

DNA قدیمی و تاریخچه انسان

ما مطالعه اطلاعات ژنومی را که توسط توالی یابی فسیل های انسانی فراهم شده است، مرور میکنیم با تاکید بر اطلاعات یگانه ای که DNA قدیمی aDNA میتواند درباره ی تاریخچه ی جمعیت انسان و نزدیکترین خویشاوندان آن فراهم کند. ما بر توالی های ژنوم هسته ای که در سال های اخیر چاپ شده است تمرکز کردیم. در بسیاری از موارد، بخصوص در قطب شمال و آمریکای شمالی و جنوبی و اروپا، aDNA الگوی جمعیتی تاریخی به این صورت نشان داد که توسط آنالیز ژنوم امروزه به تنهایی فاش نمیشود. DNA قدیمی از hominins (شبه انسان های) قطب شمال، تاریخچه ی غنی از اختلاط بین انسان های مدرن امروزه، Neanderthals (انسان های غار نشین) و Denisovans را نشان داد و به ما اجازه داد که فرآیند انتخابی پیچیده را رها کنیم. اطلاعات از مطالعات aDNA، در حال حاضر نزدیک اشباع شدن است و ما معتقدیم که توالی یابی aDNA آینده به تغییر درک ما از تاریخچه ی hominins ادامه میدهد. تکامل ژنومیکس به خوبی در حال انجام است. در زمانی که اولین توالی های ژنوم انسان فراهم شد، تقریباً غیر ممکن است که با 15 هزار ژنوم از مردم در سراسر دنیا با پوشش بالا توالی یابی شود، احتمالاً کمی ممکن تر است که توالی های بخشی یا کل ژنوم از صدها فسیل انسانی مدرن، چندین فسیل Neanderthals، و حتی فسیل از گروه خواهری قبلی Neanderthals که Denisovans خوانده میشوند، فراهم شود، برخی از این ژنوم های قدیمی چنان با عمق زیادی توالی یابی شده اند که خطاهای آنها، توالی های با پوشش بالا از انسان های امروزی را ارزیابی میکند. غنای اطلاعات ژنومی امروزه و قدیمی به خوبی آنچه تقاضای ژنتیک دانان جمعیت است را افزایش داده است. وقتی که تعداد کمی لوکوس با استفاده از لوکوس مارکر مطالعه شد، به طور عمده گروه های خونی، آلوزیم ها و آمار توصیفی ناخالص - میکروساتلایت ها از قبیل هتروزیگوتی، Wright's FST، فاصله های ژنتیکی متنوع مطالعه شدند که برای شناسایی الگوهای گسترده از تمایز جمعیت کافی بودند. این روشهای کلاسیک توسط Luca Cavalli-Sforza و

بسیاری از همکارانش برای اولین بار استفاده شدند. در Cavalli-Sforza 1964 و همکارن درخت فیلوژنتیک از 15 جمعیت های انسان بر مبنای 20 آلل در 5 لوکوس اکثرا گروه های خونی، چاپ کردند که برای آنها اطلاعات چاپ شده ی کافی وجود داشت. مولفان درخت را بر نقشه ی دنیا اضافه کردند که مسیر پراکنش گذشته را پیشنهاد کنند. نقشه ی آنها شامل بیشتر مطالعات اخیر بر مبنای بیشتر اطلاعات بود. تنها ارتباط Maori به آمریکایی های بومی، با نظریه ی رایج پذیرفته شده مغایر بود که Maori از جزیره ی Polynesians آمده است.

در حال حاضر، نه تنها می توان الگوهای گسترده روابط بین جمعیت ها را روشن کننده بلکه آنها میتوانند پاسخهای مفصل به سوالات تاریخی مرتبط با دیرینه شناسی را فراهم کنند. از چه زمانی، کجا و چه منبعی، جمعیت های انسانی مخصوص بوجود آمدند؟ چه کسی با آنها آمیزش کرد و چه زمانی آمیزش رخ داد؟ تغییرات واضح در دیرینه شناسی، نتایج جایگزینی جمعیت یا ابداع فرهنگی را ثبت میکنند؟ آیا فرهنگ های گذشته فرزندان ژنتیکی از خود به جا گذاشته اند. همانطور که ما بحث خواهیم کرد، آنالیز DNA قدیمی در پاسخ چند تا از این سوالات موفق بوده است اما همچنین سوالات جدیدی در فرآیند را به وجود می آورد. aDNA یک بعد موقتی از مطالعات ژنتیکی را فراهم میکند که به تنهایی توسط ژنوم امروزه قابل دسترسی نیست و تنها می داند که همه علائم aDNA کشف شده است.

آلودگی

یکی از مشکلات عمده که توالی یابی aDNA hominin را برای چندین سال جلوگیری کرد، آلودگی بود. مواد ژنتیکی استخراج و توالی یابی بافت نمونه زنده به طور انفرادی شامل طیف وسیعی از قطعات DNA آن فرد است اگر فعالیت های استاندارد آزمایشگاهی پیروی شود. برخلاف آن، به این دلیل که aDNA بسیار نادر و قطعه قطعه است، بیشتر مواد ژنتیکی که از فسیل ها گرفته میشوند تمایل دارند که آگزوزنز باشند معمولا از میکروب های محیطی یا انسان هستند که فسیل ها را به کار گرفتند. نوع بعدی DNA مخصوصا دردسرساز است زیرا DNA انسان امروزه در توالی مشابه aDNA اندوزنز از فسیل های hominin است و میتواند انحراف در آنالیز پایین دست را معرفی کند.

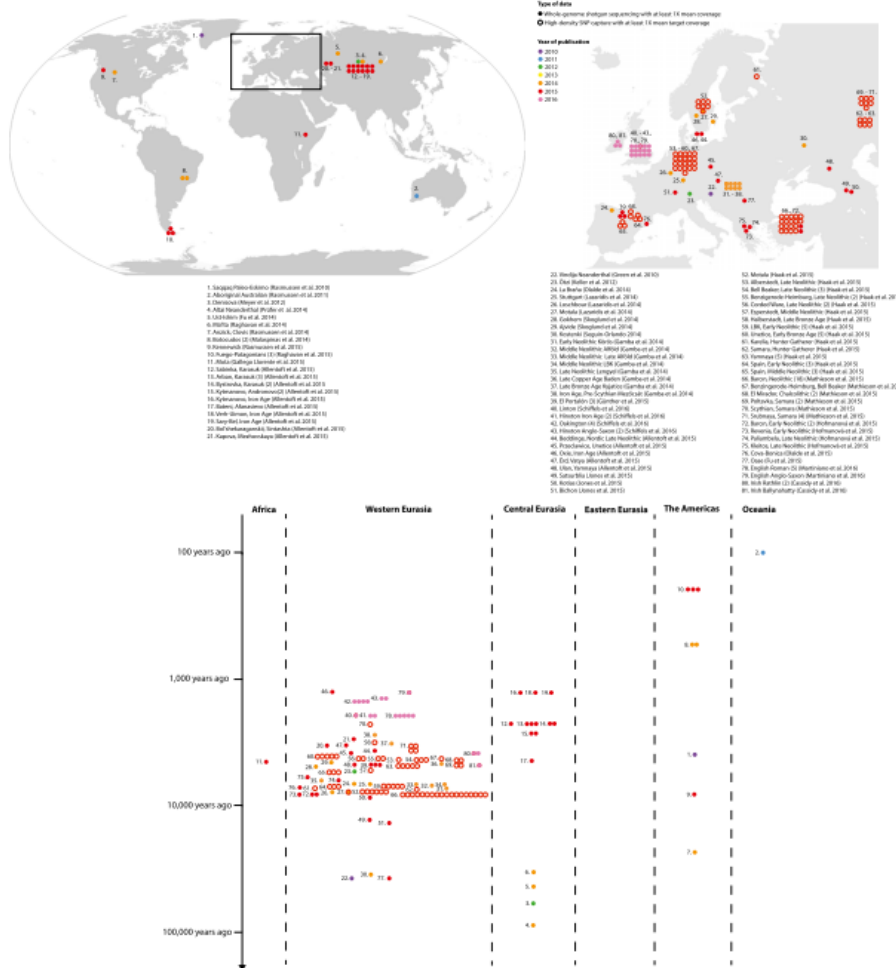
اگرچه برخی از مطالعات اولیه aDNA هسته ای از hominin دیرینه با آلودگی مشکل داشت، اختراع های محاسباتی و تجربی برای کاهش دادن اثر در مطالعات معاصر انجام شدند. در دهه ی گذشته، محققان دو مجموعه ی گسترده از روش ها را برای مطالعه ی توالی های مفید گذشته ایجاد کردند.

اول، تمرین استاندارد برای استخراج aDNA تحت شرایط اتاق استریل شامل اشعه ی UV، تیمار سفید کننده سطح و سیستم تصفیه ی هوا بود بنابراین آمادگی DNA اگزوزنر در عصاره ی فسیل کم کردیم. به علاوه، در زمان ساخت کتابخانه ی DNA، دانشمندان، آدپتورهای یگانه ساختار کتابخانه ی DNA برای نشاندار کردن مولکول ها ترکیب کردند که در زمان استخراج حاضر است، برای جلوگیری از مولکول های اضافه به طور تصادفی در طول گام های توالی یابی اضافه میشود که با مولکول های اندوزنر اشتباه میشوند.

ثانیا، بعد از اینکه DNA توالی یابی شد، چندین ابزار بیوانفورماتیک می تواند استفاده شود تا یا قطعات توالی را حذف کند یا آمادگی این قطعات حاضر در کتابخانه ی DNA تخمین بزند. کار رایج این است که نرخ آلودگی را با استفاده از DNA میتوکنرایی تخمین بزنند که خیلی از DNA هسته ای فراوان تر است و از این رو توالی ان با پوشش خیلی بالاتراز DNA هسته ای انجام میشود. برای جمعیت هایی که خیلی مشتق شده اند (Neanderthals) می توان موقعیت های تشخیصی استفاده کرد که دو گروه را مشخص میکند و ارزیابی میکند که چه تعداد قطعات توالی ناسازگار در هر موقعیت وجود دارد. برای جمعیت های مدرن انسانی (اروپایی های قدیمی) میتوان قطعات توالی را چک کرد که از توالی اجماعی انشعاب پیدا کردند یا آنهایی که علائم مولکولی پایدار با aDNA دارند. همچنین روش های تخمین نرخ آلودگی تصادفی بیشتری وجود دارند که اطلاعات بزرگتری شامل کروموزوم های جنسی و کل ژنوم اتوزوم را استفاده میکنند. به علاوه، میتوان الگوهای دآمیناسیون در انتهای قطعات - مرگ شیمیایی aDNA- برای اینکه قطعاتی را که این علائم را نشان نمی دهند فیلتر کند که احتمالا قدیمی نیستند.

Hominins دیرینه

توالی یابی و آنالیز ژنوم از Neanderthals و وابستگان آن نقص در تکامل را نشان داد. ابتدا، سوال از زادآوری بین Neanderthals و انسان مدرن بود - که با 30 y دیرینگی از هم جدا میشوند، اکنون به طور قانع کننده ای پاسخ داده شده است. به علاوه، یک گروه خوهری Neanderthals که Denisovans نامیده میشوند، کشف شدند و رابطه ی آنها با Neanderthals و انسان تثبیت شد.



شکل 1. تکامل دیرینه شناسی انسان. نقشه مکان بقایای انسان را نشان میدهد که از همه ژنوم ها و مجموعه اطلاعات snp میانگین در طول 6 سال گذشته حاصل شده است. رنگ ها نشان میدهند که سال انتشار هر مطالعه ی قدیمی چیست. بریخ از مطالعات هم ژنوم و snp را با پوشش پایین نشان دادند که در نقشه نیست. خط زمان، زمان بقایا مقیاس زمان را نشان میدهد.

Neanderthals . علیرغم اینکه محدوده ی **Neanderthals** و انسان مدرن در اروپا و آسیای غربی برای حداقل 10000 ی همپوشانی داشته، هیچ مدرک قدیمی پذیرفته شده وجود ندارد که **Neanderthals** و انسان مدرن تعامل یا زاد و ولد کردند. **Krings** و همکاران دریافتند که توالی یابی DNA میتوکندریایی از فسیل **Neanderthals** که در بیرون از کلاد توالی های DNA میتوکندریایی قرار گرفته فراهم شده است که متشکل از همه توالی های میتوکندری از انسان های مدرن است. این الگوی دوجانبه تک نیایی در بسیاری از مطالعات دیرتر DNA میتوکندریایی **Neanderthals** ثابت شده است. اگرچه، درخت DNA میتوکندریایی با این فرضیه پایدار است که آمیزشی بین دو گروه وجود ندارد، اما این موضوع مدارک واضح کافی بر علیه آن فراهم نمیکند. در حقیقت، تک نیایی دو جانبه با احتمال بالایی دیده شده است حتی اگر آمیزش وجود داشته باشد. قبل از توالی یابی ژنوم اولیه **Neanderthals** ، آنالیز نمونه های انسانی امروزه نشان داده است که احتمالاً سطوح بالای قدمت در هر دو ژنوم آفریقای غربی و اروپا وجود دارد که احتمالاً از گروه **hominin** مشتق شده است.

aDNA هسته ای **Neanderthals** این مشکل را حل کرده است، و این آنالیز نشان داد که آمیزش واقعی از آنچه توسط ژنتیک دانان و دیرینه شناسان پیش بینی میشود، متفاوت است. **Green** و همکاران اولن پیش نویس ژنوم **Neanderthals** را از یک مجموعه اطلاعات ترکیب شده از استخوان استخراج شده از سه فرد که در **Vindija Cave** در **Croatia** یافت شدند، را بیان کردند و نشان داد که سطح آلودگی کمتر از 1٪ بود. ژنوم افراد از سه جمعیت غیر آفریقایی (فرانسوی، چینی، نئو گنیا) 4٪ شبیه تر به ژنوم **Neanderthals** تا ژنوم افرادی که از دو جمعیت آفریقایی بودند. به صرفه ترین گستره برای این الگو **Neanderthals** بود و اجداد جمعیت های غیر آفریقای امروزه در خاورمیانه که آمیزش کرده اند در جایی که محدوده شان به نظر میرسد که همپوشانی داشته است. این نتیجه ی تجربی توسط مطالعات متعدد بعدی با استفاده از ژنوم **Neanderthals** و ژنوم های انسان های مدرن اولیه تثبیت شد. همه ژنوم **Neanderthals** که تا کنون توالی یابی شدند، شباهت بیشتری به غیر آفریقایی ها داشتند تا آفریقایی ها. به علاوه، دانستن قطعات ژنومی که از ژنوم غیر آفریقایی امروزه **Neanderthals** مشتق شده اند اثبات کردند که آمیزش باید رخ داده باشد. نهایتاً، ژنومی که از فسیل یک انسان مدرن امروزی 45000 ساله از **Ust'-Ishim** ،

Siberia فراهم شد شامل اثر Neanderthals بود که طویلتر از آنهایی بود که در انسان های امروزه یافت میشود. این مشاهدات بر آمیزش رخ داده در 7000 تا 13000 قبل از اینکه افراد Ust'-Ishim زیست کنند، استوار است زیرا آمیزش تمایل دارد که زمان طولانی تر را کوتاه تر کند از زمانی که آمیزش رخ میدهد. یک الگوی مشابه در ژنوم Kostenki-14 ، یک انسان اروپایی مدرن 37000 ساله مشاهده شده.

مقایسه ژنوم Neanderthals Vindija با تعداد بیشتری از ژنوم انسان امروزه حقیقت جالبی را فاش میکند که شباهت ژنتیکی انسان های شرق آسیا به Neanderthals اندکی است اما به شدت شبیه Neanderthals اروپایی هستند.

این الگو متضاد آن چیزی است که از زمین های دیرینه خالص انتظار می رفت زیرا هیچ فسیل Neanderthals در آسیای شرقی شناخته نشد و تنها اندکی در غرب و مرکز آسیا یافت شد. اخیراً، Vernot و Akey فرضیه این که تنها یک نوع آمیزش در اجداد رایج انسان های آسیای شرقی و اروپایی وجود داشت را رد کردند که پیشنهاد میکند که یا آمیزش دیگری همانطور که Neanderthals به شرق گسترده شده یا وجود داشته یا اینکه علامت Neanderthals در اروپایی ها توسط زادآوری با گروه انسان های مدرن رقیق شده است که با Neanderthals آمیزش نداده است.

دو سال پیش، ژنوم با پوشش بالا، از یک فسیل یافت شده در کوهستانهای آلتای در جنوب-مرکز سیبری فراهم شد که "Altai Neanderthal" نامیده میشود. به عنوان پیامد بهبود در مسیری که استخراج ، مضاعف سازی و توالی یابی قطعه ی aDNA انجام میشود، کیفیت توالی با ژنوم های با کیفیت بالا فراهم شده از افراد زنده قابل مقایسه است. Prüfer و همکارانش با استفاده از روش پیوسته دو به دو دریافتند که جد جمعیت Altai Neanderthal اندازه ی کوچکی دارد بعد از اینکه از خط اجدادی که منجر به انسان مدرن شد، مشتق شد. به علاوه، به این دلیل که تعداد زیادی اجرای هموزیگوتی وجود داشت ، افراد استنباط شده که یک ضریب زادآوری 8/1 دارند، که معنی می دهد که والدین شان یا خواهر برادر ناتنی بودند یا عمه/عمو زاده، پدربزرگ و نوه یا عموزاده های اول.

اخیراً، ژنوم فسیل 37000 تا 42000 ساله در *Pes_tera cu Oase*، کشور رمانی یافت شد که به شدت تایید می‌کند که آمیزشی بین انسان های مدرن اولیه و *Neanderthals* وجود داشته است. این پنوم شامل سه قطعه کروموزوم اجداد *Neanderthals* است که از 50 سانتیمتر طویل تر است، که نشان می‌دهد که اجداد *Neanderthals* 4 تا 6 نسل قبل بودند. تناسب نهایی اجداد *Neanderthals* 6-9 درصد در ژنوم انسان امروزی بالاتر بود. ژنوم *Oase* آل بیشتری نسبت به اروپایی های امروزه با آسیایی های شرق امروزه به اشتراک نمی‌گذارند که پیشنهاد میکند که جمعیتی که به آن وابسته اند، به طور قابل توجهی با اروپایی های امروزه مشارکت نمی‌کنند. بنابراین، آمیزش بیشتر در اروپا رخ داده است، جمعیت هایی که مخلوط هستند توسط جمعیت های انسان مدرن جایگزین میشود که در وقایع زادآوری بعدی درگیر نیستند.

Denisovans. در 2010، محققان یک ژنوم از یک استخوان انگشت کوچک که در *Denisova Cave* در سیبری جنوبی-مرکزی یافت شده را منتشر کردند. ریخت شناسی این استخوان به اندازه ی کافی اطلاع رسان نبود که معلوم کند آیا این از انسان مدرن، *Neanderthal* و یا چیز دیگر آمده است. با این وجود، توالی DNA میتوکندریایی نشان داد که این اشتقاق از کلاد انسان-*Neanderthal* به سختی 1 میلیون سال پیش رخ داده بود. اگرچه، وقتی که DNA هسته ای توالی یابی شد، داستان دگری را مطرح کرد: گروهی که توسط این استخوان نمایندگی میشد یک گروه خواهری از *Neanderthal* است که از آنها بعد از اجداد انسان های مدرن از *Neanderthal* مشتق شده است. این نتایج توسط آنالیز ژنوم با پوشش بالا تثبیت شد که از فسیل یکسانی و از *Neanderthal* آلتای حاصل شد. *Denisovans* اولین گروه قدیمی *hominin* بود که تقریباً بر مبنای ژنومیکس مشخص شد زیرا بقایای فسیل بسیار نادر بودند که اطلاعات بیشتر ریخت شناسی فراهم کنند.

ژنوم *Denisovans* با پوشش بالا یک الگوی جمعیت نشان داد که مشابه ژنوم *Neanderthal* آلتای کاهش یافت. اگرچه، *Denisovans* تاریخچه ی متفاوتی از آمیزش با انسان های مدرن دارد. اجداد *Denisovans* در *Melanesians* و بومی های استرالیایی و با یک درجه کمتر در آسیایی های شرق یافت میشود. اگرچه،

Denisovans تنها از یک غار تک در سیبری شناخته میشود، الگوی آمیزش پیشنهاد میکند که آنها زمانی محدود جغرافیایی وسیعتری داشتند. این نتیجه توسط آنالیز جزئی ژنوم فراهم شده است که از دو دندان یافت شده در Cave Denisova آمده است. یکی از این دندان ها تقریباً 60000 سال مسن تر از استخوان انگشت است که اولین توالی هسته ای از آن فراهم شده است، که نشان میدهد که Denisovans در آن مناطقی که به طور پیوسته آب و هوای ناگوار دارد، یا حداقل دو بار وارد شده است، پایدار است. به علاوه، Denisovans از نظر ژنتیکی بیشتر نسبت به Neanderthals پراکنش دارد. یکی از دندان هایی که توالی یابی شده تفاوت های بیشتری از Denisovans ژنوم با پوشش بالا نسبت به تفاوت های یافت شده بین ژنوم های اسپانیا و سیبری دارد. مقایسه ی ژنوم Denisovans با پوشش بالا و Neanderthals نشان داد که Neanderthals آلتای بیشتر شبیه ژنوم آفریقایی است تا Denisovans. سایر مدارک منجر به این نتیجه میشود که Denisovans آمیزشی از سایر گروه های قدیمی hominin دریافت کرده است، احتمالاً Homoerectus که از اجداد رایجی از انسان ها، Neanderthals و Denisovans بیشتر از 1 میلیون سال پیش مشتق شده است. آمیزش این گروه احتمالاً درخت mtDNA غیر عادی را توضیح میدهد: Denisovans mtDNA احتمالاً از این گروه قدیمی hominin مشتق شده است.

adNA انسان های مدرن

قطب شمال. انسان های اولیه 4500 y سال پیش آغاز به گسترش در قطب دنیای جدید کردند. دیرینه شناسان سه فرهنگ عمده در این گسترش را تشخیص دادند: اسکیمو- دیرینه اولیه، اسکیمو- دیرینه دیر و Thule. گروه اسکیمو دیرینه تکنولوژی مشابهی در میان محدوده جغرافیایی دارد و به سختی تا 1000 y سال پیش پایدار مانده است زمانی که توسط Thule جایگزین شدند که جد مستقیم Inuit امروزی بودند. ژنوم انسان قدیمی اولیه از افراد اسکیمو- دیرینه ایجاد شده است. این قضا مدارکی از مهاجرت اولیه دیرینه-اسکیموها از سیبری فراهم میکند که از مهاجرت های بعدی متفاوت است که موجب افزایش آمریکایی های بومی امروزه شده.

اخیرا، Raghavan و همکاران 26 توالی ژنومی از استخوان های قدیمی در قطب فراهم کردند و دریافتند که پیوستگی ژنتیکی در هر دو زمان و مکان در بین همه اسکموهای دیرینه وجود دارد. آنها از مهاجران آسیا شرقی کاستند و به سرعت از قسمت آمریکایی قطب ناپدید شدند. پراکنش بعدی ابداع تکنولوژی که در گزارش دیرینه شناسی دیده میشود توسط تغییرات ژنتیکی در اسکیمو- دیرینه همراه نبود. این الگو پیشنهاد میکند که اسکیمو های دیرینه متحرک و عشایری بودند و در نتیجه در ژن های وسیع جریان بین گروه های محلی وجود دارد. پیوستگی ژنتیکی مرتبط در زمان ، اندازه ی یک جمعیت موثر سرتاسری که نتیجه ی سطوح بالا بیان ژن است، را نشان می دهد.

Raghavan و همکاران همچنین نشان دادند که مردم Thule از موج جدایی از مهاجرت از سیبری شرقی سرازیر شدند. Thule اسکیموهای -دیرینه را با هیچ زاده ی قابل بررسی بین گروه ها جایگزین کرد. Park بحث کرد که نقص درون زادآوری سوالی ایجاد کرد که ادعا میکرد که دروه 200 y اسکیموهای دیرینه و Thule همپوشانی داشتند. چنین مردم متحرکی احتمالا با یکدیگر مواجه میشوند و به نظر میرسد که احتمال ندارد که آنها موانع فرهنگی قوی برای جلوگیری از زادآوری کامل داشته باشند.

آمریکای شمالی و جنوبی. آمریکایی های بوم در آمریکای شمالی و جنوبی بیشتر از وقایع مهاجرت متفاوت و اولیه سرازیر میشوند تا از اسکیموهای دیرینه و thule . مدارک دیرینه شناسی گسترده ای وجود دارد که شمال آمریکا توسط مردمی که مرتبط با تکنولوژی clovis بودند تا 13000 سال پیش تکثیر شدند و برخی مناطق در شمال و جنوب آمریکا اشغال شدن زودتر را پیشنهاد میکند. این مشاهدات با مهاجرت از سیبری شرقی از طریق Beringia استوار است، که بالاتر از سطح دریا بودند 22000 – 17000 سال پیش. در برخی مناطق اولیه آمریکا، مجموعه هایی یافت شده که به نظر میرسد بیشتر شبیه مردم امروزه استرالیا و مالزی باشد احتمال را افزایش می دهد که اصراری بر آن نداشتند.

توالی فسیل 24000 ساله از Mal'ta در جنوب- مرکز سیبری برای درک منشا آمریکای های بومی مهم است. ژنوم Mal'ta هم در قاعده گروه اروپای های غربی امروزه قرار میگیرند هم ارتباط نزدیکی با آمریکایی های بومی دارند اما

وابستگی نزدیکی با آسیایی های شرقی امروزه ندارند. Raghavan و همکاران تخمین زده اند که 14-38٪ اجداد آمریکایی های بومی از جمعیت Mal'ta مشتق شده اند که در نتیجه آمیزشی است که احتمالاً در آسیا بعد از اجداد آمریکایی های بومی رخ داده و از آسیایی های شرقی مشتق شده و قبل از اشتقاق گروه آمریکایی های بومی از سایرین بوده است.

اولین توالی ژنومی کامل از آمریکایی های بومی توسط Rasmussen و همکاران بیان شد. افرادی که Anzick-1 خوانده میشوند، با مصنوعات Clovis ارتباط دارند و حدود 12600 سال قدمت دارند. توالی Anzick-1 به آمریکایی های امروزه بومی نزدیکتر است تا هر گروه غیر آمریکایی دیگر و از اینرو جمعیت که مربوط به آن هستند مستقیم اجداد جمعیت های آفریقایی امروزه هستند یا ارتباط بسیار نزدیکی با اجداد مستقیم شان دارند. Rasmussen و همکاران همچنین گزارش دادند که یک شاخه ی عمیق جمعیت های آمریکایی بومی امروزه شمال را از آمریکایی های شمال و جنوب جدا میکند.

بعداً Rasmussen و همکاران یک توالی پوشش اندک از بقایای 9200 ساله افرادی که Kennewick Man نامیده میشوند فراهم کردند. این بقایا در واشینگتون یافت شده بود. ارتباط آنها با گروه آمریکایی های بومی سوالات تاریخی و منطقی ایجاد کرد. توالی ژنومی قرابت بین گروه آمریکایی های امروزه بومی که در منطقه ی جغرافیایی یکسان زندگی میکنند را نشان داد، که پیشنهاد میکند که این عضوی از جمعیتی است که مستقیم اجداد این جمعیت ها هستند. بنابراین، اگرچه، آمریکایی های بومی در میان آمریکای شمالی و جنوبی به سرعت پراکنده شدند اما جمعیت ها در بخش شمال غربی آمریکا در آن بخش برای چندین هزار سال باقی ماند. مطالعات ژنومی در مقیاس وسیع در سال گذشته بیشتر تاریخچه ی آمریکایی های بومی را روشن کرد. Raghavan و همکاران ژنوم 31 انسان امروزی و 23 انسان مدرن قدیمی را در سن 200 تا 6000 سال بررسی کردند. آنها نتیجه گرفتند که همه آمریکایی های بومی از اجدادشان در 20000 سال پیش با محدوده ی بالای 23000 سال جدا شدند. در آمریکای شمالی، Raghavan و همکاران استنباط کردند که Amerindians شامل Athabascans از آمریکای شمالی و جنوبی و مرکزی حدود

1300 سال قبل مشتق شده است. این زمان تنوع نزدیک به مکان استقرار اولیه در آمریکاست که پیشنهاد میکند که جدایی این خطوط انجا رخ داده است اما نه قبل از مهاجرت از آسیا.

Raghavan و همکاران چنین نتیجه گرفتند که اگرچه، تنها یک موج مهاجرت وجود نداشت. به جای آن آمریکایی های بومی جریان ژنی مهمی از Melanesian های شرق آسیا و استرالیا از طریق اجداد امروزه ی ساکنان جزایر آلتیان دریافت کردند. Raghavan و همکاران مدرکی برای هیچ گروه آمریکای بومی امروزی که از بازمانده از موج اولیه تکثیر شدن هستند، نیافتند. آنها همچنین هیچ مدرک ژنومی نیافتند که مجموعه فسیل که از نظر ریخت شناسی مشابه مالزیایی و استرالیایی هایی هستند که حاصل مهاجرت اولیه بودند.

Skoglund و همکاران یک مجموعه اطلاعات بزرگ SNP را آنالیز کردند که شامل 63 فرد از 21 جمعیت بومی آمریکا امروزی بود و به این نتیجه مشابه Raghavan و همکاران رسیدند. اما در برخی نقاط متفاوت بود. Skoglund و همکاران دریافتند که برخی نه همه جمعیت های بومی آمریکایی یک علامت قوی جد مالزی-استرالیایی مخصوصا بین جمعیت های آمریکایی جنوب دارند. به علاوه، آنها توانستند فرضیه اینکه جمعیت های آمریکایی بومی از جمعیت مخلوط تصادفی تک سرازیر شوند را رد کردند. به جای آن، مولفان فرض کردند که یک جمعیت حدواسط وجود دارد که آنها جمعیت Y می نامند که به طور نزدیک با مالزیایی ها و استرالیایی ها ارتباط دارد و اینکه در جمعیت های آمریکای بومی برای درجه تنوع مشارکت دارد. تفاوت آن از Raghavan و همکاران در بحث بر سر این است که امیزش جمعیت Y با آمریکایی ها در فرآیند تکثر اولیه واقع شد. مشکل برای هر دو Skoglund و همکاران و Raghavan و همکاران توضیح می دهد که چرا علامت قویتری از جد مالزی استرالیایی در آمریکایی های بومی جنوب نسبت به شمال وجود دارد.

بنابراین، منشا آمریکایی های بومی هنوز کاملا مشخص نیست. آنها از جمعیت panmictic مجزا سرازیر شدند که با Beringia تلاقی داشتند اما تعیین کردن اینکه کجا کی و چطور قرابت مالزیایی ها و استرالیایی ها بالا گرفت به آنالیز ژنوم قدیمی و امروزه ی بیشتری نیاز دارد.

اوراسیای غربی. جمعیت های اوراسیای غربی گسترده تر از امریکایی ها هستند و تاریخچه ی شان پیچیده تر است. در طول 5 سال گذشته ، این منطقه بیشتر از ژنوم های aDNA نسبت به سایرین در دنیا نتیجه گرفته است. اولین ژنوم اروپایی قدیمی که توالی یابی شده از Ötzi آمده یک پستاندار 5300 ساله که در Tyrolean Alps یافت شده. Keller و همکاران و Sikora و همکاران نشان دادند که این افراد روابط ژنتیکی نزدیکی با Sardinians امروزه دارند. به علاوه، یک توالی ژنومی از کشاورزان 5000 سال پیش از Sardinians هم یافت شد که روابط ژنتیکی نزدیکی با Sardinians دارند، بر خلاف تجمع شکارچی همزمان از منطقه ی یکسان. Skoglund و همکارانش و Sikora و همکارانش یک مدل مخلوط دو راه را برای منشا اروپایی با منشا تجمع شکارچی اروپایی در منطقه ای که به طور پیشرونده بیشتر مخلوط میشد فرض کردند با کشاورزانی که از شرق نزدیک 8000-6000 سال پیش رسیده بودند. Ötzi و کشاورز اسکاندیناوی احتمالاً جزو این جمعیت گسترده است و آمادگی بالا جد اولیه کشاورز در ژنوم های Sardinians حاضر است که میتواند روابط آنها با ژنوم های قدیمی را توضیح دهد.

یافته های Raghavan و همکاران درباره پیشنهاد حضور جمعیت های قدیمی اوریسیای شمالی با قرات به اروپایی ها و امریکایی های بومی بحث میکند. در مطالعه ی مربوط ، Lazaridis و همکاران ژنوم های با پوشش بالا از تجمع شکارچی اروپای غربی قدیمی و از کشاورزان اروپای مرکزی فراهم کردند و یک مدل سه راهی مخلوط برای منشا اروپایی ها بیان کردند. بر اساس این مدل، افراد Loschbour متعلق به انسان های مدرن که اروپا را اشغال کردند تجمع -شکارچی غربی WHG نامیده میشوند. اجداد این جمعیت با جمعیت اروپایی قاعده مخلوط شدند که از شرق دور در طول Neolithic تا تولید یک جمعیت که کشاورزان اولیه اروپایی نامیده میشوند می آید، که احتمالاً کشاورزی را به این منطقه آوردند. این جمعیتی است که افراد Stuttgart و Ötzi عضو آن هستند. بعد از این، موج سوم مهاجرت از شیب پونتیک اجزا جد ANE در این منطقه را معرفی می کند.

در سال گذشته، تعداد ژنوم های Adna اوراسیا از کمتر از دوازده عدد تا بیشتر از صد کشف شدند. بینش از اطلاعات توالی کل ژنوم همچنین اطلاعات SNP کمک کرده اند که تئوری های گذشته بهتر شوند. به عنوان مثال، Haak و همکارانش نشان دادند که Yamnaya یک جمعیت اولیه از شیب پونتیک 50٪ جد ANE را شامل میشد. Haak و

همکارانش بحث کردند که یک جمعیت ناشی از این منبع احتمالا یکی از دلایل برای جد ANE در اروپای مرکزی و شرقی از طریق مهاجرت غربی انبوه 4500 سال پیش باشد. و احتمالا مسئول برای زبان انگلیسی هند و اروپایی است. به علاوه، Allentoft و همکارانش دریافتند که مردمی که در کوهستانهای آلتای در روسیه تا 4500 سال پیش زندگی میکردند قرابت ژنتیکی نزدیک با Yamnaya داشتند که می تواند توضیح دهد که چرا زبان هند و اروپایی در آسیای مرکزی هم صحبت میشود.

Haak و همکاران همچنین تجدید حیات جد whg را فوراً قبل از مهاجرت Yamnaya به اروپا کاوش کردند و تاریخ برای مهاجرت شرق دور کشاورزان اولیه در Neolithic 8000-9000 سال پیش قرار داد. به علاوه، jone و همکاران نشان دادند که نیمه دیگر اجداد Yamnaya از چهار جمعیت آمده اند: Caucasus hunter-gatherers که از whg 45000 سال قبل و 25000 ess سال قبل مشتق شده اند. در حال حاضر، واضح است که جمعیت های ارواسیای غربی از چهار منبع اجدادی مخلوط شده اند. با این وجود، تغییرات داده شده در درک ما از تاریخچه ی اروپایی که از هر گروه جدیدی از فسیل های توالی شده می آید احتمالا مدل های رایج جایگزین شده اند.

سایر مناطق جغرافیایی. توالی های ژنومی هسته ای از فسیل ها در سایر بخش های دنیا فراوانی کمتری دارند. توالی میتوکندریایی و کروموزوم Y از بقایای انسان و آنالیز ژنومی گونه ها از Oceania ، مدل گسترش Polynesian توسط دیرینه شناسان تایید شد اما تقریباً هیچ ژنوم هسته ای قدیمی هنوز در دسترس نیست. تنها استثنا ژنوم استرالیایی های بومی است که از نمونه ی موی 100 سال پیش فراهم شده است. آنالیز ژنوم استرالیا این فرضیه را حمایت میکند که دو موج تکثیر شدن آسیا شرقی و جنوب شرقی وجود دارد. بر طبق این مدل اولین موج احتمالا زودتر از 62000 تا 75000 رخ داده.

در آسیای شرقی توالی هسته ای جیبی توسط fu و همکاران از انسان مدرن 40000 ساله از تایبان، cave و چین فراهم شد. اگرچه، این توالی ها تنها قسمتی از کل ژنوم بودند آنها برای اینکه افراد را متعلق به جمعیتی نشان دهند که اجداد امروزی آسیایی های شرقی و امریکای بومی بودند کافی بود و تقریباً از اجداد اروپایی های امروزه جدا هستند.

DNA قدیمی از آسیا نادر است. مطالعات پیشنهاد میکنند که برخی از ژنوم های آفریقایی امروزه علایمی از آمیزش قدیمی با گروه های انسانی دیرینه دارند. بنابراین، توالی DNA فراهم شده از فسیل های آفریقایی احتمالا در شناسایی این گروه ها و تاریخچه ی تکاملی آنها کمک میکند. شرایط محیطی در این بخش از دنیا بازیابی DNA فسیل ها را به عنوان مواد زیستی دشوار میکند.

اخیرا GALLEGO و همکاران ژنوم اولین انسان آفریقایی را تامین کردند. آنها ژنوم از فرد 4500 ساله که در MOTA CAVE جنوب شرق اتیوپی یافت شد تولید کردند. مولفان نتیجه گرفتند که این افراد از نظر ژنتیکی مشابه ساکنان امروزه همین مناطق اند که پیوستگی ژنومی را نشان میدهد. مقایسه ژنوم MOTA با جمعیت های امروزی نشان داد که جمعیت MOTA آمیزشی از کشاورزان اروپایی دریافت نکرده است همانطور که جمعیت های امروزی sub-Saharan دارند. به جای آن جریان برگشتی به برخی جمعیت های آفریقایی اولیه آفریقای شرقی از جمعیت نزدیک Neolithic huntergatherers وجود داشت. اگرچه، GALLEGO و همکاران ادعا کردند که جریان برگشتی بر همه جمعیت آفریقایی اثر میگذارد شامل MBUTI و YORUBA .

استنباط انتخاب مثبت. فراوانی اطلاعات اجدادی DNA همچنین اجازه میدهد که فرآیند انتخابی در انسان ها را بررسی کنیم. در بین سایر چیزها، aDNA جستجو برای لوکوس را تسهیل میکند که بعد از انسان های مدرن که از گروه های قدیمی مشتق شدند انتخاب شدند و به انسان های مدرن اجازه میدهند که گسترده شوند. به علاوه، محققان برای یافتن هاپلوتیپ از گروه های دیرینه به انسان مدرن و در درجه دوم برای انسان های مدرن توسط انتخاب مثبت و فرآیندی که به عنوان دخول تطبیقی معروف است، مجاز هستند. نهایتا، aDNA کمک میکند به ما که وقایع انتخابی اخیر را بفهمیم و جمعیت های خاص را برای تطبیق با محیط محلی مجاز میکند. ما بر تعداد معدودی مورد از انتخاب محلی در اوراسیا تمرکز کردیم جایی که aDNA مهم تر است.

در یک مطالعه ، Allentoft و همکاران دریافتند که افزایش در فراوان واریته های ژن lct مربوط به تحمل لاکتوز است اخیرا این واریته در فراوانی کمتر در bronze است و احتمالا در اروپا از طریق مهاجرت شیب پونتیک معرفی

میشود. در مطالعه دیگر ، Mathieson و همکاران برای مناطق ژنومی جستجو کردند که انحراف مهمی از ژنوم -EEF ANE-WHG در جمعیت های مخلوط دیدند که برای هر جمعیت امروزی مورد انتظار است. چنین الگوهای آنومولوس رخ میدهند اگر یک منطقه تحت انتخاب مثبت یا متوازن کننده باشد. مولف چندین لوکوس دیگر را کشف کرد شامل LCT, SLC45A2, SLC24A5, و HERC2, و منطقه ی hla . سپس آنها ژنوم دیرینه را استفاده کردند. برای اینکه پیشرفت موقتی این فرایند انتخابی را مطالعه کنند. به عنوان مثال، آنها دریافتند که واریانتهی از SLC24A5 که در روشنی پوست مشارکت میکنند در اروپا در فراوانی به سرعت افزایش می یابد احتمالاً به خاطر مهاجرت. آنها همچنین علائم سازگاری پلی ژنیک را کاوش کردند با استفاده از روشی که توسط SLC24A5berg ایجاد شد. مخصوصاً مولفان دو علامت غیر وابسته از انتخاب جهت دار برای افزایش و کاهش ارتفاع در Neolithic اسپانیا و جمعیت های Neolithic یافتند.

بحث

برون نمای گسترده از تاریخ انسان زیاد از آنچه Cavalli-Sforza و همکاران گفتند دور نیست. بر مبنای آنچه ما میدانیم . اگرچه، الگوهای جزئی فزاینده ای از جایگزینی مهاجرت . زادآوری وجود دارد که در گذشته برای محققان مشخص نبودند در مناطق که adna قراوان است ظاهر میشود. همانطور که Pickrell و Reich تاکید میکنند که ما می دانیم که جمعیت های امروزی توسط یک تاریخچه ی پیچیده آمیزش و حرکت جمعیت به وجود آمده اند. اگرچه، پیوستگی محلی ژنتیکی در طول دوره طولانی در موارد معدودی مدرک شده است اینها استثنا هستند. قوانین عمومی این است که اجداد جمعیت های امروزی جای دیگری زندگی میکردند.

Dna قدیمی ما را قادر ساخت که سوالات مهمی را درباره ی ارتباط بین انسان قدیم و مدرن را پاسخ دهیم. آمیزش بین گروه های قدیمی و بین آنها و انسان های مدرن به نظر میرسد که آنها به مناطق جغرافیایی نزدیکی آمدند. آنها تفاوتی با گروه های انسان های مدرن نداشتند. اگرچه، اجداد انسان های اخیر را می توان از جمعیت های آفریقایی ردیابی کرد که به اوراسیا 100000 سال قبل گسترده شدند. adna همچنین اجازه میدهد که به ما که هر بخش

از چنوم را تعیین کنیم که از کدام hominin قدیمی است که اوراسیا را قبل از انسان های مدرن اشغال کرده است. همه ژنوم غیر آفریقایی مقدار اندکی از اجداد Neanderthal را حمل میکنند و برخی از آنها اجزا بیشتری از اجداد Denisovan را دارا هستند.

به دلیل گزارشات دیرینه شناسی بسیاری از آسیا که کمتر مطالعه شده است احتمالاً فسیل های Neanderthal و Denisovan بیشتری در این منطقه یافت خواهد شد. حتی ممکن است که گروه های مستقیم hominin با استفاده از Adna شناخته شوند.

گذشته ی نزدیک مطالعات adna را واضح کرد. جمعیت ها در هر دو اوراسیای غربی و آمریکایی موضوع گسترش متنوع، جایگزینی جمعیت ها، و آمیزش بین گروه های مشتق شده بودند. ژنوم انسان های امروزه نشان داد که مدارک این وقایع وجود دارد. به عنوان مثال، ژنوم های اجداد اروپایی زنده از حداقل سه یا چهار جمعیت شامل شد. سایر دودمان ها به وضوح از نظر ژنتیکی انتهای بسته دارند یا اسکیمو - دیرینه یا جمعیت که افراد oase جز آن هستند و ارتباطشان بانسان امروزه مبهم باقی مانده مربوط به adna نیست.

سن رایج کشف ژن آنالوگ کشف جغرافی توسط اروپایی ها در قرن 16 و 17 است. تقریباً هر ژنوم هسته ای قدیمی دید جدیدی به تاریخچه ی انسان حاصل میکند و افق جدیدی را کشف را برای ما باز میکند. اینجا علامتی برای اشباع در هر قاره نیست. مناطق قطبی و استوایی توالی های adna بسیاری از گروه های استوایی دارند که شرایط جزئی مطلوبتری برای حفظ adna دارند زیرا آنها بیشتر مورد نمونه برداری واقع شده اند. اگرچه، با توجه به بازیابی ژنوم های قدیم از mota Cave در اتیوپی، دید کلی به نظر میرسد که تغییر کرده است. زیرا به دلیل نادر بودن توالی از مناطق حاره هر ژنوم adna از مناطقی شبیه آفریقا و Oceania فراهم میشود که آگاهانه و فاش کننده است. در آینده ی نزدیک ژنوم های بیشتری از روابط جدید درباره تکامل انسان و انتقال جمعیتی فراهم میکند.

References

- 1 Lander ES, et al.; International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409(6822):860–921.
- 2 Venter JC, et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science* 291(5507):1304–1351.
- 3 Auton A, et al.; 1000 Genomes Project Consortium (2015) A global reference for human genetic variation. *Nature* 526(7571):68–74.
- 4 Haak W, et al. (2015) Massive migration from the steppe was a source for Indo-European languages in Europe. *Nature* 522(7555):207–211.
- 5 Allentoft ME, et al. (2015) Population genomics of Bronze Age Eurasia. *Nature* 522(7555):167–172.
- 6 Rasmussen M, et al. (2010) Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo. *Nature* 463(7282):757–762.
- 7 Green RE, et al. (2010) A draft sequence of the Neandertal genome. *Science* 328(5979):710–722.
- 8 Prüfer K, et al. (2014) The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature* 505(7481):43–49.
- 9 Reich D, et al. (2010) Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature* 468(7327):1053–1060.
- 10 Meyer M, et al. (2012) A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science* 338(6104):222–226.
- 11 Cavalli-Sforza LL, Barrai I, Edwards AWF (1964) Analysis of human evolution under random genetic drift. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 29:9–20.
- 12 Matisoo-Smith E (2015) Ancient DNA and the human settlement of the Pacific: A review. *J Hum Evol* 79:93–104.
- 13 Green RE, et al. (2009) The Neandertal genome and ancient DNA authenticity. *EMBO J* 28(17):2494–2502.
- 14 Green RE, et al. (2006) Analysis of one million base pairs of Neandertal DNA. *Nature* 444(7117):330–336.
- 15 Wall JD, Kim SK (2007) Inconsistencies in Neandertal genomic DNA sequences. *PLoS Genet* 3(10):1862–1866.
- 16 Briggs AW, et al. (2007) Patterns of damage in genomic DNA sequences from a Neandertal. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(37):14616–14621.
- 17 Green RE, et al. (2008) A complete Neandertal mitochondrial genome sequence determined by high-throughput sequencing. *Cell* 134(3):416–426.
- 18 Renaud G, Slon V, Duggan AT, Kelso J (2015) Schmutzi: Estimation of contamination and endogenous mitochondrial consensus calling for ancient DNA. *Genome Biol* 16(1):224.
- 19 Ginolhac A, Rasmussen M, Gilbert MTP, Willerslev E, Orlando L (2011) mapDamage: Testing for damage patterns in ancient DNA sequences. *Bioinformatics* 27(15):2153–2155.
- 20 Jónsson H, Ginolhac A, Schubert M, Johnson PLF, Orlando L (2013) mapDamage2.0: Fast approximate Bayesian estimates of ancient DNA damage parameters. *Bioinformatics* 29(13):1682–1684.
- 21 Rasmussen M, et al. (2011) An Aboriginal Australian genome reveals separate human dispersals into Asia. *Science* 334(6052):94–98.
- 22 Korneliussen TS, Albrechtsen A, Nielsen R (2014) ANGSD: Analysis of next generation sequencing data. *BMC Bioinformatics* 15(1):356.
- 23 Racimo F, Renaud G, Slatkin M (2015) Joint estimation of contamination, error and demography for nuclear DNA from ancient humans. *bioRxiv*, dx.doi.org/10.1101/022285.
- 24 Skoglund P, et al. (2014) Separating endogenous ancient DNA from modern day contamination in a Siberian Neandertal. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(6): 2229–2234.
- 25 Krings M, et al. (1997) Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell* 90(1):19–30.
- 26 Nordborg M (1998) On the probability of Neandertal ancestry. *Am J Hum Genet* 63(4):1237–1240.
- 27 Plagnol V, Wall JD (2006) Possible ancestral structure in human populations. *PLoS Genet* 2(7):e105.

- 28 Fu Q, et al. (2014) Genome sequence of a 45,000-year-old modern human from western Siberia. *Nature* 514(7523):445–449.
- 29 Fu Q, et al. (2015) An early modern human from Romania with a recent Neanderthal ancestor. *Nature* 524(7564):216–219.
- 30 Castellano S, et al. (2014) Patterns of coding variation in the complete exomes of three Neandertals. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(18):6666–6671.
- 31 Sankararaman S, et al. (2014) The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans. *Nature* 507(7492):354–357.
- 32 Vernot B, Akey JM (2014) Resurrecting surviving Neanderthal lineages from modern human genomes. *Science* 343(6174):1017–1021.
- 33 Seguin-Orlando A, et al. (2014) Paleogenomics. Genomic structure in Europeans dating back at least 36,200 years. *Science* 346(6213):1113–1118.
- 34 Wall JD, et al. (2013) Higher levels of Neanderthal ancestry in East Asians than in Europeans. *Genetics* 194(1):199–209.
- 35 Vernot B, Akey JM (2015) Complex history of admixture between modern humans and Neandertals. *Am J Hum Genet* 96(3):448–453.
- 36 Gansauge M-T, Meyer M (2013) Single-stranded DNA library preparation for the sequencing of ancient or damaged DNA. *Nat Protoc* 8(4):737–748.
- 37 Dabney J, Meyer M (2012) Length and GC-biases during sequencing library amplification: A comparison of various polymerase-buffer systems with ancient and modern DNA sequencing libraries. *Biotechniques* 52(2):87–94.
- 38 Li H, Durbin R (2011) Inference of human population history from individual whole-genome sequences. *Nature* 475(7357):493–496.
- 39 Krause J, et al. (2010) A complete mtDNA genome of an early modern human from Kostenki, Russia. *Curr Biol* 20(3):231–236.
- 40 Sawyer S, et al. (2015) Nuclear and mitochondrial DNA sequences from two Denisovan individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 112(51):15696–15700.
- 41 Raghavan M, et al. (2014) The genetic prehistory of the New World Arctic. *Science* 345(6200):1255832.
- 42 Park RW (2014) Anthropology. Stories of Arctic colonization. *Science* 345(6200):1004–1005.
- 43 Raghavan M, et al. (2014) Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans. *Nature* 505(7481):87–91.
- 44 Rasmussen M, et al. (2014) The genome of a Late Pleistocene human from a Clovis burial site in western Montana. *Nature* 506(7487):225–229.
- 45 Rasmussen M, et al. (2015) The ancestry and affiliations of Kennewick Man. *Nature* 523(7561):455–458.
- 46 Raghavan M, et al. (2015) Population genetics. Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of Native Americans. *Science* 349(6250): aab3884.
- 47 Skoglund P, et al. (2015) Genetic evidence for two founding populations of the Americas. *Nature* 525(7567):104–108.
- 48 Keller A, et al. (2012) New insights into the Tyrolean Iceman’s origin and phenotype as inferred by whole-genome sequencing. *Nat Commun* 3:698.
- 49 Sikora M, et al. (2014) Population genomic analysis of ancient and modern genomes yields new insights into the genetic ancestry of the Tyrolean Iceman and the genetic structure of Europe. *PLoS Genet* 10(5):e1004353.
- 50 Skoglund P, et al. (2012) Origins and genetic legacy of Neolithic farmers and hunter-gatherers in Europe. *Science* 336(6080):466–469.
- 51 Lazaridis I, et al. (2014) Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. *Nature* 513(7518):409–413.
- 52 Mathieson I, et al. (2015) Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians. *Nature* 528(7583):499–503.

- 53 Jones ER, et al. (2015) Upper Palaeolithic genomes reveal deep roots of modern Eurasians. *Nat Commun* 6:8912.
- 54 Fu Q, et al. (2013) DNA analysis of an early modern human from Tianyuan Cave, China. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(6):2223–2227.
- 55 Hammer MF, Woerner AE, Mendez FL, Watkins JC, Wall JD (2011) Genetic evidence for archaic admixture in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(37): 15123–15128.
- 56 Lachance J, et al. (2012) Evolutionary history and adaptation from high-coverage whole-genome sequences of diverse African hunter-gatherers. *Cell* 150(3): 457–469.
- 57 Gallego Llorente M, et al. (2015) Ancient Ethiopian genome reveals extensive Eurasian admixture throughout the African continent. *Science* 350(6262):820–822.
- 58 Pickrell JK, et al. (2014) Ancient west Eurasian ancestry in southern and eastern Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(7):2632–2637.
- 59 Gallego Llorente, et al. (2016) Erratum to Gallego Llorente et al. (2015). Available at [https://dl.dropboxusercontent.com/u/26978112/Erratum%20with% 20figures.pdf](https://dl.dropboxusercontent.com/u/26978112/Erratum%20with%20figures.pdf). Accessed February 8, 2016.
- 60 Racimo F (2015) Testing for ancient selection using cross-population allele frequency differentiation. *Genetics* 202(1):733–750.
- 61 Abi-Rached L, et al. (2011) The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans. *Science* 334(6052):89–94.
- 62 Mendez FL, Watkins JC, Hammer MF (2012) Global genetic variation at OAS1 provides evidence of archaic admixture in Melanesian populations. *Mol Biol Evol* 29(6):1513–1520.
- 63 Huerta-Sánchez E, et al. (2014) Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature* 512(7513):194–197.
- 64 Racimo F, Sankararaman S, Nielsen R, Huerta-Sánchez E (2015) Evidence for archaic adaptive introgression in humans. *Nat Rev Genet* 16(6):359–371.
- 65 Dannemann M, Andrés AM, Kelso J (2016) Introgression of Neandertal- and Denisovan-like haplotypes contributes to adaptive variation in human Toll-like receptors. *Am J Hum Genet* 98(1):22–33.
- 66 Berg JJ, Coop G (2014) A population genetic signal of polygenic adaptation. *PLoS Genet* 10(8):e1004412.
- 67 Pickrell JK, Reich D (2014) Toward a new history and geography of human genes informed by ancient DNA. *Trends Genet* 30(9):377–389.
- 68 Pääbo S (2015) The diverse origins of the human gene pool. *Nat Rev Genet* 16(6):313–314.
- 69 Malaspina A-S, et al. (2014) Two ancient human genomes reveal Polynesian ancestry among the indigenous Botocudos of Brazil. *Current Biology* 24(21): R1035–R1037.
- 70 Olalde I, et al. (2014) Derived immune and ancestral pigmentation alleles in a 7,000-year-old Mesolithic European. *Nature* 507(7491):225–228.
- 71 Gamba C, et al. (2014) Genome flux and stasis in a five millennium transect of European prehistory. *Nature Communications* 5:5257.
- 72 Günther T, et al. (2015) Ancient genomes link early farmers from Atapuerca in Spain to modern-day Basques. *Proc Natl Acad Sci USA* 112(38):11917–11922.
- 73 Schiffels S, et al. (2016) Iron Age and Anglo-Saxon genomes from East England reveal British migration history. *Nature Communications* 7:10408.
- 74 Hofmanová Z, et al. (2015) Early farmers from across Europe directly descended from Neolithic Aegeans. *bioRxiv*, [dx.doi.org/10.1101/032763](https://doi.org/10.1101/032763).
- 75 Olalde I, et al. (2015) A common genetic origin for early farmers from Mediterranean Cardial and Central European LBK cultures. *Molecular Biology and Evolution*, 10.1093/molbev/msv181.
- 76 Martiniano R, et al. (2016) Genomic signals of migration and continuity in Britain before the Anglo-Saxons. *Nature communications* 7:10326.
- 77 Cassidy L, et al. (2016) Neolithic and Bronze Age migration to Ireland and establishment of the insular Atlantic genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(2):368–373.