

مقاله مروری

ایمونوفورماتیک: نگاهی نو در فهم عملکرد سیستم ایمنی، پایگاه‌های داده و پیش‌گویی اپی‌توپ‌های ایمونوژنیک

- محمد مهدی رنجبر^۱ (Ph.D)، نایبعلی احمدی^۱ (Ph.D)، خدایار قربان^{۱*} (Ph.D)، آرش قلیانچی لنگرودی^۳ (Ph.D)، مریم دادمنش^۴ (M.D)، حمیدرضا امینی^۵ (M.Sc)، بیژن صدیقی مقدم^۶ (Ph.D)
- ۱- گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
- ۲- مرکز تحقیقات پروتئومیکس، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۳- گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
- ۴- گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
- ۵- گروه ژنتیک، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه تهران، کرج، ایران
- ۶- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: ایمونوفورماتیک یا ایمونولوژی محاسباتی اخیراً به عنوان زمینه‌ای مهم و نوین نقش چشمگیری را در علوم آنالیز، مدل‌سازی و پیش‌گویی عمل‌کرد سیستم ایمنی، طراحی واکسن‌های جدید، تحقیقات آلرژی‌زایی و اکتشافات دارویی داشته است. این علم نه تنها سبب تسریع تحقیقات علمی شده بلکه به علت تعامل آن با پروژه‌های ژنوم منجر به دستیابی به اطلاعات بسیار زیادی در ارتباط با ایمنی‌شناسی گردیده است. در واقع ایمونوفورماتیک همانند پلی میان آزمایشات تجربی و رهیافت‌های محاسباتی می‌باشد. موفقیت‌های این شاخه از علم به طور وسیعی به سبب ارتباط مستقیم آن با سلامتی جهانی، واجد اهمیت استراتژیک می‌باشد و در کنار آن، از نگاهی دیگر سبب کاهش زمان و هزینه‌ها در فرآیند تحقیقات علمی می‌شود. این مقاله، پایگاه‌های مختلف عمومی و اختصاصی ایمنی‌شناسی، رهیافت‌های پیش‌گویی اپی‌توپ‌های سلول B و T و مبانی بیوانفورماتیک واکسن‌ها را مرور می‌کند و نیز کاربردهای ایمونوفورماتیک را بر می‌شمارد. در واقع هدف اصلی این مقاله آشنایی هر چه بیش‌تر و هدایت محققان ایرانی به سمت و سوی کاربرد پایگاه‌ها و ابزارهای پیشرفته ایمونولوژی در تحقیقاتشان می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ایمونوفورماتیک، ایمونولوژی محاسباتی، پایگاه داده‌ها، اپی‌توپ‌ها، پیش‌گویی ایمونولوژیکی

ایمنولوژی محاسباتی (Computational Immunology)

می‌باشد که در حین تکمیل پروژه‌های ژنوم انسان و جانداران پیشرفت‌های شگرفی را تجربه کرده است. به منظور بحث در مورد روش‌ها، اساس محاسباتی، پایگاه‌های داده و ابزارهای در دسترس و موارد استفاده از آن‌ها، در ابتدا می‌بایست

مقدمه

امروزه پیشرفت‌های بسیاری در دانش بویای ایمونولوژی رخ داده و شاخه‌های بسیاری در این علم سر برآورده‌اند. یکی از نوپاترین دانش‌ها در ایمونولوژی که به نوعی با آینده این علم گره خورده ایمونوفورماتیک (Immunoinformatics) یا

مختصری در مورد ساختار و عملکرد پاسخ ایمنی و اپی توپها صحبت شود.

سیستم ایمنی و اپی توپها: لئوسیت‌های T و B تنها سلول‌هایی هستند که توانایی شناسایی و افتراق شاخص‌های آنتی ژنی مختلف را به طور اختصاصی دارند و بنابراین مسئول دو مشخصه اصلی پاسخ ایمنی اکتسابی یعنی ویژگی و خاطره می‌باشند. این خصوصیات لئوسیت‌ها به علت داشتن گیرنده‌های اختصاصی در سطح غشاء سلولی در سلول T (TCR) و در سلول B (BCR) آن‌ها می‌باشد [۱،۲]. توانایی شناخت و پیوند اختصاصی یک آنتی ژن با BCR یا TCR، مربوط به قسمت‌های محدودی از آنتی ژن می‌باشد که آن را شاخص‌های آنتی ژنیک یا اپی توپ (Epitope) می‌نامند. اپی توپها در نقاط مختلف آنتی ژن واقع شده‌اند و بسته به محل آن‌ها در مولکول، نام‌گذاری می‌شوند. شاخص‌هایی که در زوایای مولکول آنتی ژن قرار دارند، شاخص‌های فضایی نامیده می‌شوند [۳،۴]. شاخص‌های فضایی به وسیله سلول‌های لئوسیت B و آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند. شاخص‌هایی که شامل باقی‌مانده‌های مجزائی از آمینواسیدها در درون توالی پروتئین بوده و در سطح صاف مولکول هستند، اپی توپ‌های خطی نامیده می‌شوند. اپی توپ‌های خطی به وسیله هر دوی سلول لئوسیت B و T (MHC) کلاس I و II شناسایی می‌شوند [۳،۴]. از این رو علیه شاخص‌های ردیفی و نهفته یک مولکول، بیش‌تر واکنش ایمنی سلولی یا ازدیاد حساسیت تاخیری صورت می‌گیرد. شاخص‌های فضایی قدرت ایمنی‌زایی بیش‌تری نسبت به سایر اپی توپ‌های یک آنتی ژن داشته و سبب تولید آنتی‌بادی بیش‌تری نیز می‌شوند (Immunodominant) می‌باشند. در حقیقت واکنش ایمنی علیه یک آنتی ژن برآیند جمع جبری واکنش ایمنی لئوسیت‌های مختلف علیه اپی توپ‌های آن آنتی ژن است [۳،۴].

امکان پیشگویی اپی توپها پتانسیل وسیعی برای طراحی واکسن، پیشگیری از بیماری‌ها نظیر بیماری‌های، تشخیص و درمان پاتوژن‌های ویروسی [۵]، انگلی [۶]، باکتریایی [۷] و

هم‌چنین پروتئین‌های آلرژی‌هازا [۸،۹] را میسر می‌کند. پیشرفت واکسن‌ها در گذشته انحصاراً متکی بر تجربیات ایمنی‌شناسی و بیوشیمی بوده است که معایب آن‌ها هزینه بالا، زمان‌بر بودن، ایمونوژنیسیته پائین فرآورده و احتمال برگشت‌پذیری به حالت پاتوژن حاد می‌باشد [۱۰].

مفهوم ایمونوفورماتیک: با شکوفایی یافته‌های ایمونولوژی در مقالات علمی که به سبب استفاده از فنون تجربی در طی زمان حاصل گردیده بود، مقدار وسیعی از اطلاعات عمل‌کردی، بالینی و اپیدمیولوژیکی به دست آمد. در این میان توسعه رهیافت‌های جدید محاسباتی جهت ذخیره و آنالیز این اطلاعات امری ضروری به نظر می‌رسید. لذا محققان به طور روزافزونی به سمت استفاده از قابلیت‌های منابع و نرم‌افزارهای بیوانفورماتیکی در برخی از حوزه‌های ایمنی‌شناسی، جهت یافتن آگهی، افزایش کیفیت و کارایی تحقیقات خود روی آورده‌اند [۱۱].

به منظور شناسایی دقیق شاخص‌های آنتی ژنتیک نیاز به به دست آوردن پروتئین مورد نظر از ارگانسیم و شناخت مناسب قطعات پپتیدی به دست آمده از آن و آزمایش بر روی آن‌ها جهت شناسایی فعالیت ایمنی‌زایی می‌باشد. این چنین مطالعاتی طاقت‌فرسا، زمانبر و پرهزینه بوده، بنابراین تلاش و توجه محققین به سمت توسعه روش‌های سریع‌تر نظیر پیشگویی، مبتنی بر توالی آمینو اسید پروتئین مورد بررسی می‌باشد.

در سال‌های اخیر ایمونوفورماتیک یا ایمونولوژی محاسباتی به طور وسیعی به عنوان رهیافت قدرتمندی جهت آنالیز، مدل‌سازی و پیشگویی عمل‌کرد سیستم ایمنی در دو حالت سلامتی و بیماری مورد توجه قرار گرفته است [۱۲]. خصوصاً این‌که سبب تسهیل توسعه واکسن‌های نوین مبتنی بر داده‌های ژنومیک و پرتنومیک شده است [۵،۸]. این چنین واکسن‌هایی، به خصوص آن‌هایی که بر علیه بیماری‌هایی عفونی هستند (بیماری‌های که سبب ابتلا و مرگ گروه زیادی در تمام جهان می‌شوند) حائز اهمیت استراتژیک از نظر سلامتی جهانی می‌باشند [۱۳].

موجب درک بهتر پاسخ‌های ایمنی و تکامل تدریجی پاتوژن تحت فشار ایمنی می‌شوند.

(ب) پایگاه داده اپی‌توپ‌ها و ساختارهای آنتی‌بادی برای سلول B. اپی‌توپ‌های سلول B شاخص‌های آنتی‌ژنیک هستند که در سطح پاتوژن‌های بوده و با پذیرنده سلول B واکنش می‌دهند. اپی‌توپ‌های سلول B به طور ضمنی حامل اطلاعاتی از آنتی‌ژن‌ها و روش اتصال آن‌ها هستند. حدود ۹۰٪ از اپی‌توپ‌های سلول B، اپی‌توپ‌های فضایی هستند. در جدول ۲ فهرست پایگاه‌های سلول B و شرحی از عمل‌کرد آن‌ها به طور خلاصه ذکر شده است.

(ج) پایگاه داده اپی‌توپ سلول T. پاسخ عمل‌کردی سلول T نیازمند پپتید متصل‌شونده به MHC و میان‌کنش مناسب میان لیگاند - پپتید MHC با یک پذیرنده سلول T (TCR) می‌باشد. در جدول ۳ نام پایگاه داده‌های اپی‌توپ‌های سلول T و ساختار MHC به همراه نشانی و شرحی مختصری از عمل‌کرد پایگاه قید شده است [۱۸]. مجموعه ژنی MHC در موش H-2، در انسان HLA، در خرگوش RLA، در گاو BOLA، در گوسفند Ovar نامیده می‌شوند [۲۰].

پیشگویی اپی‌توپ‌های سلول B. ایمنی‌شناسان از موفقیت‌های بیوانفورماتیک که در به کارگیری توالی ژنوم انسان حاصل شده، الهام گرفتند و به سمت الگوریتم‌های مشابهی به منظور حل مشکلات پیشگویی اپی‌توپ‌ها رهنمون شدند (جدول ۴). پیشگویی اپی‌توپ‌های پیوسته سلول B بسیار مشابه به پیشگویی اپی‌توپ سلول T است که اساساً مبتنی بر خصوصیات و ویژگی‌های آمینواسیدها، نظیر هیدروفیلیسیته (آبدوستی)، بار الکتریکی، نواحی سطحی در معرض، ساختار ثانویه و غیره است اما پیشگویی اپی‌توپ‌های غیر پیوسته و فضایی نیاز به شناخت از ساختار D۳ کمپلکس Ag-Ab و سایر مسائل نیز دارد. تجربیات پیشگویی در مورد سلول‌های B عموماً بر مبنای اپی‌توپ‌های خطی است و برای اپی‌توپ‌های خطی هم ابزارهای پیشگویی‌کننده بر مبنای توالی وجود دارد و هم بر مبنای ساختار، اما ابزارهای پیشگویی‌کننده برای اپی‌توپ‌های غیر پیوسته سلول B محدود می‌باشند [۱۴،۲۱].

با در دست داشتن اطلاعات کافی، دسترسی به فن‌آوری‌های جدید شناسایی، الگوریتم‌های طبقه‌بندی شده و ابزارهای محاسبه‌ای که مناطق با آنتی‌ژنیسیته بالا را در پروتئین پیش‌بینی می‌کنند تقریباً می‌توان با احتمال بالایی نواحی ایمونوژنیک را در پروتئین شناسایی کرد [۱۴،۱۵]. نقشه‌یابی پتانسیل اپی‌توپ‌های سلول B و T این امکان را به ایمنی‌شناس می‌دهد که ژنوم پاتوژن را جهت بررسی پروتئین‌های آنتی‌ژنیک مورد پایشو آنالیز قرار دهد و از هزینه‌ها و زمان می‌کاهد که این روش به واکسیناسیون معکوس (Reverse Vaccinology) معروف می‌باشد [۱۶]. این روش طراحی چون نیاز به کشت پاتوژن و سپس استخراج پروتئین‌های آنتی‌ژنیک را با روش‌های مرسوم محدود می‌کند، با اهمیت می‌باشد.

پایگاه‌های داده‌ها (Databases)

(الف) پایگاه‌های داده ایمونومیک. امروز دانش بشر از پاسخ‌های ایمنی به اپی‌توپ‌های سلول‌های B و T به طور شگرفی در حال افزایش است. پایگاه‌های داده مربوط به اطلاعات اپی‌توپ‌ها، ابزارهای بیوانفورماتیک و الگوریتم‌های پیشگویی‌کننده، به درک ساختار و توالی اپی‌توپ‌های آمینواسیدها کمک شایانی می‌کنند [۱۷]. هم‌چنین این پایگاه‌ها دسترسی سریع و دقیق به اطلاعات ایمونولوژیک مورد نظر از انبوهی از داده‌ها، امکان طبقه‌بندی حساب شده اطلاعات آن‌ها، امکان جستجوهای متنوع برای کاربر و امکان مقایسه بهتر داده‌ها را مهیا می‌کنند. فهرست برخی از پایگاه داده‌های عمومی ایمنی‌شناسی در حوزه‌های مختلف در جدول ۱ ذکر شده است.

تعامل سازنده‌ای میان رشد مجموعه‌های پایگاه داده‌های مرتبط با ایمونولوژی نظیر GenBank/GenPept, SWISS-PROT, PIR, DDBJ/DAD, EMBL/TrEMBL, PROSITE, PDB و غیره وجود دارد که در این میان پایگاه داده IMGT کیفیت بالای شرح نویسی توالی DNA و پروتئینی Ig, TCR, MHC می‌باشد. این ابزارهای محاسباتی

جدول ۱. فهرست برخی از پایگاه داده های عمومی ایمنی شناسی در حوزه های مختلف [۲، ۱۴، ۱۵].

پایگاه داده	نشانی (URL)	شرح مختصری از عملکرد پایگاه
IMGT®	http://www.imgt.org	منبع علمی یکپارچه ای است که مختص TR، MHC، IGH، ابرخانواده MHC و پروتئین های مرتبط با سیستم ایمنی انسان و گونه های مهرداران است. IMGT شامل ۶ پایگاه داده اینترنتی برای توالی ها، ژن ها و آنالیز ساختار 3D و بیش از ۱۰۰۰۰ صفحه از منابع وب می باشد. استاندارد سازی اطلاعات مبتنی بر IMGT-ONTOLOGY توسط WHO/IUIS* تأیید شده است.
IEDB (ImmuneEpitope Database and Analysis Resource Database)	http://www.immuneepitope.org	از منابع اصلی برای اطلاعات مرتبط با اپی توپ های سلول T و آنتی بادی انسانی، پرمات های غیر انسانی، جوندگان و گونه های دیگری می باشد. همچنین در این پایگاه ابزارهای پیشگویی اپی توپ سلول T و B، ابزارهای آنالیز اپی توپ، و نیز پیشگویی نحوه پردازش پپتیدی در دسترس است.
AntiJen	http://www.jenner.ac.uk/antijen	این پایگاه داده، حاوی بیش از ۲۴۰۰۰ ورودی از اطلاعات اتصال لیگندهای MHC، کمپلکس های TR-peptide-MHC، اپی توپ های سلول T، TAP، اپی توپ های سلول B و واکنش های ایمنی پروتئین-پروتئین است. همچنین حاوی کتابخانه پپتیدی، رونوشتی از داده های اعداد و ضریب انتشار می باشد.
Los Alamos HIV databases	http://www.hiv.lanl.gov	این پایگاه داده حاوی توالی های HIV، نزدیک به ۱۰۰۰ اپی توپ سلول T سایتوتوکسیک متعلق به HIV-1، حدود ۱۰۲۳ اپی توپ سلول T یاریگر مربوط به HIV-1، ۱۴۴۸ ناحیه اتصال آنتی بادی، جهش های مرتبط با مقاومت دارویی و آزمایش واکسن می باشد. این تارنما همچنین امکان دسترسی به تعداد زیادی از ابزارها، جهت آنالیز این اطلاعات را فراهم می سازد.
IPD	http://www.ebi.ac.uk/ipd	شامل یک دسته پایگاه داده اختصاصی مرتبط با ژن های پلی مورف سیستم ایمنی است. IPD از چهار پایگاه داده تشکیل شده است: IPD-KIR، برای توالی های پذیرنده های شبه IG سلول-های کشنده؛ IPD-MHC، برای توالی های IPD-MHC از گونه های مختلف حیوانات؛ IPD-HPA، برای آلوانتی ژن هایی که تنها بر سطح پلاکت ها بیان می شوند؛ و IPD-ESTAB، برای دسترسی به پایگاه قابل جستجوی رده سلول های سرطانی اروپا، و یک بانک سلول شناسایی ایمنی شناسی رده های سلولی ملانوما.
MMDB	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/MMDB/mmdb.shtml	دارای فهرستی از ساختارهای کریستالی آنتی بادی ها، HLA و TCRها می باشد.

* WHO: The World Health Organization, IUIS: The International Union of Immunological Societies

از هر دو سو باز است که این امر سازگار با پپتیدهای با طول متنوع (عموماً ۱۳ تا ۲۵ آمینواسید) می باشد. هم چنین نتایج پیشگویی عناصر متصل شونده به MHC کلاس II با دقت و صحت بسیار کم تری از MHC کلاس I انجام می شود. نرم افزارهای پیشگویی کننده MHC کلاس I و II دارای دقت و درستی پیشگویی قابل تحسین بین ۹۰-۷۰٪ برای عناصر متصل شونده و ۸۰-۴۰٪ برای عناصر غیر متصل شونده با دامنه محدودی از پوشش آلی MHC و طول پپتیدی ثابت می باشند [۱۹]. خلاصه ابزارهای موجود و روش مورد استفاده در آنها در جدول ۵ آورده شده است [۱۸].

پیشگویی اپی توپ های سلول T، اپی توپ های سلول T معمولاً به طور غیر مستقیم به واسطه شناسایی عناصر متصل شونده به MHC کلاس I و II پیشگویی می شوند. از این رو شناسایی پپتیدهای متصل شونده به MHC بخشی اساسی را در تمام الگوریتم های پیشگویی کننده اپی توپ های سلول های T را تشکیل می دهد. در کل پیشگویی اپی توپ برای سلول T بسیار ساده تر از سلول B بوده و ابزارهایی پیشگویی کننده اپی توپ های آن نیز قدمت بیش تری دارند [۱۹، ۱۰]. روش پیشگویی برای MHC کلاس I و II با یک دیگر متفاوت است بدین سبب که شیار اتصال MHC کلاس I بسته است، در حالی که شیار اتصال MHC کلاس II

جدول-۲: پایگاه داده اپی توپ ها و ساختارهای آنتی بادی برای سلول B مختلف [۲، ۱۰، ۱۸، ۱۹].

پایگاه داده	آدرس وبگاه	شرحی از عملکرد
CED(Conformational Epitope Database)	http://immunet.cn/ced/	این پایگاه اطلاعات به خوبی توصیف شده فضای را نگهداری می کند.
Bcipep	http://www.imtech.res.in/raghava/bcipep	پایگاه داده های اپی توپ های سلول B با ایمونوزنسیته های متغییر
Epitome	http://cubic.bioc.columbia.edu/services/epitome/	این پایگاه اطلاعاتی را از حدود ۱۵۰ آنتی ژن در ساختار کمپلکس آنتی ژن-آنتی بادی ذخیره کرده است.
ABcheck	http://www.bioinf.org.uk/abs/seqtest.html	همردیفی* توالی آنتی بادی جهت شناسایی خطاهای توالی یابی
ABG	http://www.ibt.unam.mx/vir/structure/structure.html	راهنمای ساختارهای آنتی بادی و هرردیفی توالی ها
AntiJen	http://www.jenner.ac.uk/antijen/	داده های کمی اتصال برای پروتئین ها، که شامل اپی توپ های سلول B هم می شود.
IEDB	http://epitope2.immuneepitope.org/home.do	پایگاهی برای اپی توپ های سلول T و B
IEDB Ab Epitope	http://www.immuneepitope.org/tools/bcell/iedb_input	اِزاری مبتنی بر شناسایی اپی توپ های پیوسته
IMGT/IG	http://imgt.cines.fr/cgi-bin/IMGTlect.jv	ساختارهای ایمونوگلوبولین و توالی های شرح نویسی شده
JenPep۲,۰	http://www.jenner.ac.uk/JenPep/	مجموعه ای از مقایس های کمی اتصال برای MHC کلاس ۱ و ۲، فهرستی از اپی توپ غالب و تحت غالب سلول T که شرح نویسی شده اند، یک سری از از داده های کیفی اتصال پپتید به TAP، اپی توپ های سلول B و شکل گیری کمپلکس peptide-MHC-TR
PPI-PRED	http://bmbpcu36.leeds.ac.uk/ppi_pred/index.html	پیشگویی هم کنشگری پروتئین-پروتئین
SACS	http://www.bioinf.org.uk/abs/sacs	خلاصه ای از ساختارهای آنتی بادی ها
CID	http://ludwig-sun5.unil.ch/CancerImmunomeDB/	حاوی اسنادی از آنتی ژن هایی که محرک ترشح آنتی بادی در بیماران سرطانی می باشند.
ClusPro	http://nrc.bu.edu/cluster/Rigid	داکینگ* پروتئین-پروتئین
ConSurf	http://consurf.tau.ac.il	شناسایی نواحی عملکردی در پروتئین هایی با ساختارهای شناخته شده
DNAPLOT	http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk	همردیفی ژن نوآرانی شده V با نزدیکترین ژنهای V، D و J ژرم لاین
HaptenDB	http://www.imtech.res.in/raghava/haptendb/	فهرستی از هاپتن ها (مولکول های کوچک) و جستجوی های تشابه ساختاری
HIVImmunology	http://www.hiv.lanl.gov/immunology	اپی توپ های HIV برای سلول B، و حاوی نقشه های اپی توپ های خطی پروتئوم و نقل قول های مقالات است.

جدول-۳: پایگاه های داده مرتبط با اپی توپ ها سلول T و ساختار MHC. به برخی از این پایگاههای در متن اشاره شده است [۱۴، ۱۵].

نشانی	شرح مختصری از پایگاه
http://www.allelefrequencias.net	فراوانی های HLA و پلی مرفیسم های آن
http://www.jenner.ac.uk/antijen	داده های کمی اتصال برای MHC، TCR و TAP binder
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gv/mhc/main.cgi?cmd=init	داده های ژنتیکی و بالینی مرتبط با HLA
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mhc_HLA_n/a	پایگاه داده مردم شناسی فراوانی های HLA

پایگاه داده اتصال پپتیدها و اپی توپ های سلول T	http://immunax.dfci.harvard.edu/epimhc/
حاوی اطلاعاتی از HLA، آنتی ژن ها و پپتیدها است.	http://sdmc.krdl.org.sg:8080/fimm
اپی توپ های سلول CD4 و T CD8 هیپاتیت C، نقشه اپی تویی پرتوم	http://hcv.lanl.gov/immuno/
ایمنی شناسی اپی توپ های سلول T و نواحی اتصال آنتی بادی در HIV	http://www.hiv.lanl.gov/
لیگاندها و موتیف های HLA	http://hlaligand.ouhsc.edu/prediction.htm
پایگاه داده اپی توپ های سلول T	http://epitope2.immuneepitope.org/home.do
توالی های همردیف شده و شرح نویسی شده برای HLA بوسیله کمیته نامگذاری سازمان بهداشت جهانی (WHO)	http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/allele.htm
توالی های پذیرنده های سلول T که همردیف و شرح نویسی شده اند	http://imgt.cines.fr/textes/IMGTrepertoire
هابلوتا پ MHC های مرتبط با بیماری ها همراه با اطلاعات ژنتیکی	http://www.sanger.ac.uk/HGP/Chr6/MHC
تشریح و توصیف سرشت کپلکس های پروتئین MHC - پپتید	http://sege.ntu.edu.sg/wester/mhcp/query.htm
حاوی عناصر متصل شونده و غیر متصل شونده به MHC و TAP و همچنین اپی توپ های سلول T	http://www.imtech.res.in/raghava/mhcbn
اپی توپ های عرضه شده به وسیله MHC	http://wehih.wehi.edu.au/mhcpep/
حاوی داده هایی از موتیف ها	http://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/motif_scan
تشریح و توصیف سرشت اتصال پپتید و کمپلکس TCR/MHC /peptide	http://surya.bic.nus.edu.sg/mpidt MHC/
پایگاه داده حاوی اطلاعات ساختاری و ترکیب های MHC/peptide/TCR	http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do
یک پایگاه داده قابل جستجو است که حاوی بیش از ۴۵۰۰ لیگاندها MHC ثبت شده و موتیف های پپتیدی از انسان و گونه های دیگر می باشد. پیوندهای نیز به پایگاههای داده EMBL و PubMed در آن گنجانده شده است. به علاوه پیشگویی لیگاندها برای تعدادی از محصولات آلی MHC در دسترس است.	http://www.syfpeithi.de
بررسی پردازش و مقایسه کارایی روش های مختلف پیشگویی	http://www-bs.informatik.uni-tuebingen.de/Software/FRED

جدول ۴ - منابع موجود جهت پیشگویی اپی توپ های سلول [۱۷-۱۹، ۱۴، ۱۱B].

شرح عملکرد	نشانی تارنما (URL)	پایگاه داده /سرور
پیشگویی اپی توپ خطی سلول B با مدل شبکه عصبی مصنوعی	http://www.imtech.res.in/raghava/abcpred/	ABCpred
شناسایی اپی توپ های سلول B	http://bioinfo.bgu.ac.il/cgi-bin/emboss.pl?_action	ANTIGENIC
پیشگویی اپی توپهای خطی سلول B بواسطه خصوصیات فیزیکوشیمیایی	http://www.imtech.res.in/raghava/bcepred/	BCEPred
پیشگویی اپی توپ خطی سلول B	http://www.cbs.dtu.dk/services/BepiPred	BepiPred
پیشگویی اپی توپ های غیر پیوسته سلول B	http://pepito.proteomics.ics.uci.edu/	BEPro(PEPITO)
پیشگویی اپی توپ های فضایی برای پروتئین ها	http://202.41.70.74:8080/cgi-bin/cep.pl	CED
پیشگویی اپی توپ خطی و فضایی با استفاده از ساختار 3D	http://bioinfo.ernet.in/cep.htm	CEP
پیشگویی اپی توپ ها غیر پیوسته مبتنی بر ساختار	http://www.cbs.dtu.dk/services/DiscoTope Sequence	DiscoTope
پیشگویی اپی توپ های خطی و فضایی بر مبنای روش نمایش فازی	elro@novozymes.com	EMT
پیشگویی اپی توپ های غیر پیوسته مبتنی بر نمایش فازی	mumey@cs.montana.edu	EPIMAP

جدول- ۵: سرورها و ابزارهای پیشگوی کننده اپی توپ های سلول [T، ۱۹، ۱۰].

سرور/ابزار پیشگویی کننده	نشانی (URL)	شرح مختصری از نحوه عملکرد
AntiBP	http://www.imtech.res.in/raghava/antibp/	پیشگویی پپتیدهای اپی توپی باکتری ها
ARB matrix	http://epitope.liai.org:8080/tools/matrix/iedb_input?matrixClass=I,II	پیشگویی پپتید متصل شونده به HLA
BIMAS	http://www-bimas.cit.nih.gov/molbio/hla_bind/Predicts_HLA/peptide_half_time_of_disassociation	از روش های مبتنی بر ماتریکس جهت پیشگویی HLA کلاس I و نیمه عمر جدائی پپتید استفاده می کند
CTLpred	http://www.imtech.res.in/raghava/ctlpred	پیشگویی اپی توپ های سلول CTL مدل شبکه عصبی (ANN) و SVM
EpiDirect	http://www.epipredict.de/index.html	پیشگویی اپی توپ ها و لیگندهای سلول T محدود به MHC کلاس II
EpiMatrix® or EpiVaxb	http://www.epivax.com	الگوریتم های آن مبتنی بر ماتریکس و پروفایل پاکت بوده و هر دو کلاس HLA کلاس I و II را پیشگویی می کند.
ElliPro	http://tools.immuneepitope.org/tools/ElliPro	جزء دسته روشهای پیشگویی کننده اپی توپ برای سلول T مبتنی بر ساختار می باشد و ابزاری است که شکل تعقیب یافته ای از روش Thorton، الگوریتم خوشه بندی باقیمانده، برنامه MODELLER و JMOL viewer را به کار می گیرد. این ابزار اپی توپ آنتی بادی را در توالی و ساختار پروتئین، پیشگویی و تجسم می کند.
Epitoolkit	http://www.epitoolkit.org	جزء دسته روشهای پیشگویی کننده اپی توپ برای سلول T مبتنی بر ساختار می باشد. سروری حاوی چندین روش پیشگویی برای لیگندهای MHC کلاس I و II، و آنتی ژن های کملکس سازگاری نسجی مینور می باشد. همچنین این سرور می تواند تاثیر جهش را روی اپی توپ های سلول T بررسی کند.
IEDB binding	http://www.immuneepitope.org/analyze/html/mhc_processing.html	پیشگویی اپی توپ های CTL، اتصال TAP و نواحی برش پروتئوزومی
IEDB, MHC I	http://tools.immuneepitope.org/analyze/html	پیشگویی پپتیدهای متصل شونده به MHC کلاس I با استفاده از روش های ANN، ARB و SMM
IEDB, MHC II	http://tools.immuneepitope.org/analyze/html/mhc_II_binding.html	پیشگویی عناصر متصل شونده به MHC کلاس II
LpPep		HLA کلاس I را با مدل برنامه نویسی خطی پیشگویی می کند.
IMTECH	http://www.imtech.res.in/raghava/mhc/page4.html	پیشگویی امتیاز اتصال به MHC
MHC bench	http://www.imtech.res.in/raghava/mhcbench/	ارزیابی الگوریتم های پیشگویی کننده اتصال پپتید به MHC
MHC2Pred	http://www.imtech.res.in/raghava/mhc2pred	روش مبتنی بر الگوریتم SVM جهت پیشگویی تصادفی عناصر متصل شونده به MHC II
MHCPred	http://www.jenner.ac.uk/MHCPred	جزء دسته روشهای پیشگویی کننده اپی توپ برای سلول T مبتنی بر ساختار است. یک ابزار است که با Perl طراحی شده است و از روش QSAR دوعدی جهت پیشگویی استفاده می کند و هر دو MHC کلاس I و II را پوشش می دهد.
MHC-THREAD	http://www.csd.abdn.ac.uk/~gilk/MHC-Thread/	پتانسیل پتیدها برای اتصال MHC کلاس II پیشگویی می کند
MMBPred	www.imtech.res.in/raghava/mmbpred/	پیشگویی از طریق روش های مشتق از ماتریکس برای پیشگویی اپی توپ HLA کلاس I انجام می دهد. پیشگویی براساس ماتریکس های کمی ۴۷ آلل MHC صورت می گیرد.

MHC Thread	www.csd.abdn.ac.uk/~gjl/MHC-Thread	از روش بندکشی جهت پیشگویی HLA کلاس I استفاده می کند
MotifScan	http://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/motif_scan	موتیف های باقیمانده لنگرگاهی HLA را پیدا می کند.
NETCTL server1.2	http://www.cbs.dtu.dk/services/NetCTL	از یک الگوی بهبود یافته از مدل شبکه عصبی جهت پیشگویی اپی توپ های MHC کلاس I برای سلول T استفاده می کند. سپس در جهت یکپارچه سازی پیشگویی پپتید متصل شونده به MHC کلاس I، برش پروتوزومی در ناحیه C انتهایی و کفایت عمل ناقل TAP عمل می کند.
NETMHCserver 3.0	http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC	HLA کلاس I را با مدل شبکه عصبی مصنوعی پیشگویی می کند.
nHLAPred	http://www.imtech.res.in/raghava/nhlapred/	پیشگویی اپی توپ های HLA کلاس I مبتنی بر مدل شبکه عصبی
PREDEP	http://margalit.huji.ac.il	پیشگویی اپی توپ HLA کلاس I
Predict	http://research.i2r.a-star.edu.sg/fimm	از الگوریتم شبکه عصبی مصنوعی جهت پیشگویی هر دو کلاس HLA کلاس I و II استفاده می کند.
ProPred	http://www.imtech.res.in/raghava/propred/	جزء دسته روشهای پیشگویی کننده اپی توپ برای سلول T مبتنی بر ساختار می باشد. ابزاری گرافیکی است که برای پیشگویی مناطق اتصال MHC کلاس II در توالی های آنتی ژنیک پروتئین است. این ابزار از ماتریکس هایی برای ۵۱ آلل HLA-DR که از یک پایگاه داده پروفایل پاکت استخراج شده اند، استفاده می کند
ProPred-1	http://www.imtech.res.in/raghava/propred1	پیشگویی پپتید متصل شونده به MHC کلاس I
RANKPEP	http://immunax.dfci.harvard.edu/Tools/rankpep.html	پیشگویی پپتید های متصل شونده به MHC کلاس I و II
SMM	http://cagt.bu.edu/page/SMM_submit	پیشگویی پپتیدی های واجد افینیتی (میل ترکیبی) بالا برای اتصال به HLA-A2
SVMHC	http://www-bs.informatik.uni-tuebingen.de/SVMHC/	پیشگویی اپی توپ های HLA کلاس I و II با استفاده از الگوریتم SVM
SYFPEITHI	http://www.syfpeithi.de	از روش Extended-anchor استفاده می کند و پیشگویی اپی توپ های HLA کلاس I و II، موتیف های اتصال و هردیفی اپی توپ های را انجام می دهد.
Tepitope	http://www.vaccinome.com	جزء دسته روشهای پیشگویی کننده اپی توپ برای سلول T مبتنی بر ساختار می باشد که از روش پروفایل پاکت (مبتنی بر ماتریکس) استفاده می کند و تنها پیشگویی HLAII را انجام می دهد.

بحث و نتیجه گیری

این مقاله حاوی پایگاه های مفید ایمنی شناسی، ابزارها و وب سرورهای مهم در علم ایمونوفورماتیک می باشد و توانسته به نحوی نشان دهد که چطور دانش ایمونوفورماتیک قادر است زمان و هزینه در تحقیقات علمی کاهش دهد. این موارد می توان در طراحی واکسن های پیشرفته (پلی-توبی، کایمیریک و موزائیکی)، ایمنی درمانی، و طراحی آنتی بادی های تشخیصی - درمانی و غیره کمک شایانی بنماید.

در آینده نه چندان دور پیشرفت علم ایمونوفورماتیک تاثیرات فزاینده و چشمگیری را در سلامتی عمومی خواهد داشت. این علم در حال حاضر در ابتدای مسیر پیشرفت و ترقی می باشد. هم چنین استفاده از رهیافت های کموافورماتیک در طراحی دارو می تواند کمک شایانی به علم ایمونوفورماتیک در درمان بیماری ها بنماید [۲۲].

[7] Farhadi T, Ranjbar MM, Ghasemi Y. Designing and modeling of complex DNA vaccine based on MOMP of Chlamydia trachomatis; An in silico approach. J Theor Biol 2015 (In press).

[8] Ranjbar MM, Nabian S, Mousavi-Nasab SD, Taheri M, Ghorban K, Dadmanesh M, et al. Comprehensive phylogenetic, similarity and allergenicity analysis of Boophilus genus tick Tropomyosin protein. J Paramed Sci 2013; 4: 70-82. (Persian).

[9] Ranjbar MM, Nabian S, Ahmadi N, Ghorban K, Sazmand A, Hekmati-Moghaddam SH. Immunoinformatics and similarity analysis of house dust mite tropomyosin. Novel Biomed 2015; 3 (In press).

[10] De Groot AS. Immunomics: discovering new targets for vaccines and therapeutics. Drug Discov Today 2006; 11: 203-209.

[11] Ranjbar MM, Mousavi-Nasab SD, Nazoktabar A, Ahmadi N, khoshnevisan R, Esfandyari S, et al. Immunoinformatics and epitope prediction methods dynamic science with promising achievements. J Ilam Uni Med Sci 2013; 21: 300-309 (persian).

[12] Petrovsky N, Brusica V. Computational immunology: The coming of age. Immunol Cell Biol 2002; 80: 248-254.

[13] Beaglehole R, Bonita R. What is global health? Glob Health Action 2010; 3: 5142.

[14] Saha S, Raghava G. Prediction of continuous B-cell epitopes in an antigen using recurrent neural network. Proteins 2006; 65: 40-48.

[15] Sweredoski MJ, Baldi P. COBEpro: a novel system for predicting continuous B-cell epitopes. Protein Eng Des Sel 2009; 22: 113-120.

[16] Davies MN, Flower DR. Harnessing bioinformatics to discover new vaccines. Drug Disc Today 2007; 12: 389-395.

[17] Peters B, Sidney J, Bourne P, Bui H-H, Buus S, Doh G, et al. The immune epitope database and analysis resource: from vision to blueprint. PLOS Biol 2005; 3: e91.

[18] Tomar N, De RK. Immunoinformatics: an integrated scenario. Immunol 2010; 131: 153-168.

[19] Yang X, Yu X. An introduction to epitope prediction methods and software. Rev Med Virol 2009; 19: 77-96.

[20] Nikbakht-Brojeni Gh, Ghasemi F, Asadian F. Allelic polymorphism in exon 2 of the BoLA-DRB3 gene in Iranian Holstein cow populations. Anim Prod Res 2012; 1: 33-41 (Persian)

[21] Tong JC, Ren EC. Immunoinformatics: Current trends and future directions. Drug Disc Today 2009; 14: 684-689.

[22] Ranjbar MM, Golabdar S, Khajuei-Nezhad M. Chemoinformatics: strong and effective knowledge on design of new Drug. Pejvad 2014; 3: 45-49 (Persian).

لازم به ذکر می‌باشد دانشمندان کلیه زمینه‌های علوم پزشکی در ایران می‌بایست در صورت نیاز دانش ایمونوفورماتیک را در پروژه‌های تحقیقاتی خود به کار گیرند، زیرا که ابزارهای بیوانفورماتیک و ایمونوفورماتیک در حال حاضر به دقت و بلوغ نسبی جهت استفاده در تحقیقات رسیده‌اند و برای حصول به نتایج چشمگیر تحقیقاتی چشم‌پوشی از آن‌ها تقریباً غیر ممکن به نظر می‌آید.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بدین وسیله از کلیه کسانی که در پیش برد و نگارش این مقاله همکاری نموده‌اند، کمال تشکر را می‌نمایند.

منابع

[1] Kimbrell DA, Beutler B. The evolution and genetics of innate immunity. Nat Rev Genet 2001; 2: 256-267.

[2] Korber B, LaBute M, Yusim K. Immunoinformatics comes of age. PLOS Comput Biol 2006;2(6): e71.

[3] Van Regenmortel M. Synthetic peptides versus natural antigens in immunoassays. Ann Biol Clin 1993; 51: 39-41.

[4] Langeveld JP, Martinez-Torrecuadrada J, Boshuizen RS, Meloen RH, Ignacio Casal J. Characterisation of a protective linear B cell epitope against feline parvovirus. Vaccine 2001; 19: 2352-2360.

[5] Ranjbar MM, Ghorban K, Alavian SM, Keyvani H, Dadmanesh M, Ardakany AR, et al. GB virus C/hepatitis G virus envelope glycoprotein E2: computational molecular features and immunoinformatics study. Hepat Mon 2014; 13: e15342.

[6] Ranjbar MM, Gupta SK, Ghorban K, Nabian S, Sazmand A, Taheri M, et al. Designing and modeling of complex DNA vaccine based on tropomyosin protein of boophilus genus tick. Appl Biochem Biotechnol 2015; 175: 323-339.

Review Article

Immnoinformatics: novel view in understanding of immune system function, databases and prediction of immunogenic epitopes

Mohammad Mehdi Ranjbar (Ph.D)¹, Nayeb Ali Ahmadi (Ph.D)², Khodayar Ghorban (Ph.D)^{*1}, Arash Ghalyanchi Langeroudi (Ph.D)³, Maryam Dadmanesh (M.D)⁴, Hamid-Reza Amini (M.Sc)⁵, Bijan Sedighi Moghaddam (Ph.D)⁶

1- Dept. of Immunology, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Proteomics Research Center, and Dept. of Medical Lab Technology, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Dept. of Microbiology, University of Tehran, Tehran, Iran

4- Dept. of infectious diseases, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Dept. of Genetics, University College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Iran

6- Dept. of Immunology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 11 Aug 2015; Accepted: 07 Sep 2015)

Immunoinformatics or computational immunology has recently emerged as an important role player in the field of analytic sciences, remodelling and prediction of immune function, novel vaccine designing, allergenic analysis and drug discovery. Immunoinformatics has an important role in improving the immunological studies and its rapid development after human Genome sequencing project, as well as other organisms, has led to a great opportunity of access to huge immunological relevant information. This field of science acts as a connection between laboratory experiments and computational sciences. These achievements extensively have vital strategic value from the perspective of global health and besides, it is less time and cost consuming. This article, reviews different general and specific immunological databases, predicts approaches to both B and T cell epitopes and principle of vaccine bioinformatics and finally describes applications of Immnoinformatics. In fact the main aim of this review was to introduce this technique to Iranian researchers who are less familiar with this immunological analytic tool, hoping this would provide them with new and up to date approach toward their immunological studies.

Keywords: Immunoinformatics, Computational immunology, Factual databases, Epitopes, Immunologic prediction

* Corresponding author. Tel: +98 9127138775

kh.ghorban@gmail.com