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 C4 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 C4 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.

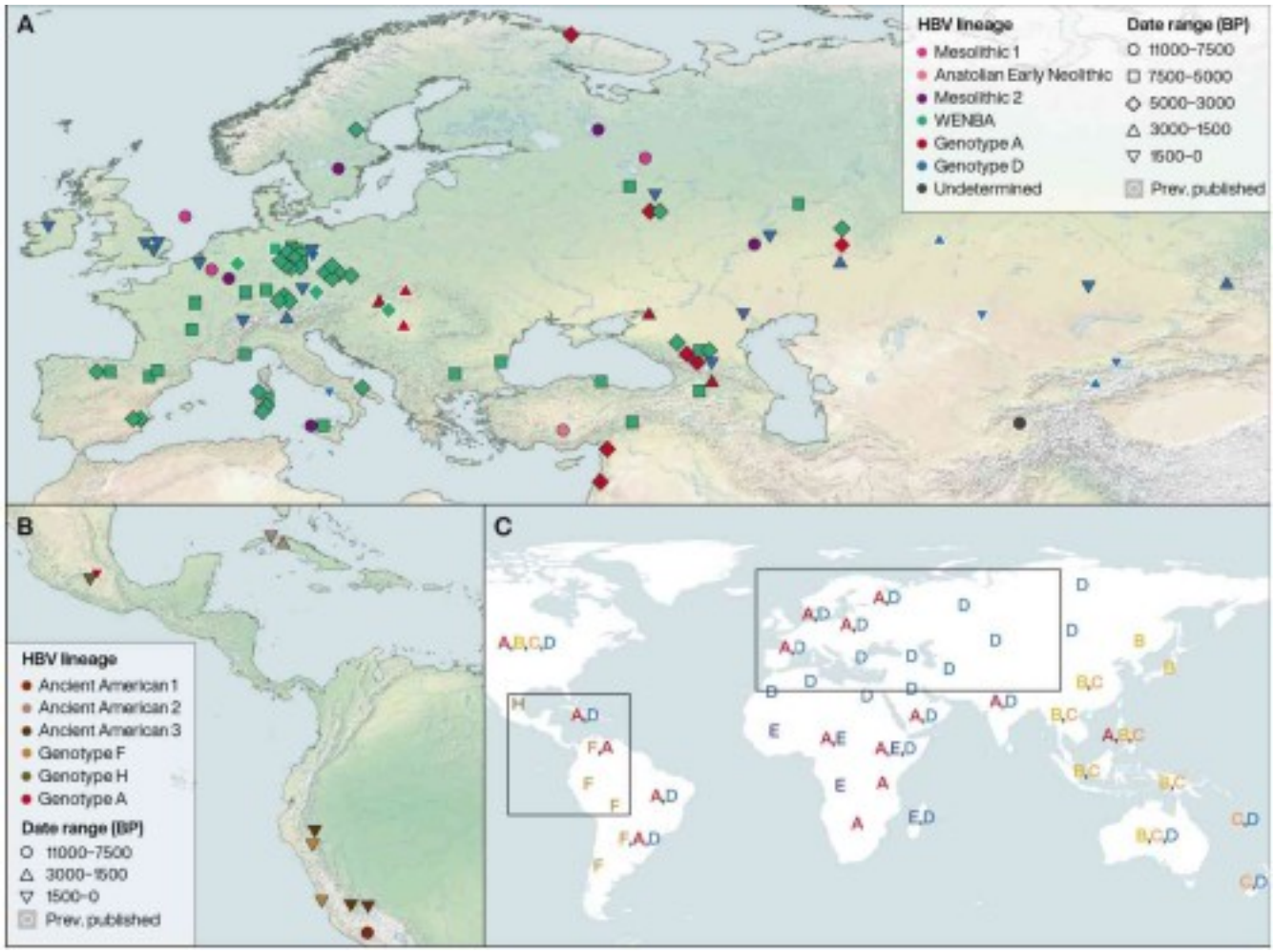
С наступлением неолитического перехода (8-7 тыс. лет назад) HBV остается широко распространенным в Европе: у ранних

европейских земледельцев в разных регионах обнаружено множество штаммов вируса. Примечательно, что все эти штаммы принадлежат к единой линии HBV, которая не происходит от ранних мезолитических линий. Авторы определили эту линию как переходную от неолита к бронзе Западной Евразии: Western-Eurasian Neolithic-to-Bronze-Age (WENBA).

В локальном масштабе этот переход можно было наблюдать в одной пещере (Grotta dell'Uzzo) на Сицилии, где штаммы HBV, выделенные из неолитических индивидов, не родственны штаммам позднего мезолита из того же места. Можно предположить, что штаммы HBV ранних европейских земледельцев не возникли из штаммов охотников-собирателей, но, скорее, были разнесены самими земледельцами. Но хотя ранние европейские земледельцы происходят от ранних земледельцев Ближнего Востока, штамм возрастом 10 тыс. лет из Анатолии, не является предковым для линии WENBA. Таким образом, происхождение линии WENBA остается неясным. Как пишут авторы, не может быть полностью исключен сценарий, что WENBA возникла и распространилась среди европейских охотников-собирателей незадолго до неолитического перехода. Позднее исследователи нашли штаммы линии WENBA у двух охотников-собирателей на переходе к неолиту на западе России, возрастом 7,2 и 6,4 тыс. лет, а также на Кавказе, возрастом 5,6 тыс. лет.

Авторы отмечают, что внутри линии WENBA штаммы HBV не демонстрируют строгую географическую структуру и не связаны с материальной культурой или генетическим профилем индивидов. Филодинамическая реконструкция показала, что после начальной фазы роста разнообразия вирус внутри линии WENBA достигает устойчивости от 7,5 до 3,5 тыс. лет назад. Ученые не обнаружили изменений в генетическом ландшафте HBV , связанных с массовой степной миграцией, которая значительно изменила генофонд европейцев, начиная примерно с 5 тыс. лет назад.

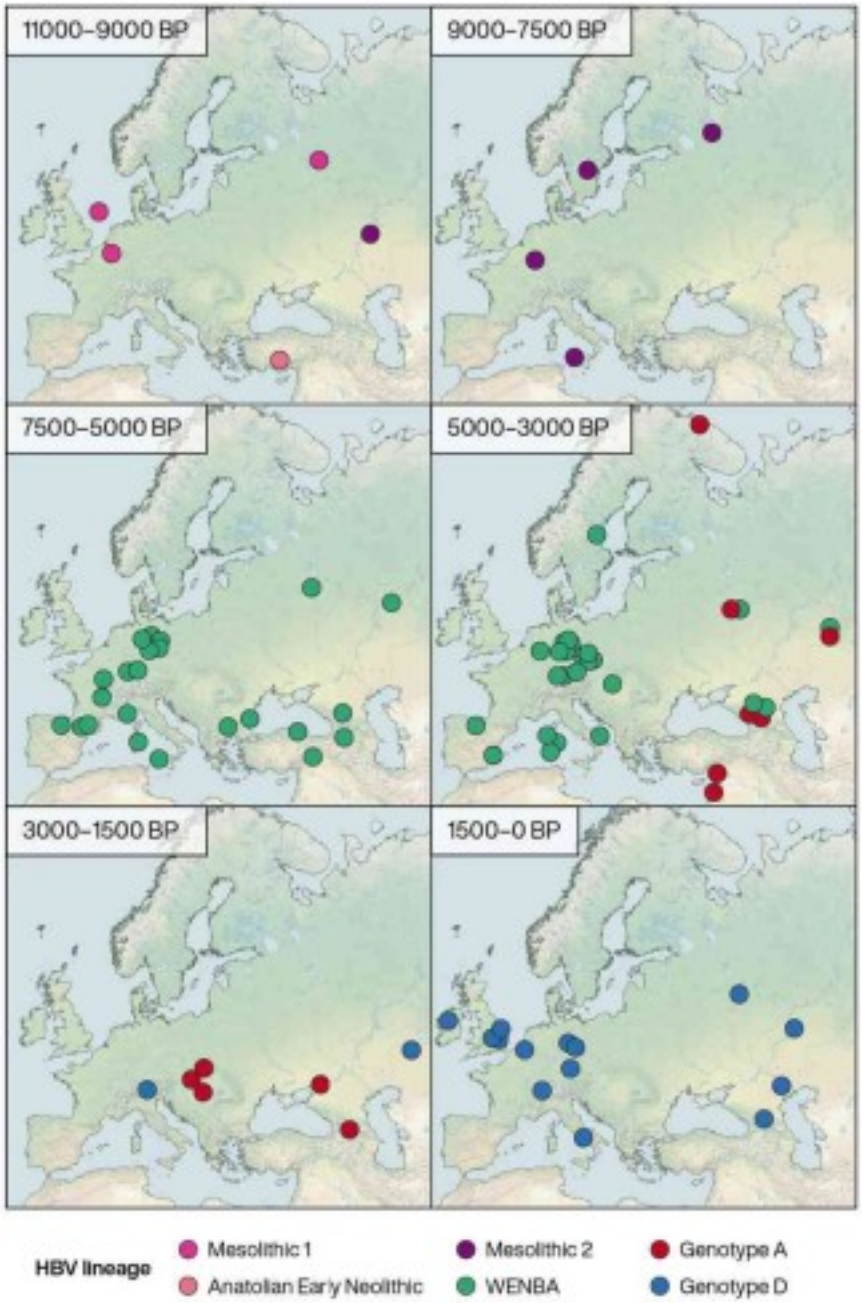
В последующий период линия HBV WENBA доминировала в большинстве регионов Западной Евразии в течение более 4000 лет. Последнее обнаружение WENBA датируется 3,3 тыс. лет назад, позднее эта линия не встречается. Другая разновидность вируса, генотип A, который впервые обнаружен на востоке Европы и на Ближнем Востоке между 5 и 3,5 тыс. лет назад, встречается и после 2,5 тыс. лет назад, когда он достигает Среднедунайской низменности в Центральной Европе. В это же время появляется вирус генотипа D, обнаруженный у двух индивидов из итальянских Альп, а также в западноевразийской степи; в средние века он превалирует в разных регионах Европы. Таким образом, по-видимому, линия HBV WENBA исчезает к концу 2-го тысячелетия до н.э., а генотипы A и D широко распространяются и замещают ее.



Географическое расположение, временные периоды и генетические линии HBV в Евразии (A) и Америке (B). Распределение современных генотипов HBV (C) (Kocher et al., 2021).

Большинство штаммов HBV, сегодня циркулирующих в Западной Евразии, принадлежит к генотипам A 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 аберрантный, 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 A.



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://www.science.org/doi/10.1126/science.abi5658