



Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlov

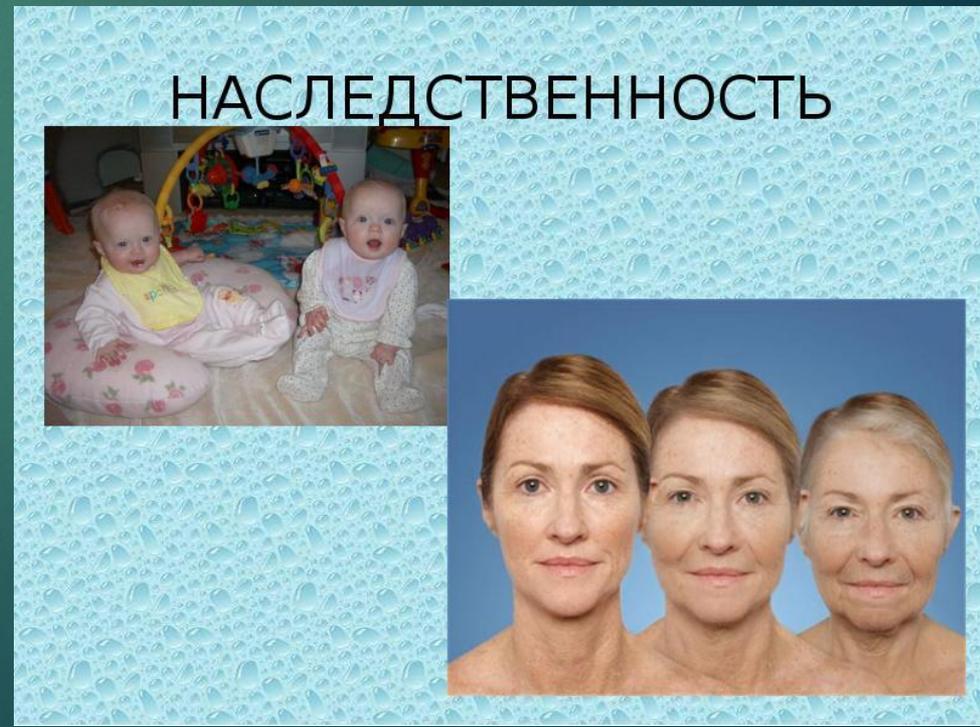
Department of histology, pathological anatomy and  
medical genetics

# Role of heredity in pathology

Prepared by:  
teaching assistant  
Pchelintseva N.M., candidate of  
biological sciences

# Heredity

Heredity is the property of an organism to repeat a complex of characteristics found in the ancestors in a number of generations (constitution, physiology, metabolism peculiarities, etc.).



# Variability

Variability is diversity of characteristics among representatives of a species as well as the property of descendants to acquire difference from parent forms.

1. Non-hereditary( modification) .
2. Hereditary:
  - a) Combinative (independent assortment of homologous chromosomes during meiosis, crossing-over, random combination of gametes in the process of fertilization.
  - б) Mutational ( appearance of genotype quantitative or qualitative changes transmitted from generation to generation)

# Modification variability

Changes in an organism connected to phenotype alteration caused by the environment and in most cases being of adaptive character. Genotype is not changed. Under the influence of certain environmental conditions the course of enzymatic processes of an organism is changed. There may be synthesis of specific enzymes some of which (MAP-kinase) are responsible for regulation of genes transcription.

Modification variability characteristics:

1. Reversibility
2. Group character.
3. Phenotype changes are not inherited. Norm of phenotype reaction is inherited.
4. Phenotype is affected but genotype is not.

# Modification variability

in most cases modification variability results in positive adaptation of an organism to environmental conditions. Yet sometimes influence of negative factors of the environment (teratogen) may cause phenotype changes similar to mutations or phenocopies. Influence of critical factors of the environment may cause morphosis (e.g. scars) which is irreversible and non-adaptive.



# Mutations

- Mutation is persistent genotype change taking place under the influence of external or internal environment (Hugo de Fries).
- Types of mutations:
  - Genome mutations change the quantity of chromosomes in a cell
  - Chromosome mutations breach the integrity of chromosomes within the limits of resolution ability of the light microscope.
  - Gene mutations are changes in DNA structure affecting nucleotide sequence of one gene.

# Genome mutations

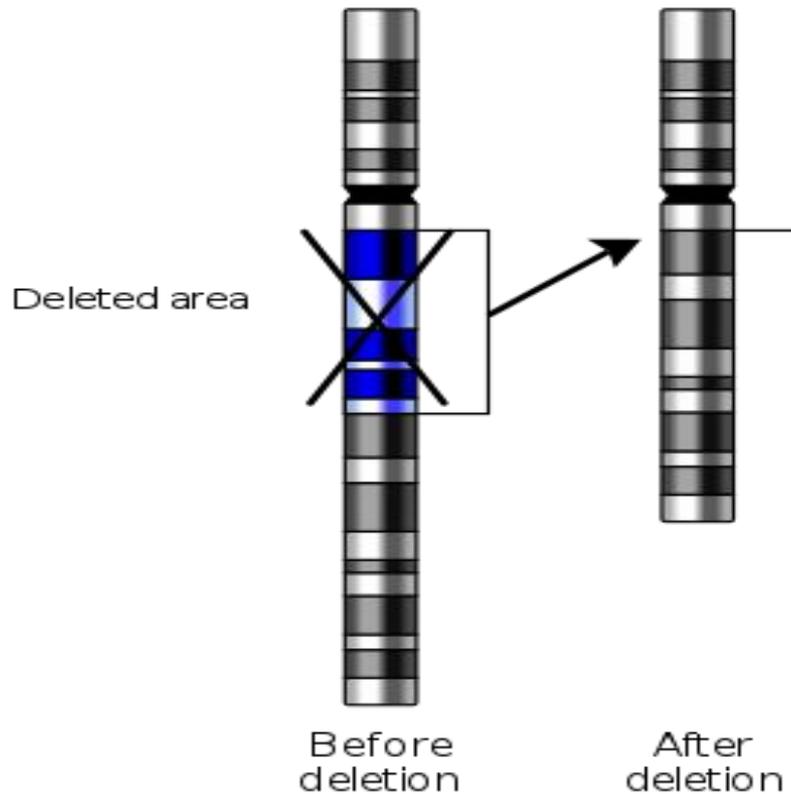
- ▶ Polyploidy is the increase of chromosome set fold to the number of chromosomes in a haploid number.
- ▶ Aneuploidy is the change of the chromosome set by one or more chromosomes. Monosomies and trisomies.



# Chromosome mutations.

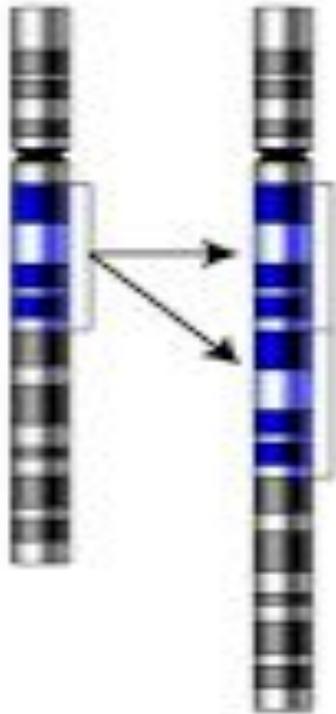
## Deletions

- Loss of a chromosome part.
- Terminal
- Interstitial



# Chromosome mutation.

## Хромосомная мутация: ДУПЛИКАЦИЯ

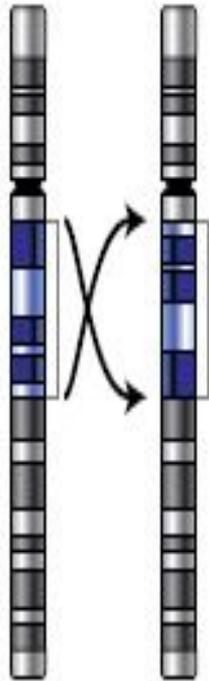


От лат. *duplicatio* — удвоение — структурная хромосомная мутация, заключающаяся в удвоении участка хромосомы.

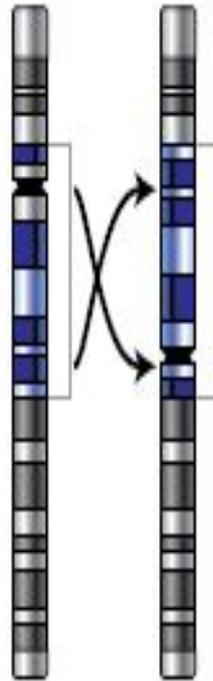
# Chromosome mutations.

## Inversions

Парацентрическая  
инверсия



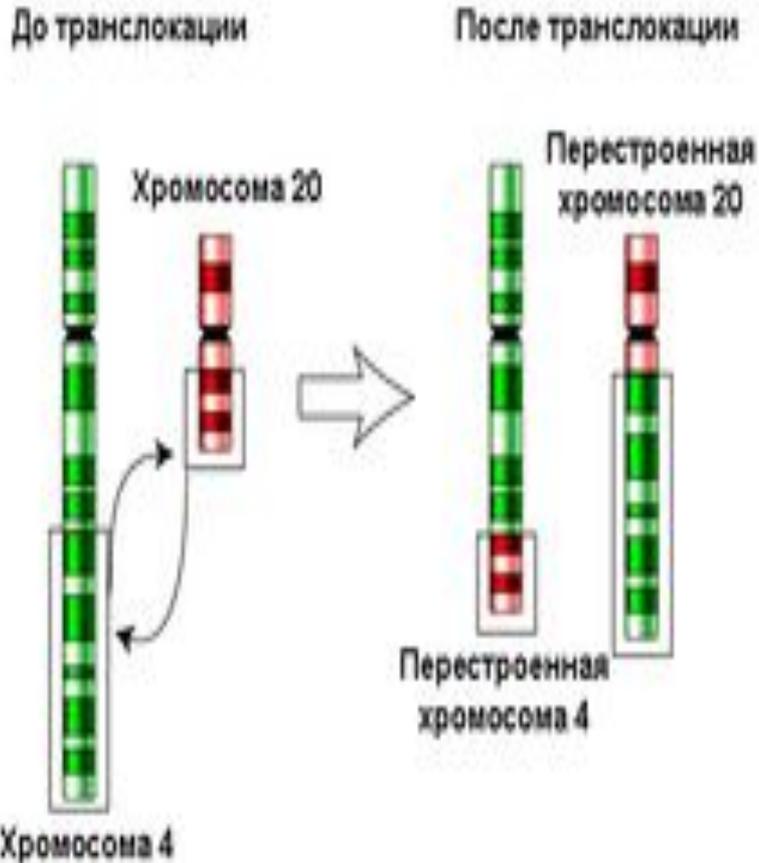
Перицентрическая  
инверсия



- Chromosome mutation in which after two breaks in one chromosome a segment of the chromosome found between the break points does a 180 degrees flip and takes inverted position.

# Chromosome mutations

## Translocation



- Translocation is transfer of genetic material from one chromosome to another one. Reciprocal translocations take place when there are breaks in two chromosomes at the same time and they interchange free segments that were formed.

# Chromosome mutations

## Isochromosome



It appears when centromere division is not longitudinal but transversal. As a result there is a loss of one arm and duplication of the other one. The most common form is isochromosome X.

# Chromosome mutation Ring chromosome.

## Происхождение кольцевой хромосомы



It appears when there are breaks in the both arms of one chromosome. In this case acentric fragments are lost and the central part of the chromosome forms a ring.

# Basic types of gene mutations

Gene mutations are any changes in nucleotide sequence within the limits of one gene.

## Replacement of one pair of nitrogen bases

1. Replacement of the third nitrogen base in a triplet is called silent mutation.
2. Mutations causing stop codon formation are called nonsense mutations. Polypeptide chain becomes shortened.
3. Mutations leading to replacement of one amino acid by another one in a polypeptide chain is called missense mutation.

# Nonsense mutations

|                 |   |
|-----------------|---|
| Нормальная ДНК  | ГГТ ГЦЦ АГЦ ГТЦ ТАТ<br>ЦЦА ЦГГ ТЦГ ЦАГ АТА        |
| Нормальная мРНК | ГГУ ГЦЦ АГЦ ГУЦ УАУ                               |
| Полипептид      | Гли Ала Сер Вал Тир                               |
| Нонсенс-мутация | <i>MedUniver.com</i><br><i>все по медицине...</i> |
| Мутантная ДНК   | ГГТ ГЦЦ АГЦ ГТЦ ТАГ<br>ЦЦА ЦГГ ТЦГ ЦАГ АТЦ        |
| Мутантная мРНК  | ГГУ ГЦЦ АГЦ ГУЦ УАГ                               |
| Полипептид      | Гли Ала Сер Вал <i>Стоп-кодон</i>                 |

# Missense mutations

Миссенс-мутация

*MedUniver.com*  
Все по медицине...

Г А  
на  
Ц Т



Мутантная ДНК

ГГТ ГЦЦ ААЦ ГТЦ ТАТ  
ЦЦА ЦГГ ТТТ ЦАГ АТА



Мутантная мРНК

ГГУ ГЦЦ ААЦ ГУЦ УАУ

Полипептид

Гли Ала Асн Вал Тир

# Types of gene mutations

Deletions or insertions. When three nucleotides are affected in polypeptide composition: either one amino acid disappears or a new one is formed.

If the number of nucleotides affected is not multiple of three then there is loss or alteration of sense for all the other ones found after insertion or deletion. This is called reading frame mutation. Quite often they lead to formation of stop codon.

# Morphogenesis

Morphogenesis is realization of a genetic program in three-dimensional space and time induced by environmental factors.

Genes of embryonal development: transcription factors, growth factors, genes of signaling molecules (differentiation inducers or cytokines), genes of transduction signal pathways, extracellular matrix proteins, enzymes.

Dysmorphogenesis is disorder in processes of embryonal morphogenesis revealed in the form of congenital defects and minor development abnormalities.

Congenital defect is a morphological defect of an organ, its part or a large body region leading to its dysfunction.

# Characteristics of dysmorphogenesis in diagnostics of hereditary pathology

Minor development abnormalities or congenital morphogenetic variants. They go beyond normal conditions but in some cases do not impair organ's functions. They may occur in healthy people, yet presence of several characteristics (5-6 or more) requires careful examination of the patient.

# Symptoms of dysmorphogenesis

Skin: angiomas, telangiectasia, pigment spots, depigmentation, dark-brown freckles (> 20), hypertrichosis, hirsutism, lipomas, fibromas, keloid scars, hyperextensible skin, perspiration disturbances, hyperkeratosis.

Subcutaneous tissue: excessive deposition, **decreased amount**.

Muscles: hypertrophy, hypotrophy, aplasia.

Hair: dry, thin, woolly, alopecia, gray strand of hair above the forehead, «widow's peak», low hair growth on the forehead or neck.

# Symptoms of dysmorphogenesis

- White hair strand



Folded skin



# Symptoms of dysmorphogenesis.

Skull: hydrocephally, microcephally, macrocephally, brachycephally, dolichocephally, trigonocephally, acrocephally, prominent forehead (occiput).

Ear auricle: anotia, macrotia, malformed, low-set, protruded, prootic fistula, prootic papillomas.

Face: flat, round, triangular, coarse features.

Eyes and orbital region: antimongoloid and mongoloid eye shape, epicanthus, telecanthus, hypertelorism, ptosis, blepharophimosis, cross-eye, microphthalmia, exophthalm, short eye fissure, iris coloboma, heterochromia iridis, myopia, hypermetropia, “blue sclera”, synophrys.

# Symptoms of dysmorphogenesis

**Dolichocephally**



**Brachycephally**



# Symptoms of dysmorphogenesis

**Trigonocephally**



**Acrocephally**



# Symptoms of dysmorphogenesis

Nose: short, beak shaped, saddle shaped nasal bridge, wide and flat nasal bridge, flat nose alae, forward-open nostrils.

Filter: long, short, flat, deep.

Jaws: progeny, retrogeny, macrogeny, microgeny, micrognathia, macrognathia.

Lips and oral cavity : macrostomia, microstomia; thin lips, full lips, flat palate, high palate, cleft palate, lingula bifurcation, macroglossia, microglossia, short frenulum, multiple lip frenula.

# Microgenia



# Symptoms of dysmorphogenesis

Teeth: malposition, irregular shape, congenital excess or absence of one or more teeth, enamel hypoplasia, diastema.

Neck: short, long, trachelocullosis, alar folds, low hairline.

Chest and body: funnel-shaped, keel-shaped, extra nipples, nipple hypertelorism, scoliosis, lordosis, anterior curvature, pilonidal dimple.

Urogenital system: cryptorchidism, hypospadia, schawl scrotum, enlarged clitoris.

# Symptoms of dysmorphogenesis

Extremities: shortened , elongated, valgoid, varus deformations, polydactyly, oligodactyly, brachydactyly, arachnodactyly, syndactyly, clinodactyly, wide thumb, thumb hypoplasia, triphalangeal thumb, cone-shaped fingers, transverse palm fold, one fold on the 5<sup>th</sup> finger, sandal foot, hollow foot, tip foot, articular hyperextension, hemi-hypertrophy, popliteal fold.

Nails: wide, short, incurved, aplasia, dystrophy, «watch glass».



**Рис. 3.41. Олигодактилия кистей и стоп; гипоплазия отдельных пальцев и ногтей (пост-аксиальный акрофациальный дизостоз).**

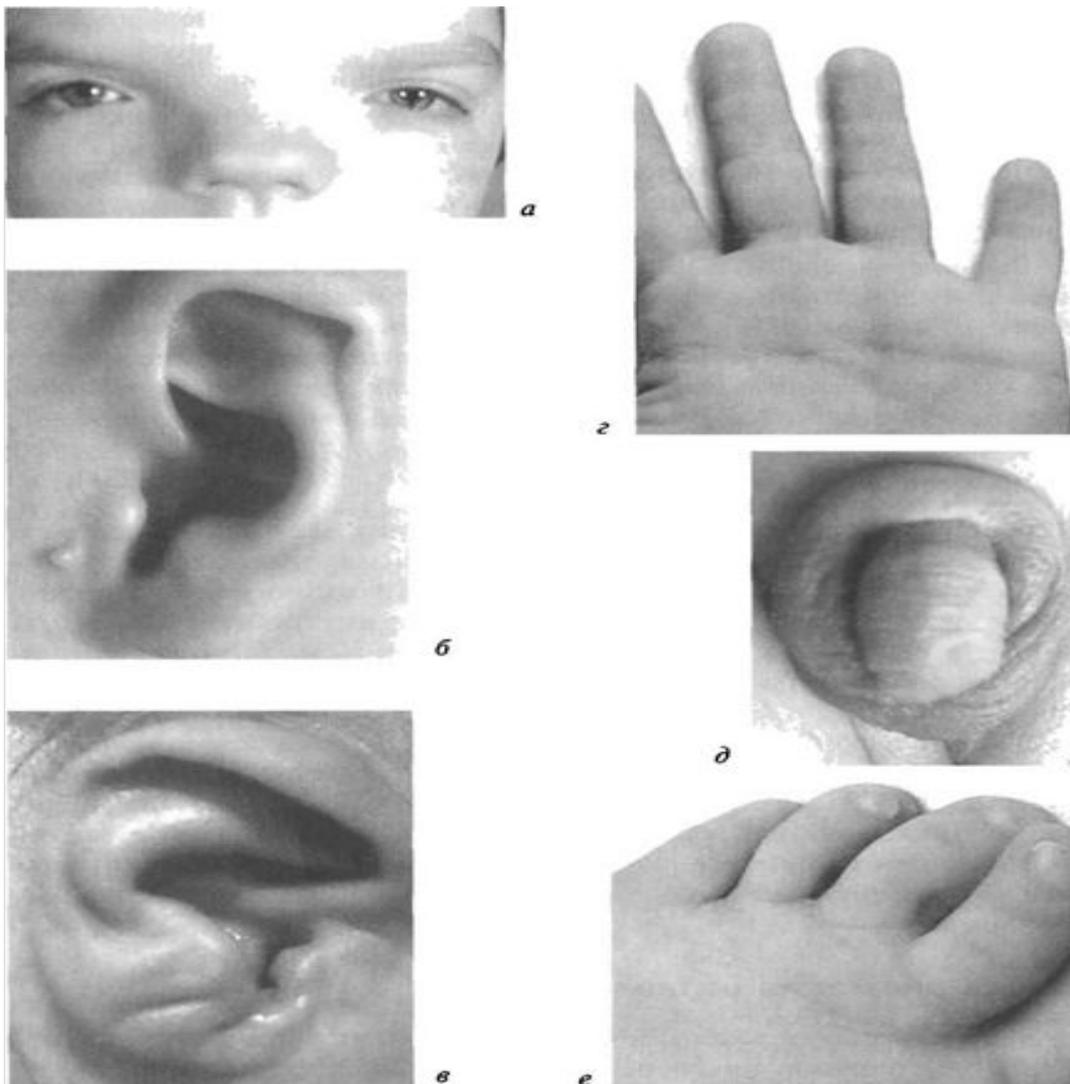


**Рис. 3.42. Брахидактилия (брахидактилия тип А1).**



**Рис. 3.43. Укороченные I пальцы стоп; гипоплазия ногтей (синдром Вольфа–Хиршхорна — делеция хромосомы 4p).**





**Рис. 2-6. Малые аномалии развития: а — гемиплегия лица; б — перифураку-образный выступ; в — складка на мочке ушной раковины; г — единственная стабильная складка ладони и тыльной; д — амниотическая мембрана; е — атрофия пясти пястной кости.**

# Clinical-genealogical method

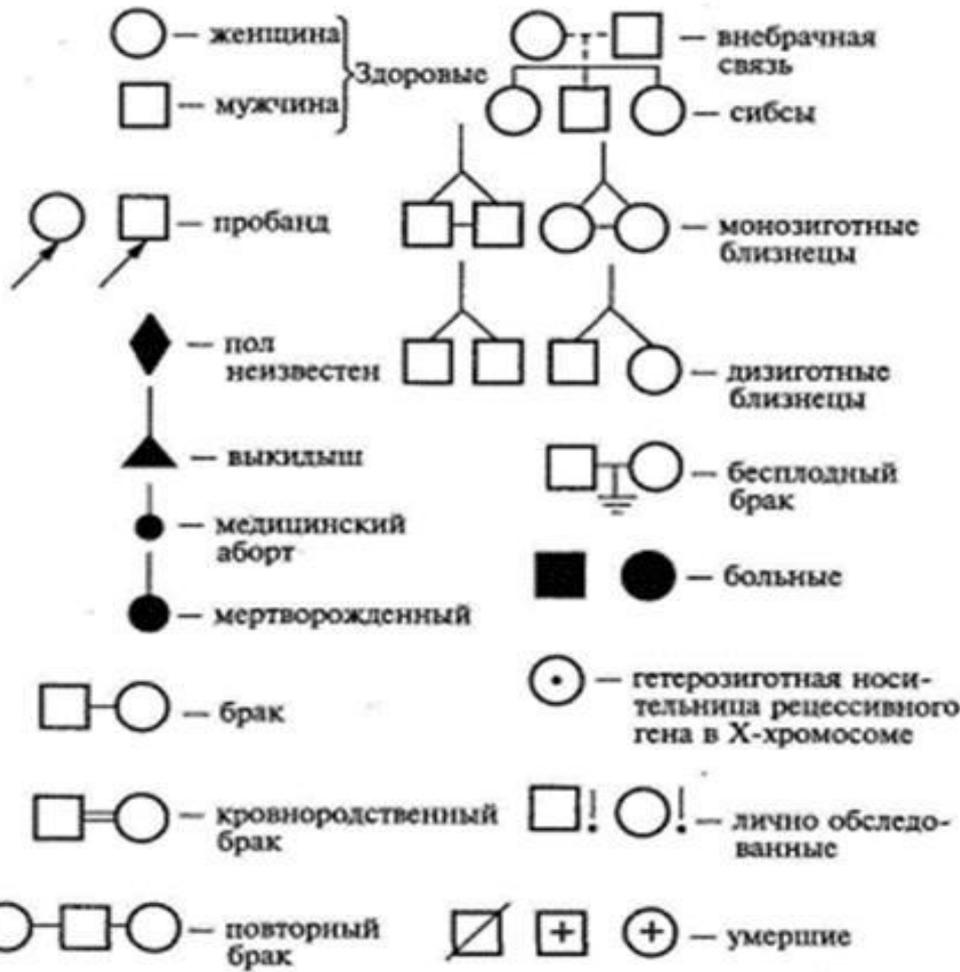
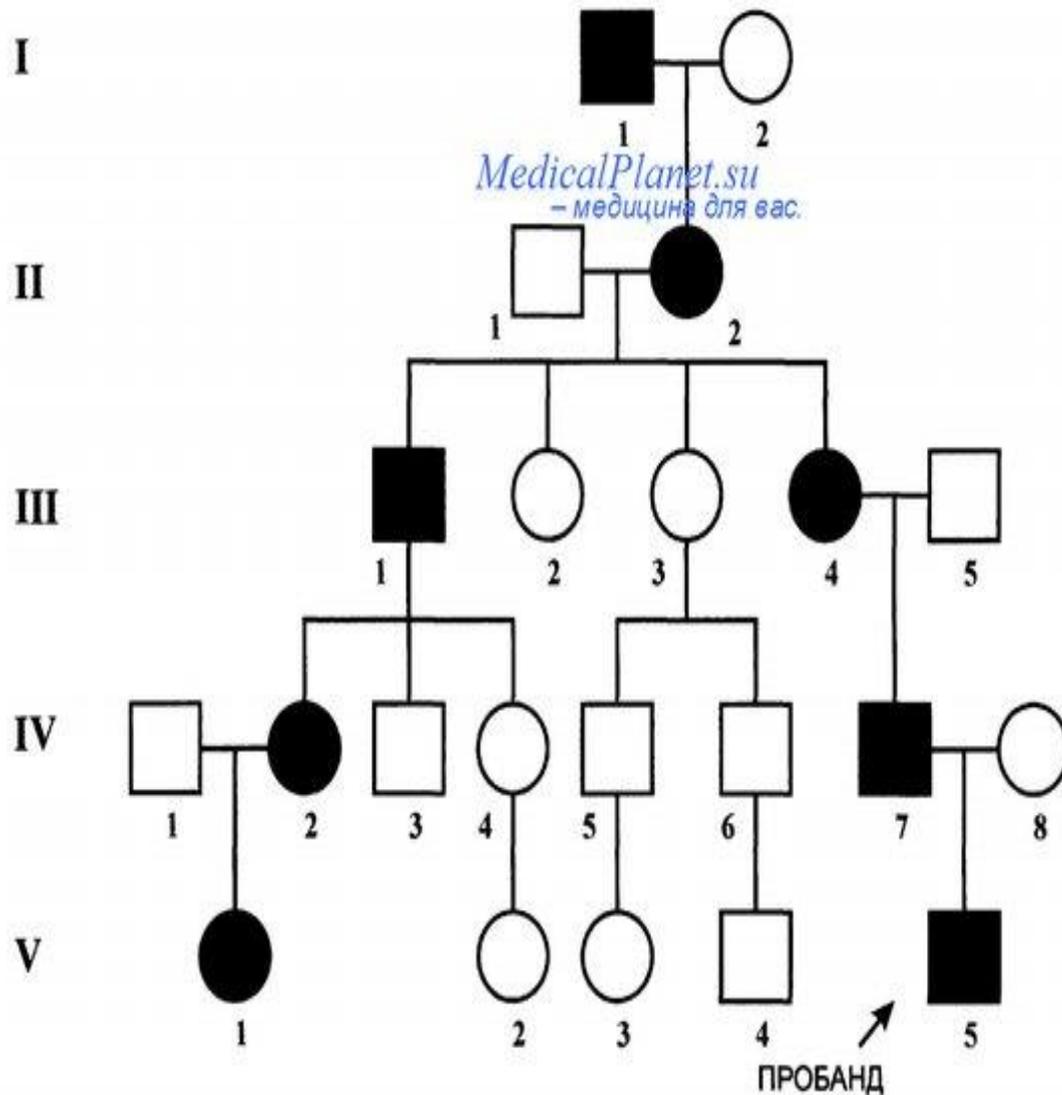


Рис. 3.3. Символы, используемые при составлении родословной

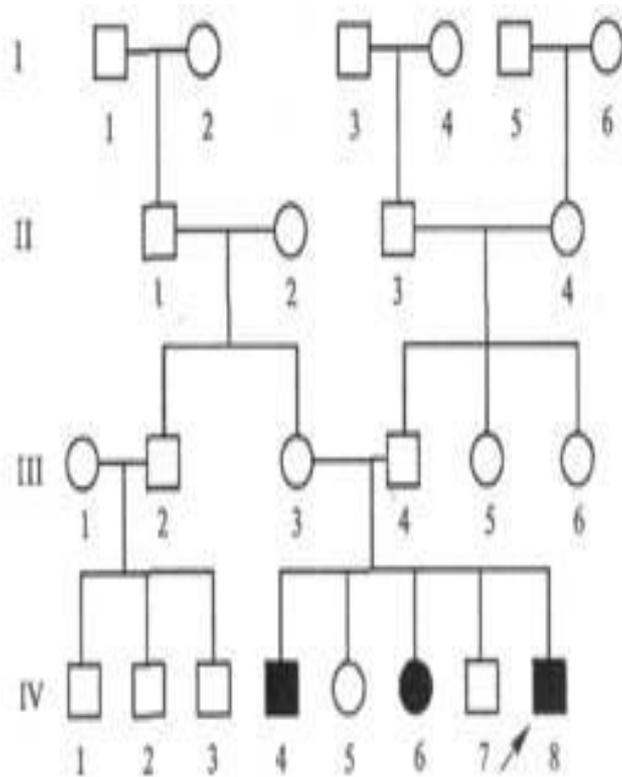
- The method includes compilation of family tree model, clinical examination of its members and performance of genealogical analysis.
- The founder of the method is German historian O. Lorenz (1898 – genealogy text book)

# Autosomal-dominant inheritance



1. Vertical transmission of the disease.
2. Sick parents' normal children have normal children.
3. Girls and boys are equally affected.
4. Sick men and women transmit the disease to their sons and daughters with equal probability.

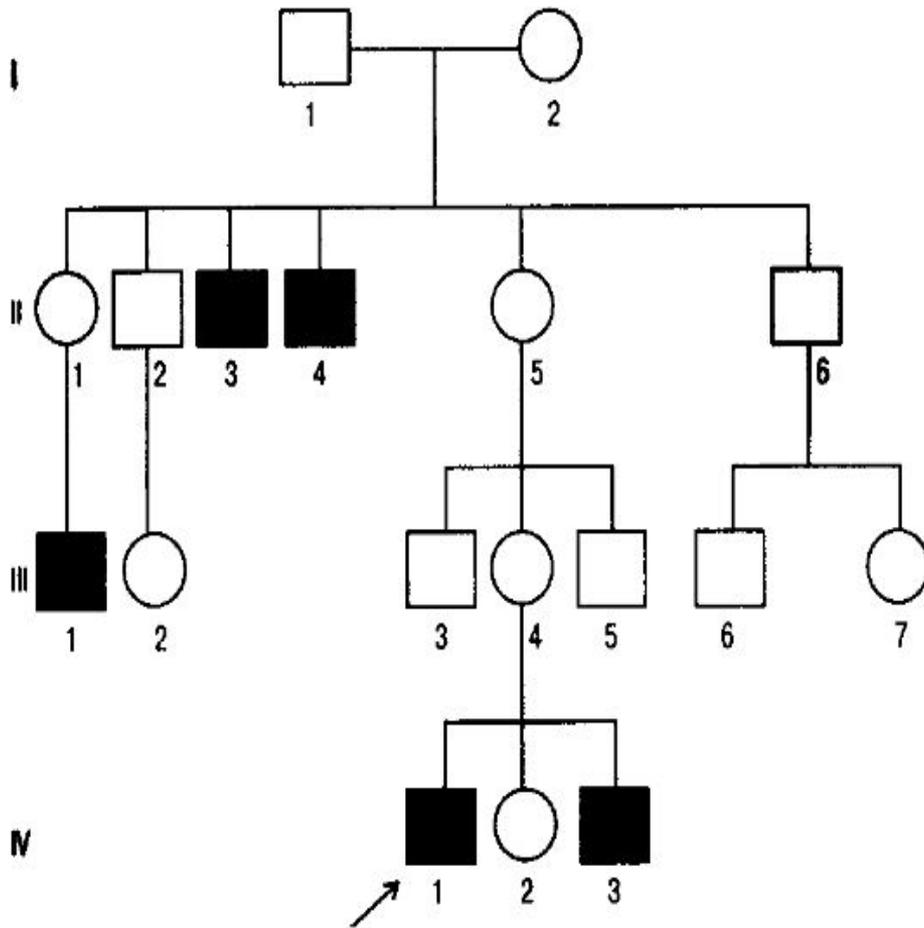
# Autosomal-recessive inheritance



1. The parents are usually clinically healthy.
2. The lower is the rate of occurrence of the mutant gene in the population the higher is the chance that the sick child's parents are genetic relatives.
3. The more children are there in the family the higher is the risk of having more than one sick child.
4. Both genders are equally affected.
5. Within marriage between a sick person and a healthy one the children are healthy.
6. Within marriage between a sick person and a mutant gene carrier 50% of children have the pathology.

Рис. IX.9. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания (муковисцидоз)

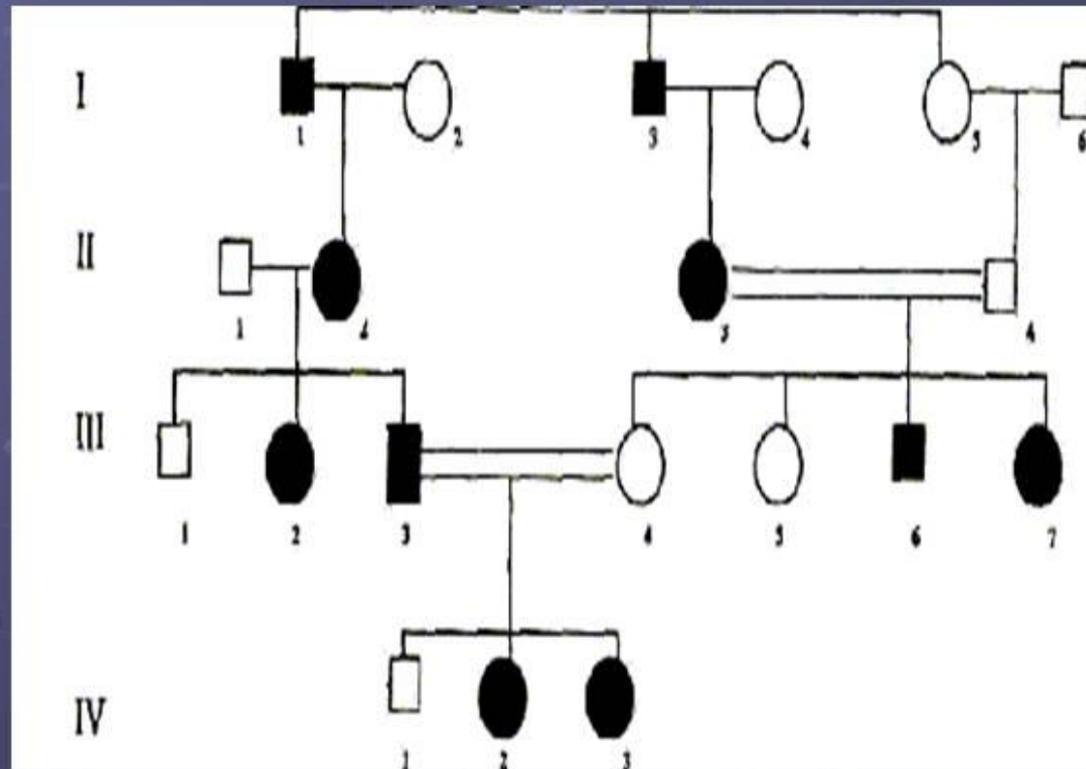
# X-linked recessive inheritance.



1. Only boys are affected
2. Around 2/3 of cases are inherited from the mother-carrier, 1/3 of cases result from a new mutation.
3. in case of inherited pathology the sick boys may have maternal sick brothers or uncles.
4. Sisters of the sick boys in case of inherited pathology have 50% chance of carrying the gene
5. Carrier-sisters have 50% sick sons and 50% carrier-daughters.
6. Sick men transmit the gene to all their daughters but never to their sons.

# X-сцепленный доминантный тип наследования:

- 1) женщины болеют чаще мужчин;
- 2) признак наследуется по вертикали;
- 3) отец передает признак всем дочерям;
- 4) Гомозиготная мать передает признак всем своим детям;
- 5) гетерозиготная мать передает признак половине своих детей.



# Syndromological method

Detection of a minimal diagnostic symptom complex of required characteristics. One and the same symptom may be observed at many forms of disorders: hearing impairment(150 forms), chest deformation(30), spinal curvature (50), renal abnormalities(30), skin and nails disorders(300).

They distinguish “nuclear” symptoms:

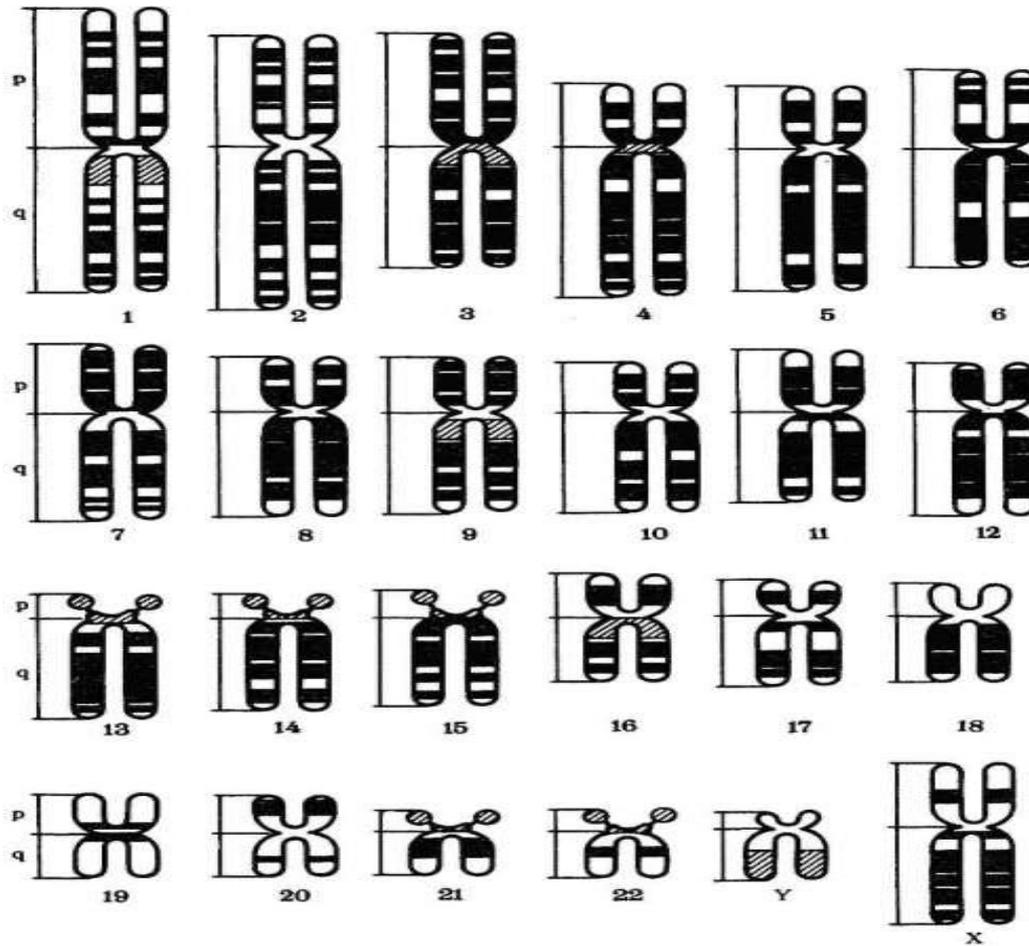
1. Obligate – found in 100% cases.
2. Possible – wing-shaped neck folds (80%) at Noonan syndrome , ectopia lentis at Marfan syndrome(75%).
3. Specific – found for one particular syndrome. Complete bone syndactyly (Apert syndrome), Schawl scrotum (Aarskog syndrome), vertical incisions on earlap (Beckwith-Wiedemann syndrome).

# Cytogenetic diagnostics

## Indications:

1. Impairment of reproductive function of unclear etiology.
  - a) spontaneous abortions (two or more) , still born or nonsurviving children.
  - b) primary amenorrhea
  - c) male or female sterility when female gynecological diseases are excluded.
2. Multiple congenital defects in children.
3. Mental and physical retardation.
4. Suspected chromosomal disease
5. prenatal and preimplantation diagnostics.
6. Hemoblastosis and oncological diseases.

# Human chromosomes



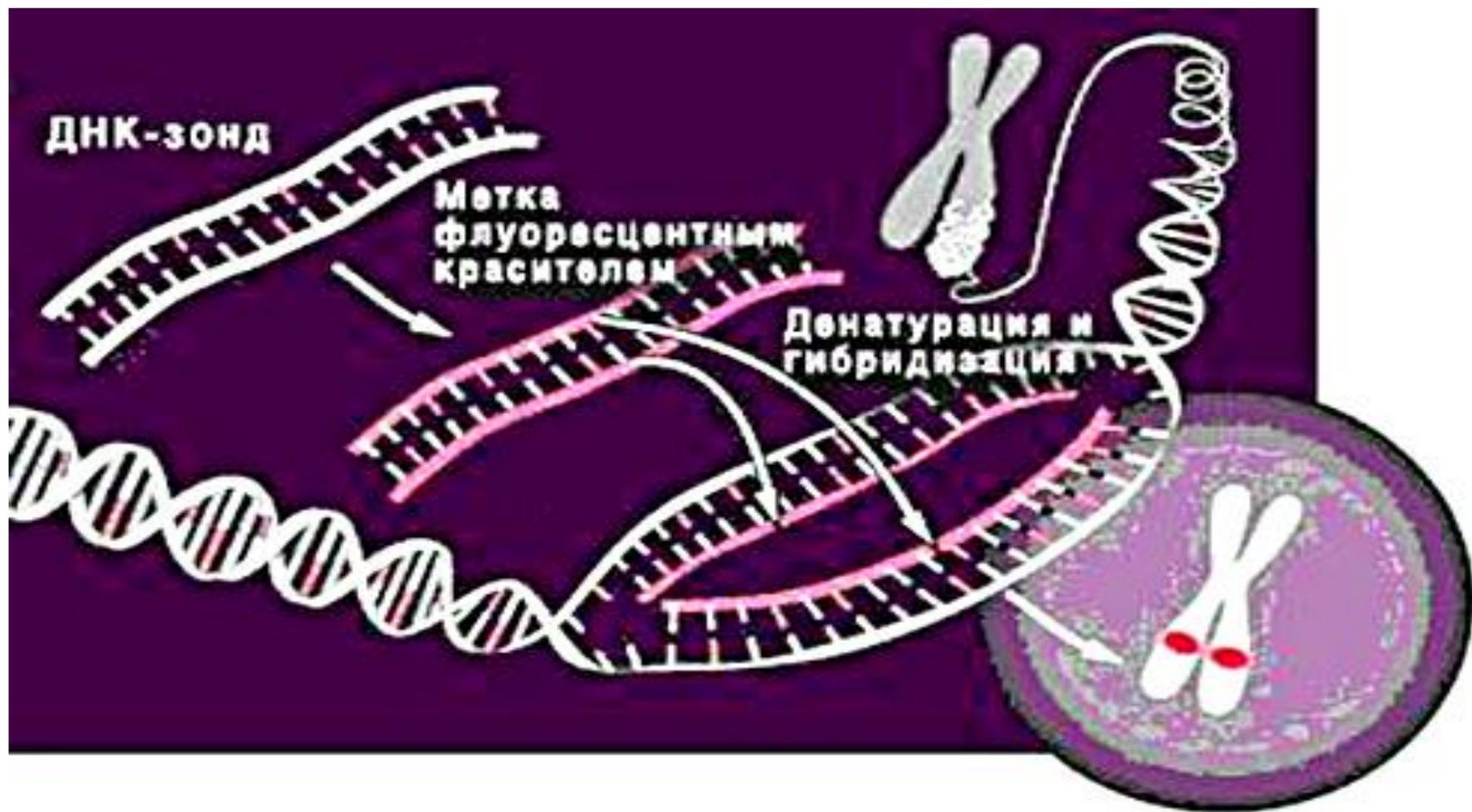
# Molecular cytogenetics

## 1. Fluorescent in situ hybridization (FISH).

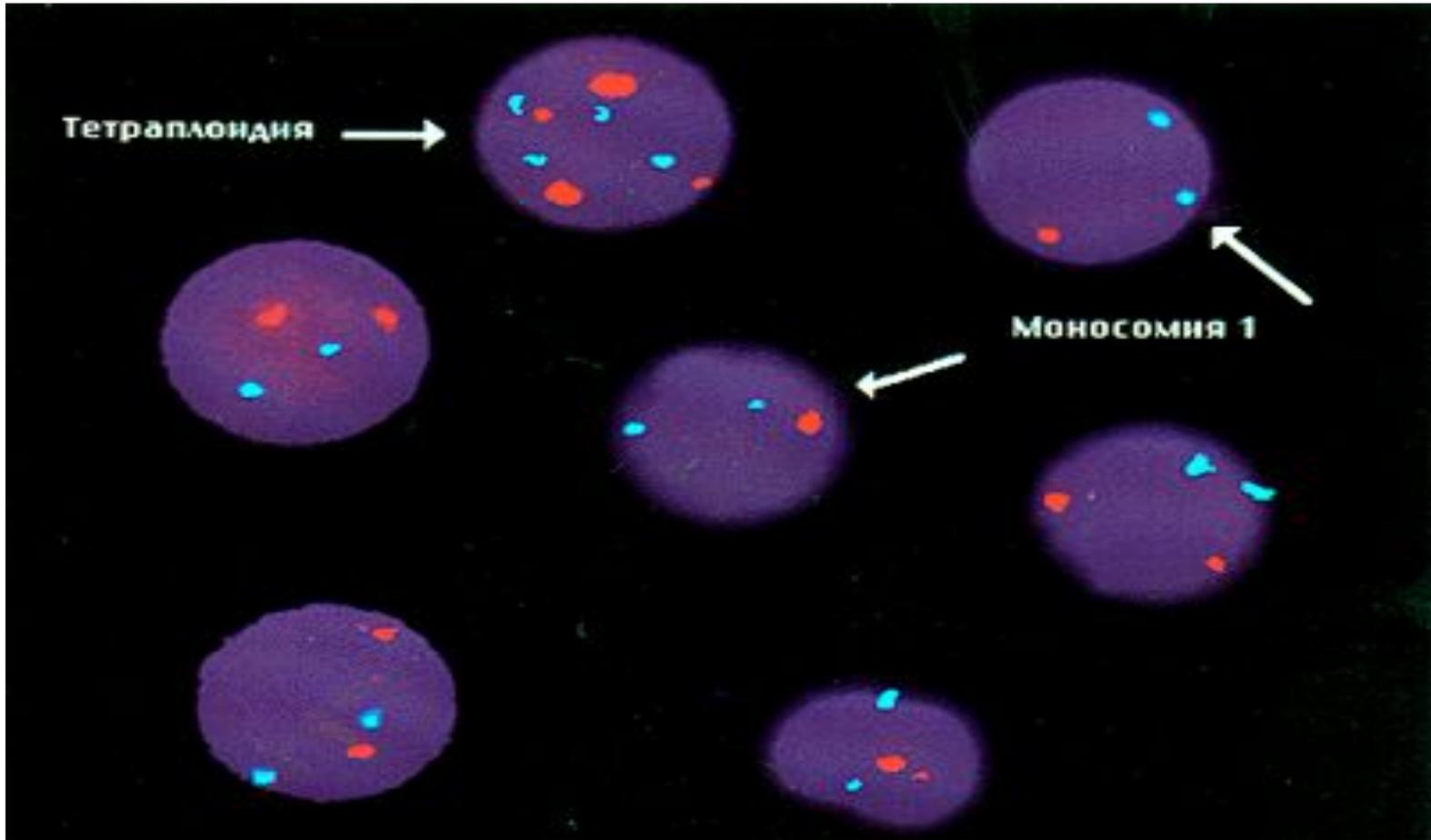
Chromosome DNA after denaturation forms stable hybrids with specific DNA (RNA) probes directly on chromosome slides and interphase nuclei slides. The probes are fluorochrome labeled. Preliminary cultivation is not required. Main probe types: centromere-specific, telomere- and subtelomere-, chromosome-specific. Main stages of FISH-analysis: 1. Treatment of cytological preparations with ribonuclease and pepsin.

2. Denaturation of chromosome DNA in 70% formamide. 3. Hybridization with DNA-probe, washing of unbound probe. 4. Label detection.

Method sensitivity is 83-100%, specificity is 98-100%.



# FISH-diagnostics



# Спектроскопический анализ хромосом (SKY).

Метод основан на использовании наборов зондов и флуоресцентных красителей, имеющих сродство к определенным участкам хромосом. Каждая пара хромосом имеет уникальную спектральную характеристику. Используя интерферометр можно определить незначительные вариации в спектральном составе хромосом, неразличимые человеческим глазом. Данные подвергаются компьютерной обработке. Каждая пара хромосом приобретает определенный цвет.

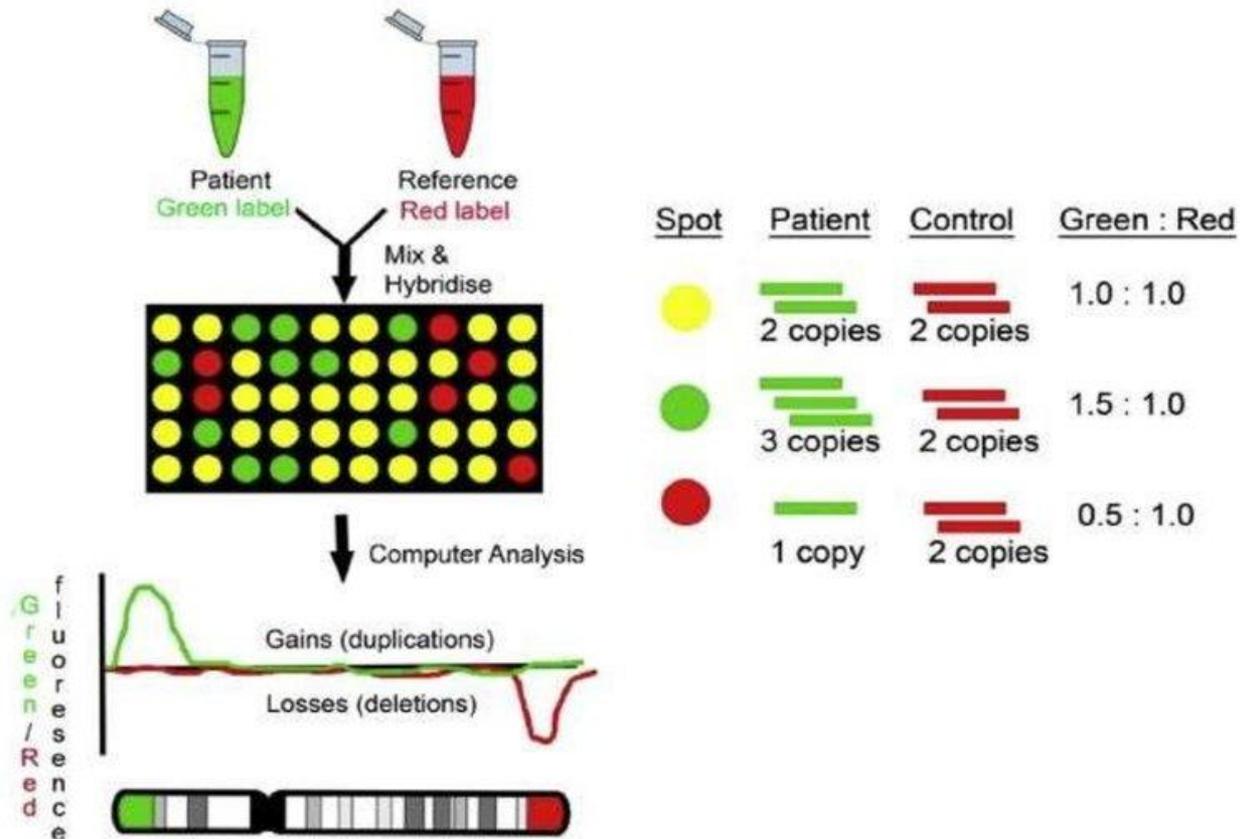
Преимущество метода - более точная идентификация гомологичных хромосом, которые имеют один и тот же цвет и возможность выявлять некоторые транслокации, не определяемые другими цитогенетическими методами. Используется в онкогенетике для выявления незначительных по величине хромосомных аббераций в опухолевых клетках.

# Сравнительная геномная гибридизация (CGH).

Метод позволяет провести скрининг всего кариотипа на предмет числовых и несбалансированных хромосомных перестроек, не получая препаратов хромосом.

Исследуемый образец помечают зеленой флуоресцентной краской, контрольный образец - красной. Два образца смешивают в равных количествах и проводят гибридизацию с микроматрицей содержащей сотни тысяч олигонуклеотидов, соответствующих уникальным последовательностям генома. Оценивается соотношение красной и зеленой флуоресценции в каждой позиции. Если ДНК региона представлена одинаково в 2-х образцах - соотношение красной и зеленой флуоресценции в сигнале 1:1. Если соотношение зеленого к красному 1,5 :1 (3 копии участка), 0,5:1 (одна копия).

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕНОМНАЯ ГИБРИЗАЦИЯ



# Хромосомный микроматричный анализ

Позволяет исследовать структуру всего генома в одном исследовании. Используется технология включающая полногеномную амплификацию и в дальнейшем рестрикцию полученных ампликонов на фрагменты размером, примерно, 25 нуклеотидов, на которые, затем наносится флуоресцентная метка. Каждый фрагмент имеет специфическую структуру и связывается с комплементарным олигонуклеотидом расположенным в строго определенном участке микроматрицы. Определяя относительную интенсивность свечения участка микроматрицы можно количественно определить число таких фрагментов. Микроматрица- твердый носитель небольшого размера (стекло или кремний) с прикрепленными к нему в определенном порядке олигонуклеотидами (8-80 п.н.) или фрагмент ДНК (размер >100 п.н.).

# Хромосомный микроматричный анализ

Прикрепление одного из компонентов реакции к подложке позволяет проводить множество реакций одновременно, пространственно разделив детекцию отдельных фрагментов ДНК. Микроматрица содержит от 750 тысяч до 2,7 млн. специфических олигонуклеотидов и соответственно дает информацию о наличии генетического материала в таком же количестве точек генома. Такая высокая плотность маркеров позволяет определять даже очень маленькие потери/увеличения генетического материала во всех регионах генома. Наибольшая плотность маркеров присутствует на участках генома, связанного с генными заболеваниями.

Возможности метода: анеуплоидии, триплоидии и полиплоидии, микроделеции/микродупликации, несбалансированные транслокации, потеря участков гетерозиготности, однородительская дисомия.

# Молекулярно-генетическая диагностика

Используют с целью диагностики мутаций (диагностическое тестирование), выявление гетерозиготных носителей мутаций, проведение пренатальной и предимплантационной диагностики.

Выделение ДНК из любых типов клеток, содержащих ядра. Лизис клеток в буфере с детергентом, добавление сорбента, на который осаждается ДНК.

При некоторых наследственных заболеваниях ДНК можно выделить из пятна крови на фильтровальной бумаге.

# Полимеразная цепная реакция

Разработана в 1983 г Карри Муллисом( Нобелевская премия 1993 г). Суть метода- избирательное копирование *in vitro* небольшого фрагмента гена, в котором может быть локализована мутация с использованием в качестве матрицы ДНК обследованного. ПЦР проводят в одноразовых пробирках 15-30 мкл. Необходимы праймеры (искусственно синтезированные небольшие однонитевые молекулы ДНК размером 15-30 нуклеотидов, комплементарные концам амплифицированного фрагменты ДНК. Они служат «затравкой» для синтеза ДНК. Синтез проводят с помощью термофильной ДНК-полимеразы.

# Полимеразная цепная реакция

Матричную ДНК переводят в однонитевую форму путем нагревания раствора  $> 95^\circ$  в течение неск. минут.

Затем циклическое чередование 3-х кратковременных процедур(по несколько десятков сек. каждая):

1. гибридизация или отжиг исследуемой ДНК с праймерами- образование на матричной ДНК двунитевых участков в областях , комплементарных праймерам(при охлаждении р-ра до  $30-50^\circ$ ).

2.Синтез ДНК, начиная с праймера. Это происходит при повышении  $t$  раствора до  $55-70^\circ$ (оптимальные условия для работы термофильной ДНК- полимеразы).

3. Денатурация синтезированной ДНК (при  $t > 90^\circ$ ).

При каждом цикле смены  $t$  происходит удвоение участка ДНК, расположенного между праймерами. Через 25-30 циклов количество синтезированных фрагментов достигает миллиона копий.

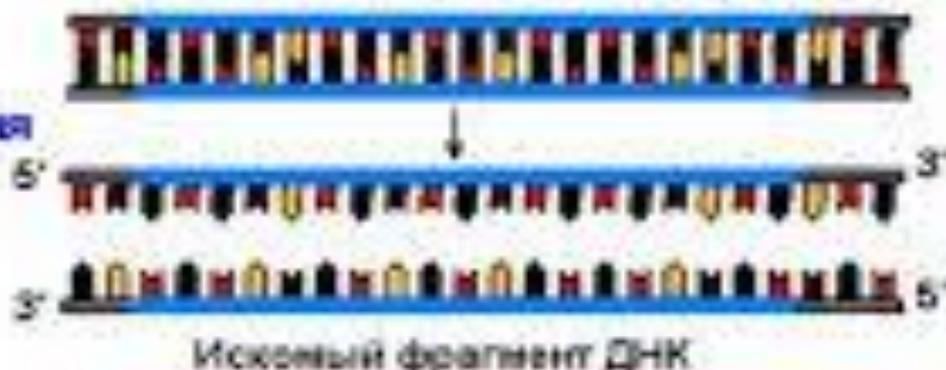
# Некоторые виды ПЦР

1. Мультиплексная ПЦР- одновременная амплифика-ция нескольких фрагментов ДНК.
2. Количественная ПЦР- введение в праймеры специального красителя. Можно оценить количество копий амплифицированного фрагмента ДНК на автоматическом сканере.
3. ПЦР в реальном времени – детекция накоплен-ных продуктов амплификации непосредственно во время ее проведения. Используются флуоресцент-но меченные ДНК-зонды, обеспечивающие уровень флуоресценции прямо пропорциональный количеству ПЦР-продукта.

# ПЦР – полимеразная цепная реакция

## 1-й цикл ПЦР

1 этап  
Денатурация  
93-95 °С



2 этап  
Гибридизация  
праймеров  
50-65 °С



3 этап  
Синтез  
цепи ДНК  
72 °С



# Методы идентификации мутаций

Прямые методы. Обнаружение нарушений в первичной нуклеотидной последовательности ДНК. Возможны только после идентификации соответствующего гена.

Косвенные методы. Анализ тесно сцепленных с исследуемым геном полиморфных локусов, с помощью которых можно проводить маркировку мутантного и нормального аллеля у родителей больного и следить за их передачей в ряду поколений. Для использования этих методов требуется абсолютная уверенность в диагнозе, необходимо определение цитогенетической локализации гена. Используется только при монолокусных заболеваниях.

# Методы идентификации мутаций

Диагностика структурных внутригенных мутаций (делеций и инсерций). При них изменяется длина, а значит и электрофоретическая подвижность амплифицированного фрагмента ДНК.

Диагностика точковых мутаций . Используется метод рестрикционного анализа. Рестрикция амплифицированного фрагмента ДНК с использованием спец. эндонуклеазы и электрофорез. Если в результате мутации возникает новый сайт узнавания и произойдет ее разрезание на электрофореграмме будет 2 полосы. Суммарная длина их равна величине амплифицированного фрагмента. При отсутствии мутации- на электрофореграмме будет одна полоса.

# Секвенирование

Секвенирование ДНК – определение ее нуклеотидной последовательности. Методология секвенирования- из последовательности ДНК получить серию молекул, различающихся по длине на одно основание.

Технология секвенирования нового поколения

позволяет прочесть за один прогон работы секвенатора сразу целый ряд участков генома (около 50 млн. пар нуклеотидов). Осуществляется с помощью повторных циклов удлинения цепи, индуцированных ДНК-полимеразой. Наиболее активно

используется полноэкзомное секвенирование. Это секвенирование всех белок - кодирующих генов в геноме. У человека около 180 тысяч экзонов (около 30 млн. п.н.) или 1% генома.

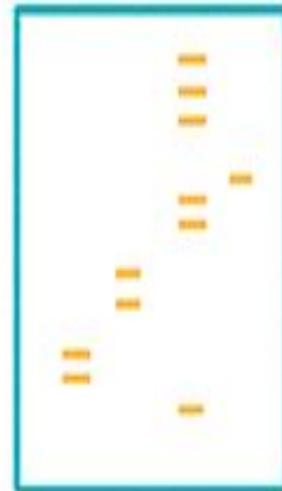
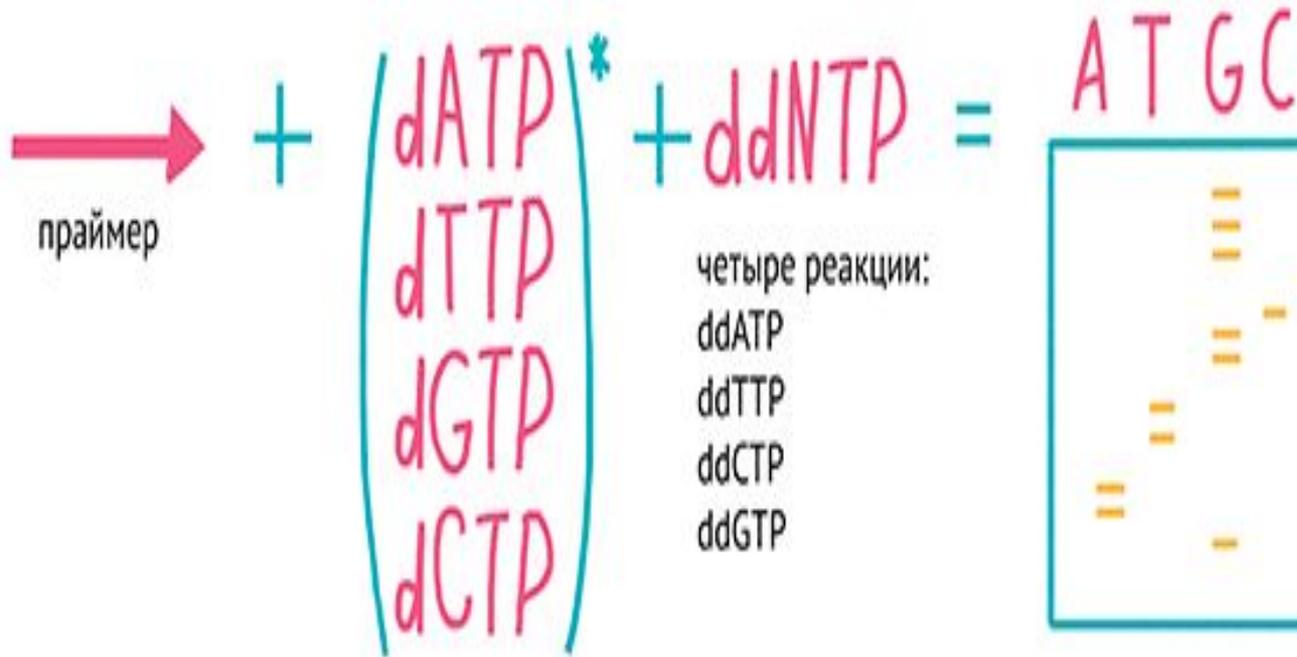
# Секвенирование по Сэнгеру

Метод терминатора (метод обрыва цепи). Используется для изучения фрагментов ДНК длиной до 1000 п.н. Матрицей является одна из цепочек анализируемого фрагмента ДНК. Используются ДНК полимераза, олигонуклеотидные праймеры (комплементарные началу участка секвенирования) и смесь 4 дезоксинуклеотидов (dNTPs)(А,Т,Г и С). Один из них мечен радиоактивным фосфором. В каждую из 4 пробирок добавляют по одному дидезоксинуклеотид трифосфату(ddATP, ddTTP, ddCTP или ddGTP). У них отсутствует 3'-ОН группа. После включения их в цепь синтез ее обрывается(ДНК- полимераза может присоединять нуклеотид только к 3'-ОН группе предыдущего). Таким образом, в каждой пробирке образуется набор фрагментов ДНК разной длины, которые заканчиваются одним и тем же нуклеотидом.

# Секвенирование по Сэнгеру

Полученные фрагменты визуализируются с помощью электрофореза в полиакриламидном геле и проводят его радиоавтографию. Сравнение длины фрагментов из 4-х реакций восстанавливает последовательность фрагмента ДНК.

В настоящее время используют секвенаторы с флуоресцент-ными метками с различными длинами волн испускания. Это позволяет проводить реакцию в одной пробирке. Реакционную смесь разделяют капиллярным электрофорезом. Фрагменты ДНК, выходящие из капиллярной колонки регистрируют детектором флуоресценции. Последовательности разноцветных пиков соответствуют 3 нуклеотидам.



GAATTGGCGC  
 GAATTGGCG  
 GAATTGGCG  
 GAATTGGC  
 GAATTGG  
 GAATTG  
 GAATT  
 GAAT  
 GAA  
 GA  
 G

# Полноэкзомное

## секвенирование

Технология на платформе фирмы Illumina.

1. Подготовка библиотеки . ДНК фрагментируется на короткие кусочки (300-600 пар оснований), к ним пришиваются адаптеры- нуклеотидные последовательности, необходимые для заякоривания на микрочипе и начала процесса секвенирования.
2. Обогащение по кодирующим последовательностям (очистка от интронов, промоторной области и негенных участков ). Проводится гибридизация ДНК с биотинилиро-ванными зондами, специфичными к экзонам. Фрагменты ДНК, связавшиеся с зондами, осаждаются на магнитных частицах, покрытых сирентавидином и затем используются для секвенирования, а несвязанные участки удаляются.

# Полноэкзомное секвенирование

Последующие этапы осуществляются в секвенаторе.

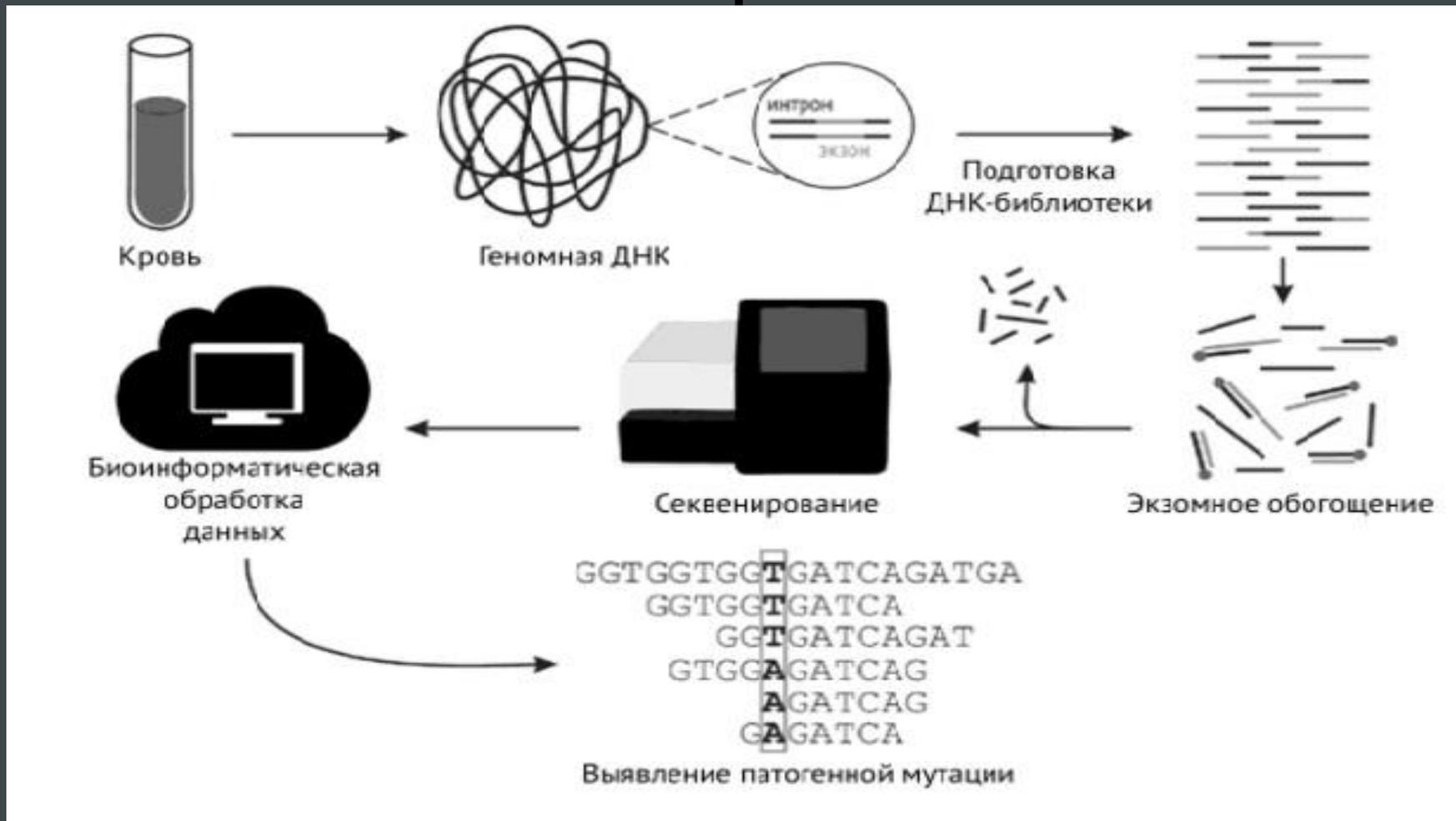
3. В него помещают стеклянный микрочип. На его поверхности фиксируются олигонуклеотиды, комплементарные адаптерам, находящимся на концах фрагментов ДНК. Связывание олигонуклеотидов с адаптерами инициирует проведение «мостиковой» ПЦР. В результате образуется огромное количество ДНК-клонов.

4. Секвенирование ДНК посредством синтеза. Оно начинается с добавления праймера, комплементарного адаптеру на одном из концов фрагмента ; отжиг праймера позволяет ДНК-полимеразе проводить присоединение нуклеотидов. Встраивание нуклеотида вызывает изменение уровня флуоресцентного сигнала. Последовательное считывание сигнала от каждого встроенного в цепь нуклеотида дает возможность определить состав короткого фрагмента ДНК. Прибор переводит сигнал на язык букв (нуклеотидов).

# Полноэкзомное секвенирование

5. Анализ результатов (биоинформационный конвейер). Полученный огромный набор небольших последовательностей ( чтений) фильтруется – обрезаются концевые участки (часто не несущие смысловой нагрузки). Отфильтрованные чтения картируются на геном человека (т.е. определяется место в геноме, которому соответствует последовательность), затем они складываются в более длинные последовательности, соответствующие экзонам. Затем в экзонах можно искать полиморфизмы, делеции, инсерции и т.д. Существует множество программ для подготовки данных секвенирования и их анализа.

# Этапы полноэкзомного секвенирования



# Биоинформатика

Совокупность компьютерных, математических и статистических методов анализа для решения биологических задач.

Биоинформатика последовательностей- анализ нуклеотидных и белковых

последовательностей. Структурная

биоинформатика – анализ пространственных структур определенных экспериментально .

Компьютерная геномика – предсказание генов в последовательностях, сравнительный анализ геномов , исследование регуляции работы генов.