

# ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЗМАЙСКОГО НЕАНДЕРТАЛЬЦА ДЛЯ ПАЛЕОАНТРОПОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ

И.В. Овчинников<sup>1</sup>, Г.П. Романова<sup>2</sup>, В.М. Харитонов<sup>3</sup>, В. Гудвин<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Отдел молекулярной и клеточной биологии и Отдел антропологии Университета Коннектикута, Storrs, США

<sup>2</sup> Институт археологии РАН, Москва

<sup>3</sup> НИИ и Музей антропологии МГУ, Москва

<sup>4</sup> Университет Центрального Ланкашира, Престон, Великобритания

## THE IMPORTANCE OF THE MEZMAISKAYA NEANDERTHAL DNA IN PALEOANTHROPOLOGY AND GENETICS

I.V. Ovchinnikov<sup>1</sup>, G.P. Romanova<sup>2</sup>, V.M. Kharitonov<sup>3</sup>, W. Goodwin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Molecular and Cell Biology, and Department of Anthropology, University of Connecticut, Storrs, USA

<sup>2</sup> Institute of Archaeology, RAS, Moscow

<sup>3</sup> Institute and Museum of Anthropology, MSU, Moscow

<sup>4</sup> Department of Forensic and Investigative Sciences, University of Central Lancashire, Preston, UK

*Открытие митохондриальной ДНК из мезмайского неандертальца – второй успешный анализ ДНК неандертальца в мировой практике. Оно было сделано, когда исследования древней ДНК в генетике, антропологии и палеонтологии были дискредитированы серией публикаций ошибочных или сфабрикованных последовательностей ДНК из египетской мумии, кости динозавра, останков насекомых, растений и спор бактерий в янтаре и солевых кристаллах. ДНК из мезмайского неандертальца строго подтвердила реальность первой последовательности митохондриальной ДНК из пещеры Фельдхофер и отсутствие примеси митохондриального генома неандертальцев среди исследованной группы митохондриальной ДНК современных людей. ДНК из мезмайского неандертальца позволила определить время дивергенции митохондриальной ДНК неандертальцев из Западной и Юго-Восточной Европы, провести детальный анализ эволюционных связей между митохондриальной ДНК неандертальцев и современных людей и открыла ворота в популяционную генетику неандертальцев.*

*Ключевые слова: древняя ДНК, митохондриальная ДНК, неандерталец, памятник Мезмайская пещера*

*The discovery of the mtDNA from the Mezmaiskaya Neanderthal is the second successful analysis of the Neanderthal DNA in the world. It was done when the ancient DNA field of modern genetics, anthropology, and paleontology found itself in the face of crisis due to a set of faked DNA sequences from an Egyptian mummy, a Cretaceous dinosaur bone, and different insects, plants, and microorganisms in amber and salt crystals. The Mezmaiskaya Neanderthal DNA brilliantly confirmed the first Neanderthal mtDNA sequence from Feldhofer Cave and the absence of contribution of the Neanderthal mitochondrial genome to the modern mtDNA gene pool. The Mezmaiskaya DNA made it possible to estimate the age of the divergence of the mtDNA of the eastern and western Neanderthals, offered the first detailed insight into the evolutionary relationship between the Neanderthal and human mtDNA sequences and opened a gate into Neanderthal population genetics.*

*Key words: ancient DNA, mitochondrial DNA, Neanderthal, Mezmaiskaya cave*

**Преамбула.** Работа по генетике мезмайского неандертальца, выполненная по инициативе российских ученых и опубликованная в *Nature* в 2000 году [Ovchinnikov, I.V. et al., 2000] – второй успешный анализ ДНК неандертальца, который подтвердил реальность первой последовательности ДНК из пещеры Фельдхофер [Krings, M. et al., 1997] и открыл «ворота в популяционную генетику неандертальцев» [Höss, M., 2000]. Сразу после ее публикации, несколько крупнейших мировых изданий, – *Nature* [Höss, M., 2000], *The Guardian* [Gee, H., 2000] и *The New York Times* [Wade, N., 2000] отметили уникальное значение второго успешного анализа ДНК из мезмайского неандертальца для палеоантропологии, теории происхождения и эволюции человека, молекулярной и популяционной генетики. Прошедшие восемь лет отмечены почти полным отсутствием работ по древней ДНК в российской науке, несмотря на интенсивное развитие этого направления во многих странах. Это побуждает авторов оценить значение второго успешного анализа ДНК неандертальца с учетом накопленных новых научных данных как важнейший вклад в российскую и мировую науку.

### Введение

Недавняя публикация 1 миллиона пар нуклеотидов (п.н.) ядерного генома неандертальца из пещеры Виндиджа в Хорватии с использованием принципиально новой технологии определения нуклеотидной последовательности ДНК [Green, R.E. et al., 2006] привлекла к себе внимание не только принципиальной возможностью анализа полного генома неандертальцев, но и небывало высоким за последние 10 лет уровнем найденных при таком анализе ошибок. Проверка одного миллиона пар нуклеотидов ДНК методами биологической информатики показала, что, по крайней мере, 80% последовательностей ДНК, объединяющих 800 тысяч п.н., обусловлены загрязнениями современной ДНК человека. Среди оставшихся 200 тысяч п.н. не было найдено ни одного нуклеотида, который можно было бы назвать специфичным для ДНК неандертальца [Green, R.E. et al., 2006, Wall, J.D. and Kim, S.K., 2007].

Такие результаты находятся в резком контрасте с анализом митохондриального генома неандертальцев. Главный вклад в научное понимание возможностей и ограничений при исследовании митохондриальной ДНК из останков неандертальцев был сделан первым и вторым определениями нуклеотидных последовательностей ДНК из костей, найденных в пещерах Фельдхофер [Krings, M. et al., 1997] и Мезмайская [Ovchinnikov, I.V. et al., 2000].

Неандертальцы населяли обширную территорию Евразии от побережья Атлантического океана до центральной Азии в течение 250 тысяч лет и вымерли по неизвестным причинам 28–30 тысяч лет назад. Со времени открытия останков неандертальцев в 1856 году в пещере Фельдхофер в долине реки Неандер в Германии, их происхождение, эволюция, причины вымирания и роль в происхождении современных европейцев – один из наиболее противоречивых вопросов палеоантропологии. Гипотеза мультирегиональной эволюции рассматривает неандертальцев как прямых предков современных жителей Европы [Weidenreich, F., 1946], геном которых постепенно эволюционировал в геном европейцев. Согласно другой модели, современные люди произошли в Африке 200 тысяч лет назад [Bräuer, G., 1984, Cann, R.L. et al., 1987], и постепенно вытеснили неандертальцев из разных районов Евразии 60–28 тысяч лет назад [Mellars, P., 2004]. Этот процесс привел к вымиранию неандертальцев без передачи их генов современным популяциям. Несколько гипотез занимают промежуточное положение между первыми двумя, допуская в принципе скрещивание между неандертальцами и современными людьми, т.е. некоторый обмен генетическим материалом между двумя популяциями [Smith, F. et al., 1989].

Молекулярно-генетическое исследование палеонтологических останков человека – одно из современных направлений генетики, которое играет важнейшую роль в понимании эволюции неандертальцев и современных людей и может потенциально ответить на вышеназванные вопросы. В 1997 были опубликованы результаты первого генетического исследования неандертальца из пещеры Фельдхофер [Krings, M. et al., 1997]. Из фрагмента плечевой кости массой 3.5 г удалось выделить и клонировать первый гипервариабельный регион (ГВР-1) митохондриальной ДНК (мтДНК) неандертальца. Авторы провели сравнение нуклеотидной последовательности выделенного фрагмента ДНК длиной 379 п.н. с ГВР-1 мтДНК 994 современных людей из Африки, Европы, Азии, Австралии и Америки. Было установлено, что ГВР-1 мтДНК этого неандертальца отличается от мтДНК современных людей в среднем на 27 нуклеотидов, тогда как ГВР-1 мтДНК современных людей различаются между собой в среднем 8 нуклеотидами. Последовательность ГВР-1 мтДНК неандертальца из пещеры Фельдхофер не выявила более близкое родство с ДНК европейцев, чем с ДНК людей из Африки и Азии, как это могло бы следовать из теории, что современные европейцы являются прямыми потомками неандертальцев. Расчет показал, что дивергенция мтДНК

неандертальцев и современных людей произошла 550–690 тысяч лет назад, задолго до миграции современных людей из Африки в Европу.

Первый анализ мтДНК неандертальца, тем не менее, не мог дать ответ на вопрос о степени различий мтДНК неандертальцев из разных популяций. Также не было до конца снято сомнение, что мтДНК, выделенная из германского неандертальца, – артефакт в силу загрязнений современной ДНК человека и возможных ошибок при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) из столь древних костных останков [Wolpoff, M.H., 1998]. Такие сомнения были более чем реальны десять лет назад. В то время стало ясно, что в первом анализе древней ДНК современного человека, выделенной из тканей египетской мумии [Pääbo, S. 1985], была определена последовательность ДНК, происходящая из внутрилабораторных загрязнений [Cooper, A. and Wayne, R., 1998; Pääbo, S. et al., 2004]. Все последовательности ДНК, выделенные из наиболее древних, датированных миллионами лет, образцов, – фрагмента кости динозавра [Woodward, S.R. et al., 1994], останков насекомых, растений и спор бактерий в янтаре [Golenberg, E.M. et al., 1990; Soltis, P.S., 1992; Cano, R.J. et al., 1993; Desalle, R. et al., 1992; Cano, R.J. and Borucki, M.K., 1995] и в солевых кристаллах [Vreeland, R.H. et al., 2000; Fish, S.A. et al., 2002], оказались случайными наборами нуклеотидов, полученными в результате современных загрязнений или ошибок в экспериментальных процедурах. Попытки воспроизвести опубликованные последовательности независимо в других лабораториях потерпели полный провал. Было также доказано, что 15% нуклеотидных различий [4 из 27], найденных в мтДНК неандертальца из Фельдхофер, вызваны повреждениями древней ДНК и являются артефактами [Schmitz, R.W. et al., 2002].

В связи с большой научной значимостью молекулярно-генетического анализа дополнительных образцов неандертальцев и с целью проверки результатов первого исследования [Kriings, M. et al., 1997], мы предприняли комплексное изучение костных фрагментов младенца неандертальца из Мезмайской пещеры.

## Результаты

### *Организация работы с древней ДНК из палеонтологических останков человека*

Анализ ДНК палеонтологических останков человека – крайне сложный и ответственный вид анализа. Несколько серьезных проблем существуют при генетических исследованиях древнего ко-

стного материала, в котором сохранилась древняя ДНК.

1. Молекулы древней ДНК сохраняются в виде небольших фрагментов, отдельные нуклеотиды в которых повреждены или модифицированы.
2. Количество аутентичной ДНК крайне незначительно, как правило, всего несколько копий.
3. Костные останки загрязнены современной ДНК, попадающей на объект исследования на всех этапах работы, начиная с первоначального открытия костей археологами. Самые опасные и обширные загрязнения современной ДНК появляются в том случае, если древние образцы исследуются в лаборатории, работающей с современным генетическим материалом.

В 1997 году, когда первая последовательность ДНК неандертальца была опубликована, правила работа с древней ДНК выглядели достаточно просто. В это время существовало всего два критерия аутентичности древней ДНК: аккуратное использование необходимых химических растворов и приготовление многочисленных экстрактов ДНК из различных костей или тканей одних и тех же останков [Pääbo, S., 1989]. Клонирование древней ДНК и определение нуклеотидной последовательности в многочисленных клонах хотя и было упомянуто, но не рассматривалось как необходимый метод в идентификации современных загрязнений и повреждений древней ДНК. Несвершенный список таких правил был одним из источников ошибок при анализе древней ДНК из египетской мумии или древнейших зоологических, ботанических и микробиологических образцов, а также источником сомнений в реальности первой последовательности ДНК неандертальца из пещеры Фельдхофер. Только в 2000 году эти правила были систематизированы [Cooper, A. and Poinar, H., 2000], признаны мировым научным сообществом и использованы нами при генетическом анализе мезмайского неандертальца.

Перед началом анализа древней ДНК было проведено биохимическое исследование коллагена в костной ткани неандертальца, чтобы оценить возможность сохранности в образце биологических макромолекул. Последующий анализ древней ДНК проводился независимо, без обмена реактивами, материалами и персоналом, в двух специализированных лабораториях, где отсутствовали любые работы с современной ДНК человека. Стадии выделения ДНК из костного материала были территориально разделены от последующего проведения анализа ДНК после ПЦР, в результате которой образуются миллионы копий

фрагментов ДНК. Полученные в результате ПЦР фрагменты ДНК были клонированы и многочисленные клоны затем отобраны с целью определения нуклеотидной последовательности. Чтобы подтвердить достоверность первого и второго анализов ДНК неандертальцев, был проведен филогенетический анализ последовательностей мтДНК двух неандертальцев, шимпанзе и нескольких тысяч современных людей.

#### *Краткая характеристика мезмайского неандертальца*

Уникальной представляется находка в 1993 г. скелета неандертальца в северо-кавказском памятнике Мезмай\*, индивидуальный возраст которого – рубеж рождения (от 7 месяцев утробного развития до 2 месяцев после рождения). Логично предположить, что вероятно это был мертворожденный младенец неандертальцев, закопанный в грунт, что способствовало сохранности его скелета. Находка сделана в результате работ экспедиции под руководством петербургского археолога Л.В. Головановой. Череп и посткраниальный скелет восстановлен антропологом Г.П. Романовой, она же в соавторстве с автором данной работы исследовала посткраниальный скелет мезмайца. Как отмечает исследователь мезмайского черепа Г.П. Романова, чешуя лобной кости у ископаемого младенца более уплощена чем у современного ребенка, лобные бугры менее выступают. Скуловые отростки лобной кости мезмайца существенно толще. Тело затылочной кости отличается от современной прямоугольной формой, большей толщиной и уплощенностью. Существуют различия с современным типом и во внутреннем рельефе. Большое затылочное отверстие вытянуто-овальной, а не грушевидной формы. Чешуя затылочной кости обладает меньшей кривизной. Отлично у мезмайца по форме поверхности соединения боковой части затылочной кости с нижней поверхностью височной пирамиды. Основная кость мезмайца более массивна, отличны многие детали внутреннего строения [Golovanova, L.V. et al., 1999]. Сопоставление рентгеновских снимков посткраниального скелета мезмайского ребенка и современных детей сходного возраста позволяет выявить в длинных костях скелета особенности (тонкостенность), отмеченные у ближневосточных мустьерских сапиенсов.

\* Мезмайская пещера была открыта в 1987 году Палеолитической экспедицией Академии наук СССР (сейчас Российская академия наук) на Северном Кавказе под руководством профессора В.П. Любина.

#### *Анализ коллагена и датировка*

Костные фрагменты массой 130 мг, которые не пригодны для анализа ДНК и не представляют особой ценности с антропологической точки зрения были использованы доктором Керстин Лиден для исследования коллагена в археологической лаборатории Стокгольмского университета. Выход коллагена из костных останков мезмайского неандертальца составил 22% от среднего уровня коллагена, экстрагированного из современных костей. Экстрагированный коллаген неандертальца содержал 41.6% углерода и 14.7% азота. Такие параметры коллагена характерны для ископаемых костных образцов хорошей сохранности [DeNiro, M.J., 1985] и подтверждают относительно низкий уровень модификации биологических макромолекул в костной ткани мезмайского неандертальца.

Высокий выход коллагена и его хорошая сохранность позволили датировать период, когда был рожден младенец неандертальца из Мезмайской пещеры. Радиоуглеродный анализ, проведенный Керстин Лиден в Ångström-лаборатории университета Уппсала (Швеция), показал возраст скелета неандертальца  $29195 \pm 965$  лет. Эта дата не совпадает с датировками культурных слоев среднего палеолита, в самом верхнем из которых найден древесный уголь, имеющий возраст  $32230 \pm 740$  лет [Golovanova, L.V. et al., 1999]. Тем не менее, скелет мезмайского неандертальца невозможно датировать по стратиграфии, т.к. он найден при входе в пещеру, где стратиграфическая ситуация не ясна и очевидны смещения культурных слоев. Датировка мезмайского неандертальца в 29 тысяч лет может быть объяснена загрязнением более современным углеродом, но может быть также реальной в контексте динамики вымирания неандертальцев в других географических регионах. Среднепалеолитические культурные слои и останки поздних неандертальцев со сходными датировками известны из Крыма [Burke, A., 2006] и Гибралтара [Finlayson, C. et al., 2006].

#### *Анализ ДНК неандертальца*

Для анализа ДНК был использован небольшой фрагмент ребра мезмайского неандертальца. Этот фрагмент был разделен на две части массой 90 и 123 мг, которые были использованы для независимой экстракции и анализа ДНК в лабораториях в Глазго (Шотландия) и Стокгольме (Швеция). Основные эксперименты по анализу ДНК были проведены в лаборатории палеобиологии в Университете Глазго. Схема амплификации на

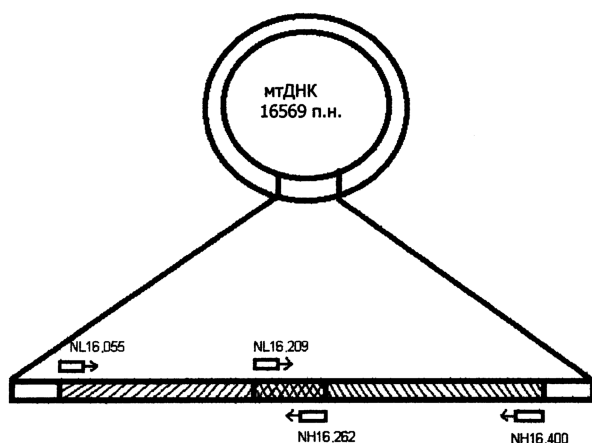


Рис. 1. Схема полимеразной цепной реакции фрагмента мтДНК из мезмайского неандертальца. Показана кольцевая молекула мтДНК, ее размер в 16569 п.н. у современных людей и анализируемый первый гипервариабельный регион. Две пары праймеров с полной комплементарностью к мтДНК неандертальца, NL16.055 и NH16.262, NL16.209 и NH 16.400, использованы для получения двух коротких перекрывающихся фрагментов мтДНК. Цифры в названиях праймеров показывают координаты 3' концов праймеров согласно «кэмбриджской» последовательности мтДНК человека

основе ПЦР мтДНК, выделенной из ребра неандертальца, показана на рис. 1. Две пары праймеров, со 100% комплементарностью к мтДНК неандертальца из пещеры Фельдхофер [Krings, M. et al., 1997], были использованы для анализа выделенной ДНК в лаборатории в Глазго. Нуклеотидная последовательность была определена как методом прямого секвенирования фрагментов ДНК, полученных в результате проведения ПЦР, так и секвенированием клонированных фрагментов ДНК. Нам удалось определить нуклеотидную последовательность ГВР-1 мтДНК размером 345 п.н. У мезмайского неандертальца она отличается 23 нуклеотидами (18 транзиций, 4 трансверсии и 1 инсерция) от «кэмбриджской» последовательности мтДНК современных людей (табл. 1), которая используется как эталон сравнения в митохондриальной генетике [Anderson, S. et al., 1981]. Анализируемый участок мтДНК обоих неандертальцев отличается один от другого 8 нуклеотидами (7 транзиций и 1 трансверсия) (табл. 1), если рассматривать только реальные полиморфизмы в мтДНК неандертальца из пещеры Фельдхофер [Schmitz, R.W. et al., 2002].

Генетическое расстояние между мтДНК неандертальцев и мтДНК современных людей значительно больше:  $23 \pm 3$  нуклеотида между неандертальцев

Таблица 1. Сравнение полиморфных позиций первого гипервариабельного региона мтДНК неандертальцев из пещер Мезмайская и Фельдхофер с «кэмбриджской» последовательностью мтДНК современного человека (показаны числами от 16 078 до 16 369 и выделены серым цветом). Приведены только подтвержденные полиморфизмы мтДНК неандертальца из пещеры Фельдхофер [Schmitz, R.W. et al., 2002]. Чтобы получить координаты полиморфных позиций, к каждому необходимо прибавить 16 000.

	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3		
	7	8	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9	0	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	5	6	6	6	6	6	6	6	
	8	6	3	9	8	4	6	6	9	2	3	3	9	3	3	0	4	4	4	4	4	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	
«Кэмбриджская» последовательность	A	T	T	G	A	C	T	G	C	A	T	T	C	A	C	A	C	A	C	G	A	C	A	C	A	T	C	T	C	T	C	
Неандерталец из Фельдхофер	G	T	C	A	T	T	C	G	T	A	C	C	T	G	T	A	A	G	T	A	A	T	A	G	T	A	T	C	C	C	C	
Мезмайский неандерталец	A	C	T	A	T	T	A	T	A	C	C	C	T	G	T	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	T	G	C	T	C

тальцами и африканцами,  $23 \pm 4$  нуклеотида между неандертальцами и жителями восточной Азии и  $25 \pm 3$  нуклеотидов между неандертальцами и европейцами. Неандертальцы не ближе генетически к европейцам, чем к любой другой континентальной популяции современных людей. Данное генетическое расстояние значительно больше, чем внутривидовые различия мтДНК у современных людей. Два случайно выбранных фрагмента ГВР1 мтДНК двух неродственных людей различаются в среднем  $5 \pm 2$  нуклеотидами у европейцев,  $6 \pm 2$  нуклеотидами у монголоидов Азии и  $8 \pm 3$  нуклеотидами у африканцев.

Принадлежность выделенной мтДНК неандертальцу доказана следующими видами анализа: 1) идентичная последовательность ДНК была независимо определена из нескольких экстрактов ДНК в двух лабораториях; 2) фрагменты ДНК были получены в результате ПЦР с праймерами, специфичными к мтДНК неандертальца из пещеры Фельдхофер; использованные праймеры и параметры ПЦР не позволяют получать фрагменты мтДНК из экстрактов ДНК современных людей различного этнического происхождения; 3) филогенетический анализ поместил последовательность мтДНК из мезмайского неандертальца в одну группу с мтДНК неандертальца из Фельдхофер, равноудаленную на филогенетическом дереве от мтДНК современных людей (рис. 2); 4) низкий уро-

вень модификации коллагена показал, что образец ребра может теоретически содержать не подвергшиеся деградации фрагменты ДНК.

Расстояние между пещерами Фельдхофер и Мезмайская приблизительно 2500 километров. Даже если эти неандертальцы жили в одно и то же время, они принадлежали к различным популяциям. Используя один из методов биологической информатики, – теорию коалесценции или генетической генеалогии [Kingman, J.F.C., 1982], мы рассчитали, что дивергенция мтДНК неандертальцев из Западной и Юго-Восточной Европы произошла 150–350 тысяч лет назад. Эти расчеты, основанные на последовательностях мтДНК, совпадают с данными о появлении останков ископаемых гоминид с неандерталоидными признаками в Европе [Klein, R.G., 1999]. Используя ту же самую модель эволюции мтДНК, мы определили, что дивергенция мтДНК современного человека началась 106–246 тысяч лет назад.

Последующие исследования последовательностей мтДНК из других неандертальцев показали их эволюционную близость к ДНК из пещер Мезмайская и Фельдхофер [Goodwin, W. and Ovchinnikov, I., 2007]. Все эти последовательности значительно отличаются от мтДНК современных людей. Таким образом, данные митохондриальной генетики не поддерживают гипотезы, согласно которым существовал обмен генетическим материалом между неандертальцами и современными людьми.

## Благодарности

Авторы выражают свою признательность Л.В. Головановой и всем участникам раскопок в Мезмайской пещере. Мы благодарим проф. В.П. Любина, проф. П. Ванезиса, Б.Л. Коэн, Дж. Харли, О.И. Овчинникову, Е.Б. Друзину, Дж. Вэйкфилд, Р. Пэйдж, Г. Карри, П. Бирли, А. Купер, М. Кьюсак, М. Нордборг и проф. М. Руволо за поддержку, помощь и советы при проведении исследования. И.В.О. благодарит академика РАН, проф. Т.И. Алексееву за возможность работать со средневековым костным материалом из ее лаборатории, что дало бесценный опыт для перехода к анализу древней ДНК из палеолитических останков человека. Данная работа была поддержана Королевским научным обществом Великобритании (И.В.О.), Шведской Королевской академией наук (К. Лиден и И.В.О.) и Шведским научным советом по естественным наукам (К. Лиден и И.В.О.).

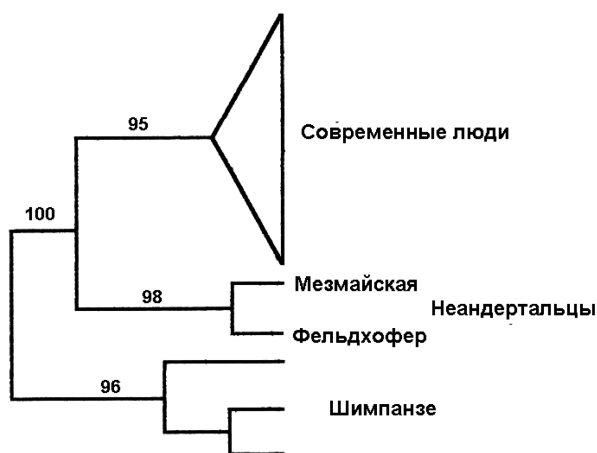


Рис. 2. Филогенетическое дерево первого гипервариабельного региона мтДНК 5846 современных людей, двух неандертальцев и трёх шимпанзе, полученное neighbor-joining и maximum parsimony методами филогенетического анализа последовательностей ДНК. Числа демонстрируют bootstrap вероятность в процентах. Значения bootstrap вероятности, равные 95–100%, показывают высочайший уровень статистической достоверности групп последовательностей ДНК на филогенетическом дереве

## Библиография

- Anderson, S. et al.* Sequence and organisation of the human mitochondrial genome // *Nature*. 1981. Vol. 290. P. 457–474.
- Bräuer, G.* A craniological approach to the origin of anatomically modern *Homo sapiens* in Africa and implications for the appearance of modern Europeans // *The Origins of Modern Humans. A World Survey of the Fossil Evidence* / Eds. F.H. Smith, F. Spencer. 1984. New York : Alan R. Liss, Inc. P. 327–410.
- Burke, A.* Neanderthal settlement patterns in Crimea: A landscape approach // *J. Anthropol. Archaeology*. 2006. Vol. 25. P. 510–523.
- Cann, R.L. et al.* Mitochondrial DNA and human evolution // *Nature*. 1987. Vol. 325. P. 31–36.
- Cano, R.J. and Borucki, M.K.* Revival and identification of bacterial-spores in 25-million-year-old to 40-million-year-old Dominican amber // *Science*. 1995. Vol. 268. P. 1060–1064.
- Cano, R.J. et al.* Amplification and sequencing of DNA from a 120–135-million-year-old weevil // *Nature*. 1993. Vol. 363. P. 536–538.
- Cooper, A. and Wayne, R.* New uses for old DNA // *Current Opinion in Biotechnology*. 1998. Vol. 9. P. 49–53.
- Cooper, A. and Poinar, H.* Ancient DNA: do it right or not at all // *Science*. 2000. Vol. 289. P. 1139.
- DeNiro, M.J.* Postmortem preservation and alteration of in vivo bone collagen isotope ratios in relation to palaeodietary reconstruction // *Nature*. 1985. Vol. 317. P. 806–809.
- Desalle, R. et al.* DNA sequences from a fossil termite in Oligomiocene amber and their phylogenetic implications // *Science*. 1992. Vol. 257. P. 1933–1936.
- Finlayson, C. et al.* Late survival of Neanderthals at the southernmost extreme of Europe // *Nature*. 2006. Vol. 443. P. 850–853.
- Fish, S.A. et al.* Recovery of 16S ribosomal RNA gene fragments from ancient halite // *Nature*. 2002. Vol. 417. P. 432–436.
- Gee, H.* At home with the ancients // *The Guardian*. 2000. March 30.
- Golenberg, E.M. et al.* Chloroplast DNA sequence from a miocene Magnolia species // *Nature*. 1990. Vol. 344. P. 656–658.
- Golovanova, L.V. et al.* Mezmaiskaya Cave: A Neanderthal occupation in the Northern Caucasus // *Curr. Anthropol.* 1999. Vol. 40. P. 77–86.
- Goodwin, W. and Ovchinnikov, I.* Neanderthal mitochondrial DNA // *The Encyclopedia of Life Sciences*. 2007. John Wiley & Sons, Ltd.
- Green, R.E. et al.* Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA // *Nature*. 2006. Vol. 444. P. 330–336.
- Höss, M.* Neanderthal population genetics // *Nature*. 2000. Vol. 404. P. 453–454.
- Kingman, J.F.C.* On the genealogy of large populations // *J. Appl. Prob.* 1982. Vol. 19A. P. 27–43.
- Klein, R.G.* *The Human Career. Human Biological and Cultural Origins*. 1999. Chicago and London: The University of Chicago Press.
- Krings, M. et al.* Neanderthal DNA sequence and the origin of modern humans // *Cell*. 1997. Vol. 90. P. 19–30.
- Mellars, P.* Neanderthals and the modern human colonization of Europe // *Nature*. 2004. Vol. 432. P. 461–465.
- Ovchinnikov, I.V. et al.* Molecular analysis of Neanderthal DNA from the northern Caucasus // *Nature*. 2000. Vol. 404. P. 490–493.
- Pääbo, S.* Ancient DNA: extraction, characterization, molecular cloning, and enzymatic amplification // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989. Vol. 86. P. 1939–1943.
- Pääbo, S. et al.* Genetic analyses from ancient DNA // *Annu. Rev. Genet.* 2004. Vol. 38. P. 645–679.
- Pääbo, S.* Molecular cloning of ancient Egyptian mummy DNA // *Nature*. 1985. Vol. 314. P. 644–645.
- Schmitz, R.W. et al.* The Neanderthal type site revisited: Interdisciplinary investigations of skeletal remains from the Neander Valley, Germany // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99. P. 13342–13347.
- Smith, F. et al.* Modern human origins // *Yearbook of Physical Anthropology*. 1989. Vol. 32. P. 35–68.
- Soltis, P.S.* An *rbcl* sequence from a Miocene Taxodium (Bald Cypress) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. Vol. 89. P. 449–451.
- Vreeland, R.H. et al.* Isolation of a 250-million-year-old halotolerant bacterium from a primary salt crystal // *Nature*. 2000. Vol. 407. P. 897–900.
- Wade, N.* DNA tests cast doubt on link between Neanderthals and Modern Man // *The New York Times*. 2000. March 29.
- Wall, J.D. and Kim, S.K.* Inconsistencies in Neanderthal genomic DNA sequences // *PLoS Genet.* 2007. Vol. 3. P. 1862–1866.
- Weidenreich, F.* *Apes giants and man*. 1946. Chicago : The University of Chicago Press.
- Wolpoff, M.H.* Neanderthals: not so fast // *Science*. 1998. Vol. 282. P. 1991.
- Woodward, S.R. et al.* DNA sequence from Cretaceous period bone fragments // *Science*. 1994. Vol. 266. P. 1229–1232.

## Контактная информация:

Овчинников И.В. E-mail: igor.ovtchinnikov@uconn.edu.  
Харитонов В.М. Тел.: (495) 629-75-36,  
e-mail: 1605vit@rambler.ru.