



КОМІСАРЕНКО
Сергій Васильович —
академік НАН України,
директор Інституту біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України



РОМАНЮК
Світлана Іванівна —
кандидат біологічних наук,
старший науковий співробітник
Інституту біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України

ТАЄМНИЦІ ГЕНОМІВ ВИМЕРЛИХ ГОМІНІДІВ, АБО ЧИ МОЖЕ ПАЛЕОГЕНОМІКА ДАТИ ВІДПОВІДЬ НА ПИТАННЯ: ХТО МИ, ЛЮДИ, Є ТАКІ?

**Нобелівська премія
з фізіології або медицини 2022 року**

Нобелівську премію з фізіології або медицини у 2022 р. присуджено шведському досліднику-палеогенетику, фахівцю в галузі еволюційної генетики, директору відділу генетики Інституту еволюційної антропології імені Макса Планка в Лейпцигу (Німеччина) професору Сванте Пеебо (Svante Pääbo) за «відкриття, що стосуються геномів вимерлих гомінідів і еволюції людини». Пояснюючи значення робіт С. Пеебо, Нобелівський комітет зазначив, що «він розробив методи аналізу та відновлення прадавньої ДНК. У давніх кістках ДНК розкладається, зазнає хімічного пошкодження, а також сильно забруднюється від контакту з бактеріями та людьми, які працюють зі зразками. Використовуючи наявні технології в міру їх розвитку, С. Пеебо створив власні методи для уточнення аналізу прадавньої ДНК».

Ключові слова: Нобелівська премія з фізіології або медицини 2022 року, Сванте Пеебо, еволюція людини, геном, гомініди.

3 жовтня 2022 р. у Стокгольмі розпочався 121-й нобелівський тиждень. Нобелівський комітет при Каролінському медичному інституті традиційно першими оголосив імена лауреатів Нобелівської премії з фізіології або медицини. Напередодні компанія Clarivate Analytics — «спадкоємиця» заснованого в 1956 р. Інституту наукової інформації (Institute for Scientific Information), за аналізом кількості цитувань визначила імена вчених, які можуть бути найбільш імовірними претендентами на Нобелівську премію з фізіології або медицини 2022 р. [1].

Насамперед це Масато Хасегава (Masato Hasegawa) — керівник відділу мозку та нейронаук Токійського столичного інституту медичних наук (Японія) та Вірджинія Ман-Йї Лі (Virginia Man-Yee Lee) — директор Центру дослідження нейродегенеративних захворювань відділу патології та лабораторної медицини Університету Пенсильванії (США), які зробили зна-



Фото © Essica Sample for the Wall Street Journal

чний внесок у вивчення нейродегенеративних захворювань, зокрема ідентифікували протейн TDP-43, неправильно згорнутий варіант якого утворює агрегати в нейронах у процесі розвитку таких тяжких захворювань мозку, як боковий аміотрофічний склероз, лобно-скронева деменція і хвороба Альцгеймера.

По-друге, ймовірним кандидатом на премію назвали американську дослідницю Мері-Клер Кінг (Mary-Claire King) — професора медицини та геномних наук Медичної школи Університету Вашингтона (США) за виявлення ролі мутацій гену BRCA1, який відповідає за репарацію ДНК у розвитку раку молочної залози і раку яєчників, та демонстрацію спадкової схильності до цих захворювань.

По-третє, Нобелівську премію міг би отримати Стюарт Оркін (Stuart H. Orkin) — почесний професор педіатрії Гарвардської медичної школи і дослідник Медичного інституту Говарда Х'юза (США) за дослідження генетичної основи захворювань крові з метою вдосконалення генної терапії серпоподібно-клітинної анемії та бета-таласемії.

Як відомо, прогнози Clarivate Analytics звичай справджуються в майбутньому, і тому у згаданих вище вчених є великі шанси отримати Нобелівську премію в наступні роки.

А у 2022 р. лауреатом 113-ї Нобелівської премії з фізіології або медицини став шведський дослідник Сванте Пеебо (Svante Pääbo). Секретар Нобелівського комітету з фізіології

або медицини Томас Перлманн оголосив мотивування рішення про нагородження: вченого було удостоєно цієї престижної нагороди за «його відкриття, що стосуються геномів вимерлих гомінідів і еволюції людини». Згідно з офіційним пресрелізом, фундаментальні дослідження лауреата «дали початок абсолютно новій науковій дисципліні — палеогеноміці, а також, виявляючи генетичні відмінності між живими людьми і вимерлими гомінідами, заклали основу для дослідження того, що робить нас як людей унікальними» [2].

Через пандемію коронавірусу традиційні церемонії вручення Нобелівських премій у Стокгольмі у 2020–2021 рр. було скасовано. Проводили лише невеликі церемонії для місцевої публіки з онлайн-включеннями лауреатів, які одержували дипломи та медалі у своїх рідних країнах. Цього року в день смерті Альфреда Нобеля (10 грудня) нарешті відбудеться традиційна офіційна церемонія у концертному залі Стокгольмської філармонії та банкет у міській ратуші. Нобелівський фонд прийняв рішення запросити до участі в цих заходах нобелівських лауреатів 2020–2022 рр., але не запрошувати послів РФ та Білорусі у Швеції у зв'язку з війною, яку Росія розв'язала проти України. Розмір Нобелівської премії у 2022 р. становитиме 10 млн шведських крон, або \$910 тис.

Отже, що відомо про життєвий шлях і наукові здобутки нобелівського лауреата з фізіології або медицини 2022 р.?

67-річний професор Сванте Пеебо (Svante Pääbo) працює директором відділу генетики Інституту еволюційної антропології імені Макса Планка в Лейпцигу (Німеччина). Він народився 20 квітня 1955 р. у Стокгольмі (Швеція). Його мати Карін Пеебо переїхала до Швеції з Естонії після її захоплення СРСР у 1940 р., працювала хіміком. Вона мала роман з керівником своєї лабораторії і батьком Сванте — Суне Бергстромом, членом Ради директорів Нобелівського фонду та всесвітньо відомим біохіміком, який у 1982 р. разом зі шведом Бенгтом Самуельсоном і американцем Джоном Вейном отримав Нобелівську премію

з фізіології або медицини за відкриття простагландинів і близьких до них біологічно активних речовин. Суне Бергстрем був одружений і мав сина, однолітка Сванте, який дізнався про існування зведеного брата лише незадовго до смерті батька у 2004 р.

У ранньому дитинстві Сванте Пеебо цікавився археологією, якою захопився ще сильніше у 14 років після поїздки з матір'ю до Єгипту. Він хотів бути схожим на Індіану Джонса, відкриваючи мумії та інші стародавні приховані скарби. Після повернення до Швеції Сванте обходив місця, де впали дерева після сильних штормів, і відшукував черепки горщиків кам'яної доби. З 1975 р. Сванте вивчав російську мову в школі для перекладачів шведських збройних сил, а також єгиптологію, коптську мову та історію науки – на гуманітарному факультеті Упсальського університету (Швеція). Через два роки навчання в університеті він дійшов висновку, що археологія не настільки романтична наука, як йому здавалося, і відтоді переключився на вивчення біохімії та медицини. Певну роль у виборі майбутньої спеціальності відіграв батько, хоча Сванте бачився з ним лише по суботах і не був у близьких стосунках.

Після закінчення Медичної школи Упсальського університету в 1980 р. С. Пеебо деякий час працював лікарем, а в 1981 р. повернувся до університету, де вступив до аспірантури при відділі клітинних досліджень. У 1986 р. Сванте Пеебо захистив дисертацію з молекулярної імунології, в якій дослідив вплив аденовірусного протеїну E19 на імунну систему. Після цього він недовго працював у Центрі молекулярної біології Цюріхського університету в Швейцарії та в Інституті вивчення раку в Лондоні. У 1987 р. С. Пеебо перейшов до Каліфорнійського університету в Берклі (США), де зайнявся виділенням генетичного матеріалу скам'янілостей і вимерлих у новітній час тварин. У 1990 р. Сванте Пеебо переїхав до Німеччини, де до 1997 р. працював професором загальної біології в Мюнхенському університеті, а потім став одним із п'яти директорів-засновників Інституту еволюційної антрополо-



гії імені Макса Планка в Лейпцигу, де очолив відділ генетики. Крім того, С. Пеебо викладає в Окінавському інституті науки і технологій (Японія). У 2015 р. йому було присвоєно ступінь доктора наук.

Сванте Пеебо є членом багатьох наукових організацій: Королівської шведської академії наук (з 2000), Європейської академії (з 1998), Берлінсько-Бранденбурзької академії природничих і гуманітарних наук (з 1999), Німецької національної академії наук «Леопольдіна» (з 2001), Саксонської академії наук, Національної академії наук США (з 2004), Американської академії мистецтв і наук (з 2011), Французької академії наук і Лондонського королівського товариства (з 2016).

Сванте Пеебо отримав величезну кількість наукових відзнак, зокрема премію Лейбніца (1992); медаль Макса Дельбрюка (1998); премію Каруса академії наук «Леопольдіна» (1999); премію Рудбека (2000); Лейпцизьку наукову премію Саксонської академії наук, премію Ернста Шерінга (2003); медаль Вірхова, премію Луї Жанте в галузі медицини (2005); премію «Золота тарілка» Американської академії досягнень (2008); премію «Darwin-Plakette» («Пам'ятна дошка Дарвіна») академії наук «Леопольдіна», премію Кістлера «Фонду в ім'я майбутнього» (2009); медаль Теодора Бюхера за видатні досягнення в біохімії та молекулярній біології (2010); премію Ньюкомба Клівленда, премію Німецького товариства клінічної хімії та лабораторної медицини з біохімічного аналізу (2011); премію Грубера з генетики (2013); премію «Прорив»

у галузі наук про життя (2015); премію Кейо з медичних наук (2016); премію Дена Давіда (2017); премію Накасоне, премію принцеси Астурійської, премію Кьорбера, премію Ніренберга (2018); премію Вайлі з біомедичних наук, медаль Дарвіна—Воллеса (2019); премію Японії (2020); міжнародну премію Фонду Фіссена, премію Мессрі Університету Південної Каліфорнії (2021) та багато інших. У 2007 р. С. Пеебо увійшов до переліку 100 найвпливовіших людей світу за версією журналу Time.

Тривалий час Сванте Пеебо не одружувався і у своїй книзі «Неандерталець. У пошуках зниклих геномів» (2014) визнав себе бісексуалом, проте з 2008 р. він перебуває у шлюбі зі своєю колегою, американкою Ліндою Віджилант (Linda Vigilant), з якою вони мають спільних сина й доньку і виховують ще двох дітей від першого шлюбу Лінди [3].

Один з авторів цієї статті познайомився зі Сванте Пеебо на одному з конгресів Федерації європейських біохімічних товариств і, щиро захоплюючись його «генетичною археологією» та дослідженнями з еволюції людини, запросив його виступити як почесний лектор у Києві на Парнасівській конференції з біохімії і молекулярної біології 2018 р. та на Українському біохімічному конгресі 2019 р. у Тернополі, але тоді Сванте ввічливо відмовився, пославшись на велику зайнятість, про яку йтиметься нижче.

Сванте Пеебо було удостоєно Нобелівської премії з фізіології або медицини за відкриття, що стосуються геномів вимерлих гомінідів і еволюції людини. Хто ж такі гомініди? І що саме зробив учений для більш глибокого розуміння еволюції людини?

Гомініди (*Hominidae*) — це родина людиноподібних приматів, до якої відносять передусім людину та її вимерлих предків (а за сучасною класифікацією ще й великих людиноподібних мавп: орангутана, горилу та шимпанзе). Вчених завжди цікавило питання, як у результаті еволюції виникла сучасна людина з її високим інтелектом, складними емоціями, розгалуженими соціальними відносинами, здатністю до мовлення та пізнання навколишнього середовища, що зрештою дозволило їй заселити нашу

планету, змінити її відповідно до своїх потреб та знайти шлях у космос? Єдиним джерелом інформації про еволюцію людини є палеонтологічні знахідки решток вимерлих предків людини. Однак порівняльні дослідження їх ще донедавна дозволяли лише робити припущення про зовнішній вигляд і спосіб життя древніх гомінідів. Сванте Пеебо зробив прорив у цій галузі, заклавши основи нової науки — палеогенетики, яка використовує генетичні методи у палеонтологічних дослідженнях [4]. І хоча термін «палеогенетика» запропонували в 1965 р. Еміль Цукеркандль і хімік Лайнус Полінг [5], Сванте Пеебо став «хрещеним батьком» нової дисципліни.

Чи можливо вивчати геноми вимерлих біологічних видів? Невже гени, що являють собою органічні полімери дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), які легко руйнуються під дією факторів зовнішнього середовища, можуть зберегтися через тисячі або мільйони років? Звичайно, ні, не можуть. Однак Сванте Пеебо дійсно зробив неможливе — винайшов спосіб дослідження геномів прадавніх істот. Як саме це сталося?

Велику роль в історії цього відкриття відіграло захоплення С. Пеебо єгиптологією. Незважаючи на те, що він залишив намір стати археологом через надмірний філологічний ухил курсу навчання за цією спеціальністю і працював в Упсальському університеті під керівництвом Пера Петерсона (Per A. Peterson) над дисертаційною роботою з молекулярної імунології, ідея дослідити єгипетську мумію за допомогою сучасних методів генетики і молекулярної біології, які почали бурхливо розвиватися у 1980-х роках, не полишала його. Спочатку він переконався, що можна виділити ДНК зі шматочка телячої печінки, висушеної в духовці. Потім за сприяння свого професора єгиптології молодий вчений отримав із шведського музею в Упсалі зразок тканин єгипетської мумії, але її ДНК виявити не вдалося. Однак експеримент зі зразками мумій з німецького музею Бодє у Східному Берліні виявився успішним. Сванте Пеебо працював у лабораторії вечорами і у вихідні потай від свого

наукового керівника, оскільки небезпідставно вважав, що ця ініціатива йому не сподобається. С. Пеебо розповів усе лише після того, як виділив ДНК мумії. Керівник був щасливий, результати опублікували в 1984 р. у невеликому німецькому журналі, а вже через рік у журналі *Nature* вийшла стаття, присвячена розширеному дослідженню 23 єгипетських мумій [6].

Статтю в *Nature* прочитав (і був нею вражений) еволюційний молекулярний біолог з Каліфорнійського університету в Берклі Алан Вільсон (Allan C. Wilson), який досліджував ДНК вимерлих тварин і щойно виділив ДНК квагги — вимерлої в ХІХ ст. зебноподібної тварини. Вільсон попросив Пеебо залишити своїх підлеглих на час відпустки для проведення спільних досліджень і дуже здивувався, коли з'ясувалося, що Сванте Пеебо є лише аспірантом і не має власної лабораторії. У 1987 р. Пеебо все ж переїхав до США і почав працювати в лабораторії Вільсона, який тоді за допомогою рестриктаз проводив дослідження ДНК мітохондрій 147 людей з п'яти різних географічних локацій і показав, що всі вони походять від однієї жінки, яка жила, ймовірно, 200 тис. років тому в Африці [7]. Вчені зосередилися на вивченні ДНК мітохондрій, оскільки вона мала невеликий розмір (16,5 тис. пар нуклеотидів) і значну кількість копій, хоча й успадковувалася лише по материнській лінії. Лабораторія Вільсона була першою академічною лабораторією, яка мала термоциклер, необхідний для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) — новітньої на той час технології, за відкриття якої згодом, у 1993 р. американець Кері Малліс (Kary B. Mullis) отримав Нобелівську премію з хімії. Разом з Вільсоном Пеебо дослідив мітохондріальну ДНК, виділену з мозку людини віком 7 тис. років, уперше застосувавши для цього ПЛР [8].

Аналіз результатів цієї роботи показав, що при дослідженні ДНК давніх людей велику проблему становить забруднення зразків генетичним матеріалом сучасної людини. Адже навіть маленька пилінка зі шкіри людини (наприклад, давно померлого директора музею) може спотворити результати досліджень. Це

спонукало С. Пеебо зосередитися на вдосконаленні технології виділення і дослідження древньої ДНК. Для цього він перейшов до вивчення ДНК стародавніх тварин, таких як гігантські лінивці, мамонти та сумчастий вовк, і зробив низку цікавих відкриттів. Так, було доведено, що гігантські нелітаючі птахи моа, яких було винищено в Новій Зеландії 500 років тому, генетично є ближчими до австралійських страусів ему, ніж до нелітаючого птаха ківі, що живе сьогодні у Новій Зеландії. С. Пеебо запропонував також метод використання консервативних праймерів для дослідження мітохондріальної ДНК, виділеної із засушених або заспиртованих зразків тканин ссавців, птахів і риб. Цей метод відкрив нові перспективи для досліджень з еволюційної генетики, його також можна було застосувати для систематизації знань про генетичне різноманіття природних популяцій. Публікація з описом цього методу в журналі *PNAS* [9] має близько 6000 цитувань і на сьогодні є другою за популярністю роботою Сванте Пеебо.

Протягом кількох наступних десятиліть С. Пеебо вивчав зміни, які відбуваються в ДНК з плином часу (фрагментація, забруднення генетичним матеріалом мікроорганізмів, хімічні модифікації нуклеотидів, наприклад дезамінування цитозину до урацилу) і перешкоджають отриманню коректних результатів. Зрештою він зі співробітниками лабораторії розробив більш досконалі методики виділення та аналізу древньої ДНК. Для виділення ДНК С. Пеебо використовував спеціалізовані чисті приміщення, розробив методи очищення ДНК на основі кремнезему, відкрив зв'язок між наявністю ендогенної ДНК і ступенем рацемізації амінокислот [10], визначив швидкість розпаду ДНК за різних умов і встановив оптимальні умови для її зберігання (наприклад, за вічної мерзлоти), запропонував використовувати систему обов'язкового відтворення результатів дослідження іншими лабораторіями.

Ці дослідження тривали і після переїзду С. Пеебо до Європи у 1990 р. для роботи на посаді професора Мюнхенського університету (Німеччина), яку він отримав завдяки випад-

ковому збігу обставин. За рік до цього Пеебо приїхав до своєї дівчини в Мюнхен і провів семінар в університеті, після якого йому запропонували залишити заявку на вакансію професора. Через рік, коли заявку розглянули, з дівчиною він уже розірвав стосунки, однак на пропозицію університету все ж погодився. Так доля привела Сванте Пеебо в Мюнхенський університет, де йому судилося розпочати реалізацію одного з найбільш амбітних своїх проєктів — дослідження геному неандертальця — найближчого родича людини, який вимер 30—40 тис. років тому.

Останки неандертальця вперше знайшли в 1856 р. у печері Фельдхофер поблизу долини Неандерталь у Північній Вестфалії (Німеччина), що й зумовило назву цього гомініда. Саму ж долину було названо на честь теолога-кальвініста XVII ст. Йоахіма Неандера (Joachim Neander), який часто мандрував нею поблизу Дюссельдорфа, складаючи хвалебні гімни на честь божественної краси природи, і помер у віці 30 років від туберкульозу. На час виявлення дивних кісток люди були впевнені, що наші предки завжди були схожі на нас, аж до Адама. Видатна праця Чарльза Дарвіна «Походження видів», у якій уперше було викладено теорію еволюції людини від мавпи, вийшла тільки через 3 роки. Тому вчені вирішили, що знайдений аномальний скелет належить заблуканому кривоногому козаку, хворому на рахіт, а збільшені надбрівні дуги свідчать про те, що бідолашний козак постійно морщив лоба від болю через рахіт. Лише у 1864 р. британський геолог Вільям Кінг (William King) визнав, що знайдений скелет належить вимерлому виду людини, і дав йому назву «неандерталець» — *Homo neanderthalensis*. Однак Кінг описував цю людину як морально «темного» і нерозумного звіра, схожого на представників «диких рас» Африки чи Океанії. В подальшому образ неандертальців часто заломлювався крізь призму інших ідеологій, іноді расистських [11]. Сванте Пеебо багато зробив для того, щоб змінити ці уявлення, але про це пізніше.

Отримавши зразок кістки плеча неандертальця з Рейнського музею у Бонні, С. Пеебо

виділив і успішно секвенував його мітохондріальну ДНК. Публікацію результатів цієї роботи в журналі *Cell* у 1997 р. [12] вважають переломним моментом у розвитку еволюційної генетики. Порівняння послідовностей мітохондріальних ДНК неандертальця, людей з різних географічних регіонів і шимпанзе показало, що сучасна людина походить з Африки (як і стверджував Вільсон), де 120—150 тис. років тому жив спільний предок усіх людей. Крім того, завдяки цій роботі було показано не лише те, що ДНК можна успішно виділити з останків неандертальців і секвенувати, а й те, що неандертальці і сучасні люди є абсолютно різними групами, які не мають спільних мітохондріальних генів і відокремилися одна від одної приблизно 550—690 тис. років тому.

Після цього успіху в 1997 р. Сванте Пеебо запросили на посаду директора відділу генетики в новому Інституті еволюційної антропології імені Макса Планка в Лейпцигу. У проєкті надсучасної будівлі Інституту зі скла і бетону у формі півмісяця і з плазмовими екранами в холі, що демонструють приматів, було враховано й особисті побажання та шведську ментальність С. Пеебо: всередині будівлі від першого до останнього поверху облаштували скеледром, а на даху — сауну. Цю фантастичну пропозицію Пеебо отримав не лише завдяки своїм науковим досягненням, а ще й тому, що після об'єднання Німеччини влада виділяла величезні кошти на створення наукових установ у Східній Німеччині, де їх було набагато менше, ніж у Західній. Особливу увагу приділяли мало розвиненим у Східній Німеччині наукам, зокрема й антропології, занепад якої пов'язували з важким спадком часів нацизму. Так, в Інституті антропології, генетики людини і евгеніки імені кайзера Вільгельма у Берліні, заснованому в 1927 р. з метою пошуку наукових обґрунтувань ідеї «расової гігієни» німецького народу, працював асистентом і захистив дисертацію Йозеф Менгеле — сумнівний лікар, який проводив жахливі медичні дослідження над в'язнями концтабору Освенцим, що призвели до смерті десятків тисяч людей, за що його називали «ангелом смерті». Саме

тому німецькі вчені впродовж багатьох років не бажали мати хоч якийсь стосунок до антропології.

Вражаючий науково-дослідний потенціал нового Інституту уможливив реалізацію ще більш амбітного проєкту Пеебо — секвенування повного ядерного геному неандертальців, який успадковувався по обох батьківських лініях і мав розмір близько 3 млрд пар нуклеотидів, тобто перевищував мітохондріальний геном майже у 200 000 разів.

Слід зазначити, що тоді ще не було секвеновано ядерний геном навіть сучасної людини. У 1990 р. було започатковано найбільш масштабний (з фінансуванням у \$3 млрд) міжнародний біологічний науково-дослідний проєкт «Геном людини», який очолив Джеймс Ватсон, той, що у 1962 р. разом із Френсісом Кріком і Морісом Вілкінсом отримав Нобелівську премію за відкриття структури молекули ДНК. Перший робочий варіант геному опубліковано у 2001 р. [13], до 2003 р. було секвеновано 85 % геному людини і лише у квітні 2022 р. проєкт було завершено (секвеновано 99,99% геному) [14]. Слід зазначити, що у 1998 р. аналогічний комерційний проєкт з фінансуванням лише у \$300 млн розпочала приватна компанія Celera Corporation (США) на чолі з відомим генетиком і біотехнологом Крейгом Вентером, який планував запатентувати частину послідовностей ДНК (тим більше, що одним із п'яти донорів став сам Вентер, геном якого було опубліковано у 2001 р. [15]). Зрештою, під тиском президента США Білла Клінтона результати роботи Celera було передано до державного проєкту «Геном людини». Величезні фінансові вливання, розвиток електронного устаткування та комп'ютеризація досліджень, а також конкуренція стимулювали розвиток методів секвенування нового покоління, які ставали все більш продуктивними і дешевими.

Складність завдання з секвенування ядерного геному неандертальця полягала не лише в його великому розмірі, а й у тому, що за тисячі років кістки неандертальців були настільки сильно колонізовані бактеріями та грибами, що майже вся ДНК, яка містилася в них, мала

екзогенне походження. Крім того, залишки ДНК неандертальця являли собою короткі фрагменти, які потрібно було зібрати, як гігантський пазл. Багато вчених вважали, що цю проблему неможливо вирішити.

Однак завдяки наполегливій праці, великому досвіду і вдосконаленим методам роботи з древньою ДНК команді С. Пеебо вдалося подолати всі перешкоди. Для реконструкції геному неандертальця було використано складні комп'ютерні програми, які порівнювали фрагменти ДНК зі стародавніх кісток з уже відомими геномами шимпанзе та людини. Виконанню цієї роботи сприяло також розроблення компанією 454 Life Sciences Corp. у Бренфорді (штат Коннектикут, США) нової технології секвенування геному з високою пропускну здатністю, яка дозволяла секвенувати 25 млн нуклеотидів з точністю 99% або вище за один чотиригодинний цикл [16]. Врешті-решт, результатом усіх зусиль стала опублікована у 2010 р. чернетка геному неандертальця, який жив десятки тисяч років тому, і для порівняння — п'ять геномів сучасних людей з різних регіонів планети, а також приголомшливі висновки дослідження: неандертальці та сучасні люди, незважаючи на значні відмінності, мають 1–4 % спільного генетичного матеріалу завдяки схрещуванню невеликої кількості неандертальців і ранніх людей, яке, ймовірно, відбулося приблизно 60–70 тис. років тому, коли предки сучасних людей покинули Африку і поселилися у Євразії [17].

Того самого року С. Пеебо та його колеги повідомили про інше фундаментальне відкриття, зроблене завдяки аналізу мітохондріальної ДНК, виділеної з кістки пальця, яку знайшли в 2008 р. у Денисовій печері в горах Алтаю на півдні Сибіру. Кістка належала дівчинці з невідомої групи гомінідів, яку дослідники назвали за місцем знахідки — денисовцями [18]. Уперше в історії науки нового гомініда було ідентифіковано лише за допомогою генетичного аналізу. У 2012 р. було секвеновано ядерний геном денисовців [19]. Виявилось, що вони сильно відрізнялися і від неандертальців, і від сучасних людей, при цьому денисовці переда-

ли до 4–6 % свого геному людям, які сьогодні живуть в окремих частинах Південно-Східної Азії та у Меланезії — на острівних групах у Тихому океані на північний схід від Австралії.

Отже, завдяки відкриттям Сванте Пеебо значно змінилося розуміння нашої еволюційної історії. Виявилось, що предки сучасної людини (*Homo sapiens*), які виникли в Африці 150–200 тис. років тому та мігрували у Євразію 60–70 тис. років тому, протягом 20–30 тис. років співіснували і схрещувалися з іншими, нині вимерлими, видами предків людей: неандертальцями — переважно в Європі і денісовцями — в Азії, які генетично значно відрізнялися один від одного та передали невелику частку своїх генів сучасним людям. Провівши секвенування геномів предків сучасних людей з Румунії [20] і Західного Сибіру [21], які жили близько 40 тис. років тому, С. Пеебо виявив ознаки схрещень з неандертальцями і запозичення частини їхніх генів. Схрещування могло дати сучасній людині гени, корисні для пристосування до клімату, який був холоднішим за африканський. Однак вчені дійшли висновку, що предки сучасних людей та інші види гомінідів перебували на межі біологічної сумісності, а їхнє гібридне потомство чоловічої статі, ймовірно, страждало від високого рівня безпліддя [22]. У геномі неандертальця було ідентифіковано мутації в трьох генах, які у вагітних жінок *Homo sapiens* викликали імунне відторгнення плоду чоловічої статі, що успадкував ці мутації від батька-неандертальця [23].

Цікаво, що в Україні також було знайдено рештки неандертальців: у Львівській, Чернівецькій областях і в Криму. За оцінкою відомого археолога Торстена Утмаєра (Thorsten Uthmeier) з Інституту ранньої історії Університету Ерлангена—Нюрнберга (Німеччина), останки неандертальців, знайдені в Криму, мінімум на 10 тис. років молодші за будь-які інші відомі аналогічні знахідки. Причому археологічні розкопки на місці цієї стоянки неандертальців виявили докази їх співіснування з сучасними людьми [24].

Ще одна знахідка Сванте Пеебо в Денісовій печері на Алтаї — проксимальна фаланга

пальця стопи, як виявилось, належала неандертальцю. Завдяки її вивченню у 2014 р. вдалося майже повністю розшифрувати геном неандертальця та порівняти його з геномами інших людей [25]. Результати цього дослідження дозволили уточнити часові віхи відгалуження різних видів гомінідів у процесі еволюції, дізнатися про малу чисельність та ізолюваність неандертальців (за ознаками близькоспоріднених схрещень — інбридингу і низьким генетичним різноманіттям), а також про їх схрещування з денісовцями.

У подальшому Сванте Пеебо дослідив багато зразків решток неандертальців і денісовців з усього світу, отримавши ще більш повні дані про їхні геноми та популяційні геномні варіації. Значними успіхами були отримання другого (у 2017 р.) і третього (у 2020 р.) повних геномів неандертальців, що характеризувалися високим ступенем охоплення послідовності секвенованої ДНК, яку було виділено з останків, знайдених відповідно в печері Віндія в Хорватії та в Чагірській печері на Алтаї.

Численні знахідки останків неандертальців від Іспанії до Сибіру сприяли археологічним і генетичним дослідженням, результати яких змінили уявлення про неандертальців як про сильних, страшних і тупих «людей-мавп», які не мають моралі і не здатні посміхатися. Виявилось, що здібності й поведінка неандертальців багато в чому були подібні до людських. Вони виготовляли спеціалізовані знаряддя праці, прикраси з мушель, темного пір'я та кігтів птахів, доглядали за пораненими, ховали мертвих, робили вохру та інші пігменти для фарбування своїх облич і тіл, готували клей з березової кори нагріванням її до високих температур, використовували зубочистки та залишили нам абстрактні печерні малюнки з ліній і точок [11]. У 2007 р. Сванте Пеебо показав, що неандертальці мають спільні з сучасними людьми дві еволюційні зміни в гені FOXP2, який залучений до розвитку мовлення і здатності говорити, що дозволило припустити існування у неандертальців мови [26].

Крім того, стало можливим з'ясувати фізіологічні особливості сучасних людей, які отри-

мали від вимерлих гомінідів певні алелі генів чи гаплотипи (групи генів, які успадковуються разом від одного з батьків). Наприклад, виявилося, що серед тибетців поширена денісовська версія гену, що кодує субодиницю транскрипційного фактора — EPAS1 (цей протеїн також відомий як HIF-2 α — індукований гіпоксією фактор 2 α). HIF-2 α індукується при зниженні концентрації кисню в разі підйому на велику висоту і дозволяє адаптуватися до гіпоксичного високогірного середовища, зокрема до повітря Гімалаїв на висоті 4000 м, яке містить лише 40 % нормальної кількості кисню [27]. До речі, цей архаїчний алель гену HIF-2 α ще називають «геном суперспортсмена», оскільки він дає можливість досягти більш високих спортивних результатів.

Неандертальці також зробили генетичний внесок у фенотипи сучасних європейців. Це стосується, наприклад, таких ознак, як колір шкіри та волосся, зріст, режим сну, настрої і статус щодо куріння. Цікаво, що неандертальські гаплотипи сприяють як світлішому, так і темнішому кольору шкіри та волосся. Це свідчить про те, що самі неандертальці, ймовірно, відрізнялися один від одного за цими рисами [28]. Крім того, серед сучасних людей (переважно у Східній Азії) поширений архаїчний гаплотип, що кодує протеїни HVAL, які беруть участь у метаболізмі гіалуронану та відповідають за реагування клітин на ультрафіолет. Цікаво, що *Homo sapiens* втратили цей гаплотип, коли мігрували з Африки у Євразію, а потім знову отримали його від неандертальців [29].

Іншими прикладами є гени вимерлих гомінідів, які впливають на нашу імунну відповідь на різні типи інфекцій. Предки сучасних людей у результаті міграції потрапили в Європу та Західну Азію, де змішалися з архаїчними людьми, що жили там понад 200 тис. років і були добре пристосовані до місцевих патогенів, та отримали значну імунну перевагу завдяки одержаним архаїчним алелям.

Так, у сучасних людей часто трапляються стародавні гаплотипи, що кодують три Toll-подібні рецептори TLR6, TLR1 і TLR10, два з яких походять від неандертальців, а третій —

від денісовців. Ці рецептори є ключовими компонентами системи вродженого імунітету, що забезпечує важливу першу лінію імунного захисту від бактерій, грибків і паразитів. Архаїчні алелі генів TLR індукують підвищену резистентність до збудників інфекційних хвороб, проте сприяють виникненню алергічних захворювань [30].

Люди, що успадкували древні варіанти певних генів від вимерлих гомінідів, можуть відрізнятися від решти людей за особливостями реагування організму на віруси завдяки архаїчному алелю гену Stat2, який кодує транскрипційний фактор, важливий для передачі сигналу від інтерферону — головного цитокіну противірусного захисту клітин [31], а також за рахунок архаїчних гаплотипів, що кодують 2'-5'-олігоаденілатсинтетази (OAS) — ферменти, які у відповідь на сигнал від інтерферону синтезують 2'-5'-олігоаденілати, що активують латентну рибонуклеазу, яка руйнує в клітині РНК (у тому числі й вірусну), перешкоджаючи тим самим розмноженню вірусу [32].

Архаїчні гаплотипи можуть мати як позитивний, так і негативний вплив на перебіг захворювання при COVID-19. Так, гаплотип неандертальців, розташований у хромосомі 12, який кодує протеїни — активатори ферментів, важливі для процесу інфікування РНК-вірусами, захищає від важкого перебігу COVID-19 [33]. Водночас приблизно 50 % людей у Південній Азії та 16 % людей у Європі є носіями геномного сегменту розміром близько 50 тис. пар нуклеотидів у хромосомі 3, успадкованого від неандертальців, завдяки якому ці люди більш схильні до важкого перебігу COVID-19, частіше потребують штучної вентиляції легень і частіше помирають від цієї інфекції [34].

Крім неандертальців і денісовців Сванте Пеебо досліджував генетичний матеріал й інших гомінідів. Так, у 2012 р. він дослідив стегнову кістку, знайдену у 2008 р. на річці Іртиш біля селища Усть-Ішим у Сибіру колекціонером скам'янілостей Миколою Перистовим, який шукав бивні мамонта в мулистих берегах. За аналізом ДНК встановили, що кістка на-

лежала чоловіку (названому Усть-Ішимською людиною), який жив 45 тис. років тому і належав до групи, що дала початок усім неафриканським людям, але ще не розділилася на неандертальців і денісовців [35].

Сванте Пеебо визнає, що за весь час найбільш складним у технологічному плані завданням для його групи було встановлення ядерної послідовності ДНК невідомого виду людини, останки 28 особин якого віком приблизно 430 тис. років було знайдено в печерному комплексі Сіма-де-лос-Уесос (Яма кісток) у горах Сьєрра-де-Атапуерка на півночі Іспанії. Виявилося, що ці стародавні люди, названі гейдельберзькими людьми (*Homo heidelbergensis*), були більше споріднені з неандертальцями, ніж з денісовцями [36].

Створення високопродуктивних платформ для секвенування ДНК уможливило дослідження різноманіття людських геномів. У 2010 р. було опубліковано результати пілотної фази проекту Міжнародного дослідницького консорціуму «1000 геномів», метою якого є вивчення варіабельності людського геному серед найбільших популяцій та дослідження зв'язку між генотипом і фенотипом [37]. До речі, ця публікація в журналі *Nature* стала найбільш популярною науковою роботою за участі Сванте Пеебо (кількість цитувань близько 11 400). Крім того, у 2016 р. було завершено Проект різноманітності геномів, що виконувався під егідою фонду Джеймса Саймонса — відомого американського математика і мецената. В рамках цього проекту було досліджено геноми 300 осіб із 142 різних популяцій, що відображали якомога ширше антропологічне, мовне та культурне розмаїття людей [38]. Також було реалізовано проект з картування регуляторних елементів геному та інших послідовностей, у тому числі епігеномних, — ENCODE («Енциклопедія ДНК елементів»), започаткований у 2003 р. американським Національним інститутом дослідження геному людини. Цей проект показав, що геном людини всебічно транскрибується, тобто значна частина небілкових кодуєчих ділянок є функціональною, що сформувало більш складне уявлення про структуру

хроматину [39]. Результати проєктів з вивчення людських геномних варіацій стали важливими джерелами для розуміння популяційної генетики людини та досліджень нашого еволюційного минулого, зокрема походження і міграцій предків різних народів світу.

Наприклад, стало відомо, що предки корінних мешканців Америки прибули з північно-східного Сибіру до нині затопленої місцевості під назвою Берінгія, яка в ті часи була сухопутним мостом між Євразією і Америкою. Вони прожили там 6—8 тис. років, а з початком танення американських льодовиків почали рух вздовж узбережжя Тихого океану (приблизно 13—15 тис. років тому) та поступово заселили Північну і Південну Америку. На жаль, велике різноманіття популяцій, яке виникло за сприятливих умов нових земель, значною мірою було знищене після відкриття Америки європейцями. Завдяки геномним дослідженням вдалося з'ясувати, чому сучасні мешканці Сибіру і Америки не є генетично спорідненими. Виявилося, що предки американців походили від групи, пов'язаної зі стародавніми північносибіряками, генетично відмінними від європейців і азіатів, яка приблизно 20 тис. років тому змішалася з вихідцями зі Східної Азії, що рухалися на північ. Натомість предки жителів Сибіру з'явилися внаслідок двох більш пізніх хвиль схрещень зі східноазіатами та витіснення попередніх популяцій [40, 41]. Цікаво, що за результатами секвенування ДНК найстарішим відомим близьким родичем корінних американців за межами Америки є чоловік, уламок зуба якого віком 14 тис. років пролежав у шухляді радянських археологів кілька десятиліть після того, як його знайшли у 1976 р. поблизу селища Усть-Кяхта, розташованого між південним берегом озера Байкал і монгольським кордоном, на відстані 4,5 тис. км від Берінгії [42].

Більшість європейців, як виявилося, походять від степових племен скотарів ямної культури, які проживали 6 тис. років тому на північ від Чорного моря, зокрема на території сучасної України, і приблизно 4,5 тис. років тому мігрували у Центральну Європу, поширивши ранню форму індоєвропейської мови і давши

початок культурі шнурової кераміки [43]. Особливістю цих племен було те, що вони ховали мертвих членів одного роду в позі ембріона в ямах під курганными насипами, причому посипали їх перед цим червоною вохрою, яка символізувала життя, світло та очищення. Біля померлих клали посуд з їжею, кам'яне (рідше мідне) знаряддя і зброю. Предки українців також відомі тим, що вони були найвищими жителями Європи і винайшли одні з перших колісних транспортних засобів — вози, запряжені волами [44].

Дослідження геномів британців виявило, що протягом останніх 2 тис. років у їхній популяції поширювалися алелі генів, які забезпечують: 1) світле волосся та блакитні очі, що часто передаються разом зі світлою шкірою; 2) здатність дорослих засвоювати лактозу та перетравлювати молоко; 3) функціональні особливості деяких рецепторів імунної системи. До того ж крихітні зміни в сотнях генів стосуються таких ознак, як зріст, окружність голови у немовлят і розмір стегон у жінок, що є вирішальним для народження [45]. Світла шкіра і здатність перетравлювати молоко, ймовірно, дозволяють отримувати більше вітаміну D в умовах дефіциту сонячного світла під похмурим небом Британії. Подібні тенденції є характерними для всієї Європи: серед темношкірих європейців, предки яких мігрували з Африки, гени світлої шкіри почали поширюватися 5,8 тис. років тому, а ген толерантності до лактози — 4,3 тис. років тому. Крім того, племена ямної культури принесли в Європу гени високого зросту [46].

Час від часу трапляються унікальні знахідки останків гомінідів, які відрізняються від відомих видів прадавніх людей. Так, у 2003 р. у віддаленій печері на індонезійському острові Флорес було знайдено скелет дорослої жінки віком 66–87 тис. років, яка мала зріст лише близько метра, і тому її назвали «хоббітом» або *Homo floresiensis* [47]. У 2013 р. у печері Висхідної зірки в Південній Африці знайдено останки понад 15 прадавніх представників нового виду гомінідів, який назвали *Homo naledi* («наледі» означає «зірка» місцевою мо-

вою сото). Це були високі, худі гомініди з довгими ногами, які поєднували риси сучасних людей (округлий череп; ступня, пристосована до прямоходіння) і мавпячі риси (малий мозок; плечі і пальці, пристосовані до лазіння по деревах) [48].

Сванте Пеебо не виключає, що могли існувати й інші, поки що невідомі види вимерлих гомінідів. Великі сподівання він покладає на дослідження прадавніх людей Китаю та їхніх еволюційних зв'язків з неандертальцями і денісовцями. Крім того, потребують подальших досліджень шляхи міграції древніх людей, які, очевидно, були доволі складними. Так, є свідчення, що, ймовірно, відбувалася міграція не лише з Африки в Євразію, а й у зворотному напрямку. Дослідження першої виділеної ДНК стародавньої африканської людини, останки якої віком 4,5 тис. років було знайдено у високогірній печері Мота на південному заході Ефіопії, свідчить про міграцію в Африку фермерів з Близького Сходу та їх схрещування з африканцями [49]. Наслідком зворотної міграції євразійців в Африку є наявність у геномі північних африканців 0,3 % ДНК неандертальців [50].

Дослідження геномів древніх африканців є досить проблематичним через прискорену деградацію їхньої ДНК у тропічному кліматі. Винятком є муміфіковані останки людей, деякі з яких можуть містити збережені залишки ДНК. Дослідникам геномів єгипетських мумій вдалося виділити з них ДНК збудників малярії та токсоплазмозу, а також ДНК низки рослин: ялиці і сосни (які вважаються компонентами бальзамувальних смол), рицини, лляного насіння, оливков, мигдалю та лотоса [51].

Зараз Сванте Пеебо і його команда працюють над новими методами, які б дозволяли реконструювати ДНК з фрагментів, які ще більш пошкоджені та містяться в ще менших кількостях. Можливо, завдяки цим методам вдасться вивчити більш древню ДНК, а також дослідити геноми стародавніх людей, які жили в жаркому і вологому кліматі. А поки що інші дослідники пропонують виділяти ДНК з різних шарів печерного ґрунту, що містить кров і епітелій архаїчних людей, які жили на одному

місці протягом тисяч років [52], або ж виділяти з останків не ДНК, а протеїни, які є більш стійкими і краще зберігаються (наприклад, колаген) [53].

Здешевлення методів секвенування зробило реальним визначення послідовності геному кожної людини і тим самим відкрило епоху персоналізованої медицини, що ґрунтується на виборі діагностичних, лікувальних і профілактичних засобів, які є оптимальними для цієї людини з урахуванням її генетичних, фізіологічних, біохімічних та інших індивідуальних особливостей. Прогрес у галузі геноміки вражає: у 1980-х роках визначення послідовності геному людини вважали практично недосяжним завданням біології на наступні 100 років, у вирішенні якого вкладали мільярди доларів, а сьогодні серед американців популярними є тести вартістю до \$100, за допомогою яких за послідовністю геному задля розваги можна дізнатися расове походження людини [54]. До речі, у судовій криміналістиці нині використовують невеликий і доступний пристрій для секвенування ДНК — MinION™, розроблений компанією Oxford Nanopore Technologies (Велика Британія), який дозволяє швидко ідентифікувати біологічний вид за його геномом [55].

Незважаючи на швидкий прогрес у галузі палеогенетики, залишається остаточно не вирішеним питання, чому вимерли всі інші архаїчні види людей, які за сотні тисяч років добре пристосувалися до умов життя в Євразії? Чи сучасні люди, маючи вищий інтелект, випередили древніх людей інших видів у боротьбі за ресурси, чи, можливо, вони їх усіх винищили? Ймовірно, причина полягає в тому, що архаїчні люди жили невеликими ізольованими популяціями з високим рівнем інбридингу і не могли конкурувати з предками сучасних людей, які швидко розмножувалися і поширювалися. Тож, швидше за все, справжня конкуренція між древніми гомінідами та ранніми сучасними людьми проявлялася не в локальних суперечках за їжу чи територію, а мала вигляд тихого демографічного марафону, який тривав тисячоліттями, коли кожний вид намагався відтворити себе, поки деякі не відстали на-

стільки, що зникли. Яким би не був механізм цього витіснення, воно ніби свідчить про те, що наш рід у чомусь кращий за ті, що зникли. Зрештою, ми все ще живемо, а існування древніх гомінідів припинилося, щойно наші шляхи перетнулися [11].

Які ж риси сучасної людини зробили її особливим видом, який став панувати над іншими біологічними видами на Землі?

Мозок сучасних людей відрізняється від мозків людиноподібних мавп розміром, формою та організацією кори головного мозку, особливо у ділянці лобової частки, яка задіяна при виконанні складних когнітивних завдань, таких як соціальне пізнання, використання інструментів і мови (ці структурні відмінності з'явилися 1,7–1,5 млн років тому) [56]. Ще геніальний Чарльз Дарвін наголошував, що особливими, значно розвиненими рисами сучасної людини є схильність до співпраці, соціального навчання та кумулятивної культури. Виникнення унікальної особливості нашого виду — використання мови, ймовірно, зумовлене необхідністю полегшити процес співпраці. Схильність до соціального навчання та конформізму привела до появи нових факторів, що обмежують і спонукають людську поведінку, таких як мораль, соціальні норми та соціальні інститути. Постійна співпраця спричинила еволюцію сильної коаліційної психології, яка може об'єднати нас щоразу, коли ми відчуваємо, що наша група стикається із зовнішніми загрозами (можливо, що ця риса в українців є особливо розвинутою) [57].

Однак не зовсім зрозуміло, як пояснити значну різницю між шимпанзе та людиною, якщо відмінності між геномами цих двох видів становлять 1–2%. Родиною генів людини, що дуже швидко розширювалася в ході еволюції, стала група генів мозку, розмір якої зріс більш ніж удвічі. Крім того, виявилось, що людина відрізняється від інших видів тварин швидкістю, з якою вона набуває нових генів і позбавляється непотрібних: у людей цей обмін генів відбувається в 1,6 раза швидше, ніж у мавп, і в 2,8 раза швидше, ніж у собак або гризунів [58]. Ймовірно, існують гени, які можуть регулюва-

ти швидкість процесу еволюції, забезпечуючи його різноманітним генетичним матеріалом.

І дійсно з'ясувалося, що цитидинові дезамінази АРОВЕС, які розпізнають у ДНК і РНК певні послідовності (характерні для вірусів) і викликають точкові мутації (змінюють цитозин на урацил), здатні не лише боротися з вірусами, а й, можливо, прискорювати еволюцію нашого виду, якщо ці мутації відбуваються у ДНК клітин зародкової лінії. Підвищення кількості мутацій сприяє зростанню ризику виникнення злоякісних пухлин, проте водночас може вплинути на геном майбутніх поколінь і, зрештою, змінити хід еволюції. Так, при порівнянні геномів сучасної людини, денісовця, неандертальця та шимпанзе в ключових місцях геному було виявлено близько 37 тис. мутацій, які можуть бути викликані протеїном АРОВЕС3G, тоді як геноми миші, макаки-резус та орангутана залишалися незміненими в цих місцях [59]. Цікаво, що на основі АРОВЕС (та протеїнів, здатних здійснювати інші заміни нуклеотидів) і технології CRISPR/Cas сьогодні розробляють засоби для штучного редагування РНК при лікуванні раку, м'язової дистрофії та інших захворювань [60].

Цими неймовірними відкриттями і бурхливим розвитком палеогенетики протягом останніх 20 років ми значною мірою завдячуємо генію і працелюбності однієї людини, але пам'ятаємо, що ці відкриття стали можливими завдяки найновішим досягненням сучасної біології та інформатики, в тому числі біоінформатики, і, зокрема, науковим здобуткам тисяч і тисяч учених. Водночас зрозуміло, що це лише початок — блискучий і вдалий — фантастичної і чудової історії пізнання походження ЛЮДИНИ і що невдовзі ми станемо свідками та/або учасниками нових відкриттів з історії нашого походження і становлення.

Захоплюючі враження від відкриття таємниць еволюції людини дозволяють нам ще раз поставити кардинальне питання: «Хто ми, люди, є і яке наше місце, наша роль і наше майбутнє на планеті Земля та за її межами?». І, зрештою, нагадують про головне — про **відповідальність людей** перед майбутнім нашої планети. Війни, можливість застосування зброї масового знищення та матеріалів небезпечно-го «подвійного використання», руйнування навколишнього середовища, зникнення видів живих істот, лісів, потепління клімату тощо — ось неповний перелік загроз, які є наслідком діяльності людей на планеті і створюють небезпеку для нашого життя на Землі.

Сванте Пеебо з дитинства мріяв бути схожим на Індіану Джонса, стати археологом, шукачем історичних скарбів і наполегливо йшов до цієї мрії. Однак реальне життя перевершило його найсміливіші сподівання: він винайшов спосіб вивчати історію по-новому, причому у здійсненність цього способу абсолютно ніхто не вірив.

На пресконференції в Інституті еволюційної антропології імені Макса Планка з нагоди присудження Нобелівської премії Сванте Пеебо визнав: «Мене дивує те, що тепер у вас є певна здатність повертатися в минуле і фактично стежити за генетичною історією та генетичними змінами у часі. Це можливість почати дивитися на еволюцію в реальному часі, якщо хочете» [61]. Інакше кажучи, Сванте Пеебо відкрив для людства еволюційну машину часу — ще один крок на шляху прогресу до науки майбутнього. Як тут не згадати рядки з відомого роману «Машина часу» (1895) британського письменника Герберта Веллса: «У кожного з нас є своя машина часу: спогади, що забирають нас у минуле, та мрії які, переносять нас у майбутнє».

REFERENCES

1. Physiology or Medicine. 2022 Citation Laureates. <https://clarivate.com/citation-laureates/physiology-or-medicine-2022/>
2. Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2022. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2022/press-release/>
3. Svante Pääbo. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Svante_Pääbo
4. Hedestam G.K. Discoveries concerning the genomes of extinct hominins and human evolution. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2022/advanced-information/>
5. Zukerkandl E., Pauling L. Molecules as documents of evolutionary history. *J. Theor. Biol.* 1965. **8**(2): 357–366. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(65\)90083-4](https://doi.org/10.1016/0022-5193(65)90083-4)
6. Pääbo S. Molecular cloning of Ancient Egyptian mummy DNA. *Nature*. 1985. **314**(6012): 644–645. <https://doi.org/10.1038/314644a0>
7. Cann R.L., Stoneking M., Wilson A.C. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature*. 1987. **325**(6099): 31–36. <https://doi.org/10.1038/325031a0>
8. Paabo S., Wilson A.C. Polymerase chain reaction reveals cloning artefacts. *Nature*. 1988. **334**(6181): 387–388. <https://doi.org/10.1038/334387b0>
9. Kocher T.D., Thomas W.K., Meyer A., Edwards S.V., Pääbo S., Villablanca F.X., Wilson A.C. Dynamics of mitochondrial DNA evolution in animals: amplification and sequencing with conserved primers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989. **86**(16): 6196–6200. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.16.6196>
10. Poinar H.N., Höss M., Bada J.L., Pääbo S. Amino acid racemization and the preservation of ancient DNA. *Science*. 1996. **272**(5263): 864–866. <https://doi.org/10.1126/science.272.5263.864>
11. Mooallemjan J. Neanderthals were people, too. <https://www.nytimes.com/2017/01/11/magazine/neanderthals-were-people-too.html>
12. Krings M., Stone A., Schmitz R.W., Krainitzki H., Stoneking M., Pääbo S. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell*. 1997. **90**(1): 19–30. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80310-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80310-4)
13. Lander E.S., Linton L.M., Birren B., 253 co-authors; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001. **409**(6822): 860–921. <https://doi.org/10.1038/35057062>
14. Nurk S., Koren S., Rhie A., 96 co-authors, Phillippy A.M. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022. **376**(6588): 44–53. <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>
15. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W., 270 co-authors, Zhu X. The sequence of the human genome. *Science*. 2001. **291**(5507): 1304–1351. <https://doi.org/10.1126/science.1058040>
16. Margulies M., Egholm M., Altman W.E., 52 co-authors, Rothberg J.M. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*. 2005. **437**(7057): 376–380. <https://doi.org/10.1038/nature03959>
17. Green R.E., Krause J., Briggs A.W., 52 co-authors, Pääbo S. A draft sequence of the Neandertal genome. *Science*. 2010. **328**(5979): 710–722. <https://doi.org/10.1126/science.1188021>
18. Krause J., Fu Q., Good J.M., Viola B., Shunkov M.V., Derevianko A.P., Pääbo S. The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia. *Nature*. 2010. **464**(7290): 894–897. <https://doi.org/10.1038/nature08976>
19. Meyer M., Kircher M., Gansauge M.T., 30 co-authors, Pääbo S. A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science*. 2012. **338**(6104): 222–226. <https://doi.org/10.1126/science.122434>
20. Fu Q., Hajdinjak M., Moldovan O.T., 12 coauthors, Pääbo S. An early modern human from Romania with a recent Neanderthal ancestor. *Nature*. 2015. **524**(7564): 216–219. <https://doi.org/10.1038/nature14558>
21. Fu Q., Li H., Moorjani P., 24 coauthors, Pääbo S. Genome sequence of a 45,000-year-old modern human from western Siberia. *Nature*. 2014. **514**(7523): 445–449. <https://doi.org/10.1038/nature13810>
22. Callaway E. Modern human genomes reveal our inner Neanderthal. <https://www.nature.com/articles/nature.2014.14615>
23. Gibbons A. Modern human females and male Neandertals had trouble making babies. Here's why. <https://www.science.org/content/article/modern-human-females-and-male-neandertals-had-trouble-making-babies-here-s-why>
24. Uthmeier T. On the trail of the last Neanderthals. <https://www.fau.eu/2013/06/05/news/research/on-the-trail-of-the-last-neanderthals/>
25. Prüfer K., Racimo F., Patterson N., 41 co-authors, Pääbo S. The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature*. 2014. **505**(7481): 43–49. <https://doi.org/10.1038/nature12886>

26. Krause J., Lalueza-Fox C., Orlando L., Enard W., Green R.E., Burbano H.A., Hublin J.J., 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. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.10.008>
27. Huerta-Sánchez E., Jin X., Asan, 23 coauthors, Nielsen R. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature*. 2014. **512**(7513): 194–197. <https://doi.org/10.1038/nature13408>
28. Dannemann M., Kelso J. The contribution of Neanderthals to phenotypic variation in modern humans. *Am. J. Hum. Genet.* 2017. **101**(4): 578–589. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.09.010>
29. Ding Q., Hu Y., Xu S., Wang J., Jin L. Neanderthal introgression at chromosome 3p21.31 was under positive natural selection in East Asians. *Mol. Biol. Evol.* 2014. **31**(3): 683–695. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst260>
30. Dannemann M., Andrés A.M., Kelso J. Introgression of Neanderthal- and Denisovan-like haplotypes contributes to adaptive variation in human Toll-like receptors. *Am. J. Hum. Genet.* 2016. **98**(1): 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.015>
31. Mendez F.L., Watkins J.C., Hammer M.F. A haplotype at STAT2 introgressed from neanderthals and serves as a candidate of positive selection in Papua New Guinea. *Am. J. Hum. Genet.* 2012. **91**(2): 265–274. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.015>
32. Mendez F.L., Watkins J.C., Hammer M.F. Neanderthal origin of genetic variation at the cluster of OAS immunity genes. *Mol. Biol. Evol.* 2013. **30**(4): 798–801. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst004>
33. Zeberg H., Pääbo S. A genomic region associated with protection against severe COVID-19 is inherited from Neandertals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2021. **118**(9): e2026309118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2026309118>
34. Zeberg H., Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neandertals. *Nature*. 2020. **587**(7835): 610–612. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3>
35. Zimmer C. Man's genome from 45,000 years ago is reconstructed. <https://www.nytimes.com/2014/10/23/science/research-humans-interbred-with-neanderthals.html>
36. Meyer M., Arsuaga J.L., de Filippo C., Nagel S., Aximu-Petri A., Nickel B., Martínez I., Gracia A., Bermúdez de Castro J.M., Carbonell E., Viola B., Kelso J., Prüfer K., Pääbo S. Nuclear DNA sequences from the Middle Pleistocene Sima de los Huesos hominins. *Nature*. 2016. **531**(7595): 504–507. <https://doi.org/10.1038/nature17405>
37. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis G.R., Altshuler D., Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Gibbs R.A., Hurles M.E., McVean G.A. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010. **467**(7319): 1061–1073. <https://doi.org/10.1038/nature09534>
38. Mallick S., Li H., Lipson M., 75 co-authors, Reich D. The Simons Genome Diversity Project: 300 genomes from 142 diverse populations. *Nature*. 2016. **538**(7624): 201–206. <https://doi.org/10.1038/nature18964>
39. Moraes F., Góes A. A decade of human genome project conclusion: Scientific diffusion about our genome knowledge. *Biochem. Mol. Biol. Educ.* 2016. **44**(3): 215–223. <https://doi.org/10.1002/bmb.20952>
40. Davis N. Ancient Siberia was home to previously unknown humans, say scientists. <https://www.theguardian.com/science/2019/jun/05/ancient-siberia-was-home-to-previously-unknown-humans-say-scientists>
41. Wade L. Mummy genomes reveal just how catastrophic European contact was for New World. <https://www.science.org/content/article/mummy-genomes-reveal-just-how-catastrophic-european-contact-was-new-world>
42. Price M. Oldest cousin of Native Americans found in Russia. <https://www.science.org/content/article/oldest-cousin-native-americans-found-russia>
43. Balter M. Mysterious Indo-European homeland may have been in the steppes of Ukraine and Russia. <https://www.science.org/content/article/mysterious-indo-european-homeland-may-have-been-steppes-ukraine-and-russia>
44. Yamnaya culture. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Yamnaya_culture
45. Pennisi E. Humans are still evolving – and we can watch it happen. <https://www.science.org/content/article/humans-are-still-evolving-and-we-can-watch-it-happen>
46. Gibbons A. How Europeans evolved white skin. <https://www.science.org/content/article/how-europeans-evolved-white-skin>
47. Gramling C. The 'hobbit' was a separate species of human, new dating reveals. <https://www.science.org/content/article/hobbit-was-separate-species-human-new-dating-reveals>
48. Gibbons A. New human species discovered. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.349.6253.1149>
49. Gibbons A. First DNA extracted from an ancient African skeleton shows widespread mixing with Eurasians. <https://www.science.org/content/article/first-dna-extracted-ancient-african-skeleton-shows-widespread-mixing-eurasians>
50. Price M. Africans, too, carry Neanderthal genetic legacy. *Science*. 2020. **367**(6477): 497. <https://doi.org/10.1126/science.367.6477.497>

51. Marchant J. Egyptian mummies yield genetic secrets. <https://www.nature.com/news/egyptian-mummies-yield-genetic-secrets-1.12793>
52. Gibbons A. DNA from cave dirt tells tale of how some Neanderthals disappeared. <https://www.science.org/content/article/dna-cave-dirt-tells-tale-how-some-neanderthals-disappeared>
53. Warren M. Biggest Denisovan fossil yet spills ancient human's secrets. *Nature*. 2019. **569**(7754): 16–17. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-01395-0>
54. Bahrapour T. They considered themselves white, but DNA tests told a more complex story. https://www.washingtonpost.com/local/social-issues/they-considered-themselves-white-but-dna-tests-told-a-more-complex-story/2018/02/06/16215d1a-e181-11e7-8679-a9728984779c_story.html
55. Vasiljevic N., Lim M., Humble E., Seah A., Kratzer A., Morf N.V., Prost S., Ogden R. Developmental validation of Oxford Nanopore Technology MinION sequence data and the NGSspeciesID bioinformatic pipeline for forensic genetic species identification. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2021. **53**: 102493. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2021.102493>
56. Ponce de León M.S., Bienvenu T., Marom A., Engel S., Tafforeau P., Alatorre Warren J.L., Lordkipanidze D., Kurniawan I., Murti D.B., Suriyanto R.A., Koesbardiati T., Zollikofer C.P.E. The primitive brain of early Homo. *Science*. 2021. **372**(6538): 165–171. <https://doi.org/10.1126/science.aaz0032>
57. Richerson P.J., Gavrilets S., de Waal F.B.M. Modern theories of human evolution foreshadowed by Darwin's Descent of Man. *Science*. 2021. **372**(6544): eaba3776. <https://doi.org/10.1126/science.aba3776>
58. Dolgin E. Evolutionary sprint made us human. <https://www.science.org/content/article/evolutionary-sprint-made-us-human>
59. Pennisi E. Virus fighter may have played a key role in human evolution. <https://www.science.org/content/article/virus-fighter-may-have-played-key-role-human-evolution>
60. Reardon S. Step aside CRISPR, RNA editing is taking off. *Nature*. 2020. **578**(7793): 24–27. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00272-5>
61. Grover N. Swedish geneticist wins Nobel medicine prize for decoding ancient DNA. <https://www.reuters.com/world/svante-paabo-wins-2022-nobel-prize-medicine-2022-10-03/>

Serhiy V. Komisarenko

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3244-3194>

Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Svitlana I. Romaniuk

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3900-6755>

Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

SECRETS OF THE GENOMES OF EXTINCT HOMININS,
OR CAN PALEOGENOMICS ANSWER THE QUESTION: WHO ARE WE, HUMANS?

Nobel Prize in Physiology or Medicine 2022

The Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2022 was awarded to Swedish paleogeneticist, specialist in the field of evolutionary genetics, director of the Department of Genetics at the Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology in Leipzig (Germany) Professor Svante Pääbo for "for his discoveries concerning the genomes of extinct hominins and human evolution". Explaining the importance of S. Pääbo's works, the Nobel Committee noted that "he developed methods for analysis and recovering of ancient DNA. In ancient bones, DNA degrades, becomes chemically modified, and is massively contaminated by contact with bacteria and humans handling the specimens. Using available technologies as they develop, S. Pääbo created his own methods for refined analysis of ancient DNA".

Keywords: Nobel Prize in Physiology or Medicine 2022, Svante Pääbo, human evolution, genome, hominins.