

Эволюция чумы

[Надежда Маркина](#)

Геномы древних *Yersinia pestis* показали, когда и как возбудитель чумы приобрел смертельно опасные свойства

В бронзовом веке чума была вполне обычным явлением, хотя в то время чумная бацилла еще не научилась передаваться с блохами и не могла вызывать самую опасную разновидность болезни – бубонную чуму. То и другое она освоила около 3000 лет назад. Время возникновения *Yersinia pestis* и ее этапы на пути превращения в возбудителя смертельной болезни – все это ученые выяснили, прочитав геномы бактерий из древних останков.

В образцах древних костей и зубов иногда сохраняется ДНК не только человека, но и его непрошенных сожителей – паразитов, в том числе возбудителей заболеваний. И по этой бактериальной ДНК можно также узнать много интересного о жизни наших предков. Так, исследование большого коллектива генетиков под руководством Эске Виллерслева (*Eske Willerslev*), [опубликованное в журнале Cell](#), посвящено генетическому анализу древних бактерий – возбудителей чумы *Yersinia pestis*. Авторам удалось прочитать геном чумной бациллы из останков бронзового века и сделать интересные выводы о том, как развивались взаимоотношения патогена и человека. Они впервые получили прямые доказательства того, что жители Евразии бронзового века заражались чумой, но в то время болезнь была далеко не так смертоносна, как впоследствии.

Первая исторически зафиксированная пандемия чумы – это «Юстинианова чума», которая началась в 541-544 гг н.э. в Египте и продолжалась более ста лет, опустошив страны Средиземноморья. Вторая пандемия — «Черная смерть» в 1347-1351 гг. пришла из Азии и косой прошла по Европе (ее жертвами стали 25 млн. человек). Она же отозвалась волной пандемии в 1665-1666 гг. Третья пандемия началась в Китае в 1850 г. и распространялась по миру в виде серии эпидемий вплоть до середины XX века. Самые же ранние свидетельства смертельной болезни – чума в Афинах (430-427 до н.э.) и чума Антонина (165-180 н.э.) – исторически зафиксированы, но при этом нет доказательств, что эпидемии были вызваны именно бактерией *Y. pestis*.

На демографию пандемии чумы оказали драматические последствия. Черная смерть выкосила 30-50% населения Европы и привела к экономическому и политическому коллапсу. Юстинианова чума сыграла главную роль в ослаблении Византийской империи, а более ранние вспышки чумы связывают с упадком в античной Греции и ослаблением римской армии.

Ранее ученые уже установили, что *Yersinia pestis* эволюционировала из гораздо менее патогенной *Yersinia pseudotuberculosis*, а время этого события они помещали в очень большой интервал времени – от 2 600 до 28 000 лет назад. Доподлинно известно, что человек встречался с чумной бациллой раньше, чем зафиксированы первые исторические эпидемии — ДНК бактерии была найдена в скелетах людей возрастом более 1500 лет. Теперь же исследователям удалось заглянуть в прошлое гораздо глубже.

Евразийцам бронзового века поставили диагноз

Авторы исследовали древние образцы (ткань зубов) из древних останков 101 индивида, обнаруженных в разных регионах Европы и Азии, и в 8 образцах из 101 нашли ДНК бактерии *Yersinia*. Сравнение с референсными бактериальными геномами показало, что в 7 образцах содержится ДНК именно бактерии *Yersinia pestis* (но не *Yersinia pseudotuberculosis*). Поскольку восьмой образец был сомнительным, его исключили из анализа. Для решения вопроса о том, что обнаруженная ДНК *Y. pestis* в 7 образцах принадлежала именно возбудителю чумы в организме данного человека, исследователи по степени деградации доказали одинаковый возраст человеческой и бактериальной ДНК.

Итак, первый результат продемонстрировал, что в период позднего неолита и бронзового века заражение чумой происходило не так уже редко – 7 случаев на 101 образец – значительная величина! Носители чумной бациллы принадлежали к следующим культурам: афанасьевская на Алтае и в Сибири, культура шнуровой керамики в Эстонии, синташтинская культура на Урале, унетицкая культура (Польша), андроновская культура (Алтай, Сибирь) и ранний железный век (Армения).



А. Географическое расположение мест находок ДНК *Y. pestis* в древних образцах с указанием радиоуглеродной датировки возраста и принадлежности к археологическим культурам. В. Захоронение в Буланово (Россия).

Табл.1. Данные об образцах, в которых была найдена ДНК *Yersinia pestis*

| образец | страна | место | культура | возраст (лет до н.э.) |
|---------|---------|-----------------|---------------------|-----------------------|
| RISE00 | Эстония | Sope | шнуровой керамики | 2575-2349 |
| RISE139 | Польша | Chociwei | унетицкая | 2135-1923 |
| RISE386 | Россия | Буланово | синташтинская | 2280-2047 |
| RISE397 | Армения | Капан | ранний железный век | 1048-885 |
| RISE505 | Россия | Кутманово | андроновская | 1746-1626 |
| RISE509 | Россия | Афанасьева гора | афанасьевская | 2887-2677 |
| RISE511 | Россия | Афанасьева гора | афанасьевская | 2909-2679 |

Исследователи секвенировали геном бактерии *Y. pestis*, состоящий из кольцевой хромосомы и плазмид rCD1, rMT1, и rPCP1. Плазмиды содержат внехромосомную ДНК, которая играет важную роль в патогенных характеристиках бациллы чумы; а плазмиды rMT1, и rPCP1 имеют ключевое значение для различия *Y. pestis* и его очень похожего предшественника *Y. pseudotuberculosis*. Величина покрытия, с которым секвенировали хромосому, составила от 0.14X до 29.5X.

Древняя чума была менее вирулентна

В геноме древних штаммов *Y. pestis* авторы проанализировали 55 генов, которые связаны с вирулентностью. Оказалось, что все вирулентные гены в древних штаммах не отличаются от таковых в современных штаммах, кроме гена *ymt* (*Yersinia murine toxin*) на плазмиде rMT1. Этот ген играет ключевую роль в жизненном цикле бактерии чумы, он позволяет ей использовать блох как вектор передачи. Природным резервуаром *Y. pestis* служат суслики и другие грызуны, а в антропогенной среде – крысы. Животные или человек заражаются при укусе блохи, в пищевод которой бактерии размножаются и образуют так

называемый «чумной блок». Ген *ymt* кодирует фосфолипазу D, которая защищает бактерию в кишечнике блохи и таким образом обеспечивает вектор передачи инфекции.

В плазмиде pMT1 имеется участок длиной 19 kb, но оказалось, что он отсутствует у всех древних штаммов за исключением самого молодого из них (RISE397, 951 тыс лет до н.э.). Именно в этом участке и содержится ген *ymt*. Авторы проверили опубликованную базу данных и убедились, что этот участок есть у всех известных современных и древних штаммов за исключением трех, у которых полностью отсутствует плазида pMT1.

Из полученных результатов авторы сделали вывод, что ген *ymt* отсутствовал у бактерии *Y. pestis* вплоть до 1680 лет до н.э. А начиная со времени 950 лет до н.э. он имеется у 97,8% штаммов. По-видимому, этот ген стал поздним приобретением бактерии, но оказался столь полезным, что был подхвачен отбором и быстро распространился. Этот вывод опровергает бывшее до сих пор представление о раннем приобретении гена *ymt* как исключительно важного для жизненного цикла.

Интересно, что на концах новоприобренного участка в 19 kb исследователи обнаружили два транспозона (мобильных элемента, способных перемещаться по ДНК). Поэтому они предположили, что ген *ymt* был приобретен в результате горизонтального переноса от другой бактерии.

Кроме того, выяснилось, что древние штаммы *Y. pestis* в трех других генах — *pde2*, *pde3*, и *gcsA* – не имеют мутаций, ключевых для передачи бактерии с блохами.

Так что в комбинации эти результаты говорят о том, что только 3000 лет назад бактерия чумной палочки приобрела способность передаваться с блохами. Так что вопрос, как получали инфекцию более древние жители Евразии, пока остается открытым.

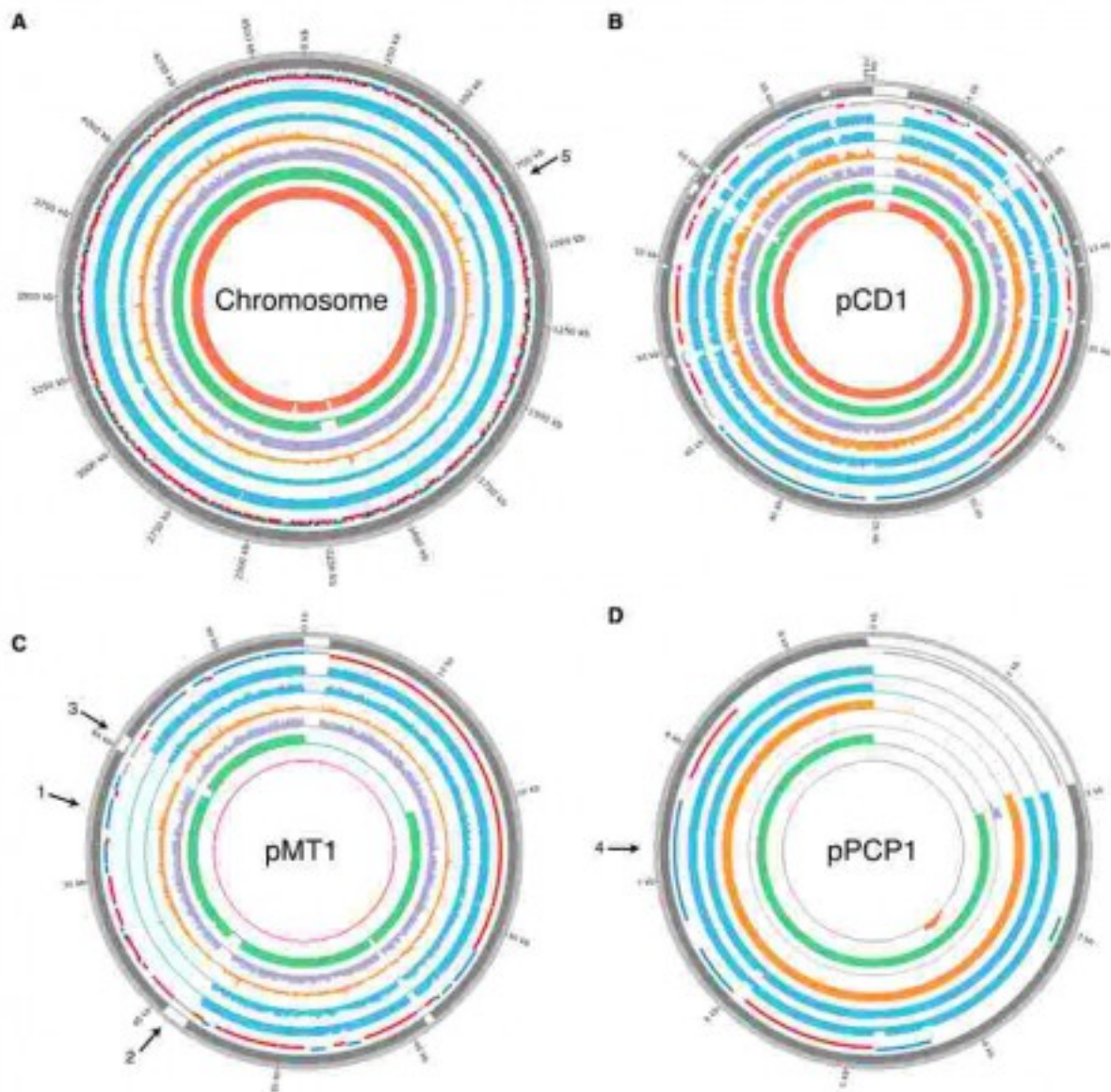


Схема хромосомы (CO92) *Y. Pestis* и трех плазмид: pCD1, pMT1, и pPCP1. Внешнее серое кольцо обозначает карту генов. RISE505 и RISE509 – голубые кольца; возбудитель Юстиниановой чумы – оранжевое кольцо; возбудитель Черной смерти – сиреневое кольцо; современный штамм *Y. Pestis* D1982001 – зеленое кольцо; *Y. Pseudotuberculosis* – внутреннее красное кольцо. Стрелки обозначают: 1 – ген *umt*; 2 и 3 – транспозоны в начале и в конце участка pM1, отсутствующего у древних штаммов; 4 – ген *pla*; 5 – регион гена флагеллина, отсутствующий у древних штаммов.

Древняя чума была не так смертельна

Авторы изучили еще один маркер патогенности *Y. pestis* — ген *pla*, расположенный на плазмиде pPCP1. Мутация гена *pla* I259T (которая в белке Pla превращает изолейцин в треонин) облегчает глубокое проникновение бактерии в ткани, что необходимо для развития бубонной формы чумы. Эта мутация была обнаружена только в образцах после 1690 лет до н.э. Таким образом, можно заключить, что в бронзовом веке чумная бактерия не могла вызывать бубонную чуму – самую опасную и смертельную.

А вот регион DFR4, содержащий несколько генов, потенциально важных для вирулентности бактерии, был найден во всех семи древних образцах. Известно, что этот регион имелся у возбудителей Юстиниановой чумы и Черной смерти, но вот в позднейших штаммах (в том числе у референсного штамма CO92, возбудителя третьей пандемии) его уже не было.

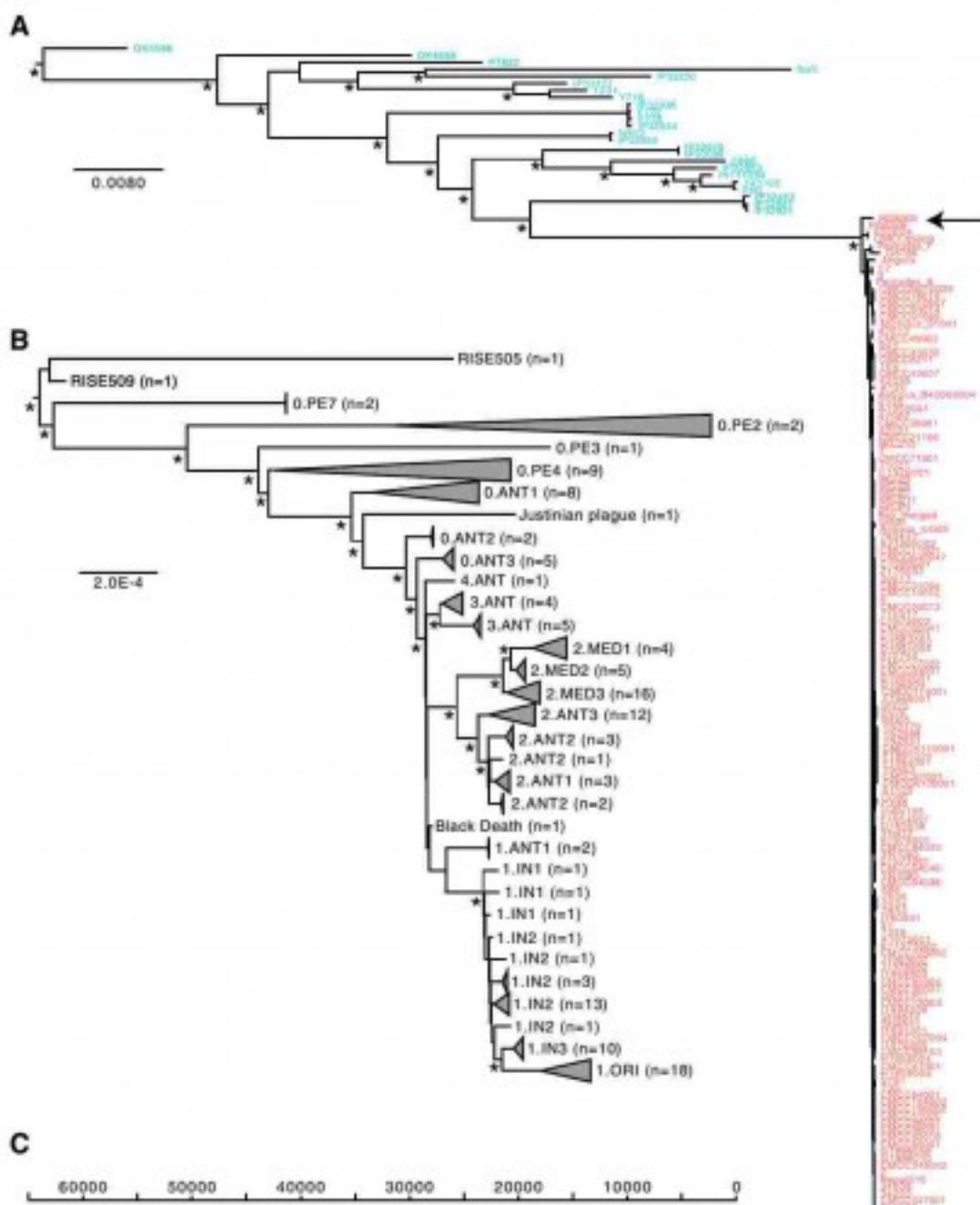
Наконец, известная способность чумной бактерии ускользать из-под действия иммунной системы, по-видимому, развилась после 2750 лет до н.э. В это время возникают мутации в бактериальном гене флагеллина (*flhD*), которые приводят к тому, что

система врожденного иммунитета перестает реагировать на белки *Y. pestis*.

Чума на филогенетических деревьях

Обратившись к филогении чумной бациллы, исследователи определили позицию двух древних штаммов *Y. pestis* : RISE505 (андроновская культура, 1690 лет до н.э.) и RISE509 (афанасьевская культура, 2750 лет до н.э.). Эти штаммы образуют кластер на дереве *Y. pestis* . В то же время сама *Y. pestis* представляет собой монофилетичную группу (ветвь) на дереве своего родоначальника *Y. pseudotuberculosis*.

Для оценки времени жизни последнего общего предка (MRCA) *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* авторы использовали подход Bayesian Markov Chain Monte Carlo и получили, что он жил в среднем 55 000 лет назад (в интервале 34,659–78,803 лет назад). Таким образом, он оказался намного старше, чем вычисляли ранее (2,600–28,000 лет назад). А время жизни общего предка всех линий *Y. pestis* авторы оценили в 5,800 лет назад, отодвинув его на 2 тысячи лет по сравнению с предыдущими данными (3340 лет назад). Таким образом, они удревели как происхождение *Y. pestis* из *Y. pseudotuberculosis*, так и ее ветвление.



А – филогенетическое дерево, показывающее связь *Y. Pseudotuberculosis* (голубой цвет) и *Y. Pestis* (розовый цвет). В – филогенетическое дерево *Y. Pestis* . Обозначено положение возбудителя Юстиниановой чумы, Черной смерти, и древние образцы RISE505 и RISE509.

Авторы подчеркивают, что им удалось получить временной срез событий, в течение которого *Y. pestis* приобретала средства все большей патогенности и ускользания от иммунной системы. В результате эволюционировав от умеренно вирулентного и не слишком опасного возбудителя псевдотуберкулеза до возбудителя самой опасной болезни, с которой когда-либо сталкивался человек.

По-видимому, в конце 4-го тысячелетия до н.э. и по крайней мере в начале 3-го тысячелетия до н.э. *Y. pestis* была широко распространена в Евразии. Присутствие возбудителя в 7 образцах из 101 доказывает, что чума была довольно обычной инфекцией, по крайней мере, на 3000 лет раньше исторических сведений о ней. Древние штаммы были менее вирулентными и не могли вызывать бубонную чуму, только легочную и септическую. Хотя и эти две формы чумы могли повлиять на сокращение численности популяций в конце 4-го – начале 3-го тысячелетия до н.э., пишут авторы.

Они упоминают о недавних исследованиях, в которых по древним геномам было показано, что бронзовый век в Европе и Азии характеризовался масштабными миграциями, смешением и замещением популяций (http://генофонд.рф/?page_id=3877). Возможно, рассуждают авторы, вспышки чумы могли быть связаны с этой мобильностью населения. Но бактерия только с начала 1-го тыс. до н.э. приобрела способность переноситься блохами и постепенно наращивала свои патогенные свойства, так что ко времени исторических пандемий чумы она стала крайне вирулентным и смертельно опасным агентом.

Выводы

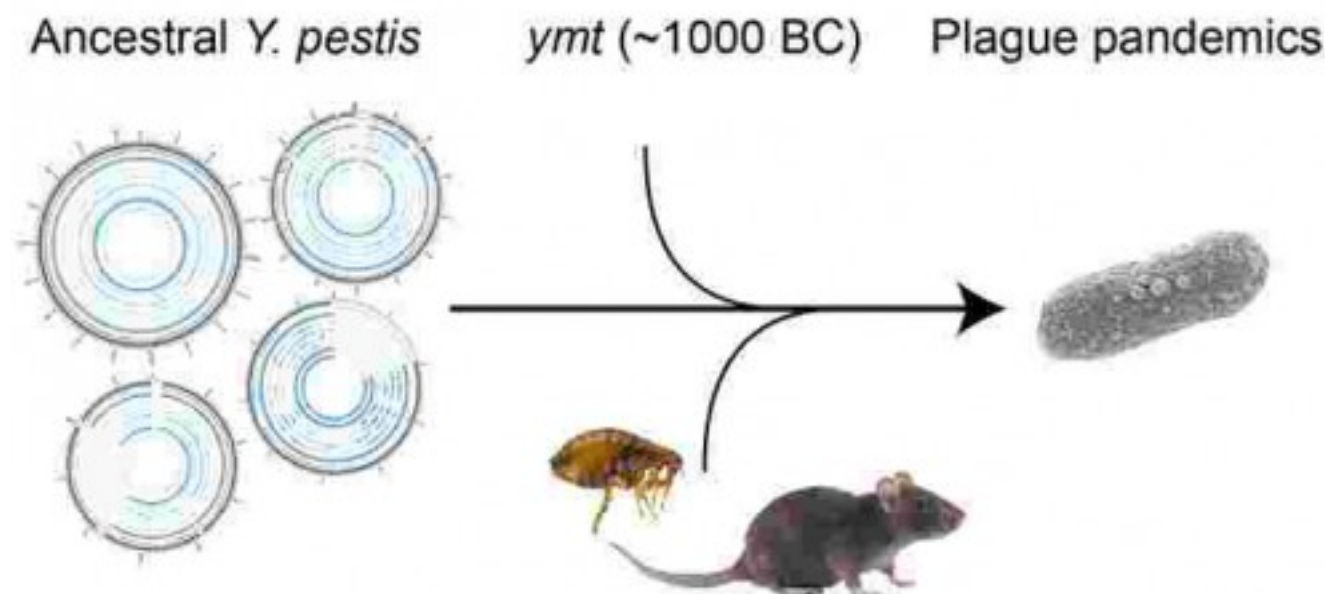


Схема эволюции чумной бациллы от древних форм до возбудителя пандемий

Основные выводы исследования авторы статьи формулируют так:

- *Y. pestis* была широко распространена в Евразии в бронзовом веке;
- Время жизни общего предка всех линий *Y. pestis* — в среднем 5 800 лет назад;
- Способность передаваться с блохами (ген *ymt*) бактерия приобрела около 1000 лет до н.э.;
- *Y. pestis* бронзового века не могла вызывать бубонную чуму.

Источник:

Early Divergent Strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 Years Ago

Simon Rasmussen, Morten Erik Allen, Kasper Nielsen, ..., Rasmus Nielsen, Kristian Kristiansen, Eske Willerslev

Rasmussen et al., 2015, *Cell* 163, 571–582

October 22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.009>

Полный текст статьи можно скачать здесь [Rasmussen_BronzeAgePlague_Cell_2015_main_supp](#)