



Жертв черной смерти (чумы), которая свирепствовала в Лондоне с 1348 по 1350 г., хоронили на одном из городских кладбищ. Возбудителем эпидемии была бактерия *Yersinia pestis*.

11449

ДРЕВНИЕ
ЭПИДЕМИИ,
И
ИЗ
НИИВ
ШИИЕ
МИР

Исследование ДНК бактерий и вирусов, выделенной из останков людей далекого прошлого, свидетельствует о влиянии патогенов на судьбы империй и целых цивилизаций

Джеймс Клоуз

ОБ АВТОРЕ

Джеймс Клоуз (James P. Close) — популяризатор науки, живущий в Юго-Западной Англии.

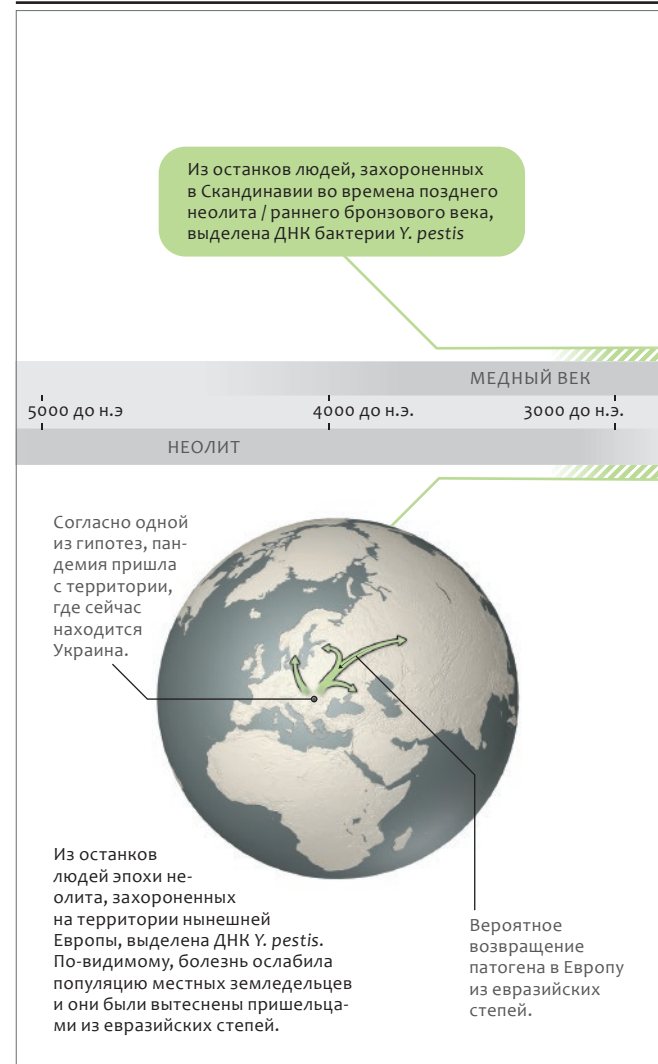


В

544 г. н.э., спустя годы войн с готами и вандалами, византийский император Юстиниан I значительно расширил свои владения: Восточная Римская империя почти окружила Средиземное море. Однако этот год не стал для правителя триумфальным: империю атаковал всемогущий невидимый враг, против которого было бессильно любое оружие.

Таинственная болезнь пронеслась по всем владениям Юстиниана, не пощадив и столицу, город Константинополь. У заболевших была высокая температура, под мышками и в паху образовывались болезненные вздутия, многие бредили. Заболел и сам император. Византийский историк Прокопий Кесарийский, живший в Константинополе, писал, что иногда в городе умирали 10 тыс. человек в сутки. Юстиниан пережил эпидемию, но его империя очень долго не могла оправиться от ее последствий. Она потеряла контроль над многими территориями и с трудом удерживала власть в Риме.

Эпидемиологи до недавнего времени не могли прийти к единому мнению относительно возбудителя инфекции. Одни считали, что это был сверхлетальный штамм бактерии *Yersinia pestis*, — по своим симптомам болезнь напоминала средневековую чуму (черную смерть), которую вызвал этот патоген; другие полагали, что Юстиниан



заразился вирусом гриппа, сходным с тем, который вызвал страшную эпидемию в 1918 г., унесшую жизни, по разным оценкам, от 50 до 100 млн европейцев. Историков, в свою очередь, интересовало, откуда пришла эта зараза. Многие считали резервуаром инфекции Египет, поскольку незадолго до катастрофы, постигшей империю Юстиниана, там бушевала похожая эпидемия.

Поставить точку в дискуссии позволил анализ ДНК, выделенной из зубов и костей жертв той давней эпидемии. Обнаружилось, что в зубах присутствует только ДНК *Y. pestis* и нет никаких следов генетического материала вируса гриппа. Проследив пути перемещения этого патогена по земному шару, ученые пришли к выводу, что резервуаром инфекции был не Египет, а западная часть Китая, откуда микроб распространился по обширным равнинам Евразии и проник в Европу. «За время путешествия он довольно сильно мутировал, и к границам

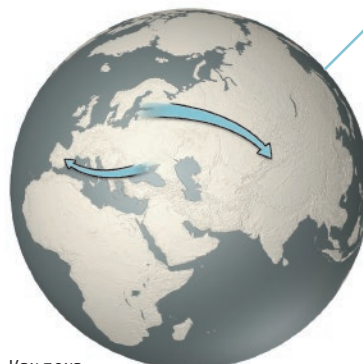
Первопричина четырех пандемий

За всю историю человечества земной шар был охвачен пандемиями много раз, при этом попытки выяснить их первопричину до недавнего времени кончались ничем. Анализ ДНК, выделенной из останков древних людей, показал, что за четырьмя из катастроф стоит бактерия *Yersinia pestis*, а к падению империи ацтеков в XVI в. причастна *Salmonella paratyphic*.

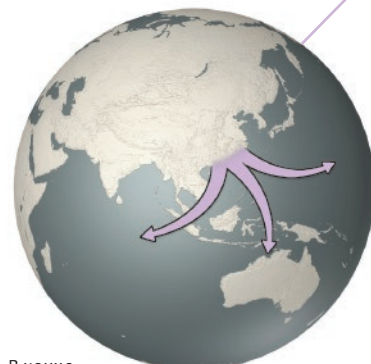
Пандемии 541–750 гг. н.э.	Чума 1346–1777 гг. н.э.	Сравнительно недавние пандемии: <i>Y. Pestis</i> 1890–1950 гг. н.э.
Пандемия <i>Cocoliztli</i> , империя ацтеков, примерно 1545 г. н.э.		Вспышки инфекций 1900–2000-х гг.: туберкулез, грипп 1918 г., СПИД, лихорадка Эбола, SARS, COVID-19



Во владениях императора Юстиниана I и на сопредельных территориях свирепствовала пандемия, вызванная другим штаммом *Y. pestis*. Результаты анализа дДНК свидетельствуют о том, что патоген пришел из Азии. Пандемия способствовала утрате многих территорий империи Юстиниана I.



Как показали результаты анализа дДНК, выделенной из костей скелета и зубов жертв черной смерти, штамм *Y. pestis* циркулировал по странам Европы, Ближнего Востока и Азии. Число жертв пандемии исчислялось миллионами.



В конце 1800-х гг. по континентам пронесся еще один штамм *Y. pestis*. Анализ ДНК свидетельствует о зарождении пандемии в Китае, распространении на Гонконг, Японию, Индию, Южную Америку, США и Европу. Вспышка затихла в 1950-х гг.

Византийской империи пришел в измененном виде», — говорит Александр Хербиг (Alexander Herbig) из Института изучения истории человека Общества Макса Планка в Йене, с помощью методов компьютерного анализа реконструировавший изменения в ДНК патогена по мере его миграции. Некоторые из этих модификаций наделили микроорганизм способностью инфицировать других хозяев, и он стал еще более опасным.

Выделение ДНК болезнетворных микроорганизмов из останков наших далеких предков позволяет заполнить обширные белые пятна в истории человечества. В данных молекулах содержится информация о том, как влияли бактерии и вирусы, вызывавшие пандемии, на судьбы цивилизаций. Анализ ДНК патогенов помог, в частности, выяснить, откуда пришла черная смерть, поразившая человеческий род в Средние века, и какую роль сыграла пандемия в падении цивилизации ацтеков. С помощью этого

подхода были найдены свидетельства того, что вспышка некоей инфекции, случившаяся в бронзовом веке, причастна к переселению народов из Азии в Европу. Люди принесли с собой свою культуру и свои гены, чье влияние прослеживается и сегодня.

С учетом всех этих открытий биологи воссоздали предположительную картину возникновения вспышки инфекции. Микроорганизмы становятся опасными, когда встречаются на своем пути компактно проживающую группу людей, которые ранее с данным видом бактерий и вирусов не взаимодействовали и потому не выработали к ним иммунитета. Многократно возросшая мобильность населения земного шара способствует распространению патогенов, при этом они чувствуют себя особенно комфортно среди маргинальных групп, неспособных себя защитить. Сегодня мы убеждаемся в этом еще раз, наблюдая, как распространяется вирус SARS-CoV-2 по земному шару.



ДНК, выделенная из зубов древних людей, захороненных во Фрельсгардене (Швеция), принадлежит бактерии *Yersinia pestis* (1). Захоронение (2) возрастом примерно 5 тыс. лет содержит останки 78 человек.

ДНК: путеводная нить

Биологи и историки уже давно пытались связать биологию патогенов с историческими событиями, но сделать это не удавалось вплоть до начала 2010 г. по причине невозможности исследования древней ДНК (дДНК). Так, попытки выделить генетический материал патогена, вызвавшего черную смерть, из останков жертв той пандемии кончались чередой неудач. «Мы предпринимали все новые и новые попытки — и всякий раз терпели фиаско», — сетует Хендрик Пойнар (Hendrik Poinar), биолог из Университета Макмастера в Онтарио, специализирующийся на исследовании дДНК. Кости в местах захоронений были сильно разрушены и содержали ничтожные количества генетического материала микробного происхождения.

Ситуация изменилась в прошлом десятилетии благодаря двум важным событиям. Первое состояло в осознании специалистами в области археогеномики того факта, что они искали генетический материал микроорганизмов не в тех частях скелета останков древних людей, где следовало. «Хранилищем времени» оказались не кости, а зубы. Снаружи они защищены прочным слоем эмали, а внутренняя часть, пульпа, забита ссохшейся кровью вместе с останками патогенов. Такую массу можно высверлить зубным буром и (если повезет) получить микроскопическое количество ДНК.

Но эта ДНК представлена беспорядочным набором фрагментов, из которых нужно составить исходную молекулу. Задачу

невозможно было бы решить без второго важного достижения — разработки метода скоростного секвенирования ДНК. Новый метод вошел в обиход благодаря созданию мощных компьютеров, которые, по словам Пойнара, «полностью изменяли правила игры». В основе метода лежит одновременное секвенирование множества коротких фрагментов ДНК и соединение их друг с другом в том порядке, который диктуется перекрыванием нуклеотидных последовательностей концевых участков. С появлением этого подхода отпала необходимость отыскивать в образце длинную молекулу — полноразмерную геномную ДНК, что практически невыполнимо.

Одним из первых результатов применения комбинации двух новшеств стало получение в 2011 г. Пойнаром с коллегами генома *Y. pestis*, составленного из фрагментов ее ДНК. Они были выделены из зубов останков людей — жертв черной смерти, захороненных в братской могиле в Лондоне. Исследование поставило точку в длительной дискуссии относительно возбудителя средневековой пандемии, унесшей жизни не менее 30% европейцев за период с 1347 г. по 1351 г. Как показали результаты пятилетних исследований, идентифицированный штамм по своей вирулентности не отличается от современного варианта *Y. pestis*. Высокая смертность во время той давней пандемии, по-видимому, была связана с нашествием черных крыс — переносчиков патогена, которые наводнили густонаселенные города, страдающие ужасающей антисанитарией и бедностью.

Самым большим сюрпризом для генетиков, которые занимаются исследованием дДНК, стало то, что ни пандемия времен правления Юстиниана I, ни средневековые эпидемии не были первыми событиями такого рода, повлиявшими на ход человеческой истории.

Доисторическая пандемия

В 2015 г. были опубликованы результаты исследований 101 генома древнего человека, воссозданного из фрагментов ДНК, которые были выделены из скелетов в местах захоронений, разбросанных по просторам евразийских степей. Из них следовало, что примерно 5 тыс. лет назад народы ямной культуры переселились из степей на территорию современной Европы, вытеснив местных земледельцев. Пришельцы занимались скотоводством, охотой и, вероятно, отличались воинственностью. «Но почему процветавшие несколько веков крупные европейские популяции, по-видимому, высокоорганизованные, так быстро сдались?» — задается вопросом один из археологов, участник исследования Кристиан Кристиансен (Kristian Kristiansen) из Гетеборгского университета в Швеции. Немногочисленные археологические данные свидетельствуют, что распад европейских популяций начался незадолго до пришествия степных народов, и Кристиансен с коллегами предположили, что они были ослаблены какой-то эпидемией. «Может быть, это была черная смерть», — подумали исследователи.

Вместе с генетическим материалом древнего человека Кристиансен с коллегами выделили ДНК самых разных вирусов и бактерий. «От 95% до 99% данных нам не удалось использовать, — говорит Саймон Расмуссен (Simon Rasmussen) из Копенгагенского университета. — Мы поместили ископаемые останки в хранилище, а с появлением метода скоростного секвенирования смогли вернуться к отложенным образцам и сравнить их с другими геномами. Собрав все 100 млрд небольших фрагментов ДНК, мы осуществили их скрининг на предмет наличия генетического материала патогенных микроорганизмов».

Через две недели непрерывной работы компьютеры дали ответ. Примерно в 7% образцов присутствовали следы ДНК патогена, скопившегося в пульпе зубов древних людей. Бактерии попали туда с кровью, а значит, они циркулировали по всей кровеносной системе, что было очень опасно для заболевших. «Скорее всего, люди умирали

от сепсиса», — считает Расмуссен. Многие препараты ДНК находились в плохом состоянии, поэтому он полагает, что на самом деле генетический материал патогена присутствовал в образцах в большем количестве и что пандемия буквально косила людей. Пойнар высказывается более осторожно: он считает, что к краху европейской популяции могут быть причастны и другие факторы, например голод или война.

Исследование поставило точку в длительной дискуссии относительно возбудителя средневековой пандемии, унесшей жизни не менее 30% европейцев за период с 1347 г. по 1351 г. Как показали результаты пятилетних исследований, идентифицированный штамм по своей вирулентности не отличается от современного варианта *Y. pestis*

Если даже патогенные бактерии были только одним из виновников катастрофы, последствия их причастности должны присутствовать и сегодня. Кристиансен с коллегами считает, что, как это было с более поздними вспышками заболеваний, вызванных *Y. pestis*, древняя пандемия пришла в Европу из азиатских степей. Народы ямной культуры, по-видимому, обладали каким-то иммунитетом к данной бактерии, контактируя с ней сотни лет. Это давало им преимущество перед европейскими земледельцами. Результат их распространения до сих пор виден в облике, языке и генетике жителей современной Европы. По мнению Кристиансена, «доисторическое нашествие изменило ход истории будущих европейцев. С точки зрения генетики все нынешние жители Европы — потомки древних степных народов».

Недавно получены новые свидетельства в пользу этой теории: обнаружена ДНК *Y. pestis* в останках двух древних людей эпохи неолита. По-видимому, вспышка

заболевания, вызванного этой бактерией, произошла на территории нынешней Скандинавии сразу после вторжения туда народов ямной культуры. Сегодня Кристиансен с коллегами занимаются поисками других мест, где можно было бы обнаружить следы пребывания древней разновидности этой бактерии. Они называют ее «прародительницей всех пандемий».

Опыт противостояния COVID-19 показывает, что основы нашей уязвимости при встрече с новыми патогенами не претерпели существенных изменений: обычно они передаются человеку другими видами живых существ, распространяются по всему земному шару любителями путешествий и теми, кто совершает дальние перелеты по долгу службы, и вызывают вспышки в местах компактного проживания людей

Эволюционный экскурс

На сегодня проанализировано несколько десятков геномов древних *Y. pestis* из тех регионов земного шара, где случались вспышки инфекций за последние 5 тыс. лет. Выявленные в этих геномах изменения позволили реконструировать эволюционную историю бактерии и те давние генетические aberrации, которые могли превратить один из оппортунистических кишечных патогенов в самого страшного убийцу за всю историю человечества.

В первоначальной форме бактерии — варианте пятитысячелетней давности — ее переносчиком вряд ли могли быть крысиные блохи, как это произошло позже, в то время, когда в Европе свирепствовала черная смерть. У древней бактерии отсутствовал фермент, который есть у современного штамма и который спасает его от переваривания в кишечнике блохи. Скорее всего, прежний вариант распространился

воздушно-капельным путем, когда его носитель чихал или кашлял. Но примерно 4 тыс. лет назад *Y. pestis* выработала способность образовывать биопленку, и это стало, пожалуй, самым губительным для человечества «изобретением» микробов, объясняет Йоханнес Краузе (Johannes Krause), специалист по дДНК из Института изучения истории человека Общества Макса Планка. В одном из генов бактерии возникли мутации, отвечающие за образование адгезивного внеклеточного матрикса; мутации в других генах лишили их способности замедлять или останавливать формирование матрикса. В результате бактериальные клетки начали слипаться, образовывать в кишечнике насекомых сгустки и закупоривать его. Голодные блохи стали лихорадочно кусать животных-хозяев одного за другим в поисках пищи и заражать их.

Люди и патогены

Биологи, занимающиеся исследованием дДНК, могут проследить историю не только *Y. pestis*, но и других микроорганизмов, что позволяет установить время, когда многие современные патогены, в частности возбудители проказы, туберкулеза, гепатита В и парвовирусы, превратились в глобальную проблему. По мнению Краузе, это случилось, когда человек стал переходить к оседлому образу жизни.

По мере развития цивилизации расширялись связи между изолированными ранее сообществами: люди начали перемещаться на лошадях и на лодках, перенося с собой разнообразные микроорганизмы. Согласно Хербигу, «распространению болезней по всему земному шару способствовало развитие торговли, сопряженное с перемещениями людей на большие расстояния». Установлено, что расползание гепатита В в древние времена шло параллельно миграции людей в бронзовый и железный века. Аналогично туберкулез переносили экипажи торговых судов и сами торговцы, которые останавливались в караван-сараях вдоль Шелкового пути. Такие данные приводит Кэйтлин Пепперелл (Caitlin Pepperell) из Висконсинского университета в Мадисоне, которая вместе с коллегами исследовала дДНК возбудителя туберкулеза и пришла к выводу, что современные штаммы этого патогена появились менее 6 тыс. лет назад, а не 7 тыс., как считалось ранее.

В распространении микробов были повинны не только купцы. Патогены часто переносили животные, о чем свидетельствуют

результаты секвенирования ДНК: вместе с одомашненными животными люди стали «хозяевами» микробов, обитающих в их организме. Так, члены одной из сохранившихся популяций американской красной белки, обитающей в Англии, до сих пор выступают носителями средневекового штамма возбудителя проказы, по видимому, приплывшего в эту страну на кораблях викингов. Аналогичным образом — по воде — попал в Южную Америку штамм туберкулезной палочки, поражающей человека: его принесли с собой тюлени. Об этом свидетельствуют результаты анализа дДНК, выделенной из останков древних перуанцев. Геном этого штамма близок к геному современных тюленей и морских львов. «О причастности тюленей к "транспортировке" туберкулезной палочки и передаче ее человеку говорят также археологические и антропологические данные, поскольку средневековые перуанцы действительно охотились на тюленей, — поясняет Хербиг, участвующий в упомянутых исследованиях. — На их керамических изделиях можно найти изображения людей, которые охотятся на тюленей и разделяют их туши».

Сочетание человеческих факторов — увеличение численности популяции, более тесная коммуникация между людьми и между людьми и животными — существенным образом повлияло на ситуацию в Новом Свете, когда туда прибыли европейцы. Ацтекская цивилизация, существовавшая до XVI в. на территории современной Мексики, была завоевана испанцами, которые установили на всей территории жестокие порядки: ацтеки трудились до изнеможения и недоедали.

Вскоре после вторжения европейцев, произошедшего в 1521 г., на ацтеков обрушилась жесточайшая эпидемия, одна из самых страшных в истории человечества. По описаниям монаха-францисканца Бернандино де Саагуна (Bernardino de Sahagún), попавшего в Мексику спустя восемь лет после высадки первых отрядов завоевателей, от инфекции умерли 80% местных жителей. Но что это была за инфекция, долгое время оставалось загадкой. Диапазон предположений был необычайно широк: от геморрагической лихорадки, малярии и тифа до натуральной оспы. Неясно было даже то, была ли болезнь местного происхождения или ее принесли завоеватели.

И только в 2018 г. истину удалось установить. Из останков людей, погребенных во время эпидемии, Краузе с коллегами

выделили дДНК и выяснили, что в половине с лишним образцов содержался генетический материал бактерии *Salmonella paratyphic*, которая вызывает острую кишечную инфекцию. До прибытия европейцев этот микроорганизм в Америке не встречался, так что можно с уверенностью говорить, что его завезли из Старого Света. Возможно, были заражены пища или вода, которыми были забиты трюмы кораблей, или животные (куры, свиньи, коровы), которых завоеватели везли с собой; разносчиками могли быть также корабельные мыши и крысы.

Как раз в это время в Америке произошел ряд природных катаклизмов, в частности засуха, о чем свидетельствует картина годичных колец на спилах стволов, обнаруженная в 2000 г. Это повлекло за собой голод и перемещение больших групп населения в поисках более благоприятных мест, что способствовало распространению инфекции среди ослабленных людей, ранее не встречавшихся с завезенным микроорганизмом. Цивилизация рухнула.

Сегодня мы знаем гораздо больше о патогенах и способах борьбы с ними, чем это было 500, а тем более 5 тыс. лет назад. Но опыт противостояния COVID-19 показывает, что основы нашей уязвимости при встрече с новыми патогенами не претерпели существенных изменений: обычно они передаются человеку другими видами живых существ, распространяются по всему земному шару любителями путешествий и теми, кто совершает дальние перелеты по долгу службы, и вызывают вспышки в местах компактного проживания людей, часто малоимущих и плохо питающихся. Об этом свидетельствуют результаты исследований дДНК, которые говорят также о том, что поворотные моменты в истории развития цивилизаций были связаны не только с деятельностью конкретных личностей, будь то император Юстиниан I или конкистадор Эрнан Кортес, но также с нашествием невидимых невооруженным глазом живых существ — бактерий и вирусов. ■

Перевод: Н.Н. Шафрановская

ИЗ НАШИХ АРХИВОВ

■ Спинни Л. Как земледельцы завоевали Европу // ВМН, № 8–9, 2020.

■ The Black Death. William L. Langer; February 1964.