

DOI:10.13350/j.cjpb.220311

• 论著 •

鼠疫耶尔森菌 *Chro392* 基因的生物信息学分析及抗原表位预测^{*}

王姝懿¹, 李建云¹, 胡艳红¹, 刘芳¹, 于欣欣¹, 武正华¹, 赵学亮^{2**}

(1. 内蒙古自治区综合疾病预防控制中心, 内蒙古呼和浩特 010031; 2. 西北农林科技大学动物医学院)

【摘要】 目的 探讨鼠疫耶尔森菌 *Chro392* 基因的组成结构及生物学功能。方法 本试验为预测采用生物信息学软件对该基因的理化性质、磷酸化位点、糖基化位点、亲/疏水性、跨膜区、保守结构域、信号肽、二级结构、以及 T、B 细胞抗原表位进行分析及预测。结果 *Chro392* 基因核酸序列长度 723 bp, 编码蛋白由 240 个氨基酸构成, 理论等电点为 6.84, 分子式为 C₁₂₁₂H₁₉₂₇N₃₀₅O₃₇₃S₈, 不含有跨膜区, 在第 1-37 氨基酸位点含有信号肽, 属于稳定的亲水性蛋白, 共存在磷酸化位点 27 个, 其中含量最高的磷酸化位点是苏氨酸。二级结构主要由延伸链和无规则卷曲构成, 分别占 29.17% 和 34.58%。该蛋白含有 8 个 B 细胞抗原表位。*Chro392* 蛋白存在 20 个 T 细胞抗原表位, 其中限制性 Th 细胞表位 15 个, 限制性 CTL 细胞表位 5 个。结论 生物信息学预测 *Chro392* 蛋白含有较多的 B、T 细胞抗原表位, 具有良好的抗原性, 可为鼠疫耶尔森菌的疫苗潜在候选抗原。

【关键词】 鼠疫耶尔森菌; *Chro392* 基因; 抗原表位; 生物信息学

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)03-0303-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Mar;17(3):303-307.]

Bioinformatics analysis and epitope prediction by *Chro392* gene of *Yersinia pestis*

WANG Shu-yi¹, LI Jian-yun¹, HU-Yan-hong¹, LIU fang¹, YU Xin-xin¹, WU Zheng-hua¹, ZHAO Xue-liang² (1. Inner Mongolia Center for Disease Control and Prevention, Hohhot 010031, China; 2. College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University)

【Abstract】 **Objective** To investigate the structure and biological function of *Chro392* gene of *Y. pestis*. **Methods** This experiment was to predict the physicochemical properties, phosphorylation site, glycosylation site, hydrophilicity/hydrophobicity, transmembrane region, conserved domain, signal peptide, secondary structure, and T/B cell epitope of the gene using bioinformatics software to analysis and prediction. **Results** The nucleic acid sequence of *Chro392* gene is 723 bp in length and contained 5 open reading frames. The encoded protein is composed of 240 amino acids, the theoretical isoelectric point is 6.84, and the molecular formula is C₁₂₁₂H₁₉₂₇N₃₀₅O₃₇₃S₈. It does not contain a transmembrane region, and contains a signal peptide at amino acid positions 1 to 37, which is stable and hydrophilic proteins. There are 27 phosphorylation sites, and threonine is the phosphorylation site with the highest content. It is slightly more likely that the protein is localized to the cytoplasm. The secondary structure is mainly composed of extended chains and random coils, accounting for 29.17% and 34.58%, respectively. Epitope prediction shows that the protein contains 8 B cell epitopes, mainly located in 6-11, 14-22, 58-69, 72-96, 127-153, 161-177, 183-191, 199-237. The amino acid residue at or near the position. There are 20 T cell epitopes in *Chro392* protein, including 15 restricted Th cell epitopes and 5 restricted CTL cell epitopes. **Conclusion** *Chro392* protein is predicted by bioinformatics to contain more B and T cell epitopes and has good antigenicity. It is speculated that this gene is expected to be used as a vaccine candidate antigen of *Y. pestis*.

【Key words】 *Yersinia pestis*; *Chro392* gene; antigen epitopes; bioinformatics

^{***}鼠疫(plague)是一种由鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*)引起的人畜共患性传染病^[1-2]。历史上曾发生3次鼠疫大流行,严重危害人类社会^[3]。鼠疫已被WHO列为重新抬头的烈性传染病^[4]。实践证明,鼠疫作为这样长期稳定存在的自然疫源性疾病,只能控制无法根除。鼠疫早期诊断和治疗研究备受关注,而高效价疫苗的分析鲜有研究。鼠疫疫苗免疫原性和抗原性良好的抗原可为新型疫苗研究提供理论基础。

2004年,Chain等^[5]通过将假结核耶尔森菌和鼠

^{*} **【基金项目】** 内蒙古自治区自然科学基金项目(No. 2021BS08016)。

^{**} **【通讯作者】** 赵学亮, E-mail: zhaoxueliang92@sina.com

【作者简介】 王姝懿(1986-),女,内蒙古呼和浩特人,博士,主管技师。主要研究方向:人兽共患病及其防治。
E-mail: shuyi1986721@sina.com

疫耶尔森菌的全基因组进行比较,筛选出鼠疫耶尔森菌菌株中特定存在,而在假结核耶尔森菌菌株中缺失的 YPO0392 基因,该基因编码假想蛋白。中国疾病预防控制中心从 YPO0392 基因中截取基因序列,得到 Chro392 基因,其主要编码 ATP 结合蛋白(ATP-binding protein)。该蛋白参与对细胞膜内运输、肌肉收缩、细胞运动等,并在调控各种代谢过程中发挥着重要作用^[6]。另外,Chro392 蛋白这种只存在于鼠疫菌中的特性,可作为该病早期诊断的标志物。因此亟待对 Chro392 蛋白结构、功能及抗原表位进行预测分析。

近年来,全世界鼠疫疫情呈上升趋势,非洲和亚洲等国家也陆续报告人间鼠疫病例。我国的内蒙古地区自 2004 年基本消除鼠疫后,于 2019 年再次出现人间鼠疫病例,截至目前为止共确诊 8 例。生物信息学在生命科学领域的飞速发展促进了传染病领域的发展^[8]。本研究采用生物信息学工具分析 Chro392 蛋白的理化性质、空间结构及功能等,以期筛选优势的表位抗原,为新型疫苗的研制提供作用靶点。

材料与方法

1 鼠疫耶尔森菌菌株 YPO0392 基因序列

从 NCBI 在线数据库查询,获得鼠疫耶尔森菌菌株 YPO0392 基因,其登陆号 ID 为 1173237,Chro392 基因的基因序列为 ATGGTGTCTACGTCATTGAAATTTGGTGGGAAGATAATTGAGGAACTATCTCAAAAAATACCTTCATCACTCTTTGCTTTGAATGAATTGGTGAAGAATTCGTATGACGCA TTCTCTCCAGATGTTACCATTACAGTAATTCATCAGAGTTAAAGATAATAATTTCCGATTACGGAAACGGTATGTTCGGTAGACGAAATTCATTCTTTATTTTCATATATCAAAAAGCACTA AAAAATATGGTTGCGAAGTAAGTCAGAATGGAATAAAGAGAATTGTTCAAGGTTCAAAAGGACTGGGTTTTTTATCAGCCTTTAAGTTGGTGATAAAGTTGAATGGAAAACATGTCAAATGGTATATGTAGTGTTTTTTCTGTAAAAAATCAGATTTAATATATAAAGATGACGTTTCTGGAATTAAGATTCCTATAACAACAGATTCTAGCAATAAGAATGGAAGTGGAGATTAGAATATTTACTAATCAACAAGATATGGATGAGTTACTATCTGACTTATCCGATGAAAAGATTGCGCGGAAATTAGCAGCATCAATGTTGGATGAATCCTTAATGTTAAAATTAAGATTGAAAATAAAGATAAGATAATATCAACAAGTAAATTGAAATTCATTTCTTTTTGAGTGTGAACAGAGTCA

ACTTTTTTATGTGAAATACAATTCTTCTAAA
GAAGAGATTGAGTTTTTTCATAAGGGGGAT
AAATAA。

2 基本性质分析

利用 NCBI 上的 ORF Finder 程序软件推导鼠疫耶尔森菌 Chro392 基因的开放阅读框;使用 ExPASy 网站上的 Prot-Param 在线工具预测该基因的氨基酸序列组成、分子量、等电点、含量、脂肪系数和亲疏水性等理化性质;应用 ProtScale 程序预测氨基酸残基的亲疏水性^[9];应用 SignalP 3.0 Server 预测工具分析该蛋白的信号肽及其位置;利用 TMHMM Server^[10]进行跨膜区分析;采用 NetPhos3.0 Server^[11]工具分析磷酸化位点;应用程序 WoLF PSORT 预测其亚细胞定位。

3 蛋白质结构和抗原表位预测

采用在线软件 SOPMA^[12]对 Chro392 蛋白质的二级结构进行预测和分析;采用 NCBI protein blast 在线软件进行蛋白保守结构域的预测;利用 IEDB 表位预测软件对 Chro392 蛋白进行 B 细胞表位预测,使用在线 SYFPEITHI 服务器预测该蛋白的 T 细胞抗原表位。

结果

1 Chro392 基因特征

Chro392 基因序列全长为 723 bp,共编码 240 个氨基酸。ORF Finger 预测 Chro392 基因含有 5 个开放阅读框,其中最长的 1 个开放阅读框显示该基因基本被通读,与预测的蛋白长度基本一致。

2 Chro392 基因编码蛋白的理化性质

鼠疫耶尔森菌 Chro392 蛋白的一级结构结果显示,Chro392 蛋白的分子式 $C_{1212}H_{1927}N_{305}O_{373}S_8$,分子质量为 26.9 ku,理论等电点 pI 值为 6.84,原子总数为 3 825 个。该蛋白包含 20 种氨基酸,其中含量最高的氨基酸残基为 Ser,占 12.9%。带正电荷的残基(Arg+Lys)总数为 33,带负电荷的残基(Asp+Glu)总数为 33(表 1)。脂肪系数为 88.08,总平均亲水值为 -0.275,表明该蛋白属于亲水性蛋白。蛋白质在溶液中不稳定系数为 29.92,属于稳定蛋白(不稳定系数 <40 提示为稳定蛋白,>40 为不稳定蛋白)。

3 Chro392 蛋白的亲水、疏水性

ProtScale 程序预测 Chro392 蛋白在 103 和 122 位氨基酸位点亲水分数较大,为 1.411,疏水性较强,在 151 位点亲水分数较小,为 -2.289,亲水性较强(图 2)。Chro392 蛋白多肽链亲水区域多于疏水区域,大部分区域分值为负值,表明该蛋白是亲水性蛋白,与 Prot-Param 预测结果一致。

表 1 Chro392 的氨基酸组成
Table 1 Amino acid composition of Chro392

氨基酸 Amino acid	数量 (个) Quantity	占比(%) Percentage of total amino acids	氨基酸 Amino acid	数量 (个) Quantity	占比(%) Percentage of total amino acids
丙氨酸 Ala	6	2.5	亮氨酸 Leu	18	7.5
精氨酸 Arg	3	1.2	赖氨酸 Lys	30	12.5
天冬酰胺 Asn	11	4.6	蛋氨酸 Met	4	1.7
天冬氨酸 Asp	16	6.7	苯丙氨酸 Phe	16	6.7
半胱氨酸 Cys	4	1.7	脯氨酸 Pro	4	1.7
谷氨酰胺 Gln	8	3.3	丝氨酸 Ser	31	12.9
谷氨酸 Glu	17	7.1	苏氨酸 Thr	10	4.2
甘氨酸 Gly	14	5.8	色氨酸 Trp	1	0.4
组氨酸 His	3	1.2	酪氨酸 Tyr	6	2.5
异亮氨酸 Ile	25	10.4	缬氨酸 Val	13	5.4

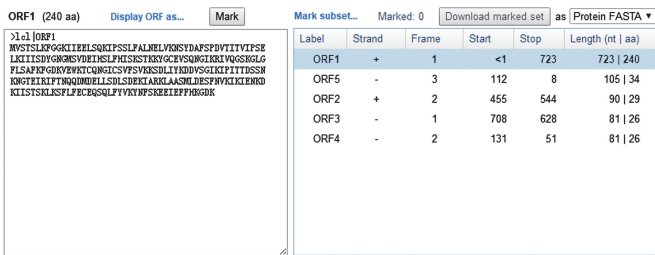


图 1 Chro392 基因开放阅读框架预测

Fig. 1 Analysis of the open reading frame of Chro392 gene

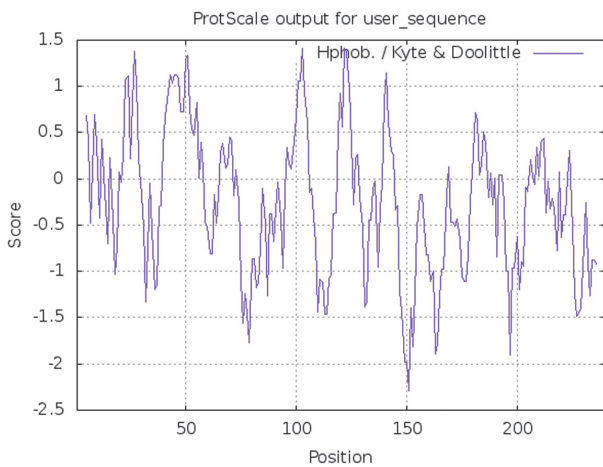


图 2 Chro392 蛋白亲/疏水性预测

Fig. 2 Hydrophobicity of Chro392 protein

4 Chro392 蛋白的跨膜结构

TMHMM2.0 Server 在线程序预测 Chro392 蛋白不存在跨膜区,氨基酸期望值为 0.00059,当该蛋白存在跨膜区时,数值应 >18。综合输出文本和图形发现整个蛋白在膜外发挥作用,为外膜蛋白(图 3)。

5 Chro392 信号肽

利用 SignalP 程序软件分析 Chro392 的信号肽,推测该蛋白的信号肽在 1-37 氨基酸位点,且 Cmax 在 25 位, Smax 在 25 位, Ymax 在 38 位氨基酸位点(图 4)。在剪切位点 C-Socre 最高,最高峰为剪切位点后

的第一个氨基酸;在信号肽区域 S-Socre 最高, Y-Socre 为 C-Socre 和 S-Socre 的几何平均数,是一个综合考虑的参数。应用 SecretomeP 1.0 软件分析 Chro392 蛋白的非典型分泌性, NN 值为 0.42。当 NN-Score > 0.5 时判定为非典型分泌蛋白。故该蛋白属于分泌蛋白。

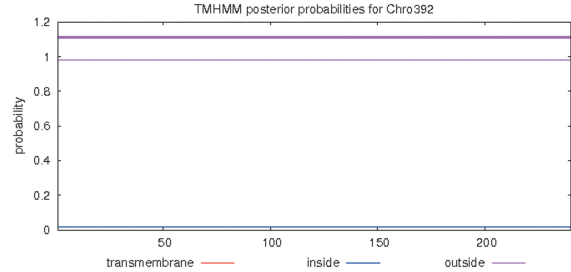


图 3 Chro392 蛋白跨膜区预测

Fig. 3 Prediction of the transmembrane of Chro392 protein

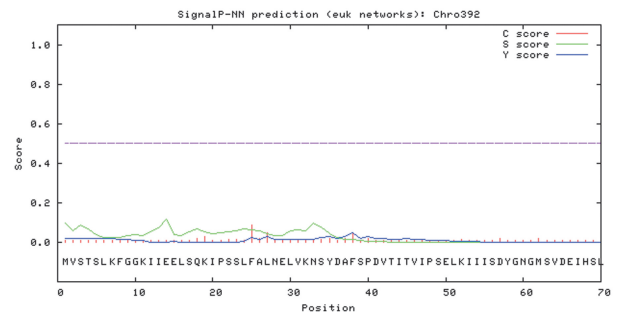


图 4 Chro392 信号肽预测

Fig. 4 The result of signal peptide sequence of Chro392

6 Chro392 蛋白的糖基化和磷酸化位点

分别采用 NetNGlyc 1.0 和 NetPhos 3.1 程序分析 Chro392 的糖基化和磷酸化位点,结果显示当磷酸化潜在位点的阈值为 0.5 时,该蛋白含有糖基化位点 2 个(图 5),磷酸化位点较为活跃且超过了阈值的磷酸化位点有 27 个,其中丝氨酸(Ser)位点 11 个,苏氨酸(Thr)位点 14 个,酪氨酸(Tyr)位点 2 个(图 6)。

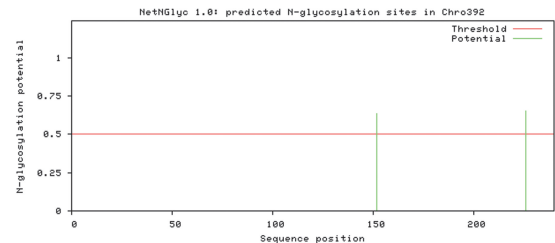


图 5 Chro392 糖基化位点预测

Fig. 5 Prediction of N-glycosylation site in Chro392

7 Chro392 蛋白二级结构

利用 SOPMA 在线程序预测 Chro392 蛋白的二级结构,结果表明该蛋白参与 α 螺旋(Alpha helix)形成有 68 个氨基酸,占 28.33%;参与 β 转角(Beta

turn)形成有 19 个氨基酸,占 7.92%;参与延伸链(Extend strand)形成有 70 个氨基酸,占 29.17%;参与无规则卷曲(Random coil)形成有 83 个氨基酸,占 34.58%(图 7)。

8 Chro392 蛋白的亚细胞定位及保守结构域

使用 WoLF PSORT 在线程序对 Chro392 蛋白的亚细胞定位显示,cyto 为 15,extr 为 8,nucl 为 3,pero 为 3,mito 为 2,golg 为 1,表明该蛋白定位于细胞质(cytoplasmic)的可能性略高。

经过 NCBI 在线网站的保守结构域数据库(conserved domain database,CDD)分析 Chro392 蛋白的氨基酸序列中含有 1 个 HATPase super family 保守结构域,编码组氨酸激酶样 ATPase 结构域,该超家族包括多种 ATP 结合蛋白的组氨酸激酶样 ATP 酶(HATPase)域(图 8),其 E 值为 $4.45e^{-09}$,属于 HATPase 超家族。

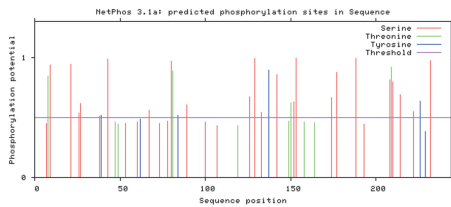


图 6 Chro392 磷酸化位点预测
Fig. 6 Prediction of Chro392 Phosphorylation site

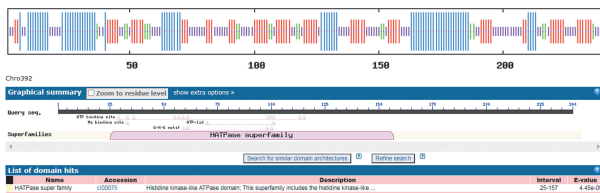


图 7 Chro392 二级结构预测
Fig. 7 Prediction of the secondary structure of Chro392

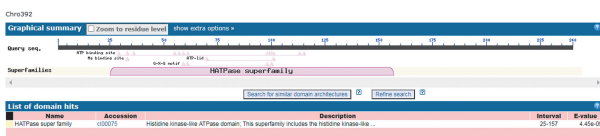


图 8 Chro392 蛋白保守结构域
Fig. 8 Conserved domain of Chro392 protein

9 Chro392 蛋白 B 细胞表位

利用在线 IEDB 程序预测 Chro392 蛋白的 B 细胞抗原表位结果如图 9。其柔韧性参数以基线 0.5 为标准,当临界参考值 >0.5 时氨基酸区段更灵活,更容易形成抗原表位的区域。可及性高于基线 0.5 的区域容易形成 B 细胞表位。结合 3 个方面包括 β -转角、线性表位和抗原性来筛选 B 细胞表位。结果得出该蛋白有 8 个 B 细胞抗原表位,主要位于 6-11,14-22,58-69,

72-96,127-153,161-177,183-191,199-237 位氨基酸残基或其附近,且分布均匀。

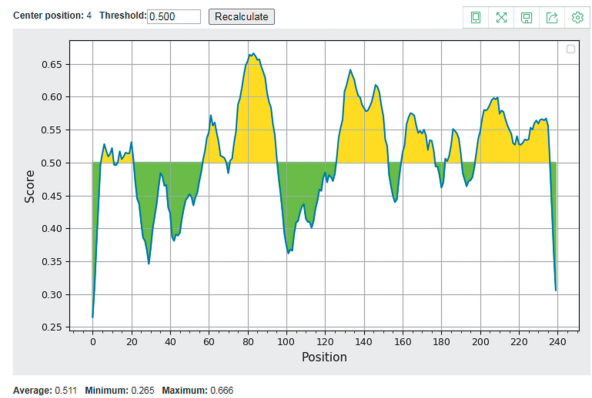


图 9 B 细胞抗原表位预测趋势
Fig. 9 Trend prediction of B cell epitope

10 Chro392 蛋白 T 细胞表位

T 细胞表位主要包括辅助 T 细胞(Th)抗原表位及细胞毒性 T 细胞(CTL)抗原表位^[13]。根据在线 SYFPEITHI 工具预测,Chro392 蛋白存在 20 个 T 细胞抗原表位,其临界值为 21。其中 HLA-A * 02:01 限制性 CTL 细胞表位 5 个(表 2),HLA-DRB1 * 0401 限制性 Th 细胞表位 15 个(表 3)。

表 2 Chro392 蛋白的限制性 CTL 细胞抗原表位(HLA-A * 02:01)
Table 2 Prediction of CTL epitopes of Chro392 protein

T 细胞抗原表位序列 T cell epitope sequence	氨基酸位置 The position of amino acids	分值 Score
KIPSSLFAL	19-27	24
SLFALNELV	23-31	24
DMDELLSDL	164-172	24
SMLDESFNV	184-192	23
IIEELSQKI	12-20	22

表 3 Chro392 蛋白的限制性 Th 细胞抗原表位(HLA-DRB1 * 0401)
Table 3 Prediction of Th cell epitopes of Chro392 protein

T 细胞抗原表位序列 T cell epitope sequence	氨基酸位置 The position of amino acids	分值 Score
YDAFSPDVTITVIPS	35-49	28
DLIYKDDVSGIKIPI	130-144	28
GKIIIEELSQKIPSS	9-23	26
DVTITVIPSELKIII	41-55	26
VDEIHSLSFHISKSTK	64-78	26
QNGIKRIVQGSKGLG	86-100	26
QNGICSVFVSVKKSDL	117-131	26
KIPITTDSSNKNNGTE	141-155	26
QQDMDELLSDLSDEK	162-176	26
MDELLSDLSDEKIAR	165-179	26
KNSYDAFSPDVTITV	32-46	22
HSLFHISKSTKKYGC	68-82	22
TKKYGCEVSQNGIKR	77-91	22
LKSFLFECESQLFY	208-222	22
SFLFECESQLFYVK	210-224	22

讨论

近年来,随着人间及动物间鼠疫的暴发流行,有效

快速的检测疾病以及疫苗的制备备受关注。分子生物学系统高通量技术的出现使生物学和生物医学研究得到迅速发展^[14]。生物信息学技术可系统地研究蛋白质组学、转录组学和基因组学等诸多生物学领域^[15]。生物信息学分析为进一步了解蛋白质的功能提供数据支撑。

本研究基于在线生物信息学工具解读鼠疫耶尔森菌 Chro392 蛋白。结果显示,Chro39 蛋白由 240 个氨基酸构成,其中苏氨酸含量最高,在溶液中是理论等电点为 6.84 的性质稳定蛋白,整条肽链呈现亲水性。该蛋白亚细胞定位结果表明,Chro392 蛋白主要定位于细胞质,在细胞质内发挥作用。蛋白保守域预测表明 Chro39 蛋白含有组氨酸激酶样 ATPase 保守结构域,属于 HATPase 超家族。预测该蛋白是一个亲水分泌性蛋白,无跨膜区域,该蛋白主要发挥生物学作用的位置在膜外。蛋白磷酸化调控作用发生在基因行使功能的过程中^[16],Chro392 蛋白存在激酶磷酸化修饰位点 27 个,其中最多的苏氨酸激酶位点占 14 个。表明其参与细胞间信号转导的可能性较大,可能为一种受体蛋白。糖基化可以改变蛋白质的理化性质并调节其结构和功能,该蛋白含有 2 个糖基化位点。该蛋白的信号肽存在于 1-37 位氨基酸处,说明其参与分泌途径^[17]。

蛋白质的二级结构的基础为抗原表位,而无规则卷曲和转角是构成抗原的重要因素。本研究分析显示 Chro392 蛋白的主要结构元件是延伸链和无规则卷曲,其次是 β 转角和 α 螺旋,这有利于和抗体嵌合。无规则卷曲是蛋白质肽链中受体和配体相结合的区域,其空间构象的改变易受侧链影响,也是蛋白发挥功能的重要部位^[18],因此预测 Chro392 蛋白含有较多抗原表位的可能。T 细胞主要由 CTL 和 Th 细胞组成。CTL 细胞识别与 MHC I 类分子结合的内源性抗原肽,而 Th 细胞识别与 MHC II 类分子结合的外源性抗原肽^[19]。预测抗原表位在鼠疫致病机制和免疫学检测诊断的研究等方面有重要意义^[19]。Chro392 蛋白质抗原的二级结构和 B 细胞表位有着密不可分的关系。应用 IEDB 程序分析 Chro392 蛋白的抗原表位,B 细胞抗原表位有 8 个,主要位于 6-11,14-22,58-69,72-96,127-153,161-177,183-191,199-237 位氨基酸残基或其附近,发现存在优势抗原表位。根据在线 SYF-PEITHI 工具预测,Chro392 蛋白存在 20 个 T 细胞抗原表位。经过分析 HLA-A * 02:01 限制性 CTL 细胞表位集中在 130-190 氨基酸残基区域内,与预测的 HLA-DRB1 * 0401 限制性 Th 细胞表位有一致的结果,表明该蛋白抗原性良好。

蛋白质的结构决定其功能,因此对蛋白质的高级

结构进行研究为解析其功能有着重要意义。本研究采用多种在线生物信息学工具预测 Chro392 蛋白的功能和结构,分析其含有较多优势细胞抗原表位,可为新型疫苗的研发提供理论指导。

【参考文献】

- [1] Madariya M, Makwana H, Thakor A. A comparative study of internal jugular vein catheterization in critical care patients: Ultrasound guided versus conventional method [J]. Indian J App Basic Med Sci, 2015, 17(24): 80-92.
- [2] Hanjoo VM, Ng ASB, Tan JSK, et al. The clavicular notch as an alternate anatomical landmark for internal jugular vein cannulation in infants and children: a descriptive study [J]. Int J Perioper Ultrasound Appl Technol, 2013, 2(3): 112.
- [3] 闫东, 张业武, 苏雪梅, 等. 空间流行病学在我国鼠疫防控研究中的应用进展 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2016, 27(2): 202-205.
- [4] WHO. Human plague in 1998 and 1999 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2000, 75(42): 338-343.
- [5] Chain PSG, Carniel E, Larimer FW. Insights into the evolution of *Yersinia pestis* through whole-genome comparison with *Yersinia pseudotuberculosis* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(38): 13826-13831.
- [6] Speck C, Weigel C, Messer W. ATP- and ADP-dna a protein, a molecular switch in gene regulation [J]. Embo J, 2014, 18(21): 6169-6176.
- [7] Chauhan JS, Mishra NK, Raghava GP. Identification of ATP binding residues of a protein from its primary sequence [J]. BMC Bioinformatics, 2009, 19(10): 434-443.
- [8] Pakhill J, Wren BW, Thomson NR, et al. Genome sequence of *Yersinia pestis*, the causative agent of plague [J]. Nature, 2001, 413(6855): 523.
- [9] Wilkins M R, Gasteiger E, Bairoch A, et al. Protein identification and analysis tools in the ExPASy server [J]. Methods Mol Biol, 1999(112): 531-552.
- [10] Blom N, Gammeltoft S, Brunak S. Sequence and structure-based prediction of eukaryotic protein phosphorylation sites [J]. J Mol Biol, 1999, 294(5): 1351-1362.
- [11] Moller S, Croning M D, Apweiler R. Evaluation of methods for the prediction of membrane spanning regions [J]. Bioinformatics, 2001, 17(7): 646-653.
- [12] Geourjon C, Deleage G. SOPMA: significant improvements in protein secondary structure prediction by consensus prediction from multiple alignments [J]. Comput Appl Biosci, 1995, 11(6): 681-684.
- [13] 孙敏, 向月. 阪崎克罗诺杆菌 OmpX 蛋白的生物信息学分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(3): 249-257.
- [14] 黄晓慧, 王炜莹. 生殖支原体 P110 蛋白的生物信息学分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(6): 639-650.
- [15] 陈晓文, 陈越. 鸟分枝杆菌 MAV_2928 基因编码蛋白的生物信息学分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(1): 17-21.
- [16] Roskoski R. ERK 1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation [J]. Pharmacol Res, 2012, 66(2): 105-143.
- [17] Chen C, Huang H, Wu CH. Protein bioinformatics databases and resources [J]. Methods Mol Biol, 2017(1558): 3-39.
- [18] Jahangiri F, Jalalou N. Analysis of Apical Membrane Antigen (AMA)-1 characteristics using bioinformatics tools in order to vaccine design against *Plasmodium vivax* [J]. Infect Gene Evol, 2019(71): 224-231.
- [19] Potocnakova L, Bhide M, Pulzova LB. An Introduction to B-cell epitope mapping and in silico epitope prediction [J]. J Immunol Res, 2016(2016): 6760830.

【收稿日期】 2021-10-03 【修回日期】 2022-01-21