



Конвергенция

СКВОЗЬ ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ

Мы уже привыкли, что конвергенция казалось бы несочетаемых наук может дать неожиданные результаты, а все самое интересное происходит как раз на стыке совершенно разных дисциплин. Более того, такие результаты порой заставляют пересматривать давно устоявшиеся научные представления

Наш собеседник **Артем Валерьевич Недолужко**, научный сотрудник лаборатории геномных и постгеномных исследований Курчатовского НБИКС-центра, рассказывает о том, как можно использовать современные геномные и компьютерные технологии для расшифровки древней ДНК и тем самым еще на шаг приблизиться к пониманию того, кто мы и откуда.

Три кита

— Артем Валерьевич, известно, что научные прорывы случаются на стыке наук. Вы сочетаете антропологию с современными методами анализа. Расскажите, что из этого получается?

— Идеи подобных исследований не новы для мировой науки. Но в Курчатовском институте это направление начало развиваться, когда М.В. Ковальчуком был создан центр конвергентных НБИК-наук и технологий и в его рамках организована лаборатория, где стали заниматься геномикой на современном уровне. Появились методики, которые позволяли расшифровывать геномы. Естественно, первыми геномами, которые мы пытались расшифровывать, были геномы современных организмов — в первую очередь человека. Мы хотели понять, как протекают те или иные заболевания — и, главное, что



Обработка материала
(Фото: Алина Колпакова)

становится их причиной. Однако интересы продолжали расширяться, и в какой-то момент мы пришли к теме древней ДНК. Мы познакомимся с рядом специалистов — палеонтологами, археологами.

В первую очередь мы познакомимся с Алексеем Николаевичем Тихоновым из Зоологического института РАН, и с ним мы сегодня ведем проект, посвященный животным плейстоцена — прежде всего мамонтам. Затем мы начали сотрудничать с Алексеем Дмитриевичем Резепкиным (Институт истории материальной культуры РАН), который занимается эпохой ранней бронзы на Северном Кавказе. Так и началась наша конвергенция — археологии и палеонтологии с геномикой. Разумеется, такие исследования немалымы без математического аппарата, и мы, к счастью, получили поддержку со стороны биоинформатиков, которых готовит Курчатовский НБИК-факультет. Так что сегодня у нас уже формируется группа молодых специалистов, могущих обобщать те данные, которые мы получаем.

То, что мы получаем из останков человека, животных, не имеет никакой ценности без правильной био-

В настоящий момент мы занимаемся ранним бронзовым веком на Северном Кавказе и пытаемся понять, откуда произошли жители Кавказа и как заселялась территория современной Евразии. Мы говорим о потомках охотников-собирателей времен палеолита и ближневосточных «фермеров», которые в неолите начали заселять Европу и принесли туда сельское хозяйство

информатической обработки данных. По сути, работы, которые проводятся, можно подразделить на три стадии. Первая — собственно сфера деятельности археологов и палеонтологов, которые добывают материал. Вторая — работа молекулярных биологов, к которым я себя отношу: они добывают из этого материала ДНК и секвенируют ее, т.е. определяют последовательности ДНК, которые сохранились в этих останках. И третий, наверное, самый важный участок — это биоинформатический анализ. Это три кита, на которых зиждется конвергенция трех смежных наук.

— И что эти три кита реально дали нам и вам?

— Сейчас самый главный результат важен не столько для общественности, интересующейся наукой, сколько для нас. Важно то, что мы научились это делать. Это действительно большой шаг вперед — не только для нашей лаборатории, но и для отечественной науки. В России есть несколько групп, которые занимаются сходными тематиками, и это тяжелый и кропотливый труд. В настоящий момент мы исследуем ранний бронзовый век на Северном Кавказе и пытаемся понять, откуда произошли жители Кавказа и как заселялась территория современной Евразии. Дело в том, что если немного углубиться в историю, то население современной Европы, как ни странно, генетически произошло из трех популяций. Речь не идет о современных миграциях, когда население Европы превращается буквально в винегрет. Мы говорим о настоящих европейцах, и они — потомки охотников-собирателей времен палеолита и ближневосточных «фермеров», которые в неолите начали заселять Европу и принесли туда сельское хозяйство.

Используя наши методы, мы попытались понять, откуда появились жители Кавказа в эпоху бронзы. Существует несколько версий, которые говорят о том, что в те времена на территории Кавказа господствовала майкопская культура, прошедшая множество различных стадий, но имевшая изначально ближневосточное происхождение, а с Европой генетически вообще не связанная. Но один из исследователей, с которым мы сотрудничаем, предположил, что европейцы также влияли на эту культуру. Более того, он выделил отдельную новосвободненскую археологическую культуру, которая, как предполагается, пришла из Европы, и, возможно, население Кавказа стало формироваться под влиянием не только ближневосточного, но и европейского компонентов.

Естественно, эту теорию многие исследователи критикуют. Мы это поняли сразу после публикации нашей статьи. Дело в том, что мы исследовали мутации в митохондриальной ДНК тех древних людей, которые жили на Кавказе и которые, как предполагает А.Д. Резепкин, имеют европейское происхождение. Мы исследовали одного человека

из древнего новосвободненского поселения и выяснили, что он имел митохондриальную гаплогруппу, которая характерна для европейских неолитических популяций.

Когда статья была опубликована, все археологи бросились говорить о том, что нельзя судить по одному эксперименту. Мы это прекрасно осознавали и потому продолжили работу. В итоге у людей из этого поселения всплыла еще одна европейская гаплогруппа. При этом мы сравнивали данные по новосвободненской культуре с представителями «настоящей» майкопской культуры. У нас сейчас есть шесть человек, у которых мы

определили митохондриальную гаплогруппу, но отделить их по этим данным вряд ли возможно по той простой причине, что люди имеют свойство скрещиваться между собой. И даже если мы будем говорить о том, что культуры действительно отличаются, понять это можно именно по каким-то археологическим артефактам — по керамике, оружию и т.д. Наши методы лишь подтверждают, что обнаружены европейские гаплогруппы, но что и как там происходило, нам сложно сказать. У нас есть точные данные, что гаплогруппы, которые присутствуют на территории Европы, присутствуют в том числе и на территории Кавказа в эпоху ранней бронзы.

У нас также ведутся и другие исследования, связанные с животными плейстоцена (в частности, мамонтом) и с так называемыми демографическими волнами популяций мамонтов, населявших Евразию. В настоящее время разработаны специальные математические методы, которые даже по одному геному позволяют рассказать, как менялась численность животных миллионы лет назад, и привязать это к геологическим и климатическим катаклизмам. Это достаточно сложная процедура, но уже опубликовано несколько научных статей в высокорейтинговых журналах, где по данным одного генома рассказывается о том, как менялась демографическая структура у каких-то видов. Это крайне интересные работы, и мы пытаемся то же самое сделать на примере мамонта.

Сотрудничество и конкуренция

— Вы говорили, что другие группы занимаются аналогичной работой. Вы с ними сотрудничаете или они для вас конкуренты? И что это за группы?

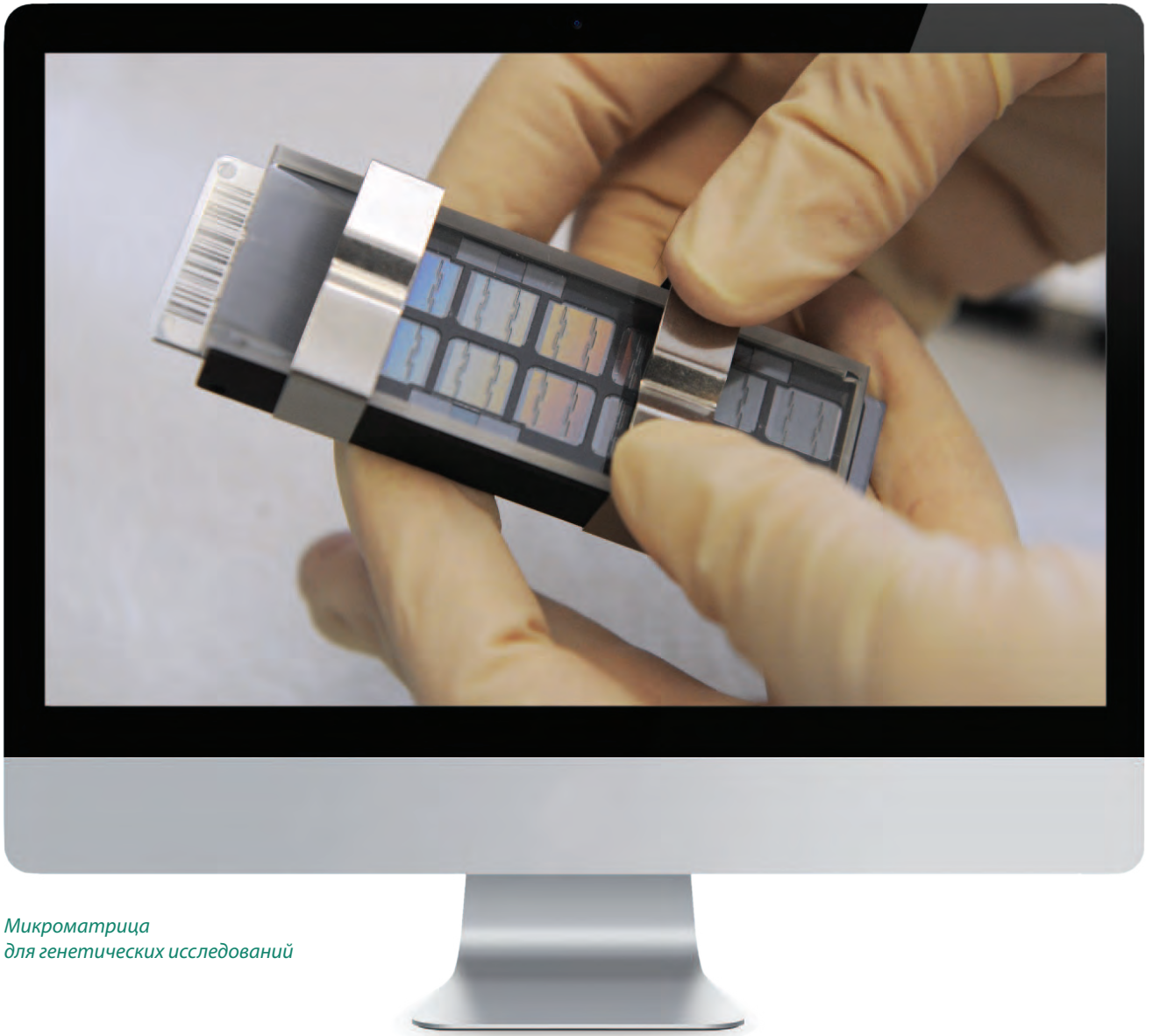
— На самом деле, мы всегда открыты для паритетного сотрудничества. Естественно, без кооперации в такой области очень сложно, но в первую очередь мы призываем к сотрудничеству представителей археологической науки, потому что очень важно, чтобы археологический и палеонтологический материал, которым Россия богата, подобно тому как она богата природными ископаемыми, не уходил за рубеж. Если вы откроете последние работы в *Science* или *Nature*, то обнаружите, что многие научные статьи, посвященные древней ДНК, сделаны на наших, российских образцах, но не отечественными учеными, которые в лучшем случае выступают лишь соавторами. К сожалению, весь их вклад заключается лишь в том, что они предоставляют материалы. На наш взгляд, это неправильно, и мы стремимся, чтобы все этапы анализа древней ДНК — от получения археологического материала до математической обработки — прошли на территории России.

У нас также ведется исследования, связанные с животными плейстоцена и с так называемыми демографическими волнами популяций мамонтов, населявших Евразию. В настоящее время разработаны специальные математические методы, которые даже по одному геному позволяют рассказать, как менялась численность животных миллионы лет назад, и привязать это к геологическим и климатическим катаклизмам

— Некоторые археологи с непониманием относятся к вашим методам и выводам, но в то же время вы приглашаете их к сотрудничеству. Как они относятся к этому? Они готовы сотрудничать, чтобы понять вас? Или просто отмахиваются?

— Недавно в Казани проходил археологический съезд, на котором было отдельное обсуждение на тему использования естественных наук, в том числе геномики, для исследований в области археологии. И, естественно, большинство археологов понимают необходимость подобных изысканий. Но здесь есть один момент. Дело в том, что геномика — только один из инструментов, и нужно отдавать себе отчет, что такие инструменты — всего лишь отдельные кирпичики, которые могут подтверждать или опровергать какую-то теорию. Основную роль в подобных исследованиях играют, безусловно, артефакты, связанные с культурой. Это материальные вещи — какие-то ритуальные элементы, предметы быта, которые отличают одну культуру от другой. Если нам известна гаплогруппа, то уже задача археологов — интерпретировать те генетические данные, которые получились. Отмечу, что митохондрии — это лишь небольшая часть того, что прячется в человеческой клетке. Самая главная молекула (ядерная ДНК) содержится в клеточном ядре.

Сейчас сделано много этнических карт современных людей на основе геномики, и если геном этого древнего человека окажется европейским, то здесь уже не отмахнешься. Но я хочу подчеркнуть, что археологи в большинстве своем прислушиваются к палеогенетикам и всячески готовы сотрудничать.



Микроматрица
для генетических исследований

— Чем различаются эти исследования на Западе и в России?

— Российские исследования и российская наука в целом более забюрократизированы. Других отличий нет. Мы используем примерно одинаковую базу, при этом привносим какие-то свои особенности — прежде всего это относится к математическим методам. У нас же сидят не роботы, а нормальные живые ученые, в том числе молодые, которые порождают какие-то новые подходы, используют новые методики, которые могли бы пригодиться в таком анализе. Поэтому, если говорить о научной составляющей, то она на Западе и в России очень похожа.

— Можете привести пример таких особенностей?

— Пожалуй, это больше вопрос не ко мне, а к биоинформатикам. Они используют какие-то параметры, которые раньше не применялись при прогоне данных

древней ДНК. Они комбинируют различные программные пакеты, пишут свои программы, которые облегчают и ускоряют работу.

— Вы как-нибудь обмениваетесь этой информацией с западными коллегами? Или вы просто взяли то, что они делали, стали доводить до ума, а им — ни слова?

— Когда мы пишем научную статью, в ней описываются те методы, которые были нами применены. И, по сути, это и есть обмен. Конечно, мы не звоним Сванте Паабо, например, и не говорим: «Сванте, привет! Мы ваш метод немного обновили...» Такого, конечно, не происходит.

Недавно у нас вышла в отечественном журнале статья, которая переводится на английский язык и цитируется во всех международных системах. Этот материал уже вызвал целую дискуссию и не остался незамеченным. Мы тоже участвовали в этой дискуссии и показали, как мы это сделали. И это здорово: значит, статью читают,



За работой в лаборатории геномных и постгеномных исследований Курчатковского НБИКС-центра

и, соответственно, идет обмен нашими и западными подходами. А если люди читают наши публикации, они смотрят, как мы это делаем и, может быть, что-то перенимают и критикуют — не без этого. Ведь научная деятельность подразумевает как положительную, так и отрицательную критику. И в этом нет ничего плохого.

Течет река Лета

— Как вообще происходит анализ древней ДНК?

— Напомню, что в геноме человека записаны все наши белки, все физиологические процессы. Геном человека — это 3 млрд букв, или нуклеотидов, как говорят ученые (А, Т, Г и Ц). Пока мы живы, ДНК достаточно стабильна, но после нашей смерти она начинает разрушаться.

Если мы добываем генетический материал из какой-нибудь кости (либо из шерсти, из волосаных луковиц или других останков) то древняя ДНК представлена фрагментами в 100–150 букв, «заботливо порубленными»

природой. Причем поскольку ДНК — это, по сути, химическое вещество, она вступает в реакцию с окружающей средой после смерти организма, она модифицируется — и это мы должны учитывать. Более того, мы и так окружены бактериями со всех сторон, но когда человек или животное умирает, его сразу начинают разрушать различные микроорганизмы. И мы берем из земли образец, где масса ДНК бактерий, которые только «пробежали мимо», и начинаем добывать ДНК из этого образца. Всю эту побитую временем древнюю ДНК мы подвергаем пробоподготовке с использованием специальных ферментов, которые предпочитают «работать» со свежей бактериальной ДНК, обходя стороной древнюю ДНК.

Мы готовим образец и отправляем его на специальный прибор — секвенатор, который определяет последовательность ДНК. Мы начинаем анализировать образец, видим в нем засилье бактериальной ДНК, а древней ДНК почти нет. И это большая проблема. Еще нам очень

мешает так называемая контаминация — т.е. загрязнение древней ДНК современным генетическим материалом. И были такие прецеденты, когда исследователи отзывали публикации, вдруг выяснив, что в пробирке плавают вовсе не неандерталец, а кто-то другой, например незадачливый естествоиспытатель. С таким материалом приходится работать, и такие работы должны проводиться по всем правилам в чистой комнате — это идеально чистые помещения, в которых не летают никакие современные бактерии, где человек облачается в костюм, напоминающий скафандр. Такие чистые помещения достаточно дороги, если покупать их на Западе, и мы пытаемся здесь сами создать их. Но самое элементарное правило в этих исследованиях — работать в перчатках. Это в любом случае не повредит, ведь древние люди часто болели и умирали от инфекционных заболеваний.

Кстати, о древних заболеваниях. В останках человека удается найти не только его ДНК, но и ДНК каких-то архаических бактерий, которые вызывали инфекционные болезни. Мы провели анализ останков людей, живших в бронзовом веке, и в двух образцах обнаружили высокое содержание последовательностей ДНК, которые характерны для бактерии *Brucella abortus*, — это микроорганизм, вызывающий бруцеллез крупного рогатого скота. Он поражает не только парнокопытных, но и человека, который употребляет молоко и мясо. Такие находки мы связываем с тем, что во время неолита началось приручение крупного рогатого скота, начался бум сельского хозяйства: люди поняли, что гораздо проще разводить коров, чем охотиться на них. И в это время человеческая популяция начала увеличиваться, причем в геометрической прогрессии. Соответственно, и распространение таких заболеваний ускорилось. В целом бруцеллез — не смертельная болезнь, особенно при современном развитии медицины, но в тех условиях, тем более в совокупности с какими-то другими инфекциями, бруцеллез мог стать причиной смерти.

После выделения ДНК пробоподготовка во многом напоминает работу с современными образцами. После всех фильтраций остается маленький кусочек исходной информации, который мы используем, чтобы понять, был ли это кроманьонец или неандерталец и был ли это вообще человек или мамонт и т.д. Потом полученные данные мы предоставляем археологам или палеобиологам, которые должны проанализировать эту информацию. Она позволяет нам проникнуть вглубь истории и понять, куда и откуда течет река Лета. ■

Подготовил Виктор Фридман



! Справка

Артем Валерьевич Недолужко

Научный сотрудник лаборатории геномных и постгеномных исследований Курчатовского НБИКС-центра, кандидат биологических наук

- ✓ Родился во Владивостоке.
- ✓ В 2005 г. окончил биологический факультет Дальневосточного федерального университета (Владивосток).
- ✓ В 2004 г. по программе «Кадры для биоинженерии» переехал в Москву, где окончил аспирантуру в центре «Биоинженерия» РАН.
- ✓ В 2008 г. стал кандидатом биологических наук и научным сотрудником.
- ✓ В 2009 г. начал работать в лаборатории геномики Курчатовского НБИКС-центра.
- ✓ Победитель международного конкурса научных работ молодых ученых в области нанотехнологий (в рамках Международного форума по нанотехнологиям *Rusnanotech-2009*); обладатель стипендии Президента РФ (2012–2014); победитель программы «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (УМНИК-2012); победитель ежегодного конкурса на соискание стипендии им. И.В. Курчатова (2014–2015); победитель (в составе коллектива авторов) ежегодного конкурса на соискание премии им. И.В. Курчатова (2014).
- ✓ Сферы научных интересов: древняя ДНК, палеогеномика, социально значимые заболевания.
- ✓ Увлечения: журналистика, история России, туризм, фотография.