

**АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ АВТОКОРЕЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ЦИТОЗИНОВОГО МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК
В СОСТАВЕ ГЕНОВ СТИЛЬБЕН СИНТАЗ В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК ВИНОГРАДА АМУРСКОГО
Vitis amurensis Rupr.***

*Впервые для описания роли цитозинового метилирования в контроле генной экспрессии были проанализированы различия в изменении автокорреляционной функции цитозинового метилирования двух генов семейства стильбен синтаз (VaSTS) в клеточных линиях *Vitis amurensis* Rupr. в норме и под действием деметилирующего агента 5-азацитидина (5A). С использованием данного подхода нам удалось показать, что цитозिनное метилирование в составе генов является результатом детерминировано-хаотического процесса, а действие 5A, активирующее генную экспрессию, приводит к упрощению паттерна метилирования, сдвигу показателей в сторону детерминированности, что проявляется в снижении показателей фрактальной размерности и корреляционной энтропии.*

Ключевые слова: цитозинное метилирование ДНК, виноград амурский (*Vitis amurensis*), автокорреляционный анализ.

A.P. Tyunin, Yu.A. Karetin, K.V. Kiselyov

**THE AUTO-CORRELATION FUNCTION CHANGE ANALYSIS OF THE DNA CYTOSINE METHYLATION
IN THE STRUCTURE OF STILBENE SYNTHASES GENES IN THE AMUR GRAPES *Vitis amurensis* Rupr.
CELL CULTURE**

*For the first time in order to describe the role of cytosine methylation in the control of gene expression the differences in the change of the cytosine methylation autocorrelation function of two genes stilbene synthases (VaSTS) family in the cell lines *Vitis amurensis* Rupr. in the norm and under the demethylating agent 5 - azacytidine (5A) influence were analyzed. Using this approach, the authors managed to show that the cytosine methylation in the genes is the result of the deterministic chaotic process, and the action of 5A, activating gene expression, leads to the methylation pattern simplification, to the indicator shift to the determinism direction that manifests itself in reducing the fractal dimension and the correlation entropy indices.*

Key words: DNA cytosine methylation, Amur grape (*Vitis amurensis*), autocorrelation analysis.

Изучение эпигенетических факторов, регулирующих большинство аспектов жизнедеятельности живых систем, является наиболее интригующей темой последних десятилетий [1–3]. Среди прочих эпигенетических факторов наиболее значимыми являются: цитозинное метилирование ДНК, модификация гистонов, а также РНК-интерференция [2, 4]. Благодаря тесной кооперации между всеми перечисленными факторами достигается наибольший эффект в регуляции генной экспрессии, импринтинга, онтогенеза, а также стрессовых реакций живых систем. В связи с прикрепленным образом жизни цитозинное метилирование ДНК у растений получило наиболее широкое распространение и значимость [4, 5]. Согласно исследованиям последних лет, установлено, что цитозинное метилирование ДНК у растений выполняет функции, связанные с защитой и поддержанием стабильности генома, осуществляет контроль экспрессии генов на всех стадиях развития растения, играет важную роль в апоптозе растительных клеток [1–5].

Цитозинное метилирование ДНК – это пострепликативная модификация, заключающаяся в ферментативном присоединении метильной группы к азотистому основанию цитозинового нуклеотида [4]. Гены, характеризующиеся высоким уровнем цитозинового метилирования, как правило, не экспрессируются [3–5]. В растительных клетках данная модификация осуществляется представителями трёх семейств ДНК-метилтрансфераз (метилаз): Met, CMT, DRM, – способных метилировать ДНК в контекстах CG, CHG и CHH (где H – любой нуклеотид, кроме цитозинового) [6]. Деметилирование ДНК в клетке также может осуществляться ферментатически – ферментами, относящимися к классу ДНК-гликозилаз [2, 7]. Кроме того, для растений отмечен феномен пассивного деметилирования, в ходе которого паттерн метилирования не копируется с материнской на дочернюю цепь ДНК при репликации [3, 4]. Помимо этого, уменьшение уровня цитозино-

* Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (12-04-33069) и Дальневосточного отделения Российской академии наук.

го метилирования в составе генома может быть вызвано действием 5-азацитидина (5A). Попадая в клетку, 5A эффективно блокирует метилирование цитозинового нуклеотида, при этом действуя неспецифично [8].

Ранее нами был изучен механизм регуляции биосинтеза ценного фенольного соединения (резвератрола) *in vivo* при помощи цитозинового метилирования ДНК [9–11]. Известно, что биосинтез резвератрола в растительных клетках протекает фенилпропаноидным путём вторичного метаболизма. Конечная стадия биосинтеза катализируется ферментом стилибен синтазой (STS), при этом в геноме резвератрол-продуцирующих растений данный фермент представлен мультигенным семейством [12, 13]. Представители семейства *Vitaceae* (Виноградные), и в частности характерный для Приморского края России виноград амурский *Vitis amurensis*, и его клеточные линии в норме содержат наибольшее количество резвератрола в сравнении с другими растениями [14]. Согласно ранее полученным данным, в клетках *V. amurensis* нами было определено до 10 представителей мультигенного семейства *VaSTS*. Все описанные представители данного мультигенного семейства характеризуются различным уровнем экспрессии в норме, а также в различной степени изменяют её под воздействием индукторов биосинтеза резвератрола [14].

Таким образом, клеточные линии *V. amurensis*, обладающие мультигенным семейством *VaSTS*, являются привлекательной моделью для изучения роли каждого отдельного гена в процессе биосинтеза резвератрола, а также эпигенетических факторов, определяющих отличия в функции данных генов. Ранее нами было показано, что действие деметилирующего агента 5A на клеточные линии винограда амурского ведет к увеличению продукции резвератрола за счёт увеличения экспрессии гена *VaSTS10* [9, 10]. При этом увеличение экспрессии гена *VaSTS10* обусловлено уменьшением уровня цитозинового метилирования в составе промоторной, а также 5'- и 3'- концевых участках протеин-кодирующей части гена [10]. Однако ни в одном из перечисленных участков гена *VaSTS10* уровень цитозинового метилирования не снижался до нуля при повышении его экспрессии [10]. Анализ уровня метилирования гена *VaSTS1*, который в отличие от *VaSTS10*, в норме экспрессируется на высоком уровне, выявил также минимальное присутствие цитозинового метилирования в составе последовательности гена [11]. Таким образом, детальное понимание функционирования сложного мультигенного семейства *VaSTS* возможно только при установлении общих закономерностей в распределении паттерна цитозинового метилирования в составе конкретных генов.

Для описания закономерности распределения цитозинового метилирования и других эпигенетических меток используются различные модификации метода, основанного на скрытой модели Маркова [15]. Данный подход оправдывает себя при анализе расположения различных эпигенетических меток в составе генома и совмещении полученных результатов. Однако до сих пор большинство исследований было проделано с использованием объектов животного происхождения, что не позволяет использовать данный подход для работы с растительными объектами. Кроме того, малое количество данных, обусловленное работой с единственным геном, затрудняет применение скрытой модели Маркова, что не позволяет проследить те или иные закономерности на уровне отдельных генов в составе отдельных представителей мультигенного семейства *VaSTS*.

В данном исследовании нами был разработан новый подход на основе анализа автокорреляционной функции распределения цитозинового метилирования ДНК в составе генов *VaSTS1* и *VaSTS10* в двух клеточных линиях *V. amurensis* VV и VB2, в норме и под действием деметилирующего агента 5A.

Материалы и методы исследований

Клеточные линии *V. amurensis*. Для исследования влияния 5A на клетки *V. amurensis* использовалась клеточная линия V2, которая была получена из молодых стеблей лианы *V. amurensis*, а также полученная на её основе *rolB*- трансгенная линия VB2 [16]. Культивация клеточных культур осуществлялась в стандартных химических пробирках объемом 15 мл на твердой среде $W_{Б/А}$ [16], содержащей 2 мг/л БАП и 0,5 мг/л АНУ, в темноте при 24–25 °С с периодом субкультивации 35 дней [9].

Компоненты питательных сред. Компоненты питательных сред и 5A получены из ICN Biomedicals, США. Водные растворы 5A добавляли в питательные среды в двух концентрациях: 50 и 200 мкМ, как описано ранее [9].

Выделение ДНК. ДНК из высушенных тканей растений выделяли по методу Эхта с небольшими модификациями. Высушенные в термостате (+37 °С) клетки винограда (50 мг) растирали с добавлением 50 мг Al_2O_3 до гомогенного состояния. К полученному порошку добавляли 800 мкл буфера Эхта с 0,2%-м меркаптоэтанолом (100 мМ трис, рН 7,5–8,0; 0,7 М NaCl; 40 мМ ЭДТА, рН 7,5–8,0; 1% СТАВ). Инкубировали на водяной бане в течение 1,5 ч при 60 °С, при постоянном перемешивании. Добавляли 300 мкл хлороформа и мягко перемешивали пробы в течение 5 мин. Далее центрифугировали в течение 10 мин при 13,200 об/мин, при +4 °С (5415R, Eppendorf, Германия). К 400 мкл водной фазы добавляли 1 мл этилового спирта и оставляли на ночь при -20 °С. Центрифугировали в течение 7 мин при 13,200 об/мин, при +4 °С. Осадок сушили при +37 °С и растворяли в 150 мкл дистиллированной воды.

Реакция бисульфитной конверсии. Препараты тотальной ДНК в количестве 1,5 мкг выделенных из каллусов клеточных культур *V. amurensis* были подвергнуты бисульфитной конверсии с использованием набора Zymo Research EZ DNA Methylation-Gold Kit (Ирвин, Калифорния, США), согласно протоколу изготовителя, при оптимизированных условиях [10, 11].

Анализ изменения периодичности расположения сайтов метилирования. Для анализа изменения периодичности расположения сайтов метилирования в эксперименте и в норме был использован ряд параметров, основанных на анализе автокорреляционной функции, а также нелинейные параметры, отражающие фрактальную размерность последовательности метилированной ДНК и уровень её хаотичности. Анализ автокорреляции был сделан в программе Statistica 8.0, для подсчёта нелинейных параметров последовательности использовалась программа Fractan. При анализе были использованы следующие параметры: периодограмма, спектральная плотность, корреляционная размерность, корреляционная энтропия.

Значения периодограммы можно интерпретировать как дисперсию (вариацию) данных на соответствующей частоте. В нашем случае это частота распределения сайтов метилирования. Обычно значения периодограммы изображаются в зависимости от частот или периодов. Значения периодограммы часто подвержены существенным случайным колебаниям. В этом случае имеет смысл нахождение частот с большими спектральными плотностями, т.е. частотные области, состоящие из многих близких частот, которые вносят наибольший вклад в периодическое поведение всего ряда. Это достигается с помощью сглаживания значений периодограммы путём преобразования взвешенного скользящего среднего. Получаемые значения называются спектральной плотностью последовательности [17].

В анализе динамики физиологических, биохимических, физических процессов применяются методы регистрации детерминированных хаотических колебаний и их количественного анализа, основанные на применении таких мер, как фрактальные размерности, в том числе корреляционная размерность, корреляционная энтропия, показатели Ляпунова, показатель Херста [18, 19].

Для подсчёта корреляционной размерности последовательность представляется в виде странного аттрактора в многомерном фазовом пространстве, алгоритм расчёта основан на вычислении корреляционного интеграла. Корреляционная размерность является важной количественной характеристикой аттрактора, несущей информацию о степени сложности поведения системы [20].

Линейное поведение системы с регулярной динамикой (или регулярным паттерном, эту динамику отражающим) характеризуется целочисленной размерностью, например для синусоиды корреляционная размерность равна 2, для "белого шума", то есть для генератора случайных чисел компьютера, генерирующего «белый шум», корреляционная размерность составляет 7,4. В качестве корреляционных размерностей нелинейных динамических систем можно привести значения размерностей аттрактора Ресслера (1,95) и аттрактора Лоренца (2,06). Корреляционная энтропия соответственно 0,175 для первого и 0,5 для второго.

Для показателя корреляционной энтропии также вычисляют корреляционный интеграл, но рассматривают его зависимость не только от расстояния точек аттрактора, но и от размерности фазового пространства аттрактора. Корреляционная энтропия показывает степень разбегания близких фазовых траекторий и позволяет оценить количество информации в системе.

Результаты и их обсуждение. Как было показано ранее, действие деметилирующего агента 5A на клеточные культуры *V. amurensis* в различной степени активирует экспрессию отдельных генов семейства *VaSTS* [9, 11]. Нами было показано, что обработка 5A в концентрации 200 мкМ достоверно увеличивает экспрессию гена *VaSTS10* в 5,1 и 4,3 раза в клетках VV и VB2 соответственно [9]. При этом, согласно нашим данным, в составе гена *VaSTS10* под воздействием 5A в целом понижается среднее значение уровня метилирования и дисперсия [11]. Дисперсия уровня метилирования в клетках VB2 значительно понижается только для контекста СНН, следовательно, для контекстов СНГ и СГ снижение степени метилирования происходит неравномерно, с сохранением разброса значений. В клеточной линии VV снижение значения дисперсии происходит преимущественно за счёт СНГ. Обработка 5A клеточных линий VV и VB2 достоверно не увеличивала высокий уровень экспрессии гена *VaSTS1*, что позволило использовать результаты об уровне метилирования данного гена для проверки данных о метилировании гена *VaSTS10* [11]. В составе гена *VaSTS1* среднее значение уровня метилирования достоверно падает только в клетках линии VB2, в каллусах VV оно не претерпевает достоверных изменений. Значение дисперсии уровня метилирования в составе гена *VaSTS1* понижается в обеих культурах, но особенно выражено в клетках линии VB2. При этом среднее значение уровня метилирования и дисперсии в линии VB2 уменьшается значительно в контекстах СНН, СНГ и СГ, в линии VV же мы видим довольно значительные падения значения дисперсии и среднего значения метилирования в СНГ и СГ.

Для оценки изменения структуры распределения метилированных последовательностей в норме и при эксперименте мы использовали значения периодограммы и спектральной плотности (табл. 1). Во всех анализируемых линиях при воздействии 200 мкМ 5A зафиксировано снижение значений периодограммы и спектральной плотности. Суммарное значение периодограммы складывается из множества различных пе-

риодических последовательностей, а также из шума, то есть последовательностей, период которых не распознан. Уменьшение общего значения периодограммы можно интерпретировать как уменьшение внутренней сложности паттерна метилирования, с уменьшением числа синусоид, описывающих последовательность нуклеотидов. Чтобы убрать случайные колебания, периодограмма была «сглажена» методом взвешенного скользящего среднего. Получаемые при этом значения называются спектральной плотностью. Из наших данных мы видим, что значения и спектральной плотности последовательности, и периодограммы в эксперименте уменьшаются (табл. 1). В клетках линии VB2 в составе гена *VaSTS10* основной вклад в уменьшение значений периодограммы и спектральной плотности метилирования вносят данные контекста метилирования СНН, в уменьшение значений периодограммы и спектральной плотности метилирования данного гена в клетках VV основной вклад вносят значения СНГ (табл. 1). В последовательности гена *VaSTS10*, проанализированной без учёта определённого контекста, не выделяется ни одного цикла, сохраняющегося после воздействия 5А. Между тем анализ метилирования строго в составе контекстов метилирования СНГ и СГ выявил 2–4 значимых сохраняемых цикла, что говорит о том, что 5А наиболее сильно изменяет структуру метилирования в СНН, в то время как в СНГ и СГ изменения паттерна метилирования оказываются не так сильны. В отношении гена *VaSTS10* это верно как для клеток линии VB2, так и для клеточной линии VV. В клетках линии VB2 в составе гена *VaSTS1* значения периодограммы и спектральной плотности цитозинового метилирования, падают почти в 2 раза, что отличается от менее яркого уменьшения данных параметров для гена *VaSTS1* в клетках VV (табл. 1). Изменение данных параметров, рассмотренное отдельно для трёх контекстов метилирования, показывает, что наиболее значительные падения их наблюдаются в контекстах СНГ и СГ, тогда как уровень метилирования под действием 5А в контексте СНН меняется незначительно (табл. 1). Рассмотрение 10 основных периодов метилирования последовательностей гена *VaSTS1* в целом, а также в составе отдельных контекстов метилирования в отдельности показывает, что, как и в случае гена *VaSTS10*, периодическая структура метилирования гена в целом изменяется радикально. Самый значительный вклад в изменение вносит метилирование в контексте СНН, действие 5А меняет структуру его метилирования особенно сильно, так что в нём, так же как и в последовательности в целом, не остаётся общих с контролем периодов. В то же время в составе контекстов СНГ и СГ после воздействия сохраняется 3–5 исходных периодов, то есть паттерн метилирования меняется в них не столь радикально.

Таблица 1

Значения периодограммы и спектральной плотности метилирования генов *VaSTS1* и *VaSTS10*

Клеточные линии и параметры		Контекст метилирования		
		СНН	СНГ	СГ
<i>VaSTS1</i>	Среднее			
VB2: значение периодограммы	1317.037	727.1538	1678.289	1980.727
VB2: спектральная плотность	1342.220	742.2320	1787.283	2082.892
VB2+5А: значение периодограммы	762.905	590.5813	896.690	849.801
VB2+5А: спектральная плотность	767.039	589.9082	944.812	876.892
VV: значение периодограммы	730.359	523.4982	814.392	929.522
VV: спектральная плотность	731.287	525.3000	848.555	948.643
VV+5А: значение периодограммы	577.665	542.3909	484.264	422.005
VV+5А: спектральная плотность	577.738	543.4618	496.874	433.682
<i>VaSTS10</i>	Среднее			
VB2: значение периодограммы	2089.056	1389.241	1005.276	1768.799
VB2: спектральная плотность	2097.805	1429.309	1025.316	1855.217
VB2+5А: значение периодограммы	1086.275	605.096	1187.829	1720.151
VB2+5А: спектральная плотность	1093.583	603.498	1270.458	1771.643
VV: значение периодограммы	1637.874	991.654	1941.741	1496.763
VV: спектральная плотность	1639.454	1008.211	2024.932	1549.130
VV+5А: значение периодограммы	1262.408	1026.771	1077.341	1449.188
VV+5А: спектральная плотность	1289.038	1055.902	1120.018	1461.028

Для анализа хаотичности паттерна метилирования цитозиновых нуклеотидов в составе исследуемых генов были использованы параметры нелинейного анализа (табл. 2). Достоверного изменения корреляционной размерности в эксперименте не наблюдалось ввиду высоких значений погрешности вычисления раз-

мерности, но диапазон значений, лежащих в целом в границах 3,5–4,0, говорит о детерминированно-хаотичном характере паттерна метилирования. Корреляционная энтропия для фазового пространства с размерностью 1 уменьшается при воздействии 5А на клеточные линии VV и VB2 в составе генов *VaSTS1* и *VaSTS10* (табл. 2). Уменьшение корреляционной энтропии свидетельствует о некотором уменьшении уровня хаотичности или же об уменьшении структурной сложности последовательности, имеющей сложный, практически не распознаваемый периодический паттерн. Фрактальная размерность последовательности метилирования также уменьшается под действием 5А в составе гена *VaSTS10*, в каллусах VV и VB2, а также для гена *VaSTS1* в клетках VB2 (табл. 2). Для случайного броуновского процесса характерна размерность 1,5, большинство значений размерностей последовательностей лежат ниже 1,5, что говорит о детерминированности последовательности. Лишь метилирование гена *VaSTS10* в клетках VV в норме и гена *VaSTS1* в клетках VV, обработанных 5А, представляет собой практически случайный процесс согласно значению фрактальной размерности (табл. 2).

Таблица 2

Значения корреляционной, фрактальной размерностей и корреляционной энтропии метилирования генов *VaSTS1* и *VaSTS10*

Ген / клеточная линия	Корреляционная размерность	Погрешность вычисления размерности	Фрактальная размерность	Корреляционная энтропия	Погрешность вычисления энтропии
<i>VaSTS10</i> / VV	3.577	1.129	1,4979+/- 0.1859	2.15	0.249
<i>VaSTS10</i> / VV+5A	3.617	2.074	1.196+/- 0.3064	1.628	0.252
<i>VaSTS10</i> / VB2	3.271	1.139	1.3244+/- 0.1894	2.089	0.254
<i>VaSTS10</i> / VB2+5A	3.709	1.78	1.2814+/- 0.2628	1.494	0.386
<i>VaSTS1</i> / VV	3.933	2.513	1.4068+/- 0.1542	1.508	0.714
<i>VaSTS1</i> / VV+5A	4.006	3.278	1.6256+/- 0.1891	2.019	0.307
<i>VaSTS1</i> / VB2	3.893	1.774	1.339+/- 0.2734	1.858	0.382
<i>VaSTS1</i> / VB2+5A	3.999	2.623	1.2441+/- 0.1941	2.574	0.005

С использованием автокорреляционного анализа метилирования ДНК в составе генов *VaSTS1* и *VaSTS10* нам удалось установить, что последовательность метилирования на рассмотренных участках генома является продуктом детерминированно-хаотических процессов, отличаясь как от линейных, полностью предсказуемых и детерминированных последовательностей, так и от «белого шума», хотя иногда и приближаясь к нему. Такое поведение характерно для открытой, самоорганизующейся динамической системы живого организма. Экспериментальное воздействие во всех случаях, кроме гена *VaSTS1*, в клетках линии VV приводит к упрощению паттерна метилирования, сдвигу показателей в сторону детерминированности, что проявляется в снижении показателей фрактальной размерности и корреляционной энтропии.

В последовательности обоих изучаемых генов воздействие 5А приводит к уменьшению дисперсии значений метилирования и уменьшению значения периодограммы и спектральной плотности, что свидетельствует в пользу упрощения паттерна метилирования с точки зрения анализа периодической компоненты. Анализ периодичности метилирования в составе определённых контекстов метилирования показывает, что особенно выраженное воздействие 5А оказывает на метилирование в контексте СНН, изменяя паттерн периодической структуры его метилирования практически полностью. Уменьшение значений дисперсии, периодограммы и спектральной плотности метилирования также особенно выражено для СНН, показания которого вносят основной вклад в изменение значений для всего гена.

Литература

1. Bird A. Perceptions of epigenetics // Nat. – 2007. – Vol. 447. – P. 396–398.
2. Chinnusamy V., Zhu J.K. RNA-directed DNA methylation and demethylation in plants // Sci. China C. Life. Sci. – 2009. – Vol. 52. – P. 331–343.
3. Law J., Jacobsen S.E. Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals // Nat. – 2010. – Vol. 11. – P. 204–220.
4. Vanyushin B.F., Ashapkin V.V. DNA methylation in higher plants: Past, present and future // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1809. – P. 360–368.
5. DNA methylation in plants / E.J. Finnegan, R.K. Genger, W.J. Peacock [et al.] // Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol. – 1998. – Vol. 49. – P. 223–247.
6. Goll M.G., Bestor T.H. Eukaryotic cytosine methyltransferases // Annu. Rev. Biochem. – 2005. – № 74. – P. 481–514.
7. Zhu J.K. Active DNA demethylation mediated by DNA glycosylases // Annu Rev Genet. – 2009. – Vol. 43. – P. 143–166.
8. Weber H., Ziechmann C., Graessmann A. *In vitro* DNA methylation inhibits gene expression in transgenic tobacco // EMBO J. – 1990. – Vol. 9. – P. 4409–4415.
9. Resveratrol content and expression patterns of stilbene synthase genes in *Vitis amurensis* cells treated with 5-Azacytidine / K.V. Kiselev, A.P. Tyunin, A.Y. Manyakhin [et al.] // Plant Cell Tiss. Org. Cult. – 2011. – Vol. 105. – P. 65–72.
10. Kiselev K.V., Tyunin A.P., Zhuravlev Y.N. Involvement of DNA methylation in the regulation of *STS10* gene expression in *Vitis amurensis* // Planta. – 2012. – Vol. 237. – P. 933–941.
11. Tyunin A.P., Kiselev K.V., Karetin Y.A. Differences in the methylation patterns of the *VaSTS1* and *VaSTS10* genes of *Vitis amurensis* Rupr // Biotechnology Lett. – 2013. – Vol. 35. – P. 1525–1532.
12. An aldol switch discovered in stilbene synthases mediates cyclization specificity of type III polyketide synthases / M.B. Austin, M.E. Bowman, J.L. Ferrer [et al.] // Chem. Biol. – 2004. – Vol. 11. – P. 1179–1194.
13. Velasco R. A high quality draft consensus sequence of the genome of a heterozygous grapevine variety / R. Velasco, A. Zharkikh, M. Troggio [et al.] // PLoS One. – 2007. – Vol. 12. – P. 1326.
14. Kiselev K.V., Dubrovina A.S., Bulgakov V.P. Phenylalanine ammonia-lyase and stilbene synthase gene expression in *rolB* transgenic cell cultures of *Vitis amurensis* // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2009. – Vol. 82. – P. 647–655.
15. Sparsely correlated hidden Markov models with application to genome-wide location studies / H. Choi, D. Fermin, A.I. Nesvizhskii [et al.] // Bioinformatics. – 2013. – Vol. 29 – P. 533–541.
16. The *rolB* gene-induced overproduction of resveratrol in *Vitis amurensis* transformed cells / K.V. Kiselev, A.S. Dubrovina, M.V. Veselova [et al.] // Biotechnology J. – 2007. – Vol. 128. – P. 681–692.
17. Box G., Jenkins G. Series Analysis: Forecasting and Control, 4th Edition. – San Francisco: Holden-Day, 2008. – 784 p.
18. Шустер Г. Детерминированный хаос. – М.: Мир, 1990. – 312 с.
19. Николис Г., Пригожин И. Познание сложного. – М.: Мир, 1990. – 342 с.
20. Harikrishnan K.P., Misra R., Ambika G. Efficient use of correlation entropy for analyzing time series data // Pramana – j. of physics. – 2009. – Vol. 72. – P. 325–333.

