавшиеся с нашими предками?

Из предполагаемых датировок и географии события внеафриканское сапиентное население должно было получить примесь от архаичной субпопуляции неандертальцев, либо колонизировавшей Ближний Восток первой волной, либо вытесненной из Европы в Азию появляющимися «классическими» неандертальцами. И действительно, имеющаяся в современных людях примесь наиболее близка к геному, полученному для наиболее древнего образца с Кавказа (Мезмайская-1, 60–

70 тыс. л. н.) [Prufer et al., 2014]. Таким образом, гибридная людей современного типа, давшая внеафриканское человечество, происходила с архаичными неандертальцами, отделившимися от общего неандертальского ствола в диапазоне 120–90 тыс. л. н. [Hajdinjak et al., 2018] (рис. 2).

В то же время из вышеописанного понятно, что гибридное событие между неандертальцами и людьми современного типа, отразившееся в геноме современного человека, было вовсе не единственным. Свидетельством третьего генетического обмена, кроме давних вклад в современных людей и неандертальцев Алтая, является человек из Оасе (Румыния) возрастом 37–42 тыс. лет. Это человек современного типа с протяжёнными участками неандертальского генома, составляющими 6–11%, что соответствует неандертальскому предку в четвёртом–шестом поколении. При этом данная примесь, скорее всего, дополняет более старую, общую для всех людей современного типа, включая современных, вне Африки [Fu et al., 2015]. При этом человек из Оасе относится к субпопуляции, вероятно, не имеющей ныне живущих потомков. К сожалению, не удалось определить, к какой из неандертальских групп ближе примесь человека из Оасе [Hajdinjak et al., 2018], но логично ожидать, если его возраст определён верно, что это поздние «классические» неандертальцы Европы.

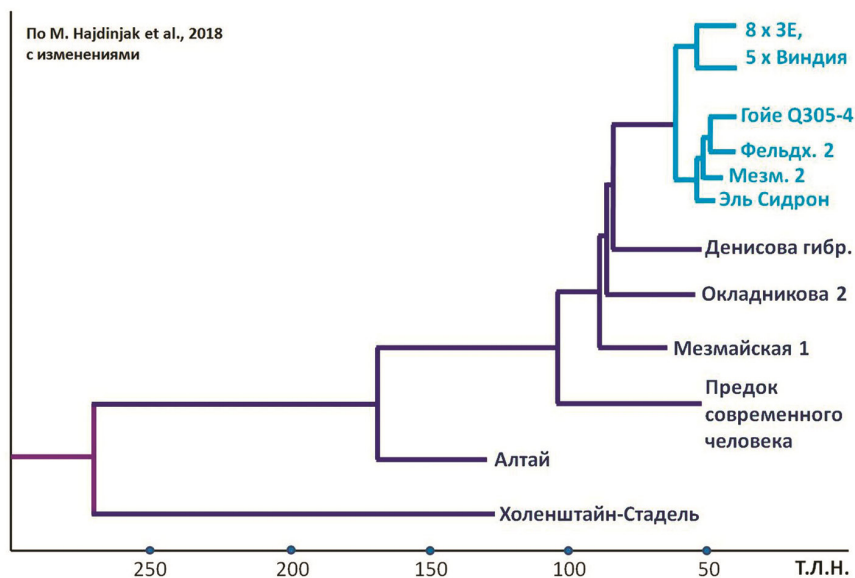


Рисунок 2. Комбинированная схема расхождения линий неандертальцев по полногеномным данным и мтДНК. Группы из восьми поздних образцов из Западной Европы (8 x 3E) и пяти образцов из Хорватии (5 x Виндия) представлены единым стволом каждая

Figure 2. Combined full-genome and mtDNA tree of Neanderthals. Two groups of the most modern samples from the Western Europe (8 x 3E) and Croatia (5 x Виндия) are shown without subdivision

Можно заключить, что люди современного типа гибридизовались с неандертальцами везде, где их ареалы более-менее длительно пересекались. Результат большинства этих событий, видимо, уничтожен как последующими волнами миграции как в случае неандертальцев Алтая и человека из Оасе, так и отрицательной селекцией гибридов с высокими соотношениями примесей.

Другим известнейшим примером и последствием гибридизационных событий в истории людей современного типа является наличие денисовской примеси у современных жителей Азии, Австралии и Океании, а также некоторых популяций Европы азиатского происхождения (финны) [Qin, Stoneking, 2015]. По оценкам примесь максимальна у народов Австралии и Океании, где может достигать 4–6% генома, тогда как возраст её внесения оценивается в 44–54 тыс. лет [Yang, Fu, 2018]. Таким образом, гибридизация с денисовцами произошла уже после смешения с неандертальцами у части внеафриканского населения.

Сразу следует отметить, что примесь отлична от генетического материала денисовцев Алтая и принадлежит «денисовцам» условно. Это, несомненно, была достаточно близкой к денисовцам Алтая популяция древних людей Азии (ближе всех остальных, для кого геном известен), но всё же иной. Время расхождения внесшей вклад в геном современного человека популяции и денисовцев Алтая оценивается в 275–400 тыс. лет [Prufer et al., 2014], что может соответствовать общим предкам на уровне гейдельбергских людей Азии. Поскольку объём примеси максимален у австралийских аборигенов и папуасов, падая по направлению на северо-запад вплоть до следовых количеств у европейцев [Sankararaman et al., 2016], предполагается, что это была популяция «денисовцев» Юго-Восточной Азии, где и произошло смешение.

Однако было ли это смешение с «южными денисовцами» однократным или нет – вопрос, требующий дальнейших исследований. Примесь современных популяций Азии, с одной стороны, и Австралии, и Океании с другой, различаются. Более того, «азиатская денисовская примесь», кажется, имеет компонент, который ближе к денисовцам Алтая [Browning et al., 2018], чем примесь австралоидов и папуасов. Это может как говорить о множественной гибридизации, приведшей к появлению как минимум двух различающихся денисовских примесей в современных людях, так и о единственном гибридизационном событии, породившем разделение на основе

индивидуальной негативной селекции «денисовских» аллелей в различных популяциях. В пользу последнего говорит различие в объёмах денисовской примеси на отдельных аутосомах, а также аутосомах и половых хромосомах современных людей [Meyer et al., 2012]. Вероятно, это связано с отрицательной селекцией, которая непропорционально сокращала денисовскую примесь как в отдельных геномах, так и в популяциях в зависимости от влияния «денисовских» аллелей на выживаемость людей в конкретных условиях среды.

Насколько-то прояснить вопрос о времени и множественности гибридизации с денисовцами могли бы геномы древних людей современного типа. Были проведены исследования геномов людей современного типа из Китая и Монголии возрастом около 40 и 34 тыс. лет. Оба образца близки к современным азиатам и содержат процент денисовской примеси выше, чем у современных людей (7,5–8%), подразумевая гибридизационное событие не ранее 10 тыс. лет до их существования [Massilani et al., 2020]. При этом уже упоминавшийся выше самый древний образец человека современного типа из Усть-Ишима (Сибирь, 45 тыс. л. н.) денисовской примеси не имеет вовсе. Сравнение примеси древних азиатов современного типа с ныне живущими популяциями показало идентичность их примеси современным жителям Азии, но не Австралии и Океании. Таким образом, всё современное азиатское население получило денисовскую примесь в результате единственного гибридизационного события, произошедшего более 40 тыс. л. н., тогда как предки австралийских аборигенов и папуасов обогатили геном «денисовскими аллелями», возможно, в результате другого гибридизационного события, имевшего место в том же временном интервале [Massilani et al., 2020]. При этом есть исследования, предполагающие как единственное гибридизационное событие [Qin, Stoneking, 2015], так и большее чем два число гибридизаций с денисовцами Азии [Jacobs et al., 2019].

Ситуация с денисовцами в чём-то обратна неандертальской: если там мы имеем целый ряд доказанных гибридизационных событий для людей современного типа, но неандертальский вклад в современные популяции внесён только одним из них, в случае денисовцев поток генов в современных людей внесён, вероятно, более одного раза, как кажется, и последовательно, и параллельно, но об этих событиях мы знаем очень мало. Как и о самих денисовцах.

Современные жители Океании несут и более архаичную примесь в следовых количествах, однако она идентична архаичной примеси денисовцев, описанной выше, потому получена, очевидно, от них же [Prufer et al., 2014]. Следов смешения людей современного типа и более архаичных чем денисовцы людей Азии нет.

Здесь можно отметить интересное противоречие: архаичная примесь была передана предкам австралоидов и папуасов именно «южными денисовцами», а не денисовцами Алтая, но она целиком у двух групп денисовцев совпадает. Значит, была получена ещё до их разделения, по оценкам на основе генома алтайских денисовцев около 225 тыс. л. н. [Hubisz et al., 2020]. Это значительно «моложе» оценок расхождения северной и южной популяции денисовцев в 275–400 тыс. лет [Prufer et al., 2014], приведённых выше. Автор склонен больше доверять датировкам моложе 225 тыс. л. н. для оценки расхождения популяций денисовцев и как более современной, и на основе сомнения в столь длительной изоляции двух азиатских групп, попадающей уже в интервал разделения гейдельбергцев Европы и Азии (380–480 тыс. л. н.) [Kuhlwiilm et al., 2016; Hubisz et al., 2020]. При более «молодом» возрасте разделения, соответствующем первым радиациям и неандертальцев, и людей современного типа, южную популяцию можно смело именовать денисовцами без кавычек.

Если для Азии следы гибридизации людей современного типа с более архаичными формами отсутствуют, то результаты подобной гибридизации есть у африканского населения. До 2% архаичной примеси возрастом около 35 тыс. лет могли быть внесены в население Центральной Африки популяцией людей, с которыми мы разделились около 700 тыс. л. н. [Hammer et al., 2011]. Для других современных популяций Африки возраст архаичной примеси оказывается ещё более близким к нам: 30 тыс. лет [Hsieh et al., 2016], а объём примеси предполагается аж до 19% [Durvasula, Sankararaman, 2020]. Таким образом, это существенно удлиняет интервал сосуществования архаичных людей (очевидно, гейдельбергцев) и людей современного типа в Африке, делая гибридизацию между ними почти неминуемой.

Африка и Азия, таким образом, выявляют долгое сосуществование, в сотни тысяч лет, архаичных и продвинутых групп людей, а также гоминид иных видов, тогда как в Европе смена архаичных популяций продвинутыми происходила по

палеонтологическим меркам мгновенно и полностью. Логично это объяснить климато-географическими различиями: Европа – единственный континент, не имевший в плейстоцене экваториально-тропической зоны, а потому бывший всецело подверженным глобальному воздействию серии оледенений-межледниковий. Европейские неандертальцы, таким образом, в своём развитии как минимум дважды прошли этап реколонизации Европы потомками одной небольшой группы людей, целиком замещающей предыдущее население: при своём оформлении из гейдельбергских людей типа Сима де Лос Уэсос и при появлении «классических» неандертальцев (рис. 2). В обоих случаях это совпадает с окончаниями максимумов рисского и вюрмского оледенений. Подтверждением именно такого сценария формирования европейской популяции неандертальцев служит низкий уровень гетерозиготности, по сравнению с таковой денисовцев и людей современного типа [Castellano et al., 2014; Meyer et al., 2012], что говорит о генетической узости группы, несмотря на широчайшую колонизацию Европы и части Азии. Северные денисовцы Алтая также демонстрируют невысокое генетическое разнообразие, но у них имелась и сильно отличная южная популяция, что полностью меняет картину [Prufer et al., 2014] для денисовцев в целом. Тем не менее, невысокий уровень гетерозиготности именно северной группы денисовцев подразумевает схожие с неандертальцами последствия климатических изменений для популяции.

В этом смысле кажется логичным, что именно африканские люди современного типа, наименее затронутые климатическими изменениями плейстоцена-голоцена, послужили основой современного человечества. Однако современный человек имеет, как мы видим, независимо от расы и географии, гибридное происхождение. Более того, гибридное происхождение – различное для разных частей света и разных популяций. Африканские люди современного типа являются лишь основными «донорами» генома современного человека, но нашими предками оказываются почти все популяции древних людей Африки и Евразии. Таким образом, современный человек является несомненным для таксономии видом лишь при сравнении с ныне живущими гоминидами или при восприятии всех его древних предков как подвиды. Тогда мы приходим к картине естественной эволюции гейдельбергских людей Старого Света в людей

современных (*Homo heidelbergensis* → *Homo sapiens*), где просто различен итоговый вклад локальных субпопуляций: африканской, европейской и азиатской. Иначе человека нужно рассматривать как сложную группу межвидовых гибридов неясного статуса, чья генетика постепенно унифицируется последние 5–15 тыс. лет.

Заключение

Как видно, анализ геномов современных и древних людей показывает целый ряд гибридных событий, происходивших между их различными популяциями. В этом смысле гибридизация людей оказывается явлением обыденным и даже обязательным при продолжительном контакте двух групп. При этом следы такой гибридизации в геномах мы видим только при наличии их, геномов, длительного независимого развития, то есть продолжительной, в сотни тысяч лет, изоляции. Таким образом, два противоположных эволюционных процесса – изоляция с активным приспособлением к местным условиям и последующий генетический обмен между такими изолированными группами породили современного человека в его широком адаптивном разнообразии. Мы не рассматривали функциональные особенности генетических примесей,

доставшихся современному человеку от разных популяций древних людей, тем более, что в случае примесей в древних геномах это почти невозможно. Однако логично предположить, что те примеси, что сохранялись в популяциях, давали их носителям определённые преимущества, несмотря на возможные проблемы гибридов первых поколений. Это и позволило именно гибридным популяциям стать максимально успешными, повсеместно заместить предковые «чистые» линии и освоить всю Землю.

Библиография

Дробышевский С.В. Достающее звено. Кн. 2. Люди. М.: Corpus. 2017.

Мальгин В., Баскеевич М.И., Хляп Л.А. Инвазии видов-двойников обыкновенной полевки // Российский журнал биологических инвазий, 2019. №4. С. 78–93.

Симпсон Дж.С. Великолепная изоляция. История млекопитающих Южной Америки: Пер. с англ. М.: Мир. 1983.

Сведения об авторах

Гасанов Евгений Валерьевич, к.х.н.; ORCID ID: 0000-0002-5020-9406; gasanovev@gmail.com.

*Поступила в редакцию 07.06.2022,
принята к публикации 14.06.2022.*

Gasanov E.V.

*Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences,
26 Vavilov Street, Moscow, 119334, Russia*

HYBRIDIZATION EVENTS IN THE HUMAN EVOLUTION

Materials and methods. *Scientific literature to review was collected from the PubMed database (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), some other publications were collected from the open internet sources.*

Results. *Herein we represent a review of current data for genetics regarding the hybridization events of the human evolution. The paper reviews ancient human interactions that had place 30-1000 thousands of years ago and could be detected by the methods of genetics. Both, divergence of the Old World human population and consequent introgression and hybridization processes that had led to the formation of modern human are analyzed.*

Discussion. *The current genetics allows to study and analyze genomes of human and other animals in the aim to discover their evolutionary relationships. The consequent reveal of the ancient and extinct animal genomes allowed to speak about palaeogenetics, while the genome comparisons have formed a new discipline, comparative genomics, an analogue of the comparative anatomy. Modern and ancient human genomes' analysis have discovered the ancient human subpopulations' interactions and relations, part of which gave rise to the modern humans.*

Conclusion. *Modern humans are a result of i) evolution of the isolated ancient human populations which had formed 200–1000 thousands of years ago; and ii) of interaction between them. Indeed, a number of hybridization events we can see during the human evolution, most of them are reflected in the modern and ancient human genomes.*

Keywords: ancient human population; Neanderthals; Denisovans; modern type humans; *Homo heidelbergensis*; DNA introgression; genome

References

- Drobyshevsky S.V. *Dostayushcheye zveno. Kniga 2. Lyudi*. [The missing link. Book 2. People]. Moscow, Corpus, 2017. 592 pp. (In Russ.).
- Malygin V., Baskevich M.I., Khlyap L.A. Invazii vidovdvoynikov obyknovennoy polyovki. [The invasions of the common vole sibling species]. *Rossiyskiy zhurnal biologicheskikh invaziy* [Russian Journal of Biological Invasions], 2019, 4, pp. 78–93. (In Russ.).
- Simpson G.G. *Velikolepnaya izolyatsiya. Istoriya mlekopitayushchikh Yuzhnoy Ameriki. Perevod s Angl.* [Splendid Isolation. The Curious History of South American Mammals. Russ. Transl.]. Moscow, Mir, 1983. 256 pp. (In Russ.).
- Arsuaga J.L., Carretero J.M., Lorenzo C., Gómez-Olivencia A. et al. Postcranial morphology of the middle Pleistocene humans from Sima de los Huesos, Spain. *PNAS USA*, 2015, 112 (37), pp. 11524–11529. DOI: 10.1073/pnas.1514828112.
- Bae C.J., Douka K., Petraglia M.D. On the origin of modern humans: Asian perspectives. *Science*, 2017, 358 (6368), eaa19067. doi: 10.1126/science.aai9067. PMID: 29217544.
- Bjedov I., Tenaillon O., Gérard B., Souza V. et al. Stress-induced mutagenesis in bacteria. *Science*, 2003, 300 (5624), pp. 1404–1409. DOI: 10.1126/science.1082240.
- Browning S.R., Browning B.L., Zhou Y., Tucci S., Akey J.M. Analysis of Human Sequence Data Reveals Two Pulses of Archaic Denisovan Admixture. *Cell*, 2018, 173 (1), pp. 53–61. DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.031.
- Castellano S., Parra G., Sánchez-Quinto F.A., Racimo F. et al. Patterns of coding variation in the complete exomes of three Neandertals. *PNAS USA*, 2014, 111 (18), pp. 6666–6671. DOI: 10.1073/pnas.1405138111.
- Durvasula A., Sankararam S. Recovering signals of ghost archaic introgression in African populations. *Sci. Adv.*, 2020, 6(7), eaax5097. DOI: 10.1126/sciadv.aax5097.
- Fu Q., Li H., Moorjani P., Jay F., Slepchenko S.M. et al. Genome sequence of a 45,000-year-old modern human from western Siberia. *Nature*, 2014, 514, pp. 445–449. <https://doi.org/10.1038/nature13810>.
- Fu Q., Hajdinjak M., Moldovan O.T., Constantin S., Mallick S., et al. An early modern human from Romania with a recent Neanderthal ancestor. *Nature*, 2015, 524 (7564), pp. 216–219. DOI: 10.1038/nature14558.
- Ghirotto S., Penso-Dolfin L., Barbujani G. Genomic evidence for an African expansion of anatomically modern humans by a Southern route. *Hum. Biol.*, 2011, 83 (4), pp. 477–489. DOI: 10.3378/027.083.0403.
- Goodman M. Decoding the pattern of protein evolution. *Progr. Biophys. and Mol. Biol.*, 1981, 38, pp. 105–164. DOI: 10.1016/0079-6107(81)90012-2.
- Green R.E., Krause J., Briggs A.W., Maricic T. et al. A draft sequence of the Neandertal genome. *Science*, 2010, 328 (5979), pp. 710–722. DOI: 10.1126/science.1188021.
- Groucutt H.S., Petraglia M.D. The prehistory of the Arabian peninsula: deserts, dispersals, and demography. *Evol. Anthropol.*, 2012, 21 (3), pp. 113–125. DOI: 10.1002/evan.21308. PMID: 22718479.
- Grün R., Pike A., McDermott F., Eggins S. et al. Dating the skull from Broken Hill, Zambia, and its position in human evolution. *Nature*, 2020, 580, pp. 372–375. DOI: 10.1038/s41586-020-2165-4.
- Hajdinjak M., Fu Q., Hübner A., Petr M. et al. Reconstructing the genetic history of late Neanderthals. *Nature*, 2018, 555, pp. 652–656. DOI: 10.1038/nature26151.
- Hammer M.F., Woerner A.E., Mendez F.L., Watkins J.C., and Wall J.D. Genetic evidence for archaic admixture in Africa. *PNAS*, 2011, 108 (37), pp. 15123–15128. DOI: 10.1073/pnas.1109300108.
- Hershkovitz I., Marder O., Ayalon A., Bar-Matthews M. et al. Levantine cranium from Manot Cave (Israel) foreshadows the first European modern humans. *Nature*, 2015, 520 (7546), pp. 216–219. DOI: 10.1038/nature14134.
- Hovers E., Rak Y., Lavi R., Kimbel W.H. Hominid Remains from Amud Cave in the Context of the Levantine Middle Paleolithic. *Paléorient. Année*, 1995, 21 (2), pp. 47–61. DOI: 10.3406/paleo.1995.4617.
- Hsieh P., Woerner A.E., Wall J.D., Lachance J., Tishkoff S.A. et al. Model-based analyses of whole-genome data reveal a complex evolutionary history involving archaic introgression in Central African Pygmies. *Genome Res.*, 2016, 26 (3), pp. 291–300. doi: 10.1101/gr.196634.115. Erratum in: *Genome Res.*, 2016, 26(5): 717.1.
- Hubisz M.J., Williams A.L., Siepel A. Mapping gene flow between ancient hominins through demography-aware inference of the ancestral recombination graph. *PLoS Genet.*, 2020, 16 (8), e1008895. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008895.
- Hundertmark K.J., Bowyer R.T. Genetics, evolution and phylogeography of moose. *ALCES*, 2004, 40, pp. 103–122.
- Jacobs G.S., Hudjashov G., Saag L., Kusuma P. et al. Multiple Deeply Divergent Denisovan Ancestries in Papuans. *Cell*, 2019, 177 (4), pp. 1010–1021. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.035.
- Jones S.C. *The Toba supervolcanic eruption: Tephra-fall deposits in India and paleoanthropological implications. Chapter 1672 in Vertebrate Paleobiology and Paleoanthropology Series*. Springer Nature Switzerland AG, 2007. 28 p. DOI: 10.1007/1-4020-5562-5_8.
- Kuhlwil M., Gronau I., Hubisz M.J., de Filippo C. et al. Ancient gene flow from early modern humans into Eastern Neanderthals. *Nature*, 2016, 30 (7591), pp. 429–433. DOI: 10.1038/nature16544.
- Li G., Davis B.W., Eizirik E., Murphy W.J. Phylogenomic evidence for ancient hybridization in the genomes of living cats (Felidae). *Genome Res.*, 2016, 26 (1), pp. 1–11. DOI: 10.1101/gr.186668.114.
- Massilani D., Skov L., Hajdinjak M., Gunchinsuren B. et al. Denisovan ancestry and population history of early East Asians. *Science*, 2020, 370 (6516), pp. 579–583. DOI: 10.1126/science.abc1166.
- Meyer M., Kircher M., Gansauge M.T., Li H. et al. A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science*, 2012, 338 (6104), pp. 222–226. DOI: 10.1126/science.1224344.
- Meyer M., Fu Q., Aximu-Petri A., Glocke I. et al. A mitochondrial genome sequence of a hominin from Sima de los Huesos. *Nature*, 2014, 505 (7483), pp. 403–406. DOI: 10.1038/nature12788.
- Meyer M., Arsuaga J.L., de Filippo C., Nagel S. et al. Nuclear DNA sequences from the Middle Pleistocene Sima de los Huesos hominins. *Nature*, 2016, 531 (7595), pp. 504–507. DOI: 10.1038/nature17405.
- Petr M., Hajdinjak M., Fu Q., Essel E. et al. The evolutionary history of Neanderthal and Denisovan Y chromosomes. *Science*, 2020, 369 (6511), pp. 1653–1656. DOI: 10.1126/science.abb6460.
- Posth C., Wißing C., Kitagawa K., Pagani L. et al. Deeply divergent archaic mitochondrial genome provides lower time boundary for African gene flow into Neanderthals. *Nature communications*, 2017, 8, 16046. DOI: 10.1038/ncomms16046.

Prüfer K., Racimo F., Patterson N., Jay F. et al. The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature*, 2014, 505 (7481), pp. 43–49. DOI: 10.1038/nature12886.

Qin P., Stoneking M. Denisovan Ancestry in East Eurasian and Native American Populations, *Mol. Biol. Evol.*, 2015, 32 (10), pp. 2665–2674. DOI: 10.1093/molbev/msv141.

Sankararaman S., Mallick S., Dannemann M., Prüfer K. et al. The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans. *Nature*, 2014, 507 (7492), pp. 354–357. DOI: 10.1038/nature12961.

Saville B.J., Kohli Y., Anderson J.B. mtDNA recombination in a natural population. *PNAS USA*, 1998, 95 (3), pp. 1331–1335. DOI: 10.1073/pnas.95.3.1331.

Sawyer S., el Renaud G., Viola B., Hublin J.-J. et al. Nuclear and mitochondrial DNA sequences from two Denisovan individuals. *PNAS USA*, 2015, 112 (51), pp. 15696–15700. DOI: 10.1073/pnas.1519905112.

Scally A., Durbin R. Revising the human mutation rate: implications for understanding human evolution. *Nat. Rev. Genet.*, 2012, 13 (10), pp. 745–753. doi: 10.1038/nrg3295. Erratum in: *Nat. Rev. Genet.*, 2012, 13 (11), pp. 824.

Slon V., Mafessoni F., Vernot B., de Filippo C. et al. The genome of the offspring of a Neanderthal mother and a Denisovan father. *Nature*, 2018, 561, pp. 113–116. DOI: 10.1038/s41586-018-0455-x.

Velkov V.V. How environmental factors regulate mutagenesis and gene transfer in microorganisms. *J. Biosci.*, 1999, 24, pp. 529–559. DOI: 10.1007/BF02942664.

Vernot B., Akey J.M. Resurrecting surviving Neanderthal lineages from modern human genomes. *Science*, 2014, 343 (6174), pp. 1017–1021. DOI: 10.1126/science.1245938.

Wall J.D., Yang M.A., Jay F., Kim S.K. et al. Higher levels of neanderthal ancestry in East Asians than in Europeans. *Genetics*, 2013, 194 (1), pp. 199–209. DOI: 10.1534/genetics.112.148213.

Yang M.A., Fu Q. Insights into Modern Human Prehistory Using Ancient Genomes. *Trends Genet.*, 2018, 34 (3), pp. 184–196. DOI: 10.1016/j.tig.2017.11.008.

Information about Authors

Eugene V. Gasanov, Ph.D.; ORCID ID: 0000-0002-5020-9406; gasanovev@gmail.com.