

**ПОЛИТОПНОЕ ВИДООБРАЗОВАНИЕ МИКРОБА ЧУМЫ
YERSINIA PESTIS КАК ПРИЧИНА ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРИХОТОМИИ
В ГЕОГРАФИЧЕСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ МОНГОЛЬСКОГО
СУРКА-ТАРБАГАНА (*MARMOTA SIBIRICA*)**

© 2021 г. В. В. Сунцов*

Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН
Ленинский просп., 33, Москва, 119071 Россия

*E-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Поступила в редакцию 02.05.2021 г.

После доработки 20.08.2021 г.

Принята к публикации 25.08.2021 г.

Современные молекулярно-генетические (МГ) филогении возбудителя чумы (*Yersinia pestis*) постулируют наличие в Средневековье в промежутке между первой (VI–VIII вв. н. э.) и второй (XIV–XVIII вв.) пандемиями уникальной политомии (трихотомии) – одновременного, “взрывного” (“Big Bang”, узел N07) образования трех новых филогенетических линий (2.ANT, 3.ANT и 4.ANT), исходящих из базальной гипотетической ветви 0, и (почти) синхронное возникновение природных очагов в популяциях монгольского сурка (*Marmota sibirica*) на обширных пространствах Центральной Азии в недалеком историческом прошлом, около 1000 ± 400 лет тому назад. Каузальных объяснений этому вызывающему сомнения природному ретро-феномену МГ-подход не дает. Как альтернатива, экологические данные свидетельствуют о возникновении указанной политомии на рубеже плейстоцена и голоцена вследствие синхронного политопного формирования геновариантов 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1 *Yersinia pestis* в трех географических популяциях монгольского сурка (*Marmota sibirica*). Естественная территориальная экспансия и микроэволюция этих геновариантов проходила самостоятельными путями и сопровождалась параллельным формированием многочисленных производных геновариантов, характеризующих современные природные очаги чумы Азии. Дилемма возникновения политомии на филогенетическом дереве *Y. pestis* требует изучения в обоих направлениях: МГ и экологическом.

DOI: 10.31857/S0044459621060075

Возбудитель чумы – микроб *Yersinia pestis* – является уникальным представителем семейства кишечных бактерий Enterobacteriaceae и рода *Yersinia*. По современным оценкам Enterobacteriaceae насчитывает 51 род и 238 видов бактерий (Octavia, Lan, 2014). Наиболее значимыми в эпидемиологическом отношении являются представители родов *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Proteus* и *Yersinia*. Другие энтеробактерии могут вызывать оппортунистические инфекции. Род *Yersinia* включает 18 видов, три из которых (*Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. pestis*) относят к патогенным для человека и животных. При этом показано, что непосредственным предком чумного микроба является возбудитель псевдотуберкулеза 1-го серотипа (*Y. pseudotuberculosis* O:1b), а точнее возбудитель дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ), имеющий четкие клинические проявления и генетические особенности (Fukushima et al., 1998, 2001; Skurnik et al., 2000; Сомов и др.,

2001; Eppinger et al., 2007; McNally et al., 2016). Высокое генетическое сходство предкового псевдотуберкулеза и производного чумного микробов указывает на их недавнюю быструю дивергенцию (Achtman et al., 1999, 2004; Skurnik et al., 2000; Morelli et al., 2010).

Из всего многообразия микробов сем. Enterobacteriaceae только микроб чумы стал возбудителем трансмиссивной болезни и в природе передается через укусы блох. Хотя по биохимическим и молекулярно-генетическим (МГ) признакам систематики справедливо относят *Y. pestis* к кишечным микробам сем. Enterobacteriaceae и принимают в качестве номенклатурного типового вида р. *Yersinia*, фактически этот вид занимает принципиально иную адаптивную зону и проявляет себя как возбудитель системной (“кровяной”) инфекции, т.е. по экологическим (этиологическим) признакам он достоин ранга отдельного рода или даже семейства. В эволюционной теории перехо-

ды в новую принципиально иную адаптивную зону рассматривают как процессы макроэволюции с формированием новых видов и надвидовых таксонов (Симпсон, 1948). Это означает, что вид *Y. pestis* не является типичным для р. *Yersinia* и не может представлять типовой вид. Процесс преобразования популяции (клона) псевдотуберкулезного микроба *Y. pseudotuberculosis* O:1b в исходную популяцию чумного микроба был уникальным — быстрым, “квантовым”, завершившимся макроэволюционным эффектом (Сунцов, Сунцова, 2008; Сунцов, 2015, 2018a). Поэтому при реконструкции филогении *Y. pestis* следует подходить к ней как к *ad hoc* эволюционно-историческому процессу.

МГ-методами показано, что видообразовательный процесс *Y. pestis* — это рецентный природный феномен. Разные авторы на основании МГ-данных датируют дивергенцию псевдотуберкулезного и чумного микробов временем от 1500 до 30000 лет назад (Achtman et al., 1999, 2004; Morelli et al., 2010; Cui et al., 2013; Pisarenko et al., 2021). В базальную часть филогенетических деревьев помещают “археологическую” ДНК чумного микроба и “полевковые” подвиды, представленные геновариантами ветви (кластера) 0.PE (биовар *Pestoides*), которые считают наиболее древними (Cui et al., 2013; Spyrou et al., 2018; Demeure et al., 2019; Кисличкина и др., 2019; Sebbane et al., 2020; Pisarenko et al., 2021). Местом происхождения чумы называют Кавказ, Памир, Центральную Азию, Тибет и/или районы, близкие к ним (Achtman et al., 2004; Zhou et al., 2004a, b; Li et al., 2009; Cui et al., 2013; Pisarenko et al., 2021). Неизбежно возникают вопросы: какие природные события, большие или малые, произошли в Азии (или с меньшей вероятностью в каком-либо другом районе Старого Света) в не столь отдаленном историческом прошлом, которые привели к преобразованию популяции (клона) кишечного псевдотуберкулезного микроба в популяцию “кровяного” микроба чумы каким-то уникальным (макроэволюционным) способом; в популяциях какого вида теплокровного хозяина и при каких уникальных экологических (биогеоэкологических) обстоятельствах возник исходный очаг чумы?

Ответы на вопросы, где, когда, при каких обстоятельствах и каким образом возник возбудитель чумы, имеют безусловный теоретический и прагматический интерес. И решение этих задач, как нам представляется, непосредственно связано с ответом на вопрос о происхождении политомии чумного микроба в популяциях монгольского сурка (*Marmota sibirica*). На филогенетических деревьях, построенных на основе МГ-методов, на временном отрезке истории между первой (“чума Юстиниана”, VI–VIII вв.) и второй (“Черная смерть”, XIV–XVIII вв.) пандемиями обозначена

политомия (трихотомия “Big Bang” или узел N07) (Cui et al., 2013; Demeure et al., 2019; Sebbane et al., 2020) (рис. 1). Эту политомию образуют сурочки (биовар *Antiqua*, ANT) филогенетические линии 2.ANT, 3.ANT и 4.ANT, которые включают, помимо прочих, три геноварианта — 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1, циркулирующие в трех географических популяциях монгольского сурка-тарбана: Хэнтэйской, Хангайской и Хархира-Тургенской соответственно (Сунцов, 2020). Здесь следует заметить, что в Конго, Кении, Танзании и Уганде в популяциях дикоживущих грызунов выявлена африканская “сурочья” линия 1.ANT как компонент этой же политомии, но эта линия имеет антропогенное происхождение, является производной от штаммов, завезенных человеком из Азии в Средиземноморье и далее Африку в период 1-й и/или 2-й пандемий (Achtman et al., 1999; Haensch, 2010; Namouchia et al., 2018). Предшественника перечисленных линий и геновариантов относят к древней линии 0.ANT, представители которой (геноварианты 0.ANT1, 0.ANT2, 0.ANT3, 0.ANT5) характерны для очагов чумы в популяциях алтайского (*M. baibacina*) и красного/длиннохвостого (*M. caudata*) сурков (Wang et al., 2006; Riehm et al., 2012; Cui et al., 2013; Куклева и др., 2015, 2021; Kutyrev et al., 2018; Ерошенко и др., 2020). Возникают вопросы, какие природные события привели к недавнему в историческом масштабе времени, по МГ-версии приблизительно 600–1400 лет назад, (почти) одномоментному проникновению чумного микроба из тьянь-шаньских сурочьих очагов в три географические популяции монгольского сурка-тарбана и почему в трех географических популяциях сурка-тарбана сформировались три геноварианта 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1, входящие в отдельные относительно “молодые” филогенетические линии 2.ANT, 3.ANT и 4.ANT, а в разных географических популяциях алтайского и красного сурков на обширных пространствах Джунгарии, Тянь-Шаня, Памира, Гиндукуша, Каракорума, Кунь-Луня в многочисленных очагах чумы представлена только одна “более древняя” линия 0.ANT? Или иначе, какова причина относительной генетической мономорфности возбудителя чумы в популяциях алтайского и красного сурков и гетероморфности на уровне разных филогенетических линий в популяциях сурка-тарбана? К тому же, МГ-филогении указывают также на недавнее, только после начала “Черной смерти” (1346 г.), формирование природных очагов чумы с геновариантами 1.IN1 и 1.IN2 (биовар *Intermedium*) в популяциях гималайского сурка (*M. himalayana*) на бескрайних просторах Гималаев и Тибета, занимающих огромную площадь более 2.5 млн км² с высоко разнообразным рельефом, растительностью и животным миром, что неизбежно порождает сомнение в реальности невероятно быстрой

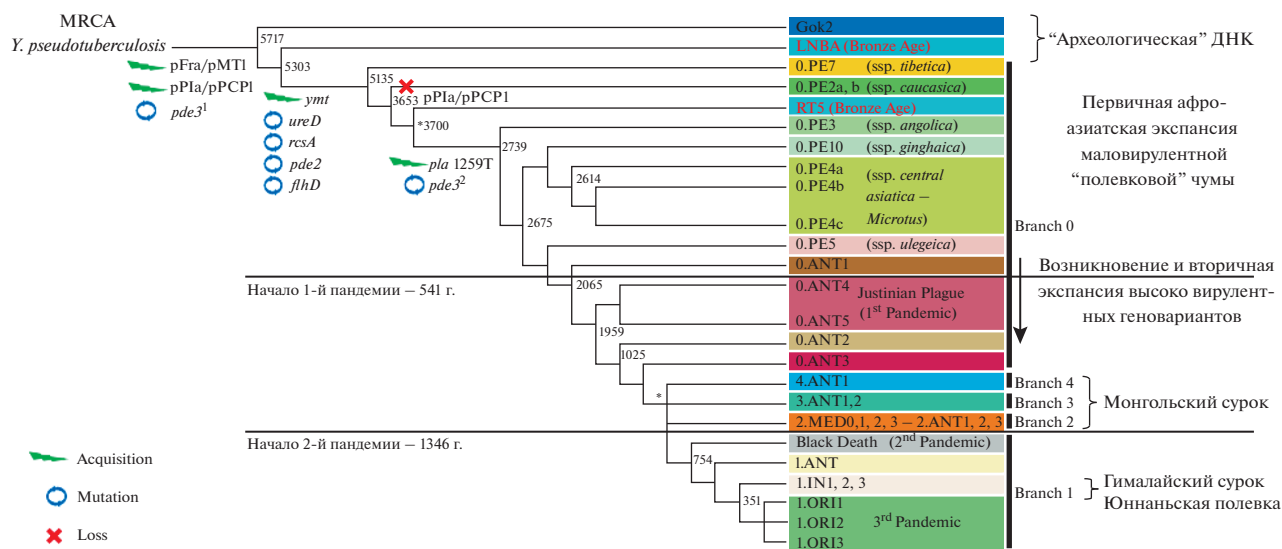


Рис. 1. Типичная топология молекулярно-генетического филогенетического дерева *Y. pestis* (по: Demeure et al., 2019). * – средневековая политомия микроба чумы (N07, “Big Bang”). На рисунке обозначены некоторые ключевые моменты истории чумы.

и столь широкой экспансии этих “очень молодых” сурочьих очагов. Для утверждения реальности такого стремительного природного события нет надежной фактологической (экологической, биогеографической, палеонтологической, геоклиматической, исторической и иной) поддержки.

Вопрос о причине возникновения трихотомии в виде узла N07 или “Big Bang” имеет свою предысторию. На основе анализа генетической структуры возбудителей чумы из различных очагов Китая ранее была высказана идея о проникновении возбудителя на территорию этой страны одновременно двумя маршрутами из прилегающих районов Средней Азии и Дальнего Востока (Zhou et al., 2004a, b). Эти маршруты породили три филогенетические ветви (branch), которые сблизились южнее Гоби, однако не ясно, сливались ли. При этом в свойствах геновариантов, сформировавшихся на параллельных маршрутах, проявляются черты параллельной микроэволюции, которая могла иметь отношение к возникновению трихотомии в популяциях монгольского сурка. К сожалению, в работе китайских авторов Монголия осталась “белым пятном”. Накопленные за последующие годы МГ-данные о возбудителе в Монголии, в совокупности с экологическими, позволяют констатировать сопряженность двух эволюционных процессов – формирования *Y. pestis* как видового таксона и возникновение упомянутой выше трихотомии (N07, “Big Bang”) в популяциях монгольского сурка-гарбагана в Монголии (Сунцов, 2020). Таким образом, в вопросе о причине трихотомии в филогенезе чумного микроба намечилась конструктивная дилемма, которая может быть разрешена только совместными уси-

лиями исследователей, представляющих оба подхода: МГ и экологический. Взаимная оценка филогенетических реконструкций *Y. pestis*, проведенных МГ и экологическими методами, будет способствовать прояснению реальной филогении и филогеографии возбудителя чумы.

ПОЛИТОМИЯ В МГ-ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИХ РЕКОНСТРУКЦИЯХ

МГ-подход прокламирует сальтационное видообразование микроба чумы путем горизонтального встраивания в геном псевдотуберкулезного микроба в недалеком историческом прошлом “чужих” (foreign) генов из внешней среды или от других микроорганизмов и делеций/инактиваций генов, утративших функции в новой среде обитания (Achtman et al., 2004; Morelli et al., 2010). Происхождение “чужих”, но оказавшихся специфическими(!) для чумного микроба генов не находит внятного объяснения, и их горизонтальное встраивание из неизвестного источника пока остается абстрактным умозаключением. При этом безосновательно предполагают, что ранние формы чумного микроба вымерли (по невыясненным причинам) и в настоящее время их удастся охарактеризовать только “археологической” ДНК, частично сохранившейся в скелетных остатках (в основном в зубах) древних человеческих жертв чумной инфекции. По нуклеотидной структуре некоторые фрагменты ДНК близки к последовательностям в геноме псевдотуберкулезного микроба, поэтому “археологическую” ДНК помещают в корне филогенетического дерева (Rasmussen et al., 2015; Spyrou et al., 2018; Demeure et al., 2019;

Rascovan et al., 2019). Трихотомию в популяциях монгольского сурка-тарбагана не связывают с начальными этапами формирования микроба чумы как вида *Y. pestis*.

Построенные на основе МГ-подхода многочисленные филогении чумного микроба содержат противоречия, очевидные при экологическом и биогеографическом анализе МГ-выводов. Явной видится несостоятельность МГ-заключений об образовании природных очагов чумы в Азии в результате двух последовательных волн недавней в эволюционном масштабе времени внутривидовой диверсификации чумного микроба (рис. 1). Согласно МГ-подходу, в Азии не ранее 30 тыс. лет назад некоторый клон псевдотуберкулезного микроба 1-го серотипа преобразовался (при пока невыясненных экологических и биогеоценотических обстоятельствах) в популяцию абстрактного наиболее современного общего предка (most recent common ancestor, MRCA) чумного микроба, заложившего основание гипотетической филогенетической ветви (ствола) 0 (Achtman et al., 2004). Дальнейшая дивергенция ветви 0 привела к современному богатому генетическому разнообразию *Y. pestis* (Li et al., 2009; Morelli et al., 2010; Cui et al., 2013; Kutuyev et al., 2018). Уникальный механизм преобразования стартового клона псевдотуберкулезного микроба в исходную популяцию микроба чумы (MRCA) МГ-подход не раскрывает и исходного хозяина микроба чумы не указывает. MRCA, судя по МГ-логике, предпринял широкую подвидовую диверсификацию, распространился в Азии в популяциях тушканчиков (*Dipodidae*), полевок (*Cricetidae*) и пищух (*Ochotonidae*) и первой волной экспансии образовал зону первичных “древних” очагов чумы с маловирулентным для сурков, сусликов, песчанок и человека, но вирулентным для мышевидных грызунов и монгольской пищухи (*Ochotona pallasi pricei*) возбудителем, по некоторым МГ свойствам близким к своему псевдотуберкулезному предку. При этом в процессе территориальной экспансии по принципу “масляного пятна” древний чумной микроб, надо понимать, или не проникал (по непонятным причинам) в популяции сурков, сусликов и песчанок, симпатрические с популяциями тушканчиков, полевок и пищух, или, проникнув в них, не изменял свойство избирательной вирулентности.

“Наиболее древние” формы (географические популяции) возбудителя чумы — геноварианты 0.PE7, 0.PE2, 0.PE3, 0.PE4a, h, t, x, 0.PE4q (= 0.PE10) и 0.PE5, представляющие тушканчиковый, полевковые и пищуховые подвиды и составляющие “древнюю” филогенетическую линию (кластер) 0.PE, образовали “наиболее древние” природные очаги на обширных пространствах от Кавказа (Анголы?) до Маньчжурии и Тибета (рис. 2) (Achtman et al., 2004; Li et al., 2009; Eppinger et al., 2010; Morelli et al., 2010; Cui et al., 2013; Kutuyev et al., 2018; Pisarenko et al., 2021). 0.PE7 изолирован от сибирского тушканчика *Allactaga sibirica* и боль-

ного человека в восточном Тибете (это сомнительный подвид, так как природных очагов чумы с основным хозяином этого вида в мире не существует). 0.PE2 изолирован от обыкновенной полевки *Microtus arvalis* на Кавказе. 0.PE3 выделен от больного пациента в Анголе (это также сомнительный подвид, он известен только по одному длительно хранившемуся в музее США штамму). 0.PE4 — необычный политипический “подвид” (*Y. pestis central asiatica*, по: Kutuyev et al., 2018), включающий несколько разрозненных географических популяций/геновариантов: 0.PE4t образует природный очаг в популяции узкочерепной полевки *M. gregalis* на Таласском хребте, 0.PE4h отмечен на Гиссарском хребте в популяциях арчевой полевки *M. carruthersi*, 0.PE4a (= 0.PE1) характерен для популяций монгольской пищухи в Горном Алтае и встречается на западе Монгольского Алтая, 0.PE4x (= 0.PE4m, = *Y. pestis xilingolensis*) специфичен для популяций полевки Брандта *Lasiopodomys brandti* в Забайкалье, восточной Монголии и в китайской провинции Внутренняя Монголия. Это также не корректный подвид, так как он не обладает свойством единства ареала и не прослеживается его монофилетическое происхождение. Его местные очаги (геноварианты h, t, a, x) имеют слабые паразитарные связи и образовались на основе популяций основных хозяев, относящихся к разным видам, родам, семействам и даже к разным отрядам (*Rodentia* и *Lagomorpha*) млекопитающих. 0.PE5u (= 0.PE9) циркулирует в популяциях монгольской пищухи в центральной и восточной частях ее ареала на Монгольском и Гобийском Алтае, на западе Монгольского Алтая викарирует или симпатричен с геновариантом 0.PE4a. 0.PE4q (= 0.PE10, = *Y. pestis qinghaiensis*) характерен для популяций цинхайской полевки *L. fuscus* в Восточном Тибете в китайской провинции Цинхай (Qinghai).

Ареал “древних” тушканчикового, полевковых и пищуховых очагов является существенно разорванным. МГ-подход предполагает его формирование во время первой “древней” волны дифференциации внутривидовых форм (“полевковых” подвидов, геновариантов 0.PE) по парафилетическому принципу (Кисличкина и др., 2019). Полагают, что исходный очаг чумы с MRCA-возбудителем из района видообразования широко распространился на обширных пространствах от Кавказа (Анголы?) до Северо-Восточного Китая и восточного Тибета, после чего ареал распался на отдельные “полевковые” очаги, рефугиумы которых в виде современных полевковых и пищуховых очагов можно наблюдать в настоящее время (Li et al., 2009). Причины инсуляризации обширного древнего полевково-пищухового очага и логика формирования разбросанных на азиатском (афро-азиатском?) пространстве небольших по площади изолированных в настоящее время его рефугиумов МГ-подходом не раскрываются.

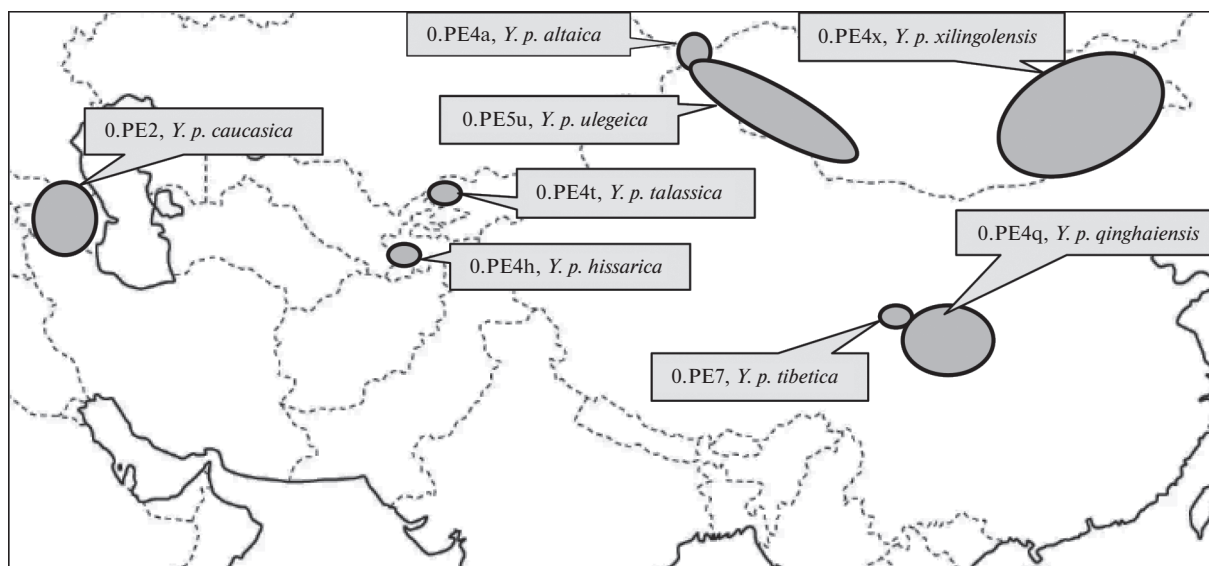


Рис. 2. Размещение “древних” “полевковых” природных очагов чумы (кластер геновариантов 0.PE) в Евразии. Наиболее древними считают или 0.PE7, или 0.PE2.

Вторая более поздняя волна территориальной экспансии и внутривидовой дифференциации *Y. pestis* в пределах прежнего ареала и по тому же принципу “масляного пятна” началась, согласно МГ-подходу, формированием высоковирулентной филогенетической ветви 0.ANT, которую связывают с популяциями алтайского сурка на Тянь-Шане. Некоторый “древний полевковый/пищуховый” геновариант (возможно 0.PE5u, по: Riehm et al., 2012; Demeure et al., 2019; Sebbane et al., 2020) после тысяч лет существования накануне 1-й пандемии вдруг проник (при неизвестных обстоятельствах) в популяции алтайского сурка на Тянь-Шане, закрепился в них и преобразовался в геноварианты 0.ANT1, 0.ANT2, 0.ANT3, 0.ANT4(?), “археологическая” ДНК из Баварии) и 0.ANT5 (до этого, как полагают в МГ-подходе, ни один из древних полевковых подвидов не смог проникнуть в популяции других норových грызунов: сурков, сусликов, песчанок, обитающих в Азии). Один из этих геновариантов, вероятно 0.ANT3 или 0.ANT1 (Riehm et al., 2012; Zhang et al., 2018), распространился с Тянь-Шаня через Джунгарию к северу и востоку в Горный Алтай, на Монгольский Алтай и далее на восток в Монголию и северо-восточные районы Китая. При этом в популяциях монгольского сурка (почти) одновременно образовались три филогенетических ветви с геновариантами 4.ANT1, 3.ANT2 и 2.ANT3, которые на МГ-филогенетическом древе образуют политомию в виде узла N07 или “Big Bang” (Cui et al., 2013; Demeure et al., 2019). В результате вторичной экспансии чумного микроба в Азии, согласно МГ-подходу, возникли природные очаги чумы с разными высоковирулентными биовариантами (Antiqua, Mediaevalis/MED, Orientalis/ORI, Intermedium) и много-

численными геновариантами возбудителя. В настоящее время “более молодые” очаги с высоковирулентными геновариантами находятся в симпатрических, парапатрических или аллопатрических отношениях с “древними полевковыми” очагами.

ЗАМЕЧАНИЯ К МГ-МОДЕЛИ ЭВОЛЮЦИИ *Y. PESTIS*

При реконструкции филогении микроба чумы адекватность эволюционной модели требует тщательного обоснования. Выбор несоответствующей модели может привести к неверным филогенетическим МГ-выводам.

- Прямой предок чумного микроба – возбудитель ДСЛ – психрофильный микроб, доминирует в холодных районах Северной Азии и Дальнего Востока. В районах с умеренным и теплым климатом, где циркулируют “наиболее древние” “полевковые” подвиды 0.PE7 (восточный Тибет) и 0.PE2 (Кавказ), возбудитель ДСЛ, как массовый представитель патогенной кишечной микрофлоры норových грызунов, не отмечен. Логично полагать, что район видообразования микроба чумы расположен в суровых районах Азии, и методологический подход к МГ-реконструкции истории чумного микроба должен учитывать этот фактор.

- Чумной микроб – молодой таксон, быстрое видообразование прошло в недавнем историческом прошлом нетривиальным для кишечных микробов травматическим путем и с макроэволюционным эффектом – был осуществлен “квантовый” переход из желудочно-кишечного тракта в новую адаптивную зону – лимфомиело-

идный комплекс монгольского сурка-тарбагана. При этом имеются основания полагать, что признаки микроба эволюционировали не равномерно, а взрывоподобно, с участием стресс-индуцированного мутагенеза (Сунцов, 2018а, 2019). Это следует принимать во внимание в методологии филогенетических построений *Y. pestis*. В современных МГ-реконструкциях филогенетических деревьев *Y. pestis* используют методы, созданные на моделях возбудителей разных инфекций: *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus anthracis* и других. Эволюцию этих клонально размножающихся бактерий рассматривают как принципиально равномерную, для которой концепция равномерных молекулярных часов представляется вполне адекватной (Achtman et al., 1999, 2004; Vogler et al., 2016).

- Вывод МГ-подхода о двойной азиатской экспансии микроба чумы в пределах (почти) одного и того же ареала не только не поддается достоверной экологической и биогеографической интерпретации, но и не находит единства среди МГ-исследователей. Бóльшая древность “полевковых” подвидов в некоторых работах подвергается сомнению. Имеется альтернативное мнение, что “полевковые” подвиды являются более молодыми, производными от высоковирулентных форм. Некоторые полевковые подвиды проявляют более высокую ауксотрофность, т.е. более оторваны от внешней абиотической среды (Zhou et al., 2004b; Трухачев, Лебедева, 2007; Куклева и др., 2013). Сопряженное существование природных очагов с низко- и высоковирулентными генетическими линиями представляется как следствие местной межвидовой трансмиссии возбудителя (Zhou et al., 2004а; Achtman, 2012). В таком случае эволюционный возраст низко- и высоковирулентных генотипов в сопряженных очагах, например, 0.РЕ7 и 1.ІN2 в Цинхайском очаге (99.99° в.д., 35.60° с.ш.) (Xu et al., 2018) или 0.РЕ4а и 4.АНТ1 в Горном Алтае (Балахонов и др., 2019), не должен различаться радикально.

- Возникновение политомии чумного микроба в популяциях монгольского сурка-тарбагана датируется Средневековьем, около 1000 ± 400 лет назад (Demeure et al., 2019). Но в Центральной Азии не описано каких-либо радикальных природных событий, относящихся к этому промежутку истории, с которыми можно было бы связать синхронное проникновение микроба чумы в три географические популяции сурка и (почти) одновременное образование в них трех генотипов чумного микроба. Отсутствуют также какие-либо признаки возможной недавней антропогенной интродукции возбудителя чумы в популяции сурка-тарбагана и антропогенного влияния на его экспансию.

- Ввиду недавней дивергенции бесспорно установленного предкового псевдотуберкулезного микроба 1-го серотипа и производного чумного микроба и при принципиально сохранившихся условиях видообразования последнего, в методологии филогении *Y. pestis* фактологически (экологически) обосновательным является отказ от концепции современного сосуществования псевдотуберкулезного предка и его непосредственных потомков (что является основным принципом кладистического подхода).

- Экологически (а, соответственно, и эволюционно) мало информативной является принятая МГ-номенклатура абстрактных филогенетических ветвей *Y. pestis*: базовой ветви 0, главных ветвей 1–4 и субветвей 0.РЕ, 0.АНТ, 1.АНТ, 1.ІN, 1.ОRІ и прочих. Безликой и принципиально не анализируемой остается биологическая сущность этих ветвей, их биогеографическая история, паразитарные связи. Такая исключительно статистически обоснованная номенклатура не отражает гостальный аспект возбудителя чумы, в то время как основной единицей эволюции является популяция, и только популяция/генотип *Y. pestis* может полноценно характеризовать каждую конкретную филогенетическую ветвь (ствол, субветвь).

ПОЛИТОПНОЕ ВИДООБРАЗОВАНИЕ *Y. PESTIS*

Альтернативное видение процесса видообразования и азиатской территориальной экспансии чумного микроба дает экологический подход, в котором преобразование клона псевдотуберкулезного микроба в популяцию возбудителя чумы представлено как следствие последовательности кайнозойских биогеоэкологических событий в Азии и как уникальный “квантовый” популяционно-генетический макромасштабный процесс, имевший место в популяциях монгольского сурка-тарбагана на рубеже плейстоцена и голоцена в Центральной Азии (Сунцов, 2018а). Отдаленным индуктором видообразовательного процесса послужила конstellляция во второй половине кайнозоя физико-климатических явлений, обусловивших формирование в Центральной Азии ультраконтинентального климата. Но собственно возникновение вида *Y. pestis* следует связывать с более поздним временем – рубежом плейстоцена и голоцена. Наступление последнего максимального (сартанского) похолодания в Центральной Азии 22–15 тыс. лет назад вызвало глубокое промерзание грунта, до 3–4 м (Owen et al., 1998), и, соответственно, полное промерзание зимовочных нор сурка, располагающихся обычно на глубине 1.5–3.0 м. Температура грунта в зимне-весенние месяцы на глубине гнезд в настоящее (более теплое, чем в сартанское) время опускается до –3...–8°С (Сунцов, Сунцова, 2006). Изменение

поведения личинок сурочьей блохи *Oropsylla silantiewi* (переход в силу положительного термо-таксиса от детритофагии в травяной выстилке гнезд в теплые месяцы года к факультативной гематофагии на теле спящих сурков в зимне-весеннее время) стало причиной уникального массового травматического заражения спящих сурков псевдотуберкулезом и перехода его возбудителя в принципиально новую среду обитания — лимфомиелоидный комплекс этих животных или, иными словами, в новую экологическую нишу и адаптивную зону (Сунцов, Сунцова, 2006; Сунцов, 2018б). Источником массовой травматической инфекции стали собственные экскременты сурков, облигатно попадающие в ротовую полость в процессе устройства “пробки” в зимовочной норе осенью. Псевдотуберкулезные микробы, проникающие из экскрементов через личиночные скарификации на слизистой, вызывали “заражение крови” и бактериемию (Сунцов, Сунцова, 2006; Сунцов, 2017).

Как упомянуто выше, ареал монгольского сурка-тарбагана включает по меньшей мере три географические популяции, представленные по меньшей мере тремя подвидами. *M. sibirica sibirica* обитает в восточной части ареала в Забайкалье, на Хэнтэе и во Внутренней Монголии (Китай). *M. sibirica caliginosus* с высокой численностью заселяет монгольский Хангай. В Западной Монголии и Тыве на Хархира-Тургенском и Монгун-Тайгинском горных поднятиях обитает пока не описанный подвид *M. sibirica ssp.* (на Монгольском и Гобийском Алтае также не исключено обитание других подвидов) (Банников, 1954; Brandler, 2018). Все три географические популяции монгольского сурка в период сартанского похолодания оказались в обширной зоне центрально-азиатского антициклона и глубокого промерзания грунта (Owen et al., 1998). Таким образом, можно полагать, что факультативная гематофагия личинок сурочьей блохи во всех географических популяциях сурка возникла приблизительно в одно время. Так как индуктором видообразовательного процесса во всех географических популяциях стал один и тот же фактор — обширное сартанское похолодание, вызвавшее относительно синхронный переход личинок сурочьей блохи *O. silantiewi* к факультативной гематофагии, то процесс видообразования *Y. pestis* во всех географических популяциях монгольского сурка с большой вероятностью начался приблизительно в одно время. Сходная реакция популяций на сходные условия среды и параллельное видообразование — естественное для природы явление. Географическая гетерогенность псевдотуберкулезного микроба, дрейф генов при проникновении немногочисленных псевдотуберкулезных клеток в холодную кровь спящих сурков и некоторые различия гостально-векторных условий определили, по нашим представлениям, формирование различий у геновариантов чумного микроба в трех разных географических популяциях монгольского сурка.

На МГ-филогенетических деревьях этот феномен проявился в виде трихотомии N07 или “Big Bang”. Экспансия географических форм чумного микроба (геновариантов 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1) проходила самостоятельными путями, на которых посредством межвидовых паразитарных контактов формировались “полевковые” (точнее полевковые и пищуховые) очаги. Возбудителей в этих очагах относят к единому кластеру 0.PE, но составляющие его геноварианты 0.PE2–0.PE10 не связаны непосредственным родством, не составляют генеалогическую линию (ветвь), т.е. применение ко всем этим геновариантам единой аббревиатуры 0.PE в ее генеалогическом понимании не вполне корректно (рис. 3).

“ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ” ФИЛОГЕНИЯ *Y. PESTIS*

Как отмечено выше, вид *Y. pestis* является уникальным в семействе кишечных микробов и эволюционно молодым. МГ-методами надежно установлен его прямой предок — психрофильный возбудитель ДСЛ, распространенный в холодных районах Сибири, Дальнего Востока и Центральной Азии. Важно заметить, что возбудитель ДСЛ не отмечен в более теплых регионах — на Кавказе, Тянь-Шане, Тибете, с которыми в МГ-подходе связывают происхождение чумного микроба. Хорошо изучена природа позднего плейстоцена и голоцена этих районов, фауна, экология и биогеография мелких норových млекопитающих — хозяев чумного микроба и блох-переносчиков. Имеются полноценные сведения о внутри- и межпопуляционных и внутри- и межвидовых паразитарных контактах хозяев возбудителя чумы в природных очагах. Разработанная еще в середине прошлого века теория природной очаговости чумы содержит богатый фактологический материал о закономерностях распространения возбудителя чумы в мире и о механизмах его циркуляции в природе. Описаны в большей или меньшей мере геноварианты микроба из подавляющего числа природных очагов мира. Эволюционная молодость микроба чумы и отсутствие убедительных свидетельств вымирания “археологических” ветвей создают предпосылки для достаточно полной, в деталях, реконструкции его филогенеза. Накопленные к настоящему времени экологические, биогеоценотические, биогеографические, эпизоотологические, исторические данные составляют огромный информационный багаж, который нельзя игнорировать в познании истории чумы. Все это позволяет, параллельно с МГ-подходом, используя его достижения, воссоздать историю чумного микроба более простым способом, “вручную” по очевидным адаптивным признакам в соответствии с традиционным геккелевским эмпирико-интуитивным подходом (Лухтанов, 2010, 2013). При традиционном подходе нет необходимости привлекать МГ-концепцию внешней группы и выводить абстрактную

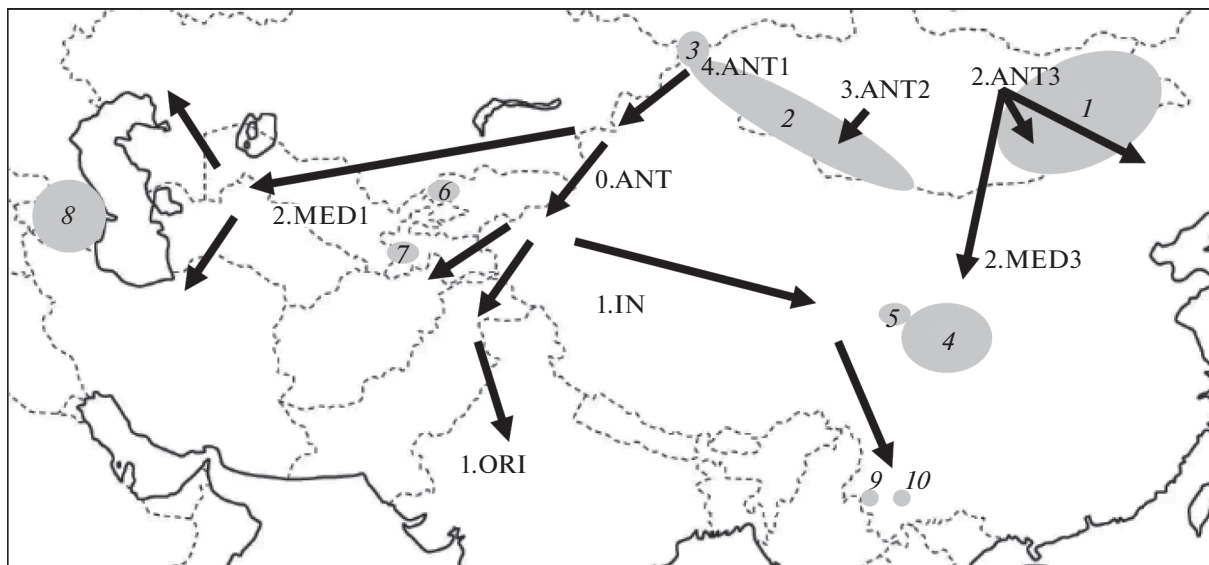


Рис. 3. Автономное формирование “полевковых” очагов чумы (0. PE) на маршрутах экспансии трех исходных геновариантов микроба 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1 из трех географических популяций монгольского сурка-тарбагана. 1 – 0. PE4x, 2 – 0. PE5u, 3 – 0. PE4a, 4 – 0. PE4q, 5 – 0. PE7, 6 – 0. PE4t, 7 – 0. PE4h, 8 – 0. PE2. В очагах 9 и 10, расположенных в Юннани в популяциях полевки *Eothenomys miletus*, циркулируют не “полевковые” (сурочки) геноварианты ветви 1.IN (Zhang et al., 2009; Wang et al., 2018; Shi et al., 2021).

анцестральную экологически не интерпретируемую форму чумного микроба MRCA: бесспорным предком возбудителя чумы является возбудитель ДСЛ из Центральной Азии, а тремя прямыми потомками возбудителя ДСЛ стали возбудители чумы из трех географических популяций монгольского сурка-тарбагана. Вполне очевидной представляется полярность признаков, которая задается направлениями маршрутов территориальной естественной и антропогенной экспансии (Сунцов, 2020). С позиции адаптациогенеза находит вполне правдоподобное биологическое объяснение возникновение политомии в популяциях монгольского сурка. Ручная пазл-методология состоит в тщательном подборе связанных признаков, когда каждый последующий шаг реконструкции предполагает подбор каждого нового признака в соответствии с филогенетическими презумпциями традиционной филогенетики (Расницын, 2002; Лухтанов, 2010, 2013). Результат реконструкции начального этапа формирования внутривидового разнообразия микроба чумы “ручным” способом представлен на рис. 4.

ПЕРСПЕКТИВЫ РЕКОНСТРУКЦИИ ФИЛОГЕНЕЗА *Y. PESTIS*

Итак, несоответствие филогений *Y. pestis*, построенных на основе молекулярного и экологического подходов, совершенно очевидно, в то время как история этого патогена однозначно инвариантна. Важно понять причину этого несоответствия.

Экологический подход к проблеме происхождения микроба чумы, проанализированный известным эволюционистом А.С. Северцовым (2007), не имеет очевидных изъянов с точки зрения положений синтетической теории эволюции и методологии экологических, зоолого-паразитологических и биогеографических исследований.

В МГ-подходе филогении выстраиваются на основе анализа молекулярных маркеров, т.е. фактически конструируются не филогенезы (история организмов, таксонов), а сегогенезы (история признаков, маркеров) (Павлинов, 2005, 2006; Лухтанов, 2010, 2013). По сути, создаются не деревья таксонов (реальные филогении), а деревья генов/маркеров, и эти деревья гипотетически синонимизируются с деревьями таксонов. В то же время известно, что сегогенезы не всегда могут полноценно отражать истинные филогенезы. В сомнительных случаях, подобных нашему объекту исследований с “взрывной” эволюцией, в филогенетическое исследование следует включать как можно больше самых разнообразных признаков/маркеров и использовать различные подходы и методологии. В случае рецентного видообразования и территориальной экспансии микроба чумы экологические (экстрасоматические) признаки, характеризующие взаимоотношения предкового и производного микробов со средами их обитания, представляются крайне полезными и высоко информативными.

Мейнстримная методология МГ-филогенетических построений в случае *Y. pestis*, похоже, не

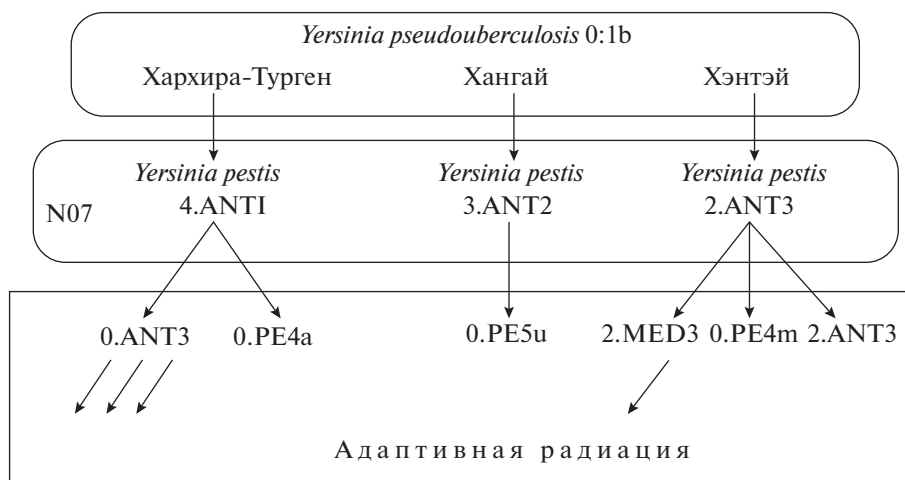


Рис. 4. Политомия (трихотомия) микроба *Y. pestis* (узел N07 или “Big Bang”), вызванная политопным (триотопным) видообразованием, и стартовый этап внутривидовой адаптивной радиации. Обозначения геновариантов даны по: Cui et al., 2013; Kuttyrev et al., 2018; Demeure et al., 2019.

срабатывает, так как не учитывает уникальность объекта исследований. Для реконструкции его истории заимствуются традиционные эволюционные модели (общие и частные) и универсальные МГ-методы, разработанные и применяемые для возбудителей широкого круга кишечных и иных инфекций. В то же время при выборе эволюционной модели анализируемых признаков и адекватных им методов для реконструкции филогенеза микроба чумы следует учитывать его эволюционную молодость, “квантовый”, макроэволюционный и политопный характер преобразования центральноазиатских клонов *Y. pseudotuberculosis* 0:1b в популяции *Y. pestis*, а также наличие региональных генетических особенностей псевдотуберкулезного предка, множественных параллелизмов и “бутылочных горлышек” в микроэволюционных процессах при адаптивной радиации производного чумного потомка (Сунцов, Сунцова, 2008; Сунцов, 2015, 2018а, 2020; Erpinger et al., 2007). Так, с эффектом бутылочного горлышка следует связывать утерю чумным микробом плазмид вирулентности при экспансии микроба из Центральной Азии – района видообразования – в Прибалхашье и на Кавказ.

Филогенетические схемы *Y. pestis*, построенные разными популярными МГ-методами с использованием IS, DFR, VNTR, CRISPR, SNP и других маркеров, являются вполне сопоставимыми (Vogler et al., 2016; Вагайская и др., 2019; Кисличкина и др., 2019), что придает уверенность в их адекватности реальным филогенетическим деревьям. Но полноценным результатом изучения филогении любого таксона является построение дерева, иллюстрирующего всеобъемлющий сценарий эволюции этого таксона с увязкой и при-

вязкой ко всей доступной биологической, палеонтологической, географической, биохимической, МГ и другой релевантной информации. В отношении возбудителя чумы создание такого дерева вполне реально. Его уникальное триотопное формирование как самостоятельного вида прошло в недалеком историческом прошлом, и среда обитания в значительной мере сохранила свои былые черты, поэтому при реконструкции филогенеза могут быть использованы не только МГ и фенотипические (биохимические) признаки микроба, но и экstrasоматические (экологические, биогеографические, зоолого-паразитологические, палео-климатические, исторические), характеризующие структуру и динамику среды обитания чумного микроба – паразитарные системы грызун/пищуха–блоха и цельные биогеоценозы, а также среды обитания его прямого предка – псевдотуберкулезного микроба 1-го серотипа. Разнообразие сред обитания псевдотуберкулезного и чумного микробов позволяет выявить и проследить их эволюционные тенденции. Использование характеристик среды обитания этих патогенов для реконструкции филогенеза *Y. pestis* стало возможным благодаря достижениям МГ. Ключевыми факторами для рождения нового взгляда на историю чумы были: а) открытие прямого предка чумного микроба (им оказался возбудитель ДСЛ; Skurnik et al., 2000) и б) выявление его эволюционной молодости (Achtman et al., 1999, 2004) (классическая теория природной очаговости чумы датировала происхождение возбудителя олигоценом-плиоценом; Кучерук, 1965; Ралль, 1965). То есть МГ-достижения позволили четко определить и характеризовать корень филогенетического дерева, а фактология классиче-

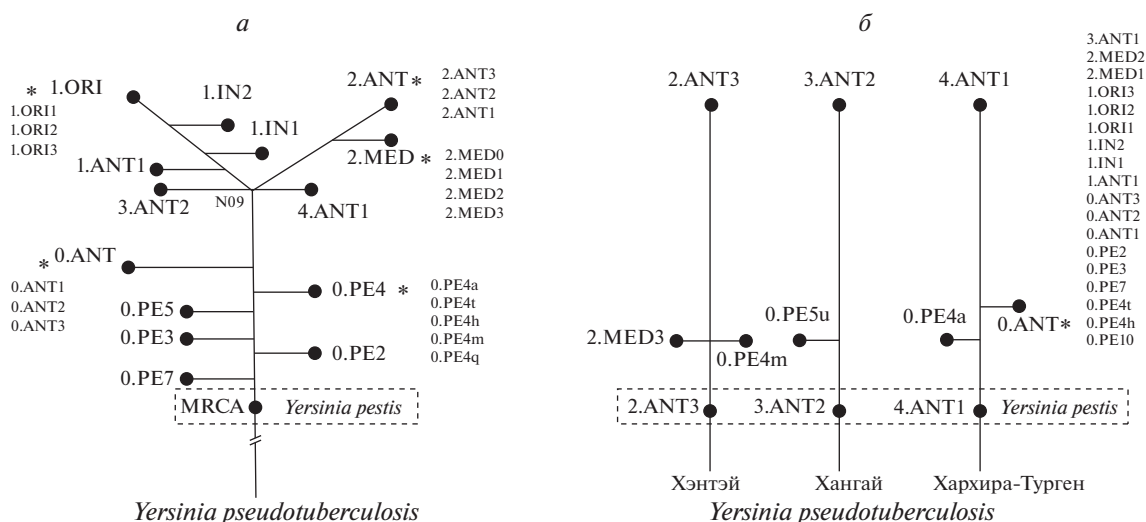


Рис. 5. Топология филогенетических деревьев *Y. pestis*: *a* — молекулярно-генетический подход, одна голофилетическая группа; *b* — экологический подход, три голофилетических группы. * — диверсификация филогенетических ветвей, показаны только доминантные геноварианты. Ветвь 4.ANT, согласно экологической версии, стала основным источником генетического разнообразия микроба чумы в природных очагах Азии и в мире.

ской теории природной очаговости чумы указывает полярность МГ и других признаков, которая соответствует направлениям адаптивной радиации исходных геновариантов 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1 из географических популяций исходного хозяина. Понимание параллельной микроэволюции исходных геновариантов, в свою очередь, позволяет задать топологию филогенетического дерева *Y. pestis* с тремя самостоятельными голофилетическими группами, вместо одной при МГ-подходе. То есть трихотомия на филогенетическом дереве *Y. pestis*, по нашим представлениям, отражает перипатрический и политопный способ видообразования микроба чумы и парафилетическую структуру видообразования. Такая ситуация не является уникальной для чумного микроба, параллельные эволюционные процессы обычны в природе. Три исходные филогенетические формы чумного микроба 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1 в дальнейшем имели самостоятельные пути экспансии. В зонах симпатрии с популяциями новых норových хозяев-млекопитающих они порождали иррадирующие и параллельные филогенетические линии с множеством производных гостальных геновариантов (биовары ANT, MED, PE, IN, ORI), характеризующих конкретные местные природные очаги чумы Азии (рис. 5).

Экологический подход предписывает в некотором смысле обратное прочтение истории распространения микроба чумы в мире из района происхождения, нежели МГ-подход, т.е. имеет отличное видение отношений предок—потомок, древний—молодой, делеции—инсерции. Если в МГ-филогениях появление “более древнего” ге-

новарианта 0.ANT3 (0.ANT1?) предшествовало возникновению трихотомии (Riehm et al., 2012; Demeure et al., 2019; Sebbane et al., 2020), то “экологическая” филогения свидетельствует в пользу первичности трихотомии и линии 4.ANT, возникшей в популяциях монгольского сурка на западе Монголии и породившей более молодую линию 0.ANT, сформировавшуюся в процессе распространения микроба чумы из районов Монгольского и Горного Алтая на Тянь-Шань и Памир (Сунцов, 2020). То же можно сказать о геновариантах ветви 2.MED, в которой базовым и наиболее древним геновариантом считают кавказский 2.MED0 (Носов и др., 2016; Pisarenko et al., 2021). По экологической версии этот геновариант наиболее удален от района видообразования микроба чумы в Центральной Азии, что в соответствии с моделью территориальной экспансии по принципу “масляного пятна” позволяет считать его наиболее молодым. Таким образом, наличие трихотомии в популяциях монгольского сурка-тарбагана, обозначенной на МГ-филогенетических деревьях как узел N07 или “Big Bang”, находит вполне правдоподобное экологическое истолкование.

Что касается в целом проблемы происхождения чумы, то экологический сценарий свидетельствует в пользу представлений о наибольшей древности сурочьих геновариантов чумного микроба биовара Antiqua (ANT) и о гомоплазийном сходстве МГ-признаков полевковых геновариантов *Y. pestis*, но не об их непосредственном родстве и наличии единой древней генеалогической ветви 0.PE. Иными словами, реальной генеалогии-

ческой ветви полевковых подвидов 0.PE не существует, а кластер 0.PE не является филогенетической категорией (голофилетической группой) и не может характеризовать филогенетическое единство “полевковых” подвидов.

Принятая в МГ-подходе концепция абстрактных филогенетических ветвей 0, 1, 2, 3 и 4 с экологической точки зрения является мало содержательной. Абстрактная ветвь (ствол) 0 и ее источник MRCA охарактеризованы молекулярными признаками только статистически, экологически эта ветвь не интерпретируется, в то время как клон псевдотуберкулезного микроба преобразовался в исходные популяции микроба чумы, которые должны быть отнесены к определенным геновариантам с определенными свойствами. При этом предположения о возможном вымирании исходных геновариантов, составлявших ствол 0, не имеют какой-либо фактологической поддержки. Голоценовая история, биогеография и экология основных хозяев микроба чумы достаточно глубоко изучены. То же самое следует отнести к другим ветвям и субветвям.

Хотя филогенетические деревья при МГ и экологическом подходе в большой мере различаются, оба подхода преследуют одну цель – выяснение истории *Y. pestis*, которая инвариантна. Поэтому должно существовать консенсусное решение этого вопроса. Более богатое биологическое содержание экологического подхода и его наглядность позволяют принять экологический сценарий как нуль-гипотезу для будущего эколого-молекулярно-генетического синтеза в проблеме происхождения и эволюции возбудителя чумы. Имеющиеся в настоящее время молекулярные филогении и данные о средах обитания чумного и псевдотуберкулезного микробов позволяют реконструировать эволюционную историю чумного микроба совмещением методов традиционной (“ручной”) и компьютерной филогенетики и создать более наглядный, более достоверный, биологически насыщенный интегративный сценарий происхождения и адаптивной радиации возбудителя чумы. Некоторый опыт подобных филогенетических реконструкций накоплен в энтомологических исследованиях (Расницын, 2002).

Необходимо иметь четкое представление об уникальном травматическом способе массового заражения псевдотуберкулезом (ДСЛ) популяций сурка-тарбагана при биогеоценотических обстоятельствах, сложившихся в Центральной Азии в сартанское время на рубеже плейстоцена и голоцена. Видообразование чумного микроба произошло в гетеротермной, гетероиммунной, высоко стрессовой среде – популяциях гибернающих сурков-тарбаганов, температура тела которых и,

соответственно, активность иммунных ответов радикально и быстро, в течение 1–5 ч, меняется при регулярной смене физиологических состояний эутермия–торпор. Это предписывает разработку и применение для *Y. pestis* уникальной *ad hoc* модели эволюции признаков, предусматривающей “квантовое” (быстрое, но не сальтационное, а постепенное, популяционно-генетическое) преобразование переходной формы *Y. pseudotuberculosis/Y. pestis* в переходной гетеротермной и гетероиммунной среде. Также необходимо более детально изучить и внести в международную базу данных NCBI GenBank геномы псевдотуберкулезного и чумного микробов, прежде всего из популяций сурка-тарбагана, обитающего в Центральной Азии, в районе происхождения чумы. Это даст возможность более корректного выбора референс-штамма и адекватной, ближайшей к *Y. pestis*, внешней группы при МГ-филогенетических реконструкциях этого уникального инфекционного агента. В подавляющем большинстве МГ-работ по филогении *Y. pestis* в качестве референс-штамма используют CO92 (1.ORI1), изолированный от больного человека и секвенированный в США, а в качестве внешней группы – *Y. pseudotuberculosis* 0:1b IP32953, изолированный от больного человека во Франции. Методологически надежнее референс-штамм и представителя внешней группы выбрать из Центральной Азии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Балахонов С.В., Ярыгина М.Б., Гладких А.С., Миронова Л.В., Феранчук С.И. и др., 2019. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Yersinia pestis*, выделенных на монгольской территории трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы // Пробл. особо опасн. инф. № 3. С. 34–42.
- Банников А.Г., 1954. Млекопитающие Монгольской Народной Республики. М.: Изд-во АН СССР. 670 с.
- Вагайская А.С., Трунякова А.С., Дентовская С.В., 2019. Внутривидовая дифференциация *Yersinia pestis*: от фенотипа к полногеномному секвенированию // Бактериология. Т. 4. № 2. С. 42–54.
- Ерошенко Г.А., Джапарова А.К., Оглодин Е.Г., Альхова Ж.В., Куклева Л.М. и др., 2020. Филогеография штаммов *Yersinia pestis* ветви 0.ANT, выделенных в Тянь-Шане и Памиро-Алае в XX–XXI веках // Пробл. особо опасн. инф. № 1. С. 76–84.
- Кисличкина А.А., Платонов М.Е., Вагайская А.С., Богун А.Г., Дентовская С.В., Анисимов А.П., 2019. Рациональная таксономия *Yersinia pestis* // Мол. генет., микробиол. вирусол. Т. 37. № 2. С. 76–82.
- Куклева Л.М., Одинокоев Г.Н., Шавина Н.Ю., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В., 2013. Сравнительный анализ питательных потребностей штаммов *Yersinia pestis* основного и неосновных подвидов и генетические

- причины их ауксотрофности // Пробл. особо опасн. инф. № 2. С. 33–36.
- Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Одинокоев Г.Н., Оглодин Е.Г., Носов Н.Ю., 2015. Анализ разнообразия и определение геновариантов штаммов возбудителя чумы из очагов Монголии // Генетика. Т. 51. № 3. С. 298–305.
- Куклева Л.М., Джапарова А.К., Оглодин Е.Г., Нарышкина Е.А., Краснов Я.М. и др., 2021. Комплексная характеристика штаммов *Yersinia pestis*, выделенных в Сарыджазском и Верхненарынском высокогорных очагах в 2019–2020 гг. // Пробл. особо опасн. инф. № 2. С. 114–122.
- Кучерук В.В., 1965. Вопросы палеогенезиса природных очагов чумы в связи с историей фауны грызунов // Фауна и экология грызунов. Вып. 7. С. 5–86.
- Лухтанов В.А., 2010. От геккелевской филогенетики и генниговской кладистики к методу максимального правдоподобия: возможности и ограничения современных и традиционных подходов к реконструкции филогенезов // Энтومол. обзор. Т. 89. № 1. С. 133–149.
- Лухтанов В.А., 2013. Принципы реконструкции филогенезов: признаки, модели эволюции и методы филогенетического анализа // Тр. Зоол. ин-та РАН. Прил. № 2. С. 39–52.
- Носов Н.Ю., Оглодин Е.Г., Краснов Я.М., Куклева Л.М., Шавина Н.Ю. и др., 2016. Филогенетический анализ штаммов *Yersinia pestis* средневекового биоцара из природных очагов чумы Российской Федерации и сопредельных стран // Пробл. особо опасн. инф. № 2. С. 75–78.
- Павлинов И.Я., 2005. Введение в современную филогенетику. М.: КМК. 391 с.
- Павлинов И.Я., 2006. На пути к филогенезу // Природа. № 4. С. 32–40.
- Ралль Ю.М., 1965. Природная очаговость и эпизоотология чумы. М.: Медицина. 363 с.
- Расницын А.П., 2002. Процесс эволюции и методология систематики // Тр. Русск. энтومол. о-ва. Т. 73. СПб. 107 с.
- Северцов А.С., 2007. Рецензия. В.В. Сунцов, Н.И. Сунцова. Чума. Происхождение и эволюция эпизоотической системы. М.: Изд-во КМК, 2006. 247 с. // Успехи соврем. биологии. Т. 127. № 3. С. 334–336.
- Симпсон Дж., 1948. Темпы и формы эволюции. М.: Изд-во иностр. лит. 358 с.
- Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф., 2001. Псевдотуберкулез. 2-е изд. М.: Медицина. 254 с.
- Сунцов В.В., 2015. Происхождение возбудителя чумы – микроба *Yersinia pestis*: концепция популяционно-генетической макроэволюции в переходной среде // Журн. общ. биологии. Т. 76. № 4. С. 310–318.
- Сунцов В.В., 2017. Монгольский сурок-тарбаган (*Marmota sibirica*) как исходный хозяин микроба чумы *Yersinia pestis* // Байкальский зоол. журн. № 2 (21). С. 129–137.
- Сунцов В.В., 2018а. “Квантовое” видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* в гетероиммунной среде – популяциях гибернарующих сурков-тарбаганов (*Marmota sibirica*) // Сиб. экол. журн. № 4. С. 379–394.
- Сунцов В.В., 2018б. Исключительная роль специфической блохи сурков *Oropsylla silantiewi* (Ceratophyllidae: Siphonaptera) в видообразовании микроба чумы – микроба *Yersinia pestis* // Паразитология. Т. 52. № 1. С. 3–18.
- Сунцов В.В., 2019. Происхождение чумы. Перспективы эколого-молекулярно-генетического синтеза // Вестн. РАН. Т. 89. № 3. С. 260–269.
- Сунцов В.В., 2020. Гостальный аспект территориальной экспансии микроба чумы *Yersinia pestis* из популяций монгольского сурка-тарбагана (*Marmota sibirica*) // Зоол. журн. Т. 99. № 11. С. 1307–1320.
- Сунцов В.В., Сунцова Н.И., 2006. Чума. Происхождение и эволюция эпизоотической системы (экологические, географические и социальные аспекты). М.: КМК. 247 с.
- Сунцов В.В., Сунцова Н.И., 2008. Макро- и микроэволюция в проблеме происхождения и мировой экспансии возбудителя чумы *Yersinia pestis* // Изв. РАН. Сер. биол. № 4. С. 389–395.
- Трухачев А.Л., Лебедева С.А., 2007. Способы диагностики и дифференциации возбудителя чумы: внутривидовая дифференциация *Yersinia pestis* (часть II) // Мол. генет., микробиол., вирусол. № 1. С. 3–8.
- Achtman M., 2012. Insights from genomic comparisons of genetically monomorphic bacterial pathogens // Phil. Trans. R. Soc. B. V. 367. P. 860–867.
- Achtman M., Zurth K., Morelli G., Torrea G., Guiry A., Carniel E., 1999. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis* // PNAS. V. 96. № 24. P. 14043–14048.
- Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., et al., 2004. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis* // PNAS. V. 101. № 51. P. 17837–17842.
- Brandler O., 2018. Molecular diversity and taxonomy in marmots // Proc. 7th Intern. Conf. on the Genus *Marmota* “Marmots of the old and new world”. Ulan Bator: Narud Design LLC. P. 97–104.
- Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., et al., 2013. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis* // PNAS. V. 110. № 2. P. 577–582.
- Demeure C.E., Dussurget O., Fiol G.M., Le Guern A.-S., Savin C., Pizarro-Cerda J., 2019. *Yersinia pestis* and plague: An updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics // Genes Immun. V. 20. № 5. P. 357–370.
- Eppinger M., Rosovitz M.J., Fricke W.F., Rasko D.A., Kokorina G. et al., 2007. The complete genome sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the causative agent

- of Far East scarlet-like fever // PLoS Genet. V. 3. № 8. P. 1508–1523.
- Eppinger M., Worsham P.L., Nikolich M.P., Riley D.R., Sebastian Y. et al., 2010. Genome sequence of the deep-rooted *Yersinia pestis* strain Angola reveals new insights into the evolution and pangenome of the plague bacterium // J. Bacteriol. V. 192. № 6. P. 1685–1699.
- Fukushima H., Gomyoda M., Hashimoto N., Takashima I., Shubin F.N. et al., 1998. Putative origin of *Yersinia pseudotuberculosis* in western and eastern countries. A comparison of restriction endonuclease analysis of virulence plasmids // Int. J. Med. Microbiol. V. 288. P. 93–102.
- Fukushima H., Matsuda Y., Seki R., Tsubokura M., Takeda N. et al., 2001. 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. V. 39. № 10. P. 3541–3547.
- Haensch S., Bianucci R., Signoli M., Rajerison M., Schultz M. et al., 2010. Distinct clones of *Yersinia pestis* caused the Black Death // PLoS Pathog. V. 6. № 10. Art. e1001134.
- Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M. et al., 2018. Phylogeny and classification of *Yersinia pestis* through the lens of strains from the plague foci of Commonwealth of Independent States // Front. Microbiol. V. 9. Art. 1106.
- Li Y., Cui Y., Hauck Y., Platonov M.E., Dai E. et al., 2009. Genotyping and phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* by MLVA: Insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci // PLoS One. V. 4. № 6. Art. e6000.
- McNally A., Thomson N.R., Reuter S., Wren B.W., 2016. ‘Add, stir and reduce’: *Yersinia* spp. as model bacteria for pathogen evolution // Nat. Rev. Microbiol. V. 14. № 3. P. 177–190.
- Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P. et al., 2010. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity // Nat. Genet. V. 42. № 12. P. 1140–1143.
- Namouchia A., Guellila M., Kerstena O., Hänscha S., Ottonia C. et al., 2018. Integrative approach using *Yersinia pestis* genomes to revisit the historical landscape of plague during the Medieval Period // PNAS. V. 115. № 50. P. E11790–E11797.
- Octavia S., Lan R., 2014. The family Enterobacteriaceae // The Prokaryotes / Eds Rosenberg E., DeLong E.F., Lory S., Stackebrandt E., Thompson F. Berlin; Heidelberg: Springer. P. 225–286.
- Owen L.A., Richards B., Rhodes E.J., Cunningham W.D., Windley B.F. et al., 1998. Relict permafrost structures in the Gobi of Mongolia: age and significance // J. Quat. Sci. V. 13. № 6. P. 539–547.
- Pisarenko S.V., Evchenko A.Yu., Kovalev D.A., Evchenko Y.M., Bobrysheva O.V. et al., 2021. *Yersinia pestis* strains isolated in natural plague foci of Caucasus and Transcaucasia in the context of the global evolution of species // Genomics. V. 113. № 4. P. 1952–1961.
- Rascovan N., Sjogren K., Kristiansen K., Rasmussen N., Willerslev E. et al., 2019. Emergence and spread of basal lineages of *Yersinia pestis* during the Neolithic decline // Cell. V. 176. P. 295–305.
- Rasmussen S., Allentoft M.E., Nielsen K., Orlando L., Sikora M. et al., 2015. Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago // Cell. V. 163. P. 571–582.
- Riehm J.M., Vergnaud G., Kiefer D., Damdindorj T., Dashdavaa O. et al., 2012. *Yersinia pestis* lineages in Mongolia // PLoS One. V. 7. № 2. Art. e30624.
- Sebbane F., Uversky V.N., Anisimov A.P., 2020. *Yersinia pestis* plasminogen activator // Biomolecules. V. 10. № 11. Art. 1554.
- Shi L., Qin J., Zheng H., Guo Y., Zhang H. et al., 2021. New genotype of *Yersinia pestis* found in live rodents in Yunnan Province, China // Front. Microbiol. V. 12. Art. 628335.
- Skurnik M., Peippo A., Ervela E., 2000. 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. V. 37. № 2. P. 316–330.
- Spyrou M.A., Tukhbatova R.I., Wang C.-C., Valtueña A.A., Lankapalli A.K. et al., 2018. Analysis of 3800-year-old *Yersinia pestis* genomes suggests Bronze Age origin for bubonic plague // Nat. Commun. V. 9. Art. 2234.
- Vogler A.J., Keim P., Wagner D.M., 2016. A review of methods for subtyping *Yersinia pestis*: From phenotypes to whole genome sequencing // Infect. Genet. Evol. V. 37. P. 21–36.
- Wang X., Zhou D., Qin L., Dai E., Zhang J. et al., 2006. Genomic comparison of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* by combination of suppression subtractive hybridization and DNA microarray // Arch. Microbiol. V. 186. P. 151–159.
- Wang P., Shi L., Zhang F., Guo Y., Zhang Z. et al., 2018. Ten years of surveillance of the Yulong plague focus in China and the molecular typing and source tracing of the isolates // PLoS Negl. Trop. Dis. V. 12. № 3. Art. e0006352.
- Xu X., Cui Y., Xin Y., Yang X., Zhang Q. et al., 2018. Genetic diversity and spatial-temporal distribution of *Yersinia pestis* in Qinghai Plateau, China // PLoS Negl. Trop. Dis. V. 12. № 6. Art. e0006579.
- Zhang X., Hai R., Wei J., Cui Z., Zhang E. et al., 2009. MLVA distribution characteristics of *Yersinia pestis* in China and the correlation analysis // BMC Microbiol. V. 9. Art. 205.
- Zhang Y., Luo T., Yang C., Yue X., Guo R. et al., 2018. Phenotypic and molecular genetic characteristics of *Yersinia pestis* at an emerging natural plague focus, Junggar Basin, China // Am. J. Trop. Med. Hyg. V. 98. № 1. P. 231–237.
- Zhou D., Han Y., Song Y., Tong Z., Wang J. et al., 2004a. DNA microarray analysis of genome dynamics in *Yersinia pestis*: Insights into bacterial genome microevolution and niche adaptation // J. Bacteriol. V. 186. № 15. P. 5138–5146.
- Zhou D., Han Y., Song Y., Huang P., Yang R., 2004b. Comparative and evolutionary genomics of *Yersinia pestis* // Microbes Infect. V. 6. P. 1226–1234.

Polytopic speciation of the plague microbe *Yersinia pestis* as the cause of the trichotomy in the geographic populations of Mongolian marmot-tarbagan (*Marmota sibirica*)

V. V. Suntsov*

*Severtsov Institute of Ecology and Evolution, RAS
Leninsky pr., 33, Moscow, 119071 Russia*

**e-mail: vvsuntsov@rambler.ru*

Modern phylogeny of the plague pathogen (*Yersinia pestis*), built on using molecular-genetic (MG) methods, postulates the emergence in the Middle Ages, between the first (6–8th century) and the second (14–18th century) pandemics, of a unique polytomy (trichotomy) – simultaneous “explosive” (“Big Bang”) formation in Central Asia in the populations of Mongolian marmot-tarbagan (*Marmota sibirica*) of three new phylogenetic lines of *Y. pestis* (genovariants 2.ANT3, 3.ANT2, and 4.ANT1), emanating from the basal hypothetical branch 0. These genovariants founded numerous natural plague foci in populations of Mongolian marmot during very short historical time, about 1000 ± 400 y.a. The MG approach does not offer an adequate explanation of this declared questionable natural retro-phenomenon. As an alternative, environmental data show the formation of the specified polytomy in the process of the origin of polytopic genovariants 2.ANT3, 3.ANT2 and 4.ANT1 at the turn of the Pleistocene and the Holocene in the three geographical populations of the Mongolian marmot. Further adaptive radiation and microevolution of the genovariants followed separate paths and were accompanied by the parallel formation of numerous derivative genovariants, characterizing the modern natural plague foci in Asia. The dilemma of the emergence of polytomy on the phylogenetic tree of *Y. pestis* requires studying based on both approaches, MG and environmental.