

Аналіз неструктурованих ділянок цитоплазматичної тирозил-тРНК синтетази людини методами біоінформатики

К. О. Одинець, О. І. Корнелюк

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного 150, Київ, 03143, Україна

E-mail: kornelyuk@imbg.org.ua

Передбачено неструктуровані ділянки цитоплазматичної тирозил-тРНК синтетази ссавців методами біоінформатики з використанням 15 веб-серверів. Показано високу імовірність неструктурованого стану для рухливої «KMSKS»-петлі каталітичного центра (залишки Pro216—Lys231), яка набуває визначеної конформації під час каталітичного акта. Для ділянки міжмодульного лінкера (залишки Asp343-Glu359) показано найбільшу імовірність перебування у неструктурованому стані. Порівняння цих даних з величинами В-факторів C α -атомів кристалографічних структур N- і C-кінцевих модулів виявило чітку кореляцію даних біоінформатики і рентгеноструктурного аналізу. Наявність гнучкого міжмодульного лінкера є характерною ознакою білків, які містять ЕМАР II-подібний C-кінцевий модуль. Висловлено гіпотезу стосовно того, що конформаційні перебудови у лінкерній ділянці можуть відігравати суттєву роль при формуванні комплексів цих білків з тРНК.

Ключові слова: тирозил-тРНК синтетаза, неструктуровані ділянки, біоінформатика.

Вступ. Завдяки успіхам геноміки і розшифровці більше 300 повних геномів виявлено, що велика кількість геномних послідовностей в еукаріотних геномах (до 30—40 %) можуть кодувати цілі білки або їхні сегменти, у яких відсутня упорядкована тривимірна структура [1—4]. Проте встановлено, що неупорядковані області білка часто є функціональними, що не відповідає класичній точці зору стосовно детермінації функції білка однією стабільною конформацією. В останні роки природні неструктуровані білки (intrinsically unstructured proteins, IUPs) експериментально виявлено методами мультимірної ЯМР спектроскопії при дослідженні просторових структур білків у розчині [1, 2, 5]. Кристалографічний аналіз, як правило, не дає інформації про неструктуровані ділянки, а

лише вказує на їхню можливу наявність через відсутність електронної густини в картинах рентгенівської дифракції кристалів білків. Слід відзначити, що неупорядковані ділянки часто є висококонсервативними за амінокислотними послідовностями. Отже, методи біоінформатики дозволяють теоретично передбачити присутність таких ділянок у структурі певних білків [7—11].

Цитоплазматична тирозил-тРНК синтетаза (TyrRS) ссавців, яка надалі аналізуватиметься на прикладі послідовностей людини і бика (*HsTyrRS* і *BtTyrRS*), є димером (2 × 528 амінокислотних залишків, а. з.) і складається з каталітичного NH₂-кінцевого модуля і додаткового COOH-кінцевого модуля, подібного до цитокіну ЕМАР II, що з'єднані міжмодульним лінкером [12, 13]. Повнорозмірний димер *HsTyrRS* за відсутності відповідної молекули-партнера (тРНК^{Tyr}) закристалізувати не

вдалося, що є досить типовим для білків, які складаються з кількох автономних структурних модулів і мають у своєму складі елементи з невпорядкованою структурою. У той же час успішно отримано кристали ізольованих N- і C-модулів *HsTyrRS* (ділянки Met1-Pro342 і Pro360-Ser528), що дало змогу провести їхній рентгеноструктурний аналіз (Protein Data Bank (PDB) коди 1N3L, 1Q11 і 1NTG) [14–16].

З іншого боку, показано існування двох каталітично активних форм гомологічної *TyrRS* з печінки бика (2×59 і 2×39 кДа), які відповідають повній амінокислотній послідовності білка і послідовності його N-модуля [17]. Це свідчить про наявність легкодоступної ділянки специфічного протеолітичного розщеплення, яка розташована в межах міжмодульного лінкера і положення якої збігається з положенням ідентифікованої раніше PEST-послідовності — характерної ділянки протеолізу [18].

Висунуто припущення стосовно невпорядкованого стану міжмодульного лінкера у нативному димері вільної *TyrRS* хребетних, що може призводити до існування конформерів білка з різною орієнтацією C-модуля відносно корового димеру N-модуля, так званої «мінімальної *TyrRS*». Однак при утворенні комплексу ферменту з тРНК^{Tyr} орієнтація обох модулів здатна набувати певного стану навколо цієї молекули, утворюючи спільну тРНК-зв'язувальну поверхню, що може супроводжуватися значними конформаційними перебудовами у міжмодульному лінкері. Отже, наявність гнучкого лінкера може забезпечувати оптимальну конформаційну адаптацію *TyrRS* при зв'язуванні субстратних тРНК^{Tyr}.

Одним із напрямків аналізу структури вільного димеру *TyrRS* ссавців і його комплексів з тРНК^{Tyr} є передбачення методами біоінформатики можливого неструктурованого стану ділянки міжмодульного лінкера та інших ділянок низької структурованості — у першу чергу петель її каталітичного центра і кінцевих ділянок поліпептидного ланцюга.

Матеріали і методи. Дані про вторинну структуру і B-фактори C _{α} -атомів N- і C-кінцевих модулів *HsTyrRS* взято з відповідних координатних файлів їхніх рентгеноструктурних моделей (PDB коди 1N3L, 1Q11 і 1NTG) [14–16]. Передбачення вторинної структури з амінокислотної послідовності здійснено з використанням мультипрограмного веб-сервера NPS@ [19].

Для передбачення неструктурованих ділянок у послідовності *HsTyrRS* використано сукупність 15 спеціалізованих біоінформативних веб-серверів, які застосовують різні алгоритми передбачення, зокрема, DisEMBL 1.4 [8], DISOPRED2 [9], DISpro [10], DisPROT [19], DRIP-PRED [11], FoldIndex [6], GlobPlot 1.2 і 2.1 [20], IUPred [21], NORSp [22], PDISORDER [23], PONDR [24, 25], PreLink [26], RONN1 і RONN2 [27]. За допомогою деяких з наведених серверів можна проводити передбачення за кількома різними алгоритмами або вони є інтегрованими мета-серверами.

Аналіз із застосуванням серверу DisPROT проводили методами VL2, VL3, VL3H, VL3E; серверу PONDR — методами VLXT, XL1_XT, CAN_XT, VL3-BA, VSL1; серверу DisEMBL — за визначеннями «Remark-465», «Hot-loops», «Loops/coils»; а серверу GlobPlot 2.1 — «Russell/Linding». Використовуючи сервери DisEMBL і GlobPlot2 можна порівнювати задану послідовність з базою даних, у якій знаходяться зразки різних типів невпорядкованих білків. База даних DisProt зберігає інформацію про білки з невпорядкованою структурою, тобто такі, які не мають фіксованої 3D структури в їхніх імовірно нативних станах на рівні цілої молекули або її окремої частини.

Результати і обговорення. Доменну структуру мономера *HsTyrRS*, його амінокислотну послідовність і вторинну структуру, виведену з координатних файлів рентгеноструктурних моделей обох модулів, наведено на рис. 1, а, б. Передбачення вторинної структури для ділянки міжмодульного лінкера разом із фланкуючими послідовностями здійснено з використанням 11 алгоритмів (рис. 2). Для міжмодульного лінкера розміром близько 17 а. з., який зліва межує з α -спіраллю, а справа — з короткою 3_{10} -спіраллю, практично всі алгоритми (за винятком застарілих GOR1 і GOR2) передбачають відсутність регулярних елементів вторинної структури.

Присутність потенційних ділянок з невпорядкованою структурою передбачали за допомогою 15 спеціалізованих веб-серверів (табл. 1). Результати, отримані від різних серверів і окремих алгоритмів передбачення, зведено до однакового вигляду та зіставлено для зручності аналізу їхнього перетинання (рис. 3). Приклади графічного подання даних від шести веб-серверів наведено на рис. 4.

Використані сервери розпізнають неструктуровані ділянки, які, імовірно, не мають певної впо-

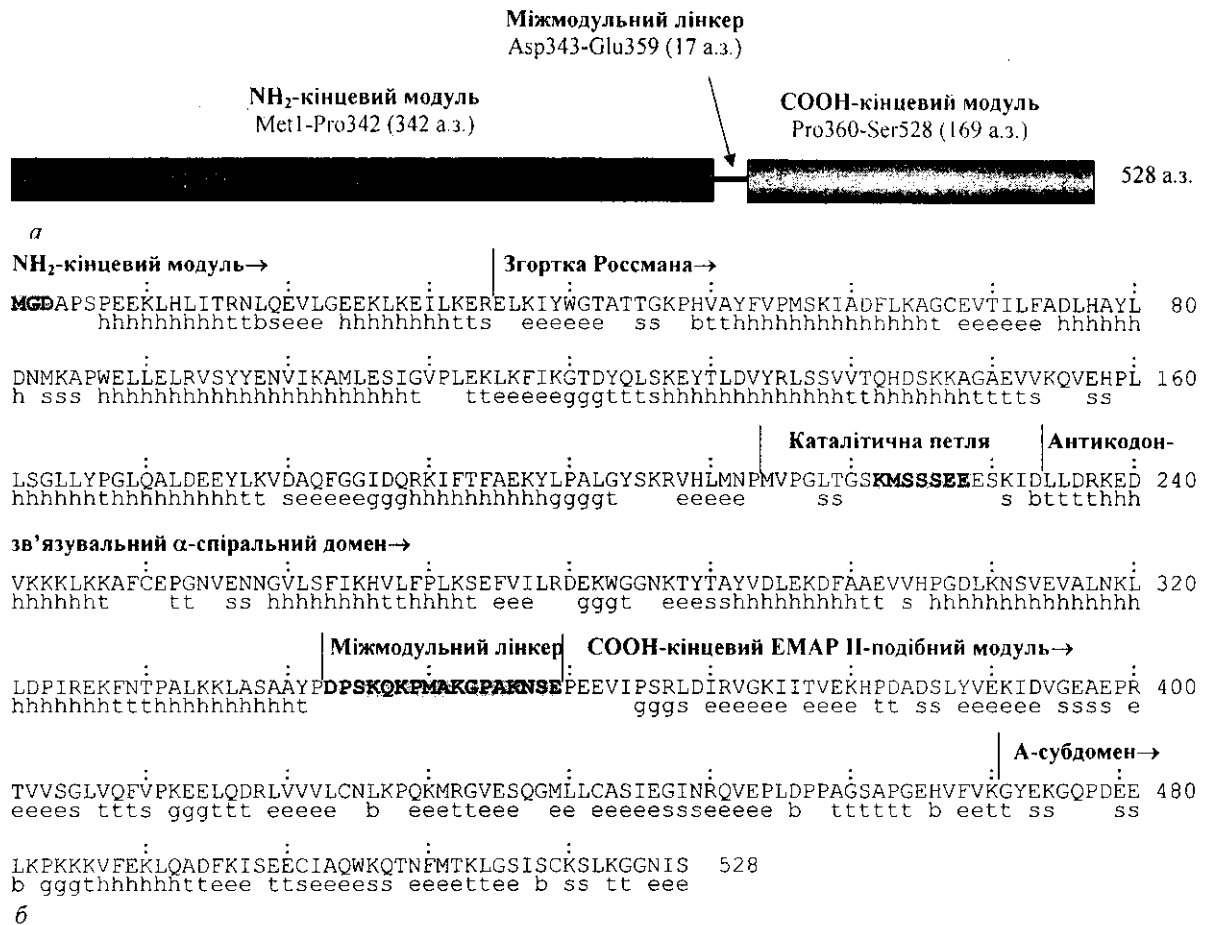


Рис. 1. Схема модульної організації мономера цитоплазматичної TyrRS людини (59 кДа), який складається з двох основних модулів (а), та амінокислотна послідовність TyrRS людини і її вторинна структура, вилучена з атомних координат кристалграфічних структур N- і C-кінцевих модулів (PDB коди 1N3L, 1Q11 і 1NTG, ланцюг А) (б). Виділено три ділянки, структуру яких не визначено експериментально (NH₂-кінець, рухлива «KMSKS» петля каталітичного центра і міжмодульний лінкер). Символьний код вторинної структури: h, α-спіралі; g, 3₁₀-спіралі; e, β-тяжі; t, β-повороти; b, β-вип'ячування; s, вигини

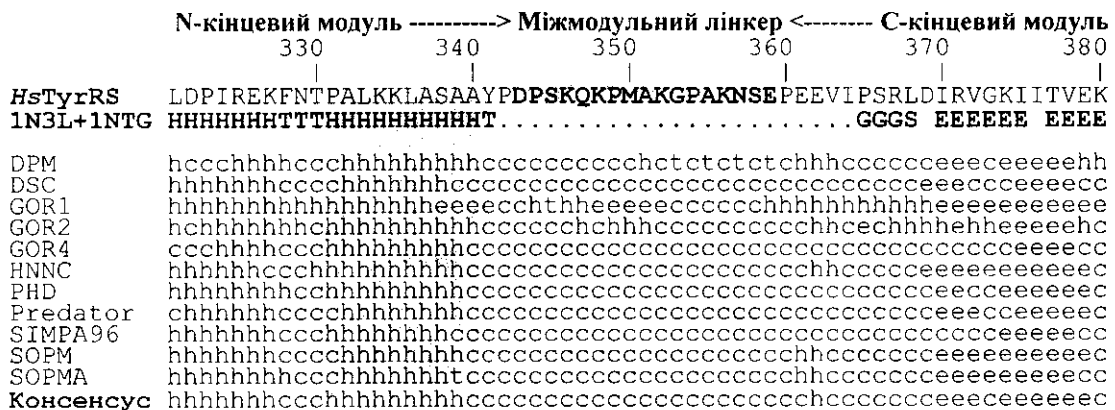


Рис. 2. Аналіз вторинної структури для ділянки Leu321-Lys380 TyrRS людини, яка включає міжмодульний лінкер (Asp344-Glu359) з невизначеною на сьогодні просторовою структурою. Передбачення проведено за 11 різними алгоритмами з використанням мультипрограми NPS@ і порівняно з вторинною структурою, отриманою з атомних координат N- і C-кінцевих модулів

Таблиця 1

Зведені дані передбачення структурно неупорядкованих ділянок у послідовності *TyrRS* людини

Веб-сервер	Алгоритм	Передбачені неупорядковані амінокислотні залишки	Кількість ділянок
DisEMBL 1.4	Remark-465	141—150, 220—232, 342—362	3
	Hot-loops	1—15, 38—49, 216—227, 248—259, 275—285, 337—372, 377—388, 474—484, 508—528	9
	Loops/coils	1—10, 39—56, 109—147, 159—173, 180—188, 199—231, 249—258, 267—289, 300—311, 322—400, 407—414, 426—436, 447—483, 510—528	14
DISOPRED2	—	1—5, 149—157, 286—299, 344—356, 526—528	5
DISpro	—	1—5, 341—359	2
DisPROT	VL2	1—30, 206—258, 322—520	3
	VL3	1—10, 211—255, 325—375, 440—528	4
	VL3E	1—5, 215—258, 315—376, 444—528	4
	VL3H	1—17, 209—258, 325—377, 430—528	4
DRIP-PRED	—	83—85, 153—156, 221—225, 250—256, 270—289, 302—304, 323—329, 335—357, 362—369	9
FoldIndex	—	218—233, 328—351, 353—359, 372—376, 453—460, 464—528	6
GlobPlot 2.1	Russel/Linding	1—7, 43—48, 212—224, 250—257, 282—287, 305—310, 340—358, 453—464, 473—479, 521—528	10
IUPred	Short	1, 219—222, 229, 339—341, 343—363, 388—391, 452—460, 463—464, 466—470, 472—474, 483	9
	Long	1—11, 221—224, 226—227, 229—232, 234, 339—364, 453—477, 480—481, 483, 524—528	10
PDISORDER	—	209—251, 321—384	2
PONDR	VLXT	1—25, 208—247, 339—377, 390—411, 440—463, 525—526, 528—528	7
	VL3	1—23, 213—253, 324—376, 429—435, 445—497	5
	VSL1	1—9, 31—32, 144—150, 216—246, 326—326, 329—368, 456—487, 519—528	8
	CAN_XT	17—28, 142—151, 215—233, 249—255, 310—314, 321—337, 349—369, 391—416, 427—432, 449—460	10
PreLink	—	219—230, 337—360	2
RONN2	—	1—5, 142—160, 216—244, 333—365, 451—492	5

рядкованої просторової структури, виходячи з їхньої амінокислотної послідовності на основі оцінки попарних енергетичних взаємодій між амінокислотними залишками. Основне припущення полягає в тому, що глобулярні білки складаються із залишків, здатних формувати значну кількість сприятливих взаємодій з іншими залишками, у той час як неструктуровані ділянки білків не набувають стабільної структури через те, що їхній амінокислотний склад не дозволяє сформувати достатню кількість таких взаємодій.

Порівняння передбачень, отриманих від різних серверів (рис. 4), свідчить про високу імовірність наявності неупорядкованих ділянок у межах Met1-Pro5 (5 а. з.), Pro216-Glu229 (14 а. з.) і Ala339-Glu359 (21 а. з.). Ці ділянки знаходяться відповідно на NH₂-кінці *TyrRS* та в межах рухливої «KMSKS»-петлі її каталітичного центра, яка поєд-

нує основні домени N-модуля — каталітичний домен, що зв'язує L-тирозин і АТР, і α -спіральний домен, який розпізнає антикодон tРНК^{Tyr}.

Як показано раніше, ця петля набуває визначеної конформації лише при її взаємодії з субстратами ферменту під час каталітичного акта [3]. У двох кристалографічних структурах N-модуля (1N3L і 1Q11) конформація найрухливіших залишків цієї петлі залишилася невизначеною — Lys222-Glu228 і Ser221-Ser230 відповідно (табл. 2). Це ж стосується і ділянки Met1-Asp3 NH₂-кінця поліпептиду.

Третя і найдовша ділянка, яку передбачено за всіма використаними алгоритмами з найбільшим рейтингом, збігається з міжмодульним лінкером, що чітко вказує на його неструктурований характер і добре узгоджується з відповідними межами елементів вторинної структури, які визначено на

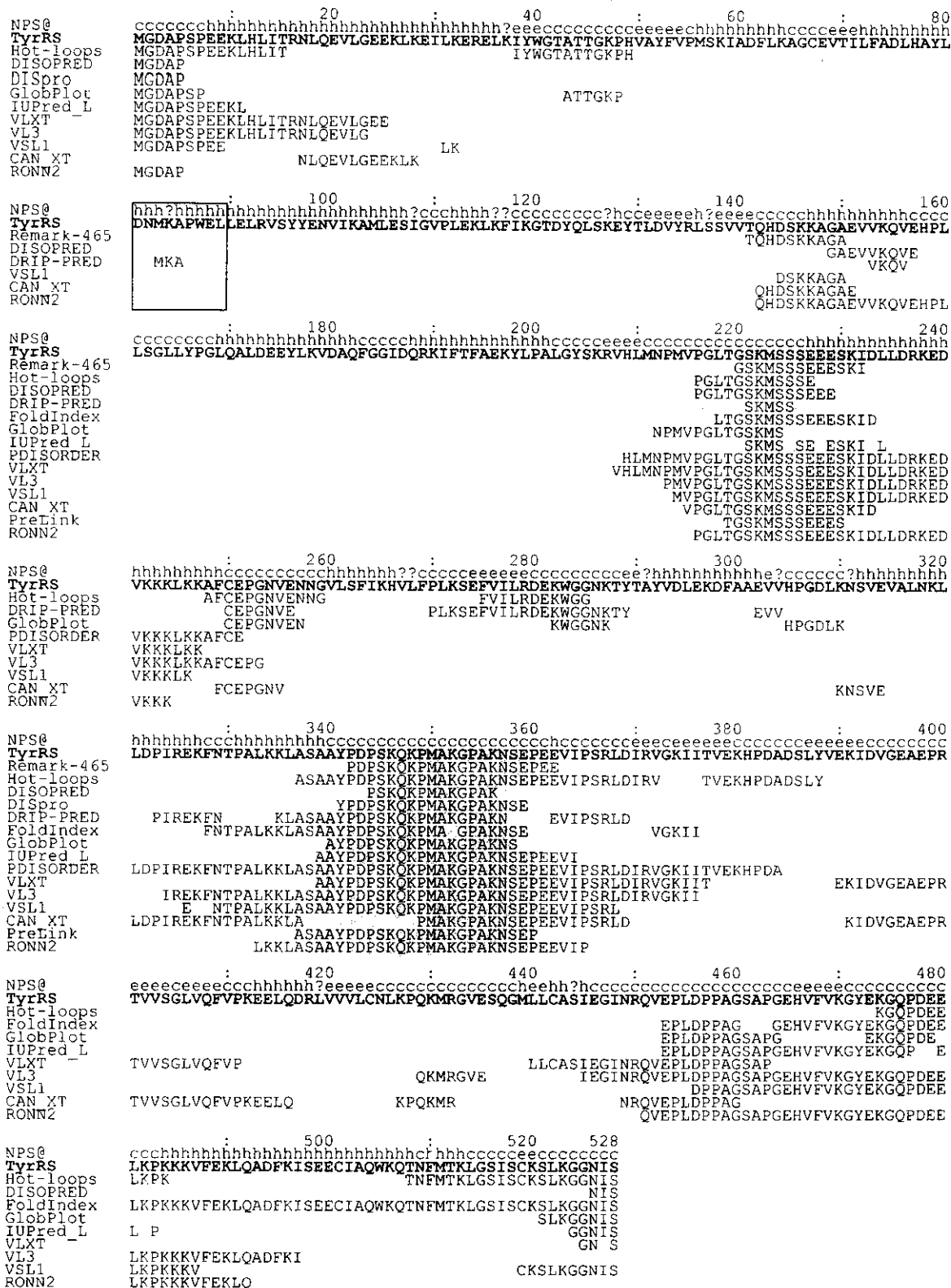


Рис. 3. Зіставлення результатів передбачення неструктурованих ділянок для мономера *HsTyrRS*, отриманих за допомогою 16 з 25 алгоритмів. Ділянки, передбачені одночасно за 10 чи більше алгоритмами, виділено сірим фоном, а ділянку Asp81-Leu89 — рамкою

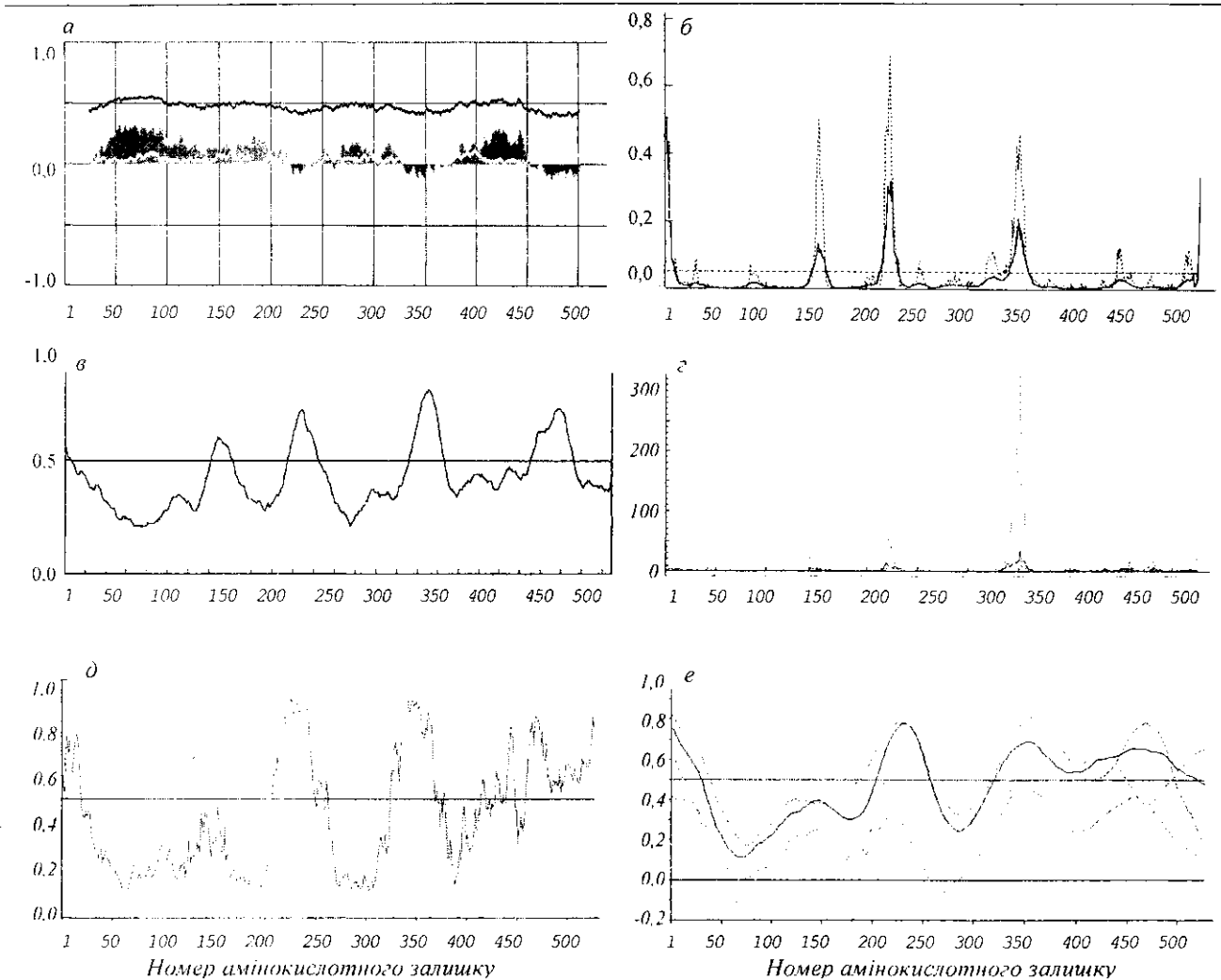


Рис. 4. Приклади передбачення невідпорядкованих ділянок TyrRS людини за допомогою деяких серверів у графічному вигляді (див. перелік літератури): *a* — FoldIndex; *b* — DISOPRED; *c* — RONN2; *c* — PreLink; *d* — DisProt VL3H; *e* — DisProt VL2. По осі абсцис відкладено імовірність (*a–в, д, e*) або умовний рейтинг (*c*) наявності невідпорядкованого стану. На усіх графіках горизонтальною лінією позначено рівень відсікання для ділянок з невідпорядкованою і відпорядкованою структурами

Таблиця 2

Основні характеристики експериментальних структур N- і C-модулей цитоплазматичної TyrRS людини

Модуль	PDB код	Амінокислотні залишки TyrRS	Амінокислотні залишки рекомбінантного білка	Роздільна здатність, Å	Залишки, для яких відсутні дані про електронну густину
N-модуль	1N3L	Ala4-Pro342 (339)	Met1-His372 (372)	1,18	Met1-Asp3, Lys222-Glu228, Trp87, Glu157, His158
	1Q11	Ala4-Pro342 (339)	Met1-His372 (372)	1,60	Met1-Asp3, Ser221-Ser230
C-модуль	INTG	Pro360-Ser528 (169)	Glu1-Glu172 (172)	2,21	—

краях закристалізованих N- і C-модулів (рис. 1, 2). Значення B-фактора для C_{α} -атомів кристалографічних структур N- і C-кінцевих модулів TyrRS людини (рис. 5) вказують на ділянки з підвищеною рухливістю поліпептидного ланцюга та ділянки, структура яких залишилася невизначеною. Порів-

няння ділянок з високими значеннями B-фактора та результатів передбачення для ділянок з невідпорядкованою структурою з амінокислотної послідовності виявило значну кореляцію між ними, тобто більшість із застосованих веб-серверів надають коректні передбачення. Слід виокремити вищі зна-

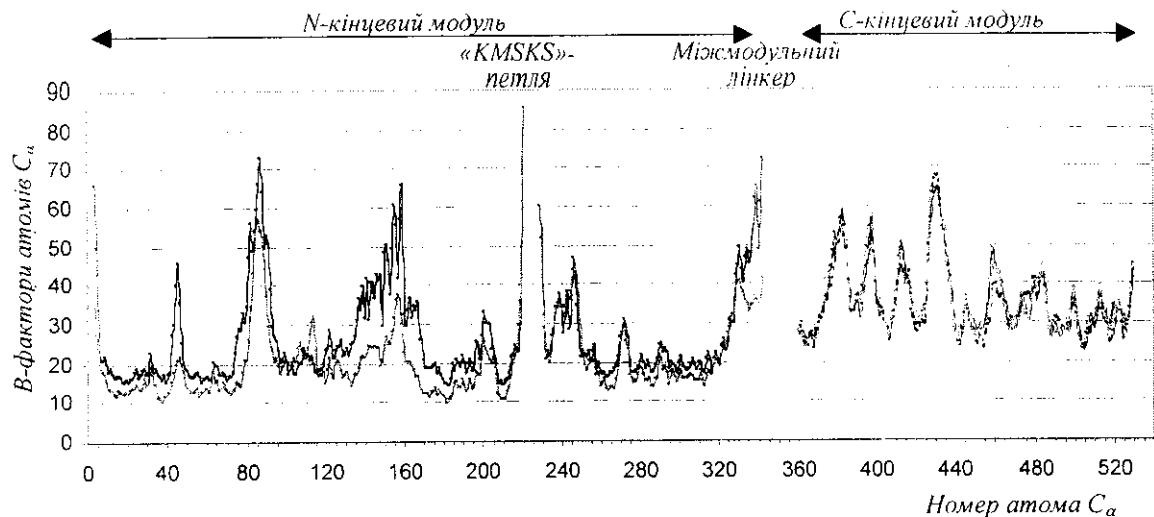


Рис. 5. В-фактори атомів C_{α} кристалографічних структур N- і C-кінцевих модулів TygRS людини (PDB коди 1N3L (чорний колір) і 1Q11 (сірий колір) та 1NTG, чотири ідентичних ланцюги). Для найрухливіших залишків, позначених фоном, структуру не визначено

чення В-фактора для С-кінцевого модуля порівняно з N-модулем, а також те, що для амінокислотних залишків ділянки Asp81-Leu89, які мають підвищені значення В-фактора (3-й пік на рис. 5), практично всі сервери не визначили наявності неупорядкованого стану (рис. 3).

Аналогічний аналіз проведено нами для гомологічної тирозил-тРНК синтетази бика (94 % ідентичності з TygRS людини) та двох інших білків апарату трансляції — білка р43 людини і білка Arg1p дріжджів, які мають подібну двомодульну структурну організацію, а їхні С-кінцеві модулі є гомологічними до С-модуля TygRS людини. Показано високу імовірність неупорядкованого стану міжмодульних лінкерів у цих білках.

Таким чином, можна зробити висновок про те, що наявність гнучкого міжмодульного лінкера є характерною ознакою білків, які містять ЕМАР II-подібний С-модуль. Конформаційні перебудови цього лінкера можуть відігравати суттєву роль при формуванні комплексів цих білків з молекулами тРНК.

K. A. Odynets, A. I. Kornelyuk

Analysis of unstructured regions of human cytoplasmic tyrosyl-tRNA synthetase by methods of bioinformatics

Summary

The prediction of unstructured regions of mammalian cytoplasmic tyrosyl-tRNA synthetase is carried out by bioinformatics methods using 15 web-servers. High probability of unfolded state for flexible «KMSKS» loop of catalytic centre (residue Pro216—Lys231), which

getting certain conformation during catalytic act is shown. For the region of intermodule linker (residues Asp343-Glu359) the highest probability of its unstructured state is shown. The comparison of these data with B-factor values for C_{α} -atoms of crystallographic structures of N- and C-terminal modules shows a strong correlation between the bioinformatics and X-ray analyses data. The presence of flexible intermodule linker is a characteristic feature of proteins which contain the EMAP II-like-terminal module. The hypothesis is proposed about a possible conformational rearrangement of this linker region which may be essential upon the complex formation between these proteins and tRNAs.

Key words: tyrosyl-tRNA synthetase, disordered regions, bioinformatics.

K. A. Odynets, A. I. Kornelyuk

Анализ неструктурированных участков цитоплазматической тирозил-тРНК синтетазы человека методами биоинформатики

Резюме

Проведено предсказание неструктурированных участков тирозил-тРНК синтетазы млекопитающих методами биоинформатики с использованием 15 веб-серверов. Показана высокая вероятность неструктурированного состояния для подвижной «KMSKS»-петли каталитического центра (остатки Pro216—Lys231), приобретающей определенную конформацию во время каталитического акта. Для участка межмодульного линкера (остатки Asp343—Glu359) определена наибольшая возможность его неструктурированного состояния. Сравнение этих данных с величинами В-факторов C_{α} -атомов кристалографических структур N- и С-концевых модулів демонстрирует удовлетворительную корреляцию с результатами кристалографического анализа. Наличие гибкого межмодульного линкера является характерной особенностью белков, содержащих ЕМАР II-подобный С-концевой модуль. Предложена гипотеза о том, что конформационные перестройки в линкерной области могут играть существенную роль при формировании комплексов этих белков с тРНК.

Ключевые слова: тирозил-тРНК синтетаза, неструктурированные участки, биоинформатика.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Wright P. E., Dyson H. J.* Intrinsically unstructured proteins: Reassessing the protein structure-function paradigm // *J. Mol. Biol.*—1999.—293.—P. 321—331.
2. *Dyson H. J., Wright P. E.* Intrinsically unstructured proteins and their functions // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*—2005.—6.—P. 197—208.
3. *Dunker A. K., Lawson J. D., Brown C. J., Williams R. M., Romero P., Oh J. S., Oldfield C. J., Campen A. M., Ratliff C. M., Higgs K. W., Ausio J., Nissen M. S., Reeves R., Kang C., Kissinger C. R., Bailey R. W., Griswold M. D., Chiu W., Garner E. C., Obradovic Z.* Intrinsically disordered proteins // *J. Mol. Graph. Model.*—2001.—19.—P. 26—59.
4. *Uversky V.* Natively unfolded proteins: A point where biology waits for physics // *Protein Sci.*—2002.—11.—P. 739—756.
5. *Dyson H. J., Wright P. E.* Elucidation of the protein folding landscape by NMR // *Meth. Enzymol.*—2005.—394.—P. 299—321.
6. *Uversky V. N., Gillespie J. R., Fink A. L.* Why are «natively unfolded» proteins unstructured under physiologic conditions? // *Proteins.*—2000.—41.—P. 415—427.
7. *Deleage G., Blanchet C., Geourjon C.* Protein structure prediction. Implications for the biologist // *Biochimie.*—1997.—79.—P. 681—686.
8. *Linding R., Jensen L. J., Diella F., Bork P., Gibson T. J., Russell R. B.* Protein disorder prediction: implications for structural proteomics // *Structure.*—2003.—11.—P. 1453—1459.
9. *Ward J. J., McGuffin L. J., Bryson K., Buxton B. F., Jones D. T.* The DISOPRED server for the prediction of protein disorder // *Bioinformatics.*—2004.—20.—P. 2138—2139.
10. *Cheng J., Randall A. Z., Sweredoski M. J., Baldi P.* SCRA-TCH: a protein structure and structural feature prediction server // *Nucl. Acids Res.*—2005.—33, Web Server issue.—P. W72—W76.
11. *MacCallum R. M.* Striped sheets and protein contact prediction // *Bioinformatics.*—2004.—20, Suppl 1.—P. I224—I231.
12. *Kleeman T. A., Wei D., Simpson K. L., First E. A.* Human tyrosyl-tRNA synthetase shares amino acid sequence homology with a putative cytokine // *J. Biol. Chem.*—1997.—272.—P. 14420—14425.
13. *Корнелюк А. И.* Структурно-функциональное исследование тирозил-тРНК синтетазы млекопитающих // *Биополимеры и клетка.*—1998.—14, № 4.—С. 349—359.
14. *Yang X.-L., Skene R. J., Mcrec D. E., Schimmel P.* Crystal structure of a human aminoacyl-tRNA synthetase cytokine // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2002.—99.—P. 15369—15374.
15. *Yang X.-L., Otero F. J., Skene R. J., Mcrec D. E., Schimmel P., Ribas De Pouplana L.* Crystal structures that suggest late development of genetic code components for differentiating aromatic side chains // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2003.—100.—P. 15376—15380.
16. *Yang X.-L., Liu J., Skene R. J., Mcrec D. E., Schimmel P.* Crystal structure of an Emap-II-like cytokine released from a human tRNA synthetase // *Helv. Chim. Acta.*—2003.—86.—P. 1246—1257.
17. *Гнатенко Д. В., Курочкин И. В., Рибкинська Т. А., Корнелюк А. И., Мацука Г. Х.* Выделение и характеристика функционально активной протеолитически модифицированной формы тирозил-тРНК синтетазы из печени быка // *Укр. биохим. журн.*—1991.—63, № 4.—С. 61—67.
18. *Ivakhno S. S., Kornelyuk O. I.* Cytokine activities of some aminoacyl-tRNA synthetases and auxiliary cofactors of aminoacylation reaction // *Exp. Oncol.*—2004.—26.—P. 250—255.
19. *Vucetic S., Obradovic Z., Vacic V., Radivojac P., Peng K., Jakoucheva L. M., Cortese M. S., Lawson J. D., Brown C. J., Sikes J. G., Newton C. D., Dunker A. K.* DisProt: a database of protein disorder // *Bioinformatics.*—2005.—21.—P. 137—140.
20. *Linding R., Russell R. B., Neduva V., Gibson T. J.* GlobPlot: Exploring protein sequences for globularity and disorder // *Nucl. Acids Res.*—2003.—31.—P. 3701—3708.
21. *Dosztanyi Z., Csizmok V., Tompa P., Simon I.* The pairwise energy content estimated from amino acid composition discriminates between folded and intrinsically unstructured proteins // *J. Mol. Biol.*—2005.—347.—P. 827—839.
22. *Liu J., Rost B.* NORSp: predictions of long regions without regular secondary structure // *Nucl. Acids Res.*—2003.—31.—P. 3833—3835.
23. *Salamov A. A., Solovyev V. V.* Protein secondary structure prediction using local alignments // *Meth. Enzymol.*—2005.—394.—P. 299—321.
24. *Li X., Romero P., Rani M., Dunker A. K., Obradovic Z.* Predicting protein disorder for N-, C-, and internal regions // *Genome Inform. Ser. Workshop Genome Inform.*—1999.—10.—P. 30—40.
25. *Romero P., Obradovic Z., Li X., Garner E., Brown C., Dunker A. K.* Sequence complexity of disordered protein // *Proteins: Struct. Funct. Gen.*—2001.—42.—P. 38—48.
26. *Coeytaux K., Poupon A.* Prediction of unfolded segments in a protein sequence based on amino acid composition // *Bioinformatics.*—2005.—21.—P. 1891—1900.
27. *Thomson R., Esnouf R.* Prediction of natively disordered regions in proteins using a bio-basis function neural network // *Lect. Notes Comput. Sci.*—2004.—N 3177.—P. 108—116.

УДК 577.152.6
Надійшла до редакції 22.04.05