

ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЭПИТОПОВ В ОБОЛОЧЕЧНОМ БЕЛКЕ ВИРУСА АФРИКАНСКОЙ ЧУМЫ СВИНЕЙ

© 2023 г. И. А. Колесников¹, В. И. Тимофеев^{1,2}, А. В. Ермаков¹, А. С. Ивановский^{2,*},
Ю. А. Дьякова¹, Ю. В. Писаревский^{2,1}, М. В. Ковальчук^{1,2}

¹Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

²Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова ФНИЦ “Кристаллография и фотоника РАН”, Москва, Россия

*E-mail: a. Iwanowski@gmail.com

Поступила в редакцию 19.04.2023 г.

После доработки 23.05.2023 г.

Принята к публикации 09.08.2023 г.

Смоделирована пространственная структура оболочечного белка вируса африканской чумы свиней, рассчитана его топология относительно клеточной мембраны, предсказаны В- и Т-клеточные эпитопы для этого белка, проведена оценка их иммуногенности, аллергенности, токсичности. Изучены варибельность аминокислот в белке и консервативность найденных эпитопов. Показано, что на основе найденных эпитопов возможна разработка новой пептидной вакцины против африканской чумы свиней.

DOI: 10.31857/S0023476123600179, EDN: HJNXSQ

ВВЕДЕНИЕ

Африканская чума свиней (АЧС) – это вирусная болезнь свиней, которая характеризуется лихорадкой, цианозом кожи, обширными кровоизлияниями во внутренние органы [1]. Источником заболевания являются больные животные и вирусносители. Заболевание не представляет опасности для человека. В настоящее время не существует эффективных вакцин и методов лечения данного заболевания, в результате все зараженные поголовье свиней погибает [2]. С целью борьбы с распространением АЧС все поголовье в обнаруженном очаге заражения умерщвляется бескровным методом и сжигается. Таким образом, АЧС является заболеванием, наносящим существенный ущерб животноводству: на территории России уничтожено около миллиона зараженных свиней, экономический ущерб превысил 30 млрд рублей [3].

Возбудителем АЧС является ДНК-содержащий вирус африканской чумы свиней, единственный представитель рода асфивирусов и семейства асфаровирусов [4, 5]. Данный вирус содержит более 180 генов, причем количество генов немного различается для различных изолятов [6]. Как и при других вирусных геморрагических лихорадках, основными клетками-мишенями для репликации являются клетки моноцитарного и макрофагального происхождения. Проникновение вируса в клетку-хозяина опосредуется рецептором, но точный механизм эндоцитоза в настоя-

щее время неясен [7]. Резервуарами вируса африканской чумы свиней (ВАЧС) являются некоторые виды клещей и дикие африканские свиньи [8].

Одним из основных антигенов ВАЧС является кодируемый геном EP402R белок, гомологичный рецептору адгезии Т-клеток, CD2. Известно, что этот белок непосредственно вовлечен в явление гемадсорбции, вызванное инфицированием восприимчивых клеток ВАЧС [9, 10].

Существуют подходы, основанные на алгоритмах иммуноинформатики, позволяющие идентифицировать эпитопы вирусных антигенов и разработать на их основе пептидные вакцины [11, 12]. В данной работе белок ВАЧС, кодируемый геном EP402R, использован для поиска Т- и В-клеточных эпитопов. Показано, что предсказанные эпитопы являются иммуногенными, нетоксичными и неаллергенными и могут быть использованы для конструирования вакцины на их основе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализ аминокислотной последовательности. Первичная последовательность белка ВАЧС, кодируемого геном EP402R (CD2p), получена из НБГИ (Национальная база генетической информации) [13]. Для анализа консервативности найденных эпитопов использовали аминокислотные последовательности CD2p из пяти различных изолятов ВАЧС, взятых из НБГИ. Данные после-

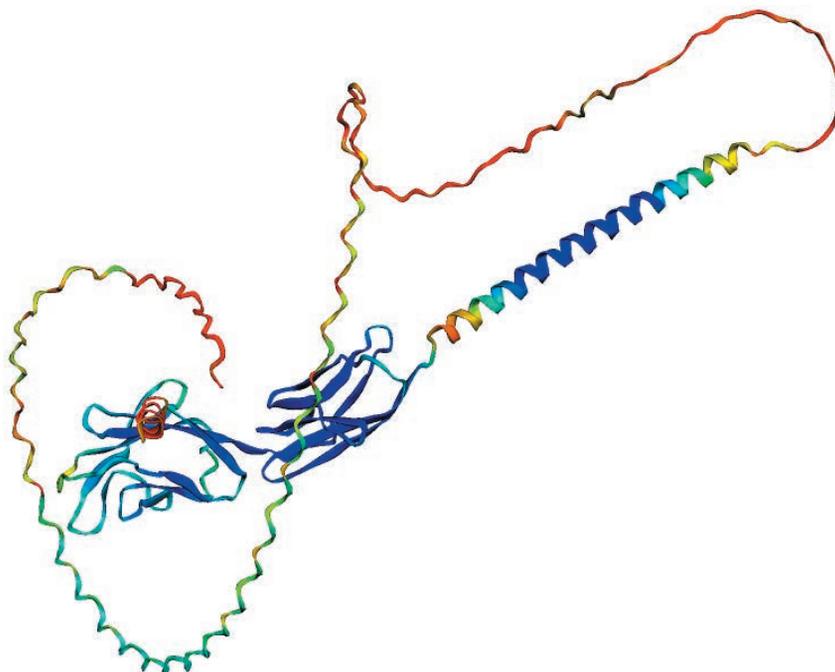


Рис. 1. Трехмерная структура белка CD2p, смоделированная AlphaFold. Окраска соответствует достоверности предсказания структуры. Надмембранный фрагмент предсказан надежно.

достоверности найдены с использованием алгоритма BLAST [14]. Для анализа встречаемости найденных эпитопов в протеоме ВАЧС был выбран один из аннотированных протеомов ВАЧС из НГБИ.

Пространственная структура белка CD2p смоделирована с использованием AlphaFold2 [15]. Для изучения топологии белка относительно клеточной мембраны использовали программу ТМНММ [16].

Предсказание T- и B-клеточных эпитопов. T-клеточные эпитопы предсказывали с помощью NetCTL [17]. Использовали следующие параметры: фактор ТАР-зависимого транспорта – 0.05, тип главного комплекса гистосовместимости – 1, порог протеасомного расщепления – 0.15, порог идентификации эпитопов – 0.75. Как прерывистые (конформационные), так и линейные эпитопы предсказаны с помощью инструмента прогнозирования ElliPro [18], сервера IEDB [19]. Нижайшая оценка и максимальное расстояние были откалиброваны с использованием значений по умолчанию с minimum score – 0.5 Å и maximum distance – 6 Å соответственно. Для предсказания конформационных (прерывистых) и линейных B-клеточных эпитопов использовали смоделированную трехмерную структуру белка.

Анализ биологических свойств найденных эпитопов. Для анализа аллергенности найденных эпитопов использовали программу AllerTOP [20], для

анализа токсичности – ToxinPred [21]. Иммуногенность оценивали с использованием VaxiJen [22].

Анализ консервативности найденных эпитопов в различных изолятах ВАЧС и встречаемости в протеоме одного из изолятов проводили с использованием Epitope Conservacy Analysis [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследования была выбрана аминокислотная последовательность белка с идентификатором UniProt A0A7T0LXP0. Последовательность содержит 402 аминокислотных остатка (а.о.). Для оценки перспективности данного белка как антигена была применена программа VaxiJen [22]. В результате моделирования выявлено, что исследованный белок, вероятно, является антигеном.

На первом этапе исследования на основе данной последовательности смоделировали трехмерную структуру исследуемого белка (рис. 1). Из рисунка видно, что надежно смоделированы два домена, состоящие преимущественно из β -слоев и α -спиралей. Кроме того, последовательность содержит участок, который не удалось надежно смоделировать, что следует из данных Alpha Fold 2.

Анализ топологии белка относительно клеточной мембраны с использованием ТМНММ [16] показал, что а.о. с 16 по 206 являются надмембранными, а.о. 207–227 представляют трансмембранный фрагмент, а.о. 228–402 – внутриклеточ-

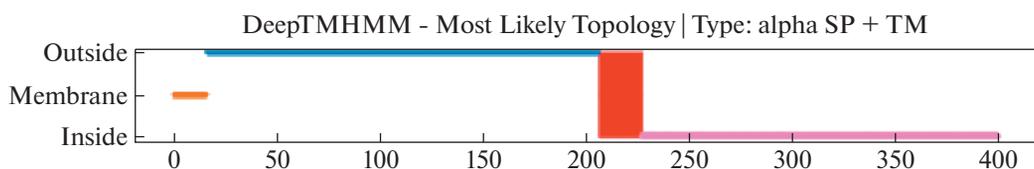


Рис. 2. Топология белка CD2p относительно клеточной мембраны. Получена с использованием системы искусственного интеллекта.

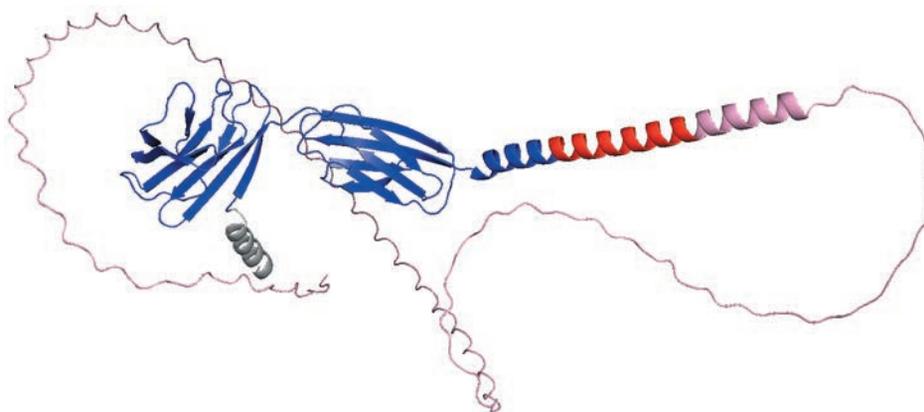


Рис. 3. Топология белка CD2p относительно клеточной мембраны, наложенная на трехмерную структуру белка. Синим показан надмембранный фрагмент, красным – трансмембранный, розовым – внутриклеточный.

ный фрагмент белка (рис. 2, 3). Внеклеточный участок представлен β-доменами и началом α-спирали и является наиболее перспективным для поиска эпитопов.

Для поиска Т-клеточных эпитопов использовали первичную последовательность белка. Поиск проводили с использованием программы NetCTL [24] только для ГКГ (главный комплекс гистосовместимости) класса 1 [25]. Вся последовательность была разделена на 394 пептида по 9 аминокислот, из них 12 были идентифицированы как антигенные детерминанты (табл. 1).

В-клеточные эпитопы можно разделить на два типа в зависимости от их пространственной структуры: непрерывные (линейные) и прерывистые (конформационные) эпитопы [26]. Эпитопы были предсказаны с помощью ElliPro [18] и модели трехмерной структуры белка. При работе с этим методом используются доступность растворителя и гибкость для прогнозирования эпитопов. Инструмент прогнозирования ElliPro выбирает антигенные остатки из известной трехмерной структуры белка. Найденные прерывистые эпитопы представлены в табл. 2.

На рис. 4 выделены фрагменты белка CD2p, являющиеся эпитопами. Из рисунка видно, что основная часть антигенных детерминант находится в N-концевом β-доме белка CD2p. Таким

образом, данный домен может быть использован как основа пептидной субъединичной вакцины против ВАЧС.

Таблица 1. Т-клеточные эпитопы

ID	Первичная последовательность белка	Аффинность	Оценочная функция
90	NTEIFNRITY	0.717	3.3352
116	SVDSPTITY	0.5894	2.8012
154	DTNGDILNY	0.4773	2.281
32	NIFTINDTY	0.2081	1.1817
279	YQYNTPIYY	0.15	0.9481
389	STQNISLIH	0.2162	0.9027
78	TTNCSLIH	0.2006	0.8936
271	LLPKPYSRY	0.1377	0.8704
68	CCGHNISLY	0.1546	0.8689
203	STLFYIIF	0.1279	0.7746
40	YGGLFWNTY	0.116	0.757
21	WSTLNQTVF	0.135	0.7535

Таблица 2. В-клеточные эпитопы

Аминокислотные остатки	Количество остатков	Значение
A:S243, A:P244, A:P245, A:P246, A:S247, A:E248, A:S249, A:N250, A:E251, A:E252, A:D253, A:I254, A:S255, A:H256, A:D257, A:D258, A:T259, A:T260, A:S261, A:I262, A:H263, A:E264, A:P265, A:S266, A:P267, A:R268	26	0.939
A:K236, A:H237, A:E239, A:E240	4	0.915
A:K374, A:P375, A:L376, A:P377, A:S378, A:I379, A:P380, A:L381, A:L382, A:P383, A:N384	11	0.863
A:R335, A:P336, A:P337, A:K338, A:P339, A:C340, A:P341, A:P342, A:P343, A:K344, A:P345, A:C346, A:P347, A:P348, A:P349, A:K350, A:P351, A:C352, A:P353, A:P354, A:P355, A:K356, A:P357, A:C358, A:P359, A:P360, A:P361, A:K362, A:P363, A:C364, A:P365, A:S366, A:P367, A:E368, A:S369, A:Y370, A:S371, A:P372, A:P373	39	0.816
A:Q293, A:P294, A:L295, A:N296, A:P297, A:F298, A:P299, A:L300, A:P301, A:K302, A:P303, A:C304, A:P305, A:P306, A:P307, A:K308, A:P309, A:C310, A:P311, A:P312, A:P313, A:K314, A:P315, A:C316, A:P317, A:P318, A:P319, A:K320, A:P321, A:C322, A:P323, A:P324, A:P325, A:K326, A:P327, A:C328, A:S329, A:P330, A:P331, A:K332, A:P333, A:C334	42	0.757
A:G219, A:I220, A:F221, A:I222, A:S223, A:I224, A:I225, A:S226, A:V227, A:L228, A:S229, A:I230, A:R231, A:K233, A:R234	15	0.672
A:R289, A:P290, A:S291, A:T292	4	0.652
A:E269, A:P270, A:L271, A:L272, A:P273, A:K274, A:P275, A:Y276, A:S277	9	0.625
A:I385, A:P386, A:P387, A:L388, A:S389, A:T390, A:Q391, A:N392	8	0.604
A:F211, A:S214, A:G215, A:L216, A:I217, A:I218	6	0.56
A:R278, A:Y279, A:Q280, A:Y281, A:N282, A:T283, A:P284, A:I285	8	0.539
A:H397, A:D399, A:R400	3	0.53

Анализ биологических свойств эпитопов, найденных с использованием соответствующих алгоритмов, показал, что они нетоксичны, не аллергенны и являются перспективными иммунными детерминантами (табл. 3, 4). Достоверность полу-

ченных результатов определяли с помощью систем искусственного интеллекта.

С использованием BLAST были найдены пять штаммов ВАЧС (UniProt ID: Q89501, P0C9V8, P0C9V6, P0C9V9, P0C9V7), с использованием

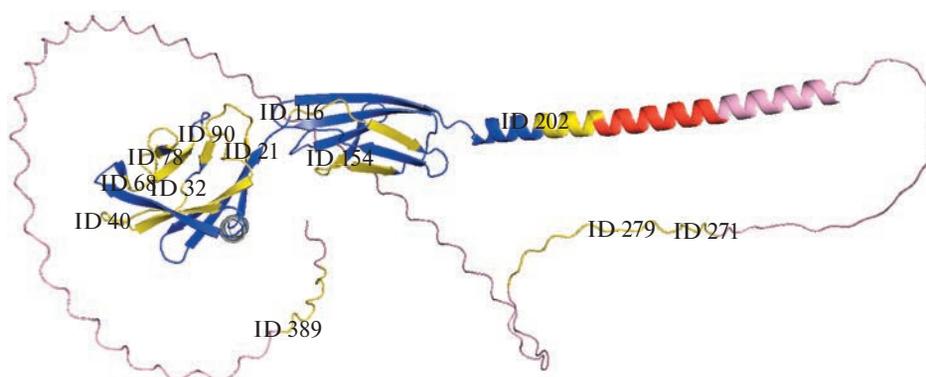


Рис. 4. Т-клеточные эпитопы на трехмерной структуре, отмеченные желтым цветом с указанными ID (табл. 1).

Таблица 3. Результат проверки токсичности Т-эпитопов

Пептидная последовательность	Значение машины опорных векторов
NTEIFNRTY	-1.1
SVDSPTITY	-1.13
DTNGDILNY	-0.66
NIFTINDTY	-0.81
YQYNTPIYY	-1.12
STQNISLIH	-1.39
TTNNCSLII	-0.44
LLPKPYSRY	-0.7
CCGHNISLY	0.5
STLFYIIF	-0.89
YGGLFWNTY	-0.83
WSTLNQTVF	-1.2

Примечание. Ни у одной последовательности нет мутации. Токсином является только CCGHNISLY.

Таблица 4. Результат проверки токсичности В-эпитопов

Пептидная последовательность	Значение машины опорных векторов
SPPPSESNEEDISHDDTTSIH	-0.95
EPSPR	
KHEE	-0.76
KPLPSIPLLPN	-1.26
RPPKPCPPKPCPPKPCPP	-1.26
KPCPPKPCSPESYSPP	
GIFISIISVLSIRKA	-1.29
RPST	-0.79
EPLLPKPYS	-1.27
IPPLSTQN	-0.6
FSGLII	-1.14
RYQYNTPI	-0.63
HDR	-0.83

Примечание. Ни одна из последовательностей не имеет мутации и не является токсином.

Epitope Conservacy Analysis [23] проверена консервативность найденных эпитопов в данных пяти штаммах. Результат приведен в табл. 5, 6. Достоверность полученных результатов определяли с помощью систем искусственного интеллекта.

Установлено, что эпитопы со следующими аминокислотными последовательностями: YQYNTPIYY, STQNISLIH, LLPKPYSRY встречаются во всех вариантах белка CD2p ВАЧС, что говорит о том,

что данный белок подходит для конструирования вакцины.

Проанализирована консервативность эпитопов в другом протеоме – UP000101566 (African swine fever virus (ASFV)), со следующими белками: A0A0C5BCP6, A0A0C5AWT8, A0A0C5AWM9, A0A0C5AZ99, A0A0C5AZW1, A0A0C5B2J6, A0A0C5AZA5, A0A0C5AZJ5, B7TBE9, A0A0C5AWM3, A0A0C5AWP7, A0A0C5AZ57, A0A0C5B2H4, A0A0C5B2U2, A0A0C5BCJ7, A0A0C5AWJ1. Ре-

Таблица 5. Общие показатели консервативности найденных эпитопов

Эпитоп	Пептидная последовательность	Совпадение белковой последовательности, %	Процент сходства	
			минимальный	максимальный
1	NTEIFNRTY	60 (3/5)	44.44	100
2	SVDSPTITY	80 (4/5)	44.44	100
3	DTNGDILNY	100 (5/5)	55.56	100
4	NIFTINDTY	60 (3/5)	44.44	100
5	YQYNTPIYY	100 (5/5)	100	100
6	STQNISLIH	100 (5/5)	100	100
7	TTNNCSLII	100 (5/5)	55.56	100
8	LLPKPYSRY	100 (5/5)	100	100
9	CCGHNISLY	20 (1/5)	44.44	100
10	STLFYIIF	100 (5/5)	66.67	100
11	YGGLFWNTY	60 (3/5)	33.33	100
12	WSTLNQTVF	40 (2/5)	44.44	100

Таблица 6. Уточненные значения консервативности найденных эпитопов

Белок	Позиция	Белковая подпоследовательность	Процент сходства	Белок	Позиция	Белковая подпоследовательность	Процент сходства
1. NTEIFNRTY				7. TTNNCSLII			
Q89501	90–98	NTEIFNRTY	100	Q89501	78–86	TTNNCSLII	100
P0C9V8	87–95	NTSIYNVTN	55.56	P0C9V8	93–101	VTNNCSLTI	77.78
P0C9V6	86–94	NTKIFNTTY	77.78	P0C9V6	74–82	ITNNCSLTI	77.78
P0C9V9				P0C9V9	77–85, 362–370	IAHNCSLTI, STQNISLIH	55.56
P0C9V7				P0C9V7	89–97	ITNNCSLTI	77.78
2. SVDSPTITY				8. LLPKPYSTRY			
Q89501	116–124	SVDSPTITY	100	Q89501	271–279	LLPKPYSTRY	100
P0C9V8	130–138	PVTSPNITY	66.67	P0C9V8	291–299	LLPKPYSTRY	100
P0C9V6	112–120	PVTSPHITY	66.67	P0C9V6	274–282	LLPKPYSTRY	100
P0C9V9	113–121	PVTTPNITY	55.56	P0C9V9	274–282	LLPKPYSTRY	100
P0C9V7				P0C9V7	287–295	LLPKPYSTRY	100
3. DTNGDILNY				9. CCGHNISLY			
Q89501	154–162	DTNGDILNY	100	Q89501	68–76	CCGHNISLY	100
P0C9V8	168–176	HTNQDILTY	66.67	P0C9V8			
P0C9V6	150–158	YTNKSFLNY	55.56	P0C9V6			
P0C9V9	151–159	YTNESILEY	55.56	P0C9V9			
P0C9V7	165–173	YTNESILNY	66.67	P0C9V7			
4. NIFTINDTY				10. STLFYIIF			
Q89501	32–40	NIFTINDTY	100	Q89501	203–211	STLFYIIF	100
P0C9V8	162–170	NNITINHTN	55.56	P0C9V8	224–232	HTLFYIIF	88.89
P0C9V6				P0C9V6	207–215	HTLFYMIIF	77.78
P0C9V9	140–148	IYFNINDTN	55.56	P0C9V9	206–214	SYMFYMIIF	66.67
P0C9V7				P0C9V7	221–229	SYIFYMIIF	66.67
5. YQYNTPIYY				11. YGGLFWNTY			
Q89501	279–287	YQYNTPIYY	100	Q89501	40–48	YGGLFWNTY	100
P0C9V8	299–307	YQYNTPIYY	100	P0C9V8	40–48	ELGIFWNSY	55.56
P0C9V6	282–290	YQYNTPIYY	100	P0C9V6	37–45	TEGIFWNFY	55.56
P0C9V9	282–290	YQYNTPIYY	100	P0C9V9			
P0C9V7	295–303	YQYNTPIYY	100	P0C9V7			
6. STQNISLIH				12. WSTLNQTVF			
Q89501	389–397	STQNISLIH	100	Q89501	21–29	WSTLNQTVF	100
P0C9V8	391–399	STQNISLIH	100	P0C9V8			
P0C9V6	368–376	STQNISLIH	100	P0C9V6			
P0C9V9	362–370	STQNISLIH	100	P0C9V9			
P0C9V7	379–387	STQNISLIH	100	P0C9V7	194–202	ISTSNTTEF	55.56

Таблица 7. Общие показатели консервативности эпитопов к белкам протеома UP000101566

Эпитоп	Первичная последовательность эпитопа	Совпадение белковой последовательности, %	Процент сходства	
			минимальный	максимальный
1	NTEIFNRTY	0.00% (0/16)	22.22	44.44
2	SVDSPTITY	0.00% (0/16)	33.33	44.44
3	DTNGDILNY	0.00% (0/16)	22.22	44.44
4	NIFTINDTY	6.25% (1/16)	22.22	55.55
5	YQYNTPIYY	6.25% (1/16)	22.22	100
6	STQNISLIH	6.25% (1/16)	22.22	100
7	TTNNCSLII	12.50% (2/16)	22.22	100
8	LLPKPYSRY	6.25% (1/16)	33.33	100
9	CCGHNISLY	0.00% (0/16)	22.22	44.44
10	STLFYIIIF	18.75% (3/16)	33.33	88.89
11	YGGLFWNTY	6.25% (1/16)	22.22	55.56
12	WSTLNQTVF	0.00% (0/16)	22.22	44.44

зультат анализа консерватизма эпитопов для перечисленных белков приведен в табл. 7, 8. Достоверность полученных результатов определяли с помощью систем искусственного интеллекта.

Таблица 8. Уточненные значения консервативности эпитопов к белкам протеома UP000101566

Белок	Позиция	Белковая подпоследовательность	Процент сходства
		4. NIFTINDTY	
A0A0C5AWP7	108–116	EIFLINGTH	55.56
		5. YQYNTPIYY	
A0A0C5AZA5	300–308	YQYNTPIYY	100
		6. STQNISLIH	
A0A0C5AZA5	372–380	STQNISLIH	100
		7. TTNNCSLII	
A0A0C5AZA5	91–99	TTNNCSLII	100
A0A0C5B2H4	247–255	TTNSCDSIQ	55.56
		8. LLPKPYSRY	
A0A0C5AZA5	292–300	LLPKPYSRY	100
		10. STLFYIIIF	
A0A0C5AWT8	810–818	NTAFLIKIF	55.56
A0A0C5AZA5	224–232	HTLFYIIIF	88.89
A0A0C5AWP7	1137–1145	SALLYSIEF	55.56
		11. YGGLFWNTY	
A0A0C5AZA5	47–55	LNGIFWNIY	55.56

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа найденных *in silico* антигенных детерминант белка CD2p ВАЧС позволяют сделать вывод о перспективности использования ряда из них для создания пептидной вакцины против ВАЧС. Некоторые из найденных детерминант являются консервативными для всех проанализированных изолятов вируса, следовательно, данные эпитопы могут быть использованы для конструирования вакцин для каждого из вариантов вируса ВАЧС.

Исходя из того, что больше всего антигенных детерминант представлено в N-концевом β-домене CD2p, можно сделать вывод о перспективности его использования как компонента субъединичной вакцины против ВАЧС.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mettenleiter T.C., Sobrino F. // *Animal Viruses: Molecular Biology*. 2008. V. 14. P. 5. <https://doi.org/10.3201/eid1405.080077>
2. Anderson E.C., Hutchings G.H., Mukarati N., Wilkinson P.J. // *Veterinary Microbiology*. 1998. V. 62 (1). P. 1. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(98\)00187-4](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(98)00187-4)
3. Khomenko S., Beltrán-Alcrudo D., Rozstalnyy A. et al. // *Empress Watch*. 2013. V. 28. P. 1
4. Mazur-Panasiuk N., Woźniakowski G., Niemczuk K. // *Sci Rep*. 2019. V. 9. № 4556. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36823-0>

5. *Colson P., De Lamballerie X., Yutin N. et al.* // Arch Virol. 2013. V. 158. P. 2517.
<https://doi.org/10.1007/s00705-013-1768-6>
6. *Dixon L.K., Chapman D.A., Netherton C.L., Upton C.* // Virus Res. 2013. V. 173 (1). P. 3.
7. *Netherton C.L., Wileman T.E.* // Virus Res. 2013. V. 173 (1). P. 76.
<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.12.014>
8. *Gaudreault N.N., Madden D.W., Wilson W.C. et al.* // Front. Vet. Sci. 2020. V. 7. 215.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00215>
9. *Rodríguez J.M., Yáñez R.J., Almazán F. et al.* // J. Virol. 1993. V. 67. № 9. P. 5312.
<https://doi.org/10.1128/jvi.67.9.5312-5320.1993>
10. *Ruiz-Gonzalvo F., Rodríguez F., Escribano J.M.* // Virology. 1996. V. 218 (1). P. 285.
<https://doi.org/10.1006/viro.1996.0193>
11. *Abass O.A., Timofeev V.I., Sarkar B. et al.* // J. Biomol. Struct. Dynamics. 2021. V. 40 (16). P. 7283.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1896387>
12. *Araf Y., Moin A.T., Timofeev V.I. et al.* // Front. Immunol. 2022. V. 13. 863234.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.863234>
13. Q89501. <https://nbg.ru/>
14. *Altschul S.F., Gish W., Miller W. et al.* // J. Mol. Biol. 1990. V. 215 (3). P. 403.
15. *Jumper J., Evans R., Pritzel A. et al.* // Nature. 2021. V. 596. P. 583.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
16. *Jeppé H., Trigos K.D., Pedersen M.D. et al.* // bioRxiv. 2022.
<https://doi.org/10.1101/2022.04.08.487609>
17. *Larsen M.V., Lundegaard C., Lamberth K. et al.* // BMC Bioinformatics. 2007. V. 8. 424.
<https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-424>
18. <http://tools.iedb.org/ellipro/>
19. *Ponomarenko J., Bui HH., Li W. et al.* // BMC Bioinformatics. 2008. V. 9. 514.
<https://doi.org/10.1186/1471-2105-9-514>
20. *Dimitrov I., Bangov I., Flower D.R. et al.* // J. Mol. Model. 2014. V. 20 (5). 2278.
<https://doi.org/10.1007/s00894-014-2278-5>
21. *Gupta S., Kapoor P., Chaudhary K. et al.* // PLoS ONE. 2020. V. 8 (9). e73957.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073957>
22. *Doytchinova I.A., Flower D.R.* // BMC Bioinformatics. 2007. V. 8. 4.
<https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-4>
23. *Bui H., Sidney J.H., Li W. et al.* // BMC Bioinformatics. 2007. V. 8 (1). 361.
<https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-361>
24. *Larsen M.V., Lundegaard C., Lamberth K. et al.* // BMC Bioinformatics. 2007. V. 8. 424.
<https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-424>
25. *Choo S.Y.* // Yonsei Med J. 2007. V. 48 (1). P. 11.
<https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.1.11>
26. *Potocnakova L., Bhide M., Pulzova L.B.* // J. Immunol. Res. 2016.
<https://doi.org/10.1155/2016/6760830>