

УДК 569.9:572.1:575.1:575.8

ПАЛЕОГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

© 2013 г. А.С. Пилипенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия,
e-mail: alexpil@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 24 июня 2013 г. Принята к публикации 1 ноября 2013 г.

ВВЕДЕНИЕ

Человек был и остается одним из наиболее интенсивно и разносторонне исследуемых объектов. Среди научных направлений, занятых изучением человека, в последние десятилетия ключевую роль играет молекулярная генетика, исследующая генетическое разнообразие популяций человека, принципы организации и функционирования генома человека. Геном представляет собой совокупность наследственного материала (ДНК), заключенного в клетке человека: ядерный геном, включающий 23 пары хромосом, и митохондриальную ДНК (мтДНК) (всего ~ 3 млрд пар оснований). **Расшифровка** полной последовательности генома человека в рамках международной программы «Геном человека» позволила молекулярной генетике стать ведущим направлением биомедицинских исследований человека. Несмотря на интенсивные исследования, огромное количество молекулярно-генетических проблем, связанных с происхождением и эволюцией человека как вида, историей популяций человека, функционированием генома, развитием заболеваний, все еще остаются до конца не решенными. Для их решения в рамках комплексного молекулярно-генетического исследования человека формируются и получают развитие все новые направления и подходы. Непрерывное совершенствование методов получения и анализа структуры образцов ДНК позволило не только полноценно использовать молекулярно-генетические методы для анализа материалов, полученных от ныне живущих людей, но и включить в число объектов исследования ДНК

из останков человека различного возраста, т. е. проводить генетическое исследование древних людей. Рассмотрению этого направления молекулярной генетики, получившего название палеогенетики человека, посвящена данная статья.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ПАЛЕОГЕНЕТИКИ. СПЕЦИФИКА И МЕТОДИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПАЛЕОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОСТАНКОВ ЧЕЛОВЕКА

К категории объектов палеогенетических исследований в широком смысле относится весь комплекс биологических останков различного возраста, потенциально содержащих эндогенную ДНК и не прошедших предварительно целенаправленную процедуру консервации (Kaestle, Horsburgh, 2002). **Объектами палеогенетики человека** являются останки человека (и продукты его жизнедеятельности) различного возраста, потенциально содержащие человеческую ДНК (Willerslev, Cooper, 2005).

Первое исследование в области палеогенетики было посвящено выделению и анализу последовательности фрагмента митохондриальной ДНК (мтДНК) из музейных останков вымершего представителя рода лошадей/зебр – квагги (*Equus quagga*) возрастом около 140 лет (Higuchi *et al.*, 1984). Уже в следующем году была опубликована первая работа по анализу ДНК из древних останков человека – египетской мумии возрастом около 2400 лет (Paabo, 1985). Ее автор, Сванте Паабо, является

основателем палеогенетики человека и до настоящего времени остается одним из мировых лидеров в этой области. Первые исследования продемонстрировали принципиальную возможность экстракции и анализа структуры ДНК из ископаемых останков животных и человека различного возраста. Вскоре было показано, что эндогенная ДНК в древних останках преимущественно представлена короткими фрагментами мультিকопийных локусов, таких как митохондриальная ДНК, в чрезвычайно низкой концентрации (Paabo *et al.*, 1989).

Внедрение во второй половине 1980-х годов в практику молекулярно-генетических исследований вместо малоэффективного клонирования в бактериальных векторах нового метода – полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей получать практически неограниченное число копий короткого целевого фрагмента ДНК даже при его чрезвычайно низкой концентрации, – существенно расширило спектр источников, пригодных для выделения и анализа древней ДНК. В конце 1980-х–начале 1990-х годов появились многочисленные работы, посвященные исследованию структуры ДНК, выделенной из ископаемых останков человека и разнообразных животных, растений, микроорганизмов, относящихся к широким хронологическим рамкам: от нескольких сотен или тысяч лет и до «геологически древней ДНК» (ДНК из окаменелых останков возрастом в миллионы лет, например, в случае с останками динозавров и насекомых из янтаря) (Thomas *et al.*, 1989; Golenberg *et al.*, 1990; Cano *et al.*, 1992).

Первоначальный оптимизм в отношении палеогенетических исследований, вызванный очевидной перспективностью направления и кажущейся простотой методов, был быстро развеян работами по изучению процессов деградации ДНК и распространенности контаминации (загрязнения) древних образцов современной ДНК. Было экспериментально продемонстрировано сильное влияние загрязнения современной ДНК на результаты палеогенетических исследований (особенно при исследовании древней ДНК человека и микроорганизмов).

При использовании для амплификации древней ДНК высокочувствительных вариантов ПЦР присутствие даже незначительного количества современной ДНК часто приводит

к получению ложных результатов. При этом исследователь получает последовательность загрязняющей ДНК вместо аутентичной древней. Явление контаминации представляет собой наиболее серьезную проблему при проведении палеогенетических исследований. На раннем этапе развития палеогенетики эти проблемы недооценивались исследователями. Результаты многих ранних работ могли быть искажены вследствие влияния контаминации. В результате в научном сообществе на некоторое время распространяется скептическое отношение к возможности получения достоверных результатов методами палеогенетики (Richards *et al.*, 1995; Stoneking, 1995).

Одним из основных направлений развития палеогенетики становится исследование биохимии процессов деградации ДНК после смерти организма, их воздействие на результаты анализа структуры древней ДНК, влияние различных условий среды на потенциал сохранности ДНК в останках. Главными достижениями этого направления палеогенетики стали доказательство возможности сохранения ДНК, пригодной для анализа (даже в условиях умеренного климата), по крайней мере, в останках возрастом в несколько тысяч лет (Poinar *et al.*, 1996); совершенствование методов извлечения ДНК из останков; создание системы критериев аутентификации (верификации) результатов палеогенетических исследований; разработка протоколов проведения палеогенетических экспериментов, обеспечивающих получение достоверных результатов анализа структуры древней ДНК (Cooper, Poinar, 2000). С этого момента первостепенной задачей любого палеогенетического исследования является доказательство достоверности полученных экспериментальных результатов, а уже затем их интерпретация (Paabo *et al.*, 2004; Willerslev, Cooper, 2005). Некоторые меры верификации палеогенетических данных приведены в табл. 1.

Обязательным условием для проведения исследований древней ДНК являются правильная планировка и оснащение лаборатории, обеспечивающие изоляцию «чистых» экспериментальных работ и снижение уровня потенциальной контаминации (рис. 1).

Таким образом, с начала 2000-х годов появилась возможность проведения полноценного

Таблица 1

Наиболее распространенные процедуры верификации данных в палеогенетике

Метод верификации	Проблема, решаемая с помощью данного метода
Повторные экстракции ДНК из материала одного образца	Спорадическое загрязнение в процессе предварительной обработки образца и выделения ДНК
Повторные ПЦР из одного экстракта	Спорадическая контаминация в процессе предварительной обработки и выделения ДНК; случайные ошибки в ПЦР; загрязнение реактивов для ПЦР
Отрицательные контроли экстракции и ПЦР (пробирки без добавления древнего материала)	Спорадическая и систематическая контаминация в процессе эксперимента
Клонирование продуктов ПЦР, секвенирование нескольких клонов	Спорадическая контаминация в процессе эксперимента; ошибки полимеразы; искажение полученной последовательности ДНК вследствие ее деградированного состояния
Выделение и анализ ДНК из разных частей одного скелета (например зубы и кости конечностей)	Загрязнение палеоматериала до его попадания в генетическую лабораторию
Анализ ДНК из сопутствующих останков животных	Косвенный показатель возможной сохранности ДНК в останках человека в условиях конкретного археологического памятника
Воспроизведение результатов в независимой палеогенетической лаборатории	Систематическая внутрилабораторная контаминация
Идентификация признаков деградированного состояния древней ДНК с помощью методов высокопроизводительного секвенирования	Универсальный метод доказательства аутентичности полученных образцов мтДНК (за исключением проблемы контаминации образцов в древности)



Рис. 1. Процесс проведения эксперимента в одном из чистых боксов межинститутского сектора молекулярной палеогенетики ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Работа проводится в чистом боксе под ламинарным шкафом, обеспечивающим сверхчистую рабочую зону. Персонал использует комплекты спецодежды для работы в чистых помещениях.

анализа древней ДНК с помощью методов, включающих ее амплификацию в ПЦР и последующий анализ последовательности различными методами. Наступил новый период интенсивного развития палеогенетических исследований, продолжающийся в настоящее время.

Важной вехой в развитии палеогенетики стало создание методов высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК. Новые высокопроизводительные подходы уже нашли свое применение в различных областях палеогенетики (Green *et al.*, 2010; Krause *et al.*, 2010a, b и др.), и в палеогенетике человека в первую очередь, благодаря нескольким их свойствам: 1) возможности получения большого объема генетической информации о древнем индивиде (вплоть до секвенирования полного генома индивида) по сравнению со стандартными ПЦР-подходами; 2) возможности работы с минимальным количеством исходного ДНК-содержащего материала, что имеет большое значение ввиду деструктивного характера палеогенетических исследований, связанных с необходимостью разрушения образца; 3) меньшей подверженности влиянию контаминации современной ДНК; 4) возможности объективной оценки ряда характеристик древней ДНК, отличающих ее от современной (небольшая средняя длина фрагментов, уровень дезаминирования цитозина и др.).

Высокопроизводительные методы позволяют практически уравнивать потенциальную информативность образцов древней и современной ДНК. Их пока ограниченное использование связано с незавершенностью протоколов, учитывающих специфику древнего материала (или их отсутствием в свободном доступе), а также с дороговизной таких экспериментов. Методы, основанные на использовании ПЦР, продолжают играть важную роль в палеогенетике человека и будут сохранять свою значимость впоследствии. Однако можно уверенно прогнозировать все более широкое использование в этой области высокопроизводительных подходов (Kirsanow, Burger, 2012).

Таким образом, в настоящее время палеогенетика является полноценным разделом молекулярной генетики человека, обладающим арсеналом методов, позволяющим решать

практически любые задачи, связанные с достоверным анализом последовательности древней ДНК человека.

НАПРАВЛЕНИЯ ПАЛЕОГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

Спектр областей применения палеогенетики человека определяется такими факторами, как методические возможности (экспериментальные и аналитические), уровень развития соответствующих разделов молекулярной генетики человека в целом, наличие палеоантропологических материалов с адекватным археологическим контекстом.

Современный уровень развития методов получения и анализа структуры образцов древней ДНК в значительной степени снял методические ограничения молекулярно-генетического исследования останков человека. Быстрыми темпами также развиваются методы анализа и интерпретации молекулярно-генетических данных инструментами статистики и биоинформатики. Таким образом, доступные направления палеогенетического исследования останков человека охватывают почти весь спектр исследований, связанных с определением и анализом последовательности ДНК, осуществляемых в рамках молекулярной генетики человека.

На фоне решения многих технических экспериментальных и аналитических проблем существенным фактором, ограничивающим области применения палеогенетических методов, на данном этапе является достигнутый мировым научным сообществом уровень понимания принципов организации, функционирования и регуляции работы генома человека, механизмов реализации генетической информации, закономерностей формирования и распространенности генетического полиморфизма в популяциях человека, т. е. уровень концептуального развития соответствующих направлений молекулярной генетики человека в целом. Очевидно, что на древнем материале, работа с которым значительно осложнена, приемлемыми являются задачи, концептуальная база которых в минимально необходимой степени разработана на современном материале. В качестве примера можно привести формирование спектра молекулярно-генетических

маркеров, используемых в палеогенетических исследованиях: в палеогенетике подвергаются анализу маркеры, которые являются наиболее изученными (следовательно, наиболее информативными) в современных популяциях в рамках исследований по этногеномике. Как правило, справедлива общая схема: открытие маркера – проведение широкомасштабных исследований на современном человеке (популяциях) – применение маркера в палеогенетических исследованиях. Это одинаково справедливо и для маркеров, являющихся филогенетически информативными, таких как мтДНК и Y-хромосома, и для локусов генома, определяющих фенотипические характеристики, физиологические свойства индивида или патологические процессы в организме. Даже в тех случаях, когда исследователям доступен полный геном древнего индивида, аналитическая обработка и интерпретация данных осуществляются исходя из ранее накопленной информации о современных индивидах (популяциях).

Одним из серьезных ограничений в палеогенетике человека является наличие палеоантропологических материалов, которые не только отвечают минимальным требованиям сохранности в них ДНК, но и являются адекватными для решения той или иной палеогенетической задачи. За многие десятилетия, в течение которых осуществляется целенаправленное исследование археологических памятников, были накоплены большие коллекции останков человека с различными географическим происхождением, хронологией (возрастом) и культурной принадлежностью, т. е. с разным археологическим контекстом. Представители многочисленных групп древнего населения в той или иной степени хорошо охарактеризованы с точки зрения особенностей материальной и духовной культуры, демографических параметров, фенотипических признаков и по ряду других направлений. Этот огромный массив материалов остается практически неисследованным с точки зрения молекулярной генетики. Таким образом, на первый взгляд, нет недостатка в материалах для проведения палеогенетических исследований. Тем не менее опыт многих палеогенетиков (и автора статьи в том числе) свидетельствует о том, что выбор материала, адекватного для решения конкретных научных

задач методами палеогенетики, является одной из сложнейших и принципиальных задач. В большинстве случаев правильный выбор материала возможен только при корректном соотношении конкретной задачи, особенностей палеогенетических методов и археологического контекста имеющихся материалов. В полной мере осуществление такого предварительного анализа под силу только междисциплинарному коллективу из палеогенетиков, археологов и других специалистов, работающих с останками человека (Пилипенко, Молодин, 2010).

Большая часть материалов в палеоантропологических коллекциях представлена костными останками – костями посткраниального скелета и черепа. Наиболее пригодными для проведения молекулярно-генетического анализа считаются зубы и длинные кости конечностей. Реже в коллекциях встречаются остатки мягких тканей, волосы, изредка сохраняющиеся в археологических памятниках в особенно благоприятных условиях среды (в мерзлоте, очень сухом климате и т. д.). Первоначально именно такие редкие образцы привлекали внимание палеогенетиков. В настоящее время мягкие ткани, в отличие от костей и волос, не считаются хорошими источниками для выделения древней ДНК. Информативными объектами палеогенетического исследования могут быть копролиты, хотя они относятся к категории редких материалов.

Из всего современного спектра палеогенетических исследований останков человека можно выделить наиболее распространенные и значимые. На уровне отдельно взятого древнего индивида палеогенетическое исследование может включать: 1) анализ филогенетически и филогеографически информативных локусов (чаще всего мтДНК, нерекombинируемый участок Y-хромосомы (для индивидов мужского пола), реже некоторые аутосомные локусы генома). Полученная информация о положении индивида в общей системе генетического разнообразия человека может быть использована для эволюционных и этногенетических реконструкций; 2) анализ маркеров половой принадлежности останков; 3) определение индивидуального профиля высоковариабельных локусов (чаще всего STR-маркеров) – молекулярно-генетическая идентификация индивида; 4) молекулярно-палеопатологический анализ –

подразумевает поиск в геноме древнего индивида маркеров генетической предрасположенности к заболеваниям или детекцию в останках ДНК возбудителей инфекционных заболеваний; 5) изучение полиморфизма функционально значимых локусов генома, определяющих конкретный фенотип или физиологическую черту. Отдельно взятые исследования в большинстве случаев связаны с одним из перечисленных направлений. В случае секвенирования полного генома индивида возможна реализация всего спектра исследований.

Большинство палеогенетических работ связано с анализом не индивидуального, а серийного материала. В этом случае перечисленные направления исследований образцов могут быть использованы для решения широкого круга вопросов в области генетической истории других групп населения, характера их взаимоотношений друг с другом и связи с современными популяциями (т. е. для этногенетических реконструкций); анализа особенностей погребальной практики и специфических обрядов, связанных с погребением людей; реконструкции половой, семейной и социальной структуры древних сообществ человека; реконструкции молекулярно-генетических механизмов адаптации человека к разнообразным условиям среды; анализа структуры заболеваемости и многих других. Примеры реализации некоторых из этих направлений будут рассмотрены ниже.

Палеогенетические исследования останков гоминид эпохи позднего плейстоцена: происхождение анатомически современного человека

Проблема происхождения анатомически современного человека является одним из наиболее ярких примеров ключевой роли палеогенетического подхода в решении сложной и масштабной научной проблемы. Этой проблематике посвящена большая серия работ, связанных с получением и анализом образцов ДНК из останков населения Евразии эпохи позднего плейстоцена (возраст останков составляет несколько десятков тысяч лет). Именно эти работы являются наиболее известными в настоящее время в палеогенетике человека и выводят это направление в разряд «горячих точек» моле-

кулярной генетики. Останки человека такого возраста (как анатомически современного, так и близких форм, например неандертальцев) являются редкими находками. По сути, исследователь имеет дело с немногочисленными единичными индивидами, удаленными друг от друга как по географической локализации их местонахождений, так и по хронологии. Это связано как с относительно небольшой численностью населения в рассматриваемые периоды времени, так и с отсутствием устойчивой практики погребения умерших индивидов. В результате практически все известные находки сохраняются случайно (в отличие от более поздних погребальных памятников). Многие из них представлены отдельными фрагментами скелета. Научная значимость каждой такой находки огромна. В связи с этим 1) возрастает ценность любых палеогенетических данных о плейстоценовых индивидах, ввиду того что другие методы получения их биологической характеристики (такие, как морфологическое исследование скелета) часто затруднены и дают фрагментарную информацию; 2) остро стоит проблема получения максимально возможного количества генетической информации при минимально возможной деструкции материала, неизбежной при проведении палеогенетического анализа. В связи с этим именно на исследование людей позднего плейстоцена направлены усилия многих палеогенетических центров. Часто эти работы служат своеобразным «полигоном» для отработки новых высокопроизводительных методов и подходов.

Необходимо уточнить, что пока палеогенетические данные непосредственно касаются лишь поздних этапов эволюции, когда происходило формирование анатомически современного человека. Реконструкция ранних этапов эволюции человека осуществляется методами палеонтологии и археологии. Общепринятым является представление об Африке как прародине человека. С территории Африки ранние гоминиды расселялись по планете, по-видимому, в составе двух волн миграции (происходивших 1,8–2,0 и 0,6–0,4 млн лет назад соответственно). Речь идет о ранних представителях рода *Homo* – эректусах (*H. erectus*). Ранние волны миграции прослежены главным образом на основании анализа распространенности типов каменных

орудий (каменных индустрий) по территории Евразии (Деревянко, 2012). Генетика, в частности палеогенетика человека, играет одну из ключевых ролей в исследовании более поздних событий, связанных с возникновением современного человека.

Рассмотрим палеогенетические данные о населении позднего плейстоцена и их роль в реконструкции процессов формирования анатомически современного человека. На протяжении последних десятилетий XX в. происходила непрерывная дискуссия между сторонниками двух основных теорий происхождения современного человека – теории недавнего африканского происхождения (Stringer, 2002) и полицентрической теории (Thorne, Wolpoff, 1992). Сторонники первой теории утверждают, что анатомически современный человек сформировался на территории Африки менее 200 тыс. лет назад, мигрировал за пределы Африки менее 70 тыс. лет назад и, расселившись по планете, сформировал все группы анатомически современного населения (Stringer, 2002). Эта точка зрения предполагает, что генетический состав населения был целиком сформирован за счет генетического материала мигрантов из Африки (и его последующей эволюции) без какого-либо генетического вклада других поздних форм древнего человека (неандертальцев, эректоидных форм). Другими словами, мигрировав из Африки, наши предки полностью вытеснили существовавших в Евразии поздних гоминид без гибридизации с ними. Альтернативная точка зрения, напротив, предполагает независимое формирование групп анатомически современного населения на территории различных регионов планеты на основе нескольких форм поздних гоминид с последующим их смешением в пограничных зонах (т. е. в формирование генофонда современного человека внесли существенный вклад несколько локальных подвидов) (Thorne, Wolpoff, 1992). Существенный вклад в эту дискуссию был внесен молекулярной генетикой: в середине–второй половине 1980-х годов были получены результаты, свидетельствующие о том, что все разнообразие митохондриальной ДНК современного человека за пределами Африки имеет африканское происхождение, и именно в Африке наблюдается наибольшее разнообразие мтДНК, обусловленное более

протяженной эволюцией популяций (Cann *et al.*, 1987). Таким образом, генетические данные надолго склонили чашу весов в сторону теории недавнего африканского происхождения. В последующие два десятилетия был получен огромный массив данных по разнообразию мтДНК в современных популяциях, на его основе реконструированы маршруты расселения человека из Африки (Torroni *et al.*, 2006; Малайчук, Деренко, 2006). Подтверждение этой точки зрения было получено при изучении полиморфизма Y-хромосомы (Underhill, Kivisild, 2007). В конце 1990-х–начале 2000-х годов позиции теории недавнего африканского происхождения анатомически современного человека казались незыблемыми. На этом фоне во второй половине 1990-х годов были проведены первые исследования ДНК из останков гоминид позднего плейстоцена – неандертальцев. Эти работы, посвященные анализу контрольного района мтДНК, показали, что мтДНК неандертальцев лежит за пределами вариабельности мтДНК, установленной для популяций современного человека (Kriings *et al.*, 1997, 2000). Это открытие служило дополнительным аргументом в пользу теории африканского происхождения. Появление методов высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК позволило осуществить более масштабные работы по анализу ДНК неандертальцев. Сначала был секвенирован полный митохондриальный геном неандертальца (Green *et al.*, 2008). В результате был подтвержден вывод о его локализации за пределами видового разнообразия современного человека. Однако работы по секвенированию ядерного генома привели к получению неожиданных результатов. Оказалось, что 2–4 % генома всех представителей современного населения за пределами Африки имеет неандертальское происхождение (Green *et al.*, 2010). Другими словами, было получено свидетельство вклада неандертальцев в генофонд современных людей, которое может объясняться их гибридизацией. Эта гибридизация, по-видимому, происходила после выхода *Homo sapiens* из Африки, на территории Евразии. Это открытие коренным образом изменило существовавшее представление о происхождении человека. Вместо одной из рассмотренных выше крайних точек зрения на этот процесс наиболее

вероятным представляется промежуточный вариант, предполагавший как существенную роль поздней миграции человека из Африки, так и некоторый вклад других форм (по крайней мере неандертальцев) в генофонд современного человека. Эту модель можно условно назвать гибридной.

Другим громким достижением палеогенетики плейстоценовых гоминид было открытие ранее неизвестного науке вида поздних гоминид: результаты секвенирования ДНК из дистальной фаланги мизинца ребенка (девочки), обнаруженной в слоях возрастом около 50 тыс. лет в Денисовой пещере (Горный Алтай, Россия) (рис. 2), показали ее генетическое отличие как от современного человека, так и от неандертальца. Были секвенированы полный митохондриальный (Krause *et al.*, 2010b), а затем и ядерный геномы нового вида, что подтвердило первоначальные выводы (Reich *et al.*, 2010). Это первый случай в научной практике, когда вид древнего человека выделен на основании анализа ДНК, а не морфологии останков (ввиду крайней фрагментарности последних). Сравнение с современными популяциями показало, что представители нового вида, получившего название «денисовский человек» (по месту обнаружения его останков), также внесли вклад в генофонд современного населения. Однако этот вклад, по-видимому, был более локальным: следы генетического влияния денисовского человека (до 5 % генетического материала) были выявлены только у ряда аборигенных популяций Австралии. Для объяснения такой специфической картины была предложена модель двух поздних миграций человека из Африки (Rasmussen *et al.*, 2011). Мигранты первой ранней волны (~ 60–70 тыс. лет назад), выйдя из Африки, расселились по побережью Индийского океана и далее в Юго-Восточной Азии и Австралии. Эти мигранты подверглись гибридизации с денисовцами. Потомки этих ранних мигрантов сохранились в Австралии. Мигранты второй волны (~ 30 тыс. лет назад) заселили континентальную Евразию, уже не испытав генетического влияния денисовского человека. Следует отметить, что в настоящее время инициированы исследовательские проекты по поиску следов денисовского человека в генофонде континентальных популяций Азии,

как Южной, так и Северной. Таким образом, неандертальцы, по-видимому, не были единственными гоминидами, внесшими наряду с африканскими популяциями вклад в генофонд современного человека (рис. 2).

Безусловно, необходимо продолжение исследований в этом направлении (как археологических, так и палеогенетических), для того чтобы сформировать полную и непротиворечивую картину процессов формирования современного человека. Многие детали остаются неясными. Тем не менее уже сейчас, опираясь на данные палеогенетики, можно констатировать, что ни одна из крайних точек зрения на происхождение человека не является полностью справедливой. Реально происходившие процессы выглядят существенно более сложными: наряду с основополагающим вкладом африканских популяций в них, по-видимому, играло роль сложное

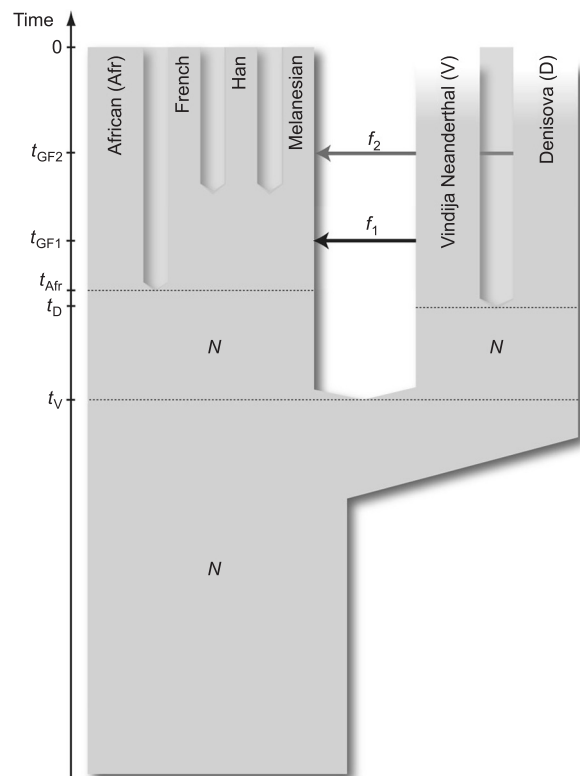


Рис. 2. Схема модели, отражающей популяционную историю происхождения анатомически современного человека.

N – эффективный размер популяции; t – время дивергенции популяций; f – поток генов между популяциями; t_{GF} – время существования потока генов между популяциями (из: (Reich *et al.*, 2010. P. 1053–1060)).

взаимодействие между локальными группами (подвидами) гоминид, населявших различные регионы планеты.

Палеогенетические исследования людей эпохи голоцена

В период голоцена, охватывающий последние ~ 12 тысячелетий, наблюдалось существенное увеличение численности населения во многих регионах планеты. Начиная с периода неолита (10–6 тыс. лет назад) многие группы древнего населения на постоянной основе практикуют различные варианты погребения умерших соплеменников. Появляются довольно многочисленные погребальные памятники – могильники, содержащие останки древних людей, в том числе и серийные погребения представителей конкретной древней группы. Массовость и более высокая сохранность палеоантропологического материала обуславливают развитие нескольких направлений исследования останков человека методами палеогенетики. Основные из них кратко рассмотрены в следующих разделах статьи.

Реконструкция этногенетических процессов

Под реконструкцией этногенетических процессов понимается комплекс исследований, направленных на получение данных об истории популяций человека как с точки зрения формирования их генетического состава, так и с позиций становления и развития особенностей материальной и духовной культуры. Эти процессы отражают историю населения различных регионов планеты и приводят в конечном счете к формированию современных этнических групп. Традиционные подходы к реконструкции этногенеза включают, с одной стороны, комплекс исследований древних групп человека методами археологии (анализ элементов материальной и духовной культуры) и физической антропологии (морфологический анализ останков), а с другой – исследование особенностей генетического состава современных популяций человека методами этногеномики и реконструкцию по структуре современного генофонда процессов его формирования в про-

шлом. Корректное сопоставление данных этих направлений было достаточно затруднительно из-за невозможности получения разнотипных характеристик для одних и тех же исследуемых групп. С развитием палеогенетики появилась возможность непосредственного исследования генетического состава древних популяций человека, выявления его динамики во времени и сопоставления молекулярно-генетических данных с археологическими и антропологическими характеристиками. Это выводит область этногенетических реконструкций на принципиально новый доказательный уровень и позволяет полноценно объединить все задействованные в этой области научные направления в рамках единого комплексного подхода.

Исследование генетического разнообразия в древних популяциях человека методами палеогенетики направлено на решение таких частных задач, как реконструкция генетических связей групп древнего населения, процессов миграции, этнокультурного взаимодействия, смены состава групп и других феноменов, определяющих генезис населения исследуемой территории. Выбор соответствующих информативных маркеров осуществляется с учетом опыта этногеномики. Наиболее исследованными маркерами в этногеномике до сих пор остаются митохондриальная ДНК (мтДНК) и нерекombинируемый участок Y-хромосомы. Для этих маркеров построены классификации структурных вариантов, отражающие последовательность их возникновения и филогенетические взаимоотношения (Karafet *et al.*, 2008; van Oven, Kayser, 2009). Наличие классификации структурных вариантов и накопленная информация об особенностях их распространения в современных популяциях человека являются уникальными инструментами, позволяющими определить филогенетическое положение любого палеогенетического образца и провести его филогеографический анализ, как в случае с современными образцами. Таким образом, существует возможность использования аналитического аппарата этногеномики для интерпретации палеогенетических данных. Наибольшей «популярностью» у палеогенетиков пользуется мтДНК, что обусловлено, помимо ее информативности, более высоким уровнем сохранности в древнем материале из-за ее многокопийности в клетках и

удобства анализа структуры. Появились также работы по анализу полиморфизма **Y-хромосомы** в древних группах. Отдельной проблемой является вопрос формирования репрезентативных выборок для проведения исследования. Помимо адекватного поставленным задачам выбора материалов, который может быть осуществлен при корректном учете их археологического контекста, важным становится вопрос о том, насколько полно исследуемые, как правило, очень ограниченные по численности выборки, представляют генетическое разнообразие изучаемых древних групп. Обычной практикой последних лет являются анализ незначительного по численности материала и его интерпретация с целью реконструкции масштабных и сложных по своей природе популяционных процессов. Безусловно, любые объективные данные об исследуемых древних популяциях имеют большую научную ценность. Однако многие опубликованные работы являются лишь первым шагом в решении рассматриваемых вопросов, а их результаты и интерпретации носят предварительный характер. В настоящее

время палеогенетика человека проходит этап накопления минимально необходимого объема информации о генофонде древних популяций, который позволит осуществлять обоснованные детальные реконструкции их истории. Перспективным направлением является реализация масштабных региональных программ, в рамках которых исследованию подвергаются многочисленные палеоантропологические материалы от древнего населения исследуемого региона. Одна из таких программ реализуется при участии автора данной статьи для территории юга Западной и Восточной Сибири (Molodin *et al.*, 2012). В рамках этой программы формируются представления о динамике генетического состава населения южнотаежной, лесостепной и степной зон перечисленных регионов Сибири на протяжении последних 8–10 тыс. лет (в эпоху голоцена), основанные на анализе полиморфизма мтДНК и Y-хромосомы (рис. 3). Исследование к настоящему моменту охватывает десятки разновременных групп древнего населения юга Сибири с общей численностью в несколько сотен исследуемых образцов.

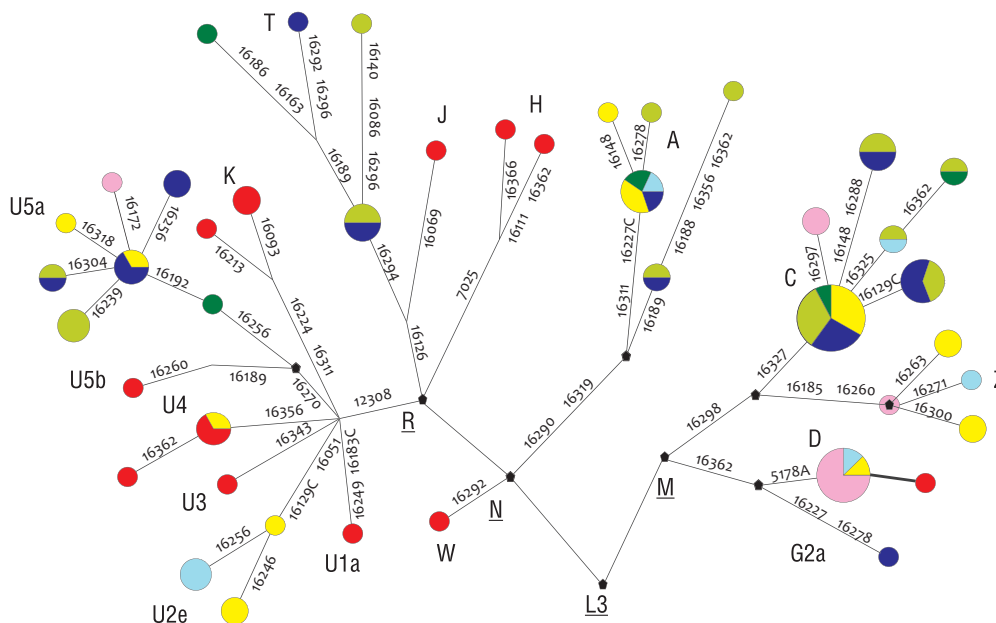


Рис. 3. Филогенетическое дерево мтДНК древних этнокультурных групп лесостепной зоны Западной Сибири (Барабинская лесостепь) эпохи бронзы.

Цветом маркируются древние этнокультурные группы Барабы: желтый – усть-таргасская культура (IV тыс. до н. э.); розовый – одиновская (III тыс. до н. э.); голубой – кротовская (конец III–начало II тыс. до н. э.); синий – позднекротовская (начало II тыс. до н. э.); светло-зеленый – андроновская (первая половина II тыс. до н. э.); темно-зеленый – культура эпохи поздней бронзы (конец II тыс. до н. э.); красный – население городища Чича-1 (переходный период от эпохи бронзы к эпохе железа, начало I тыс. до н. э.).

Уже сейчас, на стадии первичного накопления материала о генофонде древних популяций, при корректном выборе материала, грамотной постановке задач и полноценном использовании имеющихся экспериментальных и аналитических методов палеогенетические исследования позволяют решать конкретные задачи в области этногенетических реконструкций. Среди наиболее удачных примеров можно назвать серию работ по изучению популяционно-генетических процессов, сопровождавших так называемую неолитизацию Европы – начавшийся порядка 7,5–8 тыс. лет назад процесс появления и стремительного распространения в Южной и Центральной Европе неолитических культур (и их носителей), демонстрирующих наличие навыков ведения сельского хозяйства (Haak *et al.*, 2005, 2010; Bramanti *et al.*, 2009). Неолитизация – один из ключевых факторов формирования генетического состава населения Европы. С ней связаны сразу несколько вопросов: сопровождалось ли распространение навыков сельского хозяйства миграцией на территорию Европы их носителей или преимущественно имело место распространение культурных и экономических навыков без существенной миграции населения; в случае существования масштабной миграции в неолите каким был вклад аборигенных охотников-собирателей и пришлых неолитических групп в генофонд современного населения Европы. Результаты исследования носителей первых неолитических культур Центральной и Северной Европы с признаками производящего сельского хозяйства и охотников-собирателей показали, что эти две группы населения существенно различаются между собой. Их генетическая контрастность свидетельствует о миграции первых носителей навыков сельского хозяйства в неолите в Центральную Европу, по-видимому, с территории Ближнего Востока (процесс неолитизации отличался в различных регионах Европы. Так, на юге Европы распространение сельского хозяйства не сопровождалось миграцией генетически контрастного населения). В то же время вклад неолитических мигрантов в современную структуру генофонда европейцев не был значительным. По-видимому, не являлся определяющим и вклад ранних аборигенных для Европы групп охотников-собирателей. Таким образом, структура генофонда мтДНК

современного населения Европы не может быть полностью объяснена вкладом аборигенных групп охотников-собирателей и неолитических мигрантов. Очень важную роль в формировании современного генетического состава населения Европы играли более поздние этногенетические процессы, протекавшие на протяжении последних 5–6 тысячелетий.

В этом контексте особый интерес приобретает исследование состава линий мтДНК населения северо-восточной Европы эпохи позднего неолита и бронзы, в результате которого было показано раннее генетическое влияние населения Сибири на восточно-европейские популяции (Der Sarkissian *et al.*, 2013).

Помимо Европы и юга Сибири в настоящее время интенсивные исследования древнего населения методами палеогенетики ведутся и в других районах планеты. Быстро накапливаются данные о древнем населении различных районов Китая, Центральной и Средней Азии, Южной и Северной Америки. В ближайшем будущем можно прогнозировать существенное усиление роли палеогенетических исследований в этногеномике; расширение спектра используемых для реконструкции генетических маркеров; масштабное применение высокопроизводительных экспериментальных методов и развитие новых эффективных подходов к анализу результатов.

Реконструкция молекулярных механизмов адаптации человека и молекулярная палеопатология

Перспективным направлением палеогенетики является анализ полиморфизма локусов, ответственных за формирование конкретных признаков, физиологических параметров или имеющих регуляторную функцию, т. е. локусов, играющих важную роль в формировании определенных фенотипов или функций организма человека. Это направление исследований позволяет реконструировать молекулярные механизмы адаптации человека к условиям среды, историю появления и распространения различных заболеваний, а также молекулярные механизмы эволюции человека в широком смысле. Последний из перечисленных аспектов с наибольшим успехом может быть реализован

по мере накопления данных по геномам древних (и современных) анатомически современных людей и поздних гоминид – неандертальцев, денисовцев и, возможно, других, еще не исследованных. Эти данные представляют собой уникальную модель, в рамках которой мы можем сравнивать геномы очень близких человеку филогенетически организмов, по-разному реализовавших адаптативные возможности. Сравнительный анализ геномов поможет выявить наиболее важные генетические звенья адаптативных процессов. Такая работа уже проводится и получены первые данные (Reich *et al.*, 2010; Meyer *et al.*, 2012).

На более поздних (голоценовых) материалах могут быть изучены механизмы адаптации к конкретным факторам внешней среды, которые претерпевали изменения в силу естественных причин или в результате развития материальной культуры и экономики человека на протяжении последних тысячелетий, а также адаптации популяций человека к локальным, иногда экстремальным условиям, например условиям Крайнего Севера. Интересным примером такого исследования является исследование полиморфизма гена фермента лактазы, ответственного за способность взрослого населения усваивать молочный сахар, в древнем населении Европы. В серии работ было показано, что появление и распространение в Европе аллельных вариантов этого гена, позволяющих усваивать лактозу, произошли в тесной связи с распространением практики производства молока, появившейся в период неолитизации Европы (Burger *et al.*, 2007; Itan *et al.*, 2009). Это один из наиболее ярких случаев непосредственной демонстрации прямого действия отбора на структуру генофонда популяций древнего человека.

Молекулярная палеопатология – область палеогенетики человека, связанная с оценкой статуса полиморфных локусов генома, ассоциированных с возникновением заболеваний (или определяющих генетическую предрасположенность к ним), или выявлением в останках человека ДНК возбудителя заболевания (в случае инфекционной или вирусной природы заболеваний). Примерами могут служить работы по оценке распространенности в некоторых древних популяциях делеции 32 п.н. в гене хемокинового рецептора CCR5 (Witas, Zawicki,

2006) и выявлению ДНК возбудителей заболеваний в останках людей, умерших во время массовых эпидемий в Европе в средние века (Drancourt *et al.*, 1998).

Реконструкция родственной и социальной структуры древних групп человека, элементов погребальных традиций и обрядов

Еще одним специализированным направлением палеогенетики человека является определение степени родства древних индивидов, в частности, помещенных в коллективные погребения, или в группах погребений, совершенных с учетом той или иной степени родства индивидов. Это направление тесно интегрировано в археологические исследования. Значение таких исследований для археологии огромно, поскольку они позволяют поставить на объективную основу такую область археологии, как реконструкция социального устройства древних сообществ, их семейно-брачной структуры и т. д. До появления палеогенетических методов в этой области исследования древнего человека часто допускались необоснованные заключения. Примером такой палеогенетической работы могут служить исследования могильника рядовых хунну с территории Монголии, в результате которых удалось установить степень родства между погребенными в могильнике людьми, порядок и принципы формирования пространства могильника (Keyser-Tracqui *et al.*, 2003). Аналогичную работу осуществляет автор данной статьи на материалах из предположительных родовых кладбищ скифо-сибирской пазырыкской культуры (IV–III вв. до н. э.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время палеогенетика, преодолев имевшиеся ранее методические ограничения, стала полноценным и высокоинформативным направлением молекулярной генетики человека, позволяющим получать данные о разнообразных генетических характеристиках представителей древнего населения нашей планеты. Спектр вопросов, на решение которых направлены исследования ДНК древних людей,

уже чрезвычайно широк и будет увеличиваться в дальнейшем за счет использования новых высокопроизводительных экспериментальных и аналитических методов. При этом палеогенетика играет и будет играть роль звена, связывающего разноплановые направления

исследований человека, в единый комплексный междисциплинарный подход.

Работа выполнена в рамках Междисциплинарного интеграционного проекта СО РАН № 32 (2012–2014); грантов РФФИ 13-06-12063-ОФИ-м; 12-04-31818-мол-а.

Основные понятия

Древняя ДНК человека – ДНК, содержащаяся в останках людей (или продуктах их жизнедеятельности) различного возраста, не прошедших через специальные процедуры, направленные на консервацию в них нуклеиновых кислот после смерти организма.

Проблема контаминации – явление загрязнения древних палеоантропологических материалов современной ДНК. На фоне деградированного состояния древней ДНК современная ДНК замещает ее, в результате чего полученные в палеогенетическом исследовании данные могут оказаться искаженными (ложными), так как характеризуют последовательность загрязняющей современной ДНК вместо древней.

Верификация палеогенетических результатов – система мер и критериев, реализация которой при проведении палеогенетического исследования позволяет обосновать достоверность полученных данных о последовательности исследуемых образцов древней ДНК.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – экспериментальный метод молекулярной генетики, позволяющий осуществлять целенаправленную амплификацию (увеличение концентрации) интересующего исследователя фрагмента ДНК в биологической пробе путем ее искусственного синтеза *in vitro*.

Высокопроизводительные методы секвенирования – методы определения нуклеотидной последовательности нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), которые, в отличие от классического секвенирования, позволяют параллельно (единовременно) определять структуру большого числа участков генома (от нескольких фрагментов до миллиардов участков).

Плейстоцен – эпоха червертичного периода, начавшаяся около 2,5 млн лет назад, завершившаяся ~12 тыс. лет назад. **Поздний плейстоцен** – заключительная эпоха плейстоцена, охватывающая период 125–12 тыс. лет назад. Предшествует голоцену.

Голоцен – наиболее поздняя эпоха четвертичного периода, охватывающая последние ~12 тыс. лет.

Гипотеза недавнего африканского происхождения человека – точка зрения на происхождение анатомически современного человека, подразумевающая участие в формировании генофонда современного человека исключительно африканских анатомически современных популяций, начавших расселение по планете из Африки менее 70 тыс. лет назад, и отсутствие значимого вклада в генетическую структуру современного человека других видов поздних гоминид.

Мультирегиональная гипотеза происхождения человека – точка зрения на происхождение анатомически современного человека, подразумевающая независимое происхождение локальных групп анатомически современных людей в различных регионах планеты в результате эволюции нескольких форм поздних гоминид.

«Гибридизационная» гипотеза происхождения человека* – точка зрения на происхождение анатомически современного человека, допускающая существенное участие нескольких видов поздних гоминид в формировании генофонда человека при определяющем вкладе анатомически современных популяций, мигрировавших из Африки менее 70 тысяч лет назад.

Этногенетические реконструкции – комплекс исследований в рамках нескольких научных направлений (молекулярная генетика, археология, физическая антропология, лингвистика), направленных на получение объективной информации об истории формирования населения исследуемого региона. Конечной целью этногенетических реконструкций является формирование комплексной картины генезиса населения (этногенеза), включая его биологические (популяционно-генетические) и культурогенетические аспекты.

* Термин «гибридизационная» не является устоявшимся, выбран автором статьи как наиболее соответствующий сути гипотезы.

Неолитизация Европы – распространение на территории Европы неолитических культур (и их носителей), демонстрирующих навыки сельскохозяйственного производства (земледелия и животноводства), происходившее в различных районах Европы в VI–V тысячелетиях до н. э.

Молекулярная палеопатология – область палеогенетики человека, в задачи которой входят анализ полиморфных локусов генома, ассоциированных с возникновением заболеваний (или определяющих генетическую предрасположенность к ним) в древних популяциях человека, и/или выявление в останках человека ДНК возбудителей заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Деревянко А.П. Новые археологические открытия на Алтае и проблема формирования *Homo sapiens*. Новосибирск: Изд-во ИАЭТ СО РАН, 2012. 132 с.
- Малярчук Б.А., Деренко М.В. Филогеографические аспекты изменчивости митохондриального генома человека // Информ. вестн. ВОГиС. 2006. Т. 10. № 1. С. 41–56.
- Пилипенко А.С., Молодин В.И. Палеогенетический анализ в археологических исследованиях // Информ. вестн. ВОГиС. 2010. Т. 14. № 2. С. 280–311.
- Bramanti B., Thomas M.G., Haak W. *et al.* Genetic discontinuity between local hunter-gatherers and Central Europe's first farmers // *Science*. 2009. V. 326. P. 137–140.
- Burger J., Kirchner M., Bramanti B. *et al.* Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. P. 3736–3741.
- Cann R.L., Stoneking M., Wilson A.C. Mitochondrial DNA and human evolution // *Nature*. 1987. V. 325. No. 1. P. 31–36.
- Cano R.J., Poinar H.N., Poinar Jr G.O. Isolation and partial characterisation of DNA from the bee *Proplebeia dominicana* (Apidae: Hymenoptera) in 25–40 million year old amber // *Med. Sci. Res*. 1992. V. 20. P. 249–251.
- Cooper A., Poinar H. Ancient DNA: do it right or not at all // *Science*. 2000. V. 289. P. 1139.
- Der Sarkissian C., Balanovsky O., Brandt G. *et al.* Ancient DNA reveals prehistoric gene-flow from Siberia in the complex human population history of North East Europe // *PloS Genet*. 2013. V. 9. No. 2. e1003296.
- Drancourt M., Aboudharam G., Signoli M. *et al.* Detection of 400-year-old *Yersinia pestis* DNA in human dental pulp: an approach to the diagnosis of ancient septicemia // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. P. 12637–12640.
- Golenberg E.M., Giannassi D.E., Clegg M.T. *et al.* Chloroplast DNA from a Miocene *Magnolia* species // *Nature*. 1990. V. 344. P. 656–658.
- Green R.E., Krause J., Briggs A.W. *et al.* A draft sequence of the Neanderthal genome // *Science*. 2010. V. 328. P. 710–722.
- Green R.E., Malaspina A.S., Krause J. *et al.* A complete Neanderthal mitochondrial genome sequence determined by high-throughput sequencing // *Cell*. 2008. V. 134. P. 416–426.
- Haak V., Balanovsky O., Sanchez J.J. *et al.* Ancient DNA from European early Neolithic farmers reveals their near eastern affinities // *PLoS Biol*. 2010. V. 8. No. 11. e1000536.
- Haak W., Forster P., Bramanti B. *et al.* Ancient DNA from the first European farmers in 7500-year-old neolithic sites // *Science*. 2005. V. 305. P. 1016–1018.
- Higuchi R., Bowman B., Freiberger M. *et al.* DNA sequences from the quagga, an extinct member of the horse family // *Nature*. 1984. V. 312. P. 282–284.
- Itan Y., Powell A., Beaumont M.A. *et al.* The origins of lactase persistence in Europe // *PLoS Comput. Biol*. 2009. V. 5. No. 8. e1000491.
- Kaestle F.A., Horsburgh K.A. Ancient DNA in anthropology: methods, applications, and ethics // *Yearbook of Phys. Anthropol*. 2002. V. 45. P. 92–130.
- Karafet T.M., Mendez F.L., Meilerman M.B. *et al.* New binary polymorphisms reshape and increase resolution of the human Y chromosomal haplogroup tree // *Genome Res*. 2008. V. 18. P. 830–838.
- Keyser-Tracqui C., Crubezy E., Ludes B. Nuclear and mitochondrial DNA analysis of a 2,000 year-old necropolis in the egin gol valley of Mongolia // *Am. J. Hum. Genet*. 2003. V. 73. P. 247–260.
- Kirsanow K., Burger J. Ancient human DNA // *Ann. Anat*. 2012. V. 194. P. 121–132.
- Krause J., Briggs A.W., Kircher M. *et al.* A complete mtDNA genome of an early modern human from Kostenki, Russia // *Curr. Biol*. 2010a. V. 20. P. 1–6.
- Krause J., Fu Q., Good J.M. *et al.* The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia // *Nature*. 2010b. V. 464. P. 894–897.
- Krings M., Stone A., Schmitz R.W. *et al.* Neanderthal DNA sequences and the origin of modern humans // *Cell*. 1997. V. 90. P. 19–30.
- Krings M., Capelli C., Tschentscher F. *et al.* A view of Neanderthal genetic diversity // *Nat. Genet*. 2000. V. 26. P. 144–146.
- Meyer M., Kircher M., Gansauge M.T. *et al.* A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual // *Science*. 2012. V. 338. P. 222–226.
- Molodin V.I., Piliipenko A.S., Romaschenko A.G. *et al.* Human migrations in the southern region of the West Siberian Plain during the Bronze Age: archaeological, palaeogenetic and anthropological data // *Population Dynamics in Pre- and Early History: New Approaches Using Stable Isotopes and Genetics*. Berlin, 2012. P. 95–113.
- Oven van M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation // *Hum. Mutat*. 2009. V. 30. P. E386–E394.
- Paabo S. Molecular cloning of ancient Egyptian mummy DNA // *Nature*. 1985. V. 314. P. 644–645.
- Paabo S., Higuchi R.G., Wilson A.C. Ancient DNA and the polymerase chain reaction // *J. Biol. Chem*. 1989. V. 264. P. 9709–9712.

- Paabo S., Poinar H., Serre D. *et al.* Genetic analyses from ancient DNA // *Annu. Rev. Genet.* 2004. V. 38. P. 645–679.
- Poinar H.N., Hoss M., Bada J.L., Paabo S. Amino acid racemization and the preservation of ancient DNA // *Science.* 1996. V. 272. P. 864–866.
- Rasmussen M., Guo X., Wang Y. *et al.* An aboriginal Australian genome reveals separate human dispersals into Asia // *Science.* 2011. V. 334. P. 94–98.
- Reich D., Green R.E., Kircher M. *et al.* Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia // *Nature.* 2010. V. 468. P. 1053–1060.
- Richards M.B., Sykes B.C., Hedges R.M. Authenticating DNA extracted from ancient skeletal remains // *J. Archaeol. Sci.* 1995. V. 22. P. 291–299.
- Stoneking M. Ancient DNA: how do you know when you have it and what can you do with it? // *Am. J. Hum. Genet.* 1995. V. 57. P. 1259–1262.
- Stringer C. Modern human origins: progress and prospects // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 2002. V. 357. P. 563–579.
- Thomas R.H., Schaffner W., Wilson A.C., Paabo S. DNA phylogeny of the extinct marsupial wolf // *Nature.* 1989. V. 340. P. 465–467.
- Thorne A.G., Wolpoff M.H. The multiregional evolution of humans // *Sci. Am.* 1992. V. 266. No. 4. P. 76–79.
- Torroni A., Achilli A., Macaulay V. *et al.* Harvesting the fruit of the human mtDNA tree // *Trends Genet.* 2006. V. 22. P. 339–345.
- Underhill P.A., Kivisild T. Use of Y-chromosome and mitochondrial DNA population structure in tracing human migrations // *Annu. Rev. Genet.* 2007. V. 41. P. 539–564.
- Willerslev E., Cooper A. Ancient DNA // *Proc. Biol. Sci.* 2005. V. 272. P. 3–16.
- Witas H.W., Zawicki P. Allele protecting against HIV (CCR5-delta32) identified in early medieval specimens from Central Poland. Preliminary results // *Anthropol. Rev.* 2006. V. 69. P. 49–53.