

BIOINFORMATICA – UN NOU DOMENIU DE STUDII ÎN BIOLOGIE PENTRU REPUBLICA MOLDOVA

Academician Maria DUCA
Centrul de Biologie Moleculară,
UnAȘM

Summary: Bioinformatics research, which has the determinative role for the progress in contemporary science, are based on the methods of identification, storage and analysis of biological data. Bioinformatics is giving new and useful tools for agriculture, medicine, engineering and natural sciences. In Moldova, bioinformatics is just beginning to be known as an area of research. Switching from conventional laboratory manipulations to those insured by computer is a current approach, and research in this area presents a special interest to the entire scientific community.

Keywords: bioinformatics, microarray, NCBI, gene networks, SIB, UDaCoT.

Rezumat: Cercetările bioinformatică se bazează pe utilizarea metodelor de identificare, stocare și analiză a datelor biologice, cu rol determinativ pentru progresele înregistrate în știința contemporană. Bioinformatica este un element central, în contextul asigurării cu noi instrumente utile destinate domeniilor precum agricultura, medicina, ingineria și științele naturii. În Republica Moldova, bioinformatica doar începe să fie cunoscută ca un domeniu de cercetare. Trecerea de la manipulări clasice de laborator la cele asigurate de calculator constituie o abordare actuală, iar cercetările în acest domeniu prezintă un interes deosebit pentru întreaga comunitate științifică.

Cuvinte-cheie: bioinformatică, microarray, NCBI, rețele de gene, SIB, UDaCoT.

Bioinformatica reprezintă o ramură recentă a biologiei, cu o evoluție rapidă, care se bazează pe aplicarea tehnologiilor informaționale în studiul diferitelor probleme fundamentale și aplicative ale științelor naturii prin valorificarea și analiza cantitativă și calitativă a realizărilor științifice ce țin de macromolecule biologice – ADN, ARN și proteine. Bioinformatica pune la dispoziția cercetătorilor principii de identificare, stocare, integrare, manipulare și distribuție a diferitelor tipuri de date, care au la bază un principiu-cheie – omologia moleculelor, utilizată pentru identificarea similarității structurale și func-

ționale. Efectuarea cercetărilor, axate pe procesarea computerizată a rezultatelor științifice, nu prevede realizarea directă a experiențelor de laborator, dar totodată oferă informații suplimentare utilizând principiile fundamentale ale biologiei moleculare, ale proceselor de transcripție, translație etc.

Bioinformatica a devenit esențială în cercetările genomice, proteomice, metabolice și are o influență majoră asupra multor domenii ale științelor biomedicale și biotehnologiilor agricole. Bazele de date ale genomului plantelor și cele referitoare la expresia genelor au un rol important în elaborarea unor soiuri de culturi agricole cu productivitate mai mare și rezistență sporită la boli.

Tehnicile de bioinformatică în cercetările biologice din Republica Moldova au fost inițiate la Catedra Biologie Vegetală a Universității de Stat din Moldova (2006). Astăzi, ele își găsesc continuare în Laboratorul de Bioinformatică, în Centrul de Biologie Moleculară al Universității Academiei de Științe a Moldovei.

În scopul diseminării cunoștințelor privitor la valorificarea tehnologiilor informaționale în cercetarea biologică a fost elaborat un *Ghid practic pentru analiza genelor și proteinelor* [7], care reprezintă un suport metodic de curs la modulul *Bioinformatică*, indispensabil în pregătirea studenților și a cercetătorilor, precum și celor care sunt interesați în cunoașterea tehnicilor informaționale de prelucrare a datelor biologice și integrare pe verticală a informației de la nivel molecular până la nivel de comunități interspecifice.

Mai mult decât atât, pentru facilitarea activităților de cercetare din domeniul științelor naturii și agricultură, în colaborare cu Institutul de Matematică și Informatică al Academiei de Științe a Moldovei se elaborează un *Sistem informațional de suport și asistență* [2, 3] care va permite stocarea și prelucrarea datelor primare, prezentarea grafică a rezultatelor, precum și automatizarea anumitor etape ale programelor de selecție [21, 25].

Un important instrument de transfer de cunoștințe în domeniul plantelor aromatice și medicinale este *Baza de date Med Plant Data Base* (<http://plante.asm.md/>), elaborată prin abordări bioinformatică de analiză a datelor. Site-ul conține un vast volum de date cu referință la sistematica, arealul și diversitatea plantelor medicinale, precum și la potențialele utilizări în profilaxie, fitoterapie, cosmetologie etc. pentru un șir de plante medicinale din flora spontană a Republicii Moldova.

O elaborare intraramurală, care se referă atât la științele biologice și biomedicale, cât și la informatică reprezintă *Instrumentul – UDaCoT (UnASM*

Data Collecting Tool) (<http://udacot.unasm.asm.md/>), proiectat în scopul facilitării căutării și analizei informațiilor de interes conform unei ontologii de cuvinte-cheie prestabilite. Căutarea se face în regim on-line, în resurse de date generale și/sau specializate pentru mai multe domenii [14, 27]. Datele obținute sunt stocate local și sunt prezentate în formă grafică și/sau tabelară cu indicarea numărului de referințe rezultate. Instrumentul permite sistematizarea automată a unui vast volum de informații cu valoare deosebită pentru elaborarea reviuului sistematic, în condițiile în care generarea cunoștințelor sub formă de date, informații, articole etc., are o creștere exponențială.

Un aspect important al cercetărilor în bioinformatică reprezintă **analiza explorativă a datelor (meta-analysis), selectarea celor mai potrivite instrumente statistice și stabilirea metodelor pentru testarea ipotezelor referitoare la diverse fenomene biologice** [12]. Astfel, pentru început au fost puse bazele principiilor bioinformatică de analiză și au fost elaborate metode de studiu explorativ care cuprind grafica statistică, transformarea (prelucrarea) datelor statistice, detectarea observațiilor aberante, formularea eventualelor ipoteze, experimente statistice, determinarea estimațiilor robuste etc. S-a relevat importanța studiului dinamicii conținutului de informații în formă electronică pentru evidențierea particularităților evoluției cantitative și calitative a înregistrărilor în diferite baze de date [4, 12].

Analiza explorativă a informațiilor referitoare la

studiul florii-soarelui a fost realizată în baza informațiilor stocate de portalul NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), inclusiv resursa de articole PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) și resursele portalului de literatură științifică BioMedCentral (<http://www.biomedcentral.com>) în concordanță cu căutarea indirectă, utilizând rețeaua electronică Internet, prin intermediul motorului de căutare GOOGLE. Rezultatele obținute relevă faptul că periodicitatea optimă în realizarea reviuului sistematic pentru studiarea florii-soarelui (*Helianthus annuus L.*) este de 1,5 – 2 ani, iar identificarea informațiilor necesare poate fi facilitată prin elaborarea ontologiilor de cuvinte-cheie [18] (fig. 1).

O altă etapă a studiilor în bioinformatică constituie **elaborarea metodologiilor de utilizare a meta-datelor experiențelor microarray** în elaborarea ipotezelor științifice. Meta-datele reprezintă unul dintre obiectele de studiu în bioinformatică și sunt indispensabile pentru identificarea de date specifice, descărcarea seturilor de date de interes și interpretarea rezultatelor, contribuind la obținerea cunoștințelor ce conduc la generarea de rezultate și ipoteze [6]. De exemplu, studiul explorativ al datelor de expresie genică *microarray* reprezintă o cale eficientă pentru elaborarea ipotezelor privind funcția genelor candidate ce stau la baza mecanismelor moleculare ale proceselor biologice normale și/sau ale celor patologice [13]. Pentru acest tip de date a fost elaborată o metodologie de analiză și au fost

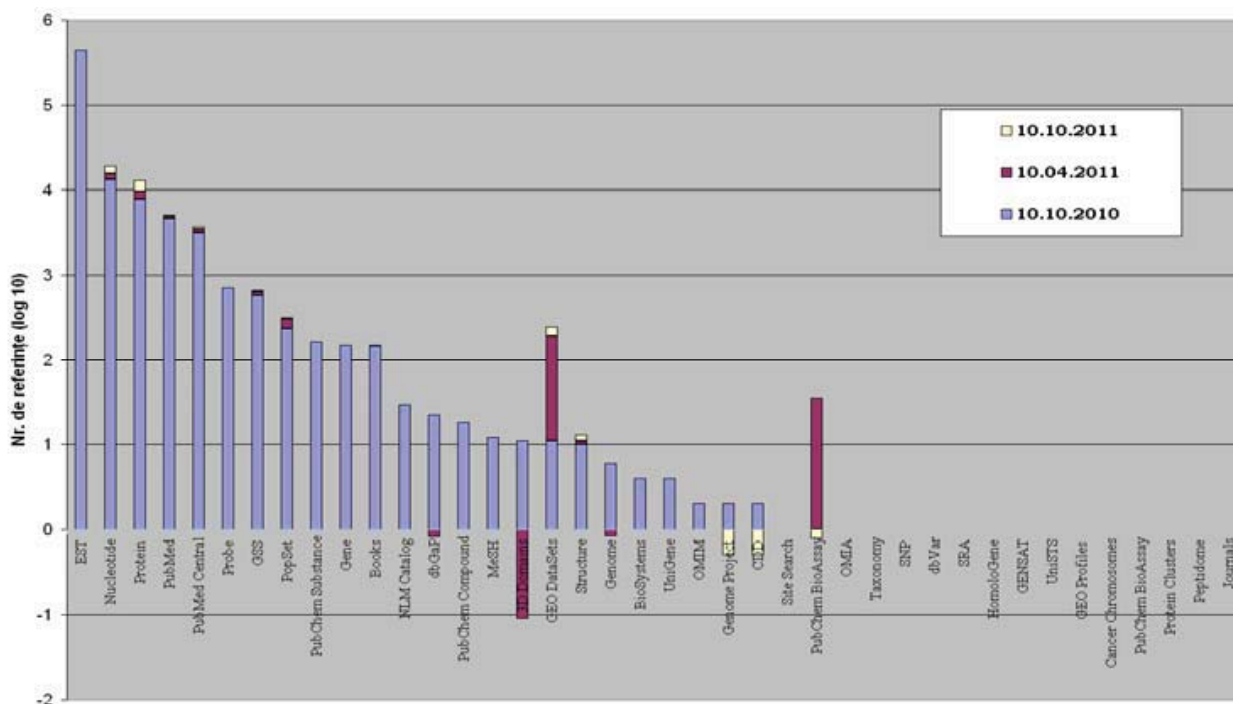


Fig. 1. Dinamica numărului de referințe în baza cuvântului-cheie SUNFLOWER prin sistemul NCBI

stabilite etapele ce urmează a fi parcurse în vederea identificării și studierii genelor de interes.

Această strategie a fost utilizată pentru extragerea și analiza informațiilor în scopul identificării și studierii genelor candidate cu expresia indusă de semnalul giberelinic [17], genelor ipotetic influențate de expresia genelor sistemului ABC [5], genelor candidate implicate în bolile cardiovasculare [15] etc.

Identificarea unor gene implicate în rezistența nespecifică a florii-soarelui la lupoaie. Un suport considerabil în identificarea mecanismelor genetico-moleculare și fiziologice ale rezistenței sunt oferite de metodele bioinformaticе, care reprezintă metodologii sistемice de identificare a genei implicate în diverse etape ale adaptabilității și rezistenței plantelor la diferiți factori biotici și abiotici [8, 19] (fig.2).

Utilizând secvențe de acizi nucleici și polipeptide de la floarea-soarelui, stocate în bazele de date ale portalului NCBI și ExpASy (*Expert Protein Analysis System*) (<http://www.expasy.org/>), a fost posibilă evidențierea a 20 de secvențe nucleotidice (10 secvențe ADN și 10 secvențe ARNm) pentru *Orobanche Resistance* și șase secvențe complete sau parțiale de ARNm, pentru *Sunflower Defensin* [8]. În studiu s-au utilizat aplicații pentru identificarea și analiza comparativă a secvențelor ca BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) și Clustal W (<http://www.clustal.org/>).

Dat fiind faptul că majoritatea secvențelor au fost identificate doar la nivelul structurii de ARNm, iar în bazele de date lipsesc înregistrări despre analizele de laborator ale secvențelor polipeptidice corespunzătoare, pentru calcularea punctului

izoelectric (pI) și masei moleculare relative (Mr) a polipeptidelor de interes aceste rezultate au fost procesate prin programul Compute pI/Mw (http://web.expasy.org/compute_pi/), fiind constatate proprietățile eventualelor polipeptide implicate în mecanismul rezistenței la lupoaie. Rezultatele investigației bazelor de date au permis să evidențiem o serie de secvențe nucleotidice și proteine (D- α -fosfolipaza, glucan sintaza, metionin sintaza, glutation S-transferaza, quinon oxido reductaza, calcon sintaza și defensina HaDEF1), potențial implicate în reacția de răspuns la acțiunea fitoparazitului și să elaborăm o schemă ipotetică privind mecanismul fiziologic și genetico-molecular al rezistenței *H. annuus L.* la *O. cumana* Wallr. (fig. 3).

Identificarea genelor *Bacillus anthracis*, ce determină rezistența la antibiotice, s-a realizat în aspectul în care pentru toate clasele majore de antibiotice, utilizate la tratamentul diferitor boli, se atestă o creștere a frecvenței rezistenței bacteriilor. Rezistența dată reduce semnificativ posibilitatea de a trata în mod eficient infecțiile respective. Există o serie de ipoteze privind dobândirea rezistenței la un anumit antibiotic, acestea însă nu sunt elucidate pentru a fi aplicate în practică.

O abordare rațională, pentru a face față problemei, necesită cunoștințe detaliate și analize sistematice despre diferiți factori biologici și nonbiologici care afectează rata și gradul de dezvoltare a rezistenței. Scopul studiului a fost de a elabora o strategie de evidențiere a variabilității genomice asociate cu rezistența la antibiotice la *Bacillus anthracis*, utilizând informația prezentă în bazele de date referitoare la tulpinile de *Bacillus anthracis* și genele ce determină rezistența față de un șir de antibiotice.

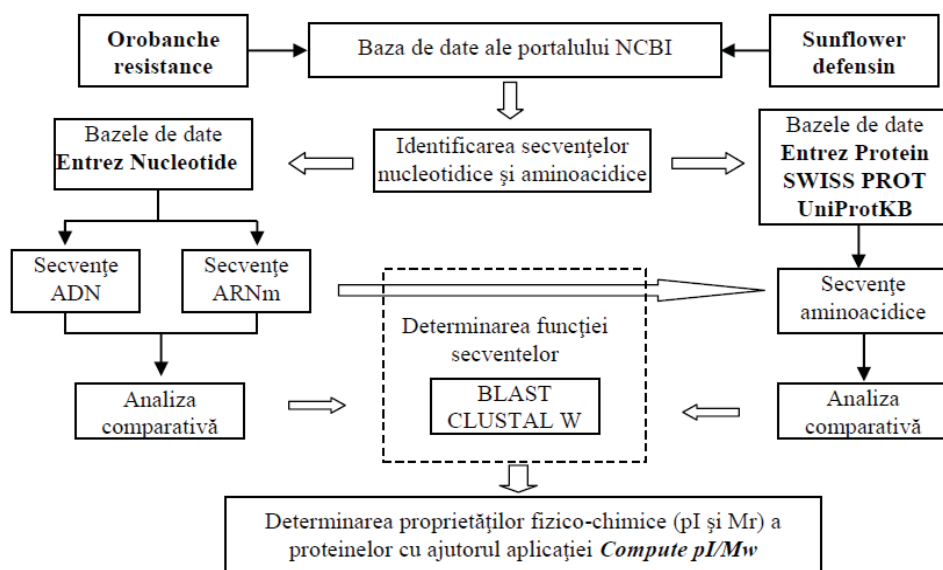


Fig. 2. Metodologia de cercetare prin aplicarea instrumentelor bioinformaticе [8]

Metodologia de lucru cuprinde o serie de etape succesive.

Ca rezultat al studiului, au fost identificate 20 de tulpini *Bacillus anthracis* cu un nivel complex de date privind genetica lor, a fost constatată susceptibilitatea acestora la amoxicilină, rifamicină, streptomycină și au fost determinate 7 gene asociate cu rezistența la antibiotice [16]. Strategia de cercetare elaborată poate fi aplicată pentru a stabili interacțiunile dintre alte microorganisme și antibiotice, contribuind la sistematizarea și analiza aprofundată a informațiilor deja existente.

Identificarea genelor candidate implicate în manifestarea unor patologii cardiovasculare (BVC).

Analiza explorativă a funcțiilor unor gene implicate în BCV s-a realizat în baza datelor de expresie microarray din NCBI-GEO. Pentru extragerea și prelucrarea datelor a fost utilizată strategia de lucru elaborată pentru analiza datelor microarray [6], fiind adaptată scopului propus [15]. Adnotările genelor au fost extrase din baze de date prin NetAffx și pachetul GEOquery din Bioconductor. Analiza statistică și explorativă a datelor s-a realizat în mediul de programare R.

Pentru realizarea scopului propus, au fost selectate seturile de date GSE4172, GSE14975, GSE18608, GSE1145 care aparțin chip-ului HG_U95Av2 și HG-U133_Plus_2. Identificarea genelor de interes s-a efectuat în urma filtrării lor conform $IE \geq 1$, stabilit empiric [20].

În baza nivelului de expresie a genelor analizate, a fost determinat un set de 6088 gene candidate, ipotetic implicate în BCV. Genele identificate în urma analizei vor putea fi utilizate în elaborarea unui cardio-chip pentru diagnosticul molecular al patologiilor cardiovasculare [1].

Identificarea genelor asociate cu androsterilitatea citoplasmatică (ASC) și androsterilitatea indusă de gibereline (ASI). Studiarea gradului de omologie a genei mitocondriale a androsterilității (*orfH522*) și a genei induse de gibereline (AG_3) prin compararea nucleotidică utilizând sistemul BLAST, a evidențiat o omologie de 100% dintre acestea.

Datele obținute au confirmat ipoteza privitor la similaritatea structurală și funcțională a ASC și ASI și a faptului că aplicarea exogenă a giberelinelor, prin reorganizarea genomului și geneza unui nou cadru de citire sau prin activarea zonei deja rearanjate, induce transcripti analogi celor ce se exprimă în cazul androsterilității citoplasmatică [10].

Identificarea genelor induse de gibereline (AG). Pentru înțelegerea mecanismului de transducere a semnalelor giberelinice, a genelor exprimate sub controlul AG, precum și a factorilor transcripționali implicați în apariția recombinărilor din genomul mitocondrial, asociat cu androsterilitatea indusă sau modificațională s-a utilizat setul de date **GSE8739- Early gibberellin responses in Arabidopsis**, *ATH1-1121501 Arabidopsis Genome ATH1 Array* (NCBI-GEO) [17].

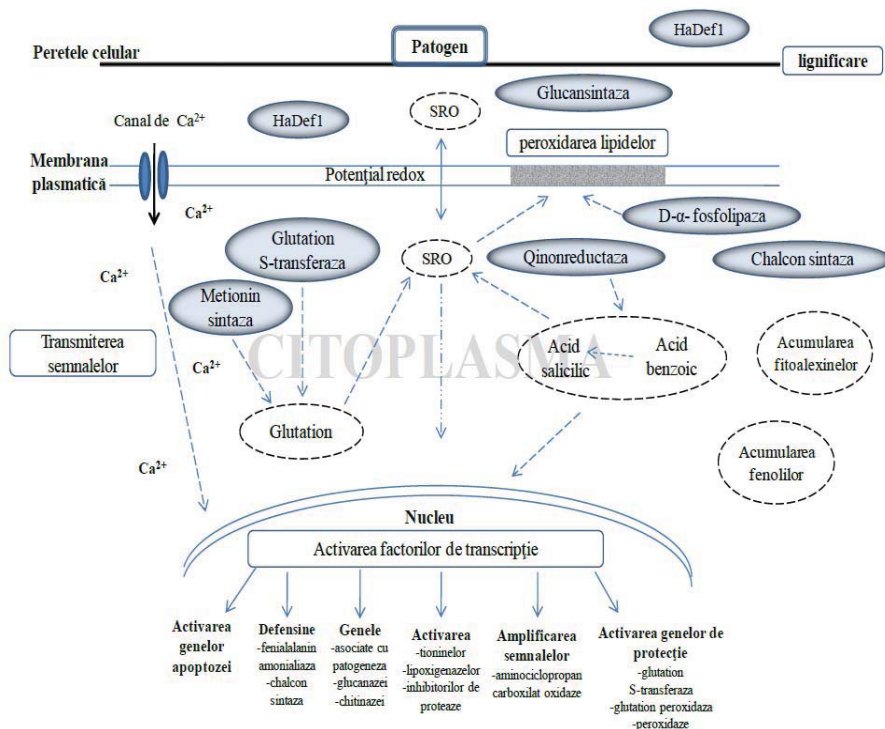


Fig. 3. Schema ipotetică a proceselor asociate cu rezistența *H. annuus* la *O. Cumana*

Pentru a demonstra influența nucleului și rolul semnalizator al AG în aceste evenimente au fost analizate 631 de proteine cu probabilă afinitate la acizii nucleici, codificate de genomul nuclear, care au fost grupate în patru clustere omoloage cu expresie asemănătoare. Utilizând instrumentul Predotar (<http://urgi.versailles.inra.fr/predotar/predotar.html>) au fost selectate 105 proteine ce posedă o probabilă afinitate la acizii nucleici și au drept țintă mitocondriile. După similaritatea secvențelor, 69 de proteine au prezentat domenii funcționale, implicare în activitatea genomului mitocondrial.

Ulterior, cu scopul studierii funcțiilor proteinelor pe bază de omologii și domenii conservative, au fost identificate 6 proteine care posedă unul sau mai multe domenii conservative, implicate în procesele de recombinare și menținere a ADN-ului mitocondrial [9].

La analiza comparată a secvențelor promotor pentru cele 6 proteine cu promotorul α -amilazei, recunoscut ca exemplu clasic de inducere a expresiei genelor sub influența giberelinelor, s-a constatat că toate acestea posedă două sau mai multe elemente *cis*-reglatoare cu răspuns față de gibereline, inclusiv 4 gene posedă Boxe GARE (*GA-responsive element*), la care se leagă specific factorii transcripționali de tip GAMYB – unicul factor reglat de GA pentru activarea expresiei α -amilazei (tab. 1).

Astfel, prin utilizarea tehnicilor de bioinformatică a fost posibilă selectarea unui set de 6 proteine din 631, iar în baza acestora pot fi identificate, cu un grad de probabilitate foarte înalt atât genele, cât și factorii de transcripție, care pot fi eventual implicați în transducerea semnalelor giberelinice și expresia genelor mitocondriale sub influența AG. Verificarea experimentală a paternului de expresie al acestor proteine în liniile ASC și ASI, precum și identificarea genelor ce răspund la aplicarea exogenă a AG, va deschide noi perspective în elucidarea fenomenului de androsterilitate la plante [9].

Analiza structurii și funcției genelor. Gena *Or 5* este una dintre genele R – specifice ce conferă rezistență florii-soarelui la lupoaie, *rasa E*. Deși prezența acesteia este postulată de mai mulți

autori, pentru moment nu se cunoaște nimic despre produsul său genetic, atât la nivel de ARNm, cât și proteină. Studiile bioinformatiche au relevat că succesiunea nucleotidică a ampliconului generat de markerul *RTS05*, manifestă o similaritate înaltă cu gena ce codifică precursorul proteinei inhibitor a enzimei *poligalacturonaza* (PIPG), care inhibă poligalacturonazele secretate de lupoaie și astfel blochează pătrunderea haustoriilor lupoaiei printre celulele epidermale și cortexul plantei-gază după atașarea semințelor de *O. cumana* Wallr.

Prognozarea secvențelor proteice și funcției genelor, implicate în manifestarea fenotipică a sistemului ASC-Rf. Analiza explorativă a informației privind produșii de expresie a genelor implicate în manifestarea fenomenului de androsterilitate și restaurare a fertilității la diferite specii de plante a permis identificarea a 24 de proteine asociate cu ASC la 13 specii de plante și 14 proteine asociate cu genele Rf la 7 specii de plante [8].

A fost constatat (Protein Workbench 5.0.1 și Swiss Pdb Viewerver. 4.0.1 - *swissmodel.expasy.org*), că proteinele asociate cu ASC prezintă preponderent domene proteice *Retroviral aspartil proteaza*, *Major Facilitator Superfamily* etc., demonstrând implicarea acestora în apoptoza celulară, iar cele asociate cu Rf – motive citoplasmatiche de genul „*RRM_1 – RNA recognition motif*” sau domene proteice de tip „*ALDH – Aldehyde Dehydrogenase*” [9, 11]. Proteinele asociate cu genele Rf posedă domene strict *noncitoplasmatiche*, în timp ce proteinele asociate cu ASC – domene *noncitoplasmatiche*, *transmembranare* și *citoplasmatiche*. S-a demonstrat că primii 23 de aminoacizi ai proteinei ORFH522 de la floarea-soarelui au o localizare intramitocondrială, având un domen *noncitoplasmatic*, următorii 17 aminoacizi sunt localizați între membrane cu un domen *transmembranar*, iar majoritatea acestora (132 de aminoacizi) sunt localizați în citoplasmă și au un domen *citoplasmatic* [9, 30]. Aceste date au confirmat rezultatele obținute de noi anterior în SDS-PAGE, prin care am pus în evidență proteina 16 kDa și am stabilit un nivel mai înalt în fracția mitocondrială comparativ cu cea citoplasmatică.

Tabelul 1

Genele potențiale și elementele *cis*-reglatoare implicate în semnalarea GA

Gena	Boxa-GARE	Boxa-Y	Boxa-TATCCAY	Motivul CarG
At3g18580				
At4g02070				
At1g47720				
At3g24320				
At3g10140				
At2g19490				

Rețele reglatoare de gene (RRG), implicate în formarea florii. Cercetarea s-a bazat pe utilizarea datelor de expresie microarray stocate în baza de date NCBI-GEO, setul de date **GSE576 - Flower-development**. Identificarea secvențelor determinate ca gene, posibile ținte ale expresiei celor 5 gene ale sistemului ABC (*AG, PI, AP₁, AP₂, AP₃*), s-a realizat în baza utilizării parametrilor statistici, relațiile dintre gene fiind stabilite în corespundere cu variația valorilor de expresie a genelor de interes [5].

Lista de interes a fost studiată în aspectul descrierii și adnotării genelor în baza informațiilor din NetAffx (<http://www.affymetrix.com/analysis/index.affx>), iar analiza funcțională s-a realizat în baza The Gene Ontology (GO) (www.geneontology.org/), fiind stabilite *procesele biologice* în care acestea sunt implicate. Rezultatele obținute pentru fiecare genă ABC au fost generalizate cu ajutorul instrumentului DAVID (<http://david.abcc.ncifcrf.gov>).

Deși la plantele superioare sunt descriși un șir de factori ereditari care reglează funcțional întreg procesul de organogeneză, analiza explorativă a permis identificarea a 45 de gene candidate noi [24], care formează o rețea ipotetică de gene, implicată în dezvoltarea florii [26].

Rețelele de gene reprezintă un instrument bioinformatic important pentru modelarea proceselor complexe și au un rol determinativ în descrierea dinamicii acestora. Identificarea domnelor proteice prin Protein Workbench și caracterizarea acestora cu ajutorul programului Phobius (<http://phobius.sbc.su.se>) a permis să elaborăm un mecanism ipotetic de **interacțiune a componentelor sistemului ASC-Rf la plante**. Datele obținute pentru cele 7 specii de plante studiate, au permis să presupunem că androsterilitatea citoplasmatică este asociată cu apariția unui cadru de citire nou la nivelul genomului mitocondrial cu efecte apoptozice – vizibile doar în cadrul organelor reproducătoare masculine, iar genele Rf au drept scop eliminarea apoptozei celulare în țesuturile anterei sau la nivelul grăuncioarelor de polen. Toate aceste mecanisme complexe de interacțiune nucleu-citoplasmă se află într-o dependență corelativă cu numeroși indici fiziologici celulari care intervin în expresia genelor ce formează sistemul *ASC-Rf* [8].

Un alt aspect al cercetărilor ține de utilizarea tehnicilor de bioinformatică în analizele filogenetice în baza secvențelor de ADN, care se caracterizează printr-un grad înalt de stabilitate și modificări evolutive lente. Din momentul în care secvențele, ce intră în structura genelor, au fost translate în secvențe de aminoacizi ale proteinelor, modificările evolutive ale acestora, de asemenea, pot servi re-

pere referitoare la procesele și scala aproximativă a timpului evolutiv.

Descrierea relațiilor evolutive în cadrul sistemului ASC-Rf s-a realizat în baza analizei bioinformatică a genelor nucleare restauratoare de fertilitate (Rf) și a genelor mitocondriale ale androsterilității (ASC) pentru elucidarea genezei și a rolului evolutiv al fenomenului de sterilitate masculină [11].

S-a constatat prezența a două tipuri de ASC – autoplasmică (61,91%) și aloplasmică (38,09%) ca rezultat al prezenței unor *orf-uri* himere, originea și structura cărora variază de la specie la specie și alterarea genelor mitocondriale (*AtpA, Atp6, Atp9, cox, cob, nadh*, etc), asociată cu ASC la toate speciile de plante analizate. Au fost evidențiate și caracterizate 19 *orf-uri*, cu un grad diferit de omologie, identificat prin intermediul analizei BLAST. A fost remarcată prezența secvențelor repetitive PPR cu nivel înalt de similitudine în structura tuturor genelor restauratoare de fertilitate Rf. Clusterizarea filogenetică a proteinelor, asociate cu restaurarea fertilității, demonstrează un grad înalt de asemănare între sistemele descrise la *Brassic anapus* și *Raphanus sativus*, iar analiza domnelor proteice indică o similaritate în manifestarea fiziologică a sistemului ASC-Rf de la porumb de tip T cu cel de la *Oryza sativa* (Boro II) la care proteina citoplasmatică cu efect citotoxic este destabilizată post-transcripțional, rezultate care furnizează anumite informații asupra originii și istoriei evoluției [28].

Descrierea relațiilor evolutive din genomul peștilor teleosteeni, reprezintă o abordare bioinformatică care s-a bazat pe ipoteza, conform căreia genomul vertebratelor a evoluat grație mai multor procese de poliploidizare. Genomul actual al vertebratelor ar fi trebuit să conserveze traseul acestor fenomene sub forma unei rețele de regiuni paraloce, în cadrul cărora toate perechile de gene duplicate au parcurs acest fenomen simultan.

Modelarea și analiza mecanismelor evoluției filogenetice prin aplicarea programelor de analiză, manipulare și sinteză a datelor (CLUSTAL, ANTHEPROT (<http://antheprot-pbil.ibcp.fr/>), PyloDraw), a permis evidențierea unor gene (*tbp-like 2; tbp*) și proteine (*tbp-like 1*) cu un larg grad de conservatism, care pot fi utilizate în studiul relațiilor filogenetice între factorii transcripționali, în perspectiva detectării genelor ancestrale, precum și estimarea vitezei de evoluție a diferitor factori și a condițiilor ce favorizează acest proces.

Concluzii

Astfel, pe parcursul a mai bine de cinci-șase ani au fost inițiate și dezvoltate bazele utilizării meto-

delor de Bioinformatică în cercetările aplicative și fundamentale din domeniul biologiei. Cercetările s-au bucurat de susținere financiară în cadrul proiectului instituțional *Aspecte genetico-moleculare ale genomului de floarea-soarelui (Helianthus annuus L.)*, proiectului pentru tineri cercetători *UDaCoT – instrument de colectare a datelor elaborat în cadrul UnAȘM*, proiectului individual *Marie Curie Fellow Project on the microarray exploratory analysis for the identification of potential biomarkers (CERES fellowship)*. La 8 decembrie 2013 a fost organizat un *Seminar de căutare și utilizare a informațiilor din bazele de date bioinformatică* cu participarea a circa 30 de cercetători de la Institutul de Genetică și Fiziologie a Plantelor, Institutul de Matematică și Informatică, Institutul de Zoologie, Institutul de Chimie, Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, Institutul de Inginerie Electronică și Nanotehnologii „D. Ghițu”, Institutul Științifico-Practic de Horticultură și Tehnologii Alimentare, Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, Universitatea Agrară de Stat din Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Universitatea Tehnică a Moldovei. Sperăm că acest domeniu va fi îmbrățișat de studenți și masteranzi care își fac studiile la specialitatea Biologie moleculară, dar și de un număr cât mai mare de cercetători.

Bibliografie

1. Abdusa D. *Exploratory analysis of microarray data of genes potentially involved in cardiovascular pathologies*. Abstract Book of 10th International Medical Conference for Students and Young Scientists, Chernivtsi, Ukraine // The Ukrainian Student Medical Journal „Hyst”. N. 15, 2013. p. 185.
2. Căpățână Gh., Levițchi A., Podduchin V. *Sistem inteligent de asistență a cercetărilor în biologie*. În: Conferința Științifică internațională în memoria prof. V. A. Zolotarevski „Ecuatii integrale și modelarea problemelor aplicative”. Chișinău, 2006. p. 23-25.
3. Căpățână Gh., Levițchi A., Podduchin V., Rogojin Iu. *Sistem informațional în biologie*. În: Conferința Științifică internațională în memoria prof. V. A. Zolotarevski „Ecuatii integrale și modelarea problemelor aplicative”. Chișinău, 2006. p. 260-263.
4. Duca M., Budeanu O., Port A., Muller-Uri Fr., Levițchi A., Mîrza M., Munteanu V., Țapu L. *Plantele medicinale din flora spontană a Republicii Moldova. Aspecte bioinformatică de analiză*. In: Congresul al IX-lea Național cu participare internațională al Geneticienilor și Amelioratorilor – Ch.: „Editerra Prim” SRL, 2010. p. 23.2.
5. Duca M., Levițchi A., Martea R. *Analiza explorativă a expresiei genelor implicate în morfogeneza florii*. // Buletinul AȘM. Științele Vieții. 2012. Nr. 3 (318), p. 117-120.
6. Duca M., Levițchi A., Martea R., Abdușa D., Dragomir L. *Metodologia de utilizare a metadatelor experiențelor microarray în elaborarea ipotezelor științifice pentru cercetarea Arabidopsis thaliana*. // Buletinul AȘM. Științele Vieții. 2012. Nr. 3 (318), p.105 - 108.
7. Duca M., Levițchi A., Munteanu V., Budeanu O., Port, A. *Bioinformatică: Ghid practic pentru analiza genelor și proteinelor*. Ch.: „Editerra Prim” SRL, 2010, 140 p.
8. Duca M., Levițchi A., Popescu V., Popa E. *Aspecte genetico-moleculare ale rezistenței florii-soarelui la Orobancha cumana Wallr.* // Buletinul AȘM. Științele vieții. 2009. Nr. 2 (308), p. 49-57.
9. Duca M., Munteanu V., Port A., Levițchi A. *Identificarea și caracterizarea unor proteine implicate în recombinarea ADN-ului mitocondrial*. În: Congresul al IX-lea Național cu participare internațională al Geneticienilor și Amelioratorilor. – Chișinău: „Editerra Prim” SRL, 2010. p. 25.
10. Duca M., Port A., Alexandrov I., Levițchi A., Munteanu V. *Studiul comparativ al orf-urilor asociate cu ASC la diferite specii de plante. Probleme actuale ale geneticii, fiziologiei și ameliorării plantelor: materialele Conf. naț. cu participare intern.*, – Ch., 2008. – p. 70-76.
11. Duca M., Port A., Midoni A. *Analiza comparativă a produșilor de expresie a genelor restauratoare de fertilitate*. Conferința internațională a tinerilor cercetători, ediția VI, 6-7 noiembrie. Chișinău, 2008. p. 30.
12. Levițchi A. *Application of the META-analysis in biological research*. În: Congresul al IX-lea Național cu participare internațională al Geneticienilor și Amelioratorilor. – Chișinău: „Editerra Prim” SRL, 2010. p. 29.
13. Levițchi A. *Microarray, gene ontology and metabolic pathways*. În: Congresul al IX-lea Național cu participare internațională al Geneticienilor și Amelioratorilor. – Chișinău: „Editerra Prim” SRL, 2010. p. 28.
14. Levițchi A. *UDaCoT (UnAȘM Data Collecting Tool). Principii de căutare și utilizare a informațiilor din bazele de date bioinformatică*. UnAȘM, CBM. Ch. : T-PAR SRL, 2012.p.148
15. Levițchi A., Abdușa D., Duca M. *Exploratory analysis of gene microarray data sets for molecular diagnosis*. Scientific annals of the „N.Testemițanu” State University of Medicine Pharmacy. XIIIth edition, V. 3. Ch.: USMF. 2012, p. 57-62.
16. Levițchi A., Dragomir L. *Bioinformatic analysis of bacillus anthracis genes that determine resistance to antibiotics*. In: International Conference of Young Researchers, 10ed. Scientific abstracts. – Chișinău: S. n., 2013, p. 31.
17. Levițchi A., Martea R., Abdușa D., Duca M. *Cytoplasmic Male Sterility: Can Microarray Help Us?* In: International Moscow Conference on Computational Molecular Biology. Abstract book. – Moscow, Russia, 2011, p. 200.
18. Levițchi A., Martea R., Levițchi A. *Comparative analysis of biologic data bases for revealing the level of information in research of sun flower*. In: International Conference of Young Researchers, 9 ed: Scientific abs-

tracts. – Ch. : Nova-Imprim, 2011. – p. 22.

19. Levitchi A., Rotarenco V., Martea, R., Duca M. *Genes involved into non specific resistance of sun flower-to Orobanche cumana Wallr.* In: International Symposium on Broomrape in Sunflower. Ch., Republic of Moldova. 2011, p. 28.

20. Levitchi Alexei, Abduşa Daniela. *Explorative analysis of the functions of genes involved in cardiovascular diseases.* In: International Conference of Young Researchers, 10ed., Scientific abstracts. – Chişinău: S. n., 2013. p. 17.

21. Martea R. *Management of information for medicinal and aromatic plant.* In: The Vth Symposium of Ethnopharmacology, Ethnopharmacology, in support of the human health and the environment, 2013, Braşov, Romania, p. 29.

22. Martea R. *Reţele de gene implicate în morfogeneza florii la plante.* În: „Viitorul începe acum”, conf. şt. a studenţilor şi masteranzilor, 2011, Ch., Rep. Moldova: Teze: Ed. 1-a. – Ch. : Univ. AŞM, 2011. p 16.

23. Martea R., Abduşa D., Dragomir L., Levitchi A. *Analiza datelor microarray pentru evidenţierea aspectelor moleculare legate de caracterele valoroase în ameliorarea plantelor.* În: Conferinţa „Genetica şi fiziologia rezistenţei plantelor. În memoria acad. Anatolie Jacota. Teze. – Ch.: S.n., 2011. p. 43.

24. Martea R., Levitchi A. *Studierea influenţei genelor sistemului floral ABC asupra expresiei altor gene la plante.* În: Genetica şi fiziologia rezistenţei plantelor. În

memoria academicianului Anatolie Jacota. Teze. – Ch.: S.n., 2011. p. 42.

25. Martea R., Levitchi A., Duca M. *Development of semantic ontology for integration of biological data.* III International Vavilov Conference „N. I. Vavilov’s Ideas in the Modern World”, Abstrakt book. Sankt Petersburg, Russia, 5-9 november 2012. p. 238.

26. Martea R., Levitchi A., Duca M. *Gene network involved in flower morphogenesis in plants.* In: The 4th International Conference for young scientists „Molecular biology: Advances and Perspectives”. Kiev, Ukraine. 2011. p. 207.

27. Martea, R., Levitchi, A. *UDaCoT- Instrument de colectare a datelor biologice.* In: International Conference of Young Researchers, 10ed., nov. 23, 2012, Chişinău, Moldova: Scientific abstracts. – Chişinău: S. n., 2013. p. 42.

28. Midoni A. *Analiza comparativă a proteinelor codificate de genele sistemului ASC-Rf.* // Studia Universitatis. Seria Ştiinţe ale naturii, 2009. Nr. 6, p. 139-142.

29. Midoni A. *Unele particularităţi de interacţiune nucleu – citoplasmă în cadrul sistemelor ASC-Rf.* // Studia Universitatis. Seria Ştiinţe ale naturii. 2009. Nr. 6, p. 133-138.

30. Midoni, A., Zgardan, D. *Modelarea „în silico” a enzimei polinucleotid – fosforilaza la floarea-soarelui.* În: Congresul al IX-lea Naţional cu participare internaţională al Geneticienilor şi Amelioratorilor. Teze. – Chişinău: „Editerra Prim” SRL, 2010. p. 36.



Iurie Platon. *Motiv provansal*, u/p, 500×600 mm, 2008