

史前古人类之间的基因交流 及对当今现代人的影响

张明^{1,2,3}, 付巧妹^{1,2}

1. 中国科学院古脊椎动物与古人类研究所, 中国科学院脊椎动物演化与人类起源重点实验室, 北京 100044;
2. 中国科学院生物演化与环境卓越创新中心, 北京 100044; 3. 中国科学院大学, 北京 100049

摘要: 古 DNA 实验技术及高通量测序技术的出现和发展, 使得直接从古老化石中进行遗传物质的提取及测序成为可能, 与古人类相关的基因组学研究因此取得了一系列突破性进展, 已灭绝的古老型人类(如: 尼安德特人和丹尼索瓦人)与非洲以外现代人之间基因的相互影响已被诸多证据所证实。研究表明, 在史前时期, 早期现代人向非洲以外地区扩散时, 遭遇到了现已灭绝的古老型人类, 他们在同一时空内长期共存, 并发生了基因交流, 有一部分古老型人类基因因此流向了现代人, 有些基因一直流传至今, 对当今现代人的基因组组成产生重大影响; 此外, 不同古老型人类之间也存在基因交流; 而早期现代人也对部分古老型人类的基因组组成造成了影响。化石与古 DNA 信息的证据均表明, 史前各种人类之间的基因交流在多个地区发生多次, 他们的基因交流共同构建了当今现代人的基因库, 并在生理机能、形态和疾病发生率等方面对现代人造成了深远的影响。

关键词: 尼安德特人; 丹尼索瓦人; 早期现代人; 基因交流; 古 DNA; 高通量测序

中图分类号: Q987; 文献标识码: A; 文章编号: 1000-3193(2018)02-0206-13

Prehistoric interbreeding between archaic human groups and anatomically modern humans

ZHANG Ming^{1,2,3}, FU Qiaomei^{1,2}

1. Key Laboratory of Vertebrate Evolution and Human Origins, Institute of Vertebrate Paleontology and Paleoanthropology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100044; 2. CAS Center for Excellence in Life and Paleoenvironment, Beijing 100044;
3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049

Abstract: With the emergence and advancements in ancient DNA experimental methods and

收稿日期: 2017-07-24; 定稿日期: 2018-01-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(41672021)、中国科学院前沿科学重点研究项目(QYZDB-SS W-DQC003)、中国科学院战略性先导科技专项(XDPB05)

作者简介: 张明(1990-), 男, 湖北石首人, 中国科学院古脊椎动物与古人类研究所博士研究生, 主要从事古 DNA 研究。

Email: zmbjfu@163.com

通讯作者: 付巧妹, Email: fuqiaomei@ivpp.ac.cn

Citation: Zhang M, Fu QM. Prehistoric interbreeding between archaic human groups and anatomically modern humans[J]. Acta Anthropologica Sinica, 2018, 37(2): 206-218

high-throughput sequencing technology, it is increasingly possible to directly extract and retrieve genetic materials from ancient human fossils. This has led to a series of breakthroughs in the genomic research of archaic humans, including reconstructing the past interactions between archaic humans (i.e. Neanderthals and Denisovans) and modern humans outside Africa. Fossil and ancient DNA evidences indicate that as the early modern humans spread from Africa, they encountered and received genes from archaic humans after some coexistence with them; likewise, the genes of early modern humans affected certain archaic populations, and that the archaic populations had genetic admixture among themselves. Interbreeding among prehistoric humans occurred many times across geography, and has laid down the foundation of the gene pool of modern humans. It is profoundly influencing the way we think about our physiology and morphology as well as the prevalence of diseases in present-day.

Keywords: Neanderthals; Denisovans; Early modern humans; Interbreeding; Ancient DNA; High-throughput DNA sequencing technologies

1 引 言

尽管化石证据早已表明早期现代人曾可能与某些古老型人类有过基因交流^[1,2],但早期与古人类相关的分子生物学研究主要依据不同地区的当今现代人为材料,而这些研究仍普遍认为已灭绝的古老型人类与现代人自分离后独立发展,后期没有基因交流。Cann等^[3]基于非洲、欧洲、亚洲、澳大利亚、新几内亚5个地区147例个体的mtDNA多态性位点开展研究,发现现代人的第一次基因分歧发生在非洲人和非-非洲人之间,并据此提出所有的当今现代人均均为20万年前生活在非洲的一位女性的后代,而这一支系以外的所有古人类都最终灭绝。这一被称为“出自非洲说”或“替代说”的理论很快得到更多遗传学研究的支持,古人类学界中很多学者陆续加入该假说的理论阵营^[4-12]。但这一学说自提出起就遭受着各方面的质疑与挑战,早在2002年,Templeton通过线粒体基因和部分核基因的研究结果与“替代说”相悖^[13];基于化石的研究也认为至少“替代说”不能解释东亚地区的诸多考古发现^[14]。获取古人类化石中的遗传物质,并直接进行检测和分析,成为探究史前古人类之间联系的关键。此前的相关研究受化石数量稀少、保存环境严苛、微生物分解影响及当今现代人DNA污染等因素限制,几乎不可能有效地获得化石中的遗传物质信息。但随着古DNA实验技术和测序技术的发展,直接从古人类化石中进行遗传物质的提取及测序逐渐成为可能^[15-24],科学家开始将获取到的古老型人类的遗传信息与现代人进行相互比较,从而获知某些古老型人类是否对现代人的基因组成造成了影响。早期的古DNA研究只能针对含量相对丰富的线粒体基因开展^[15,18,20,25,26],发现尼安德特人(一种已灭绝的古老型人类)的线粒体基因类型十分特殊,不同于所有当今现代人。近年来,高通量测序技术的出现和发展,使低成本的大规模测序成为可能^[19,27,28];严格的取样流程和超净实验室的使用极大地杜绝了人为污染;古DNA提取、针对高度降解的古DNA单链片段建库,以及从含有大量微生物DNA的样品中抓取目的DNA片段等技术的发展^[23,24,29,34],极大地提高了古DNA获取的

质量和效率，共同推动古人类 DNA 的相关研究在最近几年取得诸多进展 [22-24, 35, 37]。

2010 年，Green 等 [35] 绘制了第一个尼安德特人全基因组草图，拉开了史前古人类全基因组范围研究的帷幕。随着高质量的基因组研究的开展，更多史前古人类的基因组数据被挖掘出来，Prüfer 等 [37] 基于阿尔泰地区同一地点的两种古老型人类的古基因组分析，发现尼安德特人与现代人祖先在 55 到 76.5 万年前分离，与其近亲丹尼索瓦人在 38.1~47.3 万年前分离。他们自分离后又发生了多次基因融合，包括：尼安德特人基因流向非洲以外的早期现代人 [23, 24, 35, 37]；丹尼索瓦人基因在不同程度上流向大洋洲和亚洲大陆的当今现代人的祖先 [22, 34]；尼安德特人基因流向丹尼索瓦人 [37]；早期现代人基因流向尼安德特人 [38]；另外可能有一种未知古人类的基因流向了丹尼索瓦人 [37, 38]（图 1）。不同古老型人类及其与早期现代人之间的基因交流，使他们的部分基因贡献到当今现代人的基因组中，并在生理机能、形态乃至一些疾病的患病风险等方面对现代人产生了深远影响 [39, 46]。本文对史

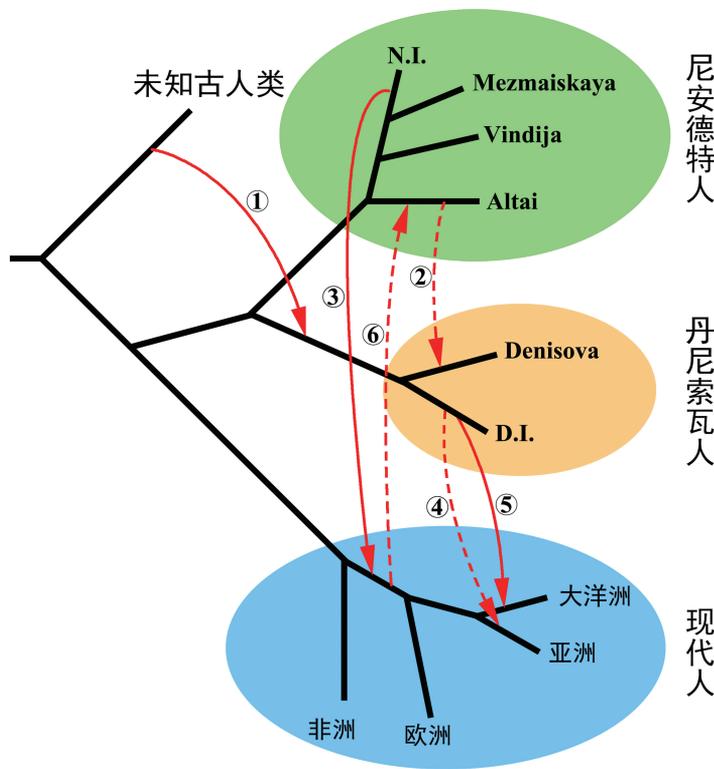


图 1 晚更新世时期古老型人类与现代人可能的基因交流情况

Fig.1 A possible model of interbreeding between archaic human and modern humans in late Pleistocene

1) 一种未知的古人类基因流向丹尼索瓦人 (gene flow from an unknown archaic group into Denisovans)^[37, 38]; 2) 尼安德特人基因流向丹尼索瓦人 (gene flow from Neanderthals into Denisovans)^[37]; 3) 尼安德特人基因流向非洲以外的早期现代人 (gene flow from Neanderthals into early modern humans outside Africa)^[23, 24, 35, 37]; 4) 丹尼索瓦人基因流向当今亚洲大陆现代人的祖先 (Denisovans gene flow into the ancestors of present-day humans in mainland Asia)^[22, 34]; 5) 丹尼索瓦人基因流向当今大洋洲现代人的祖先 (Denisovans gene flow into the ancestors of present-day humans in Oceania)^[22, 34]; 6) 早期现代人基因流向阿尔泰地区的尼安德特人 (gene flow from early modern humans into Altai Neanderthals)^[38]。D.I. 表示丹尼索瓦人的基因流入 (denotes the introgressing Denisovan), N.I. 表示尼安德特人的基因流入 (the introgressing Neanderthal)

前古人类之间的基因交流及对当今现代人的影响的相关研究内容进行综述，以期对后期的研究提供参考。

2 已灭绝的古老型人类对现代人的基因影响

已灭绝的古老型人类与早期现代人有过一定程度的基因交流，当今现代人基因组中有部分比例的基因来自于古老型人类，这已被越来越多的研究结果所证实^[22-24, 35, 37]。这些研究成果有效地推翻了此前许多学者认同的早期现代人走出非洲后完全替代各地古老型人类的“替代说”^[3, 5-12]。Green 等^[35]利用绘制的尼安德特人基因组草图证实其基因流入非洲以外的早期现代人中并影响至今。另外，对丹尼索瓦人（目前仅以遗传信息证明其属于一种体质形态尚不可知的已灭绝的古老型人类^[34]）基因组数据的分析发现，其与部分地区的当今现代人的祖先也发生过基因交流^[22, 34, 48]。得益于古 DNA 研究的深入，如今科学界已普遍接受古老型人类与早期现代人有过基因交流这一观点，但是古老型人类对早期现代人贡献基因的比例、基因交流发生的时间和地点、古老型人类基因对现代人健康的影响等方面还持有诸多不同见解，这也是未来研究的重点方向。

2.1 已灭绝的古老型人类对现代人基因贡献的证实

虽然基于化石的形态学研究早已表明尼安德特人与早期现代人可能发生过杂交，如：Trinkaus 等^[1]报道的出土于罗马尼亚距今 3.4~3.6 万年的古人类化石，发现其应属于尼安德特人和早期现代人形态特征的镶嵌体，这极有可能是基因交流的结果；Duarte 等^[2]报道的一具出土于葡萄牙距今约 2.45 万年的 4 岁左右儿童骨骼，发现这具骨骼同时具有许多早期现代人和尼安德特人的特征，并指出这种情况是由尼安德特人与扩散入伊比利亚半岛的早期现代人杂交所致。这些化石材料的发现给支持古老型人类与现代人有过基因交流这一观点的研究者们极大的信心，他们认为若对这些化石开展古 DNA 研究分析，将更加直接地证实古老型人类与现代人有过基因交流。因此，当古 DNA 实验技术有所突破后，很快就被研究者们应用到这一重要科学问题的验证上。

最早的古人类 DNA 研究集中于线粒体基因，因为线粒体基因具有母系遗传、无重组及多拷贝等特点，在分析人类起源与扩散方面有一定优势。线粒体控制区是线粒体基因复制和转录的调控区，这一区域易发生基因位点变异，故又称为高变区；针对高变区开展研究，能够以较短的片段获得较多的突变信息，是线粒体基因研究的重要区域。1997 年，Kriings 等^[15]以发现于德国的尼安德特人样本开展古 DNA 研究，获取了线粒体高变区 HVRI 的 379bp 的 DNA 片段，发现其与所选取的所有当今现代人（共 2051 例）线粒体基因的同区域差异很大，所以他推测自从尼安德特人与早期现代人分离后，没有再发生过基因交流。后来一些研究者对不同地区的尼安德特人进行的线粒体基因片段研究也支持这一结论^[17, 18, 49]。然而科学家们也意识到仅依靠线粒体片段的研究不足以反映线粒体基因的整体情况，所以希望获取完整的线粒体基因组进行分析。直到 2008 年，Green 等^[20]首次获得了尼安德特人完整的线粒体基因组序列，发现其仍然处于所有当今现代人的线粒体变异之外。当时科学界普遍认为尼安德特人与现代人没有基因交流，而线粒体古 DNA 相关研究的支持者的主要证

据之一。然而基于线粒体基因组的分析受到其母系遗传性、无重组信息和数据量小的限制，不能有效反映基因交流情况，所以需要对其核基因进行深入挖掘才能够从根本上回答古老型人类是否与早期现代人有过基因交流这一问题。2010年，Green等^[35]通过3个尼安德特人样本获得了40亿个碱基对的数据（约1.3倍覆盖度的基因组数据），并据此绘制了尼安德特人的全基因组草图。该研究通过与全世界5个地区（南部非洲、西非、巴布亚新几内亚、中国和法国）的当今现代人的基因组进行筛检，共发现212个在当今现代人中经常发生但在尼安德特人中却不存在的基因序列变异区域。这些区域包括有新陈代谢、认知和骨骼发育等方面的基因。此外，相较于撒哈拉以南的非洲人，尼安德特人与当今欧亚人拥有更多相同的基因变异位点，这暗示尼安德特人与早期现代人的基因交流发生在早期现代人走出非洲之后，欧洲和亚洲的现代人分歧之前。该研究还发现当今欧亚人的基因组里包含有1%~4%的尼安德特人基因，证实了尼安德特人与现代人发生过基因交流。Vernot和Akey^[44]基于379个当今欧洲人和286个当今东亚人的基因组数据的研究发现，由于不同的当今现代人个体携带有不同的尼安德特人基因，使得现代人基因中来源于尼安德特人的基因总量较高。将这些位于当今现代人基因组不同区域中的尼安德特人的基因成分拼接起来，总量可能约占到尼安德特人基因组的20%。Prüfer最新的研究^[50]报道了发掘于克罗地亚约5万年前的尼安德特人的高质量基因组数据（30倍覆盖度），结合此前已经公布的高质量尼安德特人基因组数据，重新推算出当今现代人基因组中的尼安德特人基因比例为1.8%~2.6%，比之前的估计（1.5%~2.1%）^[37]更高。与之前的研究结果相似^[51]，发现当今东亚人所携带尼安德特人基因的比例（2.3~2.6%）要高于当今欧亚大陆西部的人群（1.8%~2.4%）。

除尼安德特人基因流入现代人以外，科学家们还证实一种形态学未知的古老型人类——丹尼索瓦人也给现代人贡献了基因。2010年，Reich等提取了从西伯利亚南部阿尔泰山的丹尼索瓦洞发现的一节指骨的古DNA，通过所获取的1.9倍覆盖度的基因组数据，发现这一个体代表一种此前未知的古老型人类，并根据发现地点将其命名为丹尼索瓦人。基因组数据显示，他们给美拉尼西亚的当今现代人贡献了4%~6%的基因^[22]。2012年，Meyer等发表了高质量的丹尼索瓦人基因组数据（30倍覆盖度），发现分布在巴布亚的当今现代人携带~6%的丹尼索瓦人基因^[34]。Prüfer等在2014年还证实了丹尼索瓦人对当今亚洲大陆人和美洲土著人贡献~0.2%的基因^[37]。Browning等^[52]采用一种无须参考序列的方法来检测古老型人类基因渗入情况，分析了5639个欧亚大陆和大洋洲的当今现代人的全基因组数据，结果发现当今亚洲人群中有2种独立的丹尼索瓦人基因来源，其中1种来源与阿尔泰丹尼索瓦人相关，另1种则与之较远。在东亚人中同时具有约等量的这2种基因来源，表明不同来源的丹尼索瓦人基因流入事件至少发生过2次；而当今南亚和大洋洲巴布亚人群中出现的丹尼索瓦人基因仅有1种来源，且与阿尔泰山丹尼索瓦人基因成分较远。这些已知的证据明确了古老型人类与早期现代人曾有过基因交流。

2.2 已灭绝的古老型人类与早期现代人基因交流发生的时间与地点

尽管尼安德特人的化石仅发现于欧洲和西亚地区，但是2010年Green等^[35]研究发现尼安德特人对欧亚人（欧洲人、中国人和巴布亚人）的基因影响几乎相同，据此他们推测5~8万年前走出非洲的早期现代人在中东地区遭遇尼安德特人并与他们发生了基因交流，

而且发生在欧洲人、东亚人和巴布亚人分歧之前。然而 Meyer 等^[34]在 2012 年的研究却显示当今欧洲人中尼安德特人基因的比例比东亚和南美地区的当今现代人少 24%，认为这是由至少 2 次独立的基因流入事件所致，或者是因为更多走出非洲的现代人基因渗入而造成欧洲人的尼安德特人基因成分被稀释。Wall 等^[51]使用两种互补的方法（一种是 D- 统计法^[35]，能反映位点之间的差异，在对所有碱基对进行联合分析方面有较大优势；另一种是 LD-based 法^[53, 54]，能在现代人基因组中识别可能的基因渗入区域）将已发布的尼安德特人基因组数据与一组（共 42 例）高覆盖度（>45 倍）的当今现代人基因组序列数据进行比较，详细地检验尼安德特人与现代人之间的基因混合情况，发现东亚人中的混合比例比欧洲人高 40%。虽然这一比例高于此前的分析，但结果也支持 Meyer 等^[34]的结论，认为至少有一部分尼安德特人和早期现代人的基因交流发生在东亚人和欧洲人的祖先分离之后。

基于早期现代人基因组的研究能够得到基因交流发生的时间下限，若早期现代人中有尼安德特人的基因渗入，那么两者基因交流时间发生在该早期现代人生存年代之前。相较于当今现代人，早期现代人的生存年代与尼安德特人和早期现代人发生基因交流的年代更接近，因此其基因重组次数更少，来源于尼安德特人的基因片段相对更长。所以通过分析早期现代人基因组，能更加准确地推断出基因交流发生的时间。Fu 等^[20]采用古 DNA 技术获取了发现于西伯利亚西部 Ust'-Ishim 距今 4.3~4.7 万年的早期现代人基因组（42 倍覆盖度），分析发现其与尼安德特人具有 2.3%±0.3% 共有基因成分，因此证实基因交流发生的时间至少早于该化石代表的约 4.5 万年前，这一比例与当今现代人相似（东亚人 2.3%~2.6%，欧洲人 1.8%~2.4%）^[50]。通过分析尼安德特人基因片段在该个体中的重组情况，发现来自于尼安德特人的基因片段长度是当今现代人的 1.8~4.2 倍。通过相关性统计计算出尼安德特人基因流入时间在 Ust'-Ishim 个体生存的 232~430 代之前，再结合该个体的 C¹⁴ 测年结果，推断早期现代人与尼安德特人的基因交流发生于 5~6 万年前。Seguin-Orlando 等^[48]获取了发现于东欧 Kostenki 14 的 3.6~3.9 万年前现代人的基因组，这一个体代表了某个最早出现于欧洲的早期现代人群，同样有尼安德特人的基因流入。通过分析该个体中源自尼安德特人基因片段的长度，了解共同衍生基因的重组情况，推断出尼安德特人与早期现代人基因交流时间约在 5.4 万年前。这些研究结果相比只分析当今现代人基因中尼安德特人基因片段的大小而得出的结论（距今 3.7~8.6 万年）更为精确^[42, 44, 51, 57]。Trinkaus 等^[1]报道的 2002 年出土于罗马尼亚的距今 3.4~3.6 万年的古人类化石，被发现其形态特征属于现代人与尼安德特人的镶嵌，这一化石所代表的个体极有可能是尼安德特人与早期现代人基因交流后的产物。为探究这一特殊个体的基因来源组成，Fu 等^[23]以此为研究材料（此时测年显示为距今 3.7~4.2 万年，是欧洲有直接测年数据的最早现代人化石），通过杂交的方法来大量富集内源古 DNA^[32]，发现其基因组与尼安德特人基因组具有 6%~9% 的相似度，这超过了目前任何已知早期现代人和当今欧亚大陆现代人基因组中尼安德特人基因的含量（1%~4%），推测出其 4~6 代前的祖先中有尼安德特人，这与形态特征上的镶嵌相互支持。这也意味着与尼安德特人发生的基因交流的时间可能在这一欧洲个体存在的前 200 年以内，也说明约 4 万年前尼安德特人与早期现代人在欧洲的一些地区也发生过基因交流。

然而有些研究认为最早发生基因交流的时间远早于 5~6 万年前。Mercier 和 Grün 等^[58, 59]认为尼安德特人在 12.5 万年前的间冰期从欧洲向东部扩张，化石证据表明 12 万年前早期现

代人（在 Skhul 和 Qafzeh 发现）与尼安德特人（在 Tabun 发现）同时出现在黎凡特地区，这在时间和空间上为基因交流提供了条件。另外，Kuhlwilm 等^[38]研究发现，早在 10 万年前就有早期现代人的基因流入到尼安德特人中。这些研究共同表明古老型人类与早期现代人相接触并产生基因交流的时间可能更早，但这段时期的基因交流对当今现代人造成的影响还不清楚。此外，最近在中国南方发现的约生活在 8~12 万年前的早期现代人化石表明，现代人离开非洲并迁徙到其它地区的时间可能比之前认为的更早^[60]，现代人遭遇尼安德特人并与之发生基因交流的时间也可能更早。在中国多个地方发现的具有尼安德特人典型特征的古人类化石^[61, 65]都支持这一推论，其中就包含有距今约 10 万年的早期现代人样本，可能也是基因渗入的结果。除尼安德特人之外，目前已知的与早期现代人有过基因交流的古老型人类仅有丹尼索瓦人，其化石在 2008 年发现于西伯利亚南部阿尔泰山的丹尼索瓦洞中^[21, 22, 66]。目前仅能以遗传信息证明其属于一种新的古老型人类^[34]，仅有的 2 颗臼齿化石明显大于现代人和尼安德特人的臼齿，而与能人和直立人的臼齿大小相似，这可能是因为丹尼索瓦人保留了古老特征或者有更古老人类的基因流入^[42]。根据化石发现地点和后期的基因组学研究，认为其曾经广泛分布于亚洲东部，给大洋洲的一些现代人贡献 ~5% 的基因^[22, 34, 48]，给亚洲大陆人和美洲土著人贡献 ~0.2% 的基因^[37]，并对一些族群在环境适应方面产生了积极影响^[39]。但是之前研究选用的实验材料较少，覆盖度不高，特别是没有选取东南亚岛屿和澳大利亚的当今现代人作为研究材料，所以 Reich 等^[48]在 2010 年研究的基础上，新增了 33 个来自亚洲和大洋洲的当今现代人样本，结果表明现代人与丹尼索瓦人的基因交流可能发生在东南亚地区。这些证据提示，丹尼索瓦人可能广泛地分布在亚洲东部，从化石发现地西伯利亚到东南亚均有分布。2012 年，Meyer 等^[34]发表了高质量的丹尼索瓦人基因组数据（30 倍覆盖度），结果支持 Reich 等^[22, 48]的研究。2016 年，西蒙斯基基因组多样性计划（Simons Genome Diversity Project, SGDP）发布了代表 142 个人群的 300 个个体的高质量基因组数据^[67]，发现除大洋洲人外，南亚人的丹尼索瓦人基因比例也较高。Sankararaman 等^[43]开发了检测现代人中尼安德特人和丹尼索瓦人基因具体分布的方法，将它们应用到 SGDP 数据库中的 120 个非-非洲人族群（共计 257 套高质量的基因组）数据中，其中 20 个大洋洲人具有高含量的丹尼索瓦人基因。而且发现丹尼索瓦人的基因在大洋洲现代人体内的相关衰减速率比尼安德特人的更慢，说明丹尼索瓦人的基因流入时间较晚。这一结论也与尼安德特人与丹尼索瓦人的分布情况相吻合，现代人从非洲扩散到世界各地时，首先可能遇到了尼安德特人。

2.3 已灭绝的古老型人类基因流入对现代人健康的影响

已灭绝的古老型人类的基因流入对现代人的健康造成了一定程度的影响，但也与现代人的环境适应能力密切相关，而这些影响对现代人各有利弊。通过分析古人类样本中的各基因组分比例随时间的变化，可以揭示源自古老型人类的基因受自然选择的程度。当今现代人基因组中与功能相关的基因区域附近缺乏古老型人类的基因渗入，证实可能存在自然选择的筛选^[42]。因为与功能相关的基因与个体的存活率直接相关，很容易遭受负向自然选择而消失。Fu 等^[24]分析了大约 4.5 万至 7000 年前的 51 个欧亚大陆现代人的基因组，发现在这段时期内，欧洲现代人中尼安德特人基因的比例从 3%~6% 降低到 2% 左右，而 3.7~1.4 万年前的欧洲人群具有很大的连续性，并没有其它地方基因渗入的证据，因此尼安德特人的基因

含量在短期内下降应该不是不同人群混合稀释的结果，这表明源自尼安德特人的基因在这段时间可能受到了自然选择以适应环境^[68]。Yang 等^[69]分析了东亚地区早期现代人田园洞人的基因组数据后，发现田园洞人与旧石器晚期的欧亚人相似，均携带比当今现代人更多的尼安德特人基因（约 4%~5%），这一比例明显高于当今欧亚人所携带的比例，这与此前研究^[68]认为的自然选择降低了现代人群中尼安德特人基因比例的研究结果相一致。当今欧亚人群中，东亚人所携带的尼安德特人基因略多于欧洲人^[50]，科学家们认为主要有以下几种可能：1) 负选择。Sankararaman 等^[42]认为造成东亚人基因中源自尼安德特人基因组成比例较高的主要原因是负选择，有证据表明现代东亚人与欧洲人分离时，具有较小的种群数量^[39, 70]，使得来源于尼安德特人的有害基因不容易被负选择筛选掉；2) 稀释作用。Meyer 等^[34]和 Lazaridis 等^[71]认为一种可能的原因是后期走出非洲的现代人进入欧洲后，造成当今欧洲现代人基因中的尼安德特人成分被稀释而降低。3) 基因多次流入。Meyer 等^[34]的研究认为产生这种情况的一种可能原因是由至少 2 次独立的尼安德特人基因流入事件所致。

现代人基因组中含有大量源自尼安德特人的能影响角蛋白合成的基因，这种基因对皮肤和毛发产生的积极作用，能帮助现代人较快地适应欧亚大陆较冷的环境；另外还发现一些基因可能使现代人对糖尿病、肝硬化、红斑狼疮、局限性肠炎等疾病更加敏感，而且对吸烟更容易上瘾^[42]。Prüfer 等^[50]在一例来自克罗地亚的尼安德特人基因组中发现了丰富的基因变异类型，这些变异类型对所有非-非洲人均有影响，包括血浆 LDL 胆固醇浓度、维生素 D 浓度、饮食失调、内脏脂肪累积、类风湿性关节炎、精神分裂症及抗精神病药反应等相关方面的基因变异。最新的研究还发现尼安德特人的基因影响着当今欧洲人的肤色、发色、身高表型，甚至对睡眠节律、情绪和吸烟状况等也有影响^[72]。随着研究的深入，相信会有更多相关基因被发现。

除尼安德特人外，研究发现丹尼索瓦人的基因贡献也对现代人在适应环境和健康方面造成影响，Beall 等^[73]、Peng 等^[74]和 Xu 等^[75]发现的藏族人体中的低氧诱导因子 EPAS1 基因变体。EPAS1 基因是藏族人群中受到最强自然选择的基因，这种基因可编码能够刺激产生红血球和提高血液中血红蛋白含量的转录因子 HIF2 α 。这种因子与人群的高海拔适应性密切相关，能促使呼吸频率更高，也能更有效地合成一氧化氮以扩张血管内径。EPAS1 基因的变化是藏族人受到高原环境正向自然选择的最显著标志，对青藏高原居民适应高海拔地区的缺氧环境具有极为重要的意义，而藏族人的 EPAS1 基因很有可能来源于丹尼索瓦人^[39, 70, 76]，与丹尼索瓦人相关的 EPAS1 基因的研究揭示了通过基因交流帮助现代人快速适应极端生存环境的特殊机制。另外，最新的一项研究发现生活在格陵兰岛的因纽特人含有的 WARS2 和 TBX15 基因与身体脂肪分布有关，可帮助他们适应寒冷的气候，而这些变异也可能来自丹尼索瓦人^[45]。

3 已灭绝的古老型人类之间的基因影响

除与早期现代人的基因交流外，古老型人类之间因为生存时间和分布区域的重叠也有机会发生基因交流，限于化石材料的稀少，这种发现十分罕见。但随着技术手段的提升，

科学家开始有机会探讨相关问题。发现于西班牙 Sima de los Huesos 的 43 万年前的古人类化石, 具有一些尼安德特人的形态特征, 如牙齿、下颌骨、面中部、眼眶及枕骨的形态^[77, 80]。Meyer 等^[81]完成了其线粒体基因组测序后, 惊奇地发现有一例具有尼安德特人形态特征的个体在线粒体基因上与丹尼索瓦人更相近, 这似乎说明丹尼索瓦人与中更新世的欧洲古人类之间有所联系。但由于线粒体基因组母系遗传特性的局限无法提供更多有效信息, Meyer 等^[82]在 2016 年完成了这些样品的核基因测序, 证实其核基因与尼安德特人相近, 并再一次确认其线粒体基因组与丹尼索瓦人更加接近。考虑到发现于西班牙的这种古老型人类早于尼安德特人出现的时间, 所以认为晚更新世的尼安德特人线粒体基因组可能是后来从非洲流入的, 并指出非洲与欧亚西部在中更新世可能发生了联系^[83, 84], 研究的结果也暗示尼安德特人与丹尼索瓦人分离时间早于该化石代表的 43 万年前。另外, 还可能有未知的古人类基因流入丹尼索瓦人基因库中^[37, 38], 因为尼安德特人和丹尼索瓦人的共同祖先离开非洲时, 解剖学意义上的现代人还没有出现, 故推测当今非洲人与这两种古人类应当拥有相同比例的衍生等位基因。然而, 研究发现非洲人与尼安德特人的基因组衍生等位基因数相较于非洲人与丹尼索瓦人的多 ~7%。特别是只存在于非洲人中的衍生等位基因, 与尼安德特人共有成份较之与丹尼索瓦人多 13%~16%。因此, Prüfer 等^[37]提出假设, 认为这种情况可能是由于未知的古人类的基因流入丹尼索瓦人导致的, 并估计有 2.7%~5.8% 的丹尼索瓦人基因从未知的古人类 (90~140 万年前与其他人类分离) 流入。基于近似的贝叶斯计算^[85]支持这种假设, 但估计有 0.5%~8% 的丹尼索瓦人基因从 110~400 万年前与其他古人类分离的未知古人类那里获得, 而这一未知古人类甚至可能是直立人。

尼安德特人与丹尼索瓦人分离之后, 在一些地区又发生了一定程度的基因交流。Prüfer 等^[37]在 2014 年发现丹尼索瓦人基因的杂合性在与尼安德特人等位基因靠近的区域增高, 暗示着有基因从尼安德特人流入到丹尼索瓦人中, 并估计尼安德特人至少贡献了 0.5% 的基因给丹尼索瓦人。相较于克罗地亚和高加索地区的尼安德特人, 丹尼索瓦人与同在阿尔泰地区分布的尼安德特人拥有更多的衍生等位基因, 表明丹尼索瓦人基因组中的尼安德特人基因与这一地区的尼安德特人更相关, 这与他们的地理分布相一致; 然而并没有发现尼安德特人的杂合性在尼安德特人和丹尼索瓦人等位基因靠近的区域增高, 说明没有丹尼索瓦人的基因流入尼安德特人。

4 早期现代人基因对已灭绝的古老型人类的影响

在很长一段时间里, 已灭绝的古老型人类与早期现代人在生活区域上有所重叠, 他们相互之间的基因影响可能远远超过人们此前的认知。而且, 不仅是已灭绝的古老型人类对现代人贡献了基因, Kuhlwilm 等^[38]发现大约 10 万年前的早期现代人对阿尔泰地区的尼安德特人也贡献过基因。采用广义系统联合取样法 (G-PhoCS, Generalized Phylogenetic Coalescent Sampler, 这种方法以贝叶斯法推算分歧时间、有效种群大小及基因渗入率)^[86]研究, 发现早期现代人对阿尔泰地区的尼安德特人贡献了 0.1%~2.1% 的基因, 但是并没有发现早期现代人对丹尼索瓦人及生活在欧洲的尼安德特人造成基因影响, 早期现代人可能

仅与生活在阿尔泰地区尼安德特人的祖先发生过基因交流。这与尼安德特人在 12.5 万年前的间冰期从欧洲向东部扩张，以及化石证据表明 12 万年前早期现代人和尼安德特人同时出现在中东的黎凡特地区的主张在时间上相一致^[58, 59]，基因交流很可能在这一地区发生。另外一个可能发生基因交流的地方则是阿拉伯半岛南部和波斯湾地区，有证据显示在多巴火山喷发（约 7.4 万年前）之前已经有早期现代人定居^[87, 88]，而这一时期尼安德特人也可能在此有分布^[89]，有发生基因交流的可能性。Prüfer 等最新的研究^[50]与此前基于第 21 号核染色体数据^[38]的分析不同，依据全基因组的研究发现早在在 13 万至 14.5 万年前（即在克罗地亚尼安德特人与西伯利亚尼安德特人分歧之前），就有早期现代人基因流入尼安德特人。这些研究发现提示我们，在史前时期不同古人类之间的基因交流事件可能时有发生，早期现代人的基因流入对其他古老型人类也造成了影响。早期现代人对古老型人类的基因影响的发现较少，与这些古老型人类已经灭绝，研究者们无法像研究古老型人类基因对现代人的影响一样，找到现生的研究样本；另外也与古老型人类的化石十分稀少有很大关系，而恰好发现带有早期现代人基因影响的古人类化石则更加可遇而不可求。相信随着更多化石材料的发现及技术手段的不断提高，这一领域应会有更多有意思的发现。

5 展 望

古老型人类与早期现代人因为在时空上的重叠，产生的基因流入往往不是单向的，他们在基因上的互相影响普遍存在，只是因为各种原因，早期现代人最终存活并发展至今，而其他已知和未知的古老型人类都已经灭绝。现代人身体里带有已灭绝的古老型人类的遗传印记，这些印记在生理机能、形态和疾病发生率等方面一直影响着当今现代人；已灭绝的古老型人类的遗传印记也会随着当今现代人的不断繁衍，传递给未来的人们，同时也将传递这些影响。这一研究领域有更多的材料需要去发现，更多的信息等待深入挖掘，而新的材料和信息终将带给我们新的研究思路和突破。在开展研究时，也要注意学科之间相互交流与信息整合，通过遗传学、古人类学、考古学和古环境学等不同领域的相互合作，发挥各学科的优势，共同推动重大科学问题的突破。值得一提的是近年来古 DNA 研究相关的技术的不断发展，给古人类学的研究提供了大量新数据，颠覆了人们原先对古人类学研究的印象，也将古人类学的研究推上了一个新的研究高度。后期研究需要更加注重多学科的结合，为人类起源、演化、迁徙、基因交流等重大科学问题的解决提供更多证据。这些问题的深入探讨，也必将促进各学科自身的发展。

谨以此文恭祝吴新智院士 90 华诞。

参考文献

- [1] Trinkaus E, Moldovan O, Milota T, et al. An early modern human from the Pestera cu Oase, Romania[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003, 100: 11231-11236
- [2] Duarte C, Mauricio J, Pettitt PB, et al. The early Upper Paleolithic human skeleton from the Abrigo do Lagar Velho (Portugal) and modern human emergence in Iberia[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1999, 96: 7604-7609
- [3] Cann RL, Stoneking M, Wilson AC. Mitochondrial DNA and human evolution[J]. Nature, 1987, 325: 31-36

- [4] Stringer CB, Andrews P. Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans[J]. *Science*, 1988, 239: 1263-1268
- [5] Vigilant L, Stoneking M, Harpending H, et al. African populations and the evolution of human mitochondrial DNA[J]. *Science*, 1991, 253: 1503-1507
- [6] Stoneking M, Soodyall H. Human evolution and the mitochondrial genome[J]. *Current Opinion in Genetics & Development*, 1996, 6: 731-736
- [7] Harpending HC, Batzer MA, Gurven M, et al. Genetic traces of ancient demography[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95: 1961-1967
- [8] Chu JY, Huang W, Kuang SQ, et al. Genetic relationship of populations in China[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95: 11763-11768
- [9] Su B, Xiao JH, Underhill P, et al. Y-chromosome evidence for a northward migration of modern humans into eastern Asia during the last Ice Age[J]. *American Journal of Human Genetics*, 1999, 65: 1718-1724
- [10] 柯越海, 宿兵, 李宏宇, 等. Y 染色体遗传学证据支持现代中国人起源于非洲 [J]. *科学通报*, 2001, 46(5): 411-414
- [11] 柯越海, 宿兵, 肖君华, 等. Y 染色体单倍型在中国汉族人群中的多态性分布与中国人群的起源及迁移 [J]. *中国科学 C 辑: 生命科学*, 2000, 30(6): 614-620
- [12] Ke Y, Su B, Song X, et al. African origin of modern humans in East Asia: a tale of 12,000 Y chromosomes[J]. *Science*, 2001, 292: 1151-1153
- [13] Templeton A. Out of Africa again and again[J]. *Nature*, 2002, 416: 45-51
- [14] 高星. 更新世东亚人群连续演化的考古证据及相关问题论述 [J]. *人类学学报*, 2014, 33(3): 237-253
- [15] Krings M, Stone A, Schmitz RW, et al. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans[J]. *Cell*, 1997, 90: 19-30
- [16] Krings M, Geisert H, Schmitz RW, et al. DNA sequence of the mitochondrial hypervariable region II from the neandertal type specimen[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999, 96: 5581-5585
- [17] Krings M, Capelli C, Tschentscher F, et al. A view of Neandertal genetic diversity[J]. *Nature Genetics*, 2000, 26: 144-146
- [18] Serre D, Langaney A, Chech M, et al. No evidence of Neandertal mtDNA contribution to early modern humans[J]. *PLOS Biology*, 2004, 2: 313-317
- [19] Green RE, Krause J, Ptak SE, et al. Analysis of one million base pairs of Neandertal DNA[J]. *Nature*, 2006, 444: 330-336
- [20] Green RE, Malaspina AS, Krause J, et al. A complete Neandertal mitochondrial genome sequence determined by high-throughput sequencing[J]. *Cell*, 2008, 134: 416-426
- [21] Krause J, Fu Q, Good JM, et al. The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia[J]. *Nature*, 2010, 464: 894-897
- [22] Reich D, Green RE, Kircher M, et al. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia[J]. *Nature*, 2010, 468: 1053-1060
- [23] Fu Q, Hajdinjak M, Moldovan OT, et al. An early modern human from Romania with a recent Neandertal ancestor[J]. *Nature*, 2015, 524: 216-219
- [24] Fu Q, Posth C, Hajdinjak M, et al. The genetic history of Ice Age Europe[J]. *Nature*, 2016, 534: 200-205
- [25] Hofreiter M, Serre D, Poinar HN, et al. Ancient DNA[J]. *Nature reviews Genetics*, 2001, 2: 353-359
- [26] Pääbo S, Poinar H, Serre D, et al. Genetic analyses from ancient DNA[J]. *Annual Review of Genetics*, 2004, 38: 645-679
- [27] Church GM. Genomes for all[J]. *Scientific American*, 2006, 294: 46-54
- [28] Mardis ER. The impact of next-generation sequencing technology on genetics[J]. *Trends in Genetics*, 2008, 24: 133-141
- [29] Hodges E, Xuan Z, Balija V, et al. Genome-wide in situ exon capture for selective resequencing[J]. *Nature Genetics*, 2007, 39: 1522-1527
- [30] Briggs AW, Good JM, Green RE, et al. Targeted retrieval and analysis of five Neandertal mtDNA genomes[J]. *Science*, 2009, 325: 318-321
- [31] Maricic T, Whitten M, Pääbo S. Multiplexed DNA sequence capture of mitochondrial genomes using PCR products[J]. *PLOS One*, 2010, 5: e14004
- [32] Fu Q, Meyer M, Gao X, et al. DNA analysis of an early modern human from Tianyuan Cave, China[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110: 2223-2227
- [33] Gansauge MT, Meyer M. Single-stranded DNA library preparation for the sequencing of ancient or damaged DNA[J]. *Nature Protocols*, 2013, 8: 737-748
- [34] Meyer M, Kircher M, Gansauge MT, et al. A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual[J]. *Science*,

- 2012, 338: 222-226
- [35] Green RE, Krause J, Briggs AW, et al. A draft sequence of the Neandertal genome[J]. *Science*, 2010, 328: 710-722
- [36] Fu Q, Li H, Moorjani P, et al. Genome sequence of a 45,000-year-old modern human from western Siberia[J]. *Nature*. 2014, 514: 445-449
- [37] Prüfer K, Racimo F, Patterson N, et al. The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains[J]. *Nature*, 2014, 505: 43-49
- [38] Kuhlwillm M, Gronau I, Hubisz MJ, et al. Ancient gene flow from early modern humans into Eastern Neanderthals[J]. *Nature*. 2016, 530: 429-433
- [39] Huerta-Sanchez E, Jin X, Asan, et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA[J]. *Nature*. 2014, 512: 194-197
- [40] Gibbons A. HUMAN EVOLUTION Neandertals and moderns made imperfect mates[J]. *Science*, 2014, 343: 471-472
- [41] Khrameeva EE, Bozek K, He L, et al. Neanderthal ancestry drives evolution of lipid catabolism in contemporary Europeans[J]. *Nature communications*, 2014, 5: 3584
- [42] Sankararaman S, Mallick S, Dannemann M, et al. The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans[J]. *Nature*, 2014, 507: 354-357
- [43] Sankararaman S, Mallick S, Patterson N, et al. The combined landscape of Denisovan and Neanderthal ancestry in present-day humans[J]. *Current Biology*, 2016, 26: 1241-1247
- [44] Vernot B, Akey JM. Resurrecting surviving Neanderthal lineages from modern human genomes[J]. *Science*, 2014, 343: 1017-1021
- [45] Racimo F, Gokhman D, Fumagalli M, et al. Archaic adaptive introgression in *TBX15/WARS2*[J]. *Molecular Biology and Evolution*, 2017, 34: 509-524
- [46] Simonti CN, Vernot B, Bastarache L, et al. The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals[J]. *Science*, 2016, 351: 737-741
- [47] Stringer CB, Andrews P. Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans[J]. *Science*, 1988, 239: 1263
- [48] Reich D, Patterson N, Kircher M, et al. Denisova admixture and the first modern human dispersals into Southeast Asia and Oceania[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2011, 89: 516-528
- [49] Currat M, Excoffier L. Modern humans did not admix with Neanderthals during their range expansion into Europe[J]. *PLOS Biology*, 2004, 2: e421
- [50] Prüfer K, de Filippo C, Grote S, et al. A high-coverage Neandertal genome from Vindija Cave in Croatia[J]. *Science*, 2017, 358: 655-658
- [51] Wall JD, Yang MA, Jay F, et al. Higher levels of neanderthal ancestry in East Asians than in Europeans[J]. *Genetics*, 2013, 194: 199-209
- [52] Browning SR, Browning BL, Zhou Y, et al. Analysis of human sequence data reveals two pulses of archaic Denisovan admixture[J]. *Cell*, 2018, 173: 1-9
- [53] Plagnol V, Wall JD. Possible ancestral structure in human populations[J]. *PLOS Genetics*, 2006, 2: e105
- [54] Wall JD. Detecting ancient admixture in humans using sequence polymorphism data[J]. *Genetics*, 2000, 154: 1271-1279
- [55] Fenner JN. Cross-cultural estimation of the human generation interval for use in genetics-based population divergence studies[J]. *American Journal of Physical Anthropology*, 2005, 128: 415-423
- [56] Langergraber KE, Prüfer K, Rowney C, et al. Generation times in wild chimpanzees and gorillas suggest earlier divergence times in great ape and human evolution[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109: 15716-15721
- [57] Sankararaman S, Patterson N, Li H, et al. The date of interbreeding between Neandertals and modern humans[J]. *PLOS Genetics*, 2012, 8: e1002947
- [58] Mercier N, Valladas H, Bar-Yosef O, et al. Thermoluminescence date for the Mousterian burial site of Es-Skhul, Mt. Carmel[J]. *Journal of Archaeological Science*, 1993, 20: 169-174
- [59] Grün R, Stringer C, McDermott F, et al. U-series and ESR analyses of bones and teeth relating to the human burials from Skhul[J]. *Journal of Human Evolution*, 2005, 49: 316-334
- [60] Liu W, Martinon-Torres M, Cai YJ, et al. The earliest unequivocally modern humans in southern China[J]. *Nature*, 2015, 526: 696-699
- [61] 吴新智. 中国和欧洲早期智人的比较研究 [J]. *人类学学报*, 1988, 7(4): 287-293
- [62] Curnoe D, Xueping J, Herries AIR, et al. Human remains from the Pleistocene-Holocene transition of Southwest China suggest a complex evolutionary history for East Asians[J]. *PLOS One*, 2012, 7: e31918
- [63] Wu XJ, Crevecoeur I, Liu W, et al. Temporal labyrinths of eastern Eurasian Pleistocene humans[J]. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111: 10509-10513
- [64] 吉学平, 吴秀杰, 吴运, 等. 广西隆林古人颞骨内耳迷路的 3D 复原及形态特征 [J]. 科学通报, 2014, 59(35): 3517-3525
- [65] Li ZY, Wu XJ, Zhou LP, et al. Late Pleistocene archaic human crania from Xuchang, China[J]. Science, 2017, 355: 969-672
- [66] Gibbons A. Who were the Denisovans?[J]. Science, 2011, 333: 1084-1087
- [67] Mallick S, Li H, Lipson M, et al. The Simons Genome Diversity Project: 300 genomes from 142 diverse populations[J]. Nature, 2016, 538: 201-206
- [68] Vernot B, Tucci S, Kelso J, et al. Excavating Neandertal and Denisovan DNA from the genomes of Melanesian individuals[J]. Science, 2016, 352: 235-239
- [69] Yang MA, Gao X, Theunert C, et al. 40,000-Year-Old Individual from Asia provides insight into Early population structure in Eurasia[J]. Current Biology, 2017, 27: 3202-3208
- [70] Racimo F, Sankararaman S, Nielsen R, et al. Evidence for archaic adaptive introgression in humans[J]. Nature Reviews Genetics, 2015, 16: 359-371
- [71] Lazaridis I, Nadel D, Rollefson G, et al. Genomic insights into the origin of farming in the ancient Near East. Nature, 2016, 536: 419-424
- [72] Dannemann M, Kelso J. The contribution of Neanderthals to phenotypic variation in modern humans. The American journal of human genetics, 2017, 101: 578-589
- [73] Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, et al. Natural selection on EPAS1 (HIF2 α) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107: 11459-11464
- [74] Peng Y, Yang ZH, Zhang H, et al. Genetic variations in Tibetan populations and high-altitude adaptation at the Himalayas[J]. Molecular Biology and Evolution, 2011, 28: 1075-1081
- [75] Xu S, Li S, Yang Y, et al. A genome-wide search for signals of high-altitude adaptation in Tibetans[J]. Molecular Biology and Evolution, 2011, 28: 1003-1011
- [76] Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude[J]. Science, 2010, 329: 75-78
- [77] Arsuaga JL, Martinez I, Gracia A, et al. Three new human skulls from the Sima de los Huesos Middle Pleistocene site in Sierra de Atapuerca, Spain[J]. Nature, 1993, 362: 534-537
- [78] Arsuaga JL, Martinez I, Gracia A, et al. The Sima de los Huesos crania (Sierra de Atapuerca, Spain). A comparative study[J]. Journal of Human Evolution, 1997, 33: 219-281
- [79] Martinez I, Arsuaga JL. The temporal bones from Sima de los Huesos Middle Pleistocene site (Sierra de Atapuerca, Spain). A phylogenetic approach[J]. Journal of Human Evolution, 1997, 33: 283-318
- [80] Martinon-Torres M, Bermudez de Castro JM, Gomez-Robles A, et al. Morphological description and comparison of the dental remains from Atapuerca-Sima de los Huesos site (Spain)[J]. Journal of Human Evolution, 2012, 62: 7-58
- [81] Meyer M, Fu Q, Aximu-Petri A, et al. A mitochondrial genome sequence of a hominin from Sima de los Huesos[J]. Nature, 2014, 505: 403-406
- [82] Meyer M, Arsuaga JL, de Filippo C, et al. Nuclear DNA sequences from the Middle Pleistocene Sima de los Huesos hominins[J]. Nature, 2016, 531: 504-507
- [83] Lahr MM, Foley RA. Towards a theory of modern human origins: geography, demography, and diversity in recent human evolution[J]. American Journal of Physical Anthropology, 1998, Suppl 27: 137-176
- [84] Lycett SJ. Understanding ancient hominin dispersals using artefactual data: A Phylogeographic Analysis of Acheulean Handaxes[J]. PLOS One, 2009, 4
- [85] Wegmann D, Leuenberger C, Neuenchwander S, et al. ABCtoolbox: a versatile toolkit for approximate Bayesian computations[J]. BMC bioinformatics, 2010, 11: 116
- [86] Gronau I, Hubisz MJ, Gulko B, et al. Bayesian inference of ancient human demography from individual genome sequences[J]. Nature Genetics, 2011, 43: 1031-1034
- [87] Armitage SJ, Jasim SA, Marks AE, et al. The Southern route “Out of Africa”: evidence for an early expansion of modern humans into Arabia[J]. Science, 2011, 331: 453-456
- [88] Petraglia M, Korisettar R, Boivin N, et al. Middle Paleolithic assemblages from the Indian subcontinent before and after the Toba super-eruption[J]. Science, 2007, 317: 114-116
- [89] Rose J, Marks A. “Out of Arabia” and the Middle-Upper Palaeolithic transition in the southern Levant[J]. Quartär, 2014, 61: 49-85