

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.00659

尼安德特人基因组学研究进展

秘彩莉, 郭光艳, 张晓, 田彦辉, 沈银柱

河北师范大学生命科学学院, 石家庄 050016

摘要: 尼安德特人是现代人最近的旁支, 也是化石资料最丰富的古人类。在现代人起源问题的争论中, 尼安德特人对现代人是否有遗传贡献是一个焦点问题。文章综述了近年来关于尼安德特人线粒体基因组和核基因组的研究进展, 初步研究表明尼安德特人可能对现代人有遗传贡献, 这引发了人们对现代人起源问题的重新思考。藉尼人基因组研究经验进行的古人类基因组学研究将有望揭开现代人起源的谜团, 并丰富进化生物学相关领域的理论体系。

关键词: 尼安德特人; 基因组学; 现代人起源

Progresses on Neandertal genomics

BI Cai-Li, GUO Guang-Yan, ZHANG Xiao, TIAN Yan-Hui, SHEN Yin-Zhu

College of Life Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050016, China

Abstract: Neandertal is our closest known relative and also an archaic hominid reserving the richest fossils. Whether the Neandertals exchanged their DNA with modern human or not is a matter of debate on the modern human origin. The progresses on the mitochondrial and nuclear genomes of Neandertals in recent years were reviewed in this paper. Recent study has revealed possible genetic contribution of Neandertals to the modern human to some extent, which arose the re-thinking of modern human origin. The experiences gained in the research on Neandertals will benefit the study on archaic hominids, unravel the mystery of modern human origin, and enrich the relative theoretical systems in evolutionary biological field.

Keywords: Neandertal; genomics; modern human origin

1856年, 在德国杜赛尔多夫市附近的尼安德特山谷的洞穴中首次发现了尼安德特人(*Homo neanderthalensis*)的化石, 该化石为一男性, 体格粗壮, 脑容量可达 1 230 mL, 略小于或等于现代人的脑容量。尼安德特人在大约 20 万年~2.8 万年前生活在欧洲、近东和中亚地区, 最辉煌的时期在 12.7 万年~4

万年前。尼安德特人(以下简称尼人)是现代人类进化中最近的旁支, 但在 2.8 万年前神秘灭绝, 其原因众说纷纭。

Cann 等^[1]根据对 147 位现代女性胎盘线粒体 DNA 的研究结果, 提出了关于现代人“走出非洲”的学说, 即单一地区起源说。该学说认为起源于非洲

收稿日期: 2011-09-27; 修回日期: 2012-04-28

基金项目: 河北师范大学第十批精品课程建设项目(编号: 27)和第十一批校级教学改革研究项目(编号: 25)资助

作者简介: 秘彩莉, 博士, 副教授, 研究方向: 植物逆境分子生物学。Tel: 0311-86268230; E-mail: beicaili@sina.com

通讯作者: 沈银柱, 教授, 研究方向: 进化生物学。Tel: 0311-86268230; E-mail: yinzhushe@sohu.com

的现代入于 10~20 万年前扩散至世界各地, 并取代了当地的古人类, 逐渐进化为各地的现代人^[2]。与此相反, 一些解剖学和古生物学的研究结果则支持多地区起源说, 提出在很多地区, 一些早期智人进化成了当地的现代人^[3]。这两种学说的争论一直很激烈。由于尼人与现代人的亲缘关系最近, 且化石数量巨大, 更为重要的是, 考古学研究表明尼人和现代人在欧洲曾共存至少 6 000 年, 两者有发生基因交流的可能性^[4], 对尼人的基因组学研究将可能揭示两者是否有过基因交流; 如果有的话, 尼人对现代人的遗传贡献有多大, 这对研究现代人的起源和进化历程具有重要意义。

对尼人进行基因组学研究是科学家们长期以来的愿望。但从化石中提取 DNA 难度很大, 因为化石中存在大量微生物 DNA 的干扰、化石 DNA 因年代久远常出现 DNA 片段降解等问题。但最大的困难是如何剔除在发掘、取样和测序等过程中现代人 DNA 的污染。近年来, 分子生物学技术的发展逐步解决了上述诸多问题。对尼人的基因组学研究最初集中在线粒体 DNA (Mitochondrial DNA, mtDNA), 随着各种技术的逐渐完善才逐步深入到对核基因组的研究。

1 尼人线粒体基因组研究

由于 mtDNA 在世代传递时呈母系遗传且不发生重组, 因此, 对现代人和尼人 mtDNA 的比较可明确尼人对现代人的线粒体基因组是否有遗传贡献。

人类 mtDNA 的 D 环(D-Loop)区是 mtDNA 复制和转录的调控中心, 由于此区域多态性发生率较高, 又称高变区。高变区位于 16 028~577 bp, 可细分为 3 个区: 16 024~16 324 bp 为高变区 I(HVRI), 63~322 bp 为高变区 II(HVR II), 438~574 bp 为高变区 III(HVR III)。

早在 1997 年, Krings 等^[5]就从 1856 年在德国发现的尼人化石中成功扩增了 379 bp 的 HVRI, 这些序列与现代人的相应序列差别很大, 预示尼人和现代人在约 59 万年前从共同祖先分歧后, 两者再没有发生基因交流, 这个结果支持现代人的非洲起源说。该研究鉴定出尼人在 HVR I 的特异变异位点, 对以后确定尼人基因组中现代人 DNA 污染与否/程度具有重要的参考价值。Krings 等^[6]随后测定同一尼人样本的 HVR II 的 DNA 序列, 并与之前测定的

HVRI 进行比较后发现, 尼人 mtDNA 和现代人的 mtDNA 系统树没有聚到一起, 现代人和尼人 mtDNA 的分歧时间在约 46.5 万年前, 这些结果也说明尼人的 mtDNA 为独立进化, 对现代人 mtDNA 没有贡献。此后, 又有一些研究者对不同地区尼人 mtDNA 高变区进行研究, 这些研究均表明尼人对现代人的 mtDNA 基因库没有任何贡献^[7-9]。Green 等^[10]公布了一个来自克罗地亚温迪加洞穴一个尼人的完整线粒体基因组序列, 仍然没有发现现在的欧洲人和尼人有任何基因上的联系。该研究推测两个物种的分歧时间在 66 万年前。

对尼人 mtDNA 的研究还表明, 尼人的人口规模较小, 这有可能是其在与现代人的较量中落败的原因之一。Green 等^[10]的研究也发现, 与其他灵长类动物相比, 尼人的 mtDNA 纯化选择较少, 表明尼人的有效群体规模较小。Adrian 等^[11]对生活于 3.8 万年~7 万年前的尼人 mtDNA 进行分析后发现, 尼人 mtDNA 的多态性约为同时期现代人的 1/3。结合线粒体蛋白的进化速度, 这些数据说明尼人的有效选择群体规模比现代人和现存的类人猿都要小。对在西班牙发现的 12 个尼人化石的 mtDNA 进行分析后也发现, 尼人种群数量小且遗传多样性低^[12], 这些结果与对尼人化石及遗址的研究结果一致^[13], 表明数量上的绝对优势使现代人最终淘汰了尼人。根据来自 30 个不同族群的 2 524 个现代人和 20 个尼人样本的 30 个头盖骨参数, 计算出尼人和现代人的分歧时间约在 31.1 万年或 43.5 万年前, 不同的分歧时间取决于是否考虑族群内的变异, 这些数据与根据尼人和现代人 mtDNA 序列推测的结果很相似^[14]。

总之, 到目前为止, 对尼人 mtDNA 的研究还没有发现其与现代人有基因交流的证据, 同时表明尼人的人口规模较小, 这也可能是其最终灭绝的原因之一。但是, mtDNA 不能代表在遗传上更有决定性且数量巨大的核 DNA, 因此根据线粒体基因组研究结果就否定尼人与现代人基因交流的结论显得为时过早。

2 尼人核基因组研究

关于尼人和现代人间有无基因交流一直存在争议。有些研究推测尼人与现代人无关^[15,16], 某些研究则推测两者间有某种程度的基因交流^[17-20]。当对尼

人 mtDNA 的研究日臻成熟之后, 科学家逐渐把研究目标转移到对尼人核基因组的研究, 这有可能揭开尼人和现代人间有无基因交流这一谜团。

由于人类的 mtDNA 较小, 对尼人 mtDNA 的研究方法不适于对核基因组的研究。科学家逐渐研发了一套适合对古生物进行基因组测序的策略—宏基因组学结合第二代测序技术。利用宏基因组学结合 Roche 公司的 454 测序技术, 研究人员已成功从一块猛犸象骨骼化石中提取到了 2800 万碱基对的 DNA^[21]。Roche 公司的 454 测序技术非常适合对小片段 DNA 进行测序^[22], 这恰好解决了化石 DNA 断裂而产生的片段化问题, 这一策略为全面进行尼人基因组测序奠定了基础。

2006 年, Green 等^[23]从欧洲、中亚和西伯利亚南部搜集了 70 份尼人化石样本, 从中筛选鉴定出一块化石(Vi-80)中的尼人 DNA 占 4%, 达到了进行基因组测序的要求。他们从这块化石中提取 DNA 并进行了基因组测序。将该尼人的测序结果与现代人和黑猩猩的基因组进行比较, 发现三者有 736 941 bp 完全相同, 有 10 167 bp 是现代人和尼人相同而与黑猩猩不同的, 有 3 447 bp 是尼人特有的, 434 bp 是现代人所特有的, 另外还有 51 bp 在三者中均不相同, 推测现代人和尼人约在 46.5~56.9 万年前发生分歧。另一研究小组也对该化石进行了测序, 并将现代人、尼人和黑猩猩的基因组对比后发现, 在现代人和黑猩猩有差异的 502 个常染色体位点中, 仅有 27 个位点是现代人特有的。假定人类和黑猩猩 650 万年前就在进化树上分道扬镳的话, 现代人和尼人分歧的时间则在 46.8~100 万年前之间, 很可能是 70 万年前^[24]。两个研究小组的研究结果虽然差别很大, 但均认为尼人是原始人类家族的一个分支, 在 45 万年前或更早的时候和现代人类的祖先分道扬镳。但后来的研究表明 Green 等人的样品在操作过程中污染了现代人的 DNA^[25], 也提醒后来的研究者在提取化石 DNA 和样品处理中更加谨慎。

从尼人化石提取的 DNA 两侧加上特异的序列标签可以有效的剔除现代人 DNA 的污染。Green 等^[26]公布了来自克罗地亚温迪加洞穴的 3 个女性尼人化石约 60%基因组的序列图, 并用现代人和黑猩猩的基因组作参照, 将尼人基因数据进行了排列。研究人员将测序结果与来自中国、法国、巴布亚新

几内亚、非洲南部和西部的 5 个现代人的基因组进行比较后发现, 现代人有约 1%~4%的 DNA 来自尼人, 推测现代人与尼人可能在小范围内发生过基因交流。研究还发现, 尼人与非洲以外现代人的关系比与非洲人的关系更密切。除非洲人外, 尼人与欧洲人、东亚人以及其他地区现代人的基因关系都相同, 但迄今为止尚未在东亚地区发现尼人的遗迹。研究者提出的解释是: 尼人在大约 10~5 万年前在中东地区与走出非洲的早期现代人发生过基因交流, 之后现代人散居到欧亚各地。该研究还总结出了现代人特有的基因目录, 鉴定了 20 个在现代人中经常发生、而在尼人中没有发现的基因组变异区, 这些区域中的部分基因被认为与先天愚型、精神分裂症和自闭症有关。研究发现, 欧亚人有 12 个基因组区域的变异体在非洲人的基因组中不存在, 当把这 12 个区域与尼人基因组进行比较后发现, 两者有 10 个区域一致, 意味着现代人基因组中的这 12 个变异体有 10 个来自尼人, 而另外 2 个的来源尚不可知。另一研究也认为, 尼人在遗传上与欧洲人和亚洲人更接近, 而与非洲人的亲缘关系较远。这项研究检测了 1 983 名现代人基因组中的 614 个微卫星位点, 推测现代人与古人类(很可能是尼人或海德堡人)曾有两次通婚。第一次发生在约 6 万年前, 地点是地中海东部; 第二次发生在 4.5 万年前, 地点是东亚^[27]。

研究表明, 不同的现代人群中尼人的血统也各不相同: 柬埔寨 4.4%; 蒙古 4%; 汉族(中国)3.2%; 法国及撒丁岛 2.6%; 美拉尼西亚 2.5%; 巴西印第安人 0.9%^[28]。

总之, 尼人基因组序列首个版本的获得使我们可以更全面、深入的了解尼人与现代人的遗传差异, 哪些基因组区域/基因在现代人进化历程中经历了选择以及尼人对现代人具体的遗传贡献等。

3 再论现代人的起源问题

Green 等人的研究提出, 尼人在某种意义上可能也是欧亚人(包括中国人)的祖先之一。如果这一推论可信, 则可能再次引发人类起源两种观点的交锋, 即单一地区起源说与多地区起源说之争。

按照现代人单一地区起源(走出非洲)说以及对不同人群常染色体、性染色体、mtDNA 的分析结果, 古人类(直立人)曾 3 次走出非洲。最早的一次在约

190 万年前, 此后, 古人类在 42~84 万年前第二次走出非洲, 之后于 8~15 万年前再次大规模向外迁徙^[29]。但是, 该学说认为, 现代人类(智人)起源于 20~15 万年前的非洲, 然后在大约 10 万年前走出非洲; 现代人均从非洲的一小群人进化而来, 他们走出非洲后进入亚洲和欧洲并取代了世界各地的古人类, 包括尼人及其他早期智人。因此, 非洲以外的直立人和早期智人都是人类进化树上的旁支, 地球上所有现代人均均为非洲晚期智人的后裔。多地区起源说则认为现代人是在世界上的 4 个地区出现并连续进化, 而且在各个地区间都有基因交流。这也意味着非洲人、亚洲人、欧洲人和大洋洲人等相互之间有过基因交流, 这样的交流才导致了世界各地现代人的进化^[30]。

Green 等^[26]的研究发现, 尼人与欧亚人的亲缘关系高于其与非洲人的亲缘关系, 这或许构成了对非洲起源说的挑战。一段尼人起源的 X 染色体片段在非洲以外的现代人中的比例高达 9%, 再次暗示走出非洲的人群在踏上欧亚大陆时可能曾与尼人有过基因交流^[31]。文化交流则是现代人与尼人有过交流的佐证。据报道, 在法国圣塞泽尔发现的 3 万年前的尼人化石遗址中出土的工具却属于智人文化^[32,33], 据此推测, 尼人从智人那里学会了新的技术或者说至少存在文化交流。化石记录也表明, 在葡萄牙发现的生活在 2.5 万年前的 4 岁儿童化石兼具现代人和尼人的性状, 似乎也表明尼人和现代人间可能发生过基因交流^[34]。

研究还表明, 有其他古人类也对现代人的基因组有一定的遗传贡献。Reich 等^[35]从西伯利亚南部 Denisova 洞穴中发现的一个手指化石中提取了 DNA 并进行了测序。研究显示该个体可能有 4%~6% 的 DNA 渗入到了现代美拉尼西亚人的基因组。研究者称这个人群为“Denisovans”。后续研究表明, 澳洲土著人、新几内亚人和布干维尔岛人、波利尼西亚人、斐济人、东印度尼西亚人和菲律宾的一个族群(Mamanwa) 均携带有 Denisovans 的遗传物质, 而东亚大陆、印度尼西亚西部人、马来西亚的一个族群(Jehai)和安达曼岛的一个族群(Onge) 则没有, 暗示 Denisovans 和东亚人的祖先间可能曾发生过基因交流^[36], 另一研究也支持这个结论^[37], 说明可能有其他古人类对现代人基因组的构成作出过贡献。

这些研究也许支持了 Smith 提出的同化理论^[38]。

该理论的主要观点介于多地区起源说和单一地区起源说之间, 主张非洲仍是现代人最可能的发源地, 现代人的祖先走出非洲后最先到达西亚, 随后进入欧亚大陆的其它地区; 基因交流在现代人起源中发挥了重要作用, 而不只是偶然发生。该理论认为一些晚期尼人化石(如克罗地亚温迪加洞穴中发现的尼人)中出现的一些类似现代人的特征是现代人与晚期尼人同化的结果, 该理论也解释了为什么某些现代人化石(如在葡萄牙发现的 4 岁儿童化石)中也有某些尼人的特征。因此, 现代人的起源和进化历程远比我们想像的更加复杂, 这个问题的最终解决尚需更多现代人走出非洲路线上的化石等考古学证据、以及分子生物学方面更多研究结果的支持。

4 对尼人基因组学的研究还将继续

尽管对尼人的基因组学研究已取得重要进展, 但这仅仅是一个开始。已测序的大多数尼人的 DNA 序列都来自温迪加洞穴发现的 3 块骨骸, 而且只覆盖了尼人基因组的 60%。由于测序样本数少和基因组覆盖率低, 引发了部分科学家对尼人测序结果可靠性及其分析结果的质疑。

由尼人基因组序列分析得出的部分结果已很快转入功能基因组学研究。如对现代人和尼人分歧之后线粒体基因组中两个替代率高的位点进行的分析表明, 这两个序列的祖先和现代版本在引导蛋白质进入线粒体的效率上没有差别^[39]。与此相似, 在分析了现代人与其祖先某些膜蛋白信号肽的氨基酸替换及其功能后, 研究人员指出, 现代人与其祖先的信号肽功能无显著差异^[40], 上述结论均支持了木村资生提出的分子进化的中性理论^[41]。也有研究者对人类和黑猩猩从共同祖先分歧后发生变化的某些基因在尼人化石中进行了更深入的研究。语言是人类特有的性状, *FOXP2* 是第一个被鉴定的与语言发展有关的基因。研究表明, 尼人和现代人的 *FOXP2* 蛋白氨基酸序列完全一致, 说明现代人与黑猩猩间 *FOXP2* 的差异在尼人和现代人的祖先中就已经存在^[41,42]。如果 *FOXP2* 与现代人的语言能力直接相关的话, 那么尼人至少有一定的语言能力。研究人员还对与色素沉着有关的黑皮素 1 受体基因 *MC1R*^[43]、控制苯硫脲尝味能力的 *TAS2R38* 基因^[44]、ABO 血型基因^[45]、小脑症基因 *MCPHI*^[46]等进行了深入研究,

科学家希望通过对这些基因的研究来探寻现代人进化中的一些关键细节。

上述研究主要集中在对功能基因的研究, 已有研究者注意到一些非编码的调控序列在尼人和现代人分歧之后核苷酸替换率非常高, 暗示这些调控序列在现代人的进化中经历了正选择^[47,48]。

5 结语与展望

现代人的起源与进化一直是进化生物学家热衷研究的课题之一。尼人是现代人的近亲, 也是化石资料最丰富的古人类, 通过近几年的尝试和改进, 科学家已经基本解决了古人类化石 DNA 研究中出现的微生物污染、DNA 断裂、碱基脱氨以及现代人 DNA 污染等问题^[49,50]。尼人基因组序列首个版本的获得激励着科学家们对包括尼人在内的古人类进行更广泛深入的研究。鉴于目前的尼人基因组草图还不完整, 在未来几年中, 相信会有更多尼人基因组研究来补充和完善现有结果, 以提高尼人基因组序列的准确性和代表性。通过研究尼人及其他古人类在现代人类进化历程中的贡献及地位, 将有可能揭开现代人起源及进化历程的神秘面纱^[51]。因此, 这一领域的研究工作才刚刚开始, 我们期待着来自这一领域的最新研究成果。

参考文献(References):

- [1] Cann RL, Stoneking M, Wilson AC. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature*, 1987, 325(6099): 31–36.
- [2] Stringer CB, Andrews P. Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans. *Science*, 1988, 239(4845): 1263–1268.
- [3] Wolpoff MH, Hawks J, Frayer DW, Hunley K. Modern human ancestry at the peripheries: a test of the replacement theory. *Science*, 2001, 291(5502): 293–297.
- [4] Mellars P. Neanderthals and the modern human colonization of Europe. *Nature*, 2004, 432(7016): 461–465.
- [5] Krings M, Stone A, Schmitz RW, Krainitzki H, Stoneking M, Pääbo S. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell*, 1997, 90(1): 19–30.
- [6] Krings M, Geisert H, Schmitz RW, Krainitzki H, Pääbo S. DNA sequence of the mitochondrial hypervariable region II from the Neandertal type specimen. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(10): 5581–5585.
- [7] Krings M, Capelli C, Tschentscher F, Geisert H, Meyer S, von Haeseler A, Grossschmidt K, Possnert G, Paunovic M, Pääbo S. A view of Neandertal genetic diversity. *Nat Genet*, 2000, 26(2): 144–146.
- [8] Currat M, Excoffier L. Modern humans did not admix with Neanderthals during their range expansion into Europe. *PLoS Biol*, 2004, 2(12): e421.
- [9] Serre D, Langaney A, Chech M, Teschler-Nicola M, Paunovic M, Mennecier P, Hofreiter M, Possnert G, Pääbo S. No evidence of Neandertal mtDNA contribution to early modern humans. *PLoS Biol*, 2004, 2(3): e57.
- [10] Green RE, Malaspina AS, Krause J, Briggs AW, Johnson PLF, Uhler C, Meyer M, Good JM, Maricic T, Stenzel U, Prüfer K, Siebauer M, Burbano HA, Ronan M, Rothberg JM, Egholm M, Rudan P, Brajković D, Kučan Ž, Gušić I, Wikström M, Laakkonen L, Kelso J, Slatkin M, Pääbo S. A complete Neandertal mitochondrial genome sequence determined by high-throughput sequencing. *Cell*, 2008, 134(3): 416–426.
- [11] Briggs AW, Good JM, Green RE, Krause J, Maricic T, Stenzel U, Lalueza-Fox C, Rudan P, Brajković D, Kučan Ž, Gušić I, Schmitz R, Doronichev VB, Golovanova LV, de la Rasilla M, Fordea J, Rosas A, Pääbo S. Targeted retrieval and analysis of five Neandertal mtDNA genomes. *Science*, 2009, 325(5938): 318–321.
- [12] Lalueza-Fox C, Rosas A, Estalrich A, Gigli E, Campos PF, García-Tabernero A, García-Vargas S, Sánchez-Quinto F, Ramírez O, Civit S, Bastir M, Huguet R, Santamaría D, Gilbert MTP, Willerslev E, de la Rasilla M. Genetic evidence for patrilocality among Neandertal groups. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(1): 250–253.
- [13] Mellars PA, French JC. Tenfold population increase in western Europe at the Neandertal-to-Modern human transition. *Science*, 2011, 333(6042): 623–627.
- [14] Weaver TD, Roseman CC, Stringer CB. Close correspondence between quantitative- and molecular-genetic divergence times for Neandertals and modern humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(12): 4645–4649.
- [15] Jorde LB, Watkins WS, Bamshad MJ, Dixon ME, Ricker CE, Seielstad MT, Batzer MA. The distribution of human genetic diversity: a comparison of mitochondrial, autosomal, and Y-chromosome data. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(3): 979–988.
- [16] Currat M, Excoffier L. Modern humans did not admix with Neanderthals during their range expansion into Europe. *PLoS Biol*, 2004, 2(12): e421.
- [17] Hawks J, Wolpoff MH. Paleoanthropology and the population genetics of ancient genes. *Am J Phys Anthropol*, 2001, 114(3): 269–272.

- [18] Relethford JH. Absence of regional affinities of Neanderthal DNA with living humans does not reject multiregional evolution. *Am J Phys Anthropol*, 2001, 115(1): 95–98.
- [19] Trinkaus E, Moldovan O, Milota Ş, Bilgăr A, Sarcina L, Athreya S, Bailey SE, Rodrigo R, Mircea G, Higham T, Ramsey CB, van der Plicht J. An early modern human from the Peştera cu Oase, Romania. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(20): 11231–11236.
- [20] Plagnol V, Wall JD. Possible ancestral structure in human populations. *PLoS Genet*, 2006, 2(7): e105.
- [21] Poinar HN, Schwarz C, Qi J, Shapiro B, Macphee RD, Buigues B, Tikhonov A, Huson DH, Tomsho LP, Auch A, Ramm M, Miller W, Schuster SC. Metagenomics to paleogenomics: large-scale sequencing of mammoth DNA. *Science*, 2006, 311(5759): 392–394.
- [22] Mardis ER. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. *Trends Genet*, 2008, 24(3): 133–141.
- [23] Green RE, Krause J, Ptak SE, Briggs AW, Ronan MT, Simons JF, Du L, Egholm M, Rothberg JM, Paunovic M, Pääbo S. Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA. *Nature*, 2006, 444(7117): 330–336.
- [24] Noonan JP, Coop G, Kudaravalli S, Smith D, Krause J, Alessi J, Chen F, Platt D, Pääbo S, Pritchard JK, Rubin EM. Sequencing and analysis of Neanderthal genomic DNA. *Science*, 2006, 314(5802): 1113–1118.
- [25] Wall JD, Kim SK. Inconsistencies in Neanderthal genomic DNA sequences. *PLoS Genet*, 2007, 3(10): 1862–1866.
- [26] Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M, Patterson N, Li H, Zhai WW, Fritz MHY, Hansen NF, Durand EY, Malaspina AS, Jensen JD, Marques-Bone T, Alkan C, Prüfer K, Meyer M, Burbano HA, Good JM, Schultz R, Aximu-Petri A, Butthof A, Höber B, Höffner B, Siegemund M, Weihmann A, Nusbaum C, Lander ES, Russ C, Novod N, Affourtit J, Egholm M, Verna C, Rudan P, Brajković D, Kučan Ž, Gušić I, Doronichev VB, Golovanova LV, Lalueza-Fox C, de la Rasilla M, Fortea J, Rosas A, Schmitz RW, Johnson PLF, Eichler EE, Falush D, Birney E, Mullikin JC, Slatkin M, Nielsen R, Kelso J, Lachmann M, Reich D, Pääbo S. A draft sequence of the Neanderthal genome. *Science*, 2010, 328(5979): 710–722.
- [27] Dalton R. Neanderthals may have interbred with humans. <http://www.nature.com/news/2010/100420/full/news.2010.194.html>
- [28] Reich D, Green RE, Kircher M, Krause J, Patterson N, Durand EY, Viola B, Briggs AW, Stenzel U, Johnson PLF, Maricic T, Good JM, Marques-Bonet T, Alkan C, Fu QM, Mallick S, Li H, Meyer M, Eichler EE, Stoneking M, Richards M, Talamo S, Shunkov MV, Derevianko AP, Hublin JJ, Kelso J, Slatkin M, Pääbo S. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature*, 2010, 468(7327): 1053–1060.
- [29] Templeton AR. Out of Africa again and again. *Nature*, 2002, 416(6876): 45–51.
- [30] 吴新智. 现代人只起源于非洲抑或起源于多地区. *科学*, 2006, 58(5): 32–36.
- [31] Yotova V, Lefebvre JF, Moreau C, Gbeha E, Hovhannessian K, Bourgeois S, Bédarida S, Azevedo L, Amorim A, Sarkisian T, Avogbe PH, Chabi N, Dicko MH, Kou' Santa Amouzou ES, Sanni A, Roberts-Thomson J, Boettcher B, Scott RJ, Labuda D. An X-linked haplotype of Neanderthal origin is present among all non-African populations. *Mol Biol Evol*, 2011, 28(7): 1957–1962.
- [32] Mellars P. Why did modern humans populations disperse from Africa ca. 60 000 years ago? A new model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(25): 9381–9386.
- [33] Duarte C, Mauricio J, Pettitt PB, Souto P, Trinkaus E, van der Plicht H, Zilhão J. The early Upper Paleolithic human skeleton from the Abrigo do Lagar Velho (Portugal) and modern human emergence in Iberia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(13): 7604–7609.
- [34] Mellars P. The Neanderthal problem continued. *Curr Anthropol*, 1999, 40(3): 341–350.
- [35] Reich D, Patterson N, Kircher M, Delfin F, Nandineni MR, Pugach I, Ko AM, Ko YC, Jinam TA, Phipps ME, Saitou N, Wollstein A, Kayser M, Pääbo S, Stoneking M. Denisova admixture and the first modern human dispersals into Southeast Asia and Oceania. *Am J Hum Genet*, 2011, 89(4): 516–528.
- [36] Skoglund P, Jakobsson M. Archaic human ancestry in East Asia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(45): 18301–18316.
- [37] Gralle M, Schäfer I, Seibel P, Pääbo S. A functional test of Neanderthal and modern human mitochondrial targeting sequences. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(4): 747–749.
- [38] Smith FH, Janković I, Karavanić I. The assimilation model, modern human origins in Europe, and the extinction of Neanderthals. *Quaternary Intern*, 2005, 137(1): 7–19.
- [39] Gralle M, Pääbo S. A comprehensive functional analysis of ancestral human signal peptides. *Mol Biol Evol*, 2011, 28(1): 25–28.
- [40] Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature*, 1968, 217(5129): 624–626.
- [41] Krause J, Lalueza-Fox C, Orlando L, Enard W, Green RE,

- Burbano HA, Hublin JJ, Hänni C, Fortea J, de la Rasilla M, Bertranpetit J, Rosas A, Pääbo S. The derived *FOXP2* variant of modern humans was shared with Neandertals. *Curr Biol*, 2007, 17(21): 1908–1912.
- [42] Burbano HA, Hodges E, Green RE, Briggs AW, Krause J, Meyer M, Good JM, Maricic T, Johnson PL, Xuan Z, Rooks M, Bhattacharjee A, Brizuela L, Albert FW, de la Rasilla M, Fortea J, Rosas A, Lachmann M, Hannon GJ, Pääbo S. Targeted investigation of the Neandertal genome by array-based sequence capture. *Science*, 2010, 328(5979): 723–725.
- [43] Lalueza-Fox C, Römpler H, Caramelli D, Stäubert C, Catalano G, Hughes D, Rohland N, Pilli E, Longo L, Condemi S, de la Rasilla M, Fortea J, Rosas A, Stoneking M, Schöneberg T, Bertranpetit J, Hofreiter M. A melanocortin 1 receptor allele suggests varying pigmentation among Neanderthals. *Science*, 2007, 318(5855): 1453–1455.
- [44] Lalueza-Fox C, Gigli E, de la Rasilla M, Fortea J, Rosas A. Bitter taste perception in Neanderthals through the analysis of the *TAS2R38* gene. *Biol Lett*, 2009, 5(6): 809–811.
- [45] Lalueza-Fox C, Gigli E, de la Rasilla M, Fortea J, Rosas A, Bertranpetit J, Krause J. Genetic characterization of the ABO blood group in Neandertals. *BMC Evol Biol*, 2008, 8(1): 342.
- [46] Evans PD, Mekel-Bobrov N, Vallender EJ, Hudson RR, Lahn BT. Evidence that the adaptive allele of the brain size gene *microcephalin* introgressed into *Homo sapiens* from an archaic *Homo lineage*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(48): 18178–18183.
- [47] Prabhakar S, Noonan JP, Pääbo S, Rubin EM. Accelerated evolution of conserved noncoding sequences in humans. *Science*, 2006, 314(5800): 786.
- [48] Haygood R, Fedrigo O, Hanson B, Yokoyama K, Wray G. Promoter regions of many neural- and nutrition-related genes have experienced positive selection during human evolution. *Nat Genet*, 2007, 39(9): 1140–1144.
- [49] Briggs AW, Stenzel U, Meyer M, Krause J, Kircher M, Pääbo S. Removal of deaminated cytosines and detection of in vivo methylation in ancient DNA. *Nucleic Acids Research*, 2010, 38(6): e87.
- [50] Green RE, Briggs AW, Krause J, Prüfer K, Burbano HA, Siebauer M, Lachmann M, Pääbo S. The Neandertal genome and ancient DNA authenticity. *EMBO J*, 2009, 28(17): 2494–2502.
- [51] Krause J, Fu QM, Good JM, Viola B, Shunkov MV, Derevianko AP, Pääbo S. The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia. *Nature*, 2010, 464(7290): 894–897.

•综合信息•

《医学分子细胞生物学——研究策略和技术原理》

现代生物技术前沿 罗建红 著 出版时间: 2012年3月
书号: 978-7-03-023811-5 装帧: 平装 开本: 16开 定价: ¥58.00

《医学分子细胞生物学:研究策略与技术原理》从生物医学相关前沿领域的研究主题切入,着重介绍所涉及的分子生物学和细胞生物学的技术原理与研究策略。全书共分14章,内容涉及基因组学、基因克隆、基因的表达与调控、非编码小RNA、蛋白质组学、蛋白质结构、细胞显微成像、细胞内信号转导及组织细胞电生理学等分子和细胞生物学的核心技术。另外,我们还选择了5个重要的技术专题,包括动物基因修饰、肿瘤生物标志物筛选、分子药物靶点、干细胞及基于网络的生物信息利用,旨在帮助读者尽快掌握生物医学重要前沿领域的研究策略和技术原理,从而采用合适的方法和技术解决相关的科学问题。

《医学分子细胞生物学:研究策略与技术原理》适于作为现代生物医学相关专业研究生的实验课程教材或研究参考书,也可作为生物学、农学、医学及药学等专业高年级本科生,以及生物医药领域科研工作者的科研参考书。

科学出版社 科学销售中心 联系人: 周文宇 电话: 010-64022646 010-64017321
<http://shop.sciencepress.cn/>; E-mail:zhouwenyu@mail.sciencep.com