

КОНФЛИКТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ И ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЛОГЕНИЙ МИКРОБА ЧУМЫ *YERSINIA PESTIS*: ПОИСК КОНСЕНСУСА

© 2025 г. В. В. Сунцов

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

E-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Поступила в редакцию 03.08.2024 г.

После доработки 28.10.2024 г.

Принята к публикации 28.10.2024 г.

Внедрение молекулярно-генетических (МГ) методов в исследования возбудителя чумы, микроба *Yersinia pestis*, привели к двум важным открытиям в проблеме реконструкции истории (филогенеза) этого апокалипсического микробного патогена. Был выявлен его прямой предок — им оказался возбудитель кишечной инфекции — дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ, *Y. pseudotuberculosis* 0:1b), и установлено время дивергенции от прямого предка — не ранее 30 тыс. лет назад, поздний плейстоцен и/или голоцен. Но молекулярная методология не позволяет создать в достаточной мере обоснованный сценарий происхождения и мировой экспансии чумного микроба. МГ выводы не согласуются с фактами, предоставляемыми другими естественными науками, прежде всего экологией и биогеографией. В то же время названные открытия позволили создать непротиворечивый экологический (ЭКО) сценарий и предложить филогенетическую схему, отражающую процессы видообразования и внутривидовой диверсификации чумного микроба, которые могут стать наглядной эволюционной моделью для совершенствования МГ филогенетической методологии.

Ключевые слова: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Marmota sibirica*, видообразование, филогения, биогеография, эволюционные модели

DOI: 10.31857/S1026347025050015

Биологическое и таксономическое разнообразие микробных патогенов является результатом исторического развития, поэтому в полной мере понять свойства актуальных патогенов и разработать способы и методы их диагностики, лечения, профилактики и прогнозирования эпидемических осложнений невозможно без знания их истории. Это обстоятельство возводит исторические реконструкции возбудителей инфекций, т. е. реконструкции их филогенезов, в приоритетную задачу медико-биологической науки. Последние полтора-два десятилетия характеризуются бурным развитием в бактериологии молекулярно-генетических (МГ) методов исследований, которые охватили более глубокие уровни организации жизни — генетический и молекулярный. Но надо понимать, что современные как классические, так и МГ методологии филогенетических построений не лишены субъективных компонентов. Топологии предлагаемых филогенетических схем в определенной мере зависят от взглядов и методологических выборов, предпочтений и допущений авторов-исследователей, поэтому все создаваемые филогении — это не более чем гипотезы, среди которых могут быть

как более, так и менее убедительные. Как следствие, филогении, созданные разными авторами и с использованием разных подходов и методологий, часто бывают не совместимыми, конфликтующими (Абрамсон, 2013; Keating *et al.*, 2023).

Что касается возбудителя чумы, микроба *Yersinia pestis*, то целенаправленные попытки выявить его эволюционную судьбу были предприняты в созданной еще в середине прошлого века теории природной очаговости чумы (ТПОЧ, sylvatic plague, wild rodents plague). Эти попытки основывались на ограниченном наборе биохимических, экологических и палеобиологических данных, анализируемых относительно примитивными эмпирико-интуитивными методами. Внедрение в последние полтора-два десятилетия современных генетических и молекулярных методов в познание феномена чумы возвело диагностику возбудителя этой инфекции до высокой степени совершенства, позволило четко охарактеризовать его разнообразие на уровне подвидов, геновариантов и отдельных штаммов из подавляющего числа известных природных и антропогенных очагов мира. Выявленное генетическое и молекулярное разнообразие стало

материальной основой современного МГ-подхода в филогенетических построениях вида *Y. pestis*.

К концу 2-го тысячелетия ТПОЧ обогатилась разносторонними новыми медико-биологическими данными, в том числе экологическими (ЭКО), расширившими знания о хозяевах и переносчиках чумного микроба и о самом микробе, которые вступили в конфликт как с некоторыми ранее провозглашенными “классическими” предположениями и положениями ТПОЧ, так и с некоторыми выводами молекулярных и генетических исследований в МГ подходе (Сунцов, Сунцова, 2000; Сунцов, 2022a; Suntsov, 2023). Таким образом в решении проблемы определилось два подхода: МГ и ЭКО. В рамках названных подходов появилась возможность оценивать, сопоставлять и сравнивать отдельные выводы и целые сценарии, раскрывающие историю чумы на разных уровнях организации живых систем: молекулярном, генетическом, организменном, популяционном и экосистемном. Новые молекулярные, генетические и экологические (в широком понимании) факты и данные позволили создать многочисленные и разнообразные филогенетические схемы чумного микроба, но, с другой стороны, потребовали поиска филогенетического консенсуса: любая история инвариантна. В статье рассматриваются некоторые противоречия молекулярных, генетических и экологических выводов по филогенетике чумного микроба с целью поиска консенсусного решения. Основной акцент сделан на обосновании корня филогенетического древа *Y. pestis* и анализе среды обитания предкового и производного микробных видов, обусловивших формирование корня. МГ подход уделяет мало внимания этому вопросу, в то же время среда обитания является главным фактором естественного отбора и, как следствие, видообразования. Поэтому при реконструкции истории микроба *Y. pestis* знание среды обитания (паразитарной системы грызун–блоха), в которой происходил межвидовой переход от предка, и четкие представления о популяционно-генетических механизмах этого перехода являются совершенно обязательным требованием, без которого верный выбор эволюционной модели, и соответственно, построение достоверных филогенетических схем не представляется возможным. Настоятельная необходимость использования ЭКО методологии в реконструкции истории чумы диктуется двумя ключевыми открытиями, сделанными в МГ подходе на рубеже 20–21 веков.

Два открытия МГ подхода

Внедрение МГ методов в изучение возбудителя чумы привело, помимо описания внутривидового разнообразия и возможности его быстрой дифференциальной диагностики, к двум краеугольным теоретическим открытиям. Во-первых, изучением

О-антигена и консервативных генов (*thrA*, *trpE*, *glnA*, *tmk*, *dmsA*, *manB*), отвечающих за функции общего метаболизма у псевдотуберкулезного и чумного микробов, было установлено, что бесспорным прямым предком чумного микроба является возбудитель кишечной инфекции – псевдотуберкулеза, точнее 1-й серотип этого возбудителя (*Y. pseudotuberculosis* O:1b), вызывающий дальневосточную скарлатиноподобную лихорадку (ДСЛ) (Сомов, 1979; Сомов и др., 1990; Skurnik *et al.*, 2000; Fukushima *et al.*, 2001). ДСЛ распространена в холодных районах Азии, включая Сибирь, Дальний Восток, Центральную Азию. Возбудитель ДСЛ является психрофильным сапрозоонозным патогеном, имеющим две среды обитания – внешнюю неживую органику (сапрофитная фаза) и пищеварительный тракт широкого круга беспозвоночных и позвоночных животных (зоонозная фаза). При этом теплокровный хозяин может заразиться только после длительного пребывания возбудителя в сапрофитной фазе (Сомов, Варвашевич, 1984). Стало понятным, что видообразование чумного микроба из клона возбудителя ДСЛ прошло в каком-то холодном районе Азии и ответственной за это эволюционное событие могла быть только “холодолюбивая” внегостальная сапрофитная свободноживущая фаза жизненного цикла, способная заражать теплокровных хозяев: напрямую от одного теплокровного животного к другому возбудитель ДСЛ передаваться не может. Во-вторых, “молекулярные часы” показали время дивергенции возбудителей ДСЛ и чумы не ранее 30 тыс. лет назад, т.е. поздний плейстоцен и/или голоцен, чаще указывают временной диапазон 5–7 тыс. лет назад (Achtman *et al.*, 2004; Morelli *et al.*, 2010; Cui *et al.*, 2013). Таким образом, стало понятным, что видообразовательный процесс протекал в (почти) современной биогеоэкологической обстановке, когда уже существовали современные виды и подвиды грызунов-хозяев микроба чумы и блох-переносчиков и аридные ландшафты в их (почти) современных границах. Два названных открытия привели к пересмотру “классических” положений ТПОЧ и инициировали формирование нового, экологического взгляда на историю возбудителя чумы, теперь уже как эволюционно “юного” вида, возникшего (почти) на наших глазах.

Филогенетика или филогеография?

Молекулярная филогенетика с ее продвинутой методологией абсолютно доминирует в реконструкциях истории таксонов. Предметом изучения филогенетики являются таксоны высокого ранга, вида и выше. История таких таксонов почти всегда уходит в геологические времена, составляющие сотни тысяч и миллионы лет, и исходные виды – родоначальники исследуемых групп (корневые таксоны), а тем более исходные подвиды (популяции), почти

всегда не известны. Поэтому для реконструкции истории высших таксонов разрабатываются сложные компьютерно-статистические технологии, позволяющие судить о степени родства таксонов по степени сходства признаков (в настоящее время преимущественно ДНК-маркеров). Насчитывается до 400 различных алгоритмов и программ, используемых в МГ филогенетических построениях (Keating *et al.*, 2023). Молекулярная филогенетика микроба чумы заимствует приемы этой сложной методологии, считая их универсальными, вполне применимыми и к возбудителю чумы. Однако предметом исторической реконструкции возбудителя чумы являются вид и его внутривидовые группы — подвиды, т.е. низшие таксоны. Низшие таксоны не составляют центральный интерес филогенетики, и ее методология не “заточена” под анализ признаков низших таксонов. Более того, вид *Y. pestis* уникален в семействе кишечных обитателей *Yersiniaceae* (*Enterobacteriaceae*), к которому он отнесен систематиками. “Кровяной” микроб чумы не обладает единством эволюционной тенденции с кишечными микробами. Он прошел своеобразный, уникальный путь развития как агент трансмиссивной инфекции и не подчиняется общим закономерностям (моделям) эволюции кишечных бактерий (Сунцов, 2022а, б).

В современной филогенетике *Y. pestis* возникла парадоксальная ситуация. С одной стороны, молекулярное направление (МГ подход) стало мейнстримным, доминирующим в изучении истории чумного микроба. С другой стороны, исключительно молекулярные данные не позволяют ранжировать выявленное внутривидовое разнообразие “по возрасту”, не могут дать ответ на вопрос об исходной форме (подвиде, геноварианте) возбудителя и его основном хозяине: в популяциях какого вида норового грызуна в недалеком эволюционном прошлом произошло формирование вида *Y. pestis*. При этом все видовое разнообразие грызунов — основных хозяев микроба и современное внутривидовое разнообразие самого микроба хорошо изучено. Накоплено немало сведений об “археологических” формах чумного микроба, описанных по обрывкам ДНК, сохранившимся в останках человеческих жертв былых чумных эпидемий (Valtuna *et al.*, 2022). Эти сведения вместо реального предка позволили описать только статистически обозначенную абстрактную наиболее современную форму, так называемую MRCA (most recent common ancestor), не несущую какой-либо популяционно-генетической и общебиологической информации (Cui *et al.*, 2013). Остается безответным ключевой вопрос — какой подвид или геновариант *Y. pestis* представляет этот статистический MRCA? Известно, что популяция предкового вида порождает популяцию производного вида, т.е. популяция возбудителя ДСЛ в недавнем прошлом породила

популяцию *Y. pestis*, поэтому вопрос о принадлежности MRCA к какой-то определенной популяции (подвиду или геноварианту) возбудителя, которая циркулирует в популяции какого-то определенного исходного основного хозяина, является ключевым в проблеме. МГ подход не предусматривает ответа на этот прямой вопрос. Ссылка на вымирание исходной популяции чумного микроба и ее бесследное исчезновение не состоятельна (Stenseth *et al.*, 2022). Возникает подозрение, что в МГ подходе или имеется какая-то серьезная методологическая недоработка, не позволяющая решить этот ключевой вопрос, или эта методология имеет границы применения, препятствующие решению поставленной филогенетической задачи.

Историю микроба чумы, т.е. его филогению, характеризуют не только клеточные, соматические (биохимические, генетические, МГ признаки-маркеры) факторы, но и экstrasоматические (по выражению Л.П. Татаринова) факторы, характеризующие среду обитания, экологические факторы. Невозможно предложить содержательную эволюционную модель уникального среди кишечных бактерий “кровяного” возбудителя чумы без понимания действия таких факторов и событий, как изменение генного потока, внедрение в новую экологическую нишу, изоляция, конкуренция, средовый стресс. Универсальная нейтральная модель, используемая почти во всех современных филогенетических построениях, является логичной и последовательной, но в случае *Y. pestis* она видится редуccionной, слишком обобщенной. Здесь необходима полноценная *ad hoc* модель, которая должна включать также экологический и популяционно-генетический механизмы возникновения изолята *Y. pestis* и формирования межвидового разрыва определенной популяции кишечного ДСЛ-возбудителя с популяцией прямого “кровяного” потомка, т.е. модель должна характеризовать механизм смены среды обитания, смены экологической ниши (Сунцов, 2022а, б). И не факт, что модель нейтральной эволюции отвечает таким требованиям.

Из вышесказанного следует, что история возбудителя чумы является объектом исследования не столько филогенетики, сколько иной науки — филогеографии. Филогеография зародилась в недрах филогенетики, но нацелена на другой объект исследований, изучает историю вида и внутривидовых форм. Эта наука имеет свои методологические особенности. В дополнение к МГ методологическим концепциям она оперирует такими популяционно-генетическими и экологическими понятиями, как географическая популяция, подвид, ареал, изоляция, поток генов, общая и локальная адаптация, поведенческий паттерн, экологическая ниша, адаптивная радиация и другие (Холодова, 2009). В силу этого в методологии

филогеографических исследований имеет место анализ не только нейтральных филогенетических признаков, но и адаптивных, которым в молекулярной филогенетике, принимающей в качестве теоретической основы модель нейтральной эволюции, отводят подчиненное место.

МГ подход

В проблеме филогенеза микроба чумы остро ощущается “дух времени”. МГ подход превалирует настолько сильно, что из анализа упускаются общебиологические факты и даже устоявшиеся положения эволюционной теории, что ставит под большое сомнение многие МГ выводы о филогенезе *Y. pestis*. То, что МГ дендрограммы и кладограммы признаются большинством (МГ) исследователей, еще не означает их неоспоримости при рассмотрении с точки зрения других наук: закономерности молекулярной эволюции пока еще не раскрыты в необходимой полноте. Собственно, сам МГ подход в филогенетике чумного микроба нельзя считать единым, монолитным. Некоторые генетические и молекулярные составляющие этого подхода нельзя считать конгруэнтными (Suntsov, 2023; Сунцов, 2023 а, б).

Молекулярная методология сосредоточена на сравнительном анализе нуклеотидных последовательностей в геномах предкового и производного видов и в целом придерживается лейбницевского принципа постепенности в вопросах развития Мира и эволюции (“*natura non facit saltum*”). Ее теоретической основой является модель постепенной нейтральной эволюции. Сравниваются и анализируются консервативные признаки (молекулярные маркеры) возбудителя ДСЛ и современных и “археологических” геновариантов/подвидов чумного микроба, по количественным показателям которых судят о степени их гомологии и, соответственно, степени родства носителей этих признаков (Morelli *et al.*, 2010; Cui *et al.*, 2013; Cui, Song, 2016). Но в действительности филогенетический процесс чумного микроба имеет два в большой мере различающихся этапа — видообразование и внутривидовую диверсификацию и, соответственно, должен быть представлен двумя различающимися эволюционными моделями. Видообразование — это уникальный необратимый микроэволюционный процесс, завершающийся макроэволюционным эффектом — завоеванием новой экологической ниши и возникновением нового вида, в то время как внутривидовая диверсификация — это “вездесущий” обратимый микроэволюционный процесс текущей адаптации популяций к местным условиям существования. В первом (макроэволюционном) случае применима эволюционная идея Долло, согласно которой эволюция необратима, вторичное появление признаков

в их исходном виде невозможно; во втором (микроэволюционном) случае признаки признаются полностью обратимыми (модель Фитча-Вагнера) (Лухтанов, 2013). Вопреки этому молекулярная методология рассматривает весь филогенез чумного микроба, макро- и микроэволюционный исторические процессы как последовательное равномерное накопление нейтральных мутаций, отсчитываемых каждым геновариантом/подвидом от предковой формы. По числу возникших мутаций судят о степени родства сравниваемых штаммов (таксонов): чем больше накоплено нуклеотидных изменений, тем отдаленнее родство. Но надо полагать, что мутации в микро- и макроэволюционных процессах имеют разную значимость, разные вес и частоту, отсюда нейтральная эволюционная модель может не адекватно отражать эволюционную реальность, в особенности на эволюционно коротких промежутках времени (Сунцов, 2018, 2019). Молекулярное “нейтральное” филогенетическое древо *Y. pestis* представляет историю абстрактной исходной формы MRCA, которая сначала породила абстрактный ствол 0 (Branch 0), который в свою очередь дал мощную иррадиацию (узел политомии N07), разделившись почти одновременно (звездообразно) на 4 производных также абстрактных ветви (Branches 1–4) (рис. 1а). Но предложенные филогенетические абстракции MRCA, ствола и ветвей и порожденные ими подвиды/геноварианты “не ложатся” на биогеографическую карту Евразии, топология “молекулярного” филогенетического древа не гармонирует с описанием маршрутов экспансии микроба чумы из предполагаемых центров видообразования. Короче, в достаточной мере аргументированного сценария филогенеза чумного микроба по молекулярным маркерам создать не удастся (Cui *et al.*, 2013; Сунцов, 2023а; Suntsov, 2023).

Генетическая методология предложена в силу необходимости каким-либо образом показать актуальность адаптивных признаков в истории возбудителя чумы. Гены чумного микроба, кодирующие адаптивные признаки, являются высокоинформативными для реконструкции истории возбудителя. Этот подход провозглашает образование микроба чумы за счет адаптивной “горизонтальной эволюции” и принимает селекционную модель эволюции: в псевдотуберкулезную клетку “встраиваются видоспецифические адаптивные генетические элементы”, обеспечивающие существование микроба в новой среде, и элиминируются/инактивируются гены, утратившие функции в новых условиях. Несмотря на выдающиеся достижения в диагностике микроба чумы и описании внутривидового разнообразия, в вопросах видообразования и филогенетических построений современный генетический подход в некотором отношении остался на позициях генетиков раннего периода, которые

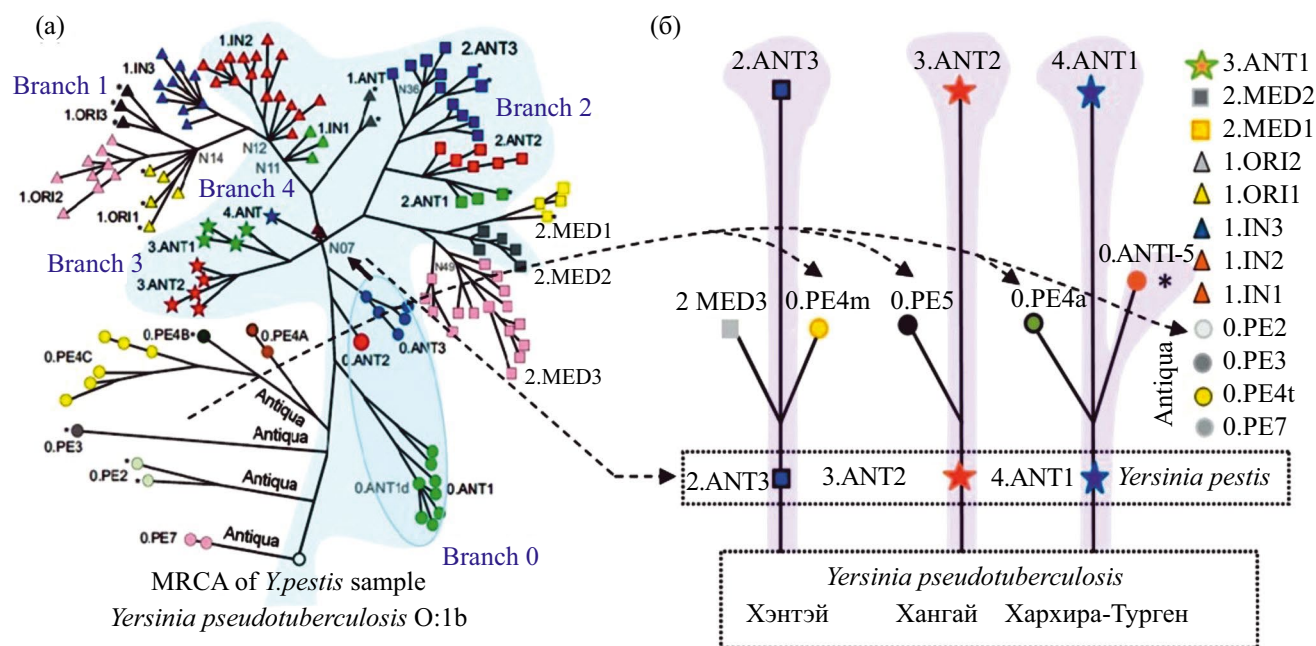


Рис. 1. Филогенетические деревья: (а) — молекулярно-генетическое (Cui *et al.*, 2013); (б) — экологическое (Сунцов, 2022б). Сплошной стрелкой (рис. 1а) показана принадлежность кластера сурочьих геновариантов 0.ANT к узлу политомии N07 (Wu *et al.*, 2022). Пунктирными стрелками показаны места расположения узла политомии N07 и геновариантов/подвидов “полевкового” кластера 0.PE на экологическом трехкорневом древе *Yersinia pestis*. Синим фоном оконтурены филогенетические линии сурочьих подвидов/геновариантов.

основывались на типологической концепции макрогенеза. Эта концепция предполагает мгновенное видообразование от единственных особей, испытавших “удачную” адаптивную макромутацию, или, по известному выражению Р. Гольдшмидта, от так называемых “многообещающих монстров” (hopeful monsters). В отношении микроба чумы это означает, что одиночные микробные псевдотуберкулезные клетки попадают в новую среду обитания — систему грызун-блоха, где в них путем горизонтального переноса генов внедряются и успешно встраиваются в генетический аппарат новые генетические элементы (гены, генные острова, специфические плазмиды вирулентности pFga и pPst) и элиминируются/инактивируются нефункциональные (*ureD*, *inv*, PDE2, PDE3, *rcsA*), радикально скачкообразно изменяющие фенотип (Sun *et al.*, 2014; Hinnebusch *et al.*, 2016). Этот подход игнорирует современные представления о популяционно-генетических механизмах эволюции и видообразования. Роковая ошибка всех теорий скачкообразной эволюции заключается в том, что они оперируют мутуирующими особями, а не популяциями, в то время как именно локальные популяции, а не отдельные особи является ключом ко всем вопросам эволюции. Видообразование проходит через неустойчивые переходные популяционные формы в неустойчивой промежуточной среде, которая

характеризует разрыв экологических ниш предка и прямого потомка. Сальтационным концепциям в настоящее время отведено ограниченное место в эволюционной науке, они не могут объяснить достижение видовой изоляции и экологической совместимости с прямыми предками в подавляющем числе известных таксонов. Это касается и микроба чумы.

Оценивая МГ выводы о филогенезе чумного микроба, следует отметить, что в МГ подходе не рассматриваются начальные этапы и сам процесс видообразования, не обсуждаются изменения микробной среды обитания (биогеоценоза), вызвавшие этот процесс, в то время как именно изменения среды обитания популяции (вида) приводят к (микро)эволюционным сдвигам и в конечном счете к формированию нового вида. Поэтому именно изменения среды обитания возбудителя ДСЛ могут более убедительно характеризовать эволюционную модель, используемую в филогенетических реконструкциях чумного микроба. “Обкатанная” в филогенетике модель нейтральной эволюции приемлема в основном при рассмотрении истории таксонов высокого ранга и в течение длительных геологических промежутков времени. Сейчас уже очевидно, что изменения среды обитания возбудителя ДСЛ, приведшие к появлению чумного микроба, произошли в недавнем

эволюционном прошлом (в пределах от нескольких тысяч до 30 тысяч лет назад) и должны были оставить биотические и/или абиотические “следы” в соответствующем биогеоценозе. Для характеристики эволюционной модели *Y. pestis* эти следы подлежат тщательному изучению. Изменения в структуре биогеоценозов изучают такие науки, как биогеоценология, экология, биогеография, палеобиология.

ЭКО подход

Для получения представлений об уникальной эволюционной модели филогенеза/филогеографии чумного микроба имеется необходимость выяснить конкретные экологические факторы и популяционно-генетические механизмы, вызвавшие дивергенцию чумного и псевдотуберкулезного микробов. Прежде всего следует выявить ту среду грызун–блоха, в которой в недалеком прошлом в (почти) современной биогеоценотической обстановке произошла их дивергенция, необходимо указать исходного хозяина микроба чумы. Именно исходный хозяин представляет собой ключевой объект для создания адекватной эволюционной модели. Для фактологического обоснования этого ключевого объекта (вида исходного хозяина) предложены некоторые непротиворечивые постулаты и презумпции, согласно которым исходным хозяином возбудителя чумы из известных более 30 основных хозяев микроба в азиатских очагах однозначно может быть только монгольский сурок (*Marmota sibirica*) (Сунцов, 2016, 2017). Из этого следует, что помимо МГ подхода для реконструкции истории чумного микроба необходим аддитивный экологический подход, т.е. в методологии помимо нейтральных филогенетических, необходимо использовать адаптивные экологические (в широком понимании) признаки. В интеграции МГ и экологического подходов видится успех решения (филогеографической) проблемы недавнего (почти современного) в эволюционном масштабе времени происхождения и внутривидовой диверсификации микроба чумы.

Два выше названных открытия МГ подхода и большой объем экологических (в широком понимании) данных о возбудителях псевдотуберкулеза и чумы позволили создать презумптивный экологический сценарий происхождения и мировой экспансии чумного микроба, который видится менее противоречивым в сравнении с другими известными сценариями и который может служить нуль-гипотезой для дальнейших исследований (Сунцов, Сунцова, 2000; Сунцов, 2016). Кратко этот сценарий звучит так: микроб чумы *Y. pestis* дивергировал от возбудителя ДСЛ – псевдотуберкулезного микроба *Y. pseudotuberculosis* O:1b – в гетеротермной и гетероиммунной

среде – паразитарной системе монгольский сурок–тарбаган–блоха *Oropsylla silantiewi* в условиях максимального (сартанского) похолодания климата Центральной Азии 22–15 тыс. лет назад. Причиной появления нового вида стало изменение поведения хозяина и переносчика. Дальнейшая естественная адаптивная радиация исходной популяции осуществлялась в Евразии по принципу “масляного пятна”. Схематично сценарий представлен на рис. 2.

Вызванный абиотическим фактором (сартанским похолоданием в Сибири) неадаптивный устойчивый травматический процесс в популяции монгольского сурка открыл псевдотуберкулезному микробу новую потенциально существовавшую экологическую нишу, в которую ему удалось внедриться и где он преобразовался в новый патогенный вид, специализированный к циркуляции в лимфо-миелоидном комплексе монгольского сурка, а в дальнейшем – в организме многих других норových млекопитающих. Предложенный как презумптивный более 20 лет назад ЭКО сценарий пока остается не фальсифицированным какими-либо новыми надежными фактами. Иной возможный исходный хозяин возбудителя чумы, взамен монгольского сурка, не назван. Поэтому ЭКО сценарий может служить презумпцией для реконструкции истории возбудителя.

МГ и ЭКО филогенетические деревья

Как упомянуто выше, корень, ствол и ветви популярного МГ филогенетического древа микроба чумы образуют абстрактные формы – MRCA, ствол/ветвь 0 (Branch 0) и ветви второго порядка 1–4 (Branches 1–4) (рис. 1а) (Cui *et al.*, 2013). При этом полагают, что ствол (Branch 0) образуют “наиболее древние” “полевковые” подвиды кластера 0.PE и “сурочьи” геноварианты/подвиды кластера 0.ANT. Из них подвиды 0.PE7, 0.PE2, 0.PE3, 0.PE4t и 0.PE4h обладают биохимическим свойством “сурочьего” биовара Antiqua. Считают, что биохимические свойства имеют ограниченное филогенетическое значение (Achtman *et al.*, 2004), но тем не менее признак Antiqua может свидетельствовать в пользу идеи о видообразовании чумного микроба в популяциях именно сурков (Анисимов и др., 2016). Если это так, то “полевковые” подвиды должны размещаться в кроне, а не в корне филогенетического древа *Y. pestis* (рис. 1б). “Полевковые” подвиды, скорее всего, не представляют промежуточные формы между *Y. pseudotuberculosis* O:1b и *Y. pestis*, как это признают в МГ подходе, а являются более продвинутыми, производными формами, утерявшими исходное свойство высокой вирулентности в отношении сурков, сусликов, песчанок, крыс и человека при адаптации к новым “полевковым” хозяевам.



Рис. 2. Реконструкция эволюционного преобразования популяции (клона) возбудителя кишечной инфекции — дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ, *Yersinia pseudotuberculosis* O:1b) в популяцию “кровавого” микроба чумы (*Y. pestis*) в гетеротермной и гетероиммунной среде монгольский сурок (*Marmota sibirica*)—блоха *Oropsylla silantiewi*. Переход в новую экологическую нишу реализован травматическим заражением популяции монгольского сурка ДСЛ-инфекцией.

На МГ филогенетических деревьях, ветви второго порядка 1–4 образуют узел политомии, именуемый N07 (Cui *et al.*, 2013) (рис. 1a). Образование этого узла связывают с (почти) одновременной диверсификацией “классических” штаммов возбудителя чумы (основного подвида *Y. pestis pestis*), свойственных тянь-шаньским популяциям алтайского сурка (*Marmota baibacina centralis*). Штаммы из популяций алтайского сурка (геноварианты кластера 0.ANT), как и все “полевковые” подвиды относят к стволу (Branch 0) филогенетического дерева и считают наиболее древними среди всех сурочьих геновариантов/подвидов. При этом расчетное время диверсификации, согласно “молекулярным часам”, находилось в пределах несколько сотен лет, предшествовавших Второй пандемии (“Черной смерти”), начавшейся в Европе в 1346 г. Причину столь грандиозной, охватившей обширные пространства Центральной Азии и прилегающие к ней территории, взрывной внутривидовой диверсификации микроба чумы, случившейся примерно во времена правления Чингиз-Хана, МГ подход не называет. Предположение о “молниеносной” антропогенной азиатской экспансии возбудителя чумы из района видообразования на Тибетском нагорье по торговым и военным маршрутам не выдерживает критики (Сунцов, 2023a). Недавно структура узла N07 была откорректирована новыми данными: “сурочки” субветви 0.ANT, исходящие от ствола дерева (Branch 0), также отнесены или вплотную

приближены к узлу политомии N07 (рис. 1a) (Wu *et al.*, 2022). Получается, что все “сурочки” геноварианты/подвиды чумного микроба биовара Antiqua, циркулирующие в популяциях центральноазиатских сурков, входящие в ветви 0–4, образовались почти в одно (в эволюционном масштабе) время. Эти факты находят правдоподобное толкование в ЭКО подходе и могут свидетельствовать в пользу исторического приоритета “сурочьей” чумы.

ЭКО сценарий предоставляет развернутую картину процесса видообразования чумного микроба в популяциях монгольского сурка в Центральной Азии и его дальнейшей мировой экспансии (Сунцов, Сунцова, 2000; Сунцов, 2016, 2018). При этом показано, что видообразование было тритоппным, прошло автономно в трех географических популяциях монгольского сурка с параллельным формированием трех подвидов/геновариантов чумного микроба — 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1 (рис. 1b) (Сунцов, 2020). Причиной видообразования, согласно экологическим данным, послужило последнее максимальное (сартанское) похолодание климата в Северной и Центральной Азии. Похолодание привело к глубокому промерзанию грунта во всех поселениях монгольского сурка в Центральной Азии и изменению поведения личинок сурочьей блохи *O. silantiewi*. Блошинные личинки-сапрофаги из субстрата промерзающих в зимние месяцы гнезд сурков в силу положительного термотаксиса переходят

к факультативной гематофагии на спящих сурках, что в конечном счете стало причиной общепопуляционного травматического (уникального, не адаптивного, но обеспеченного преадаптациями, Сунцов, 2016) заражения популяций монгольского сурка кишечной инфекцией – ДСЛ. Адаптация популяции (клона) возбудителя ДСЛ к новым высоко стрессовым условиям существования в лимфо-миелоидном комплексе гетеротермных сурков привела к переходу в новую экологическую нишу и адаптивную зону и “квантовому” видообразованию – быстротечному формированию нового вида – возбудителя чумы, разорвавшего топические и трофические связи с пищеварительным трактом хозяина (Сунцов, 2018).

Несмотря на очевидные различия в структуре филогенетических МГ и ЭКО деревьев, в них можно усмотреть некий консенсус (рис. 1). Из схемы рис. 1а видно, что “полевковые” подвиды не составляют единой филогенетической группы. Подвиды этого кластера отделились от филогенетического ствола в разное время, в разных географических районах, надо полагать, от разных популяций предполагаемого абстрактного предка MRCA, и образуют пара- или полифилетическую группу (Кисличкина и др., 2019). В связи с большей специализацией в отношении к основным хозяевам, их место в “кроне” филогенетического дерева видится более логичным (рис. 1б). При этом “полевковые” подвиды располагаются на разных филогенетических “стволах” ЭКО-дерева, их МГ сходство, согласно экологической логике, обусловлено гомоплазиями, а родство опосредовано псевдотуберкулезными предками.

В соответствии с ЭКО сценарием, узел политомии N07 на МГ филогенетическом древе должен находиться в его основании, т.е. топология древа должна быть иной, без абстрактного ствола (Branch 0) и зависимых от него филогенетических ветвей (Branches 1–4) (рис. 1б). При этом отказ от “ствола” и “ветвей” не приводит к утере информации о филогении чумного микроба. Напротив, тритоппное видообразование *Y. pestis* и популяционное мышление в вопросах истории формирования и распространения возбудителя чумы в мире может объяснить многие факты, необъяснимые с позиций МГ подхода. Одним из таких фактов, ярко свидетельствующих о параллельном происхождении возбудителя чумы в трех географических популяциях монгольского сурка, является семисимпатрия двух пищевых подвидов чумного микроба 0.РЕ4а (*Y. pestis altaica*) и 0.РЕ5 (*Y. pestis ulegeica*).

Семисимпатрия подвидов *altaica* и *ulegeica*

Природа преподнесла исследователям филогенеза чумного микроба бесценный подарок в виде феномена семисимпатрии двух подвидов микроба чумы *Y. pestis altaica* и *Y. pestis ulegeica* в единой географической популяции монгольской пищухи (*Ochotona pallasii pricei*) (Сунцов, 2023б). Этот феномен наглядно свидетельствует в пользу идеи о параллельном тритоппном видообразовании чумного микроба в популяциях монгольского сурка. Ареал монгольской пищухи простирается широкой полосой с северо-запада на юго-восток от Горного до Гобийского Алтая, полностью охватывая Монгольский Алтай. Суть феномена состоит в том, что

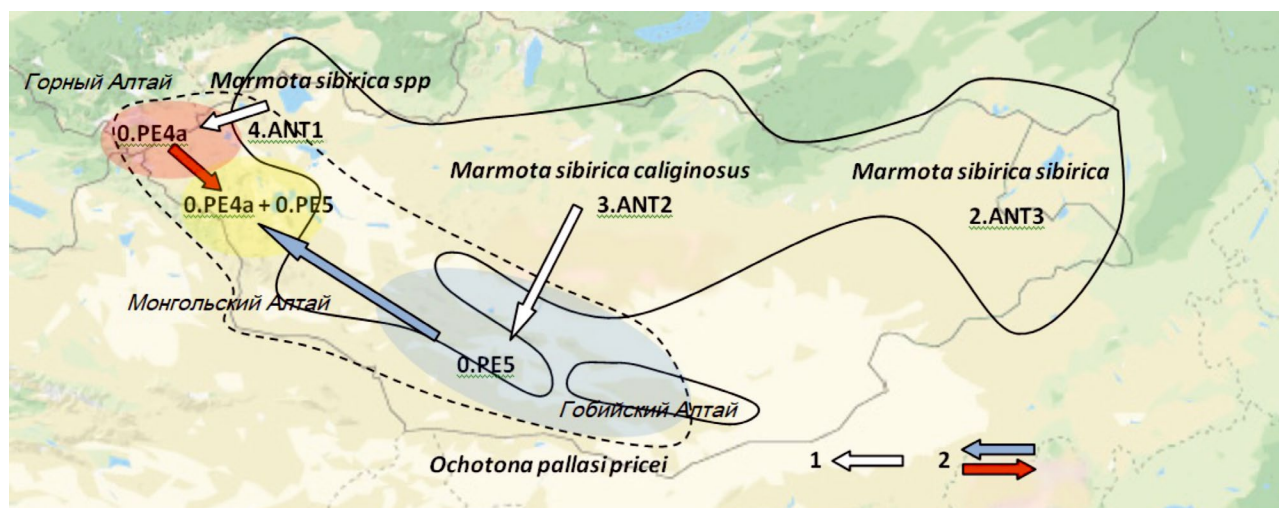


Рис. 3. Зона симпатрии (желтый цвет) подвидов 0.РЕ4а и 0.РЕ5 чумного микроба в географической популяции монгольской пищухи (*Ochotona pallasii pricei*) на с.-з. Монгольского Алтая (Баян-Ульгийский аймак). Красным фоном отмечен (предполагаемый) исходный ареал 0.РЕ4а, синим – ареал 0.РЕ5. 1 – “переход” сурочьих подвидов чумного микроба в пищуховые подвиды. 2 – встречное распространение пищуховых подвидов из районов их формирования в Гобийском и Горном Алтае.

в северо-западной части ареала в Горном Алтае в популяциях монгольской пищухи циркулирует только алтайский подвид, а в Гобийском Алтае и южной части Монгольского Алтая только улегейский подвид. На промежуточной территории, в северной части Монгольского Алтая в Баян-Ульгийском аймаке Монголии, отмечается совмещение ареалов двух подвидов: в одной и той же колонии от зверьков можно изолировать штаммы обоих подвидов (рис. 3).

В зоне симпатрии алтайский и улегейский подвиды *Y. pestis* ведут себя как состоявшиеся виды, т.е. устойчиво сосуществуют. Это уникальный случай, обычно любой подвид приспособлен к локальной (местной) среде обитания и имеет свою особенную, индивидуальную экологическую субнишу: подвиды в естественных условиях устойчиво сосуществовать не могут (Майр, 1968). Отмеченная симпатрия свидетельствует о равнозначной адаптации разных подвидов к одной и той же среде обитания. Т.е. здесь одна и та же экологическая ниша (единая мономорфная географическая популяция монгольской пищухи, в ареале которой отсутствуют какие-либо биогеографические барьеры) освоена разными подвидами микроба чумы. Причину этого уникального случая может объяснить история формирования и распространения подвидов. Параллельное образование исходных сурочьих подвидов 3.ANT2 и 4.ANT1 привело к параллельному формированию производных от них пищуховых подвидов 0.PE5 и 0.PE4a на дистальных участках ареала монгольской пищухи, где в Гобийском Алтае совместно обитают монгольская пищуха и монгольский сурок, а в Горном Алтае монгольская пищуха и алтайский сурок, имеющий участки симпатрии с монгольским тарбаганом. За счет паразитарных контактов возбудитель перешел от сурков к пищухе, т.е. внедрил в новую экологическую субнишу и приобрел свойства самостоятельных подвидов. Дальнейшее распространение подвидов 0.PE4a и 0.PE5 в популяции монгольской пищухи по встречным маршрутам привело к их взаимопроникновению и возникновению современной зоны симпатрии в Баян-Ульгийском аймаке Монголии. Этот уникальный природный феномен должен стать объектом глубокого изучения не только в проблеме филогенеза чумного микроба, но и в проблеме видообразования и эволюционной теории в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время достижения МГ исследований возбудителей инфекций неоспоримы. В особенности это касается выявления их биологического разнообразия и диагностики болезней. Это относится и к возбудителю чумы, микробу *Y. pestis*, в отношении которого важно отметить два

ключевых теоретических МГ достижения, два открытия, сделанные четверть века назад: выявление прямого предка возбудителя чумы и установление времени дивергенции предкового и производного видов. Эти открытия придали новый импульс “классическим” исследованиям феномена чумы, инициировали зарождение и развитие ЭКО подхода в вопросах реконструкции эволюционной истории (филогении/филогеографии) возбудителя. Но случилось так, что МГ и ЭКО подходы стали развиваться обособленно. МГ подход оказался “зашоренным” статистико-компьютерной методологией и не использует для оценки своих выводов и заключений огромный, накопленный за прошедшие десятилетия и минувшее столетие “классический” медико-биологический материал. МГ методология игнорирует популяционный подход к филогении возбудителя чумы, в вопросах внутривидовой систематики отклоняется от признанных принципов систематики прокариот (таксономическая категория подвида трактуется произвольно), при “продвинутой” методологии и хорошо изученном внутривидовом разнообразии не может назвать исходный подвид чумного микроба и указать его хозяина-грызуна (это центральный вопрос в проблеме филогении/филогеографии чумного микроба). МГ-выводы подчас не согласуются с очевидными фактами и данными “классических” научных направлений, созданные МГ-филогенетические гипотезы пока остаются не убедительными.

Выводы ЭКО подхода, поддерживаемые многими МГ фактами, видятся более состоятельными. В любом случае ЭКО-сценарий, созданный четверть века назад как презумптивная трактовка истории чумы и ее возбудителя, до настоящего времени не был фальсифицирован какими-либо надежными новыми фактами. Поэтому ЭКО сценарий заслуживает внимания как вербальная эволюционная модель в реконструкции истории чумного микроба.

Подводя итог краткого обзора, следует подчеркнуть, что каждый упомянутый подход работает на своем уровне организации жизни и в своем собственном эволюционном контексте, который задан своей эволюционной моделью и имеет свои достоинства и недостатки. При этом каждый подход вносит свой существенный вклад в реконструкцию истории чумы и ее возбудителя. Но история всегда инвариантна, и в принципе существует лишь один-единственный реальный сценарий происхождения и эволюции возбудителя, который должен соответствовать всем возможным подходам. Понятно, что выводы всех подходов должны быть контруэнтны между собой. “Молекулярная” и “генетическая” истории не должны иметь каких-либо противоречий с “экологической” историей. Аналитическая оценка различных молекулярных и генетических сценариев по отношению к экологическому сценарию, рассматриваемому

результаты эволюции на более высоких уровнях организации жизни, поможет выявить истинные закономерности молекулярной и генетической эволюции чумного патогена. После того как будут выявлены молекулярные и генетические закономерности эволюции, конгруэнтные другим естественнонаучным направлениям, прежде всего экологии и биогеографии, можно будет заявить о рождении полноценной теории эволюции *Y. pestis*, обладающей прогностическими свойствами. Эта теория станет надежной эволюционной моделью для дальнейшего совершенствования реконструкции филогении чумного микроба и более того — для раскрытия некоторых закономерностей молекулярной эволюции патогенных прокариот в целом.

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

- Абрамсон Н.И. Молекулярная и традиционная филогенетика. На пути к взаимопониманию // Труды Зоол. инст. РАН. Прил. № 2. 2013. С. 219–229.
- Анисимов Н.В., Кисличкина А.А., Платонов М.Е. и др. О происхождении гипервирулентности возбудителя чумы // Мед. паразитол. паразит. болезни. 2016. № 1. С. 36–42.
- Кисличкина А.А., Платонов М.Е., Вагайская А.С. и др. Рациональная таксономия *Yersinia pestis* // Мол. генетика, микробиол. вирусол. 2019. Т. 37. № 2. С. 76–82. DOI.org/10.17116/molgen20193702176
- Лухтанов В.А. Принципы реконструкции филогенезов: признаки, модели эволюции и методы филогенетического анализа // Труды Зоол. инст. РАН. Приложение 2. 2013. С. 39–52.
- Майр Э. Зоологический вид и эволюция. М.: Мир, 1968. 597 с.
- Сомов Г.П. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка. М.: Медицина, 1979. 184 с.
- Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н. Псевдотуберкулез. М.: Медицина, 1990. 240 с.
- Сомов Г.П., Варвашичев Т.Н. Ферментативные механизмы психрофильности псевдотуберкулезного микроба // ЖМЭИ. 1984. Вып. 2. С. 42–46.
- Сунцов В.В. Рецентное видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* в гетеротермной (гетероиммунной) среде сурков-блоха (*Marmota sibirica*–*Oropsylla silantiewi*): биогеоценотические предпосылки и преадаптации // Успехи современной биологии. 2016. Т. 136. № 6. С. 569–583.
- Сунцов В.В. Монгольский сурок-тарбаган (*Marmota sibirica*) как исходный хозяин микроба чумы *Yersinia pestis* // Байкал. Зоол. журн. 2017. № 2(21). С. 129–137.
- Сунцов В.В. “Квантовое” видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* в гетероиммунной среде — популяциях гибернирующих сурков-тарбаганов (*Marmota sibirica*) // Сиб. экол. журн. 2018. № 4. С. 379–394. <https://doi.org/10.15372/SEJ20180401>
- Сунцов В.В. Происхождение чумы. Перспективы эколого-молекулярно-генетического синтеза // Вестн. РАН. 2019. Т. 89. № 3. С. 260–269. <https://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. <https://doi.org/10.31857/S0044513420090160>
- Сунцов В.В. Экологический сценарий видообразования микроба чумы *Yersinia pestis* как основа адекватной молекулярной эволюционной модели // Инф. Иммунология. 2022а. Т. 12. № 5. С. 809–818. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ESO-1955>
- Сунцов В.В. Филогенез микроба чумы *Yersinia pestis*: уникальность эволюционной модели // Вестник РАН. 2022б. Т. 92. № 9. С. 860–868. <https://doi.org/10.31857/S0869587322090092>
- Сунцов В.В. Внутривидовое типирование и филогенез возбудителя чумы — микроба *Yersinia pestis*: проблемы и перспективы // Журн. общ. биол. 2023а. Т. 84. № 1. С. 67–80. <https://doi.org/10.31857/S0044459623010086>
- Сунцов В.В. Параллелизмы в видообразовании и внутривидовой диверсификации микроба чумы *Yersinia pestis* // Изв. РАН. Сер. биол. 2023б. № 2. С. 115–121. <https://doi.org/10.31857/S1026347023010122>
- Сунцов В.В., Сунцова Н.И. Экологические аспекты эволюции микроба чумы *Yersinia pestis* и генезис природных очагов // Известия РАН. Серия биол. 2000. № 6. С. 645–657.
- Холодова М.В. Сравнительная филогеография: молекулярные методы, экологическое осмысление // Мол. биол. 2009. Т. 43. № 5. С. 910–917.

- Achtman M., Morelli G., Zhu P., et al. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis* // PNAS. 2004. V. 101. № 51. P. 17837–17842.
https://doi.org/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.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1205750110>
- Cui Y., Song Y. Chapter 6. Genome and Evolution of *Yersinia pestis* / R. Yang, A. Anisimov (eds.) // *Yersinia pestis: Retrospective and Perspective. Advances in Experimental Medicine and Biology* 918. Beijing: Springer Science-Business Media Dordrecht, 2016. P. 171–192.
<https://doi.org/10.1007/978-94-024-0890-4>
- Fukushima H., Matsuda Y., Seki R. et al. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains // J. Clin. Microbiol. 2001. V. 39. № 10. P. 3541–3547.
<https://doi.org/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.
<https://doi.org/10.1128/IAI.00188-16>
- Keating J.N., Garwood R.J., Sansom R.S. Phylogenetic congruence, conflict and concision between molecular and morphological data // BMC Ecology and Evolution. 2023. V. 23. № 30. P. 1–13.
<https://doi.org/10.1186/s12862-023-02131-z>
- Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J. et al. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity // Nature Genetics. 2010. V. 42. № 12. P. 1140–1145.
<https://doi.org/10.1038/ng.705>
- 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., et al. No evidence for persistent natural plague reservoirs in historical and modern Europe // PNAS. 2022. V. 119. № 51. e2209816119.
<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. V. 15. № 5. P. 578–586.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.04.003>
- Suntsov V.V. Molecular phylogenies of the plague microbe *Yersinia pestis*: an environmental assessment // AIMS Microbiology. 2023. V. 9. № 4. P. 712–723.
<https://doi.org/10.3934/microbiol.2023036>
- Valtuna A.A., Neumann G.U., Spyrou M.A., et al. Stone Age *Yersinia pestis* genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague // PNAS. 2022. V. 119. № 17. e2116722119.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2116722119>
- Wu Y., Hao T., Qian X., et al. Small Insertions and Deletions Drive Genomic Plasticity during Adaptive Evolution of *Yersinia pestis* // Microbiology Spectrum. 2022. V. 10. № 3. P. 1–13.
<https://doi.org/10.1128/spectrum.02242-21>

Conflict of molecular and ecological phylogenies of the plague microbe *Yersinia Pestis*: a search for consensus

V. V. Suntsov

A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia

E-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Introducing of molecular genetic (MG) methods into the study of the causative agent of plague, the microbe *Yersinia pestis*, has led to two important discoveries in the problem of reconstructing the phylogenetic history of this apocalyptic pathogen. Its direct ancestor was identified as the causative agent of intestinal infection, – Far Eastern scarlet-like fever (FESLF, *Y. pseudotuberculosis* O:1b), and the time of divergence from the direct ancestor was established at – no earlier than 30 thousand years ago, in the Late Pleistocene or Holocene. However, molecular methodology does not allow us to create a sufficiently substantiated scenario of the origin and global expansion of the plague microbe. The MG conclusions are not consistent with the facts provided by other natural sciences, primarily ecology and biogeography. At the same time, these discoveries made it possible to create a consistent ecological (ECO) scenario and propose a phylogenetic scheme reflecting the processes of speciation and intraspecific diversification of the plague microbe, which can become a visual evolutionary model for improving the phylogenetic methodology.

Keywords: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Marmota sibirica*, speciation, phylogeny, phylogeography, evolutionary models