

Кость на письменном столе

Кончик пальца, который я обнаружил зимним утром 2009 года у себя на письменном столе, на самом деле представлял собой лишь жалкие останки. Ноготь отсутствовал, кожа тоже. Оставался, по сути, только кончик дистальной фаланги, не больше вишневой косточки. Как я впоследствии выяснил, принадлежал он девочке пяти–семи лет. Кончик кости лежал в стандартном конверте с мягким наполнителем и прибыл издалека, из Новосибирска. Не каждый обрадуется, если перед утренней чашечкой кофе обнаружит на своем столе часть тела, прибывшую почтой из России. Но я-то как раз был рад.

Примерно за 10 лет до того, в 2000 году, американский президент Билл Клинтон провел в Белом доме пресс-конференцию, посвященную проекту «Геном человека». Спустя десятилетия напряженной работы, сопровождавшейся миллиардными инвестициями, было объявлено о расшифровке человеческого генома. Тема ДНК обсуждалась повсеместно, даже «Франкфуртская всеобщая газета» вышла без фельетона, чтобы разместить у себя на полосах последовательности человеческого генома — бесконечную цепочку А, Т, Ц и Г, из которых состоит ДНК. Многие внезапно осознали, какое значение обретает генетика. Все обсуждали перспективу рассматривать ДНК человека как строительный чертеж.

В 2009 году наука заметно приблизилась к этой цели. В то время я работал как постдокторант в лейпцигском Институте эволюционной антропологии общества Макса Планка, известном под аббревиатурой MPI-EVA.

Уже тогда Институт был местом номер один в мире для исследователей и исследовательниц, которые хотели секвенировать ДНК из старых костей с помощью высоких технологий. Этому предшествовали невероятные усилия генетиков, научные изыскания, длившиеся десятилетиями. Благодаря им с помощью кости пальца, лежавшей на моем письменном столе, стало возможно хотя бы в какой-то степени описать историю возникновения человечества. Дело в том, что сибирская находка была частью останков девочки, жившей 70 тысяч лет тому назад. А эта девочка принадлежала к доселе неизвестному виду древних людей. Об этом поведали пара миллиграммов костяной пыли и сложное устройство для секвенирования генома — секвенатор. Еще несколько лет назад было технически невозможно, даже невероятно, по крошечному кусочку пальца определить, кому он принадлежал. Но маленькие кусочки кости рассказали нам не только это. Благодаря им мы также узнали, что связывает нас, ныне живущих, с той доисторической девочкой и чем она от нас отличается.

Миллиард в день

Концепция ДНК как строительного чертежа жизни известна уже более сотни лет. В 1953 году Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик, благодаря проведенной ранее Розалиндой Франклин работе, узнали структуру ДНК. Через 9 лет Уотсон и Крик получили за это Нобелевскую премию по медицине. Франклин к тому моменту уже скончалась — она прожила всего 37 лет. Именно медицина с тех пор

стимулировала исследования ДНК, и в конце концов объявила о проекте по расшифровке генома человека. Важнейшей вехой на пути к расшифровке и прочтению ДНК в 1980-е годы стало развитие полимеразной цепной реакции¹.

Этот процесс лег в основу работы современных секвенаторов, которые прочитывают последовательности оснований молекулы ДНК. С 2000-х годов эти устройства существенно развились. Каждый, кто помнит свой старый кнопочный телефон, а сегодня имеет смартфон, может представить, насколько быстро развивалась техника, в том числе та, что используется в области генетики. Несколько чисел помогут понять, в каком направлении мы движемся, когда речь идет о расшифровке ДНК. Геном человека состоит из 3,3 миллиарда пар оснований². Чтобы расшифровать информацию о наследственности человека, потребовалось 2003 года (полный геном человека был расшифрован в 2003 году под руководством Джеймса Уотсона), однако даже после окончания проекта «Геном человека» потребовалось еще больше 10 лет, чтобы дополнительно проанализировать

¹ При полимеразной цепной реакции моделируется процесс, который происходит в нашем теле миллионы раз в день: дупликация генома при строительстве новых клеток тела. В пробирке при этом вводятся в строй такие же ферменты, что и в теле. За несколько часов благодаря постоянному удваиванию из одной молекулы ДНК могут выйти миллиарды молекул. — Здесь и далее примеч. автора, если не указано иное.

² Этот наследственный материал человек наследует вместе с 23 хромосомами матери и отца. Хромосома, которую дополнительно передает по наследству отец — Y или X, определяет, будет ребенок мальчиком или девочкой.

некоторые участки¹. Сегодня в нашей лаборатории мы исследуем по миллиарду пар оснований в день. Пропускная способность приборов за последние 12 лет увеличилась в сотни миллионов раз, и сегодня на одной такой машине мы способны декодировать 300 человеческих геномов в день. За 10 лет по всему миру совершенно точно будут расшифрованы геномы миллионов человек. При этом будущее развитие технологий до сих пор почти повсеместно недооценивается. Секвенировать ДНК будет еще быстрее и дешевле, эта возможность станет общедоступной. В среднем исследование генома стоит дешевле, чем большая гемограмма. Легко представить, что для молодых родителей расшифровка генома новорожденного скоро станет рутинной.

Секвенирование ДНК предлагает невероятные возможности, по крайней мере в области раннего распознавания генетической предрасположенности к определенным болезням. И потенциал этого метода будет расти². Пока медицина расшифровывает геномы ныне

¹ Расшифровку человеческого генома, как огромный пирог, разделили между тысячами лабораторий. Они были настоящими фабриками с дорогостоящими машинами для секвенирования ценой в десятки миллионов долларов. Каждая лаборатория в формате непрерывного вычислительного марафона годами секвенировала миллионы пар оснований (Basenraare). В конечном итоге результаты работы отдельных лабораторий были сведены воедино, и получилось огромное общее целое.

² Как бы это ни было парадоксально, новое знание может усугубить старые сомнения. Допустим, родителям вскоре после рождения ребенка станут письменно сообщать, какие риски будут сопровождать его по жизни. Для некоторых эти знания обернутся слишком большим напряжением уже потому, что данные из секвенатора должны быть сопоставимы со статистической вероятностью.

живущих людей для лучшего понимания болезней и развития новых методов лечения и лекарственных препаратов, археогенетики используют технологии, развившиеся в сфере генетики человека, чтобы анализировать археологические находки — древние кости, зубы или даже образцы почвы. Это позволяет делать выводы о происхождении давно умерших людей. Для археологии при этом открываются совершенно новые пути. По-новому обстоят дела не только с теориями и интерпретациями. Даже миграционное движение людей на основе генетического анализа можно установить с доселе невиданной точностью. Расшифровка старых ДНК для археологии примерно так же важна, как другая техническая революция, свершившаяся в 50-е годы прошлого века. Тогда метод радиоуглеродного анализа перевел датировку археологических находок на совершенно новые рельсы. С ним впервые стала возможной надежная датировка человеческих останков с точностью чуть ли не до года¹. Археогенетика теперь также

¹ С XIX века археологи исследуют кости и артефакты — посуду, оружие, украшения — и пытаются вычислить, как жили и когда расселились по миру их предки. Очень долго археология работала как судоку: общая картинка складывалась медленно, из комбинации многочисленных находок в сочетании с другими источниками. Например, если керамическая миска определенного вида была найдена рядом с одним скелетом, а другая подобная миска рядом с другим, считалось, что эти люди принадлежат к одной культуре и одной эпохе. По другим находкам, сделанным вблизи, например по надписям или инструментам, пытались расположить эпохи по порядку. Еще в XX веке временные классификации почти всегда основывались на грубых оценках, а для скелетов, найденных без каких-либо атрибутов, оценки были и вовсе невозможны. Ситуацию изменил

позволяет читать прошлое по фрагментам скелетов, устанавливая взаимосвязи, о которых не знали даже сами обладатели костей. Таким образом человеческие

радиоуглеродный метод, без которого была бы немислима современная археология. Разработанный в 1946 году «метод C^{14} » использует в качестве измеряемой величины физическую константу: распад радиоактивного углерода — вещества, которое содержится в археологических артефактах из органических материалов и работает как встроенные часы. Метод измерения основан на процессах распада углерода, строительного материала жизни. Через фотосинтез он находит свой путь в растения, через пищевую цепочку попадает в человека и животное, а затем снова частично попадает в атмосферу. Там с помощью солнечного излучения он принимает форму нестабильных радиоактивных изотопов, так называемых C^{13} и C^{14} . Наряду с этими нестабильными изотопами растения при росте выстраивают C^{12} — исходный стабильный вариант углерода, который не меняется под воздействием солнечного излучения. Но за тысячелетия с нестабильными изотопами C^{13} и C^{14} кое-что происходит — они снова стремятся к стабильной форме C^{12} . Это физическая константа, этот процесс происходит с одной и той же скоростью во все времена, независимо от внешнего влияния. Такая устойчивость делает радиоуглеродный метод выигранным. На очень многих местах археологических раскопок находятся объекты, содержащие углерод, и очень часто это кости или сгоревшее дерево. Соотношение стабильных и нестабильных углеродных изотопов позволяет вычислить, до каких пор в дерево или костный материал встраивались нестабильные изотопы, то есть когда эти организмы были живыми. С 1960-х годов метод C^{14} считается стандартным археологическим методом, миллионы археологических объектов были датированы таким образом. И для археогенетики эти данные тоже незаменимы. ДНК костей открывает окно в их прошлое, но без знания о том, когда это окно было открыто, все остальные познания далеко не так ценны.

останки (а некоторые из них пролежали в земле десятки тысяч лет!) становятся ценными посланиями из прошлого. В них записаны истории наших предков, которые мы рассказываем в этой книге. Причем некоторые истории публикуются впервые.

Прогресс через мутации

Молодая наука археогенетика может помочь с ответами на некоторые старейшие и важнейшие вопросы человеческой истории: что делает нас людьми? Откуда мы ведем свое происхождение? Как мы стали теми, кем являемся сегодня? Один из выдающихся пионеров в этой области — Сванте Паабо. В 1999 году он стал директором Института эволюционной антропологии в Лейпциге. Будучи ученым по натуре, в 1984 году, во время учебы в Уппсальском университете, он практически тайком, ночами в лаборатории экстрагировал ДНК египетской мумии. Это стало началом большой карьеры. В 2003 году Паабо взял меня к себе дипломником в Лейпциг. Когда два года спустя я должен был выбрать тему докторской, он предложил мне присоединиться к его команде, которая расшифровывала геном неандертальца. Это было настоящее безумие: при тогдашнем состоянии техники для такого предприятия требовались десятилетия. К тому же мы должны были бы перемолоть дюжины килограммов настоящих неандертальских костей. Но я доверился Паабо и его способности реалистично оценить проект. Я принял вызов, и мое решение оказалось верным. Техника

секвенирования развивалась так быстро, что просто захватывает дух. Благодаря этому мы завершили свою работу три года спустя, и костей нам понадобилось гораздо меньше, чем планировалось.

Вот тогда и попал ко мне кусочек пальца с Алтая. Такие кости — носители данных в археогенетике. Благодаря им мы можем получить ключи ко многим разгадкам. Относится ли первобытный человек, которому принадлежала кость, к нашим прямым предкам или его ветвь вымерла? Чем его наследственный материал отличается от нашего? Геном первобытного человека становится шаблоном, с которым мы сравниваем наши сегодняшние ДНК. Как исследователей, нас интересуют места, которые не совпадают с шаблоном. Это позиции, по которым наша ДНК изменилась, мутировала. Возможно, звучит не слишком приятно, но мутация — не только двигатель эволюции, но и причина, по которой человек и шимпанзе сегодня смотрят друг на друга по разные стороны решетки в зоопарке. Для археогенетики мутации — это вехи истории человечества.

За то время, что вы читаете эту главу, ДНК в миллионах клеток вашего тела химически меняется: она постоянно ломается и обновляется в коже, кишечнике — повсюду. Если при этом что-то идет не так, мы говорим о мутациях. Они случаются очень часто, что, учитывая высокую частоту обновления клеток, совсем неудивительно. Как правило, тело тут же чинит мутации, но починка срабатывает не всегда. Если мутации встречаются в половых клетках, то есть в сперматозоидах и яйцеклетках, эти мутации могут передаваться по наследству следующему поколению. При этом включается собствен-

ная защитная функция организма: зародышевые клетки с мутациями, несущими в себе тяжелые заболевания, чаще всего умирают. Если мутации маленькие, этого произойти не должно. Тогда генетические изменения наследуются¹.

Генетические изменения, которые ведут к большему числу последствий, распространяются в популяции быстрее всего — они чаще передаются дальше. Например, то, что у человека меньше волос, чем у его дальнего родственника, человекообразной обезьяны, — следствие многочисленных мутаций: вместо волос у человека развивались потовые железы. Благодаря этой новой охлаждающей системе умеренно волосатый первобытный человек мог дольше бежать и убегать, соответственно, дольше жил и имел больше шансов оставить потомство. Первобытные люди с наследственностью, которая обеспечивала больше волос, напротив, вымерли. Большинство мутаций не целенаправленны и ни к чему не ведут. Они либо не оказывают никакого воздействия на организм, либо вредят ему и подвергаются негативной селекции — отсортировываются. Редкие исключения, изменения, необходимые для выживания и размножения, ждет положительная селекция. Такие мутации распространяются и постоянно развиваются. Следовательно, эволюция — это вечная игра случая.

¹ Каждый человек наследует от своих родителей от 30 до 60 таких мутаций, большинство из них — от отца: в сперме, благодаря ее постоянному воспроизводству, мутаций встречается больше, чем в яйцеклетках, с которыми девочки уже рождаются и которые не обновляются.

Вас приветствует первобытный человек

Взгляд на наследственный материал старых костей для археогенетика сравним с путешествием на машине времени. Основываясь на ДНК наших предков, которые жили десятки тысяч лет тому назад, мы можем узнать, какие мутации закрепились у ныне живущих людей, а какие исчезли. На такие знания рассчитывали и мы, анализируя палец из России.

Анатолий Деревянко, один из самых прославленных российских археологов, нашел кость возрастом 70 тысяч лет в Денисовой пещере, на Алтае, на высоте примерно 700 метров. Этот горный массив находится посреди Азии, более чем в 3500 километрах восточнее Москвы, на русской границе с Китаем, Казахстаном и Монголией.

Денисова пещера — это не только любимое многими место паломничества, но и настоящий клад для ученых, которые уже многие годы регулярно находят здесь кости и обработанные человеком предметы из каменного века. То, что Алтай расположен так глубоко в Сибири, как только можно себе представить, — большое преимущество: холод консервирует находки особенно хорошо. Когда Сванте Паабо, несколько его коллег и я прибыли в этот регион в начале 2010 года для встречи с Деревянко, я узнал, что при температуре -42°C на коже могут вырастать ледяные кристаллы.

В лейпцигской лаборатории алтайский палец пережил многочисленные манипуляции. В кости пробуравили дырочку, заветную костяную пыль поместили в специальную жидкость и в ней из останков наконец-то выделили