

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

Сунцов В. В. ¹

¹ Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова РАН, Москва,
Россия.

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

Suntsov V.V. ^a

^a A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russia.

Резюме

Во второй половине 20 века усилиями ученых многих стран была сформулирована стройная теория природной очаговости чумы (ТПОЧ, *sylvatic plague*), в которой предпринималась попытка описать историю происхождения и эволюции возбудителя этой инфекции – микроба *Yersinia pestis*. Но накопленные знания в этом отношении оставались крайне ограниченными. Методы филогенетических построений в догеномное время с точки зрения современной филогенетики были достаточно примитивными, «ручными», свойственными ранней эмпирико-интуитивной геккелевской филогенетике. Внедрение с началом 21 века геномных методологий в изучение возбудителя чумы позволило детально описать внутривидовое разнообразие (подвидов, геновариантов) этого особо опасного патогена на уровне географических и местных популяций (отдельных природных очагов) по всему миру и довести диагностику и описание внутривидового разнообразия до высокой степени совершенства. Были сделаны два важных открытия. Во-первых, был надежно установлен прямой предок чумного микроба, им оказался возбудитель кишечной инфекции – дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (*Y. pseudotuberculosis* 0:1b). Во-вторых, была показана эволюционная молодость возбудителя чумы, «молекулярные часы» показали время его дивергенции от предковой популяции не ранее 30 тыс. лет назад. Таким образом, был полноценно охарактеризован корень филогенетического древа *Y. pestis*. Тем не менее, молекулярно-генетические (МГ) достижения пока не позволяют раскрыть секреты его филогенеза – происхождения и последовательности мировой экспансии. В качестве важнейшей причины видится высокая зависимость МГ реконструкций филогенеза от выбора модели эволюции анализируемых признаков: традиционно принимают модель нейтральной эволюции, но ее адекватность в отношении филогении *Y. pestis* ставится под сомнение многими известными экологическими (в широком понимании) фактами. В то же время МГ достижения способствовали созданию

экологического (ЭКО) подхода, опирающегося на положения теории природной очаговости чумы в обновленной версии, в соответствии с которой возбудитель чумы является эволюционно молодым патогенном, произошедшим от психрофильного псевдотуберкулезного предка. Презумптивный ЭКО сценарий не имеет очевидных естественно-научных и исторических противоречий и может служить нуль-гипотезой для совершенствования МГ методологии филогенетических построений чумного микроба и других подобных микроорганизмов. Высказывается мнение, что создание реальной филогении чумного микроба возможно только на основе интеграции МГ и ЭКО подходов.

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

Abstract

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

pseudotuberculous ancestor. The presumptive ECO scenario has no obvious natural-scientific and historical contradictions and can serve as a null hypothesis for improving the MG methodology of phylogenetic constructions for plague and other similar microbes. It is suggested that the creation of a real phylogeny of the plague microbe is possible only based on integration of MG and ECO approaches.

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

1 Введение

Возбудитель чумы – микроб *Yersinia pestis* – был открыт А. Йерсином в Гонконге в начале 3-й пандемии в 1894 г. Это стало началом глубокого всестороннего изучения чумной инфекции и ее возбудителя. Через несколько лет, в 1898 г. российский бактериолог Д.К. Заболотный, изучая вспышку чумы в с.-в. Китае, пришел к выводу, что чума является болезнью диких норových грызунов. Во второй половине 20 века усилиями ученых многих стран была сформулирована стройная теория природной очаговости чумы (ТПОЧ, *sylvatic plague*), в которой предпринималась попытка описать историю происхождения и эволюции возбудителя этой инфекции. Но накопленные знания в этом отношении оставались крайне ограниченными. Методы филогенетических построений в догеномное время с точки зрения современной филогенетики были достаточно примитивными, «ручными», свойственными ранней эмпирико-интуитивной геккелевской филогенетике. Отсутствовали три основных требования для построения филогений: не были установлены анализируемые признаки, не разработаны модели эволюции этих признаков и методы анализа признаков. Предпринимались лишь редкие попытки интерпретировать историю возбудителя чумы на основе имеющихся в медицинской и биологической науках общих теоретических и фактологических знаний. Об истории возбудителя судили по таким естественнонаучным фактам как географическое распространение очагов чумы в мире; ландшафтное распространение очагов в аридных горных районах, степях, полупустынях и пустынях; устойчивость циркуляции микроба в популяциях норových грызунов, на которых паразитируют в обилии блохи; палеогеографическое распространение норových грызунов; чувствительность к возбудителю чумы основных хозяев микроба в природе и т.д. Выявленные факты анализировались, сопоставлялись, состыковывались и складывались в «филогенетические пазлы». Такие филогенетические конструкторы стали основой общепринятой идеи о происхождении чумы в

30 глубокой древности, в олигоцене-плиоцене, 30–3 млн. лет назад [5, 7, 22, 35].
31 Высокое морфологическое и биохимическое сходство с кишечными
32 микробами семейства *Yersiniaceae* (*Enterobacteriaceae*), в частности с
33 возбудителем псевдотуберкулеза (*Y. pseudotuberculosis*), послужило доводом
34 к утверждению о его формировании из какого-то
35 псевдотуберкулезоподобного предка, обитающего в пищеварительном тракте
36 грызунов или паразитирующих на них блох. Формирование чумного микроба,
37 согласно положениям классической версии ТПОЧ, проходило в процессе
38 длительной коэволюции с хозяевами-грызунами и переносчиками-блохами
39 или в Новом Свете в популяциях (пра)сурков (*Marmotini*), или в Старом Свете
40 в популяциях песчанок (*Gerbillinae*). Расширение внутривидового
41 разнообразия связывали с распространением возбудителя из центра
42 видообразования грызунами-хозяевами по регулярно возникавшим в
43 геологическое время Берингийскому, Синайскому и Панамскому
44 межконтинентальным сухопутным мостам и с коэволюцией и гостальной
45 специализацией в популяциях новых норových хозяев, встреченных на
46 маршрутах экспансии.

47 Развитие геномики и молекулярно-генетических (МГ) методов на
48 рубеже 20–21 веков и их внедрение в инфектологию чумы привели к двум
49 краеугольным открытиям, которые внесли существенные изменения в
50 положения классической ТПОЧ. Во-первых, вопреки представлениям о
51 глубокой древности чумы, молекулярными методами была установлена
52 эволюционная молодость ее возбудителя. «Молекулярные часы» показали
53 время его возникновения не ранее 30 тыс. лет назад, т.е. на рубеже
54 плейстоцена и голоцена или в голоцене [18, 28]. Отсюда стало понятным, что
55 видообразовательный процесс прошел в (почти) современной
56 биогеоценотической обстановке, когда уже существовали современные виды
57 хозяев и переносчиков возбудителя и аридные ландшафты в географических
58 границах современных природных очагов. При этом следует заметить, что

любой видообразовательный процесс проходит при изменении среды обитания (популяции) исходного вида или его внедрении в новую среду, т.е. в новую экологическую нишу. Поэтому важно было выяснить, какие изменения в абиотической и/или биотической среде обитания популяции (клона) энтеропатогенного предка могли привести к недавнему, (почти) современному возникновению популяции производного «кровяного» обитателя – возбудителя чумы, где и при каких обстоятельствах проходил процесс перехода предковой популяции из пищеварительного тракта в лимфомиелоидный комплекс грызунов? Ответ на эти вопросы является прерогативой экологии (в широком понимании). Высказывались неаргументированные предположения [17, 38], что изменения в поведении грызунов могли привести к регулярному заражению крови возбудителем псевдотуберкулеза и передаче инфекции через укусы блох.

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

87 (22–15 тыс. лет назад), которое вызвало изменения в структуре биоценозов,
 88 формо- и видообразование, смещение границ ареалов животных и растений.

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

102 **МГ подход**

103 В настоящее время в филогенетике чумного микроба доминирует МГ
 104 подход. Наиболее популярные филогенетические схемы представляют чаще в
 105 виде дендрограмм или кладограмм [18, 20, 21, 27–29]. Методология МГ
 106 филогенетических исследований включает различные признаки, модели и
 107 методы [1, 33]. Наибольшую популярность приобрела методология,
 108 опирающаяся на SNP-признаки, теорию нейтральной эволюции как базовую
 109 теоретическую основу филогенетических реконструкций *Y. pestis* и
 110 статистические методы анализа признаков – максимального правдоподобия и
 111 Байеса. В целом МГ методология реконструкции истории чумного микроба
 112 использует приемы, применяемые при реконструкции историй (филогений)
 113 высших таксонов ранга вида и выше, когда вид-основатель, а тем более
 114 исходный подвид (популяция) основателя, как правило, не выявлен. Но вид-
 115 основатель чумного микроба доподлинно известен, и филогения чумного

116 микроба – это история его видообразования и внутривидовой
 117 диверсификации, история формирования подвидов – низших
 118 таксономических групп. Т.е. это предмет филогеографических исследований,
 119 имеющих несколько отличную от филогенетики методологию.
 120 Филогеография оперирует популяционно-экологическими и популяционно-
 121 генетическими понятиями, такими как ареал, подвид, географическая
 122 популяция, экологическая ниша, непосредственное родство, поток генов и
 123 другими. К тому же, в силу своей молодости компьютерно-стохастические МГ
 124 методологии филогенетики пока остаются не вполне совершенными, выводы
 125 при использовании различных признаков и методов их анализа заметно
 126 различаются, и для оценки реальности предложенных МГ филогений
 127 необходима их оценка другими возможными методами. В наиболее ранних
 128 филогенетических реконструкциях использовали метод тройного
 129 параллелизма Э. Геккеля, включающий морфологический,
 130 палеонтологический и эмбриологический подходы. В отношении микроба
 131 чумы в МГ подходе для реконструкции филогений использовали разные
 132 методы и выбирали разные признаки, например, IS, SNP, VNTR (MLVA),
 133 INDELs маркеры [17, 18, 33, 36]. Сопоставление различных приемов
 134 исторических реконструкций придает большую убедительность сделанным
 135 выводам. В настоящей статье рассмотрим популярную МГ филогенетическую
 136 схему, представленную Х. Демёром с соавт. [21], и оценим ее параметры в
 137 отношении экологической фактологии (рис.1).

138 Прежде всего, следует обратить внимание на внутреннюю
 139 противоречивость МГ подхода в построении филогений. Молекулярные и
 140 генетические аргументы не имеют логического единства. С точки зрения
 141 генетических преобразований видообразование *Y. pestis* рассматривают как
 142 сальтационный процесс «горизонтального» внедрения в клетку
 143 псевдотуберкулезного предка специфических плазмид вирулентности pFra и
 144 pPst из внешней среды или от других микроорганизмов, а также одноактных

145 делеций и инактиваций генов, утерявших функции в новой среде обитания [26,
146 32]. В таком случае, генетические преобразования рассматривают как
147 результат быстрого («in eye blink» [34]) адаптиогенеза. В то же время
148 молекулярные преобразования рассматривают с позиций теории нейтральной
149 эволюции как постепенный стохастический процесс накопления нейтральных
150 мелких мутаций, подверженных случайному дрейфу [18, 28]. При этом, как
151 можно видеть на рис. 1, топологию филогенетического древа выстраивают
152 только на основании статистического анализа нейтральных нуклеотидных
153 изменений. Наличие генетических адаптивных изменений, которые,
154 собственно, привели к возникновению вида *Y. pestis* и всего внутривидового
155 разнообразия, лишь констатируют. Влияние адаптаций на филогению
156 воспринимают как неизбежный «филогенетический шум» (очерчены
157 пунктирным овалом на рис. 1). Игнорирование адаптиогенеза в
158 молекулярных филогенетических реконструкциях чумного микроба стало, по
159 нашему мнению, причиной отсутствия конгруэнтности «молекулярных» и
160 «экологической» филогений.

161 ***Двухэтапная азиатская экспансия возбудителя чумы.*** МГ методами
162 показано, что наиболее древними формами чумного микроба являются
163 «полевковые» подвиды (биовар *Pestoides*, кластер O.PE). По нуклеотидной
164 структуре анализируемых маркеров они наиболее близки к
165 псевдотуберкулезному предку. Возбудители «полевковой» чумы проявляют
166 избирательную вирулентность, слабовирулентны по отношению к суркам,
167 сусликам, песчанкам, человеку. Согласно МГ подходу, после возникновения
168 *Y. pestis* (*Pestoides*) в Азии сначала сформировался ареал «полевковых» очагов
169 O.PE (рис. 1), и лишь через тысячи лет накануне 1-й пандемии («Чума
170 Юстиниана», 541 г.) возбудитель одного из «полевковых» подвидов в
171 популяциях алтайского сурка (*Marmota baibacina centralis*) на Тянь-Шане
172 приобрел свойство высокой вирулентности и широко распространился в Азии
173 второй волной, сформировав современную зону первичных природных очагов

174 в популяциях многих фоновых норových грызунов. Подобное двухволновое
 175 формирование зоны природных очагов чумы в Азии не находит объяснений с
 176 экологических, биогеографических и эпизоотологических позиций.

177 **Преобразование «полевкового» подвида в «сурочий» накануне 1-й**
 178 **пандемии.** Наиболее молодым среди «полевковых» подвидов называют 0.PE5
 179 (*Y. pestis ulegeica*), характерный для популяций монгольской пищухи
 180 (*Ochotona pallasi pricei*) на Монгольском и Гобийском Алтае. Судя по МГ-
 181 филогениям, этот подвид стал предшественником высоковирулентных
 182 подвидов/геновариантов [20, 21] (рис. 1). Производные от него «сурочки»
 183 подвиды, составляющие кластер 0.ANT, встречаются только на Тянь-Шане.
 184 Отсюда, согласно «молекулярной» логике, пищуховый подвид 0.PE5 накануне
 185 1-й пандемии проник из Монголии на Тянь-Шань, где закрепился в
 186 популяциях алтайского сурка. Позднее из популяций алтайского сурка уже в
 187 виде геноварианта 0.ANT1 вновь вернулся в Монголию и освоил три
 188 географических популяции монгольского сурка-тарбагана (*M. sibirica sibirica*,
 189 *M. sibirica caliginosus* и *M. sibirica ssp.*), преобразовавшись в геноварианты
 190 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1. Подобный реверс возбудителя чумы в монголо-
 191 тянь-шаньском регионе с экологической и биогеографической точек зрения
 192 является совершенным нонсенсом. К тому же, появились новые МГ данные
 193 [36], что филогенетическую ветвь 0.ANT, как и другие ветви 1.ANT1, 2.ANT3,
 194 3.ANT2 и 4.ANT1, также следует отнести к узлу политомии “Big Bang”, а не
 195 выделять как более раннюю «сурчиную» ветвь.

196 **Сомнительные подвиды.** Методами молекулярной диагностики и
 197 систематики конкретизировано внутривидовое разнообразие чумного
 198 микроба. Прежде всего, это касается таксономических единиц – подвидов,
 199 которые являются эколого-географической категорией: подвид имеет ареал,
 200 образованный структурированными популяциями, имеющими определенный
 201 эффективный размер. В настоящее время описано более 30 геновариантов
 202 (=подвидов) характерных для конкретных природных и антропогенных очагов

203 чумы. Но «молекулярные» «полевковые» подвиды 0.РЕ7 (*Y. pestis* subsp.
204 *tibetica*), 0.РЕ3 (*Y. pestis* subsp. *angolica*), 0.РЕ4 (*Y. pestis* subsp. *central-asiatica*)
205 не соответствуют критериям подвида.

206 Подвид 0.РЕ7 считают наиболее древним. Этот подвид представлен
207 лишь двумя штаммами, изолированными в 1960-х годах на Цинхайском плато
208 в восточном Тибете. Один штамм изолирован в природе от сибирского
209 тушканчика (*Allactaga sibirica*), другой там же от больного человека [20]. При
210 этом природные очаги чумы с основным хозяином сибирским тушканчиком в
211 мире не известны. Заражение человека от тушканчиков или от их блох
212 маловероятно. Источником его заражения, скорее всего, был многочисленный
213 на Цинхайском плато гималайский сурок, являющийся основным хозяином во
214 многих природных очагах Тибета и Гималаев.

215 Подвид 0.РЕ3 известен по одному штамму, изолированному от больного
216 человека в Анголе и длительное время хранившемуся в музее в США [24],
217 поэтому, согласно экологическим оценкам, штамм должен иметь статус лишь
218 индивидуального (не исключено абберантного) генотипа неизвестного
219 происхождения, но не подвида. Собственно, это замечание касается
220 некоторых других «молекулярных» подвидов/геновариантов.

221 Подвид 0.РЕ4 – сборный [27]. Он включает географически разрозненные
222 популяции, характерные для арчевой полевки (*Microtus carruthersi*) на
223 Гиссаре, серебристой полевки (*Alticola argentatus*) на Таласском хребте,
224 монгольской пищухи в Горном Алтае и полевки Брандта (*Lasiopodomys*
225 *brandti*) в с.-в. Китае. Объединение географически разрозненных популяций
226 чумного микроба, циркулирующих в очагах с основными хозяевами,
227 принадлежащими к разным родам, семействам и даже отрядам (Rodentia и
228 Lagomorpha) норových животных, в единый подвид только на основании
229 нуклеотидного сходства выбранных молекулярных маркеров с экологических
230 позиций представляется не корректным: любому подвиду свойственны прямое
231 родство особей, единство ареала и экологических признаков. С экологической

232 точки зрения вполне легитимными следует считать принятые ранее названия
 233 четырех отдельных подвидов: 0.РЕ4h (*Y. pestis hissarica*), 0.РЕ4t (*Y. pestis*
 234 *talassica*), 0.РЕ4a (*Y. pestis altaica*) и 0.РЕ4m (*Y. pestis microtus* = *Y. pestis*
 235 *xilingolensis*). Эти подвиды не имеют прямого родства, формируют
 236 парафилетическую (или полифилетическую?) группу подвидов, возникших в
 237 разное время в разных географических районах от разных предковых
 238 популяций [11, 12, 20]. К тому же, подвид 0.РЕ4a (*Y. pestis altaica*),
 239 характерный для популяций монгольской пищухи в Горном Алтае, на с.-з.
 240 Монгольского Алтая (Баян-Ульгейский регион) имеет зону симпатрии с
 241 другим пищуховым подвидом 0.РЕ5 (*Y. pestis ulegeica*) [16]. Возникает вопрос:
 242 почему улегейский подвид, обитающий совместно с алтайским в единой
 243 популяции хозяина, по МГ признакам не соответствует статусу так
 244 называемого «центральноазиатского подвида» *Y. pestis central-asiatica*? Как
 245 это могло случиться? Это важный вопрос для сравнительной оценки МГ и
 246 ЭКО методов типирования подвидов *Y. pestis*, а также для оценки потока генов
 247 в популяциях подвидов 0.РЕ4a и 0.РЕ5 и топологии филограмм.

248 ***Политомия в популяциях монгольского сурка накануне 2-й пандемии.***

249 Все известные МГ филогенетические схемы фиксируют наличие на
 250 филогенетическом древе *Y. pestis* политомии (N07, “Big Bang”), имевшей
 251 место якобы накануне второй пандемии («Черная смерть», 1346 г.).
 252 Политомию образуют четыре филогенетические ветви (branches 1, 2, 3, 4)
 253 (рис.1), включающие подвиды/геноварианты чумного микроба 1.ANT1,
 254 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1. Два последних геноварианта характерны для
 255 очагов чумы в двух географических популяциях монгольского сурка,
 256 обитающих на Хангае и на Хархира-Монгун-Тайгинском горном комплексе.
 257 Эти географические популяции монгольского сурка семисимпатричны с
 258 единой географической популяцией монгольской пищухи (*O. pallasii pricei*). В
 259 таком случае с позиций МГ подхода остается не объяснимым, почему из
 260 «полевкового» подвида 0.РЕ5, характерного для пищучьих очагов на

261 Монгольском и/или Гобийском Алтае, сначала образовались сурочки
 262 подвиды/геноварианты в популяциях алтайского сурка на Тянь-Шане
 263 (филогенетическая группа 0.ANT) и лишь много позднее они проникли
 264 обратно в Монголию, где внедрились в поселения монгольского сурка,
 265 образовав три самостоятельных подвида в трех географических популяциях.
 266 Возникновение политомии в Средневековье не находит удовлетворительного
 267 объяснения в МГ подходе, в то время как экологический сценарий
 268 предоставляет вполне доверительное объяснение, по меньшей мере, достойное
 269 обсуждения и дальнейшего более глубокого изучения [11, 12]. К тому же
 270 новые данные о филогенетической группе 0.ANT свидетельствуют о ее
 271 принадлежности, как и геноварианты/подвиды 1.ANT1, 2.ANT3, 3.ANT2 и
 272 4.ANT1, к узлу политомии “Big Bang” [36]. Это снимает необходимость
 273 разработки гипотезы о сложном реверсивном транзите чумного микроба в
 274 монголо-тяньшанском регионе [11].

275 **Парафилия подвидов «ветви» 0.РЕ.** «Полевковые» подвиды
 276 возбудителя чумы, объединенные в кластер 0.РЕ, считают наиболее древними,
 277 и на филогенетическом древе *Y. pestis* их размещают ближе к корню.
 278 Некоторые исследователи рассматривают представителей кластера 0.РЕ как
 279 парафилетическую (или даже как полифилетическую) группу, но в то же время
 280 включают в единый подвид *Y. pestis microtus (microti)* [4, 6]. Здесь следует
 281 заметить, что, согласно определению, представители парафилетических
 282 (полифилетических) групп не имеют прямого родства. В то же время подвиды
 283 – это монофилетические (голофилетические) группы напрямую родственных
 284 форм (популяций, организмов). Таким образом, реального подвида *Y. pestis*
 285 *microtus* (sensu [6]), объединяющего все «полевковые» биовары в единую
 286 подвидовую ветвь 0.РЕ не существует. Из широко известной работы большого
 287 авторского коллектива [20] также следует, что все «полевковые» подвиды
 288 сформировались в разных географических районах, в популяциях разных
 289 основных хозяев, в разное время, поэтому не имеют прямого родства и

290 соответственно не образуют единую древнюю монофилетическую группу
 291 0.РЕ. Очевиден вывод о гомоплазийном формировании нуклеотидных
 292 признаков, указывающих на сходство (но не родство) всех «полевковых»
 293 подвидов [16]. Гомоплазийные признаки подлежат специальному
 294 рассмотрению в филогенетическом построении.

295 **Формирование «крысиных» геновариантов 1.ОR1 в Юньнани.**

296 Геноварианты филогенетической ветви 1.ОR1 ответственны за 3-ю пандемию,
 297 которая началась в ю.-в. Китае во второй половине 19 века. МГ подход
 298 предполагает образование этой ветви не ранее 300–400 лет назад от
 299 возбудителя ветви 1.ІN, циркулирующего в популяциях гималайского сурка
 300 (*M. himalayana*) на ю.-в. Тибета (рис. 1) [11, 21, 29, 37]. Основным хозяином
 301 геновариантов 1.ОR1 в очагах Юньнани является желтогрудая крыса (*Rattus*
 302 *flavipectus*). Но в природе на этой крысе, обитающей во влажных
 303 субтропических лесах, специфических блох нет (как и на черной крысе *Rattus*
 304 *rattus* на Индостане). В агрозоне и в населенных пунктах на ней паразитирует
 305 космополитная блоха Хеопса (*Xenopsylla cheopis*), имеющая африканское
 306 происхождение, которая с синантропными крысами проникла на юг Китая (и
 307 на Индостан) не ранее середины 19 века. Таким образом, экологические факты
 308 свидетельствуют об отсутствии в Юньнани природных крысиных очагов
 309 чумы. Анализ экологических данных приводит к вполне обоснованной
 310 гипотезе, что ветвь 1.ОR1 сформировалась не в Юньнани в последние века в
 311 популяциях диких или синантропных крыс, а в раннем или среднем голоцене
 312 на Индостане в популяциях индийской песчанки (*Tatera indica*) [11].

313 **Вымирание «археологических» «подвидов».** В Европе в останках
 314 человеческих жертв предполагаемых древних эпидемий обнаружены
 315 фрагменты «археологической» ДНК, по нуклеотидной структуре некоторых
 316 маркеров близкие к гомологичным фрагментам псевдотуберкулезного
 317 микроба. Поэтому «археологические» таксоны/подвиды Gok2, LNBA и
 318 другие, предложенные на основании этих фрагментов, размещают в корне

319 филогенетических древес *Y. pestis* (рис. 1). Современных генотипов микроба
 320 чумы, имеющих гомологичные «археологическим» молекулярные маркеры,
 321 не обнаружено, и «археологические» таксоны/подвиды считают вымершими
 322 [2]. Однако известно, что в постледниковой Европе (в голоцене) не было
 323 природных условий, удовлетворяющих требованиям для существования
 324 природных очагов чумы, не было аридных ландшафтов с многочисленным
 325 населением норových грызунов, на которых в массе паразитировали блохи [19,
 326 31]. Поэтому для обоснования каких-либо вымерших естественных линий в
 327 филогенезе чумного микроба, вызванных вымиранием хозяев или
 328 переносчиков возбудителя, нет серьезных экологических оснований.
 329 Исчезнувшие ныне очаги чумы в Европе, безусловно, были
 330 синантропическими, имели антропогенное (завозное) происхождение.

331 2 Экологический сценарий

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

348 В семействе кишечных микробов *Yersiniaceae* (*Enterobacteriaceae*),
 349 включающем до 250 видов и подвидов, возбудитель чумы является
 350 единственным, который передается трансмиссивным способом через укусы
 351 блох. Это свидетельствует о его уникальном эволюционном пути и,
 352 соответственно, необходимости применения для реконструкции его истории
 353 *ad hoc* эволюционной модели [14, 15]. Выше названные два открытия МГ,
 354 касающиеся эволюции чумного микроба, и огромный багаж знаний,
 355 накопленных ТПОЧ, позволили создать правдоподобный экологический
 356 нарратив его истории. Уникальность видообразовательного процесса –
 357 преобразования популяции (клона) предкового возбудителя ДСЛ в популяцию
 358 микроба чумы – состоит в заражении исходного хозяина чумного микроба –
 359 монгольского сурка – не традиционным алиментарным способом на пастбище,
 360 а травматическим путем во время зимней спячки. При этом
 361 видообразовательный процесс проходил по квантовому принципу, в
 362 эволюционном масштабе времени быстро, но постепенно, с участием таких
 363 мало изученных пока явлений как окислительный взрыв макрофагов в
 364 организме гетеротермных сурков и стресс-индуцированный мутагенез
 365 переходной формы *Y. pseudotuberculosis-pestis* в популяциях гибернирующих
 366 животных [9, 10]. При этом видообразование прошло параллельно в трех
 367 географических популяциях монгольского сурка. (Почти) одновременно
 368 возникли три подвида/геноварианта 2.ANT3 (Хэнтэй, Барга), 3.ANT2 (Хангай)
 369 и 4.ANT1 (Хархира, Турген, Монгун-Тайга) (рис. 2) [12]. Эти
 370 подвиды/геноварианты на МГ филогенетических схемах демонстрируют
 371 полиномию “Big Bang”. Дальнейшая территориальная азиатская экспансия
 372 возбудителя проходила из центров видообразования самостоятельными
 373 маршрутами с формированием в популяциях норových грызунов и
 374 монгольской пищухи природных очагов со свойственными им
 375 подвидами/геновариантами. В этом экологическом сценарии происхождения

376 и эволюции возбудителя чумы можно найти объяснения многим
 377 противоречиям, присущим МГ подходу.

378 3 Заключение

379 Главными механизмами эволюции микроба чумы при МГ подходе
 380 признают, с одной стороны, сальтационные процессы: горизонтальный
 381 перенос генетического материала (прежде всего плазмид вирулентности rFga
 382 и rPst) извне, а также делеции и инактивации генов, утративших функции в
 383 новой среде обитания. С другой стороны, топологию филогенетического
 384 дерева выстраивают только на основе модели постепенной нейтральной
 385 эволюции, предусматривающей постепенное накопление нейтральных
 386 мутаций и случайный дрейф генов. Эти два подхода в проблеме
 387 происхождения чумы являются несовместимыми, антагонистическими.
 388 Поэтому согласованного непротиворечивого сценария на основе этих двух
 389 современных мейнстримных подходов к эволюции и филогении чумного
 390 микроба создать не удастся. Решению проблемы способствует третий – ЭКО
 391 подход. Экологические факты свидетельствуют, что видообразование
 392 микроба чумы прошло не ранее 30 тыс. лет назад в Центральной Азии в трех
 393 географических популяциях монгольского сурка по парapatрическому
 394 (перипатрическому?) принципу. (Почти) одновременно сформировались три
 395 исходных подвида чумного микроба 2.ANT3, 3.ANT2 и 4.ANT1, дальнейшая
 396 экспансия которых проходила по самостоятельным маршрутам. Такой
 397 нарратив истории чумного микроба снимает многие противоречия,
 398 свойственные МГ подходу. Историю «молодого» возбудителя чумы лучше
 399 отражают адаптивные признаки, в то время как нейтральные нуклеотидные
 400 признаки более подходят для изучения истории высших таксонов на более
 401 длительных геологических промежутках времени. Модель нейтральной
 402 эволюции может отражать только главное «вертикальное» направление
 403 эволюции кишечных бактерий, но не радикальные инновационные и частные
 404 адаптации, которые характеризуют возбудителя чумы.

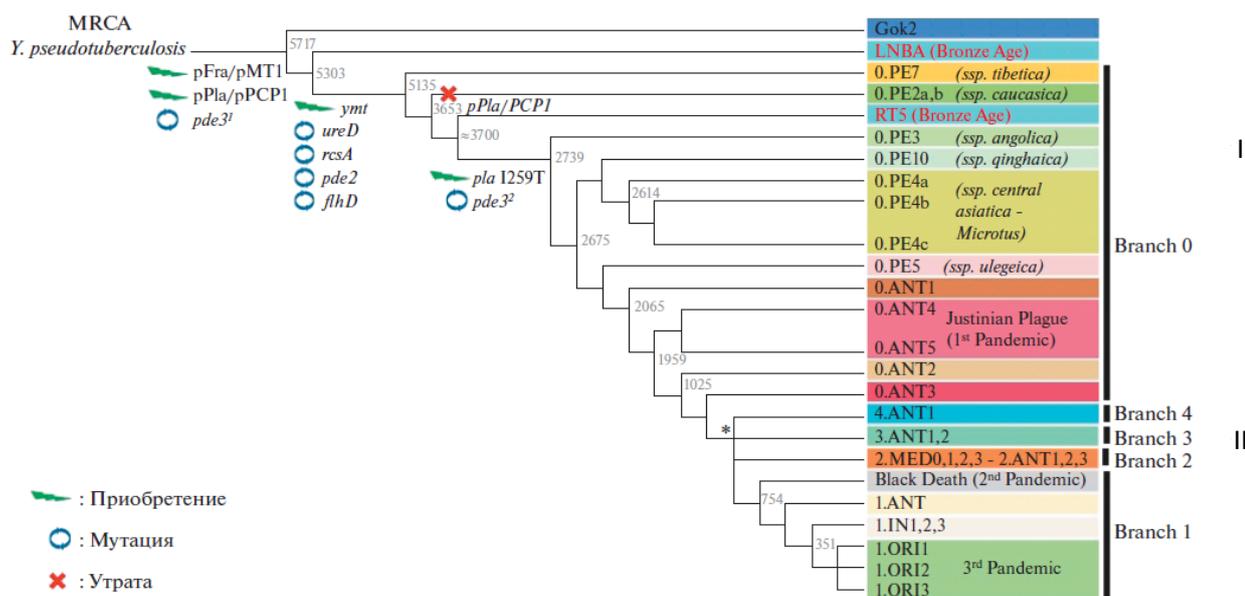
405 Используемые МГ подходом такие понятия, как наиболее современный
406 общий предок (MRCA, most recent common ancestor), филогенетические ветви
407 (branches 0, 1, 2, 3, 4), эволюционные линии 0.PE, 1.ANT, 2.MED и другие
408 являются абстрактными, статистическими, несут мало биологической
409 информации, крайне ценной в случае микроба чумы. В то же время, отбор
410 действует на реальные популяции, эволюционируют популяции, а не
411 отдельные организмы, филогенетические ветви или эволюционные линии, и
412 поэтому при реконструкции истории «молодого» чумного микроба,
413 уникального для семейства *Yersiniaceae*, резко отклонившегося от главного
414 направления эволюции кишечных обитателей, не следует игнорировать
415 принципы популяционного мышления и адаптациогенеза.

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

РИСУНКИ

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

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



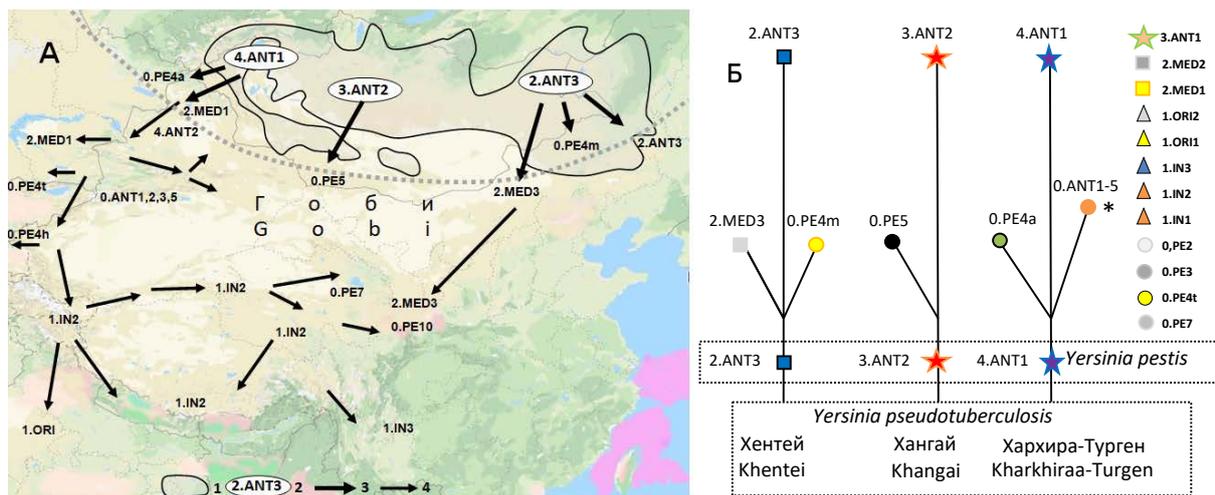
Примечания: Экологические несоответствия обозначены значками (объяснения в тексте). ● – сомнительные подвиды. ○ – преобразование «полевкового» подвида в «сурочий» подвид накануне 1-й пандемии. □ – политомия (“Big Bang”) в популяциях монгольского сурка накануне 2-й пандемии. □□ – геноварианты ветви 0.ANT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

Note: Environmental discrepancies are indicated by icons (explanations in the text).

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

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

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



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

Note: A – expansion routes from areas of speciation [11]. 1 – the range of the Mongolian marmot. 2 – three primary genovariants/subspecies of plague pathogen in three geographical populations of the Mongolian marmot. 3 – distribution routes of marmot genovariants / subspecies in the population of burrow rodents/picas sympatric to the Mongolian marmot. 4 – Asian expansion of the causative agent of

the plague with the formation of new genovarians / subspecies. The dot line shows the southern boundary of the “permafrost”. B – three-rooted “ecological” phylogenetic tree (or phylogenetic grove) [14]. * – diversification and Asian expansion of genovarians.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Сунцов Виктор Васильевич – д.б.н., в.н.с.;

адрес: 119071, Москва, Ленинский просп., д. 33, ИПЭЭ РАН, лаборатория популяционной экологии;

телефон: 8(985)17-18-904;

e-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Suntsov Victor Vasilievich – dannye.

address: 119071, Moscow, Leninsky prosp., 33;

telephone: 8(985)17-18-904;

e-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Блок 2. Метаданные статьи

ПРИНЦИП ЭКОЛОГО-МОЛЕКУЛЯРНОГО КОНСЕНСУСА В
РЕКОНСТРУКЦИИ ФИЛОГЕНИИ МИКРОБА ЧУМЫ *YERSINIA PESTIS*
THE PRINCIPLE OF ECOLOGICAL AND MOLECULAR CONSENSUS IN THE
RECONSTRUCTION OF THE PHYLOGENY OF THE PLAGUE MICROBE
YERSINIA PESTIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ФИЛОГЕНИЯ *YERSINIA PESTIS*

PHYLOGENY OF *YERSINIA PESTIS*

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

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

Обзоры.

Количество страниц текста – 15, количество таблиц – 0, количество рисунков – 2.

14.02.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1	Вагайская А.С., Трунякова А.С., Дентовская С.В. Внутривидовая дифференциация <i>Yersinia pestis</i> : от фенотипа к полногеномному секвенированию // Бактериология. 2019. Т. 4. №2. С. 42–54.	Vagayskaya A.S., Truniakova A.S., Dentovskaya S.V. Intraspecific differentiation of <i>Yersinia pestis</i> : from the phenotype to the full genome sequencing. <i>Bacteriology</i> , 2019, vol. 4, no. 2, pp. 42–54.	https://obolensk.org/images/journals/2019/4-2/2019-4-2%20p42-54%20Vagayskaya.pdf [doi: "10.20953/2500-1027-2019-2-42-54"]
2	Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Кутырев В.В. Исторические и современные классификации возбудителя чумы // Пробл. особо опасн. инф. 2022. № 4. С. 14–22.	Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Kuttyrev V.V. Historical and Modern Classifications of the Plague Agent. <i>Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections</i> , 2022, no. 4, pp. 14–22. (In Russian).	https://journal.microbe.ru/journal/article/view/1756/1341 [doi: 10.21055/0370-1069-2022-4-14-22]
3	Иофф И.Г., Наумов Н.П., Фолитарек С.С., Абрамов Ф.И. // Природная очаговость трансмиссивных болезней в Казахстане.	Ioff I.G., Naumov N.P., Folitarek S.S., Abramov F.I. High-altitude natural focus of	

	Алма-Ата: Изд-во КазССР, 1951. С. 173–324.	<i>plague in Kyrgyzstan. Alma-Ata: Publishing house KazSSR, 1951, pp. 173–324.</i>	
4	Кисличкина А.А., Платонов М.Е., Вагайская А.С., Богун А.Г., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Рациональная таксономия <i>Yersinia pestis</i> // Мол. генетика, микробиол. вирусол. 2019. № 2. С. 76–82.	Kislichkina A.A., Platonov M.E., Vagaiskaya A.S., Bogun A.G., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. Rational taxonomy of <i>Yersinia pestis</i> . <i>Mol. Genetic, Microbiol. Virusol.</i> , 2019, no. 2, pp. 76–82.	https://doi.org/10.17116/molgen20193702176 [doi.org/10.17116/molgen20193702176]
5	Кучерук В.В. Вопросы палеогенезиса природных очагов чумы в связи с историей фауны грызунов // Фауна и экология грызунов. 1965. № 7. С. 5–86.	<i>Kucheruk V.V. Issues of paleogenesis of natural foci of plague in connection with the history of the rodent fauna. Fauna and Ecology of Rodents. 1965, no.7, pp. 5–86.</i>	

6	Платонов М.Е., Евсеева В.В., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Молекулярное типирование <i>Yersinia pestis</i> // Мол. генетика, микробиол. вирусол. 2013. № 2. С. 3–12.	Platonov M.E., Evseeva V.V., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. Molecular Typing of <i>Yersinia pestis</i> . <i>Mol. Genetic, Microbiol. Virusol.</i> , 2013, no. 2, pp. 3–12.	https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnoe-tipirovanie-yersinia-pestis/viewer
7	Ралль Ю.М. Природная очаговость и эпизоотология чумы. М.: Медицина, 1965. 363 с.	Rall'. <i>Natural focility and epizootology of plague. Moscow:Medicina, 1965. 363 p.</i>	
8	Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. М.: Медицина, 2001. 254 с.	Somov G.P., Pokrovskii V.I., Besednova N.N., Antonenko F.F. <i>Pseudotuberculosis. Moscow:Medicine; 2001. 254 p.</i>	
9	Сунцов В.В. “Квантовое” видообразование микроба чумы <i>Yersinia pestis</i> в гетероиммунной среде –	Suntsov V.V. Quantum Speciation of <i>Yersinia pestis</i> Plague Microbe in a Heteroimmune Environment: In the Populations of	https://www.sibran.ru/upload/iblock/022/0220c85817ad8605599e3c8f0b1ee8e1.pdf

	популяциях гибернирующих сурков-тарбаганов (<i>Marmota sibirica</i>) // Сиб. экол. журн. 2018. № 4. С. 379–394.	Hibernating Tarbagan Marmots (<i>Marmota sibirica</i>). <i>Contemp. Probl. Ecol.</i> , 2018, vol. 11, no. 4, pp. 343–354.	[doi:10.15372/sej20180401] https://www.researchgate.net/publication/326156439_Quantum_Speciation_of_Yersinia_pestis_Plague_Microbe_in_a_Heteroimmune_Environment_In_the_Populations_of_Hibernating_Tarbagan_Marmots_Marmota_sibirica [doi: 10.1134/S199542551804008X]
10	Сунцов В.В. Происхождение чумы. Перспективы эколого-молекулярно-генетического синтеза // Вестник РАН. 2019. № 3. С. 260–269.	Suntsov V.V. Origin of the Plague: Prospects of Ecological-Molecular-Genetic Synthesis. <i>Her. Rus. Acad. Sci.</i> , 2019, vol. 89, pp. 271–278.	https://journals.eco-vector.com/0869-5873/article/view/11459/8923/ru_RU [doi.org/10.31857/S0869-5873893260-269]

			https://link.springer.com/article/10.1134/S1019331619010118 [doi.org/10.1134/S1019331619010118]
11	Сунцов В.В. Гостальный аспект территориальной экспансии микроба чумы <i>Yersinia pestis</i> из популяций монгольского сурка-тарбагана (<i>Marmota sibirica</i>) // Зоол. журн. 2020. Т. 99. № 11. С. 1307–1320.	Suntsov V.V. Host Aspect of Territorial Expansion of the Plague Microbe <i>Yersinia pestis</i> from the Populations of the Tarbagan Marmot (<i>Marmota sibirica</i>). <i>Biol. Bull.</i> , 2021, vol. 48, no. 8, pp. 211–223.	https://www.researchgate.net/publication/344453912_Gostalnyj_aspekt_territorialnoj_ekspansii_mikroba_cumy_Yersinia_pestis_iz_populacij_mongolskogo_surka-tarbagana_Marmota_sibirica [doi: 10.31857/S0044513420090160] https://link.springer.com/article/10.1134/S1062359021080288 [doi: 10.1134/S1062359021080288]

12	<p>Сунцов В.В. Политопное видообразование микроба чумы <i>Yersinia pestis</i> как причина филогенетической трихотомии в географических популяциях монгольского сурка-тарбагана (<i>Marmota sibirica</i>) // Журн. общей биол. 2021. Т. 82, № 6. С. 431–444.</p>	<p>Suntsov V.V. Polytopic speciation of the plague microbe <i>Yersinia pestis</i> as a cause of phylogenetic trichotomy in geographical populations of the Mongolian marmot-tarbagan (<i>Marmota sibirica</i>). <i>Zhurnal obschey biologii</i>, 2021, vol. 82, no. 6, pp. 431–444.</p>	<p>https://www.elibrary.ru/download/elibrary_47210373_75415017.pdf [doi: 10.31857/S0044459621060075] https://colab.ws/articles/10.1134/s2079086422050085 [doi: 10.1134/s2079086422050085]</p>
13	<p>Сунцов В.В. Климатические изменения в Центральной Азии как предпосылки и триггер видообразования микроба чумы <i>Yersinia pestis</i>// Сиб. экол. журн. 2022. № 4. С. 451–463.</p>	<p>Suntsov V.V. Climate Changes in Central Asia as a Prerequisite and Trigger of Plague Microbe (<i>Yersinia pestis</i>) Speciation. <i>Contemp. Probl. Ecol.</i>, 2022, vol. 15, no. 4, pp. 373–382.</p>	<p>https://www.sibran.ru/journals/issue.php?ID=184546&ARTICLE_ID=184552 [doi 10.15372/SEJ20220406] https://link.springer.com/article/10.1134/S1995425522040102 [doi: 10.1134/S1995425522040102]</p>

14	<p>Сунцов В.В. Филогенез микроба чумы <i>Yersinia pestis</i>: уникальность эволюционной модели // Вестник РАН. 2022. Т. 92. № 9, С. 860–868.</p>	<p>Suntsov V.V. Phylogenesis of the Plague Microbe <i>Yersinia pestis</i>: The Uniqueness of the Evolutionary Model. <i>Herald Rus. Acad. Sci.</i>, 2022, vol. 92, no. 5, pp. 609–616.</p>	<p>https://colab.ws/articles/10.1134/S1019331622050057 [doi: 10.1134/S1019331622050057] https://sciencejournals.ru/view-article/?j=vestnik&y=2022&v=92&n=9&a=Vestnik2209009Suntsov v [doi: 10.31857/S0869587322090092]</p>
15	<p>Сунцов В.В. Экологический сценарий видообразования микроба чумы <i>Yersinia pestis</i> как основа адекватной молекулярной эволюционной модели // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12. № 5. С. 809–818.</p>	<p>Suntsov V.V. Ecological scenario of the plague microbe <i>Yersinia pestis</i> speciation underlying adequate molecular evolutionary model. <i>Rus. Jour. Infect. Immun.</i>, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 809–818.</p>	<p>https://iimmun.ru/iimm/article/view/1955 [doi: 10.15789/2220-7619-ESO-1955]</p>

16	Сунцов В.В. Параллелизмы в видообразовании и внутривидовой диверсификации микроба чумы <i>Yersinia pestis</i> // Изв. РАН. Сер. биол. 2023. № 2. С. 115–121.	Suntsov V.V. Parallelism in Speciation and Intraspecific Diversification of the Plague Microbe <i>Yersinia pestis</i> . <i>Biol. Bull.</i> , 2023, vol. 50, no. 2, pp. 103–109.	https://sciencejournals.ru/view-article/?j=izvbio&y=2023&v=0&n=2&a=IzvBio2301012Suntsov [doi: 10.31857/S1026347023010122] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37251308/ [doi: 10.1134/S1062359023010120]
17	Achtman M., Zurth K., Morelli G. Torrea G., Guiyoule A., Carniel E. <i>Yersinia pestis</i> , the cause of plague, is a recently emerged clone of <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> . <i>PNAS</i> , 1999, vol. 96, no. 24, pp. 14043–14048.		https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.96.24.14043 [doi: 10.1073/pnas.96.24.14043]
18	Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Vogler A.J., Wagner		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15598742/

	D.M., Allender C.J., Easterday W.R., Chenal-Francisque V., Worsham P., Thomson N.R., Parkhill J., Lindler L.E., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, <i>Yersinia pestis</i> . <i>PNAS</i> , 2004, vol.101, no. 51, pp. 17837–17842.		[doi10.1073pnas.0408026101]
19	Bramanti B., Wu Y., Yang R., Cui Y., Stenseth N.C. Assessing the origins of the European Plagues following the Black Death: A synthesis of genomic, historical, and ecological information. <i>PNAS</i> , 2021, vol. 118, no. 36, e2101940118.		https://doi.org/10.1073/pnas.2101940118
20	Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D. , Li Y., Jombart T., Weinert L.A., Wang Z., Guo Z., Xu L., Zhang Y., Zheng H., Qin N., Xiao X., Wu		https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1205750110

	<p>M., Wang X., Zhou D., Qi Z Du Z., Wu H., Yang X., Cao H., Wang H., Wang J., Yao S., Rakin A., Li Y., Falush D., Balloux F., Achtman M., Song Y., Wang J., Yang R. Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, <i>Yersinia pestis</i>. <i>PNAS</i>, 2013, vol. 110, no. 2, pp. 577–582.</p>		<p>[doi.org/10.1073/pnas.1205750110]</p>
21	<p>Demeure C.E., Dussurget O., Fiol G.M., Le Guern A.-S., Savin C., Pizarro-Cerdá J. <i>Yersinia pestis</i> and plague: An updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. <i>Genes Immun.</i>, 2019, vol. 20, no. 5, pp. 357–370.</p>		<p>https://www.nature.com/articles/s41435-019-0065-0 [doi.org/10.1038/s41435-019-0065-0]</p>

22	Devignat R. The persistence of plague from ancient times. <i>Trop. Dis. Bull.</i> , 1965, vol. 62, no. 4, pp. 301–302.		
23	Eppinger M., Rosovitz M.J., Fricke W.F., Rasko D.A., Kokorina G., Fayolle C. , Lindler L.E. , Carniel E. , Ravel J. The complete genome sequence of <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> IP31758, the causative agent of Far East scarlet-like fever. <i>PLoS Genet.</i> , 2007, vol. 3, no. 8, e142.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17784789/ [doi:10.1371/journal.pgen.0030142]
24	Eppinger M., Worsham P.L., Nikolich M.P., Riley D.R. , Sebastian Y. , Mou S. , Achtman M. , Lindler L.E. , Ravel J. Genome Sequence of the Deep-Rooted <i>Yersinia pestis</i> Strain Angola Reveals New Insights into the		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20061468/ [doi:10.1128/JB.01518-09]

	Evolution and Pangenome of the Plague Bacterium. <i>J. Bacteriol.</i> , 2010, vol. 192, no. 6, pp. 1685–1699.		
25	Fukushima H., Matsuda Y., Seki R., Tsubokura M., Takeda N., Shubin F.N., Paik I.K., Zheng X.B. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> -derived mitogen, and the high-pathogenicity island among <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> strains. <i>J. Clin. Microbiol.</i> , 2001, vol. 39, no. 10, pp. 3541–3547.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1574570/ [doi: 10.1128/JCM.39.10.3541–3547.2001]

26	Hinnebusch BJ, Chouikha I, Sun Y-C. Ecological opportunity, evolution, and the emergence of flea-borne plague. <i>Infect. Immun.</i> , 2016, vol. 84, no. 7, pp. 1932–1940.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160296/ [doi:10.1128/IAI.00188-16]
27	Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Y., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'kova Z.V., Oglodin E.G., Guseva N.P. Phylogeny and classification of <i>Yersinia pestis</i> through the lens of strains from the plague foci of Commonwealth of Independent States. <i>Front. Microbiol.</i> , 2018, vol. 9, art. 1106.		https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01106/full [doi.org/10.3389/fmicb.2018.01106]
28	Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y.,		https://www.nature.com/articles/ng.705 [doi:10.1038/ng.705]

	Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Rave J., Yang R., Carniel E., Achtman M. <i>Yersinia pestis</i> genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. <i>Nature Genetics</i> , 2010, vol. 42, no. 12, pp. 1140–1145.		
29	Pisarenko S.V., Evchenko A.Yu., Kovalev D.A., Evchenko Yu.M., Bobrysheva O.V., Shapakov N.A., Volynkina A.S., Kulichenko A.N. <i>Yersinia pestis</i> strains isolated in natural plague foci of Caucasus and Transcaucasia in the context of the global evolution of species. <i>Genomics</i> , 2021, vol. 113, no. 4, pp. 1952–1961.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33862185/ [doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.04.021]

30	Skurnik M., Peippo A., Ervela E. Characterization of the O-antigen gene cluster of <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> and the cryptic O-antigen gene cluster of <i>Yersinia pestis</i> shows that the plague bacillus is most closely related to and has evolved from <i>Y. pseudotuberculosis</i> serotype O:1b. <i>Mol. Microbiol.</i> , 2000, vol. 37, № 2, pp. 316–330.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931327/ [doi: 10.1046/j.1365-2958.2000.01993.x]
31	Stenseth N.C., Taoc Y., Zhang C., Bramanti B., Büntgen U., Cong X., Cui Y., Zhou H., Dawson L.A., Mooney S.J., Li D., Fell H.G., Cohn S., Sebbane F., Slavin P., Liang W., Tong H., Yang R., Xu L. No evidence for persistent natural plague reservoirs in		https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2209816119 [doi.org/10.1073/pnas.2209816119]

	historical and modern Europe. <i>PNAS</i> , 2022, vol. 119, no. 51, e2209816119.		
32	Sun Y-C., Jarrett C.O., Bosio C.F., Hinnebusch B.J. Retracing the Evolutionary Path that Led to Flea-Borne Transmission of <i>Yersinia pestis</i> . <i>Cell Host & Microbe</i> , 2014, vol. 15, no. 5, pp. 578–586.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24832452/ [doi.org/10.1016/j.chom.2014.04.003]
33	Vogler A.J., Keim P., Wagner D.M. A review of methods for subtyping <i>Yersinia pestis</i> : From phenotypes to whole genome sequencing. <i>Infect. Genet. Evol.</i> , 2016, vol. 37, pp. 21–36.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26518910/ [doi.org/10.1016/j.meegid.2015.10.024]
34	Wren B.W. The <i>Yersinia</i> — a model genus to study the rapid evolution of bacterial		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15040180/

	pathogens. <i>Nat. Rev. Microbiol.</i> , 2003, vol. 1, pp. 55–64.		[doi: 10.1038/nrmicro730]
35	Wu Lien-teh, Chun J.W.H., Pollitzer R., Wu C.Y. Plague: a manual for medical and public health workers. <i>Shanghai: Mercury Press, 1936. 547 p.</i>		
36	Wu Y., Hao T., Qian X., Zhang X., Song Y., Yang R., Cui Y. Small Insertions and Deletions Drive Genomic Plasticity during Adaptive Evolution of <i>Yersinia pestis</i> . <i>Microbiology Spectr.</i> , 2022, vol. 10, no.3, e0224221.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35438532/ [doi 10.1128/spectrum.02242-21]
37	Zhou D., Han Y., Song Y., Huang P., Yang R. Comparative and evolutionary genomics		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15488743/

	<i>of Yersinia pesti. Microbes and Infection., 2004, vol. 6, no. 13, pp. 1226–234.</i>		[doi: 10.1016/j.micinf.2004.08.002]
38	Zhou D., Yang R. Molecular Darwinian Evolution of Virulence in <i>Yersinia pestis</i> . <i>Inf. Immun.</i> , 2009, vol. 77, no. 6, pp. 2242–2250.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289506/ [doi:10.1128/IAI.01477-08]