

**“Квантовое” видообразование микроба чумы
Yersinia pestis в гетероиммунной среде –
популяциях гибернирующих сурков-тарбаганов
(*Marmota sibirica*)**

В. В. СУНЦОВ

Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН
119071, Москва, Ленинский просп., 33
E-mail: vvsuntsov@rambler.ru

Статья поступила 12.01.2018

Принята к печати 21.01.2018

АННОТАЦИЯ

Рассмотрен экологический механизм преобразования популяции психрофильного сапро-зообионтного псевдотуберкулезного микроба *Yersinia pseudotuberculosis* O:1b в популяцию облигатного “кровяного” микроба чумы *Yersinia pestis* в паразитарной системе сурков – блоха (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*). Показано соответствие этого механизма эволюционному принципу квантового видообразования. Наиболее существенные популяционно-генетические микробные преобразования проходили в популяциях гибернирующих сурков. Главным фактором быстрого видообразования послужило гетеротермное и, соответственно, гетероиммунное состояние хозяев-сурков во время зимней спячки. При зимних пробуждениях температура тела животных в течение короткого промежутка времени (от десятков минут до нескольких часов) S-образно повышается с 5 до 37 °С. В температурном диапазоне 20–30 °С происходит резкое ускорение метаболических и иммунных процессов. Быстрая адаптация к взрывному нарастанию иммунной активности первичного хозяина (монгольского сурка) при его регулярных зимних просыпаниях составила сущность процесса видообразования *Y. pestis*.

Ключевые слова: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Marmota sibirica*, квантовое видообразование, оксидантный “взрыв” макрофагов, гетероиммунная среда.

Согласно классическим положениям современной синтетической теории эволюции (СТЭ), к главным факторам видообразования относятся наследственную изменчивость, борьбу за существование и естественный отбор. При этом популяционный подход и принцип “вертикального” видообразования, декларируемые СТЭ, приложимы к живым организмам всех уровней организации, от архей и бактерий до высших растений, насекомых и по-

звоночных животных: дивергентное видообразование начинается с отделения популяции или ее части от предковой с последующим переходом в новую среду обитания, т. е. в новую экологическую нишу (адаптивную зону) [Симпсон, 1948; Майр, 1974; Сохан, 2006, 2017]. Однако благодаря прорывным успехам молекулярной генетики (МГ) и расшифровке геномов многих прокариотических видов к настоящему времени в эволюционном уче-

нии стала популярной парадигма “горизонтальной” эволюции, – путем “горизонтального” переноса генов (ГПГ) [Gogarten et al., 2002; Кунин, 2014]. Она стала путеводной и в проблеме происхождения и эволюции микроба чумы *Yersinia pestis*.

Прокариоты, в том числе интересующие авторов бактерии, демонстрируют примеры специализированных эволюционных процессов, характеризующих наследственную изменчивость – трансформацию, трансдукцию и конъюгацию, в результате которых в генотип реципиентного микроорганизма может встраиваться “чужеродная” ДНК. Она существует в составе так называемого мобилома, образуемого обширной совокупностью нуклеотидных цепей различной длины, от коротких (7–10 нуклеотидных пар) до очень длинных (2–3 млн нуклеотидных пар), свойственных транспозонам, плазмидам, фагам, островам патогенности, кодирующим важные фенотипические признаки [Frost et al., 2005; Thomas, Nielsen, 2005; Кунин, 2014]. ГПГ может совершаться только в совместной среде мобилома и реципиента [Ragan, Veiko, 2009], но что представляет собой среда мобилома пока не вполне ясно.

На основе МГ-данных закрепились почти консенсусное мнение, что крупные мобильные генетические элементы, имеющие иные источники, чем родительские организмы, могут успешно встраиваться в генотип реципиентной клетки, приводя к “мгновенному” возникновению нового вида или даже таксона надвидового ранга – рода, семейства. Однако значимость ГПГ в формировании новых микробных видов в природных экосистемах пока не завоевала полного признания [Ragan, Veiko, 2009]. Существенным недостатком МГ-сценариев видообразования прокариот (бактерий) путем ГПГ является зыбкость экологических интерпретаций этих процессов. Так, нередко признается особо важным встраивание специфических R-плазмид, придающих резистентность патогенным микробам к антибиотикам, но реальные источники этих уже готовых к полноценному функционированию плазмид не указываются, их экологические и популяционно-генетические механизмы инкорпорации и экспансии в популяциях-реципиентах не раскрываются, остаются без ответа многие другие вопросы

в отношении ГПГ [Анисимов, 2002]. Уникальным фенотипам, возникшим путем ГПГ, придают статус гольдшмидтовских “обнадеживающих монстров” – основателей новых видов и более высоких таксонов [Cohan, 2017]. При этом роль таких главных экологических факторов эволюции как борьба за существование и естественный отбор в МГ-сценариях указывается, но по существу не рассматривается. В то же время вполне понятно, что микробная клетка должна не просто заимствовать экстрацеллюлярный генетический материал, но в роли обнадеживающего “генетического монстра” должна выдержать крайне острую борьбу за существование и в итоге естественного отбора основать устойчивую популяцию в новой среде.

МГ-сценарии зачастую не ассоциируются с экологическими и не соответствуют популяционному подходу СТЭ. Поэтому в эволюционной биологии остаются крайне востребованными новые простые и наглядные модели для изучения и демонстрации видообразования прокариот, в прагматическом плане это в особенности касается патогенных микробов. Одну из дидактических моделей видообразования патогенных бактерий представляет экологический сценарий происхождения микроба чумы [Сунцов, Сунцова, 2000, 2006]. Его гносеологическое преимущество над другими, известными для патогенных микробов, состоит в том, что описываемое в нем эволюционное событие произошло в не столь отдаленном прошлом, не ранее 30 тыс. л. н. [Achtman et al., 2004; Morelli et al., 2010]; выявлен непосредственный предок микроба чумы – им оказался психрофильный сапрозообионтный псевдотуберкулезный микроб первого серотипа (*Y. pseudotuberculosis* O:1b) [Skurnik et al., 2000]; в природе в большой мере сохранились биогеоценотические условия, в которых совершался видообразовательный процесс [Owen et al., 1998; Сунцов, 2016а, б]. Экологический сценарий имеет более насыщенное, в сравнении с МГ-сценариями, биологическое содержание и непротиворечиво интерпретируется с позиций СТЭ. Эти преимущества открывают широкие возможности глубокого всестороннего изучения эволюционного формирования возбудителя чумы любыми актуалистическими методами, при этом наиболее перспективным пред-

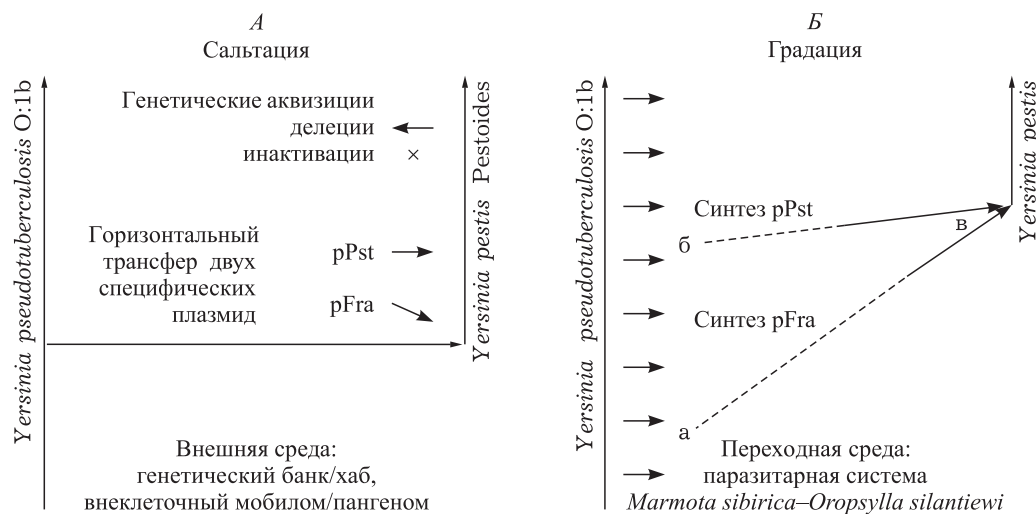


Рис. 1. Два подхода в трактовке процесса видообразования микроба чумы *Yersinia pestis*: А – молекулярно-генетический сальтационистский, Б – экологический градуалистический; а, б, в – популяция переходной формы *Yersinia pseudotuberculosis*/*Yersinia pestis*, в которой проходили все популяционно- и молекулярно-генетические события, завершившиеся возникновением микроба чумы (объяснения в тексте)

ставляется эколого-молекулярно-генетический синтез.

В проблеме происхождения микроба чумы доминируют два подхода: МГ и экологический (рис. 1). Выводы, к которым приходят последователи этих подходов взаимопротиворечивы. основополагающая дилемма проблемы заключается в принципе видообразования: или сальтация, или постепенное градуальное “дарвиновское” преобразование клона исходного вида в популяцию дочернего вида. МГ-подход предполагает быстрое сальтационное преобразование клона *Y. pseudotuberculosis* в *Y. pestis*, вызванное несколькими МГ-актами (ГПГ, аквизиции, инактивации, делеции) [Sun et al., 2014; Hinnebusch et al., 2016] и не раскрывает экологического механизма декларируемой сальтации, ограничиваясь утверждением, что новый вид возникает внезапно и далее развивается гармонично. Экологический подход, наоборот, раскрывает биогеоценотические предпосылки и экологическую ситуацию рассматриваемого видообразовательного процесса как постепенного, градуального, но требует консолидации с бесспорной МГ-идеей о “скачке” клона *Y. pseudotuberculosis* в принципиально иную экологическую нишу и адаптивную зону с “мгновенным” образованием нового дочернего вида *Y. pestis*. Иными словами, раскрытие меха-

низма видообразования микроба чумы состоит в решении парадокса быстрого (сальтационного) и в то же время постепенного популяционно-генетического (градуалистического) преобразования клона *Y. pseudotuberculosis* в популяцию *Y. pestis*.

МГ-СЦЕНАРИИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ *Y. PESTIS*

На основе МГ-данных роль первичных хозяев микроба чумы отводят представителям подсемейства Microtinae (полевковые). Полевковые подвиды (биовары) *Y. pestis*: *caucasica*, *microtus*, *altaica*, *ulegeica*, *Pestoides*, *Angola*, циркулирующие в природе в популяциях полевок и пищух (*Ochotona*), считают наиболее древними [Achtman et al., 2004; Zhou et al., 2004; Morelli et al., 2010]. Утвердилось мнение, что исходная наиболее древняя форма политипического вида *Y. pestis* по уровню вирулентности является более близкой к корневой форме – микробу *Y. pseudotuberculosis* O:1b, т. е. должна проявлять минимальную вирулентность в отношении первичных теплокровных хозяев. Более молодые внутривидовые формы, согласно этому мнению, становятся более вирулентными. Полагают, что признак высокой вирулентности сформировался недавно, после перехода исходного микроба чумы из популяций полевок по

мере экспансии из центра происхождения в популяции других симпатрических хозяев: сурков, сусликов, песчанок, крыс [Rasmussen et al., 2015].

Соответственным образом на основе МГ-данных выстраивают филогенетические схемы *Y. pestis*, на которых сначала возникли эндемические ветви чумного микроба, безопасные для большинства видов хозяев-грызунов и человека, из которых впоследствии выделились более молодые эпидемические ветви с высокой вирулентностью для человека. Полевковые подвиды (биовары) по ряду маркерных МГ-признаков действительно занимают промежуточное положение между слабовирулентным возбудителем псевдотуберкулеза и высоковирулентными штаммами возбудителя чумы [Morelli et al., 2010].

Видообразование *Y. pestis* МГ-исследователи рассматривают как последовательность сальтационных комбинаторных изменений генома: ГПП, аквизиций, рекомбинаций, инсерций, делеций и инактиваций [Cui, Song, 2016; McNally et al., 2016] (см. рис. 1, А). Центральную роль отводят ГПП (главным образом плазмид) из внешней среды или от микробов других видов. При этом встроенные извне “чужие” плазмиды, как полагают МГ-исследователи, проспективно несут специфические для чумного микроба функции, востребованные в бинарной среде обитания грызун – блоха [Sun et al., 2014; Hinnebusch et al., 2016]. Успешное горизонтальное встраивание таких крупных узкоспециализированных генетических структур в геном будущего чумного микроба объясняют моментальным установлением геномных координаций и корреляций с помощью клеточных “анцестральных промискуитетных регуляторных систем”, которые контролируют экспрессию встроенных генов [Cathelyn et al., 2007; Dorman, 2007; McNally et al., 2016].

Несмотря на лавинообразное накопление новых МГ-данных, в проблеме происхождения микроба чумы остается много неясных вопросов. В особенности это касается экологической интерпретации МГ-данных. Приведем некоторые из них.

Центральным событием видообразования микроба чумы МГ-исследователи называют горизонтальное заимствование предковым псевдотуберкулезным микробом специфиче-

ских для чумного микроба плазмид вирулентности *pFra* и *pPst*. Возникает альтернатива, либо заимствованные плазмиды не являются специфическими для чумного микроба (тогда они действительно заимствованы), либо специфические плазмиды не заимствованы извне, а синтезированы эндогенно (тогда они действительно специфические). Без ответа остаются вопросы: каково происхождение специфических плазмид микроба чумы; каким образом и где они внедрились в геном псевдотуберкулезного микроба (в организме полевок, в пищеварительном тракте блох или во внешней среде)?

МГ-данные не дают однозначного ответа на вопрос, в популяциях какого вида полевок происходил видообразовательный процесс (или, возможно, пицух, среди которых циркулирует биовар *Pestoides*, как полагают, один из древнейших) [Платонов и др., 2011]. “Полевковые” подвиды, которые неадекватно именуют неосновными или дополнительными (т. е. как бы второстепенными, не столь существенными и в то же время основополагающими, корневыми в филогении *Y. pestis*), представляют собой сборную классификационную категорию, не имеющую эволюционного единства. Полевковые и пицуховые очаги занимают небольшие территории, разбросаны на обширных горно-степных и субаридных пространствах Евразии, тесно прилегают к очагам с высоковирулентным возбудителем или даже интегрируются с ними [Li et al., 2009]. Авирулентные, так называемые “неосновные” полевковые (пицуховые) подвиды не вполне стабильны и способны реверсировать в эпидемическую форму, т. е. преобразовываться в “основной” подвид [Инокентьева, 1997; Анисимов и др., 2016].

Утверждая полевок – гомойотермных грызунов, имеющих постоянную температуру тела около 37 °С – в качестве первичных хозяев микроба чумы, МГ-подход неизбежно приводит к идее сальтационного (в результате одного или нескольких МГ-актов) возникновения возбудителя этой болезни. Психрофильный псевдотуберкулезный микроб, как сапро-зообионт, становится заразным, т. е. способным инфицировать теплокровных животных, только после пребывания определенное время в холодной неживой органике, где он приобретает свойства аде-

зии и инвазии эукариотических клеток теплокровных хозяев. Напрямую одно теплокровное животное от другого заразиться не может [Сомов и др., 2001]. В таком случае псевдотуберкулезный микроб, попадая из холодной внегостальной среды через пищеварительный тракт (M-клетки тонкого кишечника) в “горячую” кровь теплокровного хозяина, т. е. в принципиально иную, иммуноагрессивную для микробов среду обитания, должен моментально обрести специфическую для чумного микроба способность противостоять антибактериальной защите хозяина. Любая альтернатива моментальной адаптации разрушает всю конструкцию сальтационистских построений.

Если предположить, что аквизиция специфических плазмид микробом чумы произошла в содержимом кишечника полевок, тогда возникает трудность в объяснении рецентного появления этого микроба не более 30 тыс. л. н.: почему ГПГ и видообразование не случились ранее, допустим 100 или 300 тыс. л. н., когда полевки и их блохи уже существовали в современном виде? Внутренняя среда млекопитающих поддерживается стабилизирующим отбором, и за последние 30 тыс. лет вряд ли в организме полевок, имевших уже современный облик, произошли существенные физические, физиологические, биохимические или какие-либо иные изменения, ставшие причиной видообразования микроба чумы.

МГ-данные, полученные в последние годы [Koskela et al., 2015], свидетельствуют в пользу отсутствия существенного обмена ДНК между геномами микроба чумы и другими патогенными и не патогенными микробами – обитателями организма хозяев-млекопитающих, кровь которых является принципиально стерильной средой. Эти данные предполагают, что популяция будущего возбудителя чумы *Y. pestis* после отделения от популяции *Y. pseudotuberculosis* проходила видообразовательный процесс в изолированных условиях, исключающих или сильно ограничивающих возможность заимствования “чужой” ДНК из окружающей среды или от других бактерий.

Наконец, видообразование – это вероятностный популяционно-генетический процесс, поэтому горизонтальное встраивание экстра-

целлюлярных плазмид в клетки предкового вида, вызвавшее радикальную наследственную изменчивость, если оно действительно имело место в природе, должно являться устойчивым, массовым, часто повторяющимся, рекуррентным процессом [Cohan, 2017]. Для надежной аквизиции специфических для чумного микроба экстрацеллюлярных плазмид pFra и pPst псевдотуберкулезным микробом, если следовать МГ-подходу, среда должна изобиловать ими, и в таком случае обнаружение данных плазмид не должно составлять каких-либо методологических и технических трудностей. Однако их существование как таковых МГ-подход вербально предполагает, но доподлинно они в естественных экстрацеллюлярных условиях не обнаружены.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ ПРОИСХОЖДЕНИЯ *Y. PESTIS*

Предлагаемый экологический подход лишен перечисленных выше недостатков. Установлено, что между внегостальной средой псевдотуберкулезного микроба (холодной неживой внешней органикой) и гостальной средой чумного микроба (лимфомиелоидным комплексом теплокровных грызунов и пищух) существует промежуточная среда (переходная среда, переходная зона), в которой проходили многообразные популяционно-генетические процессы постепенного, но быстрого видообразования (см. рис. 1, Б) [Сунцов, 2014]. Такая среда не является уникальной для микроба чумы, она имеет место во всех случаях дивергентного видообразования [Симпсон, 1948; Воск, 1965]. Концепция промежуточной среды смягчает условия перехода и указывает на важную функцию эколого-генетических преадаптаций, позволивших микробу псевдотуберкулеза “заякориться” в новой промежуточной континуальной среде, в которой проходил адаптационез, сопровождающийся формированием исходной популяции *Y. pestis* через неустойчивые внутривидовые структуры, которые именуют как клонами, клональными комплексами, клональными группировками, колониями, квази- и псевдопопуляциями, экотипами (мы однозначно именуем их переходными популяциями). К настоящему времени накоплен необ-

ходимый и достаточный объем научных фактов и данных, из которых вытекает вполне объективный сценарий происхождения и мировой экспансии микроба чумы: микроб *Y. pestis* дивергировал от псевдотуберкулезного микроба *Y. pseudotuberculosis* O:1b в континентальной гетерогенной (гетеротермной и гетероиммунной) среде – паразитарной системе сурков – блоха (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*) в условиях последнего (сартанского) максимального похолодания климата Центральной Азии 22–15 тыс. л. н.

Преобразование клона псевдотуберкулезного микроба в популяцию возбудителя чумы предопределили три основных биогеоэкологических предпосылки: уникальное поведение сурка-тарбагана при подготовке к зимней спячке, специфическое поведение сурковой блохи *O. silantiewi* во время спячки хозяина и физиология сурков как гетеротермных зимне-спящих семейно-колонияльных животных.

Уникальное поведение сурка-тарбагана. Центральная Азия является географической областью с уникальным ультраконтинентальным климатом. Из-за дефицита почвенной влаги у монгольского сурка выработалось видоспецифическое поведение. В отличие от других видов рода *Marmota*, он устраивает зимовочные пробки из специально накапливаемой в отнорках-уборных смеси, состоящей из ветоши, мелкозема, щебня и собственных влажных экскрементов в качестве цементирующего материала. Сооружая зимовочную пробку, сурок переносит камни, обваленные в фекалиях, в зубах. При этом возбудитель псевдотуберкулеза с частицами фекалий в массе попадает в ротовую полость готовящихся к спячке животных. Далее проникновение микробов в кровь сурков обеспечили личинки блох неадаптивным способом.

Факультативная гематофагия личинок *O. silantiewi*. Для районов Южной Сибири и Монголии характерна факультативная гематофагия личинок блохи *O. silantiewi*, паразитирующей на сурке-тарбагане [Жовтый, Пешков, 1958]. Главная причина перехода личинок к паразитизму на хозяине как к массовому общепопуляционному явлению – суровые малоснежные зимы и, как следствие, глубокое промерзание грунта. Паразитизм личинок *O. silantiewi* обусловлен положительным термотаксисом. Во второй половине

зимы, когда грунт промерзает до глубины зимовочных камер монгольского сурка, личинки из промерзлой гнездовой выстилки переходят на спящих животных. Их часть со стохастической закономерностью заползает в ротовую полость и, создавая скарификации, питается на слизистой выступающей кровью. При этом микроб псевдотуберкулеза из фекальных частиц, оказавшись в ротовой полости залегающих в спячку сурков, проникает через раны в кровяное русло, вызывая бактериемию – обязательное условие для преобразования клона предкового псевдотуберкулезного микроба в популяцию возбудителя чумы. Это условие, согласно палеоклиматическим данным, реализовалось в природе южной Сибири и Центральной Азии во время последнего максимального (сартанского) похолодания 22–15 тыс. л. н. [Owen et al., 1998].

Гетеротермия сурка-тарбагана в зимние месяцы. Гетеротермия сурка-тарбагана в зимние месяцы – третья предпосылка – стала организатором переходной среды между средами обитания анцестрального псевдотуберкулезного и производного чумного микробов (см. рис. 1, Б), в которой совершались основные события быстрого видообразовательного процесса, характеризующегося известной концепцией квантового видообразования.

ПОНЯТИЕ КВАНТОВОГО ВИДООБРАЗОВАНИЯ

Концепция квантового видообразования введена в эволюционную тематику последователем СТЭ В. Грантом [1980] в развитие теории квантовой эволюции Дж. Симпсона. Сущность квантового видообразования состоит в том, что через эволюционное “бутылочное горлышко” от большой полиморфной предковой популяции отпочковывается дочерний вид, проходящий через промежуточную стадию небольшой локальной популяции, которая основывается небольшим числом особей. Эта переходная популяция обитает в гетерогенной (часто в мелко-, микро мозаичной) среде, промежуточной между средами предкового и дочернего видов.

В начале существования локальной популяции на ее генофонд оказывают влияние дрейф генов, а позднее – его сочетание с отбором. Эти факторы могут вызвать быст-

рые, иногда коренные изменения в экологических предпочтениях, морфологических признаках и взаимоотношениях, определяющих фертильность. Поэтому локальная популяция может быстро, “квантовым” образом дивергировать до видового уровня. Более того, возникший дочерний вид может занять новую адаптивную зону, лежащую далеко за пределами экологических предпочтений предкового вида. Квантовое видообразование, таким образом, является способом быстропротекающего формирования нового вида. Эта концепция представляется адекватной для раскрытия механизма видообразования микроба чумы. Рассмотрим ее эколого-физиологические аспекты в отношении возбудителя чумы.

АДАПТАЦИОГЕНЕЗ МИКРОБА ЧУМЫ

Возбудитель чумы – облигатный паразит, обитающий в бинарной среде грызун (пищуха) – блоха, и его адаптация во время видообразования проходила по трем направлениям: к организму теплокровного хозяина – формирование механизма противостояния фагоцитозу и гуморальным факторам иммунитета; к переносчику-блохе – формирование устойчивости к пищеварительным ферментам, бактериоцидным факторам и способность к синтезу биопленки в передних отделах пищеварительного тракта блохи; внутривидовая взаимоадаптация – формирование внутривидовых (внутрипопуляционных) отношений-коммуникаций. Роль этих адаптаций в быстром квантовом видообразовании не одинакова.

Адаптация к переносчику-блохе. Возбудитель чумы передается блохами. В их организме микроб находится только в содержимом пищеварительного тракта и не взаимодействует с клетками и тканями насекомого, что свидетельствует о слабой эволюционной связи возбудителя с переносчиком. Адаптация микроба по отношению к блохе состояла главным образом в формировании факторов трансмиссии, связанных только с передними транспортными отделами ее пищеварительного тракта, где еще не начинается переваривание кровяной пищи.

Блохи передают возбудителя чумы новому хозяину двумя способами: более примитивным неспециализированным механическим на поверхности колющего аппарата и специализированным “блоковым” (блок – это закупорка преджелудка блохи массой размножившихся бактерий в экстрацеллюлярном матриксе) [Анисимов, 1999; Hinnebusch et al., 2017]. Примитивный механический способ является быстрым, но неэффективным. Мало одиночных микробных клеток может удержаться на поверхности ротовых органов, и для циркуляции таких микробов в природе требуется огромная численность переносчиков. Этот способ широко распространен в природных очагах многих трансмиссивных болезней. Им может передаваться возбудитель псевдотуберкулеза среди теплокровных животных, в особенности подверженных стрессу и обитающих в холодных условиях [Гайдукова и др., 1975; Головачева, Жовтый, 1978; Ващенко, 1988]. Специализированный блоковый способ является более эффективным, пролонгированным, но не быстрым и требует времени для синтеза экстрацеллюлярного матрикса, способствующего закупорке преджелудка блохи. Специализация к передаче с помощью механического блока, в соответствии с экологическим сценарием происхождения чумы, сопровождалась синтезом полифункциональной большой плазмиды *pFga* и на этой плазмиде гена *ymt*, оптимизирующего (совместно с хромосомным опероном *hms*) функцию трансмиссии [Johnson et al., 2014]. Но этот ген не оказывает влияния на скорость трансмиссии и, соответственно, не имеет прямого отношения к квантовому видообразованию микроба чумы.

Первичным переносчиком чумы, согласно экологическому сценарию, стала специфическая блоха сурков *O. silantiewi* [Сунцов, 2018]. Ее имаго и всего рода *Oropsylla* активно переносят чуму в условиях пониженной температуры внешней среды в умеренных температурно-климатических зонах Старого и Нового Света [Бибикова, Классовский, 1974; Williams et al., 2013; Johnson et al., 2014; Hinnebusch et al., 2017]. В популяциях блохи, по нашим представлениям, проходила адаптация переходного микроба *pseudotuberculosis/pestis* к трансмиссивной передаче. Но не ме-

нее важную роль в видообразовании микроба чумы сыграли личинки блохи, которые примитивным механическим (травматическим, неадаптивным) приемом обеспечили массовое устойчивое проникновение псевдотуберкулезного микроба в холодную кровь спящих сурков с последующей бактериемией, которая стала возможной благодаря имеющимся у него преадаптациям [Сунцов, 2016б]. Без наступления бактериемии оказалось бы невозможным преобразование псевдотуберкулезного микроба в возбудителя чумы.

Формирование внутривидовых отношений *Y. pestis*. Факторы кооперации, координации и коммуникации обязательны для любого формирующегося и устоявшегося микробного сообщества [West et al., 2007; Diggle, 2010]. Регуляция взаимоотношений в сообществах микроорганизмов осуществляется различными (био)химическими агентами, в частности бактериоцинами. Бактериоцины – это протеины с бактериоцидными свойствами, имеющие сравнительно узкий спектр действий. Они подавляют рост, как правило, близкородственных бактерий, относящихся к тому же виду или роду, но не оказывают негативного воздействия на наиболее близкие клоны. Микроб чумы синтезирует специфический бактериоцин – пестицин. Его синтез кодируется *pst*-геном, расположенным на малой плазмиде pPst. Пестицин выполняет дуалистическую функцию. С одной стороны, он участвует в обмене железа и несет вирулентность к хозяевам [Kutirev et al., 1992; Rakin et al., 1994], с другой стороны, активно подавляет рост предкового псевдотуберкулезного микроба первого серотипа и пестицин-чувствительных штаммов своего вида. Возбудитель чумы и его прямой предок – возбудитель псевдотуберкулеза первого серотипа – сосуществовать не могут, дочерний возбудитель чумы всегда побеждает.

Полноценный синтез пестицина отмечается при температурах ≥ 26 °C (как будет показано ниже, этот показатель соответствует температуре тела T_t просыпающихся сурков во второй половине процесса саморазогревания). С ним связано начало новых химических взаимодействий микробных клеток в переходной популяции *pseudotuberculosis/pestis*: пестицин стал внутривидовым изолирующим фактором, создавшим надежный

хиатус между предковым микробом псевдотуберкулеза и дочерним микробом чумы, прочно и навсегда разделившим эти два вида. Таким образом, синтез пестицина при температуре ≥ 26 °C является важной характеристикой видообразовательного процесса *Y. pestis*, но роль пестицина как ускорителя этого процесса и придания ему квантового характера пока не вполне ясна.

Адаптация к хозяину-сурку. Геномы псевдотуберкулезного и чумного микробов различаются по тысячам генов и генных комплексов [Chain et al., 2004; Wang et al., 2006; Gu et al., 2007]. Такие различия не могли возникнуть скачкообразно в результате только одного или нескольких генетических актов, для этого требовался достаточно продолжительный отбор в среде с условиями, промежуточными для предкового и дочернего видов (популяций).

Во внутривидовой структуре *Y. pestis* четко прослеживается структурированный полиморфизм по признаку гостальности (*host* – хозяин): гостальную основу природных очагов составляют один – два, иногда до трех видов основных хозяев, в популяциях которых микроб чумы может существовать бесконечно длительное время в виде энзо-эпизоотических циклов. Популяции чумного микроба, свойственные определенным географическим популяциям хозяев (но не блох), образуют дискретные экологические, микробиологические, биохимические, молекулярно-генетические кластеры. Это свидетельствует о том, что главные эволюционные адаптации совершались в организме теплокровных хозяев и направлялись на супрессию видоспецифических (популяционно-специфических) факторов клеточного и гуморального иммунитета. Если рассматривать гостальность как ключ для внутривидовой дифференциации микроба чумы, то естественно возникает вопрос об эколого-физиологических особенностях исходного, первичного хозяина возбудителя чумы, которым стал монгольский сурок-тарбаган.

Гетеротермия сурка-тарбагана как фактор видообразования *Y. pestis*. В отличие от гомойотермных полевок, с которыми МГ-исследователи связывают видообразование микроба чумы, зимнеспящим животным свойственна гетеротермия. В течение холодного

периода года сурки, зимующие семейными группами до 22–24 зверьков, несинхронно просыпаются 10–20 раз, их T_t многократно меняется в диапазоне 5–37 °С [Arnold, 1988, 1993]. В гнездах монгольского сурка размножение сурковой блохи *O. silantiewi* проходит круглогодично, в любое время года можно обнаружить в обилии личинок и имаго этого насекомого [Жовтый, Пешков, 1958]. Отмеченная в Центральной Азии численность взрослых блох в зимовочных гнездах монгольского сурка превышала 700 экз. [Сунцов, Сунцова, 2006]. На рубеже плейстоцена и голоцена, т. е. во времена возникновения микроба чумы по МГ-датировкам, когда охота на сурков происходила не столь интенсивно, этот показатель, надо полагать, был значительно выше. Питаются блохи кровью хозяина часто, приблизительно раз в 1–2 сут., несколько реже в холодных условиях [Бибикова, Классовский, 1974; Ващенко, 1988]. Поэтому в популяциях гибернарующих гетеротермных сурков-тарбаганов блохи в массе кусают и могут заражать хозяев при любой заданной T_t в диапазоне от 5 °С (T_t сурка в состоянии глубокого торпора) до 37 °С (T_t сурков в активном состоянии).

У зимнеящих животных, пребывающих в состоянии торпора, когда T_t приближается к температуре окружающей среды, возникает состояние иммуносупрессии, иммунная система инактивируется, и многократно увеличивается риск генерализации инфекции, проникшей в организм животного во время или накануне спячки [Prendergast et al., 2002; Carey et al., 2003; Vouma et al., 2010]. В представленном сценарии псевдотуберкулезный микроб в массе попадает в организм (в ротовую полость) спящего монгольского сурка накануне спячки, а в кровяное русло – во второй ее половине после промерзания гнезда, перехода личинок *O. silantiewi* к факультативной гематофагии и, как следствие, установления прямого контакта экскрементов с кровью сурка.

Исходный микроб псевдотуберкулеза, проникший в “холодную” (5 °С) кровь гибернарующих сурков и закрепившийся в ней благодаря преадаптивным свойствам (психрофильность, вирулентность), оказывается в мелкокомозаичной (в блохе или в грызуне) температурно-флуктуирующей, “сцинтиллирую-

щей” (5–37–5 °С) среде. В ней эволюционирующая микробная популяция (группа) попадает под давление ортоселекции по температурному градиенту 5 → 37 °С и постепенно адаптируется к организму полностью активных сурков (37 °С).

Адаптация переходной формы pseudotuberculosis/pestis к элиминирующему воздействию факторов иммунитета сурка проходила только в фазе его просыпания и саморазогрева (не засыпания, когда T_t постепенно понижается). Во время последнего процесса при кратковременных просыпаниях любых зимнеящих млекопитающих (летучих мышей, ежей, хомяков, сонь, сусликов, сурков, бурундуков) T_t нарастает с S-образной закономерностью [Ануфриев, 2008]. В диапазоне 20–30 °С наступает момент, когда резко (50–100-кратно) в течение от десятков минут до 1–2 ч возрастает скорость метаболизма, интенсифицируются физиологические и иммунные процессы (возникает так называемый “кислородный взрыв” макрофагов), что требует радикальной и быстрой адаптации патогенов к организму хозяина [Prendergast et al., 2002; Rebeil et al., 2004; Bohr et al., 2014]. Адаптация переходной формы pseudotuberculosis/pestis именно к взрывному нарастанию иммунных свойств организма монгольского сурка в периоды кратковременных просыпаний составила, согласно экологическому сценарию, сущность процесса “квантового” видообразования микроба чумы.

В отличие от блох, у хозяев-сурков с возбудителем-микробом сложились более тесные коадаптационные взаимоотношения. В системе хозяин – возбудитель под контролем температурно-модулированной ортоселекции сформировался баланс взаимодействия иммунной системы сурка (факторы резистентности) и патогенных свойств микроба чумы (факторы вирулентности). Достижение баланса свойств вирулентность/резистентность ознаменовало появление первичной устойчивой энзо-эпизоотической системы природных очагов чумы *M. sibirica* – *O. silantiewi* – *Y. pestis*. Так как адаптациогенез направлялся по температурному градиенту 5 → 37 °С, модель переходной среды можно представить (не принимая в расчет неглубокую адаптацию микроба к популяции блох) как огромную совокупность разновременно просыпаю-



Рис. 2. Экологическая модель видообразовательного процесса *Yersinia pestis* в гибернирующей популяции гетероиммунных сурков-тарбаганов. Y_{pest} – исходная популяция микроба чумы; Y_{pst}^1 – популяция *Yersinia pseudotuberculosis*, циркулирующая в популяциях сурка; Y_{pst}^2 – рекуррентные клоны псевдотуберкулезного микроба в популяциях сурков, пребывающих в состоянии глубокого торпора и имеющих температуру тела (T_t) около 5 °С; фоновые точечные S-образные линии отражают динамику T_t сурков при переходе от торпора к эутермному состоянию; * – возникновение факультативной гематофагии личинок блохи *Oropsylla silantiewi*, начало массового раневого заражения сурков псевдотуберкулезом; X – начало синтеза бактериоцина пестицина переходной формой микроба (Y_{pst}/Y_{pest}), возникновение hiatusа между предковой и дочерней микробными формами; (+) – аддитивные адаптивные мутации, трансгрессирующие признак иммуноустойчивости переходной популяции по градиенту 5–37 °С. Пунктирная S-образная линия – температурная модуляция уровня иммунной активности организма просыпающихся сурков как лимитирующего микробного фактора. Сплошная S-образная линия – динамика лимитирующего воздействия пестицина на анцестральные формы микроба чумы. Вертикальные стрелки – односторонний перенос возбудителя псевдотуберкулеза из фекальных компонентов зимовочной пробки норы в ротовую полость и далее в кровь спящих сурков

щихся сурков, обитающих в Центральной Азии на рубеже плейстоцена и голоцена, у каждого из которых в течение нескольких часов T_t быстро и многократно поднимается с 5 до 37 °С (рис. 2).

Стартом видообразования микроба чумы стал ряд взаимосвязанных биогеоценотических событий: максимальное сартанское похолодание, возникновение явления факультативной гематофагии сурковой блохи *O. silantiewi*, устойчивое массовое проникновение псевдотуберкулезных клеток-основателей в холодную кровь спящих сурков, “заякоривание” и персистенция клеток-основателей в холодной крови сурков благодаря их преадаптивным свойствам, формирование переходной популяции и, наконец, достижение важнейшего стартового условия видообразования микроба чумы – развитие в организме спящих сурков обязательной псевдотуберкулез-

ной бактериемии в общепопуляционном масштабе.

Следующий этап видообразовательного процесса характеризуется нарастанием в популяции псевдотуберкулезного микроба, персистирующей в холодной крови спящих сурков, гетерогенного полиморфизма. Завоевание организма сурков будущим микробом чумы проходило через промежуточную стадию *pseudotuberculosis/pestis* по мере просыпания сурков и повышения их T_t , и эта промежуточная стадия включала клетки-мигранты *Y. pseudotuberculosis* из фекальных компонентов норовой “пробки” сурка, клетки *Y. pseudotuberculosis*, циркулирующие в холодной (5 °С) крови сурков, и клетки *Y. post-pseudotuberculosis* с новыми более устойчивыми к повышенной T_t (>5 °С) признаками и, соответственно, с большей устойчивостью к бактериоцидному действию факторов им-

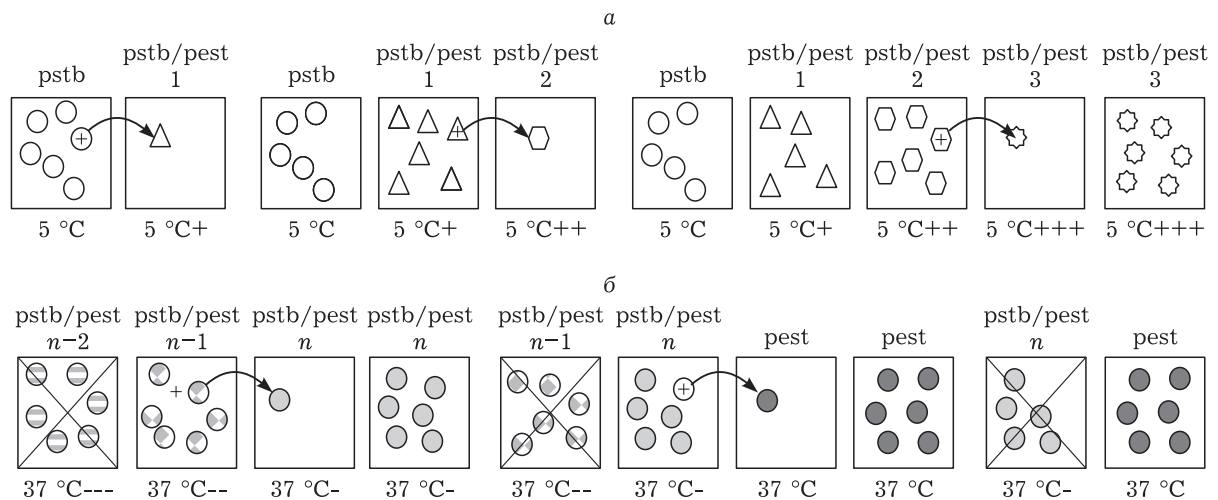


Рис. 3. Эффект аккумуляции адаптивных мутаций на уровень полиморфизма переходной популяции (клонального комплекса) *Yersinia pseudotuberculosis*/*Yersinia pestis*.

a – стартовый этап видообразования *Y. pestis*: за счет отбора аддитивных адаптивных мутаций полиморфизм увеличивается до начала синтеза пестицина ($5\text{ °C} < T_r < 26\text{ °C}$); *б* – финальный этап видообразования: после начала синтеза пестицина ($T_r \geq 26\text{ °C}$) полиморфизм уменьшается за счет подавления пестицином анцестральных клонов; pstb – клон псевдотуберкулезного микроба, циркулирующий в популяциях глубоко спящих сурков ($T_r \approx 5\text{ °C}$); pstb/pest – переходная популяция (клональный комплекс) с аддитивной изменчивостью в гетеротермной векторизованной ($5 \rightarrow 37\text{ °C}$) среде; pest – популяция микроба чумы, циркулирующая в популяциях активных ($T_r \approx 37\text{ °C}$) сурков; (+) – адаптивные мутанты, вносящие аддитивный вклад в признак устойчивости к нарастающей иммунной активности просыпающихся сурков; (1, 2, 3... $n-2$, $n-1$, n) – клоны (клональные группировки, экотипы) переходной формы pseudotuberculosis/pestis

мунитета хозяина. Вновь появляющиеся мутанты и их клоны, адаптивные к более высокой T_r сурков, через освоение новых температурно-иммунологических субниш в гетеротермной (гетероиммунной) динамичной среде (популяциях просыпающихся сурков) добавляются к переходной микробной популяции и увеличивают ее полиморфизм (рис. 3, *a*) за счет аддитивных адаптивных мутаций, что является неотъемлемым этапом любого быстрого видообразования [Дубинин, 1966; Шварц, 1980].

После достижения просыпающимися сурками $T_r > 20\text{ °C}$ клетки переходной формы pseudotuberculosis/pestis оказываются в ситуации взрывообразно нарастающего иммунитета хозяина (в частности, оксидантного “взрыва” макрофагов), который тотально убивает бактерий, кроме клеток, приобретших адаптивные мутации. Выживание в таких быстро меняющихся условиях стало возможным только под протекцией “квантового” видообразования, т. е. при быстрой адаптации к иммунной системе хозяина-сурка, активизирующейся взрывообразно в температурном диапазоне 20–30 °C. Одним из хорошо извест-

ных генетических механизмов этого процесса является закрепление в геноме мобильных генетических IS-элементов (insertion sequences). Как известно, их число в геноме *Y. pestis* во много раз больше, чем у *Y. pseudotuberculosis*, и их встраивание радикально изменяет функции генов [Chain et al., 2004, 2006; Gu et al., 2007]. Во время взрывной активизации иммунитета просыпающихся сурков генетические изменения в популяциях будущего микроба чумы должны успевать за взрывным изменением среды. В таких условиях они должны преодолевать инадаптивную зону за очень короткое время, в противном случае микробы чумы обречены на вымирание [Симпсон, 1948; Майр, 1974].

При любом быстром видообразовании разбалансировка и “разбухание” генетической структуры переходной популяции не могут продолжаться бесконечно. В конце концов наступает внутривидовой геномный конфликт, возникает феномен антагонистической плейотропии генов [Дубинин, 1966; Завадский, 1968; Hedrick, 2006; Noor, Feder, 2006]. В генетике микроорганизмов под этим

термином понимают случаи, когда мутации, выгодные для одной парциальной составляющей гетерогенной популяции, находящейся в сложной гетерогенной среде, являются вредными для другой ее части [Elena, Lenski, 2003; Holt et al., 2003; Maclean et al., 2004; Elena et al., 2009]. При видообразовании микроба чумы это явление связано с бактериоцином пестицином. Новые мутанты, адаптированные к персистенции в организме просыпающихся сурков с $T_t \geq 26$ °C и синтезирующие пестицин, подавляют рост исходного псевдотуберкулезного микроба и анцестральные переходных клонов (см. рис. 3, б). Возникает межвидовой хиатус.

Завершает процесс видообразования микроба чумы гостальная специализация к циркуляции в популяциях монгольского сурка вне сезона гибернации, во время его наземной активности, когда T_t животного составляет ≈ 37 °C. Завершение адаптации к организму активных сурков означает приобретенную способность к адаптивной внутривидовой радиации и к дифференциации в процессе мировой экспансии на гостальные подвиды, свойственные конкретным природным очагам с конкретными видами хозяев: сурков, сусликов, песчанок, полевок, пищух.

НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Недавнее рецентное происхождение микроба чумы и сохранившиеся условия, в которых проходил “квантовый” видообразовательный процесс, предоставляют беспрецедентные возможности для изучения закономерностей формирования свойства его высокой патогенности. Микроб чумы быстро (в эволюционном масштабе времени), но постепенно перешел в новую ранее свободную экологическую нишу и новую адаптивную зону, поэтому эволюционная дилемма сальтация/градация должна описываться количественными показателями баланса признаков вирулентность/резистентность на фоне быстрого (взрывного) изменения среды обитания эволюционирующей популяции.

Для получения детальных МГ-данных, непосредственно характеризующих процесс видообразования микроба *Y. pestis*, следует провести сравнение генотипов псевдотубер-

кулезного микроба первого серотипа и микроба чумы, циркулирующих непосредственно в среде видообразования – паразитарной системе *M. sibirica* – *O. silantiewi*. В данной среде генотипы исходного и дочернего видов имеют различия, связанные только с процессом видообразования, исключая эффекты бутылочного горлышка и гостальной специализации, возникшие позднее вследствие экспансии исходного (суркового) подвида микроба чумы из района видообразования. Имеются пока еще небольшие данные, что геномы псевдотуберкулезного и чумного микробов из природных очагов Центральной Азии более близки между собой и заметно отличаются от описанных из других районов мира [Никитин и др., 2007; Eppinger et al., 2007; Afanas'ev et al., 2016; Somova et al., 2016].

Видообразование и внутривидовая дивергенция микроба чумы определялись преимущественно адаптацией к теплокровным млекопитающим-хозяевам, поэтому естественная классификация (систематика) вида *Y. pestis* должна строиться по гостальному принципу. Принятые в настоящее время внутривидовые дифференциации на биовары или на основной и неосновные подвиды не соответствует гостальному принципу естественной системы.

“Квантовое” формирование свойства высокой вирулентности микроба чумы может стать дидактической моделью для изучения эволюционного принципа аддитивности. Базовая функция вирулентности у псевдотуберкулезного микроба кодирована опероном T3SS и геном *ail*, у микроба чумы к ним добавились гены вирулентности *caf1* и *pla*. Базовые факторы отражают свойство преадаптивности предкового псевдотуберкулезного микроба, готовность его занять новую экологическую нишу и адаптивную зону, а аддитивные функции отражают процесс собственно адаптации к новой среде и специализацию новой готовой формы – микроба чумы.

В эволюционной биологии и теории видообразования остаются нерешенными проблемы ГПГ и происхождения “проспективного” внеорганизменного (внеклеточного) генетического материала (мобилома). Накопленные к

настоящему времени данные по этому вопросу выводят за рамки СТЭ. В целом СТЭ не отвергает существование явления ГПГ, но рассматривает его как мутационную изменчивость разного масштаба, от обычных мелких мутаций до крупных макромутаций [Иорданский, 2001]. Сценарий происхождения микроба чумы может стать наглядной моделью для изучения происхождения так называемых “экстрацеллюлярных” генов различного размера и механизмов их инкорпорации в реципиентные геномы.

Модель квантового видообразования микроба чумы полезна для разработки концепции потенциальной экологической ниши. Эволюцию рассматривают как ответ популяции на изменение среды ее обитания. Согласно экологическому сценарию происхождения возбудителя чумы, среда его обитания – система сурок – блоха – остается принципиально неизменной, но изменения в цельном биогеоценозе открывают будущему чумному микробу устойчивый механический неадаптивный доступ в эту потенциальную среду: предковый псевдотуберкулезный микроб благодаря уникальным биогеоценозическим обстоятельствам примитивным травматическим способом проник в эту среду, “заякорился” в ней и предпринял преобразование в новый вид.

Наконец, знание естественных процессов, ставших причиной появления возбудителя чумы и возникновения природных очагов, открывает широкие перспективы создания алгоритмов генно-инженерного конструирования, искусственной селекции и культивирования микробов с заданными свойствами для разработки средств и методов лечения и профилактики как чумы, так и других чумоподобных инфекционных болезней.

ЛИТЕРАТУРА

- Анисимов А. П. Факторы, обеспечивающие блокообразующую активность *Yersinia pestis* // Мол. генет., микробиол., вирусол. 1999. № 4. С. 11–15.
- Анисимов А. П. Факторы *Yersinia pestis*, обеспечивающие циркуляцию и сохранение возбудителя чумы в экосистемах природных очагов // Мол. генет. 2002. № 3. С. 3–23.
- Анисимов Н. В., Кисличкина А. А., Платонов М. Е., Евсеева В. В., Кадникова Л. А., Липатникова Н. А., Богун А. Г., Дентовская С. В., Анисимов А. П. О происхождении гипервирулентности возбудителя чумы // Мед. паразитол. и паразитарн. болезни. 2016. № 1. С. 26–32.
- Ануфриев А. И. Механизмы зимней спячки мелких млекопитающих Якутии. Новосибирск: СО РАН, 2008. 157 с.
- Бибикова В. А., Классовский Л. Н. Передача чумы блохами. М.: Медицина, 1974. 186 с.
- Вашенок В. С. Блохи (Siphonaptera) – переносчики возбудителей болезней человека и животных. ЗИН АН СССР. Л.: Наука, 1988. 161 с.
- Гайдукова Н. С., Сурков В. С., Конькова К. В., Сучкова Н. С. К характеристике штаммов псевдотуберкулезного микроба, выделенных из эктопаразитов и кровососущих двукрылых на Сахалине // Пробл. особо опасн. инф. 1975. № 2 (42). С. 116–120.
- Головачева В. Я., Жовтый И. Ф. Дальнейшие наблюдения за естественной зараженностью эктопаразитов мелких млекопитающих возбудителями бактериальных инфекций в природных очагах чумы Сибири и МНР // Эпидемиология и профилактика особо опасных инфекций в МНР и СССР. Улан-Батор: Госиздат, 1978. С. 99–100.
- Грант В. Эволюция организмов. М.: Мир, 1980. 408 с.
- Дубинин Н. П. Эволюция популяций и радиация. М.: Атомиздат, 1966. 743 с.
- Жовтый И. Ф., Пешков Б. И. Наблюдения над перезимовкой блох тарбагана в Забайкалье // Изв. Иркутск. противочум. ин-та Сибири и Дальнего Востока. Улан-Удэ, 1958. Т. 17. С. 27–32.
- Завадский К. М. Вид и видообразование. Л.: Наука, 1968. 404 с.
- Иннокентьева Т. И. Особенности экологии *Yersinia pestis altaica*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов: Микроб, 1997. 59 с.
- Иорданский Н. Н. Эволюция жизни. М.: Академия, 2001. 425 с.
- Кунин Е. В. Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции. М.: ЗАО “Изд-во Центрполиграф”, 2014. 760 с.
- Майр Э. Популяции, виды и эволюция. М.: Мир, 1974. 460 с.
- Никитин А. Я., Марамович А. С., Косилко С. А., Иннокентьева Т. И., Базанова Л. П., Балахонов С. В., Воронова Г. А., Окунев Л. П. Эпизоотологическая характеристика природных очагов чумы Монголии в связи с разработкой мер защиты от завоза и распространения инфекции на территорию России // Пробл. особо опасн. инф. 2007. № 94. С. 28–33.
- Платонов М. Е., Евсеева В. В., Ефременко Д. В., Кузнецова И. В., Чиркова Е. В., Дентовская С. В., Куличенко А. Н., Анисимов А. П. DFR-типирование штаммов *Yersinia pestis* из природных очагов СНГ // Там же. 2011. № 108. С. 42–45.
- Симпсон Дж. Темпы и формы эволюции: пер. с англ. М.: Иностран. лит-ра, 1948. 358 с.
- Сомов Г. П., Покровский В. И., Беседнова Н. Н., Антоненко Ф. Ф. Псевдотуберкулез. 2-е изд. М.: Медицина, 2001. 254 с.
- Сунцов В. В., Сунцова Н. И. Экологические аспекты эволюции микроба чумы *Yersinia pestis* и генезис природных очагов // Изв. РАН. Сер. биол. 2000. № 6. С. 645–657 [Suntsov V. V., Suntsova N. I. Ecological aspects of evolution of the plague microbe yersinia

- pestis and the genesis of natural foci // Biol. Bull. 2000. Vol. 27, N 6. P. 541–552].
- Сунцов В. В., Сунцова Н. И. Чума. Происхождение и эволюция эпизоотической системы (экологические, географические и социальные аспекты). М.: Тов-во науч. изд. КМК, 2006. 247 с.
- Сунцов В. В. Экологические аспекты происхождения возбудителя чумы *Yersinia pestis*: концепция промежуточной среды // Сиб. экол. журн. 2014. № 1. С. 3–14 [Sunstov V. V. Ecological aspects of the origin of *Yersinia pestis*, causative agent of the plague: Concept of intermediate environment // Contemporary Problems of Ecology. 2014. Vol. 7, N 1. P. 1–11].
- Сунцов В. В. Симпатрическое видообразование микроба чумы *Yersinia pestis*: моногостальная специализация в паразитарной системе сурок – блоха (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*) // Изв. РАН. Сер. биол. 2016а. № 2. С. 117–127 [Sunstov V. V. Sympatric speciation of the plague microbe *Yersinia pestis*: Monohostal specialization in the host – parasite marmot – flea (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*) system // Biol. Bull. 2016. Vol. 43, N 2. P. 87–96].
- Сунцов В. В. Рецентное видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* в гетеротермной (гетероиммунной) среде сурок – блоха (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*): биогеоэкологические предпосылки и преадаптации // Успехи соврем. биологии. 2016б. Т. 136, № 6. С. 569–583 [Sunstov V. V. Recent speciation of plague microbe *Yersinia pestis* in the heterothermal (heteroimmune) environment of marmot flea (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*): Biogeocenotic preconditions and preadaptations // Biol. Bull. Rev. 2017. Vol. 7, N 4. P. 299–311].
- Сунцов В. В. Исключительная роль специфической блохи сурков *Oropsylla silantiewi* (Ceratophyllidae, Siphonaptera) в видообразовании микроба чумы *Yersinia pestis* // Паразитология. 2018. Т. 52, № 1. С. 3–18.
- Шварц С. С. Экологические закономерности эволюции. М.: Наука, 1980. 278 с.
- Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Vogler A., Wagner D., Allender C., Easterday W. R., Chenal-Francisque V., Worsham P., Thomson N. R., Parkhill J., Lindler L., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis* // PNAS. 2004. Vol. 101, N 51. P. 17837–17842.
- Afanas'ev M. V., Balakhonov S. V., Tokmakova E. G., Polovinkina V. S., Sidorova E. A., Sinkov V. V. Analysis of complete sequence of cryptic plasmid pTP33 from *Yersinia pestis* isolated in Tuva natural focus of plague // Rus. Journ. Genetics. 2016. Vol. 52, N 9. P. 899–906.
- Arnold W. Social thermoregulation during hibernation in alpine marmots (*Marmota marmota*) // J. Comp. Physiol. B. 1988. Vol. 158. P. 151–156.
- Arnold W. Energetics of social hibernation // Life in the cold. Ecological, physiological, and molecular mechanisms / eds. C. Carey, G. L. Florant, B. A. Wunder, B. Horwitz. Boulder; San Francisco; Oxford: Westview Press, 1993. P. 65–80.
- Bock W. J. The role of adaptive mechanisms in the origin of higher levels of organization // Syst. Zool. 1965. Vol. 14, N 4. P. 272–287.
- Bohr M., Brooks A. R., Kurtz C. C. Hibernation induces immune changes in the lung of 13-lined ground squirrels (*Ictidomys tridecemlineatus*) // Dev. Comp. Immunol. 2014. Vol. 47, N 2. P. 178–184.
- Bouma H. R., Carey H. V., Kroese F. G. M. Hibernation: The immune system at rest? // J. Leukoc. Biol. 2010. Vol. 88. P. 619–624.
- Carey H. V., Andrews M. T., Martin S. L. Mammalian hibernation: Cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature // Physiol. Rev. 2003. Vol. 83. P. 1153–1181.
- Cathelyn J. S., Ellison D. W., Hinchliffe S. J., Wren B. W., Miller V. L. The RovA regulons of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pestis* are distinct: Evidence that many RovA-regulated genes were acquired more recently than the core genome // Mol. Microbiol. 2007. Vol. 66. P. 189–205.
- Chain P. S., Carniel E., Larimer F. W., Lamerdin J., Stoutland P. O., Regala W. M., Georgescu A. M., Vergez L. M., Land M. L., Motin V. L., Brubaker R. R., Fowler J., Hinnebusch J., Marceau M., Medigue C., Simonet M., Chenal-Francisque V., Souza B., Dacheux D., Elliott J. M., Derbise A., Hauser L. J., Garcia E. Insights into the evolution of *Yersinia pestis* through whole-genome comparison with *Yersinia pseudotuberculosis* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101, N 38. P. 13826–13831.
- Chain P. S., Hu P., Malfatti S. A., Radnedge L., Larimer F., Vergez L. M., Worsham P., Chu M. C., Andersen G. L. Complete genome sequence of *Yersinia pestis* strains antiqua and Nepal516: Evidence of gene reduction in an emerging pathogen // J. Bacteriol. 2006. Vol. 188, N 12. P. 4453–4463.
- Cohan F. M. Towards a conceptual and operational union of bacterial systematic, ecology and evolution // Phil. Trans. Royal Soc. B. 2006. Vol. 361, N 1475. P. 1985–1996.
- Cohan F. M. Transmission in the origins of bacterial diversity, from ecotypes to phyla // Microbiol. Spectrum. 2017. Vol. 5, N 5. MTBP-0014-2016.
- Cui Y., Song Y. Chapter 6: Genome and evolution of *Yersinia pestis* // *Yersinia pestis*: Retrospective and perspective / eds. R. Yang, A. Anisimov. Advances in Experimental Medicine and Biology. Dordrecht: Springer Science-Business Media, 2016. Vol. 918. P. 171–192.
- Diggle S. P. Microbial communication and virulence: Lessons from evolutionary theory // Microbiology. 2010. Vol. 156. P. 3503–3512.
- Dorman C. J. H-NS, the genome sentinel // Nat. Rev. Microbiol. 2007. Vol. 5. P. 157–161.
- Elena S. F., Lenski R. E. Evolution experiments with microorganisms: The dynamics and genetic bases of adaptation // Nat. Rev. Genetics. 2003. Vol. 4. P. 457–469.
- Elena S. F., Agudelo-Romero P., Lalie J. The evolution of viruses in multi-host fitness landscapes // Open Virol. Journ. 2009. Vol. 3. P. 1–9.
- Eppinger M., Rosovitz M. J., Fricke W. F., Rasko D. A., Kokorina G., Fayolle C., Lindler L. E., Carniel E., Ravel J. The complete genome sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, causative agent of Far East scarlet-like fever // PLoS Genetics. 2007. Vol. 3, N 8. E142.

- Frost L. S., Leplae R., Summers A. O., Toussaint A. Mobile genetic elements: the agents of open source evolution // *Nat. Rev. Microbiol.* 2005. Vol. 3. P. 722–732.
- Gogarten J. P., Doolittle W. F., Lawrence J. G. Prokaryotic evolution in light of gene transfer // *Mol. Biol. Evol.* 2002. Vol. 19, N 12. P. 2226–2238.
- Gu J., Neary J. L., Sanchez M., Yu J., Lilburn T. G., Wang Y. Genome Evolution and Functional Divergence in *Yersinia* // *J. Exper. Zool.* 2007. Vol. 308 B, N 1. P. 37–49.
- Hedrick P. W. Genetic polymorphism in heterogeneous environments: The age of genomics // *Ann. Rev. Ecol. Evol. Syst.* 2006. Vol. 37. P. 67–93.
- Hinnebusch B. J., Chouikha I., Sun Y. C. Ecological opportunity, evolution, and the emergence of flea-borne plague // *Infect. Immun.* 2016. Vol. 84, N 7. P. 1932–1940.
- Hinnebusch B. J., Bland D. M., Bosio C. F., Jarrett C. O. Comparative ability of *Oropsylla montana* and *Xenopsylla cheopis* fleas to transmit *Yersinia pestis* by two different mechanisms // *PLOS Negl. Trop. Dis.* 2017. Vol. 11, N 1. P. 1–15.
- Holt R. D., Gormulkiewicz R., Bartield M. The phenomenology of niche evolution via quantitative traits in a “black hole” sink // *Proc. Roy. Soc. L.* 2003. Vol. 270. P. 215–224.
- Johnson T. L., Hinnebusch B. J., Boegler K. A., Graham C. B., MacMillan K., Montenieri J. A., Bearden S. W., Gage K. L., Eisen R. J. *Yersinia murine* toxin is not required for early-phase transmission of *Yersinia pestis* by *Oropsylla montana* (Siphonaptera: Ceratophyllidae) or *Xenopsylla cheopis* (Siphonaptera: Pulicidae) // *Microbiology.* 2014. Vol. 160, N 11. P. 2517–2525.
- Koskela K. A., Mattinen L., Kalin-Manttari L., Vergnaud G., Gorge O., Nikkari S., Skurnik M. Generation of a CRISPR database for *Yersinia pseudotuberculosis* complex and role of CRISPR-based immunity in conjugation // *Environ. Microbiol.* Wiley-Blackwell. 2015. Vol. 17, N 11. P. 4306–4321.
- Kutyrev V. V., Filippov A. A., Oparina O. S., Protsenko O. A. Analysis of *Yersinia pestis* chromosomal determinants Pgm1 and PstS associated with virulence // *Microb. Pathog.* 1992. Vol. 12, N 3. P. 177–186.
- Li Y., Cui Y., Hauck Y., Platonov M. E., Dai E., Song Y., Guo Z., Pourcel C., Dentovskaya S. V., Anisimov A. P., Yang R., Vergnaud G. Genotyping and phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* by MLVA: Insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci // *PLoS ONE.* 2009. Vol. 4, N 6: e6000.
- Macleod R. C., Bell G., Rainey P. B. The evolution of a pleiotropic fitness tradeoff in *Pseudomonas fluorescens* // *PNAS.* 2004. Vol. 101, N 21. P. 8072–8077.
- McNally A., Thomson N. R., Reuter S., Wren B. W. “Add, stir and reduce”: *Yersinia* spp. as model bacteria for pathogen evolution // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. Vol. 14, N 3. P. 177–190.
- Morelli G., Song Y., Mazzoni C. J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D. M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A. J., Li Y., Cui Y., Thomson N. R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J. M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity // *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42, N 12. P. 1140–1143.
- Noor M. A., Feder J. L. Speciation genetics: Evolving approaches // *Nat. Rev. Genet.* 2006. Vol. 7. P. 851–861.
- Owen A., Richards B., Rhodes E. J., Cunningham W. D., Windley B. F., Badamgarav J., Dorjnamjaa D. Relict permafrost structures in the Gobi of Mongolia: Age and significance // *J. Quaternary Sci.* 1998. Vol. 13, N 6. P. 539–547.
- Prendergast B. J., Freeman D. A., Zucker I., Nelson R. J. Periodic arousal from hibernation is necessary for initiation of immune responses in ground squirrels // *Am. Journ. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. Vol. 282, N 4. P. 1054–1062.
- Ragan M. A., Beiko R. G. Lateral genetic transfer: Open issues // *Phil. Trans. Royal Soc. B.* 2009. Vol. 364. P. 2241–2251.
- Rakin A., Saken E., Harmsen D., Heesemann J. The pesticin receptor of *Yersinia enterocolitica*: A novel virulence factor with dual function // *Mol. Microbiol.* 1994. Vol. 13, N 2. P. 253–263.
- Rasmussen S., Allentoft M. E., Nielsen K., Orlando L., Sikora M., Sjogren K. G., Pedersen A. G., Schubert M., Van Dam A., Kapel C. M., Nielsen H. B., Brunak S., Avetisyan P., Epimakhov A., Khalyapin M. V., Gnuni A., Kriiska A., Lasak I., Metspalu M., Moiseyev V., Gromov A., Pokutta D., Saag L., Varul L., Yepiskoposyan L., Sicheritz-Pontén T., Foley R. A., Lahr M. M., Kristiansen K., Willerslev E. Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago // *Cell.* 2015. Vol. 163, N 3. P. 571–582.
- Rebeil R., Ernst R. K., Gowen B. B., Miller S. I., Hinnebusch B. J. Variation in lipid A structure in the pathogenic yersiniae // *Mol. Microbiol.* 2004. Vol. 52, N 5. P. 1363–1373.
- 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 // *Ibid.* 2000. Vol. 37, N 2. P. 316–330.
- Somova L. M., Drobot E. I., Plekhova N. G., Lyapun I. N., Shubin F. N. Morphogenesis of Experimental Infection Caused by Plasmid Variants of *Yersinia pseudotuberculosis* // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. Vol. 162, N 2. P. 264–268.
- Sun Y., Jarrett C. O., Bosio C. F., Hinnebusch B. J. Retracing the evolutionary path that led to flea-borne transmission of *Yersinia pestis* // *Cell Host Microbe.* 2014. Vol. 15, N 5. P. 578–586.
- Thomas C. M., Nielsen K. M. Mechanisms of and barriers to horizontal gene transfer between bacteria // *Nat. Rev. Microbiol.* 2005. Vol. 3. P. 711–721.
- Wang X., Zhou D., Qin L., Dai E., Zhang J., Han Y., Guo Z., Song Y., Du Z., Wang J., Wang J., Yang R. Genomic comparison of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* by combination of suppression subtractive hybridization and DNA microarray // *Arch. Microbiol.* 2006. Vol. 186. P. 151–159.
- West S. A., Diggle S. P., Buckling A., Gardner A., Griffin A. S. The social lives of microbes // *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* 2007. Vol. 38. P. 53–77.
- Williams S. K., Schotthoeffer A. M., Montenieri J. A., Holmes J. L., Vetter S. M., Gage K. L., Bearden S. W.

Effects of low-temperature flea maintenance on the transmission of *Yersinia pestis* by *Oropsylla montana* // Vec.-borne, Zoonotic Dis. 2013. Vol. 13, N 10. P. 1–11.

Zhou D., Han Y., Song Y., Huang P., Yang R. Comparative and evolutionary genomics of *Yersinia pestis* // Microb., Infection. 2004. Vol. 6, N 13. P. 1226–1234.

“Quantum” Speciation of Plague Microbe *Yersinia pestis* in a Heteroimmune Environment – Populations of Hibernating Marmot-Tarbagan (*Marmota sibirica*)

V. V. SUNTSOV

*A. N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, RAS
119071, Moscow, Leninskii ave., 33
E-mail: vvsuntsov@rambler.ru*

The survey considered an ecological mechanism that transformed a population of psychrophilic (cold-like) sapro-zoobiontic pseudotuberculosis microbe *Yersinia pseudotuberculosis* O:1b into a population of obligate “blood” microbe of plague *Yersinia pestis* in the host-parasite system Marmot – Flea (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*). This mechanism corresponds to the evolutionary principle of “quantum” speciation. The most significant population-genetic microbial transformations took place in hibernating populations of the Mongolian marmot. The main factor of rapid speciation was the heterothermal and heteroimmune status of marmots during hibernation. During winter, the body temperature of marmots fluctuates within a short period of time (from 10 minutes to several hours) by S-form in intervals from 5 to 37 °C. In the temperature range 20–30 °C, a sharp acceleration of metabolic and immune processes takes place. Fast adaptation to the explosive rise of immune activity of the primary host (the Mongolian Marmot) in its regular winter awakenings was the essence of the process of speciation of *Y. pestis*.

Key words: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Marmota sibirica*, quantum speciation, oxidative “burst”, heteroimmune environment.