

HUMÁN HAPLOTÍPUS MAPPING



A bemutatót készítette:
Ágyi Ákos

International HapMap Project



A haplotípus meghatározása

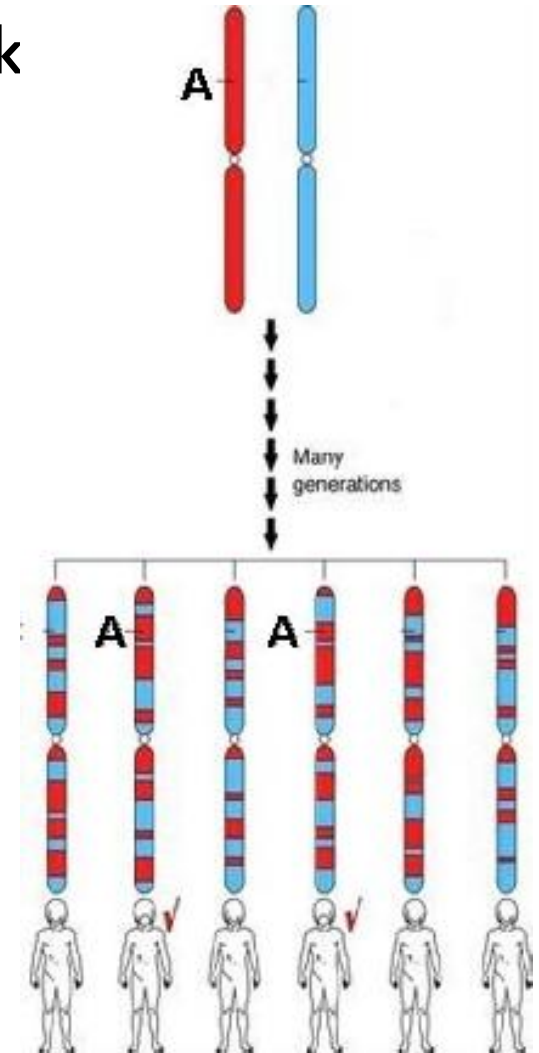
2

- Az allélok egy specifikus készletét mely egy kromoszómán vagy a kromoszóma egy specifikus részén van jelen haplotípusnak nevezzük

A haplotípusok eredete

3

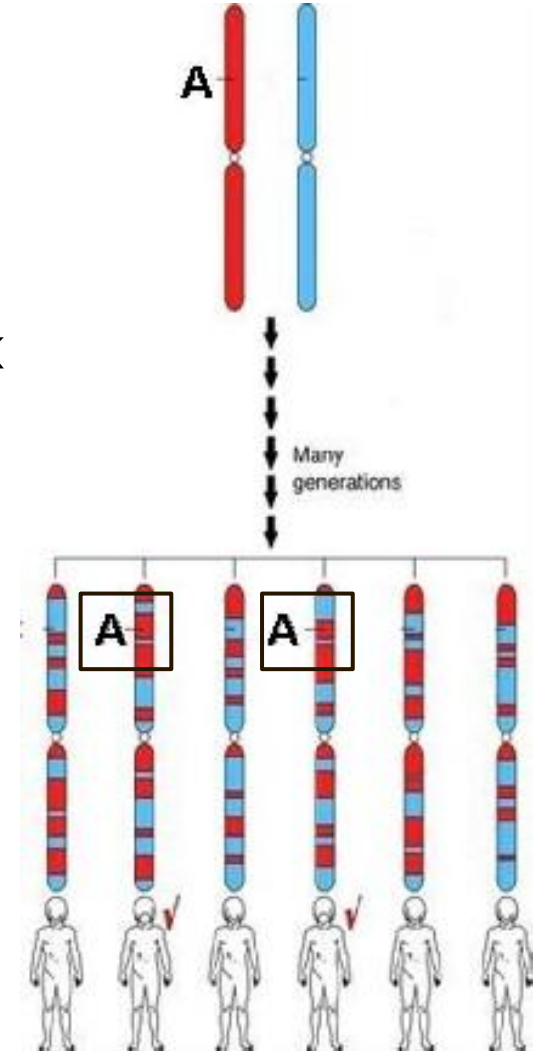
- Egy egyén minden kromoszóma párjának egyik felét az anyjától a másik felét pedig az apjától örökli
- De a kromoszómák nem tökéletes másolatokként adódnak tovább
- A kromoszóma párok tagjai kicserélnek egymás között darabokat
- Hibrid kromoszóma adódik át a következő generációnak



A haplotípusok eredete

4

- Egy beltenyésztett populációban sok generáción át az ősi kromoszómák többszörös rekombinációt szenvednek el
- Az ősi kromoszóma egyes részei közösek több egyénben
- Ezek a részek - melyek nem törtek el a rekombinációk során – a haplotípusok
- Segítségükkel kereshetünk géneket amelyeknek szerepük van betegségekben



A haplotípusok eredete

5

- Fosszilis és genetikai bizonyítékok alapján a ma élő emberek őse Afrikában élt

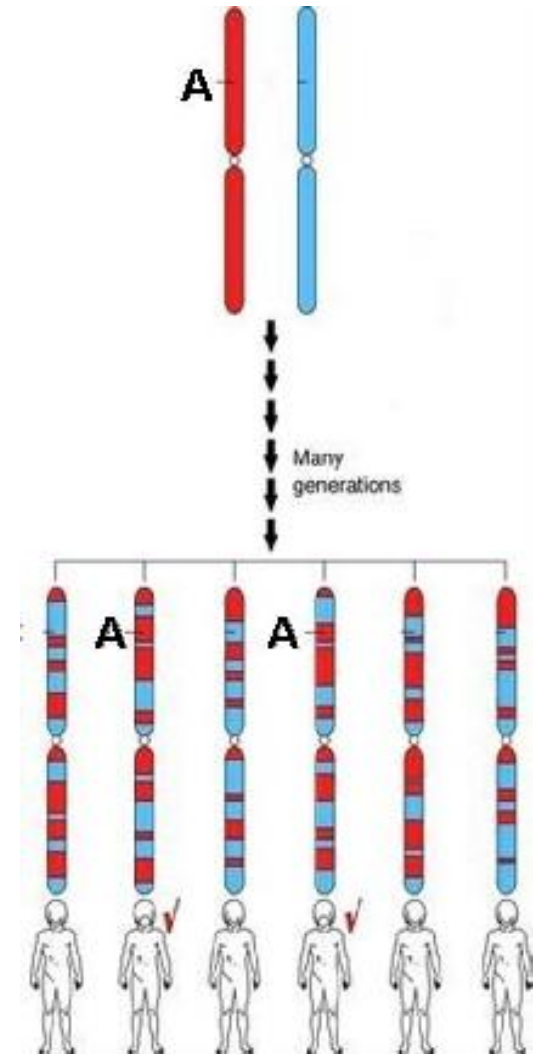


- Mivel egy relatív fiatal faj vagyunk a leg több változatosság bármely jelenlegi populációban az ősi populációból származik
- Az Afrikából elvándorolt populációk elvitték magukkal a variáció egy részét de nem mindet, ezért az Afrikán kívüli populációk haplotípusai az Afrikán belüli populációk haplotípusainak csak részhalmozai

A haplotípusok eredete

6

- Új haplotípusok létrejöhetnek:
 - ▣ Mutációkkal
 - ▣ Rekombinációval (az anyai és az apai kromoszómák között kicserélődnek megfelelő DNS szakaszok) a keletkező kromoszóma az apai és anyai haplotípus mozaikja.



International HapMap Projekt

7

- Együttműködés akadémiai központok kutatói, non – profit kutató csoportok és magán cégek között

- Célja:
 - A humán genom haplotípus térképének az elkészítése
 - Egy olyan kutatási eszköz létrehozása amely segíti a kutatókat a világ minden táján, hogy felfedezhessenek olyan genetikai faktorokat amelyek hozzájárulnak:
 - Betegségre való hajlamhoz
 - Betegség elleni védelemhez
 - Gyógyszerre adott válaszhoz

International HapMap Projekt

- A humán genom projektel (mely lefedi a genomnak azt a 99.9% - át amelyben azonosak vagyunk) ellentétben a HapMap projekt karakterizálja a mintázatokot a maradék 0,1% - ban amelyben különbözünk egymástól.

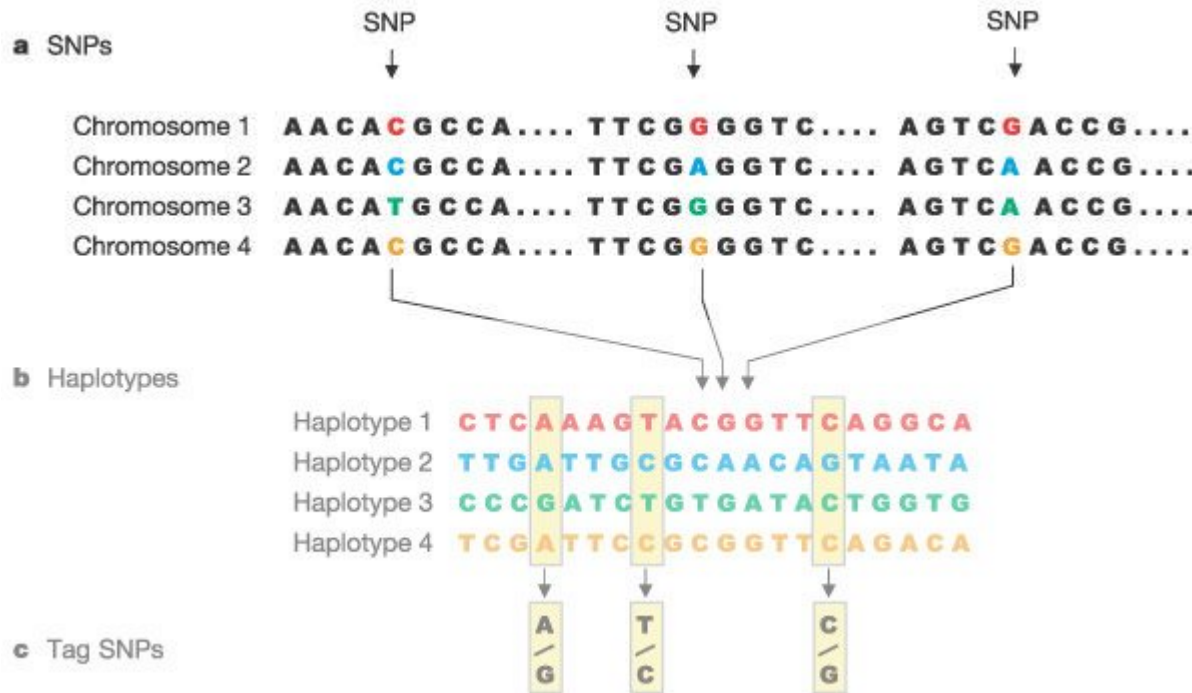
Mi a haplotípus térkép?

9

- Leírja az emberekben előforduló genetikai variánsok gyakori mintázatait
- Megmutatja, hogy:
 - ▣ Mik ezek a variánsok?
 - ▣ Hol fordulnak elő a mi DNS –ünkben?
 - ▣ Milyen ezeknek a variánsoknak az eloszlása az emberek között, valamint a populációk között a világ különböző tájain?

Mi a haplotípus térkép alapja?

10

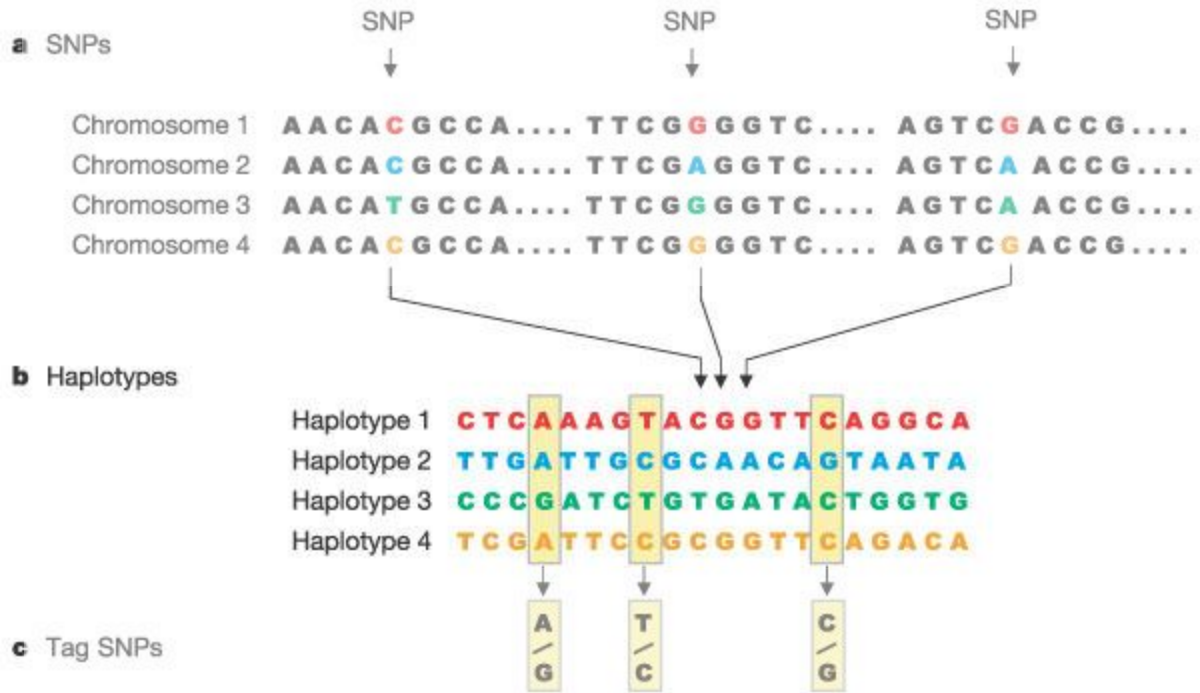


- Látható egy kromoszóma egy adott szakaszának négy különböző emberben található verziója. A DNS szekvencia nagy része azonos ezeken a kromoszómákon, de három esetben variáció lép fel (SNP). Minden SNP esetében két lehetséges allél van.

Az **SNP: különbség** a kromoszómák között, konkrétan **egy bázisban**, mely jelen van a DNS egy bizonyos szakaszán. **Pl.** egyes kromoszómák rendelkezhetnek egy C – al (C allél) azon a bizonyos szakaszon, míg mások T – el (T allél).

Mi a haplotípus térkép alapja?

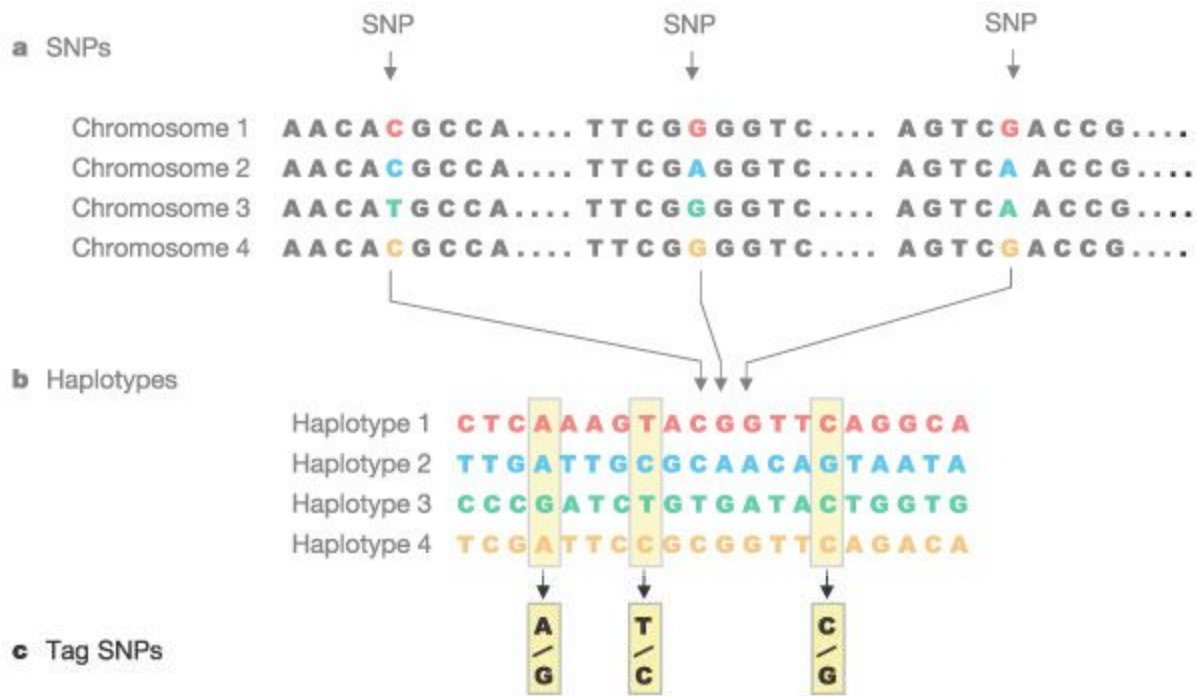
11



- A haplotípust az allélek bizonyos kombinációja alkotja. A b. panelen be van mutatva 20 SNP genotípusa, melyek 6000 bázispár hosszú DNS – re terjednek ki. Csak a variábilis bázisok vannak mutatva az ábrán, beleértve a 3 SNP – t melyek az a. panelről már ismerősek .

Mi a haplotípus térkép alapja?

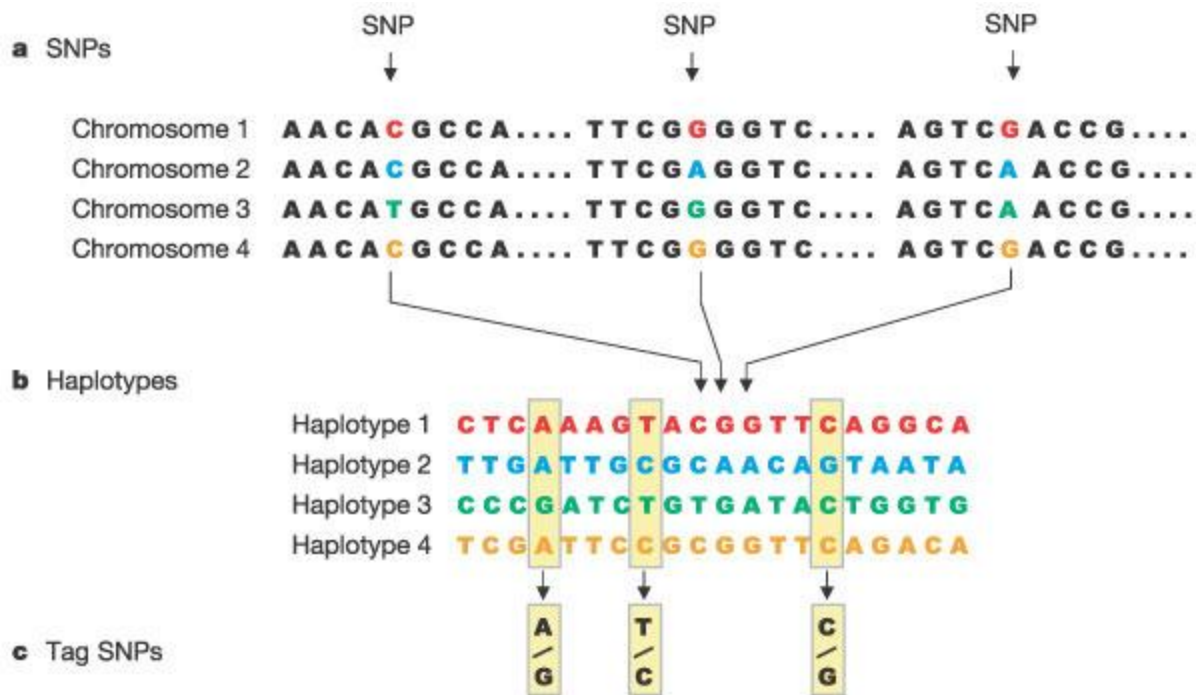
12



- Csupán három “Tag SNP” genotipizálása a 20 – ből elégséges a 4 haplotípus azonosításához. Például. Ha egy bizonyos kromoszóma rendelkezik az A - T - C mintázattal a három Tag SNP – n, akkor ez a mintázat megegyezik az 1. haplotípus mintázatával, tehát azonosítható az 1. haplotípussal. Megj. Sok kromoszóma hordoz közös (azonos) haplotípust a populációban.

A HapMap készítése

13

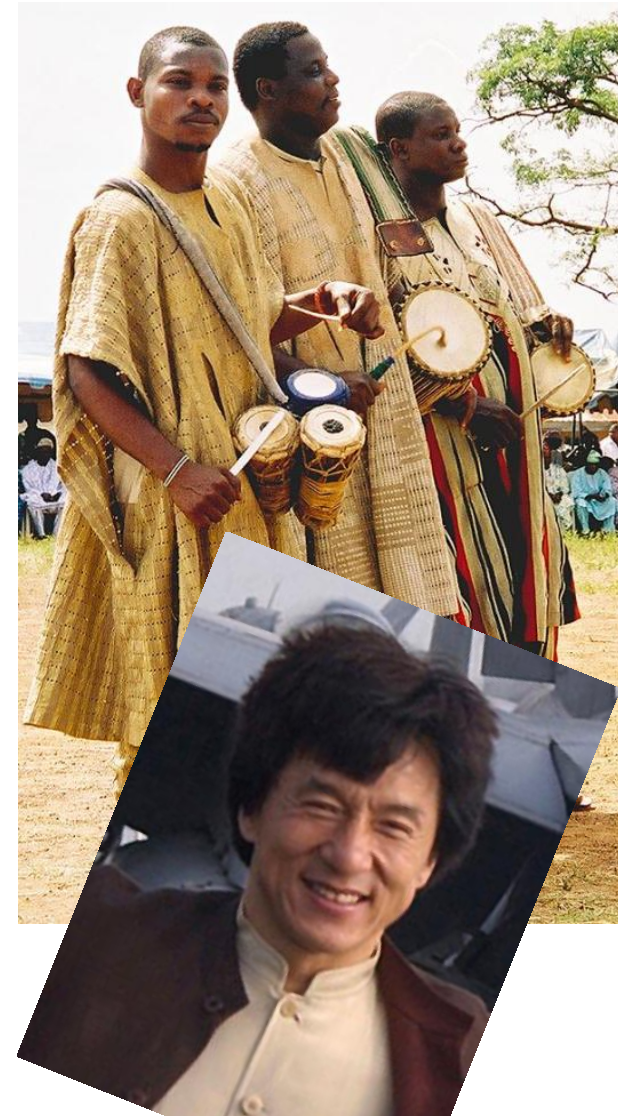


- SNP – k azonosítása több egyénből származó DNS mintákból
- Szomszédos együtt öröklődő SNP – k összeállítása haplotípusokba
- A haplotípusokon belül „Tag” SNP – k azonosítása melyek egyedileg azonosítják ezeket a haplotípusokat

DNS minták és populációk

14

- Populációk kiválasztása földrajzi eredet szerint
- 270 DNS minta (populáció és nem van megjelölve) :
 - 90 (30 trió, 2 szülő és egy felnőtt gyerek) Utah, AEÁ (észak és nyugat európai ősökkel)
 - 90 (30 trió) Ibadan, Nigéria (Yoruba emberek, a legnagyobb etnikai csoport Nyugat Afrikában)
 - 45 (egymással rokonságban nem álló japánok) Tokyo, Japán
 - 45 (egymással rokonságban nem álló kínaiak, Han Chinese) Beijing, Kína



Genotipizálás

15

- 5 féle genotipizálási technológia (módszer)
- Így össze hasonlítható:
 - A pontosságuk
 - Sikerességi rátájuk
 - Költségük

Genotipizálás minőségének a biztosítása

16

- I. a projekt kezdetén több módszerrel vizsgálták ugyanazokat a mintákat. A genotipizálási módszerek által produkált adatok átlagosan 99.2% - ban teljesek és 99.5% - ban pontosak voltak (legkevesebb két másik módszerhez viszonyítva).
- II. Minden genotipizálás esetén használtak belső próbát, ezen kívül a triók vizsgálatával le tudták ellenőrizni az SNP – k mendeli öröklődését
- III. Egy módszerrel elkészített genotipizálásokat eltárolják, majd random módon kiválasztanak egyeseket és újra genotipizálják őket más módszerrel.

A HapMap fejlődése

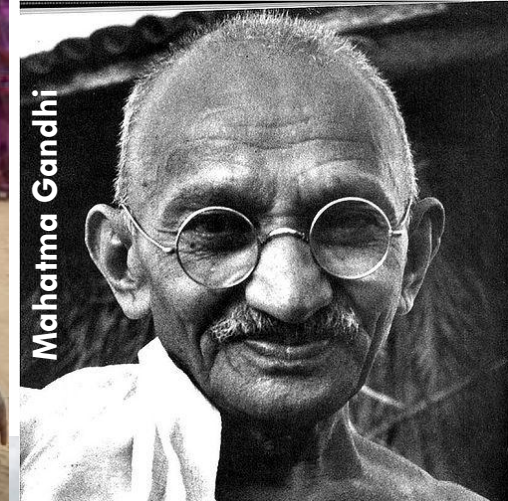
- I. Fázis: 1,3 millió SNP genotipizálása

- II. Fázis: további 2,1 millió SNP genotipizálása ugyan azokból az egyénekből (mintákból)
 - Nagyobb SNP sűrűség (1 kilobázisonként)
 - Újabb és olcsóbb genotipizálási módszerek jelentek meg közben

A HapMap fejlődése – mintaszám növelése

18

- További minták az eredeti 4 populációból
- Minták 7 újabb populációból:
 - DNy AEÁ afrikai ősökkel
 - Kínaiak Denverből (városi környezet), AEÁ
 - Gujarati Indiaiak Texas, AEÁ
 - Luhya emberek, Webuye, Kenya
 - Maasai emberek Kinyawa, Kenya
 - Los Angeles, California, AEÁ mexikói ősökkel
 - Toszkánok, Olaszország



A HapMap fejlődése – mintaszám növelése

19

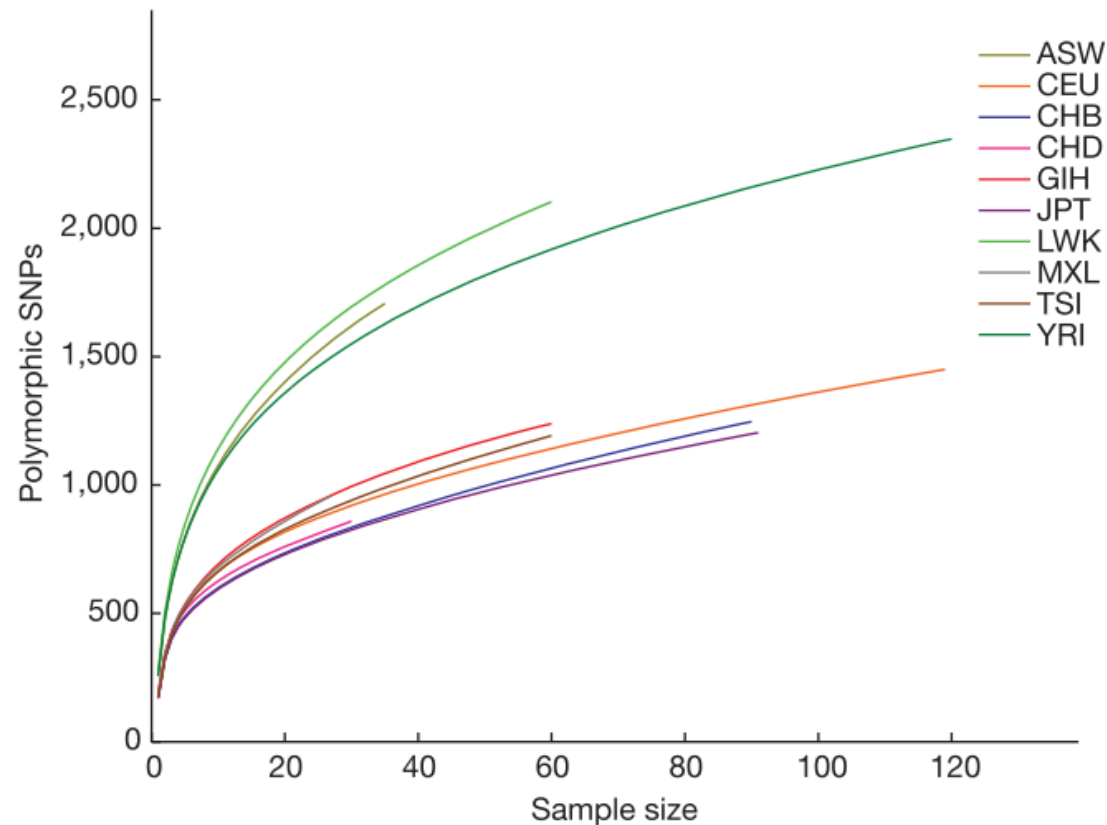
- Két módszerrel történt a genotipizálás, az eredmények 99,5% - ban megegyeztek
- Megvizsgálták, hogy a minták közül melyik tud SNP – k felfedezéséhez forrásul szolgálni (sok populációt megvizsgálni vs. egyet vizsgálni mélyrehatóbban)
- Az afrikai minták sokkal teljesebb felfedezési források a nem afrikai mintákhoz mint fordítva

A HapMap fejlődése – mintaszám növelése

20

□ A mintaméret nagyságának a hatása az SNP – k számára

□ Az afrikai eredetű populációk (LWK, ASW és YRI) esetében a minta mérettől függetlenül több variánst fedeztek fel mint a nem afrikai mintákban



A HapMap fejlődése – kis gyakoriságú variánsok

21

- A technika fejlődésével a kis gyakoriságú variánsokat is meg tudták vizsgálni
- A kis gyakoriságú variánsok esetében az Afrikai minták nem bizonyultak teljesnek az Afrikán kívüli populációhoz
- Ez azt mutatja, hogy a kis gyakoriságú variánsok újabb eredetűek

Adatok közzététele

22

- Az adatok bárki számára szabadon elérhetők
- <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>



International HapMap Project

[Home](#) | [About the Project](#) | [Data](#) | [Publications](#) | [Tutorial](#)

[中文](#) | [English](#) | [Français](#) | [日本語](#) | [Yoruba](#)

About the HapMap

[What is the HapMap?](#)

[Origins of Haplotypes](#)

[Health Benefits](#)

[Populations Sampled](#)

[Ethical Issues](#)

Data Release Policy

Ten centers in Japan, the United Kingdom, Canada, China, and the United States are genotyping the samples. Five different genotyping technologies are being used, and the Project is following strict quality control standards to ensure that the data generated are of high quality. The data being generated by the Project are the new SNPs identified, the genotypes of the 270 individual DNA samples for about 3 million SNPs, the frequencies of SNPs and haplotypes in each population, and the tag SNPs used to identify haplotypes.

Összefoglalás

- A haplotípus térkép egy olyan kutatási eszköz amelynek segítségével felfedezhetnek olyan genetikai faktorokat amelyek hozzájárulnak:
 - ▣ Betegségekre való hajlamhoz
 - ▣ Betegség elleni védelemhez
 - ▣ Gyógyszerre adott válaszhoz
- A Humán Genom Projekthez hasonlóan, a HapMap projektnek is ígéretes alkalmazásai lehetnek a humán gyógyászatban
- Különleges figyelmet kell fordítani etikai szempontból a haplotípus térképre, és az azt felhasználó kutatásokra
- Az eredmények olyan módon kell publikálni, hogy azok ne stigmatizálhassanak egy csoportot vagy rasszt

Felhasznált irodalom

- <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>
- “The International HapMap Project,” *Nature* 426, no. 6968 (December 18, 2003): 789-796.
- “A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs,” *Nature* 449, no. 7164 (October 18, 2007): 851-861.
- “Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations,” *Nature* 467, no. 7311 (2010): 52-58.

Köszönöm a megtisztelő figyelmet!

