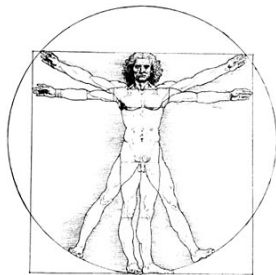


# Human genome project

Pataki Bálint Ármin

2017.03.14.

- 1 Biológiai bevezető
- 2 A human genome project lefolyása
- 3 Alkalmazások, kitekintés



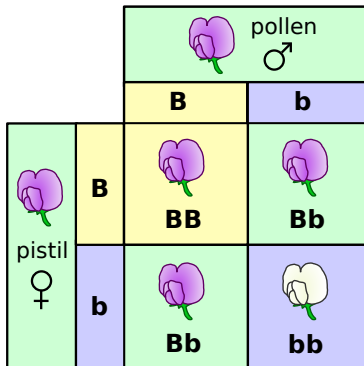
Leonardo da Vinci: Vitruvian Man, a HGP logója

Kérdezzetek közben!

- 1859 Charles Darwin - A fajok eredete

# Genetikai felfedezések - timeline

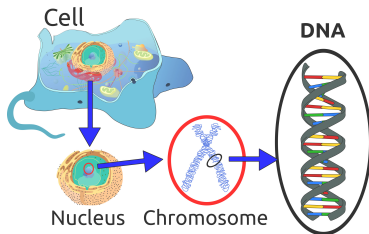
- 1859 Charles Darwin - A fajok eredete
- 1865 Gregor Mendel - borsók öröklését vizsgálja



By Madprime - Own work, CC BY-SA 3.0,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2063426>

# Genetikai felfedezések - timeline

- 1859 Charles Darwin - A fajok eredete
- 1865 Gregor Mendel - borsók öröklését vizsgálja
- 1903 Kromoszómák



CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=20539140>

- 1859 Charles Darwin - A fajok eredete
- 1865 Gregor Mendel - borsók öröklését vizsgálja
- 1903 Kromoszómák
- 1944 Oswald Theodore Avery, Colin McLeod és Maclyn McCarty - DNS felfedezése

- 1859 Charles Darwin - A fajok eredete
- 1865 Gregor Mendel - borsók öröklését vizsgálja
- 1903 Kromoszómák
- 1944 Oswald Theodore Avery, Colin McLeod és Maclyn McCarty - DNS felfedezése
- 1953 James D. Watson és Francis Crick - DNS hélix szerkezete

- 1859 Charles Darwin - A fajok eredete
- 1865 Gregor Mendel - borsók öröklését vizsgálja
- 1903 Kromoszómák
- 1944 Oswald Theodore Avery, Colin McLeod és Maclyn McCarty - DNS felfedezése
- 1953 James D. Watson és Francis Crick - DNS hélix szerkezete
- 1983 Kary Banks Mullis - polimeráz láncreakciót



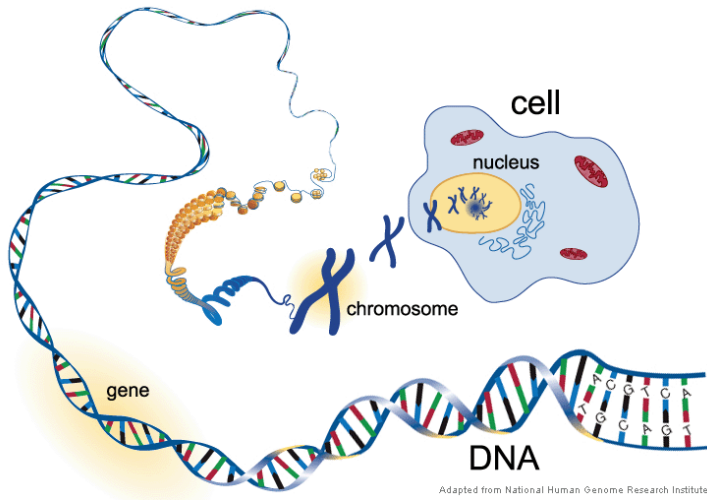
- 1859 Charles Darwin - A fajok eredete
- 1865 Gregor Mendel - borsók öröklését vizsgálja
- 1903 Kromoszómák
- 1944 Oswald Theodore Avery, Colin McLeod és Maclyn McCarty - DNS felfedezése
- 1953 James D. Watson és Francis Crick - DNS hélix szerkezete
- 1983 Kary Banks Mullis - polimeráz láncreakciót
- 1989 Első gén szekvenálása

- 1859 Charles Darwin - A fajok eredete
- 1865 Gregor Mendel - borsók öröklését vizsgálja
- 1903 Kromoszómák
- 1944 Oswald Theodore Avery, Colin McLeod és Maclyn McCarty - DNS felfedezése
- 1953 James D. Watson és Francis Crick - DNS hélix szerkezete
- 1983 Kary Banks Mullis - polimeráz láncreakciót
- 1989 Első gén szekvenálása
- 1990 Human genome project START

# Egy kis biológia

## A genetikai örökítőanyag kódolása

- Kromoszóma → bázispárok



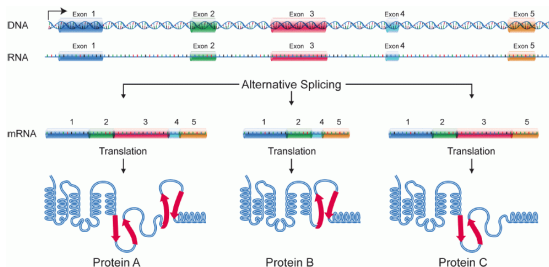
Adapted from National Human Genome Research Institute

- Kromoszóma → bázispárok
- Bázispárok kódolása
  - 3 bázis 1 aminosav →  $4^3 = 64$  lehetőség, 20 (22) a valóságban
  - sok aminosav = fehérje

# Egy kis biológia

## A genetikai örökítőanyag kódolása

- Kromoszóma → bázispárok
- Bázispárok kódolása
  - 3 bázis 1 aminosav →  $4^3 = 64$  lehetőség, 20 (22) a valóságban
  - sok aminosav = fehérje
- Gén expresszió
  - RNS
  - alternative splicing



By National Human Genome Research Institute - [http://www.genome.gov/Images/EdKit/bio2j\\_large.gif](http://www.genome.gov/Images/EdKit/bio2j_large.gif),  
Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2132737>

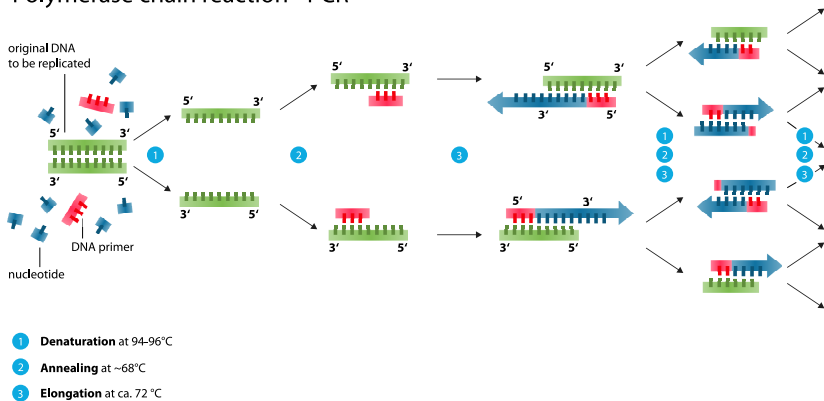
- Kromoszóma → bázispárok
- Bázispárok kódolása
  - 3 bázis 1 aminosav →  $4^3 = 64$  lehetőség, 20 (22) a valóságban
  - sok aminosav = fehérje
- Gén expresszió
  - RNS
  - alternative splicing
- DNS - protein kötés

- Kromoszóma → bázispárok
- Bázispárok kódolása
  - 3 bázis 1 aminosav →  $4^3 = 64$  lehetőség, 20 (22) a valóságban
  - sok aminosav = fehérje
- Gén expresszió
  - RNS
  - alternative splicing
- DNS - protein kötés
- DNS metilizáció

# Egy kis biológia

A DNS sokszorosítása, polimeráz láncreakció - 1983 Kary Banks Mullis (Nobel: 1993)

## Polymerase chain reaction - PCR



By Enzoklop - Own work, CC BY-SA 3.0,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=32003643>

videó PCR.mp4



- Technikai infók
  - start: 1990
  - 3 milliárd bázispár
  - 3 milliárd USD
  - 2005-ig

- Technikai infók
  - start: 1990
  - 3 milliárd bázispár
  - 3 milliárd USD
  - 2005-ig
- DNS donorok
  - fehérvérsejt
  - anonim donorok

- Technikai infók
  - start: 1990
  - 3 milliárd bázispár
  - 3 milliárd USD
  - 2005-ig
- DNS donorok
  - fehérvérsejt
  - anonim donorok
- kezdetben GOV majd a Celera

# A projekt

## Állami projekt módszerei - "hierarchical shotgun"

- DNS-t 150 ezer bázispárból álló (átfedő) fragmentációkra feltörni

# A projekt

## Állami projekt módszerei - "hierarchical shotgun"

- DNS-t 150 ezer bázispárból álló (átfedő) fragmentációkra feltörni
- ezeket baktériumokban sokszorosítani (közben bacik fingerprintet adnak, amiből megvan a fragmentáció helye a DNS-ben)

# A projekt

## Állami projekt módszerei - "hierarchical shotgun"

- DNS-t 150 ezer bázispárból álló (átfedő) fragmentációkra feltörni
- ezeket baktériumokban sokszorosítani (közben bacik fingerprintet adnak, amiből megvan a fragmentáció helye a DNS-ben)
- feltörni őket 1000 körüli bázispárokra

# A projekt

## Állami projekt módszerei - "hierarchical shotgun"

- DNS-t 150 ezer bázispárból álló (átfedő) fragmentációkra feltörni
- ezeket baktériumokban sokszorosítani (közben bacik fingerprintet adnak, amiből megvan a fragmentáció helye a DNS-ben)
- feltörni őket 1000 körüli bázispárokra
- ezeket szekvenálni

# A projekt

## Állami projekt módszerei - "hierarchical shotgun"

- DNS-t 150 ezer bázispárból álló (átfedő) fragmentációkra feltörni
- ezeket baktériumokban sokszorosítani (közben bacik fingerprintet adnak, amiből megvan a fragmentáció helye a DNS-ben)
- feltörni őket 1000 körüli bázispárokra
- ezeket szekvenálni
- őket összeszerelni



# A projekt

## Állami projekt módszerei - "hierarchical shotgun"

- DNS-t 150 ezer bázispárból álló (átfedő) fragmentációkra feltörni
- ezeket baktériumokban sokszorosítani (közben bacik fingerprintet adnak, amiből megvan a fragmentáció helye a DNS-ben)
- feltörni őket 1000 körüli bázispárokra
- ezeket szekvenálni
- őket összeszerelni

*Biztos módszer, ezzel nehéz elrontani a kis fragmentációk összeszerelését, de lassú, körülményes.*

# A projekt

Privát (Celera) projekt módszerei - "whole genome shotgun"

- DNS-t kis (<1000 bázispár) fragmentációkra feltörni

# A projekt

Privát (Celera) projekt módszerei - "whole genome shotgun"

- DNS-t kis (<1000 bázispár) fragmentációkra feltörni
- ezeket szekvenálni

# A projekt

Privát (Celera) projekt módszerei - "whole genome shotgun"

- DNS-t kis (<1000 bázispár) fragmentációkra feltörni
- ezeket szekvenálni
- őket összeszerelni

# A projekt

Privát (Celera) projekt módszerei - "whole genome shotgun"

- DNS-t kis (<1000 bázispár) fragmentációkra feltörni
- ezeket szekvenálni
- őket összeszerelni

*Olcsóbb, gyorsabb, de elég számításigényes, és nehéz az összeszerelés.*

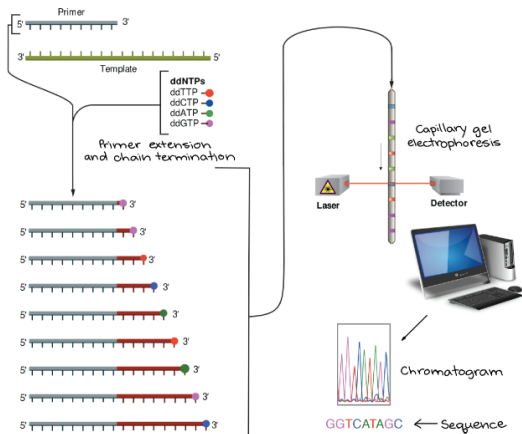
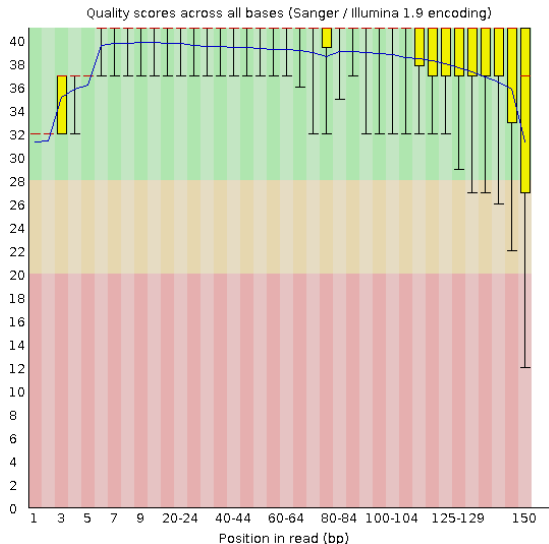


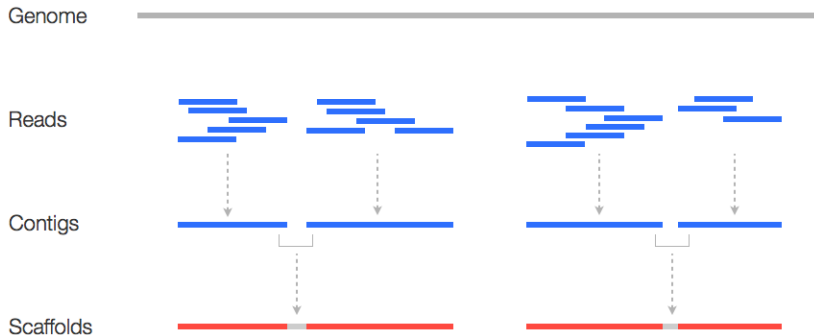
Image modified from "Sanger sequencing," by Estevezj (CC BY-SA 3.0).  
The modified image is licensed under a (CC BY-SA 3.0) license.

## FASTQ format



# Összeszerelés (Assembling)

De novo vs reference genome



[http://ecoevo.unit.oist.jp/lab/?page\\_id=141](http://ecoevo.unit.oist.jp/lab/?page_id=141)



## Indulás

1990 Publikus projekt indul 3 milliárd USD-vel

1998 Celera bejelenti, hogy 300 millió USD-ből megoldják

- Publikus projekt 24 óránként publikálja az adatokat
- Celera használja azt (reference genome assembling)
  - ők ritkábban publikálnak (és nem mindent)

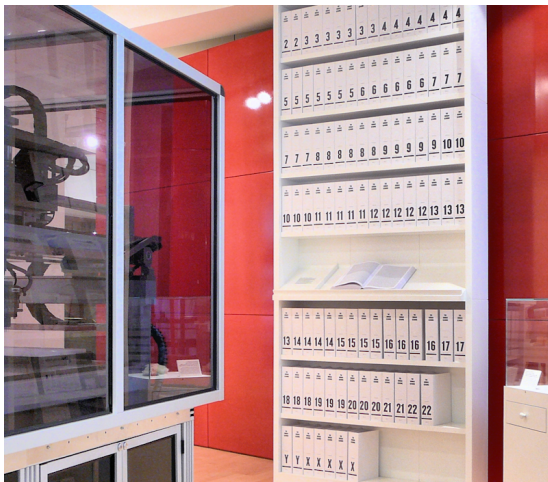
## 2000

Bill Clinton: Az adatoknak publikusnak kell lenniük. NASDAQ biotechnológiai cégeinek 2 napon belül 50 milliárd USD-vel csökkent az értékelése.

- Végül kb döntetlen, 2003-ban.

# Genome: Bought the book; hard to read.

Hogyan tovább?



By Russ London at English Wikipedia, CC BY-SA 3.0,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9923576>

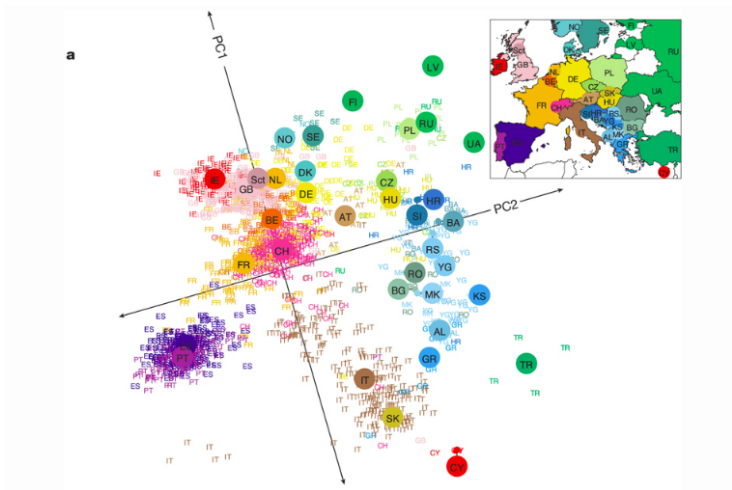
# Genome: Bought the book; hard to read.

Hogyan tovább?

- kb 22000 gén (sokan  $>100\ 000$  gént vártak)
- SNP (single nucleotide polymorphism)
- publikus adatok
- de a fő eredménye a technológia elterjedése

# Genome: Bought the book; hard to read.

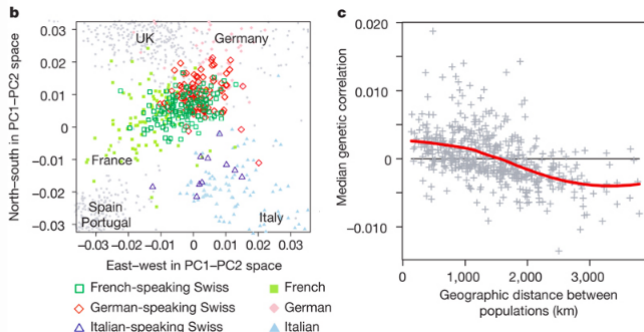
Hogyan tovább?



<http://dx.doi.org/10.1038/nature07331>

# Genome: Bought the book; hard to read.

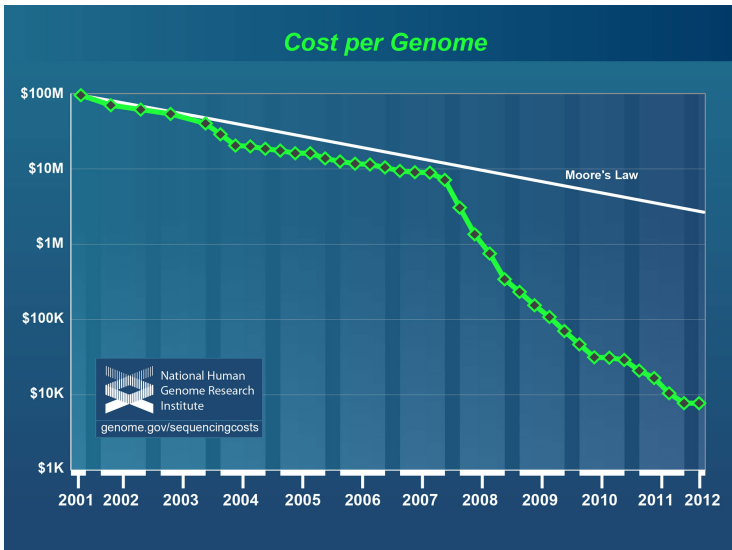
Hogyan tovább?



<http://dx.doi.org/10.1038/nature07331>

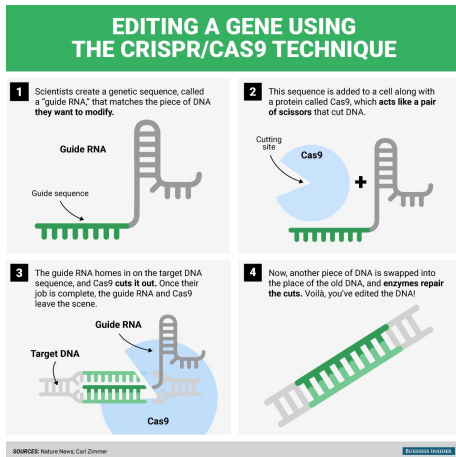
# Genome: Bought the book; hard to read.

Hogyan tovább?



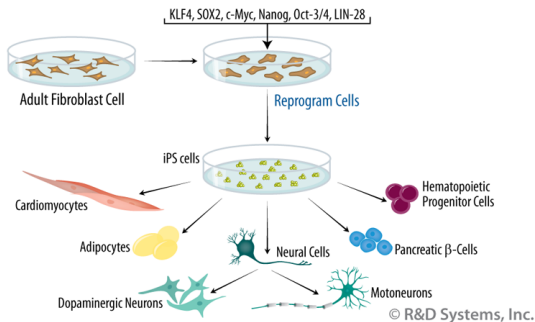
- DNS minta (SNP-k alapján)

- DNS minta (SNP-k alapján)
- CRISPR





- DNS minta (SNP-k alapján)
- CRISPR
- személyre szabott gyógyítás, iPS



- DNS minta (SNP-k alapján)
- CRISPR
- személyre szabott gyógyítás, iPS
- genom építés
  - gének összepakolása -> teljes genom felépítése
  - 2010 szintetikus genome baktériumban!
  - J. Craig Venter Institute (ő a Celera alapítója)
  - 2014 olyan baci genom, ami új bázist is tartalmaz

- DNS minta (SNP-k alapján)
- CRISPR
- személyre szabott gyógyítás, iPS
- genom építés
  - gének összepakolása -> teljes genom felépítése
  - 2010 szintetikus genome baktériumban!
  - J. Craig Venter Institute (ő a Celera alapítója)
  - 2014 olyan baci genom, ami új bázist is tartalmaz
- startupok

**Köszönöm a figyelmet.**