

·生物信息学·

鼠伤寒沙门菌 PipD 蛋白结构及抗原表位的生物信息学分析

宋晓蕊^{1,2}, 刘玉春¹, 丁 聪¹, 贾 蕊¹, 李瑞静¹, 马嘉悦¹, 李利锋¹
(郑州大学附属儿童医院河南省儿童感染性疾病国际联合实验室¹,
耳鼻咽喉头颈外科², 河南 郑州 450000)

摘要:目的 用生物信息学方法预测分析沙门菌 PipD 蛋白的结构和抗原表位,为沙门菌相关疾病的诊疗和疫苗的研发提供理论依据。方法 通过 NCBI 数据库获得沙门菌典型致病血清型:鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*) ATCC 14028S 标准菌株 STM14_1240 基因的核苷酸序列及其编码蛋白 PipD 的氨基酸序列,运用 ProtParam、ProtScale、SignalP 4.1 Server、TMHMM Serverv.2.0、Netphos 3.1 Server、NetNGlyc-1.0、NCBI BLAST、SOMPA、SWISSMODEL、ABCpred、SYFPEITHI 和 UniProt 等生物信息学工具分别对鼠伤寒沙门菌 PipD 蛋白的理化性质、亲疏水特性、信号肽、跨膜区、磷酸化位点、糖基化位点、结构域、二级结构、三级结构、B 细胞抗原表位、T 细胞抗原表位及蛋白同源性进行预测分析。结果 PipD 是由 520 个氨基酸组成的亲水蛋白,分子式为 $C_{2608}H_{3963}N_{721}O_{780}S_{16}$,理论相对分子质量为 58.4 kDa,理论等电点为 7.34,脂溶指数为 67.81,平均亲水系数为 -0.508。PipD 蛋白无信号肽序列,在其 35~57 氨基酸残基位置含 1 个长度为 23 个氨基酸的跨膜螺旋,属于跨膜蛋白。预测 PipD 蛋白含有 57 个磷酸化位点和 1 个糖基化位点。PipD 蛋白二级结构以无规则卷曲居多,占 36.35%,其次为 α 螺旋、 β 折叠、 β 转角分别占 15.77%、3.27%、44.62%。预测 PipD 蛋白可形成 22 个 B 细胞优势抗原表位,17 个 CTL 细胞优势表位和 30 个 Th 细胞优势表位。PipD 蛋白与人类基因 BCLA3、SCRN2 和 MRPL4 的编码蛋白同源性分别为 29%、24.6%和 31.8%,同源性较低。结论 PipD 蛋白为亲水蛋白,热稳定性好;存在多个 B 细胞和 T 细胞抗原表位,与人类宿主蛋白同源性低,不易发生交叉免疫反应,可作为鼠伤寒沙门菌血清学诊断和疫苗候选蛋白。

关键词:鼠伤寒沙门菌;PipD;生物信息;蛋白结构;抗原表位

中图分类号:S852.6

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.04.001

文章编号:1006-1959(2024)04-0001-07

Bioinformatics Analysis of PipD Protein Structure and Epitope of *Salmonella Typhimurium* PipD

SONG Xiao-rui^{1,2}, LIU Yu-chun¹, DING Cong¹, JIA Rui¹, LI Rui-jing¹, MA Jia-yue¹, LI Li-feng¹

(Henan International Joint Laboratory of Children's Infectious Diseases¹, Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery²,
Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China)

Abstract: Objective To predict and analyze the structure and antigenic epitopes of *Salmonella* PipD protein by bioinformatics methods, and to provide a theoretical basis for the diagnosis and treatment of *Salmonella*-related diseases and the development of vaccines. **Methods** The nucleotide sequence of *Salmonella typhimurium* ATCC 14028S standard strain STM14_1240 gene and the amino acid sequence of its encoded protein PipD were obtained by NCBI database. Bioinformatics tools such as ProtParam, ProtScale, SignalP 4.1 Server, TMHMM Serverv.2.0, Netphos 3.1 Server, NetNGlyc-1.0, NCBI BLAST, SOMPA, SWISSMODEL, ABCpred, SYFPEITHI and UniProt were used to predict and analyze the physicochemical properties, hydrophilicity and hydrophobicity, signal peptide, transmembrane region, phosphorylation site, glycosylation site, domain, secondary structure, tertiary structure, B cell epitope, T cell epitope and protein homology of *Salmonella typhimurium* PipD protein. **Results** PipD was a hydrophilic protein composed of 520 amino acids, the molecular formula was $C_{2608}H_{3963}N_{721}O_{780}S_{16}$, the theoretical relative molecular mass was 58.4 kDa, the theoretical isoelectric point was 7.34, the fat solubility index was 67.81, and the average hydrophilic coefficient was -0.508. PipD protein had no signal peptide sequence, and contained a transmembrane helix with a length of 23 amino acids at its 35-57 amino acid residues, which belonged to transmembrane protein. It was predicted that PipD protein contained 57 phosphorylation sites and 1 glycosylation site. The secondary structure of PipD protein was mostly random coil, accounting for 36.35%, followed by α -helix, β -sheet and β -turn, accounting for 15.77%, 3.27% and 44.62%, respectively. It was predicted that PipD protein could form 22 B cell dominant epitopes, 17 CTL cell dominant epitopes and 30 Th cell dominant epitopes. The homology of PipD protein with human genes BCLA3, SCRIN2 and MRPL4 was 29%, 24.6% and 31.8%, respectively. **Conclusion** PipD protein is a hydrophilic protein with good thermal stability. There are multiple B cell and T cell epitopes, which have low homology with human host proteins and are not prone to cross-immune reactions. It can be used as a candidate protein for serological diagnosis and vaccine of *Salmonella typhimurium*.

Key words: *Salmonella typhimurium*; PipD; Bioinformatics; Protein structure; Antigenic epitope

基金项目:1.国家自然科学基金资助项目(编号:31900116);2.河南省科技攻关项目(编号:212102310897);3.河南省医学科技攻关联合共建项目(编号:LHGJ20200602);4.河南省自然科学基金项目(编号:232300421289)

作者简介:宋晓蕊(1988.10-),女,河南孟州人,博士,主管技师,主要从事鼠伤寒沙门菌致病机理研究

通讯作者:李利锋(1989.10-),女,山东莘县人,博士,助理研究员,主要从事感染性病原致病机理研究

沙门菌(*Salmonella*)是一种重要的人畜共患革兰氏阴性肠道病原菌,主要通过污染的水源和食物传播,可感染人和猪、牛等多种哺乳动物,在宿主中引起自限性肠胃炎和菌血症等多种疾病。有关沙门菌感染的报道逐年增多,加重了预防和控制负担^[1,2]。沙门菌引起系统性疾病的两个关键阶段包括侵袭肠上皮细胞和在巨噬细胞内生存复制。沙门菌的致病能力主要依赖于沙门致病岛(*Salmonella* pathogenicity islands, SPI)编码的毒力基因, SPI-1 和 SPI-2 是沙门菌两个最重要的致病岛^[3,4]。由 SPI-1 编码的三型分泌系统 (type three secretion system, T3SS)-1 是沙门菌入侵肠道上皮细胞所必需的^[5,6]; 由 SPI-2 编码的三型分泌系统 T3SS-2 是沙门菌在巨噬细胞中复制和系统性感染所必需的^[7,8]。基于沙门致病岛编码基因在沙门菌致病性中的重要作用,本研究以沙门菌典型致病血清型:鼠伤寒沙门菌 ATCC 14028S 菌株为材料,应用多种生物信息学工具对鼠伤寒沙门菌 SPI-5^[9]上一个与鼠伤寒沙门菌引起的肠道炎症相关的毒力基因 STM14_1240 的编码蛋白 PipD^[10-12]进行预测分析,进一步明确其结构、抗原表位以及在鼠伤寒沙门菌致病过程中的可能功能,为沙门菌相关疾病的诊疗和疫苗研发提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 PipD 蛋白的基因组信息 通过 NCBI GeneBank 数据库获取鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella enterica* sub-sp. *enterica* serovar *typhimurium*) ATCC14028S 标准菌株 STM14_1240 基因的核苷酸序列及其编码蛋白 PipD 的氨基酸序列。PipD 蛋白在 GenBank 数据库中的基因序列登录号为 NC_016856.1, 蛋白氨基酸序列登录号为 WP_000760228.1。PipD 蛋白编码基因 STM14_1240 全长 1563 bp, 位于鼠伤寒沙门菌 14028S 菌株基因组的 3729722~3731284 位置, 编码 520 个氨基酸, GenBank 数据库中 PipD 蛋白的 FASTA 格式氨基酸序列如下: >MPAKNIAGSITFSV
SNPGSIHPIMRYSVGTFMKKYLAFVTLGGMKVIA
CTLLVGNQASADGSFIARNEDGSANNAKHKVIHP
IAFHQQGEYKAHRNNFSWPLPETAMRYTAIHDFDT
NDNAMGEAGFNSAGVGMSATETIYNGRAALAADP
YVTKTGITEDAIESVILPVAQSARQGAKLLGDIEQK
GAGEGFGVAFIDSKEIWYLETGSGHQWLAVRLPAD
SYFVSANQGRLRHYPNDNANYMASPTLVSFACKQ
GLYDPARGEFDHFHQAYSQDNKNDTTYNYPRVWTL

QHQFNPHLDTVVSEGETFPVFLTPITKISVAAVKNA
LRNHYQGTSHDPYASHNPQEPWRPISVFRTQESHI
LQVRPKLPQAIGNVEYIAYGMPSLSVYLPYYQGMR
HYQPGDDKGTDRASNDSTYWTFRTLQTLVMQDYN
AFAPDVQHAWKTFEQQTAKQQYKMEQSYLRLYAS
HPKEAQROLLQNFEDKTMQNAQTLARRLTNIIITM
TYRTDMKYHFSSTQP

1.2 PipD 蛋白的基本理化性质分析 运用 Expasy-ProParam 工具分析 PipD 蛋白的基本理化性质; 使用 Expasy-ProScale 工具分析 PipD 蛋白的亲疏水特性。

1.3 PipD 蛋白的信号肽、跨膜区、磷酸化位点、糖基化位点和保守域分析 使用 SignalP4.1 Server 工具预测分析 PipD 蛋白的信号肽序列; 使用 TMHMM Serverv.2.0 工具预测 PipD 蛋白的跨膜区; 使用 Netphos 3.1 Server 工具预测 PipD 蛋白的翻译后磷酸化修饰位点; 使用 NetNGlyc -1.0 工具预测 PipD 蛋白的糖基化位点; 应用 NCBI BLAST 软件预测 PipD 蛋白的保守域。

1.4 PipD 蛋白的结构预测 使用 SOPMA 工具分析 PipD 蛋白的二级结构及组成; 使用 SWISS MODEL 工具对 PipD 蛋白的三级结构进行分析和建模。

1.5 PipD 蛋白的抗原表位预测 使用 ABCpred 和 SYFPEITHI 工具预测 PipD 蛋白的 B 细胞和 T 细胞抗原表位。

1.6 PipD 蛋白的同源性分析 使用 UniProt 网站分析 PipD 蛋白的同源性。

2 结果

2.1 PipD 蛋白的基本理化性质分析 使用 Expasy-ProParam 工具对 PipD 蛋白的基本理化性质进行预测分析, 结果显示 PipD 蛋白的分子式为 $C_{2608}H_{3963}N_{721}O_{780}S_{16}$, 由 8088 个原子组成, 理论相对分子质量为 58.4 kDa, 理论等电点为 7.34。在 PipD 蛋白的氨基酸组成中, 丙氨酸(Ala)、苏氨酸(Thr)、丝氨酸(Ser)占比较高, 分别占 9.8%、7.5%和 6.5%; 其中带负电荷的氨基酸(天冬氨酸+谷氨酸)和带正电荷的氨基酸(精氨酸+赖氨酸)数量均为 47 个。PipD 蛋白在哺乳动物网织红细胞体外实验中的半衰期为 30 h, 脂肪族指数为 67.81, 不稳定指数为 43.37, 为不稳定蛋白。通过 Expasy-ProScale 工具对 PipD 蛋白的亲疏水特性进行分析显示, PipD 蛋白总平均亲水性为 -0.508, 氨基酸得分最大值为 2.6, 最小值为 -2.822, 属于具有良好亲水性的蛋白, 见图 1。

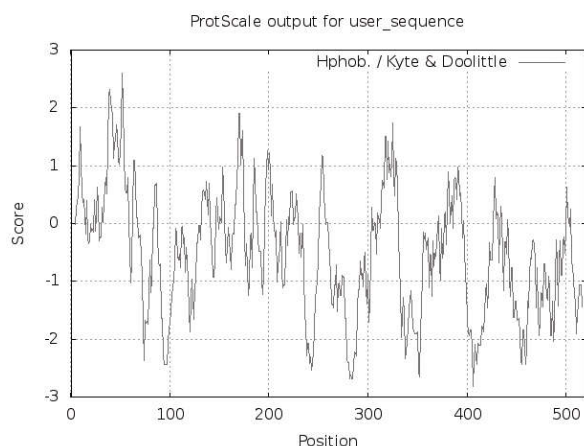


图 1 PipD 蛋白的疏水性分析

2.2 PipD 蛋白的信号肽、跨膜区、磷酸化位点、糖基化位点和保守域分析 使用 SignalP 4.1 Server 对 PipD 蛋白进行分析得到 D 值为 0.192, 表明 PipD 蛋白不含信号肽序列(图 2)。使用 TMHMM Serverv.2.0 工具预测在 PipD 蛋白第 35~57 位氨基酸处含有 1 个长度为 23 的跨膜螺旋(图 3)。Netphos 3.1 Server 预测 PipD 蛋白有 22 个丝氨酸磷酸化位点、22 个苏氨酸磷酸化位点和 13 个酪氨酸磷酸化位点(图 4)。Net-NGlyc-1.0 预测 PipD 蛋白含有 1 个糖基化位点, 位于第 101 位, 概率为 63.49%(图 5)。应用 NCBI BLAST 预测 PipD 蛋白包含 PepD 超家族、Ntn-hydrolase 超家族结构域, 属于 PepD 家族蛋白(图 6)。

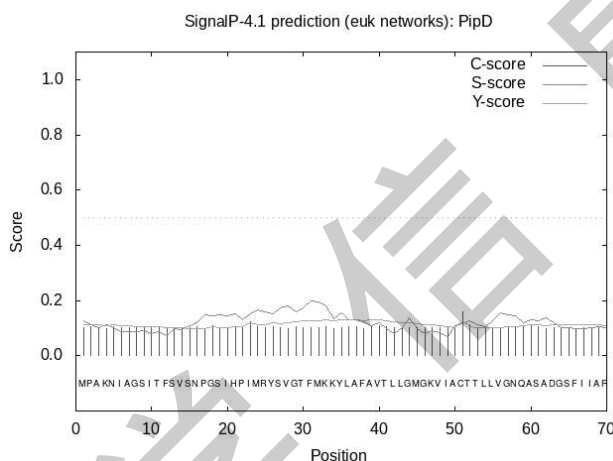


图 2 PipD 信号肽预测

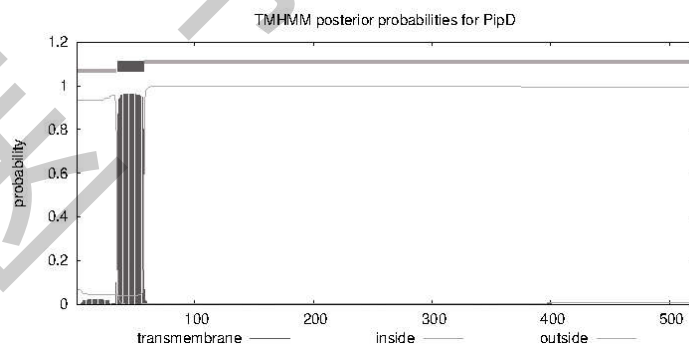


图 3 PipD 蛋白跨膜区预测蛋白跨膜区预测

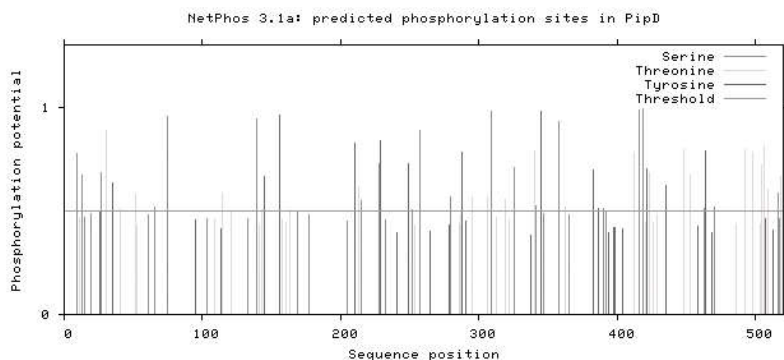


图 4 PipD 蛋白的磷酸化位点预测

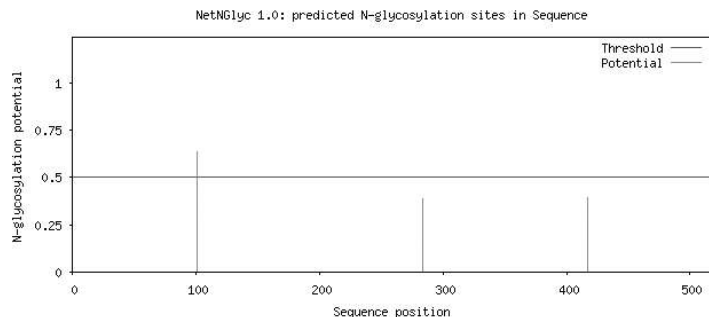


图 5 PipD 蛋白的糖基化位点预测

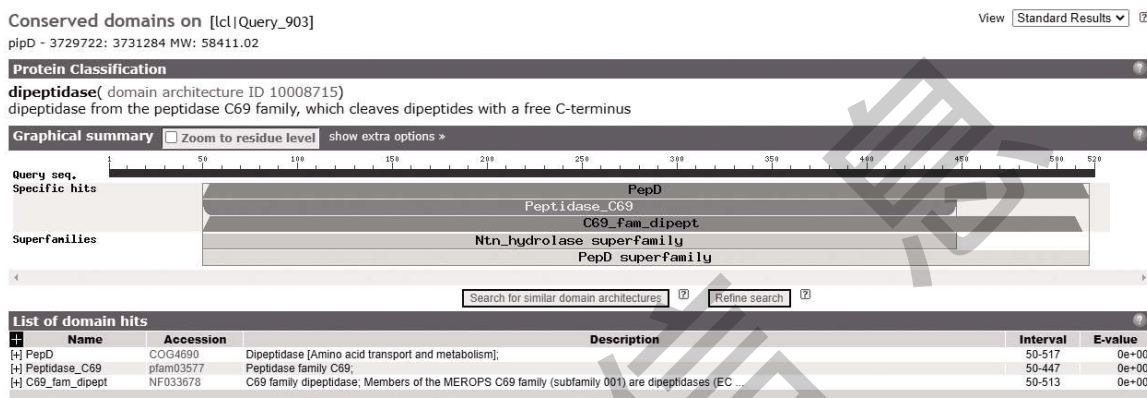


图 6 PipD 蛋白的保守结构域分析

2.3 PipD 蛋白的结构预测 使用 SOPMA 工具分析显示 PipD 蛋白含 α 螺旋(Hh)189 个,占 36.35%; β 折叠(Ee)82 个,占 15.77%; β 转角(Tt)17 个,占 3.27%;无规则卷曲(Cc)232 个,占 44.62%(图 7)。

运用 Expsasy-SWISS MODEL 工具预测 PipD 蛋白三级结构并进行同源建模,模型 GMQE 评分为 0.65,QMEAN 值为 0.68,表明该模型预测效果较好(图 8)。

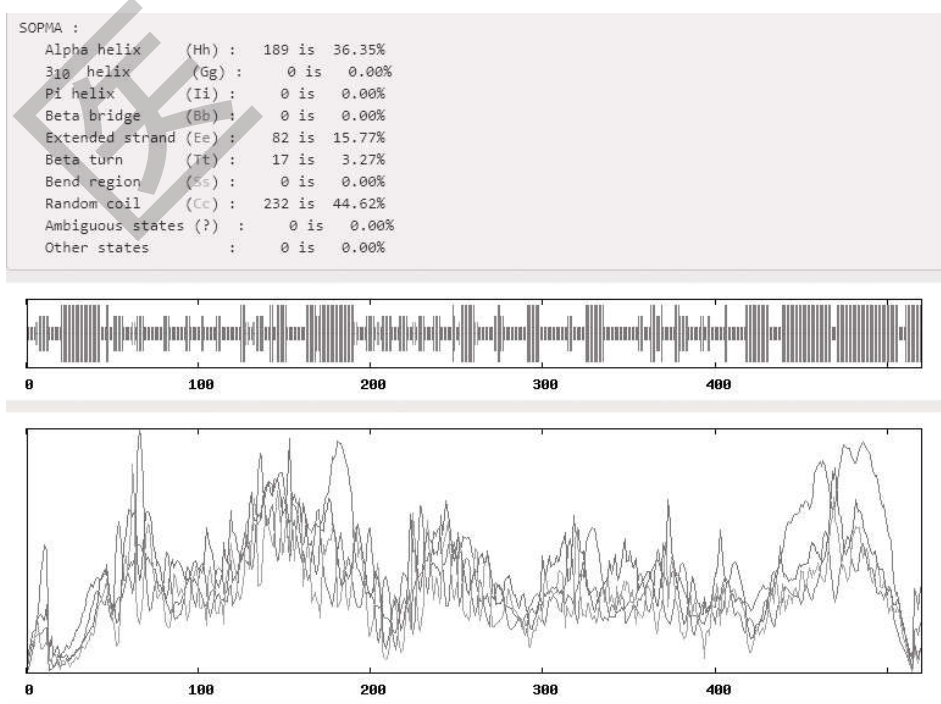
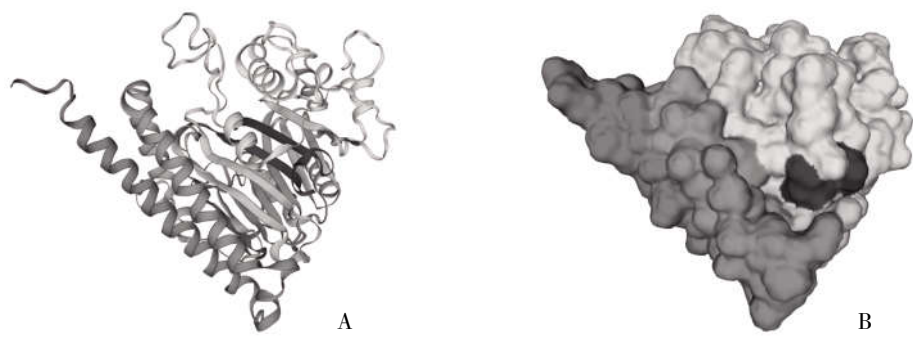


图 7 PipD 蛋白二级结构预测



注:A:飘带模型;B:表面模型

图 8 PipD 蛋白三级结构同源建模

2.4 PipD 蛋白的抗原表位预测 使用 ABCpred 软件预测 PipD 蛋白中存在 22 个潜在的 B 细胞抗原表位(分值>0.8),见表 1。使用 SYFPEITHI 软件预测 PipD 蛋白含有 17 个限制性 CTL 表位 (分值>20)和 30 个限制性 Th 表位(分值>20),见表 2、表 3。

2.5 PipD 蛋白的同源性分析 在 UniProt 网站中输

入 PipD 蛋白的 FASTA 格式氨基酸序列,物种选择 Homo sapiens 对 PipD 蛋白的同源性进行分析发现 PipD 蛋白与人类基因 BCLA3、SCRN2 和 MRPL4 编码的蛋白同源性分别为 29%、24.6%和 31.8% (图 9),同源性较低,不易发生交叉免疫反应,表明其免疫原性较好,可作为设计疫苗的潜在蛋白。

表 1 PipD 蛋白的 B 细胞抗原表位

顺序	抗原表位序列	氨基酸位置	分值	顺序	抗原表位序列	氨基酸位置	分值
1	GSFIARNEDGSANNA	64~79	0.95	12	PRVWTLQHQNPHLDT	291~306	0.84
2	DTVVSEGETFPVFLTP	305~320	0.94	13	DSKEIWYLETGSGHQW	204~219	0.84
3	YQPGDDKGTDRASNDS	404~419	0.93	14	SVYLPYYQGMRYHYPG	392~407	0.83
4	NHYQGTSHDPYASHNP	335~350	0.92	15	SNPGSIHPIMRYSVGT	15~30	0.83
5	AMRYTAIHDFDTNDNA	110~125	0.92	16	TNNIITMTYRTDMKY	498~513	0.82
6	AGFNSAGVGMSATETI	129~144	0.91	17	TFEQQTAKQYKMEQS	448~463	0.82
7	TMTYRTDMKYHFSSTQ	504~519	0.87	18	QGRLRHYDPNDNANYM	235~250	0.82
8	YQGMRYHYPGDDKCTD	398~413	0.86	19	PIMRYSVGTFMKKYLA	22~37	0.82
9	HQQGEYKAHRNNFSWP	90~105	0.85	20	IYNGRAALAADPYVTK	144~159	0.81
10	ASNDSTYWTFRTLQTL	415~430	0.85	21	DYNAFAPDVQHAWKTF	434~449	0.8
11	HILQVRPKLPQAIGNV	366~381	0.84	22	HDPYASHNPQEPWRPI	342~357	0.8

表 2 PipD 蛋白限制性 CTL 细胞表位

顺序	抗原表位序列	氨基酸位置	分值	顺序	抗原表位序列	氨基酸位置	分值
1	YLAFAVTLL	35~43	27	10	ITKISVAAV	321~329	22
2	YIAYGMPSL	383~391	26	11	GMPSLSVYL	387~395	22
3	KLPQAIGNV	373~381	25	12	VTLLGMGKV	40~48	21
4	VIACITLLV	48~56	24	13	TLLGMGKVI	41~49	21
5	TIYNGRAAL	143~151	24	14	KLLGDIHEQ	183~191	21
6	AIESVILPV	166~174	24	15	RLPADSYFV	223~231	21
7	HILQVRPKL	366~374	23	16	YNYPRVWTL	288~296	21
8	LLVGQASA	54~62	22	17	WTFRTLQTL	422~430	21
9	ITEDAIESV	162~170	22				

表 3 PipD 蛋白限制性 Th 细胞抗原表位

顺序	抗原表位序列	氨基酸位置	分值	顺序	抗原表位序列	氨基酸位置	分值
1	DSYFVSANQGRRLRHY	227~241	28	16	QGEYKAHRNFWPL	92~106	22
2	EFDHFQAYSQDNKND	271~285	28	17	AMRYTAIHDFDTNDN	110~124	22
3	GETFPVFLTPITKIS	311~325	28	18	EAGFNSAGVGMSATE	128~142	22
4	DSTYWTFRTLQTLVM	418~432	28	19	GEGFGVAFIDSKEIW	195~209	22
5	YWTFRTLQTLVMQDY	421~435	28	20	EIWYLETGSGHQWLA	207~221	22
6	QHAWKTFEQQTAKQQ	443~457	28	21	NANYMASPTLVVFAK	246~260	22
7	PGSIHPIMRYSVGTF	17~31	26	22	HQAYSQDNKNDTTYN	275~289	22
8	YTAIHDFDTNDNAMG	113~127	26	23	TYNYPRVWTLQHGFN	287~301	22
9	SVILPVAQSARQGAK	169~183	26	24	FPVFLTPITKISVAA	314~328	22
10	GFGVAFIDSKEIWYL	197~211	26	25	QEPWRPISVFRTQES	351~365	22
11	YPRVWTLQHGFNPHL	290~304	26	26	ISVFRTQESHILQVR	357~371	22
12	WRPISVFRTQESHIL	354~368	26	27	YLPYYQGMRYHQPGR	394~408	22
13	QTLVMQDYNAFAPDV	428~442	26	28	MQDYNAFAPDVQHAW	432~446	22
14	MKKYLAFVTLGGMG	32~46	22	29	YNAFAPDVQHAWKTF	435~449	22
15	DGSFIIARNEDGSAN	63~77	22	30	KQQYKMEQSYLRLYA	455~469	22

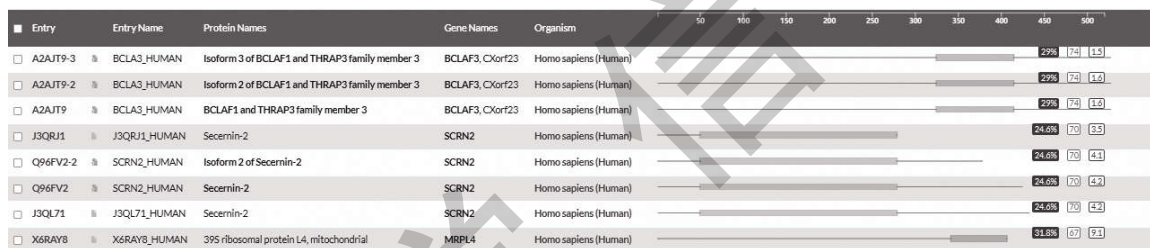


图 9 PipD 蛋白的同源性预测

3 讨论

沙门菌是威胁人类健康的一个重要公共卫生问题,每年引起约 9300 万例感染^[13],导致约 15 万人死亡^[14],其中,鼠伤寒沙门菌是引发感染的最常见血清型^[1]。毒力因子是近年来沙门菌研究的热点问题,探究沙门菌毒力蛋白的功能,提高沙门菌感染相关疾病的防治水平具有重要的公共卫生意义。

沙门菌的致病性与沙门致病岛编码的毒力基因有关^[15],STM14_1240(pipD)是鼠伤寒沙门菌 SPI-5 上一个重要的毒力基因,编码 T3SS-1 的效应蛋白 PipD,与鼠伤寒沙门菌引起肠道炎症相关^[10]。通过检测 pipD 等毒力基因在鼠伤寒沙门菌分离株中的存在情况可评估沙门菌的潜在毒力及其导致持续感染的风险^[16,17]。生物信息学分析通常基于生物信息数据库,通过生物信息学工具对目标基因和蛋白的结构和功能进行预测和分析,为致病机制研究和疫苗研发提供理论依据^[18]。

本研究通过 NCBI GeneBank 数据库获取 PipD 蛋白的氨基酸序列及其编码基因的核苷酸序列,应用生物信息学工具预测和分析 PipD 蛋白的结构特性和功能,结果显示该蛋白理论相对分子质量为 58.4 kDa,理论等电点为 7.34。在 PipD 蛋白的氨基酸组成中,脂肪族氨基酸如丙氨酸、苏氨酸和丝氨酸等所占比例较高,分别为 9.8%、7.5%和 6.5%,提示该蛋白蛋白热稳定性较好。PipD 蛋白的半衰期为 30 h,提示该蛋白作为免疫抗原可在体内发挥稳定持久作用。亲疏水性分析显示 PipD 蛋白有多个较强的亲水区,有利于抗原表位的形成^[19]。

生物信息学分析显示,PipD 蛋白不含信号肽,在该蛋白第 35~57 氨基酸位置含 1 个长度为 23 个氨基酸的跨膜螺旋,其跨膜转运机制还不清楚。PipD 蛋白存在多个潜在磷酸化位点,提示 PipD 蛋白可能受到磷酸化调控,参与细胞信号转导过程。预测 PipD 蛋白含有 1 个糖基化位点,提示该蛋白可作潜

在标志物用于鼠伤寒沙门菌感染的诊断。

二级结构分析显示,PipD 蛋白中无规则卷曲所占比例较大,其次为 α -螺旋、 β -折叠和 β -转角,表明该蛋白具有良好的抗体嵌合性,易形成抗原表位。三级结构分析显示 PipD 蛋白的无规则卷曲大多位于蛋白质外层区域,提示 PipD 蛋白易在空间构象上形成抗原表位,有利于抗原和抗体相结合。抗原表位是抗原分子上能与相应抗体或淋巴细胞的表面受体结合从而激活机体免疫应答反应的特殊化学集团^[20]。ABCpred 软件和 SYFPEITHI 软件预测显示 PipD 蛋白共有 22 个 B 细胞优势表位,17 个 CTL 细胞优势表位和 30 个 Th 细胞优势表位,且与人类宿主蛋白同源性较低,不易发生交叉免疫反应,表明该蛋白免疫原性好,可作为潜在的鼠伤寒沙门菌疫苗候选蛋白,也可用于血清学诊断以提高沙门菌感染检查的灵敏度和特异性。

综上所述,PipD 蛋白为亲水性蛋白,含有 B、T 细胞抗原表位,即具有抗原性。本研究通过多种生物信息学工具对 PipD 蛋白的理化性质和结构功能进行预测和分析,可为 pipD 在鼠伤寒沙门菌致病过程中的可能功能提供更为深入的信息,为研发有效的鼠伤寒沙门菌疫苗提供新的靶点,也为研究鼠伤寒沙门菌的致病机理提供理论参考。

参考文献:

[1]Fierer J.Invasive Non-typhoidal Salmonella (iNTS) Infections [J].Clin Infect Dis,2022,75(4):732-738.
[2]Sun H,Wan Y,Du P,et al.The Epidemiology of Monophasic Salmonella Typhimurium [J].Foodborne Pathog Dis,2020,17(2): 87-97.
[3]Dos SA,Ferrari RG,Conte-Junior CA.Virulence Factors in Salmonella Typhimurium: The Sagacity of a Bacterium[J].Curr Microbiol,2019,76(6):762-773.
[4]Hume PJ,Singh V,Davidson AC,et al.Swiss Army Pathogen: The Salmonella Entry Toolkit [J].Front Cell Infect Microbiol, 2017,7:348.
[5]Lou L,Zhang P,Piao R,et al.Salmonella Pathogenicity Island 1 (SPI-1) and Its Complex Regulatory Network [J].Front Cell Infect Microbiol,2019,9:270.
[6]Egan F,Barret M,O'Gara F.The SPI-1-like Type III secretion system: more roles than you think[J].Front Plant Sci,2014,5:34.
[7]Cerny O,Holden DW.Salmonella SPI-2 type III secretion system-dependent inhibition of antigen presentation and T cell function[J].Immunol Lett,2019,215:35-39.
[8]Jennings E,Thurston T,Holden DW.Salmonella SPI-2 Type III Secretion System Effectors: Molecular Mechanisms And

Physiological Consequences [J].Cell Host Microbe,2017,22 (2): 217-231.

[9]吕雪莲,周薇,刘松艳,等.肠炎沙门氏菌三种主要毒力岛基因缺失株的构建及其免疫效力研究 [C]//第十届全国免疫学学术大会汇编,2015.

[10]Hughes LA,Shopland S,Wigley P,et al.Characterisation of Salmonella enterica serotype Typhimurium isolates from wild birds in northern England from 2005-2006 [J].BMC Vet Res, 2008,4:4.

[11]Chen Z,Bai J,Wang S,et al.Prevalence, Antimicrobial Resistance, Virulence Genes and Genetic Diversity of Salmonella Isolated from Retail Duck Meat in Southern China[J].Microorganisms,2020,8(3):444.

[12]Soubeiga AP,Kpoda DS,Compaoré MKA,et al.Molecular Characterization and the Antimicrobial Resistance Profile of Salmonella spp. Isolated from Ready-to-Eat Foods in Ouagadougou, Burkina Faso [J].International Journal of Microbiology,2022,2022:1-10.

[13]Stanaway JD,Parisi A,Sarkar K,et al.The global burden of non-typhoidal Salmonella invasive disease: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J].The Lancet Infectious Diseases,2019,19(12):1312-1324.

[14]Haselbeck AH,Panzner U,Im J,et al.Current perspectives on invasive nontyphoidal Salmonella disease [J].Curr Opin Infect Dis,2017,30(5):498-503.

[15]Azimi T,Zamirnasta M,Sani MA,et al.Molecular Mechanisms of Salmonella Effector Proteins: A Comprehensive Review [J].Infect Drug Resist,2020,13:11-26.

[16]Thung TY,Radu S,Mahyudin NA,et al.Prevalence, Virulence Genes and Antimicrobial Resistance Profiles of Salmonella Serovars from Retail Beef in Selangor, Malaysia[J].Front Microbiol,2017,8:2697.

[17]Ramtahal MA,Somboro AM,Amoako DG,et al.Molecular Epidemiology of Salmonella enterica in Poultry in South Africa Using the Farm-to-Fork Approach [J].International Journal of Microbiology,2022,2022:1-12.

[18]Canzoneri R,Lacunza E,Abba MC.Genomics and bioinformatics as pillars of precision medicine in oncology [J].Medicina (B Aires),2019,79(Spec 6/1):587-592.

[19]Polasa A,Tabari SH,Moradi M.Developing Efficient Transfer Free Energy Calculation Methods for Hydrophobicity Predictions[J].Biophysical Journal,2021,120(3):115a.

[20]El-Manzalawy Y,Dobbs D,Honavar VG.In Silico Prediction of Linear B-Cell Epitopes on Proteins [J].Methods Mol Biol, 2017,1484:255-264.

收稿日期:2023-04-06;修回日期:2023-05-10

编辑/成森