

Экологические аспекты происхождения возбудителя чумы *Yersinia pestis*: концепция промежуточной среды

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 17.12.2012

АННОТАЦИЯ

Современные филогении возбудителя чумы *Yersinia pestis* (Logh.), построенные молекулярно-генетическими методами, не находят удовлетворительного функционально-адаптационного толкования и далеки от экологической валидности. Предложен экологический сценарий происхождения возбудителя чумы путем перехода исходного псевдотуберкулезного микроба *Yersinia pseudotuberculosis* O:1b в свободную гостальную экологическую нишу (и новую адаптивную зону) в условиях ультраконтинентального климата позднего плейстоцена (сартанское время, 22–15 тыс. лет назад) южной Сибири и Центральной Азии. Дана характеристика промежуточной среды – паразитарной системы “монгольский сурок-гарбаган *Marmota sibirica* – блоха *Oropsylla silantiewi*”, в которой проходил адаптациогенез чумного микроба. Сценарий, опирающийся на основные положения современной синтетической теории эволюции, открывает путь к эколого-генетическому синтезу в проблеме происхождения чумы и представляет адекватную модель для развития теории молекулярной эволюции патогенных (чумоподобных) микроорганизмов.

Ключевые слова: происхождение возбудителя чумы, поздний плейстоцен, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. pestis*, экологическая ниша, промежуточная среда, *Marmota sibirica*, *Oropsylla silantiewi*.

Загадка происхождения чумы – одной из наиболее одиозных человеческих напастей – продолжает напрягать прогрессивные умы человечества с Библейских времен. Неизгладимая в веках память о вселенских чумных морах сохранилась в человеческой истории в основном благодаря трем наиболее известным пандемиям, имевшим место в VI (“чума Юстиниана”), XIV (“Черная смерть”) и конце XIX – начале XX вв. (третья пандемия). С началом последнего тысячелетия интерес к секретам происхождения чумы заметно возрос в связи с обострившейся проблемой возникновения в измененной антропогенной среде новых и возвращения “забытых” болезней (emerging, re-emerging diseases), в

перечень которых вошла чума. Но еще большую тревогу вызывает возможность использования возбудителя чумы как биологического агента категории А в арсеналах бактериологического оружия и средств биотерроризма. Как следствие, перед наукой остро встали задачи выяснения способов и условий формирования свойств высокой вирулентности известных патогенных микроорганизмов и опережающего теоретического сопровождения разработок систем биологической безопасности. Для решения этих задач раскрытие естественных процессов, которые привели к возникновению возбудителя чумы *in situ*, представляется крайне важным.

В последние полтора-два десятилетия проблема происхождения чумы стала прерогативой молекулярной генетики (МГ) [Lindler, 2009; Morelli et al., 2010]. В то же время МГ – молодая наука, и молекулярные закономерности биологической эволюции раскрыты лишь отчасти. Последствия молекулярных перестроек геномов у подавляющего числа изученных живых организмов, от микробов до высших животных и растений, как правило, не находят удовлетворительного функционально-адаптационного толкования [Павлинов, 2005а,б; Абрамсон, 2007]. Микробные кластеры, выявленные методами МГ по отдельным или нескольким маркерам, часто не соответствуют кластерам, выделенным по экологическим и биохимическим признакам, в то время как экологические и другие “классические” признаки во многих случаях позволяют вполне убедительно оценить роль микробных популяций (штаммов, клонов) в экосистемах и указать ранг таксона [Cohan, 2006].

Что касается возбудителя чумы микроба *Yersinia pestis*, то филогении, построенные разными авторами с использованием различных МГ-маркеров, во многом не сходны между собой. В последние три-пять лет большую популярность в кругу МГ-исследователей приобрели сценарии недавнего происхождения микроба чумы от псевдотуберкулезного микроба в популяциях какого-либо вида полевок [Eppinger et al., 2010; Morelli et al., 2010; Achtman, 2012; Bos et al., 2012]. Исходными, наиболее древними называют подвиды возбудителя чумы *Y. pestis caucasica*, *Y. pestis pestoides*, *Y. pestis microtus*, *Y. pestis angola* и некоторые другие. Их относят к неосновным, дополнительным, маловирулентным, не эпидемическим, не опасным для человека, промежуточным формам между псевдотуберкулезным и чумным микробами. Но полевки – не зимоспящие теплокровные грызуны, имеют постоянную температуру тела около 37 °С, а псевдотуберкулезный микроб – почвенный психрофил, холодолюбивый микроб. Для конструирования экологических механизмов эволюционного перехода микроба в радикально иную среду обитания в эти сценарии неизбежно приходится декларативно вводить дополнительные факторы и концепции: гори-

зонтальный перенос генов от систематически далеких возбудителей инфекций, например, от сальмонелл; адаптивный макромуtagenез; скачкообразное одноактное видообразование; филогенетическая сеть (phylogenetic network); участие почвенных беспозвоночных (амеб, нематод) и растений в процессе видообразования чумного микроба и другие. В то же время в этих сценариях не обсуждаются хорошо известные биохимические факты, свидетельствующие, что “полевочки” (не основные, дополнительные) подвиды возбудителя чумы – это наиболее ауксотрофные, наиболее аминокислотно-зависимые от организма хозяина гостально узкоспециализированные подвиды (или формы, прошедшие через “узкое горлышко” локальных условий в процессе естественной экспансии в Евразии и антропогенной интродукции чумного микроба во время пандемий). Поэтому их правильнее считать наиболее молодыми гостальными подвидами в составе политипического вида *Y. pestis*, а их сходство по некоторым признакам (ферментация рамнозы, мелибиозы) между собой и с псевдотуберкулезным микробом – гомоплазиями [Вариабельность..., 2009; Сунцов, Сунцова, 2006].

За последние несколько лет появились работы по филогении микробов рода *Yersinia*, в которых МГ-исследователи стали использовать понятия и термины эволюционной биологии [Keim, Wagner, 2009; Zhou, Yang, 2009; Achtman, 2012]. Становится все более очевидным, что МГ-данные могут найти успешное приложение в проблеме происхождения возбудителя чумы только в совокупности с научным наследием сравнительной анатомии, морфологии, систематики, экологии, популяционной генетики, палеонтологии, биогеографии, общей теории эволюции, как это случилось с фенетикой и кариологией. При этом наиболее обоснованной эволюционной доктриной является современный дарвинизм, сложившийся после инкорпорации организмоцентрических идей И. И. Шмальгаузена [1968] в синтетическую теорию эволюции (СТЭ) [Грант, 1991, Добжанский, 2010].

Согласно СТЭ, элементарной единицей эволюции является местная (локальная) популяция. Каждая популяция пространствен-

но и функционально структурирована. По функциональному критерию выделяют две составляющих: ядро (население стадий переживания, core, source), представляющее ее стабильную часть, и нестабильную периферию (обитатели стадий расселения, парцеллы, sink), обеспечивающую оппортунистическую экспансию вида [Наумов, 1967; Pulliam, 1988]. В зависимости от характера изменения среды, таксона и конкретной экологической ситуации в формировании нового вида определяющими могут быть либо стабильная часть популяции, либо периферия, образованная преимущественно мигрантами (пришельцами). Классические дидактические примеры СТЭ иллюстрируют постепенное преобразование целостных структурированных популяций анцестральных видов в новые в процессе коэволюции с компонентами биоценоза [Майр, 1968, 1974; Шмальгаузен, 1968; Тимофеев-Ресовский и др., 1977; Добжанский, 2010]. Другой способ видообразования – мигрантами (основателями, пришельцами, вселенцами) – описывают также хорошо известные эволюционные концепции: принцип основателя, квантового видообразования, генетической революции, островного эффекта, бутылочного горлышка, исток – сток (source – sink) [Майр, 1968, 1974; Грант, 1991; Lidicker, 1988; Sokurenko et al., 2006]. Именно второй способ свойствен интересующему нас микробу чумы *Y. pestis*.

СЦЕНАРИЙ ПРОИСХОЖДЕНИЯ И МИРОВОЙ ЭКСПАНСИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЧУМЫ

С накоплением в последние полтора-два десятилетия новых эколого-географических, МГ и палеоклиматических данных удалось, наконец, создать убедительный непротиворечивый сценарий происхождения и мировой экспансии микроба чумы. Решающими из новых данных стали следующие: 1) анцестральной формой возбудителя чумы является микроб псевдотуберкулеза первого серотипа (*Y. pseudotuberculosis* O : 1b) [Skurnik et al., 2000]; 2) первый серотип псевдотуберкулезного микроба доминирует в североазиатских и дальневосточных районах с суровым климатом [Сомов и др., 2001; Fukushima et al., 1998, 2001]; 3) отделение микроба чумы от

псевдотуберкулезного произошло не ранее 20 тыс. лет назад [Achtman et al., 1999, 2004]; 4) за весь четвертичный период глубокое промерзание грунта (до 2 м) в Центральной Азии отмечено только в сартанское время позднего плейстоцена и в голоцене, т. е. не ранее 22 тыс. лет назад [Owen et al., 1998]; 5) личинки блох норových зимоспящих млекопитающих (сурков, сусликов) являются типичными детритофагами (сапрофагами) и круглогодично обитают в субстрате гнезд хозяев, но в ультраконтинентальном районе зимнего антициклона Центральной Азии в зимние месяцы, когда отрицательные температуры грунта достигают глубин гнездовой камеры, перемещаются на тело хозяина норы и приступают к питанию дериватами кожных покровов, лимфой и кровью, выступающей из погрызов (скарификаций) на поверхности кожи (особенно в подмышечной и паховой областях), на слизистой в ротовой полости, вокруг анального отверстия. Иначе говоря, в холодные месяцы года личинки сурочьей блохи демонстрируют свойство факультативной гематофагии [Сунцов, Сунцова, 2006].

Согласно сценарию, зарождение возбудителя чумы произошло в Центральной Азии во время сартанского похолодания в паразитарной системе “монгольский сурок *Marmota sibirica* Radde – блоха *Oropsylla silantiewi* Wagn.” [Сунцов, Сунцова, 2000, 2006, 2008, 2009, 2010a] (рис. 1). Все остальные известные в мире естественные и антропогенные паразитарные системы “грызун (пищуха) – блоха” не имели отношения к происхождению возбудителя чумы. Только немногие из них, в которых хозяевами блох являются ландшафтообразующие виды, занимающие обширные ареалы, а также наиболее распространенные и многочисленные синантропные грызуны, были ответственны за естественное постледниковое распространение чумного микроба в Евразии, рецентную мировую антропогенную экспансию и формирование вторичных природных очагов в Африке, Новом Свете, на Яве, Мадагаскаре, Гавайях [Сунцов и др., 2011; Шилова, Сунцов, 2011].

Способ происхождения возбудителя чумы укладывается в эволюционную концепцию

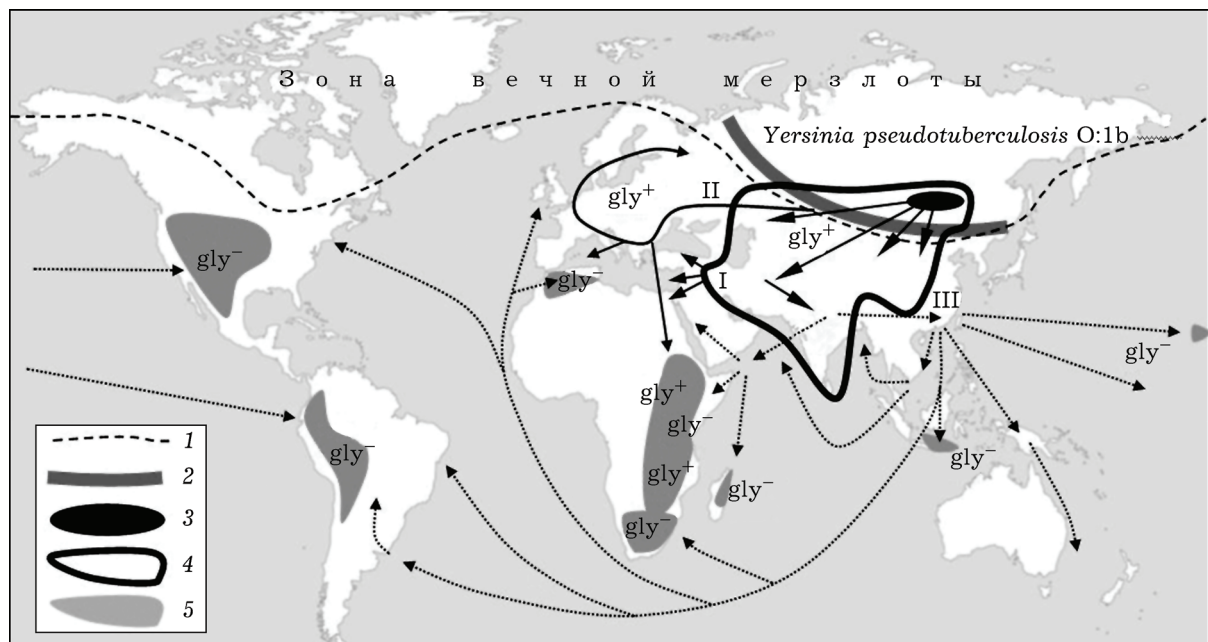


Рис. 1. Сценарий происхождения, естественного распространения в Евразии и антропогенной мировой экспансии микроба чумы *Yersinia pestis* во время первой (I), второй (II) и третьей (III) пандемий. 1 – южная граница зоны многолетнемерзлых грунтов; 2 – граница доминантного распространения в природе микроба *Y. pseudotuberculosis* O:1b; 3 – ареал сурка-тарбагана, район происхождения микроба чумы; 4 – ареал первичных природных очагов; 5 – ареалы вторичных природных очагов. gly⁺ (gly⁻) – способность (неспособность) штаммов ферментировать глицерин (криопротектор). Песчанка *Tatera indica*, основной хозяин возбудителя чумы в природных очагах Индостана и ее специфическая блоха *Xenopsylla astia* имеют афро-тропические корни, не обладает физиолого-биохимической адаптацией к холодным условиям (криопротектором), и возбудитель чумы в их популяциях обладает уникальным признаком gly⁻; из популяций *T. indica* подвид, обладающий признаком gly⁻, распространен по миру антропогенным путем (точечные стрелки)

симпатрического видообразования путем перехода в новую экологическую нишу и адаптивную зону.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ НИШИ ПРЕДКОВОГО И ДОЧЕРНЕГО ВИДОВ

Микробы *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis* – хорошие дискретные виды, обитают в принципиально разных средах, занимают разные экологические ниши и адаптивные зоны. Понятия экологической ниши (фундаментальной, реализованной, потенциальной) и адаптивной зоны являются конструктивными и удобными при рассмотрении многих вопросов теории эволюции. Фундаментальная экологическая ниша обеспечивает экологическую стабильность вида, и видообразование путем перехода в новую фундаментальную экологическую нишу и адаптивную

зону происходит при адаптации, выходящей за пределы прежних ниши и зоны [Северцов, 2008].

Фундаментальная экологическая ниша псевдотуберкулезного микроба. Возбудителя псевдотуберкулеза относят к убиквитарным гетеротопным микроорганизмам. Он обнаружен в пищеварительном тракте (органах) самых разнообразных животных: гидробионтов (дафний, циклопов), бентосных беспозвоночных (кольчатых червей, моллюсков, личинок насекомых), почвенных амёб и нематод, блох, рыб, многих видов диких и домашних птиц и млекопитающих. Во внешней (внеорганизменной, внегостальной) среде основным местом локализации псевдотуберкулезного микроба является органический субстрат (экскременты, моча), где при низких положительных температурах до 10–15 °C он приобретает свойство инвазивности.

Обитая в двух различных средах – внегостальной органике и пищеварительном тракте (органах) животных – псевдотуберкулезный микроб обладает двумя изоферментными системами, включающимися в соответствующих условиях. Его фундаментальная экологическая ниша характеризуется жизненной формой слабопатогенного возбудителя кишечного сапрозооноза, при этом патогенность проявляется только в отношении иммуноослабленных и подвергнутых стрессовым условиям животных [Сомов и др., 2001].

Возбудитель первого серотипа, психрофил, интенсивно размножается в экскрементах при температуре 4–10 °С. В сравнении с другими серотипами псевдотуберкулезного микроба, это филогенетически более молодой и патогенный для теплокровных хозяев возбудитель, может вызывать массовый падеж грызунов при снижении иммунитета, вызывает болезнь человека, именуемую дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой (ДСПЛ) [Сомов и др., 2001]. По ряду МГ-признаков к этому серотипу наиболее близок чумной микроб варианта *antiqua*, свойственный сурочьим очагам (сурок *Marmota baibacina* – блоха *Oropsylla silantiewi*) северо-западного Китая [Wang et al., 2006]. Особо отметить следует интенсивное размножение псевдотуберкулезного микроба в пищеварительном тракте блох, находящихся в холодных условиях при температуре 6–8 °С [Ващенко, 1988]. В таких и более холодных условиях круглогодично обитают сурочки и сусликовые блохи в Сибири и Центральной Азии, в том числе блохи сурка-тарбагана [Сунцов, Сунцова, 2006].

Фундаментальная экологическая ниша чумного микроба. Возбудитель чумы в естественных условиях является паразитом теплокровных млекопитающих (Rodentia, Ochotona), передается блохами. Таким образом, чумной микроб, как и его предок – возбудитель ДСПЛ, имеет две среды обитания, но иные: одна из них гостальная с температурой 37 °С (температура тела активного теплокровного хозяина), другая векторная – организм пойкилотермной блохи.

Местом локализации микроба в организме теплокровного хозяина служит лимфомиелоидный комплекс [Perry, Fetherston, 1997]. Взаимодействие чумного микроба с

организмом теплокровного хозяина осуществляется при участии иммунных (клеточных и гуморальных) механизмов хозяина; центральную роль играют макрофаги [Klein, Bliska, 2009; Klein et al., 2012]. У зимоспящих млекопитающих состояние иммунитета зависит от температуры тела: во время спячки при понижении температуры тела интенсивность всех физиологических процессов и уровень иммунных ответов хозяина на антигенное воздействие резко понижаются.

В организме блохи микроб чумы обитает только в содержимом пищеварительного тракта, т. е. в среде, производной от теплокровного хозяина, и не проникает в ткани насекомого. Это свидетельствует об относительно слабой эволюционной связи блохи и микроба. Обычно блоха при разовом питании на зараженном хозяине всасывает десятки – сотни одиночных “планктонных” микробных клеток, часть из которых короткое время сохраняется на поверхности колющего ротового аппарата блохи. В таком случае в короткие сроки после питания зараженной блохи на новом хозяине трансмиссия микробов осуществляется очень быстро по механическому (примитивному) принципу [Сулейменов, 2004; Vetter et al., 2010]. В более отдаленные сроки после кровососания (недели, месяцы) при нахождении зараженной блохи в субстрате гнезда при низкой температуре, в ее преджелудке происходит размножение микробов с формированием биопленки – микробных агрегаций. Микробные агрегации частично или полностью заполняют просвет пищеварительного тракта блохи, образуя бактериальный блок, и передача осуществляется путем “отрыжки” содержимого преджелудка в место укуса при попытках кровососания, т. е. с участием механизма блокообразования. Такой механизм трансмиссии сформировался в результате тесных и длительных физиологических, биохимических и коэволюционных взаимодействий популяций блох и хозяев [Бибикова, Классовский, 1974; Zhou, Yang, 2011; Chouikha, Hinnebusch, 2012].

В целом по основным характеристикам взаимоотношений со средой чумной микроб занимает фундаментальную экологическую нишу (и адаптивную зону) возбудителя трансмиссивного факультативного внутриклеточного зооноза, высокопатогенного облигатно-

го паразита крови норových млекопитающих, как зимоспящих (сурки, суслики, луговые собачки), так и не зимоспящих (песчанки, полевки, пищухи, в антропогенных условиях – синантропные крысы, бандикоты, домовые многозубки).

ПРОМЕЖУТОЧНАЯ СРЕДА МЕЖДУ ЭКОЛОГИЧЕСКИМИ НИШАМИ ПРЕДКОВОГО И ДОЧЕРНЕГО ВИДОВ

При изучении видообразовательных процессов и построении филогений на основе МГ-методов понятие промежуточной среды не используют. Наш экологический подход убедительно показывает, что видообразование микроба чумы проходило путем постепенного адаптиогенеза в конкретной двухкомпонентной промежуточной среде по температурному градиенту 5 → 37 °С. Начало эволюционного пути было положено частью популяции псевдотуберкулезного микроба, локализованной в экскрементах сурка-тарбагана. Завершился видообразовательный процесс с появлением полноценной популяции, способной устойчиво циркулировать в популяциях многих видов теплокровных млекопитающих, имеющих постоянную температуру тела около 37 °С. При этом вакантная ниша чумного микроба исходного подвида (субниша) *Y. pestis tarbagani* (система сурок-тарбаган – блоха *O. silantiewi*), надо полагать, существовала уже в плиоцене, за миллионы лет до появления самого микроба. Палеонтологические находки сурков (род *Marmota*) известны с олигоцена [Бибиков, 1967], а сурка-тарбагана – с раннего плейстоцена [Ербаева, 1970]. Блохи – филогенетически древняя группа эктопаразитов теплокровных позвоночных. Их ранние палеонтологические находки относят к третичному времени (эоцен – олигоцен) [Ващенко, 1988]. Какими свойствами обладала среда, которая поддерживала персистенцию переходных форм в “инадаптивном”, то есть компромиссном, адаптированном в краткосрочной перспективе, состоянии между двумя фундаментальными экологическими нишами и довела процесс видообразования до завершения? Рассмотрим наиболее существенные характеристики этой промежуточной среды.

МОНГОЛЬСКИЙ СУРОК КАК ПЕРВИЧНЫЙ ХОЗЯИН ВОЗБУДИТЕЛЯ ЧУМЫ

Наиболее существенными факторами, определившими иницирующую роль монгольского сурка в возникновении возбудителя чумы, явились поведение, связанное с устройством зимовочной пробки, и его физиология как гетеротермного зимоспящего семейно-колониального животного.

Пробка зимовочной норы. Аридность климата определяет низкую влажность грунта в Центральной Азии, которая в горно-степных поселениях сурка-тарбагана составляет 2–7 % [Сунцов, Сунцова, 2006]. Обитание в станциях с сухим щебнистым грунтом обусловило трудности при изготовлении “пробки” в зимовочной норе. Из-за дефицита почвенной влаги у монгольского сурка выработалось видоспецифичное поведение, выразившееся в использовании собственной метаболической воды. В отличие от других видов, он устраивает зимовочные пробки из специально подготавливаемой смеси мелкозема, щебня и влажных каловых масс, накапливаемых в период активности в специальных камерах-уборных. Устраивая зимовочную пробку в норе во время залегания в спячку, для перетаскивания камней, обвалянных в фекалиях, сурки используют зубы. При этом частицы фекалий, а с ними возбудитель псевдотуберкулеза, попадают в ротовую полость залегающего в спячку сурка. Возбудителя псевдотуберкулеза неоднократно выделяли от сурков при обследовании очагов чумы Центральной и Средней Азии [Сунцов, Сунцова, 2006].

Семейно-колониальный образ жизни и зимняя спячка. Сурки – типичные семейно-колониальные животные. Семейей называют группировки особей, совместно зимующих в одной постоянной или зимовочной норе [Бибиков, 1967]. Семьи состоят из 2–22 разновозрастных и разнополых зверьков. У каждого зверька в течение зимней спячки длительные периоды глубокого сна (торпора) чередуются с короткими периодами бодрствования (эутермии) [Бибиков, 1967; Arnold, 1988, 1993]. В торпорной фазе температура тела снижается до 2–5 °С, в эутермной – может достигать нормальной, отмечаемой у активных сурков – около 37 °С. В течение

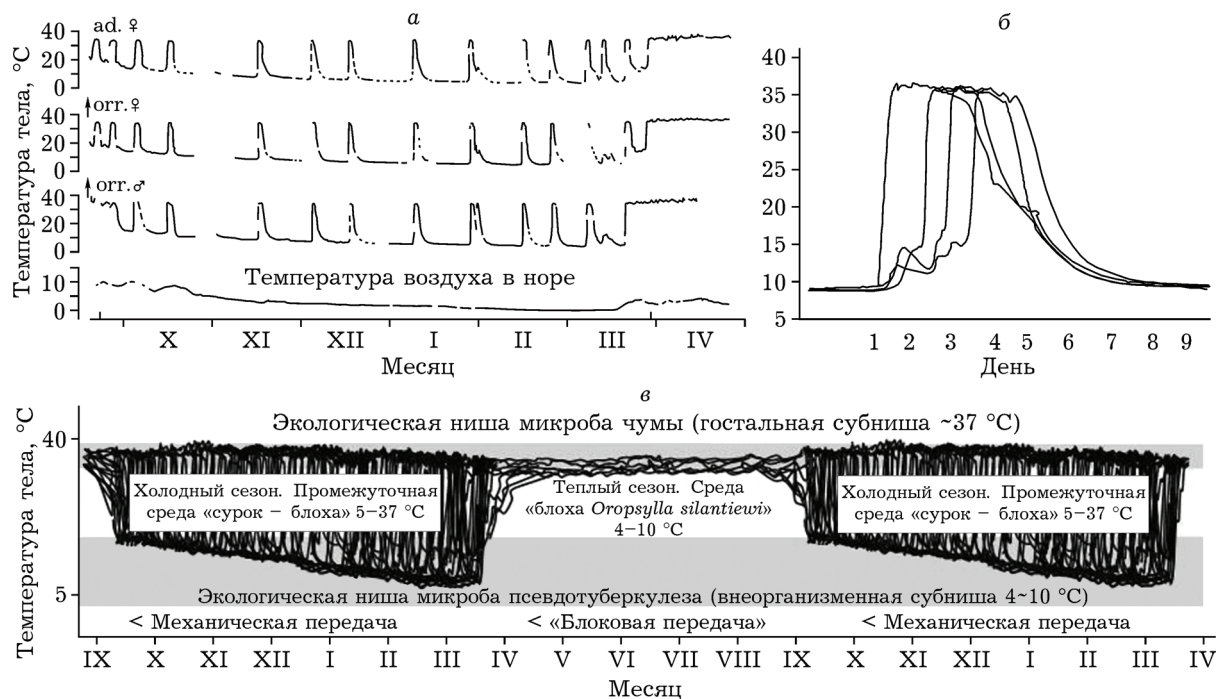


Рис. 2. Динамика температуры тела сурков во время зимней спячки: а – трех альпийских сурков, зимующих в группе [Arnold, 1993]; б – четырех зверьков во время одного периода эутермии [Arnold, 1988]; в – имитация динамики температуры тела сурков в группе из 10–20 разновозрастных зверьков в осеннее-весенние месяцы (гетеротермная промежуточная среда)

осеннее-зимне-весеннего времени сурки не вполне синхронно просыпаются 11–15 раз, примерно дважды в месяц (рис. 2, а, б). Таким образом, каждый зверек в течение периода подземной жизни в холодное время года имеет два гомеостатических состояния, между которыми лежит промежуток физиологической гетеротермии.

Следует ожидать, что в промежуточной среде вероятность случаев, когда блоха может питаться на зверьке, имеющем любую заданную температуру в диапазоне 5–37 °С, заметно выше в сложных устойчивых разновозрастных семьях, состоящих из большого числа зверьков и составляющих “ядра” поселений [Сунцов, 1981].

БЛОХА *OROPSYLLA SILANTIEWI* КАК ПЕРВИЧНЫЙ ПЕРЕНОСЧИК ВОЗБУДИТЕЛЯ ЧУМЫ

Переход в новую видовую нишу почти всегда начинается с малых физиологических изменений, в частности поведения [Майр, 1968; Шмальгаузен, 1968]. Формирование возбудителя чумы также началось с изменения по-

ведения, но не самого микроба, а поведения личинок сурочьей блохи *O. silantiewi*.

Факультативная гематофагия личинок *O. silantiewi*. Личинки блох – детритофаги, случаи паразитизма у них относительно редки [Ващенко, 1988]. Переходы на теплокровных хозяев, генетически закрепленные в цикле развития, имеют место у личинок блох кочующих и обитающих в относительно суровых условиях животных. Известны примеры личиночного паразитизма, когда основная связь с хозяевами характеризуется как топическая: паразитирование на больных животных, переходы из гнезда на зимующих животных [Rothschild, 1975]. В Южной Сибири на спящих в мерзлом грунте длиннохвостых и даурских сусликов переходят личинки *Ceratophyllus tesquorum* и *O. asiatica* [Пауллер, 1980]. Для личинок некоторых видов блох хорошо прослежены косвенные трофические связи с теплокровными хозяевами, когда личинки питаются дериватами кожных покровов хозяев или фекалиями взрослых блох, представляющих собой полупереваренную кровь хозяина, скапливающуюся в его

густом шерстном покрове и в гнездовых камерах (зайцы, кошки, зимоспящие грызуны) [Ващенко, 1988; Жовтый, Пешков, 1958; Пауллер, 1980; Rothschild, 1975].

Факультативный личиночный паразитизм *O. silantiewi* на монгольском сурке в холодный период года – обычное явление [Жовтый, Пешков, 1958]. Причиной перехода личинок к паразитизму как к массовому общепопуляционному событию стало глубокое промерзание грунта в условиях резко континентального климата с суровыми и малоснежными зимами. Минимальная температура спящего монгольского сурка в состоянии глубокого торпора составляет около 5 °С, температура грунта вокруг зимовочной камеры в конце зимы – начале весны, в февралемарте, опускается ниже –3 °С. В этих условиях личинки *O. silantiewi* в силу положительного термотаксиса перемещаются на более теплый объект – тело спящего сурка. В процессе перемещений личинок в шерстном покрове, некоторые из них попадают в ротовую полость, подгрызают слизистую и питаются выступающей из скарификаций лимфой и кровью хозяев. Способность блошинных личинок в норме питаться дериватами кожного покрова теплокровных хозяев и испражнениями взрослых блох можно характеризовать как преадаптацию к факультативной гематофагии. Возникновение факультативной личиночной гематофагии по большому числу разносторонних фактов с большой вероятностью следует отнести к позднему плейстоцену. Эти сроки согласуются с датировкой происхождения микроба чумы на основании МГ-исследований иерсиний [Achtman et al., 1999] и временем установления “вечной мерзлоты” в Центральной Азии в сартанское время (22–15 тыс. лет назад) [Owen et al., 1998].

ВИДОБРАЗОВАНИЕ ЧУМНОГО МИКРОБА КАК ПРОЦЕСС АДАПТАЦИОГЕНЕЗА В ГЕТЕРОГЕННОЙ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СРЕДЕ

Адаптациогенез любой популяции имеет два аспекта, отражающих две формы борьбы за существование: межвидовую и внутривидовую, и включает два неразрывно связанных процесса: изменение популяции, направленное на защиту от неблагоприятных

абиотических и биотических условий среды (эктогенез), и преобразование, которое приводит популяцию в устойчивое состояние самовоспроизведения, саморегуляции и самоорганизации (автогенез) [Майр, 1968; Шмальгаузен, 1968]. Экто- и автогенез сопровождаются морфологическими приспособлениями и, соответственно, формированием генетических структур, кодирующих эволюционные новации по двум указанным векторам.

Эктогенез чумного микроба. Среда обитания любого живого организма и любой популяции в той или иной мере всегда неоднородна, гетерогенна. Гетерогенность среды, в которой происходило видообразование чумного микроба, состоит в ее пространственной (организм сурка и блохи) и временной мозаичности (биохимическое и иммунологическое непостоянство, температурная пульсация). Температурный континуум гостальной составляющей промежуточной среды (5–37 °С) составил, по нашим представлениям, то неперемное условие, при котором проходила постепенная эволюционная адаптация психрофильного сапрозоонозного микроба, локализованного в фекальных компонентах пробки зимовочной норы сурка-тарбагана, к обитанию в крови (лимфомиелоидном комплексе) теплокровного хозяина, имеющего температуру тела 37 °С. Выявление этой гетеротермной (гетероиммунной) среды, имеющей место в определенном физико-географическом районе мира, открыло путь к созданию градуалистической модели происхождения чумы.

Личинки *O. silantiewi* в эволюционном становлении чумного микроба сыграли важную, но лишь простую механическую роль – травматическим путем через скарификации в ротовой полости открыли входные ворота для внедрения псевдотуберкулезного микроба в лимфомиелоидный комплекс сурка, обеспечили тривиальное “заражение крови” в тотальном, всепопуляционном масштабе. В дальнейшем эволюционном преобразовании микроба участвовали лишь взрослые особи-переносчики. Соотношение и сравнительная роль каждого из известных способов передачи – механического и с участием блокообразования и “отрыжки” – у сурочьей блохи *O. silantiewi* не исследованы. Надо полагать, быстрый механический перенос в короткие

сроки после кровососания как доминирующий способ имел место преимущественно при внутрисемейной передаче, в больших группах скученных в одном гнезде разновозрастных зверьков в зимние месяцы, когда для укусов блохи с равной вероятностью доступны все члены семьи. Существенных коадаптаций микроба и блохи при этом не требуется [Vetter et al., 2010]. В летние месяцы, когда физиологически полноценные сурки находятся в активном состоянии, микроб псевдотуберкулеза в их организме подвержен безусловной элиминации. В этот период года в сохранении клонов псевдотуберкулезного микроба, вступивших на путь преобразования в микроб чумы, основную роль играли зараженные блохи, которые, находясь в холодных ($-8...+7$ °С) гнездах хозяина, должны были “перенести” возбудителя через сезон наземной активности сурков (апрель – сентябрь) (см. рис. 2, в). Это требовало выработки более тесных эволюционных связей микроба и блохи и формирования более сложного механизма пролонгированной трансмиссивной передачи – образования биопленки, блокообразования, “отрыжки” – с соответствующим формированием генетических структур, кодирующих выполнение этой функции [Hinnebusch, 2005; Erickson et al., 2007; Vadyvaloo et al., 2010; Zhou, Yang, 2011; Chouikha, Hinnebusch, 2012].

Наиболее существенные преобразования будущий чумной микроб претерпел в организме сурка. Главный (ключевой) внешний фактор, который потребовал радикальных изменений в метаболизме псевдотуберкулезной клетки – это макрофаги лимфомиелоидного комплекса сурка-тарбагана, “хищники”, “враги” микроба, имеющие в зависимости от сезона года и физиологического состояния хозяина в конкретный момент времени, определенную температуру и, соответственно, определенную биохимическую и иммунологическую (фагоцитозную) активность. Основная эволюционная стратегия чумного микроба состояла в противостоянии иммунной защите хозяина, постепенно активизирующейся во время каждого цикла эутермии. Для обеспечения этой функции сформировались многочисленные специфические генетические структуры [Klein et al., 2012]. Одна из самых важных среди них – видо-

специфическая плаزمида $pFga$, ответственная за синтез микробной капсулы, защищающей микроба от макрофага [Домарадский, 1998]. Исходная генетическая структура, которая в процессе морфогенеза преобразовалась в эту плазмиду, пока не известна. Ею могла быть одна из двух малых криптогенных плазмид, известных у псевдотуберкулезного микроба первого серотипа [Eppinger et al., 2007].

В нашей модели континуальная промежуточная среда не имеет каких-либо дискретных температурных состояний, не структурирована на температурно-иммунологические субниши, не квантована (рис. 3). Зараженная блоха может укусить сурка в любом промежуточном физиологическом состоянии между торпором и эутермией, и попадание микроба в организм сурка с любой заданной температурой в границах $5-37$ °С равновероятно. Отсутствие дискретных температурных кластеров промежуточной среды предполагает отсутствие в переходной популяции дискретных, прерывистых форм полиморфизма (подвидов, экотипов, эквариантов, клонов, морф сбалансированного полиморфизма, когерентных гомогенных группировок и др.) и позволяет обозначить только две терминальные устойчивые эволюционные формы: исходную (псевдотуберкулезного микроба) и эквифинальную (чумного микроба). Первую мы именуем *Y. pseudotuberculosis sibirica* (O:1b), вторую – *Y. pestis tarbagani*: популяция исходного подвида дает популяцию нового мономорфного монотипического вида [Сунцов, Сунцова, 2000, 2006, 2008, 2009, 2010].

Автогенез чумного микроба. Содержанием жизни вида признаются внутривидовые (внутрипопуляционные) отношения как непосредственно обеспечивающие воспроизведение. Эти отношения, глубоко и всесторонне проиллюстрированные каноническими моделями СТЭ, складываются в автогенезе, который при видообразовании по принципу основателя подразделяют на два этапа (фазы, стадии): 1) генетическая дестабилизация (обеднение генофонда “основателей” за счет дрейфа генов, увеличение численности популяции и расширение симпатрического полиморфизма за счет нейтральных мутаций при малом давлении естественного отбора в новой



Рис. 3. Градуалистическая модель адапциогенеза чумного микроба: внедрение сапрозоонозного псевдотуберкулезного микроба в свободную фундаментальную экологическую нишу (совокупность паразитарных систем грызун (пищуха) – блоха) через промежуточную среду *Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*. Э – вектор эктогенеза 5 → 37 °С (адаптация к гостально-векторной среде, взаимодействие с макрофагами крови хозяина, морфогенез плазмиды pFra). А – вектор автогенеза 26 → 37 °С (внутривидовая борьба за существование, возникновение изолирующих механизмов, морфогенез плазмиды pPst)

“мягкой” гетерогенной среде); 2) последующая стабилизация (нарастание давления отбора, нормализация изменчивости в одном направлении, фиксация признаков, приобретение изолирующих механизмов) [Дубинин, 1966; Майр, 1968; Шмальгаузен, 1968; Keim, Wagner, 2009]. В случае появления чумного микроба на первом этапе “основатели” составляли совокупность хаотически размножающихся микробных клеток. Под действием вектора отбора 5 → 37 °С аморфная группировка “мигрантов-основателей” постепенно оформилась в псевдопопуляцию [Беклемишев, 1960] и далее – в генетически “распухшую” высокополиморфную популяцию виртуальной переходной формы *Y. post-pseudotuberculosis* [Сунцов, 2012]. На этом этапе происходило нарастание гетерогенности, генетического и фенотипического разнообразия, формировался, по выражению И. И. Шмальгаузена [1968], “мобилиза-

ционный резерв” наследственной изменчивости – материальная основа быстрого видообразования.

Непрерывный (разлитой, симпатрический) полиморфизм не может нарастать бесконечно. В конце концов, в “распухшей” популяции возникает внутривидовой конфликт. Первый этап видообразования переходит во второй – специализацию. У чумного микроба переход ко второму этапу автогенеза маркируется началом синтеза бактерицина пестицина – появлением апоморфного признака, “отрывающего” новую адаптивную форму *Y. pre-pestis*, устойчивую к фагоцитозу макрофагами [Сунцов, 2012]. Синтез пестицина стал внутривидовым физиологическим (биохимическим) механизмом изоляции виртуальных форм *Y. post-pseudotuberculosis* и *Y. pre-pestis*. По ходу гостальной специализации в действие вступил принцип взаимоисключения конкурирующих геноти-

пов – антагонистическая плейотропия; под действием вектора отбора 26 → 37 °С внутривидовые отношения постепенно перешли в межвидовые отношения между *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis*; сформировались характерные для чумного микроба хромосомные генетические структуры и специфическая плазида pPst, завершилось формирование pFga-плазмиды; обе специфические плазмиды стали полноценно функционировать при температуре тела теплокровного хозяина около 37 °С.

Итак, в популяции сурка-тарбагана сформировался исходный подвид микроба чумы *Y. pestis tarbagani*, которому в дальнейшем (в голоцене) предстояла постепенная диверсификация в полноценный политипический вид *Yersinia pestis* за счет паразитарных контактов при межпопуляционном и межвидовом обмене блохами между норовыми грызунами и пищухами в степных и горно-степных ландшафтах Евразии. По принципу “масляного пятна” образовались природные очаги чумы – моно-, ди- и полигостальные в зависимости от структуры конкретных биоценозов *in situ*. Число видов основных хозяев, в популяциях которых циркулирует возбудитель чумы в конкретных очагах, определяет степень его гостальной специализации (или наоборот, генерализации). В зону естественной экспансии чумного микроба в Евразии попали популяции полевок разных видов, так появились мозаично разбросанные очаги полевого типа и соответствующие им полевочьи подвиды возбудителя. Естественные границы ареала чумного микроба просуществовали только до начала тотальной антропогенезации природы, в ходе которой происходила его дальнейшая мировая экспансия. Таким образом, завоевание чумой Африки и Нового Света – это уже следствие творений рук человеческих.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время для изучения эволюционных принципов и эколого-генетических механизмов происхождения возбудителя чумы сложилась благоприятная ситуация. Создана необходимая и достаточная фактологическая база классических наук, имеется

надежная теоретическая поддержка в виде СТЭ, получены многочисленные сравнительные МГ-данные о структуре геномов псевдотуберкулезного и чумного микробов, доступные интерпретации в контексте положений СТЭ.

Выявление и описание промежуточной среды между экологическими нишами предкового псевдотуберкулезного и дочернего чумного микробов открывает широкие перспективы развития теории молекулярной эволюции высокопатогенных микроорганизмов и облегчает поиск адекватных естественных исследовательских моделей: популяции предкового и дочернего видов и среда формирования чумного микроба (паразитарная система *M. sibirica* – *O. silantiewi*) доступны для всестороннего изучения, сравнительного анализа и экспериментирования.

Предложенный экологический сценарий градуалистического происхождения возбудителя чумы путем перехода в новую экологическую нишу через промежуточную среду является наглядной дидактической иллюстрацией действенности положений СТЭ и уникальной моделью для дальнейшего развития эволюционного учения. Сценарий очерчивает границы валидности молекулярно-генетических фактов, методов и методологий в вопросах происхождения и эволюции возбудителя чумы и свидетельствует, что при верной градуалистически-адапционистской интерпретации фактов, МГ-подходы являются неотъемлемой составляющей в познании процессов видообразования. Валидные молекулярно-генетические выводы углубляют и наполняют новым содержанием классические знания о генетических изменениях в популяциях, ведущих к дивергенции и образованию новых видов.

Описание эволюционного принципа (градуализм) и эколого-генетических механизмов видообразования (естественный отбор в паразитарной системе *M. sibirica* – *O. silantiewi*) микроба чумы открывает путь к разработке алгоритмов и технологий искусственной селекции высокопатогенных и высоковирулентных чумоподобных микроорганизмов в рукотворной градиентной температурно-иммунной среде и создания на их основе широкого спектра диагностических, лекарственных

и профилактических противоинфекционных средств и препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамсон Н. И. Филогеография: итоги, проблемы, перспективы // Вестн. ВОГиС. 2007. Т. 11, № 2. С. 307–331.
- Беклемишев В. Н. Пространственная и функциональная структура популяций // Бюл. МОИП. Отд. биол. 1960. Т. 65, № 2. С. 41–50.
- Бибиков Д. И. Горные сурки Средней Азии и Казахстана. М.: Наука, 1967. 198 с.
- Бибикова В. А., Классовский Л. Н. Передача чумы блохами. М.: Медицина, 1974. 186 с.
- Вариабельность возбудителя чумы и проблемы его диагностики / отв. ред. Ю. М. Ломов. Ростов-на-Дону: Антей, 2009. 534 с.
- Ващенко В. С. Блохи (Siphonaptera) – переносчики возбудителей болезней человека и животных. ЗИН АН СССР. Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1988. 161 с.
- Грант В. Эволюционный процесс. Критический обзор эволюционной теории / пер. с англ. М.: Мир, 1991. 448 с.
- Добжанский Ф. Г. Генетика и происхождение видов / пер. с англ. М.; Ижевск: ИКИ, 2010. 384 с.
- Домарадский И. В. Чума. М.: Медицина, 1998. 175 с.
- Дубинин Н. П. Эволюция популяций и радиация. М.: Атомиздат, 1966. 743 с.
- Ербаева М. А. История антропогенной фауны зайцеобразных и грызунов Селенгинского среднегорья. М.: Наука, 1970. 132 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.
- Майр Э. Зоологический вид и эволюция / пер. с англ. М.: Мир, 1968. 600 с.
- Майр Э. Популяции, виды и эволюция / пер. с англ. М.: Мир, 1974. 460 с.
- Наумов Н. П. Структура популяций и динамика численности наземных позвоночных // Зоол. журн. 1967. Т. 46, № 10. С. 1470–1486.
- Павлинов И. Я. Введение в современную филогенетику. М.: Т-во научных изданий КМК, 2005а. 392 с.
- Павлинов И. Я. “Новая филогенетика”: источники и составные части // Эволюционные факторы формирования разнообразия животного мира / отв. ред. Э. И. Воробьева, Б. Р. Стриганова. М.: Т-во научных изданий КМК, 2005б. С. 15–29.
- Пауллер О. Ф. Особенности строения зимовочных нор даурского суслика и состояние блох в них в зимний период в Забайкальском очаге чумы // Проблемы природной очаговости чумы: тез. докл. IV Сов.-Монгол. конф. специалистов противочумн. учреж. Иркутск: ПЧИ, 1980. Ч. 1. С. 80–82.
- Северцов А. С. Эволюционный стазис и микроэволюция. М.: Т-во научных изданий КМК, Авторская Академия, 2008. 176 с.
- Сомов Г. П., Покровский В. И., Беседнова Н. Н., Антоненко Ф. Ф. Псевдотуберкулез. М.: Медицина, 2001. 254 с.
- Сулейменов Б. М. Механизм энзоотии чумы. Алматы, 2004. 236 с.
- Сунцов В. В. Территориальная структура популяции и внутривидовые отношения тарбаганов (*Marmota sibirica*) в Туве // Зоол. журн. 1981. Т. 60, № 9. С. 1394–1405.
- Сунцов В. В. Происхождение возбудителя чумы – микроба *Yersinia pestis*: структура видообразовательного процесса // Изв. РАН. Сер. биол. 2012. № 1. С. 5–13. Sunstov V. V. Origin of the Plague microbe *Yersinia pestis*: Structure of the Process of Speciation // Biol. Bull. 2012. Vol. 39, N 1. P. 1–9.
- 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. Sunstov V. V., Sunstova 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.: Т-во научных изданий КМК (Scientific Press), 2006. 247 с.
- Сунцов В. В., Сунцова Н. И. Макро- и микроэволюция в проблеме происхождения и мировой экспансии чумного микроба *Yersinia pestis* // Изв. РАН. Сер. биол. 2008. № 4. С. 645–657. Sunstov V. V., Sunstova N. I. Concepts of Macro- and Microevolution as Related to the Problem of Origin and Global Expansion of the Plague Pathogen *Yersinia pestis* // Biol. Bull. 2008. Vol. 35, N 4. P. 333–338.
- Сунцов В. В., Сунцова Н. И. Принцип видообразования микроба чумы *Yersinia pestis*: градуализм или сальтационизм? // Изв. РАН. Сер. биол. 2009. № 6. С. 645–653. Sunstov V. V., Sunstova, N. I. Principles of Speciation of the Plague Causative Agent *Yersinia pestis*: Gradualism or Saltation? // Biol. Bull. 2009. Vol. 36, N 6. P. 547–554.
- Сунцов В. В., Сунцова Н. И. Видообразование и внутривидовая адаптивная радиация возбудителя чумы – микроба *Yersinia pestis* как градуалистический эволюционный процесс // Мед. академ. журн. 2010а. № 2. С. 58–63.
- Сунцов В. В., Сунцова Н. И. Сценарий происхождения и эволюции микроба чумы *Yersinia pestis* как энциклопедическая модель “дарвинской” эволюции // Чарльз Дарвин и современная биология: мат-лы Междунар. науч. конф. (21–23 сентября 2009 г., Санкт-Петербург). СПб.: Нестор-История, 2010б. С. 304–310.
- Сунцов В. В., Сунцова Н. И., Румак В. С., Данг Туан Дат, Хонг Ань Туэт, Лыонг Тхи Мо. Структура и генезис эпизоотических систем “грызун – блоха – микроб *Yersinia pestis*” в ценозах Вьетнама, включая территории экоцида // Окружающая среда и здоровье человека в загрязненных диоксидами регионах Вьетнама / отв. ред. В. С. Румак. М.: Т-во научных изданий КМК, 2011. С. 202–258.
- Тимофеев-Ресовский Н. В., Воронцов Н. Н., Яблоков А. Я. Краткий очерк теории эволюции. М.: Наука, 1977. 302 с.
- Шилова С. А., Сунцов В. В. Удары по природе: нокаут или нокдаун? // Природа. 2011. № 8. С. 34–42.
- Шмальгаузен И. И. Факторы эволюции. М.: Наука, 1968. 451 с.

- Achtman M. Insights from genomic comparisons of genetically monomorphic bacterial pathogens // *Phil. Trans. R. Soc.* 2012. N 367. C. 860–867.
- Achtman M., Zurth K., Morelli G., Torrea G., Guiyoule A., Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis* // *PNAS*. 1999. Vol. 96, N 24. P. 14043–14048.
- Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Vogler A. J., Wagner D. M., Allender C. J., Easterday W. R., Chenal-Francisque V., Worsham P., Thomson N. R., Parkhill J., Lindler L. E., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis* // *PNAS*. 2004. Vol. 101, N 51. P. 17837–17842.
- 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; San Francisco; Oxford: Westview Press: Boulder, 1993. P. 65–80.
- Bos K. I., Stevens P., Nieselt K., Poinar H. N., Dewitte S. N., Krause J. *Yersinia pestis*: New Evidence for an Old Infection. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 11. e49803. doi: 10.1371/journal.pone.0049803.
- Chouikha I., Hinnebusch B. J. *Yersinia*-flea interactions and the evolution of the arthropod-borne transmission route of plague // *Curr. Opin. Microbiol.* 2012. Vol. 15. P. 1–8.
- Cohan F. M. Towards a conceptual and operational union of bacterial systematics, ecology, and evolution // *Phil. Trans. Royal Soc. B*. doi:10.1098/rstb.2006.1918.
- Eppinger M., Rosovitz M. J., Fricke F. W., Rasko D. A., Kokorina G., Fayolle C., Lindler L. E., Carniel E., Ravel J. The Complete Genome Sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the Causative Agent of Far East Scarlet-Like Fever // *PLoS Genet.* 2007. Vol. 3. N 8. E142.
- Eppinger M., Worsham P. L., Nikoloch M. P., Riley D. R., Sebastian Y., Mou S., Achtman M., Lindler L. E., Ravel J. Genome Sequence of the Deep-Rooted *Yersinia pestis* Strain Angola // *J. Bacteriol.* 2010. Vol. 192, N 6. P. 1685–1699.
- Erickson D. L., Waterfield N. R., Vadyvaloo V., Long D., Fischer E. R., French-Constant R., Hinnebusch B. J. Acute oral toxicity of *Yersinia pseudotuberculosis* to fleas: implications for the evolution of vector-borne transmission of plague // *Cell Microbiol.* 2007. Vol. 9. P. 2658–2666.
- Fukushima H., Gomyoda M., Hashimoto N., Takashima I., Shubin F. N., Isachikova L. M., Paik I. K., Zheng X. B. Putative origin of *Yersinia pseudotuberculosis* in western and eastern countries. A comparison of restriction endonuclease analysis of virulence plasmids // *Int. J. Med. Microbiol.* 1998. N 288. P. 93–102.
- Fukushima H., Matsuda Y., Seki R., Tsubokura M., Takeda N., Shubin F. N., Paik I. K., Zheng X. B. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains // *J. Clin. Microbiol.* 2001. Vol. 10. P. 3541–3547.
- Hinnebusch B. J. The Evolution of Flea-borne Transmission in *Yersinia pestis* // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2005. Vol. 7. P. 197–212.
- Keim P. S., Wagner D. M. Humans, Evolutionary and Ecologic Forces Shaped the Phylogeography of Recently Emerged Diseases // *Nat. Rev. Microbiol.* 2009. Vol. 7, N 11. P. 813–821.
- Klein K. A., Bliska J. B. How *Yersinia pestis* becomes a foreign obstruction in the digestive system of the macrophage // *Autophagy*. 2009. Vol. 5, N 6. P. 882–883.
- Klein K. A., Fukuto H. S., Pelletier M., Romanov G., Grabenstein J. P., Palmer L. E., Ernst R., Bliska J. B. A transposon site hybridization screen identifies galU and wecBC as important for survival of *Yersinia pestis* in murine macrophages // *J. Bacteriol.* 2012. Vol. 194, N 3. P. 653–662.
- Lidicker J. J. Solving the enigma of microtine “cycles” // *J. Mammal.* 1988. Vol. 69, N 2. P. 225–235.
- Lindler L. E. Typing Methods for the Plague Pathogen, *Yersinia pestis* // *J. AOAC Intern.* 2009. Vol. 92, N 4. P. 1174–1183.
- 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 // *Nature Genetics*. 2010. N 12. P. 1140–1143.
- Owen L. A., Richards B., Rhodes E. J., Cunningham W. D., Windley B. F., Badamgarav J., Dorjnamjaa D. Relict permafrost structures in the Gobi of Mongolia: age and significance // *J. Quaternary Sci.* 1998. Vol. 13, N 6. P. 539–547.
- Perry R. D., Fetherston J. D. *Yersinia pestis* – Etiologic Agent of Plague // *Clin. Microbiol. Rev.* 1997. Vol. 10, N 1. P. 35–66.
- Pulliam H. R. Sources, sinks, and population regulation // *Am. Nat.* 1988. Vol. 132. P. 652–661.
- Rothschild M. Recent advances in our knowledge of the order Siphonaptera // *Ann. Rev. Entomol.* 1975. Vol. 20. P. 241–244.
- Skurnik M., Peippo A., Ercela E. Characterization of the O-antigen gene cluster of *Yersinia pseudotuberculosis* and the cryptic O-antigen gene cluster of *Yersinia pestis* shows that the plague bacillus is most closely related to and has evolved from *Y. pseudotuberculosis* serotype O:1b // *Mol. Microbiol.* 2000. Vol. 37, N 2. P. 316–330.
- Sokurenko E. V., Gomulkiewicz R., Dykhuizen D. E. Source-sink dynamics of virulence evolution // *Nature reviews. Microbiol.* 2006. Vol. 4. P. 548–555.
- Vadyvaloo V., Jarret C., Sturdevant D. E., Sebbane F., Hinnebusch B. J. Transit through the flea vector // *PLoS Pathol.* 2010. Vol. 6. E: 10000783.
- Vetter S. M., Eisen R. J., Schotthoefer A. M., Monteneri J. A., Holmes J. L., Bobrov A. G., Bearden S. W., Perry R. D., Gage K. L. Biofilm formation is not required for early-phase transmission of *Yersinia pestis* // *Microbiol.* 2010. Vol. 156. P. 2216–2225.

- 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.
- Zhou D., Yang R. Molecular Darwinian evolution of virulence in *Yersinia pestis* // Infect. Immun. 2009. Vol. 77, N 6. P. 2242–2250.
- Zhou D., Yang R. Formation and regulation of *Yersinia* biofilms // Protein and Cell. 2011. Vol. 2, N 3. P. 173–179.

Ecological Aspects of Genesis of Plague Agent *Yersinia pestis*: Intervening Media Concept

V. V. SUNTSOV

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

Modern phylogenies of plague agent *Yersinia pestis* (Logh.), built with the help of molecular genetic methods, do not provide satisfactory functional adaptation explanation and do not have enough ecological validity. An ecological scenario of the origin of the plague agent was proposed: original pseudotuberculous bacterium *Yersinia pseudotuberculosis* O:1b had moved to an unoccupied ecological niche (and a new adaptive zone) under ultra-continental climatic conditions of the late Pleistocene (Sartan Ice Age, 22–15 thousand years ago) on the territory of South Siberia and Central Asia. Intervening media, a parasitic system “tarbagan *Marmota sibirica* – flea *Oropsylla silantiewi*” in which the genesis and adaptation of the plague agent had taken place, was characterized. This scenario, based on the main principles of modern evolutionary synthesis, opens the way to ecological-genetic synthesis in regard to the problem of plague origin. It also provides a fine model for developing of the theory of molecular evolution of pathogenic microorganisms.

Key words: plague agent origin, late Pleistocene, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. pestis*, ecological niche, intervening media, *Marmota sibirica*, *Oropsylla silantiewi*.