



СТРУКТУРА ВЫРОСТОВ СПОР *BACILLUS CEREUS*

THE STRUCTURE OF THE APPENDAGES ON SPORES OF *BACILLUS CEREUS*

З.С.Плиева¹, мл. науч. сотр., (ORCID: 0000-0001-9765-8623), Т.А.Смирнова¹, д.б.н., вед. науч. сотр., (ORCID: 0000-0001-7121-635X), М.В.Зубашева¹, к.б.н., науч. сотр., (ORCID: 0000-0001-7330-7343), Ю.А.Смирнов¹, д.м.н., проф., вед. науч. сотр., (ORCID: 0000-0002-2215-5420), В.Г.Жуховицкий¹, к.м.н., руководитель лаборатории, (ORCID: 0000-0002-4653-2446), А.И.Ахметова^{2,3}, инженер НИИ ФХБ имени А.Н.Белозерского МГУ, ведущий специалист Центра перспективных технологий и Энергоэффективных технологий (ORCID: 0000-0002-5115-8030), И.В.Яминский^{2,3,4}, д.ф.-м.н., проф. физического и химического факультетов МГУ имени М.В.Ломоносова, вед. научн. сотр. ИНЭОС РАН, директор Энергоэффективных технологий, (ORCID: 0000-0001-8731-3947) / yaminsky@nanoscopy.ru

Z.S.Plieva¹, Junior Researcher, T.A.Smirnova¹, Doct. of Sc. (Biology), Leading Scientist, M.V.Zubasheva¹, Cand. of Sci. (Biology), Researcher, Yu.A.Smirnov¹, Doct. of Sc. (Medicine), Prof., Leading Scientist, V.G.Zhukovitskiy¹, Cand. of Sc. (Medicine), Head of Laboratory, A.I.Akhmetova^{2,3}, Engineer of A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Leading Specialist of Advanced Technologies Center and of Energy Efficient Technologies, I.V.Yaminskiy^{2,3,4}, Doct. of Sc. (Physics and Mathematics), Prof. of Lomonosov Moscow State University, Physical and Chemical departments, Director of Energy Efficient Technologies, Leading Sci. of INEOS RAS

DOI: 10.22184/1993-8578.2020.13.7-8.458.464

Получено: 8.11.2020 г.

Bacillus cereus – повсеместно распространенный вид бацилл. Известно, что *B. cereus* является причиной различных заболеваний, главным образом связанных с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с симптомами диареи и рвоты. *B. cereus* может быть этиологическим агентом менингита, перикардита, пневмонии, заболевания глаз, сопутствовать раневым инфекциям [1]. Приведены новые данные о структуре выростов бактерий *B. cereus* на основании экспериментальных данных, полученных с помощью просвечивающей электронной микроскопии и компьютерного анализа изображений.

Bacillus cereus is a ubiquitous bacillus species. *B. cereus* is known to cause various diseases, mainly associated with damage to the gastrointestinal tract (GIT) with symptoms of diarrhea and vomiting. *B. cereus* can be an etiological agent of meningitis, pericarditis, pneumonia, eye diseases and accompanies wound infections [1]. New data on the structure of appendages on spores of *B. cereus* are presented on the basis of the experimental data obtained with the aid of the transmission electron microscopy and computer image analysis.

Важной характеристикой бацилл является способность к спорообразованию. Споры представляют собой одну из самых устойчивых форм существования бактерий. Значение спор обусловлено их термостабильностью, УФ резистентностью, устойчивостью к различным факторам внешней среды. В связи с этим

споры представляют опасность для пищевой промышленности и медицины. В настоящее время изучена морфология большинства спорообразующих бактерий. Наряду с базовыми признаками, характерными для определенного вида, у ряда штаммов обнаруживаются свойства, зависящие от источника выделения.

¹ ФГБУ "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" МЗ РФ, Москва, Россия / The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation.

² МГУ имени М.В.Ломоносова / Lomonosov Moscow State University, Physical and Chemical departments.

³ ООО НПТ "Центр перспективных технологий" / Advanced Technologies Center.

⁴ ИНЭОС РАН, Москва, Россия / INEOS RAS, Russia.



Неодинаковыми по своим характеристикам могут быть и штаммы *B. cereus*, выделенные из окружающей среды, пищевых продуктов и полученные от больных. Морфологические особенности бацилл проявляются на стадии спорообразования. Споры разных видов и штаммов имеют отличительные признаки, отсутствующие у вегетативных клеток.

Споры *B. cereus* имеют специфические структуры, отсутствующие у вегетативных клеток. Характерным признаком спор группы *B. cereus* является наличие длинных споровых выростов на поверхности экзоспориума, подобных пиям грамотрицательных бактерий. Hodgikiss [2] сообщил, что штаммы *B. cereus* имеют филаментозные выросты на спорах, а споры *Bacillus alcalophilus*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus polymyxa* и *Bacillus megaterium* лишены экзоспориума и выростов.

DesRosier, Lara [3] показали, что у *B. cereus* имеются выросты, аналогичные пиям диаметром 6,8 нм и переменной длиной. Они имеют белковую природу и отличаются высокой

стабильностью. С помощью меченых антител было показано наличие общих антигенов у пилей и экзоспориума. Споровые выросты различных морфологических типов были найдены Смирновой с соавторами у *B. thuringiensis* [4].

Недавно были обнаружены споровые протеиновые филаментозные выросты двух морфологических типов у *B. cereus* [5]. Авторы нашли споровые выросты (endospore appendages (Enas)) у штамма *B. cereus* NVH 0075-95, вызывающего пищевые отравления. Было показано, что Enas представляют собой новый класс пилей грамположительных бактерий, специфичных для спор. Enas стабилизированы благодаря дисульфидным связям, в результате чего гибкие пили становятся термоустойчивыми, нечувствительными к высыханию и химическим повреждениям.

Выросты спор вызывают интерес в связи с выявленной у них адгезивной способностью. Споры благодаря наличию выростов могут прикрепляться к биологическим и инертным поверхностям, значимым для медицины

An important characteristic of the bacilli is the ability to sporulate. Spores are one of the most resistant forms of bacteria. The importance of spores is due to their thermal stability, UV resistance and resistance to various environmental factors. From this point of view, spores pose a danger to the food industry and medicine. Currently, the morphology of most spore-forming bacteria has been studied. Along with the basic traits characteristic of a certain species, a number of strains exhibit properties that depend on the source of isolation. Strains of *B. cereus* isolated from the environment, food products and obtained from patients may be different in their characteristics. The morphological features of bacilli appear at the stage of sporulation. Spores of different species and strains have distinctive features that are absent in vegetative cells.

B. cereus spores have specific structures that are absent in vegetative cells. A characteristic feature of spores of the *B. cereus* group is the presence of long spore appendages on the surface of the exosporium, similar to the pili of gram-negative bacteria. Hodgikiss [2] reported that *B. cereus* strains have filamentous appendages on spores while spores of *Bacillus alcalophilus*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus polymyxa*, and *Bacillus megaterium* do not have the exosporium and appendages.

DesRosier and Lara [3] showed that *B. cereus* have the appendages, similar to pili, of 6.8 nm diameter and variable lengths. They are proteinaceous and highly stable. Application of the labeled antibodies proved a presence of common antigens in pili and exosporium. Spores appendages of various morphological types were found in *B. thuringiensis* by Smirnova et al. [4].

Recently, the spore protein filamentous appendages of two morphological types were found in *B. cereus* [5]. The authors found endospore appendages (Enas) in the NVH 0075-95 *B. cereus* strain, which causes food poisoning. Enas has been shown to represent a new class of spore-specific pili of gram-positive bacteria. Enas are stabilized by disulfide bonds, making the flexible pili heat-resistant and insensitive to dryness and chemical damage.

The appendages of spores are of interest because of the adhesive ability revealed in them. Due to presence of appendages, spores can attach to biological and inert surfaces that are important for medicine and the food industry. The adhesion capacity of spores and their piling vary from strain to strain and is the greatest in spores with long projections [6].

It is interesting to study the features of appendages in *B. cereus* strains of various origins to assess

и пищевой промышленности. Адгезивная способность спор и их пилированность варьируются от штамма к штамму и достигают максимума у споры с длинными выростами [6].

Представляется интересным изучить особенности выростов у штаммов *B. cereus* различного происхождения для оценки способности спор прикрепляться к оборудованию, используемому в различных отраслях промышленности и медицины. Данные о строении и свойствах спорных выростов важны для выбора метода борьбы со спорообразующими бактериями. В настоящее время исследуются особенности спиралеподобной укладки субъединиц спорных выростов *B. cereus* – наноструктур, специфичных для спор.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы исследования – штаммы *B. cereus*, номера и источники выделения, а также среды, на которые был сделан высеv. В работе использовали референсный штамм NCTC 8035, природные (137\0719, 114/0719, 115\079, 131\079) и клинические изоляты *B. cereus*. Штаммы выращивали на агаризованном питательном бульоне LB при 28 °С в течение 12–96 ч. Клинические изоляты были получены из просветных фекалий пациентов с язвенным колитом (ЯК) в Государственном научном центре колопроктологии им. А.Н.Рыжих Минздрава России, обозначенные как *B. cereus* SCCC 1208 и *B. cereus* SCCC 19/16. Исследовали также следующие штаммы: штамм *B. cereus* 169, выделенный

из отделяемого брюшной полости у больного с ЯК; штамм *B. cereus* 177, выделенный из просветных фекалий; штамм *B. cereus* 172, выделенный из просветных фекалий; штамм *B. cereus* 214/18, выделенный из операционной раны пациента с ЯК; штамм *B. cereus* 239/18, выделенный из крови пациента с ЯК и подтвержденным диагнозом сепсиса; штамм *B. cereus* 223/18, выделенный из брюшной полости пациента с ЯК; штамм *B. cereus* 181, выделенный из операционной раны пациента с ЯК. Среда выращивания – кровяной агар. Штаммы пересеивали на твердую питательную среду NBY и выращивали при 30 °С.

ПРОСВЕЧИВАЮЩАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ

Бактерии через 96 ч культивирования смывали с плотной питательной среды, отмывали дистиллированной водой и фиксировали формалином. Для изучения спор методом негативного контрастирования суспензию спор наносили на медные сетки, покрытые формваровой пленкой, окрашивали 1%-ным водным раствором уранилацетата и 2%-ным водным раствором молибдата аммония.

Негативно окрашенные споры изучали в электронном микроскопе JEM 2100 (Jeol, Japan) при ускоряющем напряжении 100 кВ.

Количественный анализ полученных данных был проведен с помощью программного обеспечения "ФемтоСкан Онлайн" [7, 8]. Для определения степени гибкости выростов нами проведено

the ability of spores to attach to the equipment used in various industries and medicine. The data on the structure and properties of the appendages of spores appendages are important for choosing a method for combating spore-forming bacteria. Nowadays, the features of the spiral-like packing of subunits of spore appendages of *B. cereus* – the nanostructures specific for spores – are being investigated.

MATERIALS AND RESEARCH METHODS

Research materials were *B. cereus* strains, numbers and sources of

isolation as well as the media on which the inoculation was made. We used a reference NCTC 8035 strain, natural (137\0719, 114/0719, 115\079, 131\079) and clinical isolates of *B. cereus*. The strains were grown in nutrient broth LB at 28 °C for 12–96 hours. Clinical isolates were obtained from the luminal feces of patients with ulcerative colitis (UC) at the A.N.Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology Ministry of Health of the Russian Federation, designated as SCCC 1208 *B. cereus* and SCCC 19/16 *B. cereus*. The following strains were also investigated: strain 169 *B. cereus* isolated from the

discharge of the abdominal cavity of a patient with UC; strain 177 *B. cereus* isolated from luminal feces; strain 172 *B. cereus* isolated from luminal feces; strain 214/18 *B. cereus*, isolated from the surgical wound of a patient with UC; strain 239/18 *B. cereus*, isolated from the blood of a patient with UC and a confirmed diagnosis of sepsis; strain 223/18 *B. cereus* isolated from the abdominal cavity of a patient with UC; strain 181 *B. cereus* isolated from a surgical wound of a patient with UC. The growing medium was blood agar. The strains were subcultured onto a solid nutrient medium NBY and grown at 30 °C.



измерение персистентной длины, широко используемое при изучении механики макромолекул [9]. Оценочное значение персистентной длины L_p определялось также по приближенной формуле $L_p \sim R^2/L$, где L – контурная длина полимерной цепи (выроста), R – расстояние между концами полимерной цепи (выроста).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проведено электронно-микроскопическое изучение спор штаммов *B. cereus* методом негативного контрастирования.

Как видно из представленных изображений просвечивающей электронной микроскопии, при негативном контрастировании наблюдаются экзоспориум в виде электронно-прозрачного мешка (рис.1), окружающего спору, и споровые выросты (рис.2). Численность и длина споровых выростов зависят от принадлежности к штамму (рис.3). Длина выростов варьируется, достигая 11 мкм, диаметр около 9–10 нм. При большом увеличении видно, что они различаются по морфологии. Обнаружены крупные трубчатые выросты, внутри которых имеется канал. На изображениях просвечивающей электронной микроскопии заметно, что канал заполнен контрастером. При большом увеличении выявляется спиралевидная укладка (рис.3а). На некоторых снимках выросты контактируют друг с другом. Кроме трубчатых, наблюдаются более тонкие гибкие выросты. Выросты берут начало



Рис.1. Штамм *B. cereus* 19. Просвечивающая электронная микроскопия

Fig.1. *B. cereus* strain 19. Transmission electron microscopy

от экзоспориума, но, возможно, и от оболочки. Они распределяются по отдельности либо пучками.

Количественный анализ полученных изображений спор показал, что выросты длиной

TRANSMISSION ELECTRON MICROSCOPY

After 96 hours of cultivation, the bacteria were washed off from a dense nutrient medium, rinsed with distilled water and fixed with formalin. To study spores by negative contrast method, a spore suspension was applied onto copper grids covered with a formvar film, stained with 1% aqueous solution of uranyl acetate and 2% aqueous solution of ammonium molybdate.

Negatively stained spores were studied using a JEM 2100 electron microscope (Jeol, Japan) at an accelerating voltage of 100 kV.

The quantitative analysis of the obtained data was processed using the FemtoScan Online software [7, 8]. To determine the degree of flexibility of the appendages, we carried out a measurement of the persistent length, which is widely used in the study of the mechanics of macromolecules [9]. The estimated value of the persistent length L_p was also determined by the approximate formula $L_p \sim R^2/L$, where L is the contour length of the polymer chain (appendage), R is the distance between the ends of the polymer chain (appendage).

RESULTS

An electron microscopic study of the *B. cereus* strain spores was carried out using the negative contrast method.

As can be seen from the presented images of transmission electron microscopy with negative contrast, an exosporium is observed in the form of an electron-transparent bag (Fig.1) surrounding the spore, and spore appendages (Fig.2). The number and length of the spore appendages depend on their belonging to the strain (Fig.3). The length of the appendages varies, reaching 11 microns and the diameter is about 9–10 nm. At high

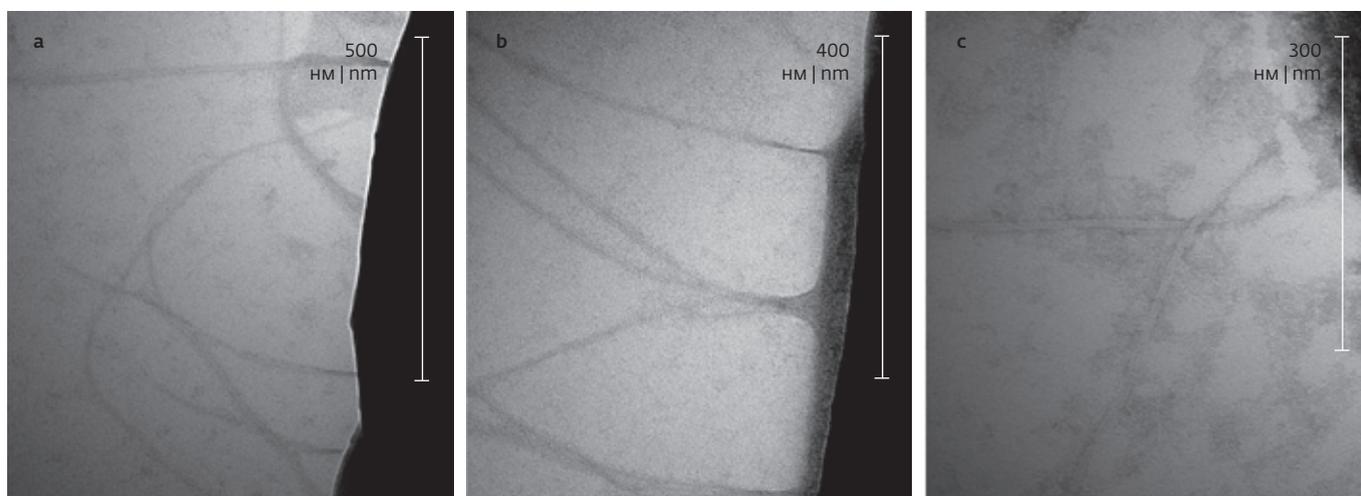


Рис. 2. а – длинные гибкие выросты. Штамм *B. cereus* 239; б – пучки выростов. Штамм *B. cereus* 172; в – трубчатые выросты. Штамм *B. cereus* 19

Fig.2. a – long flexible appendages. *B. cereus* strain 239; б – bundles of appendages. *B. cereus* strain 172; в – tubular appendages. *B. cereus* strain 19

около 1 мкм имеют, как правило, вид прямолинейных стержней. На длинных выростах длиной 1–5 мкм заметна небольшая изогнутость. Полученное значение персистентной длины составляет $6 \pm 0,9$ мкм. Рассчитанное значение персистентной длины указывает, что выросты являются жесткой полимерной цепью. Следует заметить, что, несмотря на применяемую процедуру приготовления образцов, включающую нанесение на твердую подложку, высушивание и вакуумирование, практически все

выросты имеют целостный характер, без видимых повреждений. В поле зрения вблизи бактерий отдельные изолированные от бактерий фрагменты выростов не обнаруживаются или наблюдается их незначительное количество, что указывает на высокую стабильность выростов. Разрушения выростов в процессе приготовления образцов и при последующем наблюдении в электронном микроскопе практически не происходило. Выросты идут непосредственно от края споры бактерии

magnification it can be seen that they differ in morphology. Large tubular appendages were found to have a canal inside. In the transmission electron microscopy images it is noticeable that the channel is filled with a contrast agent. At high magnification, a spiral pattern is revealed (Fig.3a). In some pictures, the appendages are in contact with each other. In addition to tubular, thinner flexible appendages are observed. The appendages originate from the exosporium, but, possibly, from the shell too. They are distributed individually or in bundles.

A quantitative analysis of the obtained images of spores showed that the appendages about 1 μm long have, as a rule, the form of rectilinear rods. Slight curvature is noticeable in case of long appendages 1–5 μm long. The obtained value of the persistent length is 6 ± 0.9 μm . The calculated persistent length indicates that the appendages are a rigid polymer chain. It should be noted that, in spite of the applied procedure of sample preparation which includes deposition on a solid substrate, drying, and evacuation, practically all of the appendages have an integral character without visible

damage. In the view field near bacteria, fragments of appendages isolated from bacteria are not detected or their number is insignificant, which indicates a high stability of the appendages. The destruction of the appendages during preparation of samples and subsequent observation in an electron microscope practically did not occur. The appendages originate directly from the edge of the bacterial spore to a distance of 1–10 μm . These facts also indicate a high mechanical strength of the appendages. The observed diameter of the appendage channel is about 1.5 nm.

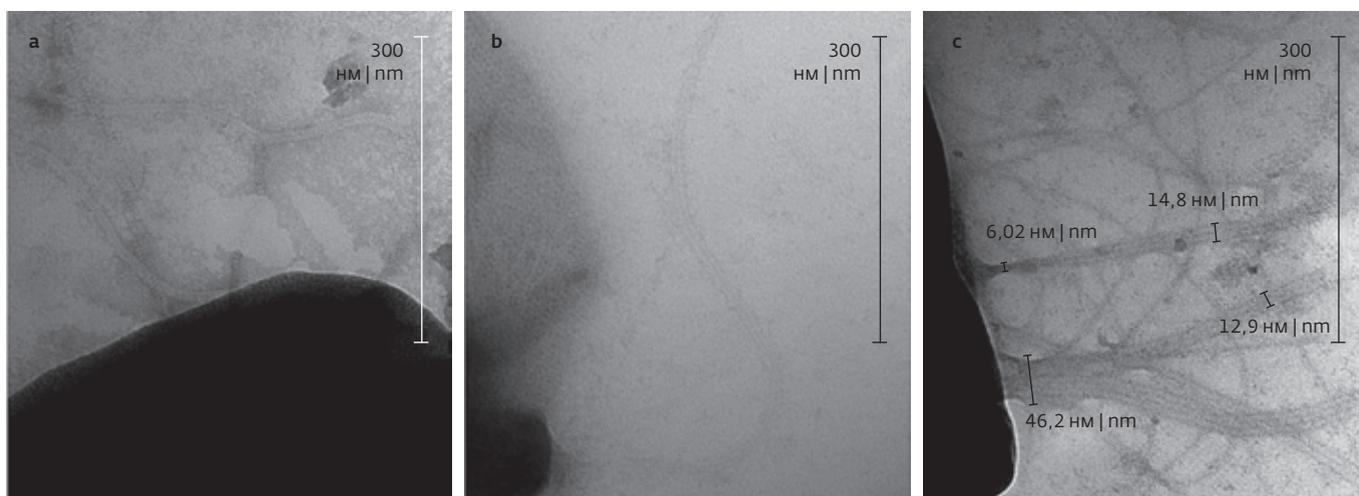


Рис.3. а – трубчатые выросты. Штамм *B. cereus* 177; б – трубчатый вырост. Штамм *B. cereus* 19; в – выросты различных морфологических типов. Штамм *B. cereus* 223

Fig.3. а – tubular appendages. *B. cereus* strain 177; б – tubular appendages. *B. cereus* strain 19; в – appendages of various morphological types. *B. cereus* strain 223

на удаление в 1–10 мкм. Эти факты также указывают на высокую механическую прочность выростов. Наблюдаемый диаметр канала выростов составляет величину около 1,5 нм.

Шаг спиралевидной упаковки – около 4 нм, наблюдаемый угол поворота спирали около 77 град., что соответствует углу поворота спирали по отношению к плоскости поперечного сечения в 13 град. При шаге спирали в 4 нм и диаметре выроста около 9 нм расчетное значение угла спирали также получается около 13 град. (рис.4с).

Согласно полученным данным, ранее неизученные штаммы *B. cereus* имеют типичные для этих бацилл споровые выросты. Эти штаммы различаются по количеству споровых выростов. Наименьшее количество выростов характерно для природных штаммов. Клинические изоляты имеют больше споровых выростов. Пилированность спор клинических изолятов выражена у разных штаммов по-разному. Преобладают тубулярные выросты. Ранее мы показали, что

The pitch of the spiral packing is about 4 nm and the observed angle of rotation of the helix is about 77 degrees, which corresponds to the 13 degrees angle of spiral rotation in relation to the cross-sectional plane. With a helix pitch of 4 nm and an appendage diameter of about 9 nm, the calculated helix angle is also about 13 degrees (Fig.4c).

According to the obtained data, the previously unexplored *B. cereus* strains have spores appendages typical of these bacilli. These strains differ in the number of spore appendages. The smallest number of appendages is characteristic of the natural strains.

Clinical isolates have more spore appendages. The piling of the spores of clinical isolates is expressed in different ways in different strains. Tubular appendages predominate. We have previously shown that in entomopathogenic bacilli related to *B. cereus* the appendages of this type are responsible for adhesion to erythrocytes and cause a hemagglutination reaction [10]. It is likely that in *B. cereus* these structures perform a similar function.

The results obtained in this work indicate the strength of the appendages, which is characteristic of spores structures. The

resistance of the appendages to external influences obviously complicates the procedure to clean the environmental objects from spores. Along with the practical significance, the study of appendages is important for understanding the features of assembly and organization of gram-positive bacteria pili, as a new class of nanostructures. ■

This work of I.V.Yaminsky was supported by the Russian Science Foundation, project No. 20-12-00389, and A.I.Akhmetova within the projects No. 20-32-90036 and No. 21-58-10005 of the Russian Foundation for Basic Research.

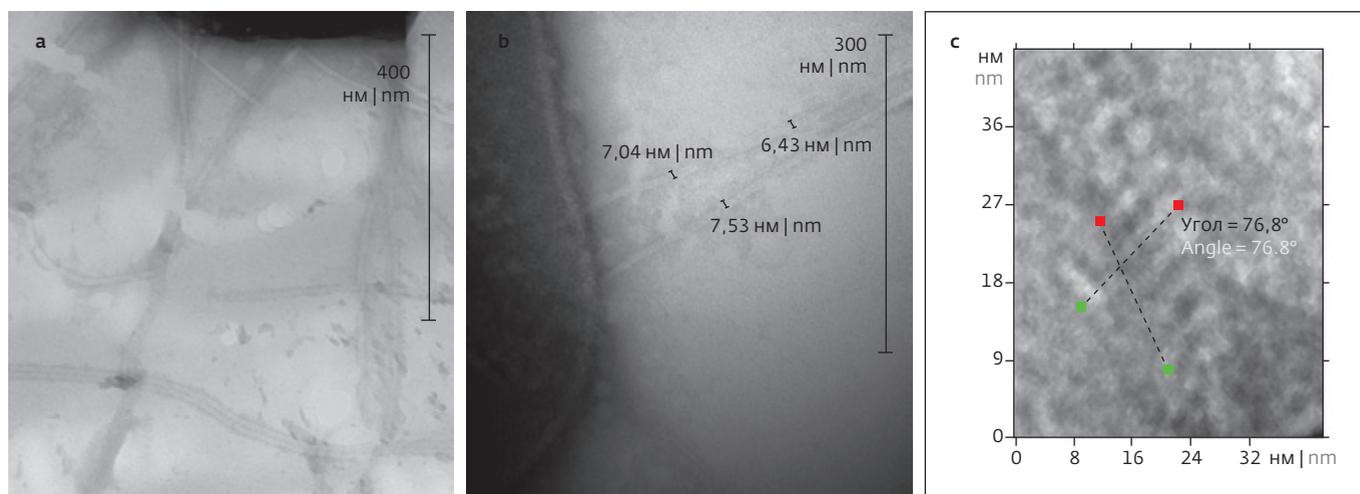


Рис.4. а – трубчатые выросты. Штамм *B. cereus* 137; б – трубчатые выросты. Штамм *B. cereus* 177; в – изображение фрагмента выроста со спиралевидной упаковкой

Fig.4. а – tubular appendages. *B. cereus* strain 137; б – tubular appendages of *B. cereus* strain 177; в – image of an appendage fragment with a spiral packing

у энтомопатогенных бацилл, родственных *B. cereus*, выросты этого типа ответственны за адгезию к эритроцитам и вызывают реакцию гемагглютинации [10]. Вероятно, что у *B. cereus* эти структуры выполняют сходную функцию.

Полученные результаты данной работы свидетельствуют о прочности выростов, что характерно для спорных структур. Устойчивость выростов к внешним воздействиям, очевидно, затрудняет процедуру очистки объектов окружающей среды от спор. Наряду с практической значимостью изучение выростов важно для понимания особенностей сборки и организации пилей грамположительных бактерий – нового класса наноструктур.

Работа Яминского И.В. выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-12-00389), работа Ахметовой А.И. – при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 20-32-90036 и № 21-58-10005).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. **Bottone E.J.** *Bacillus cereus*, a volatile human pathogene. *Clinic. microbiol. reviews.*; 23 (2010), pp. 382-398.
2. **Hodgikiss W.** 1971. Filamentous appendages on the spores and exosporium of certain *Bacillus* species, pp. 211-218. In A. Barker G. Gould, and J. Wolf (ed.), *Spore research 1971*. Academic Press, Inc., London, England.
3. **DesRosier J.P., Lara J.C.** Isolation and properties of pili from spores of *Bacillus cereus*. *J. of Bacteriol.* 145(1), (1981), pp. 613-619.
4. **Smirnova T.A., Kulinich L.I., Galperin M.Yu., Azizbekyan R.R.** Morphological characteristics and adhesive properties of *Bacillus thuringiensis* spore appendages. *Mikrobiologiya.* 58(5), (1989), pp. 835-840.
5. **Pradhan B., Liedtke J., Sleutel M., Lindbäck T.L., Llarena A., Brynildsrud O., Aspholm M., Remaut H.** *Bacillus* endospore appendages form a novel family of disulfide-linked pili. *BioRxiv preprint* (2020). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.21.260141>.
6. **Tauveron G., Slomianny C., Henry C., Faille C.** Variability among *Bacillus cereus* strains in the spore surface properties and influence on their ability to contaminate food surface equipment. *Int. J. Food Microbiol.* 110 (2006), pp. 254-262.
7. **Akhmetova A.I., Yaminsky I.V.** FemtoScan Online software for solving problems in biology and medicine. *Medicine and High Technologies.* No. 1, (2019), pp. 16-22, http://nanoscopy.ru/software/femtoscans_online/
8. **Гросберг А.Ю., Хохлов А.Р.** Статистическая физика макромолекул. М.: Наука, 1989.
9. **Smirnova T.A., Kulinich L.I., Galperin M.Yu., Azizbekyan R.R.** Subspecies-specific haemagglutination patterns of fimbriated *Bacillus thuringiensis* spores. *FEMS Microbiology Letters.* 90 (1991), p. 1.



**ИЗДАТЕЛЬСТВО «ТЕХНОСФЕРА»
ПРЕДСТАВЛЯЕТ КНИГУ:**



Проектирование цифрового будущего. Научные подходы

Коллективная монография

Под ред. Г.Г. Малинецкого, В.В. Иванова, П.А. Верника
М.: ТЕХНОСФЕРА, 2020. – 356 с.
(Серия «Библиотека Института стратегий развития», 06)
ISBN 978-5-94836-575-6

*Издание осуществлено при поддержке
АНО «Институт стратегий развития»*



Цена 636 руб.

С междисциплинарных позиций рассматриваются вопросы формирования цифрового будущего в различных сферах – от философии, культуры, образования и конкретных технических проектов, возможность воплощения которых дают компьютерные технологии, до новых математических моделей и прогнозов.

Выделен ряд ключевых направлений, развитие которых может существенно повысить социально-экономическую эффективность программы цифровой экономики.

ИНФОРМАЦИЯ О НОВИНКАХ
www.technosphere.ru

Как заказать наши книги?
По почте: 125319, Москва, а/я 91
По факсу: +7 (495) 956-33-46

E-mail: knigi@technosphere.ru
sales@technosphere.ru