

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/362278632>

2022 Филогенез микроба чумы *Yersinia pestis* уникальность эволюционной модели

Article in Вестник Российской академии наук · July 2022

DOI: 10.31857/50869587322090092

CITATION

1

READS

178

1 author:



Victor Vasilyevich Suntsov

Severtsov Institute of Ecology and Evolution

147 PUBLICATIONS 373 CITATIONS

SEE PROFILE

ФИЛОГЕНЕЗ МИКРОБА ЧУМЫ *YERSINIA PESTIS*: УНИКАЛЬНОСТЬ ЭВОЛЮЦИОННОЙ МОДЕЛИ

© 2022 г. В. В. Сунцов^{а,*}

^аИнститут проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия

*E-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Поступила в редакцию 20.04.2022 г.

После доработки 27.05.2022 г.

Принята к публикации 05.06.2022 г.

Возбудитель чумы — микроб *Yersinia pestis* — передаётся через укусы блох и поэтому занимает уникальное положение в семействе кишечных бактерий *Enterobacteriaceae*. Сложились два подхода к выяснению его происхождения и эволюции (филогении) — молекулярно-генетический (МГ) и экологический (ЭКО), которые базируются на разных эволюционных моделях и приводят к радикально различающимся выводам. МГ-подход прокламирует сальтационный принцип формирования этого патогена из клона псевдотуберкулёзного микроба *Y. pseudotuberculosis* 0:1b — возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ) — путём встраивания, инактиваций, делеций и, реже, рекомбинаций генов и генетических структур, при этом в качестве базовой эволюционной модели принимает модель нейтральной эволюции нуклеотидных признаков-маркеров. Детали видообразовательного процесса МГ-подход не раскрывает. Согласно эволюционной ЭКО-модели, возбудитель чумы сформировался в процессе постепенных популяционно-генетических преобразований почти одновременно в трёх географических популяциях монгольского сурка (*Marmota sibirica*) из трёх различных клонов (популяций) возбудителя ДСЛ на Хэнтэе, Хангае и в Хархира-Тургенском горном массиве (Монголия). Триггером видообразовательного процесса послужил известный абиотический фактор — последнее (сартанское) максимальное похолодание климата в Центральной Азии 22–15 тыс. лет назад, вызвавшее глубокое промерзание грунта и изменение поведения блохи сурков *Oropsylla silantiewi*, которое, в свою очередь, привело к aberrантному травматическому заражению ДСЛ популяций монгольского сурка. Экологические факторы предписывают *Y. pestis* создание уникальной эволюционной модели.

Ключевые слова: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Marmota sibirica*, *Oropsylla silantiewi*, филогенез, видообразование, эволюционная модель.

DOI: 10.31857/S0869587322090092

Проблема возникновения и эволюции возбудителей инфекционных болезней остаётся одной из наиболее актуальных в современной инфектологии. Знание эволюционных механизмов имеет

важное прагматическое значение для обеспечения контроля болезней, лечения, профилактики и прогнозирования возможных вспышек и эпидемий.

В последние полтора-два десятка лет при изучении возбудителей болезней, в том числе печально известной чумы, широко внедряются молекулярно-генетические (МГ) методы, которые во многих отношениях стали доминирующими. Современные МГ-методы изучения возбудителя чумы — микроба *Yersinia pestis* — сделали его диагностику по генетическим и молекулярным признакам в полной мере совершенной, позволяя охарактеризовать как конкретные генотипы (штаммы, клоны), так и геном вида *Y. pestis* в целом и его отдельные геноварианты (популяции/подвиды) [1–4]. К настоящему времени по



СУНЦОВ Виктор Васильевич — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ИПЭЭ РАН.

биохимическим, генетическим и молекулярным признакам идентифицированы геноварианты возбудителя из большого числа природных очагов мира [5]. Расширяется исследование “археологической” ДНК, извлекаемой из останков (костей, зубов) жертв минувших пандемий [6, 7].

Сравнительный анализ современных и археологических геновариантов позволил предпринять попытку реконструкции всемирной истории интересующего нас инфекционного агента — его филогении и филогеографии [5–10]. Однако выводы МГ-филогенетических исследований пока вызывают оправданные сомнения, так как не поддаются интерпретации в соответствии с положениями синтетической теории эволюции и противоречат многочисленным фактам, представленным классическими естественно-научными направлениями — экологией, эпизоотологией, биогеографией, палеонтологией [11]. Несмотря на большое число созданных филогенетических схем, МГ-подход не даёт достоверного ответа на тривиальные вопросы: когда, где, каким образом и при каких условиях прошло формирование возбудителя чумы как вида *Y. pestis*. Одной из главных причин, вызывающих непреодолимые трудности в экологической и исторической интерпретации выводов МГ-подхода, помимо игнорирования классических данных и методических ошибок (например, некорректный выбор референтного штамма и/или внешней группы), видится использование для МГ-реконструкции возбудителя чумы неадекватной эволюционной модели, на основе которой проводится филогенетический анализ выбранных признаков (маркёров) [12]. Адекватная модель может быть разработана только путём интеграции всесторонних знаний о возбудителе чумы и его непосредственном предке — псевдотуберкулёзном микробе *Y. pseudotuberculosis* 0:1b (семейство *Enterobacteriaceae*), или, точнее, возбудителе дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ) [13].

Классическая модель видообразования *Y. pestis*. Согласно положениям классической версии теории природной очаговости чумы, вполне оформившейся к началу второй половины XX в., чуму считали очень древней инфекцией, возникшей в процессе коэволюции норových грызунов (*Rodentia*), паразитирующих на них блох (*Siphonaptera*) и неких свободноживущих микроорганизмов или паразитических кишечных бактерий. Исходный хозяин возбудителя чумы не известен, предпочтение отдавали суркам (*Marmotini*) или песчанкам (*Gerbillidae*). Время возникновения возбудителя относили к широкому временному диапазону — олигоцену—плиоцену, от 30 до 5 млн лет назад. Местом происхождения считали или аридные районы Старого Света — родину песчанок, или Северную Америку — родину сурков. Широкое распространение очагов чумы в Старом и Новом

свете связывали с древними межконтинентальными миграциями норových грызунов — хозяев инфекции по сухопутным мостам — Берингийскому, Синайскому и Панамскому, периодически возникавшим в геологической истории. В настоящее время некоторые положения этой теории или полностью отвергнуты, или претерпели значительные изменения.

МГ-модель видообразования *Y. pestis*. В последние два-три десятилетия в медико-биологическую науку стала интенсивно внедряться МГ-методология исследований. В филогенетике возбудителей инфекционных болезней МГ-модели имеют две относительно самостоятельные составляющие: генетическую, имеющую отношение к *адаптивным* признакам, и молекулярную, относящуюся к *филогенетическим* признакам. В реконструкции филогении *Y. pestis* молекулярная модель стала базовой, задающей топологию филогенетического дерева, а генетическая — дополняющей её, придающей ей некоторое биологическое содержание и адаптационные детали.

Благодаря внедрению МГ-методологии в исследование возбудителя чумы удалось сделать два краеугольных открытия. Во-первых, изучением О-антигена было надёжно показано, что его прямым предком является возбудитель ДСЛ [14]. Таким образом, введение в филогенетику вида *Y. pestis* концепции внешней группы, которой оперирует МГ-методология для фиксации предковой формы, оказалось избыточным. Изучен регион доминантного распространения ДСЛ — обширные холодные пространства Северной Азии, Сибири, Дальнего Востока, Центральной Азии, она встречается в Японии и редко в Канаде [15, 16]. Был сформулирован *первый базовый тезис*: исходная популяция *Y. pestis* дивергировала от клона (популяции) *Y. pseudotuberculosis* 0:1b в некотором холодном регионе Азии.

Во-вторых, вопреки положениям классической теории природной очаговости чумы о геологической древности возбудителя, молекулярными методами была показана его эволюционная молодость: дивергенция исходной популяции чумного микроба от анцестрального клона ДСЛ имела место не ранее 30 тыс. лет назад [8–10]. Стал бесспорным *второй базовый тезис*: виновник чумы возник в конце плейстоцена или в голоцене в холодных районах Азии и естественным образом распространился только в Евразии, а на Африканский материк и в Новый Свет проник много позднее из-за хозяйственно-экономической деятельности человека. Здесь уместно отметить важный факт: рубеж плейстоцена и голоцена в Азии характеризовался максимальным (сарганским) похолоданием, наступившим 22–15 тыс. лет назад. В это время в Монголии впервые за последние десятки миллионов лет среднегодовая

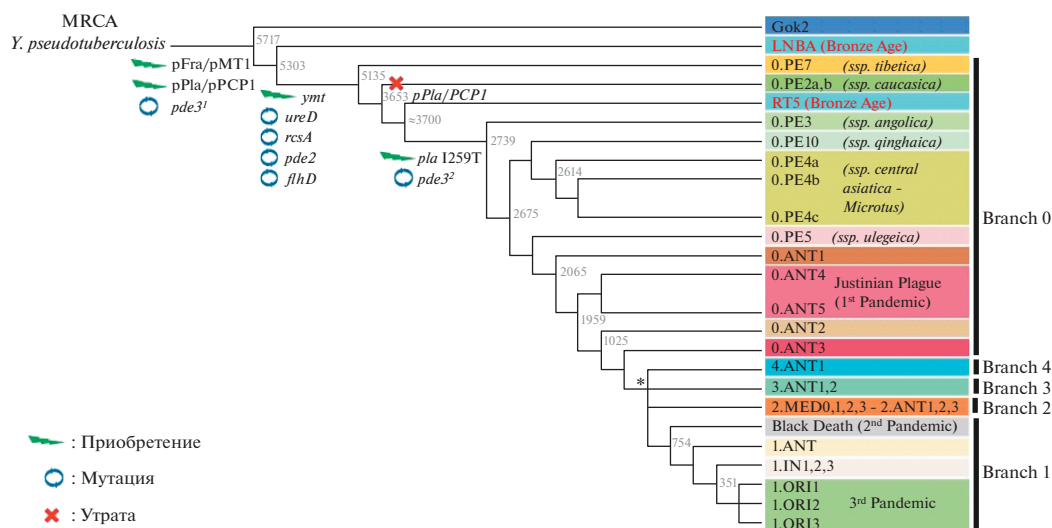


Рис. 1. Типичное филогенетическое дерево *Yersinia pestis* [21], топология которого задана статистическим анализом SNP-признаков

Генетические изменения (встраивание, делеции, инактивации генов) отчасти насыщают филогенетическую схему биологическим содержанием

температура воздуха опустилась до -6°C , грунт стал промерзать на глубину более 3 м, граница вечной мерзлоты проникла на юг до пустыни Гоби и достигла 42° с.ш., полностью охватив ареал монгольского сурка (*Marmota sibirica*) [17]. Как мы увидим ниже, похолодание в Азии, вызвавшее определённые эволюционные сдвиги в центральноазиатских биогеоценозах, должно было стать важным абиотическим компонентом эволюционной модели *Y. pestis*.

К сожалению, наряду с названными очевидными достижениями МГ-подход включает крайне деструктивную позицию — прокламирует сальтационное преобразование клона возбудителя ДСЛ в возбудителя чумы несколькими одномоментными генетическими актами — встраиванием в псевдотуберкулёзную клетку путём горизонтального переноса генов (ГПГ) из внешней среды или от других микроорганизмов сложных генетических структур — полифункциональных плазмид pFra и pPst, кодирующих специфические только для чумного микроба функции вирулентности, трансмиссии и коммуникации и острова высокой патогенности (HPI). При этом признаётся, что в геноме чумного микроба, в сравнении с псевдотуберкулёзным, произошли многочисленные и радикальные перестройки, вызвавшие изменения глубинных метаболических процессов, таких как обмен железа и кислорода [18, 19], что не согласуется с сальтационистскими взглядами.

В качестве базовой эволюционной МГ-модели, задающей топологию филогенетического дерева *Y. pestis*, принимают модель нейтральной эволюции, в соответствии с которой проводят

статистический анализ нейтральных молекулярных признаков-маркеров (IS, DFR, VNTR, SNP, CRISPR и др.) [2–5]. Модель предполагает сначала возникновение из клона ДСЛ абстрактного общего предка MRCA (most recent common ancestor) [8, 20, 21], при этом гостально-векторная среда обитания и популяционные характеристики MRCA не обсуждаются. Безликий MRCA охарактеризован только статистически признаками-маркерами, не детерминированными функционально (экологическими функциями) (рис. 1). Остаётся непонятным, можно ли относить MRCA к уже состоявшемуся виду *Y. pestis* или это пока ещё переходная форма *Y. pseudotuberculosis* / *Y. pestis*. Таким образом, МГ-подход на филогенетическом дереве *Y. pestis* чётко фиксирует анцестральный вид, но уникальные особенности видообразовательного процесса не раскрывает, априори принимая всё внутривидовое разнообразие *Y. pestis* в качестве монофилетической (голофилетической) группы, исходящей из безликого единого предка MRCA.

Полагают, что MRCA стал основателем наиболее древних “археологических” форм Gok2 (Готем, Швеция), LNBA (поздний неолит, бронзовый век, Европа–Азия) и других, существовавших в позднем неолите и бронзовом веке и охарактеризованных по фрагментам ДНК, извлечённым из останков человеческих жертв древних пандемий [6, 7, 21–23]. Фрагменты ДНК по нуклеотидной структуре оказались близкими к гомологичным генным структурам возбудителя псевдотуберкулёза 1-го серотипа и возбудителя чумы, относящегося к биовару Pestoides, циркулиру-

щего в популяциях полёвок (*Microtina*) и монгольской пищухи (*Ochotona pallasi pricei*). Поэтому образцы “археологической” ДНК помещены в корень филогенетического дерева *Y. pestis*. В современных природных очагах чумы “археологические” ДНК-маркеры не выявлены. Отсюда пошло мнение, что древние возбудители чумы вымерли по неизвестным причинам, эволюционные процессы их формирования из MRCA не ясны. Таким образом, в МГ-подходе предполагается наличие объективных трудностей в выборе адекватной эволюционной модели.

Среди ныне существующих геновариантов, согласно молекулярным выводам, базальные позиции на филогенетическом дереве *Y. pestis* занимают геноварианты кластера 0.РЕ, образованного возбудителями биовара *Pestoides*, который включает штаммы, вирулентные для *Microtina*, но не вирулентные или слабовирулентные для сусликов, сурков, песчанок и человека. Набор активных генов у этих геновариантов богаче, чем у археологических находок [22, 24], что, казалось бы, соответствует идее о происхождении биовара *Pestoides* от археологических форм. На основании описанных молекулярных и генетических свойств экологически не детерминированные “археологические” находки ДНК чумного микроба из человеческих останков жертв древних пандемий считают принадлежащими вымершим переходным формам *Y. pseudotuberculosis* / *Y. pestis*. “Археологическую” ДНК чумного микроба из останков диких грызунов или синантропных крыс пока выявить и изучить не удалось.

Приведённые выше доводы разъясняют, почему в МГ-подходе не делается попыток более точно установить характеристики переходных форм *Y. pseudotuberculosis* / *Y. pestis*, которые могли бы пролить свет на механизм видообразовательного процесса и нестабильную переходную среду, где проходило преобразование популяции (клона) *Y. pseudotuberculosis* 0:1b в популяцию MRCA. Согласно МГ-подходу нестабильной переходной среды и соответствующих этой среде переходных форм попросту не существовало. Видообразование, как полагают, прошло скачкообразным способом — молниеносным, в мгновение ока, внедрением микроба сразу в новую, уже существовавшую среду обитания “грызун—блоха”, то есть в новую экологическую нишу и новую адаптивную зону. Механизм видообразования связывают с генетико-статистическими нейтральными процессами (ГПГ, дрейф генов) без или с минимальным участием главных факторов эволюции — борьбы за существование и естественного отбора [12]. При этом ранние формы чумного микроба по неизвестным пока обстоятельствам вымерли, что уменьшает возможности раскрытия их свойств как переходных форм между предковой и производной и затрудняет создание эволюционной

модели, адекватной процессу видообразования *Y. pestis*.

Оценивая МГ-эволюционную модель в целом, следует констатировать, что она, во-первых, не учитывает уникальность видообразовательного процесса при формировании популяции MRCA из клона (популяции) возбудителя ДСЛ и, во-вторых, априори придаёт многообразным геновариантам чумного микроба статус единой монофилетической (голофилетической) группы (не имеющей гомоплазийных проявлений).

Экологическая эволюционная модель филогении *Y. pestis*. Возбудитель чумы был открыт А. Йерсеном в Гонконге в 1894 г. в начале третьей пандемии. За прошедшие более чем 125 лет наукой накоплен огромный объём всесторонних знаний, позволяющих в той или иной мере реконструировать его историю. Во второй половине XX в. была сформулирована вполне стройная теория природной очаговости чумы. С началом нового тысячелетия эта теория была откорректирована МГ-новациями. Чума предстала как эволюционно молодая системная (“кровяная”) инфекция, возбудитель которой как вид *Y. pestis* сформировался на основе определённого клона (популяции) кишечного психрофильного возбудителя ДСЛ *Y. pseudotuberculosis* 0:1b. В связи с эволюционной молодостью возбудителя чумы имеется реальная возможность раскрыть популяционно-генетические процессы видообразования на основе знаний экологии популяций предкового псевдотуберкулёзного и производного чумного микробов [13]. Трудность вопроса состояла в отсутствии представлений об исходном хозяине: в популяциях какого вида фоновых норových грызунов клон (популяция) возбудителя ДСЛ мог преобразоваться в популяцию возбудителя чумы? Экологические факты, позволяющие дать уверенный ответ на этот вопрос, были получены при изучении природных очагов чумы в Центральной Азии [13, 25–27].

Согласно экологическому сценарию, видообразование *Y. pestis* прошло в Центральной Азии в популяциях монгольского сурка под влиянием одновременно действовавших тривиальных физико-климатических факторов — нарастания аридности климата в продолжение кайнозоя и суровости климата во время последнего максимального (сартанского) похолодания в Азии. Аридность климата привела к формированию защитного поведения монгольского сурка, ставшего причиной интенсивного размножения псевдотуберкулёзного микроба в его пищеварительном тракте, точнее, только в ротовой полости, во время зимней спячки без проникновения в кишечный тракт и лимфо-миелоидный комплекс и (надо полагать) без возникновения инфекционного процесса. Суровость климата в сартанское время,

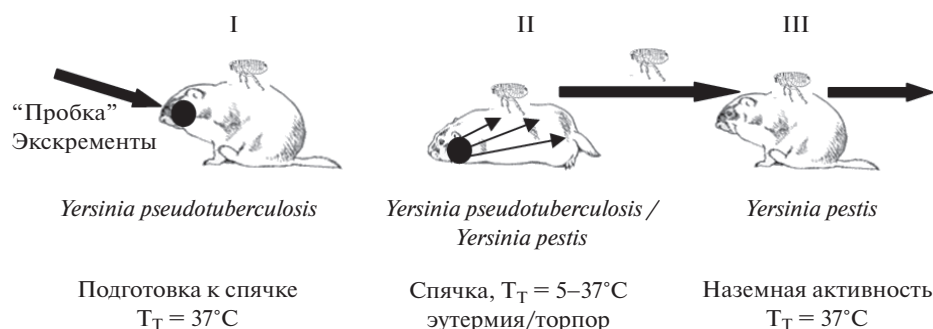


Рис. 2. Этапы формирования трансмиссивной передачи чумы:

I — накопление возбудителя псевдотуберкулёза в ротовой полости готовящихся к спячке монгольских сурков как следствие аридизации ландшафтов Центральной Азии; II — аберрантное (травматическое) заражение сурков псевдотуберкулёзом и сепсис во время зимней спячки как следствие наступления сартанского максимального похолодания в Азии и перехода личинок сурковой блохи к факультативной гематофагии; возникновение переходной формы возбудителя *Yersinia pseudotuberculosis* / *Yersinia pestis*; III — адаптация переходной формы к персистированию в популяциях монгольского сурка, находящегося в активном состоянии; освоение новой экологической ниши и адаптивной зоны, становление нового вида *Y. pestis* (T_T — температура тела сурков)

22–15 тыс. лет назад, вызвала сдвиги в поведении личинок сурочьей блохи *Oropsylla silantiewi*. В обычных условиях личинки блох являются детритофагами, питаются органическим субстратом в гнёздах хозяев. Но с началом сартанского похолодания и глубокого промерзания почвогрунтов до 3–4 м личинки *O. silantiewi* из промерзающей в зимне-весенние месяцы травяной выстилки зимовочных гнёзд сурка (-3 — -8°C) стали перемещаться в силу положительного термотаксиса на более тёплые тела спящих животных (5 – 37°C). При этом в поисках пищи часть личинок со стохастической закономерностью попадала в ротовую полость сурков, где они создавали на слизистой скарификации и питались кровью [25–27]. Так, смена способа питания блошинных личинок в холодный зимне-весенний период — переход от детритофагии к гематофагии — привела к уникальному травматическому (не традиционному алиментарному) способу заражения монгольского сурка ДСЛ. В свою очередь необычный способ массового заражения популяции спящих монгольских сурков ДСЛ стал причиной возникновения уникальной “кровяной” инфекции — чумы (рис. 2).

Причиной видообразования *Y. pestis* стал рекуррентный массовый механический вынос псевдотуберкулёзных микробных клеток в принципиально новую среду обитания (из ротовой полости в кровь), то есть в новую экологическую нишу и адаптивную зону. Э. Майр [28] назвал формирование новых популяций за счёт внепопуляционных мигрантов принципом основателя, а процесс формирования нового вида описал как перипатрическое видообразование. Подобное отпочкование нового дочернего вида от предкового посредством мигрантов, которое в природе обычно происходит с высокой эволюционной скоростью,

В. Грант определил как “квантовое” видообразование [29]. Таким образом, при изучении видообразования и филогенеза возбудителя чумы базовая эволюционная модель должна соответствовать принципу перипатрического/квантового видообразования [30].

Чума не является сапрозоонозом. Важной экологической составляющей эволюционной модели *Y. pestis* выступает жизненный цикл: сохраняет ли микроб чумы адаптации к сапрофитическому существованию вне системы “грызун–блоха”, свойственные его псевдотуберкулёзному предку? В.В. Кутырев с соавторами пришли к выводу (по нашим представлениям — глубоко ошибочному!), что возбудитель чумы, как и его предок (возбудитель ДСЛ), по сути, является сапрозоонозным микроорганизмом, его жизненный цикл включает сапрофитическую фазу развития во внешней органике: через трансларвальные стадии почвенных нематод и блох микроб внедряется в трансмиссивный цикл “грызун–блоха–грызун” во время разлитых эпизоотий, и “в настоящее время уже нельзя отрицать очевидной роли членов почвенного биоценоза в инициации эпизоотий чумы” [31, с. 11]. Это сомнительное открытие российских чумологов, казалось бы, нашло поддержку в генетических фактах зарубежных исследователей. В соответствии с идеей “теллурической” чумы было высказано предположение, что возможность сапрофитического существования у микроба чумы связана с иным, чем у возбудителя ДСЛ, механизмом — горизонтальной одноактной аквизицией плазмиды pPst, кодирующей синтез пестицина [32]. Пестицин, как считают, обеспечивает существование возбудителя чумы в трупах и почве в межэпизоотический период. Распространяясь по всему трупу, пестицин позволяет патогену длительно сохраняться вне организма

теплокровных хозяев и далее передаваться обратно в цикл “блоха—грызун” из трупов или почвы в хозяина или личинки блох.

Эволюционную модель “сапрозоонозной” или “теллурической” чумы нельзя считать общепринятой в МГ-подходе, но тем не менее при построении МГ-филогенетических схем *Y. pestis* в качестве базовых заимствуют модели, разработанные для других, не трансмиссивных инфекций, вызываемых микробами *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi*, *Yersinia pseudotuberculosis* и пр. [18, 33], жизненный цикл которых резко контрастирует с уникальным жизненным циклом *Y. pestis*. Это ставит под сомнение адекватность применяемых для реконструкции филогенеза *Y. pestis* МГ-моделей.

Иную, коммуникационную, роль в процессе видообразования микроба чумы отводит пестицину экологический сценарий. Плазмида pPst синтезирована на поздних стадиях видообразования [34]. Её роль, помимо регуляции синтеза фермента Pla, выполняющего функцию вирулентности, состоит в обеспечении популяционной стабильности и внутри- и межвидовой регуляции. Кроме гена *pla* pPst-плазмида несёт два других гена — *pst* и *pim*, образующих оперон, кодирующий функцию системы “токсин—антитоксин”, которая отвечает за регуляцию в стрессовых условиях. Такие системы известны для большого числа прокариот [35]. Назначение токсина (у чумного микроба это пестицин, Pst) — подавлять рост мутантных генотипов. Роль антитоксина (Pim) — нейтрализовать токсин. Нейтрализация осуществляется сложным взаимодействием двух белков, токсина и антитоксина. Когда клетка теряет оперон *pst-pim*, она обычно погибает. Поэтому в процессе видообразования клетки переходной популяции *Y. pseudotuberculosis* / *Y. pestis* всё в большей мере синтезировали пестицин и подавляли рост анцестральных псевдотуберкулёзных клеток и собственных более примитивных клеток, не синтезирующих или плохо синтезирующих пестицин [30]. Так в популяции *Y. pseudotuberculosis* / *Y. pestis* происходил отбор клеток, успешно синтезирующих пестицин. Роль пестицина как регулятора внутривидовых взаимоотношений в популяциях состоявшегося микроба чумы и межвидовых взаимодействий с предковым псевдотуберкулёзным микробом свидетельствует о сложном длительном процессе видообразования *Y. pestis* через переходные формы в нестабильной стрессовой переходной гостально-векторной среде “сурок—блоха”, но не об одноактном внедрении плазмиды pPst в псевдотуберкулёзную клетку путём ГПГ. Отсюда, в соответствии с экологическим сценарием, эволюционная модель *Y. pestis* не должна включать сапрофитическую компоненту и концепцию ГПГ.

Три района видообразования *Y. pestis*. Экологическими методами показано, что микроб чумы сформировался в паразитарной системе “монгольский сурок — блоха *O. silantiewi*”. При этом видообразование прошло параллельно, почти одновременно в трёх географических популяциях сурка [11, 36]. На Хэнтэе, в Забайкалье и в китайской провинции Внутренняя Монголия обитает подвид (географическая популяция) *M. sibirica sibirica*. Хангай и Центральную Монголию заселяет подвид *M. sibirica caliginosus*. В западных районах Монголии и в Тыве на Хархира-Турген-Монгун-Тайгинском горном поднятии обитает пока не описанный подвид монгольского сурка *M. sibirica ssp.* В этих географических популяциях монгольского сурка имеются “сурочки” природные очаги чумы, в которых циркулируют разные геноварианты микроба (2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1). Видообразование, индуцированное последним максимальным (сартанским) похолоданием в Центральной Азии, прошло тритопно в сходных условиях в единой среде “*M. sibirica* — *O. silantiewi*”, но геноварианты возникли заметно разные. Причину этого можно видеть в генетических и молекулярных отличиях популяций возбудителя ДСЛ, циркулирующего в разных географических популяциях монгольского сурка, и случайных процессах, таких как дрейф генов переходной формы *Y. pseudotuberculosis* / *Y. pestis* в популяциях монгольского сурка [11].

Территориальная экспансия трёх исходных геновариантов из географических популяций монгольского сурка проходила самостоятельными параллельными маршрутами, из чего следует, что филогенетическое дерево *Y. pestis* имеет три корня, представленных геновариантами 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1, и структура филогенетического дерева включает три самостоятельные голофилетические группы (рис. 3). В таком случае сходные параллельные мутации, создающие похожие признаки у представителей самостоятельных голофилетических групп, следует оценивать как гомоплазии. Гомоплазии не отражают наследственную изменчивость и не являются филогенетически информативными признаками, неверно истолковываются филогенетическими методами, и их следует исключать из МГ-филогенетического анализа.

Таким образом, в МГ-подходе всё известное многообразие геновариантов возбудителя чумы, порождённое исходной формой MRCA, рассматривают как монофилетическую (голофилетическую) группу. Тем самым в реконструкцию истории *Y. pestis* закладывается принципиальная ошибка. Согласно экологическому сценарию, эволюционная модель должна иметь трёхкорневую топологию, включать три голофилетические группы, которые следует анализировать отдельно во избежание включения в филогенетический

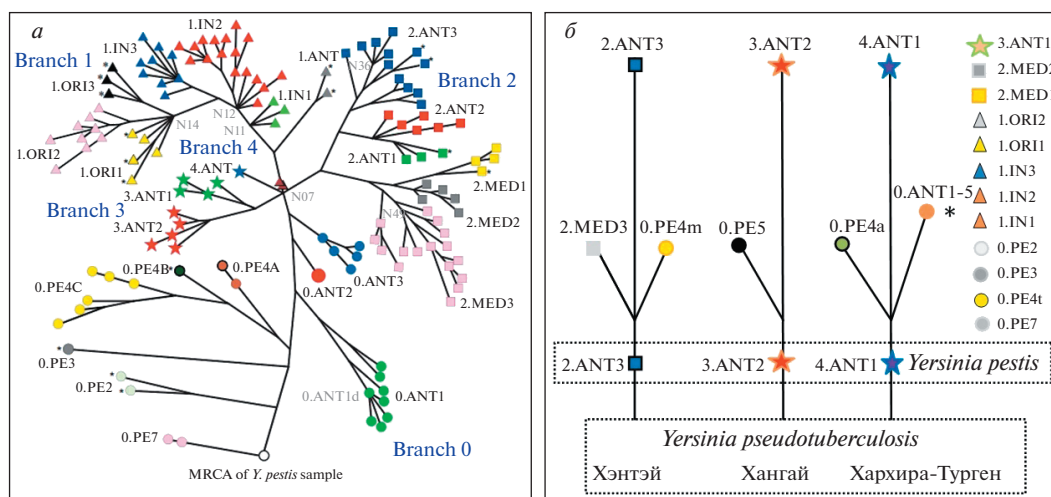


Рис. 3. Топология филогенетических деревьев *Yersinia pestis*:

а — популярное однокорневое «молекулярное» дерево, реконструированное на основе анализа SNP-маркеров [5]; б — трёхкорневое «экологическое» дерево [11]; * — диверсификация и азиатская экспансия геновариантов

анализ случаев эволюционного параллелизма (гомоплазий).

* * *

Возбудитель чумы по биохимическим, генетическим и молекулярным признакам систематически относят к семейству кишечных бактерий *Enterobacteriaceae*, и в филогенетических построениях используют общепринятые эволюционные модели, характеризующие эволюционные процессы в популяциях возбудителей кишечных (или иных нетрансмиссивных) инфекций. В то же время этот патоген проявляет особые свойства, свидетельствующие о его уникальной эволюционной судьбе. Но эту уникальность не учитывают в МГ-методологии филогенетических реконструкций. Вид *Y. pestis* — действительно монофилетическая группа, но в широком понимании этого термина. Она имеет единого псевдотуберкулёзного предка — вид *Y. pseudotuberculosis*, предковый вид породил производный вид. Но дьявол кроется в деталях. Три различные популяции *Y. pseudotuberculosis* (ДСЛ) дали жизнь трём популяциям *Y. pestis*, и каждая из них основала самостоятельную голофилетическую группу действительно напрямую родственных геновариантов, то есть группу монофилетическую в узкой трактовке. Геноварианты из разных голофилетических групп не являются напрямую родственными, их родство опосредуется псевдотуберкулёзными предками. Налицо следующая ситуация: три основателя голофилетических групп, геноварианты 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1, проявляют единство эволюционной тенденции, но не связаны единством происхождения (пара- или перипатрическое образование ге-

новариантов, подвидов, географических популяций). Отсюда результат — МГ-филогении не интерпретируются с экологических (в широком понимании) позиций, убедительную интерпретацию истории чумного микроба на основе МГ-методологии создать не удаётся. Наоборот, экологические данные, в совокупности с генетическими и молекулярными, позволили предложить вполне оправданный ЭКО-сценарий происхождения и эволюции чумного микроба. Этот сценарий следует принять в качестве нулевой гипотезы при разработке адекватной эволюционной модели для реконструкции истории происхождения и эволюции вида *Y. pestis*. ЭКО-сценарий также может стать незаменимой вербальной эволюционной моделью для сравнения молекулярных и экологических методологий филогенетических исследований возбудителей многих других инфекционных болезней и создания эколого-молекулярного методологического синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Платонов М.Е., Евсеева В.В., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Молекулярное типирование *Yersinia pestis* // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2013. № 2. С. 3–13.
2. Vogler A.J., Keim P., Wagner D.M. A review of methods for subtyping *Yersinia pestis*: From phenotypes to whole genome sequencing // Infect. Genet. Evol. 2016. V. 37. P. 21–36.
3. Вагайская А.С., Трунякова А.С., Дентовская С.В. Внутривидовая дифференциация *Yersinia pestis*: от фенотипа к полногеномному секвенированию // Бактериология. 2019. № 2. С. 42–54.

4. Кисличкина А.А., Платонов М.Е., Вагайская А.С. и др. Рациональная таксономия *Yersinia pestis* // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2019. № 2. С. 76–82.
5. Cui Y., Yu C., Yan Y. et al. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis* // PNAS. 2013. № 2. P. 577–582.
6. Spyrou M.A., Keller M., Tukhbatova R.I. et al. Phylogeography of the second plague pandemic revealed through analysis of historical *Yersinia pestis* genomes // Nature Commun. 2019. V. 10:4470. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12154-0>
7. Rascovan N., Sjogren K.G., Kristiansen K. et al. Emergence and Spread of Basal Lineages of *Yersinia pestis* during the Neolithic Decline // Cell. 2019. № 176. P. 295–305.
8. Achtman M., Morelli G., Zhu P. et al. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis* // PNAS. 2004. № 51. P. 17837–17842.
9. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J. et al. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity // Nature Genetics. 2010. № 12. P. 1140–1145.
10. Pisarenko S.V., Evchenko A.Yu., Kovalev D.A. et al. *Yersinia pestis* strains isolated in natural plague foci of Caucasus and Transcaucasia in the context of the global evolution of species // Genomics. 2021. V. 113. P. 1952–1961.
11. Сунцов В.В. Политопное видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* как причина филогенетической трихотомии в географических популяциях монгольского сурка-тарбагана (*Marmota sibirica*) // Журнал общей биологии. 2021. № 6. С. 431–444.
12. Cui Y., Song Y. Chapter 6. Genome and Evolution of *Yersinia pestis* / R. Yang, A. Anisimov (eds.) // *Yersinia pestis*: Retrospective and Perspective. Advances in Experimental Medicine and Diology 918. Beijing: Springer Science-Business Media Dordrecht, 2016. P. 171–192.
13. Сунцов В.В. Происхождение чумы. Перспективы эколого-молекулярно-генетического синтеза // Вестник РАН. 2019. № 3. С. 260–269; Suntsov V.V. Origin of the Plague: Prospects of Ecological–Molecular–Genetic Synthesis // Herald of the Russian Academy of Sciences. 2019. № 3. P. 271–278.
14. Skurnik M., Peippo A., Ervela E. Characterization of the O-antigen gene cluster of *Yersinia pseudotuberculosis* and the cryptic O-antigen gene cluster of *Yersinia pestis* shows that the plague bacillus is most closely related to and has evolved from *Y. pseudotuberculosis* serotype O:1b // Mol. Microbiol. 2000. № 2. P. 316–330.
15. Fukushima H., Gomyoda M., Hashimoto N. et al. Putative origin of *Yersinia pseudotuberculosis* in western and eastern countries. A comparison of restriction endonuclease analysis of virulence plasmids // Int. J. Med. Microbiol. 1999. V. 288. P. 93–102.
16. Fukushima H., Matsuda Y., Seki R. et al. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains // J. Clin. Microbiol. 2001. № 10. P. 3541–3547.
17. Owen L.A., Richards B., Rhodes E.J. et al. Relict permafrost structures in the Gobi of Mongolia: age and significance // J. Quat. Sci. 1998. № 6. P. 539–547.
18. Chain P.S.G., Carniel E., Larimer F.W. et al. Insights into the evolution of *Yersinia pestis* through whole-genome comparison with *Yersinia pseudotuberculosis* // PNAS. 2004. № 38. P. 13826–13831.
19. Willcocks S.J., Stabler R.A., Atkins H.S. et al. High-throughput analysis of *Yersinia pseudotuberculosis* gene essentiality in optimised in vitro conditions, and implications for the speciation of *Yersinia pestis* // BMC Microbiology. 2018. V. 18. Art. 46.
20. Achtman M. Insights from genomic comparisons of genetically monomorphic bacterial pathogens // Phil. Trans. R. Soc. B. 2012. № 367. P. 860–867.
21. Demeure C.E., Dussurget O., Fiol G.M. et al. *Yersinia pestis* and plague: An updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics // Genes Immun. 2019. № 5. P. 357–370.
22. Rasmussen S., Allentoft M.E., Nielsen K. et al. Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago // Cell. 2015. № 163:571e82.
23. Valtuena A.A., Neumann G.U., Spyrou M.A. et al. Stone Age *Yersinia pestis* genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague // PNAS. 2022. № 119. e2116722119.
24. Sebbane F., Devalckenaere A., Foulon J. et al. Silencing and reactivation of urease in *Yersinia pestis* is determined by one G residue at the specific position in the *ureD* gene // Infect. Immun. 2001. V. 69. P. 170–176.
25. Сунцов В.В., Сунцова Н.И. Экологические аспекты эволюции микроба чумы *Yersinia pestis* и генезис природных очагов // Известия РАН. Серия биологическая. 2000. № 6. С. 645–657.
26. Сунцов В.В., Сунцова Н.И. Чума. Происхождение и эволюция эпизоотической системы (экологические, географические и социальные аспекты). М.: КМК, 2006.
27. Сунцов В.В. Исключительная роль специфической блохи сурков *Oropsylla silantiewi* (Ceratophyllidae: Siphonaptera) в видообразовании микроба чумы — микроба *Yersinia pestis* // Паразитология. 2018. № 1. С. 3–18.
28. Майр Э. Популяции, виды и эволюция. М.: Мир, 1974.
29. Грант В. Эволюционный процесс. М.: Мир, 1991.
30. Сунцов В.В. “Квантовое” видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* в гетероиммунной среде — популяциях гибернирующих сурков-тарбаганов (*Marmota sibirica*) // Сибирский экологический журнал. 2018. № 4. С. 379–394.

31. Кутырев В.В., Ерошенко Г.А., Попов Н.В. и др. Молекулярные механизмы взаимодействия возбудителя чумы с беспозвоночными животными // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2009. № 4. С. 6–13.
32. Easterday W.R., Kausrud K.L., Star B. et al. An additional step in the transmission of *Yersinia pestis*? // ISME Journal. 2012. V. 6. P. 231–236.
33. McNally A., Thomson N.R., Reuter S., Wren B.W. “Add, stir and reduce”: *Yersinia* spp. As model bacteria for pathogen evolution // Nat. Rev. Microbiol. 2016. Advance online publication. P. 1–15.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.29>
34. Сунцов В.В. Перспективы синтеза молекулярно-генетического и экологического подходов к проблеме видообразования микроба чумы *Yersinia pestis* // Успехи современной биологии. 2020. № 1. С. 43–57.
35. Кунин Е. Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции. М.: Центрполиграф, 2014.
36. Сунцов В.В. Гостальный аспект территориальной экспансии микроба чумы *Yersinia pestis* из популяций монгольского сурка-тарбагана (*Marmota sibirica*) // Зоологический журнал. 2020. № 11. С. 1307–1320.