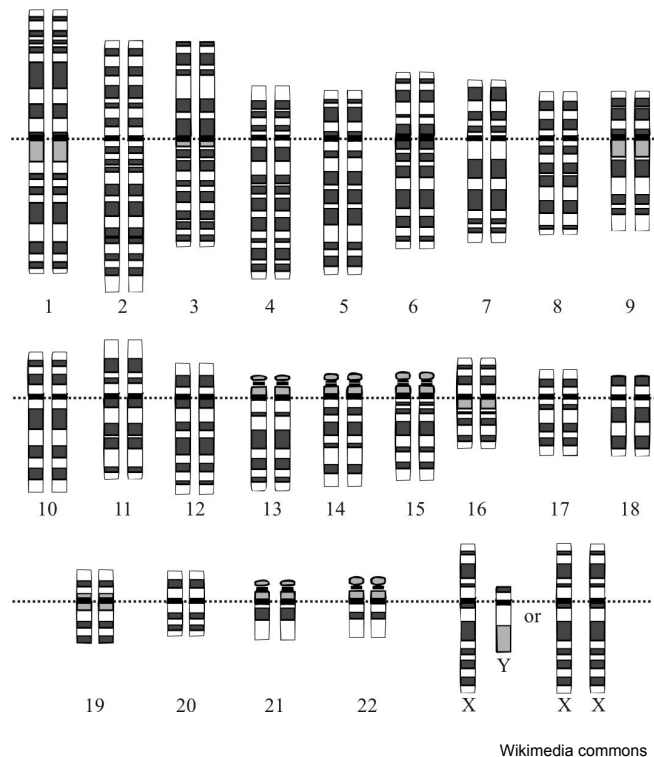


Геном человека



Wikimedia commons

Надежда Потапова

nadezhdalpotapova@gmail.com
ИППИ РАН

24.02.2021

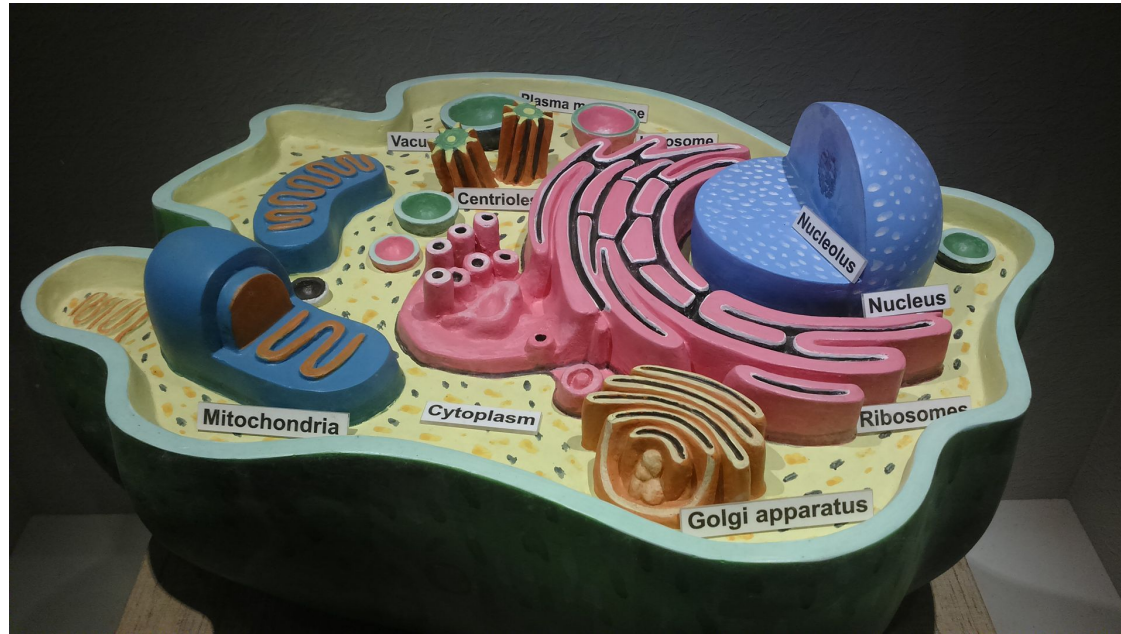
План нашей лекции

1. Что такое геном и где он находится?
2. Что было известно про геном человека до проекта “Геном Человека”?
3. Почему начали этот проект?
4. Как проект проходил и что могло (гипотетически) его ускорить?
5. Какие результаты проекта?
6. Что теперь?

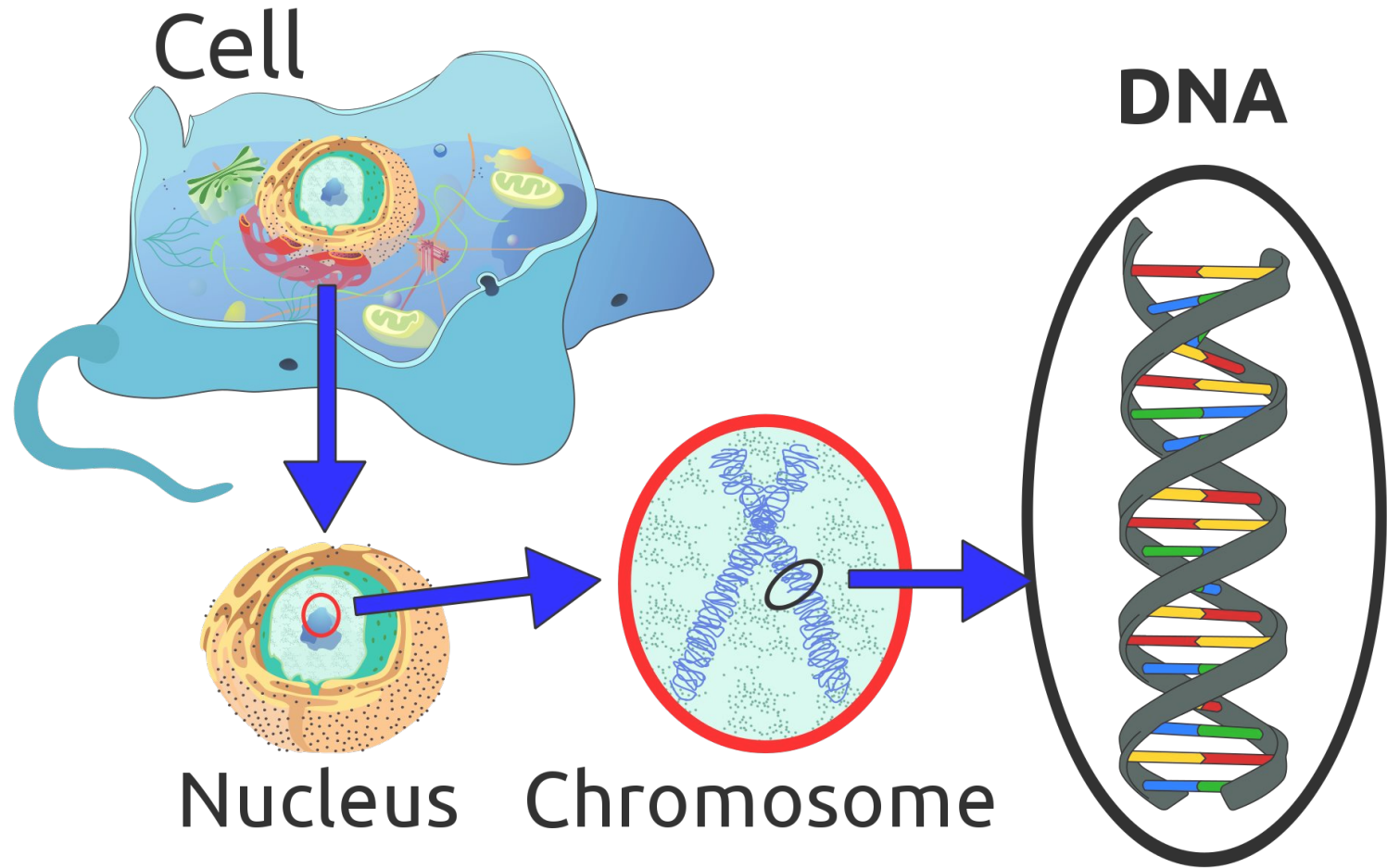
Что такое геном и где он находится?

Геном

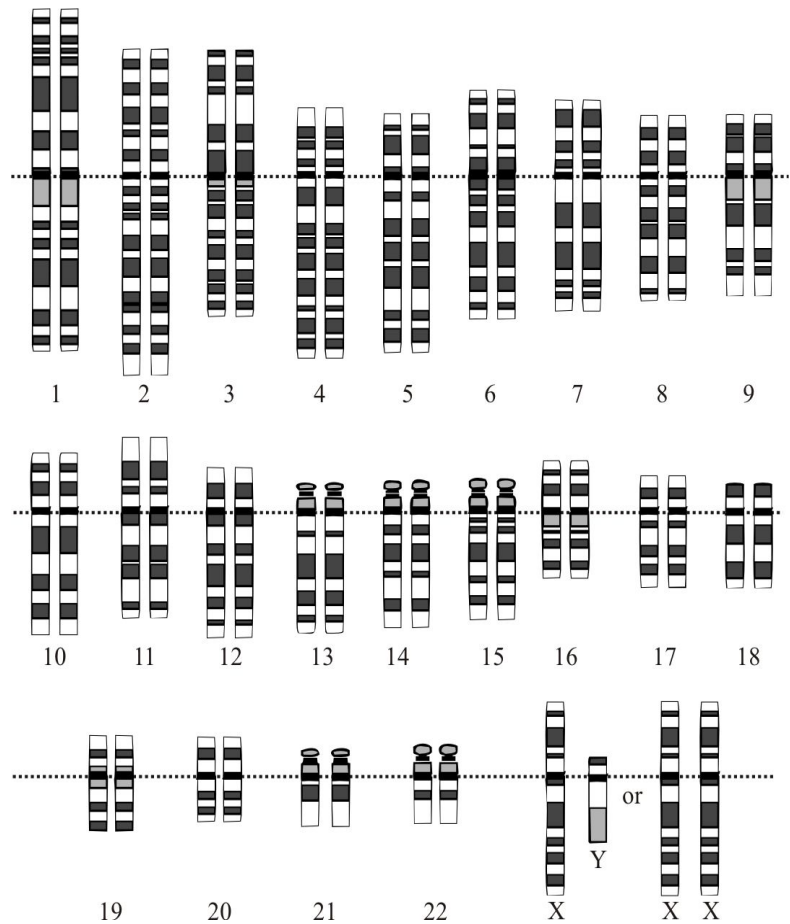
совокупность наследственного материала, заключенного в клетке организма



[https://en.wikipedia.org/wiki/Cell_\(biology\)#/media/File:Structure_of_animal_cell.JPG](https://en.wikipedia.org/wiki/Cell_(biology)#/media/File:Structure_of_animal_cell.JPG)

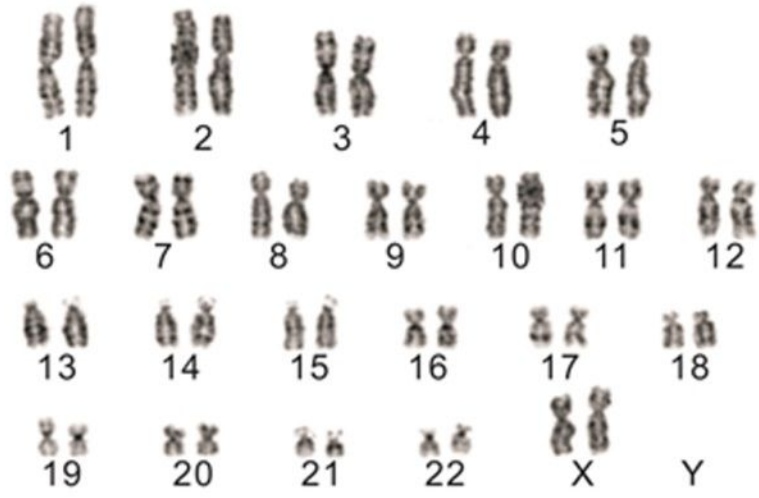


Что было известно про геном человека до проекта “Геном Человека”?



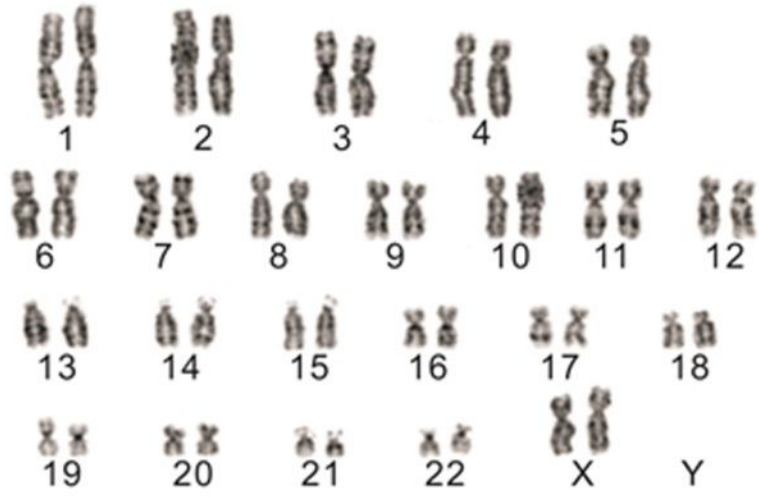
идиограмма





↑
кариограмма

doi: 10.1371/journal.pone.0081844



↑
кариограмма

doi: 10.1371/journal.pone.0081844



<https://president.utexas.edu/past-presidents/theophilus-shnickel-painter>

Теофилус Пейнтер

Не был уверен в точном числе хромосом у человека:

“In my own materials the counts range from 45 to 48 apparent chromosomes, although in the clearest plates so far studied only 46 chromosomes have been found.”

(Painter, T. S. The Y-chromosome in mammals. *Science* 53, 503–504 (1921)).

Решил, что от 46 до 48 хромосом.

В другой своей статье тоже сомневается, но решает остановиться на 48.



Figure 2 | **Camera lucida drawing of a human spermatogonial metaphase made by Theophilus S. Painter.** The drawing presumably shows 48 chromosomes. The cytological methods used were state of the art for the time, but it is still difficult, if not impossible, to make an exact count. Reproduced with permission from REF. 25 © (1979) Springer Verlag.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847465>

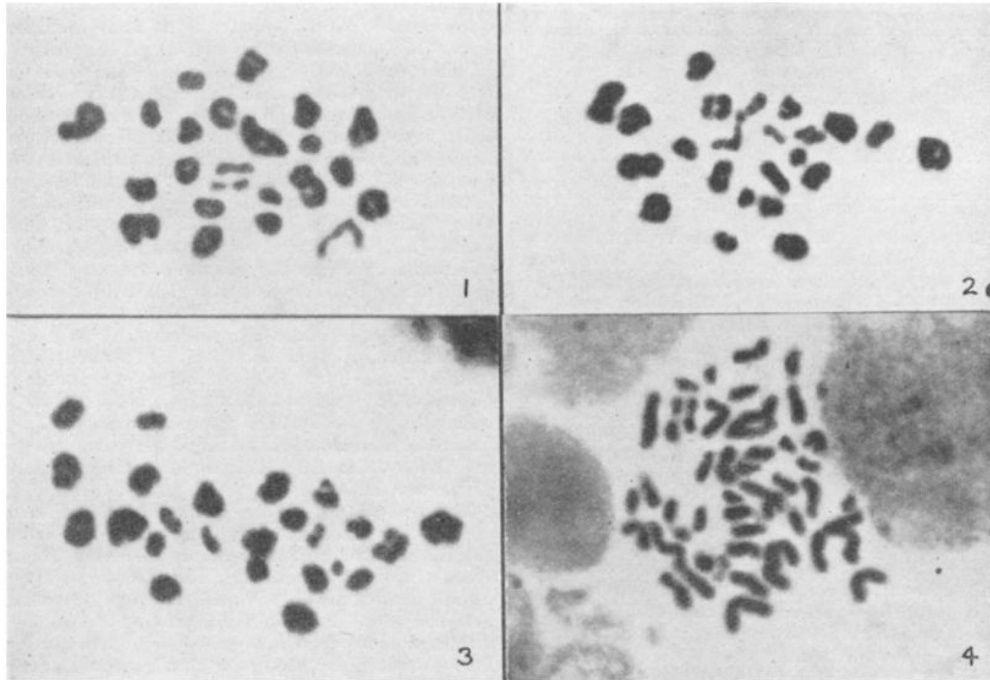


Fig. 1. First spermatocyte of patient 1 at diakinesis, 23 bivalents
Fig. 2. First spermatocyte of patient 3 at diakinesis, 23 bivalents
Fig. 3. First spermatocyte of patient 2, 22 bivalents plus univalent X- and Y-chromosomes
Fig. 4. Spermatogonial metaphase of patient 1, 46 chromosomes
All $\times 2,800$

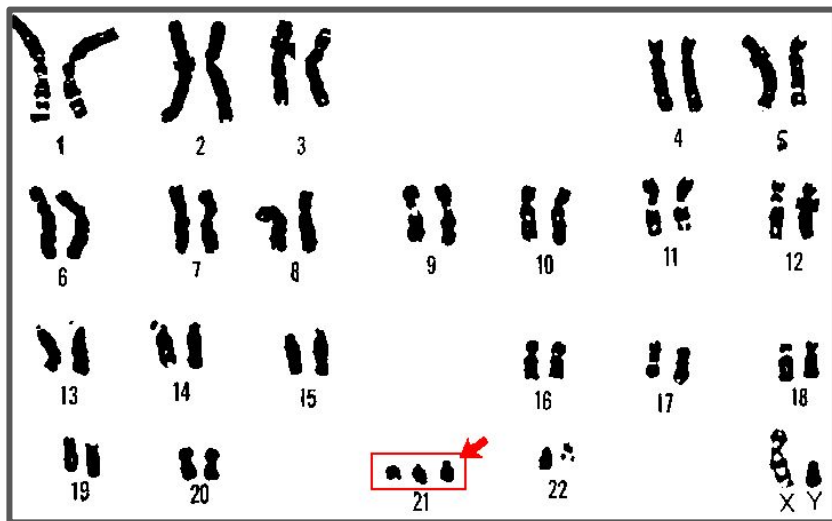
“We do not wish to generalize our present findings into a statement that the chromosome number of man is $2n=46$, but it is hard to avoid the conclusion that this would be the most natural explanation of our observations.” (Tijo, Levan, 1956)

Спустя 33 года, в 1956 году, Tijo and Levan (а вдобавок Форд и Хамертон, и др.) объявили — у человека 46 хромосом (doi:10.1038/1781020a0)

Что изучать по хромосомам?

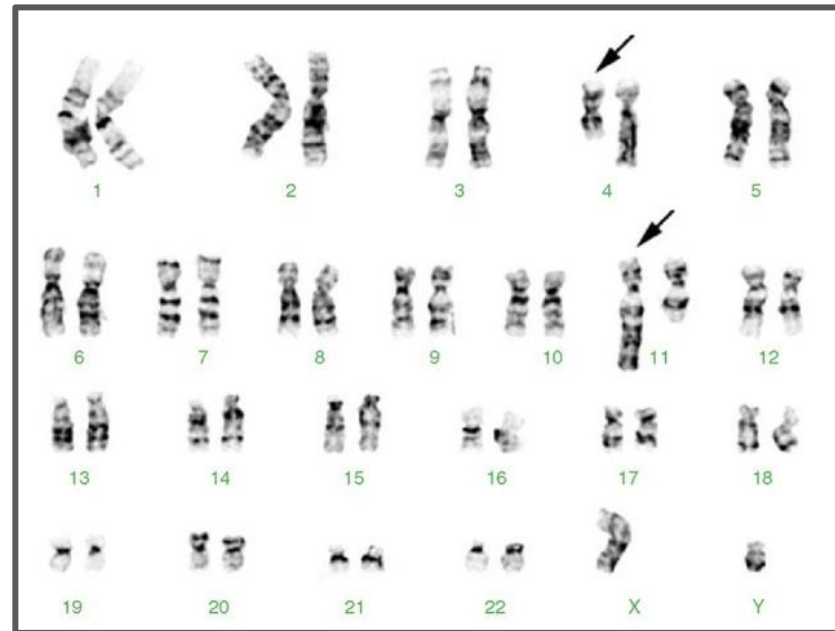
- Крупные мутации

но для этого вообще надо понимать с чем работаем и сколько хромосом. И если мы рассматриваем какой-то определённый участок, то где он вообще находится.



Wikimedia commons

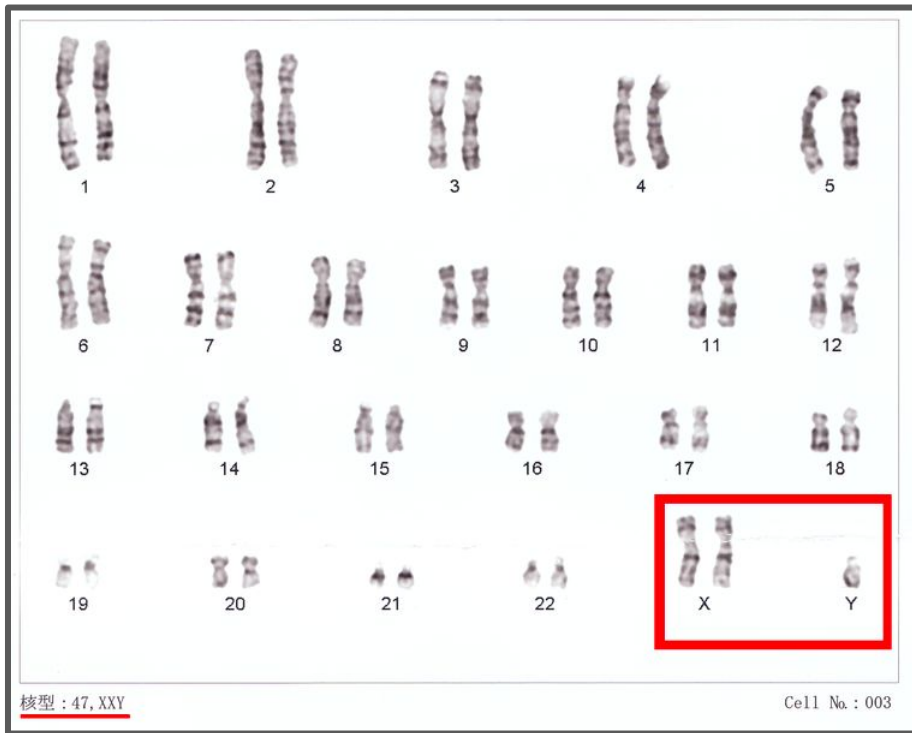
Трисомия по 21 хромосоме



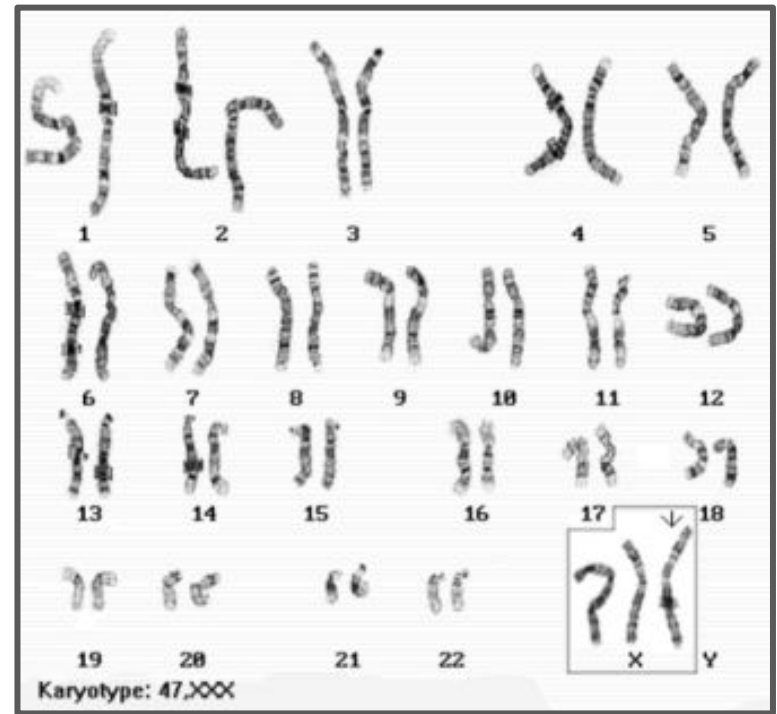
<http://what-when-how.com/>

Пациент с острым лимфобластным лейкозом.
Транслокация с 4 на 11 хромосому.

неконтролируемое деление незрелых лимфоидных
клеток (лимфобластов)

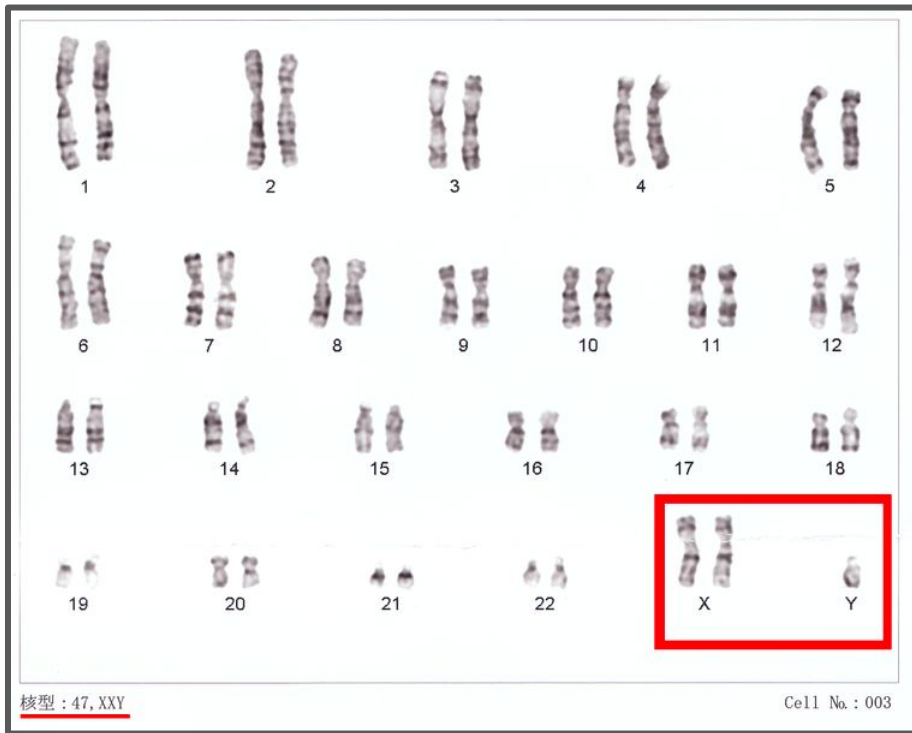


Wikimedia commons

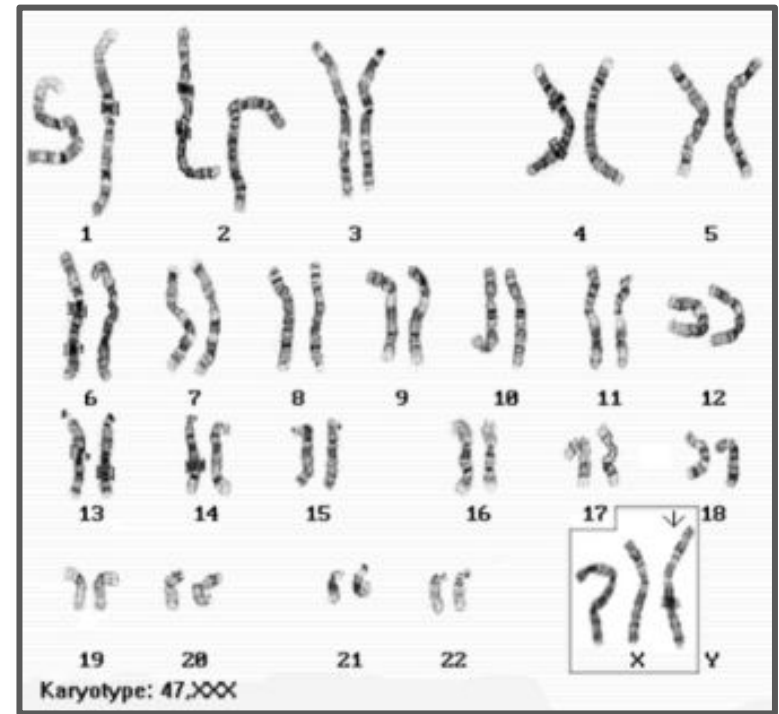


<https://triplexyndrome.wikispaces.com/>

Синдром Клайнфельтера



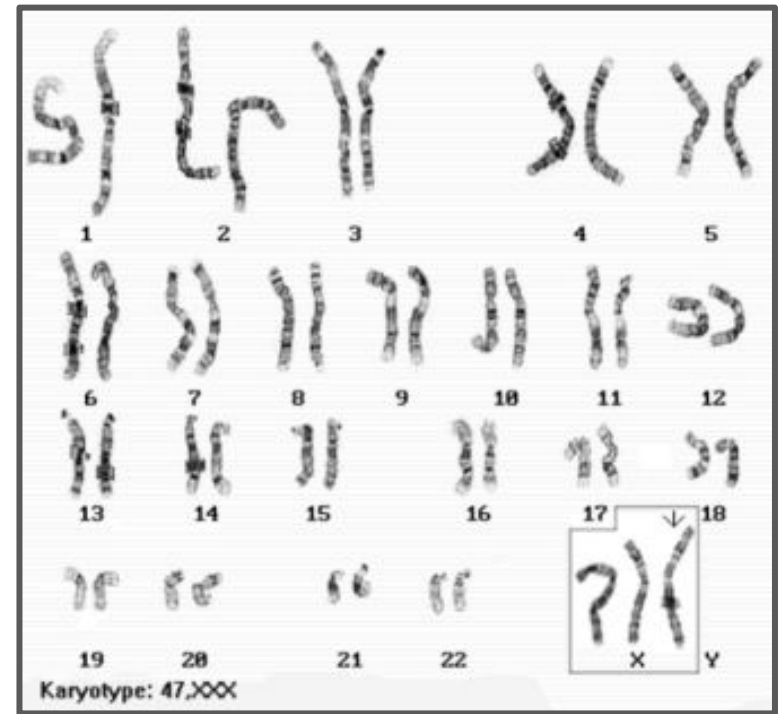
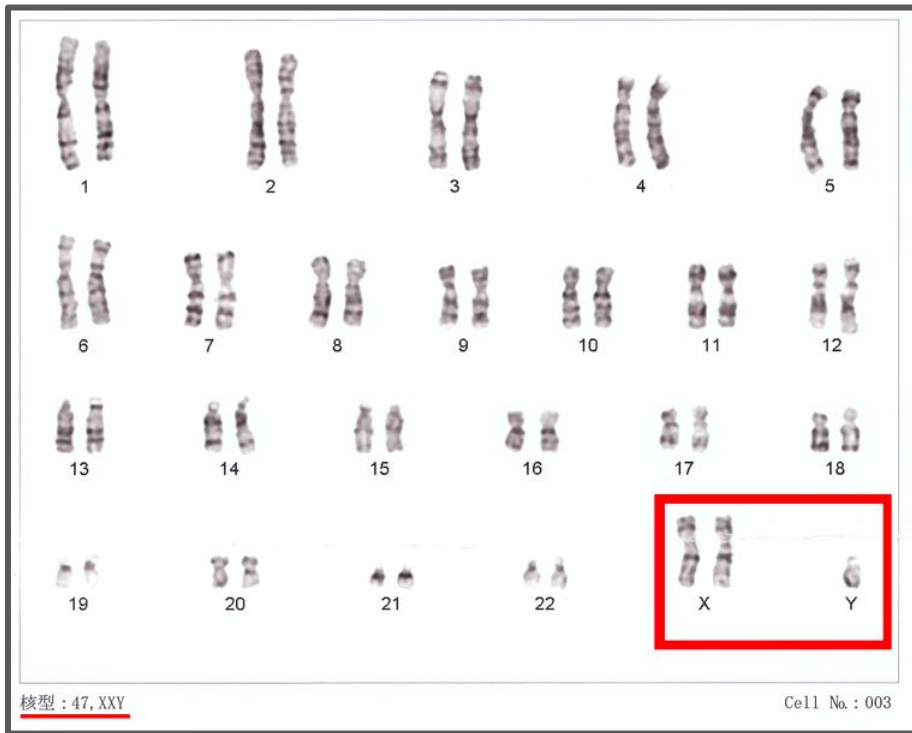
Wikimedia commons



<https://triplexsyndrome.wikispaces.com/>

Синдром Клайнфельтера

47, XXY; 47, XYY; 48, XXXY; 48, XYYY; 48 XXY; 49 XXXXY; 49 XXXYY



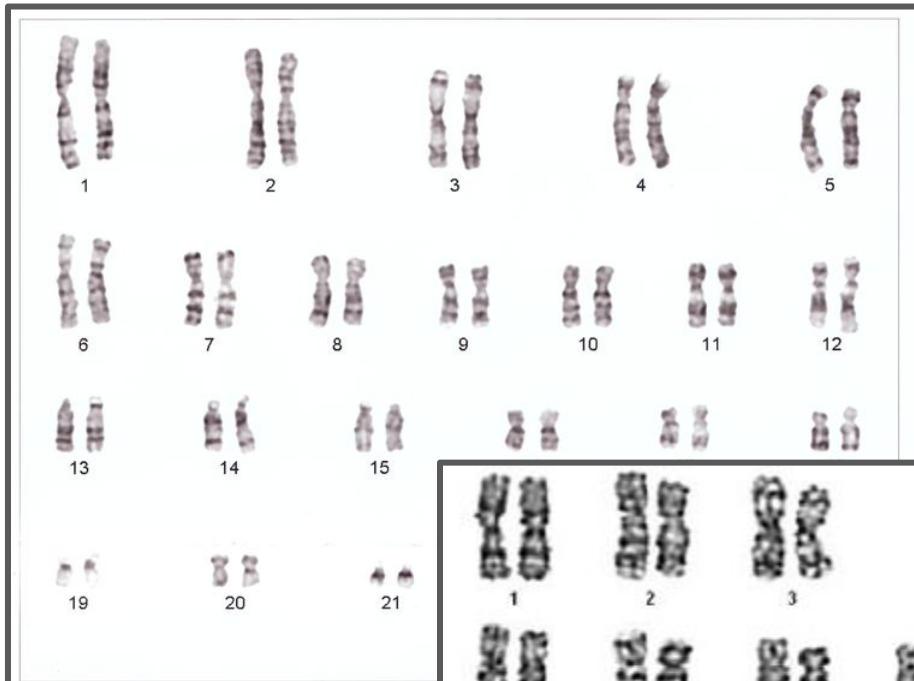
Wikimedia commons

<https://triplexyndrome.wikispaces.com/>

Синдром Клайнфельтера

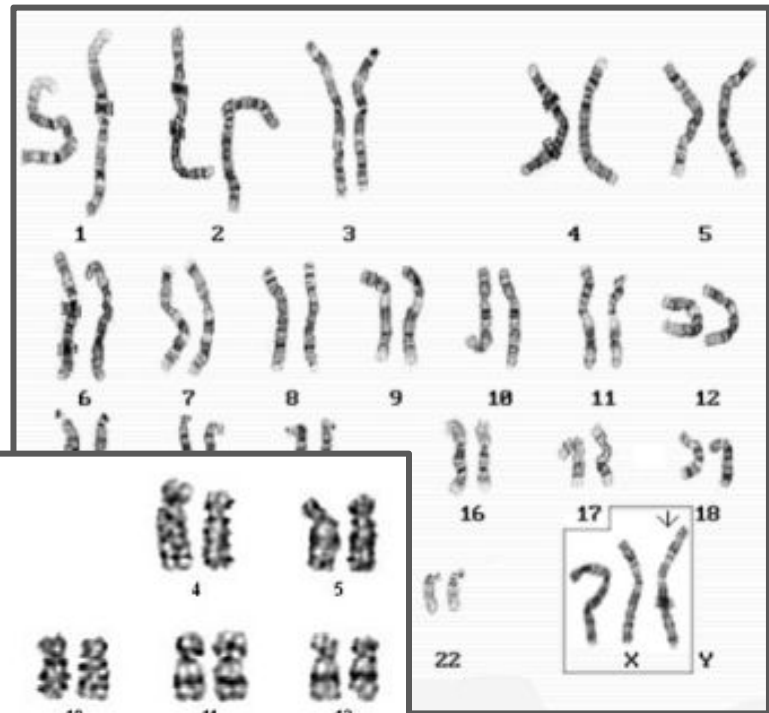
1 на 500-700
новорождённых
мальчиков

47, XXY; 47, XYY; 48, XXXY; 48, XYYY; 48 XHYY;
49 XXXXY; 49 XXXYY

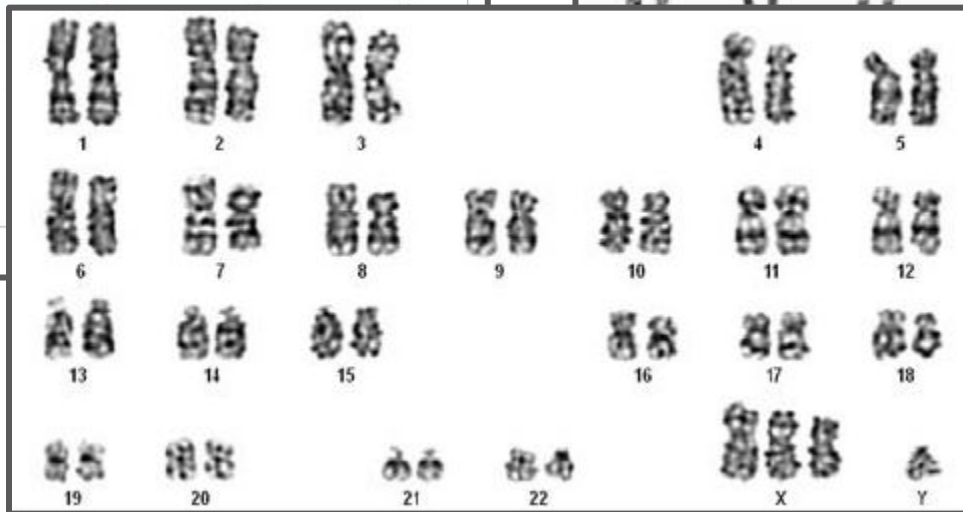


核型 : 47, XXY

Wikimedia commons



<https://triplexyndrome.wikispaces.com/>



doi: 10.1007/s12098-009-0288-6.

Хромосомы – это хорошо!
Но давайте будем смотреть геномы!

Почему начали этот проект?



За и против проекта “Геном Человека”

За и против проекта “Геном Человека”

За:

За и против проекта “Геном Человека”

За:

1. Поможет улучшить диагностику и лечение заболеваний

За и против проекта “Геном Человека”

За:

1. Поможет улучшить диагностику и лечение заболеваний
2. Улучшит разработку лекарств

За и против проекта “Геном Человека”

За:

1. Поможет улучшить диагностику и лечение заболеваний
2. Улучшит разработку лекарств
3. Поможет в криминалистике

За и против проекта “Геном Человека”

За:

1. Поможет улучшить диагностику и лечение заболеваний
2. Улучшит разработку лекарств
3. Поможет в криминалистике
4. Улучшит экономику (рабочие места для учёных, которые будут работать над проектом)

За и против проекта “Геном Человека”

За:

1. Поможет улучшить диагностику и лечение заболеваний
2. Улучшит разработку лекарств
3. Поможет в криминалистике
4. Улучшит экономику (рабочие места для учёных, которые будут работать над проектом)
5. Сможем изучать и геномы других организмов

За и против проекта “Геном Человека”

За:

1. Поможет улучшить диагностику и лечение заболеваний
2. Улучшит разработку лекарств
3. Поможет в криминалистике
4. Улучшит экономику (рабочие места для учёных, которые будут работать над проектом)
5. Сможем изучать и геномы других организмов
6. Прогресс в технологиях прочтения геномов и анализе данных

За и против проекта “Геном Человека”

Против:

За и против проекта “Геном Человека”

Против:

1. Начнётся мода на внешний вид, генетически опосредованный

За и против проекта “Геном Человека”

Против:

1. Начнётся мода на внешний вид, генетически опосредованный
2. Дискриминация по генотипу (посмотрите фильм “ГАТТАКА”)

За и против проекта “Геном Человека”

Против:

1. Начнётся мода на внешний вид, генетически опосредованный
2. Дискриминация по генотипу (посмотрите фильм “ГАТТАКА”)
3. И множество других этических, социальных, правовых вопросов и проблем

За и против проекта “Геном Человека”

Против:

1. Начнётся мода на внешний вид, генетически опосредованный
2. Дискриминация по генотипу (посмотрите фильм “ГАТТАКА”)
3. И множество других этических, социальных, правовых вопросов и проблем
4. Много рутинной работы для учёных

За и против проекта “Геном Человека”

Против:

1. Начнётся мода на внешний вид, генетически опосредованный
2. Дискриминация по генотипу (посмотрите фильм “ГАТТАКА”)
3. И множество других этических, социальных, правовых вопросов и проблем
4. Много рутинной работы для учёных
5. Проект — неосуществимое и финансово затратное мероприятие

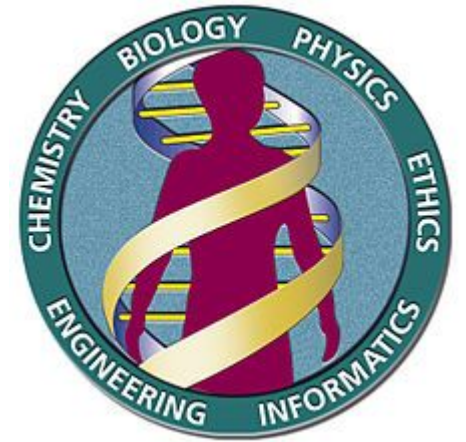
Проект “Геном Человека (“The Human Genome Project)

- Руководитель проекта — Фрэнсис Коллинз



Проект “Геном Человека (“The Human Genome Project)

- Руководитель проекта — Фрэнсис Коллинз
- 1990 год — начало проекта



Проект “Геном Человека (“The Human Genome Project)

- Руководитель проекта — Фрэнсис Коллинз
- 1990 год — начало проекта
- Скептицизм: зачем это надо и стоит ли оно того?

Теперь понятно, это новая веха в науке, медицине.

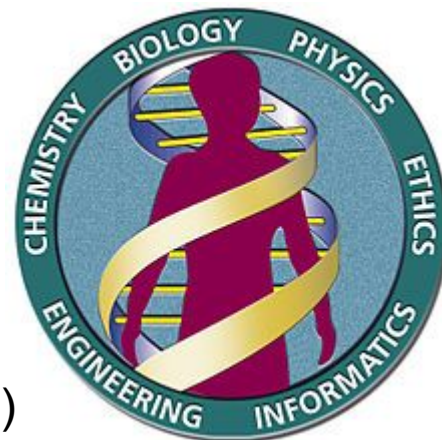


Проект “Геном Человека (“The Human Genome Project)

- Руководитель проекта — Фрэнсис Коллинз
- 1990 год — начало проекта
- Скептицизм: зачем это надо и стоит ли оно того?

Теперь понятно, это новая веха в науке, медицине.

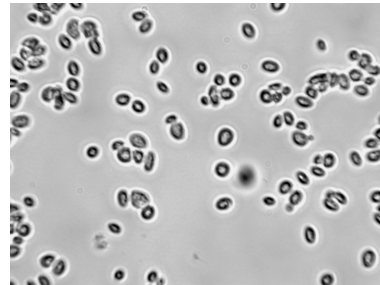
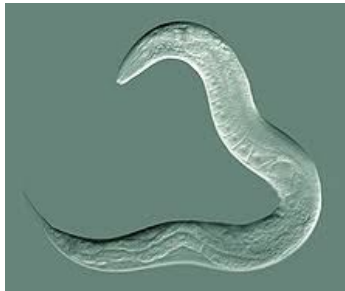
- Приняли участие 18 стран
- 2001 год — конец проекта (черновик)
- 2003 год — совсем конец проекта (чистовик)
- (по планам — 2005 год, и то вряд ли, конец проекта)



The Human Genome Project

Первые цели:

1. Сделать физические и генетические карты (схемы) геномов человека и мыши.
2. Секвенировать маленькие геномы дрожжи (1996) и червяка (1998), чтобы потестировать, как будут секвенироваться большие геномы, и подготовиться (и было с чем сравнить геном человека).



Принципы проекта

1. Принимали любых коллабораторов вне зависимости от страны и т.д. (чтобы все вместе и быстрее)
2. Информация о геноме человека будет в открытом доступе и бесплатна в течение 24 часов после её получения (стимулирует развитие науки, новые и быстрые открытия)

(International Human Genome Sequencing Consortium, 2001)

Фазы проекта

1. **Основная.** Shotgun phase — делить ДНК на мелкие фрагменты и секвенировать их, а затем “собирать” в геномную последовательность.
2. **Финальная.** Finishing phase — заполнять оставшиеся пробелы и разрешать сложные места в геноме.

Что хотели посмотреть

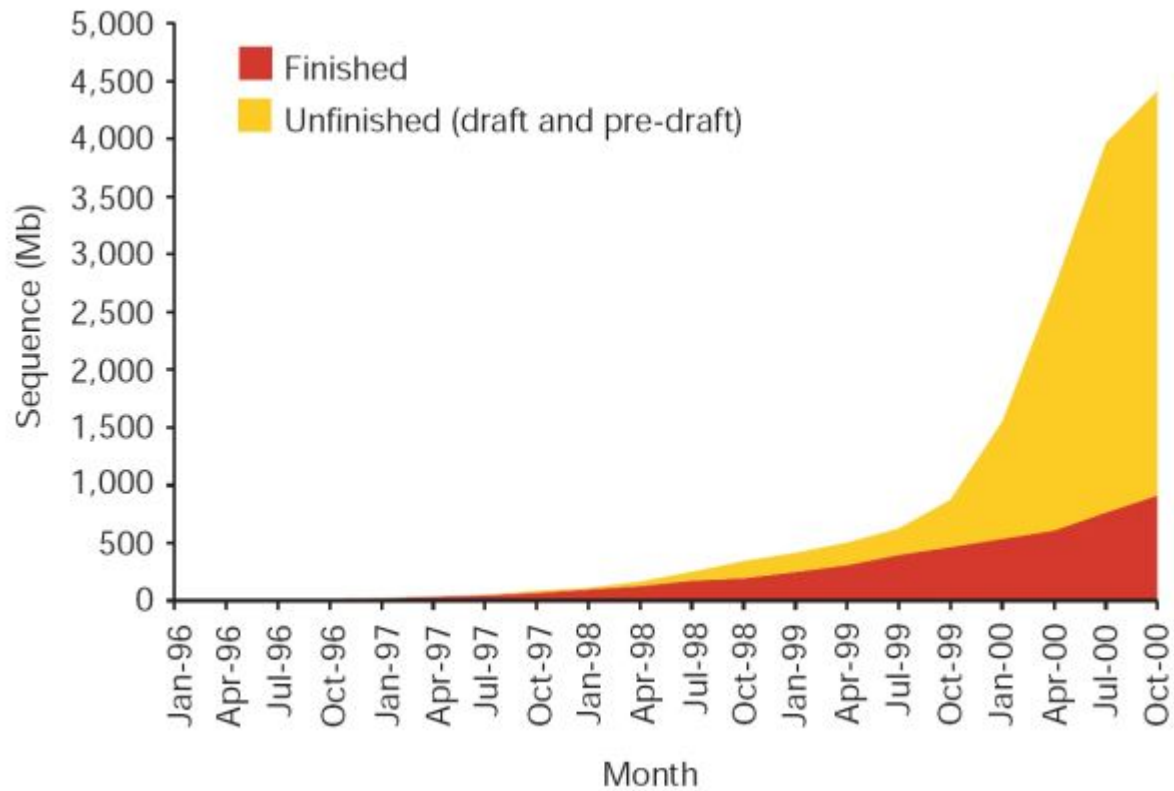
1. Последовательности нуклеотидов — секвенирование ДНК (т.е. генома)
2. Где определённый ген расположен на какой хромосоме
3. Как гены и фрагменты генома располагаются друг относительно друга.

Смотрели только эухроматин — это ~92% генома. Гетерохроматин (центромеры, теломеры) не смотрели.

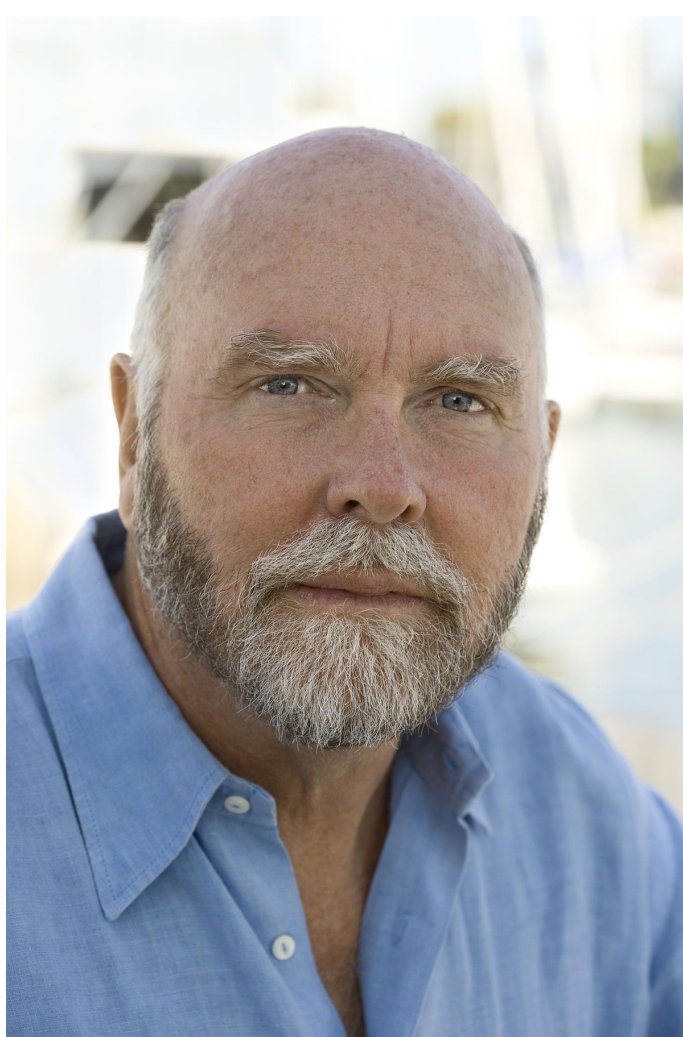


Hank Morgan/SPL

Early days: a DNA-sequencing lab in 1994.



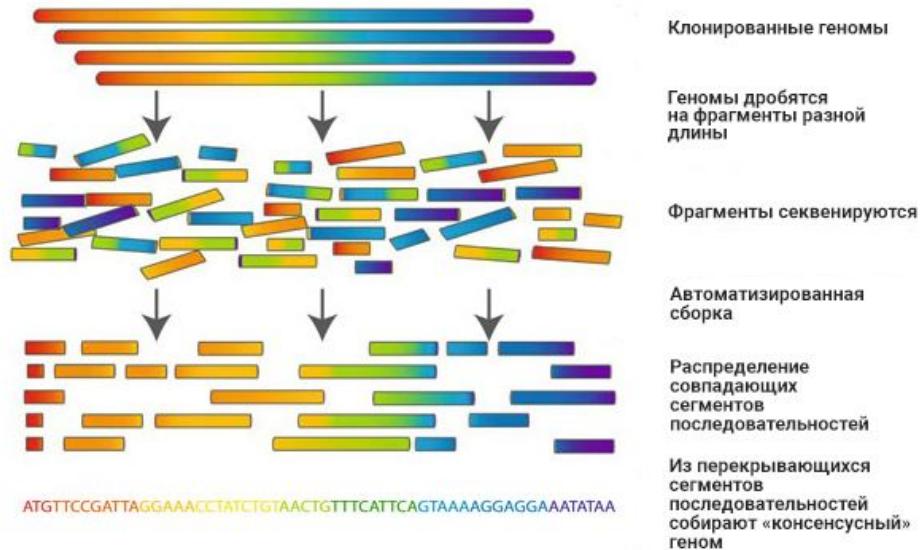
Nature **409**, 867 (2001)

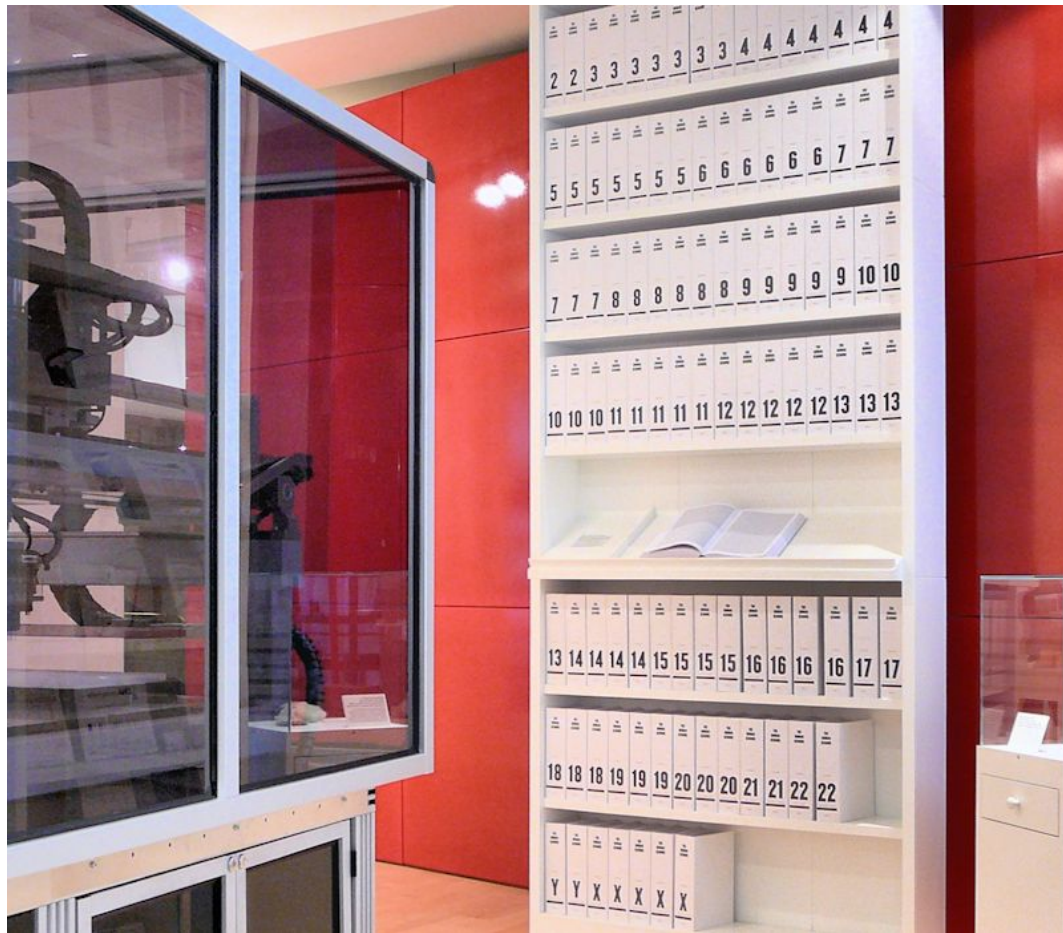


Крейг Вентер

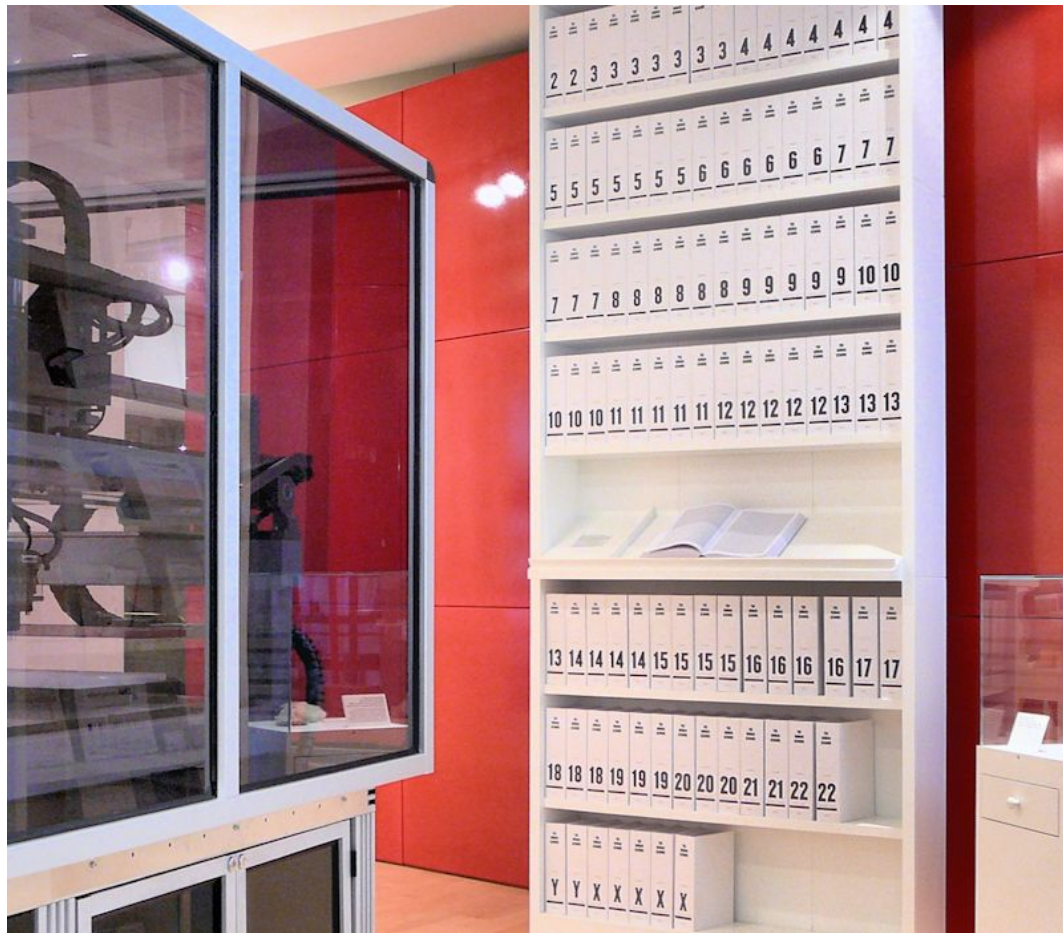
Полногеномное секвенирование методом дробовика

Как собирали геном человека в Celera Genomics





ЧЕЙ ГЕНОМ?



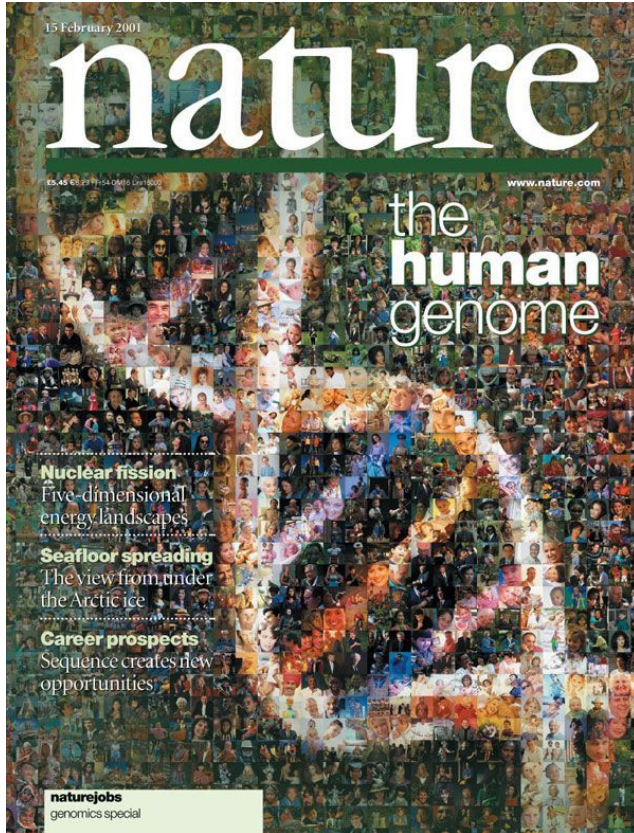
Проект Вентера — из 21 имевшихся образцов ДНК добровольцев взяли для 5 человек, их и секвенировали

Проект Коллинза — из 40 взяли 4 (2 мужчины и 2 женщины) и отсекуенировали (есть мнение, что большая часть отсекуенированной ДНК — от так называемого “Мужчины из Буффало”)



Джеймс Уотсон

Same result

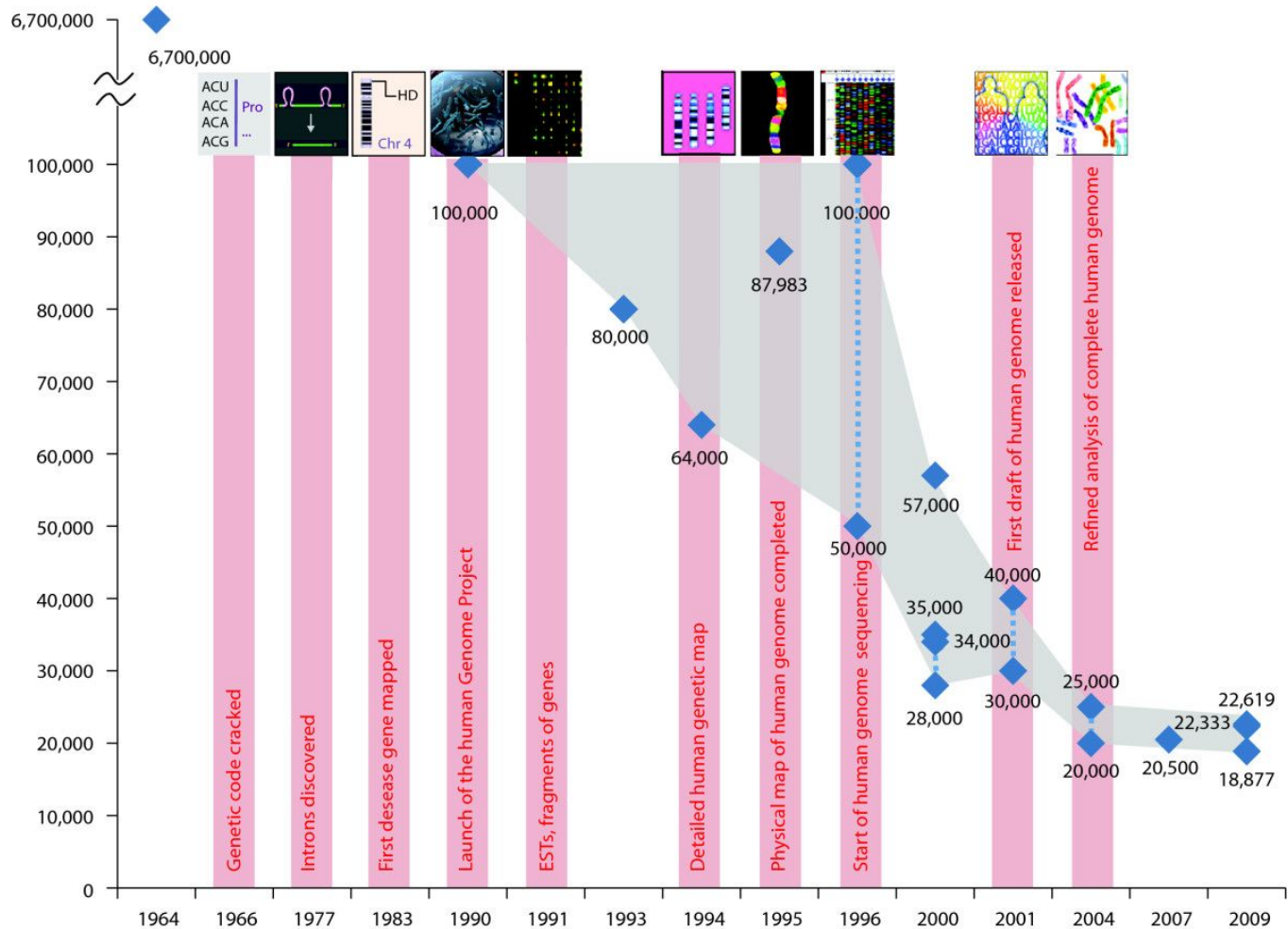


Результаты The Human Genome Project

- Получили геном
- Длина генома : 3.2 млрд пар нуклеотидов с ошибкой 1 на 100 000 нуклеотидов
-

Результаты The Human Genome Project

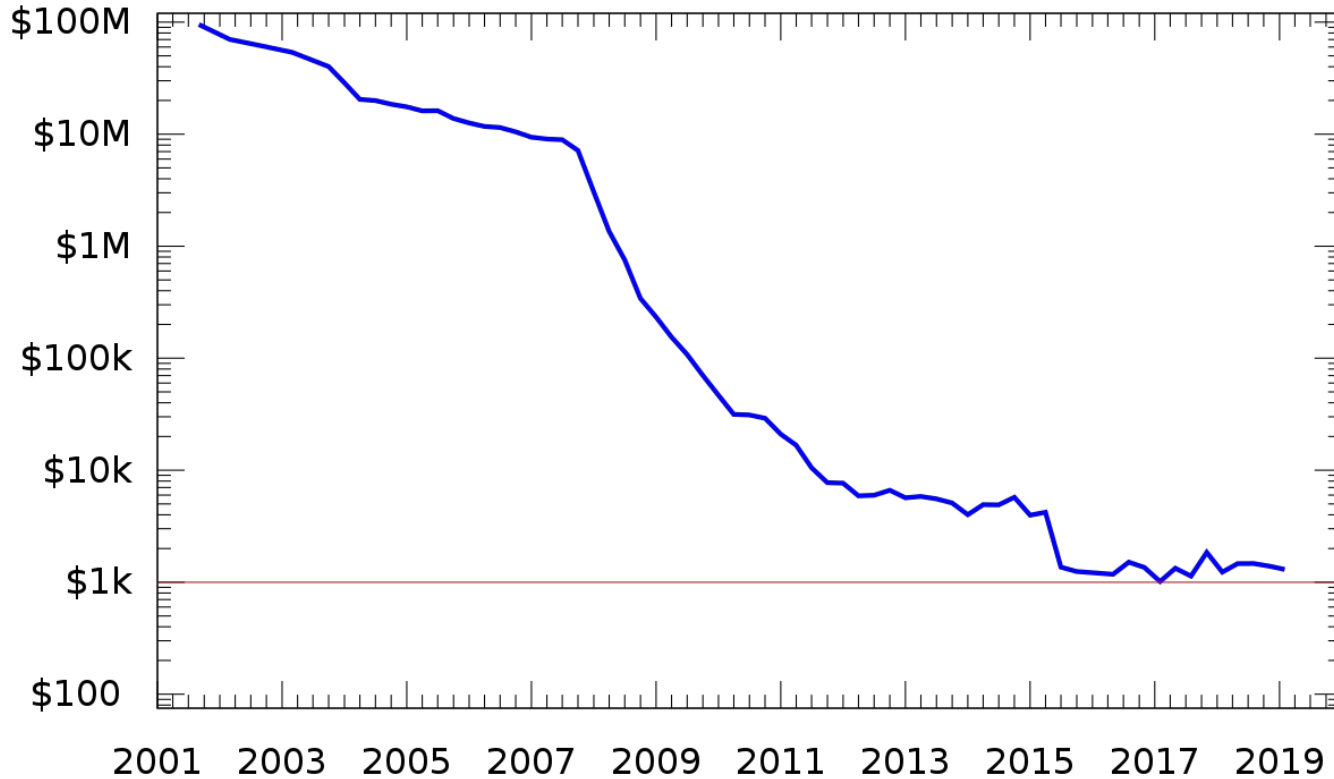
- Получили геном
- Длина генома : 3.2 млрд пар нуклеотидов с ошибкой 1 на 100 000 нуклеотидов
- Около 341 “пробела” в геноме. Это сложные для секвенирования места.
- Черновая версия: генов около 40 000 штук,
чистовая версия: генов около 20 000 — 25 000 штук
*думали — 100 000 штук
-



Результаты The Human Genome Project

- Получили геном
- Длина генома : 3.2 млрд пар нуклеотидов с ошибкой 1 на 100 000 нуклеотидов
- Около 341 “пробела” в геноме. Это сложные для секвенирования места.
- Черновая версия: генов около 40 000 штук,
чистовая версия: генов около 20 000 — 25 000 штук
*думали — 100 000 штук
- Последовательность геномов почти идентична у двух любых людей (99.9%)
- Стоимость проекта: 3 млрд долларов (23 000 — 30 000 квартир в Москве (без учёта инфляции))

Cost to sequence a human genome (USD)



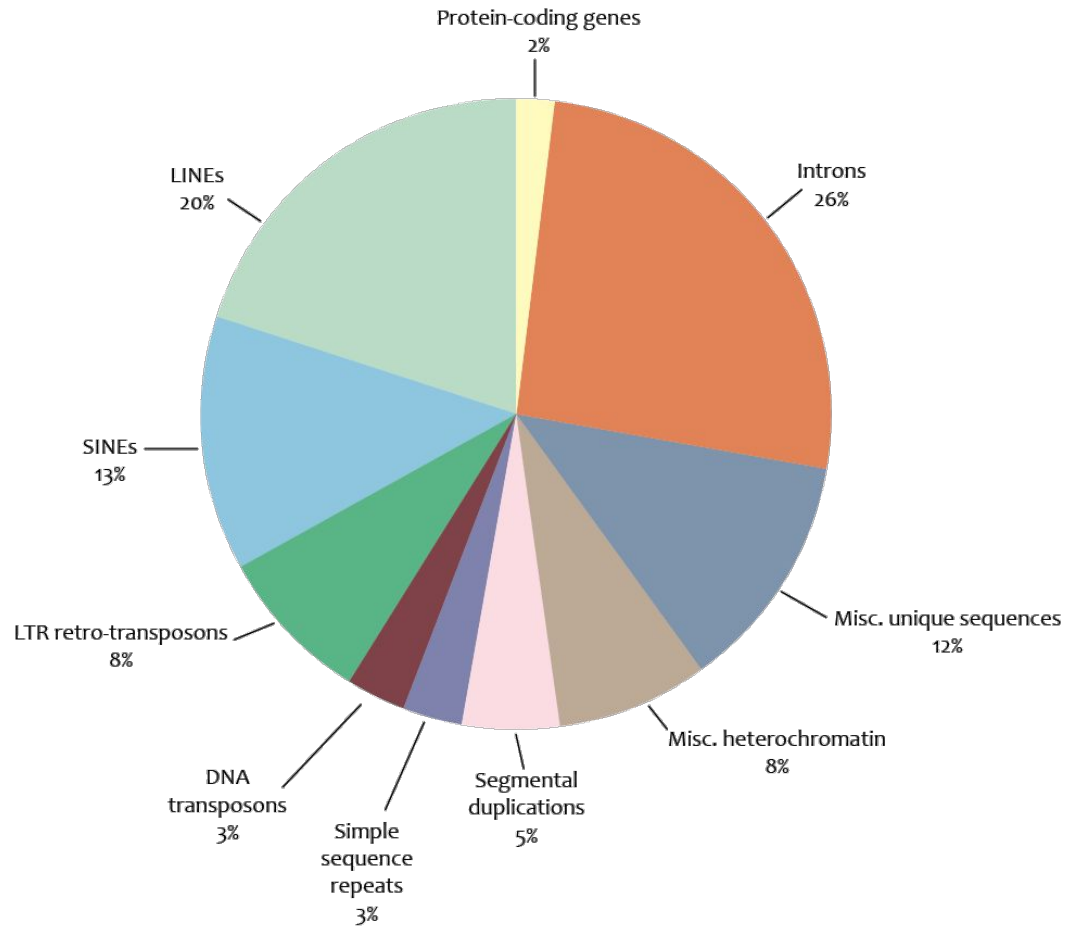
CAAAATATACAAACAAATTTCTAATAACAAAAAGAAAAACAACCCAAATTAAGATAGACACCTCATCAA
AAAGATATACAGATGACATGCCAGGTGCAGTGGCTCATGTCTGTAATCTCAGCACTTTGGGAAGAGGAG
GCTGGCAATCACTTGAGGCCAGGAATTTGAGACCAGCCTGGCCAAACATGGCAAATCCTGTATCTACTAA
AAATACAAAAATTAAGCTGGGAGTGGTGGCTCACACCTGTAATCCAGCTACTTGGGAAGTGGAGGCAGGA
GAATCACTTGAACCGGGGAGGCAGAGGTTGCAGAAAGTTGAGATCATGCCACTGCACCTTCAGCCTGGGCG
ACAGACCAAGACACCAATCTTAAAAAAGAAAAAATGGAGTTTTGCTGTACAAAGCCAAGAAATACAG
AAGCTGAAGACAGGCCAAAAACGGATACTTCCCTAGTGCCTTCAGAGGGAGCATGGCCCTGCTGAGACAG
AGTAGAAATAGGACTCGGCCACCCCACTAACGTGTTGTTCCATACATGCCCGCTGACCACCAAGACCTT
GCCGCACCCCTCCAGGTGCTATACTCGCTGGCCAGACCTTGCCAACTGTATGAAATAAACTAAGATAA
GCAGCATCTGGCCGTAAGTCTTACTCAAGGGAGTTGACTCTATCACCCACTTTGTCACAGGCCAGGAGA
ATGACTGATCCTTACCCCTGGCCTCATTATAACTAAAGTCCCACCCAGGTATAGGCTTATCTGCTAT
TTTTGATCATGCAACGTATGTGTAGCACGATTCTTACTGCATCTGAGCACCCCTTCACTCCACCCGT
AGGTGTAACGACACTCACCTAACTATAAAGATGTCATGTCACCCCTTAAGACCCACAATGCACTCC
CCTTGGTGAGCCAGCCAAGAATCCTTCCCTGGCCAACCTTAAGGGCATAAGACTTAATACGTCTCTCT
TCTGCTCAACCTTTAGGGCATAAAGCTTAATAAAGCCTTGCTGGGAACTTGGCTTGGCCTTGATCAA
CTTCTGTTTCATGGGAGCCTAAGAACATGTAGTCAGGAATGCTGCCAACATCTTTATTTCCAACTTCTGG
ACTTCAGAAGTGAAGCAAACTCTGTGGTCTAAGCTACCCATTTTGTGGCACTTTGTACGGCAGCCCT
AGGAAACAACGCAGGCACGTTCTGTCCATCTGCCGCTCTCTCAGACACAGCTCTTCTTCAAACCCA
CCCCATGAGAGGCTGAGGACAGAAGCAGGACCCCTTACAGGCCACCATCACTGCTGGATGGTCATTTCCA
GCACTGACTGGGAGCTCCAGCCTCATCTCTCAGTTTCTAGGAGCAAGTGGGAGGATGAGGACAAGGAGGA
ATGAGGGCTCTGGCCTCCAGGAAGTGTCCCTGAACCTCCACCTGCTGTCCATGAAGCTGCCCTGAGC
CTCCACCCGACCTCAGCCAGTGTCTCCCTGAGCCTCCACCTGCTGTCCCGAGAGTGCCTTGAAC
CTCCACCCGACCTCAGCCAGAGCTGTCCCTGAGCCTCCACTACTGCTGTCCCGAGCTGCCCTGAG
TCTCCACCCCTTACCTTAGCCAGAGCTGTCCCTGAACCTCCAGCCTGCTGTCCCGGAGCTGCCCTGAG
CCTCCACCCCTTACCTTAGCCAGAGCTGTCCCTGAACCTCCACCTGCTGTCCCGGAGCTGCCCTGAG
CCTCCACCCCTTACCTTAGCCAGAGCTGTCCCTGAACCTCCACCTGCTGTCCCGGAGCTGCCCTGAG
CCTCCACCCCTGCTGTCCCGAGCTGCCCTGAGGCTCCACCTGCTGTCCCGGAGCTGCCCTGAGGC
TCCACCCCTGCTGTCCCGGAGCTGCCCTGAGGCTCCACCTGCTGTCCCTGGAGTTGCCCTGAGCCTC
CACCTGTGTGTCCCGAAACTGTCAATTGAGCATCCACCGGGCTGTCCCTAGAGCCAGAAAGCTTAGGGC
TGGCAAACCTCACCCCTCACTCCTCTGGCCCTTCCAGCCATCAGCACTTTGGAACAGCCATG
AAGCCCTTTAATCTCTAGAAAGGTGCCCTCAGGAAGGCACAGAGAGGTACACACAGGTGGTATGGTGC
CTTACCTGTGTACACTGGGCCAGGCTGGCCCTTAAAGGGATGATGGTGGAAACAGCTGAGACCACCC
CTTCTCAGAGAGGCAGGGATAAAGAAAAGGGACAGCGGAAGGAAGAACTGTGGGAGGATGCTGAG
GGTAGAGGCTGCTCCCAAGGCAGTGTGAGGAGGATCCTTTCTCCCTGAAGCTGCCCTGAGCCTCCA
TCCAGACAGGACCTCCAACCACTGCTAGGGGCCATTCTCAGGAGGTTGAGTCCAGACAAAGGGCTCCGG
AGACTTAAGTCCACTTTCCAAAATGGACATGATTCATCTGGCAAGTCAAGGACCCAGGACATCCAGGAC
CAAGCCTTGTAAAGGACGGAAGGAGTAACATGCCCTGTGGACGTGGGGGCCAAGTCTCTCTGTGGCAG
ATAGGCAAGGGGCTGTGCCCTCACTCCGTACACCTGCTGGCAGCACATGCTCTGAGCTCAGGTCCCAG
TGCCCTTCTGCTCCTCCTCAGGCCACAGATTTCTAAGGACCCGCTGGGCCACAGGTGAACAGTGCAGT
GGCCTCCTGGACGCAGGGCTCCAAGGCTCCTCATCGGGTGCAGCACAGTCTGGCTCAGCAGCACCA
GCCCTGTGGGCCCCATCCGAGTCTGGAACAGAGTGCAGGAGGAGGGAAGGGCTCAGGTAGCATGTTAG
AACTCATCTGGGAGCAGCTGCCTCCTTCTGGCAAGCCAGCCTCCCTCCTCCTCAGGAAGCCCTCCT
GAGGTCCACACCCAGAGGCCAAGCAGGCTGTGTCTGGACATTCCTGCTTTCTCCTCATGTGCAAGCC

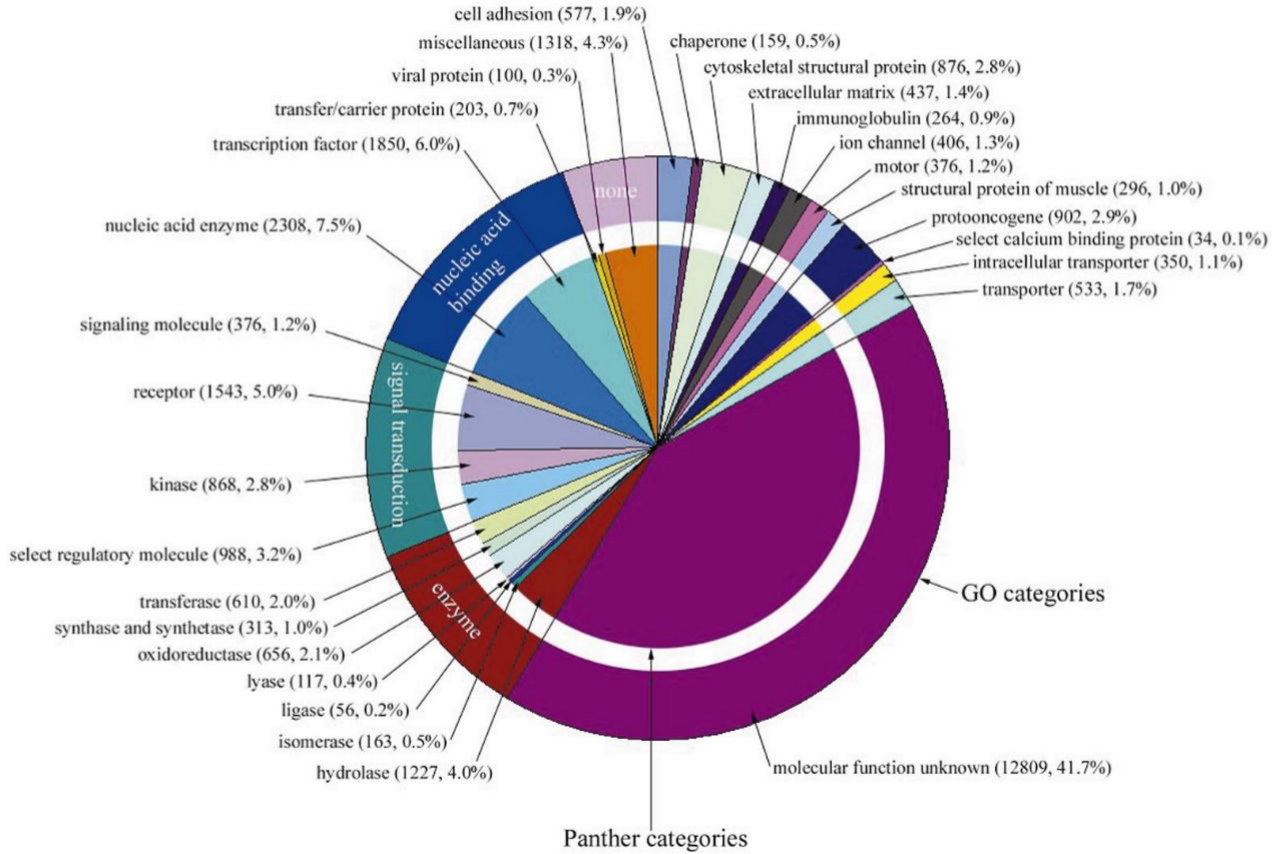
Homo sapiens chromosome 18, GRCh38 reference primary assembly

Результаты The Human Genome Project

- Получили геном
- Длина генома : 3.2 млрд пар нуклеотидов с ошибкой 1/100 000 нуклеотидов
- Около 341 “пробела” в геноме. Это сложные для секвенирования места.
- Черновая версия: генов около 40 000 штук,
чистовая версия: генов около 20 000 — 25 000 штук
- Последовательность геномов почти идентична у двух любых людей (99.9%)
- Стоимость проекта: 3 млрд долларов

Что делать теперь?

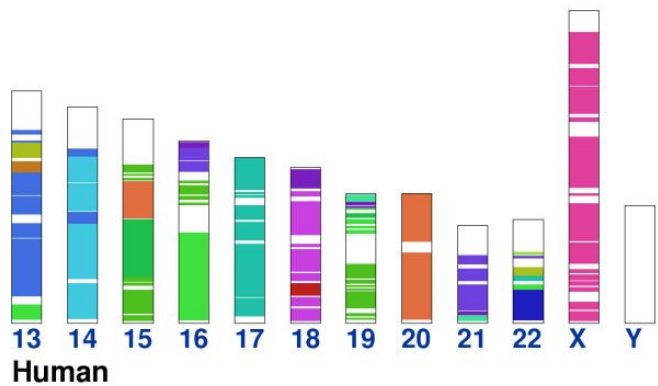
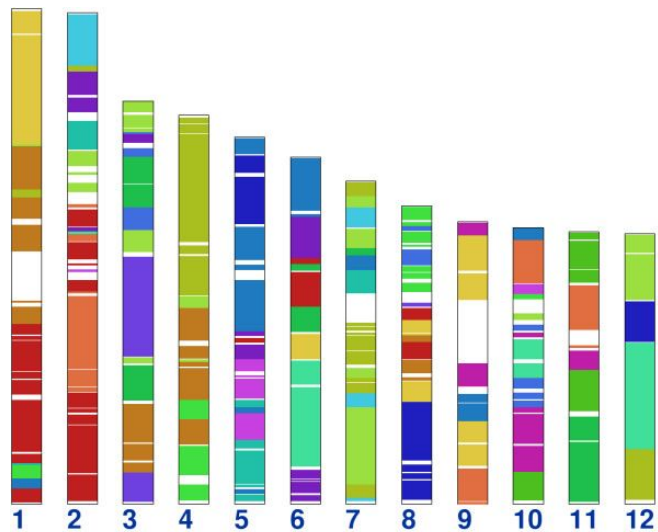




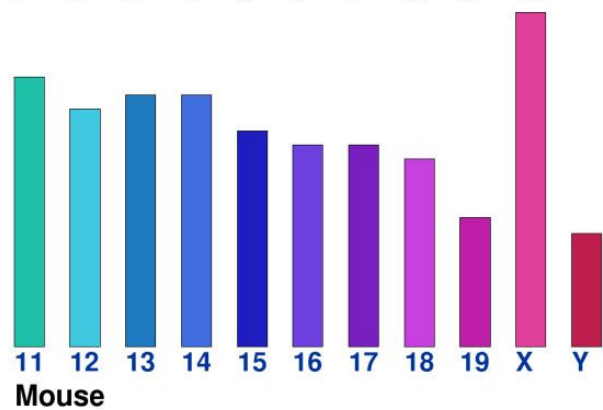
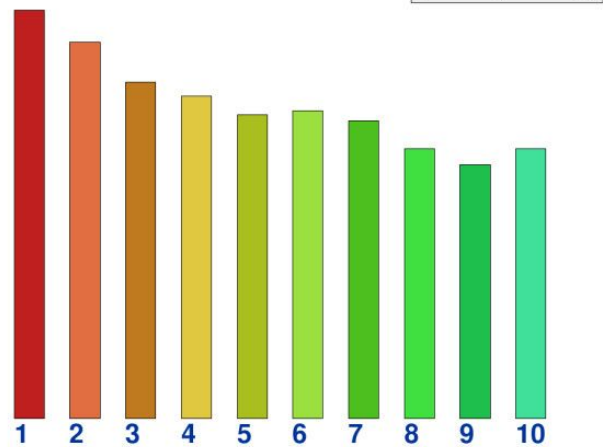
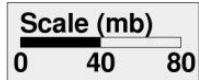
Где применять эти результаты?

1. Эволюция человека
2. Медицина — скрининг и лечение генетических заболеваний, планирование беременности и др.
3. Фармакогенетика — как мутации в ДНК влияют на эффективность лечения
4. Криминалистика
5. Etc.

И ещё секвенировать другие организмы, ведь метод уже работает!



Human

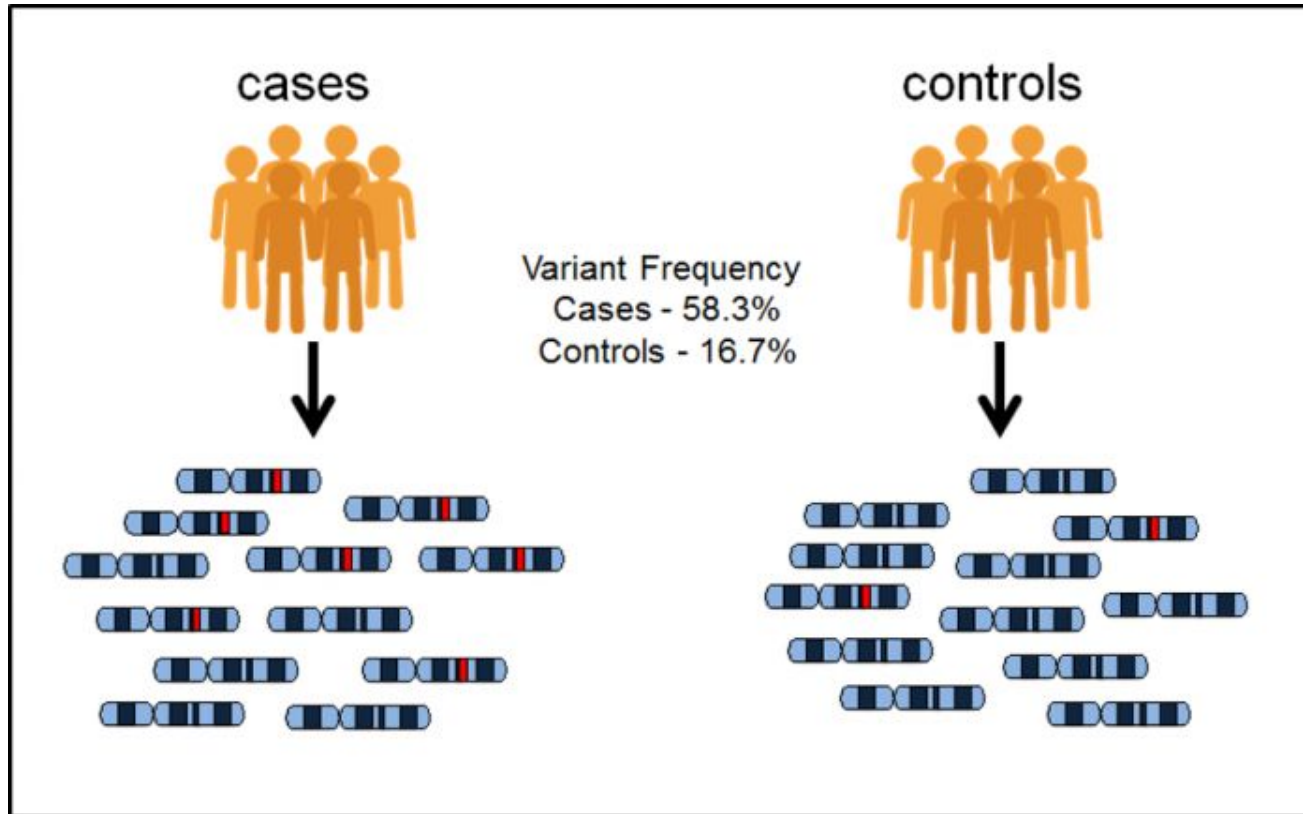


Mouse



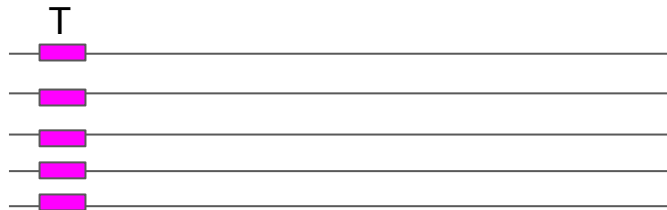
96 Mya

GWAS — полногеномные ассоциированные исследования



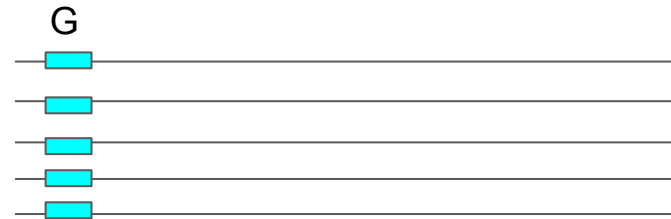
GWAS — полногеномные ассоциированные исследования

cases



фрагмент хромосомы (пример)

controls

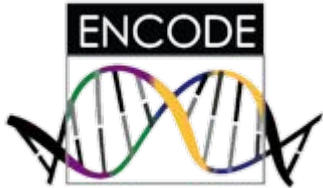


фрагмент хромосомы (пример)

Проекты после HGP

HapMap — паттерны нуклеотидного разнообразия у человека (в разных популяциях)

ENCODE — функциональные элементы в человеческом геноме (роль “не_белок-кодирующей” ДНК, которая занимает 98% генома)



Популяционные выборки


1000 Genomes

IGSR: The International Genome Sample Resource
Supporting open human variation data

Home About Data Portal Analysis Contact Browser FAQ

Search IGSR

IGSR and the 1000 Genomes Project



Populations: ● - African; ● - American; ● - East Asian; ● - European; ● - South Asian;

The International Genome Sample Resource (IGSR) was established to ensure the ongoing usability of data generated by the 1000

Links

- [Announcements](#)
- [IGSR Sample Collection Principles](#)
- [1000 Genomes Project Publications](#)
- [File formats](#)
- [Software tools](#)
- [Download data](#)
- [Twitter](#)
- [IGSR NAR publication](#)

Популяционные выборки

1000 Genomes

UK Biobank

The screenshot shows the UK Biobank website homepage. At the top, the logo 'biobank UK' is displayed with the tagline 'Improving the health of future generations'. To the right, contact information is provided: 'Call us on: 0800 0276 276' and 'Mon-Fri 8am-6pm (Sat 8am-4pm)'. A search bar is located below the contact info. The main navigation menu includes: 'About | Key documents | Participants | Researchers | Data Showcase | Researcher login | Approved studies | Publications | Careers'. A large text block describes the biobank as a national and international health resource with unparalleled research opportunities, open to all bona fide health researchers. It mentions that the biobank aims to improve the prevention, diagnosis and treatment of a wide range of serious and life-threatening illnesses – including cancer, heart diseases, stroke, diabetes, arthritis, osteoporosis, eye disorders, depression and forms of dementia. It is following the health and well-being of 500,000 volunteer participants and provides health information, which does not identify them, to approved researchers in the UK and overseas, from academia and industry. Scientists, please ensure you read the [background materials](#) before registering. To our participants, we say thank you for supporting this important resource to improve health. Without you, none of the research featured on this website would be possible. Below this text is a button that says 'Read more about Biobank UK'. The page features several featured articles and news items, each with a thumbnail image and a title. The 'Latest News' section includes an article titled 'Sepsis and cholesterol – the story unfolds' dated February 24th, 2020. The 'Tweets by @uk_biobank' section shows a tweet from UK Biobank (@uk_biobank) dated February 24th, 2020, mentioning Mrs Rita Clements as the 1st person to attend their Bristol imaging centre from Cardiff.

Call us on: 0800 0276 276
Mon-Fri 8am-6pm (Sat 8am-4pm)

Search for research

About | Key documents | Participants | Researchers | Data Showcase | Researcher login | Approved studies | Publications | Careers

UK Biobank is a national and international health resource with unparalleled research opportunities, open to all bona fide health researchers. UK Biobank aims to improve the prevention, diagnosis and treatment of a wide range of serious and life-threatening illnesses – including cancer, heart diseases, stroke, diabetes, arthritis, osteoporosis, eye disorders, depression and forms of dementia. It is following the health and well-being of 500,000 volunteer participants and provides health information, which does not identify them, to approved researchers in the UK and overseas, from academia and industry. Scientists, please ensure you read the [background materials](#) before registering. To our participants, we say thank you for supporting this important resource to improve health. Without you, none of the research featured on this website would be possible.

Read more about Biobank UK

UK Biobank leads the way in genetics research to tackle chronic diseases

How is UK Biobank using your diet questionnaires?

Save the date: UK Biobank Scientific Conference 2020

New data available: exome sequence data on 50,000 participants

Two studies, one goal – to improve health

How is UK Biobank tackling Dementia

THANK YOU
UK Biobank Newsletter 2019

Latest News

Sepsis and cholesterol – the story unfolds
February 24th, 2020
[Read more](#)

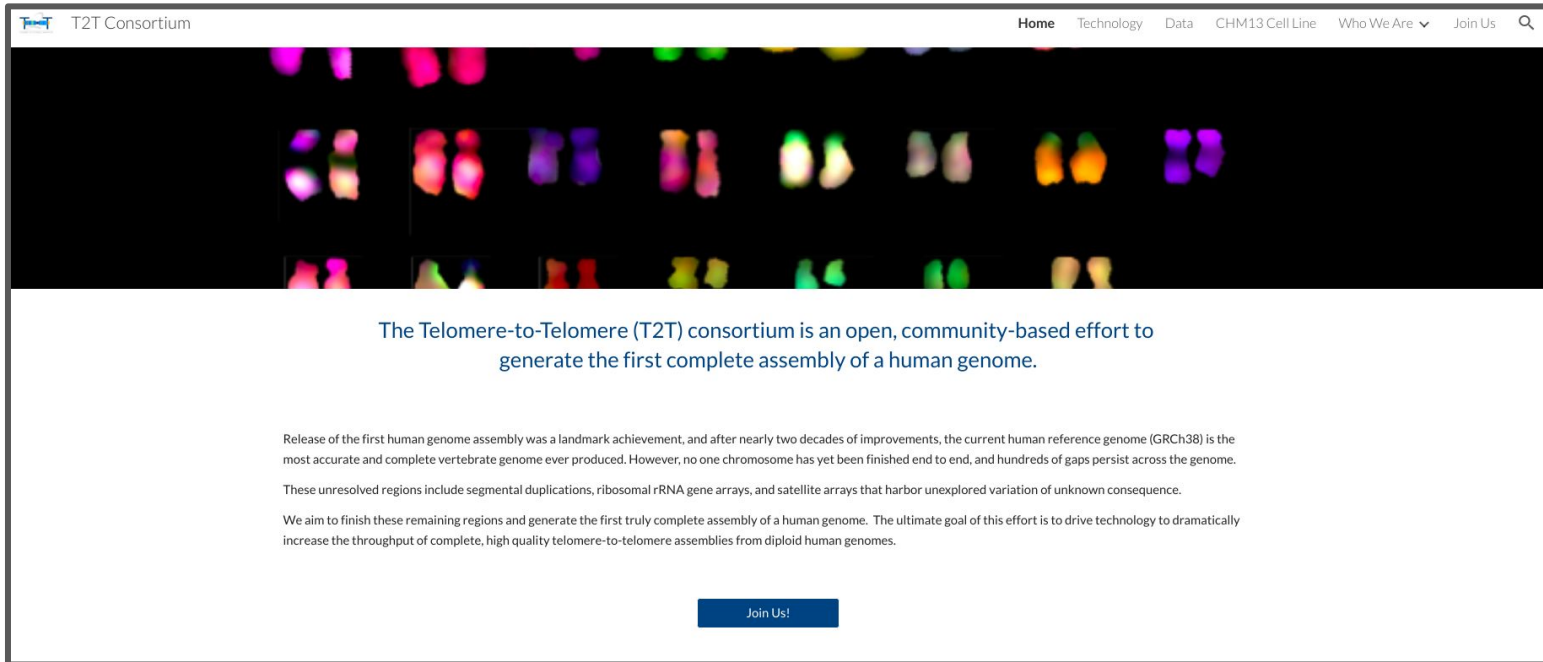
Tweets by @uk_biobank

Tweets by @uk_biobank

UK Biobank
@uk_biobank
Mrs Rita Clements is the 1st person to attend our #Bristol imaging centre from Cardiff.

Что теперь?

- Версии генома улучшаются и обновляются
- T2T (The Telomere-to-Telomere (T2T) Project)



T2T Consortium

Home Technology Data CHM13 Cell Line Who We Are Join Us

The Telomere-to-Telomere (T2T) consortium is an open, community-based effort to generate the first complete assembly of a human genome.

Release of the first human genome assembly was a landmark achievement, and after nearly two decades of improvements, the current human reference genome (GRCh38) is the most accurate and complete vertebrate genome ever produced. However, no one chromosome has yet been finished end to end, and hundreds of gaps persist across the genome. These unresolved regions include segmental duplications, ribosomal rRNA gene arrays, and satellite arrays that harbor unexplored variation of unknown consequence. We aim to finish these remaining regions and generate the first truly complete assembly of a human genome. The ultimate goal of this effort is to drive technology to dramatically increase the throughput of complete, high quality telomere-to-telomere assemblies from diploid human genomes.

Join Us!

О чём мы сегодня поговорили

1. Что такое геном и где он находится?
2. Что было известно про геном человека до проекта “Геном Человека”?
3. Почему начали этот проект?
4. Как проект проходил и что могло (гипотетически) его ускорить?
5. Какие результаты проекта?
6. Что теперь?

