طراحی واکسن مبتنی بر کامپیوتر: *گزارش کوتاه*

راضیه قاسمی خوراسگانی[1*]
مرضیه ثنایی[1]
مجید محمدبیگی[2]

۱- گروه بیوتکنولوژی میکروبی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین
۲- گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی

دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

* نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، آزمایشگاه تحقیقاتی تلفن: ۷۹۳۲۴۸۹-۰۳۱۱
E-mail: rghasemi110@gmail.com

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۷/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۲/۱۷

زمینه و هدف: اگرچه تا سال‌ها استفاده از روش‌های سنتی در تولید واکسن مرسوم بود، اما با پیدایش علومی مانند مهندسی ژنتیک و بیوانفورماتیک، فرصتی برای توسعه‌ی واکسن‌های جدید و بهبود یافته فراهم گردیده است.

روش بررسی: طراحی واکسن معکوس اولین بار در تهیه‌ی واکسن علیه *نایسریا مننژیتیدیس* به کار برده شد. در این روش، ژنوم کامل یک پاتوژن به کمک آنالیزهای کامپیوتری بررسی می‌شود تا آنتی‌ژن‌هایی که بیش‌ترین احتمال ایمنی‌زایی را دارند، شناسایی شوند.

یافته‌ها: با استفاده از این روش پس از بررسی ژنوم باکتری *نایسریا مننژیتیدیس*، ۶۰۰ پروتیین سطحی یا ترشحی شناسایی گردیده که در این میان ۳۵۰ پروتیین بیان و خالص‌سازی شده‌اند. در نهایت هفت پروتیین شناسایی شده که قادر به ایجاد ایمنی در برابر طیف وسیعی از سویه‌ها می‌باشند.

نتیجه‌گیری: توسعه‌ی تکنیک‌های کامپیوتری محققان را قادر ساخته تا ویژگی‌های بیولوژیکی پیچیده را با اطمینان بالاتری پیش‌بینی کنند و زمینه‌ی حرکت به سمت زیست فناوری مبتنی بر کامپیوتر را فراهم نمایند.

کلمات کلیدی: واکسن، ایمونوانفورماتیک، طراحی واکسن به روش معکوس.

مقدمه

با وجود پیشرفت‌هایی که در درمان بیماری‌های عفونی صورت گرفته، میکروارگانیسم‌های پاتوژن هنوز مهم‌ترین عامل تهدیدکننده‌ی سلامت عمومی‌اند و هر چند واکسن‌های مرسوم، در درمان یا ریشه کنی برخی عوامل بیماری‌زا نقش اساسی داشته‌اند، پیدایش بیماری‌های نوظهور نیازمند روش‌های جدیدی در زمینه‌ی طراحی واکسن می‌باشد. روش‌های مرسوم در تولید واکسن نیازمند کشت میکروارگانیسم پاتوژن و شناسایی اجزا ایمنی‌زای آن می‌باشد که روشی زمان‌بر بوده و تنها قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌هایی است که به میزان زیادی تولید شده و قابلیت تخلیص بالایی دارند، در حالی که فراوانی پروتیین همواره به معنای ایمنی‌زایی نبوده و یا گاهی آنتی‌ژن‌هایی که در شرایط سلول زنده در طی بیماری‌زایی تولید می‌شوند، در شرایط آزمایشگاهی تولید نخواهند شد. از طرف دیگر چنین روش‌هایی در مورد میکروارگانیسم‌های غیرقابل کشت کارایی نخواهد داشت،[1و2] لذا امروزه پیشرفت در زمینه‌ی تعیین توالی ژنوم و پیدایش فناوری‌های زیستی وابسته به کامپیوتر روش‌های جدیدی به منظور بررسی آنتی ژن‌های محافظ، ازجمله طراحی واکسن به روش معکوس را پیش رو گشوده است. در این روش پروتیین‌های سطحی احتمالی با یک روش معکوس که به جای میکروارگانیسم از ژنوم شروع می‌شود و با استفاده از روش‌های محاسباتی و تشخیص الگو، شناسایی خواهند شد. بنابراین، این روش علاوه بر شناسایی تمامی آنتی‌ژن‌هایی که با روش‌های مرسوم قابل بررسی‌اند، قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های جدید نیز می‌باشد که نقش مهمی در ایمنی‌زایی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-03-03]

واکسن‌های نسل جدید دارند.[۳] توسعه‌ی ابزارهای جدید مرتبط با حوزه‌ی طراحی واکسن به محققان کمک خواهد کرد تا پاسخ پرسش‌های مهمی را که با آن مواجه هستند، بیابند. پرسش‌هایی نظیر این‌که چگونه می‌توانیم ترکیب بهینه‌ای از کاندیداهای واکسن برای فرمولاسیون یک واکسن چند ظرفیتی را پیش‌بینی کنیم؟ بعد از اصلاحات پس ترجمه به خصوص در پاتوژن‌های یوکاریوتی چه تغییراتی در آنتی‌ژن رخ می‌دهد؟ آیا آنتی‌ژن‌های سطحی واقعاً در دسترس هستند یا بحث‌های مرتبط با پوشانده شدن آنتی‌ژن (Antigen masking) و تجزیه‌ی پروتیین نیز وجود دارد؟[۴]

روش بررسی

این مطالعه یک مطالعه توصیفی و مروری بر نحوه‌ی استفاده از بیوانفورماتیک در طراحی واکسن می‌باشد که در سال ۱۳۹۰ در دانشکده علوم و فناوری‌های نوین دانشگاه اصفهان انجام گرفته است. از آن‌جا که اولین گام برای دست‌یابی به یک واکسن کارآمد، شناسایی ترکیب بهینه‌ای از آنتی‌ژن‌های ایمنی‌زا می‌باشد، تلاش‌های گسترده‌ای در جهت شناسایی آنتی‌ژن‌های پروتیینی صورت گرفته است. نتیجه‌ی این تلاش‌ها دست‌یابی به نشان‌گرهای InSillico است که اساس منطقی پیش‌بینی را فراهم می‌کند. برخی از این نشان‌گرها شامل الگوهای توالی مختص پروتیین‌های سطحی و ترشحی می‌باشند. لازم به ذکر است که شرط اول برای این‌که یک پروتیین باکتریایی به عنوان آنتی‌ژن در نظر گرفته شود، جایگاه سلولی آن است. در واقع پروتیین‌های محدود به اجزای سیتوپلاسمی، از نظر ایمونولوژی اهداف مناسبی نیستند، ولی پروتیین‌های سطحی یا ترشحی به دلیل این‌که برای اتصال به آنتی‌بادی در دسترس‌تر بوده، کاندیداهای ایده‌آل‌تری برای طراحی واکسن خواهند بود. روش‌های کامپیوتری و الگوریتم‌های متنوعی برای شناسایی پروتیین‌هایی با این ویژگی از بانک‌های اطلاعاتی وجود دارد. اگرچه اساس بیش‌تر برنامه‌های پیش‌بینی، شناسایی پروتیین‌های سطحی می‌باشد، در حال حاضر روش‌هایی به منظور شناسایی جایگاه پروتیین‌های درون سلولی نیز در دسترس می‌باشد.

موفقیت راهکارهای مبتنی بر ژنوم در طراحی واکسن بستگی زیادی به پارامتر مورد استفاده برای انتخاب InSilico آنتی‌ژن‌های بالقوه دارد. چندین روش برای استخراج و بررسی توالی‌های ژنومی می‌تواند استفاده شود و ارتباط مناسب الگوریتم‌های متنوع و ارزیابی و سنجش صحیح اطلاعات به‌دست آمده برای انتخاب مطلوب آنتی‌ژن‌ها ضروری هستند.[۵] گام اول در طراحی واکسن به روش معکوس بررسی توالی کامل نوکلئوتیدی ژنوم میکروارگانیسم بیماری‌زا به منظور شناسایی تمام توالی‌های کد کننده‌ی پروتیینی یا همان قالب‌های خواندن باز (Open Reading Frames, ORF) با استفاده از برنامه‌های کامپیوتری و الگوریتم‌های قادر به شناسایی ORFها می‌باشد.[۶] گام دوم پس از شناسایی تمام ORFها، بررسی همه‌ی ORFهای پیش‌بینی شده با استفاده از برنامه‌هایی چون BLASTX, TBLASTX، Basic Local Alignment Search Tool (BLASTN) به منظور یافتن توالی‌های مشابه در پایگاه‌های داده و شناسایی قطعات DNA با نواحی کد کننده‌ی بالقوه می‌باشد. در این مرحله ORFهای کد کننده‌ی پروتیین‌های سیتوپلاسمی و آنتی‌ژن‌های شناخته شده حذف شده و دیگر نواحی کد کننده برای آنالیزهای بیش‌تر انتخاب می‌شوند. گام سوم با هدف شناسایی ویژگی‌های پروتیین‌های مفروض و جایگاه سلولی آن‌ها (بررسی ویژگی ترشحی بودن یا سطحی بودن پروتیین) انجام می‌گیرد. بسته‌های نرم‌افزاری متنوعی در دسترس هستند که عملکرد ژن‌ها را مشخص کرده و جنبه‌های کلیدی مثل جایگاه سلولی، توپولوژی، وزن مولکولی، PI و حلالیت را پیش‌بینی می‌کنند. BLAST، FASTA، MOTIFS، FINDPATTERNS و PSORT هم‌چنین پایگاه‌های داده‌ی ProDom، Pfam، Blocks و PROSITE برای شناسایی ویژگی‌های خاص پروتیین‌های سطحی مانند بخش‌های غشایی و پپتیدهای راهنما (Signal peptide)، تشابه با پروتیین‌های سطحی شناخته شده، نشانه‌های (Signature) لیپو پروتیینی، موتیف‌های گیر افتاده در غشای خارجی و بخش‌های متصل به سلول میزبان استفاده می‌شوند.

ژنوم بایستی برای پیدا کردن پروتیین‌های همولوگ با فاکتورهای بیماری‌زایی شناخته شده که قبلاً در دیگر ارگانیسم‌ها متمایز شده‌اند و نیز حضور توالی‌های تکراری پشت سر هم در انتهای '۵ که بیان‌گر ژن‌های بیماری‌زای مشخصی هستند، بررسی شود.

PSORTb: برای پیش‌بینی جایگاه پروتیین‌ها در باکتری‌های گرم منفی (غشای سیتوپلاسمی، سیتوپلاسم، پریپلاسم و غشای خارجی یا فضای خارج سلولی).

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-03-03]

PSORT: پیش‌بینی سیگنال‌های بسته‌بندی پروتیین در توالی‌های آمینواسیدی.

SignalP: پیش‌بینی حضور و جایگاه‌های شکست سیگنال پپتیداز I (SPaseI) در انتهای N پروتیین‌های ترشحی در ارگانیسم‌های مختلف، پروکاریوت‌های گرم مثبت و گرم منفی و یوکاریوت‌ها.

TMpred: برای شناسایی هلیکس‌های انتهای N داخل غشایی وجهت یابی آن.[۷و۸] نتیجه‌ی این مراحل، انتخاب تعداد زیادی از ژن‌ها می‌باشد که پروتیین‌های خارج سلولی و ترشحی را کد می‌کنند. به منظور کاهش تعداد پپتیدهای مورد مطالعه، پپتیدهای بیماری‌زایی که می‌توانند به عنوان پپتیدهای خودی یا تا اندازه‌ای خودی در میزبان رفتار کنند، با استفاده از مطالعات مقایسه‌ای با پروتئوم انسان حذف می‌شوند. حال به فرایندهای ساده‌ای نیاز است تا اجازه دهد این تعداد ژن کلون شده و بیان گردد.

در نهایت پروتیین‌های نوترکیب خالص شده برای ایمنی‌زایی در موش استفاده می‌شود و سرم موش برای تأیید جایگاه سطحی پیش‌بینی شده برای هر پلی‌پپتید و نیز توانایی آن برای ایجاد پاسخ ایمنی به صورت کیفی و کمّی بررسی می‌شود. به منظور اثبات بیش‌تر حضور پروتیین‌ها در سطح باکتری و تعیین ایمنی‌زایی آن‌ها، سرم‌ها به وسیله‌ی Enzyme-Linked ImunoSorbent Asssay (ELISA) و Fluorescence Activated Cell Sorting (FACS) برای اندازه‌گیری تیتر آنتی‌بادی و تعیین توانایی آنتی‌سرم‌ها برای اتصال به سطح باکتری زنده آنالیز می‌شوند. یک راه مستقیم برای مطالعه‌ی اثر حفاظت بخشی آنتی‌ژن‌های کاندید، تست کردن سرم ایمن در یک مدل جانوری است که مکانیسم‌های ایمنی‌زایی در آن مشابه با انسان باشد. تصویر زیر خلاصه‌ای از مراحل طراحی واکسن به روش معکوس را نمایش می‌دهد.[۵] از مزایای این روش می‌توان عدم نیاز به کشت میکروارگانیسم و در نتیجه بررسی سویه‌های غیرقابل کشت را نام برد، به علاوه شناسایی پروفایل پروتیینی پاتوژن بدون توجه به فراوانی و زمان تولید مجموعه پروتیین‌ها در چرخه سلولی، امکان شناسایی آنتی‌ژن‌هایی را که به روش‌های سنتی شناسایی آن‌ها ممکن نمی‌باشد، را میسر کرده است.

البته این روش هم مانند سایر روش‌ها با محدودیت‌هایی روبه‌رو است، از جمله این‌که این روش تنها قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های پروتیینی است، در حالی که سایر اجزای ارگانیسم از جمله پلی-

ساکاریدها و یا آنتی‌ژن‌های محدود به CD-1 مثل گلیکولیپیدها نیز می‌توانند کاندیداهای خوبی برای تولید واکسن باشند. از طرف دیگر این تکنیک برای ارگانیسم‌های پروکاریوت کارآمدتر است، زیرا یوکاریوت‌ها دارای ژنومی بزرگ‌تر و بسیار پیچیده‌تر نسبت به پروکاریوت‌ها هستند.[۹] این رویکرد جدید در طراحی واکسن شامل آنالیز InSilico توالی ژنومی میکروبی اولین بار به طور موفقیت‌آمیز برای شناسایی آنتی‌ژن‌های ایمنی‌زا در تهیه‌ی واکسن علیه نایسریا منتژیتیدیس گروه سرولوژیک B که روش‌های سنتی طراحی واکسن نتوانسته بود یک واکسن مؤثر را برای آن فراهم کند، به کار برده شد.[۳و۱۰]

فلوچارت رویکرد مبتنی بر ژنوم برای طراحی واکسن: این شیوه شامل آنالیز InSilico توالی‌های ژنومی میکروبی و به دنبال آن بیان ژن مورد نظر می‌باشد.

پروتیین‌های نوترکیب سپس برای ایمنی‌زایی در موش استفاده می‌شود و پس از آن سرم‌های گرفته شده از موش به منظور ارزیابی توانایی پلی‌پپتید برای افزایش یک پاسخ ایمنی به صورت کمّی و کیفی مورد بررسی قرار می‌گیرند.[۵]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-03-03]

یافته‌ها

اولین گام در کاربرد موفق طراحی واکسن به روش معکوس توسط Pizza برای باکتری *نایسریا منتژیتیدیس* عامل بیماری سپسیس و منتژیت منگوکوکی صورت گرفت.[۱۱] این پاتوژن دارای پنج زیر گروه اصلی می‌باشد (A, B, C,Y, w135) که این زیر گروه‌ها به وسیله‌ی ترکیب شیمیایی پلی‌ساکاریدهای کپسولی از یک‌دیگر متمایز می‌شوند.

واکسن‌های مبتنی بر پروتیین‌های کپسولی برای همه‌ی سروتایپ‌های نایسریا مورد استفاده قرار گرفتند، اما این واکسن‌ها به دو دلیل برای زیر گروه B مناسب نبودند، اول این‌که پلی‌ساکارید کپسولی دارای اجزای مشابه با بافت‌های انسانی بوده و بنابراین ایمنی‌زایی ضعیفی در انسان داشته و قادر به تحریک آنتی‌بادی‌های خودی و ایجاد یک پاسخ خود ایمن می‌باشد. از طرف دیگر واکسن‌های مبتنی بر پروتیین مشتق شده از آنتی‌ژن‌های متغیر، تنها قادر به ایجاد ایمنی در برابر تعداد محدودی از سویه‌های منتژیت B هستند.

در طراحی واکسن به روش معکوس برای MenB، در ابتدا ژنوم این زیر گروه برای یافتن ORFهای مستعد بیماری‌زایی بررسی گردید. این بررسی بر اساس ویژگی‌های توالی ژنوم باکتری و حضور موتیف‌های آمینواسیدی که جایگاه نهایی پروتیین بالغ را مشخص می‌کنند، [غشای خارجی (بررسی حضور پپتیدهای مرتبط با انتقال پیام)، غشای دو لایه‌ی لیپیدی (لیپوپروتیین‌ها)، غشای داخلی (نواحی درون غشایی)] یا برای شناسایی و واکنش با ساختارهای میزبان انجام گرفت. نتیجه‌ی این گام، شناسایی ۶۰۰ پروتیین ترشحی یا سطحی بود. از میان این پروتیین‌های شناخته شده، ۳۵۰ پروتیین به طور موفقیت‌آمیزی در سیستم هترولوگ *اشرشیاکلی* بیان و سپس خالص‌سازی شدند.

گام بعدی، اطمینان یافتن از کارآمد بودن پروتیین‌های کاندید با بررسی ایجاد ایمنی در برابر سویه‌های هترولوگ باکتری بود که این کار با مقایسه‌ی حضور ژن‌های مرتبط با پروتیین‌های مفروض، تنوع فازی و توالی‌های حفاظت شده در میان ۲۲ سویه‌ی MenB انجام گرفت. در نهایت هفت پروتیین شناخته شد که قادر به ایجاد ایمنی در برابر طیف وسیعی از سویه‌ها بود که به دنبال آن آزمایشات تجربی دیگر برای ایمنی‌زایی در موش و اطمینان از کارآمد بودن این پروتیین‌ها به عنوان واکسن مؤثر انجام گرفت. به دنبال این موفقیت بزرگ، طراحی واکسن به روش معکوس برای پاتوژن‌های دیگر از جمله *باسیلوس آنتراسیس* نیز به کار گرفته شد.

بحث

استفاده از راهکارهای بیوانفورماتیک برای یافتن اطلاعات عملکردی تأثیر زیادی بر ایمونولوژی مولکولی داشته است و محققان را قادر به حل مسائلی نموده که تنها با روش‌های آزمایشگاهی قابل حل نبوده و نیازمند استفاده از روش‌های InSilico می‌باشند.

در واقع در این روش با تکیه بر مطالعات Insilico زمان لازم برای طراحی و تولید واکسن به کم‌ترین زمان ممکن کاهش یافته است. شناسایی مجموعه پروتیین‌های سطحی یک سلول باکتریایی در واقع مرحله‌ی مهمی در شروع تاریخچه‌ی طراحی واکسن به روش معکوس بوده است و مثالی از چگونگی استفاده از روش‌های اقتصادی مبتنی بر کامپیوتر به جای روش‌های هزینه بر آزمایشگاهی است. بنابراین واضح است که پیشرفت روش‌های شناسایی و افزایش ضریب اطمینان آن‌ها در تشخیص پروتیین‌های سطحی، کمک شایانی به ادامه‌ی مسیر پروژه‌ی طراحی واکسن به روش معکوس خواهد کرد.

در واقع این نوع طراحی واکسن مثال موفق و کاملی از زیست فناوری مبتنی بر کامپیوتر می‌باشد که اولین بار به عنوان راهی برای رهایی از محدودیت‌های روش‌های قراردادی به کار برده شد. با توجه به این راهکارها، شاخه‌ای از بیوانفورماتیک با تمرکز بر ایمونولوژی و واکسن شناسی با نام ایمونوانفورماتیک به وجود آمده است. در حال حاضر، ایمونوانفورماتیک مثال قدرت‌مندی از راهکارهای بیوانفورماتیک کاربردی در زمینه‌ی ایمونولوژی می‌باشد و طراحی واکسن به روش معکوس نشان می‌دهد ایمونوانفورماتیک چگونه می‌تواند تحقیقات مرتبط با زیست فناوری را حمایت و تأیید کند.[۴و۹] با تجزیه و تحلیل داده‌های به‌دست آمده از تحقیقات مرتبط با طراحی واکسن به روش معکوس در گذشته و تلاش برای پاسخ‌گویی به پرسش‌های پیش‌رو، روش‌های طراحی واکسن در آینده به میزان بیش‌تری توسعه خواهد یافت.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-03-03]

References

1. Mora M, Donati C, Medini D, Covacci A, Rappuoli R. Microbial genomes and vaccine design: refinements to the classical reverse vaccinology approach. *Curr Opin Microbiol* 2006;9(5):532-6.
2. Arnon R, Ben-Yedidia T. Old and new vaccine approaches. *Int Immunopharmacol* 2003;3(8):1195-204.
3. Davies MN, Flower DR. Harnessing bioinformatics to discover new vaccines. *Drug Discov Today* 2007;12(9-10):389-95.
4. Vivona S, Gardy JL, Ramachandran S, Brinkman FS, Raghava GP, Flower DR, et al. Computer-aided biotechnology: from immuno-informatics to reverse vaccinology. Trends Biotechnol 2008;26(4):190-200.
5. Mora M, Veggi D, Santini L, Pizza M, Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Drug Discov Today* 2003;8(10):459-64.
6. Rinaudo CD, Telford JL, Rappuoli R, Seib KL. Vaccinology in the genome era. *J Clin Invest* 2009;119(9):2515-25.
7. Capecchi B, Serruto D, Adu-Bobie J, Rappuoli R, Pizza M. The genome revolution in vaccine research. *Curr Issues Mol Biol* 2004;6(1):17-27.
8. Movahedi AR, Hampson DJ. New ways to identify novel bacterial antigens for vaccine development. *Vet Microbiol* 2008;131(1-2):1-13.
9. Serruto D, Serino L, Masignani V, Pizza M. Genome-based approaches to develop vaccines against bacterial pathogens. *Vaccine* 2009;27(25-26):3245-50.
10. Seib KL, Dougan G, Rappuoli R. The key role of genomics in modern vaccine and drug design for emerging infectious diseases. *PLoS Genet* 2009;5(10):e1000612.
11. Serino L, Bambini S, Comanducci M, Pizza M, Rappuoli R. Meningococcal diseases: From genomes to vaccines. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2006;3(2);129-36.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-03-03]

TUMJ monthly Tehran University Medical Journal

Tehran University Medical Journal, September 2012; Vol. 70, No. 6: 383-388 *Brief Report*

Computer-aided vaccine design: *a brief report*

Razieh Ghasemi Khorasgani M.Sc.[1*]
Marzieh Sanaei M.Sc.[1]
Majid Mohammad Beigi Ph.D.[2]

1- Department of Microbial Biotechnology, Faculty of Advanced Sciences and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.
2- Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

[*] Corresponding author: Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Hezarjerib St., Isfahan, Iran.
Tel: +98- 311- 7932489
E-mail: rghasemi110@gmail.com

Abstract

Received: September 26, 2011 Accepted: April 21, 2012

***Background*:** Although the conventional vaccines have been instrumented in the incidence of many infectious diseases, the advances in genetic engineering and bioinformatics have provided the opportunity for developing improved and new vaccines.

***Methods*:** Reverse vaccinology was pioneered by a group of researchers investigating development of a vaccine against serogroup B *Neisseria meningitidis*. Reverse vaccinology analyzes the entire genome of a pathogen with the aid of computational programs to identify potentially antigenic extracellular proteins.

***Results*:** Using this method for *Neisseria meningitidis* genome analysis, 600 secretory or surface-exposed proteins were identified and, subsequently, 350 proteins were expressed and purified. Finally, seven proteins capable of activating the immune system against a range of strains were identified.

Conclusion: Improved computational techniques are now able to provide researchers with high-confidence predictions for complex biological characteristics. This will herald a move to computer-aided biotechnology in which time-consuming and expensive large-scale experimental approaches are progressively replaced by functional bioinformatic investigations.

Keywords: immunoinformatics, reverse vaccinology, vaccine.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-03-03]