

Особенности моделирования сибирской язвы с использованием различных видов мелких лабораторных животных

К.В.Хлопова, Г.М.Титарева, И.В.Бахтеева, Т.Б.Кравченко, В.С.Тимофеев

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Оболенск, Московская область, Российская Федерация

Сибирская язва – особо опасный зооантропоноз, вызываемый грамположительной спорообразующей бактерией *Bacillus anthracis*. Это заболевание встречается преимущественно у копытных травоядных животных, в т.ч. используемых в сельском хозяйстве, но может поражать и человека. Но для моделирования сибирской язвы, способов ее лечения и профилактики приходится использовать более доступные биологические модели мелких грызунов и кроликов, которые по своей чувствительности к инфекции и особенностям инфекционного процесса отличаются от копытных и людей. В данной статье мы приводим обзор литературных источников, в которых описываются эпидемиологические и клинические особенности сибиреязвенной инфекции у наиболее распространенных лабораторных животных и особенности использования этих животных для моделирования сибирской язвы.

Ключевые слова: сибирская язва, *Bacillus anthracis*, эпидемиология, моделирование инфекции

Для цитирования: Хлопова К.В., Титарева Г.М., Бахтеева И.В., Кравченко Т.Б., Тимофеев В.С. Особенности моделирования сибирской язвы с использованием различных видов мелких лабораторных животных. Бактериология. 2024; 9(3): 110–117. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-3-110-117

Features of modeling anthrax on various types of small laboratory animals

K.V.Khlopova, G.M.Titareva, I.V.Bakhteeva, T.B.Kravchenko, V.S.Timofeev

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation

Anthrax is a particularly dangerous zooanthroponosis caused by the gram-positive spore-forming bacterium *Bacillus anthracis*. This disease occurs primarily in ungulate herbivorous, including those used in livestock farming, but can also affect humans. But for modeling anthrax and its treatment and prevention methods, it is necessary to use more accessible biological models of rodents and rabbits, which differ in their sensitivity to infection and the characteristics of the infectious process from ungulates and humans. In this article, we provide an overview of literature sources that describe the epidemiological and clinical features of anthrax infection in the most common laboratory animals and the features of using these animals for modeling anthrax.

Key words: anthrax, *Bacillus anthracis*, epidemiology, infection modeling

For citation: Khlopova K.V., Titareva G.M., Bakhteeva I.V., Kravchenko T.B., Timofeev V.S. Features of modeling anthrax on various types of small laboratory animals. Bacteriology. 2024; 9(3): 110–117. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-3-110-117

Сибирская язва – особо опасное заболевание животных и человека, вызываемое грамм-положительной спорообразующей бактерией *Bacillus anthracis*. Патогенность *B. anthracis* обеспечивается наличием двух плазмид – рХО1 и рХО2, несущих генетические детерминанты основных факторов патогенности. На плазмиде рХО1 расположены гены, кодирующие сибиреязвенный токсин, состоящий из трех компонентов – протективного антигена (protective

antigen/PA), летального фактора (lethal factor/LF) и отеочного фактора (edema factor/EF). LF представляет собой цинк-зависимую металлопротеиназу, расщепляющую N-конец митоген-активируемых киназ (MAPKKs или MEKs) клетки хозяина, нарушая при этом сигнальные пути регуляции пролиферации и защиты клеток от стресса. EF – кальмодулин-зависимая аденилатциклаза. Увеличивая уровни циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), EF влияет на сигналь-

Для корреспонденции:

Тимофеев Виталий Сергеевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, р.п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24
Телефон: (4967) 36-00-27

Статья поступила 01.02.2024, принята к печати 30.09.2024

For correspondence:

Vitaly S. Timofeev, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of microbiology of anthrax, Department of Highly Dangerous Infections, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Address: 24 "Quarter A" Territory, Obolensk, City District Serpukhov, 142279, Russian Federation
Phone: (4967) 36-00-27

The article was received 01.02.2024, accepted for publication 30.09.2024

ные пути клетки-хозяина. Клинически действие EF проявляется как отек тканей. PA представляет собой порообразующий белок, который образует комплекс с LF или EF, называемые соответственно летальным токсином (LT) и отечным токсином (ET). Связываясь с клеточными рецепторами (TEM8 и CMG2), PA опосредует проникновение LF или EF в цитозоль клеток млекопитающих [1–3]. На плазмиде pXO2 расположен оперон *capBCAED*, кодирующий ферменты синтеза капсулы, состоящей из поли-D-γ-глутаминовой кислоты. Капсула покрывает поверхность вегетативной клетки *B. anthracis*, защищая ее от иммунных реакций хозяина [4].

Вторая ключевая для эпидемиологии сибирской язвы особенность *B. anthracis* – это присущая данному патогену, как представителю рода *Bacillus*, способность к формированию эндоспор, крайне устойчивых в окружающей среде [5, 6]. В естественных условиях жизненный цикл *B. anthracis* выглядит следующим образом. Проникая в организм хозяина, споры прорастают в вегетативные клетки, которые затем растут и размножаются в точке проникновения или в ближайших лимфатических тканях. Затем, если болезнь переходит в следующую стадию, они распространяются по организму лимфогематогенным путем и вызывают геморрагические некротические поражения, токсемию и сепсис, которые могут привести к смерти. После этого вегетативные клетки, оставшиеся в трупe хозяина, погибают при его разложении под действием гнилостной микрофлоры. Но часть из них попадает в окружающую среду, в первую очередь в почву, вместе с кровянистыми выделениями из тела на последних стадиях инфекции и в ближайшее время после смерти, а также при поедании трупа падальщиками, которые устойчивы к заражению. Из попавших в почву клеток *B. anthracis* часть спорует, и, таким образом, жизненный цикл патогена замыкается, а вновь образованные споры способны вызвать новый цикл заражения. При этом они сохраняют жизнеспособность и, что более важно, вирулентность десятки и даже сотни лет, в течение которых место гибели животного от сибирской язвы сохраняет эпидемический потенциал, т.е. может быть источником новых вспышек заболевания [7, 8].

Интересными особенностями эпидемиологии сибирской язвы являются: 1) дифференциальная чувствительность к заболеванию разных таксономических групп животных; 2) обратная корреляция между устойчивостью к сибиреязвенной инфекции (способность препятствовать проникновению в организм и развитие в нем возбудителя) и устойчивостью к действию сибиреязвенного токсина [9, 10]. Наиболее чувствительная к инфекции группа животных, среди которых она преимущественно циркулирует, – это копытные травоядные. Заражение происходит в основном при поедании загрязненного спорами *B. anthracis* корма, в естественных условиях – это загрязненная почва, налипшая на корни вырываемых пасущимся животным растений. Так как эта группа животных составляет основу сельского хозяйства, люди, контактирующие с ними, также подвергаются риску заражения. Хотя человек и считается относительно устойчивым к заражению сибирской язвой, существует высокий риск летального исхода, особенно при желудочно-кишечной и легочной формах заболевания.

В антропогенных экосистемах эпидемиология сибирской язвы значительно сложнее. Во-первых, существенно возрастает

опасность алиментарного заражения, так как особенности современных технологических процессов и логистики могут привести к тому, что одно заболевшее животное станет источником заражения большого количества животных (с пищевыми добавками животного происхождения) или людей, рассредоточенных на значительных территориях. Вторых, высокую значимость приобретают другие формы инфекции – кожная и ингаляционная, возникающие, соответственно, при непосредственном контакте с зараженным животным или при переработке контаминированной продукции и при аэрозолировании материала, содержащего споры *B. anthracis*, и вдыхании таких аэрозолей.

Обобщая, мы можем сказать, что в большинстве случаев сибирская язва протекает как алиментарная инфекция копытных и алиментарная, кожная и легочная инфекция человека. Но в этом и сложность изучения сибирской язвы, так как моделировать инфекцию для изучения ее патогенеза, способов лечения и вакцинопрофилактики, используя копытных и имитирующих человека приматов, в большинстве случаев невозможно по соображениям экономического и этического характера. Поэтому исследователи вынуждены использовать более распространенные и доступные биологические модели – мелких грызунов (мышей, крыс, морских свинок) и кроликов. Но эти животные не болеют сибирской язвой в природе, что уже указывает на то, что они отличаются по своей чувствительности к этому заболеванию от копытных и приматов. Более того, и при экспериментальном заражении они отличаются между собой по чувствительности к инфекции, к воздействию сибиреязвенного токсина и по особенностям инфекционного процесса. И эти особенности каждого вида (а иногда и внутривидовой группы) модельных животных необходимо учитывать при планировании каждого конкретного эксперимента. В этом обзоре мы описываем основные особенности моделирования сибирской язвы с использованием разных видов мелких лабораторных животных.

Мыши

Мыши – наиболее часто используемый вид животных в микробиологии патогенных микроорганизмов, в т.ч. и сибиреязвенного микроба. Это обусловлено малым размером и низкой стоимостью самих животных и их содержания, что снижает стоимость экспериментов и позволяет увеличить количество используемых животных, тем самым повышая статистическую достоверность полученных результатов. Кроме того, существует большое количество генетически охарактеризованных инбредных линий мышей, что позволяет подобрать наиболее подходящую для целей эксперимента линию.

Одно из наиболее существенных преимуществ мышей при моделировании сибирской язвы – это наличие инбредных линий, восприимчивых к инфекции, вызываемой бескапсульными штаммами, такими как Sterne-подобные живые вакцины – штаммы Sterne, СТИ-1, А16R и т.д. Такие штаммы относятся к 3-й группе патогенности, и работа с ними может проводиться в лабораториях, не оборудованных для работы с высокопатогенными микроорганизмами, т.е. экспериментальная работа становится доступной более широкому кругу исследователей. Однако различия в чувствительности к

pXO1+pXO2-штаммам у мышей и людей не позволяют экстраполировать полученные на мышах экспериментальные результаты на людей.

Вторым недостатком мышинной биомодели является чувствительность мышей к капсульным, но нетоксигенным штаммам, невирулентным для человека и других животных [11], причем и LD₅₀, и средний срок гибели не отличаются от этих показателей при инфицировании полноценными двухплазмидными штаммами [12–14].

И последний, но наиболее существенный недостаток мышинной биомодели – практически отсутствующая протективность при вакцинации мышей и последующем заражении двухплазмидными вирулентными штаммами *B. anthracis* (в отличие от высокой протективности у кроликов и умеренной у морских свинок) [15]. Таким образом, мышей практически невозможно использовать для исследований противосибиреязвенных вакцин напрямую, за исключением линий, чувствительных к pXO1+pXO2-штаммам, и заражения их такими штаммами. Но в ряде исследований мышей используют для «пассивной иммунизации» крупных животных, на которых нельзя напрямую оценить протективность, заразив их. В этом случае эффективность иммунизации оценивают по способности сыворотки крови вакцинированных животных, введенной мышам, защищать их от заражения *B. anthracis* [16–19].

Стоит также обратить внимание на анатомические отличия мыши от человека, которые критичны для моделирования ингаляционной инфекции, такие как: сравнительно большая площадь слизистой носа, меньшее количество ветвей дыхательных путей, отсутствие бронхиол, гораздо большее количество бронхоассоциированной ткани и слабо выраженный кашлевой рефлекс [20–22].

Как уже было отмечено выше, у различных видов млекопитающих между устойчивостью к инфекции (способностью препятствовать проникновению в организм и развитию в нем возбудителя) и устойчивостью к токсину существует обратная корреляция. Аналогичная корреляция характерна для различных линий мышей, причем именно для мышей удалось частично выявить ее причины. В патогенезе сибирской язвы значительную роль играют системы хозяина, распознающие патоген и активирующие врожденный иммунитет, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR). TLR и NLR, сигнальные системы макрофагов, активируясь при воздействии клеточных компонентов микроорганизма, в данном случае *B. anthracis*, активируют сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), запускающей синтез фактора некроза опухоли- α . Летальный токсин *B. anthracis* расщепляет MAPK, блокируя указанные иммунные процессы и индуцируя апоптоз [9, 23–28].

Кроме того, синтез цАМФ отечным токсином *B. anthracis* также приводит к инактивации многих клеточных сигнальных путей. В основном именно благодаря совокупному действию указанных токсинов *B. anthracis* и преодолевает иммунитет хозяина [9]. И именно на этапе блокировки NLR-опосредованных механизмов и возникает обратная корреляция между чувствительностью к токсину и развитием инфекции. Дело в том, что белок Nlrp1b семейства NLR может кодироваться так называемым LF-чувствительным аллелем.

Этот вариант Nlrp1b^S легко расщепляется летальным токсином *B. anthracis*, что приводит к быстрому лизису макрофага, но он при этом активирует каспазу-1, которая, в свою очередь, индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β и интерлейкина-18, активизирующих нейтрофилы и моноядерные фагоциты [29–30]. Этот каскадный механизм позволяет подавить сибиреязвенный микроб, не допустив его размножения и распространения в организме, т.е. развития инфекции. И таким образом мыши, имеющие легко лизируемые летальным сибиреязвенным токсином макрофаги, оказываются в большей степени способны подавить сибиреязвенную инфекцию. И наоборот, мыши, обладающие устойчивым к токсину вариантом Nlrp1b и, соответственно, устойчивыми макрофагами, оказываются в меньшей степени способными противодействовать инфекции [9].

Как и в случае многих других заболеваний, устойчивость к сибирской язве обеспечивается многими факторами и не исчерпывается описанным выше механизмом. Значительную роль в дифференциальной чувствительности к сибирской язве у мышей также играют характерные для некоторых линий особенности функционирования системы комплемента. Более чувствительными к инфекции являются так называемые C5-линии мышей, например линии DBA/2J и A/J, дефицитные по C5-компоненту системы комплемента (кодируется локусом *Hc*), участвующему в воспалительных реакциях и мобилизации фагоцитирующих клеток. Именно C5-линии мышей оказались крайне удобной моделью для разработки и оценки эффективности вакцинных противосибиреязвенных препаратов. Эти линии чувствительны к tox+cap-штаммам *B. anthracis*, и их вакцинация с последующим заражением такими штаммами – единственная возможность оценить протективность вакцин на мышинной модели, так как добиться устойчивой протективности при заражении tox+cap-штаммами на мышах не получается, а к штаммам tox+cap- другие линии мышей достаточно устойчивы и без вакцинации [9]. Кроме того, модель C5-мышей, заражаемых tox+cap-штаммами *B. anthracis*, как упоминалось выше, хорошо подходит для оценки эффективности иммунизации животных, экспериментальное заражение которых вирулентными штаммами невозможно по этическим и/или экономическим причинам. В этом случае сыворотку таких животных вводят C5-мышам и оценивают ее способность препятствовать заражению мышей tox+cap-штаммами *B. anthracis*, такими как Sterne [19].

Какими бы ни были механизмы, приводящие к различиям в чувствительности разных линий мышей к сибирской язве и к сибиреязвенным токсинам, для практической работы в соответствующих лабораториях важно представлять себе сравнительную степень чувствительности конкретной линии для более корректного планирования экспериментов. По чувствительности к сибирской язве основные линии мышей можно разделить на три группы: 1) чувствительные: DBA/2J, A/J; 2) сравнительно устойчивые: C3H/HeN, C57BL/6J, C3HHeJ, C57L/J, C58/J; 3) устойчивые: CBA/J, BALB/cJ, C57BR/cdJ. У чувствительных линий LD₅₀ при интраназальном или интраперитонеальном заражении одноплазмидными tox+cap-штаммами составляет 10³–10⁴ КОЕ/мышь, у устойчивых – 10⁶–10⁸ КОЕ/мышь [9].

В целом, несмотря на ряд описанных ограничений, мышьяная модель сибирской язвы остается незаменимой в качестве удобного и недорогого первого этапа исследований *in vivo*, результаты которых, тем не менее, зачастую должны быть подтверждены на других видах лабораторных животных (а в случае работы на моделях, использующих *tox*⁺сар-штаммы *B. anthracis* – еще и на полноценных двухплазмидных штаммах).

Крысы

Видовая особенность крыс как модели сибирской язвы – это высокая устойчивость к *B. anthracis* и при этом крайне выраженная чувствительность к сибиреязвенному токсину. Например, чувствительность к LF на килограмм массы тела для крыс линии Fisher составляет 120 мкг, PA – 145 мкг; LF для морских свинок – 250 мкг, PA 300 мкг; LF для мышей – 225 мкг, PA – 270 мкг. [31]. При этом чувствительность крыс к летальному токсину гораздо выше, чем у мышей, коррелирует с чувствительностью их макрофагов к лизису под действием этого токсина, которая опосредована рецептором NLR Nlrp1, крысиным гомологом мышьяного Nlrp1b [9]. Именно высокая чувствительность к летальному токсину делает крыс идеальной моделью для разработки токсин-нейтрализующих препаратов [32–35] либо препаратов, усиливающих действие LT [36]. В то же время устойчивость к инфекции делает их неподходящей моделью для опытов, предусматривающих заражение (таких как определение вирулентности, выделение штаммов через биопробу, определение эффективности вакцинных препаратов).

Морские свинки

Исторически морские свинки – одна из наиболее распространенных животных моделей сибирской язвы, используемая для оценки вирулентности штаммов, изучения механизмов патогенеза и разработки противосибиреязвенных препаратов. Обладая большим размером тела, морские свинки более удобны для гистологических и анатомических исследований. В то же время стоимость их содержания не слишком затратна [9].

Морские свинки характеризуются высокой чувствительностью к заражению *B. anthracis* и при этом довольно устойчивы к действию сибиреязвенных токсинов [37]. Общая клиническая картина сибирской язвы у морских свинок обладает рядом характерных особенностей. Во-первых, у них развивается ярко выраженная бактериемия в крови и селезенке, которая может достигать 10⁹ КОЕ/мл крови и сохраняться на постоянном уровне длительное время [38, 39]. Возможно, эта особенность возникает как следствие устойчивости к токсинам. По мере развития инфекции возрастает численность *B. anthracis* во внутренней среде организма, и пропорционально численности патогена возрастает количество выделяющихся им токсинов – до тех пор, пока это не приведет к смерти хозяина. И в этом случае устойчивость хозяина к токсинам позволяет патогену дольше наращивать свою численность, что приводит к более выраженной бактериемии. Во-вторых, у морских свинок при сибирской язве не возникает лихорадки, температура тела остается стабильной и лишь на терминальных стадиях болезни быстро снижается (в то время как у кроликов, свиней, собак и людей в

ответ на инфекцию поднимается температура, тогда как у крыс и шимпанзе не наблюдается значительных колебаний температуры во время инфекции) [40].

При использовании морских свинок в качестве биологической модели сибирской язвы важно учитывать следующие видоспецифические особенности этой модели:

1) чувствительность морских свинок к сибиреязвенной инфекции характеризуется тем, что для развития летальной инфекции достаточно, чтоб заражающий штамм обладал лишь одним из токсинов – летальным или отечным [41]. Более того, даже PA-негативные, т.е. полностью нетоксичные штаммы могут спровоцировать у морских свинок летальную инфекцию [42–43]. В то же время мутантные штаммы *B. anthracis* с нарушенными путями биосинтеза пуринов, сохраняющие вирулентность для мышей и кроликов, авирулентны для морских свинок; таким образом, морские свинки, несмотря на высокую чувствительность к сибирской язве в целом, могут оказаться устойчивыми к штаммам с особыми требованиями к наличию питательных веществ [44];

2) при исследовании на морских свинках эффективности противосибиреязвенных вакцин следует учитывать, что их вакцинация субъединичными вакцинами, такими как AVA, не приводит к высокой защищенности при последующем заражении вирулентными штаммами *B. anthracis*. Более того, было обнаружено, что различные природные штаммы *B. anthracis* способны с различной эффективностью преодолевать иммунитет, приобретенный после такой вакцинации. Это штамм-специфичная черта, корреляция которой с другими свойствами штамма, в т.ч. с вирулентностью для других лабораторных животных или географическим местом выделения этого штамма, не была выявлена [9]. Таким образом, штаммы *B. anthracis* можно дифференцировать по вирулентности для морских свинок, вакцинированных субъединичными вакцинами, но экстраполировать эти данные на других животных и человека едва ли возможно.

В то же время, в отличие от химических вакцин, при вакцинации морских свинок живыми вакцинами указанного эффекта не наблюдается, и вакцинация эффективно защищает животных от любых вирулентных штаммов сибиреязвенного микроба [45, 46];

3) морские свинки – это одна из наиболее удачных моделей для исследования иммуногенных свойств адъювантов при вакцинации от сибирской язвы, так как полученные результаты лучше экстраполируются на человека, чем, например, результаты, полученные на кроликах [47–49]. У морских свинок повышена чувствительность к некоторым антибиотикам. Это может исказить результаты экспериментов по разработке методов антибиотикотерапии инфекционных болезней, в т.ч. и сибирской язвы [50].

Кролики

Кролики, как модельное животное для исследований сибирской язвы, если так можно выразиться, занимают промежуточное положение между морскими свинками и приматами по стоимости исследований и возможности экстраполяции полученных результатов на человека. К тому же вакцинные и/или терапевтические препараты перед клиническими испытаниями должны быть охарактеризованы на

нескольких животных моделях. С учетом высокой стоимости приматов и ограниченной пригодности мышинной модели именно кролики, в паре с морскими свинками, используются для соответствующих опытов [9]. В экспериментах по моделированию сибирской язвы используются преимущественно новозеландские белые и карликовые датские (Brabander, Hollander) кролики, но в целом данные, полученные на разных линиях кроликов, коррелируют между собой, что делает подбор той или иной линии животных не столь актуальным, как при использовании мышинной модели [9]. Кролики достаточно чувствительны к сибирской язве. Среднее время жизни после заражения составляет 2–4 дня.

Главное преимущество кроличьей модели сибирской язвы заключается в схожести инфекционного процесса у кроликов и приматов, включая человека, но все же у кроликов патологические изменения чуть менее выражены. Возможно, менее выраженная патология обусловлена чувствительностью кроликов к сибирской язве – из-за малого времени жизни после заражения более серьезная симптоматика не успевает развиться [51]. Схожий ответ на инфекцию наблюдается со стороны сердечно-сосудистой (снижение артериального давления и изменение состава сыворотки крови) системы (респираторный дистресс). Также наблюдается разрушение лимфоидной ткани в селезенке и в ближайших к месту введения патогена региональных лимфатических узлах. В случае подкожного заражения поражаются подмышечные лимфатические узлы, при аэрозольном заражении – нижнечелюстные или средостенные [9, 50]. В то же время, в отличие от приматов, у кроликов редко развивается сибиреязвенный менингит. Интересно, что для его развития требуется, чтобы у заражающего штамма присутствовала плаزمида *rXO2* и регуляторный ген *atxA*, локализованный на плазмиде *rXO1*, но не гены токсинообразования [9, 50].

Штаммы, лишенные летального токсина, но сохранившие плазмиду *rXO2* и ген *atxA* в целом сохраняют для кроликов вирулентность, сопоставимую с вирулентностью полноценных природных штаммов [42], причем, несмотря на развитие внутренних патологий при сибирской язве у кроликов, внешние проявления болезни бывают практически неразличимыми до гибели животных. Это не искажает данных эксперимента, но доставляет неудобства с точки зрения биоэтики, так как может затруднить своевременную эвтаназию.

Также можно отметить, что кроликов пытались использовать как модель для оценки вирулентности штамма *B. cereus* G9241, выделенного от человека, у которого он вызвал тяжелую легочную инфекцию, схожую с сибирской язвой. Подобные штаммы, обладающие плазмидами, функционально аналогичными плазмидам *rXO1* и *rXO2*, можно объединить в группу *B. cereus* *bv. anthracis*, или *bv. anthracoid*. Они представляют серьезную угрозу для приматов в зоне дождевого леса, которая диктует необходимость разработки адекватной модели оценки эпидемического потенциала таких штаммов. Несмотря на то, что кролики высокочувствительны к *B. anthracis*, к штамму G9241 они оказались абсолютно устойчивыми при подкожном заражении и демонстрировали LD₅₀ на 2 порядка выше, чем для вирулентных штаммов сибиреязвенного микроба при аэрозольном заражении [52]. Подобные штаммы *B. cereus*, несмотря на патогенность для нечеловеческих приматов, слабо вирулентны для людей

и для развития инфекционного процесса требуют наличия иммуносупрессивного состояния человека. Слабая вирулентность для нативных кроликов, возможно, коррелирует с вирулентностью для людей, что лишней раз подчеркивает важность кроличьей модели бациллярных заболеваний человека [9].

Кролики традиционно используются в качестве модели для разработки субъединичных вакцин против сибирской язвы и новых методик вакцинации, хотя из-за высокой чувствительности животных к заражению сибирской язвой и малого времени жизни при летальной инфекции охарактеризовать защитные свойства вакцин на модели кроликов несколько труднее, чем на модели приматов. Но при этом у кроликов прослеживается корреляция между титром антител против РА и протективностью при заражении вирулентными штаммами *B. anthracis*, что дает возможность проводить измерения эффективности вакцинации на основе *in vitro* анализа сывороток вакцинированных животных без непосредственного заражения [9]. Также модель кроликов применяется для разработки противосибиреязвенной терапии с применением как токсин-нейтрализующих антител, так и антибиотикотерапии. Но, как и в случае с морскими свинками, на результаты экспериментов может повлиять повышенная чувствительность кроликов к некоторым терапевтическим препаратам и антибиотикам [50].

Золотистые хомячки

Нам не удалось найти достаточно детального описания возможностей исследований сибирской язвы с использованием биомодели золотистых (сирийских) хомячков. Лишь в нескольких исследованиях хомячки использовались для оценки протективности противосибиреязвенных вакцин. Так, А.Померанцев [53] сообщал о возможности эффективной вакцинации хомячков живым вакцинным штаммом. P.F.Fellows [54] при вакцинации хомячков человеческой вакциной AVA обнаружил, что, несмотря на то, что у всех вакцинированных животных детектировались высокие титры антител, вакцинация не предотвратила гибели при заражении вирулентным штаммом *B. anthracis*. В работе [55] было показано, что вакцинация золотистых хомячков рекомбинантными белками *B. anthracis* приводит к продукции высоких титров специфических антител и к защите от заражения токсигенным инкапсулированным аттенуированным штаммом *B. anthracis* 71/12. Этот штамм является представителем так называемых Pasteur-подобных живых вакцин, которые сохранили обе плазмиды вирулентности, но значительно снизили их копияность, в результате чего не полностью утратили вирулентность. В этой модели – вакцинация рекомбинантными белками с адьювантом Фрейнда и последующее заражение Pasteur-подобным штаммом – золотистые хомячки по протективности и иммуногенности вакцины были сравнимы с морскими свинками.

Заключение

На самом деле, учитывая все вышеизложенное, вопрос стоит не об изучении вирулентности, патогенеза и методов терапии и вакцинопрофилактики сибирской язвы самих по себе, а о них же, но в отношении лишь взаимодействия патогена с определенным хозяином. При этом очевидно, что

наибольший интерес представляют указанные аспекты сибиреязвенной инфекции у людей и одомашненных копытных животных, являющихся основой сельского хозяйства (свиней, коров, лошадей, коз, овец и т.д.). Но абсолютное большинство лабораторий, изучающих сибирскую язву и ее возбудитель, вынуждены ограничиваться в своей работе наиболее распространенными лабораторными модельными животными – мышами, крысами, морскими свинками и кроликами, так как использование копытных и приматов (наиболее близких к человеку животных) ограничено не только соображениями биоэтики, но и экономическими причинами – стоимость самих животных и их содержания в вивариях BSL3-BSL4 (патогенность *B. anthracis* диктует именно такие требования к лабораториям и вивариям) делает использование таких животных неоправданно дорогим для повседневной работы. Таким образом, если, например, для итоговых испытаний вакцинных или терапевтических противосибиреязвенных препаратов можно использовать приматов и сельскохозяйственных животных, то для их разработки и первичных испытаний, равно как для другой рутинной работы, приходится обходиться грызунами и кроликами, т.е. животными, которые в природе не являются основными хозяевами сибиреязвенного микроба. И это приводит к необходимости так выбирать модельный организм, чтобы его реакция в эксперименте могла быть в какой-то мере экстраполирована на реакцию «целевого» крупного млекопитающего, в первую очередь человека. А так как основные виды и даже линии лабораторных животных отличаются по своей реакции на заражение сибирской язвой, зачастую требуется использование на разных этапах экспериментальной работы разных лабораторных животных, в зависимости от того, какой конкретно аспект сибиреязвенной инфекции в данный момент требуется смоделировать.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Financial support

The work was carried out within the framework of the industry program of Rosпотребнадзор.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

- Collier RJ. Membrane translocation by anthrax toxin. *Mol Aspects Med.* 2009;30(6):413-422. DOI: 10.1016/j.mam.2009.06.003
- Swick MC, Koehler TM, Driks A. Surviving Between Hosts: Sporulation and Transmission. *Microbiol Spectr.* 2016 Aug;4(4):10.1128/microbiolspec.VMBF-0029-2015. DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0029-2015
- Park JM, Greten FR, Li ZW, Karin M. Macrophage apoptosis by anthrax lethal factor through p38 MAP kinase inhibition. *Science.* 2002 Sep 20;297(5589):2048-51. DOI: 10.1126/science.1073163
- Sharma S, Bhatnagar R, Gaur D. *Bacillus anthracis* Poly-γ-D-Glutamate Capsule Inhibits Opsonic Phagocytosis by Impeding Complement Activation. *Front Immunol.* 2020 Mar 31;11:462. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00462
- Ehling-Schulz M, Lereclus D, Koehler TM. The *Bacillus cereus* Group: *Bacillus* Species with Pathogenic Potential. *Microbiol Spectr.* 2019 May;7(3):10.1128/microbiolspec.gpp3-0032-2018. DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0032-2018
- Dragon DC, Rennie RP. The ecology of anthrax spores: tough but not invincible. *Can Vet J.* 1995 May;36(5):295-301.
- Gobeli Brawand S, Kittl S, Dettwiler M, Thomann A, Feyer S, Cachim J, et al. An unusual case of bovine anthrax in the canton of Jura, Switzerland in 2017. *BMC Vet Res.* 2019 Jul 29;15(1):265. DOI: 10.1186/s12917-019-1996-4
- Timofeev V, Bahtjeva I, Mironova R, Titareva G, Lev I, Christiany D, et al. Insights from *Bacillus anthracis* strains isolated from permafrost in the tundra zone of Russia. *PLoS One.* 2019 May 22;14(5):e0209140. DOI: 10.1371/journal.pone.0209140
- Welkos S, Bozue J, Twenhafel N, Cote C. Animal Models for the Pathogenesis, Treatment, and Prevention of Infection by *Bacillus anthracis*. *Microbiol Spectr.* 2015 Feb;3(1):TBS-0001-2012. DOI: 10.1128/microbiolspec.TBS-0001-2012
- Bakhteeva I, Timofeev V. Some Peculiarities of Anthrax Epidemiology in Herbivorous and Carnivorous Animals. *Life (Basel).* 2022 Jun 10;12(6):870. DOI: 10.3390/life12060870
- Ivins BE, Ezzell JW Jr, Jemski J, Hedlund KW, Ristroph JD, Leppla SH. Immunization studies with attenuated strains of *Bacillus anthracis*. *Infect Immun.* 1986 May;52(2):454-8. DOI: 10.1128/iai.52.2.454-458.1986
- Heninger S, Drysdale M, Lovchik J, Hutt J, Lipscomb MF, Koehler TM, et al. Toxin-deficient mutants of *Bacillus anthracis* are lethal in a murine model for pulmonary anthrax. *Infect Immun.* 2006 Nov;74(11):6067-74. DOI: 10.1128/IAI.00719-06
- Welkos SL. Plasmid-associated virulence factors of non-toxigenic (pX01-) *Bacillus anthracis*. *Microb Pathog.* 1991 Mar;10(3):183-98. DOI: 10.1016/0882-4010(91)90053-d
- Welkos SL, Vietri NJ, Gibbs PH. Non-toxigenic derivatives of the Ames strain of *Bacillus anthracis* are fully virulent for mice: role of plasmid pX02 and chromosome in strain-dependent virulence. *Microb Pathog.* 1993 May;14(5):381-8. DOI: 10.1006/mpat.1993.1037
- Fellows PF, Linscott MK, Ivins BE, Pitt ML, Rossi CA, Gibbs PH, et al. Efficacy of a human anthrax vaccine in guinea pigs, rabbits, and rhesus macaques against challenge by *Bacillus anthracis* isolates of diverse geographical origin. *Vaccine.* 2001 Apr 30;19(23-24):3241-7. DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00021-4
- Jo SK, Ahn BE, Choi EH, Kang JE, An H, Oh MD, et al. Evaluation of the protective efficacy of recombinant protective antigen vaccine (GC1109)-immunized human sera using passive immunization in a mouse model. *Vaccine.* 2020 Feb 11;38(7):1586-1588. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.12.048
- Jauro S, Ndumnego OC, Ellis C, Buys A, Beyer W, Heerden HV. Immunogenicity of Non-Living Anthrax Vaccine Candidates in Cattle and Protective Efficacy of Immune Sera in A/J Mouse Model Compared to the Sterne Live Spore Vaccine. *Pathogens.* 2020 Jul 10;9(7):557. DOI: 10.3390/pathogens9070557
- Phaswana PH, Ndumnego OC, Koehler SM, Beyer W, Crafford JE, van Heerden H. Use of the mice passive protection test to evaluate the humoral response in goats vaccinated with Sterne 34F2 live spore vaccine. *Vet Res.* 2017 Sep 7;48(1):46. DOI: 10.1186/s13567-017-0451-4
- Turnbull PC, Tindall BW, Coetzee JD, Conradie CM, Bull RL, Lindeque PM, et al. Vaccine-induced protection against anthrax in cheetah (*Acinonyx jubatus*) and black rhinoceros (*Diceros bicornis*). *Vaccine.* 2004 Sep 3;22(25-26):3340-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.02.037
- Haley PJ. Species differences in the structure and function of the immune system. *Toxicology.* 2003 Jun 3;188(1):49-71. DOI: 10.1016/S0300-483X(03)00043-X
- Mestas J, Hughes CC. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *J Immunol.* 2004 Mar 1;172(5):2731-8. DOI: 10.4049/jimmunol.172.5.2731
- Mizgerd JP, Skerrett SJ. Animal models of human pneumonia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008 Mar;294(3):L387-98. DOI: 10.1152/ajplung.00330.2007

23. Hsu LC, Ali SR, McGillivray S, Tseng PH, Mariathan S, Humke EW, et al. A NOD2-NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1 β secretion in response to *Bacillus anthracis* infection and muramyl dipeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jun 3;105(22):7803-8. DOI: 10.1073/pnas.0802726105
24. Duesbery NS, Webb CP, Leppla SH, Gordon VM, Klimpel KR, Copeland TD, et al. Proteolytic inactivation of MAP-kinase-kinase by anthrax lethal factor. *Science*. 1998 May 1;280(5364):734-7. DOI: 10.1126/science.280.5364.734
25. Moayeri M, Leppla SH. Cellular and systemic effects of anthrax lethal toxin and edema toxin. *Mol Aspects Med*. 2009 Dec;30(6):439-55. DOI: 10.1016/j.mam.2009.07.003
26. Park JM, Greten FR, Li ZW, Karin M. Macrophage apoptosis by anthrax lethal factor through p38 MAP kinase inhibition. *Science*. 2002 Sep 20;297(5589):2048-51. DOI: 10.1126/science.1073163
27. Pellizzari R, Guidi-Rontani C, Vitale G, Mock M, Montecucco C. Anthrax lethal factor cleaves MKK3 in macrophages and inhibits the LPS/IFN γ -induced release of NO and TNF α . *FEBS Lett*. 1999 Nov 26;462(1-2):199-204. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)01502-1
28. Vitale G, Pellizzari R, Recchi C, Napolitani G, Mock M, Montecucco C. Anthrax lethal factor cleaves the N-terminus of MAPKs and induces tyrosine/threonine phosphorylation of MAPKs in cultured macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Jul 30;248(3):706-11. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9040
29. Cote CK, Rea KM, Norris SL, van Rooijen N, Welkos SL. The use of a model of *in vivo* macrophage depletion to study the role of macrophages during infection with *Bacillus anthracis* spores. *Microb Pathog*. 2004 Oct;37(4):169-75. DOI: 10.1016/j.micpath.2004.06.013
30. Cote CK, Van Rooijen N, Welkos SL. Roles of macrophages and neutrophils in the early host response to *Bacillus anthracis* spores in a mouse model of infection. *Infect Immun*. 2006 Jan;74(1):469-80. DOI: 10.1128/IAI.74.1.469-480.2006
31. Anthrax in Humans and Animals. 4th edition. Geneva: World Health Organization; 2008. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310486/>
32. Chen Z, Moayeri M, Crown D, Emerson S, Gorshkova I, Schuck P, et al. Novel chimpanzee/human monoclonal antibodies that neutralize anthrax lethal factor, and evidence for possible synergy with anti-protective antigen antibody. *Infect Immun*. 2009 Sep;77(9):3902-8. DOI: 10.1128/IAI.00200-09
33. Cui X, Li Y, Moayeri M, Choi GH, Subramanian GM, Li X, et al. Late treatment with a protective antigen-directed monoclonal antibody improves hemodynamic function and survival in a lethal toxin-infused rat model of anthrax sepsis. *J Infect Dis*. 2005 Feb 1;191(3):422-34. DOI: 10.1086/427189
34. Joshi A, Kate S, Poon V, Mondal D, Boggara MB, Saraph A, et al. Structure-based design of a heptavalent anthrax toxin inhibitor. *Biomacromolecules*. 2011 Mar 14;12(3):791-6. DOI: 10.1021/bm101396u
35. Scobie HM, Thomas D, Marlett JM, Destito G, Wigelsworth DJ, Collier RJ, et al. A soluble receptor decoy protects rats against anthrax lethal toxin challenge. *J Infect Dis*. 2005 Sep 15;192(6):1047-51. DOI: 10.1086/432731
36. Little SF, Webster WM, Fisher DE. Monoclonal antibodies directed against protective antigen of *Bacillus anthracis* enhance lethal toxin activity in vivo. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011 Jun;62(1):11-22. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00782.x
37. Lincoln RE, Walker JS, Klein F, Rosenwald AJ, Jones WI Jr. Value of field data for extrapolation in anthrax. *Fed Proc*. 1967 Sep;26(5):1558-62.
38. Smith H, Keppie J, Stanley JL, Harris-Smith PW. The chemical basis of the virulence of *Bacillus anthracis*. IV. Secondary shock as the major factor in death of guinea-pigs from anthrax. *Br J Exp Pathol*. 1955 Jun;36(3):323-35.
39. Lincoln RE, Rhian MM, Klein F, Fernelius A. Pathogenesis as Related to Physiological State of Anthrax Spore and Cell. Burgess Publishing Company, Minneapolis, MN. 1961.
40. Walker JS, Klein F, Lincoln RE, Fernelius AL. Temperature response in animals infected with *Bacillus anthracis*. *J Bacteriol*. 1967 Sep;94(3):552-6. DOI: 10.1128/jb.94.3.552-556.1967
41. Levy H, Weiss S, Altboum Z, Schlomovitz J, Rothschild N, Glinert I, et al. The effect of deletion of the edema factor on *Bacillus anthracis* pathogenicity in guinea pigs and rabbits. *Microb Pathog*. 2012 Jan;52(1):55-60. DOI: 10.1016/j.micpath.2011.10.002
42. Levy H, Weiss S, Altboum Z, Schlomovitz J, Glinert I, Sittner A, et al. Differential contribution of *Bacillus anthracis* toxins to pathogenicity in two animal models. *Infect Immun*. 2012 Aug;80(8):2623-31. DOI: 10.1128/IAI.00244-12
43. Levy H, Glinert I, Weiss S, Sittner A, Schlomovitz J, Altboum Z, et al. Toxin-independent virulence of *Bacillus anthracis* in rabbits. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e84947. DOI: 10.1371/journal.pone.0084947
44. Jenkins A, Cote C, Twenhafel N, Merkel T, Bozue J, Welkos S. Role of purine biosynthesis in *Bacillus anthracis* pathogenesis and virulence. *Infect Immun*. 2011 Jan;79(1):153-66. DOI: 10.1128/IAI.00925-10
45. Little SF, Knudson GB. Comparative efficacy of *Bacillus anthracis* live spore vaccine and protective antigen vaccine against anthrax in the guinea pig. *Infect Immun*. 1986 May;52(2):509-12. DOI: 10.1128/iai.52.2.509-512.1986
46. Turnbull PC, Broster MG, Carman JA, Manchee RJ, Melling J. Development of antibodies to protective antigen and lethal factor components of anthrax toxin in humans and guinea pigs and their relevance to protective immunity. *Infect Immun*. 1986 May;52(2):356-63. DOI: 10.1128/iai.52.2.356-363.1986
47. Savransky V, Austin J, Tordoff K, Sanford D, Lemiale L, Park S, et al. Protective efficacy of a novel anthrax vaccine against inhalational anthrax in guinea pigs is associated with induction of robust immune response, abstr Bacillus-ACT: The International Conference on *Bacillus anthracis*, *B. cereus*, and *B. thuringiensis*, Brugge, Belgium, 7 to 11 August 2011. 2011.
48. Bielinska AU, Janczak KW, Landers JJ, Makidon P, Sower LE, Peterson JW, et al. Mucosal immunization with a novel nanoemulsion-based recombinant anthrax protective antigen vaccine protects against *Bacillus anthracis* spore challenge. *Infect Immun*. 2007 Aug;75(8):4020-9. DOI: 10.1128/IAI.00070-07
49. Gu M, Hine PM, James Jackson W, Giri L, Nabors GS. Increased potency of BioThrax anthrax vaccine with the addition of the C-class CpG oligonucleotide adjuvant CPG 10109. *Vaccine*. 2007 Jan 5;25(3):526-34. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.07.056
50. Twenhafel NA. Pathology of inhalational anthrax animal models. *Vet Pathol*. 2010 Sep;47(5):819-30. DOI: 10.1177/0300985810378112
51. Zaucha GM, Pitt LM, Estep J, Ivins BE, Friedlander AM. The pathology of experimental anthrax in rabbits exposed by inhalation and subcutaneous inoculation. *Arch Pathol Lab Med*. 1998 Nov;122(11):982-92.
52. Wilson MK, Vergis JM, Alem F, Palmer JR, Keane-Myers AM, Brahmabhatt TN, et al. *Bacillus cereus* G9241 makes anthrax toxin and capsule like highly virulent *B. anthracis* Ames but behaves like attenuated toxigenic nonencapsulated *B. anthracis* Sterne in rabbits and mice. *Infect Immun*. 2011 Aug;79(8):3012-9. DOI: 10.1128/IAI.00205-11
53. Pomerantsev AP, Staritsin NA, Mockov YuV, Marinin LI. Expression of cereolysine AB genes in *Bacillus anthracis* vaccine strain ensures protection against experimental hemolytic anthrax infection. *Vaccine*. 1997 Dec;15(17-18):1846-50. DOI: 10.1016/S0264-410X(97)00132-1
54. Fellows PF, Linscott MK, Little SF, Gibbs P, Ivins BE. Anthrax vaccine efficacy in golden Syrian hamsters. *Vaccine*. 2002 Jan 31;20(9-10):1421-4. DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00461-3
55. Kravchenko T, Titareva G, Bakhteeva I, Kombarova T, Borzilov A, Mironova R, et al. Using a Syrian (Golden) Hamster Biological Model for the Evaluation of Recombinant Anthrax Vaccines. *Life (Basel)*. 2021 Dec 11;11(12):1388. DOI: 10.3390/life11121388

Информация о соавторах:

Хлопова Ксения Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории микробиологии сибирской язвы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Титарева Галина Михайловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии сибирской язвы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Бахтеева Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии сибирской язвы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Кравченко Татьяна Борисовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии сибирской язвы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Ksenia V. Khlopova, Junior Researcher of the Laboratory of microbiology of anthrax, Department of Highly Dangerous Infections, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзора

Galina M. Titareva, PhD, MD, Senior Researcher of the Laboratory of microbiology of anthrax, Department of Highly Dangerous Infections, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзора

Irina V. Bakhteeva, PhD, MD, Senior Researcher of the Laboratory of microbiology of anthrax, Department of Highly Dangerous Infections, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзора

Tatiana B. Kravchenko, PhD (Biological Sciences), Senior Researcher of the Laboratory of microbiology of anthrax, Department of Highly Dangerous Infections, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзора

ИИ революционизирует предсказание функций белков с помощью «DeepGO-SE»

Ученые разработали «DeepGO-SE» – метод предсказания функций геной онтологии (ГО) по белковым последовательностям с помощью большой, предварительно обученной модели белкового языка.

Хотя предсказание структуры белков с годами становится все более точным, предсказание функций белков остается сложной задачей из-за ограниченного числа известных функций, усугубляемого их взаимодействием и сложностью. Для описания функций белков используются ГО. ГО включает три подонтологии, описывающие молекулярные функции-белков, их роль в биологических процессах и клеточные компоненты, в которых они активны.

Фоновые знания, содержащиеся в аксиомах ГО, могут быть использованы с помощью моделей машинного обучения для улучшения прогнозов

В настоящем исследовании ученые разработали метод предсказания функций белков DeepGO-SE, использующий большую, предварительно обученную модель языка белков. В DeepGO-SE реализовано обучение с расширением знаний за счет семантического соответствия в три этапа.

Затем отдельные белки были представлены вкраплениями эволюционной модели 2 (ESM2) и использованы в качестве экземпляров в приближенной модели для максимизации истинности утверждения в качестве цели оптимизации. Наконец, эта процедура была повторена для создания приближенных моделей.

Исследователи сравнили свой метод с пятью базовыми методами, используя набор данных UniProtKB/Swiss-Prot. Базовыми методами были наивный подход, многослойный перцептрон (MLP), DeepGraphGO, DeepGoZero и DeepGOCNN. Подонтологии ГО обучались и оценивались отдельно. DeepGO-SE значительно превзошел базовые методы.

В целом, DeepGO-SE – это улучшенный метод предсказания функций белков, который включает в себя особенности последовательности, полученные из предварительно обученной модели языка белков, фоновые знания ГО и белок-белковые взаимодействия. Он может предсказывать биологические процессы и клеточные компоненты только на основе последовательности белков, однако для получения наилучших результатов требуется информация о белок-белковых взаимодействиях. Поскольку многие новые белки не имеют известных взаимодействий, необходимы методы, предсказывающие взаимодействия для новых белков только по их последовательности.



*Kulmanov M, Guzmán-Vega FJ, Duek Roggli P, Lane L, Arold ST, Hoehndorf R.
Protein function prediction as approximate semantic entailment.
Nat Mach Intell. Published online February 14, 2024. DOI: 10.1038/s42256-024-00795-w
<https://www.nature.com/articles/s42256-024-00795-w>*