



- ▶ Журнал ЭБ
- ▶ О журнале
- ▶ Редакционная коллегия и редакция
- ▶ Что нового?
- ▶ 2014 год
- ▶ 2013 год
- ▶ 2012 год
- ▶ 2011 год
- ▶ 2010 год
- ▶ 2009 год
- ▶ 2008 год
- ▶ 2007 год
- ▶ 2006 год
- ▶ 2005 год
- ▶ 2004 год
- ▶ 2003 год
- ▶ 2002 год
- ▶ 2001 год
- ▶ 2000 год
- ▶ 1999 год
- ▶ 1998 год

▶ ENGLISH

[Портал РЭБ](#) / [Журнал ЭБ](#) / [1999 год](#) / [Выпуск 3](#)

Электронные библиотеки -1999 - Том 2 - Выпуск 3

Электронная библиотека знаний для аннотации геномной ДНК

*М.П. Пономаренко, Ю.В. Пономаренко, А.С. Фролов, А.В. Кочетов, Ф.А. Колпаков, Н.А. Колчанов
Институт цитологии и генетики СО РАН*

*Н.Л. Подколотный
Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН*

Аннотация

Создана электронная библиотека знаний GeneExpress для обеспечения полного цикла аннотации геномной ДНК, включая накопление первичных экспериментальных данных; автоматический анализ этих данных; документирование закономерностей, выявленных в качестве результатов этого анализа; генерацию активных приложений, использующих эти закономерности для аннотации геномной ДНК, и, что является новшеством GeneExpress, объяснение результатов аннотации геномной ДНК вплоть до указания первичных экспериментальных данных, на основании которых были созданы методы получения этих результатов. Таким образом, GeneExpress сочетает в себе поисковые возможности статического информационного ресурса и прогностические возможности активных приложений. Одна из этих возможностей заключается в объяснении результатов аннотации вплоть до первичных экспериментальных данных, с помощью которых были созданы методы получения этих результатов; вторая - в комплексном анализе расшифрованных фрагментов ДНК путем сопоставления результатов распознавания функциональных сайтов, координированная работа которых регулирует экспрессию генов. Реализация и применение этих новых возможностей демонстрируются на примере распознавания функциональных сайтов, предсказания их биологической активности и предсказания "высокого/низкого" уровня экспрессии генов. Электронная библиотека знаний GeneExpress является общедоступной через Интернет, <http://www.mgs.bionet.nsc.ru/systems/GeneExpress/>.

Введение

ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА является крупнейшим всемирным научным проектом. Аннотация геномной ДНК - предсказание неизвестных генов, регуляторных районов и функциональных сайтов с целью планирования прецизионных экспериментов по их точной идентификации. Это требует применения знаний о строении генов, регуляторных районов, функциональных сайтов, молекулярных механизмах их работы, генных сетях координации работы генов в процессах жизнедеятельности организмов. Массив даже самых необходимых таких знаний настолько велик и разнороден, что его невозможно ни "держать в голове", ни издать в виде "Руководства по неизвестным генам". Поэтому справочно-поисковая оптимизация разнородных потоков управления и данных электронной библиотеки представляется наиболее адекватной аннотации геномной ДНК.

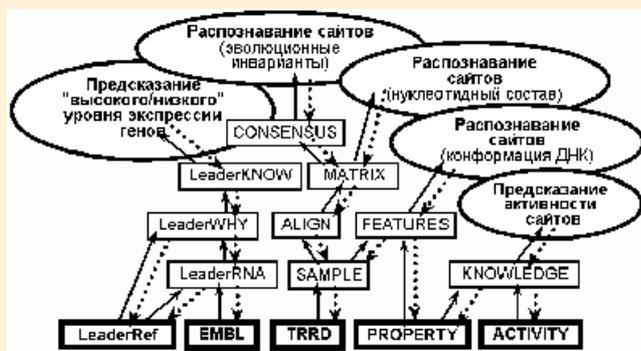
Наша электронная библиотека для аннотации геномной ДНК основана на новом методе документирования молекулярно-генетических знаний. Его суть в представлении каждого элементарного знания в виде активного приложения, производящего соответствующий элементарный алгоритмический шаг анализа ДНК. Например, знание о функциональном сайте, предшествующем стартам некоторой группы изофункциональных генов, представляется в виде программы для распознавания такого сайта в геномной ДНК с целью предсказания неизвестных генов этой группы. Существенно, что программная документация (URL, описание, контрольные примеры) собирается в полнотекстовую базу данных, справочно-поисковые средства которой оптимизируют поток управления знаниями-программами по мере возникновения необходимости каждого из них в процессе аннотации геномной ДНК. Текущая версия нашей электронной библиотеки знаний для аннотации геномной ДНК включает шесть основных баз таких знаний: GeneNet - генные сети координации генов (10 знаний-сетей); ACTIVITY - активность функциональных сигналов геномной ДНК (49 знаний-программ); FEATURES - конформационные и физико-химические особенности сигналов (1402 знаний-программ); MATRIX - частотные сигналы в геномной ДНК (567 знаний-программ); CONSENSUS - эволюционно-консервативные сигналы (66 знаний-программ), LeaderRNA - сигналы "частого/редкого" использования

генов (99 знаний-программ). Эти знания являются общедоступными, <http://www.mgs.bionet.nsc.ru/systems/GeneExpress/>.

Система

Рассматриваемые в данной работе компоненты GeneExpress схематически показаны на рис.1. Можно видеть, что основанием электронной библиотеки являются базы первичных экспериментальных данных (жирные прямоугольники) по публикациям таких данных (LeaderRef); по расшифрованным последовательностям геномной ДНК (EMBL), по локализации регуляторных районов генов в этих ДНК (TRRD); по биологической активности функциональных ДНК сайтов, составляющих эти регуляторные районы (ACTIVITY). Наша электронная библиотека имеет еще два уровня организации: базы знаний (нормальные прямоугольники) и активные приложения (эллипсы). В базах знаний документируются закономерности, выявленные в результате анализа первичных экспериментальных данных, в свою очередь активные приложения используют эти закономерности с целью решения конкретных задач аннотации геномной ДНК. Как видно из рис.1, трехуровневая структура электронной библиотеки предоставляет, по крайней мере, две новые исследовательские возможности. Прежде всего, активные приложения, в зависимости от решаемых ими задач, используют различные комбинации закономерностей, выявляемых на основе предварительного анализа первичных экспериментальных данных (сплошные стрелки). Кроме того, результаты каждого активного приложения могут быть объяснены пользователю GeneExpress посредством обратных связей (разрывные стрелки) от этого приложения к используемым им закономерностям ДНК и от этих закономерностей к первичным экспериментальным данным, в результате анализа которых были выявлены эти закономерности.

Рис. 1. Схематическое представление рассматриваемые в данной работе компонент GeneExpress.



Жирные прямоугольники - базы экспериментальных данных. **Нормальные прямоугольники** - базы знаний-закономерностей, выявленные (сплошные стрелки) в результате анализа этих данных. **Эллипсы** - активные приложения аннотации геномной ДНК на основе использования этих баз знаний. **Разрывные стрелки** - объяснение результатов аннотации геномной ДНК вплоть до экспериментальных данных, на основе которых были созданы методы получения этих результатов (это - новшество GeneExpress).

Результаты и обсуждение

Предсказание "высокой/низкой" экспрессии генов (конструирование трансгенных организмов)

Одной из перспективных целевых задач применения генетической информации, расшифрованной в рамках проекта "ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА", является конструирование генно-инженерными методами трансгенных организмов, например, кормовых растений, в геном которых встроены гены животных с целью увеличения питательной ценности этих растений. Поскольку регуляция экспрессии генов растений и животных сильно различаются одна от другой, то предсказание "высокого/низкого" уровня экспрессии гена животных в организме растения является весьма актуальной задачей.

Компоненты GeneExpress для решения этой задачи показаны в левой части рис.1. Главная из этих компонент - библиографическая база данных LeaderRef по регуляции экспрессии генов. На основании собранной здесь литературы создана база знаний LeaderRNA по дихотомической классификации генов, "высоко/низко" экспрессируемых. Так, для млекопитающих собрано 77 высоко и 151 низко экспрессируемых генов.

В другой базе знаний LeaderWhy документированы мнения экспертов о влиянии разных характеристик регуляторных районов генов на уровень экспрессии этих генов и выявленные нами различия в строении "высоко/низко" экспрессируемых генов. Так, согласно эксперту Д.Р.Галли (D.R.Gallie) [1], высоко экспрессируемые гены имеют короткие районы запуска трансляция их мРНК в белки, тогда как "низко" экспрессируемые гены имеют протяженные такие районы. Всего в LeaderWhy собрано более 90 таких закономерностей.

Третья база знаний LeaderKnow содержит "Си"-коды активных приложений, каждое из которых

предсказывает "высокую/низкую" экспрессию гена по наличию/отсутствию в его строении определенной особенности, документированной в LeaderWhy. На рис. 2 показан "Си"-код программы для правила Д.Р.Галли (D.R.Gallie) длины района запуска трансляции мРНК [1]. В полях "ST" и "NT" для соответственно "высоко" и "низко" экспрессируемых генов даны средние длины таких районов, их стандартные отклонения, а также ошибки предсказания этой программы. Можно видеть, что длины районов запуска трансляции мРНК "высоко" и "низко" экспрессируемых генов различаются более чем вдвое. В поле "LC" указана достоверность этого различия: $p < 0.001$ по критерию "хи-квадрат".

Рис. 2. Пример документа базы знаний LeaderKnow по "Си"-кодам приложений, предсказывающих уровень экспрессии генов с помощью экспертных правил (правило длины района запуска трансляции гена [1]).

```

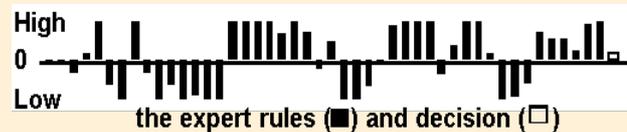
MI KNOW00Ma
MN Mammalian mRNA translation activity
WW TOOLS; http://www.mgs.../MA_mRNA.htm
CT Translation INCREASES with
CT DECREASING leader length
ST 75.7 (61.3) 13.0%
NT 182.1 (212.5) 62.5%
LC 0.001, chi2-criterion
C-CODE
/* Leader Length Rule (translation)*/
double MaEx Len (char *s){ double X;
char *seq; int k, SiteLength=3;
seq=&s[0]; k=strlen(seq);
if(k < SiteLength+1) return(-1001.);
X=(double)k; X-=151.8; X*= -0.015421;
if(X < -1.)X=-1.; if (X > 1.)X=1.;
return(X);}
XX
  
```

Наконец, все активные приложения, "Си"-коды которых собраны в LeaderKnow, собраны в библиотеке таких приложений. На рис. 3 показаны результаты их применения к анализу гена hsp70 быка. Биологической функцией этого гена является включение защитной реакции организма на тепловой шок, что обуславливает высокий уровень его экспрессии (реакция должна быть мгновенной). Можно видеть, что для млекопитающих этот ген быка предсказан "высоко экспрессируемым", тогда как для растений - "низко экспрессируемым".

Рис. 3. Примеры результатов предсказания уровня экспрессии гена (светлый прямоугольник) на основе экспертных правил (темные прямоугольники). Для высоко экспрессируемого гена hsp70 быка правильно предсказан "высокий" уровень экспрессии для млекопитающих и правдоподобно предсказан "низкий" уровень экспрессии для растений.

Ген hsp70 быка (EMBL: BT09861)

Млекопитающие:

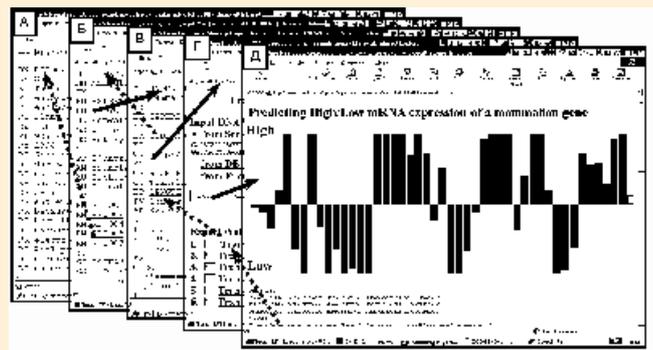


Растения:



Рисунок 4 показывает как процесс получения этого предсказания (сплошные стрелки), так и процесс его объяснения (разрывные стрелки) пользователю вплоть до рекомендации этому пользователю статей экспертов по регуляции экспрессии генов, что является новшеством электронной библиотеки GeneExpress.

Рис. 4. Предсказание (сплошные стрелки) уровня экспрессии заданного гена и, что является новшеством электронной библиотеки GeneExpress, объяснение этого предсказания (разрывные стрелки) пользователю вплоть до рекомендации соответствующих статей экспертов по регуляции экспрессии генов.



белками

Элементарным актом регуляции экспрессии любого гена является связывание некоторого регуляторного белка с определенным участком ДНК (функциональным сайтом) в окрестности этого гена. На рис.5а показан такой комплекс ТАТА-бокса ДНК с белком ТВР, запускающего транскрипцию (считывание) многих генов. Биологическая активность ДНК/белкового комплекса (например, сродство белка к ДНК) определяется последовательностью ДНК участка связывания (рис.5б), что обеспечивает разнообразие регуляции экспрессии генов. Таким образом, уровень экспрессии каждого гена складывается из частных биологических активностей множества функциональных сайтов ДНК, регулирующих этот ген. Поэтому предсказание неизвестных величин биологической активности функциональных сайтов по их расшифрованным последовательностям геномной ДНК является важной задачей аннотации геномной ДНК.

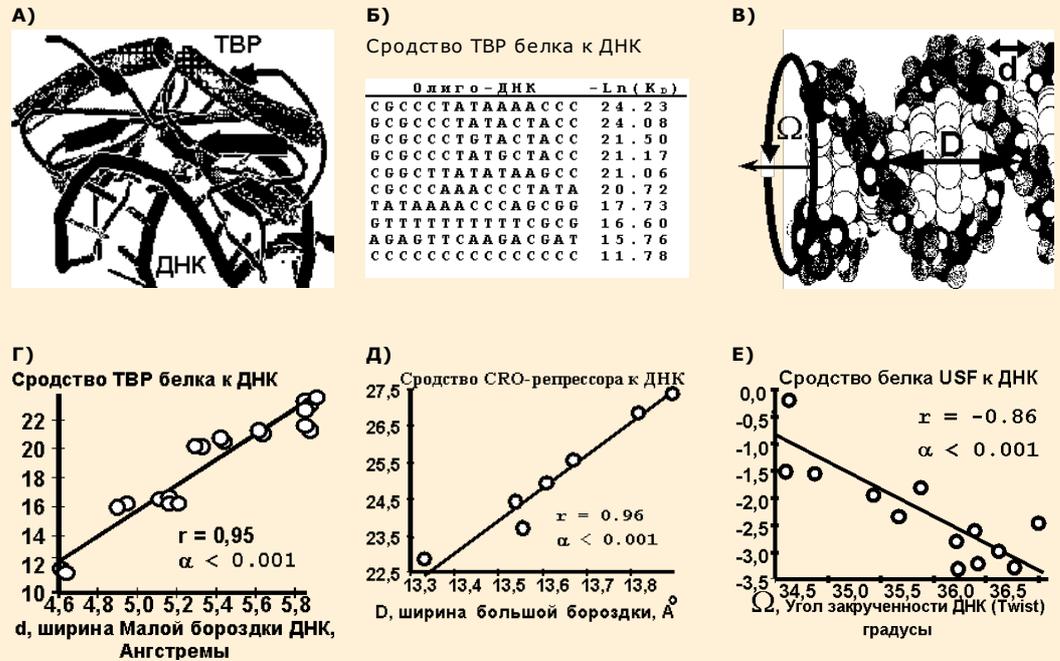
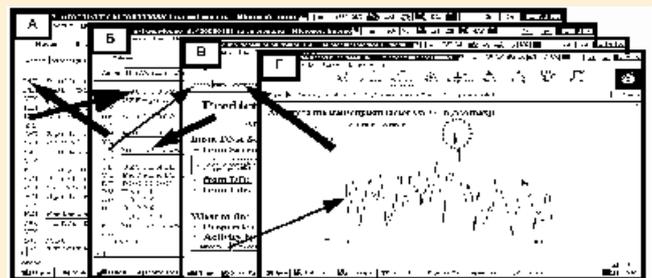


Рис. 5. Предсказание активности функциональных сайтов ДНК. **А)** Комплекс ТАТА-бокса с белком ТВР [2]. **Б)** Средство ТВР к ДНК (база данных ACTIVITY [3]). **В)** Свойства конформации ДНК (база данных PROPERTY); **Г,Д,Е)** Примеры корреляций средства регуляторных белков к ДНК и свойств ДНК.

Рис. 6. Применение (нормальные стрелки) GeneExpress для предсказание сродства регуляторного белка USF к регуляторному району гена HMG ко-редуктазы хомяка (EMBL: M15960). **Разрывный кружок** - пик сродства, совпадающий с известным участком связывания белка USF с регуляторным районом этого гена.



Жирные стрелки - объяснения этого предсказания пользователю (новшество GeneExpress).

Компоненты GeneExpress для распознавания сайтов показаны в правой части рис. 1. Можно видеть, что эта часть электронной библиотеки также основывается на двух базах первичных экспериментальных данных: ACTIVITY и PROPERTY. База данных ACTIVITY [3] содержит описание более 400 экспериментов по определению величин биологической активности функциональных сайтов ДНК (рис. 5б), в базе данных PROPERTY документированы величины более 30 конформационных и физико-химических свойств динуклеотидных шагов двойной спирали ДНК (рис. 5в). Путем автоматического сопоставления информации из этих двух баз экспериментальных данных выявляются свойства ДНК, величины которых коррелируют с величинами биологической активности сайтов. Такие корреляции накапливаются в базе знаний KNOWLEDGE в виде "Си"-кодов приложений для предсказания активности сайтов по последовательностям ДНК. Активные модули этих приложений собраны в библиотеку, позволяющую решать задачи аннотации геномной ДНК.

На рис. 6 показан процесс применения такого приложения для предсказания сродства регуляторного белка USF к регуляторному району ДНК гена HMG ко-редуктазы хомяка (EMBL: M15960). Жирными стрелками показано объяснение пользователю того, каким образом было осуществлено это предсказание вплоть до первичных экспериментальных данных по известным величинам сродства белка USF к некоторым ДНК. Этот пример показывает ценность сочетания прогностических возможностей активных приложений с поисковыми возможностями статических информационных систем. В этом сочетании состоит новшество GeneExpress.

Распознавание функциональных сайтов, составляющих регуляторные районы генов

Элементарным шагом аннотации геномной ДНК является распознавание участков связывания ДНК с регуляторными белками (функциональных сайтов ДНК). Компоненты GeneExpress для распознавания сайтов показаны в центре рис. 1. Можно видеть, что в основании этой части GeneExpress также лежит база экспериментальных данных TRRD по регуляторным районам генов [4]. В ней описаны регуляторные районы более 650 генов, состоящих более чем из 2500 функциональных сайтов ДНК. Посредством группировки сайтов связывания определенного регуляторного белка в регуляторных районах разных генов была получена база знаний SAMPLES, пример информации из которой показан в левой половине Таблицы 1.

Таблица 1. Примеры информации об участках связывания ДНК регуляторных районов генов с белками, доступной в базах знаний SAMPLES, ALIGN и CONSENSUS (на примере регуляторного белка NF-1).

База знаний SAMPLES	Нить ДНК	База знаний ALIGN
GGTTGCTGACTAATTGAG	-	CTCAA TTAGTCA GCAACC
GGGTATAACTCACCTGA	-	TCAGG TGAGTTA TACCC
TAAAGGTTAGTCATACATT	+	TAAAGG TTAGTCA TACATT
AGCCATGACATCATCTCT	-	AGAGA TGATGTC ATGGCT
TCCATTTCAGTCAGTCTTT	+	TCCAT TCAGTCA GTCTTT
AATGTTGAATCACTCAA	+	AATGT TGAATCA CTCAA
GGGCCTGCGTCAGCTGC	+	GGGCC TCGTCA GCTGC
ACTTTTGAGACTTTTCCG	+	ACTTI TGAGACT TTTCCG
GAGTCTGAGACGAGCCGCC	+	GAG TCTGAGA CGAGCCGCC
GGAAAGTACTAACTGAC	-	G TCAGTTA GTCACCTCC
CACATATGATTTCAGCAACA	-	TGTTGC TGAATCA TAGTG
CGCCGTGACTCAGCGCT	-	AGCGC TGAGTCA CGGCG
GGAGCTGACTCATGCTA	-	TAGCA TGAGTCA GCTCC
Участок связывания ± 5 поз.	Эволюционный инвариант (CONSENSUS): TGAGTCA	

(+)-нить ДНК в приведена в базе знаний SAMPLES; для (+)-нити ДНК с последовательностью ® ATGC ®, последовательностью ее (-)-нити является → TACG →, что тождественно последовательности ® GCAT ® (стрелками показано направление "чтения" последовательности ДНК).

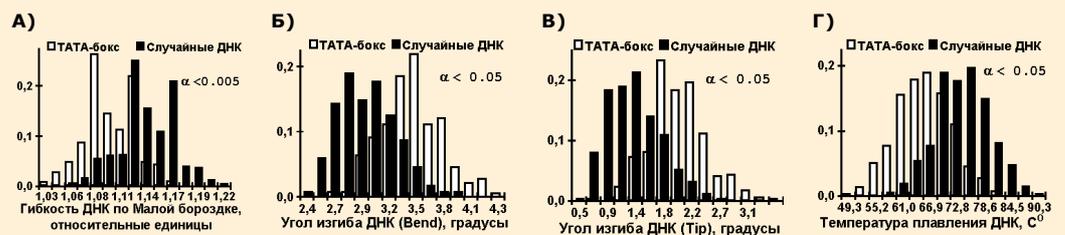


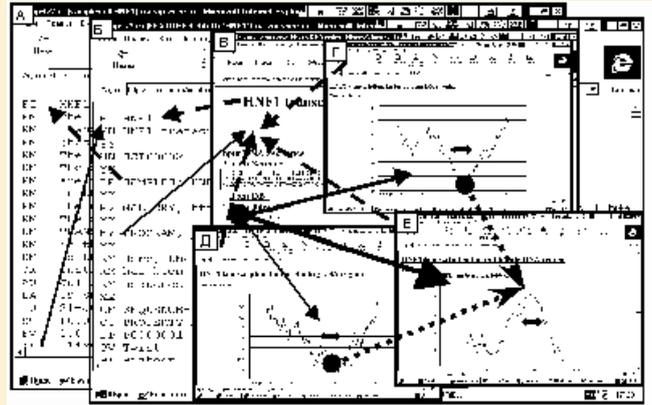
Рис. 7. База знаний FEATURE по характерным свойствам ДНК функциональных сайтов (на примере таких свойств ТАТА-боксов (светлые столбики), отличающих их от случайных ДНК (темные столбики)).

Аналогично рассмотренному выше, на основе сопоставления данных в базе SAMPLES и базе экспериментальных данных PROPERTY по свойствам ДНК, была построена база знаний FEATURES по конформационным и физико-химическим свойствам ДНК, дискриминирующим функциональные сайты от случайных последовательностей ДНК. Рис.7 демонстрирует примеры таких свойств ДНК для рассмотренных выше ТАТА-боксов, связывание которых с белком ТВР запускает транскрипцию (считывание) многих генов. Можно видеть, одним из таких конформационных свойств ТАТА-боксов является его большой изгиб ДНК - углы изгиба ДНК "Bend" (рис.7.б) и "Tip" (рис.7в), - что согласуется с известной пространственной структурой ТВР/ТАТА-комплекса (рис.5а), где двойная спираль ДНК этого сайта, действительно, изогнута.

База знаний FEATURES содержит также "Си"-коды приложений распознавания функциональных сайтов по характерным для них конформационным и физико-химическим свойствам ДНК. Соответственно, активные модули этих приложений собраны в библиотеку распознавания сайтов в ходе аннотации геномной ДНК. На рис.8, в качестве примера, показан процесс применения (непрерывные стрелки)

такого приложения для распознавания участков ДНК связывания регуляторного белка HNF1 в районе запуска транскрипции (считывания) гена аполипопротеина АII человека (EMBL: HSAPOA2). Точковые стрелки - вклад двух свойств ДНК, температуры плавления ДНК (T_m) и угла наклона соседних нуклеотидов Roll (α), в распознавание участка связывания ДНК с белком HNF1 (ϵ). Короткие двунаправленные стрелки показывают локализацию известного такого участка, с которым, как можно видеть, согласуется результат распознавания. Разрывными стрелками показан процесс объяснения пользователю того, на каком основании был распознан этот функциональный сайт вплоть до всех ранее расшифрованных его вариантов в регуляторных районах различных генов. Данный пример еще раз показывает перспективность сочетания прогностических способностей активных приложений с поисковыми способностями статических информационных систем, что является новшеством GeneExpress.

Рис. 8. Применение (непрерывные стрелки) GeneExpress для распознавания участка связывания ДНК с регуляторным белком HNF1 в районе запуска транскрипции (считывания) гена аполипопротеина АII человека (EMBL: HSAPOA2).



Точковые стрелки - вклад температуры плавления ДНК (T_m) и угла наклона соседних нуклеотидов Roll (α) в распознавание участка связывания ДНК с белком HNF1 (ϵ). **Короткие двунаправленные стрелки** - локализация известного такого сайта. **Разрывные стрелки** - объяснение пользователю того, что является обоснованием такого результата распознавания (новшество GeneExpress).

База первичных экспериментальных данных SAMPLES по участкам связывания регуляторных белков с регуляторными районами генов была проанализирована с использованием метода [5] множественного выравнивания последовательностей ДНК, максимизирующим их текстуальное сходство. Результаты этого анализа были документированы в базе знаний ALIGN (Табл. 1, правая половина). При этом были построены матрицы частот встречаемости нуклеотидов в каждой позиции выровненных функциональных сайтов ДНК. Графическое представление такой частотной матрицы сайта связывания регуляторного белка NF-1 показано на рис.7а, тогда как рис.7б иллюстрирует применение активного приложения, использующего эту частотную матрицу для распознавания NF-1 связывающих участков геномной ДНК. Такие частотные матрицы были документированы в базе знаний MATRIX, а составленные с их помощью эволюционно инвариантные последовательности самых частых нуклеотидов в позициях сайтов - в базе знаний CONSENSUS (Табл.1, последняя строка). Согласно принятой в GeneExpress концепции (рис.1), база знаний CONSENSUS также содержит "Си"-коды приложений для распознавания функциональных сайтов с помощью их консенсусов. Аналогично рассмотренному выше активные модули приложений, распознающих функциональные сайты с помощью частотных матриц и консенсусов этих сайтов, были собраны в библиотеки, позволяющие осуществлять распознавание этих сайтов непосредственно в процессе аннотации геномной ДНК (рис.1).

Рис. 9. Матрица частот нуклеотидов **А)**

к каждой позиции выравненные последовательности ДНК сайта связывания регуляторного белка NF-1: **(А)** графическое представление матрицы; **(Б)** результат приложения, которое с помощью этой матрицы правильно распознало известный такой сайт (пик в центре) в расшифрованном фрагменте геномной ДНК.

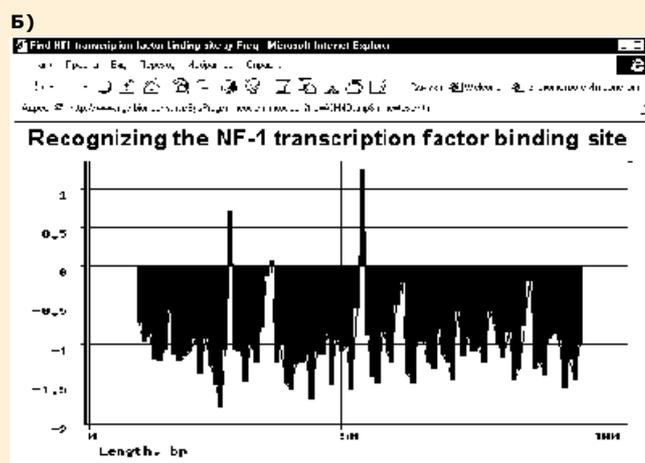
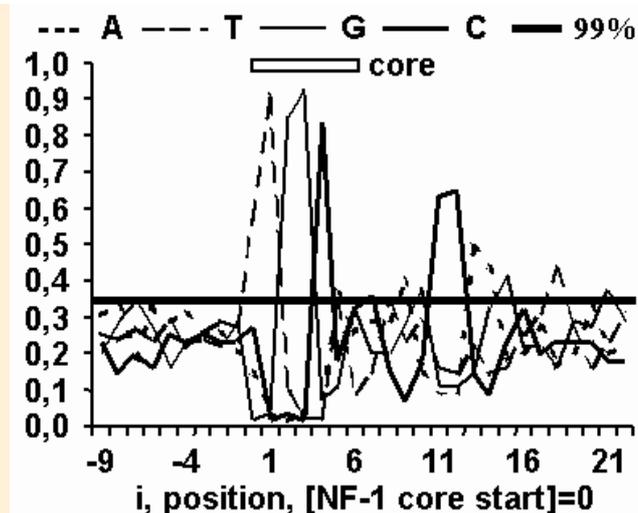


Рис. 10. Новые возможности аннотации геномной ДНК, возникающие благодаря широкому разнообразию активных приложений электронной библиотека GeneExpress. В данном примере, для 194 районов запуска транскрипции генов построены и усреднены профили распознавания следующих функциональных сайтов: **А)** старта транскрипции; **Б)** нуклеосомной упаковки ДНК (препятствует транскрипции); **В)** ТАТА-бокса, запускающего транскрипцию; **Г)** сродства к белку ТВР; **Д)** персистентной длины (изгибной жесткости) ДНК. Согласно известной пространственной структуре [2] ТВР белок связывает ТАТА бокс путем сильного изгиба ДНК этого функционального сайта (рис. 5а).

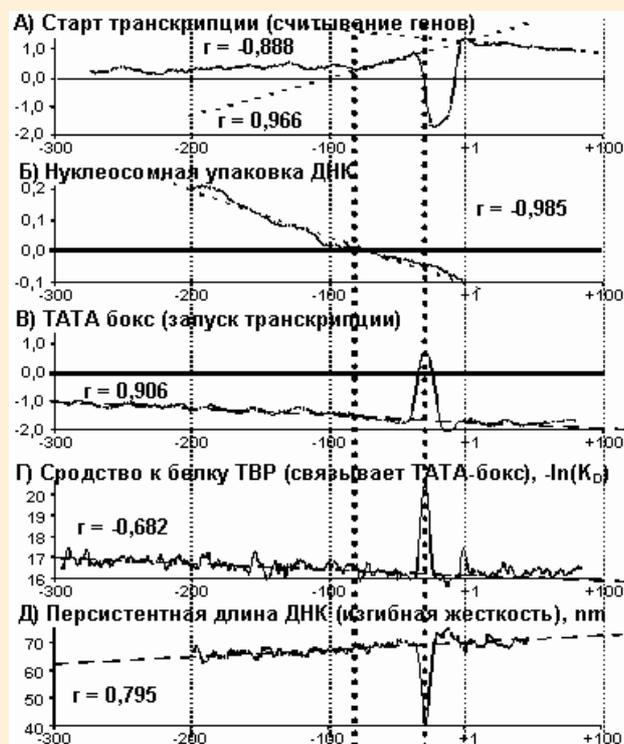


Рисунок 10 иллюстрирует еще одну новую исследовательскую возможность аннотации геномной ДНК, которая возникла благодаря широкому разнообразию активных приложений, документированных в нашей электронной библиотеке GeneExpress. На примере 194 районов запуска транскрипции (считывания) генов показано усреднение профилей распознавания нескольких функциональных сайтов, координированная работа которых обеспечивает регуляцию считывания генов по мере их необходимости для жизнедеятельности организмов: **(А)** старта транскрипции; **(Б)** нуклеосомной упаковки ДНК (препятствует транскрипции); **(В)** ТАТА-бокса, запускающего транскрипцию; **(Г)**

сродства к белку ТВР (связывается с ТАТА боксом для запуска транскрипции гена); (Д) персистентной длины (изгибной жесткости) ДНК (ТВР белок связывает ТАТА бокс посредством сильного изгиба ДНК этого функционального сайта (рис.5а). Как можно видеть из рисунка 10, сопоставление между собой результатов распознавания в ДНК нескольких координированно работающих функциональных сайтов, открывает широкие возможности для аннотации геномной ДНК.

Рассмотренные выше результаты позволяют сделать вывод, что трехуровневая архитектура электронной библиотеки GeneExpress - (1) базы первичных экспериментальных данных; (2) базы знаний, полученных в результате анализа этих данных; (3) активные приложения, решающие конкретные задачи с помощью этих знаний, - обеспечивают две новые исследовательские возможности аннотации геномной ДНК. Первая такая возможность - объяснение результатов аннотации вплоть до первичных экспериментальных данных, с помощью которых были созданы методы получения этих результатов. Вторая возможность - комплексный анализ расшифрованных фрагментов ДНК посредством сопоставления результатов распознавания нескольких функциональных сайтов, координированная работа которых регулирует экспрессию генов.

Работа поддержана грантами РФФИ 98-07-90126, 98-07-91078 и 99-07-90203, а также грантом Огркомитета Российско-Британского семинара "Электронные библиотеки", Москва 16-17 июня, 1999 г.

Литература:

- [1] D.R. Gallie "Translational control of cellular and viral mRNAs", Plant Molecular Biology, Vol. 32, 1996, pp. 145-158.
- [2] Z.S. Juo, T.K. Chiu, P.M. Leiberman, I. Baikalov, A.J. Berk, R.E. Dickerson "How proteins recognize the TATA box", Journal of Molecular Biology, Vol. 261, 1996, pp. 239-254.
- [3] N.A. Kolchanov, M.P. Ponomarenko, J.V. Ponomarenko, N.L. Podkolodny, A.S. Frolov "Functional sites in pro- and eukaryotic genomes: computer models for predicting activity". Molecular Biology (Mosk), Vol. 32, No. 2, 1998, pp. 255-267 (Russ).
- [4] N.A. Kolchanov, E.A. Ananko, O.A. Podkolodnaya, E.V. Ignatieva, I.L. Stepanenko, O.V. Kel-Margoulis, A.E. Kel, T.I. Merkulova, T.N. Goryachkovskaya, T.N. Busigina, F.A. Kolpakov, N.L. Podkolodny, A.N. Naumochkin, A.G. Romashchenko "Transcription Regulatory Regions Database (TRRD): its status in 1999", Nucleic Acids Research, Vol. 27, No. 1, 1999, pp. 303-306.
- [5] C. Lawrence "Toward the unification of sequence and structural data for identification of structural and functional constraints", Computational Chemistry, Vol. 18, 1994, pp. 255-258.

© Пономаренко М.П., Пономаренко Ю.В., Фролов А.С., Кочетов А.В., Колпаков Ф.А., Колчанов Н.А., Подколodный Н.Л., 1999

Последнее обновление страницы было произведено: 2003-12-09

Все предложения и пожелания по содержанию и структуре портала направляйте по адресу rdlp@iis.ru

