

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

Інститут високих технологій

Кафедра молекулярної біотехнології та біоінформатики



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора

з науково-педагогічної роботи

Галина ГРАБЧУК

«22» 03 2021 року

протокол 29

РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

NextGen ДНК-секвенування і аналіз

для студентів

галузь знань	№ 09 «Біологія»
спеціальність	№ 091 «Біологія»
освітній рівень	<u>Магістр</u>
освітня програма	«Біоінформатика та структурна біологія»
вид дисципліни	<u>вибіркова</u>

Форма навчання	<u>денна</u>
Навчальний рік	2021/2022
Семестр	3
Кількість кредитів ECTS	4
Мова викладання, навчання та оцінювання	українська
Форма заключного контролю	іспит

Викладач: ас. Надія Пірко

Пролонговано: на 20_/20__ н.р. _____ (_____) «__» 20__ р.
(підпис, ПІБ, дата)

на 20_/20__ н.р. _____ (_____) «__» 20__ р.
(підпис, ПІБ, дата)

КИЇВ – 2021

Розробники: Надія Пікро, к.б.н., асистент кафедри загальної та медичної генетики

Наталія Кузуб, аспірант кафедри молекулярної біотехнології та біоінформатики

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Завідувач кафедри молекулярної біотехнології та біоінформатики

 Олексій НИПОРКО

Протокол № 4 від «05» лютого 2021р.

Схвалено науково - методичною комісією

«Інституту високих технологій»

Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Протокол від «05» 03 2021 року № 3

Голова науково-методичної комісії  (Русінчук Н.М.)

«05» 03 2021 року

Мета дисципліни – ознайомити студентів з технологіями ДНК-секвенування (NGS) наступного покоління у порівнянні з іншими поколіннями секвенування ДНК, методами підготовки до секвенування, а саме, створення геномних бібліотек ДНК-зразків, генерації кластерів та інтерпретації отриманих даних для подальшого використання їх у генетичних та біотехнологічних дослідженнях.

2. Попередні вимоги до опанування або вибору навчальної дисципліни:

1. Володіння науково-теоретичним та практичним матеріалом навчальних дисциплін, які викладаються студентам освітнього рівня «Бакалавр».
2. Вміти самостійно застосовувати знання з загальної фізіології, анатомії, біохімії, біофізики, генетики, біоінформатика та ін. дисциплін, виконувати семінарські, лабораторні та практичні роботи, добре володіти методами статистичного аналізу, працювати з науково-методичною літературою.
3. Володіти елементарними навичками роботи з матеріалами та обладнанням, що використовуються в біологічних лабораторіях.

3. Анотація навчальної дисципліни:

Предметом навчальної дисципліни є вивчення особливостей застосування різних методик ДНК-секвенування, технологічної історії різних поколінь секвенування. Розглядаються різновиди ПЛР, електрофорезу та молекулярно-генетичних маркерів. Ці знання допоможуть опанувати принципи роботи секвенаторів першого покоління, за допомогою яких здійснюється встановлення послідовності розташування основаній в нуклеїнових кислотах. При ознайомленні з загальними аспектами секвенування другого та третього покоління особлива увага приділяється методам попередньої підготовки до секвенування, застосування підходів уникнення помилок на етапі створення геномних бібліотек ДНК-зразків. Розглядаються основні принципи та етапи робочого процесу другого (NGS) та третього поколінь (TGS) секвенування. Особлива увага приділяється навичками добору сіквенсних протоколів та використання необхідного біоінформаційного інструментарія для обробки отриманих після секвенування даних. При детальному ознайомленні з різними поколіннями ДНК-секвенування, акцентується увага на перевагах та недоліках кожного із досліджених методів ДНК-секвенування.

4. Завдання (навчальні цілі):

- дати студентам загальне уявлення про технологічну історію від секвенування першого покоління (*first generation sequencing (FGS)*) до секвенування третього покоління (*third generation sequencing (TGS)*) ДНК;
- ознайомлення з сучасними методичними підходами та досягненнями в медичній генетиці та геноміці;
- ознайомити студентів із застосуванням технологій секвенування у різних областях генетичних досліджень: генотипуванні (вивченні варіацій генетичних послідовностей), повногеномному секвенуванні, аналізу рівня експресії генів і транскриптомів експресуємих в конкретних зразках, у епігенетиці (вивчення спадкових змін в регуляції генів, які відбуваються без змін в послідовностях ДНК);
- надати студентам загальне уявлення про переваги та недоліки у секвенуванні різних поколінь;
- ознайомити студентів з протоколами та біоінформаційним інструментарієм для аналізу отриманих даних;
- окреслити зв'язок даної дисципліни із різними міждисциплінарними проектами та суміжними науками.

Згідно з вимогами Стандарту вищої освіти України (другий (магістерський) рівень вищої освіти (восьмий рівень НРК України), галузь знань 09 «Біологія», спеціальність 091 «Біологія») дисципліна забезпечує набуття студентами компетентностей:

інтегральної:

здатність розв'язувати складні задачі і проблеми в галузі біотехнології при здійсненні професійної діяльності або у процесі навчання, що передбачає проведення досліджень та/або здійснення інновацій та характеризується невизначеністю умов і вимог.

загальних:

ЗК02. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

спеціальних (фахових, предметних):

СК01. Здатність користуватися новітніми досягненнями біології, необхідними для професійної, дослідницької та/або інноваційної діяльності. Здатність застосовувати знання у професійній діяльності з урахуванням новітніх досягнень, у т.ч. для дослідницької роботи.

СК02. Здатність формулювати задачі моделювання, створювати моделі об'єктів і процесів на прикладі різних рівнів організації живого із використанням математичних методів й інформаційних технологій.

СК03. Здатність користуватися сучасними інформаційними технологіями та аналізувати інформацію в галузі біології і на межі предметних галузей.

СК04. Здатність аналізувати і узагальнювати результати досліджень різних рівнів організації живого, біологічних явищ і процесів.

СК11. Вміння формулювати задачі моделювання, створювати моделі об'єктів і процесів у живих організмах та їхніх компонентах із використанням математичних методів й інформаційних технологій.

5. Результати навчання за дисципліною:

Результат навчання (1. знати; 2. вміти; 3. комунікація; 4. автономність та відповідальність)		Форми (та/або методи і технології) викладання і навчання	Методи оцінювання та пороговий критерій оцінювання (за необхідності)	Відсоток у підсумковій оцінці з дисципліни
Код	Результат навчання			
Знати				
1.1	Знати організацію геномів різних організмів, каріотипування людини, сучасну цитогенетичну номенклатуру. Знати поняття про ген, класифікацію генів. Індукція та репресія генів. Регуляція експресії про- та еукаріотичних генів. Знати бази даних нуклеотидних та білкових послідовностей.	Лекції, семінарські заняття	Модульна контрольна робота, оцінювання презентацій/доповідей, вирішення дослідницьких задач/доповнень, іспит	10
1.2	Знати основні принципи роботи секвенаторів Іго, ІІго та ІІІго поколінь, етапи підготовки ДНК бібліотек, кластеризації та аналізу отриманих даних за допомогою платформ різних компаній по обробці секвенсних даних.	Лекції, семінарські заняття	Модульна контрольна робота, оцінювання презентацій/доповідей, вирішення дослідницьких задач/доповнень, іспит	10
1.3	Знати перспективні розвитку нових технологій швидкого, економічно ефективного, портативного	Лекції, семінарські заняття	Модульна контрольна робота,	10

	секвенування нуклеїнових кислот з урахування усіх переваг та недоліків існуючих методів секвенування геномів; знати оновлене програмне забезпечення для аналізу отриманих даних та пошуку більш досконалих протоколів та платформ.		оцінювання презентацій/доповідей, вирішення дослідницьких задач/доповнень, іспит	
Вміти				
2.1	Вміти працювати з приладами молекулярно-генетичних лабораторій, виділяти ДНК різними методами з різних об'єктів та оцінювати якість та кількість виділеної ДНК; вміти проводити пошук та дизайн праймерів (маркерів) для секвенування, користуватися методом ПЛР; здійснювати візуалізацію продуктів ПЛР за допомогою електрофоретичних методів дослідження.	Семінарські заняття	Модульна контрольна робота, оцінювання презентації/вирішення дослідницьких задач, іспит	10
2.2	Вміти користуватись платформами, що базуються на методі піросеквенування: 454 Life Sciences (Roche) та PyroMark (Qiagen), платформами компанії Illumina/Solexa, Ion Torrent (Thermo Fisher Scientific), Oxford Nanopore Technologies та Pacific Biosciences .	Семінарські заняття	Модульна контрольна робота, оцінювання презентації/вирішення дослідницьких задач, іспит	15
2.3	Вміти вирівнювати конкретних послідовностей за допомогою різних комп'ютерних програм та алгоритмів вирівнювань, проводити аналіз даних секвенування. Здійснювати написання лабораторного звіту за отриманими даними.	Семінарські заняття	Модульна контрольна робота, оцінювання презентації/вирішення дослідницьких задач, іспит	15
2.4	Вміти використовуючи загальнодоступні бази даних мережі Інтернет, проводити пошук локусів кількісних та якісних ознак людини та інших організмів; використовуючи популяційно-генетичні дані визначати асоціацію генетичних маркерів з проявом розповсюджених хвороб людини та розраховувати відносні ризику розвитку патологічних процесів у носіїв відповідних генетичних маркерів.	Семінарські заняття	Модульна контрольна робота, оцінювання презентації/вирішення дослідницьких задач, іспит	15
Комунікація				
3.1	Представляти результати проведеної роботи у формі доповідей/презентацій	Семінарські заняття	оцінювання презентації/	5

	з використанням сучасних технологій, коректно вести дискусію		вирішення дослідницьких задач , звіт	
Автономність та відповідальність				
4.1	Самостійно вивчати наукову літературу та обирати генетичні і молекулярні методи вирішення певної дослідницької задачі для проведення повногеномного секвенування	Самостійна робота	Підготовка презентації, вирішення дослідницьких задач	10

6. Співвідношення результатів навчання дисципліни із програмними результатами навчання

Результати навчання дисципліни (код) Програмні результати навчання (назва)	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	2.3	2.4	3.1	4.1
	ПР2. Використовувати бібліотеки, інформаційні бази даних, інтернет ресурси для пошуку необхідної інформації.	+	+	+	+	+	+	+	+
ПР4. Розв'язувати складні задачі в галузі біології, генерувати та оцінювати ідеї.				+	+	+	+	+	+
ПР6. Аналізувати біологічні явища та процеси на молекулярному, клітинному, організменному, популяційно-видовому та біосферному рівнях з точки зору фундаментальних загальнонаукових знань, а також за використання спеціальних сучасних методів досліджень.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ПР12. Використовувати інноваційні підходи для розв'язання складних задач біології за невизначених умов і вимог.				+	+	+	+	+	+
ПР13. Дотримуватися основних правил біологічної етики, біобезпеки, біозахисту, оцінювати ризики застосування новітніх біологічних, біотехнологічних і медико-біологічних методів та технологій, визначати потенційно небезпечні організми чи виробничі процеси, що можуть створювати загрозу виникнення надзвичайних ситуацій.			+				+	+	+

7. Схема формування оцінки.

7.1 Форми оцінювання студентів:

- семестрове оцінювання:

1. Модульна контрольна робота 1 – РН 1.1; 1.2. – 25 балів/ 12,5 балів
2. Модульна контрольна робота 2 – РН 1.3; 1.4 – 25 балів/ 12,5 балів
3. Семинарські заняття – РН 2.1; 2.2; 3.1 – 20 балів/10 балів
4. Оцінювання презентацій, дослідницьких задач РН 4.1 – 30 балів/15 балів

- підсумкове оцінювання: у формі іспиту

Підсумкова оцінка з освітнього компонента в цілому є підсумковою формою контролю за яким встановлено іспит, визначається як сума оцінок (балів) за всіма успішно оціненими результатами навчання під час семестру (оцінки нижче мінімального порогового рівня до підсумкової оцінки не додаються) та оцінки, отримані під час іспиту.

Форма проведення іспиту – письмово-усна, вид письмових завдань – контрольна робота комбінованого типу (відкриті та тестові запитання). Результатами навчання, які оцінюються під час проведення іспитує РН 1.1-2.4, 4.1. Максимальна кількість балів, яка може бути отримана здобувачем освіти під час іспиту, становить 40 балів за 100 бальною шкалою.

Перескладання семестрового контролю з метою покращення оцінки не допускається.

- умови допуску до підсумкового іспиту:

Студент допускається до іспиту лише за умови успішного написання двох модульних контрольних робіт (по кожній не менше 50% правильних відповідей) та підготовку презентацій та вирішення семінарських дослідницьких задач. Студент не допускається до іспиту, якщо під час семестру набрав менше ніж 20 балів.

7.2 Організація оцінювання:

Оцінювання результатів модульних контрольних робіт, дослідницьких задач, презентацій, усних відповідей та доповнень проводиться протягом семестру. Модульні контрольні роботи 1 та 2 проводяться після завершення лекцій із відповідних розділів. Оцінювання презентацій, успішності розв'язку семінарських дослідницьких задач, усних доповідей відбувається упродовж лекційних курсів та перевірки результатів самостійних робіт.

7.3 Шкала відповідності оцінок

Відмінно / Excellent	90-100
Добре / Good	75-89
Задовільно / Satisfactory	60-74
Незадовільно / Fail	0-59

8. Структура навчальної дисципліни.

Тематичний план лекцій та практичних занять

№ п/п	Номер і назва теми*	Кількість годин		
		лекції	практичні заняття	Самостійна робота
<i>Розділ 1. Організація геному. Перше покоління секвенування ДНК. Молекулярно-генетичні підходи ампліфікації генетичного матеріалу</i>				
1	Лекція 1. Вступ. Технологічна історія секвенування 1-3х поколінь. Коло завдань, які можна вирішити за допомогою секвенування. Загальні положення генетики людини. Методи дослідження людини.	2		
2	Лекція 2. Геномна структура про- та еукаріот. Організація геному людини та практична медицина. Варіації геному людини. Проект «геном людини»	2		
3	Семінарське заняття 1. Молекулярно-генетичні лабораторії. Техніка безпеки та правила, що висуваються до персоналу молекулярно-генетичних лабораторій. Інструктаж щодо користування лабораторного обладнання цих лабораторій.		2	
4	Лекція 3. Методи підготовки до секвенування. Ампліфікація генетичного матеріалу. Різновиди полімеразної ланцюгової реакції. Створення геномних бібліотек.	2		
5	Лекція 4. Молекулярно-генетичні маркери: класифікація та основні поняття. Основні класи маркерів. Методики добору маркерів для секвенування. Дизайн праймерів. Типи, причини, ризиків виникнення помилок добору маркерів для генотипування та секвенування.	2		
6	Семінарське заняття 2. Ознайомлення з особливостями виділення ДНК з різних об'єктів. Перевірка якості ДНК-суміші, ознайомлення з етапами проведення ПЛР. Приготування реакційної суміші для проведення ПЛР та ПЛР у реальному часі.		2	
7	Лекція 5. Електрофорез - метод візуалізації білків та нуклеїнових кислот. Класифікація методу електрофорезу. Переваги та недоліки різних видів електрофоретичного розділення нуклеїнових кислот.	2		
8	Семінарське заняття 3. Ознайомлення з методами електрофоретичного розділення нуклеїнових кислот в поліакриламідому та агарозному гелях. Порівняльний аналіз цих методів. Оцінка переваг та недоліків.		2	
9	Лекція 6. Секвенування першого покоління. Максам - Гілберт (Maxam - Gilbert) секвенування та секвенування по Сенгеру. Переваги та недоліки цих методів.	2		

10	Лекція 7. Automated DNA секвенування. Історія виникнення. Принцип роботи. Переваги та недоліки.	2		
11	Самостійна робота. Методи та об'єкти генетичних досліджень. Застосування теорії ймовірності для розв'язування генетичних задач. Типи взаємодії генів. Аналіз спадкування багатофакторних ознак у людини. Фізико-хімічні особливості ДНК. Генетика спадкових хвороб. Види ДНК. Картування кільцевих геномів. Пошук значущих SNP в електронних базах даних. Принципи роботи з генетичною базою даних OMIM. Самостійно розібрати OMIM Frequently Asked Questions (FAQs) Самостійно переглянути OMIM External Links. Здійснювати пошук цільових генів та хвороб. Складання родоводів. Клінічне дослідження педігрі.			32
Розділ 2. Технології секвенування другого та третього покоління.				
12	Лекція 8. Метод піросеквенування. Платформи, що базуються на методі піросеквенування: 454 Life Sciences (Roche) та PyroMark (Qiagen). Історія виникнення. Принцип роботи. Переваги та недоліки.	2		
13	Лекція 9. Секвенування другого покоління. Секвенування за допомогою синтезу. Платформи компанії Illumina/Solexa. Історія виникнення. Принцип роботи. Етапи: підготовка бібліотек ДНК-зразків, кластеризація, секвенування та аналіз даних. Біоінформаційний інструментарій.	4		
14	Практична робота 4. Знайомлення з піросеквенуванням. Вибір та опис послідовності ДНК для аналізу методом піросеквенування. Праймери та послідовності. Схема проведення експерименту. Програмне забезпечення для PyroMark Q24.		2	
15	Лекція 10. Секвенування лігуванням: ABI/Solid. Історія виникнення. Принцип роботи. Переваги та недоліки.	2		
16	Лекція 11. Напівпровідникове секвенування. Платформа Ion Torrent (Thermo Fisher Scientific).	2		
17	Лекція 12. Секвенування третього покоління. Платформи компаній Oxford Nanopore Technologies та Pacific Biosciences.	2		
18	Лекція 13. Огляд програмного забезпечення для секвенування другого та третього покоління. Знайомство з базами даних, в яких можна знайти інформацію про послідовності ДНК та білків людини. Бази даних та інструменти на NCBI. Бази даних та ресурси на EMBL-EBI. Геномні браузері.	2		

19	Практичне заняття 5. NGS лабораторії. Правила роботи, особливості робочого процесу, інтерпретація отриманих даних. Програмне забезпечення.		2	
20	Самостійна робота. Sequence and de novo meeting of the <i>Larimichtis crocea</i> genome using PacBio and Hi-C technologies. Genome of the Komodo dragon reveals adaptations in the cardiovascular and chemosensory systems of monitor lizards. Accurate circular consensus long-read sequencing improves variant detection and assembly of a human genome. Illumina and Nanopore methods for whole genome sequencing of hepatitis B virus (HBV). Real-time, portable genome sequencing for Ebola surveillance. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Detection of antimicrobial resistance genes associated with the International Space Station environmental surfaces. Ion torrent high throughput mitochondrial genome sequencing (HTMGS). Comprehensive multigene mutation spectra of breast cancer patients from Northeast China obtained using the Ion Torrent sequencing platform. Complete Genomes Reveal Signatures of Demographic and Genetic Declines in the Woolly Mammoth. Complex archaea that bridge the gap between prokaryotes and eukaryotes. BeerDeCoded: the open beer metagenome project. Comparison of third-generation sequencing approaches to identify viral pathogens under public health emergency conditions. Detection of Viral Pathogens With Multiplex Nanopore MinION Sequencing: Be Careful With Cross-Talk Real-Time Culture-Independent Microbial Profiling Onboard the International Space Station Using Nanopore Sequencing.			50
	ВСЬОГО	28	10	82

Загальний обсяг 120 год., в тому числі:

Лекцій – **28 год.**

Семінарські заняття – **10 год.**

Самостійна робота – **82 год.**

9. Рекомендовані джерела:

Основна: (Базова)

1. А. Г. Бородинов, В. В. Манойлов, И. В. Заруцкий, А. И. Петров, В. Е. Курочкин. Поколение методов секвенирования ДНК.//научное приборостроение – 2020.- Т.30, №4. – С. 3-20.
2. Melanie Kappelman-Fenzl. Next Generation Sequencing and Data Analysis. Learning Materials in Biosciences. / Springer Nature Switzerland AG - 2021 – 211p.
3. Чесноков Ю.В. Аспекты структурной организации нуклеиновых кислот. СПб.: АФИ. - 2008. - 64 с.
4. Чесноков Ю.В. Молекулярные маркеры и управление генетическими ресурсами растений // Идентифицированный генофонд растений и селекция. СПб.: ВИР. - 2005. - С. 240-250
5. Д. В. Ребриков, Д. О. Коростин, Е. С. Шубина, В. В. Ильинский. NGS: высокопроизводительное секвенирование [Электронный ресурс] — 2-е изд. (эл.). — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 235 с.). — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10"
6. ПЦР в реальном времени [Электронный ресурс] /Д. В. Ребриков [и др.] ; под ред. д. б. н. Д. В. Ребрикова. — 6-е изд. (эл.) - (1 файл pdf : 226 с.). — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10".
7. Melanie Kappelman-Fenzl "Next Generation Sequencing and Data Analysis" Branton D., Deamer D. "Nanopore Sequencing: An Introduction"
8. Head S. R., Ordoukhanian P., Salomon D. R. "Next Generation Sequencing: Methods and Protocols"
9. Kulski J. K."Next Generation Sequencing Advances, Applications and Challenges" Ребриков Д.В., Коростин Д.О., Шубина Е.С., Ильинский В.В. "NGS: высокопроизводительное секвенирование"
10. Стручкова И.В., Кальясова Е.А Теоретические и практические основы проведения электрофореза белков в полиакриамидном геле.: Электронное учебно-методическое пособие. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2012. – 60 с.

Додаткова:

1. Зорина В.В. Основы полимеразной цепной реакции (ПЦР) методическое пособие //ООО «ДНК-Технология».- Москва – 2012 – 76 с.
2. Сиволоб А.В., Рушковський С.Р., Кир'яченко С.С. та інші. Генетика: підручник. – К.: Видавничо-поліграфічний центр “Київський університет“, 2008 .
3. Фомченко, Н. Е. Экспрессия генов прокариот и эукариот : учеб.-метод. пособие для студентов 1 курса всех факультетов медицинских вузов / Н. Е. Фомченко, И. В. Фадеева. — Гомель: ГомГМУ, 2016. — 32 с.
4. Хлесткина Е.К. Молекулярные методы анализа структурно-функциональной организации генов и геномов высших растений // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2011. - Т.15, № 4. - С. 757-768 .
5. Патрушев Л. И. Экспрессия генов М.: Наука 2000, 830 с.
6. Демидов С.В., Безруков В.Ф., Сиволоб А.В. та інші. Загальна і молекулярна генетика. Практикум. – К.: Фітосоціоцентр, 2005.
7. Оцінка токсичності та генотоксичності наночастинок Ag₂S, синтезованих за допомогою біологічних матриць, на тест-системі *Drosophila melanogaster* Mg. (Diptera: Drosophilidae). Проценко О.В., Ясінський Я., Горюнова І.І., Пірко Н.М.// Фактори експериментальної еволюції організмів. – 2018. – Том 23. – С.114-119.
8. Spooner D., Van Treuren R., De Vicente M.C. Molecular marker for gene bank management // IPGRI Technical Bulletin. - 2005. - No.10. - 127 p.
9. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Third Edition (3 volume set) Joseph Sambrook, David W. Russel // Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, New York - 2001. - 2222 pp.
10. VanGuilder HD, Vrana KE, Freeman WM (2008). «Twenty-five years of quantitative PCR for gene expression analysis». Biotechniques 44: 619–626.
11. Nolan T, Hands RE, Bustin SA (2006). «Quantification of mRNA using realtime RT-PCR.». Nat. Protoc. 1: 1559–1582.

Интернет-ресурси:

1. <https://www.illumina.com/index-d.html>
2. <https://www.thermofisher.com/ua/en/home/brands/ion-torrent.html>
3. <https://www.qiagen.com/us/product-categories/discovery-and-translational-research/pyrosequencing/instruments/>
4. <https://nanoporetech.com/>
5. [https://www.pacb.com/NCBI databases](https://www.pacb.com/NCBI_databases) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
6. OMIM database <https://www.omim.org/>
7. Encyclopedia of DNA elements <http://genome.ucsc.edu/ENCODE/>
8. The Cell, A Molecular Approach. 2nd edition. Cooper G.M.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9839/>
9. MedlinePlus: Medical Dictionary <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/mplusdictionary.html>
10. Barth D.S. <http://psych.colorado.edu/~dbarth/>