

A bioinformatika mint oktatási feladat

Bioinformatics as a task in education

Pongor Sándor

Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóközpont,
2100 Gödöllő, Pf 170 és International Centre of
Genetic Engineering and Biotechnology, 34012
Trieste, Italy, e-mail: pongor@abc.hu

Összefoglalás

A biológiai-biotechnológiai adatbázisok infrastruktúrája létfontosságú az orvosi-, biológiai és mezőgazdasági kutatások számára. A bioinformatika ezen adatok számítógépes analízisének tudománya, jellemző adattípusai a molekuláris szerkezetek, melyeket karaktersorozatok, gráfok illetve 3D szerkezetek formájában ábrázolnak. Tipikus számítási feladat a hasonlóságkeresés, a hasonlósági csoportok (szomszédságok) analízise, illetve a szerkezet és funkció predikciója. Alapvető bioinformatika-kurzusok, egyetemi tantárgyak és PhD-kurzusok már léteznek a világ nagyobb egyetemerein. Ez a cikk e tanfolyamok tematikáját tekinti át, különös tekintettel a magyar egyetemek lehetőségeire.

Pongor, S.

Agricultural Biotechnology Center, H-2100
Gödöllő, POB 170, Hungary and International
Centre of Genetic Engineering and Biotechno-
logy, 34012 Trieste, Italy, e-mail: pongor@abc.hu

Summary

Biological and biotechnological databases have become a crucial infrastructure for biomedical and agricultural scientists. Bioinformatics – computer analysis of biological data – must handle a variety of non-conventional data such as molecular structures in the form of character strings, graphs or 3D structures. Typical tasks include similarity searching, analysis of similarity groups (neighborhoods), prediction of structure and function. Basic user training courses, undergraduate and graduate courses are now available at major universities. This paper discusses the subjects of the courses organized for students in biology and computer sciences, with special regard to the possibilities of Hungarian universities.

Az elmúlt időszak leglátványosabb fejlődése kétségtelenül a számítógép-tudományok és a biotechnológia területén zajlott le. Nem meglepő hát, hogy megjelentek a biológiai információ kezelésének sajátos számítógépes közelítései is, melyeket ma együttesen szokás *bioinformatikának* nevezni [1–3]. E fiatal szakterület iránt nagy az érdeklődés, az OECD értékelése pl. mint „megatudományt” említi, amely az orvosi, mezőgazdasági és biológiai ipari fejlesztések közös háttértudománya. Ez a – némileg túlzó – lelkesedés talán annak köszönhető, hogy a bioinformatikának alig 10–15 év alatt önálló intézményei, folyóiratai, rangos kongresszusai születtek (*I. táblázat*), és az ipar érdeklődése is óriási. A kilencvenes évek közepén a nagy gyógyszergyárak – érezve a genom-korszak előszelét – egymásra licitálva vették fel a bioinformatikusokat, jóllehet a területnek képzési formái még nem is kristályosodhattak ki. Ma a külföldi egyetemeken már általános a hallgatók alapfokú képzése, sőt néhány egyetemen már formális képzés (pl. PhD) is lehetséges. Ez

a cikk a bioinformatika oktatásával kapcsolatos problémaköröket igyekszik röviden áttekinteni.

A vizsgált objektum szempontjából a bioinformatika két, jól elhatárolható területre oszlik: az egyik a DNS és a fehérjék szekvenciaadataival, a másik a molekulák háromdimenziós szerkezetével foglalkozik. A szekvenciaanalízis fejlődése talán a leglátványosabb. A genomadatok szekvencia alakban jelennek meg az adatbázisokban, az eredmények a felhasználók széles köre számára érthetőek is. Ráadásul, a szekvencia nagyon jól kezelhető adattípus, ebben a körben sok olyan feladat is megoldható, amelyek pl. háromdimenziós (3D) szerkezetek illetve gráfok esetében túlságosan időigényesek lennének. A 3D szerkezeti adatokkal foglalkozó számítások motivációi igen eltérőek. A szerkezeti bioinformatika történetileg nem a molekuláris biológiából, hanem a makromolekuláris szerkezetkutatásból (*structural biology*) fejlődött ki. Utóbbi komplex fizikai vizsgálati módszereket (főként a röntgendiffrakció és mágneses magrezonancia-

I. táblázat *Bioinformatikai internet honlapok.*

INTÉZMÉNYEK ÉS PROGRAMOK	
The National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, USA	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/
The European Bioinformatics Institute (EBI) Hinxton, UK	http://www.ebi.ac.uk/
The European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Heidelberg, Németország	http://www.embl-heidelberg.de/
Swiss Institute of Bioinformatics (SIB) Geneva, Svájc	http://www.isb-sib.ch/
Munich Information Centre for Protein Sequences (MIPR) München, Németország	http://www.mips.embnnet.org/http://www.hu.embnnet.org/ (magyarországi szolgáltatások)
The European Molecular Biology Network (EMBnet)	http://www.embnnet.org/
The International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB) Trieste, Italy	http://www.icgeb.trieste.it/
ÚJSÁGOK, FOLYÓIRATOK	
Bioinformatics	http://www3.oup.co.uk/cabios/
Briefings in Bioinformatics	http://www.henrystewart.com/journals/BiB/
Bulletin of Mathematical Biology	http://www.academicpress.com/bmb
Cladistics	http://www.academicpress.com/cladistics
Computers and Biomedical Research	http://www.academicpress.com/cbr
Computers in Biology and Medicine	http://www.elsevier.com:80/inca/publications/store/3/5/1/
Evolutionary Computation	http://mitpress.mit.edu/journal-home.tcl?issn=10636560
Genome Research	http://www.genome.org/
In Silico Biology	http://www.bioinfo.de/isb/
J. Computational Biology	http://www.cs.sandia.gov/jcb/
J. Computational Chemistry	http://www.interscience.wiley.com/jpages/0192-8651/
J. Computer-Aided Molecular Design	http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0920-654X
J. Molecular Graphics	http://www.elsevier.nl:80/inca/publications/store/5/2/5/0/1/2/
J. Molecular Modelling	http://www.ccc.uni-erlangen.de/jmolmod/
Molecular Simulation	http://www.gbhap.com/Molecular_Simulation/
Nucleic Acids Research (adatbázis-kötet)	http://www.oup.co.uk/nar/
On-line J. of Bioinformatics	http://www.cpb.uokhsc.edu/ojvr/bioinfo.htm
CÉGEK, TÁRSASÁGOK	
The Genetics Computer Group, (GCG), USA	http://www.gcg.com/
Molecular Simulations, Inc. (MSI), USA	http://www.msi.com/
Lion Bioscience AG, Heidelberg, Germany	http://www.lion-ag.de/
KONFERENCIÁK, ESEMÉNYEK, KURZUSANYAGOK	
MAGYARNYELVŰ OKTATÁSI ANYAGOK	http://www.hu.embnnet.org/local/eloadasok/ http://www.bio.u-szeged.hu/genetika/szekvanalizis.htm

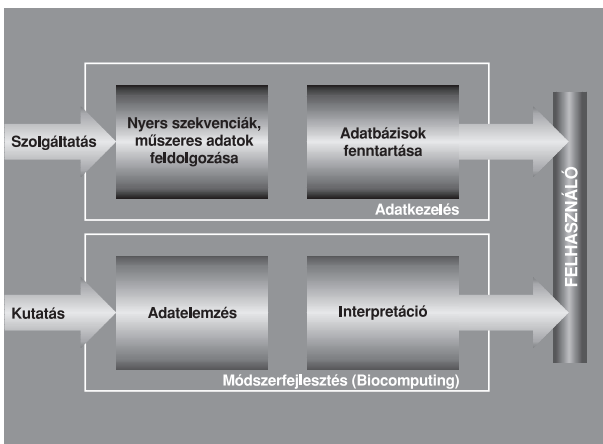
spektroszkópia) és modellezési technikákat (pl. molekuláris mechanika, molekuláris dinamikai modellek) alkalmaz, melyek általában távol esnek a biológusok, orvosok érdeklődésétől. Kezdetben a 3D szerkezetek gyűjtése és rendszerezése is önálló utakon haladt, főként azért, mert az itt feltett kérdések (pl. a másodlagos szerkezet predikciója) sokban különböztek a szekvenenciaanalízis kérdéseitől. Mára a szerkezeti adatbankok fejlesztését

sokban harmonizálták, de a szemléleti különbözőség ma is szembetűnő. Mindezekért eltérőek a két terület oktatási követelményei is.

A célt tekintve szokás a bioinformatikát két nagy működési területre osztani (1. ábra): az egyik az adatbázisok fenntartása (*data management*), a másik a biomatematikának is nevezett módszerfejlesztő tevékenység (*biocomputing, computational biology*). Az adatfenntartók közvetlenül a – ma már túlnyo-



Pongor Sándor (BME Vegyészmérnöki Kar, 1974, MTA biol. tud. doktora 1989) a MTA Enzimológiai Intézetében kezdett, 1981 és 1985 között a Rockefeller és a Cornell Egyetem ösztöndíjasa volt. 1985 és 1990 között tudományos igazgatóként a gödöllői MBK megszervezője, majd ugyanott 1994-ig a Biokémiai Intézet igazgatója. Jelenleg a triesti *International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology* (ICGEB) programvezetője, területe a bioinformatika és a fehérje/DNS kölcsönhatások vizsgálata. 1996 és 1998 között az európai bioinformatikai szövetség (EMBnet) választott elnöke volt.



1. ábra A bioinformatika működési területei.

mórészt automatizált eszközökkel dolgozó – adatgyűjtőkkel, a szekvenáló programokkal működnek együtt. A nyers adatokat először rendezik, „tisztítják”, majd a szekvenálások alapján összeállítják az összefüggő DNS-szekvenciákat. Ezután a szekvenciából azonosítják az egyértelmű algoritmusokkal felismerhető alampintázatokot, és ezeket annotáció formájában hozzáadják a nyers adatokhoz. Az így előkészített adatokat adják át az adatbankoknak, ahol azokat további annotációkkal kiegészítve, keresztreferenciákkal ellátva közzéteszik. A biomatematika ezzel szemben azon módszerek fejlesztését jelenti, amelyekkel a biológus a szekvenciákból kinyeri és interpretálja a hasznos információkat. Az adatfenntartás alapvetően fejlesztői munka és infrastrukturális szolgáltatás, a biomatematika ezzel szemben már kutatás, mely újszerű biológiai eredményekhez vezet (lévén a módszer kifejlesztője egyúttal az első alkalmazó is). Mindebben láthatóan nagy szerep jut az adatbázisoknak, s ma már ezeknek integrált változatait használjuk, ahol a molekuláris szerkezetek, szekvenciák, irodalmi adatok és genom szintű ábrázolások együtt fordulnak elő. Végül a felhasználó általában biológus vagy orvos, akinek érdeklődése rendszerint nem terjed ki az informatikai eszközök mélyebb megértésére. Ezért a jól áttekinthető felhasználói felületek fejlesztése szinte önálló területté vált.

II. táblázat A bioinformatikai kurzusok néhány fontosabb témaköre.

TÉMAKÖR	ELMÉLET
Szekvencia-összehasonlítás	Karakter sorozatok illesztése (string-matching), Metrikák
Szekvencia motívumok	Többszörös illesztés (Multiple alignment)
Biológiai adatbankok	Rekordok, mezők, adatbázis-kezelés
Evolúciós rokonságok	Faalgoritmusok, gráfelmélet
Predikció (szerkezet, funkció)	Kategorizálás, klaszterezés, alakfelismerés Speciális algoritmusok: Markov modellek, neuronhálózatok.
Szerkezeti modellezés	Fehérje-, DNS- és RNS-szerkezeti alapfogalmak, Molekuláris kölcsönhatások termodinamikája, Molekuláris mechanika, molekuláris dinamika, Optimalizáció
3D motívumok keresése	Metrikák, klaszterezés, alakfelismerés

A látszólag eltérő fogalmazásmódok ellenére létezik néhány olyan kérdésfeltevés illetve feladat, amely jellemző a bioinformatika egészére – az oktatást is érdemes ezek köré csoportosítani. A bioinformatika jellemző adattípusai a molekuláris szerkezetek, melyeket karaktersorozatok, gráfok illetve 3D szerkezetek formájában ábrázolnak [4–5]. Általános feladat pl. a hasonlóságok keresése, a hasonló objektumok (pl. szekvenciák, 3D szerkezetek) csoportjain belül az egyező motívumok megkeresése, az objektumok elrendezése rokonsági fák formájában. Jellemző feladat a predikció, mikor is ismert példák alapján egy objektum szerkezetét vagy funkcióját próbáljuk megjósolni. És végül közegek a molekuláris modellek és az adatbázisok szerkesztésével, manipulálásával kapcsolatos problémakörök is (II. táblázat). A bioinformatika-tankönyvek legtöbbször a szekvenálással foglalkozik [6–19]. A kurzusok háttéranyagaként azonban szükség lehet általános matematikai [20–22] és biológiai forrásmunkákra [23–25], illetve a *www*-tananyagokra ([26] illetve I. táblázat) is. Fontos még megemlíteni, hogy a végfelhasználó-szintű bioinformatikai munka ma nagyrészt kész programok használatát jelenti. Ezek egy része a világhálón keresztül hozzáférhető, tehát minimális navigációs ismeretekkel már használható, ha az alapelveket ismerjük. Az igényesebb programcsomagok viszont rendszerint a UNIX operációs rendszer alatt működnek, melyet ma még nem nagyon tanítanak az egyetemeken, tehát a kurzusok egy részét a minimális UNIX-ismeretek használatára szokták fordítani.

Általánosságban véve a bioinformatikai szakértelem ma még ritka, a felhasználás iránti igény viszont óriási. A fejlett országok biotechnológiai módszereket felhasználó ipari, mezőgazdasági cégei ma egyre növekvő számú bioinformatikus felvételére képesek. Emellett jelentkeznek a bioinformatikai cégek,

melyek szoftverfejlesztésre és a gyorsan gyűlő DNS-szekvenciák analízisére szakosodnak. A képzési feladatok felmérésében nagy szolgálatot tett az *EMBnet*, ez a 30 országot átfogó bioinformatikai szakmai szövetség, mely

Európában mintegy 30 ezer biológiai számítógépfelhasználót tart számon. Legtöbben az élettudományokkal foglalkozó hallgatók és doktoranduszok képzését szorgalmazzák, melynek főbb formái az 1–10 napos alaptanfolyam, az egyetemi tantárgy és a szakosodott PhD-tanfolyam.

Alapfokú tanfolyamok. Az oktatás minimális célja, hogy az élettudományok területén végző hallgatók legyenek tisztában a DNS- és fehérjeszekvenciák kiértékelésének alapfogalmaival, és legyenek képesek egy molekuláris biológiai projekt számítógépes alapfeladatainak önálló elvégzésére. Konkrétan arra van szükség, hogy a hallgatók narratív formában megértsék a legfontosabb algoritmusokat, megismerjék a számítógépes adatbázisok alapelveit és tartalmát, majd önállóan elvégezzenek néhány feladatot. Interneten keresztül ma már közvetlenül csatlakozhatunk a legkorszerűbb számítógépközpontokhoz, a gyakorlati feladatok és a technikai háttér tehát könnyen megszervezhető. Mivel az internetszolgáltatások lényegében számítógépes képzettség nélkül is igénybe vehetők, az alaptanfolyamnak nem kell szükségszerűen elvesznie a gépfüggő (és egyébként is igen gyorsan elavuló) technikai részletekben, nyugodtan koncentrálhatunk a fogalmak elmélyítésére. Ezt néhány, a hallgatók általános képzéséhez kapcsolódó esettanulmány egészítheti ki, pl. egy-két genom analízisének, illetve az ezzel kapcsolatos számítógépes feladatoknak az áttekintése. A kurzus természetesen akkor lesz igazán sikeres, ha a hallgatók már eleve ismerik a személyi számítógépek, az operációs rendszerek és az internet alapfogalmait. Az alaptanfolyam megszervezhető koncentrált, néhány napos vagy néhány hetes oktatási blokk formájában. Az ICGEB tanfolyamai Triesztben 10 naposak, ezen magyar kutatók térítésmentesen vehetnek részt. Az EMBnet tervezi, hogy évente két alaptanfolyamot szervez az MBK-ban, 15–20 hallgató részére. Az egyetemek közül a BME Vegyészmérnöki Karon a „Fehérjebiokémia” tárgy keretében általában 2 napos előkészítő előadás hangzik el.

Egyetemi tantárgy. Az egyetemi tantárgy célja az egyes területek részletesebb ismertetése, a főbb módszerek (algoritmusok) összehasonlítása és a molekuláris biológiai munkához szükséges főbb módszerek gyakorlati elsajátítása. Célul tűzhető ki, hogy a hallgatók képessé váljanak arra, hogy önállóan megtervezzék és megoldják a molekuláris biológiai munka számítógépes feladatait. Ehhez az

elméleti előadás mellett számítógépes gyakorló órák is szükségesek. Ilyen tantárgy már hozzáférhető a Szegedi Egyetemen. A doktori iskolák bioinformatikai oktatásának ettől a sémától nem kell szükségszerűen eltérnie, viszont esetükben érdemes az esettanulmányokra nagyobb hangsúlyt helyezni. A Szegedi Egyetem biológusainak egy-féléves tárgya van meghirdetve, mely jövőre a Pécsi Egyetemen is megindul. A tervek szerint jövőre az ELTE biológus hallgatóinak illetve a Szent István Egyetem biotechnológia szakos hallgatóinak oktatása is elkezdődik.

Formális képzés. A „profi” bioinformatikai szakemberek képzése más jellegű folyamat. A jelenlegi bioinformatikusok túlnyomó többsége nem számítógép-tudományi, hanem élettudományi területről érkezett, és önképzéssel jutott el a mai kutatási területére. Ugyanakkor ma már egyre többen vannak a kettős (pl. biológus és számítógépes programozó) alapvégzettségű hallgatók is. Véleményem szerint egy kettős végzettségű hallgató, akinek módja van bioinformatikai tárgyú diplomamunkát írni és alaptanfolyamot illetve 1–2 szemeszter speciálkollégiumot hallgatni, teljesen ütőképes bioinformatikusnak tekinthető. Ugyanakkor érdemes megjegyezni, hogy pl. a genomszekvenálási programok számítógépes feladatainak nagy többsége nem speciálisan bioinformatikai jellegű, hanem egyszerű számítástechnika. Szakirányú felsőfokú képzés Európa több országában folyik, leginkább Masters illetve PhD-iskolákon belül. Ez néhány éve még ritkaságszámba ment, ma egyedül Nagy-Britanniában 13 Masters és 8 PhD-kurzust hirdetnek. A kurzusok tartalma Európaszerte igen változatos, egyes esetekben a matematika, máskor a biológiai illetve szerkezeti aspektusok dominálnak.

A programozó matematikusok bioinformatika-oktatása érdekes és meg nem oldott probléma, hiszen kérdéses, van-e szükség, van-e elhelyezkedési lehetőség ilyen képzettségű szakemberek részére. Kétségtelen, hogy a bioinformatika, különösen egy kis országban, nem tömeges felvevőpiac. A genomkutatások sikere azonban a szűk szakmán kívül is motiváló erővel hathat, ezért véleményem szerint inspiráló lenne, ha a számítógép-tudomány hallgatói speciálkollégiumok keretében megismerkedhetnének ennek a szakterületnek az alapproblémáival is. A bioinformatikai alaptanfolyam „mutációját” le lehetne adni az informatikus hallgatóknak is, melyben a biológia alapfogalmait nagyobb részlet-

séggel ismertetnék. Végül az élettani tanszékekkel közös diplomamatemákat is ki lehetne írni számítógép-tudományi karokon.

A szerkezeti számítások oktatása lényegében külön áll a fentiektől. A biológusok, orvosok általában érdeklődnek a molekuláris modellezés alkalmazásai iránt, de az idetartozó témakörök tanítása főleg a szerkezeti biológia tanfolyamok keretein belül látszik célszerűnek, ahol a hallgatóknak amúgy is meg kell ismerkedniük a szerkezetkutatás módszereivel és a makromolekulák szerkezetével. Itt tehát külön alaptanfolyamok, illetve a szerkezeti biológia oktatásán belüli önálló blokk kialakításáról érdemes gondolkodni. A szekvenenciaanalitikai alaptanfolyamok keretében több helyen szokás a modellező programok alaphasználatát is bemutatni.

A fentiek fényében a magyar oktatás feladata először is a bioinformatika felhasználóinak, elsősorban az élettudományi területek egyetemi hallgatóinak és doktoranduszainak oktatása lehetne. Ez katalizálható az egyetemekre szétküldött számítógépes segédanyagok, *www*-tankönyvek segítségével. Megszívlelendő pl. egy korábbi svéd modell is, melyben az egyetemek néhány napos tanfolyamait egy-két előadó adta le, évente sorra látogatva az egyetemeiket. De mindenképpen fontos lenne, hogy a témához közel álló biológusok is – előadások tartásával – aktívan közreműködjenek, esetleg több egyetemen egyszerre. Ma az alaptanfolyamokat illetve az egyetemi tantárgyakat általában nem a számítástechnikusok, hanem matematika iránt fogékony biológusok, orvosok szervezik, akiknek közvetlen rálátásuk van a hallgatók érdeklődésének megfelelő tematikák kialakítására is. Magyar tekintetben fontos lenne egy közös tematikai alap kidolgozása, melyet az összes érdekelt egyetem használhatna. Az első teljes jegyzetanyag (Putnoky Péter munkája) már hozzáférhető a hálón, a gödöllői MBK számítógépén egyéb oktatási anyagok is találhatóak (I. táblázat).

És hová fordulhatnak azok a végzett kutatók, akiknek jelenleg vannak bioinformatikai problémáik? Itt az MBK-ban működő magyar „*EMBnet node*”-tól várható segítség. Az aktívan szekvenenciaanalízissel is foglalkozó magyar kutatók többségének már van ingyenes hozzáférési joga az MBK számítógépéhez, ahol a legfontosabb adatbázisok és szekvenenciaanalízis programok használhatók. Működik itt egy „*helpdesk*” is amit a *gcg@abc.hu* címen lehet elérni. A magyar *EMBnet node* honlapján pedig

találhatók oktatási anyagok és *www*-hivatkozások (köztük a már említett magyar nyelvű anyagok is).

Köszönetnyilvánítás

Ez a cikk a Magyar Biokémiai Egyesület Molekuláris Biológiai Szakosztálya 5. Munkaértekezletén, Sopronban, 2000. május 13-án elhangzott beszámoló alapján készült. Köszönöm Barta Endre (*barta@abc.hu*), Csermely Péter (*csermely@puskin.sote.hu*), Dombrádi Viktor (*dombradi@jaguar.dote.hu*), Falus András (*faland@net.sote.hu*), Maróy Péter (*maroy@sol.cc.u-szeged.hu*), Maróti Péter (*pmaroti@physx.u-szeged.hu*), Orosz László (*orosz@abc.hu*), Patthy László (*patthy@enzim.hu*), Putnoky Péter (*putnoky@nucleus.szbk.u-szeged.hu*), Sipiczki Mátyás (*lipovy@tigris.klte.hu*) és Szondy Zsuzsa (*szondy@indi.dote.hu*) értékes javaslatait, valamint Bíró Éva segítségét a kézirat elkészítésében.

Irodalmi hivatkozások

- [1] Benner, S., Levitter, F. (1998) Trends guide to bioinformatics (Elsevier, Utrecht).
- [2] Andrade MA, Sander C. (1997) *Curr Opin Biotechnol.*, **8**: 675-683.
- [3] Burley, S.K., Almo, S.C., Bonanno, J.B., Capel, M., Chance, M.R., Gaasterland, T., Lin, D., Sali, A., Studier, F.W., Swaminathan, S. (1999) *Nat Genet.*, **23**:151-157.
- [4] Pongor, S. (1988) *Nature*, **323**: 24.
- [5] Hátsági, Z., Skerl, V., Pongor S. (1994) in: *Biotechnology Computing IEEE Proceedings Series* (Hunter, L., Ed.), Vol. **5**: 255-264.
- [6] Attwood, T.K., Parry-Smith, D.J. (1999) *Introduction to bioinformatics* (Addison Wesley Longman Higher Education, Essex).
- [7] Letovsky, S.I. (1999) *Bioinformatics: Databases and systems* (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht).
- [8] Baldi, P., Brunak, S. (1998) *Bioinformatics. The machine learning approach* (The MIT Press, Cambridge MA).
- [9] Baxevanis, A., Ouellette, F.B.F. (1998) *Bioinformatics: a practical guide to the analysis of genes and proteins* (John Wiley and Sons, New York).
- [10] Schulze-Kremer S. *Molecular (1995) Bioinformatics: algorithms and applications* (Walter de Gruyter, Berlin - New-York).
- [11] Bishop, M.J. (1998) *Guide to human genome computing* (2nd Ed., Academic Press, London).
- [12] Durbin, R., Eddy, S.R., Krogh, A., Mitchison, G. (1998) *Biological sequence analysis. Probabilistic models of proteins and nucleic acids* (Cambridge University Press, Cambridge).
- [13] Suhai, S. (Ed.) (1997) *Computational methods in genome research* (Plenum Press, New York).
- [14] Waterman, M.S. (1995) *Introduction to computational biology* (Chapman and Hall, UK).
- [15] Rashidi, H., Buehler, L. (1999) *Bioinformatics basic applications in biological science and medicine* (CRC Press, Boca Raton, FL).
- [16] Misener, S., Krawetz, S.A. (Eds) (1998) in: *Methods in molecular biology*, Vol **132** (Humana Press, Totwa, NJ)
- [17] Leach, A.R. (1997) *Molecular modelling: Principles and applications* (Addison-Wesley Pub Co., Harlow)
- [18] Frenkel, D., Smit, B. (Eds) (1996) *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications* (Academic Press, New York)
- [19] Lesk, A.M. (1991) *Protein architecture. A practical approach* (IRL Press, Oxford).
- [20] Gusfield, D. (1997) *Algorithms on strings, trees and sequences: Computer science and computational biology* (Cambridge University Press, Cambridge).
- [21] Ripley, D. (1999) *Pattern matching and neural networks* (Cambridge University Press, Cambridge).
- [22] Norris, J.R. (1997) *Markov chains* (Cambridge University Press, Cambridge)
- [23] Bradbury, E. M., Pongor, S. (1999) *Structural biology and functional genomics* (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht)
- [24] Patthy, L. (1999) *Protein evolution* (Blackwell Science, Oxford).
- [25] Thompson, J., Hellack, J.J., Braver, G., Durica, D.S (1997) *Primer of genetic analysis* (Cambridge University Press, Cambridge).
- [26] Fassler, J., Richardson, N., Nadel, C., McEntyre, J., Pongor, S., Landsman, D. (2000) *Tutorials for BLAST and PSI-BLAST for Laboratory Scientist's.*