

Десять тысяч лет эволюции вируса гепатита В

Исследование геномов вируса гепатита В (HBV) из останков 137 древних индивидов, живших в разных регионах мира, показало, что вирус был распространен в Евразии и Южной Америке еще у охотников-собирателей в раннем голоцене, 10 тысяч лет назад. В период неолитического перехода мезолитические линии HBV были замещены другими, которые вероятно распространялись ранними земледельцами. Около двух тысяч лет назад почти все эти линии исчезли, за исключением одной, восстановление которой в наши дни синхронизировано с эпидемией ВИЧ.

Ископаемые останки древних людей – источник для исследования геномов не только наших предков, но и их бактериальных и вирусных инфекций. Последнее позволяет реконструировать эволюцию патогенов, а также сопоставить пути их распространения с миграционными и демографическими событиями в истории человечества. Так, палеогенетики уже довольно подробно изучили эволюцию чумы. В новой статье, [опубликованной в Science](#), реконструирована история распространения по миру вируса гепатита В (HBV). Эта работа проведена огромным коллективом исследователей, представляющих 132 научных организации, среди них есть и российские специалисты. Сбор образцов с территории России происходил под руководством профессора РАН Олега Павловича Балановского, он также принимал большое участие в анализе данных и написании текста статьи.

Исследованные образцы вируса гепатита В были выделены из костных останков 137 индивидов, живших в Евразии и Америке от 10 500 до 400 лет назад.

Сравнив штаммы древнего HBV на двух континентах, авторы вычислили время жизни их общего предка и получили от 16 до 12 тыс. лет назад. Отсюда можно предположить, что контакты между древними евразийцами и первыми американцами происходили незадолго до бёллинг-аллерёдского потепления 15-13 тыс. лет назад, которое способствовало освоению американских континентов. Хотя данные по древним геномам человека говорят, что последний контакт между переселенцами в Америку и их евразийскими родственниками происходил от 25 до 18 тыс. лет назад; вероятно, за этим последовала длительная остановка в Берингии. В соответствии с наиболее вероятным сценарием, общий предок всех исследованных штаммов HBV жил в конце плейстоцена и дал начало одной или нескольким линиям, которые распространились по Евразии и в конечном итоге достигли Африки и Океании, и другой линии, попавшей в Америку с первыми поселенцами этого континента.

Вместе с тем, не подтверждается предположение, что текущее разнообразие HBV отражает раннее расселение человечества после выхода из Африки. Так, субгенотип HBV С4 ассоциирован исключительно с аборигенами Австралии, и можно предположить, что он был принесен в Австралию первыми поселенцами около 50 тыс. лет назад. Но полученные в работе данные указывают на гораздо более позднее разветвление линий вируса, и говорят, что С4 появился в Австралии не раньше, чем 4,5 тыс. лет назад.

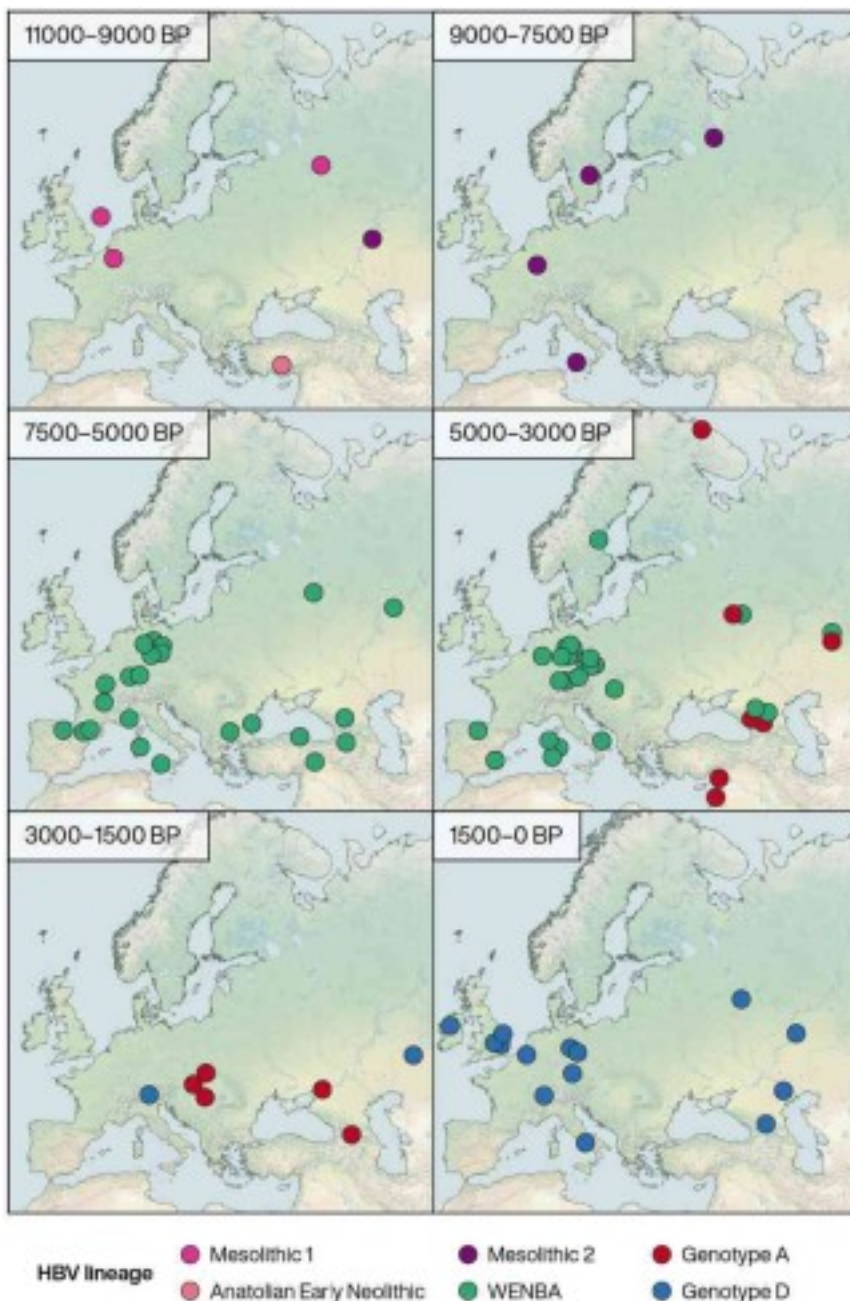
Вирус HBV довольно широко циркулировал по Западной Евразии уже 10 тыс. лет назад. Об этом говорит обнаружение геномов HBV в останках этого возраста в различных регионах Европы и в Анатолии. Самые древние штаммы HBV в Европе образуют две различные клады: одна была найдена у трех охотников-собирателей северо-запада России и Бельгии (Mesolithic 1), а другая – у охотника-собирателя с запада России (Mesolithic 2). Штамм HBV, найденный у раннего земледельца Анатолии, образует отдельную линию, расположенную между двумя европейскими мезолитическими кладами. Штаммы HBV, найденные у охотников-собирателей из Карелии, Швеции, Люксембурга и Сицилии от 9 до 7,5 тыс. лет назад, — все относились к кладе Mesolithic 2, несмотря на географическую удаленность. По всей видимости, в раннем голоцене штаммы HBV в течение нескольких тысяч лет охватили обширные области Западной Евразии. Вероятно, мезолитические популяции формировали сеть контактов, которая и обеспечивала распространение вируса. Это согласуется с данными археологии и генетики о связях между Европой и Ближним Востоком, существовавшим до неолитического перехода.

Ранее специалисты полагали, что большинство человеческих патогенов появились в неолите — этому способствовали оседлый образ жизни, увеличение контактов с домашними животными и высокая плотность населения. Этот феномен называли «первым эпидемиологическим переходом». Повсеместное обнаружение HBV у охотников-собирателей показывает, что вирус существовал в разных частях мира еще до появления земледелия и скотоводства. Это означает, что, хотя группы охотников-собирателей были немногочисленными и не создавали скученность, благоприятную для передачи инфекции, инфекционные агенты могли длительно сохраняться даже в таких условиях. Основные пути передачи вируса – половой и перинатальный, но, вероятно, некоторые манипуляции, связанные с кровью, такие как татуировки или ранения, также могли играть роль в его распространении.

С наступлением неолитического перехода (8-7 тыс. лет назад) HBV остается широко распространенным в Европе: у ранних

Большинство штаммов HBV, сегодня циркулирующих в Западной Евразии, принадлежит к генотипам А и D. Тем не менее, несмотря на, казалось бы, полное исчезновение линии HBV WENBA в конце 2-го тысячелетия до н.э., одна линия, происходящая из этой клады, присутствует в настоящее время. Она дала начало группе современных штаммов, определенных как генотип G, редкий, недавно описанный. Впервые встреченный у пациентов из Франции и США, позднее генотип G был найден в других частях Европы, Америки и Азии, поэтому его географическое происхождение неясно. Несмотря на широкое распространение, генотип G отличается низким генетическим разнообразием, отсюда можно предположить его недавнюю экспансию после тысячелетнего выживания на низком уровне. Интересно, что генотип G обнаруживается по большей части у ВИЧ-позитивных пациентов, и его эпидемиология сходна с эпидемиологией ВИЧ.

Генотип G иногда расценивают как aberrantный, что связано с его уникальными геномными чертами: инсерция 36 нуклеотидов и две антисмысловые мутации ингибируют производство важного антигена (HBeAg) и изменяют структуру белка HBV, что может нарушать упаковку и репликацию генетического материала. Поэтому генотип G часто встречается в сочетании с другими генотипами, у которых нет этих мутаций. Авторы нашли сходную инсерцию у 14 штаммов HBV линии WENBA возрастом от 7 до 3,5 тыс. лет назад, что подтверждает происхождение генотипа G от WENBA. Сегодня генотип G часто встречается в сочетании с наиболее распространенным генотипом А.



Географическое распределение генетических линий древнего HBV в разные временные периоды. Разными цветами

обозначены разные линии (Kocher et al., 2021).

Итак, проведенное исследование показало, что вирус гепатита В был широко распространен в раннем голоцене, 10 тысяч лет назад. Его филогеографическая история отражает некоторые хорошо известные человеческие миграции и демографические события, включая заселение Америки и неолитический переход в Европе, но не все, например, она не отражает массовую степную миграцию в Евразии. Некоторые паттерны эволюции вируса не сопровождаются синхронными событиями по данным археологии и палеогеномики человека; например, полное обновление разнообразия HBV в Западной Евразии, имевшее место в конце второго тысячелетия до н.э. В целом, реконструкция генетической истории патогенов человека – перспективный метод исследования истории человечества.

текст Надежды Маркиной

Источник:

Kocher A., Papac L., Barquera R.,, Balanovsky O.,, Haak W., Krause J., and Kühnert D. Ten millennia of hepatitis B virus evolution // Science, 2021, 8 Oct 2021, Vol 374, Issue 6564, pp. 182-188, [DOI: 10.1126/science.abi5658](https://doi.org/10.1126/science.abi5658)

<https://www.science.org/doi/10.1126/science.abi5658>