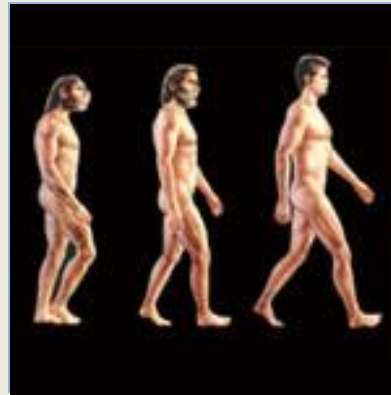


Az IT és a genomika “szerelmi házassága



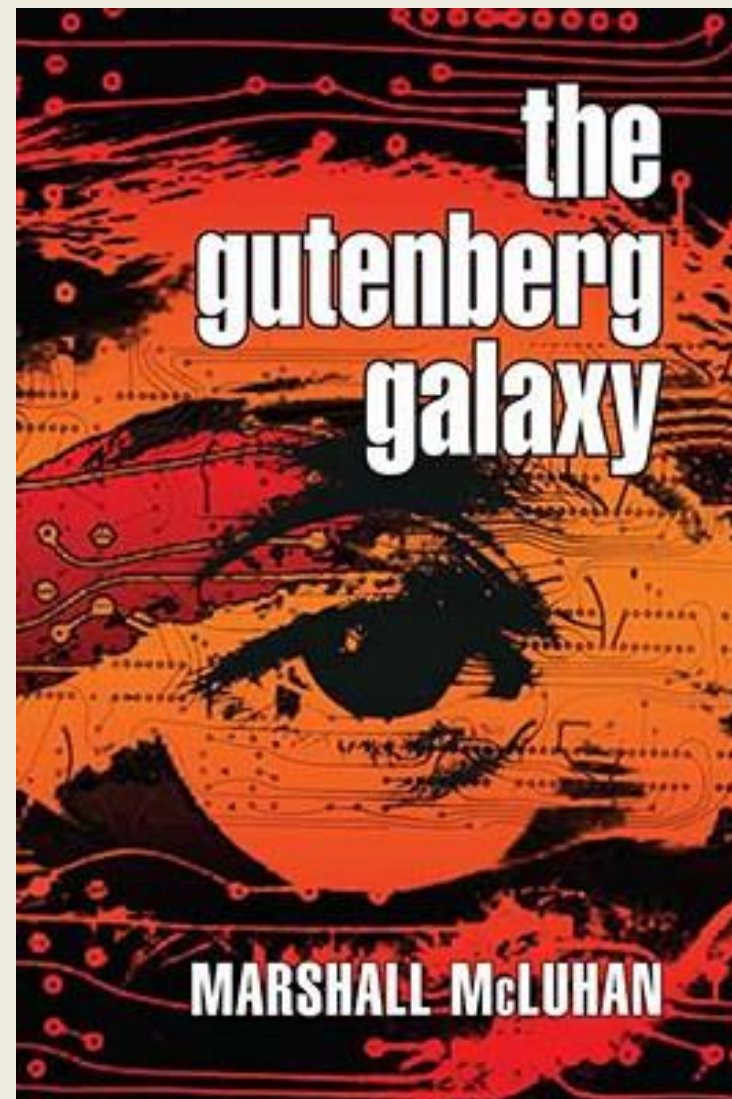
2019.12.12.



Falus András

A medicina legfőbb kihívásai

- **Nagy népbetegségek**
 - elhízás/ cukorbetegség/metabolikus szindróma
 - szív- és érrendszeri betegségek
 - veseelégtelenség
 - malignus betegségek
 - neurológiai-psihiátriai betegségek
 - fertőzőes, gyulladásos szindrómák
 - allergia, asthma, légzőrendszeri kórképek
- **Gyógyszerhatás-, káros mellékhatás**
- **Átlagéletkor emelkedéséből adódó feladatok**
- **Immunizálás (védőoltás: fertőzés, tumor, allergia...)**
- **Őssejt terápia, szintetikus biológia**
- **Orvosi kommunikáció, egészségnevelés**



There are **29,400 scientific journals** and their number is increasing by 3.5% a year

- More scientific and medical papers are being published now than ever before.

(Is it possible to be an expert nowadays?)

- Yearly 1.5 million articles are published . PubMed now cites more than 20 million papers.
- So far, 50 million papers were published



Publication year	No. Publication	No. Citation
1947	29.591	?
1957	81.521	?
1967	187 111	58.586
1977	255.860	95.938
1987	348.088	146.129
1997	432.050	205.511
2007	729.239	317.358
--		
2012	901.110	390.556
.....		
2018	1.450.000	500.000
	(becslés)	

A modern biológia fejlődésének technológiai háttere

- -- hatalmas teljesítőképeségű metodikák
- -- nyitott internetes adatbázisok
- -- az informatika teljeskörű bevonása

„Omikai” megközelítések

Genomics

Strukturális genomika

Genom analízis, genetikai
térképezés

Funkcionális genomika

Gének aktivitásának
(transzkriptom) vizsgálata DNS
alapú módszerekkel

Proteomics Fehérje expresszió, fehérje analízis

Metabolomics Kis molekulák, biogén aminok vizsgálata

Metagenomics (host genom+ mikrobiom)
(immunomics, pharmacogenomics..)

(Transposonomics...)

GENOMICS
INTERACTOMICS
EPIGENOMICS
BIBLIOMICS

A modern biológia fejlődése

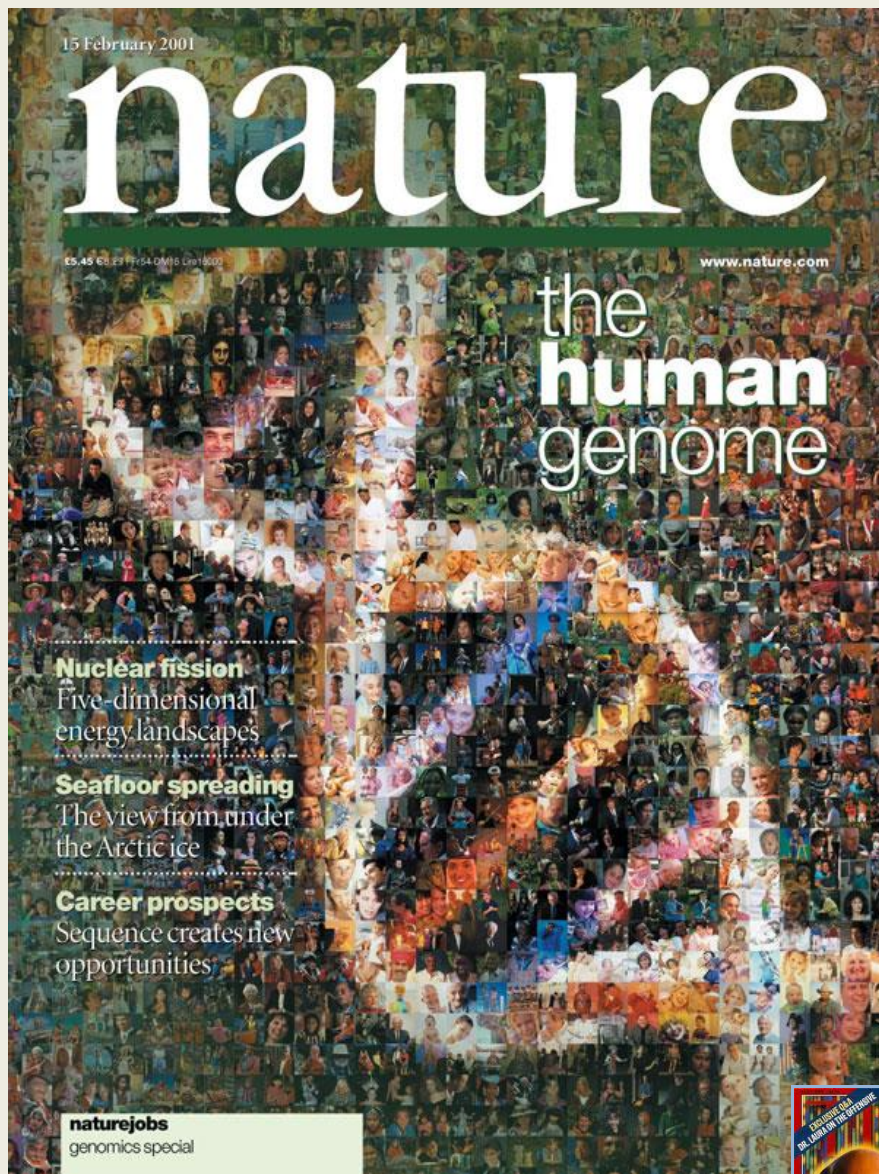


2019.12.12.

—James D. Watson and Francis H. C. Crick,
Nature, April 25, 1953



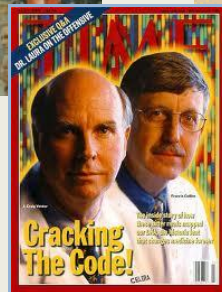
Pósfai György ábrája



2001. február 15-16



2019.12.12.



A modern biológia fejlődése

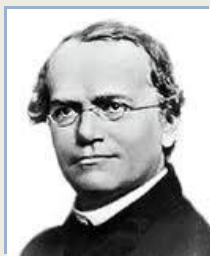
1850

populációk (Darwin)



1900

Egyedek (Mendel)



sejtek



kromoszómák



1950

gének, DNS modell
(molekuláris biológia)



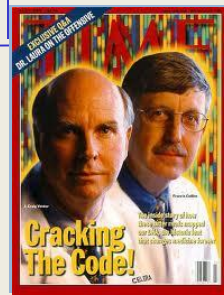
összes gén- genom
genomika, proteomika....

2020

2000



—James D. Watson and Francis H. C. Crick,
Nature, April 25, 1953

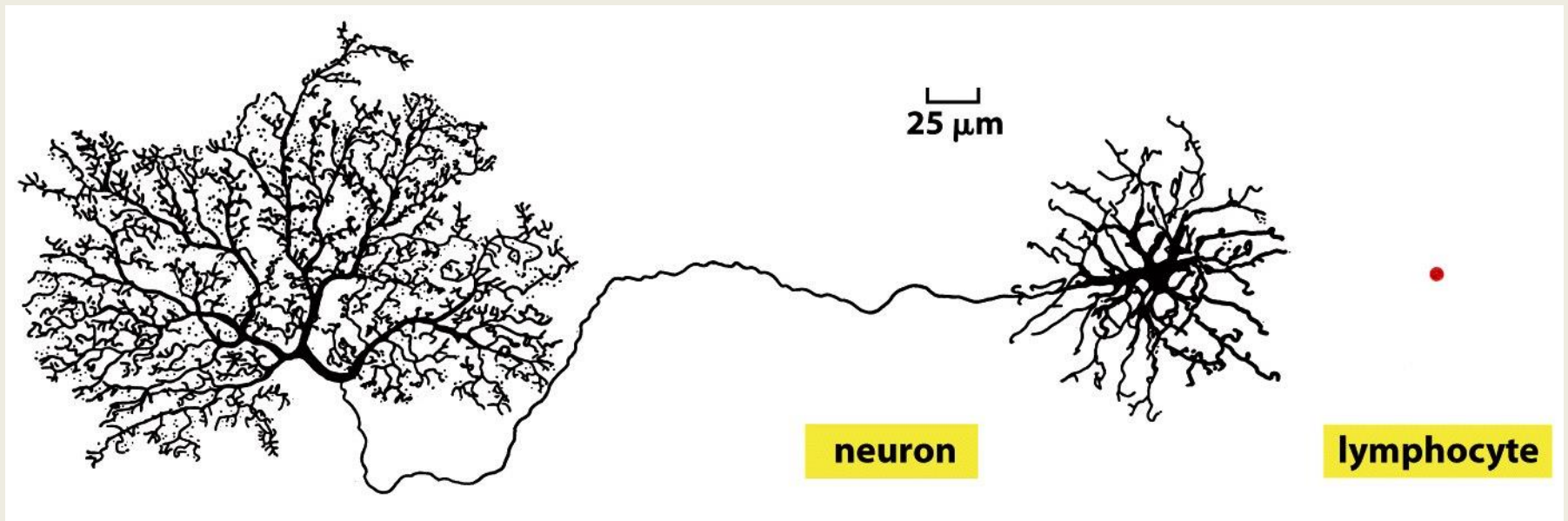


Pósfai György ábrája

2019.12.12.

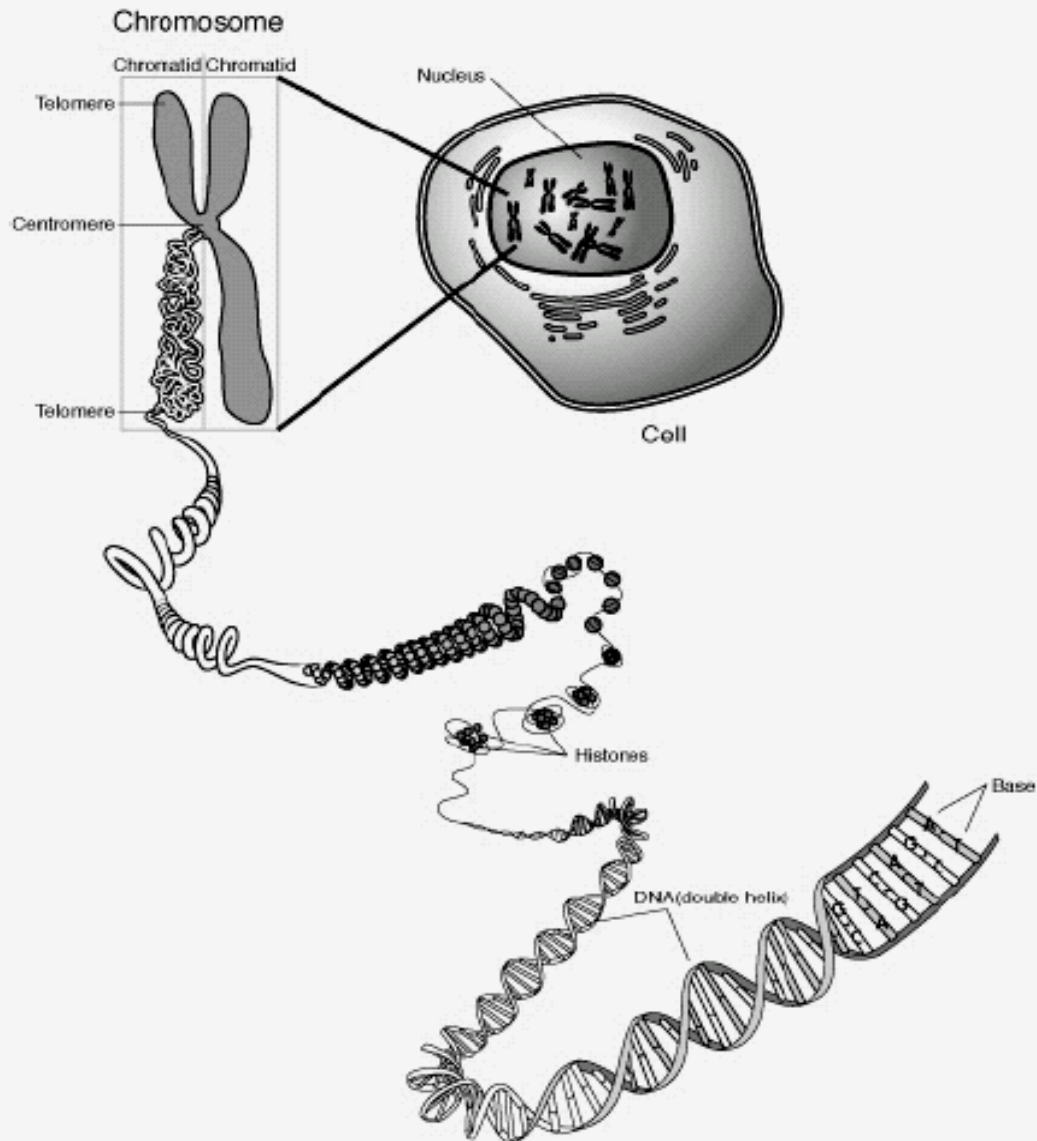
- **A DNS szekvencia adatok**
megkétszereződnek 18 havonta
- **A szekvenálás költségei**
feleződnek 18 havonta



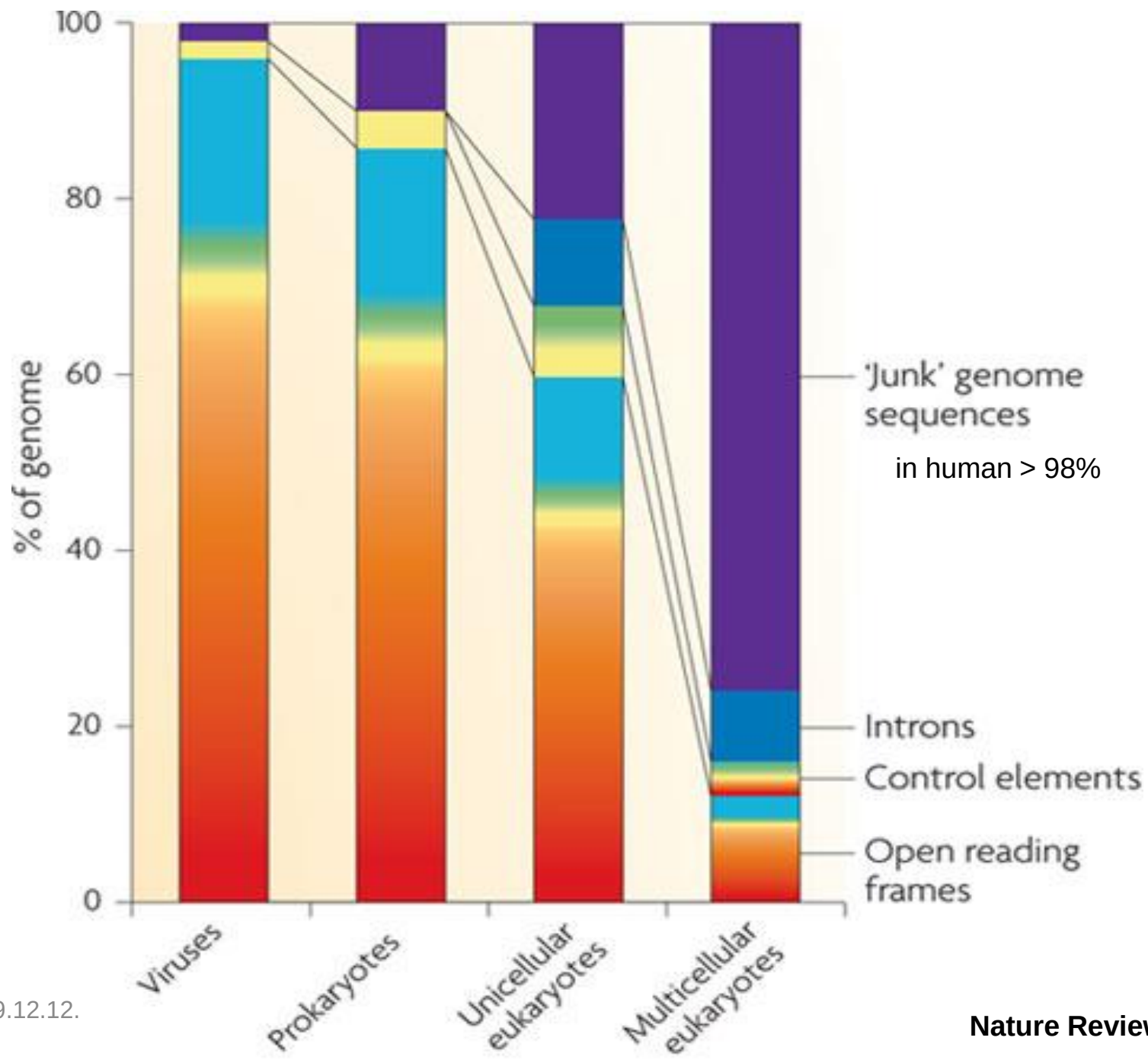


2019.12.12.

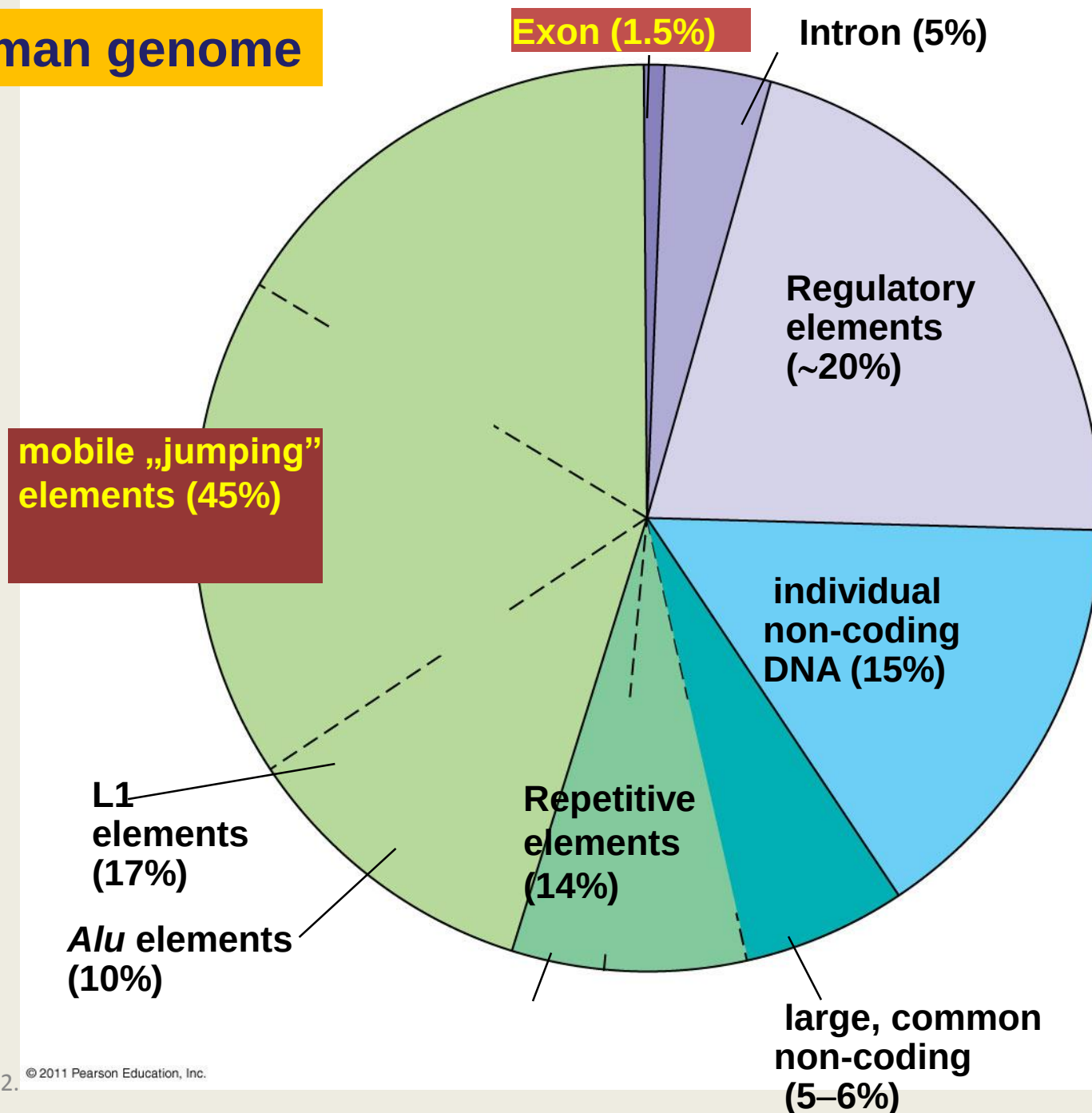
Minden emberi testi sejtben



- 2x 23 kromoszóma
- ~ 21-22.000 fehérje-kódoló gén
- ~ 20.000 nem-kódoló RNS gén
- ~ 3.2 milliárd nukleotidbetű
- ~ 2m DNS/sejt
(kb. 2.7 cm fehérje kódolás)
- ~ 7.6 fénynapnyi DNS/szervezet



The human genome



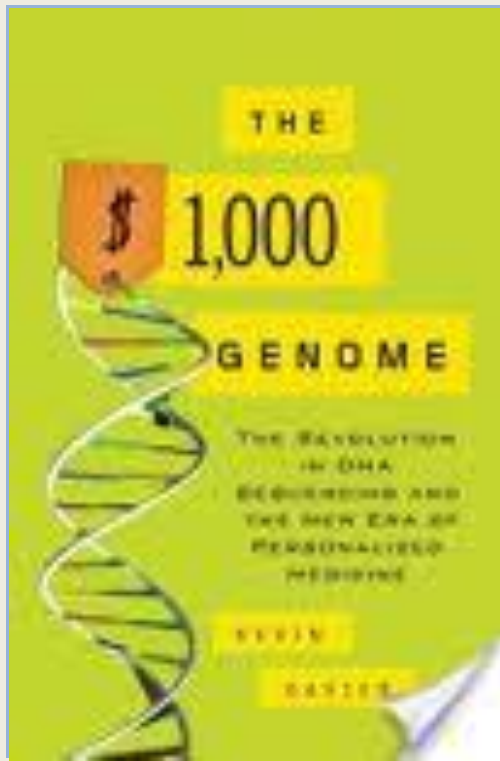
Személyes Genom Projektek

Mindenki hozzáférhessen genetikai kódjához (genotípusához) és így személyre szabott döntéseket tudjon hozni orvosával.



2019.12.12.





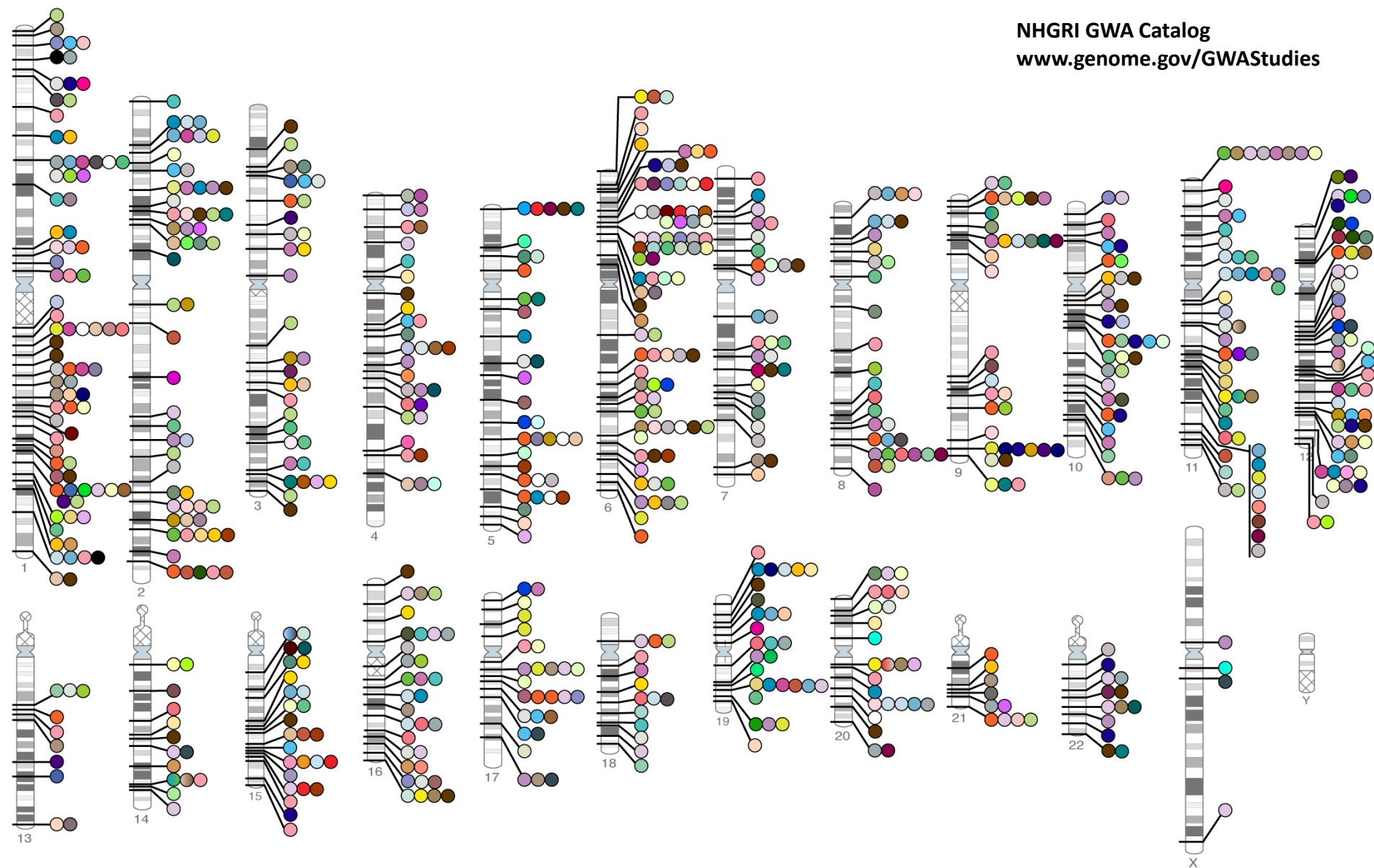
**Beijing Genomic Institute (Shenzhen)
10 millió genom 2020-ig !**

Genome-wide associations studies December, 2010

779 studies, $p \leq 5 \times 10^{-8}$ 148 markers

NHGRI GWA Catalog

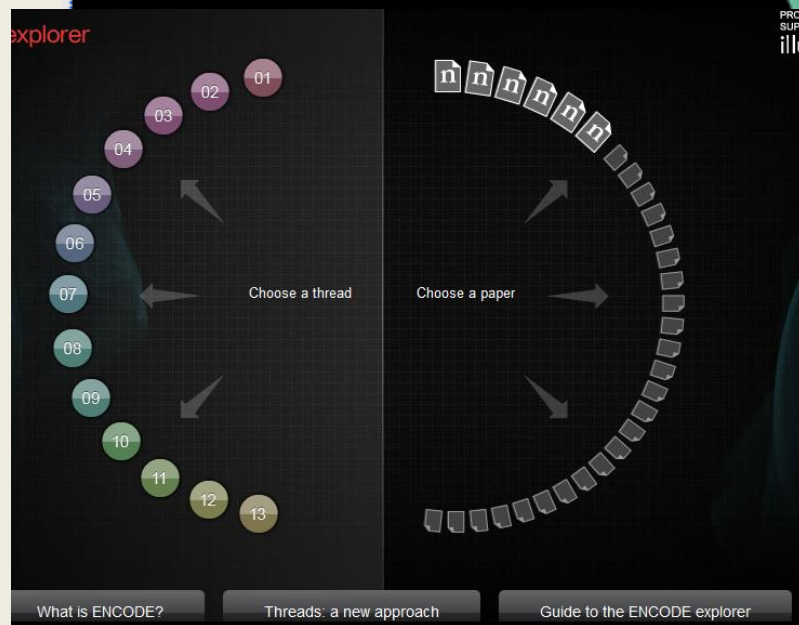
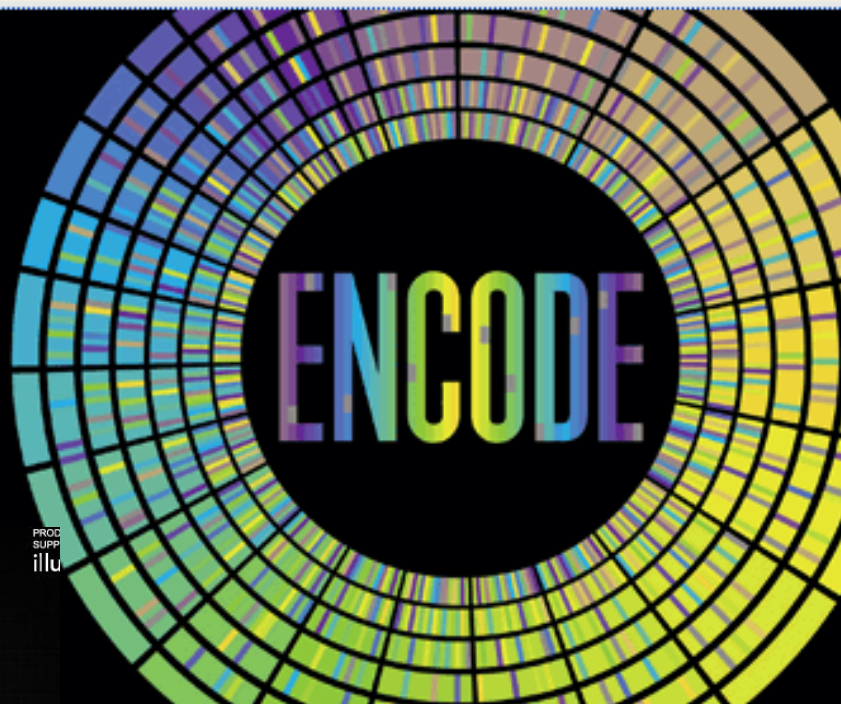
www.genome.gov/GWASTudies



Paradigmaváltás

- A teljes genom annotálása (funkció megfejtése)
- Nem egyes géneket vizsgálnak, hanem az egész genomot, illetve génhálózatokat

nature | **ENCODE**

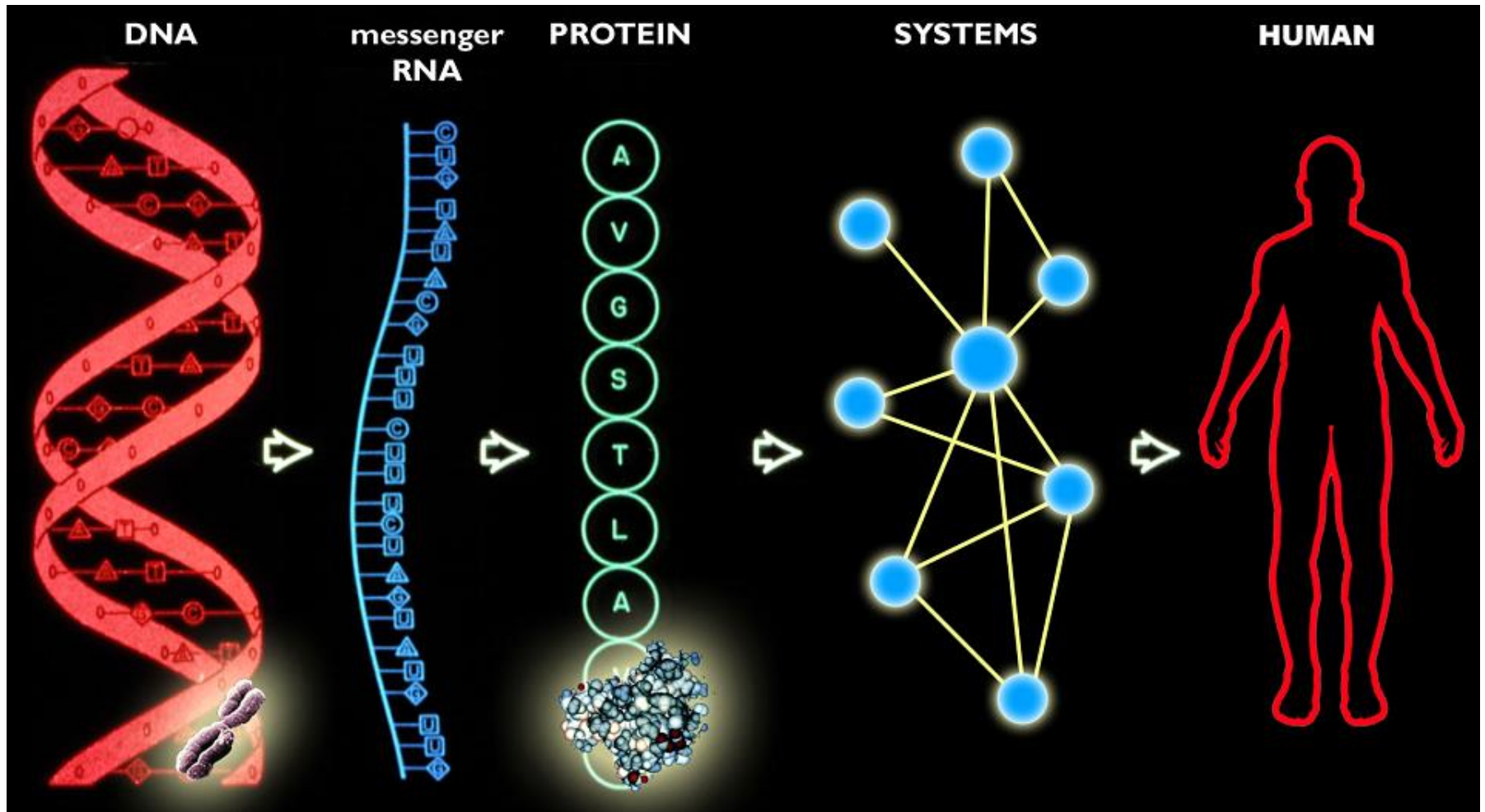


**Az emberi DNS elemeinek
funkcionális enciklopédiája**

A biológia a leíró tudományból átalakul informatikai tudománnyá

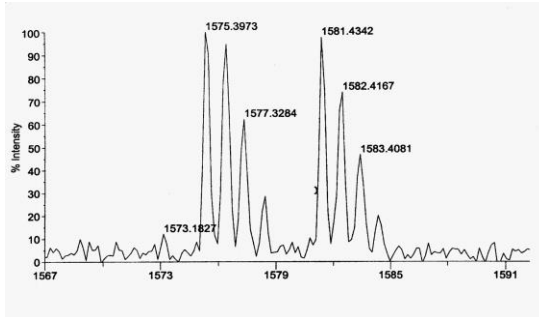


A biológiai információk típusai

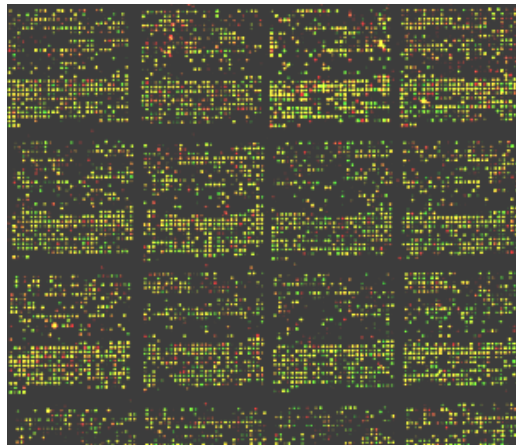


METODIKAI REPERTOIRE

TELJES GENOM VIZSGÁLAT



FEHÉRJE FIZIKAI TECHNIKÁK
Biofizika, nanofizika



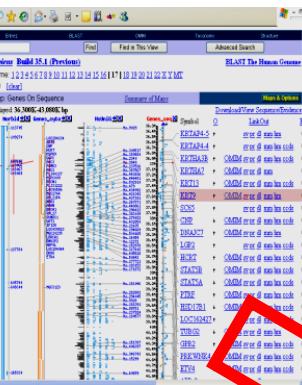
EXPRESSZIÓS MICROARRAY/CHIP
NANOTECHNOLÓGIA,
Szilárd Fázisú KÉMIA

Új generációs
szekvenálások

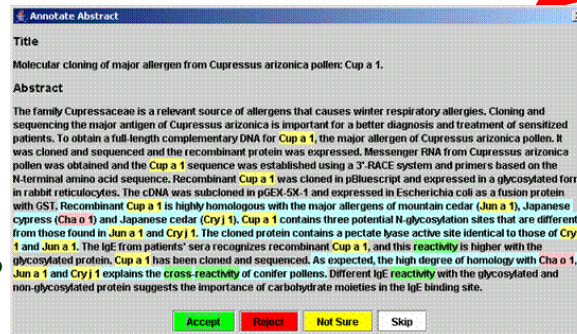
2019.12.12.



GWAS



ADATBÁZISOK

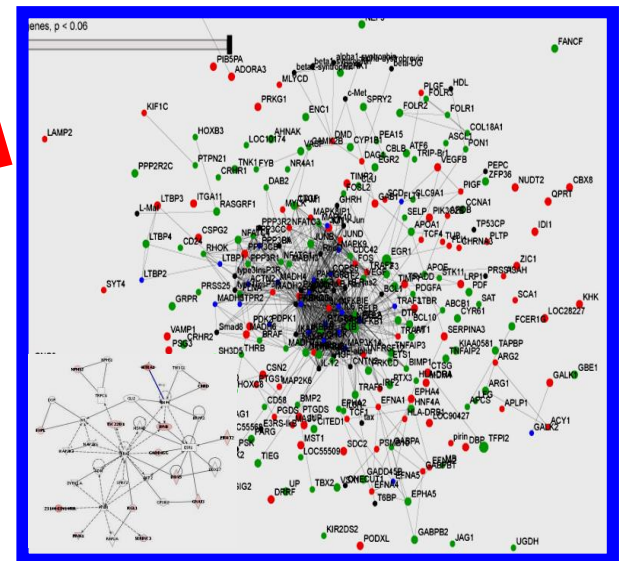
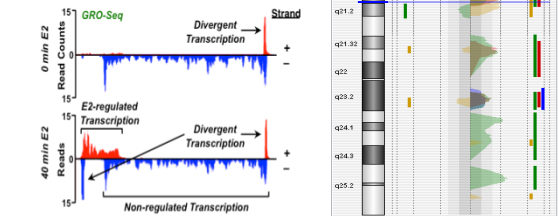


NYELVÉSZET ELJÁRÁSOK

CRISPR/Cas

GCAATCGATCTGGTACAGTAGCTA
GCAATTGATCGGGTACATTAGCTA

SNP Hap-Map/ 20 millió pontmutáció



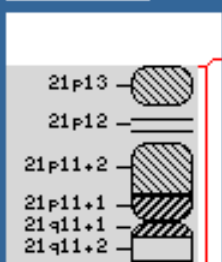
BIOINFORMATIKA
GÉNHÁLÓZATOK- ÚTVONAL ANALÍZIS

Map Viewer Help
Human Maps Help
FTP
Chr. 21 Resource

Data As Table
View

Region Shown:

Go



Total Genes On Chromosome: 207 [[5 not localized](#)]

Region Displayed: 0-45M

bp [Download/View Sequence/Evidence](#)

Genes Labeled: 20 Total Genes in Region: 202

	UniGene	Genes_seq	symb	orient.	links	cyto.	fu
21p13			ZNF271	+	sv	ev 21	zir
			USP25	+	sv	ev 21q11.2	ub
21p12			GABPA	+	sv	ev 21q21.3	G
			USP16	+	sv	ev 21q22.11	ub
21p11.2			SOD1	+	sv	ev 21q22.11	su
			C21orf59	+	sv	ev 21q22.1	ch
21p11.1			IL10RB	+	sv	ev 21q22.11	int
21q11.1			ITSN1	+	sv	ev 21q22.1-q22.2	int
21q11.2			FLJ20856	+	sv	ev 21q22.11-q22.13	hy
			LOC51051	+	sv	ev 21q22.1-q22.2	pu
21q21.1			KCNJ6	+	sv	ev 21q22.13-q22.2	pc
			SH3BGR	+	sv	ev 21q22.3	SE
			C21orf25	+	sv	ev 21q22.3	ch

SDAP - Structural Database of Allergenic Proteins

Go to: [SDAP All allergens](#)

Go to: [SDAP Food allergens](#)

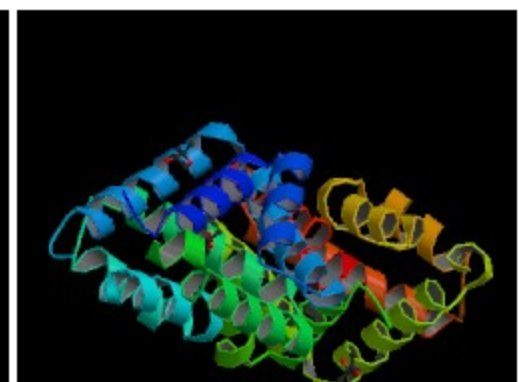
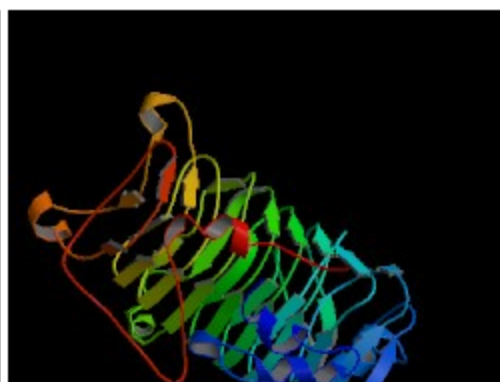
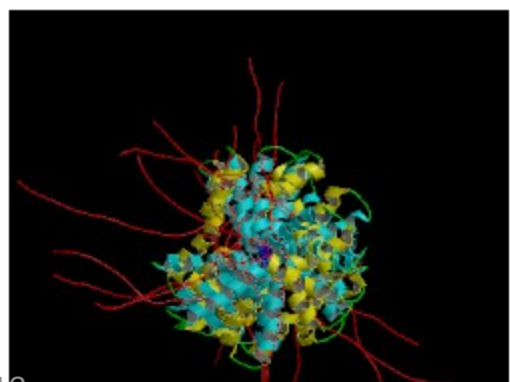
[Send a comment to Ovidiu Ivanciuc](#)

[Register for the SDAP Newsletter](#)

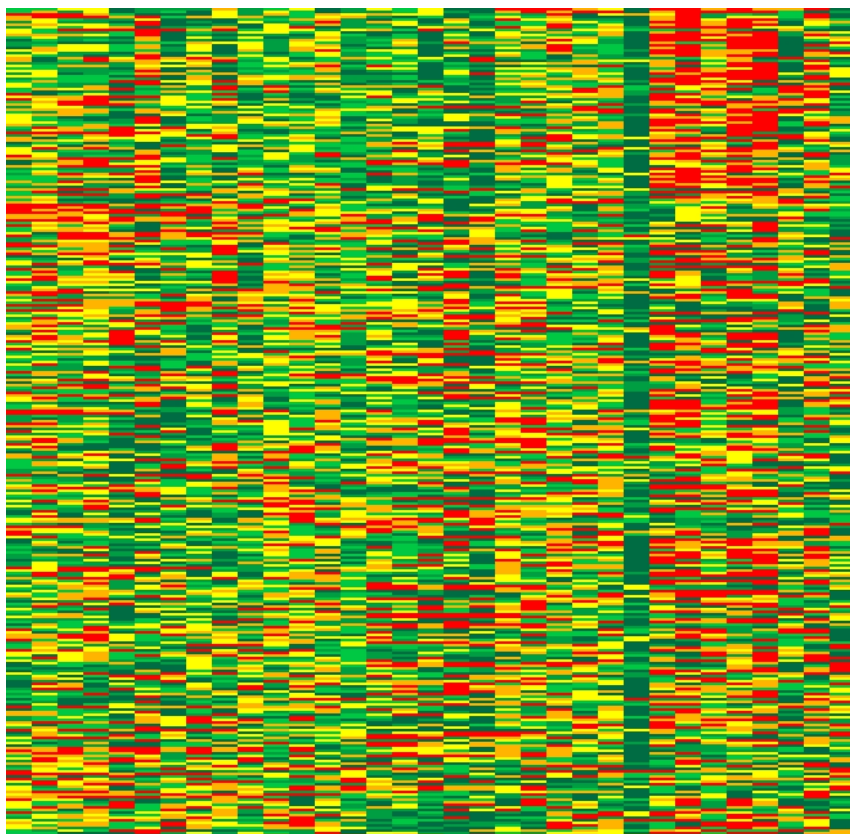
Alphabetical listing of allergens: [A](#) [B](#) [C](#) [D](#) [E](#) [F](#) [G](#) [H](#) [I](#) [J](#) [K](#) [L](#) [M](#) [N](#) [O](#) [P](#) [Q](#) [R](#) [S](#) [T](#) [U](#) [V](#) [W](#) [X](#) [Y](#) [Z](#)

SDAP is a Web server that integrates a database of allergenic proteins with various computational tools that can assist structural biology studies related to allergens. SDAP is an important tool in the investigation of the cross-reactivity between known allergens, in testing the FAO/WHO allergenicity rules for new proteins, and in predicting the IgE-binding potential of genetically modified food proteins. Using this Internet service through a browser, it is possible to retrieve information related to an allergen from the most common protein sequence and structure databases (SwissProt, PIR, NCBI, PDB), to find sequence and structural neighbors for an allergen, and to search for the presence of an epitope other the whole collection of allergens.

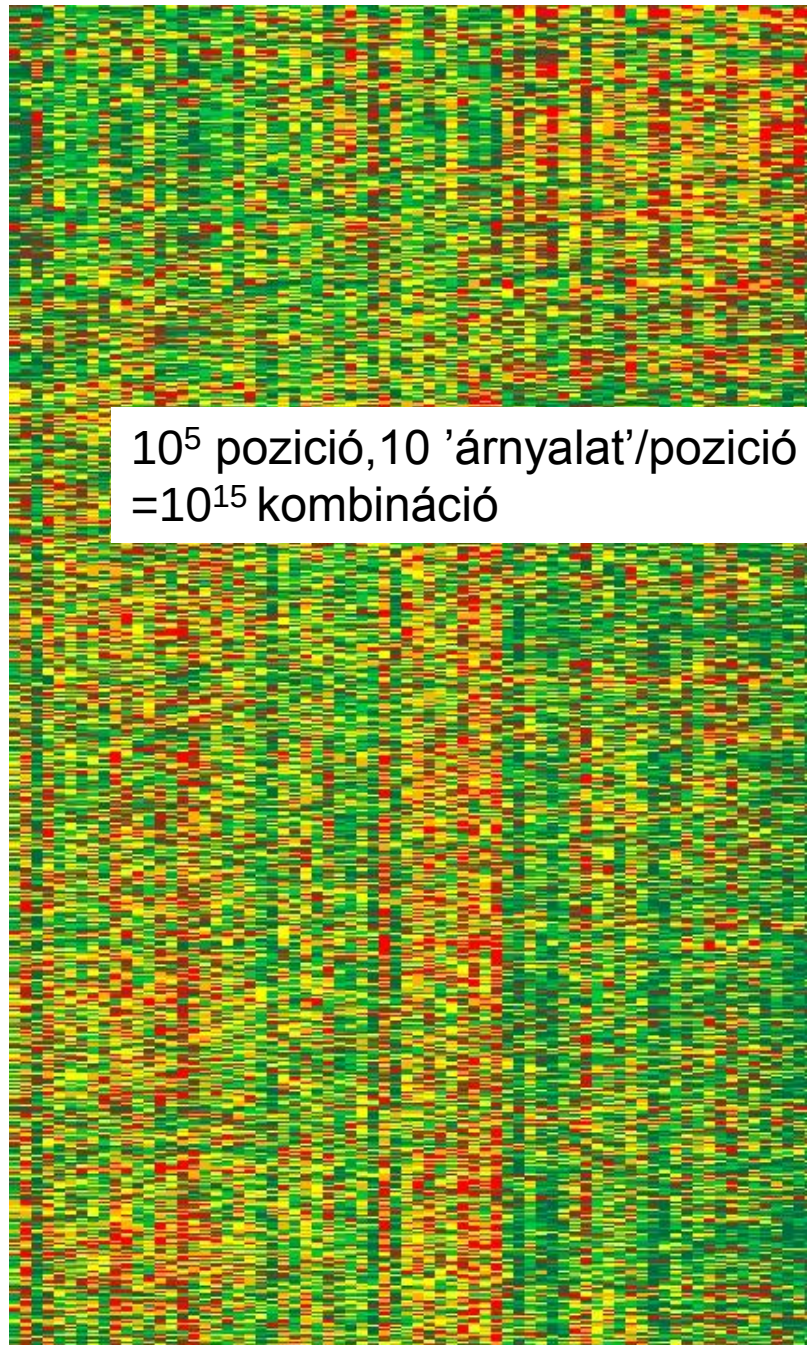
Read an [SDAP Overview](#) or select a SDAP function from the left column.



Az adatmátrix vizualizációja (hő térkép, klaszterezés)



2019.12.12.



Statisztikai módszerek

FREKVENTISTA

- Adott változó(k) gyakoriságát, frekvenciáját hasonlítja össze két populáció között
- „p” szignifikancia érték 95% C.I konfidencia intervallum mellett

BN-BMLA (Bayesian multilevel analysis)

- Random változók közötti kapcsolatok valószínűségének eloszlását mutatja
- Csomópontok: változók, élek: 2 csomópont közötti direkt függőséget mutatja
- A posteriori valószínűségi érték becslése a „Metropolis Coupled Markov Chain Monte Carlo (MC³)” módszerrel

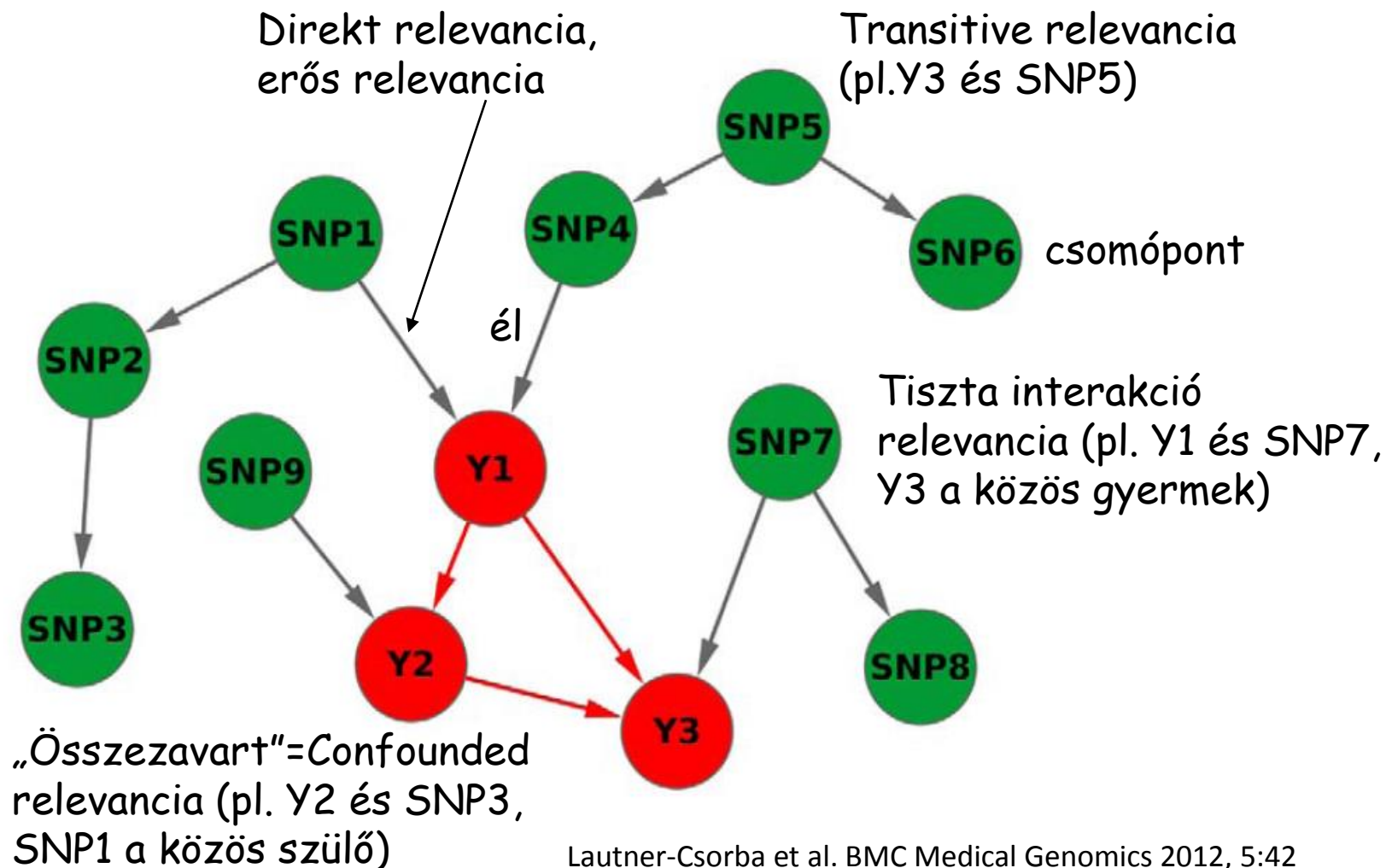
$P(A|B)$ -t az a posteriori valószínűségének is nevezik; a szokásos értelmezésben **A** valamiféle hipotézis, **B** egy megfigyelhető esemény, és a tétel azt adja meg, hogyan erősíti vagy gyengíti az esemény megfigyelése a hipotézis helyességébe vetett hitünket.

- Két csomópont között a „strong relevance”, erős kapcsolat posterior valószínűségének számítása az egyik legfontosabb érték: P (Posterior érték)=0 → nincs jelentős kapcsolat a prediktor és a célváltozó között, 1 → 100%-ban releváns kapcsolat

- Egy változó bizonyítottan releváns, ha a „strong relevance” –hoz tartozó posterior értéke 0,75 feletti, mérsékelten releváns változóról beszélhetünk, ha $0,5 \leq P \leq 0,75$ Célváltozók: SNPk, nem, Prediktor: Immunfenotípus (B, T),

Statisztikai módszerek

BN-BMLA

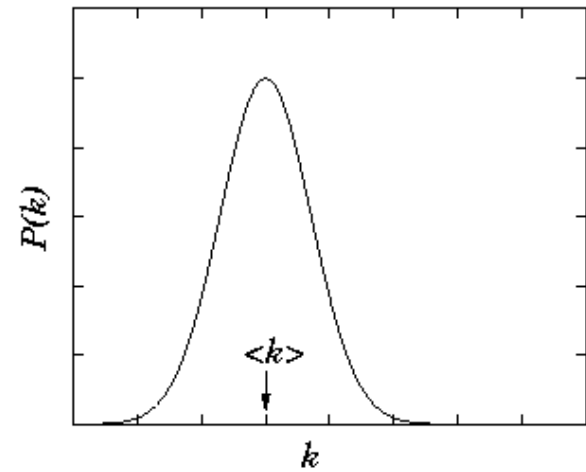


Lautner-Csorba et al. BMC Medical Genomics 2012, 5:42
<http://www.biomedcentral.com/1755-8794/5/42>

GENOMICS
INTERACTOMICS
EPIGENOMICS
BIBLIOMICS

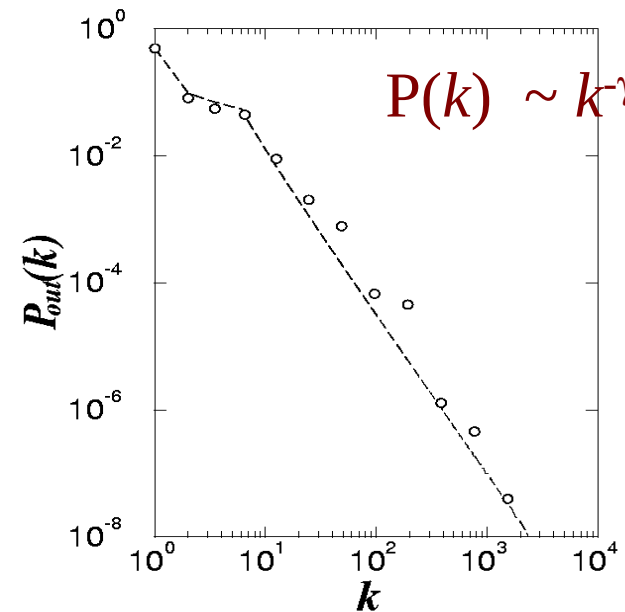
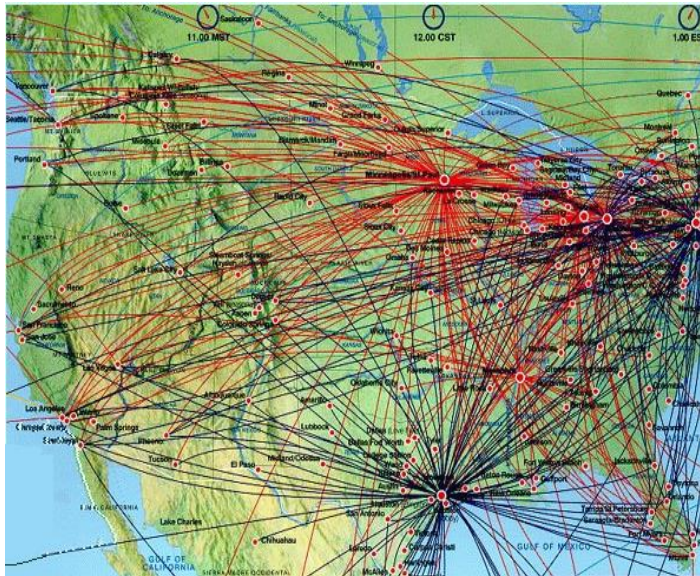
World Wide Web

Exponential Network



Expected

Scale-free Network



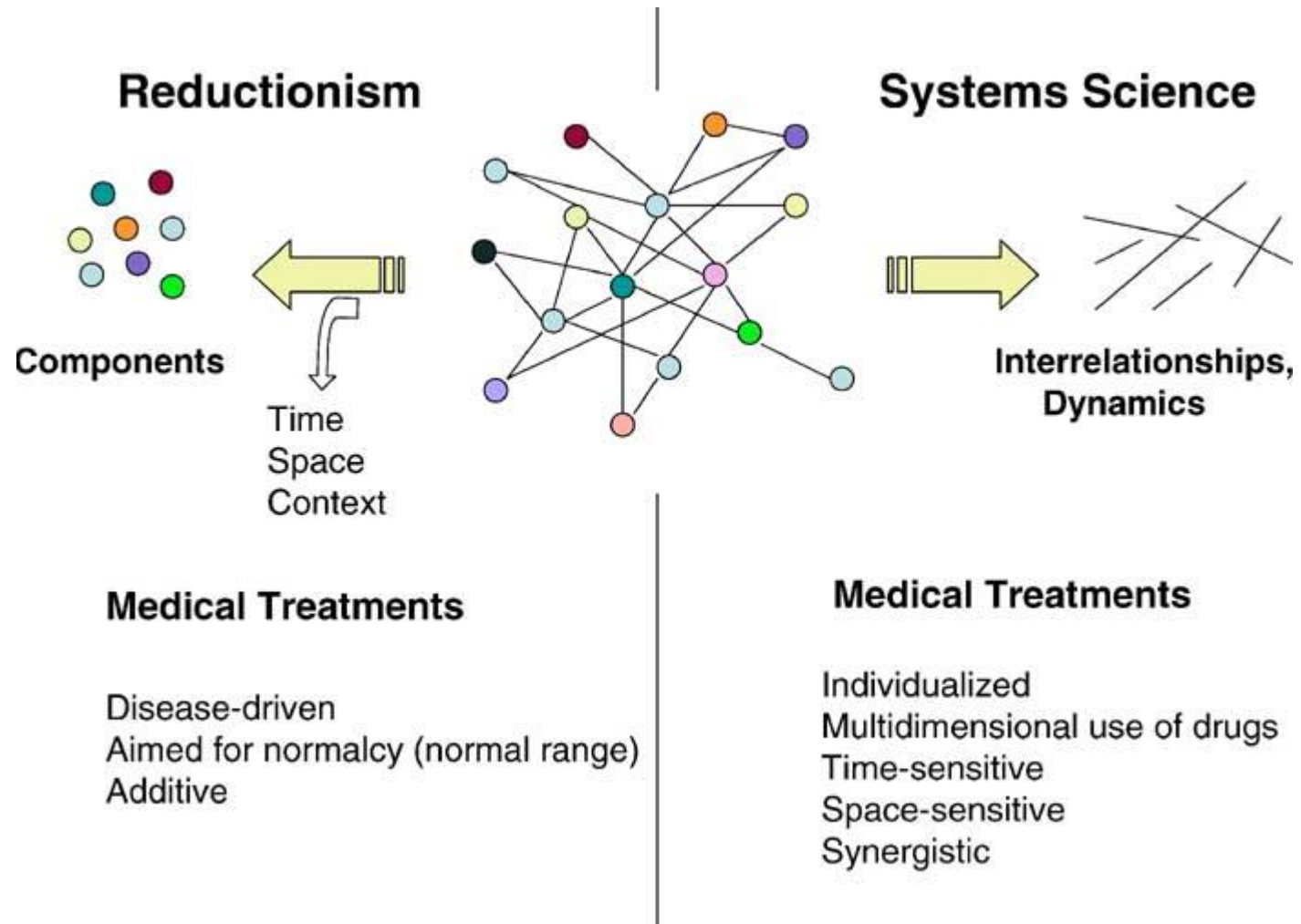
Found

2019.12.12.

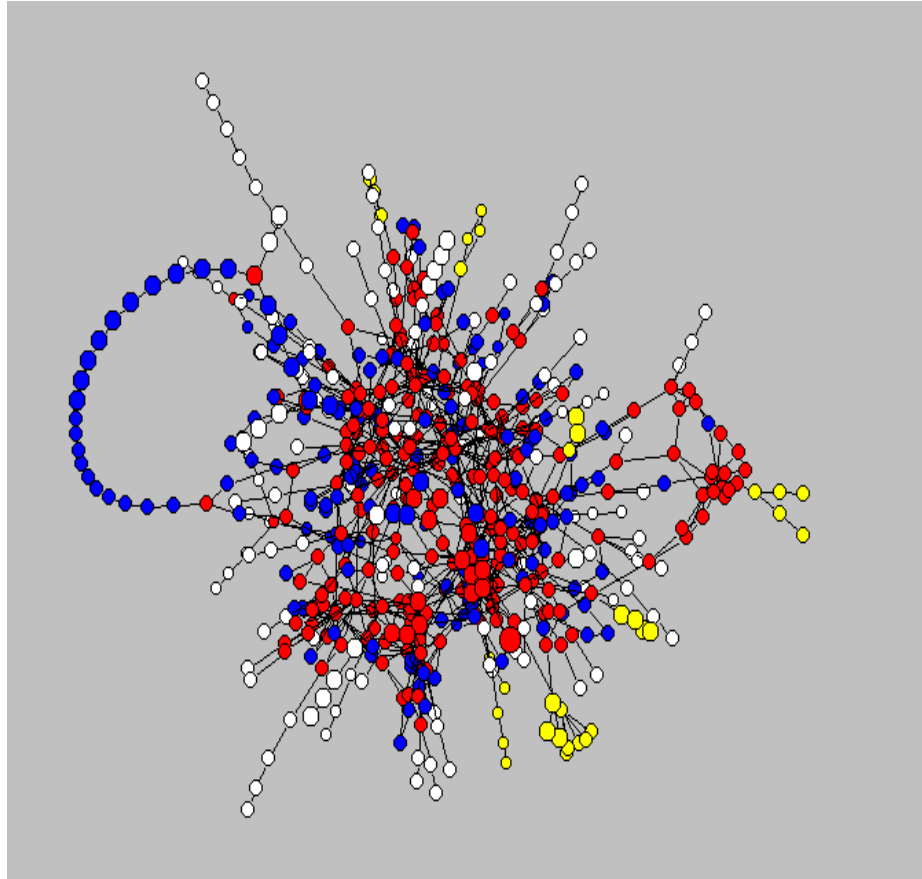
R. Albert, H. Jeong, A-L Barabási, *Nature*, **401** 130 (1999).

„Missing heritability”

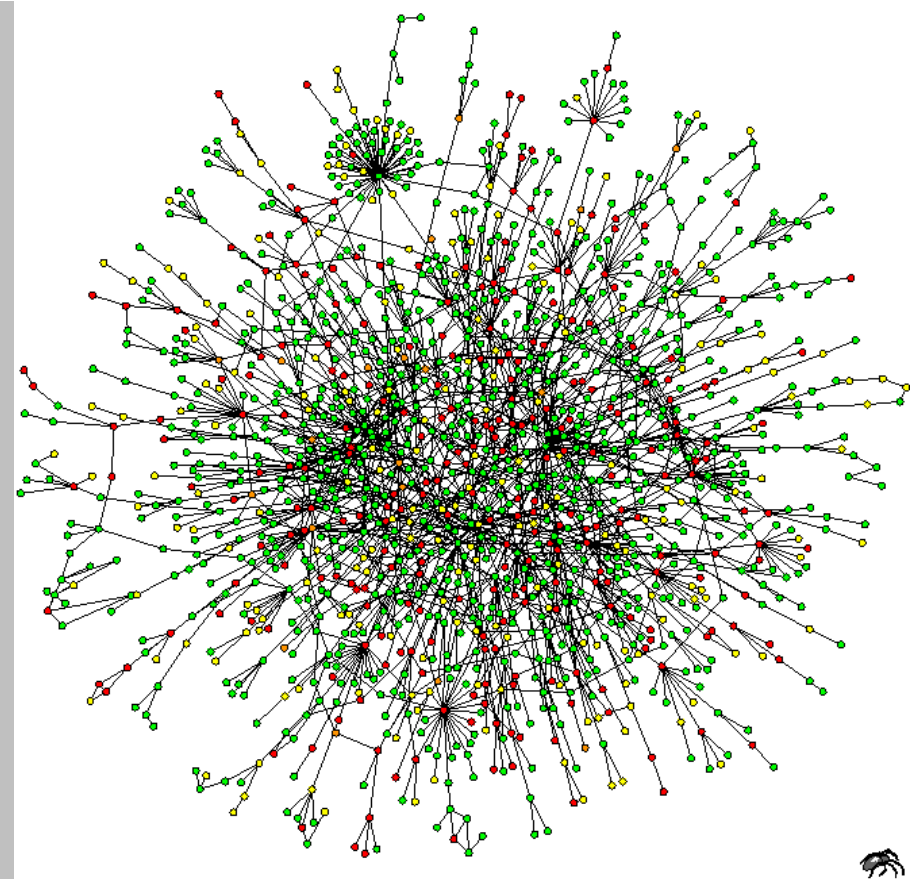
- Etnikai eltérések-klima, izoláció, szocializáció, memetika,
- Hálózati jellegek-sztokasztikus események-
- Epigenetikai (nem örökölt) hatások-reverzibilitás
- Ritka és nagy hatású vs gyakori és kishatású allélek
- Metagenomika- genomok szimbiózisa (microbiota)



Metabolic Network



Protein Interactions



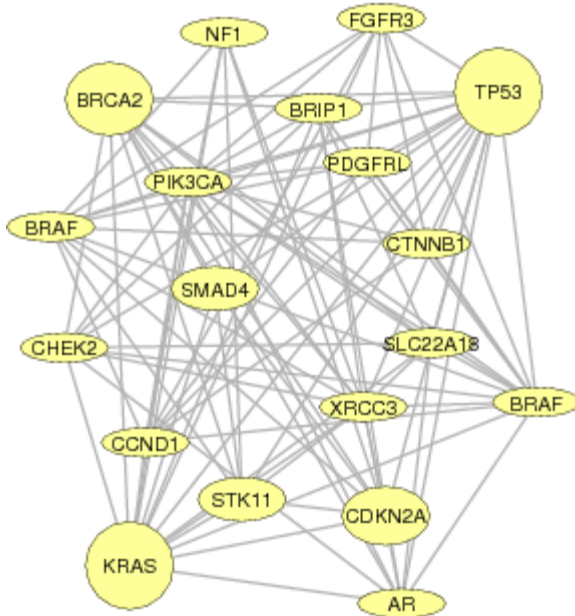
Jeong, Tombor, Albert, Oltvai, & Barabási, *Nature* (2000); Jeong, Mason, Barabási & Oltvai, *Nature* (2001); Wagner & Fell, *Proc. R. Soc. B* (2001)

2019.12.12.

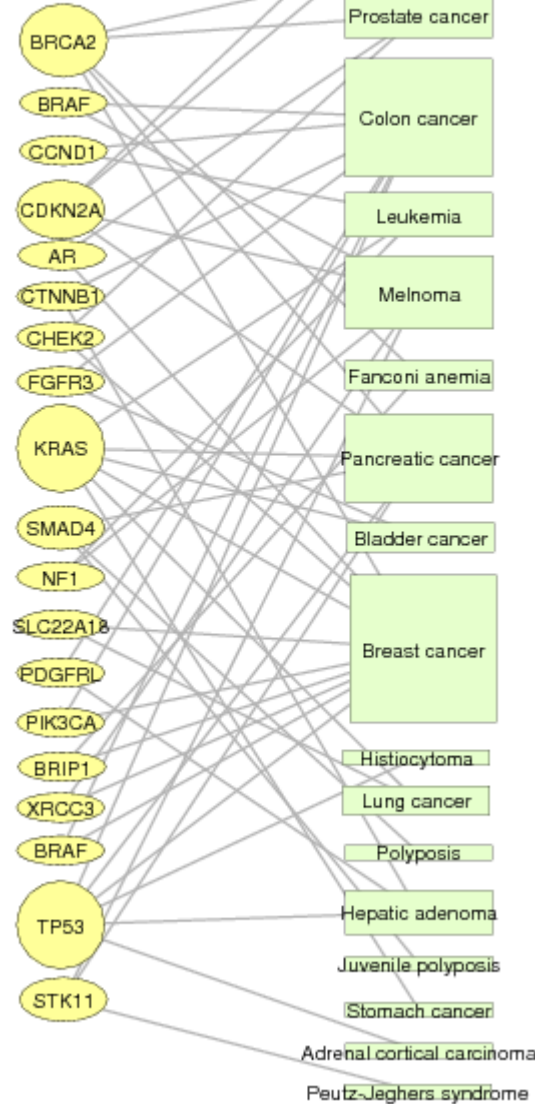
DISEASOME

PHENOME

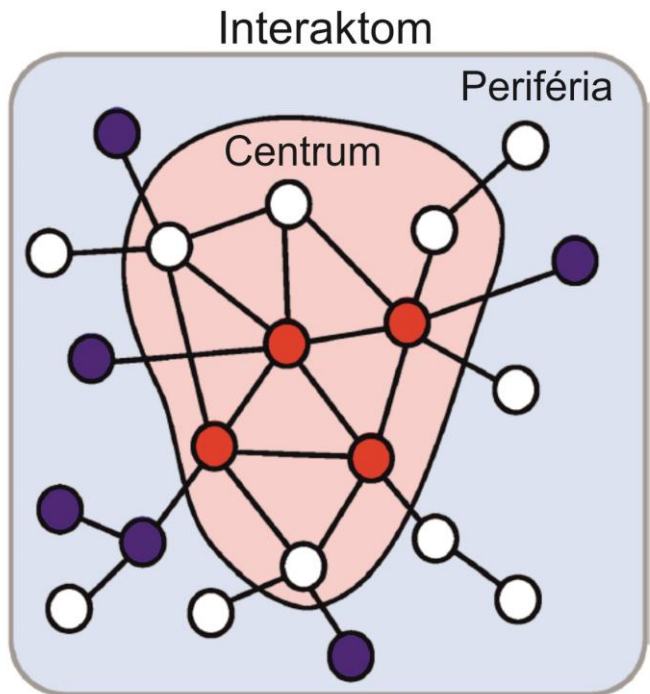
GENOME



**Gene
network**

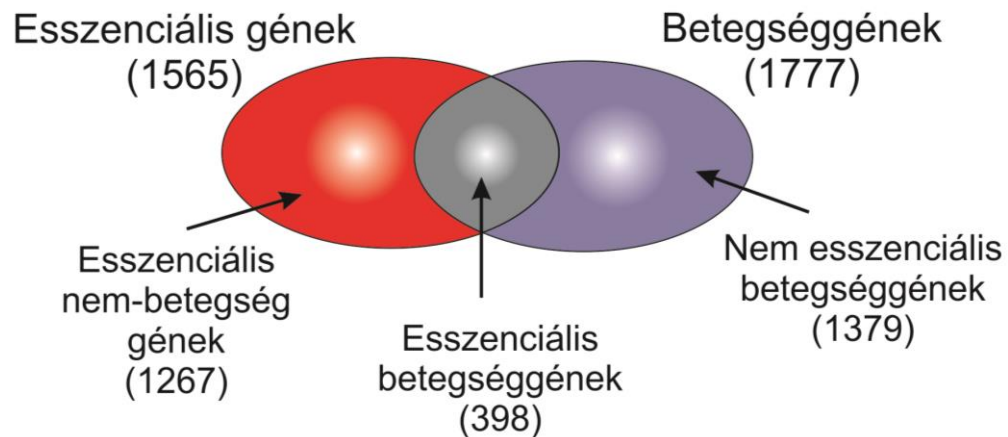


**Disease
network**

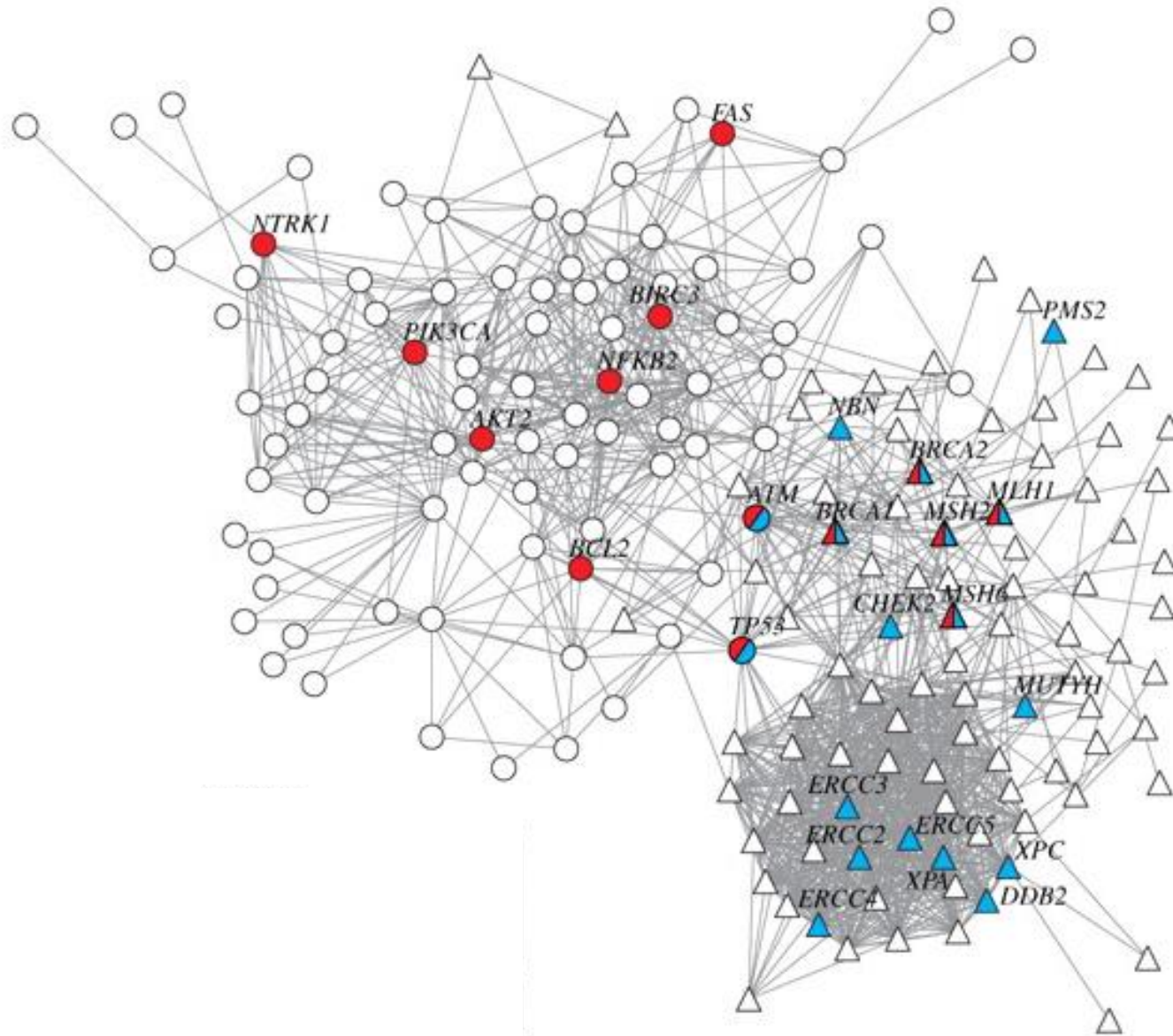


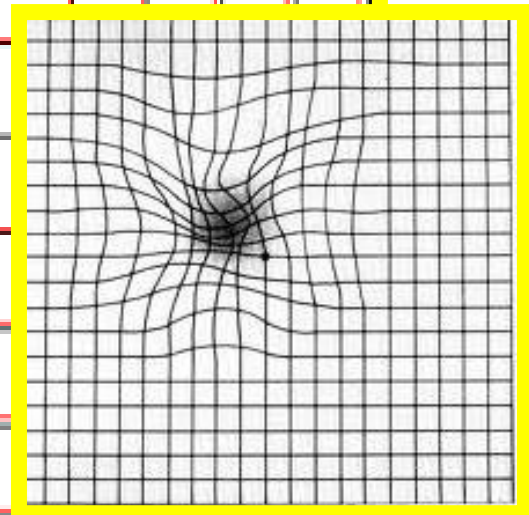
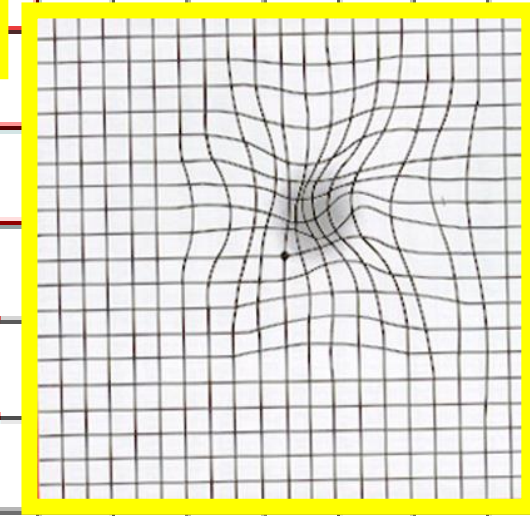
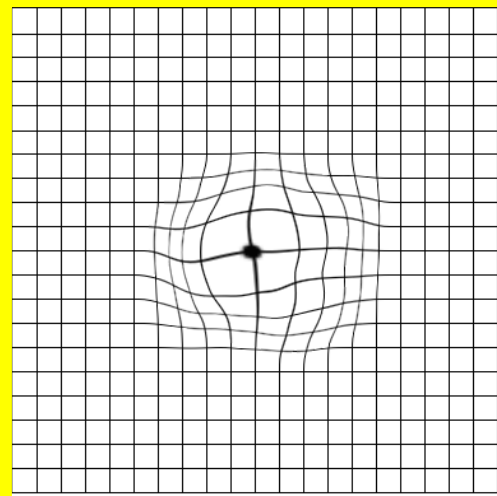
- Esszenciális fehérjék
- Betegség-asszociált fehérjék

Humán gének:
~25000



Az emberi vastagbélrák hálózata

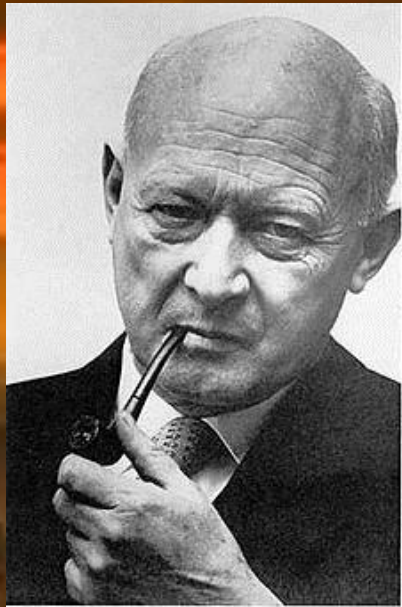




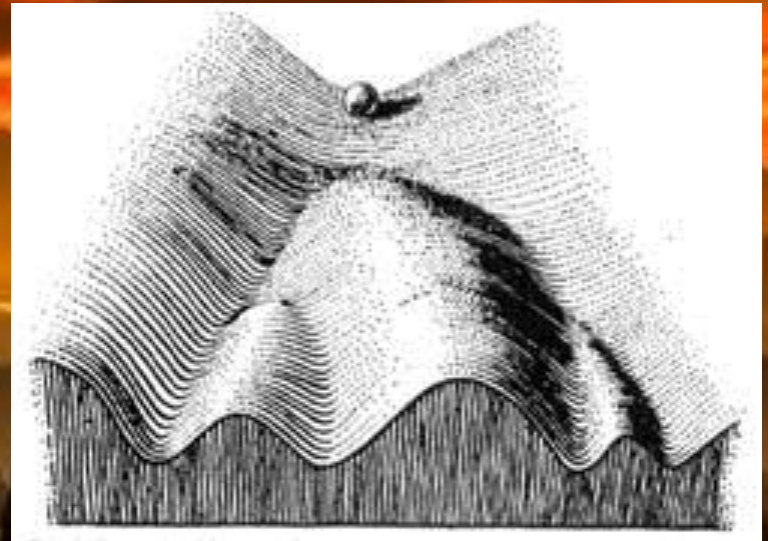
GENOMICS
INTERACTOMICS
EPIGENOMICS
BIBLIOMICS

„Missing heritability”

- Etnikai eltérések-klima, izoláció, szocializáció, memetika,
- Hálózati jellegek-sztokasztikus események-
- **Epigenetikai (környezeti) hatások-reverzibilitás**
- Ritka és nagy hatású vs gyakori és kishatású allélek
- Metagenomika- genomok szimbiózisa (microbiota)

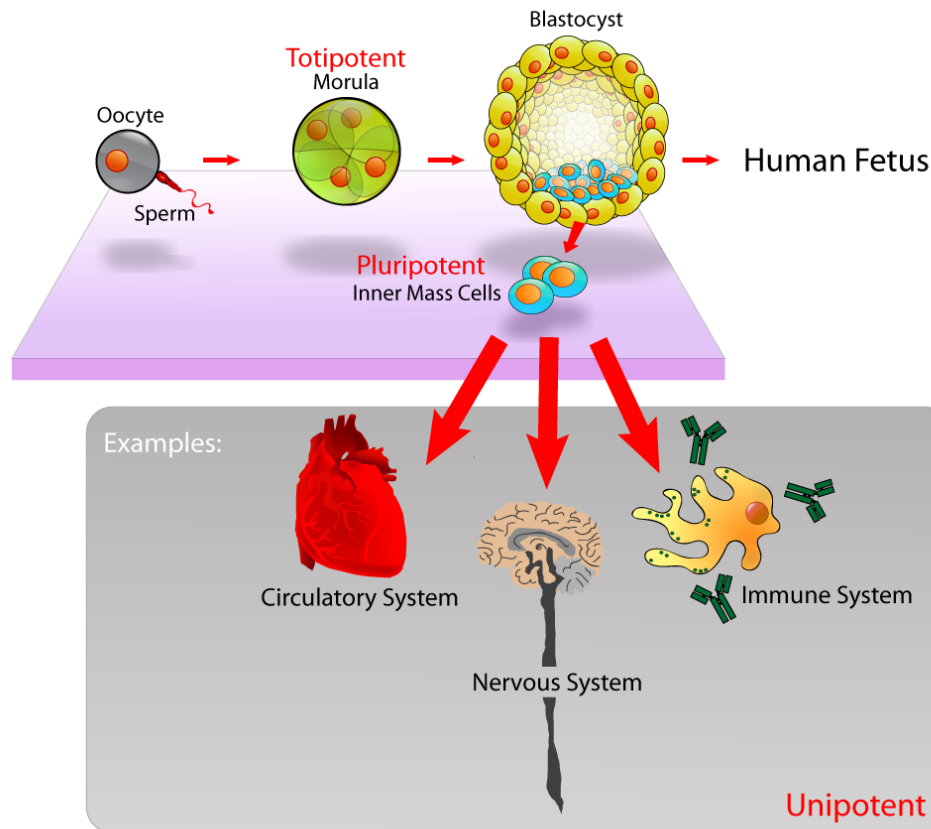
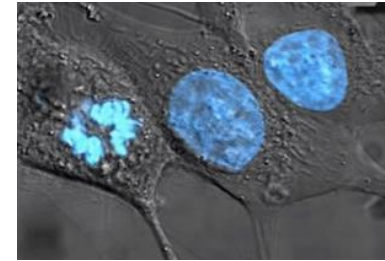


Conrad Hal Waddington
1905-1975

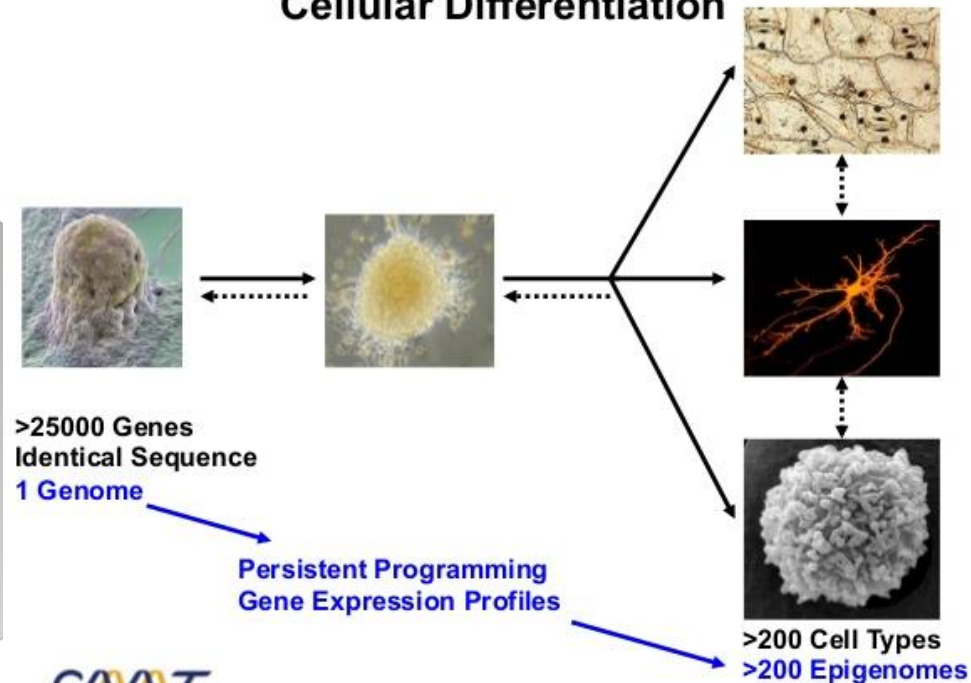


Hogyan határozza meg ugyanaz a genetikai összetétel az embrionális differenciálódás során létrejövő sokféle sejt fenotípust és a környezeti hatások hogyan alakítják tovább ezt a fenotípust

Ugyanaz a DNS tartalom, de > 200 sejttípus



From Genome to Epigenomes – Cellular Differentiation



2019.12.12.

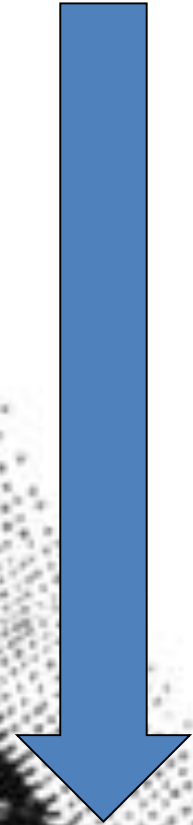


totipotent

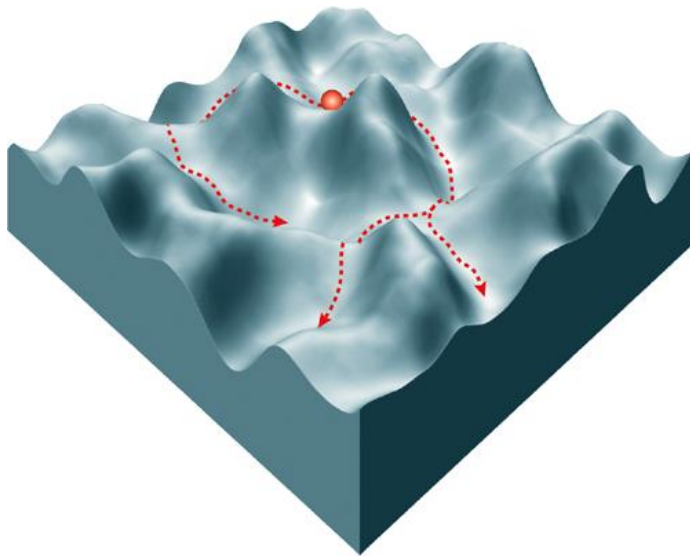
pluripotent

multipotent

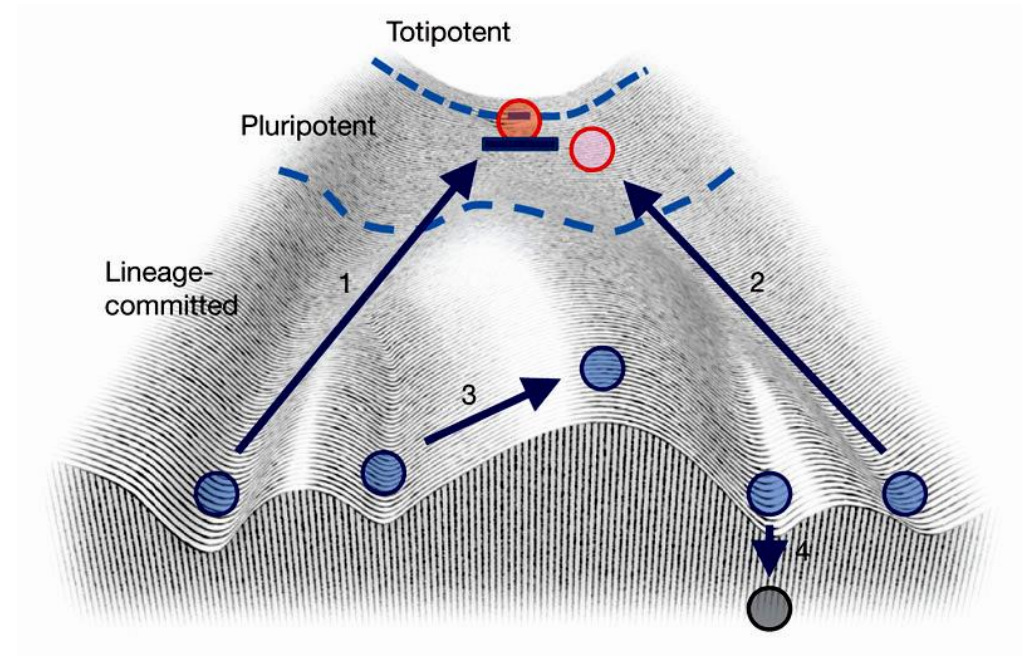
unipotent



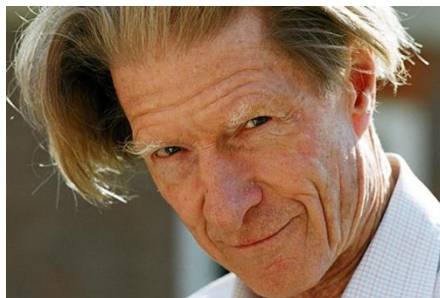
REPROGRAMOZÁS→INDUKÁLT PLURIPOTENS ÖSSEJTEK



Nature Reviews | Molecular Cell Biology



Orvosi Nobel díj, 2012. október 8.



John B. Gurdon



Shinya Yamanaka

Joe Klein:
The CIA's
Afghan Disaster

Yemen: The
New Center
Of Terror

Why (If) Blackmen
Haven't Succeeded
In America

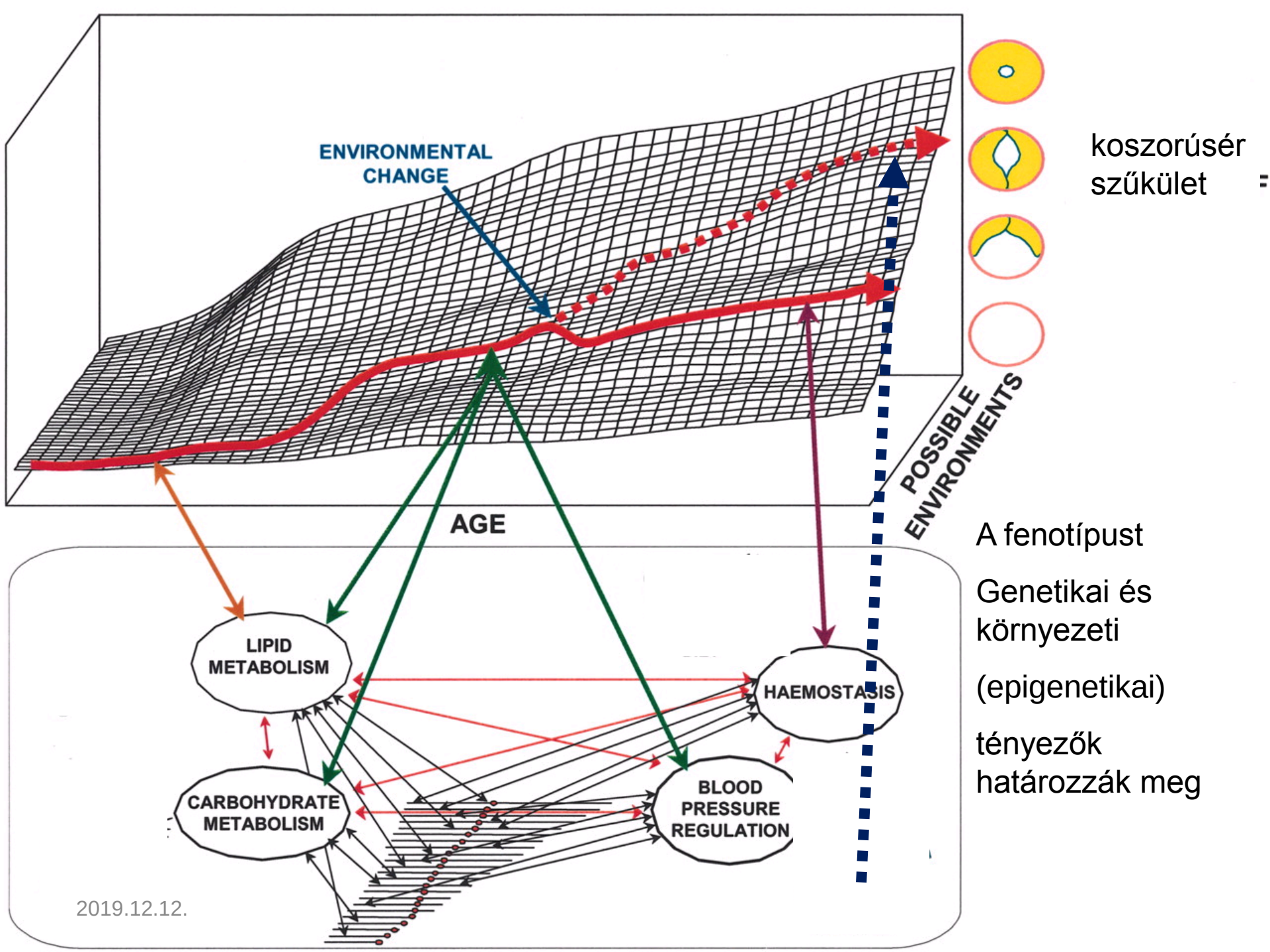
TIME

WHY YOUR DNA ISN'T YOUR DESTINY

The new science of epigenetics
reveals how the choices you
make can change your genes
—and those of your kids

BY JAMES KILGUS





Epigenetikai változás: a nukleotidsorrendet nem érintő kovalens és reverzibilis módosulás

Öröklődő betegségek
(mindig van **környezeti**
komponense)

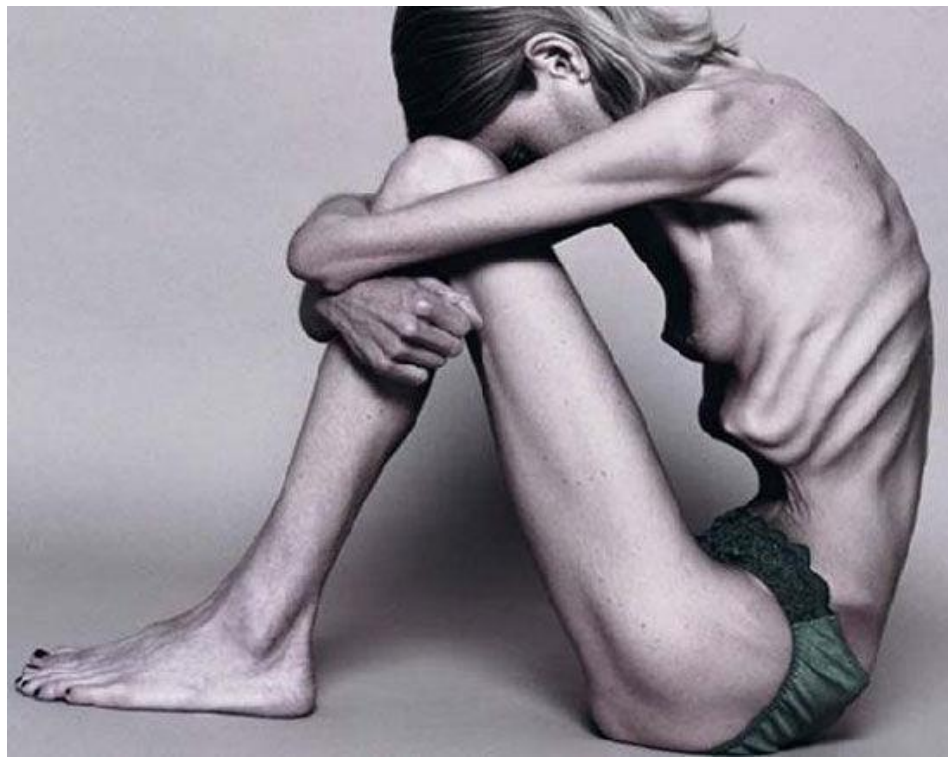
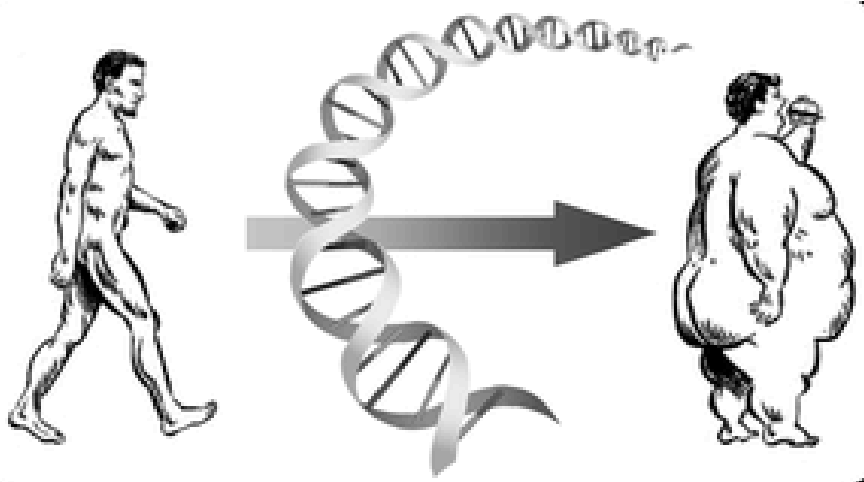
Nem öröklődő betegségek
(mindig van **öröklődő**
komponense)



Fertőzés
Baleset
Mozgás
Táplálkozás
Toxinok
Stress
Pszichikai hatások



Kórosan nagy testsúly



Kóros soványság

Epigenetikai/epigenomikai (EWAS) változásokat indukál

- anyai hatások (intra uterin, szülés, szoptatás)
- sejtdifferenciálódás
- táplálkozás
- mozgás,sport
- toxin, gyógyszer
- fertőzés
- fény
- zene
- stress és egyéb pszichológiai hatások (depresszió, abuzus)
- szociológiai hatások, csoportkontaktusok, nevelés, család

EPIGENETIKAI HATÁSOK

DNS metiláció

Hisztion
modifikációk

telomer/telomeráz



GENOM

kis RNS-ek

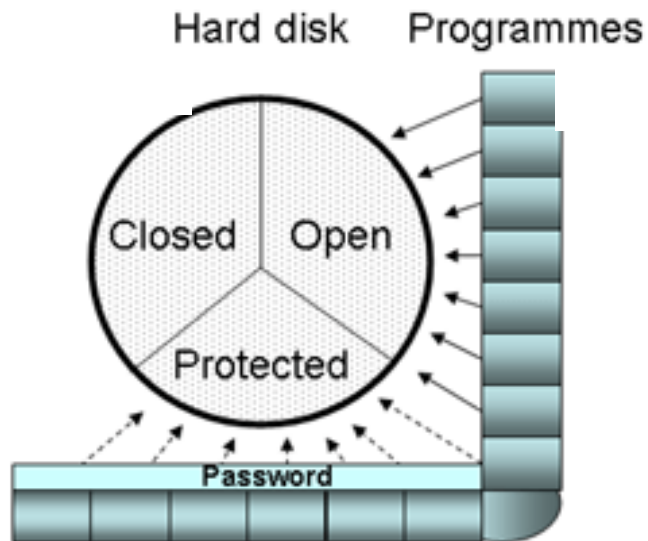
transzkripció
faktorok

fehérjék

mRNS

Fenotípus
fehérjék

Biokibernetikai analógia



számítógép

Genetika-epigenomika

„hardver-softver”

- Az öröklődés (hajlam) lényegében **irreverzibilis**
- Az epigenetikai hatások nagyrésze **reverzibilis**

**AZ ÉLETMÓD VÁLTOZTATÁS
ÓRIÁSI JELENTŐSÉGE !!!
AZ EGÉSZSÉGNEVELÉS
FŐ ÜZENETE**





*"I think the next century
will be the century
of complexity."*

Stephen Hawking
January 23, 2000`

2019.12.12.