

Палеогеномика (краткий обзор)

Галина Николаевна Челомина

*Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН
Владивосток, 690022, Российская Федерация
chelomina@ibss.dvo.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8467-2693>*

Аннотация. Палеогеномика известна как полногеномный анализ древней ДНК. В данной работе дан краткий обзор достижений палеогеномики, включая её историю и методы исследования. В частности, с позиции палеогеномных данных обсуждаются вопросы эволюции человека, гибридизации гоминид (неандерталец, денисовец) и человека современного морфологического типа, трансконтинентальные миграции древнего человека из Сибири в Америку, миграции народов ямной культуры в обширных евразийских степях, происхождения исчезнувших (этруски, скифы) и современных (население Цингхай-Тибетского нагорья, аварцы) народов, одомашнивания животных и растений, влияния изменения климата на биоразнообразие, биологии сохранения и систематики, а также эволюции патогенов. В качестве направлений будущего развития палеогеномики обсуждаются перспективы эволюционной медицины, метилирования древней ДНК, ее извлечения из отложений и эфиппальных яиц, а также возможности восстановления исчезнувших видов.

Ключевые слова: палеогеномика, древняя ДНК, сравнительная геномика

Paleogenomics (short review)

Galina N. Chelomina

*Federal Scientific Center of the Far East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch
of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, 690022, Russian Federation
chelomina@ibss.dvo.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8467-2693>*

Abstract. Paleogenomics is known as the whole genome analysis of ancient DNA (aDNA). This paper provides a brief overview of the achievements of paleogenomics, including its history and research methods. In particular, issues of human evolution, hominid (Neanderthal, Denisovans) and modern morphological type humans hybridization, transcontinental migrations of ancient humans from Siberia to America, migrations of peoples of the Yamnaya culture in the vast Eurasian steppes, the origin both of the extinct (Etruscans, Scythians) and of the modern (Qinghai-Tibetan Plateau populations, Avars) peoples are discussed from the perspective of paleogenomic data, domestication of animals and plants, impacts of climate change on biodiversity, conservation biology and taxonomy, and evolution of pathogens. The prospects of evolutionary medicine, aDNA methylation, the use of aDNA from sediments and ephippial eggs, as well as the possibility of restoring extinct species are discussed as directions for the future development of paleogenomics.

Key words: paleogenomics, ancient DNA, comparative genomics

Введение

Палеогеномика, также известная как полногеномный анализ древней ДНК (ancient DNA – aDNA), оказывает огромное влияние на развитие современной науки, помогая в решении широкого круга эволюционных, палеоэкологических и археологических вопросов, зачастую меняя прежние представления и открывая новые перспективы. Древняя ДНК позволяет наблюдать изменение в генетическом разнообразии во времени и документировать ход эволюционных событий. Благодаря палеогеномике стало возможным исследовать, «как отбор формирует геномы в течение продолжительных периодов времени, как события миграции и примеси порождают современные паттерны генетической изменчивости, как виды приобретают генетические варианты, обеспечивающие преимущества приспособленности в условиях новых ограничений отбора, и как популяции растений и животных реагируют на изменение окружающей среды, болезнь или деятельность человека»

(Brunson, Reich 2019, с. 320). Таким образом, древняя ДНК может быть использована для тестирования связей между событиями окружающей среды и эволюционными изменениями в популяциях, уточнения эволюционных отношений между видами и для обеспечения калибровки молекулярных часов, выявления криптических взаимоотношений между исчезнувшими и современными популяциями, а также для изучения эволюции генома, включая эволюцию патогенности (Shapiro, Hofreiter 2014). Геномные данные древних людей и архаичных гоминид дают новое представление об адаптации человека к изменяющейся окружающей среде, сельскохозяйственному образу жизни и патогенам, об эволюции человека и ее последствий для поведения человека (Marciniak, Perry 2017). Палеогеномика пересмотрела вымершее разнообразие, обнаружила скрытую миграцию фауны, выявила прошлые события гибридизации и т. д. (Peltzer et al. 2016). Более того, новые технологии геномного анализа дают надежду на возрождение вымерших видов (Sandler 2014). Хотя большинство исследований сосредоточено на истории популяций человека, максимальное среднее количество цитирований связано со статьями по применению древней ДНК в эволюционных исследованиях. Наиболее бурно развивается направление палеогеномики, связанное с реконструкцией экологической истории и генетикой сохранения видов (Pinakhina, Chekunova 2020).

История становления и методы

Палеогеномика имеет сравнительно недолгую историю. Исследования древней ДНК начались в середине 1980-х гг. одновременно в двух лабораториях, Сванте Паабо (Svante Pääbo; Нобелевская премия 2022 по физиологии и медицине за открытия в области генома вымерших гоминидов и эволюции человека) в Швеции и Алана Вилсона (Allan Wilson) в США. Первая последовательность древней ДНК, была выделена из шкуры вымершего вида семейства зебр *Equus quagga quagga* Boddaert, 1785, хранившейся в музее (Higuchi et al. 1984), а первая последовательность древней ДНК человека выделена из тканей египетской мумии возрастом более 4400 л. (Pääbo 1985). Исследование молекул ДНК, сохранившихся с течением времени, открыло доступ к доисторической генетической информации и нашло широкое применение, в том числе в таксономии, палеонтологических реконструкциях, популяционной генетике, гуманитарных аспектах и т. д. Однако низкая сохранность, посмертная модификация ДНК и наличие в образцах ингибиторов сильно усложняли работу с древней ДНК. Поэтому первые исследования проводились в основном на последовательностях митохондриальной ДНК (Челомина 2006).

Достижения в области извлечения ДНК и новые технологии секвенирования (*next generation sequencing* – NGS) значительно расширили возможности изучения древних геномов. Недавнее развитие методов обогащения (использование специальных приманок для захвата фрагментов древней ДНК) позволяет изучать образцы, которые ранее считались непригодными для анализа. Древняя ДНК характеризуется повреждениями, которые накапливаются с течением времени. К ним относятся депуринизация, приводящая к потере азотистого основания, дезаминирование, в результате которого метилированный цитозин превращается в тимин, образование перекрестных связей и высокая фрагментация структуры молекулы. Стратегии обогащения используются либо во время создания геномной библиотеки (предпочтительно для включения поврежденных фрагментов древней ДНК), либо после создания библиотеки (для разделения эндогенных и экзогенных фракций путем отжига с определенным набором зондов, в растворе или на микрочипах, с предполагаемыми

мишенями захвата размером примерно от 16 т. п. н. до 3 Гб) (Orlando et al. 2015). Другие стратегии, используемые для улучшения извлечения древней ДНК, включают целенаправленное расщепление ДНК микробов из окружающей среды, обогащение повреждённой матрицы (выборочное нацеливание на повреждённую ДНК во время подготовки библиотеки одноцепочечной ДНК), обогащение мишени без удлинения в растворе (на основе гибридизации мишень-зонд), твердофазное обогащение мишеней ДНК (прямое применение микрочипов) и обогащение всего генома (захват всего генома в растворе – whole-genome in solution capture, WISC). В WISC специально разработанные биотинилированные РНК-зонды отжигаются с одноцепочечной ДНК (денатурируются температурой), несгибридовавшаяся ДНК элюируется, а связанная ДНК (обогащенная библиотечная фракция) высвобождается после обработки РНКазой, амплифицируется и секвенируется (Orlando et al. 2015).

Однако низкое содержание эндогенной ДНК, короткая длина фрагмента и паттерны неправильного включения требуют новых специализированных методов для успешной реконструкции древних геномов. В этих целях используются специально разработанные программные обеспечения PALEOMIX (набор конвейеров и инструментов, предназначенных для быстрой обработки данных высокопроизводительного секвенирования) и EAGER (effective ancient genome reconstruction – эффективная реконструкция древнего генома). Эти методы упрощают анализ наборов геномных данных, помогают предварительно обрабатывать, картировать, аутентифицировать, оценивать качество образцов древней ДНК и предоставляют инструменты для обнаружения, фильтрации и анализа вариантов (Peltzer et al. 2016; Lan, Lindqvist, 2019; Lan et al. 2022).

Современные технологии высокопропускного секвенирования и биоинформатики позволяют успешно извлекать и анализировать геномы из окаменелостей возрастом более 100 млн л. Первые палеогеномные работы с помощью NGS позволили получить примерно 13 Мб ядерной ДНК из 28 000 летних останков мамонта (Poinar et al. 2006) и около 1 Мб ДНК неандертальца (Green et al. 2006). В настоящее время известны геномные данные для разных видов животных, от недавно вымерших, таких как тасманийский тигр (исчезнувший около 100 л. н.), до живших десятки или сотни тыс. л. н., например, шерстистого носорога, пещерного медведя и древней лошади (время вымирания примерно 18 000, 270 000 и 560 000 л. н. соответственно) (Mitchell, Rawlence 2021). Использование геномных данных позволяет проводить исследования эволюционной истории современных и вымерших видов, расширяя наше понимание молекулярных основ видообразования, адаптации и восприимчивости к болезням. Эта область исследований опирается на два основных подхода, макро- и микроэволюционный (или синхронный и аллохронический, соответственно). Первый подход сравнивает современные геномы с реконструкцией геномов предков в рамках глубоких временных масштабов (миллионы лет). Второй основан на прямом секвенировании палеонтологического материала, сохранившегося в течение последних 10 000 л. Геном предков – это «медианный» (или «промежуточный») геном, состоящий из эталонного порядка генов, общего для всех современных видов. Такие минимальные предковые геномы реконструируются в четыре этапа: 1 – идентификация консервативных или дублированных генов, 2 – выявление синтении в группах консервативных соседних генов, 3 – реконструкция смежных наследственных регионов, содержащих гены, которые сохраняются у всех исследованных видов, и 4 – реконструкция предкового генома с протохромосомами и переупорядоченными протогенами (Pont et al. 2019). В частности, такие

исследования обнаружили высокую стабильность геномов плацентарных млекопитающих, позволили предположить, что изменения окружающей среды могли влиять на пластичность генома, и это дало начало ключевых адаптивных биологических функций (например, обонятельные рецепторы), показали поразительное сохранение синтении на протяжении примерно 320 млн л. эволюции позвоночных и позволили реконструировать анцестральный геном млекопитающих (Pont et al. 2019; Damas et al. 2022).

Объекты исследований и основные результаты

Человек и гоминиды

Высококачественные геномы архаичных людей позволяют исследовать недавнюю эволюцию человека и определять важные изменения, особенно связанные с мозгом, которые делают нас «полностью людьми» (Kuhlwilm, Voeckx 2019). Удивительно, но согласно графу рекомбинации предковых геномов человека (279 геномов), неандертальца (два генома) и денисовца (один геном), только 1.5–7% генома современного человека уникальны для *Homo sapiens* Linnaeus, 1758 и связаны с работой головного мозга и нервной системы (Schaefer et al. 2021). ДНК неандертальца появилась в геноме человека около 74 000 л. н.; всплеск развития специфических для человека мутаций происходил дважды, 600 000 и 200 000 л. н., и был вызван или природными явлениями, или другими факторами (Schaefer et al. 2021).

Геномные данные вымерших гоминид существенно дополняют наше представление о происхождении современного человека. За последние 200 000–300 000 л. между разными древними гоминидами происходило скрещивание, и следы этих событий сохранились в геномах современного человека. Установлено, что у ныне живущих людей 1–3% ДНК произошло от неафриканских популяций, причем у современных людей из Океании 2–4% ДНК произошли от денисовцев (Hubisz et al. 2020). Согласно геномному анализу, линии неандертальцев и денисовцев разошлись не позднее 390 000 л. н. (Slon et al. 2018), а их общий предок отделился от предков современных людей 550 000–765 000 л. н. (Prufer et al. 2014). События древней гибридизации были подтверждены секвенированием генома из кости Денисовой пещеры на Алтае, показавшим, что находка принадлежит девочке, мать которой была неандерталкой, а отец – денисовцем (Slon et al. 2018). Интересно, что по имеющимся на сегодня данным, большая часть неандертальской ДНК в геноме современного человека получена в результате единственного смешения, которое произошло после выхода человека из Африки, тогда как с денисовцами современные люди смешивались в разных регионах несколько раз (Kerner et al. 2021a). Вероятно, смешение с неандертальцами и денисовцами сыграло важную роль в истории биологической адаптации современного человека. От неандертальцев люди приобрели аллели, связанные с более светлой кожей, что способствовало выработке витамина Д в северных широтах с низким уровнем УФ. От денисовцев люди получили гаплотип, связанный с высотной толерантностью в тибетских популяциях, а также гаплотипы с генами, играющими решающую роль в выработке тепла при воздействии холода (100% частота у гренландских инуитов – автохтонных народов Северной Америки) (Marciniak, Perry 2017).

Анализ примерно 120 т. п. н. экзомной ДНК Y-хромосомы неандертальцев и современных людей выявил различия в кодировании белков, включая миссенс-мутации в генах, которые продуцируют специфичные для мужчин минорные антигены гистосовместимости. Считается, что некоторые из них вызывают материнский

иммунный ответ во время беременности, и несовместимость одного или нескольких из этих генов сыграла роль в репродуктивной изоляции. Время до появления самого последнего общего предка (most recent common ancestor, TMRCA) Y-хромосомы неандертальца и современного человека оценивается примерно в 588 000 л. н. (Mendez et al. 2016). Анализ человеческой популяции в масштабе всего генома показал, что гены, связанные с иммунной системой, могут быть основными мишенями положительного отбора; гены, связанные с репродукцией и фертильностью, вероятно, быстро развиваются; а гены, связанные с персистенцией лактазы, эккринными железами и реакцией на гипоксию являются генами недавней адаптации человека (Lachance, Tishkoff 2013).

Доступность геномных данных примерно для 1100 отдельных геномов древних людей и архаичных гоминид дает новое представление об адаптации человека к изменяющейся среде, сельскохозяйственному образу жизни и патогенам, а также об эволюции человека и ее последствий для поведения человека. Так, исследования древних геномов выявили очень постепенную эволюцию депигментации кожи у современных европейцев. Аллели, связанные с более светлой пигментацией кожи почти фиксированы или наблюдаются с максимальной частотой среди европейцев во всем мире, причем варианты некоторых генов увеличились в частоте совсем недавно. Аналогична ситуация с физиологической адаптацией к низко кислородной высокогорной среде Гималайской дуги в Непале. Классический пример – персистенция лактазы у человека, которая развилась во многих регионах мира, а географическое распространение адаптивного варианта и увеличение его частоты произошло в течение последних 5000 л. Большинство современных людей имеют увеличенное число копий гена амилазы (ответственного за переваривание крахмала) по сравнению с шимпанзе. При этом первоначальная дупликация гена произошла после расхождения линии человека с линиями неандертальца и денисовца, что, возможно, связано с земледелием (Marciniak, Perry 2017).

К настоящему времени проанализированы многочисленные геномы древних людей, что в значительной мере прояснило вопросы истории популяций анатомически современных людей. Одна из важных и спорных проблем – заселение Европы. Палеогеномика показала, что заселение Европы является очень сложным процессом со множественными миграциями различных популяций, которые могли повлиять на современный генофонд европейцев. Согласно одной из моделей, по крайней мере три различных древних популяции внесли вклад в происхождение современных европейцев: коренные палеолитические западноевропейские охотники-собиратели, древние северные евразийцы, связанные с верхнепалеолитическими сибиряками, и ранние европейцы, относящиеся к восточным неолитическим земледельцам (Lan, Lindqvist 2018). Полногеномный анализ древних европейцев указал на массовую миграцию на запад из понтийских степей около 4500 л. н., и обнаружил, что представители ямной культуры имеют общее происхождение с древними жителями Северной Евразии (Lan, Lindqvist 2018). Более того, палеогеномные исследования обнаружили присутствие генетических типов, характерных для представителей ямной культуры у населения медного и бронзового веков в Испании и Португалии (Olalde et al. 2019). Морская экспансия скандинавского населения в эпоху викингов (750–1050 г. н. э.) является масштабным событием мировой истории. Секвенирование геномов 442 человек из археологических раскопок в Европе и Гренландии предоставило доказательства значительного притока датского происхождения в Англию, приток шведов в Прибалтику, норвежцев – в Ирландию, Исландию и Гренландию,

а в Скандинавию – народов из других стран Европы (Margaryan et al. 2020). Анализ палеогеномов указывает на преимущественно анатолийское происхождение континентальных неолитических земледельцев и иберийского – британских неолитических популяций. Примечательно, что в этих исследованиях по предсказаниям уровня пигментации кожи, мезолитический человек из Чеддара (пещера Гофа на юго-западе Англии) был темнокожим с голубыми/зелеными глазами, неолитический человек из пещеры Карсингтон Пастьюр (Дербишер) имел пигментацию кожи от средней до темной и карие глаза, а у западноевропейских мезолитических охотников-собираателей к 6000 г. до н. э. сосуществовали совершенно разные уровни пигментации (Brace et al. 2019).

Происхождение и развитие этрусской цивилизации, занимавшей в железном веке большую территорию центральной Италии, обсуждалось на протяжении веков. Эта культура известна выдающимися навыками в области металлургии, сложными культурными представлениями и своим вымершим неиндоевропейским языком. Существуют две гипотезы, первая из которых предполагает анатолийско-эгейское происхождение этрусков (на что указывали древнегреческие писатели), вторая – автохтонное развитие (поддержана археологами). Геномные исследования 82 человек, живших от 800 г. до н. э. до 1000 г. н. э. в Этрурии и южной Италии, обнаружили компонент индоевропейского степного происхождения (т. е. люди, связанные с этрусской культурой, имели большую долю степных предков) и отсутствие недавней анатолийской примеси среди предполагаемых неиндоевропейских этрусков в течение железного века (что не согласуется с первой гипотезой). В течение почти 800 л. после бронзового века родственный этрускам генофонд в целом оставался однородным, несмотря на спорадическое присутствие выходцев ближнего востока, северной Африки и центральной Европы. Однако местный генофонд резко изменился в период Римской империи, и примесь генов с восточным средиземноморским происхождением достигла 50%. Кроме того, были идентифицированы северо-европейские компоненты, появившиеся в центральной Италии в раннем средневековье, которые сформировали генетический паттерн современного итальянского населения (Posth et al. 2021).

Скифы представляли собой множество конно-воинских кочевых культур, обитавших в евразийских степях, в том числе на территории современного Казахстана, в первом тысячелетии до н. э. Однако мало что известно об их происхождении и связях с другими культурами. Известны три гипотезы происхождения скифов. Гипотеза понтийско-каспийского происхождения базируется на предполагаемых иранских языках скифов, гипотеза казахского степного происхождения подтверждается археологическими находками. В то же время множественное независимое происхождение от генетически разных групп опирается на общие культурные черты (Gneschi-Ruscione et al. 2021). Полногеномные данные для 111 древних людей первого тысячелетия до н. э. и н. э. из 39 археологических раскопок в степях центральной Азии не нашли подтверждение западному Понто-каспийскому происхождению, они больше соответствовали гипотезе казахского степного происхождения. Однако, гипотезы как единого происхождения, так и множественного происхождения поддержки не получили, напротив, были обнаружены свидетельства формирования двух основных генофондов железного века, возникших вокруг Алтая и Урала (Gneschi-Ruscione et al. 2021). Интересно, что неоднородность и географическая структуризация, наблюдаемая в железном веке, резко контрастирует с генетической однородностью среди современных казахов. Полагают, что казахский генофонд представляет

смесь различных западно- и восточноевропейских источников со сложной демографической историей. Гомогенизация генофонда, вероятно, произошла в результате 400 л. строгих экзогамных правил, появившихся с установлением Казахского ханства в XV веке (Gnecchi-Ruscone et al. 2021).

Аварцы (авары) – один из коренных народов Кавказа, считающих себя преемником монгольской степной империи жужаней, разрушенной турками около 550 г. н. э. В шестом веке аварская элита обосновалась в Карпатском бассейне, о чем свидетельствуют археологические раскопки. Геномные исследования людей из элитных погребений с изысканным инвентарем из серебра и золота, расположенных в центральной части Аварской империи в Дунайско-Тисском междуречье, показали, что 90% особей раннего аварского периода и 70–80% людей позднего аварского периода действительно имеют северо-восточное азиатское происхождение. Оставшаяся родословная аварской элиты (10–20%) имеет западно-евразийское происхождение, вероятнее всего – из Северного Кавказа. Таким образом, аварцы за короткий промежуток времени мигрировали из Монголии на Кавказ, а затем – Карпаты, совершив самую быструю из известных дальних миграций человека. Отсутствие признаков инбридинга указывает на то, что либо мигрировала большая группа аварского населения со строгими брачными обычаями, либо миграция была непрерывной. Анализ захоронений аварского периода из соседних регионов выявил более высокое генетическое разнообразие, указав на генетически гетерогенную местную элиту: 40–50% популяции имела предков из Северо-Восточной Азии, а большая часть имела местное происхождение (Fregel 2022).

Восточная Азия, куда входят Китай, Монголия, Корея и близлежащие острова, является домом для почти четверти населения мира и включает множество разнообразных этнических групп и языковых слоев. Однако генетическая история Восточной Азии, особенно Китая, только начинает изучаться (Yang et al. 2020). Анализ полногеномных данных 166 жителей Восточной Азии, датированных 6000–1000 гг. до н. э. и 46 современных, позволил сделать ряд интересных выводов и внести значительный вклад в понимание истории населения этой малоизученной области. Например, охотники-собиратели Монголии и бассейна реки Амур имеют общую родословную от носителей монгольского и тунгусского языков. Жители Тайваня в период примерно 13 000–800 гг. н. э. имели 75% предков от линии (видимо, происходящей от фермеров Янцзы), распространенной у современных австронезийцев, тайкадайцев и австро-азиатов и около 25% предков от северной линии, связанной с фермерами Хуанхэ, но отличной от них. Предки скотоводов Ямной степи прибыли в западную Монголию после 3000 г. до н. э., однако были вытеснены более ранними линиями. Более поздние потоки генов обусловлены мигрантами ямной и европейской родословной фермеров (после 2000 г. до н. э.), а также последующими мигрантами из Турана (Wang et al. 2021).

Древние геномы раскрывают родословную, связанную с ямной культурой, и потенциальный источник индоевропейских носителей в Тянь-Шане железного века. Недавние исследования геномов человека раннего бронзового века выявили массовую экспансию населения за счет лиц, связанных с ямной культурой, из причерноморских каспийских степей в Западную и Восточную Евразию, что, вероятно, сопровождалось распространением индоевропейских языков. Современные популяции из региона Синьцзян на северо-западе Китая демонстрируют сложную популяционную историю с генетическими связями как с Восточной, так и с Западной Евразией. Анализ первых полногеномных данных о 10 древних жителях северо-

восточного Синьцзяна (датируются примерно 2200 л. н.; стоянка железного века Ширенцигоу) показал, что они генетически смешаны между восточными и западными евразийцами. Большая часть восточно-евразийского происхождения связана с популяциями Северо-Восточной Азии, в то время как западно-евразийское происхождение лучше всего представлено (20–80%) ямно-подобными предками. Таким образом, данные предполагают западно-евразийское степное происхождение, по крайней мере, для части населения древнего Синьцзяна. Кроме того, результаты подтверждают связанное с ямной культурой происхождение ныне вымерших тохарских языков в Таримской котловине на юге Синьцзяна (Ning et al. 2019).

Высокогорные поперечные долины гималайской дуги от Аруначал-Прадеша до Ладака были одними из последних обитаемых мест, постоянно колонизированных доисторическими людьми. Современное население этих долин имеет культурное и языковое сходство с народами, обитающими сегодня на Тибетском плато, и считается потомком самых ранних обитателей Гималайской дуги, хотя это предположение оспаривалось археологами. Секвенирование ядерного и митохондриального геномов восьми человек из Непала, датированных 3150–1250 гг. н. э., показало, что для региона характерна многолетняя стабильность генетического состава населения, несмотря на выраженные изменения в материальной культуре. Высокое генетическое сходство с современными высокогорными выходцами из Восточной Азии, общие высотные адаптивные аллели предполагают высокогорное восточноазиатское происхождение доисторических гималайских популяций (Jeong et al. 2016).

Вопрос о происхождении первых американцев остается во многом спорным, с противоречивыми интерпретациями, базирующимися на анатомических и генетических данных. Однако существует общепринятое мнение, что предки современных коренных американцев проникли в Америку из Сибири через Берингов мост, и что это произошло не менее чем 14 600 л. н. (Raghavan et al. 2015). Черновые версии генома человека возрастом примерно 24 000 л. с юга центральной Сибири подтвердило гипотезу сибирского происхождения современных коренных американцев. Было показано, что сибиряки имеют генетическое сходство как с западно-евразийскими, так и с современными коренными американцами, причем 14–38% предков коренных американцев могут происходить в результате потока генов из этой древней популяции (Raghavan et al. 2014). Дальнейшие палеогеномные исследования показали, что верхняя граница для первоначального расхождения предков коренных американцев от их предков из Восточной Азии составляет около 23 000 л. н., затем следует короткий период изоляции (не более 8000 л.) и последующее проникновение и распространение по Америке. Диверсификация, вероятно, в пределах Америки, дала начало северной и южной ветвям современных коренных американцев около 13 000 л. н. (Raghavan et al. 2014, 2015).

Животные

Почти полные или частичные геномы были получены от вымерших видов млекопитающих, таких как шерстистый мамонт *Mammuthus primigenius* (Blumenbach, 1799), белый медведь *Ursus maritimus* Phipps, 1774, дикая лошадь *Equus ferus* Boddaert, 1785 и др. (Lan, Lindqvist 2019). Эти данные полезны для изучения генетических изменений, связанных с демографией и вымиранием, одомашниванием и межвидовой гибридизацией в прошлом, а также сохранением видов. Шерстистый мамонт одним из первых привлек внимание биологов в качестве объекта палеогеномики. Будучи одним из самых многочисленных видов мегафауны Северного

полушария в плейстоцене и раннем голоцене, около 10 000 л. н. вид вымер на материке, а примерно 3700 л. н. исчезли и островные популяции (Vartanyan et al. 2008). Сравнение высококачественных геномов шерстистого мамонта материковой популяции возрастом 45 000 л. и последней выжившей островной популяции обнаружило высокое сходство демографических траекторий, с древним бутылочным горлышком и резким сокращением эффективной численности островных популяций в начале голоцена. Кроме того, у островного образца обнаружили снижение полногеномной гетерозиготности и накопление вредных мутаций, что могло способствовать вымиранию популяции (Palkopoulou et al. 2015).

Морская корова Стеллера (или белоплечая корова, Стеллерова корова) *Hydrodamalis gigas* (Zimmermann, 1780) – другой символ плейстоценовой мегафауны, исчезновение которого считается первым историческим вымиранием морского млекопитающего в результате деятельности человека (Le Duc et al. 2022). Геномные исследования *H. gigas* (с высоким, 25.4-кратным охватом) показали, что гетерозиготность последней популяции этого животного была низка и сравнима с последней инбредной популяцией шерстистого мамонта, населявшего остров Врангеля 4000 л. н., и примерно в два раза ниже, чем у ближайшего вида сирен – дюгонь *Dugong dugon* (Müller, 1776) (Sharko et al. 2021). Однако процесс вымирания *H. gigas* началась задолго до исчезновения и, следовательно, изменения окружающей среды также способствовали вымиранию (Sharko et al. 2021; Le Duc et al. 2022). Демографический анализ показал, что *H. gigas* и дюгонь имели только одно бутылочное горлышко в своей эволюционной истории, в отличие от шерстистого мамонта, имевшего, как минимум, два бутылочных горлышка за последние сотни тысяч лет (Sharko et al. 2021). Популяции стеллеровой морской коровы сокращалась по крайней мере в течение последних 500 000 л. с возможной временной стабилизацией во время теплого межледникового (Le Duc et al. 2022).

Вымершая стеллерова корова была морским млекопитающим размером с кита, имевшим высокую морфологическую адаптацию к суровому прибрежному климату северной части Тихого океана и гемоглобин с фиксированной аминокислотной заменой, радикально влияющей на его функции (Signore et al. 2022). В процессе эволюции некоторые локусы, связанные с метаболическими, иммунными и гормональными системами, прошли положительную селекцию (Sharko et al. 2021). Из 197 генов, которые у *H. gigas* развиваются значительно быстрее, и 41 – значительно медленнее, 20 модулируют массу тела и энергетический обмен (Le Duc et al. 2022). Сравнительный геномный анализ выявил конвергентную эволюцию между стеллеровой коровой и китообразными, предполагая роль нескольких генов в адаптации к холодной водной среде, среди которых – инактивация генов липоксигеназы. У людей аллельные варианты потери функции в этих генах являются причиной аутосомно-рецессивного врожденного ихтиоза, характеризующегося толстым гиператотическим эпидермисом, повторяющим кожу стеллеровой коровы (похожей, согласно описанию Г. Стеллера на кору дуба) (Le Duc et al. 2022).

Изучение генома белого медведя *Ursus maritimus* (Lan, Lindqvist 2019), основная среда обитания которого определяется протяженностью арктического морского льда, представляет исключительный интерес в плане получения сведений об адаптации к экстремальным условиям, влиянии изменения климата и колебания ледников на эволюцию видов и биоразнообразии, а также прояснения эволюционной истории белого и бурого медведей. Белые и бурые медведи являются родственными видами, с различными физиологическими и поведенческими адаптациями, которые развились

за последние 500 000 л. Однако геномный анализ показал, что некоторые существующие и вымершие популяции бурых медведей имеют относительно недавнее происхождение от белых медведей. Результаты ре-секвенирования древнего генома с острова Шпицберген возрастом около 120 000 л. и сравнение его с геномами современных видов, предполагают, что древний белый медведь имел меньший поток генов с бурым медведем (Lan, Lindqvist 2019). Анализ палеогенома белого медведя возрастом около 100 000 л. обнаружил массивный поток генов от белого медведя к бурому, что не было видно из данных, полученных на живых белых медведях. Исторический однонаправленный поток генов от белых медведей к бурым медведям, вероятно, произошёл из-за изменения климата, вызвавшего перекрытие ареалов двух видов (Wang et al. 2021). Недавно проведенный популяционный геномный анализ выявил древнее и резкое сокращение эффективной численности популяции белого медведя за последние 300 000 л., что согласуется с его более низким генетическим разнообразием по сравнению с бурым медведем. Кроме того, получены свидетельства по крайней мере одного древнего, вероятно более 150 000 л. назад, события интрогрессии аллелей бурых медведей в геном предков белых медведей (Lan et al. 2022). Таким образом, исследования подчеркивают сложные пути ретикулярности, по которым может идти эволюция в условиях резко изменяющегося климата.

Сравнение митохондриальных геномов вымерших и современных популяций волков *Canis lupus* Linnaeus, 1758 показало, что современные волки произошли от одной популяции, существовавшей около 25 000 л. н. Однако жили они не на юге Европы или Средней Азии, как ранее предполагали зоологи, а на территории Берингии. Поселившись вначале в Евразии, они около 15 000 л. н. колонизировали Северную Америку и часть Центральной Америки (Loog et al., 2020). Время дивергенции волка и собаки, по данным древних геномов, составляет примерно 36 900–41 500 л., а одомашнивание собаки датируется 20 000–40 000 л. Причем получены убедительные доказательства генетической преемственности от палеолита к неолиту и, в некоторой степени, к настоящему времени (Botiqué et al. 2017). Собаки являются первыми и единственными полностью одомашненными крупными хищниками (волкоподобные хищники семейства псовых Canidae), и их одомашнивание стало важным событием в истории человечества. Данные секвенирования генома плейстоценового волка с полуострова Таймыр показали, что он хорошо отличается как от предков собак, так и от современных волков. Радиоуглеродный метод определил его возраст как 35 000 л., что позволило калибровать молекулярные часы псовых (Thalman, Perri 2018). Данные митохондриального генома показали, что линия предков самой древней собаки Северной Америки из Аляски возрастом 10 150 л., отделилась от линии сибирских собак примерно 16 700 л. н. Это совпадает с датировкой прибрежного маршрута северной части Тихого океана и поддерживает гипотезу о первой миграции людей и собак по прибрежному маршруту, а не по центральному континентальному коридору (da Silva Coelo et al. 2021).

Согласно археологическим свидетельствам, одомашнивание лошади началось примерно 5500 л. н. Одомашнивание лошадей оказало большое влияние на жизнь человека, коренным образом изменив его мобильность на большие расстояния и ведение боевых действий. Имеется ряд работ, посвященных исследованию генетических процессов, лежащих в основе одомашнивания лошадей, в которых изучались древние геномы лошадей в различные временные отрезки их истории. Причем в этих работах удалось повысить верхний предел сохранения ДНК в костных остатках млекопитающих с возраста 120 000 л. (геном самого старого белого медведя)

до примерно 735 000 л. (Lan, Lindqvist 2019). Палеогеномные исследования показали, что современные одомашненные породы не происходят от самой ранней линии домашних лошадей в Ботане, или Иберии и Анатолии, что предполагали археологические находки. Родиной современных лошадей могли быть западно-евразийские степи и особенно нижняя Волго-Донская область. Картирование изменений популяций на основе 273 древних геномов лошадей показало, что современные домашние лошади вытеснили почти все местные популяции Евразии примерно с 2000 г. до н. э. Результаты отвергают общепринятую связь между верховой ездой и массовой экспансией ямных степных скотоводов в Европу около 3000 г. до н. э., что привело к распространению индоевропейских языков. В то же время в Азии индоиранские языки, колесницы и лошади распространились вместе, следуя синташтинской культуре в начале второго тысячелетия до н. э. (Librado et al. 2021). Большинство пород современных лошадей произошло от персидской линии (Fages et al. 2019). Кроме того, было обнаружено, что верховая езда включала в себя строгий отбор критических двигательных и поведенческих адаптаций в генах *GSDMC* и *ZFPM1* (Librado et al. 2021), многочисленные аллели которых, связанные со скоростью бега, увеличились в частоте в последние 600–1100 л. (Fages et al. 2019), а аллель гена *DMRT3*, связанный с иноходью, появился в Англии примерно в 850 г., а затем распространился по континентальной Европе (Wutke et al. 2016).

Древние геномы могут предоставить информацию о приоритетах сохранения современных видов. Например, исследование генома древней лошади показало, что прямой предок лошади Пржевальского, которая до сих пор считалась единственной настоящей дикой лошастью, когда-то был прирученной лошастью. Это открытие подняло вопросы о природоохранном статусе вида, так как гибриды не являются приоритетными единицами сохранения (Frantz et al. 2020). Голубая антилопа *Hippotragus leucophaeus* (Pallas, 1766) считается единственным крупным африканским млекопитающим, которое вымерло в историческое время. Филогенетический анализ черновых версий геномов из исторического образца (приблизительно XIX в.), и ископаемого образца возрастом около 9800–9300 л. (самый старый палеогеном Африки) подтвердил, что голубая и черная антилопы являются сестринскими видами, и продемонстрировал поток древних генов от чалой антилопы к голубой. Геномное разнообразие голубых антилоп оказалось намного ниже, чем у чалых и черных антилоп, свидетельствуя о низком размере ее популяции. Однако сохранение этого вида на протяжении всего голоцена предполагает, что основным фактором вымирания голубой антилопы было воздействие человека в колониальную эпоху (Nempel et al. 2022; Sheng et al. 2019). Еще один пример связан с гигантской пандой, исторический ареал которой простирался от северного Китая до Юго-Западной Азии, в то время как современные особи ограничены фрагментированными горными хребтами на восточной окраине Цинхай-Тибетского плато. Палеогеном выявил генетический вклад исчезнувшей гигантской панды в сохранившиеся популяции. Оказалось, что ядерный геном гигантской панды из провинции Юньнань возрастом около 5000 л. представляет собой генетически отличную популяцию, которая отделилась до диверсификации современных популяций. Хотя существующие популяции гигантской панды имеют неплохое генетическое разнообразие, это лишь часть того генетического разнообразия, которое данный вид имел до недавнего сокращения своего ареала (Sheng et al. 2019).

Палеогеномы гиен обнаружили сложную эволюционную историю межконтинентального генного потока между африканскими пятнистыми и евразийскими

пещерными гиенами (род *Crocota* Каур, 1828), позволяющую предположить, что предки рода гиен покинули Африку примерно в то же время, что и ранние *Homo* Linnaeus, 1758. Несоответствие между ядерной и митохондриальной филогениями и доказательства двунаправленного потока генов может усложнить имевшуюся таксономическую классификацию (Westbury et al. 2020). Палеогеномика пролила свет на эволюционную историю вымершего в голоцене «рогатого» крокодила. Однако филогенетический анализ митохондриальных геномов 1300–1400-летних образцов свидетельствует в пользу родственных связей между родами *Voay* Brochu, 2007 и *Crocodylus* Laurenti, 1768 (рогатыми и настоящими крокодилами), что противоречит систематическим исследованиям по морфологическим данным, помещающих *Voay* в *Osteolaeminae* (карликовые крокодилы и их родственники) (Hekkala et al. 2021).

Несмотря на то, что птицы являются одним из самых богатых видами классом позвоночных, использование древней ДНК в изучении их эволюции практически отсутствует и ограничивается реконструкцией филогенетических отношений для уточнения таксономии и применением для сохранения и управления популяциями. При этом большая часть материала датируется поздним голоценом. Изучение древних геномов птиц, которое только начинается, чрезвычайно актуально для понимания механизмов, управляющих эволюцией и вымиранием, поскольку за последние несколько сотен лет произошло более четверти случаев вымирания птиц (Grealy et al. 2017).

Плиоценовая и плейстоценовая мегафауны крупных травоядных вызвала совместную эволюцию различных специализированных хищников, падальщиков и т. д., многие из которых вымерли вместе с мегатравоядными в конце плейстоцена, включая стервятника Нового Света *Coragyps occidentalis* (L. Miller, 1909). Этот вид является предком или сестринским видом черного стервятника *C. atratus* (Linnaeus, 1758), систематические отношения между которыми не ясны. Показательно, что согласно летописи окаменелостей *C. occidentalis* в основном обитал на больших высотах, в то время как *C. atratus* населяет низменности. Секвенирование 14 000 л. генома *C. occidentalis*, обнаруженного в перуанских Андах, показало, что *C. occidentalis* эволюционировал после того, как популяция современного черного стервятника колонизировала Высокие Анды 300 000–400 000 л. н. Стервятник Нового Света был значительно крупнее и имел несколько иные пропорции тела по сравнению с черным стервятником. Авторы резюмируют, что эволюция ныне вымершего вида *C. occidentalis* служит примером прерывистой эволюции в результате сильного естественного отбора в экстремальных высокогорных условиях (Eriscon et al. 2022).

Странствующий голубь *Ectopisces migratorius* (Linnaeus, 1766) был самой многочисленной птицей в мире. В 1800-х гг. численность его популяции оценивалась в 3–5 миллиарда особей, что должно было обеспечить защиту от вымирания, однако в начале XX века вид внезапно исчез. Применяя технологии высокопроизводительного секвенирования, было восстановлено от 57% до 75% генома каждого странствующего голубя из четырех музейных экспонатов 19 века. Согласно геномным данным, эффективный размер популяции странствующего голубя за последний миллион лет составлял около 1/10 000 от предполагаемого числа особей 1800 г. и был не больше такового для других широко распространённых видов птиц. Такой результат предполагает, что *E. migratorius* не всегда был очень многочисленным и испытывал частые и резкие колебания численности в результате климатических, пищевых и других экологических изменений (что поддерживается анализом экологических ниш), увеличивая риски его вымирания. Вероятно, в конце 1800-х гг. тенденция к сокращению

численности популяции произошла одновременно с воздействием человека, и сочетание этих двух факторов вызвало быстрое исчезновение странствующего голубя. Это величайшее в истории вымирание, вызванное деятельностью человека, показывает, насколько уязвимыми могут быть даже многочисленные виды (Hung et al. 2014).

Растения

Древняя ДНК была успешно экстрагирована из различных типов растительных тканей, сохранившихся в самых разных условиях (Schlumbaum et al. 2008). Первые генетические исследования древней ДНК внесли существенный вклад в понимание процессов одомашнивания, адаптации и распространения сельскохозяйственных культур (Palmer et al. 2009, 2012; Jaenicke-Despres et al. 2003). Древние геномы способствуют нашему пониманию механизмов и темпов эволюции растений и позволяют исследовать отбор при одомашнивании, а геномы гербарных растений проливают свет на динамику инвазионной флоры (Gutaker, Vubano 2017). Однако прогресс в восстановлении полных геномов древних растений значительно отстает от такового для животных и человека. Основная проблема связана с отсутствием современных эталонных геномов, большим размером и сложной организацией генома растений, наличием в них большой доли повторяющихся элементов и различными уровнями пloidности (Lan, Lindqvist 2019). Первые успехи палеогеномики растений связаны с древними геномами ячменя и кукурузы.

Эволюционная история кукурузы *Zea mays* L. ssp. *mays* довольно сложная. Археологические находки предполагают, что ее одомашнивание произошло 10 000–6250 л. н. на юге Мексики. Внешне современная кукуруза сильно отличается от своего древнего предка теосинте *Zea mays* subsp. *parviglumis* Iltis et Doebley, 1980, стебель которого напоминает кукурузный, но заканчивается он не початком, а небольшим колоском с зернами. Когда был проведен сравнительный анализ ядерной ДНК (экзоны 348 генов) из 32 археологических образцов кукурузы, охватывающих 6000 л. эволюции, с современными местными сортами, оказалось, что первоначальное, около 4000 л. назад, продвижение кукурузы на юго-запад, вероятно, происходило по высокогорному маршруту, но примерно 2000 л. н. последовал поток генов из прибрежной низменной кукурузы. Популяционный анализ данных позволил дифференцировать отбор при одомашнивании на адаптацию к климатическим и культурным условиям юго-запада, выявляя локусы адаптации, относящиеся к засухоустойчивости и содержанию сахара (da Fonseca et al. 2015). Исследование палеогенома кукурузного початка возрастом 5310 л. из долины Теуакан в Мексике показало, что этот древний образец представляет базовую линию всех современных разновидностей. Древняя кукуруза была частично одомашнена и содержала предковые аллельные варианты, отсутствующие в современных популяциях. Некоторые локусы одомашнивания уже утратили большую часть нуклеотидной изменчивости, присущую теосинте, другие сохранили частичную изменчивость нуклеотидов, которые отсутствуют у современной кукурузы. Таким образом, этот образец является промежуточным этапом между кукурузой и теосинте, а процесс одомашнивания происходил постепенно (Ramos-Madrugal et al. 2016; Vallebuena-Estrada et al. 2016).

Согласно археологическим данным, злаковый ячмень *Hordeum vulgare* L. (1753) был одомашнен примерно 10 000 л. н. в «Плодородном полумесяце» и стал основной культурой неолитического земледелия. Реконструкция палеогеномов пяти 6000-летних зерен ячменя (с максимальной 20-кратной глубиной покрытия при размере эталонного генома в примерно 5.1 Гб!), извлеченных из пещеры в Иудейской

пустыне недалеко от Мертвого моря, и сравнение с последовательностями полного экзона современных образцов ячменя показало близкое родство древних образцов с существующими стародавними сортами из Южного Леванта и Египта, что согласуется с предполагаемым происхождением одомашненного ячменя в долине Верхнего Иордана. Стародавние сорта ячменя, выращиваемые в современном Израиле, не претерпевали значительной смены родословных за последние шесть тысячелетий, хотя существуют доказательства обмена генами между культивируемыми и симпатрическими дикими популяциями (Mascher et al. 2016).

Канарские острова были заселены в первом тысячелетии н. э., вероятно, выходцами из Северной Африки, которые развили фермерское хозяйство с ячменем в качестве основной культуры. В популяционном исследовании древней ДНК из двадцати одного археоботанического зерна ячменя с Гран-Канарии, датированного периодом с 1050 по 1440 год н. э. (с исключительно высокой сохранностью материала) было проведено генотипирование по 99 однонуклеотидным маркерам. Кроме того, был генотипирован 101 образец современных местных сортов с Канарских островов и западного Средиземноморья. Археологический материал показал высокое генетическое сходство с существующими местными сортами Канар. Однако образцы с Канарских островов сильно отличались как от иберийского, так и от материкового ячменя Северной Африки. На Канарских островах местные сорта с самых восточных островов были генетически дифференцированы от местных сортов с западных островов, что подтверждает наличие доиспанского выращивания ячменя на Лансароте (Hagenblad et al. 2017).

Патогены

Микробы сопровождали человека с момента его появления в Африке 200 000–300 000 л. н. и последующего расселения по миру, а эпидемии, вероятно, были частью нашей истории со времен первых предков. Однако частота эпидемических заболеваний увеличилась после того, как наши предки занялись сельским хозяйством около 10 000–12 000 л. н. Этому способствовал ряд обстоятельств, таких как повышенная численность и плотность населения, плохая санитария и диетическая зависимость. Таким образом, бронзовый век был важным периодом биологической адаптации человека к патогенам (Kerner et al. 2021b; Larsen, Crespo 2022). Геномы представляют собой молекулярную запись о происхождении и эволюции, филогеографии и адаптации древних патогенов. Палеогеномика значительно расширила данные палеопатологии, так как не все и не всегда инфекционные заболевания оставляют следы повреждений костей в останках скелета. Новые данные позволили идентифицировать возбудителей прошлых пандемий, открыть вымершие линии микробов, дать хронологию появления патогенов, реконструировать эволюционную историю некоторых современных эпидемиологически значимых видов (Spryrou et al. 2019).

К настоящему времени получены качественные палеогеномы патогенных микроорганизмов для многих инфекционных заболеваний, например, чумной палочки *Yersinia pestis* (Lehmann et Neumann, 1896) van Loghem, 1944, палочки Коха *Mycobacterium tuberculosis* (Zopf, 1883) Lehmann et Neumann, 1896 и палочки (бациллы) Хансена *M. leprae* (Hansen, 1880) Lehmann et Neumann, 1896, грамотрицательной бактерии *Tannerella forsythia* Sakamoto, 2002, ассоциирующейся с повышенным риском рака пищевода (Wagner et al. 2014; Bos et al. 2014; Schuenemann et al. 2013; Warinner et al. 2014). Один из наиболее вирулентных патогенов, *Y. pestis*, стал

причиной трех крупных пандемий чумы среди людей: Юстиниановой чумы (VI–VIII вв. н. э.), Черной смерти (XIV–XVIII вв. н. э.) и третьей пандемии (XIX–XX вв.). Палеогеномные исследования возбудителя обнаружили, что родословные пандемий отличаются, и что современная родословная, вероятно, произошла от родословной, связанной со второй волной пандемии (Wagner et al. 2014; Feldman et al. 2016). Исследования семи евразийских штаммов *Y. pestis* возрастом 5000–2800 л. показали, что самый последний общий предок (MRCA) всех линий существовал более 5000 л. н., а древняя менее патогенная линия приобрела генетические изменения и стала высоковирулентной около 3000 л. н. У всех штаммов до периода 3600 л. н. отсутствовал ген *ymt*, который кодирует белок, необходимый для жизнеспособности патогена в кишечнике его переносчика, блохи, в то время как все штаммы *Y. pestis* со времени примерно 2900 л. н. содержали интактную копию гена *ymt*. С другой стороны, последовательность генома *Y. pestis* с датировкой около 660 л. н., полученная от жертв лондонской черной смерти, не содержала каких-либо производных нуклеотидных изменений, нехарактерных современным геномам. Эти данные предполагают потенциально важную роль сопутствующего поведения человека и экологии в Пандемии Черной смерти, а не генетические изменения самого возбудителя (Rasmussen et al. 2015; Marciniak, Perry 2017).

Широко распространенная в прошлом, инфекция *M. tuberculosis* до сих пор остается глобальной угрозой. Относительно эволюционной истории заболевания существовало две гипотезы. Согласно одной из них, туберкулёз был завезен в Новый Свет пост-контактным путем, согласно другой, туберкулёз был в Новом Свете до контакта с европейцами. Исследование трех геномов туберкулёзной микобактерии возрастом 1000 л. показало, что патоген инфицировал людей до контакта. Однако эти микобактерии обнаружили наибольшее сходство с современными штаммами туберкулеза не человека, а мигрирующих тюленей южного полушария (Bos et al. 2014). Интересно, что анализ древней ДНК также подтвердил наличие туберкулеза в останках бизона возрастом около 17 870 л. (Joseph, Londo 2022). Данные филогенетических исследований позволяют предположить, что существовала предконтактная зоонозная линия, которую вытеснила европейская линия, принесенная колонистами (Brynildsrud et al. 2018). Недавно обнаружили, что гомозиготы по полиморфизму P1104A варианта гена тирозин киназы *TYK2* (аутоиммунный защитный вариант, ограничивающий координирующие сигналы, необходимые для генерации специализированных субпопуляций Т-клеток) подвержены более высокому риску развития клинических форм туберкулёза. Анализ 1013 геномов древнего человека показал, что вариант P1104A возник у общих предков жителей Западной Евразии примерно 30 000 л. н. Частота данного варианта заметно колебалась в течение последних 10 000 л. на фоне крупномасштабных миграций населения, с резким снижением после бронзового века. Это падение частоты связано с сильным негативным отбором, который начался примерно 2000 л. н. с относительным снижением приспособленности гомозигот на 20%, и это один из самых высоких показателей для генома человека. Таким образом, палеогеномика установила, что туберкулёз стал тяжелым бременем для европейцев за последние два тысячелетия (Kerner et al. 2021b).

Другой вид микобактерий, *M. leprae*, также является возбудителем заболевания, которое поражало человечество на протяжении всей истории. Первые исторические записи симптомов проказы в Китае, Индии и Египте датируются примерно 600 г. д. н. э. Лепра была широко распространена в Европе, но в XIV–XVI вв. неожиданно исчезла. Исследование геномной ДНК археологических образцов от римского

периода до XIII в. обнаружило коинфекцию в 40% анализируемого материала. Поэтому можно предположить, что увеличение смертности от туберкулеза привело к тандемному снижению заболеваемости проказой, так называемый эффект перекрестного иммунитета. Геном *M. leprae* оказался значительно консервативным в последние 1000 лет, что делает маловероятным исчезновение лепры из-за потери вирулентности ее возбудителя. Филогенетические исследования указывают на европейское, в отличие от туберкулеза, происхождение лепры в Америке, а также существование MRCA всех штаммов *M. leprae* около 3000 л. н. (Schuenemann et al. 2013; Mendum et al. 2014).

Тяжелыми патогенами для человека являются некоторые виды вирусов, но их палеогеномика развита крайне слабо. Вирус натуральной оспы *Variola virus* (класс I по Балтимору – вирусы, содержащие двуцепочечную ДНК) считается возбудителем болезни, которая в XX в. стала причиной смерти от 300 до 500 млн человек на планете. Как декларировала ВОЗ, человечество победило натуральную оспу благодаря всеобщей вакцинации. Исторические источники свидетельствуют, что люди болели оспой еще 3000 л. н., причем признаки заболевания обнаружены в мумифицированных останках возрастом 3570 л. Данные секвенирования древних геномов вируса натуральной оспы из останков жителей Северной Европы показали, что натуральная оспа была распространена в Северной Европе в эпоху викингов (600–1050 гг. н. э.), т. е. на тысячу лет раньше, чем считали прежде. Древние геномы вируса филогенетически составляют сестринскую кладу по отношению к современным вирусам натуральной оспы. Древняя и современная клады разошлись около 1700 л. н. и претерпели независимую эволюцию с инактивацией некоторых генов, вызванной специализацией к человеку. В данной работе вирусные геномы были найдены только у 13 из 525 индивидов эпохи викингов (т. е. у 2%), что может служить приблизительной оценкой степени распространения болезни. Вместе с тем в останках человека более раннего времени вирусная ДНК не найдена, следовательно, конец эпохи викингов представляется наиболее вероятным временем панъевропейского распространения натуральной оспы (Mühlemann et al. 2020).

Коронавирусная инфекция представляет собой опасное респираторное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV) (класс IV по Балтимору – вирусы, содержащие одноцепочечную (+) РНК). За время ее распространения зарегистрировано свыше 560 млн случаев заболевания по всему миру с более 6.3 млн летальных исходов, что делает пандемию COVID-19 одной из самых смертоносных в истории (Roogolajal 2021). Используя эволюционный анализ набора геномных данных человека, недавно было подсчитано, что взаимодействие людей с коронавирусами, вероятно, началось более 20 000 л. н. и ограничивалось популяцией предков Восточной Азии (Souilmi et al. 2021).

Перспективы

Развитие методов экстрагирования древней ДНК, технологий секвенирования и сборки геномов неизменно приведут к дальнейшему развитию палеогеномики и использованию ее достижений во многих дисциплинах, значительно их обогащая и открывая новые горизонты. Можно ожидать открытия новых для науки видов. Например, вымершая линия гоминид, денисовцы, были обнаружены только на основе секвенирования генома (найлены многочисленные скелетные останки неандертальца, и только две кости, нижней челюсти и фаланги пальца, принадлежащие денисовцам) (Meyer et al. 2012). Согласно данным палеогеномики, риск генетических заболеваний

изменился за последние 10 000 лет, причем частоты вариантов, связанных с риском заболевания, увеличились в новейшей истории. Хотя большинство этих локусов эволюционно нейтральны, некоторые находятся под сильным давлением отбора (например, локусы, предотвращающие развитие астмы и некоторые варианты генов гистосовместимости, МНС). Данное направление является началом исследований эволюционной медицины, необходимых для лучшего понимания рисков наследственных заболеваний (Simonti, Laechance 2021).

Анализ древней ДНК из отложений (sedaDNA) – относительно новый инструмент, который может предоставить информацию об окружающей среде и местах обитания в прошлом (Lan, Lindqvist 2019). Озерные отложения содержат большое количество информации, очень ценной для палеоэкологических реконструкций (Brasell et al. 2022). Исследование озерных отложений на Шпицбергене возрастом более 8000 л. с помощью sedaDNA позволило идентифицировать почти все макрофоссилии, включая шесть добавленных к уже известным таксонов сосудистых растений, а также два таксона водорослей и 12 таксонов мохообразных. В целом, флора продемонстрировала устойчивость к изменяющемуся климату, поэтому, если будущее потепление будет ограничено 2 °С, можно ожидать лишь незначительных флористических изменений в этом регионе (хотя летопись голоцена не дает аналогов большому потеплению) (Alson et al. 2016). Таким образом, анализ древних геномов макрофоссилий растений может найти применение в реконструкции послеледниковых сдвигов ареалов, отслеживании генетического разнообразия во времени и тестировании адаптивного потенциала растений к изменению климата (Schwörer et al. 2022). Древнюю ДНК из отложений можно использовать для характеристики тенденций биоразнообразия, освещения прошлой динамики пищевых сетей, реконструкции долгосрочных экологических изменений в водных экосистемах, а также прослеживания кратко- и долгосрочных трендов антропогенного воздействия (Nguen 2022). Прямое секвенирование sedaDNA без целевых методов обогащения может обеспечить данные по всему геному и идентифицировать виды. Анализ геномной ДНК окружающей среды человека и млекопитающих верхнепалеолитических отложений возрастом 25 000 л. из пещеры Сацублия (Грузия) идентифицировал предковый компонент большинства людей послеледникового периода, геномы ранее неизвестной и, вероятно, вымершей кавказской линии волков, а также европейского бизона (Gelabert et al. 2021).

Примером перспективности данного направления, как и палеометагеномики в целом, может быть метагеномный анализ подземных вод, отложений и болотистой почвы, где образуется и окисляется метан. Исследования обнаружили необычайно большие и разнообразные последовательности ДНК, которые за их способность интегрировать гены были названы «боргами» (в честь цивилизации существ из фильма «Звездный путь»). Анализ последовательностей позволил предположить, что это эволюционно новый тип внехромосомного элемента архей. Большинство генов и повторяющихся последовательностей в нем являются новыми, но многие гены были ассимилированы у окисляющих метан архей *Methanopredens nitroreducens* Haroon et al., 2013. Из-за способности генов боргов расширять окислительно-восстановительные и дыхательные способности, реагировать на изменения окружающей среды и, вероятно, окислять метан, они могут играть важную роль в контроле выбросов парниковых газов. Помимо высокой научной значимости, полученные данные являются ценным биотехнологическим ресурсом (Al-Shayeb et al. 2021).

Банки покоящихся яиц представляют уникальные «окна», позволяющие наблюдать за генетическими и фенотипическими изменениями в процессе эволюции популяций. Например, в ходе жизненного цикла дафнии *Daphnia* O. F. Mueller, 1785 производят спящие эмбрионы, которые останавливают свое развитие, сохраняя при этом генетические последствия изменений окружающей среды и экологического стресса. Палеогеномные исследования такого материала пока ограничены, поскольку покоящиеся яйца не содержат достаточного количества ДНК для секвенирования генома. Однако недавно был предоставлен эффективный протокол для создания целых геномов одиночных эфиппидальных яиц и отдельных дафний, который может быть использован и для других мелких видов (Lack et al. 2018).

Многообещающую область для палеогеномных исследований представляют паразиты, особенно гельминты, так как на гельминтозы приходится 99% всех паразитарных инвазий. Для исследования паразитологических заболеваний человека и животных прошлого используются копролиты, что позволяет прояснить поведение и рацион древнего человека, включая канибализм, модели миграции, взаимодействие человека с животными (Askari et al. 2022). Палеогеномика дает представления о возбудителях паразитарных заболеваний в пространстве и времени, давая возможность прогнозирования зоонозов. Например, малярия, вызываемая простейшим паразитом рода *Plasmodium* Marchiafava et Celli, 1985, только в 2020 г. привела к гибели 600 000 млн человек, в основном, в африканских странах. Малярийная инфекция не идентифицируется в скелетных останках, поэтому о таких событиях можно судить только по анализу ДНК. Филогенетический анализ древней ДНК плазмодия, общий размер генома которого составляет около 25 Мб, предполагает два разных пути постконтактного проникновения *P. vivax* (Grassi et Feletti, 1890) и *P. falciparum* (Welch, 1897) в Америку. Кроме того, есть указание на связь между современной индийской и европейской линиями *P. falciparum* (Joseph, Lindo 2022). Болезнь Шагаса вызывает *Trypanosoma cruzi* Chagas, 1909; даже при лечении специальными препаратами в 10% случаев она приводит к летальному исходу. Анализ ДНК южноамериканских мумий указал на наличие трипаносом среди древних популяций еще 9000 л. н. Филогенетические исследования показали, что коренное население Америки впервые столкнулось с *T. cruzi* как зоонозом от летучих мышей, когда они заселяли Анды и пустыню Атакама (Joseph, Lindo 2022). Первое исследование популяционной геномики круглого червя – власоглава *Trichuris trichiura* Linnaeus, 1771, вызывающего трихоцефалёз, от которого страдают до 500 000 человек во всем мире (относится к так называемым «забытым тропическим заболеваниям» – neglected tropical diseases), подтвердило происхождение заболевания в Уганде и его последующее распространение с миграцией человека. Дополнительно были выявлены локальные области генетической дифференциации между географически различными популяциями. Неожиданным результатом оказалось близкое генетическое родство между образцами угандийцев и бабуинов, возможно, представляющих собой зоонозный резервуар паразита. Для проведения этих исследований были использованы яйца власоглава, обнаруженные в копролитах человека на археологических раскопках в Европе и Северной Америке, датированных 7100 г. д. н. э. (Doyle et al. 2022).

Палеоэпигеномные исследования – зарождающееся направление палеогеномики. Эпигенетические изменения являются основной движущей силой фундаментальных метаболических путей. В частности, эпигенетические изменения могут быть связаны с видообразованием, эмбриогенезом, развитием заболеваний. Поскольку

эпигеном быстро реагирует на изменения окружающей среды, изучение характера метилирования древних геномов может прояснить, как виды адаптировались в изменяющемся мире, включая эпидемиологическую обстановку. Связь эпигенетических изменений с регуляцией транскрипции позволяет оценивать экспрессию генов вымерших видов. Анализ дифференциально метилированных регионов (DMR) дает возможность успешной реконструкции морфологических особенностей древних видов. Например, использование карт метилирования позволило идентифицировать 56 морфологических особенностей, которые отличали денисовцев и неандертальцев от современных людей. Среди специфичных для неандертальцев DMR было несколько гиперметилованных областей внутри кластера, содержащего гены, важные для развития конечностей у позвоночных (Liu et al. 2020; Niiranen et al. 2022). Воскрешение (воссоздание) вымерших видов – новая область геномики, вызывающая большой научный и общественный интерес. Проращивание семян финиковой пальмы *Phoenix dactylifera* L., которая славилась своими вкусными плодами, возрастом примерно 2000 л. облегчило сравнение палеогенома с современными видами. Оказалось, что самые старые семена связаны с современными сортами фиников из Западной Азии, тогда как более поздние семена обнаруживают растущее генетическое родство с современными североафриканскими финиковыми пальмами. Древняя популяция *P. dactylifera* в Восточном Средиземноморье, по-видимому, содержит интрогрессированные сегменты критской пальмы *P. theophrasti* Greuter (Gros-Balthazard et al. 2021). Новая технология редактирования генома CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) / Cas9 может быть использована для создания гибридного генома с чертами мамонта, запрограммированными в геноме эмбриона азиатского слона, что сделает воскрешение мамонта реальностью. Тем не менее такой эксперимент может столкнуться с определенной этической дилеммой (Sandler 2014).

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 121031000154-4).

Литература (References)

- Челомина Г. Н. 2006. Древняя ДНК // Генетика. Т. 42. Вып. 3. С. 293–309. (Chelomina G. N. 2006. Ancient DNA. *Russian Journal of Genetics* 42(3): 219–233.)
- Al-Shayeb B., Schoelmerich M. C., West-Roberts J., Valentin-Alvarado L. E., Sachdeva R., Mullen S., Crits-Christoph A., Wilkins M. J., Williams K. H., Doudna J. A., Banfield J. F. 2021. Borgs are giant extrachromosomal elements with the potential to augment methane oxidation. *bioRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.10.451761>
- Alsos I. G., Sjögren P., Edwards M. E., Landvik J. Y., Gielly L., Forwick M., Coissac E., Brown A. G., Jakobsen L. V., Føreid M. K., Pedersen M. W. 2016. Sedimentary Ancient DNA from Lake Skartjørna, Svalbard: Assessing the Resilience of Arctic Flora to Holocene Climate Change. *Holocene* 26: 627–642. <https://doi.org/10.1177/0959683615612563>
- Askari Z., Ruehli F., Bouwman A. et al. 2022. Genomic palaeoparasitology traced the occurrence of *Taenia asiatica* in ancient Iran (Sassanid Empire, 2th cent. CE–6th cent. CE). *Scientific Reports* 12(1): 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10690-2>
- Bos K. I., Harkins K. M., Herbig A. et al. 2014. Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis. *Nature* 514(7523): 494–497. DOI: 10.1038/nature13591
- Botigué L. R., Song S., Scheu A. et al. 2017. Ancient European dog genomes reveal continuity since the Early Neolithic. *Nature Communications* 8(1): 1–11. DOI: 10.1038/ncomms16082

- Brace S., Diekmann Y., Booth T. J.** et al. 2019. Ancient genomes indicate population replacement in Early Neolithic Britain. *Nature Ecology and Evolution* 3(5): 765–771. doi: <http://dx.doi.org/10.1101/267443>.
- Brasler K. A., Pochon X., Howarth J., Pearman J. K., Zaiko A., Thompson L., Vander-goes M. J., Simon K. S., Wood, S. A.** 2022. Shifts in DNA yield and biological community composition in stored sediment: implications for paleogenomic studies. *Metabarcoding and Metagenomics* 6: e78128. DOI 10.3897/mbmg.6.78128
- Brunson K., Reich D.** 2019. The promise of paleogenomics beyond our own species. *Trends in Genetics* 35(5): 319–329. <http://doi.org/10.1016/j.tig.2019.02.006>
- Brynildsrud O. B., Pepperell C. S., Suffys P.** et al. 2018. Global expansion of *Mycobacterium tuberculosis* lineage 4 shaped by colonial migration and local adaptation. *Science Advances* 4(10): eaat5869. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat5869>
- Da Fonseca R. R., Smith B. D., Wales N.** et al. 2015. The origin and evolution of maize in the Southwestern United States. *Nature plants* 1(1): 1–5. DOI:10.1038/NPLANTS.2014.3
- Da Silva Coelho F. A., Gill S., Tomlin C. M., Heaton T. H., Lindqvist C.** 2021. An early dog from southeast Alaska supports a coastal route for the first dog migration into the Americas. *Proceedings of the Royal Society B* 288(1945): 20203103. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.c.5301556>.
- Doyle S. R., Søe M. J., Nejsum P.** et al. 2022. Population genomics of ancient and modern *Trichuris trichiura*. *Nature communications* 13(1): 1–12. DOI: 10.1101/2021.10.21.464505
- Ericson P. G., Irestedt M., Zuccon D., Larsson P., Tison J. L., Emslie S. D., Götherström A., Hume J. P., Werdelin L., Qu, Y.** 2022. A 14,000-year-old genome sheds light on the evolution and extinction of a Pleistocene vulture. *Communications biology* 5(1): 1–9. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03811-0>
- Fages A., Hanghøj K., Khan N.** et al. 2019. Tracking five millennia of horse management with extensive ancient genome time series. *Cell* 177(6): 1419–1435. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.
- Feldman M., Harbeck M., Keller M.** et al. 2016. A high-coverage *Yersinia pestis* genome from a sixth-century Justinianic Plague victim. *Molecular Biology and Evolution* 33(11): 2911–2923. doi:10.1093/molbev/msw170
- Frantz L. A. F., Bradley D. G., Larson G., Orlando L.** 2020. Animal domestication in the era of ancient genomics. *Nature Reviews Genetics* 21(8): 449–460. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0225-0>
- Fregel R.** 2022. The origin of the Carpathian Avar elites revealed. *Cell Genomics* 2(6): 100143. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100143>
- Gelabert P., Sawyer S., Bergström A.** et al. 2021. Genome-scale sequencing and analysis of human, wolf, and bison DNA from 25,000-year-old sediment. *Current biology* 31(16): 3564–3574. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.06.023>
- Gnecchi-Ruscione G. A., Khussainova E., Kahbatkyzy N.** et al. 2021. Ancient genomic time transect from the Central Asian Steppe unravels the history of the Scythians. *Science Advances* 7(13): eabe4414. <https://advances.sciencemag.org/>
- Grealy A., Phillips M., Miller G., Gilbert M. T. P., Rouillard J. M., Lambert D., Bunce M., Haile J.** 2017. Eggshell palaeogenomics: Palaeognath evolutionary history revealed through ancient nuclear and mitochondrial DNA from Madagascan elephant bird (*Aepyornis* sp.) eggshell. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 109: 151–163. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2017.01.005>
- Green R. E., Krause J., Ptak S. E., Briggs A. W., Ronan M. T., Simons J. F., Du L., Egholm M., Rothberg J. M., Paunovic M., Pääbo S.** 2006. Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA. *Nature* 444: 330–336. doi: 10.1038/nature05336; pmid: 17108958
- Gros-Balthazard M., Flowers J. M., Hazzouri K. H., Ferranda S., Aberlenc F., Sallon S.** 2021. The genomes of ancient date palms germinated from 2,000 y old seeds. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118(19): e2025337118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2025337118>

- Gutake, R. M., Burbano H. A.** 2017. Reinforcing plant evolutionary genomics using ancient DNA. *Current Opinion in Plant Biology* 36: 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2017.01.002>
- Hagenblad J., Morales J., Leino M. W., Rodríguez-Rodríguez A. C.** 2017. Farmer fidelity in the Canary Islands revealed by ancient DNA from prehistoric seeds. *Journal of Archaeological Science* 78: 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.jas.2016.12.001>
- Hekkala E., Gatesy J., Narechania A., Meredith R., Russello M., Aardema M. L., Jensen E., Montanari S., Brochu C., M. Norell M. Amato G.** 2021. Paleogenomics illuminates the evolutionary history of the extinct Holocene “horned” crocodile of Madagascar, *Voay robustus*. *Communications Biology* 4(1): 1–11. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02017-0> | www.nature.com/commsbio
- Hempel E., Bibi F., Faith J. T., Koepfli K. P., Klittich A. M., Duchene D. A., Brink J. S., Kalthoff D. C., Dalén L., Hofreiter M., Westbury M. V.** 2022. When blue turns to grey: Paleogenomic insights into the evolutionary history and extinction of the blue antelope (*Hippotragus leucophaeus*). *BioRxiv*. DOI: 10.1101/2022.04.12.487785
- Higuchi R., Bowman B., Freiberger M., Ryder O. A., Wilson A. C.** 1984. DNA Sequences from the Quagga, an Extinct member of the horse family. *Nature* 312: 282–284. DOI: 10.1038/312282a0
- Hubisz M. J., Williams A. L., Siepel A.** 2020. Mapping gene flow between ancient hominins through demography-aware inference of the ancestral recombination Graph. *PLoS Genetics* 16(8): e1008895. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008895>
- Hung C. M., Shaner P. J. L., Zink R. M., Liu W. C., Chu T. C., Huang W. S., Li S. H.** 2014. Drastic population fluctuations explain the rapid extinction of the passenger pigeon. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111(29): 10636–10641. DOI: 10.1073/pnas.1401526111
- Jaenicke-Despres V., Buckler E. S., Smith B. D., Gilbert M. T. P., Cooper A., Doebley J., Pääbo S.** 2003. Early allelic selection in maize as revealed by ancient DNA. *Science* 302(5648): 1206–1208. www.sciencemag.org
- Jeong C, Ozga A. T., Witonsky D. B.** et al. 2016. Long-term genetic stability and a high-altitude East Asian origin for the peoples of the high valleys of the Himalayan arc. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113: 7485–7490. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1520844113
- Joseph S. K., Lindo J.** 2022. The evolutionary history of infectious disease in the ancient Americas and the pathogenic consequences of European contact. *American Journal of Biological Anthropology*. <https://doi.org/10.1002/ajpa.24595>
- Kerner G., Patin E., Quintana-Murci L.** 2021a. New insights into human immunity from ancient genomics. *Current Opinion in Immunology* 72: 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.04.006>
- Kerner G., Laval G., Patin E., Boisson-Dupuis S., Abel L., Casanova J. L., Quintana-Murci L.** 2021b. Human ancient DNA analyses reveal the high burden of tuberculosis in Europeans over the last 2.000 years. *The American Journal of Human Genetics* 108(3): 517–524. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.02.009>
- Kuhlwilm M., Boeckx C.** 2019. A catalog of single nucleotide changes distinguishing modern humans from archaic hominins. *Scientific Reports* 9(1): 8463. DOI: 10.1038/s41598-019-44877-x
- Lachance J., Tishkoff S. A.** 2013. Population genomics of human adaptation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 44: 123–143. DOI: 10.1146/annurev-ecolsys-110512-135833
- Lack J. B., Weider L. J., Jeyasingh P. D.** 2018. Whole genome amplification and sequencing of a *Daphnia* resting egg. *Molecular Ecology Resources* 18(1): 118–12. DOI: 10.1111/1755-0998.12720
- Lan T., Leppälä K., Tomlin C.** et al. 2022. Insights into bear evolution from a Pleistocene polar bear genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119(24): e2200016119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2200016119>
- Lan T., Lindqvist C.** 2018. Paleogenomics: genome-scale analysis of ancient DNA and population and evolutionary genomic inferences. In: Om PR, editor. *Population genomics: concepts, approaches and applications*. – Cham: Springer International Publishing, pp. 1–38.

- Lan T., Lindqvist C.** 2019. Technical advances and challenges in genome-scale analysis of ancient DNA. In: Lindqvist, C. & Rajora, O. P. (eds), *Paleogenomics: Genome-Scale Analysis of Ancient DNA*. – Cham: Springer International Publishing, pp. 3–29.
- Larsen C. S., Crespo F.** 2022. Paleosyndemics: A bioarchaeological and biosocial approach to study infectious diseases in the past. *Centaurus* 64(1): 181–196. <https://doi.org/10.1484/J.CNT.5.130031>
- Le Duc D., Velluva A., Cassatt-Johnstone M.** et al. 2022. Genomic basis for skin phenotype and cold adaptation in the extinct Steller’s sea cow. *Science advances* 8(5): eabl6496. <https://www.science.org>
- Librado P., Khan N., Fages A.** et al. 2021. The origins and spread of domestic horses from the Western Eurasian steppes. *Nature* 598(7882): 634–640. doi: 10.1038/s41586-021-04018-9
- Liu Y., Weyrich, L. S., Llamas B.** 2020. More Arrows in the Ancient DNA Quiver: Use of Paleoepigonomes and Paleomicrobiomes to Investigate Animal Adaptation to Environment. *Molecular Biology and Evolution* 37: 307–319. doi:10.1093/molbev/msz231
- Loog L., Thalmann O., Sinding M. H. S.** et al. 2020. Ancient DNA suggests wolves trace their origin to a Late Pleistocene expansion from Beringia. *Molecular Ecology* 29(9): 1596–1610. wileyonlinelibrary.com/journal/mec
- Marciniak S., Perry G. H.** 2017. Harnessing ancient genomes to study the history of human adaptation. *Nature Reviews Genetics* 18(11): 659–674. doi:10.1038/nrg.2017.65
- Margaryan A., Lawson D. J., Sikora M.** et al. 2020. Population genomics of the Viking world. *Nature* 585(7825): 390–396. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2688-8>
- Mascher M., Schuenemann V. J., Davidovich U.** et al. 2016. Genomic analysis of 6,000-year-old cultivated grain illuminates the domestication history of barley. *Nature Genetics* 48(9): 1089–1093. DOI:10.1038/ng.3611
- Mendez F. L., Poznik G. D., Castellano S., Bustamante C. D.** 2016. The Divergence of Neanderthal and modern human Y chromosomes. *American Journal of Human Genetics* 98: 728–734. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.02.023>.
- Mendum T. A., Schuenemann V. J., Roffey S.** et al. 2014. *Mycobacterium leprae* genomes from a British medieval leprosy hospital: towards understanding an ancient epidemic. *BMC Genomics* 15(1): 1–8.
- Meyer M., Kircher M., Gansauge M. T.** et al. 2012. A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science* 338(6104): 222–226. DOI: 10.1126/science.1224344
- Mitchell K. J., Rawlence N. J.** 2021. Examining natural history through the lens of palaeogenomics. *Trends in Ecology and Evolution* 36: 258–267. DOI: 10.1016/j.tree.2020.10.005
- Mühlemann B., Vinner L., Margaryan A.** et al. 2020. Diverse variola virus (smallpox) strains were widespread in northern Europe in the Viking Age. *Science* 369(6502). DOI:10.1126/science.aaw8977
- Nguyen, N. L.** 2022. Ancient environmental genomics: An Introduction. *Authorea Preprints* DOI: 10.22541/au.166012157.74707420/v2
- Niiranen L., Leciej D., Edlund H.** et al. 2022. Epigenomic Modifications in Modern and Ancient Genomes. *Genes* 13(2): e178. <https://doi.org/10.3390/genes13020178>
- Ning C., Wang C. C., Gao S.** et al. 2019. Ancient genomes reveal Yamnaya-related ancestry and a potential source of Indo-European speakers in Iron Age Tianshan. *Current Biology* 29(15): 2526–2532. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.06.044>
- Olalde I., Mallick S., Patterson N.** et al. 2019. The genomic history of the Iberian Peninsula over the past 8000 years. *Science* 363(6432): 1230–1234. DOI: 10.1126/science.aav4040
- Orlando L., Gilbert M. T., Willerslev E.** 2015. Reconstructing ancient genomes and epigenomes. *Nature Review Genetics* 16(7): 395–408. DOI: 10.1038/nrg3935
- Pääo S.** 1985. Preservation of DNA in Ancient Egyptian Mummies. *Journal of Archeological Science* 12: 411–417. [https://doi.org/10.1016/0305-4403\(85\)90002-0](https://doi.org/10.1016/0305-4403(85)90002-0)
- Palkopoulou E., Mallick S., Skoglund P.** et al. 2015. Complete genomes reveal signatures of demographic and genetic declines in the woolly mammoth. *Current Biology* 25(10): 1395–1400. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2015.04.007>

- Palmer S. A., Clapham A. J., Rose P., Freitas F. O., Owen B. D., Beresford-Jones D., Moore J., Kitchen J. L., Allaby R. G.** 2012. Archaeogenomic evidence of punctuated genome evolution in *Gossypium*. *Molecular Biology and Evolution* 29(8): 2031–2038. doi:10.1093/molbev/mss070
- Palmer S. A., Moore J. D., Clapham A. J., Rose P., Allaby R. G.** 2009. Archaeogenetic evidence of ancient Nubian barley evolution from six to two-row indicates local adaptation. *PLoS One* 4(7): e6301. doi: 10.1371/journal.pone.0006301
- Peltzer A., Jäger G., Herbig A., Seitz A., Kniep C., Krause J., Nieselt K.** 2016. EAGER: efficient ancient genome reconstruction. *Genome biology* 17(1): 1–14. DOI: 10.1186/s13059-016-0918-z
- Pinakhina D., Chekunova E.** 2020. The conceptual landscape of ancient DNA research: Current state and future prospects. *International Journal of Conservation Science* 11(3): 703–714. <http://www.ijcs.ro>
- Poinar H. N., Schwarz C., Qi J.** 2006. Metagenomics to paleogenomics: large-scale sequencing of mammoth DNA. *Science* 311(5759): 392–394. doi: 10.1126/science.1123360; pmid: 16368896
- Pont C., Wagner S., Kremer A., Orlando L., Plomion C., Salse J.** 2019. Paleogenomics: reconstruction of plant evolutionary trajectories from modern and ancient DNA. *Genome Biology* 20(1): 1–17. DOI: 10.1186/s13059-019-1627-1
- Poorolajal J.** 2021. The global pandemics are getting more frequent and severe. *Journal of Research in Health Sciences* 21(1): e00502. doi:10.34172/jrhs.2021.40.
- Posth C., Zaro V., Spyrou M. A.** 2021. The origin and legacy of the Etruscans through a 2000-year archeogenomic time transect. *Science Advances* 7(39): eabi7673. DOI: 10.1126/sciadv.abi7673
- Prüfer K., Racimo F., Patterson N. et al.** 2014. The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature* 505(7481): 43–49. 10.1038/nature12886
- Raghavan M., Skoglund P., Graf K. E.** 2014. Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans. *Nature* 505(7481): 87–91. doi:10.1038/nature12736
- Raghavan M., Steinrücken M., Harris K. et al.** 2015. Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of Native Americans. *Science* 349(6250): aab3884. DOI: 10.1126/science.aab3884
- Ramos-Madrigal J., Smith B. D., Moreno-Mayar J. V., Gopalakrishnan S., Ross-Ibarra J., Gilbert M. T. P., Wales N.** 2016. Genome sequence of a 5,310-year-old maize cob provides insights into the early stages of maize domestication. *Current Biology* 26(23): 3195–3201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2016.09.036>
- Rasmussen S., Allentoft M. E., Nielsen K.** 2015. Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago. *Cell* 163(3): 571–582. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.009>
- Sandler R.** 2014. The ethics of reviving long extinct species. *Conservation Biology* 28(2): 354–360. DOI: 10.1111/cobi.12198
- Schaefer N. K., Shapiro B., Green R. E.** 2021. An ancestral recombination graph of human, Neanderthal, and Denisovan genomes. *Science Advances* 7(29): eabc0776. DOI: 10.1126/sciadv.abc0776
- Schlumbaum A., Tensen M., Jaenicke-Després V.** 2008. Ancient plant DNA in archaeobotany. *Vegetation History and Archaeobotany* 17(2): 233–244. DOI 10.1007/s00334-007-0125-7
- Schubert M., Ermini L., Sarkissian C. D., Jónsson H., Ginolhac A., Schaefer R., Martin M. D., Fernández R., Kircher M., McCue M., Willerslev E., Orlando L.** 2014. Characterization of ancient and modern genomes by SNP detection and phylogenomic and metagenomic analysis using PALEOMIX. *Nature Protocols* 9(5): 1056–1082. DOI: 10.1038/nprot.2014.063.
- Schuenemann V. J., Singh P., Mendum T. A. et al.** 2013. Genome-wide comparison of medieval and modern *Mycobacterium leprae*. *Science* 341(6142): 179–183. DOI: 10.1126/science.1238286
- Schwörer C., Leunda M., Alvarez N., Gugerli F., Sperisen C.** 2022. The untapped potential of macrofossils in ancient plant DNA research. *The New Phytologist* 235(2): e391. DOI: 10.1111/nph.18108

- Shapiro B., Hofreiter M.** 2014. A paleogenomic perspective on evolution and gene function: new insights from ancient DNA. *Science* 343(6169): e1236573. <https://doi.org/10.1073/pnas.1416991111>
- Sharko F. S., Boulygina E. S., Tsygankova S. V., Slobodova N. V., Alekseev D. A., Krasivskaya A. A., Rastorguev S. M., Tikhonov A. N., Nedoluzhko A. V.** 2021. Steller's sea cow genome suggests this species began going extinct before the arrival of Paleolithic humans. *Nature Communications* 12(1): 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22567-5>
- Sheng G. L., Basler N., Ji X. P.** et al. 2019. Paleogenome reveals genetic contribution of extinct giant panda to extant populations. *Current Biology* 29(10): 1695–1700. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.04.021>
- Signore A. V., Fago A., Weber R. E., Campbell K. L.** 2022. Evolution of an extreme hemoglobin phenotype contributed to the sub-Arctic specialization of extinct Steller's sea cows. *BioRxiv*. DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.08.29.505768>
- Simonti C. N., Lachance J.** Ancient DNA reveals that few GWAS loci have been strongly selected during recent human history. *BioRxiv*. DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.08.29.505768>
- Slon V., Mafessoni F., Vernot B.** et al. 2018. The genome of the offspring of a Neanderthal mother and a Denisovan father. *Nature* 561: 113–117. DOI: 10.1038/s41586-018-0455-x
- Souilmi Y., Lauterbur M. E., Tobler R.** et al. 2021. An ancient viral epidemic involving host coronavirus interacting genes more than 20,000 years ago in East Asia. *Current Biology* 31(16): 3504–3514. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.05.067>
- Spyrou M. A., Bos K. I., Herbig A., Krause J.** 2019. Ancient pathogen genomics as an emerging tool for infectious disease research. *Nature Reviews Genetics* 20(6): 323–340. doi:10.1038/s41576-019-0119-1.
- Thalmann O., Perri A. R.** 2018. Paleogenomic inferences of dog domestication. In: *Paleogenomics*. – Cham: Springer, Cham, pp. 273–306
- Vallebuena-Estrada M., Rodríguez-Arévalo I., Rougon-Cardoso A., Martínez González J., Cook G. A., Montiel R., Vielle-Calzada J. P.** 2016. The earliest maize from San Marcos Tehuacán is a partial domesticate with genomic evidence of inbreeding. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113(49): 14151–14156. <https://doi.org/10.1073/pnas.1609701113>
- Vartanyan S. L., Arslanov K. A., Karhu J. A., Possnert G., Sulerzhitsky L. D.** 2008. Collection of radiocarbon dates on the mammoths (*Mammuthus primigenius*) and other genera of Wrangel Island, northeast Siberia, Russia. *Quaternary Research* 70(1): 51–59. DOI: 10.1016/j.yqres.2008.03.005
- Wagner D. M., Klunk J., Harbeck M.** et al. 2014. *Yersinia pestis* and the Plague of Justinian 541–543 AD: a genomic analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 14(4): 319–326. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70323-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70323-2)
- Wang C. C., Yeh H. Y., Popo A. N.** 2021. Genomic insights into the formation of human populations in East Asia. *Nature* 591(7850): 413–419. DOI: 10.1038/s41586-021-03336-2
- Wang M. S., Murray G. G., Mann D.** et al. 2022. A polar bear paleogenome reveals extensive ancient gene flow from polar bears into brown bears. *Nature Ecology and Evolution* 6(7): 936–944. DOI: 10.1038/s41559-022-01753-8
- Warinner C., Rodrigues J. F. M., Vyas R.** et al. 2014. Pathogens and host immunity in the ancient human oral cavity. *Nature Genetics* 46(4): 336–344. DOI:10.1038/ng.2906.
- Westbury M. V., Hartmann S., Barlow A.** et al. 2020. Hyena paleogenomes reveal a complex evolutionary history of cross-continental gene flow between spotted and cave hyena. *Science Advances* 6(11): eaay0456. DOI: 10.1126/sciadv. aay0456
- Wutke S., Andersson L., Benecke N.** et al. 2016. The origin of ambling horses. *Current Biology* 26(15): R697–R699. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.07.001>
- Yang M. A., Fan X., Sun B.** et al. 2020. Ancient DNA indicates human population shifts and admixture in northern and southern China. *Science* 369(6501): 282–288. DOI: 10.1126/science. aba0909