

Genom Verilənlərinin Tibbdə İstifadə İmkanları: Nailiyyətlər və Perspektivlər

Mehrac Abbasov

ETN Genetik Ehtiyatlar İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

mehraj_genetic@yahoo.com

Xülasə — Yeni nəsil sekvensləmə (YNS) texnologiyaları və onların bioinformatik yanaşmalarla inteqrasiyası genetik tədqiqatlarda inqilabi dəyişikliklərə səbəb olaraq genom məlumatlarının tibbi praktikada geniş şəkildə istifadəsinə şərait yaratmışdır. Məqalədə YNS texnologiyalarının tibbdə tətbiq sahələri – nadir irsi və multifaktorial xəstəliklərin diaqnostikası, farmakogenetika, fərdiləşdirilmiş müalicə strategiyaları, qeyri-invaziv prenatal testlər və molekulyar onkologiyada hədəfli terapiya imkanları ətrafı təhlil olunur. Genetik məlumatların tibbi qərarvermə proseslərində artan rolu, eləcə də süni intellekt, dərin öyrənmə və digər bioinformatik alətlərin böyük genom verilənlərinin emalında əhəmiyyəti vurğulanır. Bu yanaşmalar xəstəliklərin erkən aşkarlanması, fərdi risk proqnozu və daha səmərəli müalicə modellərinin formalaşmasına mühüm töhfə verir.

Açar sözlər — genom verilənləri, yeni nəsil sekvenser texnologiyaları, tam genomun oxunması, ekzom sekvenslənmə, ampikon sekvensləmə.

I. GİRİŞ

Hazırda Yer kürəsində 8 milyardan çox insan yaşayır və onların hər biri təxminən 100 trilyon hüceyrədən ibarət kompleks bir bioloji sistemi təşkil edir. Bu hüceyrələrin koordinasiya fəaliyyəti, orqanizmin quruluş və funksiyalarını təyin edən, genetik təlimatları daşıyan deoksiribonuklein turşusu (DNT) molekulu tərəfindən tənzimlənir. Hüceyrənin irsi informasiyasını daşıyan bütün DNT molekulalarının cəmi isə orqanizmin genomunu formalaşdırır.

Genom insanın fərdi xüsusiyyətlərini, o cümlədən sağlamlıq vəziyyətini və müxtəlif xəstəliklərə olan meyillərini əks etdirir. Bu səbəbdən də genomun oxunması (sekvenslənməsi) uzun illərdən ki, elmi tədqiqatların əsas istiqamətlərindən biri olmuşdur. Sekvensləmə DNT zəncirini təşkil edən dörd əsas nukleotidin (adenin, qüanin, sitozin və timin) ardıcılığının müəyyən olunması prosesidir [1]. Genomun oxunması təkcə orqanizmin mənşə və təkamül tarixini aydınlaşdırmaqla kifayətlənmir, həm də mutasiyaların aşkarlanmasına, genetik xəstəliklərin səbəblərinin müəyyənəndirilməsinə, eləcə də diaqnostika, kriminalistika və bioloji sistemlərin sahələrində mühüm elmi məsələlərin həllinə şərait yaradır. Sekvensləmə nəticəsində əldə olunan genetik informasiyanın klinik və diaqnostik məlumatlarla birgə təhlili fərdin xəstəliyə tutulma riskinin proqnozlaşdırılması, xəstəliklərin daha erkən mərhələdə aşkarlanması, hədəfə yönəlik və daha dəqiq müalicə strategiyalarının müəyyənəndirilməsi, həmçinin sağlamlıq vəziyyətinin izlənməsi baxımından inqilabi imkanlar təqdim edir.

Genetik tədqiqatlarda mühüm inqilablara səbəb olan DNT sekvens texnologiyaları və onların bioinformatik alətlərlə inteqrasiyası genom məlumatlarının əldə edilməsi və təhlilində yeni imkanlar yaratmışdır. 1990-cı illərdə laboratoriya üsullarının avtomatlaşdırılması genom layihələrinin start götürməsinə və böyük həcmli genom verilənlərin yaranmasına səbəb olmuşdur. Bu proses, öz növbəsində, yaranmış məlumatların analizi, saxlanması və interpretasiyası üçün yüksək hesablama gücünə malik kompüter texnologiyalarının sürətli inkişafına təkan vermişdir. 1995-ci ildə ilk dəfə “bütöv genom şotqan sekvensləmə” üsulu ilə müstəqil şəkildə yaşayan bir orqanizm – *Haemophilus influenzae* bakteriyasının tam genom ardıcılığı müəyyən edilmişdir [2]. Bu üsulla genom DNT-si kiçik fraqmentlərə parçalanaraq sekvens edilir və nəticələr kompüter proqramları vasitəsilə bir araya gətirilərək tam genom ardıcılığı rekonstruksiya olunur. Rekonstruksiya prosesinin tamamilə informatik vasitələrlə həyata keçirilməsi, genom tədqiqatlarında kompüter texnologiyalarının əvəzolunmaz rolunu ön plana çıxarmışdır.

Kompüter texnologiyaların kulminasiya nöqtəsi isə İnsan Genomu Layihəsi olmuşdur. 1990-cı ildən 2003-cü ilə qədər davam edən və təqribən 3 milyard ABŞ dollarına başa gələn bu layihə, ilk dəfə olaraq insan genomunun tam ardıcılığını təqdim etmişdir. Layihənin uğurla başa çatdırılması, əsasən, DNT-nin kiçik və üst-üstə düşən fraqmentlərə bölünərək sekvens edilməsi və onların güclü kompüter alqoritmləri ilə sıralanması nəticəsində mümkün olmuşdur. Bununla belə, layihənin yekununda təqdim edilən ardıcılıq “vahid insan genomu” anlayışı deyil, əksinə, bir neçə fərdin genomunun birləşdirilmiş konsensus ardıcılığı idi. Müasir genomika isə fərdi variasiyaları nəzərə alaraq, hər bir insanın genomunun unikal olduğunu ortaya qoyur. Bu fakt fərdiləşdirilmiş tibb konsepsiyasının əsasını təşkil edir. Fərdi genomların oxunması sahəsində irəliləyişlər nəticəsində “1000 Genom Layihəsi”, “10000 Genom Layihəsi”, “100000 Genom Layihəsi” və “Xərçəng Genomu Atlası” kimi beynəlxalq miqyaslı layihələr həyata keçirilmişdir. Bu layihələrin məqsədi genom variasiyalarının xəstəliklərə təsirini anlamaq, molekulyar diaqnostika və hədəflənmiş müalicə üçün yeni imkanlar yaratmaq olmuşdur. Qeyd edilən layihələrin həyata keçirilməsi və davamlı genişlənməsi Yeni Nəsil Sekvens (YNS) texnologiyalarının təkmilləşdirilməsi, sekvensləmə xərclərinin 3 milyard dollardan 1000 dollara qədər enməsi, eləcə də yaranan böyük həcmli genom məlumatlarının saxlanması, idarə olunması və təhlili üçün istifadə edilən informasiya texnologiyalarının paralel inkişafı sayəsində mümkün olmuşdur.

II. İNSAN GENOMUNUN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

İnsan genomunun sekvenslənməsi və əldə edilən məlumatların analizi nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, insan genomu təxminən 3.2 milyard nukleotid cütündən ibarətdir və hər hüceyrədə orta hesabla 6 pikoqram DNT mövcuddur. Təhlillər göstərmişdir ki, genlər xromosomlar üzrə qeyri-bərabər paylanmışdır: ən çox gen 1-ci xromosomda, ən az isə Y xromosomunda yerləşir. 22-ci xromosom ən qısa olub 50 Mbp, 1-ci xromosom isə ən uzun olmaqla 260 Mbp ölçüsündədir. Genomun oxunması sübut etmişdir ki, dünya əhalisinin genomları 99.9% eynidir və bu, insanların genetik baxımdan çox yaxın olduğunu göstərir. Bu nəticə insan irqlərinin genetik əsasının olmadığını bir daha təsdiqləmişdir [3].

Genom layihələri, ilk növbədə, insan genlərinin dəqiq sayının müəyyənəşdirilməsinə imkan vermişdir. Müxtəlif layihələrdə bu say dəyişsə də, ümumi nəticələrə əsasən insanda təxminən 20.000 gen mövcuddur. Maraqlıdır ki, bu say bir çox ali bitki növlərindəki gen sayından daha azdır və bəzi onurğasızlarla da müqayisə edilə biləcək səviyyədədir. Bu fakt orqanizmin mürəkkəbliyinin yalnız genlərin sayı ilə izah olunmadığını göstərir. Alternativ splyasinq mexanizmi sayəsində insanda bu genlərdən təxminən 100.000 müxtəlif zülal sintez oluna bilər. Bu isə təkcə genlərin sayının deyil, onların ekspressiya xüsusiyyətlərinin də mühüm rol oynadığını ortaya qoyur. İnsan genomunda təxminən 75% protein-kodlaşdırıcı gen alternativ splyasinqə məruz qalır. Eyni zamanda, bu genlərin əksəriyyəti mərkəzi sinir sisteminin, xüsusilə də beynin inkişaf və fəaliyyətində iştirak edir. İnsan genomu, digər eukariotlarla müqayisədə, daha çox çoxdomenli zülalları kodlaşdırır. Bundan əlavə, insan proteinləri postranslyasiya modifikasiyalarına daha geniş şəkildə məruz qalır ki, bu da onların funksional müxtəlifliyini artırır [3].

Sekvensləmə nəticələri göstərmişdir ki, insan genomunun yalnız 2%-dən az hissəsi (intronlar xaric edildikdə təxminən 1.2%) protein kodlaşdırır. Genomun təxminən 62%-i isə funksiyası tam məlum olmayan və əvvəllər "lazımsız" (junk) adlandırılan genlərarası sahələrdən ibarətdir. Bu sahələrin böyük hissəsini transpozon elementlər və müxtəlif təkrarlanan ardıcılıqlar təşkil edir. Bu xüsusiyyətlər insan genomunun struktur və funksional mürəkkəbliyini daha dərindən anlamağa imkan verir.

III. YNS TEKNOLOGİYALARI VƏ ONLARIN TƏTBİQİ

Sanger sekvensləməsi birinci nəsil sekvenser texnologiyası kimi uzun illər genom tədqiqatlarında dominant olmasına baxmayaraq, onun bir qədər ləng və bahalı olması tədqiqatçıları və şirkətləri yeni texnologiyalar yaratmağa sövq etmişdir. 2005-ci ildə yaradılan sekvenatorlar sələflərinin çatışmazlıqlarını aradan qaldırmış və yeni nəsil sekvenser (YNS) texnologiyaları adlandırılmışdır. YNS dedikdə massiv-paralel, yəni bir eksperimentdə min və ya milyonlarla DNT fraqmentini paralel şəkildə sekvensləməyə imkan verən metodlar toplusu nəzərdə tutulur. YNS-lərə 2000-ci illərin əvvəllərindən bu günə qədər yaradılmış və II, III və IV nəsil adı ilə tanınan kommersiya xarakterli yüksək məhsuldar sekvensləmə texnologiyaları daxildir.

Bir neçə şirkət tərəfindən müxtəlif illərdə yaradılmış ikinci nəsil sekvenserləri mexanizminə, sekvensləmə prinsipinə, oxunan fraqmentlərin uzunluğuna görə bir-birindən fərqlənir. İkinci nəsil sekvensləmə texnologiyalarında DNT klonlarının oxunmasından əvvəl sekvens kitabxanalarının amplifikasiyasına ehtiyac duyulur. Genom tədqiqatları, xüsusilə *de-novo* sekvensləmə sahəsində əsas üstünlük İllumina şirkətinin sekvenserlərinə aiddir. İllumina və digər II nəsil sekvensləmə platformaları optik sekvensləmə sistemlərinə aid olub, burada floroforlardan əldə edilən işıq siqnalı optik sensorlar vasitəsilə qeydə alınır. İllumina platformasında DNT kitabxanasının yaradılması üçün körpü amplifikasiyası üsulu istifadə edilir və sekvensləmə sintez əsasında həyata keçirilir. Oxunma uzunluğu – 150-300 nc təşkil edib, 600GB həcmində fraqmentlərin oxunması 11 gün ərzində həyata keçirilir. Hal-hazırda İllumina şirkətinin HiSeq2000, 2500, 3500, 4000, NovoSeq, Hi-Seq10 adlanan böyük sekvensləmə cihazları mövcuddur ki, onlar bütün dünyada II nəsil YNS bazarının böyük hissəsini tutur [4].

İon Torrent yarımkeçirici sekvensləmə sistemləri (hazırda Thermo Fisher Scientific) ikinci və üçüncü nəsil sekvenser texnologiyaları arasında keçid təşkil edir. İon Torrent optik sistem istifadə etməyən ilk YNS texnologiyasıdır. Belə ki, digər platformalardan fərqli olaraq, İon Torrent-in iş prinsipi flüorosent işıq siqnalına deyil, sintez zamanı ayrılan H^+ ionlarının pH-ı dəyişməsinə əsaslanır [5]. pH dəyişməsi yuvacıqların dib hissəsinə bərkidilmiş yarımkeçirici sensorlar tərəfindən qeydə alınır. Hal-hazırda bu texnologiyanın İon PGM, İon Proton və S5 cihazlarından istifadə olunur. İon protonda 165 milyon, İon PGM-də isə 11.1 milyon sensor mövcuddur. Hazırda İon Protonun 1 (P1), İon PGM-in isə 3 çipindən (İon314, İon 316, İon 318) istifadə olunur. İon 314 çipi vasitəsilə 0.5 milyon, İon 318 çipi ilə isə 5.5 milyon fraqment oxunur. İon Proton vasitəsilə 10GB həcmində informasiya əldə edilir. Bu texnologiyalar olduqca sürətli olub bir reaksiya üzrə sekvensləmə 4-5 saat müddətində 99% dəqiqliklə həyata keçirilir [6]. Bu platformalar, əsasən, kiçik genomların oxunmasında, genotipləşdirmədə, ekzom və amplikon sekvensləmədə geniş istifadə olunur. Azərbaycanda ilk genom tədqiqatlarına İon Torrent sistemi ilə başlanılmışdır. Bitkilərin genotipləşdirilməsində istifadə olunan sekvens əsasında genotipləşdirmə və amplikon sekvensləmə üsulları İon Proton və İon PGM cihazları üçün optimallaşdırılmış və müvafiq təlimatlar hazırlanmışdır [7].

Sekvensləmə texnologiyaları sürətlə inkişaf edir, hər bir şirkət öz texnologiyasının çatışmazlığını aradan qaldırmağa çalışır. Bu gün üçüncü nəsil sekvenser texnologiyası kimi tanınan bir çox sekvenserlər geniş istifadə edilməkdədir. İkinci nəsil sekvenser texnologiyalarından fərqli olaraq, burada PZR amplifikasiyasına ehtiyac duyulmur. Bu sekvenserlərin ən məşhur nümunələri “Pacific Bioscience” tərəfindən yaradılan PacBio RSII və Tək molekul Real Vaxt (SMRT) sekvensləmə texnologiyalarıdır [8]. Cihazın nukleotid ardıcılığını düzgün oxuma dəqiqliyi 99,3 %, oxunan fraqmentin uzunluğu 900 n.c.-dir. Lakin eyni fragmenti bir neçə dəfə sekvensləməklə cihazın dəqiqliyini 99.999%-ə yüksəltmək mümkündür [9].

Digər tək molekul sekvensləmə cihazı flüorosent sekvensləmə prinsipi ilə işləyən Helikos sistemidir [10]. Bu

cihaz hibridləşmə əsaslı və DNT polimeraza ilə sintez əsasında sekvensləmə texnologiyalarının kombinasiyası nəticəsində yaradılmışdır [11]. Heliskop sekvensləmədə oxunan fraqmentlərin uzunluğu 25-60 nukleotid cütü arasında dəyişir. Bu texnologiyadan istifadə edilərək insan genomu sekvenslənməsi uğurla həyata keçirilmişdir [12]. Sekvensləmə texnologiyaları içərisində ən ucuz və sürətli texnologiyalardan biri də Nanapor sekvenserləridir. Bu texnologiya ən son tək molekul sekvensləmə platforması olub onun vasitəsilə olduqca uzun fraqmentlər oxunur [13]. Sistemin ilk MinION adlandırılmış cihazı çox kiçik həcmli olub daşıyan sekvensləmə texnologiyasıdır. Texnologiyadan istifadə etməklə həm DNT, həm də RNT-nin sekvenslənməsi aparılır. Alınan məlumatların bioinformatik analizi olduqca asandır. Bununla belə, bəzi tədqiqatlarda MinION texnologiyası ilə aparılan oxunmada xətalərin faizinin yüksək olduğu göstərilir. Laver və həmkarları MinION cihazından istifadə edərək 3 bakteriyanın tam genom sekvenslənməsini həyata keçirmiş, lakin Illumina platforması ilə müqayisədə 38.2% yanlışlığın olduğunu müşahidə etmişlər [14]. Hazırda bu texnologiya sürətlə inkişaf etdirilir və çatışmazlıqlar aradan qaldırılır. Gələcəkdə MinION sayəsində eukariot genomlarının oxunması, transkriptom analizi və epigenetik tədqiqatların yüksək sürətlə həyata keçiriləcəyi proqnozlaşdırılır. 2019-cu ildə Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun Molekulyar genetikə və genomika şöbəsində MinION sekvenseri də alınaraq istismara verilmişdir.

IV. GENOM VERİLƏNLƏRİNİN TİBDƏ İSTİFADƏSİ

İnsan sağlamlığı irsi və sonradan qazanılmış genetik fərqliliklərin həyat tərzinə və ətraf mühit faktorları ilə qarşılıqlı təsiri nəticəsində formalaşır. İnsan DNT-sinin 99.9%-i demək olar ki, eyni olsa da, qalan 0.1% fərqlər sağlamlıq vəziyyəti, xəstəliklərə meyillilik, dərmanlara cavab və digər fərdi sağlamlıq xüsusiyyətlərini izah edir.

Tam genom sekvensləmə prosedurunun get-gedə ucuzlaşması genom verilənlərinin tibbdə istifadəsinin genişlənməsinə və sağlamlıq xidmətlərinin daha fərdi, proqnostik və effektiv şəkildə təşkilinə imkan vermişdir. Artıq genom məlumatları yalnız nadir irsi xəstəliklərin diaqnostikasında deyil, həm də hipertoniya, şəkərli diabet, xərçəng kimi geniş yayılmış xəstəliklərin genetik əsaslarının öyrənilməsində mühüm rol oynayır.

Farmakogenetika adlanan dərmanlara fərdi cavab genom tədqiqatlarının ən praktik istiqamətlərindəndir. Bu sahədə aparılan tədqiqatlar göstərir ki, bir şəxsin genetik quruluşu onun konkret dərmanlara reaksiyasını, müalicə səmərəliliyini və mümkün yan təsirləri öncədən təxmin etməyə imkan verir [15]. Bu biliklərə əsasən müalicə komandası xəstəyə ən uyğun dərman seçimini edə bilər. Bu yanaşma “tibbi genomika” və ya “fərdiləşdirilmiş tibb” adlanır və ənənəvi “hər kəs üçün eyni müalicə” modelindən uzaqlaşaraq, fərdin genetik quruluşu nəzərə alan daha hədəfli və effektiv yanaşmaya əsaslanır. Onkologiya sahəsində isə xəstəliyin genetik səbəblərinin müəyyən olunması hədəfə yönəlmiş terapiyaların tətbiqinə imkan yaradır. Belə müalicələr xəstəliyə səbəb olan konkret genetik mexanizmləri bloklayaraq daha effektiv və az toksik müdaxilə təklif edir [16].

YNS texnologiyalar, həmçinin prenatal diaqnostikada da mühüm rol oynayır. Əvvəllər invaziv prosedurlar ilə edilən genetik testlər düşüklərə səbəb ola bilirdisə, bu gün ana qanından dölün DNT-sini təhlil etməyə imkan verən qeyri-invaziv prenatal testlər (NIPT) geniş tətbiq olunur. Bu texnologiyalar dölün genetik xəstəliklərini erkən mərhələdə, hamiləlik zamanı müəyyən etməyə, valideynlərin məlumatlı qərar verməsinə və bəzən doğuşdan əvvəl müalicəyə başlamağa imkan verir.

Genom sekvensləmə texnologiyaları yalnız insan DNT-sinin deyil, infeksiya xəstəlik törədicilərinin də dəqiq analizinə imkan verir. Patogenlərin tam genom ardıcılığının təhlili onların növ və alt növ səviyyəsində identifikasiyasına, genetik mutasiya və antibiotikə davamlılıq profillərinin müəyyən olunmasına şərait yaradır. Bu cür məlumatlar infeksiyanın yayılma yollarını izləməyə, epidemiyaların mənbəyini müəyyən etməyə və effektiv nəzarət strategiyalarını formalaşdırmağa imkan verir. Məsələn, COVID-19 pandemiyası dövründə virusun müxtəlif ştammlarının vaxtında müəyyən edilməsi və onların genetik fərqlərinin izlənməsi pandemiyanın idarə olunmasında mühüm rol oynamışdır. Bununla da, genom texnologiyaları infeksiya xəstəliklərin sürətli diaqnostikası və onların yayılmasına qarşı mübarizədə mühüm vasitəyə çevrilmişdir.

Genom məlumatlarının geniş istifadə olunduğu sahələrdən biri də biobanklardır. Biobanklar (bioresurs mərkəzləri) bioloji nümunələri və onların müşayiət edən məlumatlarını toplayaraq tədqiqatlar üçün saxlayır. Məsələn, Böyük Britaniyada yerləşən UK Biobank 500,000 iştirakçının məlumatlarını müxtəlif elektron sağlamlıq qeydləri ilə birləşdirərək genişmiqyaslı genom-tibb tədqiqatlarının aparılmasına şərait yaradır. Belə resurslar genetik variantların xəstəliklərlə əlaqəsini müəyyən etməkdə və müalicə alqoritmlərinin təkmilləşdirilməsində mühüm rol oynayır.

Genom tədqiqatlarının effektiv aparılmasında kompüter texnologiyaları həlledici əhəmiyyət daşıyır. Böyük verilənlərin təhlilində süni intellekt, dərin öyrənmə və kognitiv hesablamalar kimi qabaqcıl alqoritmlər geniş tətbiq olunur. Bu yanaşmalar çoxölçülü və müxtəlif mənbəli məlumatların inteqrasiyasını təmin edərək daha dəqiq diaqnostika və proqnoz modellərinin hazırlanmasına imkan yaradır [17].

Beləliklə, genom məlumatlarının tibbi praktikalara inteqrasiyası, diaqnostika və müalicənin yeni səviyyəyə qalxmasına, bir çox xəstəliklərin erkən aşkarlanmasına və proqnozun yaxşılaşmasına, nəticədə isə insanların ömrünün və həyat keyfiyyətinin yüksəlməsinə səbəb ola bilər.

V. NƏTİCƏ

Genom sekvensləmə texnologiyalarının sürətli inkişafı və maliyyətinin azalması nəticəsində insan genomu ilə bağlı məlumatların əldə olunması və təhlili geniş vüsət almışdır. Bu texnologiyalar fərdi genetik variasiyaların aşkarlanması və onların tibbi əhəmiyyətinin müəyyənəşdirilməsi üçün inqilabi imkanlar yaratmışdır.

Fərdiləşdirilmiş tibb yanaşması genom məlumatlarının praktiki tətbiqinə əsaslanaraq, xəstəliklərin erkən diaqnostikası, risklərin proqnozlaşdırılması və pasiyentə uyğun hədəfli

müalicə üsullarının seçilməsinə şərait yaradır. Xüsusilə farmakogenetika və onkogenetika sahələrində bu yanaşma daha effektiv və təhlükəsiz müalicə strategiyalarını mümkün etmişdir.

YNS texnologiyalarının tətbiq sahələrinin genişlənməsi prenatal diaqnostika kimi bir çox sahədə daha dəqiq və sürətli qərarların qəbulunu mümkün etmişdir. Qeyri-invaziv prenatal testlər bu texnologiyaların klinik praktikadakı uğurlu nümunələrindəndir.

Virus və bakteriyaların genomlarının analizi onların yayılma yollarının izlənməsi, mutasiyaların aşkarlanması və epidemioloji nəzarət üçün əhəmiyyətlidir.

İSTİNADLAR

- [1] Shendure, J.A., Porreca, G. J., Church, G. M. Overview of DNA sequencing strategies // *Current Protocols in Molecular Biology*, - 2008. №81(1), - p. 7-1.
- [2] Fleischmann, R.D., Adams, M.D., White, O., Clayton, R.A., et al. Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. // *Science*, -1995. №269(5223), -p. 496-512.
- [3] Collins, F.S., Mansoura, M.K. The human genome project: revealing the shared inheritance of all humankind // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, -2001. №91(S1), -p. 221-225.
- [4] Balasubramanian, S. Solexa sequencing: Decoding genomes on a population scale // *Clin Chem.*, - 2015. №61, - p. 21–24.
- [5] Rothberg, J.M. An integrated semiconductor device enabling non-optical genome sequencing / J.M.Rothberg, W.Hinz, T.M.Rearick [et al.] // *Nature*, - 2011. №475, - p. 348–352.
- [6] Liu, L. Comparison of next-generation sequencing systems / L.Liu, Y.Li, S.Li [et al.] // *J Biomed Biotechnol.*, - 2012. – p. 1-11
- [7] AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutunda “Gələcək Nəsil Sekvenseri” adlı yeni aparat quraşdırılıb: [Elektron resurs] / Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası. – 2014. URL: <http://www.science.az/news/open/331>
- [8] Eid, J. Real-time DNA sequencing from single polymerase molecules / J.Eid, A.Fehr, J.Gray [et al.] // *Science*, - 2009. №323, - p. 133–138.
- [9] Koren, S. Reducing assembly complexity of microbial genomes with singlemolecule sequencing / S.Koren, G.P.Harhay, T.P.Smith [et al.] // *Genome Biol.*, - 2013. №14, - 1-1.
- [10] Shendure, J. Next-generation DNA sequencing / J.Shendure, H.Ji // *Nat Biotechnol.*, - 2008. №26, - p. 1135–1145.
- [11] Fuller, C.W. The challenges of sequencing by synthesis / C.W.Fuller, L.R.Middendorf, S.A.Benner [et al.] // *Nat Biotechnol.*, - 2009. 27, - p. 1013– 1023.
- [12] Pushkarev, D. Single-molecule sequencing of an individual human genome / D.Pushkarev, N.F.Neff, S.R.Quake // *Nat Biotechnol.*, - 2009. №27, - p. 847–852.
- [13] Bayley, H. Nanopore sequencing: From imagination to reality // *Clin Chem.*, - 2015. №61, - p. 25–31.
- [14] Laver, T. Assessing the performance of the Oxford Nanopore Technologies MinION / T.Laver, J.Harrison, P.A.O'Neill [et al.] // *Biomol Detect Quant.*, - 2015. №3, - p. 1–8.
- [15] Cirillo D., Valencia A. Big data analytics for personalized medicine // *Curr. Opin. Biotechnol.*, - 2019. №58, -p. 161–167.
- [16] Masoudi-Nejad A., Wang E. Cancer Modeling and Network Biology: Accelerating toward Personalized Medicine // *Semin. Cancer Biol.*, - 2015. №30, -p. 1–3.
- [17] Auffray C., Balling R., Barroso I., Bencze L., Benson M., Bergeron J., Bernal-Delgado E., Blomberg N., Bock C., Conesa A. Making sense of big data in health research: Towards an EU action plan // *Genome Med.*, - 2016. №8, -p. 1–13