

8. Tatonova Y.V., Besprozvannykh V.V., Katugina L.O., et al. Morphological and molecular data for highly pathogenic avian parasite *Erschoviorchis anuiensis* sp. n. and phylogenetic relationships within the Opisthorchiidae (Trematoda) // *Parasitology International*. 2020; 75: 102055. DOI: 10.1016/j.parint.2020.102055

9. Tatonova Y.V., Besprozvannykh V.V. Description of a new species, *Cryptocotyle lata* sp. nov., and discussion of the phylogenetic relationships in Opisthorchioidea // *Parasitology International*. 2019; 72: 101939. DOI: 10.1016/j.parint.2019.101939

10. Tatonova Y.V., Izrailskaia A.V., Besprozvannykh V.V. *Stephanoprora amurensis* sp. nov., *Echinocasmus milvi* Yamaguti, 1939 and *E. suifunensis* Besprozvannykh, 1991 from the Russian southern Far East and their phylogenetic relationships within the Echinocasmidae Odhner, 1910 // *Parasitology*. 2020; 147(13): 1469-1479. DOI: 10.1017/S0031182020001444

11. Tatonova Y.V., Shumenko P.G., Besprozvannykh V.V. Description of *Metagonimus pusillus* sp. nov. (Trematoda: Heterophyidae): phylogenetic relationships within the genus // *Journal of Helminthology*. 2018; 92(6): 703-712. DOI: 10.1017/S0022149X17001146

Сведения об ответственном авторе:

Татонова Юлия Викторовна - к.б.н., заведующая лабораторией эндопаразитологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия; с.н.с. лаборатории паразитологии Федерального научного Центра биоразнообразия наземной биоты, Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Россия; e-mail: ytatonova@gmail.com.

УДК: 579.017.7:579.25:579.842.23

DOI: 10.62963/2073-2899-2025-50-162-165

РЕКОНСТРУКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS* НА ОСНОВЕ ПОЛНОГЕНОМНОЙ АННОТАЦИИ

¹М.Ф. Трофимова, ¹А.А. Белик, ¹М.П. Бынина, ^{1,2}А.С. Соловьёва,

^{1,2}С.Р. Бережная, ^{1,3}А.А. Яковлев, ^{1,2}М.Ю. Щелканов

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация

² Школа медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Российская Федерация

³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

Реконструкция метаболических моделей геномного масштаба является важным инструментом для изучения метаболических возможностей патогенных бактерий и прогнозирования проявлений их физиологии в различных условиях. *Yersinia pseudotuberculosis* – грамотрицательная бактерия, вызывающая антропозоонозные инфекции, чья метаболическая сеть изучена недостаточно подробно. В данной работе представлена реконструкция метаболической модели на основе полногеномной аннотации штамма *Y. pseudotuberculosis*/Primorsky_krai/mouse/ysp-169498/1998 (VGARus ID prim001995) из Коллекции патогенных микроорганизмов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора. Полученная сеть включает 1312 генов, 1510 метаболитов и 2388 реакций, охватывая ключевые метаболические пути, такие, как углеводный обмен, биосинтез аминокислот и энергетический метаболизм.

Ключевые слова: *Yersinia pseudotuberculosis*, метаболическая модель, реконструкция, геномный масштаб, метаболические пути

RECONSTRUCTION OF A GENOME-SCALE METABOLIC MODEL OF *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS* BASED ON THE COMPLETE GENOME ANNOTATION

¹M.F. Trofimova, ¹A.A. Belik, ¹M.P. Bynina, ^{1,2}A.S. Solovyova, ^{1,2}S.R. Berezhnaya,

^{1,3}A.A. Yakovlev, ^{1,2}M.Yu. Shchelkanov

¹G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Vladivostok, Russian Federation

²School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

³Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

The reconstruction of genomic-scale metabolic models is an important tool for studying the metabolic capabilities of pathogenic bacteria and predicting the manifestations of their physiology in various conditions. *Yersinia pseudotuberculosis* is a gram-negative bacterium that causes anthroponotic infections, whose metabolic network has not been studied in sufficient detail. This paper presents a reconstruction of the metabolic model based on the complete genome annotation of the strain *Y. pseudotuberculosis*/Primorsky_krai/mouse/ysp-169498/1998 (VGARus ID prim001995) from the Collection of Pathogenic Microorganisms of the G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor. The resulting network includes 1312 genes, 1510 metabolites, and 2388 reactions covering key metabolic pathways such as carbohydrate metabolism, amino acid biosynthesis, and energy metabolism.

Keywords: *Yersinia pseudotuberculosis*, genome-scale metabolic model, metabolic network reconstruction, constraint-based modeling, metabolic pathways.

Yersinia pseudotuberculosis (Enterobacterales: Yersiniaceae) – грамотрицательная бактерия, являющаяся этиологическим агентом дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (псевдотуберкулёза). Изучение метаболических особенностей этого микроорганизма представляет значительный интерес для понимания его адаптации к различным экологическим нишам, включая почву, воду и организм теплокровных хозяев. Современные исследования показывают, что *Y. pseudotuberculosis* обладает уникальными психрофильными свойствами, позволяющими ему размножаться при низких температурах, что способствует его выживанию в окружающей среде и эпидемическому распространению [4].

Y. pseudotuberculosis рассматривается как предшественник возбудителя чумы (*Yersinia pestis*). Согласно современным молекулярно-генетическим данным формирование *Y. pestis* произошло относительно недавно, не ранее 30 тыс. лет назад, в результате горизонтального переноса плазмид pFra и pPst, а также делеций и инактивации генов, что привело к радикальному изменению физиологии и патогенетического потенциала микроорганизма [13].

Таким образом, реконструкция метаболической модели *Y. pseudotuberculosis* на основе полногеномных данных может позволить не только глубже понять его биохимические адаптации, но и выявить потенциальные мишени для антимикробной терапии. В настоящее время такие модели активно разрабатываются для родственных видов, например *Y. pestis*, однако для *Y. pseudotuberculosis* таких моделей не представлено.

Материалы и методы

Полногеномная метаболическая реконструкция производилась на основе секвенированного и аннотированного полноразмерного генома штамма *Y. pseudotuberculosis*/Primorsky_krai/mouse/ysp-169498/1998 из Коллекции патогенных микроорганизмов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора (VGARus ID prim001995). GC-состав сборки составляет 47.42%, что соответствует среднему GC-составу для *Y. pseudotuberculosis*. Функциональную аннотацию генов проводили с использованием пакета Prokka 1.14.6 [14] с последующей комплексной верификацией аннотационных данных путём интеграции представлений из баз данных KEGG, RefSeq и UniProt. Генерация модели производилась с помощью программы CarveMe 1.6.4, в качестве решателя был установлен пакет для решения задач линейного программирования GLPK с бесплатной Python-библиотекой swiglpk и открытым исходным кодом версии 5.0.12 [12]. Для статистического анализа модели использовался язык программирования Python 3.13.2, который применялся в среде программирования на web-платформе JupyterLab 4.4.2 с библиотеками Pandas, NumPy [9], PX (Plotly Express), COBRApy [8], Memote 0.17.0 [11].

Результаты и обсуждение

В процессе исследования была выполнена реконструкция *de novo* метаболической модели геномного масштаба для *Y. pseudotuberculosis*. Особенностью проведенной работы стало создание модели без использования референсных шаблонов, что позволило избежать потенциальных ошибок, связанных с межвидовыми различиями.

Полученная модель включает 1312 аннотированных генов, 1510 уникальных метаболитов и 2388 метаболических реакций. Большая часть реакций относится к транспортным реакциям (37,1%), энергетическому блоку (27,8%) и реакциям обмена (14,2%). Особое внимание было уделено реконструкции ключевых метаболических путей, включая гликолиз, пентозофосфатный путь и цикл трикарбоновых кислот, а также специализированных путей, связанных с вирулентностью и адаптацией к различным условиям среды. Важным достижением стало включение в модель аргинин-дегидрогеназного пути, который играет существенную роль в патогенезе *Y. pseudotuberculosis*. Этот путь катализирует

превращение аргинина в орнитин, аммиак и CO_2 с образованием АТФ, что критически важно для адаптации к кислой среде кишечника и внутриклеточному выживанию [10]. В модели дополнительно учтены особенности липидного обмена, обеспечивающие свойства данного микроорганизма (концепция психрофильности патогенных бактерий была впервые сформулирована Г.П. Сомовым в 1976 г. [3]). Следует отметить, что проведенная работа представляет собой первую полногеномную метаболическую реконструкцию для *Y. pseudotuberculosis*, выполненную на основе индивидуальной сборки генома, что обеспечивает высокую специфичность полученной модели.

Оценка качества модели с использованием платформы Memote показала общий балл 72% (рис. 1), что соответствует современным стандартам для бактериальных метаболических реконструкций [11]. Особенно высокие показатели были получены для таких параметров, как баланс массы (100%) и согласованность SBO (Systems Biology Ontology) (91%). Важным этапом работы стала оптимизация границ потоков, позволившая повысить общий балл с 68% до 72%, что свидетельствует о значительном улучшении предсказательной способности модели.

Основным ограничением разработанной модели является неполнота функциональных аннотаций для примерно 15% генов, что характерно для большинства современных метаболических реконструкций. Кроме того, текущая версия модели не включает данные о регуляторных взаимодействиях, что несколько снижает ее предсказательную способность в условиях изменяющейся среды. Однако следует подчеркнуть, что созданная модель обладает значительным потенциалом для дальнейшего совершенствования по мере поступления новых экспериментальных данных.

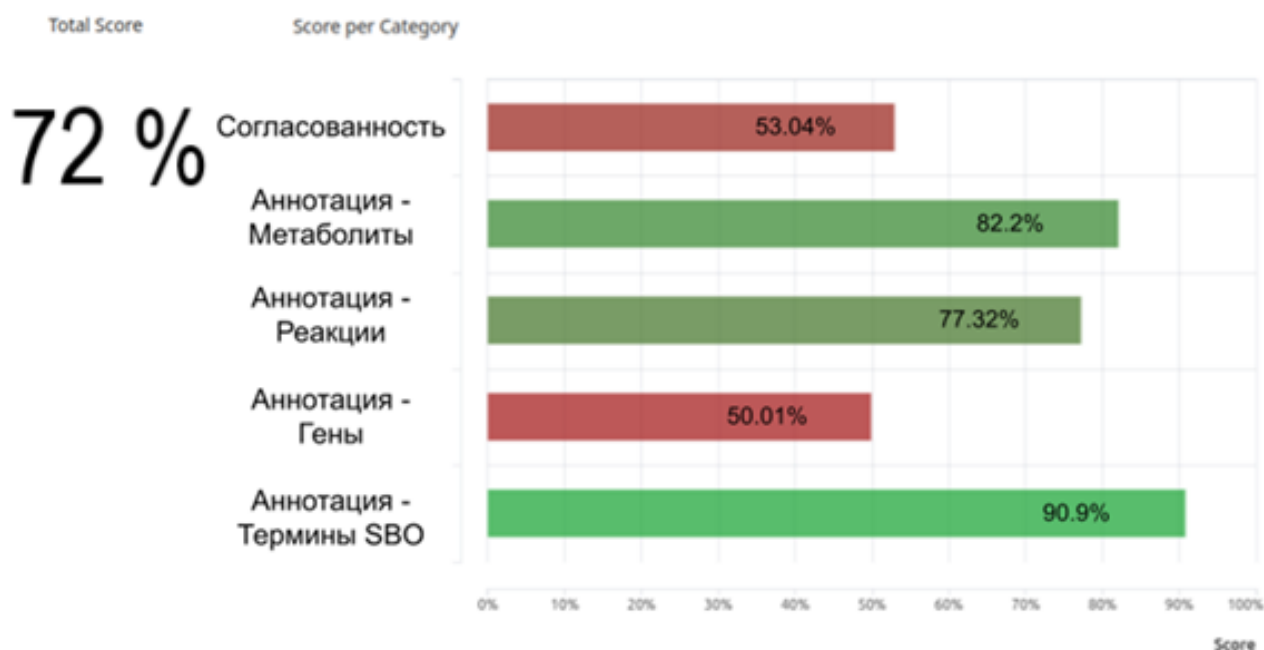


Рис. 1. Основные параметры валидации разработанной метаболической реконструкции *Y. pseudotuberculosis* по данным Memote

Сравнительный анализ с метаболической моделью iPC815 (*Y. pestis*/CO92) выявил 427 уникальных реакций, присутствующих только в *Y. pseudotuberculosis*, что отражает существенные различия в метаболической организации этих филогенетически близких, но экологически различных видов [7]. Наиболее значимые различия были обнаружены в путях холодовой адаптации, метаболизме аргинина и системах транспорта сахаров, что согласуется с известными биологическими особенностями этих микроорганизмов.

Полученные результаты открывают новые перспективы для изучения метаболических основ патогенности, способности к плёнкообразованию, дормантности, мишеней антимикробной терапии и возможных стратегий метаболического инжиниринга *Y. pseudotuberculosis* [1, 2, 5, 6]. Разработанная модель представляет собой ценный инструмент для системной биологии и может быть использована в качестве основы для дальнейших исследований метаболической адаптации энтеробактерий.

Заключение

В настоящем исследовании была выполнена реконструкция *de novo* полногеномной метаболической модели *Y. pseudotuberculosis* на основе новой геномной сборки, что позволило создать специфичный для данного штамма метаболический профиль без использования референсных шаблонов: 1312 аннотированных генов, 1510 метаболитов, 2388 реакций; общий балл 72% по оценке Memote.

Литература

1. Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н., Калинин А.В. и др. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России // Здоровье населения и среда обитания. 2021; (5): 5-15. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-338-5-5-15
2. Ляпун И.Н., Бынина М.П., Кусайкин М.И. и др. Формирование биопленки *Yersinia pseudotuberculosis* // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2018(3): 19-26. DOI 10.5281/zenodo.1488020
3. Рудаков Н.В., Ястребов В.К. Вклад академика Г.П. Сомова в разработку проблем природно-очаговых инфекций // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; (3): 59-62.
4. Сомова Л.М., Андрюков Б.Г. К 60-летию открытия и изучения дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019; 96(6): 85-89. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-6-85-89
5. Сомова Л.М., Тимченко Н.Ф., Ляпун И.Н. и др. Ультраструктурные изменения бактерий в статических культурах *Yersinia pseudotuberculosis* при длительном хранении в условиях низкой температуры // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020; 170(8): 192-195.
6. Сомова Л.М., Андрюков Б.Г., Ляпун И.Н. и др. Патоморфология экспериментальной инфекции, вызванной штаммами *Yersinia pseudotuberculosis*, находившимися в дормантном состоянии // Инфекция и иммунитет. 2022; 12(1): 69-77. DOI 10.15789/2220-7619-POE-1674
7. Charusanti P., Chauhan S., McAteer K., et al. An experimentally-supported genome-scale metabolic network reconstruction for *Yersinia pestis* CO92 // BMC Syst. Biol. 2011; 5: 163. DOI: 10.1186/1752-0509-5-163
8. Ebrahim A., Lerman J.A., Palsson B.O., Hyduke D.R. COBRApy: CONstraints-Based Reconstruction and Analysis for Python // BMC Syst. Biol. 2013; 7:74. DOI: 10.1186/1752-0509-7-74
9. Harris C.R., Millman K.J., van der Walt S.J., et al. Array programming with NumPy // Nature. 2020; 585(7825): 357-362. DOI: 10.1038/s41586-020-2649-2
10. Heine W., Beckstette M., Heroven A.K., et al. Loss of CNFY toxin-induced inflammation drives *Yersinia pseudotuberculosis* into persistency // PLoS Pathog. 2018; 14(2): e1006858. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006858
11. Lieven C., Beber M.E., Olivier B.G., et al. MEMOTE for standardized genome-scale metabolic model testing // Nat. Biotechnol. 2020; 38(3): 272-276. DOI: 10.1038/s41587-020-0446-y
12. Machado D., Andrejev S., Tramontano M., Patil K.R. Fast automated reconstruction of genome-scale metabolic models for microbial species and communities // Nucleic Acids Res. 2018. Vol. 46, № 15. P. 7542-7553. DOI: 10.1093/nar/gky537
13. Momma H. Recent progress of the deep ocean technology in JAMSTEC // Mar. Technol. Soc. J. 1999; 33(4): 49-64.
14. Seemann T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation // Bioinform. Oxf. Engl. 2014; 30(14): 2068-2069. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu153

Сведения об ответственном авторе:

Трофимова Мария Фёдоровна - м.н.с. лаборатории респираторных вирусных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия; e-mail: shestaksin@gmail.com

УДК: 616.831-002:578.833.27(571.63)
DOI: 10.62963/2073-2899-2025-50-165-170

ЯПОНСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ – НЕЗАСЛУЖЕННО ЗАБЫТОЕ ПРИРОДНО-ОЧАГОВОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ

¹А.Л. Шутикова, ^{1,2}О.В. Иунихина, ³Е.М. Щелканов, ¹В.А. Лубова,

¹И.Н. Ляпун, ¹Т.С. Запорожец, ^{1,2}М.Ю. Щелканов

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация

²Школа медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Российская Федерация