

**УЧЕБНО-НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
“Биоинформатика”**

Заведующий центром – д.б.н., к.ф.-м.н. Гельфанд Михаил Сергеевич
Тел. (095) 209-42-25, 8-916-609-29-71; E-mail: gelfand@iitp.ru

Ведущие ученые центра:

к.м.н.	Казаков А.Е.	д.б.н., к.ф.-м.н.	Миронов А.А.
к.б.н.	Родионов Д.А.	к.б.н.	Рахманинова А.Б.

НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ:

- разработка и применение методов функциональной аннотации и метаболической реконструкции бактериальных геномов;
- исследование эволюции регуляторных систем;
- исследование структуры, функции и эволюции РНК-переключателей;
- разработка алгоритмов определения специфичности ферментов, транспортеров и регуляторов из больших белковых семейств;
- разработка алгоритмов и программ распознавания генов;
- изучение функции, регуляции и эволюции альтернативного сплайсинга.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Осуществлена метаболическая реконструкция и сравнительный анализ регуляции в семи геномах дельта-протеобактерий. Это малоизученная группа микроорганизмов, применяемых в системах биологической очистки промышленных стоков. Изучены ключевые пути биосинтеза аминокислот и кофакторов, гомеостаза ионов металлов, ответа на стресс, энергетического метаболизма. Были идентифицированы сайты связывания четырех известных регуляторов транскрипции (BirA, CooA, HrcA, sigma-32), четыре типа РНК-переключателей (RFN-, THI-, B12-элементы и S-боксы), сайты связывания регуляторов FUR, ModE, NikR, PerR, Zur, а также определены сигналы связывания новых факторов HcpR и LysX. Метаболическая реконструкция и анализ регуляторных сигналов позволили осуществить функциональную аннотацию большого числа неохарактеризованных генов. Этот проект – первый пример массовой реконструкции регуляторных взаимодействий в малоизученной группе геномов.

Методы сравнительной геномики были применены для анализа регулона KdgR в восьми энтеробактериях, в том числе, в геноме растительного патогена *Erwinia chrysanthemi*, а также в двух вибрионах. KdgR – основной регулятор метаболического пути пектинолиза, главной системы патогенеза. Были предсказаны и проверены экспериментально регуляторные сайты связывания KdgR. В эксперименте было показано, что KdgR репрессирует гены фосфоенолпируват синтазы *ppsA* и ген с неизвестной функцией *ydiA*, и репрессирует гены *chmX*, *dhfX*, *gntB*, *rukF*, *spiX*, *sotA*, *tpfX*, *yeeO* и *yjgK*. Была осуществлена предварительная функциональная аннотация новых членов регулона *chmX*, *dhfX*, *gntDBMNAS*, *spiX*, *tpfX*, *ydiA*, *yeeO*, *ygjV* и *yjgK*. Сравнительный анализ пути пектинолиза в гамма-протеобактериях показал его консервативность, с различиями в составе транспортеров и неортологичными замещениями ферментов. В частности, в геномах

вибрионов были обнаружены неортологичные замещения изомеразы Kdul и новый транспортер олигогалактуронидов.

Еще один регулятор пектинолиза, PecS, принадлежит к семейству MarR и регулирует экспрессию факторов вирулентности, таких как целлюлаза и индигоидин. Методами сравнительной геномики был определен, а затем экспериментально проверен сигнал связывания PecS, палиндром CGANWTCGTATATTACGANNNCG. Потенциальные регуляторные сайты были обнаружены как перед известными регулируемыми генами, так и перед рядом новых членов регулона, в частности, flIE. Репрессия последнего фактором PecS была подтверждена экспериментально. Тем самым, PecS регулирует ключевые механизмы инфекции растений.

В доступных геномах грам-положительных бактерий был охарактеризован путь биосинтеза метионина и его регуляция. Было найдено множество регуляторных элементов РНК: в бациллах и клостридиях распространены S-боксы, а в лактобациллах – метионин-зависимые T-боксы. В стрептококках обнаружен новый сигнал регуляции транскрипции, по-видимому, связывающий фактор MtaR. Сравнительно-геномный анализ позволил обнаружить множество новых членов метиониновых регулонов, как ферментов, так и транспортеров, и осуществить детальную реконструкцию системы метаболизма метионина. В частности, были идентифицированы потенциальные транспортеры метионина (MetT) и метилтиорибозы (MntABC), а также ферменты, составляющие путь ре-утилизации S-аденозилметионина. Описано разнообразие ферментов в различных геномах, в частности, показано, что *Oceanobacillus iheyensis* не имеет метионин-синтаз бактериального типа, а использует для этой функции гомолога эукариотической бетаин-гомоцистеин метилтрансферазы bhMT. Ряд предсказаний в настоящее время проверяется экспериментально в Пастеровском институте (Париж).

Были описаны потенциальные аттенюаторы, регулирующие работу генов биосинтеза разветвленных аминокислот, гистидина, треонина, триптофана и фенилаланина в гамма- и альфа-протеобактериях, а также в ряде случаев в фирмикутах и термотогах. Это позволило не только описать эволюцию аттенюации, но и приписать функции ряду новых генов: рацемазе разветвленных аминокислот ugeA из кишечной палочки *Escherichia coli*, трем новым семействам транспортеров гистидина (yuiF и yvsH из сенной палочки *Bacillus subtilis* и lysQ из *Lactococcus lactis*). Было показано, что в пастереллах экспрессия аспартат киназы/гомосерин дегидрогеназы thrA регулируется не только метионином и изолейцином, как в кишечной палочке, но и метионином. В альфа-протеобактериях показана регуляция оперона ацетолактат синтазы ilvIH аттенюатором, зависящим от разветвленных аминокислот. Показано, что оперон биосинтеза гистидина his регулируется гистидиновыми аттенюаторами в *cereus* и *Clostridium difficile* и гистидин-зависимыми T-боксами в *L. lactis* и *Streptococcus mutans*.

Изучение регулонов sigma(32) и HrcA в бета- и гамма-протеобактериях позволило идентифицировать ряд новых генов ответа на тепловой шок и предположить для одного из них функцию белковой дисульфид-изомеразы. Были описаны регуляторные каскады, в частности, кросс-регуляция репрессора HrcA и сигма-фактора sigma(32) в ряде бета-протеобактерий.

Совместно с экспериментаторами была описана новая фитаза PhyA из *Obesumbacterium proteus*. Белки этого класса широко применяются в сельском хозяйстве. Был предсказан и экспериментально подтвержден сайт отщепления сигнального пептида. Показано, что фитазы образуют новый подкласс в семействе гистидиновых фосфатаз.

Был разработан алгоритм для идентификации ортологичных рядов генов, в которых наблюдаются значимые отличия от постоянства скоростей эволюции. Он основан на сопоставлении расстояния между ортологами из данного ряда с стандартными расстояниями между геномами, определенными как медиана расстояния между всеми парами ортологов из данных геномов. Было проанализировано несколько сотен ортологичных рядов из трех хорошо определенных таксонов: альфа-протеобактерии, гамма-протеобактерии и фирмикуты. Показано, что гипотеза молекулярных часов может быть принята для примерно 70% рядов. Детальный анализ позволил описать ксенологичное замещение генов (разновидность горизонтального переноса) примерно в 15% рядов, в то время как в оставшихся 15% случаев, по-видимому, наблюдается неравномерность скоростей эволюции.

Был исследован альтернативный сплайсинг раковых антигенов из семейства *MAGE-A*. Это важный класс белков, экспрессирующихся в раковых тканях и в нормальных семенниках, и потому являющихся хорошей потенциальной мишенью для противораковых вакцин. Показано, что эволюция этого семейства характеризуется четырьмя процессами: (1) дупликациями генов, (2) дупликациями начального экзона, (3) точечными мутациями, приводящими к появлению новых и/и деактивации старых сайтов сплайсинга и (4) делециями, удаляющими сайты и приводящими к образованию химерных экзонов. Все эти события происходят выше белок-кодирующего, приводя к образованию большого числа изоформ с различными 5'-нетранслируемыми областями. Многие из этих изоформ ген-специфичны. Показано также существование химерных мРНК, по-видимому образующихся в результате сплайсинга продуктов сквозной транскрипции. Поскольку наблюдается согласованное использование гомологичных сайтов в разных генах, можно считать, что они являются функциональными, а не возникают в результате общей дерегуляции сплайсинга в трансформированных клеточных линиях.

Была проверена гипотеза о наличии корреляции между альтернативным сплайсингом и областями контакта в белок-белковых взаимодействиях. Области контакта были выделены путем анализа известных пространственных структур белковых комплексов и сопоставлены с участками альтернативного сплайсинга. Гипотеза была отвергнута.

Был разработан метод (SDPpred) для автоматического выделения позиций, которые определяют специфичность гомологичных белков, имеющих сходную функцию. Такие позиции должны быть консервативны внутри групп белков с одинаковой специфичностью (в частности, ортологов) и различаться при сравнении паралогичных групп. В отличие от ранее предложенных алгоритмов, SDPpred не предполагает знания пространственной структуры белков, учитывает неравномерность замен аминокислот и не требует установления произвольного порога. Для последней цели применяется так называемая процедура Бернуллиевской оценки. Метод был реализован в виде интернет-сервера (<http://math.genebee.msu.ru/~psn/>) и тестирован на семействах бактериальных факторов транскрипции *Lacl* и глицероаквапоринов из семейства *MIP*. В обоих случаях предсказания полностью согласуются с имеющимися экспериментальными и структурными данными. Сервер использует в качестве входных данных множественное выравнивание белков с разбивкой на группы специфичности и выдает в качестве ответа набор позиций, определяющих специфичность.

Научная деятельность в 2004 году

Сотрудники сектора в качестве приглашенных докладчиков участвовали в следующих конференциях:

- Научная сессия Отделения информационных технологий и вычислительных систем РАН «Информационные технологии в биологии (биоинформатика)», (Москва, январь 2004 г.) – М. С. Гельфанд, А. А. Миронов.
- 12 Международная конференция «СПИД, рак и родственные проблемы» (Санкт-Петербург, май 2004 г.) – М. С. Гельфанд.
- 3-й съезд ВОГиС "Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития" (Москва, июнь 2004 г.) – М. С. Гельфанд, А. А. Миронов.
- Meeting of HHMI International Research Scholars (Таллин, Эстония, июнь 2004) – М. С. Гельфанд.
- 3-й съезд биофизиков России (Воронеж, июнь 2004 г.) – Д. А. Равчеев.
- Second International Conference "Genomics, Proteomics and Bioinformatics for Medicine" (Москва, июль 2004 г.) – М. С. Гельфанд.
- 4th International Conference "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure" BGRS'2004 (Новосибирск, июль 2004 г.) – М. С. Гельфанд, А. А. Миронов, Д. А. Равчеев.
- International VCB Workshop on Gene Annotation Analysis & Alternative Splicing (Берлин, Германия, декабрь 2004 г.) – М. С. Гельфанд.

Командировки для проведения семинаров и совместной научной работы: Lawrence Berkeley National Laboratory, Беркли, США (Д. А. Родионов, А. Е. Казаков); Institute of Bioinformatics GSF, Мюнхен, Германия (М. С. Гельфанд, А. А. Миронов); Ludwig Institute of Cancer Research, Лондон, Великобритания (М. С. Гельфанд); INRA, Париж, Франция (М. С. Гельфанд); Institut Pasteur, Париж, Франция (М. С. Гельфанд).

ГРАНТЫ:

- **Российская академия наук, программа «Молекулярная и клеточная биология».**
- **Российская академия наук, программа «Происхождение и эволюция биосферы»:** проект "Древние этапы эволюции метаболических и регуляторных систем бактерий и архей".
- **Российский фонд фундаментальных исследований (№: 04-04-49440):** "Сравнительная геномика альтернативного сплайсинга".
- **Российский фонд фундаментальных исследований (№ 04-04-49361):** "Метаболическая реконструкция бактериальных геномов".
- **Howard Hughes Medical Institute:** grant 55000309.
- **Ludwig Institute for Cancer Research:** project "Computer-aided Studying of Human Transcriptome".

РАБОТА С НАУЧНОЙ МОЛОДЕЖЬЮ

Руководство аспирантами: Ставровская Е.Д. (ИППИ РАН, А. А.Миронов); Равчеев Д.А., Ермакова Е.О., Ковалева Г.Ю. (Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ, ИППИ РАН, М. С. Гельфанд); Калинина О.В. (Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ, А.Б. Рахманинова); Нуртдинов Р.Н., Боева В. (Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ, А. А. Миронов); Герасимова А.В., Котельникова Е. (ГосНИИГенетика, М. С. Гельфанд); Неверов А. (ГосНИИГенетика, А.А. Миронов и М. С. Гельфанд).

Институт проблем передачи информации РАН

Чтение лекций, проведение занятий и разработка учебных курсов для Факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М. В. Ломоносова:

- Курс «Компьютерная грамотность», 1 курс, 1 семестр (А.Б. Рахманинова)
- Курс «Биоинформатика: сравнение аминокислотных последовательностей», 1 курс, 2 семестр (А.Б. Рахманинова)
- Цикл лекций «Введение в молекулярную биологию», 2 курс, 1 семестр (М.С. Гельфанд, А.А. Миронов)
- Курс «Биоинформатика: нуклеотидные последовательности», блок «Филогенетические деревья», 2 курс, 1 семестр (А.Б. Рахманинова)
- Курс «Биоинформатика», блок «Распознавание генов», 2 курс, 2 семестр (М.С. Гельфанд)
- Курс «Биоинформатика», блок «Распознавание регуляторных сигналов», 2 курс, 2 семестр (Д.А. Равчеев, М.С. Гельфанд)
- Курс «Введение в алгоритмы», 2 курс, 2 семестр (А.А. Миронов)
- Курс «Биоинформатические алгоритмы», 3 курс, 1 семестр (А.А. Миронов)

Руководство курсовыми работами студентов Факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М. В. Ломоносова:

2 курс

- Вольдгорн Я. (И.И. Артамонова и М.С. Гельфанд) «Эволюция генов семейства PAGE»;
- Гарушняц С. (Д.А. Равчеев, А.В. Герасимова и М.С. Гельфанд) «Компьютерный анализ регулона, отвечающего за биосинтез триптофана, в геномах архей»
- Цыганова М. (Д.А. Равчеев, А.В. Герасимова и М.С. Гельфанд) «Изучение регуляции азотификсации в различных видах археобактерий»;
- Зинин А. (А.А. Миронов) «Компьютерное моделирование эволюции популяций»;
- Еремеев С. (О.В. Калинина и А.Б. Рахманинова) «Поиск позиций, определяющих функциональную специфичность белков семейства малат и лактат дегидрогеназ, с помощью метода SDPpred»;
- Панчин А. (И. Меркеев и А.А. Миронов) «Анализ видоспецифичных генов *Bacillus subtilis*»;
- Коборова О. (О.В. Калинина и А.Б. Рахманинова) «Анализ аминокислотных остатков, определяющих различия в функциональной специфичности белков семейства гуанилат- и аденилатциклаз с помощью метода SDPpred»;
- Игнатович И. (А. Головин и А.Б. Рахманинова) «Моделирование динамики взаимодействий пуринового и рибозного репрессора с операторами»;

3 курс

- Сычева Л. (Е. Пермина и М.С. Гельфанд) «Изучение регуляции SOS-ответа у зубактерий».

НАГРАДЫ

- Диплом Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2004» (Д. А. Равчеев).
- Премия Фонда содействия отечественной науке «Лучшие ученые РАН» в разделе «доктора наук, биология» (М. С. Гельфанд).

ПУБЛИКАЦИИ В 2004 г.

Опубликованные статьи

1. Гельфанд М.С. Вычислительная геномика: от пробирки к компьютеру и обратно // *Biomedica: Современное общество и геномная культура*. Под ред. Д. Булатова. Государственный центр современного искусства, Калининградский филиал. 2004. С. 28-39.
2. Гельфанд М.С. Эволюция альтернативного сплайсинга // *Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы*. 2004. Т. 8. № 2. С. 16.
3. Миронов А.А., Гельфанд М.С. Предсказание и компьютерный анализ экзон-интронной структуры генов человека // *Молекулярная биология*. 2004. Т. 38. № 1. С. 82-91.
4. Artamonova I.I., Gelfand M.S. Evolution of the exon-intron structure and alternative splicing of the MAGEA family of cancer/testis antigens // *J. Molecular Evolution*. 2004. V. 69. No. 5. P. 620-631.
5. Iarovaia O.V., Bystritskiy A., Ravcheev D., Hancock R., Razin S.V. Visualization of individual DNA loops and a map of loop domains in the human dystrophin gene // *Nucleic Acids Res.* 2004. V. 32. No. 7. P. 2079-2086.
6. Kalinina O.V., Mironov A.A., Gelfand M.S., Rakhmaninova A.B. Automated selection of positions determining functional specificity of proteins by comparative analysis of orthologous groups in protein families // *Protein Science*. 2004. V. 13. No. 2. P. 443-456.
7. Kalinina O.V., Novichkov P.S., Mironov A.A., Gelfand M.S., Rakhmaninova A.B. SDPpred: a tool for prediction of amino acid residues that determine differences in functional specificity of homologous proteins // *Nucleic Acids Res.* 2004. V. 32. P. W424-W428.
8. Novichkov P.S., Omelchenko M.V., Gelfand M.S., Mironov A.A., Wolf Y.I., Koonin E.V. Genome-wide molecular clock and horizontal gene transfer in bacterial evolution // *J. Bacteriology*. 2004. V. 186. No. 19. P. 6575-6585.
9. Offman M., Nurtdinov R.N., Gelfand M.S., Frishman D. No statistical support for correlation between the positions of protein interaction sites and alternatively spliced regions // *BMC Bioinformatics*. 2004. V. 5. No. 1. P. 41.
10. Permina E.A., Gelfand M.S. Heat Shock (σ^{32} and HrcA/CIRCE) regulons in beta-, gamma- and epsilon-proteobacteria // *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 2004. V. 6. No. 3-4. P. 174-181.
11. Rodionov D.A., Dubchak I., Arkin A.P., Alm E., Gelfand M.S. Reconstruction of regulatory and metabolic pathways in metal-reducing delta-proteobacteria // *Genome Biol.* 2004. V. 5. No. 11. P. R90.
12. Rodionov D.A., Gelfand M.S., Hugouvieux-Cotte-Pattat N. Comparative genomics of the KdgR regulon in *Erwinia chrysanthemi* 3937 and other gamma-proteobacteria // *Microbiology*. 2004. V. 150. No. 11. P. 3571-3590.
13. Rodionov D.A., Vitreschak A.G., Mironov A.A., Gelfand M.S. Comparative genomics of the regulation of methionine metabolism in Gram-positive bacteria // *Nucleic Acids Res.* 2004. V. 32. No. 11. P. 3340-3353.
14. Rouanet C., Reverchon S., Rodionov D.A., Nasser W. Definition of a consensus DNA-binding site for PecS, a global regulator of virulence gene expression in *Erwinia chrysanthemi* and identification of new members of the PecS regulon // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. No. 29. P. 30158-30167.

Институт проблем передачи информации РАН

15. Vitreschak A.G., Lyubetskaya E.V., Shirshin M.A., Gelfand M.S., Lyubetsky V.A. Attenuation regulation of amino acid biosynthetic operons in proteobacteria: comparative genomics analysis // *FEMS Microbiol. Lett.* 2004. V. 234. No. 2. P. 357-370.
16. Vitreschak A.G., Rodionov D.A., Mironov A.A., Gelfand M.S. Riboswitches: the oldest mechanism for the regulation of gene expression? // *Trends in Genetics.* 2004. V. 20, No. 1, P. 44-50.
17. Zinin N.V., Serkina A.V., Gelfand M.S., Shevelev A.B., Sineokii S.P. Gene cloning, expression and characterization of novel phytase from *Obesumbacterium proteus* // *FEMS Microbiol. Lett.* 2004. V. 236. No. 2. P. 283-290.

Статьи, принятые к публикации

1. Витрещак А.Г., Гельфанд М.С., Герасимова А.В., Котельникова Е.А., Лайкова О.Н., Макеев В.Ю., Миронов А.А., Панина Е.М., Равчеев Д.А., Родионов Д.А. Сравнительная геномика и эволюция регуляторных систем бактерий // *Вестник ВОГИС.*
2. Gelfand M.S. Computational analysis of alternative splicing // *Handbook on Computational Molecular Biology* S. Alluru, ed. CRC Press.
3. Gelfand M.S., Kriventseva E.V. Alternative splicing: conservation and function // *Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Bioinformatics.* V. 2 (Genomics), P.F.R. Little, ed. Wiley Publ.
4. Kotelnikova E.A., Makeev V.Y., Gelfand M.S. Evolution of transcription factor DNA binding sites // *Gene.*
5. Neverov A.D., Mironov A.A., Gelfand M.S. Similarity-based gene recognition splicing // *Handbook on Computational Molecular Biology* S. Alluru, ed. CRC Press.
6. Rakhmaninova A.B., Kalinina O., Minin A.A. Discriminative sites in the conserved core of various annexin families from vertebrates // *Annexins.*

Тезисы докладов

1. Калинина О.В., Гельфанд М.С., Миронов А.А., Рахманинова А.Б. Аминокислотные остатки, образующие специфические контакты между субъединицами при образовании тетрамера мембранного канала GlpF // *Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2004»* (Москва, апрель 2004). С. 17.
2. Ковалева Г.Ю., Макеев В.Ю., Гельфанд М.С. Компьютерный анализ GCN4-регулона дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и *Candida albicans* // *Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2004»* (Москва, апрель 2004). С. 18.
3. Равчеев Д.А., Рахманинова А.Б. Исследование регуляции нитрат-нитритного дыхания протеобактерий методами сравнительной геномики // *Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2004»* (Москва, апрель 2004). С. 27.
4. Denisov S.V., Gelfand M.S. Conservation of alternative splicing regulatory signal UGCAUG in mouse and human genomes. // *4th Int. Conf. "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure" BGRS'2004* (Новосибирск, июль 2004). V. 1. P. 54-57.
5. Favorov A.V., Gelfand M.S., Gerasimova A. V., Mironov A.A., Makeev V.J. Gibbs sampler for identification of symmetrically structured, spaced DNA motifs with improved estimation of the signal length and its validation on the ArcA binding sites // *4th Int. Conf. "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure" BGRS'2004* (Новосибирск, июль 2004). V. 2. P. 269-272.

6. Gelfand M.S. Comparative genomics of bacterial regulatory systems and its medical applications // Second International Conference "Genomics, Proteomics and Bioinformatics for Medicine" (Москва, июль 2004). С. 6.5.
7. Gelfand M.S. Evolution of alternative splicing // International BCB Workshop on Gene Annotation Analysis & Alternative Splicing (Berlin, Germany, December 2004). P. 6.
8. Gelfand M.S. Evolution of bacterial regulatory systems. // 4th Int. Conf. "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure" BGRS'2004 (Новосибирск, июль 2004). V. 2. P. 193-194.
9. Gelfand M.S., Gerasimova A.V., Kazakov A.E., Kotelnikova E.A., Laikova O.N., Mironov A.A., Permina E.A., Ravcheev D.A., Rodionov D.A., Vitreschak A.G. Comparative genomics, metabolic reconstruction, and analysis of regulation in bacterial genomes // Meeting of HHMI International Research Scholars (Tallinn, Estonia, June 2004). P. 45.
10. Gerasimova A.V., Ravcheev D.A., Rakhmaninova A.B., Gelfand M.S. Computer analysis of aerobic-anaerobic regulation in gamma-proteobacteria // 12th Int. Conf. on Intelligent Systems for Molecular Biology ISMB'2004 (Glasgow, UK, August 2004). P. 111.
11. Gerasimova A.V., Ravcheyev D.A., Gelfand M.S., Rakhmaninova A.B. Complex analysis of respiration switch in gamma-proteobacteria. // 4th Int. Conf. "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure" BGRS'2004 (Новосибирск, июль 2004). V. 2. P. 195-198.
12. Kalinina O.V., Novichkov P.S., Mironov A.A., Gelfand M.S., Rakhmaninova A.B. SDPPRED: A method for prediction of amino acid residues that determine differences in functional specificity of homologous proteins // 4th Int. Conf. "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure" BGRS'2004 (Новосибирск, июль 2004). V. 1. P. 274-277.
13. Kalinina O.V., Novichkov P.S., Mironov A.A., Gelfand M.S., Rakhmaninova A.B. SDPpred: a method for prediction of amino acid residues that determine differences in functional specificity of homologous proteins // 12th Int. Conf. on Intelligent Systems for Molecular Biology ISMB'2004 (Glasgow, UK, August 2004). P. 177.
14. Kazakov A.E., Kalinina O.V., Permina E.A., Gelfand M.G. Bacterial metal resistance systems regulated by transcription regulators of the MerR family // 4th Int. Conf. "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure" BGRS'2004 (Новосибирск, июль 2004). V. 1. P. 91-94.
15. Kovaleva G.Y., Mironov A.A., Gelfand M.S. The conservation of transcription factor-binding sites in *Saccharomyces* genomes // 4th Int. Conf. "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure" BGRS'2004 (Новосибирск, июль 2004). V. 2. P. 210-213.
16. Rakhmaninova A.B., Kalinina O.V., Minin A.A. Discriminative sites in conserved core of different annexin subfamilies of vertebrates // 8th Meeting of the European Calcium Society (Cambridge, UK, July 2004). P. 46.
17. Stavrovskaya E.D., Mironov A.A. Binary tree for clustering of regulatory signals // 4th Int. Conf. "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure" BGRS'2004 (Новосибирск, июль 2004). V. 1. P. 195-199.