

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЧУМЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ ЭКОЛОГО-МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

© 2019 г. В.В. Сунцов

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

E-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Поступила в редакцию 05.07.2018 г.

Поступила после доработки 13.08.2018 г.

Принята к публикации 13.09.2018 г.

Чума, печально известная тремя опустошительными пандемиями, доныне остаётся одной из самых опасных болезней человека. Её возбудитель — микроб *Yersinia pestis* — является приоритетным агентом в арсенале возможного бактериологического оружия, что требует повышенного внимания к превентивной разработке систем биологической (бактериологической) безопасности. Этому могут способствовать глубокие знания естественных процессов, вызвавших появление возбудителя чумы в природе. В проблеме происхождения *Y. pestis* в настоящее время наметились два альтернативных подхода — молекулярно-генетический (МГ) и экологический. МГ-данные привели к новаторской идее селекционного преобразования клона предкового психрофильного сапрозообионтного псевдотуберкулёзного микроба *Y. pseudotuberculosis* O:1b в популяцию возбудителя чумы *Y. pestis* путём горизонтального переноса двух специфических для чумного микроба плазмид вирулентности pFra и pPst из внешней среды или от других бактерий и инактивации/делеции генов, утративших функции в принципиально новой среде обитания — популяциях полёвок (Microtinae) в Азии. В основу экологического сценария положена дарвиновская идея адаптациогенеза микроба чумы с быстрым "квантовым" формированием его свойств в паразитарной системе "сурок–блоха" (*Marmota sibirica* — *Oropsylla silantiewi*) в условиях психроаридного климата Центральной Азии на рубеже плейстоцена и голоцена. Выделены три важных фактора квантового видообразования микроба чумы: гетеротермия сурков во время зимней спячки, окислительный взрыв макрофагов в организме многократно просыпающихся гибернарующих сурков и стресс-индуцированный мутагенез эволюционирующего микроба в связи с окислительным взрывом макрофагов. В статье утверждается принцип взаимодополняемости экологического и МГ-подходов. Перспектива решения проблемы квантового видообразования возбудителя чумы и разработки средств и методов лечения и профилактики болезни видится в синтезе экологического и МГ-подходов.

Ключевые слова: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, горизонтальный перенос генов, квантовое видообразование, монгольский сурок, блоха *Oropsylla silantiewi*.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-5873893260-269>

Чума — одна из наиболее опасных природноочаговых болезней. По некоторым оценкам, в течение последних трёх пандемий (в VI, XIV



СУНЦОВ Виктор Васильевич — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ИПЭЭ им. А.Н. Северцова РАН.

и в конце XIX — начале XX в.) от чумы погибло более 200 млн человек. Возбудителя этой болезни — микроба *Yersinia pestis* — относят к приоритетным агентам биологического оружия, который может быть применён в военных действиях и биотеррористических актах, поэтому система биологической (бактериологической) безопасности в отношении этой инфекции требует повышенного внимания. Разработке и развитию такой системы могут способствовать глубокие знания естественных процессов, которые привели к возникновению возбудителя чумы в природе.

Несмотря на большой объём всесторонних знаний о микробе *Y. pestis*, вопрос о способе и механизмах его видообразования пока не нашёл одно-

значного ответа. Имеются два основных подхода к его решению — экологический и молекулярно-генетический (МГ) (рис. 1). Оба подхода оформились недавно, на рубеже нового тысячелетия [1, 2]. Описывая одно и то же явление и основываясь на анализе фактов и данных как классических медико-биологических направлений (экологии, эпизоотологии, биогеографии, микробиологии и др.), так и современной молекулярной генетики, они предлагают далеко не согласующиеся сценарии. При этом МГ-подход допускает невалидные интерпретации экологических фактов и отступает от общепринятых положений современной синтетической теории эволюции (СТЭ) — популяционного подхода и концепции адаптациогенеза. Экологический подход не в полной мере использует огромный арсенал новых МГ-данных, весьма ценных для расшифровки механизмов видообразования микроба *Y. pestis*. Суть дилеммы двух подходов заключается в принципе видообразования: градуализм или сальтация? Эти понятия имеют определённую и смысл только с учётом конкретного эволюционного времени. Процесс преобразования клона *Y. pseudotuberculosis* O:1b в популяцию *Y. pestis*, судя по МГ-данным, произошёл в эволюционном масштабе недавно, не ранее 30 тыс. лет назад [2], когда в уже сложившихся естественных биоценозах существовали современные виды грызунов-хозяев и блох-переносчиков. МГ-подход *in silico* (компьютерное моделирование биологического эксперимента) развивает идею быстрого сальтационного преобразования клона *Y. pseudotuberculosis* в *Y. pestis*, вызванного немногими МГ-актами: горизонтальным переносом генов (ГПГ), их инактивациями и утерями. При этом МГ-методы пока не позволяют назвать исходных хозяина и переносчика и неспособны раскрыть экологическую панораму декларируемых сальтационных событий в современной природной обстановке, ограничиваясь утверждениями, что новый вид возник недавно и внезапно путём ГПГ, по-видимому, в популяциях полёвок (*Microtinae*) где-то в Азии и продолжает развиваться гармонично по мере естественной и антропогенной мировой экспансии. Абстрагируясь от реальных событий в природе, МГ-обоснованные сценарии видообразовательного процесса прокламируют недавний и беспричинный (возможно, случайный) ГПГ-скачок псевдотуберкулёзного микроба из почвы в новую экологическую нишу "грызун—блоха". Структуры геномов предкового псевдотуберкулёзного микроба до скачка и производного микроба чумы после скачка в настоящее время уже достаточно хорошо изучены, но причина самого скачка, которая кроется в каком-либо изменении среды (биогеоценоза), остаётся вне поля зрения молекулярной генетики. Её изучение является прерогативой экологии.

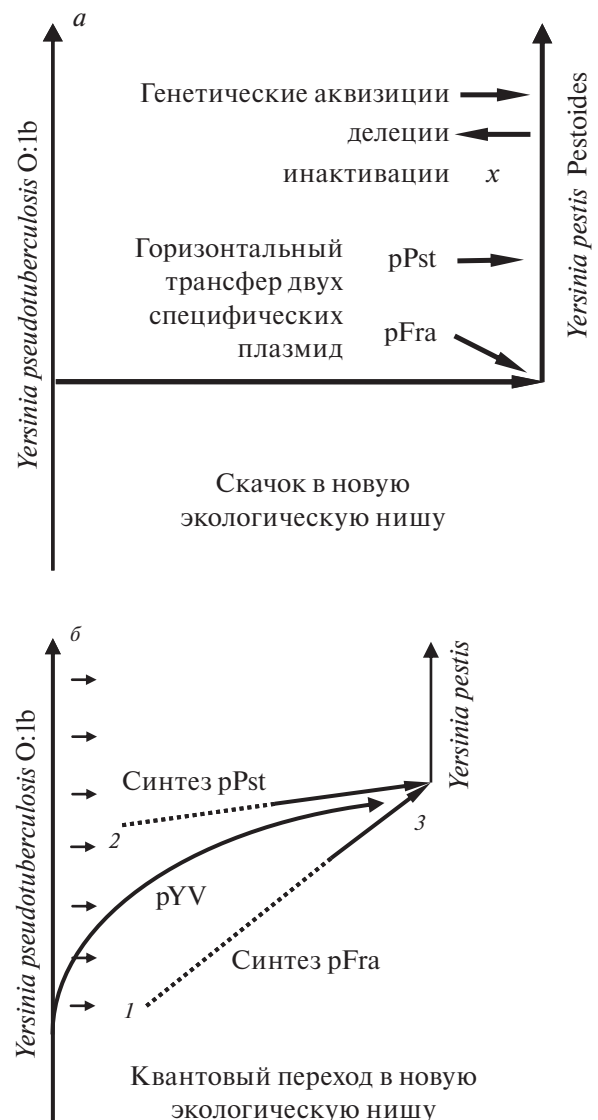


Рис. 1. Два подхода к проблеме видообразования микроба чумы *Yersinia pestis*

a — молекулярно-генетический: скачок псевдотуберкулёзного микроба в принципиально новую экологическую нишу; *б* — экологический: "квантовое", быстрое, но последовательное видообразование в промежуточной среде — паразитарной системе "сурок—блоха" (*Marmota sibirica* — *Oropsylla silantiewi*); 1–3 — популяция переходной формы *Y. pseudotuberculosis* / *Y. pestis*, в которой проходили все популяционно- и молекулярно-генетические события, завершившиеся возникновением микроба чумы

Экологический подход имеет более богатое биологическое содержание и не остаётся индифферентным к новым МГ-данным, инкорпорирует многие МГ-факты, согласующиеся с положениями СТЭ. Этот подход раскрывает биогеоэкологические предпосылки и экологическую ситуацию преобразования клона псевдотуберкулёзного микроба в популяцию возбудителя чумы как достаточно быстрого, но последовательного дарвиновского процесса.

Предлагаемый обзор нацелен на объединение двух указанных подходов, которые в настоящее время кажутся антагонистическими, но в действительности преследуют единую цель — объяснение эволюционных механизмов происхождения чумы и, следовательно, должны быть взаимодополняемыми. Выдвинута идея "квантовой постепенности" процесса видообразования микроба чумы в особых стрессовых экологических условиях, которая может заложить основы будущего эколого-молекулярно-генетического синтеза в проблеме видообразования не только возбудителя чумы, но и возбудителей других инфекционных болезней.

МГ-сценарии происхождения *Y. pestis*. За последние полтора-два десятилетия с помощью МГ-методов были сделаны несколько важных заключений, позволивших значительно приблизиться к решению вопроса о принципах и механизмах видообразования микроба чумы и формирования у него свойства высокой вирулентности [1]:

- прямым предком чумного микроба является психрофильный умеренно вирулентный возбудитель псевдотуберкулёза 1-го серотипа — кишечной болезни широкого круга беспозвоночных и позвоночных животных;

- микроб псевдотуберкулёза 1-го серотипа распространён в холодных районах Северной и Центральной Азии и к востоку от Москвы;

- дивергенция *Y. pseudotuberculosis* O:1b и *Y. pestis* произошла не ранее 30 тыс. лет назад, то есть в конце позднего плейстоцена или в голоцене;

- дивергенция *Y. pseudotuberculosis* O:1b и *Y. pestis* прошла в Азии, где отмечено наибольшее внутривидовое разнообразие *Y. pestis*;

- первичная септицемическая форма чумы более примитивна в сравнении с бубонной [3], то есть исходная форма чумного микроба в организме заражённого первичного хозяина имела исключительно гематогенное распространение подобно раневой инфекции, а эволюционно более "продвинутой" бубонной форме с лимфогенным распространением является вторичной, аддитивной к первичной септицемической.

На основании этих заключений-постулатов и других частных данных разные авторы приходят к следующему более или менее консенсусному МГ-сценарию: микроб чумы *Y. pestis* (формы *Pestoides*, *Microtus*) возник из псевдотуберкулёзного микроба *Y. pseudotuberculosis* O:1b в Азии от 1 до 30 тыс. лет назад в популяциях какого-то вида полёвок (*Microtinae*) путём горизонтального встраивания в геном *Y. pseudotuberculosis* O:1b (при пока не выясненных экологических обстоятельствах) двух специфических для чумного микроба

плазмид вирулентности pFga и pPst (происхождение и механизм формирования специфичности которых к *Y. pestis* пока неизвестен) и делеций/инактиваций генов, утративших свои функции (см. рис. 1, а). Радикальный недостаток этого сценария — невозможность его экологической интерпретации. Любые микро- и макроэволюционные трансформации в популяциях происходят при изменении среды их обитания. Какие изменения произошли в последние 30 тыс. лет в биогеоценозах, поддерживающих природные очаги псевдотуберкулёза, МГ-подход не обсуждает. Какие экологические обстоятельства привели к недавнему внедрению в геном псевдотуберкулёзного микроба (из внешней среды или от других микробных видов) двух плазмид, уже готовых к полноценному функционированию, то есть как бы проспективных, специфических для чумного микроба, остаётся экологической загадкой. Собственно, почти все геномные приобретения чумного микроба в МГ-подходе считают следствием ГПГ, при этом не указывается, где, когда и каким образом это случилось. Возможность продолжительного геномогенеза *Y. pestis* в какой-либо континуальной среде в МГ-сценариях не предусматривается. Эти и другие подобные безответные вопросы вызывают недоверие к экологическим аспектам МГ-сценариев.

Экологический сценарий происхождения *Y. pestis* в полной мере отражает экологические события, связанные с преобразованием клона псевдотуберкулёзного микроба в популяцию возбудителя чумы. Нами установлено, что между внегостальной средой псевдотуберкулёзного микроба (холодной неживой органикой внешней среды) и гостальной средой чумного микроба (лимфомиелоидным комплексом теплокровных грызунов и птиц) существует промежуточная (переходная) среда, в которой происходили популяционно-молекулярно-генетические процессы постепенного, но быстрого видообразования (см. рис. 1, б). Такой средой стала паразитарная система "монгольский сурок-тарбаган (*Marmota sibirica*) — блоха (*Oropsylla silantiewi*)" [1, 4]. Эта гетерогенная (гетеротермная, гетероиммунная) среда смягчила условия перехода анцестральной микробной популяции (клона) в принципиально новую среду обитания за счёт эколого-генетических преадаптаций (в частности, функций плазмиды вирулентности pYV и *Ail*-локуса), позволивших микробу псевдотуберкулёза "заякориться" в новой промежуточной континуальной среде и вступить на путь постепенного адаптогенеза в гетерогенных континуальных условиях [5]. Два природных события инициировали видообразовательный процесс: глобальная аридизация климата Земли, охватившая районы Центральной Азии во второй

половине кайнозоя, и последнее максимальное (сартанское) похолодание в Северной и Центральной Азии и на Дальнем Востоке на рубеже плейстоцена и голоцена (рис. 2) [1].

Аридизация горных степей Центральной Азии стала отдалённой причиной массового травматического (раневого, неспециализированного) заражения первичного хозяина микроба чумы – монгольского сурка-тарбагана – псевдотуберкулёзной инфекцией, переходящей в бактериемию, – обязательное условие для формирования трансмиссивной передачи инфекции блохами. В аридных условиях у монгольского сурка сформировалось видоспецифическое поведение – изготовление зимовочной пробки из смеси камней и щебня с собственными экскрементами. Промёрзшая пробка зимовочной норы обычно бывает прочной, недоступной для раскопки четвероногими хищниками. Камни, для лучшего сцепления обваленные в фекалиях, сурок при подготовке к спячке перетаскивает в зубы, и частицы фекалий, а с ними микробы псевдотуберкулёза, в обилии попадают в ротовую полость сурка и сохраняются там всю зиму до весеннего выхода из нор и начала питания. Такое поведение монгольского сурка, по-видимому, придало некоторые особенности циркуляции псевдотуберкулёзного микроба в его популяциях, но не более. Видообразование вида *Y. pestis* инициировал более поздний природный катаклизм – максимальное сартанское похолодание на рубеже плейстоцена и голоцена на Азиатском континенте [1, 6].

Резкое похолодание климата в Центральной Азии в сартанское время 22–15 тыс. лет назад вызвало глубокое промерзание грунта – до 4 м. Зимовочные норы сурка-тарбагана стали полностью промерзать, температура гнездовой выстилки во второй половине спячки стала опускаться до отрицательных значений (от -3 до -8°C). Личинки специфической блохи сурков *O. silantiewi* в зимние месяцы в силу положительного термотаксиса стали проявлять склонность к факультативной гематофагии, сохраняющейся в полной мере до настоящего времени. Собственно, обнаружение факультативной гематофагии *O. silantiewi* послужило толчком к созданию экологического сценария происхождения возбудителя чумы [1]. Перемещаясь в шерсти сурков, блошинные личинки со стохастической закономерностью проникают в ротовую полость спящих животных и питаются на поверхности слизистой и выступающей из скарификаций кровью. Нарушение слизистой ротовой полости, где с осени в изобилии находятся частицы фекалий с обитающими в них микробами псевдотуберкулёза, стало причиной тривиального механического (травматического, неадаптивного) проникновения микробов в кровь сурка с последующим сепсисом организма (бакте-

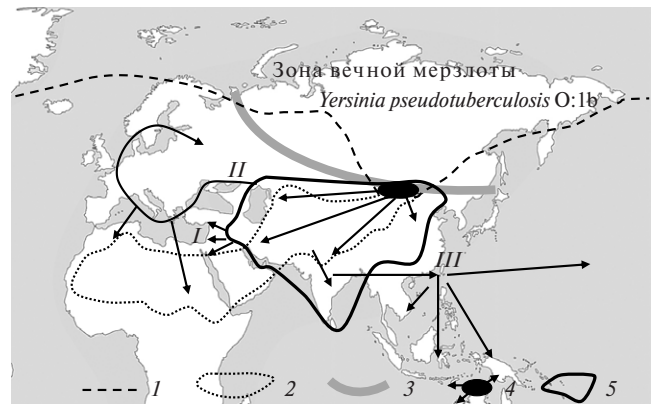


Рис. 2. Район происхождения микроба чумы *Yersinia pestis* в поселениях монгольского сурка (*Marmota sibirica*) в Центральной Азии, его антропогенная экспансия за пределы зоны первичных природных очагов I – первая пандемия, "чума Юстиниана"; II – вторая пандемия, "Чёрная смерть"; III – третья пандемия, современная; 1 – южная граница зоны вечной мерзлоты; 2 – Сахаро-Гобийская аридная зона; 3 – граница доминантного распространения псевдотуберкулёзного микроба 1-го серотипа; 4 – район видообразования микроба чумы и направления его естественной экспансии в позднем плейстоцене – голоцене; 5 – ареал первичных природных очагов чумы в Азии

риемией): без бактериемии невозможно возникновение трансмиссивной передачи через укусы блох, которая свойственна чумной инфекции. Развитию бактериемии способствует несвёртываемость крови сурков, находящихся в состоянии торпора, когда их температура тела держится на уровне 4–6°C. Первичная бактериемия, вызванная неадаптивным травматическим способом (но не ГПГ!), стала стартовым этапом быстрого видообразования микроба чумы, которое соответствует эволюционной концепции квантового видообразования.

Понятие квантового видообразования. Согласно В. Гранту [7], квантовым видообразованием называют процесс быстрого в эволюционном масштабе отделения нового дочернего вида от небольшого периферийного изолята широкого полиморфного предкового вида. За пределами области, занятой предковым видом, небольшое число мигрантов основывают дочернюю колонию. Она пространственно изолирована в занимаемой ею периферической местности и при благоприятном стечении биогеоэкологических обстоятельств может порождать полноценную популяцию нового вида. Факторами эволюции, которые контролируют начало преобразования небольшой колонии в полноценную популяцию нового вида, то есть поддерживают квантовое видообразование, являются генетический дрейф и отбор, в то время как в МГ-подходе в реализации интенсивного квантового видообразования в условиях быстро меняющейся среды важную

роль отводят ГПГ, дубликациям генов и мобильным генетическим элементам, встраивание которых в геном реципиентного организма может резко менять его свойства. В целом квантовое видообразование представляет собой способ быстрого формирования видов. Более того, дочерний вид может занять новую адаптивную зону, лежащую далеко за пределами экологических предпочтений предкового вида, и образовать таксон высшего ранга (род, семейство). Концепция квантового видообразования во многом совпадает с ранее сформулированной Э. Майром [8] концепцией генетической революции и может восприниматься здесь как её синоним.

Эта концепция представляется нам адекватной для раскрытия механизма видообразования микроба чумы. Во-первых, налицо миграция псевдотуберкулёзных клеток в новую среду обитания (из фекального компонента пробки зимовочной норы сурка-тарбагана в его кровь) за счёт биогеоценологических (экологических) предпосылок, "закоривание" в новой среде путём преадаптации и дальнейшая эволюция стартового клона будущего микроба чумы в гетерогенной среде [4, 5]. Во-вторых, стартовый клон псевдотуберкулёзного микроба, закрепившийся в крови спящих сурков и вступивший на путь преобразования в возбудителя чумы, абсолютно изолирован от популяции псевдотуберкулёзного микроба и имеет самостоятельный эволюционный тренд. В-третьих, предковый псевдотуберкулёзный микроб и дочерний возбудитель чумы, несмотря на генетическую близость, занимают принципиально различные экологические ниши и адаптивные зоны, то есть видообразование прошло быстро и имело масштаб макроэволюции [1].

В реализации квантового видообразовательного процесса важную роль, по нашим представлениям, сыграли три частных фактора видообразования: гетеротермия гибернарующих сурков-тарбаганов, окислительный (респираторный, оксидантный, кислородный) взрыв макрофагов в организме просыпающихся сурков и стресс-индуцированный мутагенез будущего возбудителя чумы во время окислительного взрыва макрофагов. Так как в настоящее время в проблеме происхождения возбудителя чумы доминирует МГ-подход, провозглашающий возникновение *Y. pestis* путём сальтационного ГПГ в популяциях гомойотермных животных (Microtinae), перечисленные факторы видообразования микроба чумы в популяциях монгольского сурка-тарбагана не исследовались. Однако имеются сведения о биологии *Marmotini* (сурки, суслики), которые позволяют оценить влияние спячки на инфекционный процесс. Многочисленные данные указывают на большое сходство инфекционных про-

цессов у зимнеящих животных и возможность широкой экстраполяции этих данных на монгольского сурка-тарбагана, к которой мы прибегаем ниже.

Гетеротермия сурков как фактор видообразования микроба чумы. Молекулярно-генетические сценарии прокламируют ГПГ-скачок псевдотуберкулёзного микроба в новую, принципиально иную экологическую нишу с преобразованием в возбудителя чумы. Экологический же подход не оперирует понятием "эволюционный скачок", а провозглашает существование континуальной промежуточной среды между средами обитания анцестрального псевдотуберкулёзного и производного чумного микробов (см. рис. 1, б). Что представляет собой эта среда?

В отличие от гомойотермных полёвок, с которыми связывают видообразование микроба чумы МГ-исследователи, зимнеящим животным, в частности, суркам, свойственна гетеротермия. В течение холодного периода сурки, зимующие семейными группами до 22–24 особей, несинхронно просыпаются 10–20 раз, при этом их температура меняется в диапазоне 5–37°C. Численность блох в зимовочных и постоянных норах сурков может быть очень высокой – более 700 взрослых насекомых на одно гнездо, то есть в большой семье сурков на одного зверька приходится 30–70 блох [4]. Блохи питаются на хозяевах часто – не реже 1 раза в сутки, несколько реже в холодных условиях – 1 раз в 2–3 суток [9, 10]. Так как блоха может кусать сурка-хозяина часто и при любой температуре его тела, то кровь гибернарующих сурков можно характеризовать как температурно-флуктуирующую, мультиплицирующую по температурному и, соответственно, иммунному показателю среду обитания возбудителей псевдотуберкулёза и чумы.

У зимнеящих животных, пребывающих в торпоре, когда температура тела приближается к температуре окружающей среды, возникает состояние иммуносупрессии: иммунная система инактивируется, и многократно увеличивается риск генерализации инфекции, проникшей в организм животного во время или накануне спячки [11–13]. В нашем сценарии псевдотуберкулёзный микроб в массе попадает в организм (в ротовую полость) спящего монгольского сурка накануне спячки, а в кровяное русло – во второй половине спячки после перехода личинок блохи *O. silantiewi* к факультативной гематофагии, когда на личиночных скарификациях в ротовой полости сурка возникает прямой контакт экскрементов с кровью. В холодной крови спящих животных инфекция находится в латентной форме и клинически не проявляется, но инфекционный процесс обостряется при пробуждении [11]. При

регулярных пробуждениях зимнеящих животных и кратковременных выходах из гипотермии происходит быстрая, но последовательная (в течение нескольких часов) активация метаболических процессов, в том числе в макрофагах, составляющих первую линию иммунной защиты животных от инфекций. При 5°C макрофаги неактивны, полностью активизируются при 37°C, но температурная динамика активации макрофагов, отражающая температурную зависимость интенсивности фагоцитоза бактерий макрофагами, пока остаётся неизученной. Температура тела сурков, при которой макрофаги начинают полноценно фагоцитировать псевдотуберкулёзные клетки, пока точно не установлена. Так, психрофильный микроб псевдотуберкулёза проявляет активность при низких положительных температурах, поэтому во взаимодействиях "холодных" макрофагов и холодолюбивых псевдотуберкулёзных клеток последние имеют преференции в активности и успешно противостоят "замороженным" факторам иммунитета хозяина. Коадаптация психрофильного псевдотуберкулёзного микроба и макрофагов, постепенно активизирующихся по мере повышения их температуры при кратковременных пробуждениях гибернарующих сурков, составила, согласно экологическому сценарию, сущность стартового этапа видообразования микроба чумы.

Окислительный взрыв макрофагов как организатор стрессовой среды. Окислительный взрыв макрофагов (ОВМ) — это резкое 50–100-кратное нарастание в течение короткого времени (от десятков секунд до нескольких минут) обменных окислительных процессов в стимулированных фагоцитах, вызванное фагоцитозом. Взрыв возникает в макрофагах после захвата микроба и образования фагосомы/фаголизосомы, в которой высвобождаются активные формы кислорода, убивающие бактерии [14].

Феномен ОВМ хорошо изучен на моделях гомойотермных животных, имеющих постоянную температуру тела, но в случаях с зимнеящими гетеротермными животными, какими являются сурки, суслики, летучие мыши, бурундуки, динамика ОВМ при изменении температуры тела от низкой положительной до нормотермии (от 0–5 до 36–40°C) слабо изучена, хотя нет сомнения, что в целом функция иммунитета в периоды торпора подавлена [11–13]. Известно, что низкая температура тела животных (сусликов) в пределах 4–10°C не сдерживает размножение многих видов патогенных бактерий: *Escherichia coli*, *Compylobacter jejuni*, *Salmonella heidelberg*, *S. enteritidis*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus subtilis*, *Vibrio vulnificus* [11]. В таком случае можно полагать, что психрофильный возбудитель псевдотуберкулёза *Y. pseudotuberculosis* O:1b таким же

образом может персистировать в холодной крови спящих сурков-тарбаганов, размножаться до уровня бактериемии и далее вступать в адаптационез в гетеротермной среде — популяциях просыпающихся сурков. К сожалению, этот процесс ни в естественных, ни в экспериментальных условиях пока не изучен.

Имеются сведения о динамике метаболизма у зимнеящих животных (земляных белок, сурков) [12, 15–18] и некоторые МГ-данные [19], позволяющие предполагать, что окислительный взрыв в организме просыпающихся сурков может возникать только при температуре тела $\geq 15–18^\circ\text{C}$, то есть во второй половине фазы саморазогрева. В таком случае надо полагать, что при температуре тела $< 15–18^\circ\text{C}$, когда активный психрофильный псевдотуберкулёзный микроб имеет преференции перед противостоящими ему малоактивными "холодными" макрофагами, коадаптация микроба и макрофага проходит без окислительного взрыва макрофага. Очевидно, в этот начальный период "мягкого" взаимодействия микроб начинает вырабатывать факторы противостояния иммунной защите хозяина, ингибирующие слабоактивный фагоцитоз и/или инактивирующие антибактериальные продукты фагоцитоза. Дальнейшая оптимизация взаимоотношений псевдотуберкулёзного микроба и макрофага при температуре тела $\geq 15–18^\circ\text{C}$ привела к эффекту незавершённого фагоцитоза, характерного для возбудителя чумы. Адаптация к взрывному нарастанию иммунных свойств организма монгольского сурка в периоды краткосрочных пробуждений была важной составляющей квантового видообразовательного процесса чумного микроба, но детали этого процесса в популяциях гибернарующих сурков-тарбаганов пока остаются совершенно не изученными. Не исключено, что синтез малой плазмиды pPst (гена *pla*, кодирующего функцию лимфогенной диссеминации микроба в организме хозяина и бактериемии, а также генов коммуникации *pst* и *pim*), который осуществляется только при температуре тела $\geq 26^\circ\text{C}$, связан с адаптацией будущего возбудителя чумы именно к стрессовым условиям ОВМ.

Стресс-индуцированный мутагенез *Y. pseudotuberculosis* / *Y. pestis*. Этот фактор генетической изменчивости *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis*, имеющий, по нашим представлениям, прямое отношение к проблеме происхождения микроба чумы, в научной литературе ранее не обсуждался по причине доминирования сальтационистской идеологии в МГ-подходе, которая прокламирует идею происхождения микроба чумы в популяциях гомойотермных полёвок, имеющих стабильную температуру тела $\approx 37^\circ\text{C}$. Какова сущность этого фактора эволюции?

Живые организмы, включая бактерии, обитают в постоянно меняющейся среде. По этой причине они обладают многочисленными стратегиями для переживания природных флуктуаций. Одна из таких стратегий — модуляция интенсивности мутагенеза как функции адаптации к среде.

В эволюционной биологии 30 лет назад было сделано важное открытие [20]. Многие годы считали, что мутации возникают случайно, спонтанно. В действительности оказалось, что дополнительно существует явление стресс-индуцированного мутагенеза. Стресс-индуцированным мутагенозом (СИМ) называют временную (обратимую) мутагенную изменчивость, вызванную прямым воздействием факторов среды, таких, например, как недостаток пищи или её компонентов, резкое изменение температуры, влажности, pH, УФ-облучение, радиация, воздействие сильных окислителей, ионов тяжёлых металлов [21]. У бактерий, попадающих в стрессовые условия, интенсифицируется мутагенез, потенциально ускоряя эволюцию, но интенсифицируется специфически, только когда бактерии временно находятся в неадаптивном состоянии к среде. После снятия стресса интенсивность мутагенеза нормализуется. При стрессе интенсивность мутагенеза может возрасти на несколько порядков [22, 23]. У бактерий в природе СИМ встречается значительно чаще, чем конститутивный спонтанный мутагенез, поэтому следует ожидать, что он имеет большое значение в бактериальной эволюции, так как увеличение скорости мутирования и генетической вариативности в высокоизменчивой (стрессовой) среде в значительной мере повышает вероятность возникновения адаптивных мутаций и, соответственно, увеличивает скорость адаптации (эволюции) [23, 24].

Согласно МГ-представлениям, в геномах прокариот СИМ включает такие формы крупной (макро) изменчивости, как ГПГ, утрата генов и генных блоков, смещение генов транспозициями, аквизиция островов патогенности, инкорпорация плазмид устойчивости и фагов, нарушение систем регуляции, репарации и иммунитета к внеклеточной ДНК (CRISPR-, H-NS- и SOS-системы), встраивание мобильных генетических элементов, дупликация генов и участков ДНК [25, 26]. Отдельные из этих многочисленных крупных мутаций в случае быстрых изменений условий внешней среды могут оказаться адаптивными, способными дать жизнь новому виду и/или таксону более высокого ранга в новой среде.

СИМ охватывает гены-регуляторы и гены репарации [24]. В таком случае восстановление спонтанных повреждений в геномах живых организмов, успешно осуществляющееся при обычных условиях, при стрессе сдерживается. Это

содействует нарастанию генетической изменчивости и разбалансировке популяции, но повышает вероятность возникновения адаптивных мутаций. Такая эволюционная стратегия крайне рискованная, но единственно возможная в быстро меняющейся стрессовой среде. В такой среде могут выжить только единичные особи-основатели, "обнадеживающие монстры", ставшие обладателями редчайших адаптивных мутаций.

СИМ достаточно хорошо изучен у прокариот, в частности, у бактерий — кишечной палочки *E. coli*, синегнойной палочки *Pseudomonas aeruginosa* и некоторых других возбудителей болезней [26, 27], но в отношении возбудителей псевдотуберкулёза и чумы сведения крайне ограничены. В то же время принцип СИМ, как сказано выше, является общим для всех живых организмов и может быть экстраполирован на возбудителей чумы и псевдотуберкулёза. Этот феномен является одним из наиболее важных факторов эволюции бактерий, и, по нашим представлениям, он имеет прямое отношение к реализации квантового видообразования возбудителя чумы. В соответствии с экологическим сценарием происхождения микроба чумы клоны псевдотуберкулёзного микроба и переходные формы *pseudotuberculosis/pestis*, находящиеся в крови просыпающихся сурков-тарбаганов, имеющих температуру тела $\geq 18^\circ\text{C}$, то есть когда может возникать окислительный взрыв макрофагов, попадают в условия стресс-индуцированного мутагенеза. При быстром увеличении температуры тела просыпающихся сурков, презентующем стрессовую среду, среди стресс-индуцированных мутаций, как показано на моделях других видов бактерий [25–27], возникает множество крупных мутаций. Именно такие крупные быстрые генетические изменения, которые принимаются за ГПГ, могли привести к возникновению радикально новых свойств (функций) у особого клона псевдотуберкулёзного микроба, оказавшегося в гетерогенной (гетеротермной и гетероиммунной) стрессовой среде — в популяции гибернирующих сурков-тарбаганов. Так, известно, что число IS-вставок у чумного микроба много больше, чем у псевдотуберкулёзного, что может быть эффектом стресс-индуцированного мутагенеза [28]. Можно надеяться, что явление СИМ микробов *Y. pseudotuberculosis*, *Y. pestis* и промежуточных форм *pseudotuberculosis/pestis* в момент окислительного взрыва макрофагов в крови просыпающихся сурков-тарбаганов как фактор видообразования *Y. pestis* привлечёт должное внимание исследователей чумы, в особенности изучающих центральноазиатские очаги этой инфекции.

Перспективы синтеза экологического и молекулярно-генетического подходов. Хотя экологический сценарий происхождения микроба чумы

пока остаётся не востребованным у МГ-исследователей, он ставит вопросы, требующие обязательного освещения экологических аспектов проблемы. Центральными вопросами могут быть следующие: каково происхождение специфических плазмид чумного микроба pFra и pPst, из какой среды, где и при каких экологических обстоятельствах они смогли одноактно, путём сальтации, внедриться в геном псевдотуберкулёзного микроба в недавнем эволюционном прошлом? Без ответа на них достоверность всех МГ-сценариев происхождения *Y. pestis* будет оставаться под глубоким сомнением.

Принцип эволюционного формирования свойств высокой вирулентности чумного микроба по отношению к хозяину, описываемый экологическим сценарием, биологически более правдоподобен, более прост и понятен и соответствует положениям синтетической теории эволюции о постепенном адаптациогенезе эволюционирующих популяций. Идея возникновения обязательной первичной бактериемии, которую в МГ-сценариях связывают с аквизицией псевдотуберкулёзным микробом генетического материала извне, выглядит крайне слабой в сравнении с идеей развития неспецифической раневой инфекции, переходящей в бактериемию, в популяциях гибернирующих сурков-тарбаганов после установления прямого контакта экскрементов с кровью в ротовой полости на многочисленных ранах, создаваемых личинками блох *O. silantiewi*. Хотя упомянутые нами три частных фактора видообразования микроба чумы (гетеротермия сурков, температурная динамика ОВМ в организме гибернирующего сурка и СИМ переходной формы *pseudotuberculosis/pestis*, попадающей в стрессовые условия ОВМ в организме гибернирующих сурков) остаются пока слабоизученными, становится понятным направление дальнейших исследований этой проблемы. Механизм формирования свойств высокой патогенности и вирулентности микроба чумы, надо полагать, во многом схож с механизмами постепенного, но быстрого формирования новых признаков у других паразитических видов, например, с механизмом нарастания лекарственной устойчивости патогенных бактерий при постепенном увеличении лечебных и профилактических лекарственных доз или с механизмом формирования резистентности насекомых к инсектицидам, дозу применения которых стихийно увеличивают по мере нарастания устойчивости к ним насекомых.

Молекулярная генетика накопила большой объём фактов и данных, которые вполне адекватно интерпретируются экологическим подходом. Например, свойство вирулентности возбудителя чумы является температурно-зави-

симым, и его вполне логично можно объяснить недавним постепенным преобразованием специфических "сурочьих" клонов психрофильного псевдотуберкулёзного микроба в популяцию микроба чумы в гетеротермной среде 5–37°C. Накопление таких очевидно совместимых экологических и МГ-данных позволит выработать консолидированный сценарий происхождения возбудителя чумы, в котором (квази)сальтационное, (квази)скачкообразное видообразование без какого-либо насилия над МГ-данными может трактоваться как вполне дарвиновское быстрое, но последовательное квантовое видообразование.

Исходная эпизоотическая система чумы "*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi* – *Yersinia pestis*" имеет особое когнитивное значение, так как возникла в недалёком эволюционном прошлом в среде (в биогеоценозе), имевшей сходный с современным облик. Непосредственная среда видообразования микроба чумы – паразитарная система "сурок–блоха" (*Marmota sibirica* – *O. silantiewi*) – существует с позднего плейстоцена – времени зарождения микроба чумы – в почти неизменном виде до настоящего времени и доступна для изучения любыми современными научными методами. Поэтому эпизоотическая система чумы может стать дидактической моделью для изучения эволюционного формирования свойств высокой вирулентности и патогенности болезнетворных микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сунцов В.В., Сунцова Н.И. Чума. Происхождение и эволюция эпизоотической системы (экологические, географические и социальные аспекты). М.: КМК, 2006.
2. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J. et al. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity // Nat. Genet. 2010. V. 42. № 12. P. 1140–1143.
3. Sebbanne F., Jarrett C.O., Long D., Hinnebusch B.J. Role of the *Yersinia pestis* plasminogen activator in the incidence of distinct septicemic and bubonic forms of flea-borne plague // PNAS. 2006. V. 103. № 14. P. 5526–5530.
4. Сунцов В.В. Экологические аспекты происхождения микроба чумы *Yersinia pestis*: концепция промежуточной среды // Сибирский экологический журнал. 2014. № 1. С. 3–14.
5. Сунцов В.В. Рецентное видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* в гетеротермной (гетероиммунной) среде сурок–блоха (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*): биогеоэкологические предпосылки и преадаптации // Успехи современной биологии. 2016. № 6. С. 569–583.

6. Owen A., Richards B., Rhodes E.J. et al. Relict permafrost structures in the Gobi of Mongolia: age and significance // *J. Quaternary Sci.* 1998. V. 13. № 6. P. 539–547.
7. Грант В. Эволюция организмов. М.: Мир, 1980; Grant V. Organismic evolution. San Francisco: Freeman and Company, 1977.
8. Майр Э. Популяции, виды и эволюция. М.: Мир, 1974; Mayr E. Populations, species and evolution. London: Oxford Univ. Press, 1963.
9. Бибикова В.А., Класовский Л.Н. Передача чумы блохами. М.: Медицина, 1974.
10. Ващенко В.С. Блохи (Siphonaptera) – переносчики возбудителей болезней человека и животных. Л.: Наука, 1988.
11. Prendergast B.J., Freeman D.A., Zucker I., Nelson R.J. Periodic arousal from hibernation is necessary for initiation of immune responses in ground squirrels // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. V. 282. № 4. P. 1054–1062.
12. Carey H.V., Andrews M.T., Martin S.I. Mammalian Hibernation: Cellular and Molecular Responses to Depressed Metabolism and Low Temperature // *Physiol. Rev.* 2003. V. 83. P. 1153–1181.
13. Bouma H.R., Carey H.V., Kroese F.G.M. Hibernation: the immune system at rest? // *J. Leukoc. Biol.* 2010. V. 88. P. 619–624.
14. Slauch J.M. How does the oxidative burst of macrophages kill bacteria? Still an open question // *Mol. Microbiol.* 2011. V. 80. № 3. P. 580–583.
15. Ortmann S., Heldmaier G. Regulation of body temperature and energy requirements of hibernating alpine marmots (*Marmota marmota*) // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000. V. 278. № 3. P. 698–704.
16. Breukelen F.V., Martin S.L. Translational initiation is uncoupled from elongation at 18°C during mammalian hibernation // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001. V. 281. № 5. P. R1374 – R1379.
17. Lee T.N., Barnes B.M., Buck C.L. Body temperature patterns during hibernation in a free-living Alaska marmot (*Marmota broweri*) // *Ethol. Ecol. Evol.* 2009. V. 21. P. 403–413.
18. Orr A.L., Lohsea L.A., Kelly L.D., Herms-Lima M. Physiological oxidative stress after arousal from hibernation in Arctic ground squirrel // *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 2009. V. 153. № 2. P. 213–221.
19. Spinner J.L., Carmody A.B., Jarrett C.O., Hinnebusch B.J. Role of *Yersinia pestis* toxin complex family proteins in resistance to phagocytosis by polymorphonuclear leucocytes // *Inf. Immun.* 2013. V. 81. № 11. P. 4041–4052.
20. Cairns J., Overbaugh J., Miller S. The origin of mutants // *Nature.* 1988. № 335. P. 142–145.
21. Stress-Induced Mutagenesis / Ed. by D. Mittelman. NY: Springer Sci. Bus. Med., 2013.
22. Bjedov I., Tenailon O., Gérard B. et al. Stress-Induced Mutagenesis in Bacteria // *Science.* 2003. V. 300. № 5624. P. 1404–1409.
23. Lukačišinova M., Novak S., Paixao T. Stress-induced mutagenesis: Stress diversity facilitates the persistence of mutator genes // *PLoS Comp. Biol.* 2017. V. 13. № 7. E1005609.
24. Tenailon O., Denamur E., Matic I. Evolutionary significance of stress-induced mutagenesis in bacteria // *Trends in Microbiol.* 2004. V. 12. № 6. P. 264–270.
25. Foster P.L. Stress-Induced Mutagenesis in Bacteria // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2007. V. 42. № 5. P. 373–397.
26. Matic I. Stress-Induced Mutagenesis in Bacteria // *Stress-Induced Mutagenesis* / Ed. by D. Mittelman. NY: Springer Sci. Bus. Med., 2013. P. 1–20.
27. Кунин Е.В. Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции. М.: Центрполиграф, 2014; Koonin E. The Logic of Chance. The Nature and Origin of Biological Evolution. New Jersey: FT Press Science, 2012.
28. Travis J.M., Travis E.R. Mutator dynamics in fluctuating environments // *Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 2002. V. 269. № 1491. P. 591–597.

THE ORIGIN OF PLAGUE. FUTURE PERSPECTIVES OF ECOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC SYNTHESIS

© 2019 V.V. Suntsov

A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Moscow, Russia

E-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Received: 05.07.2018

Revised version received: 13.08.2018

Accepted: 13.09.2018

Plague, infamous due to three devastating pandemics, remains one of the most dangerous human diseases. Its causative agent, the microbe *Yersinia pestis*, is a priority in the arsenal of possible biological weapons, which requires increased attention to the development of a system of biological (bacteriological) security. A deep knowledge of the natural processes that facilitate the development of the causative agent of plague may be useful for this. There are currently two alternative approaches to determining the origin of *Y. pestis* – molecular genetics (MG) and ecological. MG-data has led to the innovative idea of the saltation conversion of the psychrophilic saprozoontic microbe *Yersinia pseudotuberculosis* O:1b into a population of the pathogenic plague microbe *Y. pestis*, by horizontal transfer of two specific plasmids pFra and pPst from the external environment, or from other bacteria and inactivated/deletions of genes that have lost their functions in a new habitat, probably in populations of voles (*Microtinae*) in Asia. The ecological scenario is based on the idea of Darwinian adaptations by way of a quick "quantum" formation of its properties in a parasitic system; the "marmot–flea" (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*), during the transition between the Pleistocene and Holocene periods. Three important factors of quantum speciation were found: heterothermia of marmot bodies during hibernation, the oxidative "burst" of macrophages in hibernating marmots, and stress-induced mutagenesis initiated by the oxidative "burst" of macrophages. This article asserts the complementarity of the ecological and MG approaches. The prospect of a solution to the problem of quantum speciation of the causative agent of the plague, and the development of methods for the treatment and prevention of disease, can be observed in the synthesis of ecological and MG approaches.

Keywords: Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia pestis, horizontal gene transfer; quantum speciation; Mongolian marmot; Oropsylla silantiewi.