



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA INFORMATICA

Reti neurali convoluzionali per lo studio di varianti non codificanti in sequenze genomiche

LAUREANDO

Alessandro Trigolo

Matricola 2043049

RELATORE

Prof.ssa Cinzia Pizzi

Università degli Studi di Padova

ANNO ACCADEMICO
2023/2024

Sommario

Questo elaborato mira ad approfondire il funzionamento delle reti neurali convoluzionali e di come questi modelli di deep learning siano in grado di estrarre significative informazioni da sequenze genomiche, analizzandone le zone non codificanti. In particolare, verranno comparati tre tool basati sulle CNN — DeepSEA, Basset e DeepSATA — e sarà fornita una revisione delle loro prestazioni.

Abstract

This thesis aims to deepen the understanding of the functioning of convolutional neural networks and how these deep learning models are able to extract significant information from genomic sequences, analyzing their non-coding regions. In particular, three CNN-based tools — DeepSEA, Basset and DeepSATA — will be compared and a review of their performance will be provided.

Indice

1	Introduzione	1
1.1	Background	2
1.2	Stato dell'arte	8
2	Reti neurali	11
2.1	Cenni storici	11
2.2	Background	11
2.3	Reti neurali convoluzionali	11
3	Dettagli Implementativi	13
3.1	Codifica	13
3.2	Struttura della rete	13
3.3	Dataset	13
4	Conclusioni	15
	Bibliografia	17

Indice delle Figure

1.1	Rappresentazione schematica della cellula eucariote.	2
1.2	Rappresentazione schematica del DNA.	3
1.3	Il processo di impacchettamento del DNA.	4
1.4	Il processo di trascrizione del DNA in RNA.	5
1.5	Il processo di traduzione da mRNA a polipeptide.	6
1.6	La mitosi cellulare.	7
1.7	Il processo di replicazione del DNA.	8

Indice delle Tabelle

Lista degli Acronimi

AI Intelligenza artificiale — *Artificial Intelligence*

ATP Adenosintrifosfato — *Adenosine TriPhosphate*

CNN Rete neurale convoluzionale — *Convolutional Neural Network*

DNA Acido desossiribonucleico — *DeoxyriboNucleic Acid*

RNA Acido ribonucleico — *RiboNucleic Acid*



Introduzione

Ad oggi l'avanzamento della genomica — branca della biologia molecolare che si occupa di studiare il genoma degli esseri viventi — si è rivelato notevolmente significativo al fine di approfondire e comprendere malattie legate alle mutazioni del genoma degli individui. Si stima che solamente una percentuale tra l'1% e il 2% del DNA contiene i *geni*, ovvero particolari regioni che contengono tutte le informazioni necessarie per la sintesi degli aminoacidi che poi comporranno le proteine [1, 2]. Ciò nonostante, la quasi totalità dei disturbi genomici è dovuta alle mutazioni nelle regioni non codificanti [3] — dette *varianti non codificanti*. Le mutazioni in queste zone del genoma, che apparentemente svolgono funzioni marginali, sono responsabili dello sviluppo di disturbi importanti, come le *malattie mendeliane*¹ [4, 5], l'epilessia [6], malattie cardiovascolari [3, 7] e soprattutto tumori — tra cui il cancro del colon-retto e tumore al seno [8–11].

Risulta quindi vitale continuare a studiare gli effetti che le varianti non codificanti in sequenze genomiche hanno sugli individui. Proprio a questo proposito, con l'avvento dell'intelligenza artificiale, in particolare del *deep learning*, si continuano a trovare e perfezionare soluzioni che permettano di delineare sempre con più precisione il ruolo che hanno le mutazioni nelle regioni non codificanti del DNA. Grazie a queste nuove tecnologie, la *genomica funzionale* — area della genomica che si interessa a descrivere le relazioni che ci sono tra i componenti di un sistema biologico, come geni e proteine [12] — ha avuto un forte impulso nell'approfondire le varianti non codificanti ma rimangono ancora significative lacune nella comprensione riguardante la relazione tra mutazioni genetiche ed espressione genica. L'utilizzo di tecniche di deep learning quindi cruciale per continuare la ricerca; a questo proposito, nel presente elaborato accademico verranno descritti e paragonati tre *tool* che utilizzano le *reti neurali convoluzionali* per predire l'effetto delle varianti non codificanti su sequenze genomiche: DeepSEA [13], Basset [14] e DeepSATA [15].

Più precisamente, nel capitolo 2 si discuterà la storia dell'intelligenza artificiale e saranno

¹Le malattie mendeliane, causate dalla mutazione di un singolo gene, includono la fibrosi cistica e il morbo di Huntington.

esplorati i concetti che si trovano alla base delle reti neurali e di come le reti neurali convoluzionali possono essere utilizzate come ottimo strumento per predire l'effetto di sequenze genomiche. Il capitolo 3 invece discuterà i dettagli implementativi di ciascuno dei tre tool, indagando principalmente negli aspetti legati alla codifica delle sequenze, alla struttura della rete e al dataset utilizzato per allenare il modello.

1.1 BACKGROUND

La cellula è l'unità fondamentale della vita. La cellula è una piccola miscela acquosa con componenti chimici, racchiusi in una membrana, e possiede l'eccezionale capacità di replicarsi. Il primo elemento che permette di distinguere le cellule è la presenza di un nucleo. Vengono definite *procarioti* le cellule senza nucleo — che sono le più diffuse e compongono organismi unicellulari come i batteri e gli archei — mentre sono chiamate *eucarioti* le cellule che contengono un nucleo — le quali sono in genere più grandi e più complesse e costituiscono forme di vita multicellulari come animali, piante e funghi [16].

All'interno della cellula eucariote (illustrazione 1.1), immersi nel *citoplasma*, sono presenti diversi *organuli*, i quali svolgono una particolare funzione ciascuno. I *mitocondri* sono gli organuli più diffusi. Il loro compito è quello di generare energia chimica per la cellula: attraverso il processo di ossidazione di zuccheri e grassi, viene creata una sostanza che viene utilizzata nella maggior parte delle attività cellulari²; questo processo è anche chiamato *respirazione cellulare* perché consumando l'ossigeno viene rilasciata anidride carbonica [16, 17]. Oltre ad essere la fonte energetica primaria della cellula, i mitocondri hanno anche importanti ruoli nella rego-

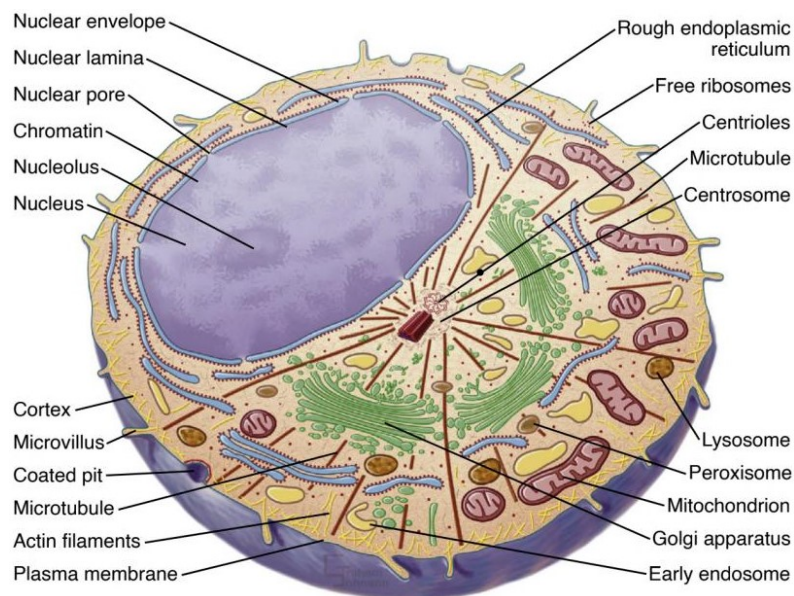


Figura 1.1: Rappresentazione schematica della cellula eucariote; si possono notare i principali organuli tra cui i mitocondri, lisosomi e perossisomi, il reticolo endoplasmatico, e il nucleo [2].

²Questa sostanza è detta *adenosintrifosfato* o ATP ed ha una struttura simile ad un nucleotide: è infatti composta dall'Adenina, da uno zucchero e da tre gruppi fosfati.

lazione del metabolismo, del ciclo cellulare, delle risposte antivirali e anche della morte della cellula [18].

Il *reticolo endoplasmatico* è invece un organulo molto esteso e svolge molteplici funzioni. Tra queste compiti rientrano quelli di traslocazione di proteine e il ripiegamento delle proteine (*protein folding*) [16, 19]. I *lisosomi* si occupano di degradare e riciclare gli scarti cellulari e giocano un ruolo fondamentale per l'omeostasi della cellula³, il suo sviluppo e il suo invecchiamento [20–22]. Infine, i *perossisomi* sono delle piccole vescicole che forniscono un ambiente protetto per gestire molecole tossiche come gli acidi grassi i quali sono smaltiti tramite la β -ossidazione [16, 23, 24].

L'organulo più importante della cellula rimane il *nucleo*. Racchiuso nell'*involucro nucleare*, all'interno di questo organulo sono presenti tutte le informazioni genetiche, racchiuse in una lunga molecola di acido desossiribonucleico (comunemente noto come DNA), che, una volta impacchettato forma il *cromosoma* [2, 16]. La molecola di DNA è una struttura a doppia elica formata da *nucleotidi*. Osservando l'illustrazione 1.2, i nucleotidi sono composti a loro volta da tre elementi fondamentali: una *base azotata*, uno *zucchero* e un *gruppo fosfato*⁴. Le basi azotate sono quattro — Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G) e Timina (T) — e si uniscono tra loro mediante dei legami ad idrogeno e secondo un preciso criterio: l'Adenina si lega solamente con la Timina (formando il legame *AT*) mentre la Citosina si unisce solo con la Guanina (creando la coppia *CG*) [1, 26]. Si osserva infine che il nucleotide di una coppia e quello successivo si

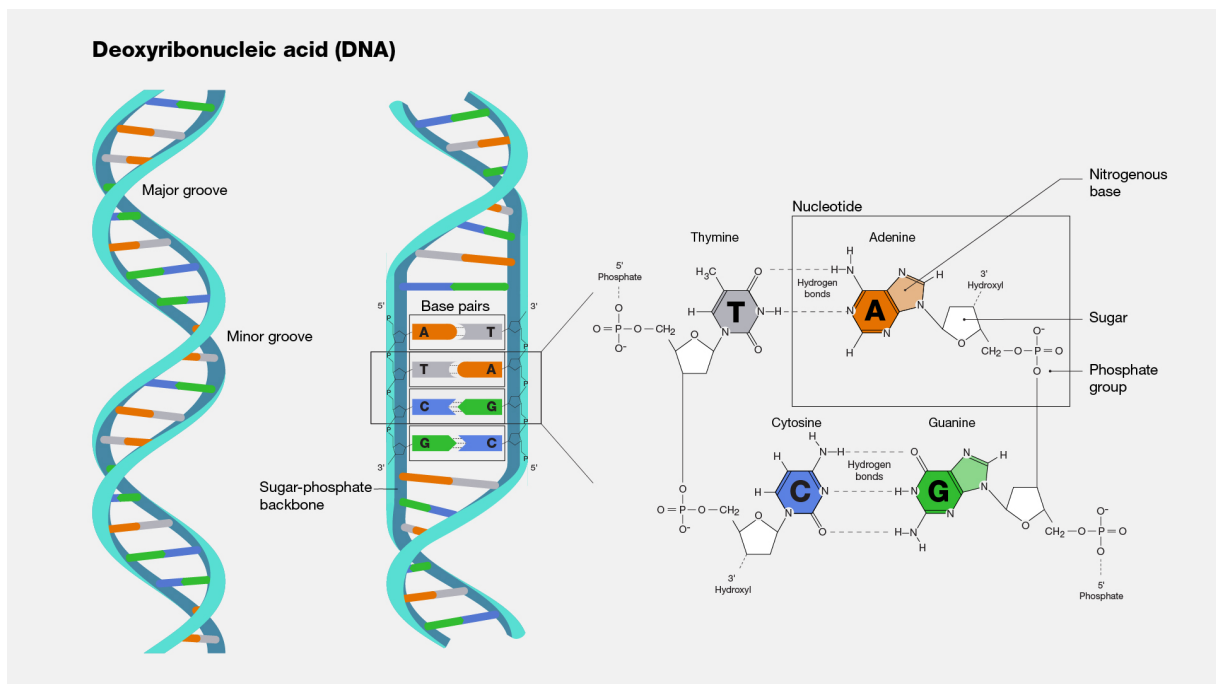


Figura 1.2: Rappresentazione schematica del DNA in cui si possono osservare le coppie di basi azotate, legate tra loro attraverso gli zuccheri e i gruppi fosfati [25].

³Con omeostasi cellulare si intende l'insieme di meccanismi necessari per mantenere ad un livello ottimale le funzioni della cellula.

⁴I gruppi fosfati hanno una carica negativa e forniscono alla molecola le proprietà di un acido.

legano mediante zucchero e gruppo fosfato sempre allo stesso modo: il gruppo fosfato di un nucleotide si lega sempre allo zucchero dell'altro. Di conseguenza, preso un filamento della doppia elica, le due estremità non sono uguali in quanto una termina con un gruppo fosfato (terminazione 5') e l'altra con uno zucchero (terminazione 3').

Attraverso una serie di ripiegamenti, una molecola di DNA lunga circa due metri riesce a raggomitolarsi in un cromosoma di grandezza inferiore a 2 micron (figura 1.3). Il processo di *DNA-packaging* inizia avvolgendo la doppia elica di DNA attorno a delle proteine dette *istoni* e formando dei *nucleosomi*. In secondo luogo i nucleosomi si ammassano vicini tra loro formando una fibra, chiamata *cromatina* che, a sua volta si impacchetta su se stessa creando il cromosoma [27, 28].

La rilevanza del DNA è data dalle informazioni essenziali che questa molecola contiene. Tali informazioni risiedono nei geni, che sono delle sequenze genomiche che codificano uno o più prodotti biologici operativi [30]. L'*espressione genica* è il processo che permette di utilizzare i dati contenuti nel gene per la creazione di macromolecole, come le proteine. Per esempio, le cellule della pelle a contatto con luce solare intensa possono esprimere geni che regolano la pigmentazione della pelle [31]. L'espressione genica è divisa in due fasi principali: la *trascrizione* — che si occupa di produrre delle molecole di RNA che rispecchino il gene da esprimere — e la *traduzione* — la quale traduce le informazioni dell'RNA sintetizzando la proteina.

Nella prima fase dell'espressione genica, è necessario trascrivere il DNA in una molecola molto simile ovvero l'RNA — chiamato anche acido ribonucleico. Questa molecola differisce dall'acido desossiribonucleico per una base azotata — anziché la Timina è presente l'Uracile (U) — e per lo zucchero — da desossiribosio a ribosio [32]. La trascrizione del DNA in RNA inizia quando delle proteine, chiamate *fattori di trascrizione*, attratte dalle *zone intensificatrici*

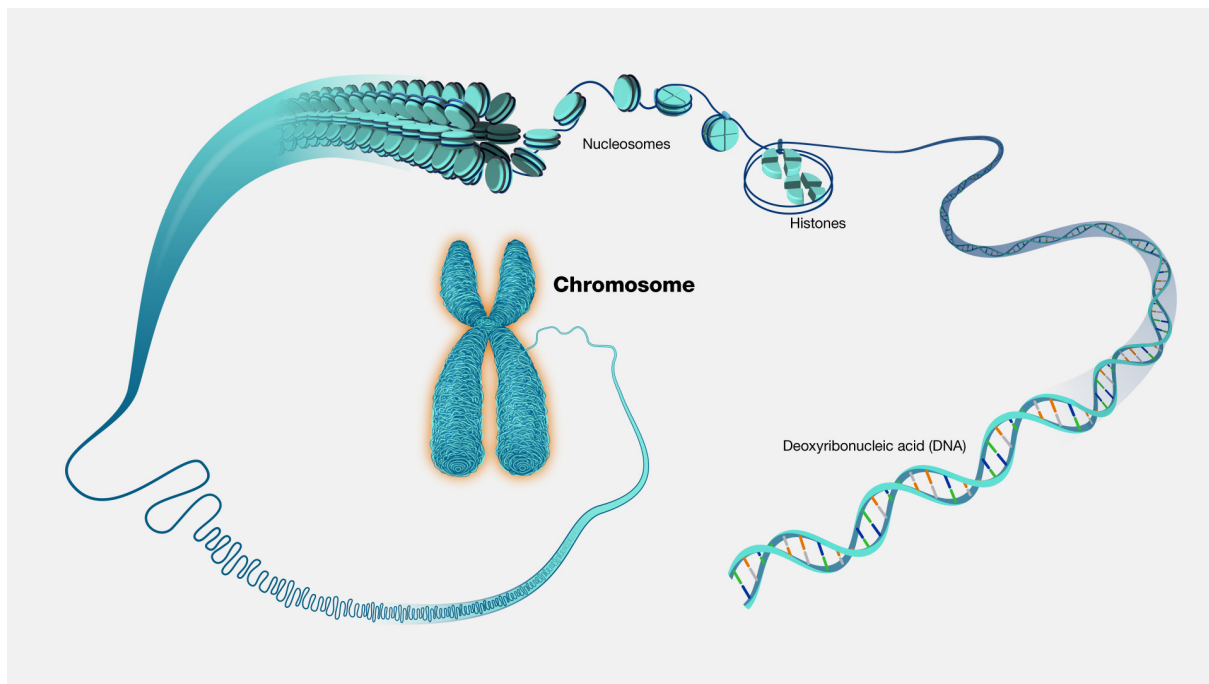


Figura 1.3: Il processo di impacchettamento del DNA che permette di compattare la struttura a doppia elica nel cromosoma [29].

del DNA, riconoscono la regione che delimita l'inizio della molecola del gene da esprimere, detta *zona promotrice*. Dopo aver riconosciuto l'inizio della sequenza, queste proteine permettono ad un enzima chiamata *RNA polimerasi* di attaccarsi ed aprire la doppia elica del DNA [33]. Una volta aperta la doppia elica, inizia la vera e propria trascrizione in RNA: il filamento del DNA viene preso come modello per la creazione dell'RNA; in particolare il nucleotide dell'RNA sarà il complementare rispetto a quello del DNA (di conseguenza $A \rightarrow U$, $C \rightarrow G$, $G \rightarrow C$ e $T \rightarrow A$). Così facendo l'acido ribonucleico viene creato un nucleotide alla volta, analizzando quello del DNA [32]. La trascrizione termina nel momento in cui gli enzimi e le proteine incontrano la regione terminatrice del gene che determina la separazione dal filamento e la terminazione dell'RNA *messaggero* (*mRNA*) che contiene le informazioni presenti nel gene da esprimere. L'intero processo di trascrizione è illustrato nella figura 1.4.

Prima di uscire dal nucleo l'RNA *messaggero* subisce una serie di elaborazioni necessarie per rendere le informazioni immagazzinate sicure: diverse sono le malattie che emergono per mutazioni presenti nell'mRNA tra cui la distrofia miotonica⁵ [35]. La prima elaborazione viene chiamata *5'-end capping* e si occupa di aggiungere alla terminazione 5' dell'mRNA una Guanine attraverso un collegamento inusuale che garantisce maggiore stabilità alla molecola. In secondo luogo avviene lo *splicing* che si occupa di rimuovere le zone non codificanti — dette *introni* — dal gene trascritto mantenendo solo quelle che verranno utilizzate per essere sintetizzate in proteine — gli *esoni* — e quindi facilitando il processo di traduzione. Infine con il *3'-end processing* viene aggiunta alla terminazione 3' dell'mRNA una coda di Adenine — detta anche *polyA tail* — che, in maniera molto simile al *5'-end capping* garantisce una stabilità del

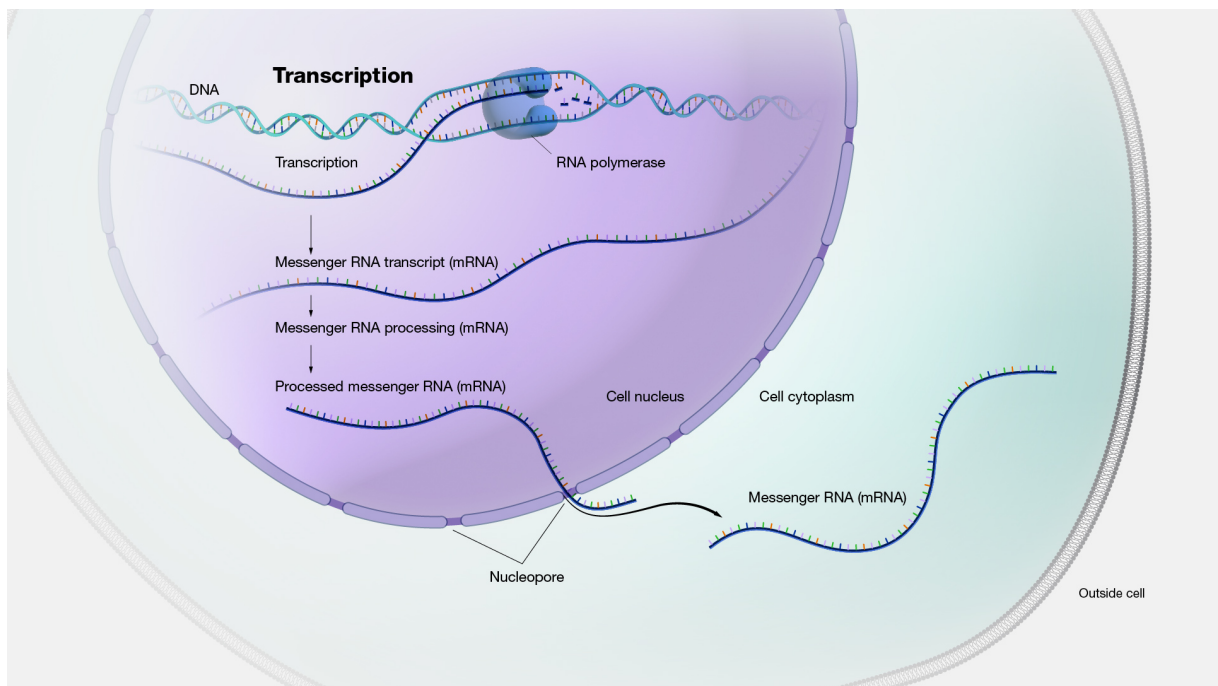


Figura 1.4: Il processo di trascrizione del DNA del gene in RNA mediante la RNA polimerasi [34].

⁵Le distrofie miotoniche sono patologie che colpiscono principalmente l'apparato muscolo-scheletrico.

filamento di acido ribonucleico [36, 37].

Dopo essere uscito dal nucleo attraverso i *pori*, l'RNA messaggero raggiunge il citoplasma ed è pronto per iniziare la seconda fase dell'espressione genica, la traduzione. La traduzione non è altro che la traduzione dell'mRNA in un *polipeptide*, ovvero una sequenza di aminoacidi che compongono la proteina. Gli aminoacidi sono più di 20, di conseguenza anziché codificare un solo nucleotide dell'RNA messaggero, vengono codificati tre nucleotidi alla volta: questa tripletta viene chiamata *codone*. Durante la fase della traduzione, giocano un ruolo fondamentale i *ribosomi* i quali sono degli organuli nei quali avviene la traduzione; sono composti da due sotto unità, ciascuna delle quali ha tre siti per l'RNA di *trasporto* (*tRNA*). Delle due sotto unità del ribosoma, quella dimensionalmente minore si lega all'mRNA e agli *anticodoni* (sequenze specifiche di tre basi nel tRNA) e controlla che la traduzione avvenga con successo. La sotto unità più voluminosa invece si prende carico di catalizzare il legame peptidico tra l'aminoacido trasportato dal tRNA e la catena di aminoacidi in crescita [37–39]. In questo modo i ribosomi, analizzando codone dopo codone riescono a creare la catena polipeptidica mediante l'RNA di trasporto, come mostrato nella figura 1.5.

Una volta creata la sequenza polipeptidica, inizia il processo di ripiegamento della proteina. In maniera molto simile a quanto visto per l'impacchettamento del DNA nel cromosoma, la sequenza di polipeptidi inizialmente si arrotola creando delle bobine che sono comunemente chiamate α -*helix*. Queste ultime poi si ripiegano nuovamente arrivando alla struttura terziaria della proteina, ovvero la proteina tridimensionale effettiva [41]. Una volta creata la proteina il gene è stato espresso definitivamente. Questo passaggio di informazioni dal DNA alla creazione della proteina è gergo definito come il *dogma della biologia molecolare*.

Come accennato all'inizio del capitolo, la cellula possiede la notevole capacità di replicar-

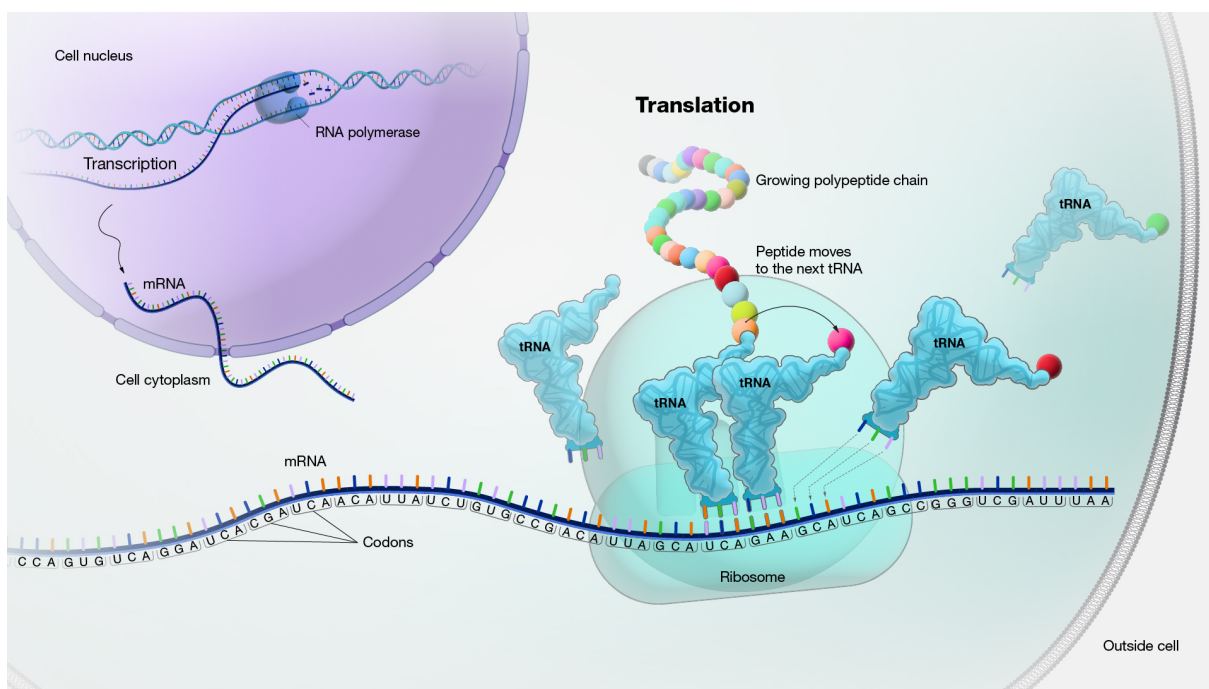


Figura 1.5: Il processo di traduzione da RNA messaggero a polipeptide attraverso il tRNA e i ribosomi [40].

si. In genere una cellula si duplica durante la crescita e lo sviluppo dell'organismo, quando deve essere rimpiazzata o rigenerata oppure nella riproduzione asessuata di alcuni micro organismi [42]. Il processo replicazione cellulare, chiamato *mitosi*, è preceduto dall'*interfase*, processo fondamentale in cui la cellula cresce di dimensioni e il DNA nei cromosomi si duplica, favorendo la replicazione cellulare. La mitosi può essere suddivisa in quattro fasi principali [42–45] le quali sono riassunte anche nell'illustrazione 1.6:

1. Nella *profase* i cromosomi duplicati si condensano nel nucleo ed iniziano ad avvicinarsi dei microtuboli al nucleo, chiamati *centrosomi*; allo stesso tempo la membrana nucleare inizia a svanire;
2. Dopo che i microtuboli si sono attaccati ai cromosomi (fase intermedia detta *prometafase*) si giunge alla *metafase*, situazione in cui tutti i cromosomi sono allineati lungo la linea equatoriale della cellula;
3. Durante l'*anafase*, ciascuna coppia di cromosomi si divide e raggiunge i poli della cellula;
4. La fase finale della mitosi è la *telofase* nella quale le due cellule si dividono; le membrane nucleari delle due cellule si riformano attorno ai cromosomi divisi.

Affinché la mitosi abbia successo, è prima necessario duplicare il DNA all'interno della cellula. Il processo di replicazione di DNA che precede la mitosi è anche definito come *fase di sintesi* — *S-phase*. La duplicazione del DNA inizia con l'identificazione dell'*origine della replicazione*, ovvero una sequenza del DNA che specifica da quale punto della sequenza il DNA deve essere replicato (ci sono più di cento mila siti che segnalano un punto di origine nel DNA di una cellula). Una *proteina iniziatrice* è legata al punto di origine promuovendo l'attaccamento al DNA del *replisoma* che è composto da un enzima chiamato *elicasi* che si occupa di dividere i due filamenti di DNA procedendo nella direzione $5' \rightarrow 3'$. A questo punto il *RNA prime* inizia la sintesi del DNA favorendo l'attaccamento della *DNA polimerasi* entrambi i filamenti

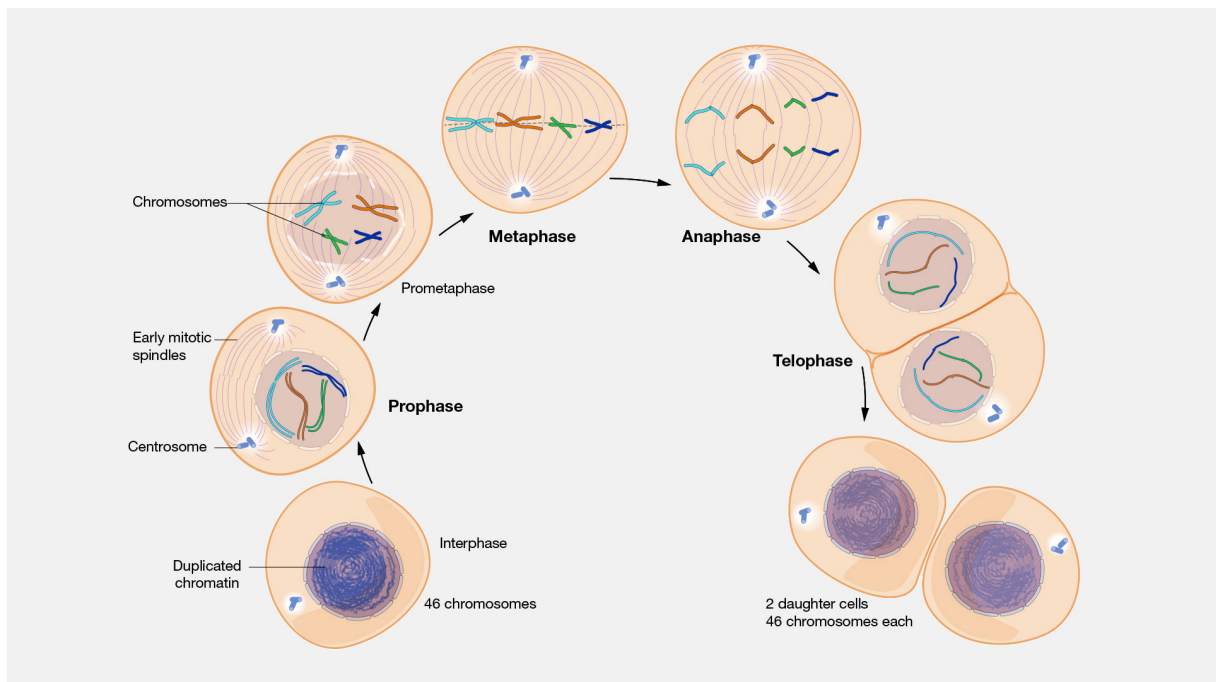


Figura 1.6: Rappresentazione delle quattro fasi che comprendono la mitosi cellulare [46].

per duplicare il DNA. Essendo che il genoma è complementare, un filamento avrà un verso $5' \rightarrow 3'$ (*leading strand*) mentre l'altro filamento avrà verso opposto, $3' \rightarrow 5'$ (*lagging strand*). Di conseguenza, nel filamento concorde al replisoma, la polimerasi non incontrerà problemi nella duplicazione, invece nel filamento $3' \rightarrow 5'$ il DNA dovrà essere duplicato a segmenti, detti *frammenti di Okazaki* che verranno collegati tramite la *DNA ligasi* [47–50]. La figura 1.7 racchiude quanto descritto sulla fase di sintesi.

Come descritto fino ad ora, il ruolo del DNA è fondamentale in quanto trasmesso da cellula a cellula durante la replicazione per poi essere utilizzato nell'espressione genica creando le proteine. Alle regioni del DNA che prendono parte al processo di espressione di un gene, si contrappongono le regioni che non vengono codificate, come le zone intensificatrici e promotrici del DNA e gli introni dei geni. Anche se queste sequenze non vengono effettivamente espresse, ricoprono un ruolo fondamentale nell'espressione genica (figure 1.4 e 1.5) e durante la duplicazione del DNA (illustrazione 1.7). Proprio per questo motivo le mutazioni in queste zone possono indurre a disturbi genetici critici. Ciò nonostante non si è ancora in grado di comprendere a fondo gli effetti che queste particolari mutazioni hanno. Risulta quindi importante continuare a studiare le varianti non codificanti e gli effetti collaterali genetici che provocano.

1.2 STATO DELL'ARTE

Il continuo avanzamento di strumenti informatici e computazionali ha nettamente agevolato la comprensione di numerosi aspetti legati alla biologia favorendo la nascita di una branca che unisce informatica e biologia, la bioinformatica. Inoltre, con l'emergere dell'intelligenza artificiale, svariati strumenti bioinformatici sono stati creati come AlphaFold, ROSETTA3,

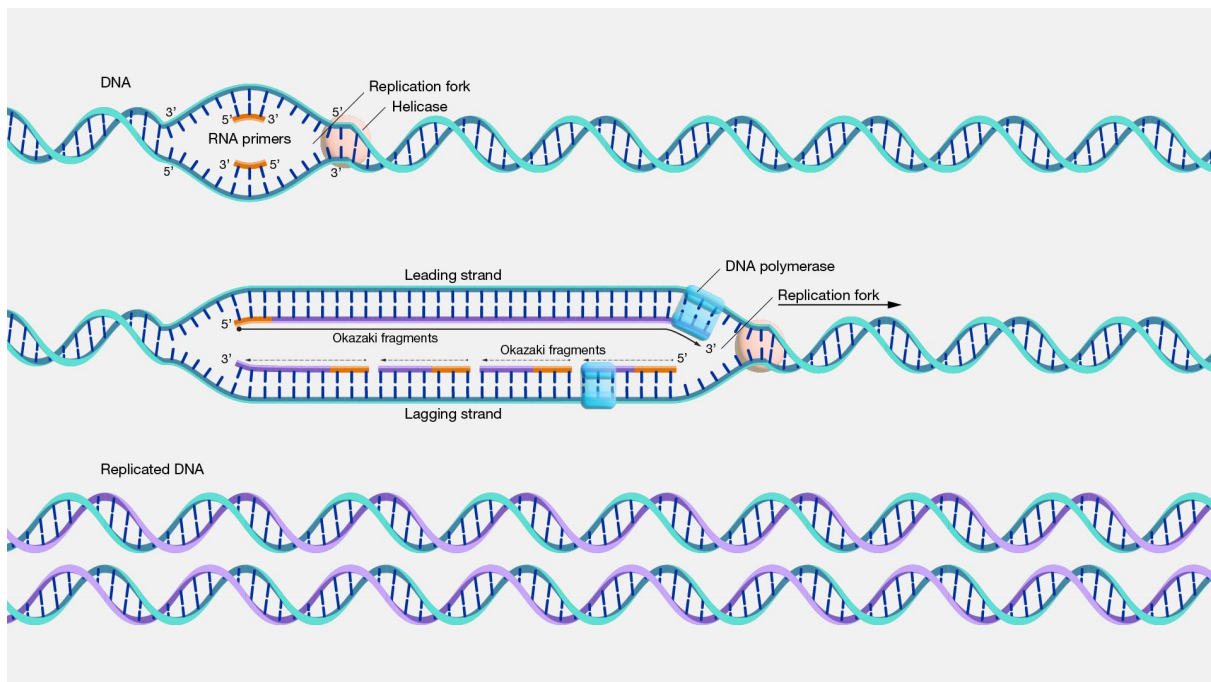


Figura 1.7: Il processo di replicazione del DNA durante la fase di sintesi [51].

Bioconductor, Clustale DeepVirFinder [52–56]. Oltre a questi rimangono molto diffusi anche strumenti che non hanno basi di deep learning ma sfruttano solo la potenza di calcolo delle macchine moderne, come BLAST [57]. La potenza e l'accuratezza di questi nuovi strumenti basati sull'AI è stata favorita anche dall'immensità di dati biologici che sono stati raccolti nell'ultimo ventennio e mantenuti in enormi basi di dati come l'*NCBI database* e il PDB [58, 59]

In particolare, per quanto riguarda le varianti non codificanti, lo stato dell'arte è rappresentato da DeepSEA, Basset e DeepSATA [13–15]. Questi tre tool si occupano di fornire una predizione accurata sugli effetti delle varianti non codificanti attraverso le reti neurali convoluzionali.



Reti neurali

2.1 CENNI STORICI

2.2 BACKGROUND

2.3 RETI NEURALI CONVOLUZIONALI



Dettagli Implementativi

3.1 CODIFICA

3.2 STRUTTURA DELLA RETE

3.3 DATASET



Conclusioni

Bibliografia

- [1] Sitanshu Sekhar Sahu e Ganapati Panda. «Identification of protein-coding regions in DNA sequences using a time-frequency filtering approach». In: *Genomics, Proteomics and Bioinformatics* 9.1-2 (2011), pp. 45–55.
- [2] Thomas D Pollard et al. *Cell Biology E-Book: Cell Biology E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2022.
- [3] Feng Zhang e James R Lupski. «Non-coding genetic variants in human disease». In: *Human molecular genetics* 24.R1 (2015), R102–R110.
- [4] JD French e SL Edwards. «The role of noncoding variants in heritable disease». In: *Trends in Genetics* 36.11 (2020), pp. 880–891.
- [5] Heidi Chial. «Mendelian genetics: patterns of inheritance and single-gene disorders». In: *Nature Education* 1.1 (2008), p. 63.
- [6] Susanna Pagni et al. «Non-coding regulatory elements: Potential roles in disease and the case of epilepsy». In: *Neuropathology and Applied Neurobiology* 48.3 (2022), e12775.
- [7] Ashish Kapoor et al. «An enhancer polymorphism at the cardiomyocyte intercalated disc protein NOS1AP locus is a major regulator of the QT interval». In: *The American Journal of Human Genetics* 94.6 (2014), pp. 854–869.
- [8] Ekta Khurana et al. «Role of non-coding sequence variants in cancer». In: *Nature Reviews Genetics* 17.2 (2016), pp. 93–108.
- [9] Jianbo Tian et al. «Systematic functional interrogation of genes in GWAS loci identified ATF1 as a key driver in colorectal cancer modulated by a promoter-enhancer interaction». In: *The American Journal of Human Genetics* 105.1 (2019), pp. 29–47.
- [10] Stig E Bojesen et al. «Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer». In: *Nature genetics* 45.4 (2013), pp. 371–384.
- [11] Kyriaki Michailidou et al. «Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci». In: *Nature* 551.7678 (2017), pp. 92–94.
- [12] Claudia Caudai et al. «AI applications in functional genomics». In: *Computational and Structural Biotechnology Journal* 19 (2021), pp. 5762–5790.
- [13] Jian Zhou e Olga G Troyanskaya. «Predicting effects of noncoding variants with deep learning-based sequence model». In: *Nature methods* 12.10 (2015), pp. 931–934.

- [14] David R Kelley, Jasper Snoek e John L Rinn. «Basset: learning the regulatory code of the accessible genome with deep convolutional neural networks». In: *Genome research* 26.7 (2016), pp. 990–999.
- [15] Wenlong Ma et al. «DeepSATA: A Deep Learning-Based Sequence Analyzer Incorporating the Transcription Factor Binding Affinity to Dissect the Effects of Non-Coding Genetic Variants». In: *International Journal of Molecular Sciences* 24.15 (2023), p. 12023.
- [16] Bruce Alberts et al. *Essential cell biology*. Garland Science, 2015.
- [17] Patrick F Chinnery e Eric A Schon. «Mitochondria». In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74.9 (2003), pp. 1188–1199.
- [18] Heidi M McBride, Margaret Neuspiel e Sylwia Wasiak. «Mitochondria: more than just a powerhouse». In: *Current biology* 16.14 (2006), R551–R560.
- [19] Gia K Voeltz, Melissa M Rolls e Tom A Rapoport. «Structural organization of the endoplasmic reticulum». In: *EMBO reports* 3.10 (2002), pp. 944–950.
- [20] Andrea Ballabio. «The awesome lysosome». In: *EMBO molecular medicine* 8.2 (2016), pp. 73–76.
- [21] Chonglin Yang e Xiaochen Wang. «Lysosome biogenesis: Regulation and functions». In: *The Journal of cell biology* 220.6 (2021).
- [22] Esteban C Dell’Angelica et al. «Lysosome-related organelles». In: *The FASEB Journal* 14.10 (2000), pp. 1265–1278.
- [23] Markus Islinger et al. «The peroxisome: an update on mysteries». In: *Histochemistry and cell biology* 137 (2012), pp. 547–574.
- [24] Markus Islinger et al. «The peroxisome: an update on mysteries 2.0». In: *Histochemistry and cell biology* 150 (2018), pp. 443–471.
- [25] National Human Genome Research Institute. *Deoxyribonucleic acid (DNA) Image*. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Deoxyribonucleic-Acid>. 2024.
- [26] Célia Fonseca Guerra et al. «Hydrogen bonding in DNA base pairs: reconciliation of theory and experiment». In: *Journal of the American Chemical Society* 122.17 (2000), pp. 4117–4128.
- [27] An Jansen e Kevin J Verstrepen. «Nucleosome positioning in *Saccharomyces cerevisiae*». In: *Microbiology and molecular biology reviews* 75.2 (2011), pp. 301–320.
- [28] Guohui Zheng. *The packaging of DNA in chromatin*. Rutgers The State University of New Jersey, School of Graduate Studies, 2010.
- [29] National Human Genome Research Institute. *Chromosome Image*. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Chromosome>. 2024.
- [30] Mark B Gerstein et al. «What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition». In: *Genome research* 17.6 (2007), pp. 669–681.

- [31] Robert J White. *Gene transcription: mechanisms and control*. John Wiley & Sons, 2009.
- [32] Bruce Alberts et al. «From DNA to RNA». In: *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. Garland Science, 2002.
- [33] Patrick Cramer. «Organization and regulation of gene transcription». In: *Nature* 573.7772 (2019), pp. 45–54.
- [34] National Human Genome Research Institute. *Transcription Image*. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Transcription>. 2024.
- [35] AV Philips e TA Cooper*. «RNA processing and human disease». In: *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* 57 (2000), pp. 235–249.
- [36] Sami Hocine, Robert H Singer e David Grünwald. «RNA processing and export». In: *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2.12 (2010), a000752.
- [37] Mark Livingstone et al. «Mechanisms governing the control of mRNA translation». In: *Physical biology* 7.2 (2010), p. 021001.
- [38] Venki Ramakrishnan. «Ribosome structure and the mechanism of translation». In: *Cell* 108.4 (2002), pp. 557–572.
- [39] Jérôme Lemonnier et al. «The Marathon of the Messenger». In: ().
- [40] National Human Genome Research Institute. *Translation Image*. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Translation>. 2024.
- [41] Georg E Schulz e R Heiner Schirmer. *Principles of protein structure*. Springer Science & Business Media, 2013.
- [42] Radhika M Bavle. «Mitosis at a glance». In: *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 18.Suppl 1 (2014), S2–S5.
- [43] Claire E Walczak, Shang Cai e Alexey Khodjakov. «Mechanisms of chromosome behaviour during mitosis». In: *Nature reviews Molecular cell biology* 11.2 (2010), pp. 91–102.
- [44] Xing Li, Fan Yang e Boris Rubinsky. «A theoretical study on the biophysical mechanisms by which tumor treating fields affect tumor cells during mitosis». In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 67.9 (2020), pp. 2594–2602.
- [45] Matt Sullivan e David O Morgan. «Finishing mitosis, one step at a time». In: *Nature reviews Molecular cell biology* 8.11 (2007), pp. 894–903.
- [46] National Human Genome Research Institute. *Mitosis Image*. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Mitosis>. 2024.
- [47] Ronald A Laskey, Micaela P Fairman e J Julian Blow. «S phase of the cell cycle». In: *Science* 246.4930 (1989), pp. 609–614.
- [48] Stephen P Bell e Anindya Dutta. «DNA replication in eukaryotic cells». In: *Annual review of biochemistry* 71.1 (2002), pp. 333–374.

- [49] Anindya Dutta e Stephen P Bell. «Initiation of DNA replication in eukaryotic cells». In: *Annual review of cell and developmental biology* 13.1 (1997), pp. 293–332.
- [50] «Chapter 42 - S Phase and DNA Replication». In: *Cell Biology (Third Edition)*. A cura di Thomas D. Pollard et al. Third Edition. Elsevier, 2017, pp. 727–741. ISBN: 978-0-323-34126-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-34126-4.00042-6>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323341264000426>.
- [51] National Human Genome Research Institute. *DNA Replication Image*. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/DNA-Replication>. 2024.
- [52] John Jumper et al. «Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold». In: *nature* 596.7873 (2021), pp. 583–589.
- [53] Andrew Leaver-Fay et al. «ROSETTA3: an object-oriented software suite for the simulation and design of macromolecules». In: *Methods in enzymology*. Vol. 487. Elsevier, 2011, pp. 545–574.
- [54] Robert C Gentleman et al. «Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics». In: *Genome biology* 5 (2004), pp. 1–16.
- [55] Mark A Larkin et al. «Clustal W and Clustal X version 2.0». In: *bioinformatics* 23.21 (2007), pp. 2947–2948.
- [56] Jie Ren et al. «Identifying viruses from metagenomic data using deep learning». In: *Quantitative Biology* 8.1 (2020), pp. 64–77.
- [57] Stephen F Altschul et al. «Basic local alignment search tool». In: *Journal of molecular biology* 215.3 (1990), pp. 403–410.
- [58] Stephen T Sherry et al. «dbSNP: the NCBI database of genetic variation». In: *Nucleic acids research* 29.1 (2001), pp. 308–311.
- [59] Stephen K Burley et al. «Protein Data Bank (PDB): the single global macromolecular structure archive». In: *Protein crystallography: methods and protocols* (2017), pp. 627–641.