



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Εισαγωγή στη Βιοπληροφορική

Ενότητα 1: Εισαγωγικά Θέματα

Μακρής Χρήστος, Τσακαλίδης Αθανάσιος,
Περδικούρη Αικατερίνη

Πολυτεχνική Σχολή

Τμήμα Μηχανικών Η/Υ και Πληροφορικής

Διδάσκων: Μακρής Χρήστος, Μεγαλοοικονόμου Βασίλειος
Ρόμπολας Γεράσιμος

Γραφείο: Π502 (ΠΡΟΚΑΤ)

e-mail: makri@ceid.upatras.gr

ΚΑΙ

Τσακαλίδης Αθανάσιος, Περδικούρη Αικατερίνη

Σκοποί ενότητας

Ο σκοπός της ενότητας είναι να φέρει τους σπουδαστές σε μία πρώτη επαφή με τα θέματα της βιοπληροφορικής



Περιεχόμενα ενότητας

- Τομείς έρευνας
- Γενικά περί βιολογίας
- Έννοιες



Εισαγωγικά

- Η Βιοπληροφορική μπορεί να οριστεί ως: *“η εφαρμογή υπολογιστικών τεχνικών και μεθόδων στην προσπάθεια κατανόησης και οργάνωσης των δεδομένων και πληροφοριών που σχετίζονται με τα βιολογικά μακρομόρια...”*.
- “Bioinformatics-Bioinformatics is conceptualizing biology in terms of molecules (in the sense of Physical Chemistry) and applying "informatics techniques" (derived from disciplines such as applied maths, computer science and statistics) to understand and organise the information associated with these molecules, on a large scale. In short bioinformatics is a management information system for molecular biology and has many practical applications. – as submitted to the Oxford English Dictionary” (N. Luscombe, D. Greenbaum, M. Gerstein, What is Bioinformatics? A proposed definition and overview of the field, Method Inform Med, 2001)



Τομείς Έρευνας

- ✓ Αποδοτική αποθήκευση και οργάνωση των βιολογικών δεδομένων
- ✓ Ανάπτυξη εργαλείων που επιτρέπουν την αποδοτική ανάλυση των βιολογικών δεδομένων
- ✓ Ανάπτυξη εργαλείων για ερμηνεία αποτελεσμάτων



Διάγραμμα Ύλης

✓ Α' Μέρος

-- **Κεφάλαιο 1ο:** Εισαγωγή στη χρήση αλγορίθμων για αποτελεσματική διαχείριση και αποθήκευση συμβολοσειρών (strings) και ακολουθιών βιολογικών δεδομένων.

-- **Κεφάλαιο 2ο:** Αλγόριθμοι ακριβούς ταιριάσματος προτύπου (Boyer-Moore, Knuth-Morris-Pratt, Shift-Or, Πολλαπλών Προτύπων).

-- **Κεφάλαιο 3ο:** Εισαγωγή στο δέντρο επιθεμάτων (suffix tree) και στις εφαρμογές του.

-- **Κεφάλαιο 4ο:** Αλγόριθμοι προσεγγιστικού ταιριάσματος προτύπου και στοίχισης συμβολοσειρών/ ακολουθιών (Sequence Alignment).

-- **Κεφάλαιο 5ο:** Αλγόριθμοι αναζήτησης σε Βάσεις Δεδομένων ακολουθιών (FASTA, BLAST, PROSITE)



Διάγραμμα Ύλης

✓ Β' Μέρος

- Η Θεωρητική Βάση του Μοριακού Σχεδιασμού
- Μοριακά Μοντέλα και Βιοχημική Πληροφορία
- Η Βασιζόμενη στη Δομή Σχεδίαση Φαρμάκων
- Ανοικτά Προβλήματα

✓ Γ' Μέρος

Τεχνικές ομαδοποίησης και κατηγοριοποίησης βιολογικών δεδομένων (clustering and categorization techniques) με σκοπό την πρόβλεψη της συμπεριφοράς βιολογικών μορίων.

✓ Δ' Μέρος

Θα ακολουθήσουν ένα σύνολο από 3 διαλέξεις από τον κ. Μεγαλοικονόμου σε αντικείμενα εφαρμογών τεχνικών Βιοπληροφορικής σε πραγματικά προβλήματα.



Εξέταση Μαθήματος

✓ Η εξέταση του μαθήματος συνίσταται:

1. Στην παράδοση μιας εργασίας από ομάδες 1-2 ατόμων → 30% βαθμού

2. Παρουσίαση & Προφορική Εξέταση πάνω στις σημειώσεις του μαθήματος και σε μία επιπλέον εργασία → 70% βαθμού (30% η επιπλέον εργασία +40% προφορικά)



Βασικές Έννοιες (1)

- ✓ Βιοπληροφορική είναι η διαχείριση της Βιολογίας σε όρους μορίων (με την έννοια της Φυσικής Χημείας) και η εφαρμογή “τεχνικών πληροφορικής” (εφαρμοσμένα μαθηματικά, επιστήμη των υπολογιστών και στατιστική) για την κατανόηση και οργάνωση πληροφορίας που σχετίζεται με τα μόρια σε μεγάλη κλίμακα.



Βασικές Έννοιες (2)

- ✓ Το DNA αποτελείται από 1 διπλή έλικα βάσεων. Οι βάσεις ενώνονται σε συγκεκριμένη σειρά και αποθηκεύουν τη γενετική πληροφορία κάθε οργανισμού: A (αδενίνη), T (θυμίνη), C (κυτοσίνη), G (γουανίνη)
- ✓ Κάθε μόριο του DNA μπορεί να θεωρηθεί ως μία συμβολοσειρά με αλφάβητο {A,C,T,G}
- ✓ Διπλή έλικα, η γνώση της μίας έλικας συνεπάγεται και τη γνώση της άλλης (A-T, C-G)



Γονιδιώματα (Genomes)

- ✓ Ο όρος γονιδίωμα-genome, αναφέρεται σε ολόκληρη την ακολουθία DNA ενός ζωντανού οργανισμού,
- ✓ Το ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελείται από 46 χρωμοσώματα,
- ✓ Κάθε κύτταρο περιλαμβάνει ολόκληρο το γονιδίωμα ενός οργανισμού (διαφοροποίηση ευκαρυωτικών από προκαρυωτικά κύτταρα)



Πρωτεΐνες - Proteins

- ✓ Οι πρωτεΐνες είναι μόρια που αποτελούνται από ένα ή περισσότερα πολυπεπτίδια,
- ✓ Ένα πολυπεπτίδιο, είναι ένα πολυμερές που δομείται από αμινοξέα,
- ✓ Τα κύτταρα κατασκευάζουν τις πρωτεΐνες τους από 20 διαφορετικά αμινοξέα,
- ✓ Μια ακολουθία πρωτεΐνης μπορεί να θεωρηθεί ως μια συμβολοσειρά, από ένα αλφάβητο 20 χαρακτήρων, $\Sigma = \{\text{Ala, Arg, Asp, Asn, Cys, Glu, Gln, Gly, Hsi, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val}\}$.



Γονίδια - Genes

- ✓ Τα γονίδια αποτελούν τις βασικές μονάδες της κληρονομικότητας,
- ✓ Ένα γονίδιο κωδικοποιεί-encodes μία πρωτεΐνη αφού αποθηκεύει τις απαραίτητες πληροφορίες για την κατασκευή της,
- ✓ Το ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελείται από περίπου ~40.000 γονίδια



Το Βασικό Δόγμα της Μοριακής Βιολογίας

- ✓ DNA (RNA-polymerase) → pre-RNA (T→U (uracil))
 - ✓ Pre-RNA (Spliceosome) → RNA
 - ✓ RNA (Ribosome) → Protein
- (the first step for eukariotes)

- Η διαδικασία εμπλέκει το τμήμα του DNA που κωδικοποιεί ένα γονίδιο
- Ο όρος έκφραση γονιδίου αναφέρεται στην παραγωγή του RNA από το γονίδιο.



Βασικό δόγμα Μοριακής Βιολογίας

- ✓ Το μόριο του DNA (<https://public.ornl.gov/site/gallery/default.cfm> - U.S. Department of Energy Genome Programs)
- ✓ Το βασικό δόγμα της Μοριακής Βιολογίας
(<http://www.accesexcellence.org/AB/GG>)
- ✓ Αντιγραφή
- ✓ Μεταγραφή
- ✓ Σύνθεση
- ✓ Ο γενετικός κώδικας
(<http://www.accesexcellence.org/AB/GG>)
- ✓ Συνοψίζοντας
- ✓ (<http://www.doegenomes.org> - U.S. Department of Energy Genome Programs)

- ✓ Μικρές αλλαγές συνεπάγονται διαφοροποιήσεις
- ✓ (<http://www.doegenomes.org> - U.S. Department of Energy Genome Programs)
- ✓ Genomics, and proteomics



Έννοιες

- ✓ Genomics (μελέτη γονιδίων)
- ✓ Proteomics (μελέτη πρωτεϊνών)



Σύγχρονοι Στόχοι Μοριακής Βιολογίας

- ✓ Ακολουθιοποίηση και σύγκριση των γονιδιωμάτων διαφορετικών οργανισμών (εξελικτική πορεία, επακριβής συσχέτιση).
- ✓ Αναγνώριση γονιδίων και καθορισμός των λειτουργιών που ρυθμίζουν (αναγνώριση σημείων πρόσδεσης πρωτεϊνών, και από εκεί αναγνώριση γονιδίων).
- ✓ Κατανόηση της γονιδιακής έκφρασης (κάθε γονίδιο δραστηριοποιείται μετά την παραγωγή της αντίστοιχης έκφρασης, μελέτη της διαδικασίας δραστηριοποίησης).
- ✓ Κατανόηση Γενετικών Ασθενειών (μετάλλαξη γονιδίων).

 Τα δεδομένα από τα οποία προκύπτουν τα συμπεράσματα προέρχονται είτε από πειράματα, είτε από βιολογικές βάσεις δεδομένων

Επίλυση Υπολογιστικών Προβλημάτων με εργαλεία Βιοπληροφορικής

- ✓ Διασύνδεση της γονιδιακής πληροφορίας (σταδιακή ανάγνωση και επανασύνδεση)
- ✓ Σύγκριση ακολουθιών (αλγόριθμοι ανάκτησης πληροφορίας μέσω σχηματικών ομοιοτήτων).
- ✓ Κατηγοριοποίηση πρωτεϊνών.
- ✓ Εξαγωγή πληροφοριών από γονιδιακές εκφράσεις.
- ✓ Αναπαράσταση κυττάρων ως μεταγραφικών δικτύων.



Τομείς Έρευνας Βιοπληροφορικής

- ✓ Υλοποίηση και Σχεδιασμός υπολογιστικών εργαλείων για αυτόματη ανάκτηση γνώσης από Βάσεις Βιολογικών Δεδομένων.
- ✓ Ανάλυση Ακολουθιών Βιολογικών Δεδομένων
- ✓ Κατηγοριοποίηση Βιολογικών Δεδομένων
- ✓ Μοριακή Μοντελοποίηση
- ✓ Ανάλυση Πρωτεϊνών
- ✓ Σχεδιασμός Φαρμάκων με χρήση Η/Υ



Υπολογιστικά Εργαλεία

- ✓ Η διαχείριση δεδομένων της Μοριακής Βιολογίας παρουσιάζει αυξημένες απαιτήσεις και το μοντέλο της παραδοσιακής σχεσιακής Β.Δ. δε φαίνεται ικανοποιητικό. Στόχος είναι ο σχεδιασμός και υλοποίηση ενός μοντέλου που επιτρέπει την αυτόματη ανάκτηση γνώσης (automated knowledge discovery) από μεγάλο όγκο δεδομένων.
- ✓ Αναγνώριση κοινών δομικών χαρακτηριστικών, όχι μόνο σε επίπεδο ακολουθίας, αλλά και σε δισδιάστατο (2D) ή τρισδιάστατο (3D) επίπεδο.
- ✓ Ανίχνευση της ομοιότητας μεταξύ 2D ή 3D σχημάτων



Ανάλυση Ακολουθιών

- ✓ Ακριβές Ταίριασμα
- ✓ Προσεγγιστικό Ταίριασμα
- ✓ Στοίχιση (ολική ή τοπική)
- ✓ Ψάξιμο για μέγιστες κοινές υποακολουθίες
- ✓ Βάσεις δεδομένων βιολογικών μακρομορίων (συμπύεση)
- ✓ Αλγόριθμοι ψαξίματος, δεικτοδότηση και Cross-Referencing



Κατηγοριοποίηση/Ομαδοποίηση Βιολογικών Δεδομένων

- ✓ Η κατηγοριοποίηση γίνεται βάσει κοινών μοτίβων, δομικών ή λειτουργικών
- ✓ Μας ενδιαφέρουν και οι εφαρμογές ολοκλήρωσης διαφορετικού τύπου δεδομένων (data integration: sequences, 3D co-ordinates, functional knowledge)



Μοριακή Μοντελοποίηση

- ✓ Επιλογή του κατάλληλου μοντέλου που περιγράφει ικανοποιητικά τις ενδομοριακές συσχετίσεις του βιολογικού συστήματος που μελετάται.
- ✓ Υπολογισμός της ενεργειακής κατάστασης του συστήματος και ελαχιστοποίησή της και
- ✓ Ανάλυση των παραπάνω υπολογισμών και έλεγχος της τελικής διαμόρφωσης ώστε να ικανοποιούνται όλες οι συνθήκες και περιορισμοί που ο σχεδιαστής έχει θέσει.



Ανάλυση Πρωτεϊνών

- ✓ Καθορισμός της τρισδιάστατης δομής μιας πρωτεΐνης από την αμινοξεϊκή της ακολουθία
- ✓ Μελέτη της προσάραξη πρωτεϊνών (Protein Docking Problem) & πρωτεϊνών-DNA (DNA-Protein Docking Problem)



Σχεδιασμός Φαρμάκων με Η/Υ

- ✓ Οι σύγχρονοι ηλεκτρονικοί υπολογιστές αποθηκεύουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με: 1) την τρισδιάστατη αρχιτεκτονική των μορίων, 2) τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, 3) τη σύγκριση ενός μορίου με άλλα μόρια, 4) τα σύμπλοκα μικρομορίων-μακρομορίων, 5) τις προβλέψεις για νέα μόρια.
- ✓ Ως πρώτος στόχος των επιστημόνων που ασχολούνται με τη σχεδίαση φαρμάκων με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή τίθεται η αποτελεσματική απεικόνιση των δομών κανονικών και παθολογικών μορίων τα οποία στη συνέχεια συγκρίνονται με παθολογική ένζυμα και ενεργούς υποδοχείς αντίστοιχα οπότε και καθορίζεται ο στόχος σχεδιασμού.
- ✓ Έτσι αν γνωρίζουμε τη δομή μιας πρωτεΐνης και τον τρόπο που ο υποδοχέας ή η ενεργός περιοχή της δρα, μπορούμε να «χτίσουμε» και να προσομοιωσουμε την προσάραξη τους στην οθόνη του ηλεκτρονικού υπολογιστή εξοικονομώντας τον χρόνο και το κόστος που θα απαιτούσαν αντίστοιχες πειραματικές δοκιμές.



Σχεδιασμός Φαρμάκων με Η/Υ

- ✓ Αλγόριθμοι γραφικών
- ✓ Γεωμετρικοί υπολογισμοί
- ✓ Αριθμητικές μέθοδοι
- ✓ Γραφοθεωρητικές μέθοδοι



Ορθολογικός Σχεδιασμός

Ακολουθίες Γονιδιωμάτων



Εύρεση γονιδίων

Ακολουθίες πρωτεϊνών



Πρόβλεψη δομής

Δομή πρωτεϊνών



Υπολογισμός γεωμετρίας

Επιφάνεια πρωτεϊνών



Μοριακές προσομοιώσεις

Δυνάμεις πεδίου



Προσάραξη μορίων

Προσάραξη προσδέματος



Προβλήματα

- ✓ η απουσία ενός γενικού και ενιαίου εργαλείου σχεδίασης μοριακών δομών που να περιλαμβάνει το σύνολο των βιολογικών μορίων,
- ✓ η αυξημένη υπολογιστική πολυπλοκότητα που εκφράζεται σε χρόνο και απαιτούμενους πόρους και η οποία αυξάνει εκθετικά με την αύξηση του μεγέθους του υπό εξέταση μορίου,
- ✓ η επιλογή του κατάλληλου μοντέλου αναπαράστασης (ανάλογα πάντα με το βιολογικό μόριο) και ο καθορισμός των κρίσιμων παραμέτρων (π.χ.: γεωμετρικές συντεταγμένες) που πρέπει να εξεταστούν ειδικότερα σε επίπεδο διανυσματικής γεωμετρίας,
- ✓ η αντιμετώπιση των σφαλμάτων στα δεδομένα εισόδου και η ανακατασκευή ενός τρισδιάστατου μοντέλου από ελλιπή ή λανθασμένα δεδομένα,
- ✓ η ταυτόχρονη αναπαράσταση ενός συνόλου φυσικοχημικών ιδιοτήτων (εντροπία, ενέργεια κ.α.) με τρόπο που η πληροφορία να είναι κατανοητή και ερμηνεύσιμη από τον ερευνητή,



Θέματα Εργασιών (1)

(Βασισμένα στο πίνακα περιεχομένων του Srinivas Aluru, Sartaj Sahni Handbook of Computational Molecular Biology , (Chapman & Hall/CRC Computer and Information Science Series) 1st Edition, 2005,

- ✓ **Sequence alignment** (pairwise sequence alignment, spliced alignment and similarity based gene recognition, multiple sequence alignment, parametric sequence alignment)
- ✓ **String data structures** (lookup tables suffix trees and suffix arrays, suffix tree applications, enhanced suffix tree and applications)
- ✓ **Genome assembly and EST clustering** (Computational methods for genome assembly, assembling the human genome, comparative methods for sequence assembly, information theoretic approach to genome reconstruction, expressed sequence tags clustering and applications, algorithms for large scale clustering and assembly of biological sequence data)



Θέματα Εργασιών (2)

(Βασισμένα στο πίνακα περιεχομένων του Srinivas Aluru, Sartaj Sahni Handbook of Computational Molecular Biology , (Chapman & Hall/CRC Computer and Information Science Series) 1st Edition, 2005,

- ✓ **Genome scale computational methods** (comparison of long genomic sequence, algorithms and applications, chaining algorithms and applications in comparative genomics, computational analysis of alternative splicing, human genetic linkage analysis, haplotype inference)
- ✓ **Phylogenetics** (phylogenetic reconstruction, consensus trees and supertrees, large scale phylogenetic analysis, high performance phylogeny reconstruction)
- ✓ **Microarrays and gene expression analysis** (microarray data: annotation retrieval, storage and communication, computational methods for microarray design, clustering algorithms for gene expression analysis, biclustering algorithms, identifying gene regulatory networks from gene expression data, modeling and analysis of gene networks using feedback control analysis)



Θέματα Εργασιών (3)

(Βασισμένα στο πίνακα περιεχομένων του Srinivas Aluru, Sartaj Sahni Handbook of Computational Molecular Biology , (Chapman & Hall/CRC Computer and Information Science Series) 1st Edition, 2005,

- ✓ **Computational Structural Biology** (predicting protein structure and supersecondary structure, protein structure prediction with lattice models, proteins structure determination via NMR spectral data, geometric and signal processing of reconstructed 3D maps of molecular complexes, in search of remote homologs, biomolecular modeling using parallel supercomputers)
- ✓ **Bioinformatic databases and data mining** (string search in external memory , index structures for approximate matching in sequence databases, algorithms for motif search, data mining in computational biology)



Άρθρα – Βιβλία

- ✓ J. Cohen, Bioinformatics-An introduction for Computer Scientists, ACM Computing Surveys, 36(2), 2004, 122-158
- ✓ N. Luscombe, D. Greenbaum, M. Gerstein, What is Bioinformatics? A proposed definition and overview of the field, Method Inform Med, 2001
- ✓ Thomas Lengauer, Raimund Mannhold, Hugo Kubinyi, and Hendrik Timmerman, Bioinformatics: from genomes to drugs, 2001 Wiley-VCH
- ✓ Thomas Lengauer, Bioinformatics: from genomes to therapies (two volumes) 2007 WILEY-VCH
- ✓ Neil Jones, Pavel Pevzner, An Introduction to Bioinformatics Algorithms, The MIT Press, 2004
- ✓ Srinivas Aluru, Sartaj Sahni Handbook of Computational Molecular Biology, (Chapman & Hall/CRC Computer and Information Science Series) 1st Edition, 2005,



Main Journals

- ✓ Bioinformatics, Oxford University Press
- ✓ IEEE/ACM transactions on Computational Biology and Bioinformatics (TCBB)
- ✓ Journal of Computational Biology)

Science, Nature, Nucleic Acid Research, Journal of Molecular Biology, Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS),



Main Conferences

- ✓ RECOMB, (Research in Computational Molecular Biology)
- ✓ IEEE Computer Society Bioinformatics Conference
- ✓ PSB Pacific Symposium on Biocomputing
- ✓ ISMB Intelligent System for Molecular Biology



Τέλος Ενότητας

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Πατρών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημειώματα

Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.0.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Μακρής Χρήστος, Περδικούρη Αικατερίνη.
«Εισαγωγή στη Βιοπληροφορική. Εισαγωγικά θέματα». Έκδοση: 1.0. Πάτρα
2015. Όλες οι εικόνες έχουν δημιουργηθεί από την κυρία Περδικούρη
Αικατερίνη, εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά. Διαθέσιμο από τη δικτυακή
διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/CEID1047/>



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

