猪肺炎支原体及其他支原体黏附因子的研究进展 *

杜海霞[1,2] 刘茂军[1] 冯志新[1] 熊祺琰[1] 白方方[1] 王海燕[1] 邵国青[1△]

(1 江苏省农业科学院兽医研究所·农业部动物疫病诊断与免疫重点开放试验室·国家兽用生物制品工程技术研究中心 江苏 南京 210014；2 南京农业大学动物医学院 江苏 南京 210095)

摘要 猪肺炎支原体能够引起猪支原体肺炎，其黏附因子在致病过程中起重要作用。本文综合国内外猪肺炎支原体黏附因子的研究进展，并与其他支原体的黏附因子进行了比较讨论，从而为猪肺炎支原体致病机理的进一步研究及该病的防制提供新思路。

关键词 猪肺炎支原体 黏附因子 支原体

中图分类号 S852.62 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)05-984-04

Advancement of Adhesins on Mycoplasma Hyopneumoniae and Other Mycoplasmas*

DU Hai-xia[1,2], LIU Mao-jun[1], FENG Zhi-xin[1], XIONG Qi-yan[1], BAI Fang-fang[1], WANG Hai-yan[1], SHAO Guo-qing[1△]

(1 Institute of Veterinary Medicine, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences·Key Laboratory of Animal Diseases Diagnostic and Immunology·Ministry of Agriculture National Center for Engineering Research of Veterinary Bio-products, Nanjing, 210014 , China; 2 College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University, Nanjing, 210095, China)

ABSTRACT: *Mycoplasma hyopneumoniae* is the etiological agent of Mycoplasma pneumonia of Swine (MPS). Its adhesins play an important role in the pathogenesis process. In this article, some adhesins of *Mycoplasma hyopneumoniae* and other Mycoplasmas in the latest reseach at home and abroad were discussed, so as to provide new ideas for the further research on the pathogenesis of Mycoplasma hyopneumoniae and the prevention of the disease.

Key words: Mycoplasma hyopneumoniae; Adhesin; Mycoplasma

Chinese Library Classification(CLC): S852.62 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)05-984-04

前言

猪肺炎支原体(Mycoplasma hyopneumoniae, Mhp)属于柔膜体纲、支原体目、支原体科、支原体属，是介于细菌和病毒之间的微生物，含有 DNA 和 RNA 两种核酸，以二等分裂方式进行繁殖，菌体直径 300~800 nm 之间，由于缺少细胞壁，因而菌体常呈多种形态，在外部压力的作用下，菌体可通过 0.45 μm 的微孔滤膜，用其液体培养物涂片、甲醇固定作瑞氏染色，在高倍显微镜下可以见到菌体呈球状、杆状、环状、丝状及点状，大小不一，以点状或环形为主[1]。

1 猪肺炎支原体的致病机理

Mhp 能够引起猪支原体肺炎，它感染猪体后最初黏附于呼吸道纤毛表面，随后逐渐蚕食纤毛，直至纤毛大面积或全部脱落，纤毛脱落后，进入呼吸道的异物及气管黏膜产生的分泌物无法排出而沉降到支气管末端及肺泡中，逐渐形成肺实变，最终使肺脏功能遭到破坏，出现呼吸系统症状[2]。

2 猪肺炎支原体黏附因子的研究进展

Mhp 与猪呼吸道纤毛的特异性黏附是引起猪支原体肺炎的先决条件。Mhp 与猪呼吸道纤毛的黏附是多个黏附因子共同作用的结果，黏附机制还没得到完全证实，但已鉴定出多个黏附因子，主要有：P97 蛋白、P102 蛋白、P216 蛋白、P159 蛋白、P116 蛋白、Mhp107 蛋白、Mhp271 蛋白等，这些黏附因子除 P159 蛋白外，都属于 P97/P102 双基因操纵子家族[18]。

2.1 P97 蛋白

P97 蛋白是最早被证明具有黏附作用的黏附因子[3]，也是目前研究较透彻的黏附因子。

Zhang 等[3]用单克隆抗体(MAb) F2G5 做免疫印迹和亲和吸附试验，发现 P97 蛋白是 Mhp 的重要黏附因子，且该单抗的 F(ab)2 片段能够阻止 Mhp 对猪气管纤毛的黏附。Hus 等[4]对 P97 基因进行了克隆测序，发现 P97 的主要黏附区域在 C 端，包括 R1 区和 R2 区两个重复序列。R1 区由 15 个连续的 5aa (AAKPV/E) 重复单元构成，R2 区由 4 个连续的 10aa (GTPNQGKKAE) 重复单元构成。试验证明：重复单元越多，黏附能力越强[5-6]。

Cheryl 等[7]对 P97 蛋白在体外进行了分段表达，发现 P97 N 端蛋白(653 个氨基酸)和 C 端蛋白(301 个氨基酸)都能与肝

* 基金项目：江苏省农业科技自主创新资金项目(cx(09)118)；农业科技成果转化资金(2009GB2C100129)

作者简介：杜海霞(1986-)，女，在读硕士研究生，山东青岛人，主要研究方向：动物传染病研究，

电话：025-84390334，E-mail:gao19871225@126.com

△通讯作者：邵国青，电话：025-84391973，E-mail:84391973@163.com

(收稿日期：2011-07-05 接受日期：2011-07-28)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

磷脂黏附，且呈剂量依赖性。C 端蛋白包含 R1 和 R2 区，对其进行分别表达，黏附试验发现 R1 区和 R2 区对肝磷脂的黏附都是必须的。

Faust 等[8]对 P97 重组腺病毒载体亚单位疫苗进行了评价，结果发现：与未免疫组相比，免疫组肺部病变降低了 18.5%± 9.6 %，猪群日增重增加 0.672± 0.068 千克 / 天。而 P97 亚单位疫苗与商品化疫苗相比，后者产生更全面的免疫保护。这可能说明除 P97 蛋白外，在 Mhp 中还存在着其它的抗原或毒力因子。

2.2 P102 蛋白

Hsu 等[9]对 P97 基因的启动子进行了分析，发现 P97 基因是一个双基因操纵子的一部分，该操纵子的第二个基因位于 P97 基因下游，编码一个 102.3 kDa 蛋白，并将其命名为 P102。P102 蛋白由 Mhp182 编码，在 Mhp 的染色体中，P102 在基因组中至少有 4 个拷贝，约占基因组全序列 (140 kb) 的 13 %。在 P102 的蛋白序列中有一个跨膜区，研究表明它也是一种膜蛋白。Adams 等[10]对 P97 蛋白和 P102 蛋白及其旁系同源类似物在体内的表达情况进行了研究，结果显示 P97 蛋白和 P102 蛋白及其旁系基因在同一转录单元，感染宿主时 P97 蛋白和 P102 蛋白在体内都有表达。在扫描电子显微镜下已证明 P102 蛋白在 Mhp 致病过程中表达，推测 P102 蛋白具有潜在的吸附纤毛能力或辅助 P97 蛋白黏附的作用，此功能还需要进一步的试验验证。

2.3 P159 蛋白

Tracey 等[11]发现 P159 蛋白也是 Mhp 表面的黏附因子，由 Mhp494 编码，P159 蛋白表达后裂解成 110 kDa (P110)、52 kDa (P52) 和 27 kDa (P27) 三个蛋白，这三个蛋白存在于各个生长阶段的 Mhp 表面。

Jia 等[12]通过 HPLC-GPC 的方法发现了 P110 蛋白，该蛋白由一个 P54 亚基和两个 P28 亚基组成。研究发现自然结构的 P110 蛋白能够阻止 Mhp 对猪气管上皮细胞提取物 (生物素标记) 的黏附。P52 蛋白位于 P159 蛋白 C 末端区域，在不同株中序列比较保守。电镜下观察 P52 蛋白能黏附于猪肾上皮细胞 (PK15 细胞)。曹培丽等[13]对 P52 蛋白进行原核表达，研究证明 P52 蛋白与 Mhp 阳性血清能发生特异性反应，说明其有良好的反应原性。P27 蛋白存在于 P159 蛋白的 N 端，它的功能目前还不清楚。

2.4 P216 蛋白

Jody 等[14]报道了 P216 蛋白，该蛋白由 Mhp493 编码，是 P97 蛋白 (Mhp183) 的一个同源类似物，能够裂解成肝磷脂结合蛋白 P120 和 P85。胰酶消化试验证实 P120 蛋白和 P85 蛋白都位于细胞表面。

微孔板黏附试验表明 P120 蛋白和 P85 蛋白都能黏附猪呼吸道纤毛，它们也能与 Mhp 阳性猪血清反应。对 P216 蛋白在体外进行三段表达，发现三段表达蛋白都能黏附并进入 PK15 细胞。P216 蛋白是目前发现的唯一一个缺乏 R1 纤毛结合区但能结合到肝磷脂上的蛋白。研究发现，P216 蛋白在构建 Mhp 表面结构的过程中起到了巨大的作用，可能对 Mhp 的黏附起到辅助作用，对研究 Mhp 的致病机理有很大帮助。

2.5 P116 蛋白

Lisa 等[15]首次报道了 P116 蛋白，该蛋白由 Mhp108 编码，是 P102 蛋白 (Mhp182) 的一个同源类似物。P116 蛋白是 P102 家族中第一个发现能够与 PK15 细胞及猪呼吸道纤毛黏附的黏附因子，且 P116 蛋白是第一个报道的能够与纤溶酶原结合的黏附因子。研究表明 P116 蛋白是 Mhp 重要的黏附因子和毒力因子。

2.6 Mhp271 蛋白

Ania 等[16]发现了 Mhp271 蛋白，它是 P97 蛋白 (Mhp183) 的一个同源类似物，编码一个 118.8 kDa 的蛋白，是目前发现的除 P97 蛋白外唯一一个全部含有 R1 和 R2 区的蛋白。为研究其功能，体外表达了 F1 段 (含 R1A) 以及 F2 段 (含 R1B 与 R2)，黏附试验显示 F2 段表达蛋白能与肝磷脂、纤连蛋白和猪纤毛黏附，而 F1 段表达蛋白则不能，此试验说明在黏附过程中 R1 区域和 R2 区域都是必须的。

2.7 Mhp107 蛋白

Lisa 等[17]报道了 Mhp107 蛋白，它是 P97 蛋白 (Mhp183) 的一个同源类似物。将 Mhp107 蛋白分三段表达并免疫动物制备抗血清，免疫印迹反应结果表明：三段蛋白的抗血清均可与一个 104 kDa 的蛋白反应。胰蛋白酶处理 Mhp 试验表明 Mhp107 蛋白位于细胞膜上。Mhp107 蛋白能与肝磷脂、纤连蛋白和纤溶酶原结合，也能黏附于猪呼吸道纤毛和 PK15 细胞，这证明 Mhp107 蛋白为一个多功能蛋白，是 Mhp 的一个重要黏附因子和毒力因子。

Mhp 的黏附因子在体外能够黏附到纤溶酶原、细胞外基质 (纤连蛋白、层粘连蛋白、玻连蛋白)、肝磷脂等物质上。

Mhp 的黏附因子中，P116 蛋白、Mhp107 蛋白能与纤溶酶原结合，激活纤溶酶原变为有活性的纤溶酶，纤溶酶是一种丝氨酸蛋白酶，能够水解并暴露细胞外基质成分 (纤连蛋白、层粘连蛋白等)，从而提高 Mhp 对猪呼吸道纤毛的黏附。一般认为能够和纤溶酶原结合的蛋白是一个多功能的膜蛋白，且认为是病原微生物侵染呼吸道的一个重要的毒力因子[18]，由此可以推测 P116 蛋白、Mhp107 蛋白在 Mhp 中扮演重要角色，可以作为亚单位疫苗的候选抗原蛋白。

在纤溶酶将细胞外基质暴露后，P116 蛋白、Mhp271 蛋白、Mhp107 蛋白能够黏附到纤连蛋白等细胞外基质上，产生毒性，使宿主细胞的骨架变形重排，因而导致了宿主的感染。该过程表明 Mhp 与纤连蛋白的相互作用是致病过程的关键的因素，也为 Mhp 侵染宿主细胞和组织提供了一种黏附机制[19-20]。研究证明，多种病原微生物将黏附到细胞外基质上的纤连蛋白作为黏附机制[15]。

P97 蛋白、P159 蛋白、P216 蛋白、Mhp271 蛋白、Mhp107 蛋白等黏附因子含有肝磷脂黏附区域，能黏附到肝磷脂上。目前的研究发现，肝磷脂有两个功能：一、肝磷脂作为一种“桥分子”，能够使黏附因子黏附到细胞外基质上 (纤连蛋白、层粘连蛋白、玻连蛋白)[19]，导致宿主感染。二、肝磷脂能够阻止 Mhp 黏附到猪呼吸道纤毛细胞和 PK15 细胞。肝磷脂既能阻止 Mhp 黏附到纤毛细胞也具有与黏附因子相结合的能力表明肝磷脂在 Mhp 黏附过程中起到重要作用[17]。

3 其他支原体黏附因子的研究进展

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3.1 肺炎支原体的黏附因子的研究进展

人支原体病中，对肺炎支原体 (Mycoplasma pneumoniae, Mp)的黏附因子研究较透彻。大量动物模型以及体外细胞模型研究表明 Mp 对人呼吸道上皮细胞的黏附是其致病的关键，在 Mp 表面存在黏附细胞器，Mp 的黏附细胞器主要由黏附素和黏附辅助蛋白等细胞骨架相关蛋白组成。Mp 顶端结构中存在两种黏附素，P1 和 P30，缺失 P1 和 P30 的 Mp 的突变株则丧失黏附力。某些突变株，虽然具有正常功能的 P1 和 P30，但也不能黏附至宿主细胞，因此认为 Mp 的黏附还需要某些辅助蛋白的参与，目前已经鉴定的辅助蛋白主要有两组：P40，P90 和 HMW1-HMW4，这些蛋白虽不是黏附素，但是缺乏任何一种都可能引起 Mp 丧失黏附能力[21-22]。

3.2 生殖道支原体黏附因子的研究进展

生殖支原体(Mycoplasma genitalium, Mg)，能够黏附于人类泌尿生殖道上皮细胞，引起急性非淋性菌性尿道炎、慢性非淋性菌性前列腺炎等多种生殖系统疾病。Mg 的黏附蛋白 Pa 是黏附宿主细胞并感染宿主细胞重要物质基础[23]。Mg 的细胞黏附素 P32 与 Mp 的 P30 黏附素相同，两个蛋白都有一个异常富集脯氨酸的 C 端重复序列。在无黏附活性 Mg 的突变株中一个 110 KDa 蛋白 (P110) 与 Pa 一起消失[24]，这说明 Mg 介导的细胞黏附需要一系列其他的黏附蛋白。除了黏附蛋白外，最近基因组测序揭示了在 Mg 中存在与 Mp 的 HMW1-HMW4 类似细胞黏附辅助蛋白。

3.3 鸡毒支原体黏附因子的研究进展

鸡毒支原体 (Mycoplasma gallisepticum, MG) 能够引起鸡的慢性呼吸道疾病，鸡群感染率高达 83.4 %。MG 感染鸡群的的第一步是借助其膜表面的 VlhA 多基因家族黏附鸡呼吸道组织和细胞上，VlhA 多基因家族包括黏附素和血凝素等[25]。VlhA 基因组中的拷贝数在 32-70 之间，每次感染只表达其中一个 VlhA 基因，且可以在转录水平对不同基因的表达进行调控，从而使 VlhA 蛋白发生抗原变异，严重干扰宿主正常免疫机制的形成，造成 MG 的免疫逃逸现象。

通过以上三种支原体黏附因子的研究，发现支原体在黏附宿主细胞过程中需要黏附素和黏附辅助蛋白的共同作用，鉴于此，是否 Mhp 的黏附因子中也可能存在黏附素和黏附辅助蛋白还需进一步的试验论证。

4 展望

近年来，随着细胞生物学和基因组学研究不断深入，Mhp 黏附机制的研究在细胞水平和基因水平有了突破性的进展。目前已有 4 株猪肺炎支原体 (232 株、7448 株、J 株、168 株[26-27]) 完成全基因测序，依赖全基因序列分析来预测潜在的黏附因子将是一种研究方法。另外，参考其他支原体或细菌的黏附机制来预测猪肺炎支原体的黏附机制也不失为一种策略。

根据全基因序列分析已鉴定出一些与 Mhp 黏附作用相关的黏附因子，但 Mhp 黏附机制依旧不甚明了。笔者认为在揭示 Mhp 黏附机制的研究中，可以通过动物模型与细胞模型进行 Mhp 各种黏附因子的定位、功能及黏附过程中协同作用的研究，进而阐述黏附因子与宿主细胞间的黏附机制。

在明确 Mhp 黏附机制的基础上，可以探究致病性与黏附因子的关系。试验证明，Mhp 的黏附性决定致病性[2]。刘茂军等[28]已证明黏附因子 P97 基因与 Mhp 的致病性有一定的关系，其他黏附因子与致病性的关系还需要进一步的试验验证。

目前用于预防猪支原体肺炎的疫苗主要有灭活苗和弱毒苗。灭活苗主要是进口疫苗，价格昂贵，大大增加养殖场的成本 弱毒苗的免疫效果虽好，但需要肺内接种，有一定的技术操作难度，且对已发病的猪群不能注射该疫苗，所以有必要研究开发新型疫苗来预防该病，在明确 Mhp 致病机制的基础上，找出其主要抗原蛋白，利用基因工程手段开发出新型疫苗以克服传统疫苗的缺点，有着很好的应用前景。有研究者做了以下尝试，将 P97 基因导入腺病毒载体生产的亚单位疫苗有一定的免疫保护效果，但与商品化的疫苗相比，免疫效果还不尽人意[8]。因此，利用多种抗原蛋白来研制新型疫苗将是猪支原体肺炎疫苗研究的一个重要方向，从而能为该病的防治提供新的方法和思路。

参考文献 (References)

[1] 任家琰, 马海利编著. 动物病原微生物学[M]. 中国农业科技出版社, 2001
Ren Jia-yan, Ma Hai-li. Animal pathogenic microbiology [M]. China Agricultural Science and Technology Press, 2001

[2] 吴移谋, 叶元康. 支原体学[M]. 北京:人民卫生出版社,2 版, 2008, 1: 203-208
Wu Yi-mou, Ye Yuan-kang. Mycoplasmaology [M]. Beijing:People's Health Press,second edition,2008, 1:203-208

[3] Zhang Qi-jing, Theresa FY, Ross RF. Identification and Characterization of a Mycoplasma hyopneumoniae Adhesin[J]. Infection and Immunity, 1995, 63(3): 1013-1019

[4] Hsu T, Artiushin S, Minion FC, et al. Cloning and Functional Analysis of the P97 Swine Cilium Adhesin Gene of Mycoplasma hyopneumoniae[J] .Bacteriology, 1997, 179(4):1317-1323

[5] Hsu T, Minion FC. Identification of the Cilium Binding Epitope of the Mycoplasma hyopneumoniae P97 Adhesin[J]. Infection and Immunity, 1998, 66(10): 4762-4766

[6] Minion FC, Adams C, Hsu T. R1 region of P97 mediates adherence of Mycoplasma hyopneumoniae to swine cilia[J]. Infection and Immunity, 2000, 68(5):3056-3060

[7] Cheryl J, Jody LW, Minion FC, et al. Two Domains within the Mycoplasma hyopneumoniae cilium adhesin bind heparin [J]. Infection and Immunity, 2006, 70(1):481-487

[8] Faust RO, Maximilien A, Nedzad M, et al. Potential use of a recombinant replication-defective adenovirus vector carrying the C-terminal portion of the P97 adhesin protein as a vaccine against Mycoplasma hyopneumoniae in swine[J]. Vaccine, 2010, 28:4802-4809

[9] Hsu T, Minion FC. Molecular analysis of the P97 cilium adhesin operon of Mycoplasma hyopneumoniae [J]. Gene, 1998, 214:13-23

[10] Adams C, Pitzer J, Minion FC. In vivo expression analysis of the P97 and P102 paralog families of Mycoplasma hyopneumoniae [J]. Infection and Immunity, 2005, 73:7784-7787

[11] Tracey AB, Katrin D, Manfred R, et al. P159 is a proteolytically processed, surface adhesin of Mycoplasma hyopneumoniae: defined domains of P159 bind heparin and promote adherence to eukaryote cells [J]. Molecular Microbiology, 2006, 60(3):669-686

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[12] Jia Rong-chen, Jyhs-HL, Chung Nan-weng, et al. Identification of a novel adhesin-like glycoproteinfrom Mycoplasma hyopneumoniae [J]. Veterinary Microbiology, 1998, 62:97-110

[13] 曹培丽, 李媛, 陈超等. 猪肺炎支原体 P52 蛋白的原核表达及抗血清制备[J]. 中国预防兽医学报, 2009, 31(7):572-576
Cao Pei-li, Li Yuan, Chen Chao, et al. Expression of Mycoplasma hyopneumoniae P52 proteint and preparation of the rabbit antisera against P52 protein [J]. Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine, 2009, 31(7):572-576

[14] Jody W, Cheryl J, Stuart JC, et al. Mhp493 (P216) is a proteolytically processed, cilium and heparin binding protein of Mycoplasma hyopneumoniae [J]. Molecular Microbiology, 2009, 71(3):566-582

[15] Lisa MS, Ania TD, Cheryl J, et al. A Processed Multidomain Mycoplasma hyopneumoniae adhesin binds Fibronectin, Plasminogen, and Swine Respiratory Cilia [J]. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, 2010, 285:33971-33978

[16] Ania TD, Cheryl J, Minion FC, et al. Repeat regions R1 and R2 in the P97 paralogue Mhp271 of Mycoplasma hyopneumoniae bind heparin, fibronectin and porcine ciliamni[J]. Molecular Microbiology, 2010, 78(2):444- 458

[17] Lisa MS, Linda F, Ania TD, et al. Mhp107 is a member of the multifunctional adhesin family of Mycoplasma hyopneumoniae [J]. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, 2011, 286: 10097-10104

[18] Vijaykumar P, Vincent AF. a-Enolase, a Novel Strong Plasmin(ogen) Binding Protein on the Surface of Pathogenic Streptococci [J]. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, 1998, 273(33):14503-14515

[19] Giron JA, Lange M, Baseman J. Adherence, fibronectin binding, and induction of cytoskeleton reorganization in cultured human cells by Mycoplasma penetrans [J]. Infection and Immunity, 1996, 64 (1): 197-208

[20] Katarzyna D, Joseph MP, Claudia FD. Fibronectin binding protein and host cell tyrosine kinase are required for internalization of staphylococcus aureus byepithelial cells[J]. Infection and Immunity , 1999, 67(9):4673-4678

[21] Gerlinde LS, Alexandre P, Matthias M. Proteins complexed to the P1 adhesin of Mycoplasma pneumoniae [J]. Microbiology, 2000,146:741-747

[22] Dallo SF, Chavoya A, Baseman JB. Characterization of the gene for a 30-kilodalton adhesion-related protein of Mycoplasma pneumoniae [J]. Infection and Immunity, 1990, 58(12): 4163-4165

[23] Plummer JM, Lazzell A, Baseman JB. Shared epitopes between Mycoplasma pneumoniae major adhesin protein P1 and a 140-kilodalton protein of Mycoplasma genitalium[J]. Infection and Immunity, 1987, 55(1): 49-56

[24] Raul B, Oscar QP, Mario FN. Mycoplasma genitalium P140 and P110 cytadhesins are reciprocally stabilized and required for cell adhesion and terminal-organelle development[J]. Journal of Bacteriology, 2006,188(24):8627-8637

[25] Markham PF, Kanci A, Whithear KG, et al. A novel mechanism for control of antigenic variation in the haemagglutinin gene family of Mycoplasma synoviae[J]. Molecular Microbiology, 2000, 35(4): 911-923

[26] 刘劼, 吴移谋. 支原体基因组学研究进展[J].中国人兽共患病学报, 2006, 22(11):1073-1077
Liu Jie, Wu Yi-mou. Mycoplasma genomics research progress[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2006, 22(11):1073-1077

[27] Liu Wei, Feng Zhi-xin, Fang Liu-rong, et al. Complete Genome Sequence of Mycoplasma hyopneumoniae Strain 168[J]. Journal of Bacteriology, 2011, 193(4):1016-1017

[28] 刘茂军, 邵国青, 张映. 猪肺炎支原体不同毒力株黏附因子基因序列分析[J]. 江苏农业学报, 2010, 26 (3) : 522-525
Liu Mao-jun, Shao Guo-qing, Zhang Ying. Sequence analysis of adhesin gene of different Mycoplasma hyopneumoniae Strins[J]. Jiangsu Journal of Agricultural Sciences, 2010, 26 (3) : 522-525

(上接第 983 页)

[42] Adesokan AA, Roberts VA, Lee KW, et al. Prediction of HIV-1 integrase/viral DNA interactions in the catalytic domain by fast molecular docking[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2004, 47(4): 821-828

[43] Fan L, Roberts VA. Complex of linker histone H5 with the nucleosome and its implications for chromatin packing [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103(22): 8384-8389

[44] Aloy P, Moont G, Gabb HA, et al. Modelling repressor proteins docking to DNA [J]. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 1998, 33(4): 535-549

[45] Filikov AV, Mohan V, Vickers TA, et al. Identification of ligands for RNA targets via structure-based virtual screening: HIV-1 TAR [J]. Journal of Computer-Aided Molecular Design, 2000, 14(6): 593-610

[46] Daldrop P, Reyes FE, Robinson DA, et al. Novel Ligands for a Purine Riboswitch Discovered by RNA-Ligand Docking [J]. Chemistry & Biology, 2011, 18(3): 324-335

[47] Pinto IG, Guilbert C, Ulyanov NB, et al. Discovery of Ligands for a Novel Target, the Human Telomerase RNA, Based on Flexible-Target Virtual Screening and NMR [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51(22): 7205-7215

[48] Holt PA, Chaires JB, Trent JO. Molecular docking of intercalators and groove-binders to nucleic acids using Autodock and Surflex[J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2008, 48(8): 1602-1615

[49] Detering C, Varani G. Validation of automated docking programs for docking and database screening against RNA drug targets[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2004, 47(17): 4188-4201

[50] Barbault F, Ren B, Rebehmed J, et al. Flexible computational docking studies of new aminoglycosides targeting RNA 16S bacterial ribosome site [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 43(8): 1648-1656.

[51] Janin J. Protein-protein docking tested in blind predictions: the CAPRI experiment[J]. Molecular Biosystems, 2010, 6(12): 2351-2362

[52] Janin J, Henrick K, Moult J, et al. CAPRI: A Critical Assessment of PRedicted Interactions[J]. Proteins-Structure Function and Bioinformatics, 2003, 52(1): 2-9

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net