# کاربرد بیوانفورماتیک در مطالعات ایمنی‌شناسی

**سعید خلیلی[۱]، ابولفضل جهانگیری[۲]، جعفر امانی[۲،*] و علی هاتف سلمانیان[۳،*]**

[۱] تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه بیوتکنولوژی

[۲] تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی کاربردی

[۳] تهران، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، پژوهشکده بیوتکنولوژی گیاهی

تاریخ دریافت: ۹۱/۵/۱۲ تاریخ پذیرش: ۹۲/۴/۱

## چکیده

سیستم ایمنی انسان شامل انواع متنوعی از سلولها و مولکولها می‌باشد که در ارتباط تنگاتنگ با سایر سیستمهای بدن می باشند. مقادیر افزاینده داده‌های تولید شده در دوره پساژنومیک بررسی این سیستم را پیچیده‌تر گردانده است. بنابراین نیاز به استفاده از رویکردهای محاسباتی و کامپیوتری جهت پردازش و تفسیر داده‌ها محسوس‌تر می‌باشد. ایمونوانفورماتیک به عنوان زیرمجموعه-ای از بیوانفورماتیک رویکردی جدید با ابزارها و پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف می باشد که بررسی داده‌های ایمونولوژیک حاصل از تحقیقات آزمایشگاهی را تسهیل می‌گرداند. ایمونوانفورماتیک می تواند محققین را در طراحی فرضیات جدید یاری نموده و دید لازم برای انتخاب آزمایشات را فراهم آورد. با در نظر داشتن این ویژگیها می‌توان ایمونوانفورماتیک را حوزهٔ جدیدی دانست که پیشرفت تحقیقات ایمنی‌شناسی را میسر می گرداند. در این مطالعه به بحث در مورد انواع مختلف ابزارها و پایگاه‌های اطلاعاتی پرداخته شده که در ارتباط با حوزه ایمونوانفورماتیک می‌باشند و همچنین دیدگاههایی در مورد کاربردها و افقهای آینده این حوزه ارائه داده شده است.

**واژه های کلیدی**: ایمونوانفورماتیک ، طراحی واکسنهای جدید، ایمونولوژی

* نویسندگان مسئول، تلفن: ۴۴۵۸۰۳۶۵ ، پست الکترونیکی: salman@nigeb.ac.ir و Jafar.amani@gmail.com

## مقدمه

از مدتها پیش مشخص شده بود که روشهای محاسباتی، توان تسریع در تحقیقات زیست‌شناسی و به ویژه ایمنی-شناسی را دارند. اما پیشرفتهای اخیر در فناوریهای ژنومیکس و پروتئومیکس، شرایط را به طور بنیادی متحول کرده است. توالی یابی ژنوم انسان و بسیاری از موجودات زنده دیگر، حجم وسیعی از اطلاعات مرتبط با تحقیقات ایمنی شناسی را فراهم کرده است. در عین حال حجم وسیعی از داده ها در حوزه‌های مختلف و به ویژه در مباحث علمی ارائه شده است که در منابع اختصاصی ذخیره‌سازی شده و حوزه ایمیونومیکس (immunomics) نیز در برگیرنده این مطالعات و داده ها می باشد. واژه ایمیونوم به همه ژنها وپروتئینهایی اطلاق می‌شود که در پاسخهای ایمنی شرکت می‌کنند ولی این واژه شامل ژنها و پروتئینهایی که در سلولهای غیر ایمنی بیان می‌شوند، نمی-باشد(۷۹). در تعریفی دیگر همه واکنشهای ایمنی که ناشی از برهمکنشهای بین میزبان و آنتی‌ژنها است، به عنوان برهمکنشهای ایمیونوم شناخته شده و مطالعه این برهمکنشها و اجزا شرکت کننده در آن ایمیونومیکس گویند (۱۰۱). ایمیونومیکس نیز مشابه ژنومیکس و پروتئومیکس از علوم بین‌رشته‌ای محسوب شده و از روشهایی با بازده بالا (High throughput) برای درک سیستم ایمنی استفاده می‌کند (۱۹ و ۳۵). در یک جمع بندی این معلومات، منعکس کننده وضعیت کنونی بیماریها وایمنی‌شناسی انسانی بوده و برای آن دسته از محققینی که به دنبال شناخت در مکانیسمهای سیستم ایمنی و بیماری-زایی امراض هستند منبعی بی‌بدیل به حساب می آید. در حقیقت نیاز به مدیریت این علم و منابع در حال گسترش ایمنی‌شناسی، منجر به ایجاد حوزه ایمونوانفورماتیک شده

است. ایمونوانفورماتیک یا به عبارت دیگر ایمنی‌شناسی با در نظر گرفتن محاسبات عددی و علوم کامپیوتر، اکنون بخشی اساسی از تحقیقات ایمنی شناسی مدرن می باشد. این حوزه مابین علوم کامپیوتری و ایمنی‌شناسی آزمایشگاهی واقع شده و در حقیقت شاخه‌ای از بیوانفورماتیک می باشد که بر حوزه ایمنی شناسی متمرکز شده است (۱۲). به عبارت دیگر این علم نمایشگر به کارگیری منابع و روشهای محاسباتی برای فهم، تولید، پردازش و گسترش اطلاعات ایمنی شناسی است (۱۰۹). به لحاظ پیشینه، ایمونوانفورماتیک بیش از۹۰ سال پیش با مدل سازی تئوریک همه‌گیری مالاریا شروع شد (۸۹). در آن دوره تأکید بر استفاده از مدلهای ریاضی برای انجام مطالعات در زمینه انتقال بیماریها بود. از آن زمان به بعد این حوزه با هدفی نوین و به منظور در بر گرفتن همه ابعاد سیستم ایمنی و بیماریها گسترش یافته است (۱۰۹). در سالهای اخیر نیز منابع و نرم افزارهایی بر محور داده های ایمنی شناسی به وجود آمده‌اند که به فهم کل سیستم ایمنی کمک می‌کنند (۲۸). ایمونوژنومیکس، ایمونوپروتئومیکس، پیش بینی اپیتوپ و واکسیناسیون در فضای مجازی بخشهای مختلف مطالعات ایمنی شناسی محاسباتی را تشکیل می دهند. در مطالعات اخیر نیز نیز رویکردهای زیست شناسی سیستمها (systems biology) برای تحقیق درمورد ویژگیهای پویای شبکه سیستم ایمنی نیز به کار رفته است(۱۰۷).

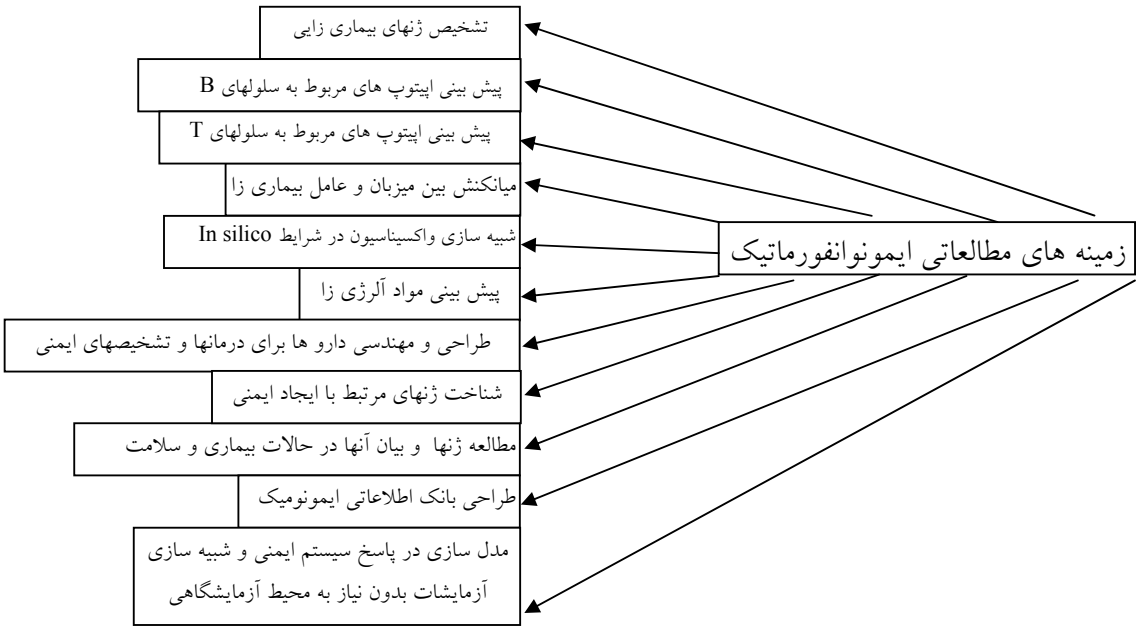
یکی از کاربردهای اصلی ایمونوانفورماتیک شامل مطالعه و طراحی الگوریتمهایی برای نمایش اپیتوپ‌های سلولهای B و T می‌باشد که زمان و هزینه مورد نیاز برای بررسیهای آزمایشگاهی را کاهش می دهد. با استفاده از این روشها، ایمنی‌شناسان می توانند جایگاه‌های میانگنش سیستم ایمنی با آنتی ژنها را شناسایی کنند که به نوبه‌ی خود می‌تواند منتهی به ساخت واکسن‌های جدید شود. روش واکسن شناسی معکوس(reverse vaccinology) نیز، که به بررسی ژنوم موجودات بیماری‌زا برای شناسایی ژنهایی با محصولات آنتی‌ژنیک می‌پردازد، از چنین روشها و الگوریتم‌هایی استفاده می‌کند (۱۸). باید در نظر داشت که در روشهای کلاسیک نیاز به کشت عامل بیماری زا و سپس استخراج پروتئینهای آنتی ژنیک وجود دارد، که روشهایی پرهزینه و زمان بر محسوب می شوند. لذا به نظر می رسد که روشهای جایگزینی مجازی نظیر ایمونوانفورماتیک می‌تواند روشی سودمند باشد. با توجه به پیشرفت های به دست آمده، ایمونوانفورماتیک به سادگی توانایی شناسایی ژنهای بیماری‌زایی و پروتئینهای سطحی را در عوامل بیماری زا دارد (۱۰۷). حوزه‌های مختلف مطالعاتی در مبحث ایمونوانفورماتیک در شکل(۱) و به طور خلاصه به نمایش در آمده است.

گرچه سیستم ایمنی با همه سیستمهای دیگر بدن در هم آمیخته است، اما کاربردهای بیوانفورماتیک در برخی از بخشها گسترش بیشتری یافته است. از جمله این مواد می توان به پایگاههای اطلاعاتی (۱۴)، کاربردهای ژنومیک(۳۲)، مطالعه اپیتوپ های موجود برای سلولهای T (۱۳) و مدل سازی پاسخهای ایمنی(۶) اشاره کرد. در سایر زمینه‌های ایمونولوژی همانند بررسی آلرژی زایی پروتئینها (۲۹) یا پروتئومیکس(۹۱)، کاربردهای بیوانفورماتیک هنوز در مراحل ابتدایی خود قرار دارد.

این حوزه جدید از زیست شناسی، امکان استفاده از تعداد زیادی از بانکهای اطلاعاتی وابزارهای ایمنی شناسی را برای محققین فراهم آورده است که می تواند در پیشبرد تحقیقات به گونه‌ای سریع تر، هدفمندتر، ارزان تر و دانش محورتر اثرگذار باشد. در مقاله حاضر به صورت کوتاه به معرفی شاخه ایمنوانفورماتیکس پرداخته شده و انواع پایگاههای اطلاعاتی، ابزارهای پیش بینی، فرصتها و چالشهای موجود دراین حوزه مورد بررسی قرار می گیرد.

**ایمونوانفورماتیکس وپیش بینی اپیتوپ ها:** سیستم ایمنی در بدن مهره داران سد دفاعی بدن علیه ارگانیسم‌های عفونی و سایر عوامل خارجی است. اولین خط دفاعی بدن ایمنی ذاتی است. این سد دفاعی، شامل پاسخهایی غیر

اختصاصی و سریع می باشند که امکان شناسایی ساختارهای مشترک موجود در بسیاری از میکروارگانیسم ها مانند لیپوپلی ساکارید های موجود در دیواره سلولی باکتریها و پروتئینهای موجود در فلاژل را فراهم می آورد(۲۴). دومین سد دفاعی ایمنی اختصاصی است که برای هر عاملی به صورت اختصاصی عمل می‌کند. میزبانی که دچار عفونت شده، پاسخ ایمنی اختصاصی برعلیه عامل عفونی ایجاد می‌کند. پس از رفع عفونت سلولهای خاطره ای از این مواجهه به‌جا می‌ماند که در صورت برخورد مجدد با آن عامل، پاسخ سریع‌تر و قوی‌تری را ایجاد می کند.




شکل۱- ایمونوانفورماتیک و ارتباط آن با بخشهای مختلف ایمونولوژی

ایمنی اختصاصی دارای دو بازوی اصلی است: ایمنی سلولی که مرتبط با لنفوسیت‌های T است و ایمنی هومورال که با لنفوسیت‌هایB ارتباط دارد . در هر دو مورد پاسخ ایمنی از طریق شناسایی قسمت کوچکی از آنتی‌ژن به‌نام اپیتوپ تحریک می‌شود. آنتی‌بادیها معمولاً پروتئینهای دست نخورده را شناسایی می‌کنند. اپیتوپ‌های سلول B می توانند پیوسته (خطی) ویا نا پیوسته (کونفورماسیونی) باشند که اسیدهای‌آمینه اپیتوپ‌های نوع دوم به صورت فضایی بعد از تا شدن پروتئین کنار هم قرار می‌گیرند. حتی اپیتوپ‌های خطی نیز عموماً وابسته به ساختار هستند و برهمکنش آنتی‌ژن- آنتی‌بادی زمانی بهبود می‌یابد که اپیتوپ در بستر خاصی از آمینواسیدهای پروتئین تا خورده قرارگیرد. در حالی که اپیتوپ‌های سلول T پپتیدهای خطی کوتاهی هستند که از پروتئینهای آنتی‌ژنیک بریده شده‌اند (۳۹ و ۵۲). اپیتوپ‌های سلول T در مدل موشی توسط مولکولهای MHC (Major Histocompatibility Complex)و در انسان توسط HLA (Human Leukocyte Antigen) کلاس ۱ و۲ ارائه می‌شوند. ارائه اپیتوپ، وابسته به اتصال MHC و پپتید و همچنین برهم کنشهای گیرنده های سلول T (TCR) می باشد (۴۷ و ۹۰). پروتئینهای MHC چندشکلی بوده و هر یک، به دسته محدودی از پپتیدها متصل می‌گردند. بنابراین ترکیب خاصی از MHC که توسط میزبان ارائه می‌شود دامنه‌ای از اپیتوپ‌های بالقوه ای که طی عفونت شناسایی می‌شوند را مشخص می‌کند. ساختاری که اپیتوپ های سلول T هنگام قرار گرفتن در داخل پروتئین MHC به خود می‌گیرند در شناسایی توسط

TCR اثر مهمی دارد (۶۰ و ۶۷). دو دسته اصلی از سلولهای T با بیان پروتئینهای CD8 و CD4 از هم تمایز داده می شوند که هر یک از این سلولها به‌ترتیب قادر می-باشند، اپیتوپ های ارائه شده توسط مولکولهای MHC کلاس ۱یا ۲ را شناسایی کنند. یکی از عملکردهای سلولهای $CD8^+T$ راه‌اندازی آپاپتوز در سلولهای آلوده به ویروس است. این عملکرد وابسته به برخورد قبلی سلولهای $CD8^+$ T با آنتی‌ژن و فعال شدن آنها است (۴۸). وظیفه اصلی سلولهای $CD4^+$ T تولید سایتوکاین‌ها است که تنظیم عملکرد سایر بخشهای سیستم ایمنی را بر عهده دارند. البته این عملکردها انحصاری نیستند و سلولهای $CD4^+$ T نیز می‌توانند منجر به آپاپتوز سلولی گردند (۳۸) و همچنین سلولهای $CD8^+$ T نیز می توانند عوامل تنظیم کننده سیستم ایمنی را ترشح کنند. به عبارت دیگر علی رغم تفکیک وظایف و عملکرد تخصصی هر گروه از سلولهای T ، در برخی از موارد می توان پاسخهای گسترده تر و واکنشی عمومی تر را در این گروه از سلولها مشاهده کرد.

اپیتوپ‌های قابل شناسایی توسط سلولهای $CD4^+$ T برای فرآوری، از طریق وزیکولهای غشایی وارد سلولهای ارائه دهنده آنتی‌ژن می گردند، سپس توسط پروتئازها به قطعات پپتیدی بریده شده و با پروتئینهای MHC کلاس ۲ کمپلکس تشکیل می‌دهند. این کمپلکس به سطح سلول منتقل شده و توسط گیرنده های سلولهای T ( Tcell receptor , TCR) $CD4^+$ شناسایی می‌شوند (۱۸). سلولهای $CD8^+$ T عموماً آنتی‌ژنهای ویروسی و درون‌زاد (پروتئینهایی که در داخل سیتوپلاسم و توسط ایمنوپروتئوزوم‌ها (۸۰) و از انتهای C-terminal به پپتیدهای کوچک شکسته می شوند(۱۷) را مورد شناسایی قرار می‌دهند (۶۴). انتهای N نیز بعداً در شبکه آندوپلاسمی توسط پروتئازها بریده شده و کوتاه می‌گردد (۶۹). پس از انجام برش بر روی پروتئین، پپتیدهای تولید شده توسط ناقلین TAP (Transporter associated with antigen processing) برای سوار شدن بر مولکولهای MHC کلاس ۲ به شبکه آندو پلاسمی منتقل می شوند (۱، ۳۷ و ۸۰). با ارائه کمپلکس MHC کلاس ۲ در سطح سلول، امکان شناسایی توسط TCR های اختصاصی برای پپتید موجود بر سطح سلولهای $CD8^+$ T فراهم می‌آید (۱۰ و ۲۶). سلولهای B و T هر دو نسبت به توالی اپیتوپ‌ها اختصاصیت دارند و جهش در داخل و یا خارج از اپیتوپ منجر به فرار از دست سیستم ایمنی می‌گردد. جهش در داخل اپیتوپ به طور مشخص می‌تواند برهم کنش‌های آنتی‌ژن با آنتی‌بادی یا TCR با کمپلکس MHC ، پپتید را تحت تأثیر قرار دهد.

دانش مربوط به پاسخهای ایجاد شده به واسطه سلولهای B و T، با سرعت قابل توجهی افزایش یافته است. پاسخهای ایمنی به انواع سلولهای سرطانی و عوامل بیماری‌زا نیز با روشهای مختلف در حال شناسایی هستند. در حالی که این عوامل یکی پس از دیگری در متون علمی تعریف می گردند، جمع‌آوری چنین داده‌هایی در قالب پایگاه‌داده‌ها و نیز فرآهم آوردن ابزارهای محاسباتی برای کمک به تفسیر آن‌ها از ارزش بالایی برخوردار خواهد بود. پایگاههای اطلاعاتی مربوط به دانسته‌های اپیتوپی، ابزارهای بیوانفورماتیک والگوریتم‌های پیش‌بینی، به فهم ساختار و توالی اسیدآمینه‌های موجود در اپیتوپ‌ها کمک می‌کنند. چنین دانشی برای مطالعات ایمنی‌شناسی پایه، تشخیص، درمان انواع بیماریها و همچنین تحقیقات مربوط به واکسن اساسی خواهد بود (۸۴ و ۱۱۳).

جداول ۱ تا ۴ به معرفی مجموعه‌ای از پایگاههای اطلاعاتی و نیز پایگاههای پیش‌بینی اپیتوپ‌های سلولهای B و T می پردازد. که توضیح مختصری در مورد پایگاهها و اطلاعات موجود در آن به همراه پیوندهای اینترنتی آنها نیز در این جدولها ارائه شده است.

جدول ۱- بانکهای اطلاعاتی مربوط به اپی توپ‌های قابل تشخیص توسط سلولهای B

| نام پایگاه اطلاعاتی | خلاصه معرفی | URL | منبع |
|---|---|---|---|
| ABcheck | امکان ارزیابی توالی DNA آنتی‌بادی های ارائه شده در پایگاه Kabat را فراهم می کند. بدین طریق امکان شناسایی خطاهای توالی‌یابی و کلونینگ در توالی آنتی‌بادیها فراهم می شود. | http://www.bioinf.org.uk/abs/seqtest.html | (۶۳) |
| AntiJen | پایگاهی حاوی داده‌های کمی مربوط اپیتوپ‌های آنتی ژن | http://www.ddg-pharmfac.net/antijen/AntiJen/antijenhomepage.htm | (۱۱۰) |
| BCIPEP | دارای اطلاعات جامعی درمورد اپیتوپ‌های سلول B که به صورت تجربی ثابت شده‌اند. علاوه بر آن دارای ابزاری برای تعیین نقشه اپیتوپ‌ها بر روی توالی آنتی‌ژنها می‌باشد. | http://www.imtech.res.in/raghava/bcipep | (۹۳) |
| CED | دارای ۲۹۳ گزارش از اپیتوپ‌های ساختاری سلول B است که از متون علمی استخراج شده و عملکرد این اپیتوپ ها نیز به-خوبی شناسایی و تعریف شده است. | http://immunet.cn/ced | (۴۴) |
| Epitome | حاوی اطلاعات مربوط به همه‌ی برهمکنشهای شناخته شده کمپلکسهای آنتی‌ژن وآنتی‌بادی بوده وابزاری برای شناسایی و ذخیره برهمکنشهای آنتی‌ژنیک در این ساختارها است. | http://www.rostlab.org/services/epitome/ | (۹۷) |
| IEDB | تا تاریخ اول فوریه۲۰۱۱دارای ۷۹۲۳۰ اپی وپ پپتیدی بوده است. اطلاعات مربوط به توالی اپیتوپ،آنتی‌ژن مرجع و موجودی که توالی ازآن برگرفته شده را ارائه می‌دهد. | http://www.iedb.org/ | (۱۱۱) |
| IMGT/IG | دارای ساختارهای ایمونوگلوبین‌ها و توالیهای تفسیر شده آنها است. | http://www.imgt.org/IMGTrepertoire/ | (۵۷) |
| HaptenDB | اطلاعات جامعی در مورد هاپتن‌ها، راههای تحریک ایمنی علیه آنها، میزان اختصاصیت و برهمکنش تقاطعی آنتی‌بادیهای ایجاد شده واستفاده از آنتی‌بادیها برای ساخت کیت تشخیصی ارائه می دهد. | http://www.imtech.res.in/raghava/haptendb | (۱۰۵) |
| HIV Immunology | حاوی فهرستی از پاسخهای مونوکلونال و پلی‌کلونال به پروتئوم HIV می باشد. علاوه بر آن دارای اطلاعاتی در مورد تغییرات و جایگاه اپیتوپ‌ها، جهشها،ساختار، تأثیر زیستی پاسخ آنتی-بادی می باشد. | http://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/ | (۱۱۷) |
| HCV Immunology | حاوی فهرستی از پاسخهای مونوکلونال و پلی‌کلونال به پروتئوم HCV می باشد. و دارای اطلاعاتی در مورد تغییرات و جایگاه اپیتوپ‌ها، جهشها،ساختار،تأثیر زیستی پاسخ آنتی‌بادی می باشد. | http://hcv.lanl.gov/content/immuno/immuno-main.html | (۱۱۸) |
| MMDB | کامل‌ترین منبع از ساختارهای کریستالوگرافی شده شامل آنتی-بادی‌ها، HLA و TCR ها می‌باشد. | http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/MMDB/mmdb.shtml | (۸۱) |
| SACS | خلاصه‌ای ازساختارهای کریستالی آنتی بادیها درآن نگهداری می‌شود. | http://www.bioinf.org.uk/abs/sacs | (۲) |

جدول ۲ - بانکهای اطلاعاتی مربوط به پیش‌بینی اپیتوپ‌های سلولهای B

| نام پایگاه اطلاعاتی | خلاصه معرفی | URL | منبع |
|---|---|---|---|
| ABCpred | ابزاری برای پیش‌بینی اپیتوپ‌های سلول B است که بر مبنای الگوریتم شبکه‌های عصبی کار می کند. علاوه بر آن | http://www.imtech.res.in/raghava/abcpred | (۹۶) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | داده های این ابزار در پایگاه BCIPEP آزمون شده است. | | |
| AgAbDb | پایگاهی بر اساس برهمکنشهای مولکولی موجود در ساختارهای هم‌کریستال (که با هم کریستالیزه و کریستالوگرافی شده)، آنتی‌ژن و آنتی‌بادی است که امکان شناسایی اپیتوپ‌های سلول B را می‌دهد. | http://115.111.37.206:8080/agabdb2/home.jsp | (۳۱) |
| Bcepred | این سرور اپیتوپ‌های خطی سلول B را با صحت ۵۸,۷٪ وبا توجه به ویژگیهایی مثل در دسترس بودن، آب دوستی، انعطاف‌پذیری، قطبیت، سطح ارائه شده وپیچها پیش‌بینی می‌کند. | http://www.imtech.res.in/raghava/bcepred | (۹۴) |
| Bepipred | پایگاهی که از مدل HMM برای پیش‌بینی اپیتوپ‌های سلول B استفاده می‌کند. | http://www.cbs.dtu.dk/services/BepiPred | (۵۵) |
| BEPITOPE | بر اساس پیچهای پروتئینی اپیتوپ‌های پیوسته را پیش‌بینی می‌کند. | jlpellequer@cea.fr | (۷۴) |
| COBEpro | سیستمی دو مرحله‌ای برای پیش‌بینی اپیتوپ‌های پیوسته‌ی سلول B است که در ارتباط با پایگاه بیش‌بینی SCRATCH است. این نرم افزار قادر به تشخیص آنتی-ژن و غیرآنتی‌ژن نمی باشد. | http://scratch.proteomics.ics.uci.edu | (۱۰۶) |
| 3DEX | این پایگاه توالی پپتیدهای خطی که شبیه اپیتوپ-های خطی هستند را بر روی ساختار سه‌بعدی آنتی-ژنها شناسایی می‌کند. | http://www.schreiber-abc.com/3dex | (۹۹) |
| Discotope | با روشی که ترکیبی از داده‌های آماری آمینواسیدها ، اطلاعات فضایی و میزان در سطح بودن می‌باشد، آمینواسیدهای موجود در اپیتوپ‌های ساختاری را با صحت ۹۵٪ شناسایی می‌کند. | http://www.cbs.dtu.dk/services/DiscoTope | (۴۱) |
| IMGT | سایتی بسیار جامع که دارای ۶ نوع پایگاه اطلاعاتی و ۱۵ ابزار مختلف برای بررسیهای مختلف روی توالی، ژن وساختار سه‌بعدی پروتئینها می‌باشد. | http://www.imgt.org/ | (۵۷) |
| MIMOP | با استفاده از دو الگوریتم MIMALIGN و MIMCONS اپیتوپ‌های خطی و ساختاری را شناسایی می‌کند. | request from franck.molina@cpbs.univ-montp1.fr | (۷۰) |
| MIMOX | مشابه MIMOP از توالی مشابهت سازی برای یافتن اپیتوپ بر روی آنتی‌ژن استفاده می‌کند. | http://immunet.cn/mimox/ | (۴۳) |
| Pepitope | سروری پیشرفته با توانایی پیش‌بینی اپی توپ به روش مشابهت سازی و نقشه اپیتوپی. | http://pepitope.tau.ac.il/ | (۶۵) |

جدول ۳ – بانکهای اطلاعاتی مربوط به پیش بینی اپیتوپ‌های سلولهای T

| نام پایگاه اطلاعاتی | خلاصه معرفی | URL | منبع |
|---|---|---|---|
| Allele Frequencies | خلاصه‌هایی از فراوانی HLA و همچنین پلی‌مورفیسم در سیتوکین‌ها را در اختیار قرار می‌دهد. | http://www.allelefrequencies.net | (۳۴) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| AntiJen | داده‌های اتصالی تجربی وکمی پپتیدهای متصل شونده به MHC, TAP،اپیتوپ‌های سلول B و T وغیره را در اختیار قرار می دهد (در جدول قبل کارایی دیگر آن نیز ذکر شده است). | http://www.ddg-pharmfac.net/antijen/AntiJen/antijenhomepage.htm | (۱۱۰) |
| dbMHC | شامل خلاصه‌هایی ازسازماندهی ژنتیک نواحی HLA، همردیفی توالیهای ژنتیکی و ابزارهایی برای تعیین نوع HLA می‌باشد. | http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mhc | (۱۱۴) |
| dbMHC Anthropology | فراوانی الل‌ها وهاپلوتایپ‌های فردی مربوط به تعداد زیادی از جمعیت‌ها، ملل و نواحی جغرافیایی را می توان از آن استخراج کرد. | http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/mhc/ihwg.cgi?cmd=page&page=AnthroMain | (۱۱۴) |
| FRED | با روشهای پردازش اطلاعات کار کرده و همچنین قادر است عمکرد روشهای پیش‌بینی را با استفاده از داده‌های تجربی مورد سنجش قرار می دهد. | http://www-bs.informatik.uni-tuebingen.de/Software/FRED | (۲۵) |
| HIV Immunology | شامل اپیتوپ‌های سلولهای T که $CD8^+$ و $CD4^+$ هستند و همچنین نقشه ی اپی توپی پروتئوم HIV است(در جدول قبل کارایی دیگر آن نیز ذکر شده است). | http://www.hiv.lanl.gov/content/immunology | (۱۱۸) |
| IEDB | تا تاریخ ۱ فوریه ۲۰۱۱ دارای ۷۹۲۳۰ اپیتوپ پپتیدی بوده اطلاعات مربوط به توالی اپیتوپ،آنتی‌ژن و موجود مرجع آن را ارائه داده است(در جدول قبل کارایی دیگر آن نیز ذکر شده است). | http://www.iedb.org | (۸۴) |
| IMGT/HLA | شامل توالیهای همردیف و تفسیرشده HLA بر اساس شیوه نام‌گذاری سازمان بهداشت جهانی است. | http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/allele.html | (۵۷) |
| IMGT/TR | شامل اطلاعات مربوط به توالیهای همردیف وتفسیر شده گیرنده سلول T می‌باشد. | http://www.imgt.org/IMGTrepertoire | (۵۷) |
| JenPep | پایگاهی شامل چندین نوع از داده‌ها از جمله: اپیتوپ-های سلول B اپیتوپ‌های سلول T،کمپلکس peptide–MHC–TR و غیره است. | http://www.jenner.ac.uk/JenPep. | (۶۶) |
| MHCBN | شامل 20717 پپتید متصل شونده و 4022 پپتید غیر متصل شونده به MHC، 1053 پپتید متصل شونده غیر متصل شونده به TAP و 1600 آنتی‌ژن می‌باشد. | http://www.imtech.res.in/raghava/mhcbn | (۱۱) |
| MHC Haplotype Project | حاوی داده‌های مربوط به هاپلوتایپ‌های بیماریهای مرتبط با MHC، همراه با توالیهای کامل ژنومی، تغییرات(پلی مورفیسم) وارتباطات اجدادی آنها است. | http://www.sanger.ac.uk/HGP/Chr6/MHC | (۴۲) |
| MotifScan | شامل جداول تبدیلات ژنوتیپ، گونه و زیرگونه و نیز بخشهای لنگراصلی مخصوص HLA است. | http://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/motif_scan/ | (۱۱۸) |
| PDB | پایگاه اطلاعاتی حاوی ساختار پروتئینها، دارای | http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | ابزارهای مشاهده ساختار و دارای ترکیبهای MHC/peptide/TCR | | |
| SYFPEITHI | امکان بررسی دقیق اپیتوپ‌هایی که به MHC متصل می‌شوند و بخشهای لنگر وکمکی اختصاصی MHC را فراهم می‌کند. | http://www.syfpeithi.de | (۸۷) |
| BIMAS | پپتیدهای را بر اساس نیمه‌عمر جدا شدن از مولکولهای HLA کلاس ۱ و با استفاده از جداول موجود در متون علمی رتبه‌بندی می‌کند. | http://thr.cit.nih.gov/molbio/hla_bind | (۸۲) |
| ELF | قادر است نقشه موتیف‌های لنگر HLA را بر روی پروتئینها و پپتیدها و در پیوستگی با اپیتوپ‌های شناخته شده (از پایگاههای اپیتوپ HIV و HCV)ارائه نماید. | http://www.hiv.lanl.gov/content/hiv-db ELF/epitopeanalyzer.html/ | (۱۱۸) |
| ElliPro | از نسخه ارتقا یافته برنامه مدل ساز و تو نمایشگر سه بعدی برای پیش‌بینی وتصویر کردن اپیتوپ‌ها استفاده می‌کند. | http://tools.immuneepitope.org/tools/ElliPro | (۸۵) |
| EpiToolKit | چندین روش پیش‌بینی برای لیگاندهای MHCهای کلاس ۱ و ۲داشته و همچنین قادر به بررسی تأثیر جهشها بر روی اپیتوپ‌های سلول T می‌باشد. | http://www.epitoolkit.org | (۲۶) |
| EpiVax | اپیتوپ‌های دسته ی ۱ و ۲ که توسط گروه وسیعی از -MHCها شناسایی می‌شوند و نیز انواع حفاظت شده اپیتوپ‌ها را پیش‌بینی می‌کند | http://www.epivax.com | (۱۰۲) |
| CTLpred | از طریق تلفیق روشهای پیش‌بینی اتصال به پردازش اپیتوپ‌های CTL می‌پردازد. | http://www.imtech.res.in/raghava/ctlpred | (۱۰) |
| IEDB Binding ,MHC | پیش‌بینی اتصال پپتید به MHC کلاس ۱ و کلاس ۲ و پیش بینی اپیتوپ‌های $CD8^+$ سلول T بر اساس پیش‌بینی اتصال پپتید و MHC در IEDB، برش پروتئوزومی و اتصال به TAP را انجام می‌دهد. | http://tools.iedb.org/analyze/html/mhc_binding.html | (۵۹) |
| iMAPPP | حاوی همه اپیتوپ‌های پیش‌بینی شده توسط FRAGPREDICT و SYFPEITHI ( نرم افزار ارائه شده در موارد قبلی) یا وزن مولکولی وگرایش اتصال پپتید و MHC پیش‌بینی شده می‌باشد. | http://www.mpiib-berlin.mpg.de/MAPPP | (۵۳) |
| MHCPred | از طریق محاسبات انرژتیک برهم کنش لیگاند و پروتئین را بررسی کرده و امکان پیش‌بینی اتصال پپتید با MHC وTAP را فراهم می‌آورد. | http://www.ddg-pharmfac.net/mhcpred/MHCPred/ | (۳۶) |
| MHC2Pred | قادر به پیش بینی اپیتوپ‌های متصل شونده به دسته وسیعی از MHC ها در MHC های کلاس۲ می باشد. | http://www.imtech.res.in/raghava/mhc2pred/ | (۱۰۴) |
| MMBPred | بیش‌بینی کننده اپیتوپ‌های متصل شونده به دسته وسیعی از MHC ها در MHC های کلاس ۱ | http://www.imtech.res.in/raghava/mmbpred | (۷) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | می باشد و همچنین می تواند جهشهایی که منجر به اتصال قوی می‌شوند را نیز مشخص کند. | |
| (۷۱) | http://www.cbs.dtu.dk/services/NetChop | می تواند جایگاههای برش پروتئوزومی وایمونو پروتئوزومی را با استفاده از شبکه عصبی غیر خطی پیش بینی کند. | NetChop |
| (۵۶) | http://www.cbs.dtu.dk/services/NetCTL | با استفاده از روش ماتریکس وزنی و ترکیب پیش‌بینی اتصال پپتید و HLA، برش پروتئوزومی انتهای کربوکسیل وکارآمدی انتقال توسط TAP ، اپیتوپ را پیش‌بینی می‌کند. | NetCTL |
| (۱۵) | http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC | با استفاده از شبکه‌های عصبی مصنوعی اتصال پپتید به HLA را پیش‌بینی می‌کند. | NetMHC |
| (۷۳) | http://www.uni-tuebingen.de/uni/kxi | جایگاههای برش پروتئوزومی انسان را در اختیار قرار می‌دهد. | PAProC |
| (۹) | http://www.imtech.res.in/raghava/pcleavage | جایگاههای برش پروتئوزومی را در آنتی ژنها پیش‌بینی می‌کند. | Pcleavage |
| (۱۰۳) | http://www.imtech.res.in/raghava/propred | پیش‌بینی اتصال پپتید به MHC کلاس۲ را ارائه می کند. | ProPred |
| (۱۰۴) | http://www.imtech.res.in/raghava/propred1 | پیش‌بینی اتصال پپتید به MHC کلاس۱ را با امکان و استفاده از فیلتر اختیاری برش پروتئوزومی ، ارائه می کند. | ProPred-I |
| (۸۷, ۱۰۰) | http://www.syfpeithi.de | از سیستم امتیازدهی بر اساس فراوانی برای هر جایگاه اسید آمینه‌ای برای پیش بینی اپیتوپ های سلول T استفاده می‌کند. | SYFPEITHI |
| (۸) | http://www.imtech.res.in/raghava/tappred | پیش‌بینی تمایل اتصالی پروتئینهای TAP را ارائه می کند. | TAPPred |

**آلرژی‌زاها:** آلرژی وضعیتی است که سیستم ایمنی به برخی ازمواد که به طور عموم بی‌ضرر پنداشته می‌شوند به شکل مضری پاسخ می‌دهد (۹۸). مطالعات اخیر نشان داده است که آلرژی به مشکلی جدی در کشورهای صنعتی تبدیل شده و بخش قابل توجهی از جمعیت را تحت تأثیر قرار داده است (۵۰، ۶۱ و ۷۲). در حقیقت، آلرژیها مهم-ترین بیماریهای مزمن در کشورهای صنعتی هستند(۵۴). اهمیت این موضوع باعث افزایش روزافزون تحقیقات در این زمینه شده وحجم بالایی از اطلاعات را نیز ایجاد کرده است. این روند، استفاده از رویکردهای بیوانفورماتیک برای سازماندهی و سهولت درتفسیر این اطلاعات را اجتناب ناپذیر کرده است. ایجاد انواع پایگاههای اطلاعاتی و ابزارهای لازم برای پیش‌بینی آلرژی‌زاها، در شناسایی آلرژی‌زاهای جدید (از جمله آلرژی‌زاهای پنهان) وآلرژی-های بالقوه موجود به شکل پروتئینهای جدید را دارد (۹۸). در حال حاضر، تلاشها در حوزه انفورماتیک آلرژی، بیشتر بر مدیریت کیفی داده‌ها، پیش‌بینی اپیتوپ‌های B و T و همچنین آلرژی‌زایی و میانکنشهای آلرژیک، متمرکز شده است. به عبارت دیگر استانداردهای لازم برای ارزشیابی آلرژی‌زایی هنوز در مراحل اولیه خود قرار دارد. سازمان بهداشت جهانی (WHO) و سازمان خواربار و کشاورزی ملل متحد (FAO) رهنمودهایی را برای ارزیابی آلرژی‌زایی محصولات تغییر یافته‌ی ژنتیکی پیشنهاد کرده‌اند. بر اساس استاندارد Codex Alimentarius یک پروتئین زمانی به

صورت بالقوه آلرژی‌زاست که تعداد ۶ ≤ اسیدآمینه متوالی در یک ناحیه، و یا ۳۵ درصد ≤ از اسیدهای‌آمینه در یک ناحیه ۸۰ اسیدآمینه‌ای مشابه با یک آلرژی‌زای شناخته شده داشته باشد. با وجود اینکه این پیشنهادات مفید و راه‌گشا هستند، اما محدودیتهای ذاتی این روشها در ارزیابی مولکولها و استثناهای موجود در قوانین، اجرای آنها را دچار مشکل کرده است. اما باید در نظر داشت که نقاط ضعف به خوبی در حال شناسایی و گزارش هستند (۵۸). الگوریتم‌هایی برای ارزشیابی میزان احتمال آلرژی‌زا بودن در محصولات غذایی تغییر ژنتیک یافته، داروهای پزشکی که با استفاده از بیوتکنولوژی تولید می‌شوند و سایر محصولات موجود در سبد خرید مصرف کننده‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۰۸). مقایسه سیستمهای پیش‌بینی آلرژی‌زایی، به سبب عدم وجود استانداردهای معتبر و یکسان تعریف آلرژی‌زایی و نبود توالی‌های آزمون شده غیر آلرژی‌زا امری بسیار دشوار است. بسیاری از سیستمهای پیش‌بینی آلرژی‌زایی جدید برای آزمون و آموزش سیستمهای خود از توالیهای غیر آلرژی‌زای فرضی استفاده می‌کنند. در حال حاضر اطلاعات در مورد اهمیت کاربرد این سیستمها محدود است و احتمالاً هزینه‌های قابل توجهی برای پیاده‌سازی، بهبود و مدیریت این سیستمها صرف خواهد شد. با افزایش هرچه بیشتر ارزیابی‌ها و داده‌های تجربی، ارزش نسبی هر یک از روشها نیز شناخته خواهد شد و انتظار می‌رود که پیشنهادهای FAO/WHO در مورد استانداردهای مواد آلرژی‌زا نیز بهبود یابد.

جدول ۴ فهرست برخی از پایگاههای اطلاعاتی موجود در مورد آلرژی‌زاها و نیز پایگاههای پیش‌بینی آلرژی‌زایی را ارائه می‌دهد. توضیح مختصری در مورد هر یک از پایگاهها و نیز پیوندهای اینترنتی مربوطه نیز برای راحتی دسترسی به آنها ارائه شده است.

۴ – بانکهای اطلاعاتی مربوط به آلرژی

| نام پایگاه اطلاعاتی | خلاصه معرفی | URL | منبع |
|---|---|---|---|
| AlgPred | امکان استفاده مجموعه ای از گزینه‌ها را برای پیش‌بینی آلرژنها فراهم می‌آورد. | http://www.imtech.res.in/raghava/algpred/ | (۹۵) |
| allergenic database | این پایگاه حاوی 2,434 آلرژن میکروبی، جانوری وگیاهی و سه بخش یا عملکرد اصلی است: لیست داده-ها،جستجوی آلرژن وپیش‌بینی آلرژی‌زایی. | http://www.niab.go.kr/nabic/ | (۵۱) |
| Allergome | بیشتر بر آلرژنهایی تأکید دارد که منجر به بیماریهایی با واسطه IgE می‌شوند وحاوی اطلاعات برگرفته از۵۸۰۰ متن علمی است. | http://www.allergome.org/ | (۶۲) |
| Allermatch | آلرژی‌زایی احتمالی پروتئینها را بر اساس توصیه‌های ارائه شده در FAO/WHO (بخش همفکری تخصصی) پیش‌بینی می‌کند. | http://www.allermatch.org | (۲۷) |
| APPEL | از طریق روشی آماری به شناسایی پروتئینهای آلرژن جدید می‌پردازد. | http://jing.cz3.nus.edu.sg/cgi-bin/APPEL | (۶۸) |
| Database of IUIS | حاوی اطلاعات مربوط به آلرژنها و ایزوآلرژنهاست که توسط کمیته‌ی نام گذاری در IUIS (International Union of Immunological Societies) ایجاد شده و نگهداری می‌شود. | http://www.allergen.org | (۷۵) |
| FARRP | حاوی حدود ۱۴۹۱ توالی آلرژن شناخته شده یا احتمالی است که از متون علمی یا پایگاههای عمومی استخراج | http://www.farrp.org/ | (۷۶) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | شده‌اند. | |
| (۴۶) | http://fermi.utmb.edu/SDAP/ | حاوی ۱۴۲۵ آلرژن و ایزوآلرژن و نیز ابزارهای مختلف برای آزمونهای آلرژی‌زایی طبق استاندارد های FAO/WHO می‌باشد. همچنین احتمال اتصال IgE غذاهای اصلاح ژنتیک شده را می‌سنجد. | SDAP |

**ایمونوانفورماتیک و تکامل مولکولی ژنها و پروتئینهای ایمنی:** برای مشخص کردن روند تکاملی سیستم ایمنی انسان، باید دسته‌ای از ژنها و پروتئینهای مرجع تعریف شوند. بدین منظور Ortutay و همکارانش پایگاه اطلاعاتی با عنوان IMMTREE را برای درختهای تکاملی پروتئینهای سیستم ایمنی انسان ایجاد کرده‌اند (۷۷) . این پایگاه حاوی اطلاعات ژنهای مشابه انسانی در ۸۰ گونه دیگر حیوانات می‌باشد. پایگاه اطلاعاتی IMMUNOME (۷۸) مورد دیگری است که در آن ۸۴۷ ژن و پروتئین بر اساس عملکرد، دومینهای پروتئینی و از نقطه نظر هستی شناسی ژنی (Ontology) شناسایی و توصیف شده‌اند. پایگاه Immunome Knowledge Base (IKB) تعدادی از پایگاهها را به صورت یک مجموعه جمع‌آوری کرده است. این پایگاه دارای گروه‌های مشابه و مربوط به ۱۸۱۱ مورد از ژنهای ایمنی در پرسلولیها و برای مطالعه تکامل سیستم ایمنی می‌باشد. همچنین دارای تاریخ تکاملی ژنها و پروتئینها، ژنهای مشابه، اطلاعاتی در مورد جهشهای بیماری‌زا، گونه هایی که پردازش متفاوت داشته‌اند وتنوع در تعدادنسخه‌های ژنی نیز می‌باشد (جدول ۵).

جدول ۵ – فهرستی از پایگاههای تکامل مولکولی ژنها و پروتئینهای ایمنی، اطلاعاتی در مورد پایگاه و پیوندهای اینترنتی مربوطه نیز ارائه شده است.

| منبع | URL | خلاصه معرفی | نام پایگاه اطلاعاتی |
|---|---|---|---|
| (۷۷) | http://bioinf.uta.fi/ImmTree | پایگاهی برای درخت‌های تکاملی پروتئینهای سیستم ایمنی است و حاوی اطلاعات اورتولوگ‌های ژنهای انسانی در ۸۰ گونه‌ی دیگر است. | ImmTree |
| (۸۸) | http://bioinf.uta.fi/Immunome/ | آخرین نسخه‌ی آن مربوط به اواخر ۲۰۰۸ با ۸۹۳ ژن می‌باشد که حاوی اطلاعات زیادی در مورد پروتئینهای ایمنی، ساختار، محل، ژن مربوطه آنها وغیره است که برگرفته از متون علمی است. | Immunome database |
| (۷۹) | http://bioinf.uta.fi/IKB/ | ترکیب کننده سه پایگاه سابق ImmTree،Immunome و ImmunomeBase همراه با اطلاعات تکمیلی دیگر است که اطلاعات جامعی در مورد پروتئینها و ژنهای ایمنی در اختیار قرار می-دهد. | Immunome Knowledge Base |

**ایمونوانفورماتیک و کاربردهای آن:** ابزارهایی که ایمونوانفورماتیک در اختیار محققین قرار می‌دهد در بخشهای مختلفی از ایمنی‌شناسی قابل استفاده می‌باشد که در این بخش به دو کاربرد اصلی آنها شامل طراحی واکسن در فضای مجازی و مدل‌سازی سیستم ایمنی اشاره می‌شود.

**طراحی واکسن در فضای مجازی:** از سال ۱۹۹۵ تاکنون توالی ژنومی بیش از ۱۸۰ گونه جاندار به‌طور کامل توالی-یابی شد و همزمان با آن مجموعه‌هایی از ابزارهای انفورماتیکی برای استفاده از این مقدار انبوه داده‌های جدید نیز ایجاد شدند. برخی از این ابزارهای مجازی به محققین اجازه می‌دهند تا قسمتهایی از ژنوم میکروبها را که منجر به تحریک سیستم ایمنی می‌شوند و یا به عبارت دیگر اپیتوپ‌ها را انتخاب کنند. اپیتوپ‌ها اجزای بسیار مناسبی برای طراحی واکسنها محسوب می‌شوند. هنگامی که استفاده از این ابزارهای جدید برای جستجوی اپیتوپ‌ها با روشهای کاوش در in vitro همراه شود، در واقع منجر به

علمی می‌شود که بیان ساده‌ای از ایمنوانفورماتیک است. هم‌اکنون محققین از این روشهای ترکیبی برای بررسی توالیهای ژنومی جهت یافتن اجزاء واکسنها استفاده می‌کنند. بدین طریق آنها تعداد پروتئینهایی که برای تولید واکسن می‌توان بررسی کرد را افزایش می‌دهند و از طرف دیگر این جستجو را تنها به نواحی ویژه‌ای از پروتئینها که به مقدار بسیار زیادی احتمال تحریک ایمنی را دارند، محدود می‌کنند(۴، ۲۲، ۳۰، ۳۳، ۴۵، ۸۳، ۸۶ و ۹۲). با بهبود این ابزارها می‌توان از بسیاری از مراحل آزمایشگاهی صرف‌نظر کرد. پیشرفت در این زمینه به گونه‌ای است که انتظار می‌رود بتوان بطور مستقیم از توالی ژنومی به طراحی واکسن رسید. ارزیابی اولیه چنین واکسنهای اپیتوپی که بر علیه باکتریهای بیماری‌زای دامی طراحی شده است، در مدلهای حیوانی مثبت بوده است(۳ و ۵). به طور حتم تأیید این واکسنها در مورد انسان، دوره جدیدی را در این حوزه شروع خواهد کرد (جدول ۶) (۲۱).

جدول ۶ – برخی از پایگاههای مربوطه به واکسیناسیون *In-silico* و پیوندهای اینترنتی آنها را در اختیار قرار می‌دهد

| نام پایگاه اطلاعاتی | خلاصه معرفی | URL | منبع |
|---|---|---|---|
| VaxiJen | اولین پایگاه مستقل از همردیفی برای پیش‌بینی آنتی‌ژنهای حفاظت بخش (protective antigen) است که تنها بر اساس ویژگیهای فیزیکوشیمیایی، آنتی‌ژنها را دسته‌بندی می‌کند. | http://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html | (۲۳) |
| DyNAVacs | این پایگاه با هدف طراحی DNA واکسنهای بهینه و کارآمد ایجاد شده که خدماتی مانند بهینه‌سازی کدون‌ها،مهندسی موتیفهای CpG، وارد کردن توالیهای مثل کوزاک و انتخاب نوع ناقل را ارائه می‌دهد. | http://miracle.igib.res.in/dynavac/ | (۴۰) |
| NERVE | امکان شناسایی بهترین نامزدهای واکسن از میان کل پروتئوم باکتریها را ممکن می سازد. | http://www.bio.unipd.it/molbinfo | (۱۱۲) |
| VIOLIN | این پایگاه، کاوش در داده‌های متون علمی، ذخیره و پردازش داده‌های مربوط به تحقیقات واطلاعات پردازش شده داده‌های واکسنی را برای واکسنها و کاندیداهای واکسن انجام می دهد. | http://www.violinet.org | (۱۱۶) |
| Vaxign | سیستمی برای پیش‌بینی واکسن هدف است که بر اساس قواعد واکسن‌شناسی معکوس عمل می‌کند دو برنامه Vaxign Query و Dynamic Vaxign Analysis درآن وجود دارد. | http://www.violinet.org/vaxign/ | (۱۱۵, ۱۱۷) |

**مدل‌سازی سیستم ایمنی:** مدل‌سازی سیستم ایمنی، نمایی از سیستم ایمنی را از هر دو دیدگاه کمی و کیفی ارائه می‌دهد. این مدلها می‌توانند برهمکنش آنتی‌ژن- آنتی‌بادی و پاسخ ایمنی را نسبت به یک آنتی‌ژن خاص در مواردی همانند تجویز یک دارو و یا آزمون یک کاندیدای واکسن روشن کنند. این امر در کاهش هزینه و زمان مؤثر خواهد بود. در راستای مدل‌سازی و شبیه‌سازی سیستم ایمنی پروژه‌هایی در حال انجام است که می‌توان به پروژه‌های IMMUNOGRID (http://wwwimmunogrid.org) و VIROLAB (http://www.virolab.org: 080/virolab) که برای شبیه‌سازی سیستم ایمنی تلاش می‌کنند، اشاره کرد. پروژه IMMUNOGRID به‌دنبال شبیه سازی فرآیندهای ایمنی از طریق ترکیب مطالعات ایمنی‌شناسی و محاسباتی است. پروژه VIROLAB به‌دنبال ایجاد آزمایشگاهی مجازی برای بیماریهای عفونی با استفاده از آزمون عوامل ژنتیکی بیماریهای انسانی است (۲۰). نرم‌افزار SIMISYS 0.3 (۴۹) نمونه‌ای دیگر از ابزارهایی است که به مدل‌سازی و شبیه‌سازی اجزای سیستم ایمنی ذاتی و اختصاصی می‌پردازد که اساس آن چهارچوبی محاسباتی از ماشین خودکار سلولی است. این نرم‌افزار شبیه‌سازی

شرایط سلامتی و بیماری را با استفاده از برهمکنشهای میان سلولها از جمله ماکروفاژها، سلولهای دندریتیک، سلولهای B، سلولهای T helper و باکتریهای بیماری‌زا انجام می‌دهد. البته توجه به این نکته ضروری است که باید بین داده‌های مجازی و داده‌های تجربی تعادل و هماهنگی وجود داشته باشد. بدیهی است که داده‌های محاسباتی نیاز به اثبات از طریق آزمایش دارد تا تبدیل به دانش واقعی شود. در حقیقت عصر پساژنومیک نیازمند تبادل داده‌ها از آزمایشگاه به شبیه‌سازی و برعکس می‌باشد(۱۶).

**جمع بندی**

حوزه ایمنوانفورماتیک با سرعت بالایی در حال توسعه و پیشرفت می‌باشد به طوری که هم‌اکنون تقریبا در تمامی بخشهای مطالعات ایمنی‌شناسی کاربرد دارد. پیشرفتهای بسیاری در این زمینه حاصل شده و این پیشرفتها منجر به طراحی ابزارهای مختلف پیش‌بینی و پایگاههای متعدد اطلاعاتی شده است هنوز با اهدافی چون رسیدن به یک سیستم ایمنی مجازی و تکمیل پروژه‌هایی مثل Immunogrid فاصله وجود دارد. برای پیشرفت بیشتر در این زمینه باید همکاری بین ایمنی‌شناسان و محققین بیوانفورماتیک شکل بگیرد. در این صورت با شناخت درست از هر دو حوزه و تعریف استانداردهای مشترک می‌توان امید داشت که طراحی ابزارهای جدید و کارآمد میسر گردد. البته وجود ارتباط، بین مطالعات ایمونوانفورماتیکی و کارهای آزمایشگاهی انجام شده توسط دانشمندان برای بهبود و ارتقای الگوریتم‌ها و روشهای موجود، لازم و ضروری است. با وجود گستردگی و انبوه داده‌های موجود و داده‌هایی که احتمالاً در آینده ایجاد خواهند شد استفاده از ایمونوانفورماتیک به‌ویژه در زمینه طراحی واکسن و شبیه‌سازی سیستم ایمنی اهمیت بیشتری پیدا خواهد کرد تا بتوان با صرف هزینه و زمان کمتر در شناخت سیستم ایمنی پیش‌رفت.

## منابع


1. Abele, R. and Tampé, R. (1999). Function of the transport complex TAP in cellular immune recognition. Biochim. Biophys. Acta, Biomembr. 1461: 405-419.
2. Allcorn, L.C. and Martin, A.C.R. (2002). SACS—self-maintaining database of antibody crystal structure information. Bioinformatics. 18: 175.
3. Altunoz, M.E., Senates, E., Yesil, A., Calhan, T. and Ovunc, A.O. (2011). Patients with Inflammatory Bowel Disease Have a Lower Response Rate to HBV Vaccination Compared to Controls. Dig Dis Sci.
4. Amani, J., Mousavi, S.L., Rafati, S. and Salmanian, A.H. (2009). In silico analysis of chimeric espA, eae and tir fragments of Escherichia coli O 157: H 7 for oral immunogenic applications. Theor. Biol. Med. Modell. 6: 28.
5. Amani, J., Mousavi, S.L., Rafati, S. and Salmanian, A.H. (2011). Immunogenicity of a plant-derived edible chimeric EspA, Intimin and Tir of Escherichia coli O157:H7 in mice. Plant Sci. 180: 620-627.
6. Bernaschi, M. and Castiglione, F. (2002). Selection of escape mutants from immune recognition during HIV infection. Immunol. Cell Biol. 80: 307-313.
7. Bhasin, M. and Raghava, G. (2004) Analysis and prediction of affinity of TAP binding peptides using cascade SVM. Protein Sci. 13: 596-607.
8. Bhasin, M. and Raghava, G. (2005). Pcleavage: an SVM based method for prediction of constitutive proteasome and immunoproteasome cleavage sites in antigenic sequences. Nucleic Acids Res. 33: W202.
9. Bhasin, M. and Raghava, G.P.S. (2004). Prediction of CTL epitopes using QM, SVM and ANN techniques. Vaccine. 22: 3195-3204.
10. Bhasin, M. Raghava, G. (2003). Prediction of promiscuous and high-affinity mutated MHC binders. Hybridoma Hybridomics.22: 229-234.
11. Bhasin, M., Singh, H. and Raghava, G. (2003). MHCBN: a comprehensive database of MHC binding and non-binding peptides. Bioinformatics. 19: 665.

12. Bock, G .and Goode, J. (2003). Immunoinformatics: bioinformatic strategies for better understanding of immune function. John Wiley & Sons Inc.
13. Brusic, V. and Zeleznikow, J. (1999). Computational binding assays of antigenic peptides. Lett. Pept. Sci. 6: 313-324.
14. Brusic, V., Zeleznikow, J. and Petrovsky, N. (2000). Molecular immunology databases and data repositories.J. Immunol. Methods. 238: 17-28.
15. Buus, S., Lauemøller, S.L., Worning, P., Kesmir, C., Frimurer, T., Corbet, S., Fomsgaard, A., Hilden, J., Holm, A. and Brunak, S. (2003). Sensitive quantitative predictions of peptide-MHC binding by a 'Query by Committee' artificial neural network approach. Tissue Antigens. 62: 378-384.
16. Castiglione, F. and Liso, A. (2005). The role of computational models of the immune system in designing vaccination strategies.Immunopharmacol. Immunotoxicol. 27: 417-432.
17. Craiu, A., Akopian, T., Goldberg, A. and Rock, K.L. (1997). Two distinct proteolytic processes in the generation of a major histocompatibility complex class I-presented peptide. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 94: 10850.
18. Davies, M.N. and Flower, D.R. (2007). Harnessing bioinformatics to discover new vaccines. Drug discovery today. 12: 389-395.
19. De Groot, A.S. (2006). Immunomics: discovering new targets for vaccines and therapeutics. Drug discovery today. 11: 203-209.
20. De Groot, A.S. and Rappuoli, R. (2004). Genome-derived vaccines. Expert review of vaccines. 3: 59.
21. De Groot, A.S., Sbai, H., Saint Aubin, C., McMurry, J. and Martin, W. (2002). Immuno-informatics: mining genomes for vaccine components. Immunol. Cell Biol. 80: 255-269.
22. Deemyad, S., Jalali Javaran, M., Rajabi Memari, H., Rasaee, M.J. and Rahbarizadeh, F. (2011). Expression of VHH Recombinant Monoclonal Antibody against. MUC1 in Canola Plants (Brassica napus L.) (Persian). Iranian Journal of Biology, 23(6), 791-798.
23. Doytchinova, I.A. and Flower, D.R. (2007). VaxiJen: a server for prediction of protective antigens, tumour antigens and subunit vaccines. BMC Bioinf. 8: 4.
24. Eckmann, L. (2006). Sensor molecules in intestinal innate immunity against bacterial infections. Curr. Opin. Gastroenterol. 22: 95.
25. Feldhahn, M., Dönnes, P., Thiel, P. and Kohlbacher, O. (2009). FRED—a framework for T-cell epitope detection. Bioinformatics. 25: 2758-2759.
26. Feldhahn, M., Thiel, P., Schuler, M.M., Hillen, N., Stevanovi , S., Rammensee, H.G. and Kohlbacher, O. (2008). EpiToolKit—a web server for computational immunomics. Nucleic Acids Res. 36: W519.
27. Fiers, M.W.E.J., Kleter, G.A., Nijland, H., Peijnenburg, A.A.C.M., Nap, J.P. and Van Ham, R.C.H.J. (2004). Allermatch™, a webtool for the prediction of potential allergenicity according to current FAO/WHO Codex alimentarius guidelines. BMC Bioinf. 5: 133.
28. Gardy, J.L., Lynn, D.J., Brinkman, F.S.L. and Hancock, R.E.W. (2009). Enabling a systems biology approach to immunology: focus on innate immunity. Trends Immunol. 30: 249-262.
29. Gendel, S.M. (2002). Sequence analysis for assessing potential allergenicity. Ann. N. Y. Acad. Sci. 964: 87-98.
30. Gharaati, M.R., Mirshahi, M., Rabbani, H., Saifi-Abolhassan, M., Behmanesh, M. and Shamsi Poor, F. (2013). Cloning and expression of a scFV from an anti human plasminogen monoclonal antibody. (Persian). Iranian Journal of Biology, 26(1), 53-60.
31. Ghate, A., Bhagwat, B., Bhosle, S., Gadepalli, S. and Kulkarni-Kale, U. (2007) Characterization of antibody-binding sites on proteins: development of a knowledgebase and its applications in improving epitope prediction. Protein Pept. Lett. 14: 531-535.
32. Glynne, J. and Watson, R . (2001). The immune system and gene expression microarrays-new answers to old questions. J. Pathol.. 195: 20-30.
33. Gomase, V. (2012). An Immunoinformatics Approach to Design Synthetic Peptide Vaccine from Dendroaspis polylepis polylepis Dendrotoxin-K (DTX-K). Journal of Environmental & Analytical Toxicology.
34. Gonzalez-Galarza, F.F., Christmas, S., Middleton, D. and Jones, A.R. (2011). Allele frequency net: a database and online repository

for immune gene frequencies in worldwide populations. Nucleic Acids Res. 39: D913.

35. Grainger, D.J. (2004). Immunomics: principles and practice. IRTL reviews. 2: 1–6.
36. Guan, P., Doytchinova, I.A., Zygouri, C. and Flower, D.R. (2003) MHCPred: a server for quantitative prediction of peptide–MHC binding. Nucleic Acids Res. 31: 3621.
37. Hammond, S.A., Johnson, R.P., Kalams, S.A., Walker, B.D., Takiguchi, M., Safrit, J.T., Koup, R.A. and Siliciano, R.F. (1995). An epitope-selective, transporter associated with antigen presentation (TAP)-1/2-independent pathway and a more general TAP-1/2-dependent antigen-processing pathway allow recognition of the HIV-1 envelope glycoprotein by CD8+ CTL. J. Immunol. 154: 6140.
38. Hammond, S.A., Obah, E., Stanhope, P., Monell, C.R., Strand, M., Robbins, F., Bias, W.B., Karr, R.W., Koenig, S. and Siliciano, R. (1991). Characterization of a conserved T cell epitope in HIV-1 gp41 recognized by vaccine-induced human cytolytic T cells. J. Immunol. 146: 1470.
39. Hanada, K., Yewdell, J.W. and Yang, J.C. (2004). Immune recognition of a human renal cancer antigen through post-translational protein splicing. Nature. 427: 252-256.
40. Harish, N., Gupta, R., Agarwal, P., Scaria, V. and Pillai, B. (2006) DyNAVacS: an integrative tool for optimized DNA vaccine design. Nucleic Acids Res.. 34: W264.
41. Haste Andersen, P., Nielsen, M. and Lund, O. (2006). Prediction of residues in discontinuous B cell epitopes using protein 3D structures. Protein Sci. 15: 2558-2567.
42. Horton, R., Gibson, R., Coggill, P., Miretti, M., Allcock, R., Almeida, J., Forbes, S., Gilbert, J., Halls, K., Harrow, J. et al. (2008). Variation analysis and gene annotation of eight MHC haplotypes: The MHC Haplotype Project. Immunogenetics. 60: 1-18.
43. Huang, J. and Honda, W. (2006). CED: a conformational epitope database. BMC Immunology. 7: 7.
44. Huang, J., Gutteridge, A., Honda, W. and Kanehisa, M. (2006). MIMOX: a web tool for phage display based epitope mapping. BMC Bioinf. 7: 451.
45. Iurescia, S., Fioretti, D., Fazio, V.M. and Rinaldi, M. (2012). Epitope-driven DNA vaccine design employing immunoinformatics against B-cell lymphoma: A biotech's challenge. Biotechnol. Adv. 30: 372-383.
46. Ivanciuc, O., Schein, C.H. and Braun, W. (2003) SDAP: database and computational tools for allergenic proteins. Nucleic Acids Res. 31: 359.
47. Janeway, C., Travers, P., Walport, M. and Shlomchick, M. (2005). Immunobiology Garland Science, New York and London, USA and UK.
48. Kagi, D., Ledermann, B., Burki, K., Seiler, P., Odermatt, B., Olsen, K., Podack, E., Zinkernagel, R. and Hengartner, H. (1994). Cytotoxicity mediated by T cells and natural killer cells is greatly impaired in perforin-deficient mice. Nature. 369: 31-36.
49. Kalita, J., Chandrashekar, K., Hans, R. and Selvam, P. (2006). Computational modelling and simulation of the immune system. Int. J. Bioinf. Res. Appl. 2: 63-88.
50. Kanny, G., Moneret-Vautrin, D.A., Flabbee, J., Beaudouin, E., Morisset, M. and Thevenin, F. (2001). Population study of food allergy in France. J. Allergy Clin. Immunol. 108: 133-140.
51. Kim, C.K., Kwon, S.J., Lee, G.S., Lee, H.K., Choi, J.W., Kim, Y.H. and Hahn, J.H. (2009). A database for allergenic proteins and tools for allergenicity prediction. Bioinformation.
52. Korber, B., LaBute, M. and Yusim, K. (2006). Immunoinformatics comes of age. PLoS Comput. Biol. 2: e71.
53. Lada, O., Gervais, A., Branger, M., Peytavin, G., Roquebert, B., Collin, G., Fraqueiro, G., Moucari, R ,.Hamet, G., Martinot-Peignoux, M. et al. (2012). Long-term outcome of primary non-responders to tenofovir therapy in HIV/HBV-co-infected patients: impact of HBV genotype G. Liver Int. 32: 93-101.
54. Larche, M. (2000). Specific immunotherapy. Br. Med. Bull. 56: 1019.
55. Larsen, J.E.P., Lund, O. and Nielsen, M. (2006). Improved method for predicting linear B-cell epitopes. Immunome Res.. 2: 2.
56. Larsen, M., Lundegaard, C., Lamberth, K., Buus, S., Lund, O. and Nielsen, M. (2007). Large-scale validation of methods for cytotoxic T-lymphocyte epitope prediction. BMC Bioinf. 8: 424.

57. Lefranc, M.P., Giudicelli, V., Ginestoux, C., Jabado-Michaloud, J., Folch, G., Bellahcene, F., Wu, Y., Gemrot, E., Brochet, X. and Lane, J. (2009). IMGT, the international ImMunoGeneTics information system. Nucleic Acids Res.. 37: D1006.

58. Li, K.B., Issac, P. and Krishnan, A. (2004). Predicting allergenic proteins using wavelet transform. Bioinformatics. 20: 2572.

59. Lundegaard, C., Lamberth, K., Harndahl, M., Buus, S., Lund, O. and Nielsen, M. (2008). NetMHC-3.0: accurate web accessible predictions of human, mouse and monkey MHC class I affinities for peptides of length 8–11. Nucleic Acids Res. 36: W509.

60. Maenaka, K. and Jones, E.Y. (1999). MHC superfamily structure and the immune system. Curr. Opin. Struct. Biol. 9: 745-753.

61. Malone, D.C., Lawson, K.A., Smith, D.H. and Michael Arrighi, H. (1997). A cost of illness study of allergic rhinitis inthe United States. J. Allergy Clin. Immunol. 99: 22-27.

62. Mari, A., Mari, V. and Ronconi, A. (2005). Allergome--A database of allergenic molecules: Structure and data implementations of a web-based resource. J. Allergy Clin. Immunol. 115 : S87-S87.

63. Martin, A.C.R. (1996). Accessing the Kabat antibody sequence database by computer.Proteins: Struct., Funct., Bioinf. 25: 130-133.

64. Matsumura, M., Fremont, D.H., Peterson, P.A. and Wilson, I.A. (1992). Emerging principles for the recognition of peptide antigens by MHC class I molecules. Science. 257: 927.

65. Mayrose, I., Penn, O., Erez, E., Rubinstein, N.D., Shlomi, T., Freund, N.T., Bublil, E.M., Ruppin, E., Sharan, R., Gershoni, J.M. et al. (2007). Pepitope: epitope mapping from affinity-selected peptides. Bioinformatics (Oxford, England). 23: 3244-3246.

66. McSparron, H., Blythe, M.J., Zygouri, C., Doytchinova, I.A. and Flower, D.R. (2003). JenPep: A Novel Computational Information Resource for Immunobiology and Vaccinology. J. Chem. Inf. Model. 43: 1276-1287.

67. Messaoudi, I., LeMaoult, J., Metzner, B.M., Miley, M.J., Fremont, D.H. and Nikolich-Zugich, J. (2001). Functional Evidence That Conserved TCR CDR 3 Loop Docking Governs the Cross-Recognition of Closely Related Peptide :Class I Complexes. J. Immunol. 167: 836.

68. Miyasaka, A. and Suzuki, K. (2011). The clinical features of HBV asymptomatic carrier, and management. Nihon Rinsho. 69 Suppl 4: 434-439.

69. Mo, X., Cascio, P., Lemerise, K., Goldberg, A.L. and Rock, K. (1999). Distinct proteolytic processes generate the C and N termini of MHC class I-binding peptides. J. Immunol. 163: 5851.

70. Moreau, V., Granier, C., Villard, S., Laune, D. and Molina ,F. (2006). Discontinuous epitope prediction based on mimotope analysis. Bioinformatics. 22: 1088-1095.

71. Nielsen, M., Lundegaard, C., Lund, O. and Keşmir, C. (2005) The role of the proteasome in generating cytotoxic T-cell epitopes: insights obtained from improved predictions of proteasomal cleavage. Immunogenetics. 57: 33-41.

72. Niestijl Jansen, J.J., Kardinaal, A.F.M., Huijbers ,G., Vlieg-Boerstra, B.J., Martens, B.P.M. and Ockhuizen, T. (1994). Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. J. Allergy Clin. Immunol. 93: 446-456.

73. Nussbaum, A.K., Kuttler, C., Hadeler, K.P., Rammensee, H.G. and Schild, H. (2001). PAProC: a prediction algorithm for proteasomal cleavages available on the WWW. Immunogenetics. 53: 87-94.

74. Odorico, M. and Pellequer, J.-L.(2003) . BEPITOPE: predicting the location of continuous epitopes and patterns in proteins. J. Mol. Recognit. 16: 20-22.

75. Ogata, N., Funada, H. and Aoyagi, Y. (2011). Indications and efficacy of hepatitis B vaccines (HB vaccines) and hepatitis B immune globulin (HBIG): current situations and problems of hepatitis B virus (HBV) infection-preventing strategies in Japan. Nihon Rinsho. 69 Suppl 4: 408-416.

76. Okuse, C. and Yotsuyanagi, H. (2011). Protection from HBV infection in medical institution. Nihon Rinsho. 69 Suppl 4: 402-407.

77. Ortutay, C. and Vihinen, M. (2006) Immunome: a reference set of genes and proteins for systems biology of the human immune system. Cell Immunol. 244: 87-89.

78. Ortutay, C. and Vihinen, M. (2009). Immunome Knowledge Base (IKB): An integrated service for Immunome Research. BMC Immunol. 10: 3.
79. Ortutay, C., Siermala, M .and Vihinen, M. (2007). ImmTree: Database of evolutionary relationships of genes and proteins in the human immune system. Immunome Res. 3: 4.
80. Pamer, E. and Cresswell, P. (1998). Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing. Annu. Rev. Immunol. 16: 323-358.
81. Panchenko, A.R. and Madej, T. (2004). Analysis of protein homology by assessing the (dis)similarity in protein loop regions. Proteins. 57: 539-547.
82. Parker, K.C., Bednarek, M.A. and Coligan, J.E. (1994). Scheme for ranking potential HLA-A2 binding peptides based on independent binding of individual peptide side-chains. J. Immunol. 152: 163.
83. Patronov, A. and Doytchinova, I. (2013). T-cell epitope vaccine design by immunoinformatics.Open Biol. 3.
84. Peters, B., Sidney, J., Bourne, P., Bui, H.H., Buus, S., Doh, G ,.Fleri, W., Kronenberg, M., Kubo, R. and Lund, O. (2005). The immune epitope database and analysis resource: from vision to blueprint. PLoS Biol. 3: e91.
85. Ponomarenko, J., Bui, H.H., Li, W., Fusseder, N., Bourne, P.E., Sette, A. and Peters, B. (2008). ElliPro: a new structure-based tool for the prediction of antibody epitopes. BMC Bioinf. 9: 514.
86. Rahbar, M.R., Rasooli, I., Mousavi Gargari, S.L ,.Amani, J. and Fattahian, Y. (2010) In silico analysis of antibody triggering biofilm associated protein in Acinetobacter baumannii. J. Theor. Biol. 266: 275-290.
87. Rammensee, H.G., Bachmann, J., Emmerich, N.P.N., Bachor, O.A. and Stevanovi , S. (1999). SYFPEITHI: database for MHC ligands and peptide motifs. Immunogenetics. 50: 213-219.
88. Rannikko, K., Ortutay, C. and Vihinen, M. (2007). Immunity genes and their orthologs: a multi-species database. Int. Immunol. 19: 1361.
89. Ross, R. (1916). An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry. Part I. Proc. R. Soc. London, Ser. A. 92: 204.
90. Rudolph, M.G., Stanfield, R.L. and Wilson, I.A. (2006). How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. Annu. Rev. Immunol. 24: 419-466.
91. Ruiz, M. and Lefranc, M.P. (2001). IMGT gene identification and Colliers de Perles of human immunoglobulins with known 3D structures. Immunogenetics. 53: 857-883.
92. Saha, S. and Raghava, G. (2004). BcePred: Prediction of continuous B-cell epitopes in antigenic sequences using physico-chemical properties. Artif. Immune Syst: 197-204.
93. Saha, S. and Raghava, G. (2006). AlgPred: prediction of allergenic proteins and mapping of IgE epitopes. Nucleic Acids Res. 34: W202.
94. Saha, S. and Raghava, G. (2006). Prediction of continuous B cell epitopes in an antigen using recurrent neural network.Proteins: Struct., Funct., Bioinf. 65: 40-48.
95. Saha, S., Bhasin, M. and Raghava, G. (2005). Bcipep: a database of B-cell epitopes. BMC genomics. 6: 79.
96. Schlessinger, A., Ofran, Y., Yachdav, G. and Rost, B. (2006). Epitome: database of structure-inferred antigenic epitopes. Nucleic Acids Res.. 34: D777.
97. Schönbach, C., Ranganathan, S. and Brusic, V. (2008). Immunoinformatics. Springer.
98. Schreiber, A., Humbert, M., Benz, A. and Dietrich, U. (2005). 3D-Epitope-Explorer (3DEX): Localization of conformational epitopes within three-dimensional structures of proteins. J. Comput. Chem. 26: 879-887.
99. Schuler, M., Nastke, M. and Stevanovik , S. (2007). SYFPEITHI: database for searching and T-cell epitope prediction. Methods Mol. Biol (Clifton, NJ). 409: 75.
100. Sette, A., Fleri, W., Peters, B., Sathiamurthy, M., Bui, H.H. and Wilson, S. (2005) A roadmap for the immunomics of category AC pathogens. Immunity. 22: 155-161.
101. Sidney, J., Sette, A. and Berzofsky, J.A. Anne S. De Groot, and Hakima Sbai Brown (2004). EpiVax, Inc., Providence, Rhode Island, USA. New Generation Vaccines: 344.
102. Singh, H. and Raghava, G. (2001). ProPred: prediction of HLA-DR binding sites. Bioinformatics. 17: 1236.
103. Singh, H. and Raghava, G. (2003). ProPred1: prediction of promiscuous MHC Class-I binding sites. Bioinformatics. 19: 1009.

peptide immune specificity. Front. Biosci., Elite Ed. 4: 311.

113. Wheeler, D.L., Church, D.M ,.Lash, A.E., Leipe, D.D., Madden, T.L., Pontius, J.U., Schuler, G.D., Schriml, L.M., Tatusova, T.A., Wagner, L. et al. (2002). Database resources of the National Center for Biotechnology Information: 2002 update. Nucleic Acids Res. 30: 13-16.

114. Xiang, Z. and He, Y. (2009). Vaxign: a web-based vaccine target design program for reverse vaccinology. Procedia Vaccinol. 1: 23-29.

115. Xiang, Z., Todd, T., Ku, K.P ,.Kovacic, B.L., Larson, C.B., Chen, F., Hodges, A.P., Tian, Y., Olenzek, E.A. and Zhao, B. (2008). VIOLIN: vaccine investigation and online information network. Nucleic Acids Res. 36: D923.

116. Yongqun, H., Zuoshuang, X. and Harry, L. (2010). Vaxign :the first web-based vaccine design program for reverse vaccinology and applications for vaccine development. J. Biomed. Biotechnol. 2010.

117. Yusim, K., Korber, B., Brander, C., Haynes, B., Koup, R., Moore, J., Walker, B. and Watkins, D. (2009). HIV Molecular Immunology. Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory, Theoretical Biology and Biophysics.

118. Yusim, K., Richardson ,R., Tao, N., Dalwani, A., Agrawal, A., Szinger, J., Funkhouser, R., Korber, B. and Kuiken, C. (2005). Los Alamos hepatitis C immunology database.Appl. Bioinf. 4: 217-225.

104. Singh, M.K., Srivastava, S., Raghava, G. and Varshney, G.C. (2006). HaptenDB: a comprehensive database of haptens, carrier proteins and anti-hapten antibodies. Bioinformatics. 22:253.

105. Sweredoski, M.J. and Baldi, P. (2009). COBEpro: a novel system for predicting continuous B-cell epitopes. Protein Eng., Des. Sel. 22: 113-120.

106. Tomar, N. and De, R.K. (2010). Immunoinformatics: an integrated scenario. Immunology.

107. Tong, J. and Tammi, M. (2008). Methods and protocols for the assessment of protein allergenicity and cross-reactivity. Front. Biosci.. 13: 4882.

108. Tong, J.C. and Ren, E.C. (2009). Immunoinformatics: Current trends and future directions. Drug discovery today. 14: 684-689.

109. Toseland, C., Clayton, D., McSparron, H., Hemsley, S., Blythe, M., Paine, K., Doytchinova, I., Guan, P., Hattotuwagama, C. and Flower, D. (2005). AntiJen: a quantitative immunology database integrating functional, thermodynamic, kinetic, biophysical ,and cellular data. Immunome Res. 1: 4.

110. Vita, R., Zarebski, L., Greenbaum, J.A., Emami, H., Hoof, I., Salimi, N., Damle, R., Sette, A. and Peters, B. (2010).The immune epitope database 2.0. Nucleic Acids Res. 38: D854-862.

111. Vivona, S., Bernante, F. and Filippini, F. (2006). NERVE: new enhanced reverse vaccinology environment. BMC Biotechnol. 6: 35.

112. Wee, L., Lim, S.J., Ng, L. and Tong, J.C. (2012). Immunoinformatics: how in silico methods are re–shaping the investigation of

# Bioinformatics application in studying of immunology

**Khalili S.[1], Jahangiri A.[2], Amani J.[2] and Salmanian A.H.[3]**

[1] Biotechnology Dept., School of Medicine, Tarbiat Modares University, Tehran, I.R. of Iran

[2] Applied Microbiology Research Center, Baqiyatallah Medical Science University, Tehran, I.R. of Iran

[3] Plant Biotechnology Dept., National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, I.R. of Iran

## Abstract

Human immune system has different cells and molecules interconnected withvarious other body systems. Increasing amounts of released data in postgenomic era makes the analysis of this system more complicated. Therefor the necessity of using computational approaches for data processing and interpretation is more tangible. Immunoinformatics as a subdevision of bioinformatics is a new approach with variety of tools and databases that facilitate analysis of enormous amount of immunologic data obtain from experimental researches. This field could help researchers in new thesis design which was not feasible with conventional methods due to the complexity of data and could provide new insights for exprement selection. Considering these features immunoinformatics appears to be a new field capable of accelerating immunological research progress by circumventing conventional timeconsuming methods. In this study we discuss various tools and databases relevent in the field of immunoinformatics and we also provide insight for immunoinformatics applications and future horizons.

**Key words:** Immunoinformatics, New vaccine design, Immunology