

УДК 576.851.45:616.98

УНИКАЛЬНОСТЬ И ФИЛОГЕНЕЗ МИКРОБА ЧУМЫ *YERSINIA PESTIS*

© 2024 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 05.01.2024 г.

После доработки 01.04.2024 г.

Принята к публикации 01.04.2024 г.

К 130-летию открытия Александром Йерсином
возбудителя чумы – микроба *Yersinia pestis*

Филогении микроба чумы (*Yersinia pestis*), реконструированные на основе молекулярно-генетического (МГ) подхода, не конгруэнтны фактам, накопленным классическими научными направлениями: экологией, биогеографией, палеонтологией, эпизоотологией и другими. МГ подход, несмотря на свою продвинутость, не может назвать исходного хозяина возбудителя чумы и достоверно охарактеризовать корень филогенетического древа. Этот недостаток восполняет экологический в широком понимании (ЭКО) подход, оперирующий такими экологическими, филогеографическими и биогеографическими категориями, как подвид, географическая популяция, ареал, экологическая ниша, непосредственное родство. *Y. pestis*, будучи “обитателем крови” теплокровных грызунов-хозяев, передается трансмиссивным способом через укусы блох и является уникальным в семействе кишечных бактерий *Yersiniaceae* (*Enterobacteriaceae*). Согласно ЭКО подходу, его уникальность связана с происхождением в популяциях монгольского сурка-тарбагана (*Marmota sibirica*) от клона кишечного псевдотуберкулезного микроба *Y. pseudotuberculosis* O:1b при уникальных обстоятельствах – заражении популяции сурков псевдотуберкулезом не традиционным алиментарным путем на пастбище, а травматическим способом во время зимней спячки. Выявление исходного хозяина возбудителя чумы раскрывает широкие перспективы изучения его эволюционной истории (видообразования и внутривидовой диверсификации) и совершенствования методологии эколого-географических, филогеографических и филогенетических исследований этого особо опасного патогена.

Ключевые слова: *Yersinia pseudotuberculosis* O:1b, *Yersinia pestis*, перипатрическое видообразование, филогенез, филогеография, эволюционная модель, экологический сценарий

DOI:

В настоящее время филогенетические построения патогенных микроорганизмов немыслимы без использования современной молекулярно-генетической (МГ) методологии. В то же время в силу своей молодости МГ подход пока нельзя считать совершенным. Насколько велики достижения этого подхода в описании биологического разнообразия и в диагностике микроорганизмов, настолько подчас неопределенны и неубедительны его выводы по реконструкции филогений. МГ подход в последние полтора-два десятилетия занимает доминирующее положение в современной филогенетике микроорганизмов, но при этом очевидна переоценка его достижений и недооценка преемственности. Прошлое скрыто плотной завесой времени, и в реконструкции исторических событий (выдвижении и тестировании исторических гипотез), чтобы

заглянуть в далекое или даже в не столь отдаленное прошлое, полезны и необходимы все мыслимые приемы, подходы и методы, востребован всеобъемлющий научный опыт и многовековой фактологический багаж. Еще на заре филогенетики Э. Геккель предложил для реконструкции филогенезов животных использовать метод тройного параллелизма – анализировать данные трех биологических дисциплин: морфологии, палеонтологии и эмбриологии. Взаимное подтверждение филогенетических гипотез, созданных с использованием различных подходов и методов, значительно повышает уверенность в их достоверности. Подобный разносторонний методологический подход востребован и при реконструкции филогении возбудителя чумы. Доминирующий МГ подход в отдельности пока выглядит несовершенным и не самодостаточным.

Филогенез как таковой не наблюдаем, и филогенетические реконструкции имеют гипотетический характер. Филогении — это гипотетические истории высших таксонов ранга вида и выше, корни которых в подавляющем большинстве случаев давно вымерли или неизвестны, и предков изучаемых групп приходится “вычислять” и “расшифровывать” по признакам (маркерам) современных и ископаемых форм. Для этого разработаны сложные МГ методологии с использованием современных компьютерно-статистических технологий. Экологические сведения используются ограниченно. Несколько иначе дело обстоит с микробом чумы (*Yersinia pestis*). Его филогения является отражением по сути рецентного процесса видообразования и формирования современных внутривидовых форм (низших таксонов). Статистические расчеты МГ методами (“молекулярные часы”) показали, что историческая глубина этого процесса составляет не более 20–30 тыс. лет (Achtman *et al.*, 2004; Morelli *et al.*, 2010). Т.е. чумной микроб является эволюционно “юным” патогеном, сформировавшимся в (почти) современной биогеоэценотической обстановке, когда уже существовали современные виды и подвиды грызунов-хозяев и блох — переносчиков инфекции и аридные ландшафты в границах современных природных очагов. В таком случае при реконструкции истории чумного микроба экологические данные могут быть высокоинформативными, значительно повышающими вероятность правдоподобных заключений в предложенных гипотезах. Был открыт ныне процветающий прямой предок чумного микроба: им оказался возбудитель кишечной инфекции — дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ), или, иначе, псевдотуберкулезный микроб 1-го серотипа *Yersinia pseudotuberculosis* 0:1b. В настоящее время достаточно подробно описано внутривидовое экологическое (гостальное), биохимическое, генетическое и молекулярное разнообразие микроба чумы, охарактеризованы различные внутривидовые формы (подвиды, геноварианты, биовары, экотипы, плазмидовары и т.д.), обнаружены и изучены фрагменты “археологической” ДНК чумного микроба из останков человеческих жертв исторических эпидемий и пандемий. Казалось бы, имеются все необходимые и достаточные данные для построения достоверной филогении этого микробного патогена. Тем не менее, несмотря на большие достижения в изучении микроба чумы, закономерности его видообразования и последующей внутривидовой эволюции пока остаются не вполне понятными. Созданные молекулярные гипотезы о филогении подчас противоречат экологическим и биогеографическим данным и не находят подтверждений в известных исторических событиях. В то же время за последние 130 лет со времени открытия чумного микроба наука накопила огромный

багаж общебиологических и общемедицинских знаний, которые не просто полезны, но в свете новых данных, полученных МГ подходом, просто необходимы для полноценной реконструкции истории этого эволюционно молодого патогена и для совершенствования МГ методологии филогенетических построений. Недостатки МГ подхода может восполнить экологический (ЭКО) в широком понимании (эколого-географический, биогеографический, филогеографический) подход. ЭКО подход, в дополнение к МГ подходу, оперирует такими экологическими, биогеографическими и генетическими категориями, как географическая популяция, подвид, ареал, экологическая ниша, непосредственное родство, поток генов, генетическая (де)стабилизация, причем не только в отношении самого возбудителя, но и в отношении его хозяев — грызунов и переносчиков — блох. Экологические, биогеографические и другие общебиологические данные и выводы в исторических реконструкциях играют не меньшую роль, чем вклад МГ подхода.

В предлагаемой работе констатируется перспективность современного МГ подхода в реконструкции эволюционной истории микроба чумы и в то же время указано на ограниченные возможности исключительно молекулярной методологии в решении этой проблемы. Утверждается, что в связи с уникальным систематическим положением чумного микроба в семействе кишечных обитателей *Yersiniaceae* (*Enterobacteriaceae*), эволюционной молодостью и сосуществованием с непосредственным псевдотуберкулезным предком перспектива выяснения его реальной филогении (филогеографического паттерна) состоит в интеграции ЭКО и МГ подходов. ЭКО подход, как и МГ подход, пока также нельзя считать вполне совершенным. Имеющихся в настоящее время данных о распространении и функционировании возбудителя ДСЛ в популяциях основных хозяев чумного микроба, где мог бы осуществляться процесс видообразования микроба *Yersinia pestis*, недостаточно для надежного суждения об этом эволюционном процессе, о популяционно-генетических и молекулярных механизмах формирования чумного микроба. Тем не менее интеграция этих подходов на современном этапе позволяет направить исследование в перспективном направлении.

ДВА ОТКРЫТИЯ МГ ПОДХОДА

Возбудитель чумы был открыт А. Йерсином в 1894 г. в начале 3-й пандемии в Гонконге. Это открытие стало стартом всестороннего изучения вызываемой им апокалипсической болезни. В 1898 г. академиком Д.К. Заболотным было высказано предположение о естественной циркуляции микроба в популяциях диких грызунов в природе. Тем самым

еще в конце XIX века стал закладываться фундамент теории природной очаговости чумы (ТПОЧ), или *sylvatic plague*. Ко второй половине прошлого века был накоплен огромный багаж разносторонних сведений о чуме и ее возбудителе, были сформулированы основные положения ТПОЧ. Но методы реконструкции истории чумного микроба и филогенетических построений в догеномное время с точки зрения современной филогенетики оставались достаточно примитивными, “ручными”, свойственными ранней эмпирико-интуитивной геккелевской филогенетике. Алгоритмы филогенетических построений в ТПОЧ не были разработаны. Собственно, создавались не филогении, а вербальные гипотезы о времени, месте и условиях возникновения и мирового распространения возбудителя на основе отдельных экологических, биогеографических, биохимических, микробиологических, палеонтологических, геологических и других фактов. Факты анализировались и складывались в филогенетические “пазлы”, соответствующие уровню знаний того времени. Отсутствовали три основных требования для построения филогений: не были установлены анализируемые признаки, не были описаны модели эволюции этих признаков и не были разработаны методы анализа признаков. Но дело продвинулось далеко вперед на рубеже XX–XXI веков с бурным развитием геномики и внедрением МГ методологий в бактериологию.

Внедрение МГ методов в бактериологию на рубеже XX и XXI веков привело к двум краеугольным открытиям в проблеме чумы. Во-первых, генетическими методами, изучением O-антигена, был установлен бесспорный прямой предок чумного микроба – возбудитель ДСЛ (*Skurnik et al.*, 2000). Этот кишечный психрофильный сапрозоонозный патоген широко распространен в неживой органике и в популяциях широкого круга беспозвоночных и позвоночных животных в холодных районах Сибири, Дальнего Востока и Центральной Азии (Сомов, 1979; *Fukushima et al.*, 2001). Отсюда последовало заключение, что видообразование чумного микроба из клона возбудителя ДСЛ прошло в каком-то холодном районе Азии, где имеются природные очаги чумы, наиболее вероятно – в Монголии с ее ультраконтинентальным климатом и/или в ее ближайшем окружении (Сунцов, 2022 а). Во-вторых, вопреки представлениям ТПОЧ о глубокой древности чумы, МГ методами была показана эволюционная молодость ее возбудителя, время возникновения которого, по молекулярным оценкам, отнесено (почти) к современности, не ранее 30 тыс. лет назад (*Achtman et al.*, 1999, 2004; *Morelli et al.*, 2010). Отсюда стало понятным, что видообразовательный процесс протекал в (почти) современной биогеоэкологической обстановке в популяции какого-то норového грызуна, обитающего в регионе, охватывающем

Южную Сибирь, Центральную Азию и Тибет, т.е. в регионе, где имеются “холодные” природные очаги чумы. При этом причиной появления возбудителя чумы, согласно здравому эволюционному смыслу, было какое-то изменение среды обитания возбудителя ДСЛ на рубеже плейстоцена и голоцена или в голоцене. Возник вопрос: где, когда, каким образом и при каких обстоятельствах произошел “видообразующий прорыв” кишечного микробно-обитателя в кровь теплокровных животных?

Два МГ открытия и большой объем ранее накопленной медико-биологической информации о чуме и ее возбудителе позволили логически связать многочисленные факты различных научных направлений: экологии, биогеографии, эпизоотологии, палеонтологии, микробиологии, (палео) климатологии и других – и создать экологический (в широком понимании) сценарий возникновения и азиатской экспансии нового микробного высокопатогенного вида *Y. pestis*, радикально отличающийся от МГ сценариев. Здесь важно отметить, что в пределах указанного “молекулярными часами” времени появления чумы, т.е. не ранее 30 тыс. лет назад, наиболее объемлющим климатическим изменением, которое привело к заметным пертурбациям в биоценозах холодных районов Азии и вызвало обильное формообразование и изменение ареалов животных и растений, было последнее максимальное сартанское похолодание 22–15 тыс. лет назад. Следствием этого похолодания стало глубокое промерзание почво-грунтов, в том числе и в центрально-азиатском регионе. Южная граница зоны “вечной мерзлоты” сдвинулась почти на тысячу км к экватору до 42° с.ш. и достигла пустыни Гоби в южной Монголии (*Owen et al.*, 1998), полностью охватив ареал монгольского сурка (*Marmota sibirica*). Этот факт, согласно ЭКО сценарию, стал ключевым в истории возникновения чумы.

МГ ФИЛОГЕНИИ *Y. PESTIS*

Современные гипотезы о филогении возбудителя чумы выстраивают на основе молекулярного подхода (рис. 1а, б) (*Cui et al.*, 2013; *Kutyrev et al.*, 2018; *Demeure et al.*, 2019). Наиболее популярными анализируемыми признаками в последние годы стали маркеры однонуклеотидного полиморфизма (SNPs, single nucleotide polymorphism). В качестве базовой эволюционной модели используют популярную модель равномерной нейтральной эволюции, в которой постулируется прямая статистическая связь между степенью полиморфизма и филогенетическим расстоянием между анализируемыми организмами, представляющими таксоны. Наиболее популярными методами анализа признаков стали статистические методы максимального правдоподобия и Байеса, в которых

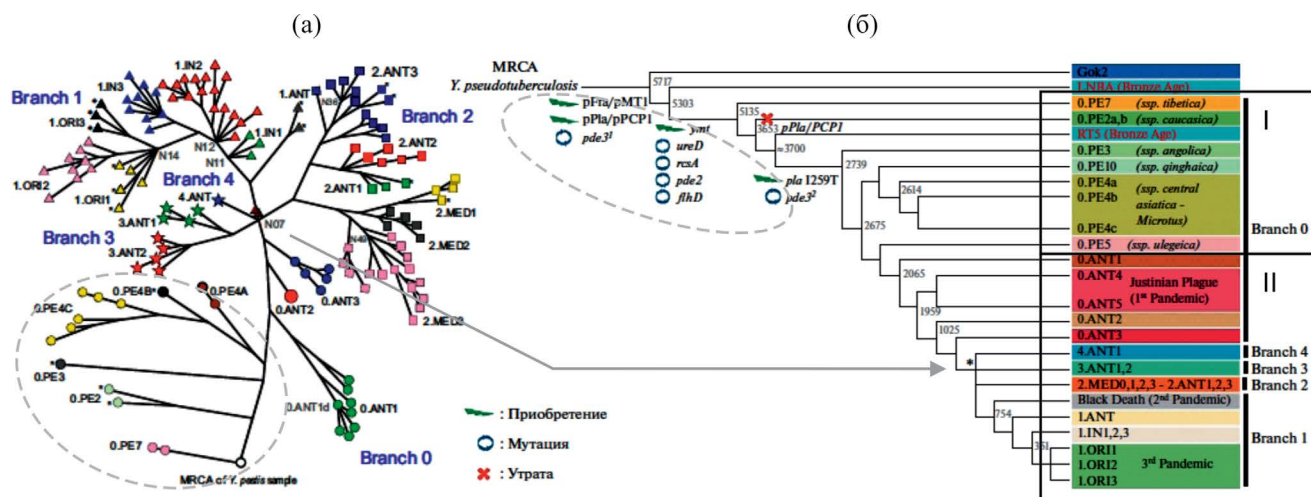


Рис. 1. Типичные молекулярные филогении *Yersinia pestis*, созданные на основе SNP-анализа: (а) – по: Cui et al., 2013; (б) – по: Demeure et al., 2019. MRCA (most recent common ancestor) – абстрактная исходная форма возбудителя чумы. На дендрограмме (а) овалом очерчен кластер парафилетических (полифилетических?) геновариантов/подвидов, циркулирующих в популяциях сибирского тушканчика, полевков и монгольской пищухи в Азии. N07 – узел политомии (“Big Bang”). На кладограмме (б) демонстрируются генетические изменения во время видообразовательного процесса *Y. pestis* (очерчены овалом), но они не находят отражения в топологии филогенетического дерева. I и II – этапы мировой экспансии *Y. pestis*.

биологическая сущность признаков (модальность, полярность, вес и т.д.) не обсуждается.

Важным выводом МГ подхода в изучении филогении чумного микроба следует считать установление парафилетической (полифилетической?) структуры кластера “полевковых” геновариантов 0.РЕ (рис. 1 а), циркулирующих в популяциях полевков, сибирского тушканчика и монгольской пищухи в Азии (Cui et al., 2013; Кисличкина и др., 2019). Т.е. было показано, что “полевковые” геноварианты/подвиды не имеют прямого родства, формировались от абстрактно наиболее современного общего предка MRCA (most recent common ancestor) чумного микроба в разное время в различных географических регионах. К сожалению, МГ подход не раскрывает механизмы формирования кластера 0.РЕ. Вполне достоверное объяснение этому феномену дает ЭКО подход, изложенный ниже.

Другим существенным результатом МГ подхода стало выявление политомии на филогенетическом древе (N07, “Big Bang”), давшей “взрывное” начало филогенетическим ветвям 1–4 и субветви 0.(ANT) накануне, как полагают, второй пандемии (“Черная смерть”, 1346 г.) (рис. 1а, б) (Wu et al., 2022). Тем самым предполагается, что в истории микроба чумы имело место не столь отдаленное событие (почти) одновременного формирования и быстрого распространения на обширных пространствах Средней и Центральной Азии, Ближнего Востока, Тибета и Гималаев многих высоковирулентных геновариантов/подвидов. Причину “взрывного”

формообразования и “молниеносной” азиатской экспансии возбудителя в недавнем историческом прошлом (по МГ оценкам, приблизительно во времена крещения Руси и правления Чингиз-хана) МГ подход не раскрывает и даже не предполагает. Это событие в ЭКО подходе находит иное толкование и вполне достоверное экологическое объяснение, по меньшей мере, достойное обсуждения и изучения.

Еще одним важным выводом МГ подхода следует считать констатацию совместной циркуляции двух “полевковых” подвидов 0.РЕ4а (алтайский) и 0.РЕ5 (улегейский) в единой географической популяции монгольской пищухи *Ochotona pallasii pricei* на стыке Горного и Монгольского Алтая. Семисимпатрия этих подвидов неоспоримо свидетельствует о наличии параллелизмов (гомоплазий) в истории *Y. pestis* (Сунцов, 2023).

В то же время предложенные МГ филогении возбудителя чумы имеют существенные противоречия с “немолекулярными” фактами, которые ставят под сомнение некоторые “молекулярные” выводы. Отметим несколько несоответствий и противоречий.

Во-первых, МГ подход прокламирует двухэтапную азиатскую экспансию возбудителя из пока не вполне ясного центра видообразования (Тибет? Кавказ?) (Сунцов, 2021 б). Полагают, что сначала сформировался ареал исключительно “полевковых”, якобы наиболее древних очагов в Азии, охвативших обширные пространства от северо-востока Китая (0.РЕ4m = *Y. pestis microtus* = *Y. pestis xilingolensis*)

и восточного Тибета (0.PE7 = *Y. pestis tibetica*; 0.PE10 = *Y. pestis qinghaiensis*) на востоке до Кавказа (0.PE2 = *Y. pestis caucasica*) на западе (рис. 16). Статус ангольского подвида 0.PE3 (*Y. pestis angolica*), который также считают одним из наиболее древних, остается не вполне понятным. “Чумоподобный” возбудитель (биовар Pestoides=0.PE) в этих очагах проявляет избирательную вирулентность и по некоторым МГ и биохимическим свойствам близок к своему псевдотуберкулезному предку. Позднее, согласно МГ гипотезе, по прошествии тысячелетий накануне первой пандемии (“Чума Юстиниана”, 541 г. н.э.), или некий абстрактный общий предок MRCA, или возбудитель определенного “полевкового” подвида проник в популяции алтайского сурка (*M. baibacina centralis*) на Тянь-Шане, где приобрел свойства “сурочьего” высоко-вирулентного биовара Antiqua (геноварианты/подвиды 0.ANT1, 0.ANT2, 0.ANT3, 0.ANT5) (рис. 16). Далее, согласно МГ-выводам, возбудитель уже “реальной” чумы с Тянь-Шаня распространился в Азии второй волной в пределах прежнего “полевкового” ареала, дополнительно охватив северный Прикаспий, Ближний Восток и Индостан. Принцип такой двухэтапной экспансии чумы в Азии не соответствует эпизоотологической концепции распространения возбудителя из района видообразования по принципу “расползания масляного пятна по бумаге”.

Во-вторых, важнейшим недостатком МГ подхода на современном этапе является неспособность чисто статистическими методами выявить исходного хозяина возбудителя чумы. Это ключевой вопрос в проблеме филогенеза/филогеографии микроба чумы. Ответ на этот вопрос открывает широкие перспективы для решения проблемы происхождения и внутривидовой диверсификации вида *Y. pestis*. К настоящему времени изучены генетические и нуклеотидные структуры возбудителя из большинства известных природных очагов мира. Предполагается наибольшая древность “полевковых” подвидов 0.PE7 (*Y. pestis tibetica*) или 0.PE2 (*Y. pestis caucasica*) (Cui *et al.*, 2013; Demeure *et al.*, 2019; Pisarenko *et al.*, 2021). Тем не менее выявить исходный подвид чумного микроба и убедительно показать, в популяциях каких грызунов прошло в недавнем прошлом преобразование возбудителя ДСЛ в популяцию возбудителя чумы МГ, методы не могут. МГ подход статистически реконструирует возникновение из клона ДСЛ лишь абстрактного общего предка *Y. pestis* – MRCA. Безликий MRCA охарактеризован только статистически признаками-маркерами. Таким образом, МГ подход на филогенетическом древе *Y. pestis* четко фиксирует анцестральный вид (*Y. pseudotuberculosis*) и его территориальную форму (серотип 0:1b), но уникальные особенности популяционно-генетического процесса, в результате которого возник MRCA, не раскрывает:

это прерогатива экологии. В таком случае выбор общепринятой модели нейтральной эволюции для реконструкции истории чумного микроба видится не вполне убедительным и не обоснованным в должной мере: для характеристики уникального эволюционного процесса – видообразования *Y. pestis* – следует выявить соответствующую ему уникальную, *ad hoc* эволюционную модель (Сунцов, 2022 б).

В-третьих, МГ подход в филогенетике чумного микроба имеет две составляющие – молекулярную и генетическую. И эти составляющие взаимно не согласуются, являются альтернативными, антагонистическими, выглядят обособленно (рис. 16). Молекулярная методология оперирует “филогенетическими” нуклеотидными признаками-маркерами, которые считают эволюционно нейтральными, их анализ задает топологию филогенетического древа *Y. pestis*. “Нейтральная” эволюция (“нейтральная модель”) характеризует постепенное преобразование таксона путем накопления и закрепления нейтральных мутаций в процессе генетического дрейфа. В то же время генетическая составляющая методологии оперирует “адаптивными” признаками: микроб чумы приобрел специфические факторы вирулентности, трансмиссии и коммуникации (Sun *et al.*, 2014; Hinnebisch *et al.*, 2016; Сунцов, 2021a). При этом генетический подход прокламирует приобретение специфических свойств путем горизонтального переноса цельных генов и сложных генетических структур, в первую очередь специфических плазмид rFga и rPst, из внешней среды или от других микроорганизмов, а также одноактных делеций и инактиваций генов, утративших функции в новой среде обитания. Т.е. прокламируется “эволюционная сальтация”. Возникает вопрос, почему радикальные адаптивные изменения генома чумного микроба не находят отражения в топологии филогенетического древа, созданного на основе “филогенетических” нуклеотидных нейтральных признаков (рис. 16). Согласно эволюционной логике, при реконструкции филогении *Y. pestis* анализ “филогенетических” и “адаптивных” признаков требует методологического согласования: историю таксонов раскрывают и филогенетические, и адаптивные признаки. В случае молодого возбудителя чумы для реконструкции его уникальной истории не следует ограничиваться анализом консервативных нуклеотидных филогенетических признаков, которые могут свидетельствовать только о длительной эволюционной тенденции “ствола” исследуемой группы кишечных обитателей. Адаптивные признаки, резко отличающие чумного микроба от возбудителей кишечных инфекций, отражают истинную историю чумного микроба, они более показательны и, безусловно, должны участвовать в формировании топологии филогенетического древа.

“АРХЕОЛОГИЧЕСКАЯ” ДНК В ФИЛОГЕНИИ *Y. PESTIS*

Ископаемые таксоны в классической филогенике исследуемых групп играют ключевую роль, так как представляют корни и ранние ветви филогенетических деревьев. Активное изучение “ископаемых” таксонов чумного микроба в последние 10–15 лет проводят на основе “археологической” ДНК, т.е. по фрагментам ДНК, извлеченным из останков человеческих жертв эпидемий и пандемий, имевших место в Европе и Азии в последние 7–5 тыс. лет (Eaton *et al.*, 2023; Ерошенко и др., 2023). ДНК из палеонтологических находок диких животных не изучали. Обнаруженные многочисленные фрагменты археологической ДНК по нуклеотидной структуре близки гомологичным фрагментам псевдотуберкулезного микроба. Поэтому археологические таксоны Gok2, LNBA и другие, предложенные на основании этих фрагментов, размещают в корне филогенетических деревьев *Y. pestis* (рис. 1 б).

Современных генотипов микроба чумы, имеющих молекулярные маркеры, гомологичные археологическим, не обнаружено, и археологические таксоны/подвиды считают вымершими. 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 (Stenseth *et al.*, 2022). Обширная аридная Сахаро-Гобийская зона, в которой располагаются многочисленные первичные природные очаги, не проникла в Европу. Поэтому для обоснования каких-либо вымерших естественных линий в филогенезе чумного микроба, вызванных вымиранием хозяев и/или переносчиков возбудителя, нет серьезных эколого-эпизоотологических оснований. Исчезнувшие ныне очаги чумы в Европе с большой вероятностью были синантропическими, имели антропогенное (завозное) происхождение.

МОНГОЛЬСКИЙ СУРОК – ИСХОДНЫЙ ХОЗЯИН ВОЗБУДИТЕЛЯ ЧУМЫ

В случае недавнего возникновения микроба чумы в почти современной биогеоэкологической обстановке особую ценность в филогенетических реконструкциях приобретает экологический, т.е. адаптационистский, подход, который позволяет создать более полноценный, насыщенный биологической информацией исторический нарратив.

Вопрос об исходном хозяине возбудителя чумы – краугольный в проблеме реконструкции его истории. Выявление первичного хозяина

позволяет точно обозначить исходную форму чумного микроба, что, в свою очередь, позволяет безошибочно формировать монофилетические группы по адаптивным признакам на основе биогеографического распространения и популяционных параметров основных хозяев возбудителя.

Любой видообразовательный процесс вызван изменением среды обитания предковой популяции. Следовательно, недавнее преобразование клона возбудителя ДСЛ в исходную популяцию возбудителя чумы было вызвано изменением среды его обитания, которое привело к изменению жизненного цикла. Возбудитель ДСЛ имеет две среды обитания – внешнюю органику (почву, экскременты, останки животных) и пищеварительный тракт широкого круга беспозвоночных и позвоночных животных. Возбудитель чумы также имеет две среды обитания – организм грызуна-хозяина и организм блохи-переносчика. Основное эволюционное событие при формировании нового вида – чумного микроба – было связано с формированием факторов вирулентности к грызуну-хозяину со стороны микроба, факторов иммунитета к микробу со стороны грызуна-хозяина и факторов трансмиссии через укусы блох, обеспечивающих непрерывную циркуляцию чумного микроба в популяциях грызунов-хозяев (Сунцов, 2021а). Это эволюционное событие, по единодушному мнению исследователей, произошло в популяциях какого-то определенного вида грызуна-хозяина. Краугольный вопрос: какого? Среди исходных хозяев чумного микроба в МГ подходе не настоячиво, предположительно называют нильскую травяную мышь *Arvicanthis niloticus* (Achtman *et al.*, 1999), сибирского тушканчика *Allactaga sibirica* (Cui *et al.*, 2013), обыкновенную полевку *Microtus arvalis* (Pisarenko *et al.*, 2021), сурков, с большей вероятностью алтайского (Klevytska *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2006; Анисимов и др., 2016). Но экологические сведения указывают, что исходным хозяином чумного микроба с большей вероятностью был монгольский сурок-тарбаган (Сунцов, 2020, 2022а, б).

Исходной средой обитания чумного микроба является, как мы постулируем, паразитарная система монгольский сурок – блоха *Oropsylla silantiewi*. В этой среде в недавнем эволюционном прошлом произошли какие-то необратимые изменения, которые позволили возбудителю ДСЛ внедриться в эту среду и закрепиться в ней в качестве нового патогенного вида *Y. pestis*, образовав исходную эпизоотическую триаду чумы *M. sibirica* – *O. silantiewi* – *Y. pestis*. В таком случае требуется объяснить, какие изменения и под действием каких абиотических и/или биотических факторов позволили внедриться в паразитарную систему *M. sibirica* – *O. silantiewi* будущему возбудителю чумы в недавнем (это важно!) историческом прошлом, не ранее 30 тыс. лет назад.

Известно, что внутренняя среда теплокровных животных регулируется механизмами гомеостаза и сохраняет высокую стабильность. Поэтому нет убедительных оснований полагать, что в последние 30 тыс. лет физиологические, биохимические и прочие характеристики кишечной среды обитания псевдотуберкулезного микроба в организме монгольского сурка и любых других основных хозяев чумного микроба претерпели какие-либо радикальные изменения, которые могли бы привести к эволюционному освоению псевдотуберкулезным предком лимфо-миелоидного комплекса теплокровных хозяев через преодоление эпителиального барьера кишечного тракта. В таком случае естественно принять альтернативу, что эволюционный переход псевдотуберкулезного микроба из пищеварительного тракта в лимфо-миелоидный комплекс монгольского сурка был инициирован какими-то внешними, “не кишечными” причинами. Например, регулярное попадание возбудителей сапронозных (кишечных) микробных обитателей в кровь теплокровных хозяев может осуществляться травматическим путем, как это известно для возбудителей столбняка (*Clostridium tetani*) и газовой гангрены (*Clostridium perfringens* и др.). Согласно экологическому сценарию, внешними причинами появления чумы стали два одновременно возникших абиотических фактора — аридность и суровость климата Центральной Азии. Первичной отдаленной абиотической причиной стала аридность климата Центральной Азии, которая установилась десятки миллионов лет назад в олигоцене-миоцене. Фактор сухости климата привел к формированию видоспецифического поведения монгольского сурка, обитающего в ультрааридных ландшафтах Центральной Азии. Только для этого вида характерно защитное поведение при устройстве “пробки” зимовочной норы, которое приводит к накоплению в ротовой полости перед залеганием в спячку собственных экскрементов, а с ними возбудителя ДСЛ, но без проникновения микроба в желудочно-кишечный тракт (сурки в период спячки не питаются) и, соответственно, без развития инфекционного процесса ДСЛ в период спячки (Сунцов, 2022б).

САРТАНСКОЕ ПОХОЛОДАНИЕ — ТРИГГЕР ВИДООБРАЗОВАНИЯ МИКРОБА ЧУМЫ

Накопление возбудителя ДСЛ в ротовой полости монгольского сурка в период спячки было лишь отдаленной предпосылкой видообразования микроба чумы. Реальным триггером видообразовательного процесса стало последнее максимальное (сартанское) похолодание в Северной и Центральной Азии и на Дальнем Востоке на рубеже плейстоцена и голоцена 22–15 тыс. лет назад. Максимальное

похолодание в Монголии привело к глубокому промерзанию почво-грунтов, 2 м и более (Owen *et al.*, 1998), что стало причиной изменения поведения личинок сурковой блохи *O. silantiewi* — возникновения в зимне-весенние месяцы факультативной гематофагии. Т.е. блошинные личинки в холодных условиях стали питаться кровью на спящих и малоактивных хозяевах. Это поведение личинок проявляется до сих пор, и его можно наблюдать в реальном времени (Сунцов, 2018а). Известен случай изоляции возбудителя чумы от личинок блохи *O. silantiewi*, собранных с малоподвижных зараженных чумой монгольских сурчат на Хангае (Монголия) (Демидова, Емельянова, 1971). В обычных условиях блошинные личинки питаются детритом в подземных гнездах сурков. Паразитизм личинок сурковой блохи на монгольском сурке не является глубокой адаптацией, наблюдается только в холодное время года (январь — март), проявляется лишь как факультативное стохастическое явление и обусловлено простейшей поведенческой реакцией — положительным термотаксисом. Зимой, когда грунт промерзает до глубины размещения гнездовых зимовочных камер монгольского сурка (2.0–2.5 м), личинки из промерзлой (до -8°C) гнездовой выстилки переходят на более теплые тела спящих зверьков, имеющих температуру тела в торпорном состоянии около 5°C . В процессе перемещений в шерсти животных личинки со стохастической закономерностью попадают в ротовую полость, где, создавая скарификации, питаются на слизистой выступающей кровью. Таким образом, благодаря факультативному поведению сурковых блох — питанию кровью на ранах в ротовой полости — возбудитель ДСЛ получил возможность проникать травматическим путем из ротовой полости спящих сурков напрямую в кровь и в общепопуляционном масштабе вызывать тривиальное “заражение крови”. Уникальный раневый способ заражения популяций монгольского сурка кишечным возбудителем ДСЛ стал причиной его быстрого “квантового” перехода в новую экологическую нишу — лимфо-миелоидную систему монгольского сурка с преобразованием в возбудителя чумы *Y. pestis* (рис. 2) (Сунцов, 2018б).

Важнейшим фактором быстрого “квантового” видообразования, надо полагать, стало направленное изменение генома возбудителя ДСЛ, т.е. своего рода ортогенетический фактор, направлявший отбор по признаку нарастающей устойчивости микроба к нарастающей иммунной активности гетеротермных ($5-37^{\circ}\text{C}$) и, соответственно, гетероиммунных сурков во время зимней спячки (Сунцов, 2018б; 2019). У зимоспящих животных (сурков, сусликов) в периоды глубокого сна температура тела падает до $2-5^{\circ}\text{C}$ и активность иммунных процессов резко снижается. Животные в этом состоянии восприимчивы к инфекциям и легко могут быть инфицированы. В эутермном

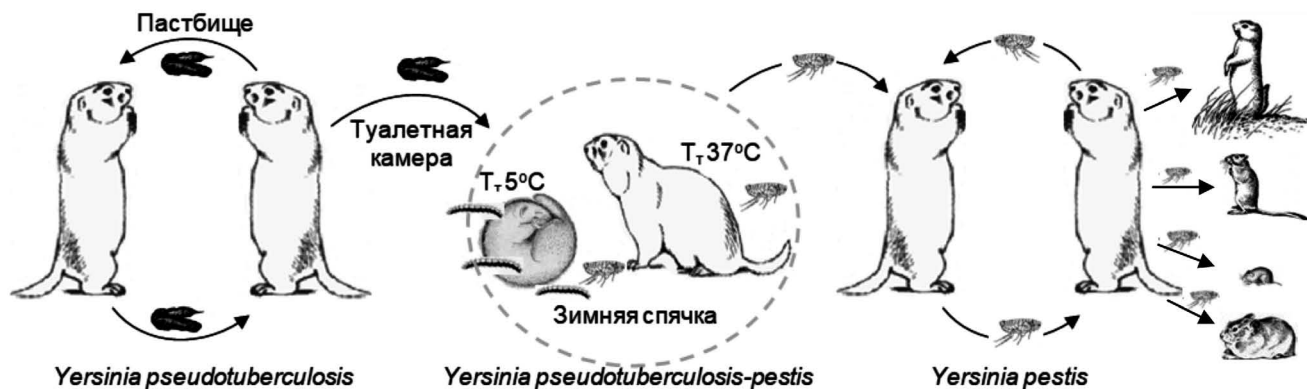


Рис. 2. Переход клона возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ) *Yersinia pseudotuberculosis* 0:1b в новую экологическую нишу и преобразование в популяцию возбудителя чумы *Y. pestis* в популяциях гетеротермных (гетероиммунных) монгольских сурков в период зимней спячки. Источником заражения ДСЛ накануне спячки стало содержимое туалетных камер в зимовочных норах сурка. T_t – температура тела сурков в торпорном и эутермном состояниях. Справа стрелками показан переход возбудителя чумы в симпатрические популяции сусликов, песчанок, полевок и пищух.

состоянии (37°C) иммунные процессы нормализуются и инфекционные процессы в иммунокомпетентных организмах подавляются (Prendergast *et al.*, 2002). Именно в направлении преодоления иммунной компетентности активных сурков проходил отбор в клоне псевдотуберкулезного предка чумного микроба.

ПЕРИПАТРИЧЕСКОЕ ВИДООБРАЗОВАНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЧУМЫ

Зная характеристики популяций исходного хозяина, в которых прошло преобразование кишечного возбудителя ДСЛ в “кровяного” паразита, и принимая во внимание факты эволюционной молодости чумного микроба и его сосуществование с прямым предком, эволюционную историю возбудителя чумы мы можем полноценно реконструировать экологическими (в широком понимании) методами. Ареал монгольского сурка в Центральной Азии формируют три географические популяции. Подвид *M. sibirica sibirica* заселяет нагорье Хэнтэй на востоке Монголии, Баргинские степи и западные склоны Большого Хингана в северо-восточном Китае. Подвид *M. sibirica caliginosus* обитает на Хангайском горном поднятии в центральной Монголии. Третий, пока не описанный, подвид *M. sibirica ssp* заселяет Хархира-Турген-Монгун-Тайгинский горный комплекс на западе Монголии, заходит в Тыву. Сартанское похолодание охватило целиком Центральную Азию, и, надо полагать, формирование чумного микроба как вида *Y. pestis* прошло (почти) одновременно, параллельно в трех географических популяциях монгольского сурка

с образованием трех географических популяций (подвидов, геновариантов) 2.ANT3 (Хэнтэй, Хинган, Барга), 3.ANT2 (Хангай) и 4.ANT1 (Хархира-Турген-Монгун-Тайга) (Сунцов, 2020, 2021а, б).

Возникновение вида *Y. pestis* из трех самостоятельных популяций возбудителя ДСЛ следует характеризовать как политопное перипатрическое (парапатрическое?) видообразование (Сунцов, 2020, 2021б). Дальнейшая территориальная экспансия и гостальная специализация проходили самостоятельными маршрутами, и образовались три самостоятельных (почти), не перекрывающихся зоны первичных природных очагов в Азии и на юго-востоке Европы (рис. 3а). Таким образом, вид *Y. pestis* представляет не одну монофилетическую группу таксонов (подвидов), а парафилетическую (или полифилетическую?) группу, состоящую из трех голофилетических самостоятельных групп. Сходство этих трех голофилетических групп по нуклеотидным признакам-маркерам, надо полагать, связано с параллелизмами, возникающими при однонаправленной эволюции популяций в сходных условиях (рис. 3б) (Сунцов, 2023). Если это так, то гомоплазийное сходство трех голофилетических групп предопределяет необходимость разработки уникальной, *ad hoc* модели эволюции анализируемых молекулярных признаков, в которой родство трех голофилетических групп опосредовано псевдотуберкулезным предком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание прямого предка и исходного хозяина микроба чумы, а также твердо установленный факт его дивергенции в недавнем геологическом

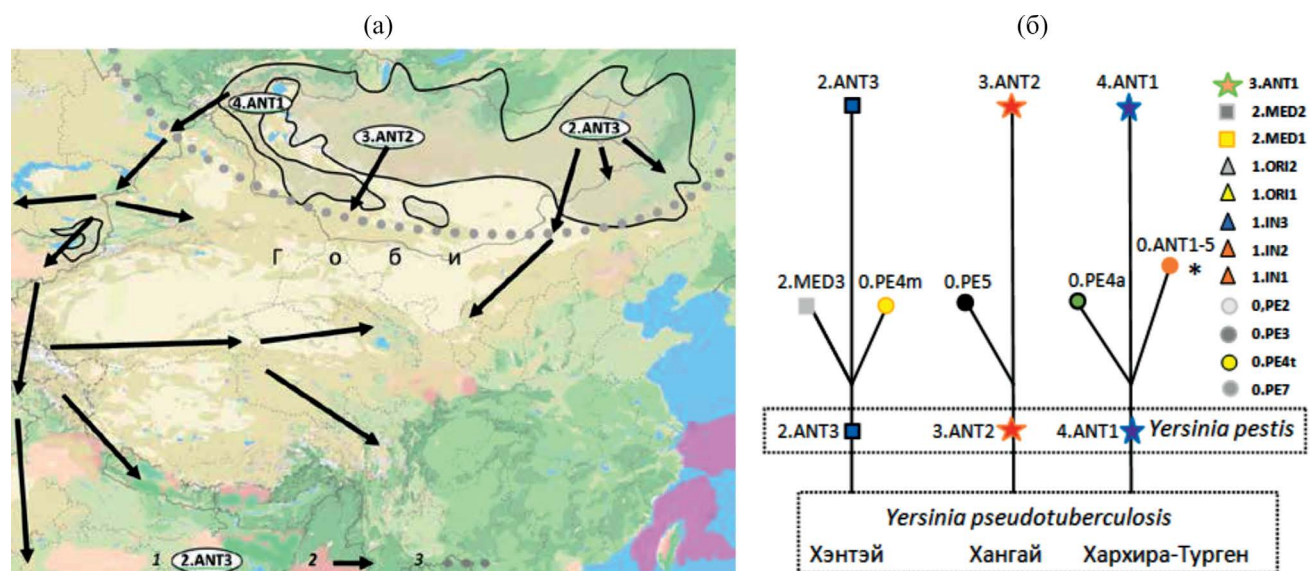


Рис. 3. Формирование трех геновариантов/подвидов *Yersinia pestis* 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1 в трех географических популяциях монгольского сурка *M. sibirica sibirica* (Хэнтэй, Барга, Хинган), *M. sibirica caliginosus* (Хангай) и *M. sibirica ssp.* (Хархира, Турген, Монгун-Тайга) соответственно (по: Сунцов, 2020). (а) – три самостоятельных маршрута территориальной экспансии трех подвидов возбудителя чумы. 1 – районы формирования исходных подвидов *Y. pestis*. 2 – направления экспансии исходных подвидов. 3 – южная граница “вечной мерзлоты”, характеризующая границу сарганского похолодания. (б) – трехкорневое филогенетическое древо *Y. pestis*, построенное на основе экологического сценария видообразования возбудителя чумы. Цветные значки отражают политипическую структуру вида *Y. pestis*.

прошлом при уникальных экологических обстоятельствах позволяют создать сценарий филогенеза *Y. pestis* по экологическим и биогеографическим данным, не прибегая в этом уникальном случае к сложным молекулярно-стохастическим технологиям. ЭКО данные приводят к заключению о быстром “квантовом” тритоном видообразовании микроба чумы в трех географических популяциях монгольского сурка. Переход исходных геновариантов/подвидов 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1 из популяций монгольского сурка в симпатрические с ними популяции других видов хозяев осуществлялся по принципу “распространения масляного пятна на бумаге”. Адаптация к новым хозяевам привела к формированию новых гостальных подвидов. При этом так называемые “полевковые” подвиды сформировались вторично в разных географических районах от разных предковых форм в популяциях основных хозяев разных видов.

Топология филогенетического древа *Y. pestis*, предложенная ЭКО подходом, имеет принципиальное отличие от древовидных монофилетических топологий, полученных с применением молекулярных технологий и модели нейтральной эволюции. Но история чумного микроба инвариантна. В таком случае ближайшей задачей филогенетических, филогеографических

и экологических исследований возбудителя чумы следует ставить согласование МГ и ЭКО методологий. Видообразование и экспансия микроба чумы – это во многом разные процессы. Видообразование – “квантовый” популяционно-генетический процесс перехода эволюционирующей группы (таксона) в принципиально иную экологическую нишу и адаптивную зону, т.е. процесс, имевший макроэволюционный эффект. Экспансия – это постепенный микроэволюционный процесс с частыми случаями “бутылочного горлышка” при переходе в популяции нового хозяина. В связи с этим базовая модель эволюции признаков в филогенетических построениях должна быть дуалистичной, *ad hoc* моделью, объясняющей не только действующие, но и начальные причины формирования внутривидового разнообразия *Y. pestis*. Параметры модели должны быть адекватны двум разным эволюционным событиям, приведшим сначала к образованию трех исходных подвидов/геновариантов *Y. pestis* в природе Центральной Азии, а затем к их дальнейшей мировой территориальной экспансии и внутривидовой диверсификации в популяциях норových грызунов аридных ландшафтов, а в новое время – в популяциях синантропных грызунов.

Сценарии происхождения и внутривидовой диверсификации возбудителя чумы, построенные

как на основе МГ, так и ЭКО подходов, пока остаются не совершенными, имеют свои преимущества и недостатки. Но экологический сценарий, представляющий собой гипотезу-презумпцию, пока видится менее противоречивым, и его следует принять в качестве экологической основы и эволюционной модели для дальнейших исследований по проблеме происхождения чумы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН за счет бюджетных средств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтверждает отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Анисимов Н.В., Кисличкина А.А., Платонов М.Е., Евсеева Е.Е., Кадникова Л.А., Липатникова Н.А., Богун А.Г., Денцовская С.В., Анисимов А.П. О происхождении гипервирулентности возбудителя чумы // Мед. паразитол. паразит. болезни. 2016. № 1. С. 36–42.
- Демидова Е.К., Емельянова Н.Д. Случай выделения микроба чумы от личинок блох *Oropsylla silantiewi* W., инфицированных в естественных условиях // Докл. Иркутск. противочумн. ин-та. 1971. № 9. С. 231–232.
- Ерошенко Г.А., Батиева Е.Ф., Кутырев В.В. Палеогеномика возбудителя чумы и перспективы палеогеномных исследований на территории России // Пробл. особо опасн. инф. 2023. № 2. С. 13–28. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-13-28
- Кисличкина А.А., Платонов М.Е., Вагайская А.С., Богун А.Г., Денцовская С.В. Рациональная таксономия *Yersinia pestis* // Мол. генетика, микробиол. вирусол. 2019. Т. 37. № 2. С. 76–82. DOI.org/10.17116/molgen20193702176
- Сомов Г.П. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка. М.: Медицина. 1979. 184 с.
- Сунцов В.В. Исключительная роль специфической блохи сурков *Oropsylla silantiewi* (Ceratophyllidae: Siphonaptera) в видообразовании возбудителя чумы – микроба *Yersinia pestis* // Паразитология. 2018а. Т. 52. № 1. С. 3–18.
- Сунцов В.В. Квантовое видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* в гетероиммунной среде – популяциях гибернирующих сурков-тарбаганов (*Marmota sibirica*) // Сиб. экол. журн. 2018б. № 4. С. 381–396. DOI: 10.15372/SEJ20180401
- Сунцов В.В. Происхождение чумы. Перспективы эколого-молекулярно-генетического синтеза // Вестник РАН. 2019. Т. 89. № 3. С. 260–269. DOI.org/10.31857/S0869-5873893260-269
- Сунцов В.В. Гостальный аспект территориальной экспансии микроба чумы *Yersinia pestis* из популяций монгольского сурка-тарбагана (*Marmota sibirica*) // Зоол. журн. 2020. Т. 99. № 11. С. 1307–1320. DOI: 10.31857/S0044513420090160
- Сунцов В.В. Геномное видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* как процесс мозаичной эволюции // Генетика. 2021а. Т. 57. № 2. С. 140–154. DOI: 10.31857/S0016675821020119
- Сунцов В.В. Политопное видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* как причина филогенетической трихотомии в географических популяциях монгольского сурка-тарбагана (*Marmota sibirica*) // Журн. общей биол. 2021б. Т. 82. № 6. С. 431–444. DOI: 10.31857/S0044459621060075
- Сунцов В.В. Климатические изменения в Центральной Азии как предпосылки и триггер видообразования микроба чумы *Yersinia pestis* // Сиб. экол. журн. 2022а. № 4. С. 451–463. DOI 10.15372/SEJ20220406
- Сунцов В.В. Филогенез микроба чумы *Yersinia pestis*: уникальность эволюционной модели // Вестник РАН. 2022б. Т. 92. № 9. С. 860–868. DOI: 10.31857/S0869587322090092
- Сунцов В.В. Параллелизмы в видообразовании и внутривидовой диверсификации микроба чумы *Yersinia pestis* // Изв. РАН. Сер. биол. 2023; 2: 115–121. DOI: 10.31857/S1026347023010122
- 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. V. 96. № 24. P. 14043–14048.
- 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-Francois 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. V. 101. № 51. P. 17837–17842. DOI: 10.1073_pnas.0408026101
- Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., et al. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis* // PNAS. 2013. V. 110. № 2. P. 577–582. DOI 10.1073/pnas.1205750110

- Demeure C.E., Dussurget O., Fiol G.M., Guern 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. V. 20. № 5. P. 357–370.
DOI.org/10.1038/s41435-019-0065-0
- Eaton K., Featherstone L., Duchene S., et al.* Plagued by a cryptic clock: insight and issues from the global phylogeny of *Yersinia pestis* // *Commun. Biol.* 2023. V. 6. № 23. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-04394-6>
- Fukushima H., Matsuda Y., Seki R., Tsubokura M., Take-da 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. V. 39. № 10. P. 3541–3547.
DOI: 10.1128/JCM.39.10.3541–3547.2001
- Hinnebusch B.J., Chouikha I., Sun Y.-C.* Ecological Opportunity, Evolution, and the Emergence of Flea-Borne Plague // *Inf. Immun.* 2016. V. 84. № 7. P. 1932–1940.
DOI:10.1128/IAI.00188-16
- Klevytska A.M., Price L.B., Schupp J.M., Worsham P.L., Wong J., Keim P.* Identification and Characterization of Variable-Number Tandem Repeats in the *Yersinia pestis* Genome // *J. Clin. Microbiol.* 2001. V. 39. № 9. P. 3179–3185.
DOI: 10.1128/JCM.39.9.3179–3185.2001
- Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'khoa-va 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. № 9. Art. 1106. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01106>
- Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., et al.* *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity // *Nature Genetics.* 2010. V. 42. № 12. P. 1140–1145.
DOI:10.1038/ng.705
- Owen L.A., Richards B., Rhodes E.J., Cunningham W.D., Windley B.F., Badamgarav J., Dorjnamjaa D.* Relict permafrost structures in the Gobi of Mongolia: Age and significance // *J. Quat. Sci.* 1998. № 6. P. 539–547.
- Pisarenko S.V., Evchenko A.Yu., Kovalev D.A., Evchenko Y.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. № 113. P. 1952–1961.
DOI.org/10.1016/j.ygeno.2021.04.021
- Prendergast B.J., Freeman D.A., Zucker I., Nelson R.J.* Periodic arousal from hibernation is necessary for initiation of immune responses in ground squirrels // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp.* 2002. V. 282. № 4. P. 1054–1062.
DOI: 10.1152/ajpregu.00562.2001
- 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. V. 37. № 2. P. 316–330.
- Stenseth N.C., Taoc Y., Zhang C., Bramanti B., Büntgen U., Cong X., Cui Y., et al.* No evidence for persistent natural plague reservoirs in historical and modern Europe // *PNAS.* 2022. V. 119. № 51. <https://doi.org/10.1073/pnas.2209816119>.
- 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. № 15. P. 578–586.
DOI.org/10.1016/j.chom.2014.04.003
- Wang X., Zhou D., Qin L., Dai E., Zhang J., Han Y., Guo Z., Song Y., Du Z., Wang Ji., Wang Ju., Yang R.* Genomic comparison of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* by combination of suppression subtractive hybridization and DNA microarray // *Arch. Microbiol.* 2006. № 186. P. 151–159.
DOI 10.1007/s00203-006-0129-1
- 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 Spectrum.* 2022. V. 10. № 3. e02242-21 <https://doi.org/10.1128/spectrum.02242-21>

Uniqueness and phylogenesis of the plague microbe *Yersinia pestis*

V. V. Suntsov

*Institute of Problems of Ecology and Evolution named after. A.N. Severtsov RAS,
Leninsky Prospekt, 33, Moscow, 119071 Russia
E-mail: vvsuntsov@rambler.ru*

The phylogenies of the plague microbe (*Yersinia pestis*), reconstructed on the basis of an advanced molecular genetic (MG) approach, are not congruent with the facts accumulated by classical scientific areas: ecology, biogeography, paleontology, epizootiology, and others. The MG approach cannot name the original host of the plague pathogen and reliably characterize the root of the phylogenetic tree. This deficiency is compensated by the ecologic in a broad sense (ECO) approach, which operates with

such ecological, phylogeographic and biogeographic categories as geographical population, subspecies, range, ecological niche, direct kinship. *Y. pestis*, the “blood dweller” of warm-blooded rodent hosts, is transmitted through flea bites and is unique in the family of predominantly intestinal bacteria *Yersiniaceae* (*Enterobacteriaceae*). According to the ECO approach, its uniqueness is associated with the origin in the populations of its primary host – Mongolian marmot (*Marmota sibirica*) in unique circumstances – when the marmot population was infected with pseudotuberculosis not by the traditional alimentary way in grasslands, but in a traumatic way during hibernation. The identification of the original host of the plague pathogen opens up broad prospects for studying its evolutionary history (speciation and intraspecific diversification) and improving the methodology of ecologic, geographic, phylogeographic and phylogenetic studies of this especially dangerous pathogen.

Keywords: *Yersinia pseudotuberculosis* 0:1b, *Yersinia pestis*, peripatric speciation, phylogeny, phylogeography, evolutionary model, ecological scenario