



Department of Archaeogenetics  
Professor Dr. Johannes Krause  
Director  
Tel.: +49 (0) 3641 686-600  
Fax: +49 (0) 3641 686-623  
krause@shh.mpg.de

23.12.2021

Review of doctoral thesis

of **Lyazzat Musralina Zenurainovna**

**"Paleogenetic analysis of pathogenic microorganisms in archaeological finds  
from the territory of Kazakhstan "**

The dissertation work of Mrs. Lyazzat Musralina Zenurainovna focuses on the molecular analysis of ancient pathogens from archaeological specimens from prehistoric time periods in Central Asia. Specifically, the work focuses on the molecular identification of ancient pathogens from teeth and bones collected from skeletons. For her dissertation work Mrs. Musralina Zenurainovna analysed more than 350 human specimens from the Bronze age to the 14th centuries AD. Her dissertation consists of an extensive introduction to the subject of ancient DNA, ancient pathogens, plague and Hepatitis B virus (HBV) in particular. In addition, there is an extensive results and methods section from a total of 10 publications of which 3 are published in international peer reviewed journals and 5 are conference abstracts. Of these publications, one is published in the international journal Science and one is published in Science Advances another one is currently in second round of review at the journal Nature and another one in the second round of review at PNAS. Mrs. Musralina is a prominent co-author in all those publications showing impressively her international network of collaboration partners.

In recent years, major advances in the research field of archaeogenetics have made it possible to reconstruct from subfossil material not only for the first time the genomes of humans from the past, but also the genomes of the pathogens that once afflicted them. This has allowed direct conclusions to be drawn about the evolution of pathogens and microorganisms through time. In this context, ancient pathogen genomics offers the possibility to reconstruct whole genomes of millennia-old pathogens in order to better understand the evolution of pathogenicity and the adaptation of pathogens to new hosts, e.g. humans. A number of molecular methods and algorithms for the analysis of these ancient pathogens have been developed within the last 5 years. Mrs. Musralina has applied these techniques for her dissertation to learn more about the evolution of the plague pathogen *Y.pestis*, the typhoid fever causing pathogen *Salmonella enterica Paratyphi C* and the HBV pathogen, among others.

Plague is considered one of the most infamous pathogens in human history. The bacterial pathogen of plague, *Yersinia pestis*, has caused at least 3 major pandemics in history. Mrs. Musralina dealt in her work with the origin of the second pandemic in Central Asia as well as with an unknown disease caused by an early form of *Y.pestis* that is also called the Late Neolithic Bronze Age (LNBA) plague. Mrs Musralina succeeded in reconstructing some of the youngest genomes from the LNBA lineage from Central Asia, as well as other Late Neolithic and Bronze Age *Y.pestis* genomes. Among other things, it could be shown that these LNBA pathogens lacked genes necessary for flea transmission. These arose only later. That is, this form of plague probably did not cause bubonic plague, but only a form of pneumonic plague that was probably transmitted by droplet infection. The late occurrence of this LNBA lineage that is 3000 years after the first appearance suggest local extinctions of the pathogen lineages occurred apparently again and again. Through the 3000 years of evolution of this pathogen, only one lineage ever survived. It can therefore be speculated on whether it might be a completely different disease that was caused by this early *Y.pestis* pathogen.

Mrs. Musralina has found in a large number of commensal pathogens, such as *Tanerella forsythia*, present in the human remains she studied. She also found pathogens such as *Y.pestis* and HBV in more than a dozen specimens showing the prevalence of ancient disease in prehistoric Central Asia.

Mrs. Musralina demonstrates an excellent and deep understanding of the molecular methods used in the ancient DNA lab that are used to extract, enrich and sequence ancient DNA from bones. She furthermore shows a good understanding of the phylogenetic analysis and interpretation of the analysis results in the context of pathogen evolution.

In the overall impression it can be said that the work of Mrs. Musralina is scientifically very well comprehensible and shows a very conscientious analytical work. The chapters are well written and they impressively demonstrate that Mrs. Musralina works independently and autonomously.

In my opinion the thesis fulfills all requirements for obtaining a PhD degree. The thesis is ready to be defended orally in front of a respective committee.

With my very best regards,



Johannes Krause

Director Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology

Департамент археогенетики  
Директор, др,  
профессор Йоханнес  
Краузе  
Тел.: +49 (0) 3641 686-600  
Факс: +49 (0) 3641 686-623  
krause@shh.mpg.de

23.12.2021

Отзыв на докторскую диссертацию  
**Мусралиной Ляззат Зенураиновны**

**"Палеогенетический анализ патогенных микроорганизмов в  
археологических находках с территории Казахстана"**

Диссертационная работа г-жи Ляззат Мусралины Зенураиновны посвящена молекулярному анализу древних патогенов из археологических образцов доисторических временных периодов в Центральной Азии. В частности, работа посвящена молекулярной идентификации древних патогенов из зубов и костей, собранных со скелетов. Для своей диссертационной работы Мусралина Зенураиновна проанализировала более 350 человеческих образцов от бронзового века до 14 века нашей эры. Ее диссертация состоит из обширного введения в тему древней ДНК, древних патогенов, чумы и вируса гепатита В (HBV) в частности. Кроме того, имеется обширный раздел результатов и методов, включающий в общей сложности 10 публикаций, из которых 3 опубликованы в международных рецензируемых журналах, а 5 - тезисы докладов на конференциях. Из этих публикаций одна опубликована в международном журнале Science, одна - в Science Advances, еще одна находится на втором этапе рецензирования в журнале Nature и еще одна - на втором этапе рецензирования в PNAS. Г-жа Мусралина является основным соавтором во всех этих публикациях, что свидетельствует о ее международной сети партнеров по сотрудничеству.

В последние годы значительные достижения в области археогенетики позволили впервые реконструировать по ископаемым материалам не только геномы людей прошлого, но и геномы патогенов, которые когда-то поражали их. Это позволило сделать прямые выводы об эволюции патогенов и микроорганизмов во времени. В этом контексте геномика древних патогенов дает возможность реконструировать целые геномы патогенов тысячелетней давности, чтобы лучше понять эволюцию патогенности и адаптацию патогенов к новым хозяевам, например, к человеку. За последние 5 лет был разработан ряд молекулярных методов и алгоритмов для анализа этих древних патогенов. Г-жа Мусралина применила эти методы в своей диссертации, чтобы больше узнать об эволюции возбудителя чумы *Y.pestis*, возбудителя брюшного тифа *Salmonella enterica*, *Paratyphi C* и возбудителя гепатита В, и других.

Чума считается одним из самых печально известных патогенов в истории человечества. Бактериальный возбудитель чумы, *Yersinia pestis*, вызвал, по крайней мере, 3 крупные пандемии в истории. В своей работе г-жа Мусралина рассматривает происхождение этой пандемии в Центральной Азии, а также неизвестное заболевание, вызванное ранней формой *Y.pestis*, которое также называют чумой позднего неолита и бронзового века (LNBA). Г-же Мусралиной удалось реконструировать некоторые из самых молодых геномов линии LNBA из Центральной Азии, а также другие геномы *Y.pestis* позднего неолита и бронзового века. Среди прочего, удалось показать, что у этих LNBA патогенов отсутствовали гены, необходимые для передачи блох. Они возникли только позднее. То есть, эта форма чумы, вероятно, не вызывала бубонной чумы, а только форму легочной чумы, которая, вероятно, передавалась воздушно-капельным путем. Позднее появление этой линии LNBA, спустя 3000 лет после первого появления, позволяет предположить, что локальные вымирания линий возбудителя происходили, по-видимому, снова и снова. За 3000 лет эволюции этого патогена выжила только одна линия. Поэтому можно предположить, может ли это быть совершенно другое заболевание, которое было вызвано ранним патогеном *Y.pestis*.

Г-жа Мусралина обнаружила большое количество комменсальных патогенов, таких как *Tanereella forsythia*, присутствующих в изученных ею человеческих останках. Она также обнаружила такие патогены, как *Y.pestis* и *HBV* в более чем десятке образцов, что свидетельствует о разнообразности древних заболеваний в доисторической Центральной Азии.

Г-жа Мусралина демонстрирует отличное и глубокое понимание молекулярных методов, использованных в лаборатории древней ДНК, которые применяются для извлечения, обогащения и последовательности древней ДНК из костей. Кроме того, она демонстрирует хорошее понимание филогенетического анализа и интерпретации результатов анализа в контексте эволюции патогенов.

По общему впечатлению можно сказать, что работа г-жи Мусралиной очень понятна с научной точки зрения и демонстрирует очень добросовестную аналитическую работу. Главы хорошо написаны, и они впечатляюще демонстрируют, что госпожа Мусралина работает самостоятельно и автономно.

По моему мнению, диссертация отвечает всем требованиям для получения степени доктора философии (PhD). Диссертация готова к устной защите перед соответствующей комиссией.

С наилучшими пожеланиями,

(Подпись)

Йоханнес Краузе

Директор Института эволюционной антропологии имени Макса Планка

Республика Казахстан, город Алматы.

Двенадцатое января тысячи двадцать второго года.

Перевод документа с английского языка на русский язык выполнен переводчиком Рыскуловой Асией Азатбековной, **ИИН 810310400328**, в городе Алматы, Республика Казахстан

Подпись: А Рыскулова Асия Азатбековна

Республика Казахстан, город Алматы.

Двенадцатое января две тысячи двадцать второго года.

Я, **Жунусова Алтынай Аскарарна**, нотариус г. Алматы, действующая на основании лицензии № **0003398** выданной Комитетом регистрационной службы и оказания правовой помощи Министерства Юстиции РК от **28 июня 2011 г.** свидетельствую подлинность подписи, сделанной известным мне переводчиком Рыскуловой Асией Азатбековной. Личность, подписавшего документ установлена, дееспособность и полномочия его проверены.

Зарегистрировано в реестре за № **19**

Взыскано: **1633 тенге**

Нотариус



ET08023902209611709525780032D

Нотариаттық іс-әрекеттің бірегей нөмірі / Уникальный номер нотариального действия



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АТТІ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ТРАНСПОРТ ЖӘНЕ ЖҮЗІМДІК ҚИНАМАЛЫҚ ҚЫСҚАРТЫЛҒАН АҚПАРАТТЫ ҚАМТЫҒАН МЕМЛЕКЕТтік ҚОРҒАУ ОРҒАНЫ

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АТТІ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ТРАНСПОРТ ЖӘНЕ ЖҮЗІМДІК ҚИНАМАЛЫҚ ҚЫСҚАРТЫЛҒАН АҚПАРАТТЫ ҚАМТЫҒАН МЕМЛЕКЕТтік ҚОРҒАУ ОРҒАНЫ

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АТТІ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ТРАНСПОРТ ЖӘНЕ ЖҮЗІМДІК ҚИНАМАЛЫҚ ҚЫСҚАРТЫЛҒАН АҚПАРАТТЫ ҚАМТЫҒАН МЕМЛЕКЕТтік ҚОРҒАУ ОРҒАНЫ

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АТТІ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ТРАНСПОРТ ЖӘНЕ ЖҮЗІМДІК ҚИНАМАЛЫҚ ҚЫСҚАРТЫЛҒАН АҚПАРАТТЫ ҚАМТЫҒАН МЕМЛЕКЕТтік ҚОРҒАУ ОРҒАНЫ

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АТТІ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ТРАНСПОРТ ЖӘНЕ ЖҮЗІМДІК ҚИНАМАЛЫҚ ҚЫСҚАРТЫЛҒАН АҚПАРАТТЫ ҚАМТЫҒАН МЕМЛЕКЕТтік ҚОРҒАУ ОРҒАНЫ

