解读史前人类遗传混血史——普遍发生的混血现象

张明^{1,2,3}, 平婉菁^{1,2}, 付巧妹^{1,2,3*}

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

* 联系人, E-mail: fuqiaomei@ivpp.ac.cn

2018 年, “尼安德特人母亲和丹尼索瓦人父亲的后代基因组”(The genome of the offspring of a Neanderthal mother and a Denisovan father)^[1]的研究被 *Science* 评为十大科学突破之一。该研究利用古 DNA 技术获取了两种古老型人类(指生活在约 50~4 万年前与现代人相近的早期人类, 本文主要指尼安德特人和丹尼索瓦人)产生的子一代个体的全基因组信息, 还原了一段不为人知的史前人类(泛指包括古老型人类和早期现代人等在史前出现的所有古人类)混血历史。在极为有限的古老型人类基因组研究样品中, 发现了尼安德特人与丹尼索瓦人混血第一代个体的样品, 这提示我们在史前时期, 不同古老型人类之间的混血可能普遍发生。古老型人类与早期现代人(指约 20 万年前出现, 具有现代人基本解剖特征, 但还保留有部分原始特征的现代人)也同样有基因混合, 并对现代人产生深远的影响。结合其他的研究证据, 我们对史前时期不同人类之间的基因交流及基因交流产生的影响进行了总结, 以此说明基因混合事件发生的普遍性及其影响的重要性。

虽然我们现在已经得知古老型人类与早期现代人之间有过遗传混合, 但仅在十几年前, 大多数科学家认为他们没有任何基因交流。始于 Cann 等人^[2]的“出自非洲说”或“替代说”的观点, 在当时受到广泛的支持。后来的包括尼安德特人线粒体全基因组在内的研究^[3], 均支持这一观点, 即使这一观点因无法解释一些化石证据和考古发现而遭受多方面的质疑和挑战。而要解决这一争议, 古老型人类的基因组是关键。直到 2010 年, Green 等人^[4]依据 3 个尼安德特人样本绘制了尼安德特人的全基因组草图, 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, 才确切证实尼安德特人与现代人发生过基因交流。尼安德特人基因组的成功获得离不开丰富的考古学材料, 他们的化石广泛分布于欧亚大陆西部。由于发现的样本数量较多, 且其中不乏保存条件很好的样品, 这为古 DNA 研究提供了材料保障。所以, 当古 DNA 研究技术发展成熟后, 科学家很快获得了尼安德特人的全基因组信息。

尼安德特人和丹尼索瓦人在西伯利亚的丹尼索瓦洞穴均有化石记录, 因而他们很有可能在此共存过一段时期。

付巧妹 中国科学院古脊椎动物与古人类研究所研究员、博士生导师, 国家杰出青年科学基金获得者, 中国科学院古脊椎动物与古人类研究所古 DNA 实验室主任, 主要致力于人类古基因组研究。因研究的重要性被 *Nature* 选为“中国十大科学之星”, 获美国 HHMI 国际青年学者, 获

TWAS 青年通讯院士、中国青年科技奖特别奖、科学探索奖等。

要探究古老型人类之间是否也发生过基因交流这一科学问题, 对此地的材料进行全基因组分析可能更具针对性。然而, 发现于这里的动物骨片数以万计, 科学家如何从这些骨片中找到已破碎到无法鉴定的古人类遗存, 然后再开展后续研究? 为解决这一问题, 胶原蛋白指纹技术(也就是 ZooMS 方法, 利用质谱鉴定蛋白质的方法以快速鉴别骨块所属种群)^[5]被成功引入到这些骨片的鉴定中。在检验超过 2000 片碎骨后, 发现其中一片属于人类, 碳测年显示其距今约 5 万年, 古 DNA 研究发现其线粒体类型属于尼安德特人^[6]。12 万年前尼安德特人曾经在阿勒泰地区生活过^[7], 但是否与这一新发现的个体相关, 只能通过全基因组的研究来解答。而全基因组分析的结果发现, 这一个体是尼安德特人与丹尼索瓦人杂交的子一代, 她的尼安德特人母亲与生活在欧洲的晚期尼安德特人更加接近, 而她的丹尼索瓦人父亲则与丹尼索瓦洞的其他丹尼索瓦人基因相似, 同样带有部分尼安德特人的基因组分。如何判断这一个体是尼安德特人与丹尼索瓦人混血产生的第一代? 因为当亲代产生子代时, 父母亲双方各提供一半数量的常染色体, 所以子一代所携带的每一对常染色体均来自父母双方。在产生配子的过程中, 虽然染色体会发生交叉互换, 但单个染色体中还未进行两种来源成分的重组(图 1 和 2)^[8]。经检测, 这一个体中尼安德特人与丹尼索瓦人的比例几乎相同, 提示她是两种古老型人类的混合体。而且通过随机选取 2 个

图1 (网络版彩色)两个不同人群的亲代产生子一代(F1)的染色体组合示意图

Figure 1 (Color online) Sketch map of chromosome combination showing the first-generation (F1) of parents from two different populations

DNA 片段, 检测片段来源于尼安德特人还是丹尼索瓦人, 然后计算不同子代所得出的理论值, 在排除其他各种可能性之后, 判断出这一个体为混血产生的第一代^[1].

1 古老型人类之间的基因交流

判断这一个体体内的尼安德特人成分是否来源于与其时间更加接近, 但是地理相距更远的欧洲尼安德特人, 还是来源于曾经在丹尼索瓦山洞生活过的尼安德特人——能够提示我们尼安德特人是否长期存在于丹尼索瓦洞这一区域, 或者后期又有欧洲的尼安德特人向丹尼索瓦洞区域迁徙. 通过对其尼安德特人成分的比较发现, 相比于曾经在丹尼索瓦山洞生活过的尼安德特人, 她与欧洲生活的尼安德特人成分更加接近^[1]. 这也说明, 虽然尼安德特人的基因多样性较低, 以一个较小的种群生活^[7,9], 而且有近亲繁殖的现象^[10], 但是他们的活动范围很大, 使得与其他古老型人类相遇并发生基因交流的可能性比设计的要高得多. 此外还发现她的丹尼索瓦人成分来源中早已携带有尼安德特人成分, 且该成分在很早之前就已混入丹尼索瓦人^[1].

图2 (网络版彩色)混合群体的常染色体重组情况示意图. 参考 Racimo 等人^[8]

Figure 2 (Color online) Expected length of archaic tracts under admixture and ancestral population structure scenarios. According to Racimo et al.^[8]

之前的研究已经检测到了这种混合, 而且还发现丹尼索瓦人可能与更古老的人有所联系^[10,11]. Prufer 等人^[10]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. 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, 说明没有基因从丹尼索瓦人流入到尼安德特人. 正如丹尼索瓦人硕大白齿提示的那样^[9], 可能有未知古人类的基因流入他们的基因库中. 另外, 在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, 因此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比于与丹尼索瓦人的多~7%, 特别是只存在于非洲人中的衍生等位基因多 13%~16%^[10,11]. 这种情况可能是由于未知古人类(“Super-archaic human”)的基因流入丹尼索瓦人而导致的, 估计有 2.7%~5.8% 的丹尼索瓦人基因从未知古人类(90~140 万年前与其他人类分离)流入^[10]. Wegmann 等人^[12]支持这种假设, 但估计有 0.5%~8% 的丹尼索瓦人基因是从 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(图3). 而 Rogers 等人^[13]最新的研究发现, 约 200

万年前分离出的未知古人类贡献基因给尼安德特人和丹尼索瓦人的共同祖先。

2 古老型人类和现代人的基因交流

除古老型人类之间的基因交流外,古老型人类与早期现代人的基因混合早已为人所知。古老型人类在其灭绝前

图 3 (网络版彩色)晚更新世时期古老型人类与现代人可能存在的基因交流情况。(1)一种未知古人类的基因流向尼安德特人和丹尼索瓦人共同祖先;(2)一种未知古人类的基因流向丹尼索瓦人;(3)尼安德特人的基因流向丹尼索瓦人;(4)尼安德特人的基因流向非洲以外的早期现代人;(5)丹尼索瓦人的基因流向当今亚洲大陆现代人的祖先;(6)丹尼索瓦人的基因流向当今大洋洲现代人的祖先;(7)早期现代人的基因流向阿尔泰地区的尼安德特人。D.I.表示丹尼索瓦人的基因流入,N.I.表示尼安德特人的基因流入(参考 Prufer 等人^[10]和 Rogers 等人^[13])

Figure 3 (Color online) A possible model of interbreeding between archaic and modern humans in late Pleistocene. (1) Gene flow from an unknown archaic human group into the ancestors of Neanderthals and Denisovans; (2) gene flow from an unknown archaic human group into Denisovans; (3) gene flow from Neanderthals into Denisovans; (4) gene flow from Neanderthals into early modern humans outside Africa; (5) Denisovan gene flow into the ancestors of present-day humans in mainland Asia; (6) Denisovan gene flow into the ancestors of present-day humans in Oceania; (7) gene flow from early modern humans into Altai Neanderthals. D.I. denotes the Denisovan introgression, and N.I. denotes the Neanderthal introgression (according to Prufer et al.^[10] and Rogers et al.^[13])

的很长一段时期内,与走出非洲的早期现代人共存。最早通过尼安德特人基因组草图证实了当今欧亚人群的基因组里包含有 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^[4],而流入当今现代人体内的尼安德特人成分来源于与克罗地亚 Vindija_33.19 和高加索地区 Mezmaiskaya_1 个体更近的尼安德特人^[7]。此前的研究认为,当今东亚人所携带的尼安德特人基因比当今欧洲人多~20%^[14]。结合此前已经公布的高质量尼安德特人基因组数据, Prufer 等人^[7]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%,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%),与之前的研究结果相似^[14,15]。产生这种差异的原因可能为混合次数^[16]、自然选择^[17]或者来自于中东地区不携带尼安德特人基因的群体进入欧洲而导致的基因稀释效应^[18]。最近, Chen 等人^[19]开发了新的计算方法,发现当今非洲人同样存在有一定比例的尼安德特人基因组分,而当今非洲人体内的尼安德特人组分可能来源于与尼安德特人混合过的人群的基因回流。此外,还推算出当今东亚人所携带的尼安德特人基因仅稍微(~8%)多于当今欧洲人,其原因可能是使用了非洲人的基因组做参考来估计当今欧洲人中的尼安德特人组分^[19]。

通过混入现代人体内的古老型人类基因片段的长短可以推算混合发生的时间。这是由于在减数分裂时,染色体的交叉互换会导致来自于同一祖源的成分被打断,所以随着世代数的增加,源于同一祖源的片段将会变得更短(图 2)^[8]。因此,用更加接近于混合发生时间的史前样本来推算混合发生的时间,能够得到更加精确的结果。西伯利亚西部 Ust'-Ishim 距今 4.3~4.7 万年的早期现代人具有 2.3%±0.3%尼安德特人基因^[20],这一基因比例与当今现代人相似^[7],但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^[20],由此计算出尼安德特人基因流入时间在其生存的 232~430 代之前,结合碳测年结果,推断出早期现代人与尼安德特人的基因交流发生于 5~6 万年前。罗马尼亚的 Oase1 个体距今 3.7~4.2 万年,其基因组与尼安德特人基因组具有 6%~9%的相似度,远超过目前任何已知的现代人,而且他具有很长的尼安德特人基因片段,由此推算出其 4~6 代前的祖先中有一个尼安德特人^[21],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可能发生过基因交流。

另外一种已知的古老型人类(丹尼索瓦人)也证实与现代人有过基因交流。综合丹尼索瓦人化石发现的地点、古蛋白及古基因组学研究,认为其曾经广泛分布于亚洲东部,而且可能早在现代人之前就已经在青藏高原生存并已适应高海拔地区的生活^[22],他们给大洋洲当今现代人贡献~5%的基因^[9,16,23],给亚洲大陆人和美洲土著人贡献~0.2%的基因^[10],然而并没有给欧亚大陆西部人群贡献基因(图3)^[9]。

至少有 2 个丹尼索瓦人亚群对当今亚洲人贡献了基因^[24], 而 Jacobs 等人^[25]发现即使巴布亚人也具有 2 种在 35 万年前既已分离的丹尼索瓦人基因来源, 并认为可能至少有 4 个丹尼索瓦人亚群存在, 这也支持丹尼索瓦人的分布可能十分广泛, 并且已适应多种多样的环境.

3 古老型人类和现代人的基因交流对现代人的影响

古老型人类的基因在多个方面对当今现代人造成影响, 有些影响是正面的, 帮助现代人适应当时的环境, 而有些影响是负面的, 给现代人的健康造成了极大影响. 现代人的极端环境适应能力、皮肤颜色适应性改变、饮食习惯、神经发育和免疫功能等方面相联系的诸多基因均显示与适应性渗入有关系^[17,26-30].

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^[17], 这可能是受到自然选择的结果^[27,28], 也可能是来自于古老型人类的与功能相关基因对个体的存活率造成了影响, 使之易遭受到负向的自然选择而被淘汰. 来自尼安德特人的基因可能使现代人更加容易患上糖尿病、肝硬化、红斑狼疮、局限性肠炎等疾病^[17]. 尼安德特人基因组中丰富的基因变异类型(包括影响血浆 LDL 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、精神分裂症等方面的基因变异类型)对非洲大陆外的现代人均产生了影响^[7].

古老型人类的基因混入还对现代人造成了积极影响, 使得这些基因在一些现代人群中的比例快速上升, 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^[17]. 为探究现代人对高原环境的适应性, Beall 等人^[31]、Peng 等人^[32]和 Xu 等人^[33]发现藏族人群具有高频率的低氧诱导因子 *EPAS1* 基因变体(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), *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, 很有可能来源于丹尼索瓦人^[8,29,30]. 为探究现代人对寒冷环境的适应机制, Fumagalli 等人^[34]对格陵兰岛的因纽特人进行了全基因组扫描, 用以检测他们与其他种群高度差异的基因位点, 并发现了 2 个受到强烈正选择的区域. 这 2 个区域所含有的 *WARS2* 和 *TBX15* 基因与身体脂肪的分布有关, 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^[26]. 此外, 来自古老型人类的基因可能帮助现代人对病原体进行抵御和免疫应答^[35,36].

4 总结与展望

史前时期人类之间的基因交流是一个普遍存在的现象, 国内外已有综述性论文涉及这一现象的讨论^[37,38]. 针对史前时期人类的古 DNA 研究虽然开展的时间较晚, 但近年来发展十分迅速, 已经发展成为重要的研究热点和科学前沿. 通过古 DNA 研究解读储存在远古时期样本中的遗传信息, 科学家们可以还原那一时期人类的遗传历史, 使我们能在一个更加宏大的时空框架里, 从遗传学等角度讨论人类起源、演化、扩散等重大科学问题, 能提供更加精确而且丰富的研究数据, 用来绘制此前不为人知的人类史前历史图景. 虽然古老型人类最终均走向灭绝, 但作为现代人的近亲, 对他们的研究也帮助揭示了早期现代人复杂的史前历史, 并对学科的发展起到了极大的推动作用. 古 DNA 的研究能为我们解答一些人类学相关的重大科学问题提供依据, 如古老型人类与现代人混合的具体时间、地点及混合次数? 是否还存在着除尼安德特人和丹尼索瓦人以外的古老型人类? 丹尼索瓦人的分布范围? 在东亚发现的一些人类化石(如许昌人)是否与丹尼索瓦人相关^[39]? 对这些古老型人类展开研究的重大意义不仅在于他们属于人类演化上的重要分枝, 为我们探索人类起源与演化历史奥秘提供重要证据, 也在于他们与早期现代人有过多次混合, 给现代人贡献了基因并造成了深远影响, 我们也携带着他们的基因走向更远的未来.

致谢 感谢中国科学院古脊椎动物与古人类研究所 Jacob Gardner 博士对英文摘要提出建议. 感谢中国科学院战略性先导科技专项(XDB26000000)、国家自然科学基金(41925009, 41672021)、中国科学院前沿科学重点研究项目(QYZDB-SS W-DQC003)和科学探索奖资助.

推荐阅读文献

- Slon V, Mafessoni F, Vernot B, et al. The genome of the offspring of a Neanderthal mother and a Denisovan father. *Nature*, 2018, 561: 113–116
- Cann R L, Stoneking M, Wilson A C. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature*, 1987, 325: 31–36
- Green R E, Malaspinas A S, Krause J, et al. A complete Neandertal mitochondrial genome sequence determined by high-throughput sequencing. *Cell*, 2008, 134: 416–426
- Green R E, Krause J, Briggs A W, et al. A draft sequence of the Neandertal genome. *Science*, 2010, 328: 710–722
- Buckley M, Collins M, Thomas-Oates J, et al. Species identification by analysis of bone collagen using matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry. *Analyst*, 2001, 126: 945–950

- ionisation time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Sp*, 2009, 23: 3843–3854
- 6 Brown S, Higham T, Slon V, et al. Identification of a new hominin bone from Denisova Cave, Siberia using collagen fingerprinting and mitochondrial DNA analysis. *Sci Rep*, 2016, 6: 23559
 - 7 Prufer K, de Filippo C, Grote S, et al. A high-coverage Neandertal genome from Vindija Cave in Croatia. *Science*, 2017, 358: 655–658
 - 8 Racimo F, Sankararaman S, Nielsen R, et al. Evidence for archaic adaptive introgression in humans. *Nat Rev Genet*, 2015, 16: 359–371
 - 9 Reich D, Green R E, Kircher M, et al. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature*, 2010, 468: 1053–1060
 - 10 Prufer K, Racimo F, Patterson N, et al. The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature*, 2014, 505: 43–49
 - 11 Kuhlwilm M, Gronau I, Hubisz M J, et al. Ancient gene flow from early modern humans into Eastern Neanderthals. *Nature*, 2016, 530: 429–433
 - 12 Wegmann D, Leuenberger C, Neuenschwander S, et al. ABCtoolbox: A versatile toolkit for approximate Bayesian computations. *BMC Bioinformatics*, 2010, 11: 116
 - 13 Rogers A R, Harris N S, Achenbach A A. Neanderthal-Denisovan ancestors interbred with a distantly-related hominin. *Sci Adv*, 2020, 6: eaay5483
 - 14 Vernot B, Akey J M. Resurrecting surviving Neandertal lineages from modern human genomes. *Science*, 2014, 343: 1017–1021
 - 15 Wall J D, Yang M A, Jay F, et al. Higher levels of neanderthal ancestry in East Asians than in Europeans. *Genetics*, 2013, 194: 199–209
 - 16 Meyer M, Kircher M, Gansauge M T, et al. A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science*, 2012, 338: 222–226
 - 17 Sankararaman S, Mallick S, Dannemann M, et al. The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans. *Nature*, 2014, 507: 354–357
 - 18 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
 - 19 Chen L, Wolf A B, Fu W, et al. Identifying and interpreting apparent Neanderthal ancestry in African individuals. *Cell*, 2020, 180: 1–11
 - 20 Fu Q, Li H, Moorjani P, et al. Genome sequence of a 45000-year-old modern human from western Siberia. *Nature*, 2014, 514: 445–449
 - 21 Fu Q, Hajdinjak M, Moldovan OT, et al. An early modern human from Romania with a recent Neanderthal ancestor. *Nature*, 2015, 524: 216–219
 - 22 Chen F, Welker F, Shen C C, et al. A late Middle Pleistocene Denisovan mandible from the Tibetan Plateau. *Nature*, 2019, 569: 409–412
 - 23 Reich D, Patterson N, Kircher M, et al. Denisova admixture and the first modern human dispersals into southeast Asia and Oceania. *Am J Hum Genet*, 2011, 89: 516–528
 - 24 Browning S R, Browning B L, Zhou Y, et al. Analysis of human sequence data reveals two pulses of archaic Denisovan admixture. *Cell*, 2018, 173: 53–61.e9
 - 25 Jacobs G S, Hudjashov G, Saag L, et al. Multiple deeply divergent Denisovan ancestries in Papuans. *Cell*, 2019, 177: 1010–1021.e32
 - 26 Racimo F, Gokhman D, Fumagalli M, et al. Archaic Adaptive Introgression in *TBX15/WARS2*. *Mol Biol Evol*, 2017, 34: 509–524
 - 27 Fu Q, Posth C, Hajdinjak M, et al. The genetic history of Ice Age Europe. *Nature*, 2016, 534: 200–205
 - 28 Vernot B, Tucci S, Kelso J, et al. Excavating Neandertal and Denisovan DNA from the genomes of Melanesian individuals. *Science*, 2016, 352: 235–239
 - 29 Huerta-Sanchez E, Jin X, Asan, et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature*, 2014, 512: 194–197
 - 30 Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science*, 2010, 329: 75–78
 - 31 Beall C M, Cavalleri G L, Deng L, et al. Natural selection on *EPAS1 (HIF2alpha)* associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 11459–11464
 - 32 Peng Y, Yang Z H, Zhang H, et al. Genetic variations in Tibetan populations and high-altitude adaptation at the Himalayas. *Mol Biol Evol*, 2011, 28: 1075–1081
 - 33 Xu S, Li S, Yang Y, et al. A genome-wide search for signals of high-altitude adaptation in Tibetans. *Mol Biol Evol*, 2011, 28: 1003–1011
 - 34 Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*, 2015, 349: 1343–1347
 - 35 Deschamps M, Laval G, Fagny M, et al. Genomic signatures of selective pressures and introgression from archaic hominins at human innate immunity genes. *Am J Hum Genet*, 2016, 98: 5–21
 - 36 Enard D, Petrov D A. Evidence that RNA viruses drove adaptive introgression between Neanderthals and modern humans. *Cell*, 2018, 175: 360–371.e13
 - 37 Zhang M, Fu Q M. Prehistoric interbreeding between archaic human groups and anatomically modern humans (in Chinese). *Acta Anthropol Sin*, 2018, 37: 206–218 [张明, 付巧妹. 史前古人类之间的基因交流及对当今现代人的影响. *人类学学报*, 2018, 37: 206–218]
 - 38 Yang M A, Fu Q. Insights into modern human prehistory using ancient genomes. *Trends Genet*, 2018, 34: 184–196
 - 39 Gokhman D, Mishol N, de Manuel M, et al. Reconstructing Denisovan anatomy using DNA methylation maps. *Cell*, 2019, 179: 180–192.e110

Summary for “解读史前人类遗传混血史——普遍发生的混血现象”

Interbreeding between archaic human groups and anatomically modern humans commonly occurring in prehistory

Ming Zhang^{1,2,3}, Wanjing Ping^{1,2} & Qiaomei Fu^{1,2,3*}¹ Key Laboratory of Vertebrate Evolution and Human Origins, Institute of Vertebrate Paleontology and Paleoanthropology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100044, China;² Center for Excellence in Life and Paleoenvironment, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100044, China;³ University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

* Corresponding author, E-mail: fuqiaomei@ivpp.ac.cn

A hominin bone fragment from Denisova Cave (Russia) was identified among very few archaic human specimens (i.e., Neanderthals and Denisovans) as being the first-generation offspring of a Neanderthal mother and a Denisovan father. The ancient genomic study of this individual, together with previous evidence of interbreeding, suggests that admixture between archaic and modern humans was common. Here, we review the evidence for hominin interbreeding and the impact of introgressed archaic human DNA on modern humans. As the recovery of human remains in the Pleistocene is extremely rare, a collagen fingerprinting method, often referred to as Zooarchaeology by Mass Spectrometry (ZooMS), was applied to identify over 2000 fragmented bones from Denisova Cave with one being of hominin origin. This individual, named Denisova 11, had her genome sequenced to an average coverage of 2.6-fold. Her mitochondrial DNA was found to be of the Neanderthal type and direct radiocarbon dating showed her to be more than 50000 years old. Approximately equal proportions of Neanderthal-like and Denisovan-like alleles were found in the Denisova 11 individual. This can be explained by her belonging to a population with mixed Neanderthal and Denisovan ancestry, or by her parents being from each one of these two groups. After excluding any accidental mixing of DNA in the laboratory or systematic errors in data processing, analysis of the individual's alleles carried by two randomly drawn DNA fragments indicated that she had a Neanderthal mother and a Denisovan father. Interbreeding between archaic and modern humans outside Africa was confirmed by a series of studies since the draft sequence of the Neanderthal genome was published in 2010; non-Africans today are the products of this mixture. The proportion of Neanderthal ancestry is significantly higher in present-day East Asians (2.3%–2.6%) than in Western Eurasians (1.8%–2.4%). This has been explained by two independent Neanderthal gene flow events, a later out-of-Africa migration that diluted the proportion of Neanderthal ancestry in Western Eurasian ancestors, or by purifying selection in different population groups. A recent study found that African populations have more Neanderthal ancestry than previously thought, which can be explained by back-migration of Europeans carrying Neanderthal ancestry into Africa. Another widely-known archaic human group, the Denisovans, was identified by the ancient DNA extracted from a finger bone found in Denisova Cave. Along with the high proportion (~5%) of ancestry contributed to present-day Melanesians in Oceania, Denisovans also contributed ~0.2% to the ancestry of mainland Asian and Native American populations. Genes flow into Denisovans from Neanderthals and an unknown hominin (“super-archaic”) were also suggested by ancient DNA studies. Archaeological, ancient genomic, and ancient protein studies suggest Denisovans may have had a wide ecological and geographic distribution. Overall, frequent admixture among different human groups resulted in ~2% Neanderthal ancestry in all non-African humans and up to 5% Denisovan ancestry in some present-day Oceanians.

The introgressed archaic human DNA in present-day humans have been affected by natural selection, and inferences about the functional, evolutionary, and phenotypic significance reveal both positive and negative effects. Functional regions of modern human genomes have fewer archaic alleles than expected under a neutral demographic model, which suggests a reduced fitness of some archaic alleles in modern humans. Many Neanderthal variants associated with phenotypes and susceptibility to diseases have been identified in present-day non-Africans, such as type 2 diabetes, lupus, biliary cirrhosis, etc. However, many of the introgressed tracts are also functionally important and possibly helped modern humans adapt to different environments, such as high altitude and latitude areas. For example, the *EPAS1* and *WARS2/TBX15*, are associated with a high-altitude and high-latitude adaptation in Tibetans and Greenlandic Inuits, respectively. These findings illustrate that admixture with archaic humans has provided genetic variation that helped humans adapt to new environments and has continued to shape our biology. We expect that in the future there will be more evidence of interbreeding between humans in different areas and time periods, adding more details to human genetic history.

ancient genomic data, prehistoric admixture, Neanderthal, Denisovan

doi: 10.1360/TB-2019-0669