

ПРИНЦИП ЭКОЛОГО-МОЛЕКУЛЯРНОГО КОНСЕНСУСА В РЕКОНСТРУКЦИИ ФИЛОГЕНИИ МИКРОБА ЧУМЫ *YERSINIA PESTIS*



В.В. Сунцов

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

Резюме. Во второй половине XX века усилиями ученых многих стран была сформулирована стройная теория природной очаговости чумы (ТПОЧ, sylvatic plague), в которой предпринималась попытка описать историю происхождения и эволюции возбудителя этой инфекции — микроба *Yersinia pestis*. Но накопленные знания в этом отношении оставались крайне ограниченными. Методы филогенетических построений в догеномное время с точки зрения современной филогенетики были достаточно примитивными, «ручными», свойственными ранней эмпирико-интуитивной геккелевской филогенетике. Внедрение с началом XXI века геномных методологий в изучение возбудителя чумы позволило детально описать внутривидовое разнообразие (подвидов, геновариантов) этого особо опасного патогена на уровне географических и местных популяций (отдельных природных очагов) по всему миру и довести диагностику и описание внутривидового разнообразия до высокой степени совершенства. Были сделаны два важных открытия. Во-первых, был надежно установлен прямой предок чумного микроба, им оказался возбудитель кишечной инфекции — дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (*Y. pseudotuberculosis* O:1b). Во-вторых, была показана эволюционная молодость возбудителя чумы, «молекулярные часы» показали время его дивергенции от предковой популяции не ранее 30 тыс. лет назад. Таким образом, был полноценно охарактеризован корень филогенетического древа *Y. pestis*. Тем не менее молекулярно-генетические (МГ) достижения пока не позволяют раскрыть секреты его филогенеза — происхождения и последовательности мировой экспансии. В качестве важнейшей причины видится высокая зависимость МГ реконструкций филогенеза от выбора модели эволюции анализируемых признаков: традиционно принимают модель нейтральной эволюции, но ее адекватность в отношении филогении *Y. pestis* ставится под сомнение многими известными экологическими (в широком понимании) фактами. В то же время МГ достижения способствовали созданию экологического (ЭКО) подхода, опирающегося на положения теории природной очаговости чумы в обновленной версии, в соответствии с которой возбудитель чумы является эволюционно молодым патогенном, произошедшим от психрофильного псевдотуберкулезного предка. Презумптивный ЭКО сценарий не имеет очевидных естественно-научных и исторических противоречий и может служить нуль-гипотезой для совершенствования МГ методологии филогенетических построений чумного микроба и других подобных микроорганизмов. Высказывается мнение, что создание реальной филогении чумного микроба возможно только на основе интеграции МГ и ЭКО подходов.

Ключевые слова: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, филогения, молекулярные маркеры, экологические признаки, внутривидовая диверсификация.

Адрес для переписки:

Сунцов Виктор Васильевич
119071, Россия, Москва, Ленинский пр., 33,
Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН.
Тел.: 8 (985) 171-89-04.
E-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Contacts:

Viktor V. Suntsov
119071, Russia, Moscow, Leninsky pr., 33, A.N. Severtsov Institute
of Problems of Ecology and Evolution of RAS.
Phone: +7 (985) 171-89-04.
E-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Для цитирования:

Сунцов В.В. Принцип эколого-молекулярного консенсуса в реконструкции филогении микроба чумы *Yersinia pestis* // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 4. С. 645–654. doi: 10.15789/2220-7619-TPO-17601

Citation:

Suntsov V.V. The principle of ecological and molecular consensus in reconstructed plague microbe *Yersinia pestis* phylogeny // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 4, pp. 645–654. doi: 10.15789/2220-7619-TPO-17601

© Сунцов В.В., 2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-TPO-17601>

THE PRINCIPLE OF ECOLOGICAL AND MOLECULAR CONSENSUS IN RECONSTRUCTED PLAGUE MICROBE *YERSINIA PESTIS* PHYLOGENY

Suntsov V.V.

A.N. Severtsov Institute of Problems of Ecology and Evolution of Russian Academy of Science, Moscow, Russian Federation

Abstract. In the second half of the 20th century, through the efforts of scientists from many countries, a coherent theory of natural plague foci (sylvatic plague) was formulated, attempted to describe the history of the origin and evolution of the causative agent of plague infection, the microbe *Yersinia pestis*. But the accumulated knowledge in this regard remained extremely limited. Envisioned by the modern phylogenetics, the methods of phylogenetic constructions in the pregenomic time were rather primitive, “manual”, characteristic of early empirico-intuitive Haeckel phylogenetics. Since the beginning of the 21st century, the introduction of genomic methodologies in the study of the plague pathogen allowed to detail the intraspecific diversity (subspecies, genovariants) of this particularly dangerous pathogen at the level of geographical and local populations (individual natural foci) around the world and to bring the diagnostics and description of intraspecific diversity to a high degree of perfection. Two important discoveries were made. First, the direct ancestor of the plague microbe was reliably established, it turned out to be the causative agent of intestinal infection — Far Eastern scarlet-like fever (*Y. pseudotuberculosis* 0:1b). Secondly, the evolutionary youth of the plague pathogen was shown, the “molecular clock” showed the time of its divergence from the ancestral population no earlier than 30 thousand years ago. Thus, the root of the phylogenetic tree of *Y. pestis* was fully characterized. Nevertheless, molecular genetic (MG) achievements do not yet allow to reveal the secrets of its phylogeny, i.e. the origin and sequence of world expansion. The most important reason is the high dependence of the MG of phylogeny reconstructions on the choice of evolutionary model for the analyzed characters: the model of neutral evolution is traditionally accepted, but its adequacy in relation to *Y. pestis* phylogeny is questioned by many well-known ecological (in the broad sense) facts. At the same time, MG achievements contributed to the creation of an ecological (ECO) approach based on the provisions of the theory of natural plague foci in an updated version, according to which the plague pathogen is an evolutionarily young pathogen descended from a psychrophilic pseudotuberculous ancestor. The presumptive ECO scenario has no obvious natural-scientific and historical contradictions and can serve as a null hypothesis for improving the MG methodology of phylogenetic constructions for plague and other similar microbes. It is suggested that the creation of a real phylogeny of the plague microbe is possible only based on integration of MG and ECO approaches.

Key words: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, phylogeny, molecular markers, ecological traits, intraspecific diversification.

Введение

Возбудитель чумы — микроб *Yersinia pestis* — был открыт А. Йерсином в Гонконге в начале 3-й пандемии в 1894 г. Это стало началом глубокого всестороннего изучения чумной инфекции и ее возбудителя. Через несколько лет, в 1898 г., российский бактериолог Д.К. Заболотный, изучая вспышку чумы в северо-восточном Китае, пришел к выводу, что чума является болезнью диких норových грызунов. Во второй половине XX века усилиями ученых многих стран была сформулирована стройная теория природной очаговости чумы (ТПОЧ, sylvatic plague), в которой предпринималась попытка описать историю происхождения и эволюции возбудителя этой инфекции. Но накопленные знания в этом отношении оставались крайне ограниченными. Методы филогенетических построений в догеномное время с точки зрения современной филогенетики были достаточно примитивными, «ручными», свойственными ранней эмпирико-интуитивной геккелевской филогенетике. Отсутствовали три основных требования для построения филогений: не были установлены анализируемые признаки, не разработаны модели эволюции этих признаков и методы анализа признаков. Предпринимались лишь редкие

попытки интерпретировать историю возбудителя чумы на основе имеющихся в медицинской и биологической науках общих теоретических и фактологических знаний. Об истории возбудителя судили по таким естественнонаучным фактам, как географическое распространение очагов чумы в мире; ландшафтное распространение очагов в аридных горных районах, степях, полупустынях и пустынях; устойчивость циркуляции микроба в популяциях норových грызунов, на которых паразитируют в обилии блохи; палеогеографическое распространение норových грызунов; чувствительность к возбудителю чумы основных хозяев микроба в природе и т. д. Выявленные факты анализировались, сопоставлялись, состыковывались и складывались в «филогенетические пазлы». Такие филогенетические конструкторы стали основой общепринятой идеи о происхождении чумы в глубокой древности, в олигоцене-плиоцене, 30–3 млн лет назад [5, 7, 22, 35]. Высокое морфологическое и биохимическое сходство с кишечными микробами семейства *Yersiniaceae* (*Enterobacteriaceae*), в частности с возбудителем псевдотуберкулеза (*Y. pseudotuberculosis*), послужило доводом к утверждению о его формировании из какого-то псевдотуберкулезоподобного предка, обитающего в пищеварительном трак-

те грызунов или паразитирующих на них блох. Формирование чумного микроба, согласно положениям классической версии ТПОЧ, произошло в процессе длительной коэволюции с хозяевами-грызунами и переносчиками-блохами или в Новом Свете в популяциях (пра)сурков (*Marmotini*), или в Старом Свете в популяциях песчанок (*Gerbillinae*). Расширение внутривидового разнообразия связывали с распространением возбудителя из центра видообразования грызунами-хозяевами по регулярно возникавшим в геологическое время Берингийскому, Синайскому и Панамскому межконтинентальным сухопутным мостам и с коэволюцией и гостальной специализацией в популяциях новых норových хозяев, встреченных на маршрутах экспансии.

Развитие геномики и молекулярно-генетических (МГ) методов на рубеже XX–XXI веков и их внедрение в инфектологию чумы привели к двум краеугольным открытиям, которые внесли существенные изменения в положения классической ТПОЧ. Во-первых, вопреки представлениям о глубокой древности чумы, молекулярными методами была установлена эволюционная молодость ее возбудителя. «Молекулярные часы» показали время его возникновения не ранее 30 тыс. лет назад, то есть на рубеже плейстоцена и голоцена или в голоцене [18, 28]. Отсюда стало понятным, что видообразовательный процесс прошел в (почти) современной биогеоэкологической обстановке, когда уже существовали современные виды хозяев и переносчиков возбудителя и аридные ландшафты в географических границах современных природных очагов. При этом следует заметить, что любой видообразовательный процесс проходит при изменении среды обитания (популяции) исходного вида или его внедрении в новую среду, то есть в новую экологическую нишу. Поэтому важно было выяснить, какие изменения в абиотической и/или биотической среде обитания популяции (клона) энтеропатогенного предка могли привести к недавнему, (почти) современному возникновению популяции производного «кровавого» обитателя — возбудителя чумы, где и при каких обстоятельствах проходил процесс перехода предковой популяции из пищеварительного тракта в лимфомиелоидный комплекс грызунов? Ответ на эти вопросы является прерогативой экологии (в широком понимании). Высказывались неаргументированные предположения [17, 38], что изменения в поведении грызунов могли привести к регулярному заражению крови возбудителем псевдотуберкулеза и передаче инфекции через укусы блох.

Во-вторых, генетическими методами, изучением O-антигена, был установлен бес-

спорный прямой предок чумного микроба — психрофильный возбудитель дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ), псевдотуберкулезный микроб 1-го серотипа *Y. pseudotuberculosis* 0:1b [23, 30]. Этот кишечный патоген распространен среди широкого круга беспозвоночных и позвоночных животных в холодных районах Азии [8, 25]. Отсюда можно было сделать заключение, что видообразование чумного микроба из клона возбудителя ДСЛ прошло в не столь отдаленном историческом времени в Центральной Азии, где возбудитель ДСЛ обычен и где расположены «замороженные» (по выражению И.Г. Иоффа [8]) природные очаги чумы. Наиболее вероятно микроб чумы появился в Монголии с ее ультраконтинентальным климатом или в ближайшем к ней окружении [11, 13]. Это событие, по нашему мнению, изложенному ниже, было связано с наступившим в Северной и Центральной Азии, Сибири и на Дальнем Востоке максимальным (сартанским) похолоданием на рубеже плейстоцена и голоцена (22–15 тыс. лет назад), которое вызвало изменения в структуре биоценозов, формо- и видообразование, смещение границ ареалов животных и растений.

Два выше названных МГ открытия позволили логически увязать многочисленные факты различных научных направлений: экологии, биогеографии, биогеоэкологии, эпизоотологии, палеобиологии, палеоклиматологии, микробиологии, генетики, молекулярной биологии, информатики и других — и создать параллельный к МГ сценариям экологический (в широком понимании) сценарий возникновения и азиатской экспансии нового микробного высокопатогенного вида *Y. pestis*, радикально отличающийся от МГ сценариев [11, 12]. В настоящей статье высказывается мнение, что для создания достоверной непротиворечивой филогении чумного микроба важны надежные факты, представляемые любыми сценариями, и эти сценарии должны быть приведены к единому консенсусу, за основу которого следует принять менее противоречивый экологический сценарий.

Молекулярно-генетический подход

В настоящее время в филогенетике чумного микроба доминирует МГ подход. Наиболее популярные филогенетические схемы представляют чаще в виде дендрограмм или кладограмм [18, 20, 21, 27, 28, 29]. Методология МГ филогенетических исследований включает различные признаки, модели и методы [1, 33]. Наибольшую популярность приобрела методология, опирающаяся на SNP-признаки, теорию нейтральной эволюции как базовую теорети-

ческую основу филогенетических реконструкций *Y. pestis* и статистические методы анализа признаков — максимального правдоподобия и Байеса. В целом МГ методология реконструкции истории чумного микроба использует приемы, применяемые при реконструкции историй (филогений) высших таксонов ранга вида и выше, когда вид-основатель, а тем более исходный подвид (популяция) основателя, как правило, не выявлен. Но вид-основатель чумного микроба доподлинно известен, и филогения чумного микроба — это история его видообразования и внутривидовой диверсификации, история формирования подвидов — низших таксономических групп. То есть это предмет филогеографических исследований, имеющих несколько отличную от филогенетики методологию. Филогеография оперирует популяционно-экологическими и популяционно-генетическими понятиями, такими как ареал, подвид, географическая популяция, экологическая ниша, непосредственное родство, поток генов и другими. К тому же, в силу своей молодости, компьютерно-стохастические МГ методологии филогенетики пока остаются не вполне совершенными, выводы при использовании различных признаков и методов их анализа заметно различаются, и для оценки реальности предложенных МГ филогений необходима их оценка другими возможными методами. В наиболее ранних филогенетических реконструкциях использовали метод тройного параллелизма Э. Геккеля, включающий морфологический, палеонтологический и эмбриологический подходы. В отношении микроба чумы в МГ подходе для реконструкции филогений использовали разные методы и выбирали разные признаки, например, IS, SNP, VNTR (MLVA), INDELs маркеры [17, 18, 33, 36]. Сопоставление различных приемов исторических реконструкций придает большую убедительность сделанным выводам. В настоящей статье рассмотрим популярную МГ филогенетическую схему, представленную Х. Демером с соавт. [21], и оценим ее параметры в отношении экологической фактологии (рис. 1, II обложка).

Прежде всего следует обратить внимание на внутреннюю противоречивость МГ подхода в построении филогений. Молекулярные и генетические аргументы не имеют логического единства. С точки зрения генетических преобразований видообразование *Y. pestis* рассматривают как сальтационный процесс «горизонтального» внедрения в клетку псевдотуберкулезного предка специфических плазмид вирулентности pFга и pPst из внешней среды или от других микроорганизмов, а также одноактных делеций и инактиваций генов, утерявших функции в новой среде обитания [26, 32].

В таком случае генетические преобразования рассматривают как результат быстрого («in eye blink» [34]) адаптациогенеза. В то же время молекулярные преобразования рассматривают с позиций теории нейтральной эволюции как постепенный стохастический процесс накопления нейтральных мелких мутаций, подверженных случайному дрейфу [18, 28]. При этом, как можно видеть на рис. 1, топологию филогенетического древа выстраивают только на основании статистического анализа нейтральных нуклеотидных изменений. Наличие генетических адаптивных изменений, которые, собственно, привели к возникновению вида *Y. pestis* и всего внутривидового разнообразия, лишь констатируют. Влияние адаптаций на филогению воспринимают как неизбежный «филогенетический шум» (очерчены пунктирным овалом на рис. 1). Игнорирование адаптациогенеза в молекулярных филогенетических реконструкциях чумного микроба стало, по нашему мнению, причиной отсутствия конгруэнтности «молекулярных» и «экологической» филогений.

Двухэтапная азиатская экспансия возбудителя чумы

МГ методами показано, что наиболее древними формами чумного микроба являются «полевковые» подвиды (биовар Pestoides, кластер 0.PE). По нуклеотидной структуре анализируемых маркеров они наиболее близки к псевдотуберкулезному предку. Возбудители «полевковой» чумы проявляют избирательную вирулентность, слабовирулентны по отношению к суркам, сусликам, песчанкам, человеку. Согласно МГ подходу, после возникновения *Y. pestis* (Pestoides) в Азии сначала сформировался ареал «полевковых» очагов 0.PE (рис. 1), и лишь через тысячи лет накануне 1-й пандемии («Чума Юстиниана», 541 г.) возбудитель одного из «полевковых» подвидов в популяциях алтайского сурка (*Marmota baibacina centralis*) на Тянь-Шане приобрел свойство высокой вирулентности и широко распространился в Азии второй волной, сформировав современную зону первичных природных очагов в популяциях многих фоновых норových грызунов. Подобное двухволновое формирование зоны природных очагов чумы в Азии не находит объяснений с экологических, биогеографических и эпизоотологических позиций.

Преобразование «полевкового» подвида в «сурочий» накануне 1-й пандемии

Наиболее молодым среди «полевковых» подвидов называют 0.PE5 (*Y. pestis ulegeica*), характерный для популяций монгольской пещуши (*Ochotona pallasi pricei*) на Монгольском и Гобийском Алтае. Судя по МГ-филогениям,

этот подвид стал предшественником высоко-вирулентных подвидов/геновариантов [20, 21] (рис. 1). Производные от него «сурочки» подвиды, составляющие кластер 0.ANT, встречаются только на Тянь-Шане. Отсюда, согласно «молекулярной» логике, пищевуховый подвид 0.PE5 накануне 1-й пандемии проник из Монголии на Тянь-Шань, где закрепился в популяциях алтайского сурка. Позднее из популяций алтайского сурка уже в виде геноварианта 0.ANT1 вновь вернулся в Монголию и освоил три географических популяции монгольского сурка-тарбагана (*M. sibirica sibirica*, *M. sibirica caliginosus* и *M. sibirica* ssp.), преобразовавшись в геноварианты 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1. Подобный реверс возбудителя чумы в монголо-тяньшаньском регионе с экологической и биогеографической точек зрения является совершенным нонсенсом. К тому же появились новые МГ данные [36], что филогенетическую ветвь 0.ANT, как и другие ветви 1.ANT1, 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1, также следует отнести к узлу политомии «Big Bang», а не выделять как более раннюю «сурчиную» ветвь.

Сомнительные подвиды

Методами молекулярной диагностики и систематики конкретизировано внутривидовое разнообразие чумного микроба. Прежде всего, это касается таксономических единиц — подвидов, которые являются эколого-географической категорией: подвид имеет ареал, образованный структурированными популяциями, имеющими определенный эффективный размер. В настоящее время описано более 30 геновариантов (= подвидов) характерных для конкретных природных и антропогенных очагов чумы. Но «молекулярные» «полевковые» подвиды 0.PE7 (*Y. pestis* subsp. *tibetica*), 0.PE3 (*Y. pestis* subsp. *angolica*), 0.PE4 (*Y. pestis* subsp. *central-asiatica*) не соответствуют критериям подвида.

Подвид 0.PE7 считают наиболее древним. Этот подвид представлен лишь двумя штаммами, изолированными в 1960-х гг. на Цинхайском плато в восточном Тибете. Один штамм изолирован в природе от сибирского тушканчика (*Allactaga sibirica*), другой там же от больного человека [20]. При этом природные очаги чумы с основным хозяином сибирским тушканчиком в мире не известны. Заражение человека от тушканчиков или от их блох маловероятно. Источником его заражения, скорее всего, был многочисленный на Цинхайском плато гималайский сурок, являющийся основным хозяином во многих природных очагах Тибета и Гималаев.

Подвид 0.PE3 известен по одному штамму, изолированному от больного человека в Анголе и длительное время хранившемуся в музее

в США [24], поэтому, согласно экологическим оценкам, штамм должен иметь статус лишь индивидуального (не исключено aberrантного) генотипа неизвестного происхождения, но не подвида. Собственно, это замечание касается некоторых других «молекулярных» подвидов/геновариантов.

Подвид 0.PE4 — сборный [27]. Он включает географически разрозненные популяции, характерные для арчевой полевки (*Microtus carruthersi*) на Гиссаре, серебристой полевки (*Alticola argentatus*) на Таласском хребте, монгольской пищевухи в Горном Алтае и полевки Брандта (*Lasiopodomys brandti*) в северо-восточном Китае. Объединение географически разрозненных популяций чумного микроба, циркулирующих в очагах с основными хозяевами, принадлежащими к разным родам, семействам и даже отрядам (*Rodentia* и *Lagomorpha*) норových животных, в единый подвид только на основании нуклеотидного сходства выбранных молекулярных маркеров с экологических позиций представляется не корректным: любому подвиду свойственны прямое родство особей, единство ареала и экологических признаков. С экологической точки зрения вполне легитимными следует считать принятые ранее названия четырех отдельных подвидов: 0.PE4h (*Y. pestis hissarica*), 0.PE4t (*Y. pestis talassica*), 0.PE4a (*Y. pestis altaica*) и 0.PE4m (*Y. pestis microtus* = *Y. pestis xilingolensis*). Эти подвиды не имеют прямого родства, формируют парафилетическую (или полифилетическую?) группу подвидов, возникших в разное время в разных географических районах от разных предковых популяций [11, 12, 20]. К тому же, подвид 0.PE4a (*Y. pestis altaica*), характерный для популяций монгольской пищевухи в Горном Алтае, на северо-западе Монгольского Алтая (Баян-Ульгейский регион) имеет зону симпатрии с другим пищевуховым подвидом 0.PE5 (*Y. pestis ulegeica*) [16]. Возникает вопрос: почему улегейский подвид, обитающий совместно с алтайским в единой популяции хозяина, по МГ признакам не соответствует статусу так называемого «центральноазиатского подвида» *Y. pestis central-asiatica*? Как это могло случиться? Это важный вопрос для сравнительной оценки МГ и ЭКО методов типирования подвидов *Y. pestis*, а также для оценки потока генов в популяциях подвидов 0.PE4a и 0.PE5 и топологии филограмм.

Политомия в популяциях монгольского сурка накануне 2-й пандемии

Все известные МГ филогенетические схемы фиксируют наличие на филогенетическом древе *Y. pestis* политомии (N07, «Big Bang»), имевшей место якобы накануне второй пандемии («Черная смерть», 1346 г.). Политомию образуют

четыре филогенетические ветви (branches 1, 2, 3, 4) (рис. 1), включающие подвиды/геноварианты чумного микроба 1.ANT1, 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1. Два последних геноварианта характерны для очагов чумы в двух географических популяциях монгольского сурка, обитающих на Хангае и на Хархира-Монгун-Тайгинском горном комплексе. Эти географические популяции монгольского сурка семисимпатричны с единой географической популяцией монгольской пищухи (*O. pallasii pricei*). В таком случае с позиций МГ подхода остается необъяснимым, почему из «полевкового» подвида 0.PE5, характерного для пищучьих очагов на Монгольском и/или Гобийском Алтае, сначала образовались сурочьи подвиды/геноварианты в популяциях алтайского сурка на Тянь-Шане (филогенетическая группа 0.ANT) и лишь много позднее они проникли обратно в Монголию, где внедрились в поселения монгольского сурка, образовав три самостоятельных подвида в трех географических популяциях. Возникновение политомии в Средневековье не находит удовлетворительного объяснения в МГ подходе, в то время как экологический сценарий предоставляет вполне достоверное объяснение, по меньшей мере, достойное обсуждения и дальнейшего более глубокого изучения [11, 12]. К тому же новые данные о филогенетической группе 0.ANT свидетельствуют о ее принадлежности, как и геноварианты/подвиды 1.ANT1, 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1, к узлу политомии «Big Bang» [36]. Это снимает необходимость разработки гипотезы о сложном реверсивном транзите чумного микроба в монголо-тяньшанском регионе [11].

Парафилия подвигов «ветви» 0.PE

«Полевковые» подвиды возбудителя чумы, объединенные в кластер 0.PE, считают наиболее древними, и на филогенетическом древе *Y. pestis* их размещают ближе к корню. Некоторые исследователи рассматривают представителей кластера 0.PE как парафилетическую (или даже как полифилетическую) группу, но в то же время включают в единый подвид *Y. pestis microtus (microti)* [4, 6]. Здесь следует заметить, что, согласно определению, представители парафилетических (полифилетических) групп не имеют прямого родства. В то же время подвиды — это монофилетические (голофилетические) группы напрямую родственных форм (популяций, организмов). Таким образом, реального подвида *Y. pestis microtus (sensu [6])*, объединяющего все «полевковые» биовары в единую подвиговую ветвь 0.PE не существует. Из широко известной работы большого авторского коллектива [20] также следует, что все «полевковые» подвиды сформировались в разных географических районах, в популяциях разных основных хозя-

ев, в разное время, поэтому не имеют прямого родства и соответственно не образуют единую древнюю монофилетическую группу 0.PE. Очевиден вывод о гомоплазийном формировании нуклеотидных признаков, указывающих на сходство (но не родство) всех «полевковых» подвигов [16]. Гомоплазийные признаки подлежат специальному рассмотрению в филогенетических построениях.

Формирование «крысиных» геновариантов 1.ORI в Юньнани

Геноварианты филогенетической ветви 1.ORI ответственны за 3-ю пандемию, которая началась в Юго-Восточном Китае во второй половине XIX в. МГ подход предполагает образование этой ветви не ранее 300–400 лет назад от возбудителя ветви 1.IN, циркулирующего в популяциях гималайского сурка (*M. himalayana*) на юго-востоке Тибета (рис. 1) [11, 21, 29, 37]. Основным хозяином геновариантов 1.ORI в очагах Юньнани является желтогрудая крыса (*Rattus flavipectus*). Но в природе на этой крысе, обитающей во влажных субтропических лесах, специфических блох нет (как и на черной крысе *Rattus rattus* на Индостане). В агрозоне и в населенных пунктах на ней паразитирует космополитная блоха Хеопса (*Xenopsylla cheopis*), имеющая африканское происхождение, которая с синантропными крысами проникла на юг Китая (и на Индостан) не ранее середины XIX в. Таким образом, экологические факты свидетельствуют об отсутствии в Юньнани природных крысиных очагов чумы. Анализ экологических данных приводит к вполне обоснованной гипотезе, что ветвь 1.ORI сформировалась не в Юньнани в последние века в популяциях диких или синантропных крыс, а в раннем или среднем голоцене на Индостане в популяциях индийской песчанки (*Tatera indica*) [11].

Вымирание «археологических» «подвигов»

В Европе в останках человеческих жертв предполагаемых древних эпидемий обнаружены фрагменты «археологической» ДНК, по нуклеотидной структуре некоторых маркеров близкие к гомологичным фрагментам псевдотуберкулезного микроба. Поэтому «археологические» таксоны/подвиды Gok2, LNBA и другие, предложенные на основании этих фрагментов, размещают в корне филогенетических деревьев *Y. pestis* (рис. 1). Современных генотипов микроба чумы, имеющих гомологичные «археологическим» молекулярные маркеры, не обнаружено, и «археологические» таксоны/подвиды считают вымершими [2]. Однако известно, что в постледниковой Европе (в голоцене) не было природных условий, удовлетворяющих требованиям для существования природных очагов

чумы, не было аридных ландшафтов с многочисленным населением норových грызунов, на которых в массе паразитировали блохи [19, 31]. Поэтому для обоснования каких-либо вымерших естественных линий в филогенезе чумного микроба, вызванных вымиранием хозяев или переносчиков возбудителя, нет серьезных экологических оснований. Исчезнувшие ныне очаги чумы в Европе, безусловно, были синантропическими, имели антропогенное (завозное) происхождение.

Экологический сценарий

Как сказано выше, МГ методология не позволяет воссоздать непротиворечивый концепт истории (филогенеза) возбудителя чумы. МГ методологии нацелены раскрывать истории высших таксонов в течение длительных временных интервалов. Исходные виды, а тем более исходные популяции изучаемых филогенетических групп, почти всегда неизвестны, и для характеристики корня филогенетического древа используют концепцию субъективно выбираемой внешней группы. Иное дело — экологический подход при изучении истории возбудителя чумы, который нацелен на видообразование и выяснение внутривидовых отношений. Предковая форма чумного микроба — возбудитель ДСЛ — доподлинно известна. В таком случае задача изучения истории чумы являются в большей мере предметом филогеографии (в меньшей мере филогенетики) с присущей ей методологией, оперирующей такими популяционно-экологическими и популяционно-генетическими понятиями как непосредственное родство, внутривидовая диверсификация, местная и географическая популяция, подвид, ареал, экологическое единство, экологическая ниша.

В семействе кишечных микробов *Yersiniaceae* (*Enterobacteriaceae*), включающем до 250 видов и подвидов, возбудитель чумы является единственным, который передается трансмиссивным способом через укусы блох. Это свидетельствует о его уникальном эволюционном пути и, соответственно, необходимости применения для реконструкции его истории *ad hoc* эволюционной модели [14, 15]. Выше названные два открытия МГ, касающиеся эволюции чумного микроба, и огромный багаж знаний, накопленных ТПОЧ, позволили создать правдоподобный экологический нарратив его истории. Уникальность видообразовательного процесса — преобразования популяции (клона) предкового возбудителя ДСЛ в популяцию микроба чумы — состоит в заражении исходного хозяина чумного микроба — монгольского сурка — не традиционным алиментарным способом

на пастбище, а травматическим путем во время зимней спячки. При этом видообразовательный процесс проходил по квантовому принципу, в эволюционном масштабе времени быстро, но постепенно, с участием таких мало изученных пока явлений, как окислительный взрыв макрофагов в организме гетеротермных сурков и стресс-индуцированный мутагенез переходной формы *Y. pseudotuberculosis-pestis* в популяциях гибернарующих животных [9, 10]. При этом видообразование прошло параллельно в трех географических популяциях монгольского сурка. (Почти) одновременно возникли три подвида/геноварианта 2.ANT3 (Хэнтэй, Барга), 3.ANT2 (Хангай) и 4.ANT1 (Хархира, Турген, Монгун-Тайга) (рис. 2, II обложка) [12]. Эти подвиды/геноварианты на МГ филогенетических схемах демонстрируют политомию «Big Bang». Дальнейшая территориальная азиатская экспансия возбудителя проходила из центров видообразования самостоятельными маршрутами с формированием в популяциях норových грызунов и монгольской пищухи природных очагов со свойственными им подвидами/геновариантами. В этом экологическом сценарии происхождения и эволюции возбудителя чумы можно найти объяснения многим противоречиям, присущим МГ подходу.

Заключение

Главными механизмами эволюции микроба чумы при МГ подходе признают, с одной стороны, сальтационные процессы: горизонтальный перенос генетического материала (прежде всего плазмид вирулентности *rFga* и *rPst*) извне, а также делеции и инактивации генов, утративших функции в новой среде обитания. С другой стороны, топологию филогенетического дерева выстраивают только на основе модели постепенной нейтральной эволюции, предусматривающей постепенное накопление нейтральных мутаций и случайный дрейф генов. Эти два подхода в проблеме происхождения чумы являются несовместимыми, антагонистическими. Поэтому согласованного непротиворечивого сценария на основе этих двух современных мэйнстримных подходов к эволюции и филогении чумного микроба создать не удастся. Решению проблемы способствует третий — ЭКО подход. Экологические факты свидетельствуют, что видообразование микроба чумы прошло не ранее 30 тыс. лет назад в Центральной Азии в трех географических популяциях монгольского сурка по парapatрическому (перипатрическому?) принципу. (Почти) одновременно сформировались три исходных подвида чумного микроба 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1, дальнейшая экспансия которых прохо-

дила по самостоятельным маршрутам. Такой нарратив истории чумного микроба снимает многие противоречия, свойственные МГ подходу. Историю «молодого» возбудителя чумы лучше отражают адаптивные признаки, в то время как нейтральные нуклеотидные признаки более подходят для изучения истории высших таксонов на более длительных геологических промежутках времени. Модель нейтральной эволюции может отражать только главное «вертикальное» направление эволюции кишечных бактерий, но не радикальные инновационные и частные адаптации, которые характеризуют возбудителя чумы.

Используемые МГ подходом такие понятия, как наиболее современный общий предок (MRCA, most recent common ancestor), филогенетические ветви (branches 0, 1, 2, 3, 4), эволюционные линии 0.PE, 1.ANT, 2.MED и другие являются абстрактными, статистическими, несут мало биологической информации, крайне ценной в случае микроба чумы. В то же время отбор действует на реальные популяции, эво-

люционируют популяции, а не отдельные организмы, филогенетические ветви или эволюционные линии, и поэтому при реконструкции истории «молодого» чумного микроба, уникального для семейства *Yersiniaceae*, резко отклонившегося от главного направления эволюции кишечных обитателей, не следует игнорировать принципы популяционного мышления и адаптиогенеза.

Следует признать, что каждый из рассмотренных нами подходов имеет свои преимущества и недостатки, при этом решение выявленных противоречий — единственный путь к истине. Дальнейшая интеграция молекулярного, генетического и экологического подходов в проблеме происхождения и эволюции возбудителя чумы будет не только способствовать достижению консенсуса в филогенетической реконструкции чумного микроба, но также создаст условия для совершенствования теории молекулярной эволюции не только возбудителя чумы, но и многих других патогенных микроорганизмов.

Список литературы/References

1. Вагайская А.С., Трунякова А.С., Дентовская С.В. Внутривидовая дифференциация *Yersinia pestis*: от фенотипа к полногеномному секвенированию // Бактериология. 2019. Т. 4, № 2. С. 42–54. [Vagayskaya A.S., Truniakova A.S., Dentovskaya S.V. Intraspecific differentiation of *Yersinia pestis*: from the phenotype to the full genome sequencing. *Bakteriologiya = Bakteriologiya*, 2019, vol. 4, no. 2, pp. 42–54. (In Russ.)] doi: 10.20953/2500-1027-2019-2-42-54
2. Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Кутырев В.В. Исторические и современные классификации возбудителя чумы // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 4. С. 14–22. [Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Kutyrev V.V. Historical and modern classifications of the plague agent. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2022, no. 4, pp. 14–22. (In Russ.)] doi: 10.21055/0370-1069-2022-4-14-22
3. Иофф И.Г., Наумов Н.П., Фолитарек С.С., Абрамов Ф.И. Природная очаговость трансмиссивных болезней в Казахстане // Алма-Ата: Изд-во КазССР, 1951. С. 173–324. [Ioff I.G., Naumov N.P., Folitarek S.S., Abramov F.I. High-altitude natural focus of plague in Kyrgyzstan. *Alma-Ata: Publishing house KazSSR*, 1951, pp. 173–324. (In Russ.)]
4. Кисличкина А.А., Платонов М.Е., Вагайская А.С., Богун А.Г., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Рациональная таксономия *Yersinia pestis* // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2019. № 2. С. 76–82. [Kislichkina A.A., Platonov M.E., Vagayskaya A.S., Bogun A.G., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. Rational taxonomy of *Yersinia pestis*. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2019, no. 2, pp. 76–82. (In Russ.)] doi: 10.17116/molgen20193702176
5. Кучерук В.В. Вопросы палеогенеза природных очагов чумы в связи с историей фауны грызунов // Фауна и экология грызунов. 1965. № 7. С. 5–86. [Kucheruk V.V. Issues of paleogenesis of natural foci of plague in connection with the history of the rodent fauna. *Fauna i ekologiya gryzunov = Fauna and Ecology of Rodents*, 1965, no. 7, pp. 5–86. (In Russ.)]
6. Платонов М.Е., Евсеева В.В., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Молекулярное типирование *Yersinia pestis* // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2013. № 2. С. 3–12. [Platonov M.E., Evseeva V.V., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. Molecular typing of *Yersinia pestis*. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2013, no. 2, pp. 3–12. (In Russ.)]
7. Ралль Ю.М. Природная очаговость и эпизоотология чумы. М.: Медицина, 1965. 363 с. [Rall' Yu.M. Natural facility and epizootologie of plague. *Moscow: Medicina*, 1965. 363 p. (In Russ.)]
8. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. М.: Медицина, 2001. 253 с. [Somov G.P., Pokrovski V.I., Besednova N.N., Antonenko F.F. Pseudotuberculosis. *Moscow: Medicina*, 2001. 253 p. (In Russ.)]
9. Сунцов В.В. «Квантовое» видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* в гетероиммунной среде — популяциях гибернирующих сурков-тарбаганов (*Marmota sibirica*) // Сибирский экологический журнал. 2018. № 4. С. 379–394. [Suntsov V.V. Quantum speciation of *Yersinia pestis* plague microbe in a heteroimmune environment: in the populations of hibernating tarbagan marmots (*Marmota sibirica*). *Sibirskii ekologicheskii zhurnal*, 2018, vol. 11, no. 4, pp. 379–394. (In Russ.)] doi: 10.15372/sej20180401
10. Сунцов В.В. Происхождение чумы. Перспективы эколого-молекулярно-генетического синтеза // Вестник Российской Академии Наук. 2019. Т. 89, № 3. С. 260–269. [Suntsov V.V. Origin of the plague: prospects of ecological-molecular-genetic synthesis. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2019, vol. 89, no. 3, pp. 260–269. (In Russ.)] doi: 10.31857/S0869-5873893260-269

11. Сунцов В.В. Гостальный аспект территориальной экспансии микроба чумы *Yersinia pestis* из популяций монгольского сурка-тарбагана (*Marmota sibirica*) // Зоологический журнал. 2020. Т. 99, № 11. С. 1307–1320. [Suntsov V.V. Host aspect of territorial expansion of the plague microbe *Yersinia pestis* from the populations of the tarbagan marmot (*Marmota sibirica*). *Zoologicheskii zhurnal*, 2021, vol. 48, no. 8, pp. 211–223. (In Russ.)] doi: 10.31857/S0044513420090160
12. Сунцов В.В. Политопное видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* как причина филогенетической трихотомии в географических популяциях монгольского сурка-тарбагана (*Marmota sibirica*) // Журнал общей биологии. 2021. Т. 82, № 6. С. 431–444. [Suntsov V.V. Polytopic speciation of the plague microbe *Yersinia pestis* as a cause of phylogenetic trichotomy in geographical populations of the Mongolian marmot-tarbagan (*Marmota sibirica*). *Zhurnal obshchei biologii = Biology Bulletin Reviews*, 2021, vol. 82, no. 6, pp. 431–444. (In Russ.)] doi: 10.31857/S0044459621060075
13. Сунцов В.В. Климатические изменения в Центральной Азии как предпосылки и триггер видообразования микроба чумы *Yersinia pestis* // Сибирский экологический журнал. 2022. Т. 15, № 4. С. 451–463. [Suntsov V.V. Climate Changes in Central Asia as a Prerequisite and Trigger of Plague Microbe (*Yersinia pestis*). *Sibirskii ekologicheskii zhurnal*, 2022, vol. 15, no. 4, pp. 451–463. (In Russ.)] doi: 10.15372/SEJ20220406
14. Сунцов В.В. Филогенез микроба чумы *Yersinia pestis*: уникальность эволюционной модели // Вестник Российской Академии Наук. 2022. Т. 92, № 9. С. 860–868. [Suntsov V.V. Phylogenesis of the plague microbe *Yersinia pestis*: the uniqueness of the evolutionary model. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2022, vol. 92, no. 9, pp. 860–868. (In Russ.)] doi: 10.1134/S1019331622050057
15. Сунцов В.В. Экологический сценарий видообразования микроба чумы *Yersinia pestis* как основа адекватной молекулярной эволюционной модели // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 5. С. 809–818. [Suntsov V.V. Ecological scenario of the plague microbe *Yersinia pestis* speciation underlying adequate molecular evolutionary model. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 809–818. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-ESO-1955
16. Сунцов В.В. Параллелизмы в видообразовании и внутривидовой диверсификации микроба чумы *Yersinia pestis* // Известия РАН. Серия Биологическая. 2023. № 2. С. 115–121. [Suntsov V.V. Parallelism in Speciation and Intraspecific Diversification of the Plague Microbe *Yersinia pestis*. *Izvestiya RAN. Seriya Biologicheskaya*, 2023, no. 2, pp. 115–121. (In Russ.)] doi: 10.31857/S1026347023010122
17. Achtman M., Zurth K., Morelli G., Torrea G., Guiyoule A., Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *PNAS*, 1999, vol. 96, no. 24, pp. 14043–14048. doi: 10.1073/pnas.96.24.14043
18. Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Vogler A.J., Wagner D.M., Allender C.J., Easterday W.R., Chenal-Francisque V., Worsham P., Thomson N.R., Parkhill J., Lindler L.E., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *PNAS*, 2004, vol. 101, no. 51, pp. 17837–17842. doi: 10.1073/pnas.0408026101
19. Bramanti B., Wu Y., Yang R., Cui Y., Stenseth N.C. Assessing the origins of the European Plagues following the Black Death: a synthesis of genomic, historical, and ecological information. *PNAS*, 2021, vol. 118, no. 36: e2101940118. doi: 10.1073/pnas.2101940118
20. Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., Jombart T., Weinert L.A., Wang Z., Guo Z., Xu L., Zhang Y., Zheng H., Qin N., Xiao X., Wu M., Wang X., Zhou D., Qi Z Du Z., Wu H., Yang X., Cao H., Wang H., Wang J., Yao S., Rakin A., Li Y., Falush D., Balloux F., Achtman M., Song Y., Wang J., Yang R. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis*. *PNAS*, 2013, vol. 110, no. 2, pp. 577–582. doi: 10.1073/pnas.1205750110
21. Demeure C.E., Dussurget O., Fiol G.M., Le Guern A.-S., Savin C., Pizarro-Cerdá J. *Yersinia pestis* and plague: An updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. *Genes. Immun.*, 2019, vol. 20, no. 5, pp. 357–370. doi: 10.1038/s41435-019-0065-0
22. Devignat R. The persistence of plague from ancient times. *Trop. Dis. Bull.*, 1965, vol. 62, no. 4, pp. 301–302.
23. Eppinger M., Rosovitz M.J., Fricke W.F., Rasko D.A., Kokorina G., Fayolle C., Lindler L.E., Carniel E., Ravel J. The complete genome sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the causative agent of Far East scarlet-like fever. *PLoS Genet.*, 2007, vol. 3, no. 8: e142. doi: 10.1371/journal.pgen.0030142
24. Eppinger M., Worsham P.L., Nikolich M.P., Riley D.R., Sebastian Y., Mou S., Achtman M., Lindler L.E., Ravel J. Genome Sequence of the Deep-Rooted *Yersinia pestis* Strain Angola Reveals New Insights into the Evolution and Pangenome of the Plague Bacterium. *J. Bacteriol.*, 2010, vol. 192, no. 6, pp. 1685–1699. doi: 10.1128/JB.01518-09
25. Fukushima H., Matsuda Y., Seki R., Tsubokura M., Takeda N., Shubin F.N., Paik I.K., Zheng X.B. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, vol. 39, no. 10, pp. 3541–3547. doi: 10.1128/JCM.39.10.3541–3547.2001
26. Hinnebusch B.J., Chouikha I., Sun Y.-C. Ecological opportunity, evolution, and the emergence of flea-borne plague. *Infect. Immun.*, 2016, vol. 84, no. 7, pp. 1932–1940. doi: 10.1128/IAI.00188-16
27. Kutryev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'kova Z.V., Oglodin E.G., Guseva N.P. Phylogeny and classification of *Yersinia pestis* through the lens of strains from the plague foci of Commonwealth of Independent States. *Front. Microbiol.*, 2018, vol. 9, art. 1106. doi: 10.3389/fmicb.2018.01106
28. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Rave J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nature Genetics*, 2010, vol. 42, no. 12, pp. 1140–1145. doi: 10.1038/ng.705
29. Pisarenko S.V., Evchenko A.Yu., Kovalev D.A., Evchenko Yu.M., Bobrysheva O.V., Shapakov N.A., Volynkina A.S., Kulichenko A.N. *Yersinia pestis* strains isolated in natural plague foci of Caucasus and Transcaucasia in the context of the global evolution of species. *Genomics*, 2021, vol. 113, no. 4, pp. 1952–1961. doi: 10.1016/j.ygeno.2021.04.021
30. Skurnik M., Peippo A., Ervela E. Characterization of the O-antigen gene cluster of *Yersinia pseudotuberculosis* and the cryptic O-antigen gene cluster of *Yersinia pestis* shows that the plague bacillus is most closely related to and has evolved from *Y. pseudotuberculosis* serotype O:1b. *Mol. Microbiol.*, 2000, vol. 37, no. 2, pp. 316–330. doi: 10.1046/j.1365-2958.2000.01993.x

31. Stenseth N.C., Taoc Y., Zhang C., Bramanti B., Büntgen U., Cong X., Cui Y., Zhou H., Dawson L.A., Mooney S.J., Li D., Fell H.G., Cohn S., Sebbane F., Slavin P., Liang W., Tong H., Yang R., Xu L. No evidence for persistent natural plague reservoirs in historical and modern Europe. *PNAS*, 2022, vol. 119, no. 51: e2209816119. doi: 10.1073/pnas.2209816119
32. Sun Y.-C., Jarrett C.O., Bosio C.F., Hinnebusch B.J. Retracing the evolutionary path that led to flea-borne transmission of *Yersinia pestis*. *Cell Host & Microbe*, 2014, vol. 15, no. 5, pp. 578–586. doi: 10.1016/j.chom.2014.04.003
33. Vogler A.J., Keim P., Wagner D.M. A review of methods for subtyping *Yersinia pestis*: From phenotypes to whole genome sequencing. *Infect. Genet. Evol.*, 2016, vol. 37, pp. 21–36. doi: 10.1016/j.meegid.2015.10.024
34. Wren B.W. The *Yersinia* — a model genus to study the rapid evolution of bacterial pathogens. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2003, vol. 1, pp. 55–64. doi: 10.1038/nrmicro730
35. Wu Lien-teh, Chun J.W.H., Pollitzer R., Wu C.Y. Plague: a manual for medical and public health workers. *Shanghai: Mercury Press*, 1936. 547 p.
36. Wu Y., Hao T., Qian X., Zhang X., Song Y., Yang R., Cui Y. Small Insertions and deletions drive genomic plasticity during adaptive evolution of *Yersinia pestis*. *Microbiology Spectr.*, 2022, vol. 10, no. 3: e0224221. doi: 10.1128/spectrum.02242-21
37. Zhou D., Han Y., Song Y., Huang P., Yang R. Comparative and evolutionary genomics of *Yersinia pestis*. *Microbes and Infection*, 2004, vol. 6, no. 13, pp. 1226–234. doi: 10.1016/j.micinf.2004.08.002
38. Zhou D., Yang R. Molecular darwinian evolution of virulence in *Yersinia pestis*. *Inf. Immun.*, 2009, vol. 77, no. 6, pp. 2242–2250. doi: 10.1128/IAI.01477-08

Автор:

Сунцов В.В., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории популяционной экологии Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия.

Author:

Suntsov V.V., DSc (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Population Ecology, A.N. Severtsov Institute of Problems of Ecology and Evolution of Russian Academy of Science, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 14.02.2024
Принята к печати 08.08.2024

Received 14.02.2024
Accepted 08.08.2024

Иллюстрации к статье «Принцип эколого-молекулярного консенсуса в реконструкции филогении микроба чумы *Yersinia pestis*» (автор: В.В. Сунцов) (с. 645–654)

Illustrations for the article “The principle of ecological and molecular consensus in reconstructed plague microbe *Yersinia pestis* phylogeny” (author: Suntsov V.V.) (pp. 645–654)

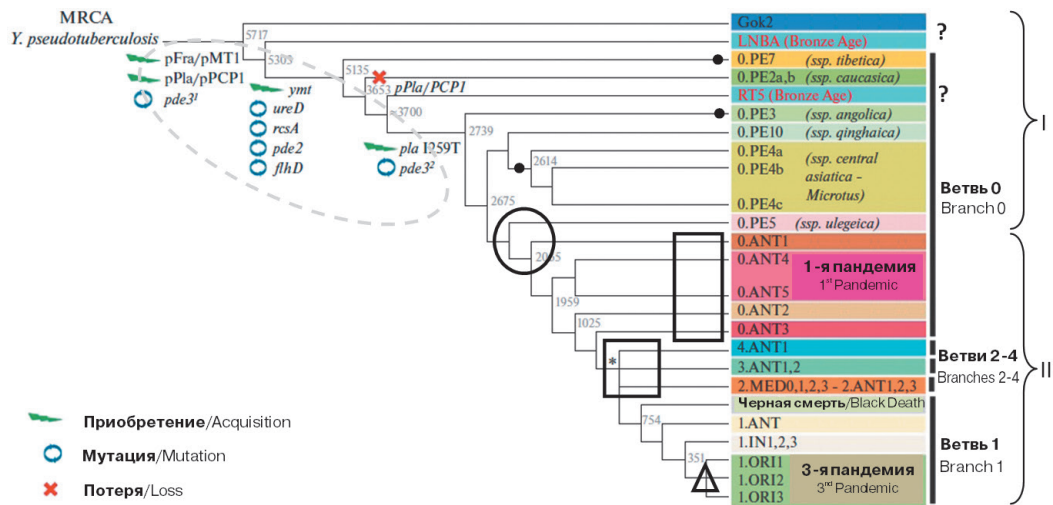


Рисунок 1. Молекулярно-генетическая кладограмма *Yersinia pestis* [21]

Figure 1. *Yersinia pestis* molecular genetic cladogram [21]

Примечание. Экологические несоответствия обозначены значками (объяснения в тексте). ● — сомнительные подвиды. ○ — преобразование «полевкового» подвида в «сурочий» подвид накануне 1-й пандемии. □ — политомия («Big Bang») в популяциях монгольского сурка накануне 2-й пандемии. □□ — геноварианты ветви 0.ANT по МГ данным других авторов [36] входят в узел политомии «Big Bang». △ — формирование «крысиных» геновариантов из «сурочьих» геновариантов в Юньнани. ? — вымирание «археологических» «подвидов» (экологически не обосновано [31]). I — первая волна экспансии «полевковой» чумы. II — вторая волна экспансии «сурочьей» чумы. Пунктирным овалом очерчены генетические «видообразующие» изменения генома псевдотуберкулезного предка микроба чумы.

Note. Environmental discrepancies are indicated by icons (explanations in the text). ● — dubious subspecies; ○ — transformation of the “vole” subspecies (0. PE) into the “marmot” subspecies (0. ANT) on the eve of the 1st pandemic; □ — polytoimy in Mongolian marmot (*Marmota sibirica*) populations on the eve of the 2nd pandemic; □□ — genovariants of the 0. ANT branch according to the MG data of other authors [36] are included in the “Big Bang” polytoimy node. △ — development of “rat” genovariants (1. ORI) from “marmot” genovariants (1. IN) in Yunnan; ? — extinction of “archaeological subspecies” (not justified ecologically [31]). I — the first wave of the expansion of the “vole” plague. II — the second wave of the expansion of the “marmot” plague. The dotted oval outlines genetic “speciation” changes in the genome of the pseudotuberculous ancestor of the plague microbe.

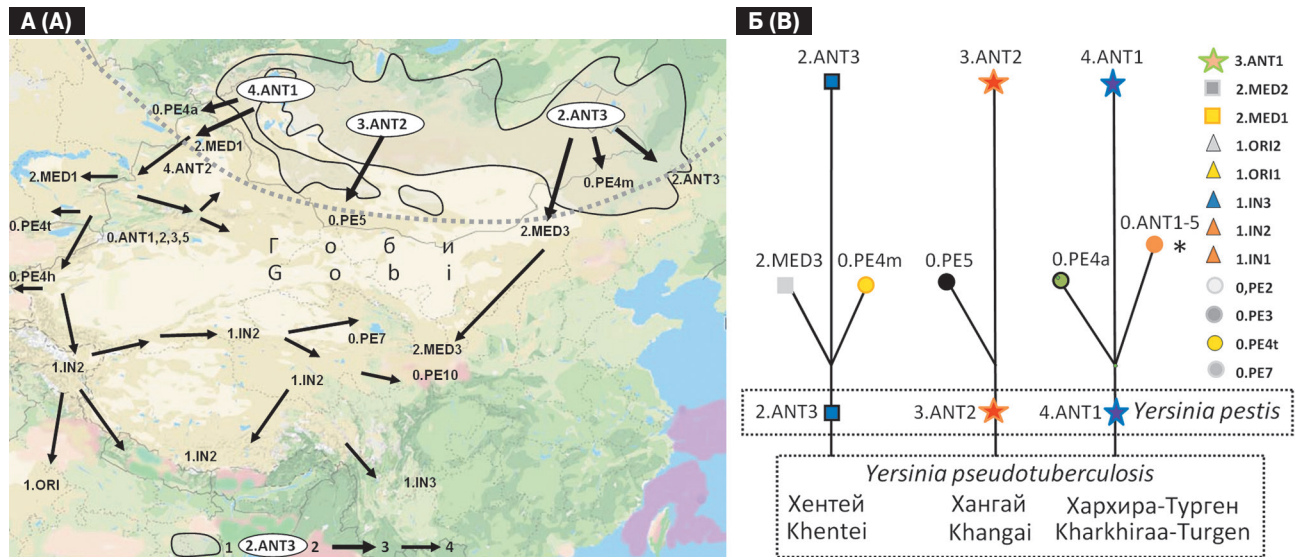


Рисунок 2. Экологический сценарий видообразования и азиатской экспансии возбудителя чумы — микроба *Yersinia pestis*

Figure 2. Ecological scenario of speciation and Asian expansion of the plague causative agent — the microbe *Yersinia pestis*

Примечание. А — маршруты экспансии из районов видообразования [11]. 1 — ареал монгольского сурка. 2 — три исходных геноварианта/подвида возбудителя чумы в трех географических популяциях монгольского сурка. 3 — маршруты распространения сурочьих геновариантов/подвидов в популяции симпатричных с монгольским сурком норových грызунов/пищух. 4 — азиатская экспансия возбудителя чумы с формированием новых геновариантов/подвидов. Точечной линией обозначена южная граница «вечной» мерзлоты. Б — трехкорневое «экологическое» филогенетическое древо (или филогенетическая роща) [14]. * — диверсификация и азиатская экспансия геновариантов.

Note. A — expansion routes from areas of speciation [11]. 1 — the range of the Mongolian marmot. 2 — three primary genovariants/subspecies of plague pathogen in three geographical populations of the Mongolian marmot. 3 — distribution routes of marmot genovariants/subspecies in the population of burrow rodents/piccas sympatric to the Mongolian marmot. 4 — Asian expansion of the causative agent of the plague with the formation of new genovariants/subspecies. The dotted line shows the southern boundary of the “permafrost”. B — three-rooted “ecological” phylogenetic tree (or phylogenetic grove) [14]. * — diversification and Asian expansion of genovariants.

Note. A — expansion routes from areas of speciation [11]. 1 — the range of the Mongolian marmot. 2 — three primary genovariants/subspecies of plague pathogen in three geographical populations of the Mongolian marmot. 3 — distribution routes of marmot genovariants/subspecies in the population of burrow rodents/piccas sympatric to the Mongolian marmot. 4 — Asian expansion of the causative agent of the plague with the formation of new genovariants/subspecies. The dotted line shows the southern boundary of the “permafrost”. B — three-rooted “ecological” phylogenetic tree (or phylogenetic grove) [14]. * — diversification and Asian expansion of genovariants.