



Das internationale Human-Genom Projekt

Stand
Ergebnisse
Perspektiven

2003

1953

April, 25th, 1953

Watson, J.D., and F.H.C.Crick. 1953.
„Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure
for Deoxynucleic Acids.“ *Nature* 171: 737-738.

Wilkins, M.H.F., A.R. Strokes, and H.R. Wilson.
1953. „Molecular Structure of Deoxypentose
Nucleic Acids.“ *Nature* 171: 738-740.

Franklin, R.E., Gosling, R.G. 1953. “Molecular
Configuration in sodium Thymonucleate.” *Nature*
171: 740-741.

April, 25th, 2003

National „DNA Day“ (USA)

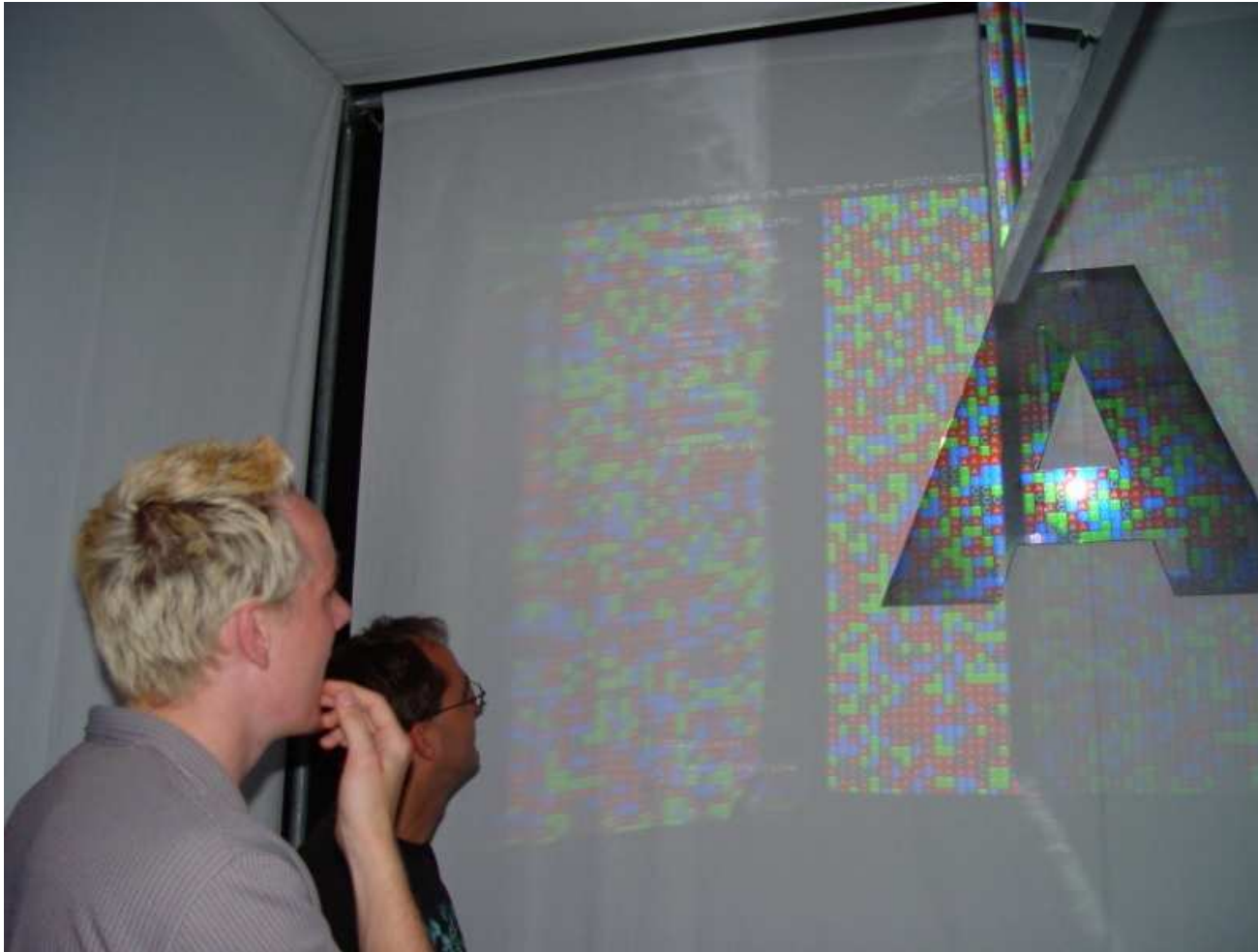
Human Genome – final version
April, 14th, 2003



James Watson & Francis Crick with DNA Model, **1953**

cubus hugo

multimediale installation, IMB Jena, 2.-25.4.2003



24
Tage
24
Chromosomen

50 Basen/Sek
am Tag
3000 Base/Sek
in der Nacht
1.66% vs. 98.33%

Frank Hellwig
Steffen Fischer
Dresden

Michael Utting
Jena

Human-Genom

Größe

3.000.000.000 Nukleotide

24 Moleküle

Bibliothek

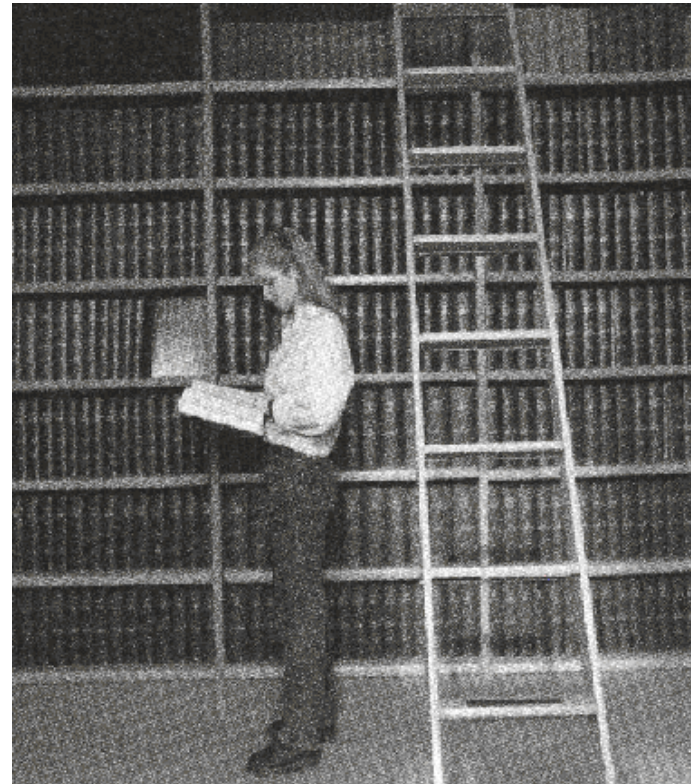
3000 Bücher

á 1000 Seiten

á 1000 Buchstaben

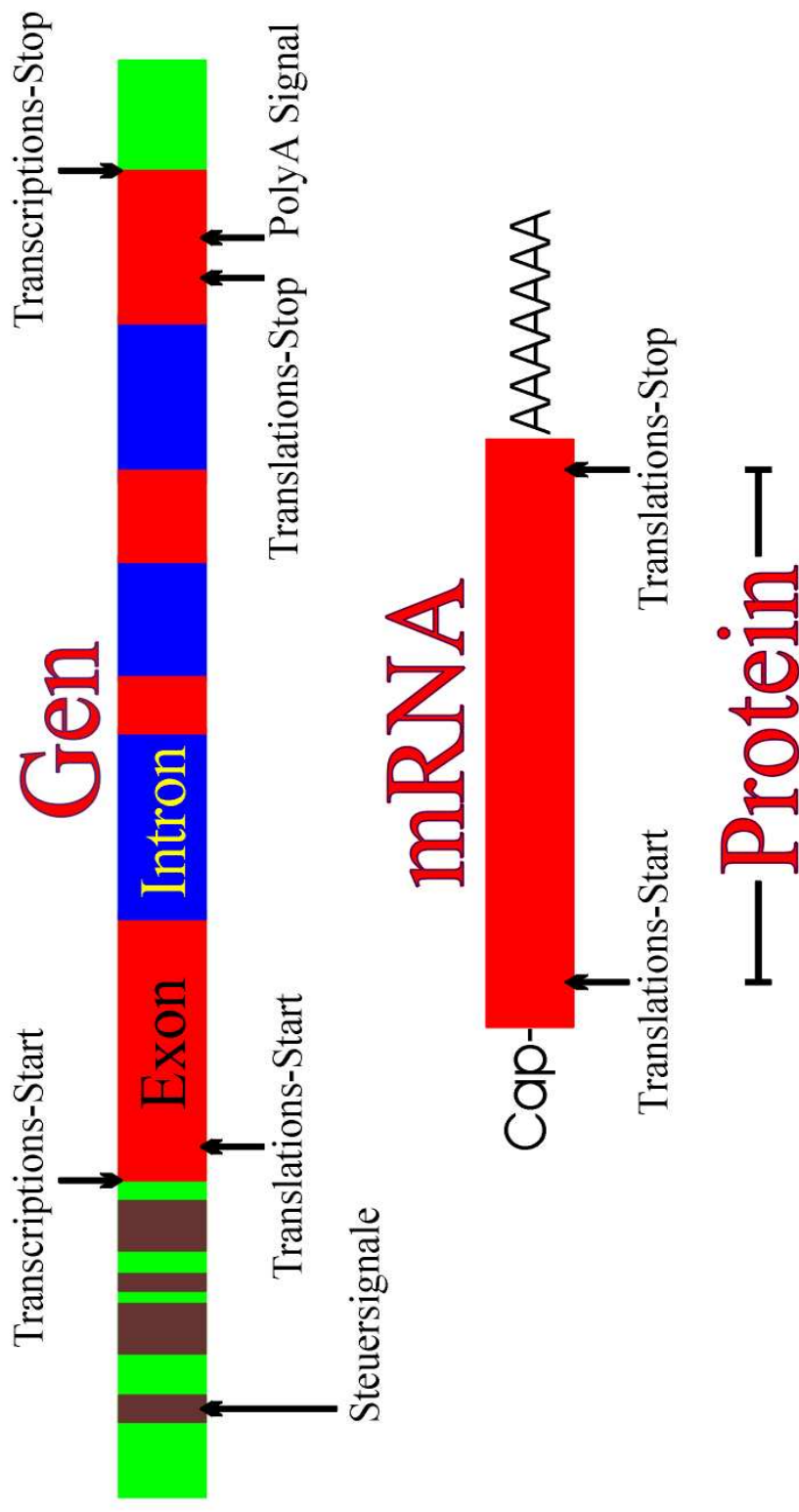
24 Regale

á 27-265 Bücher



Genetisch-bedingte Krankheiten

Struktur eines Wirbeltier-Gens



Human-Genom-Projekt

Ziele

Hochauflösende Kartierung des Genoms

Vollständige Sequenzierung aller Chromosomen

Identifikation aller Gene

Technologie-Entwicklung

Analyse von Modellorganismen

Untersuchung der ethisch & sozialen Konsequenzen

Sequenzierung des Human-Genoms

Herausforderungen

Größe

25x größer als bis 2001 größtes sequenziertes Genom
8x größer als alles bis dahin sequenzierte

Gehalt an sich wiederholenden Sequenzen
erstes wiederholungsreiches Genom, ca.40% erwartet
Ackerschmalwand 11%, Fadenwurm 7%, Fruchtfliege 3%

Medizinische Relevanz

gesellschaftliche und persönliche Konsequenzen, ethische Brisanz

Internationales Konsortium

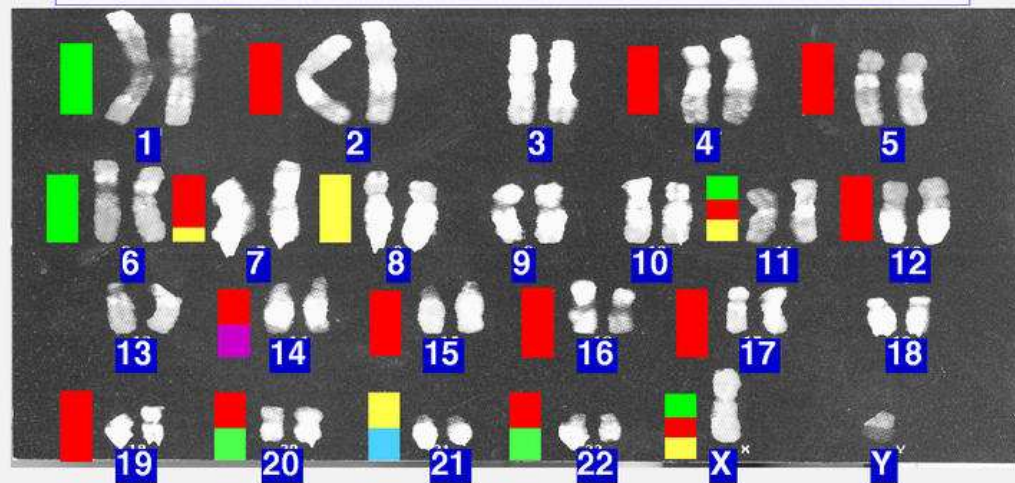
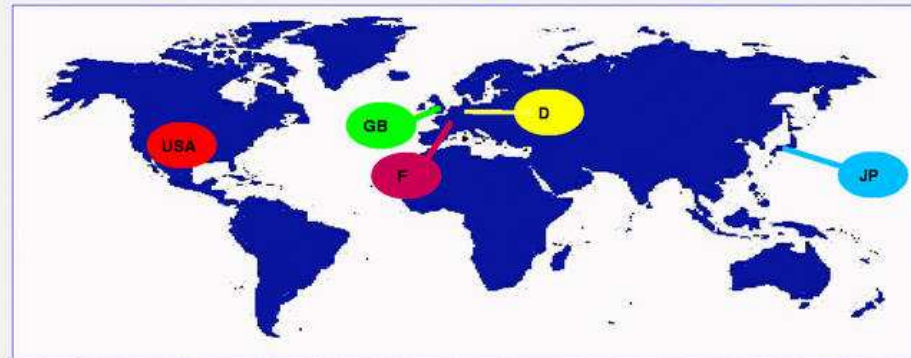
20 Zentren aus 6 Ländern

privatwirtschaftliche Konkurrenz seit 1998
von 15% auf 90% in 15 Monaten (Februar 99 - Juni 2000)

Sequenzierung des Human-Genoms

Internationale Zusammenarbeit

Claims at the 3rd International Strategy Meeting on Human Genome Sequencing (Feb 1998) and at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HUGO/hgsi.cgi>



Sequenzierung des Human-Genoms

Meilensteine

Oktober 1990

15-Jahresplan NIH/DOE

Oktober 1998

NIH/DOE: 5-Jahresplan zur Fertigstellung bis 2003

Rohfassung zum Ende 2001, vollständig fertig bis 2003

Februar 1995

Sulston/Watson Plan bis 2001

3 Zentren á 85,000 Sequenzen/Woche, 5 Jahre, 99,9% Genauigkeit

April 1999

NIH/Wellcome Initiative: Rohfassung bis Frühjahr 2000

G5-Initiative

Februar 1996

Selbstverpflichtung zur unverzüglichen Datenfreigabe

"Bermuda" Regeln

Dezember 1999/ Mai 2000

Veröffentlichungen der ersten Chromosomen

Chr 22: GB/Japan/USA; Chr 21: Japan/ Deutschland

Mai 1996

Venter/Smith/Hood BAC-End-Sequenzierung

300.000 BACs, 600.000 Sequenzen, ein STC/5kb bis 1999

Juni 2000

IHGSC/Celera Abschluß der Rohdatensammlung

Pressekonferenz Clinton & Major

April 1998

Venter/Hunkapiller genomweite "shotgun"-bis 2001

200 ABI 3700 á 1000 Seq/Tag, 1. Jahr: Drosophila, 2./3. Jahr: Mensch

Februar 2001

Publikation der Rohfassung

Nature/IHGSC & Science/Celera

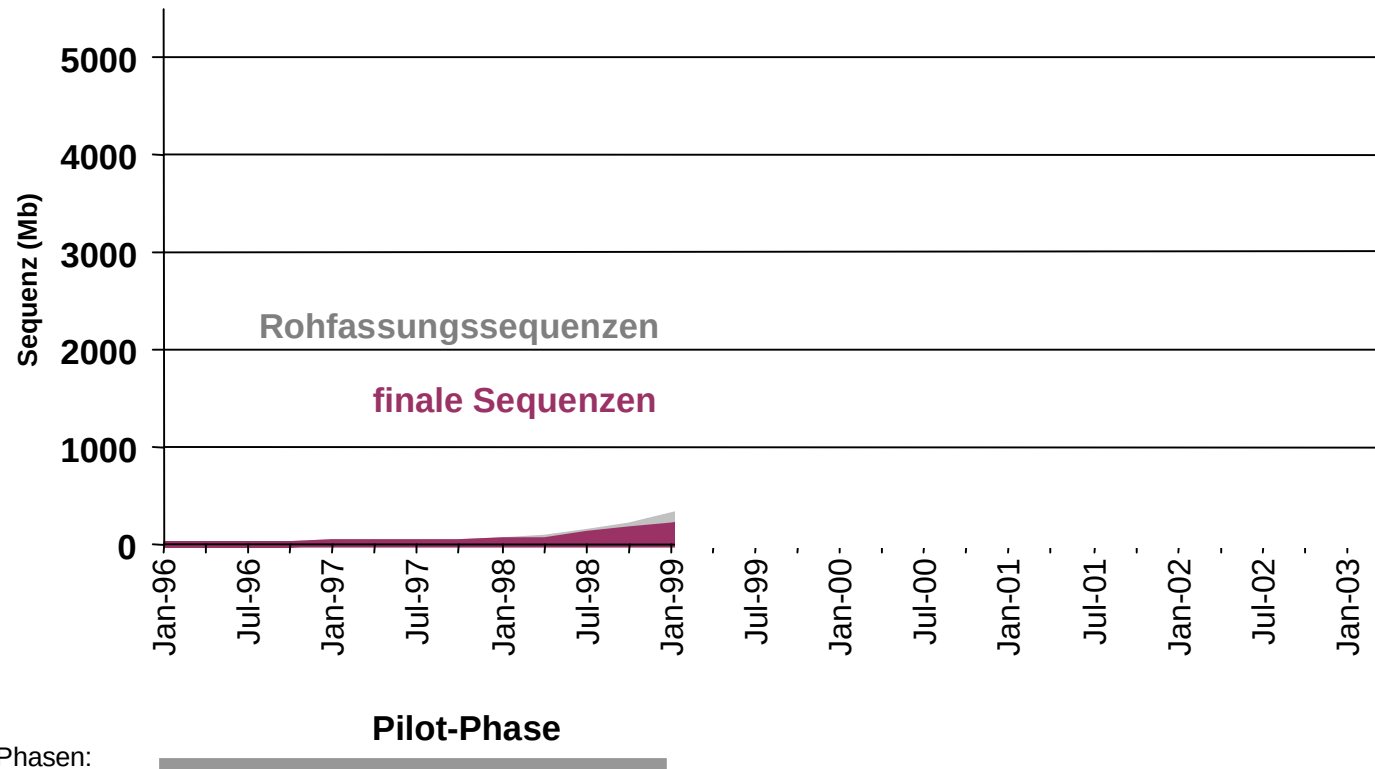
14. April 2003

50 Jahre Doppel-Helix - Abschluss der Sequenzierung

>99% des Euchromatins, Genauigkeit > 99,999%, < 400 Lücken

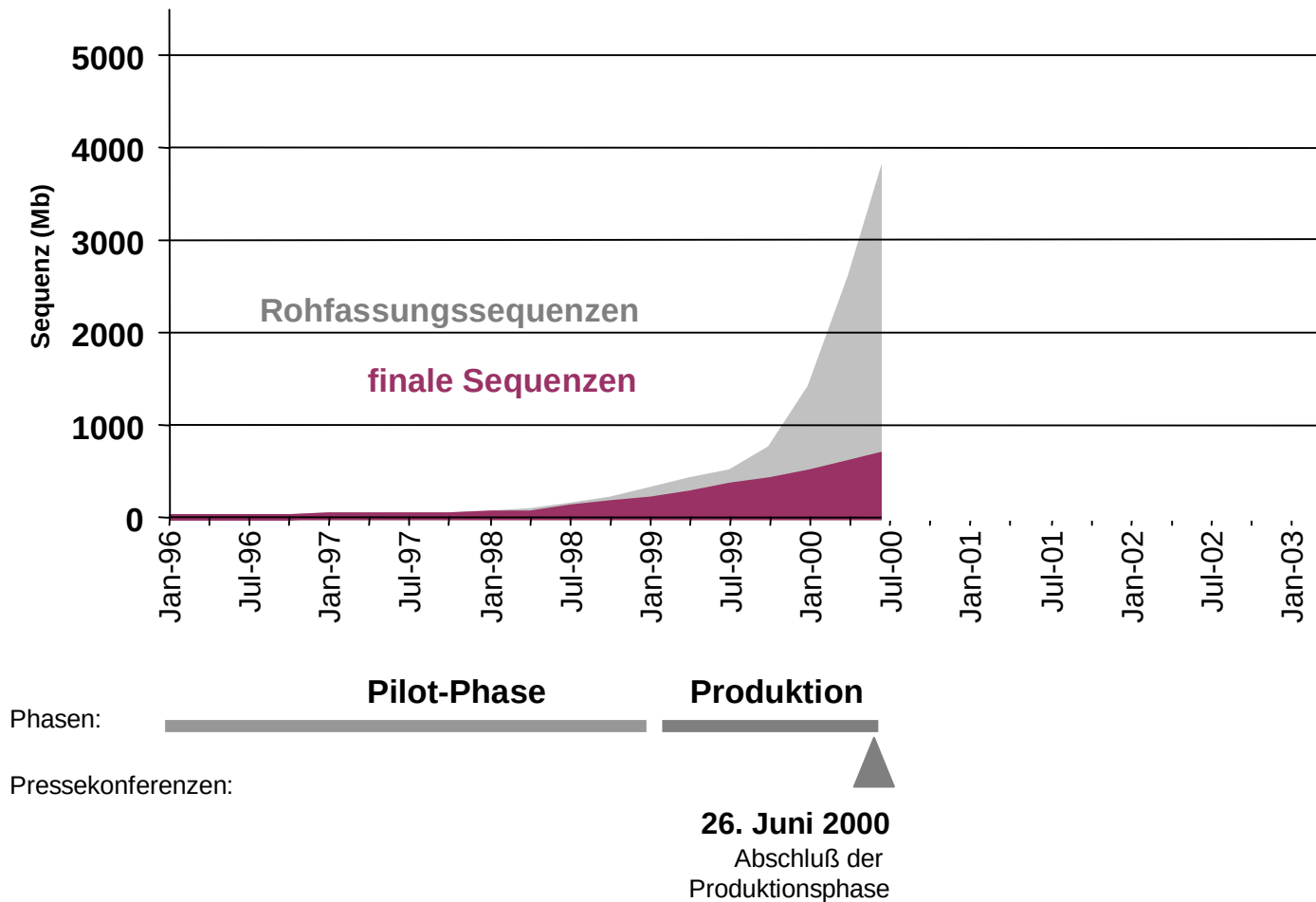
Sequenzierung des Human-Genoms

Phasen



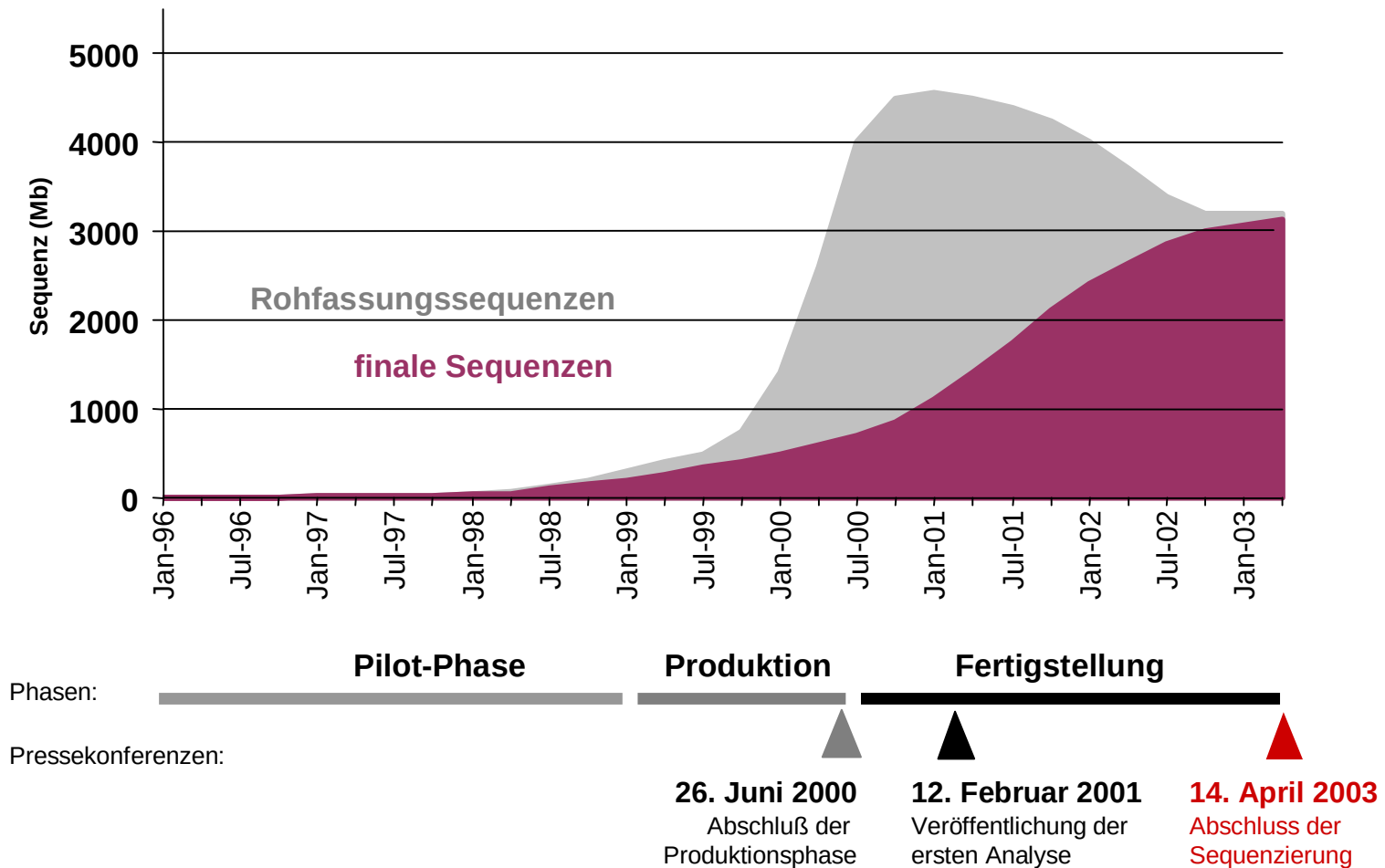
Sequenzierung des Human-Genoms

Phasen



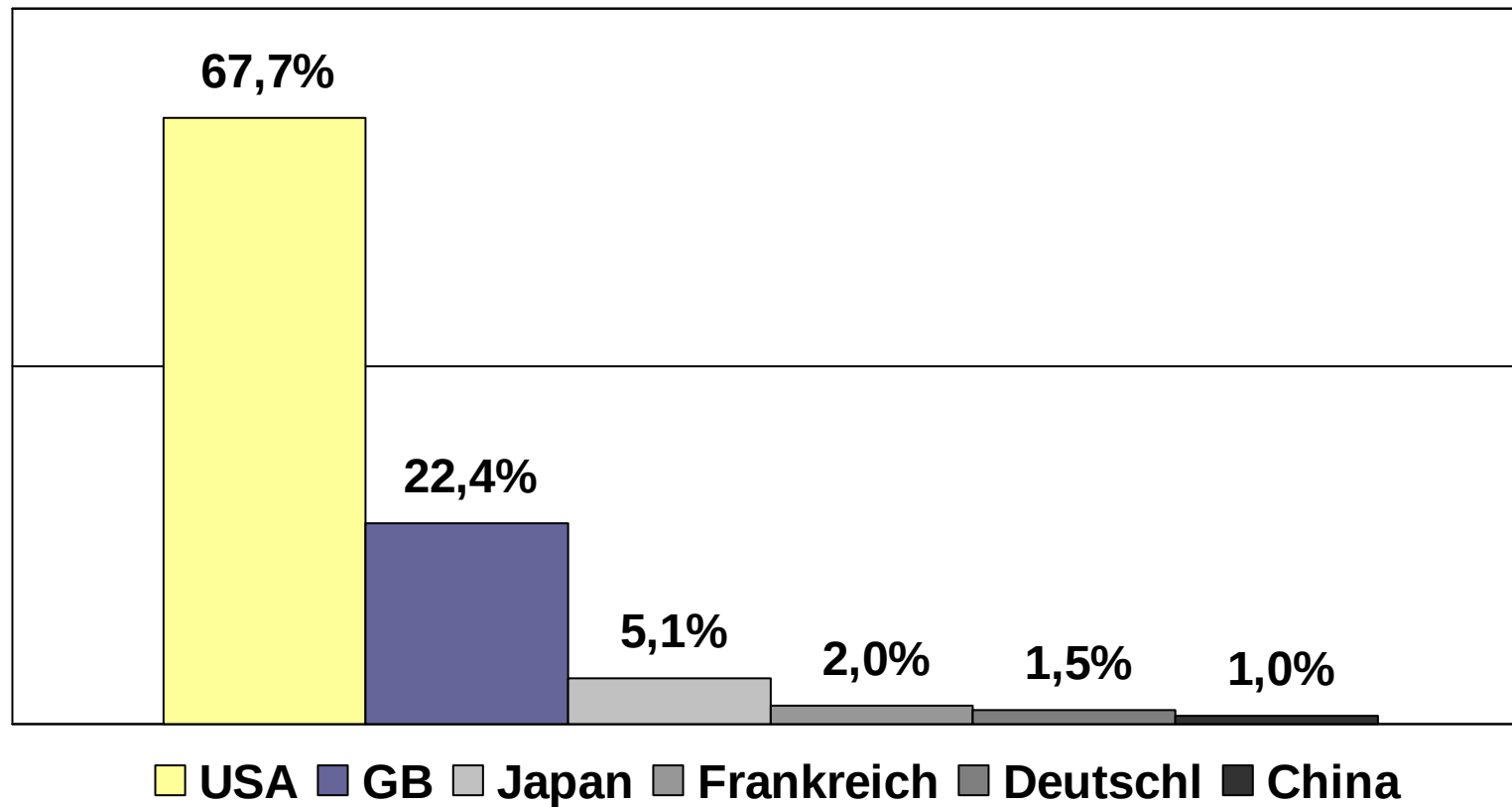
Sequenzierung des Human-Genoms

Phasen



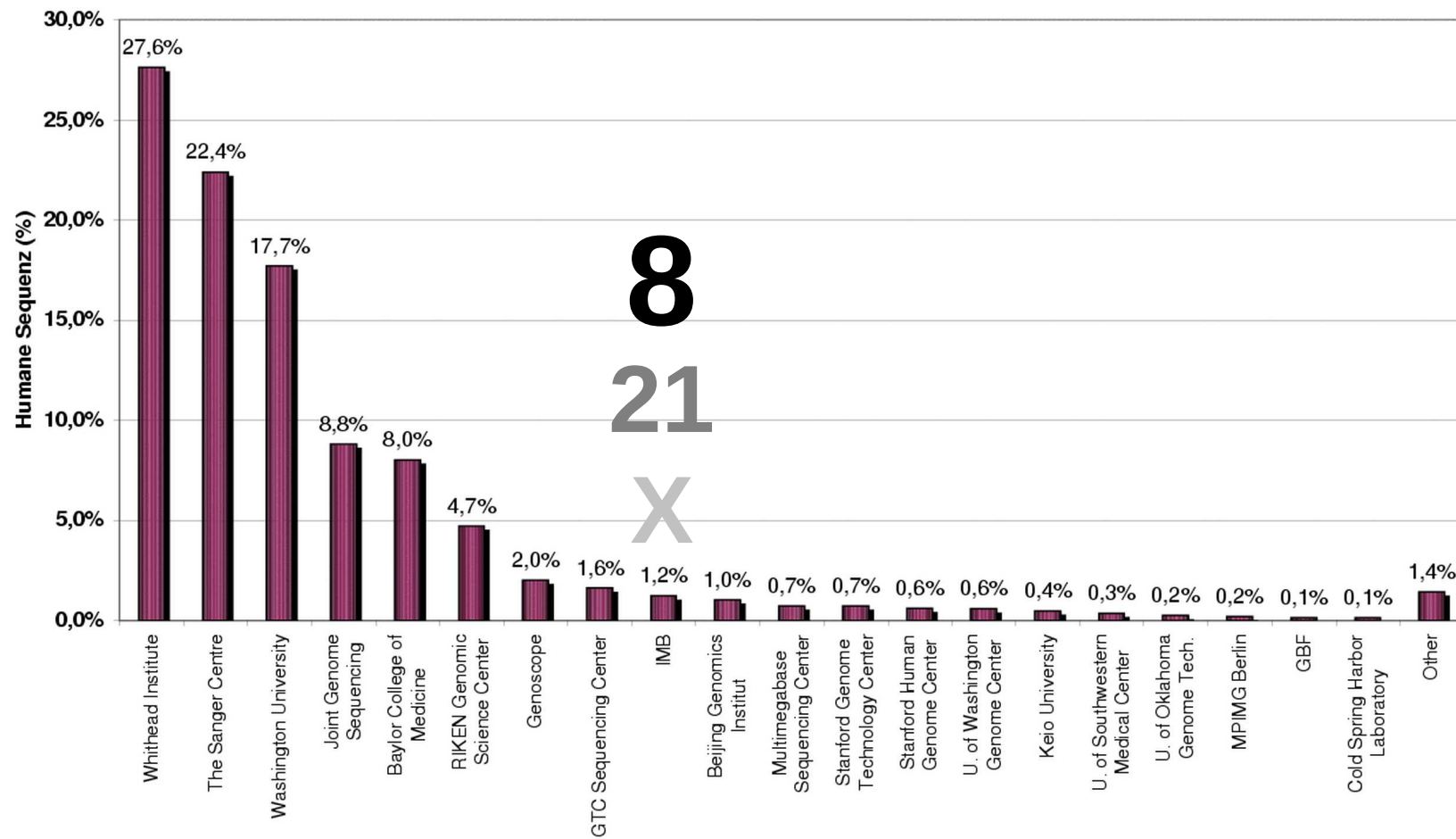
Sequenzierung des Human-Genoms

Beiträge der nationalen Genomprojekte



Sequenzierung des Human-Genoms

Beiträge der beteiligten Zentren

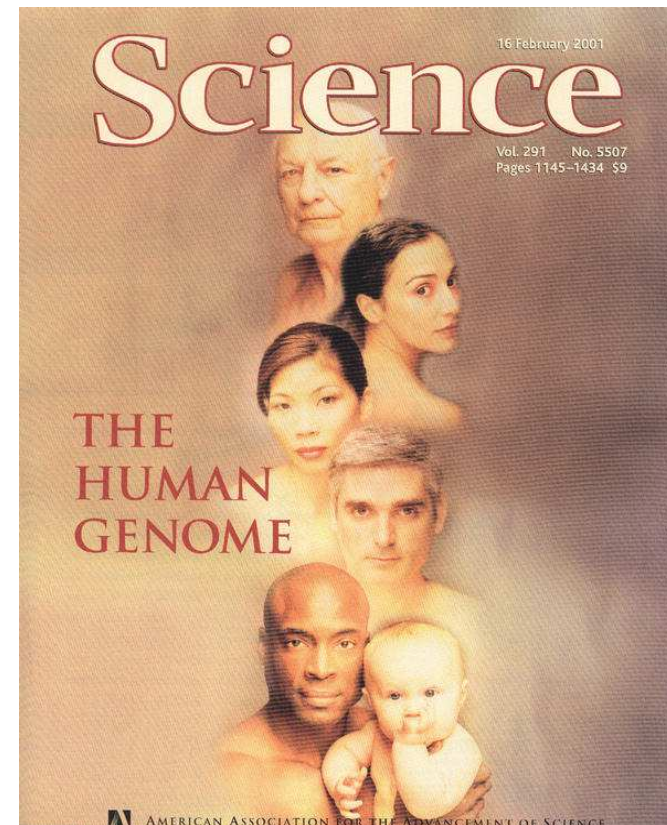


Sequenzierung des Human-Genoms

Publikationen der Rohfassungen



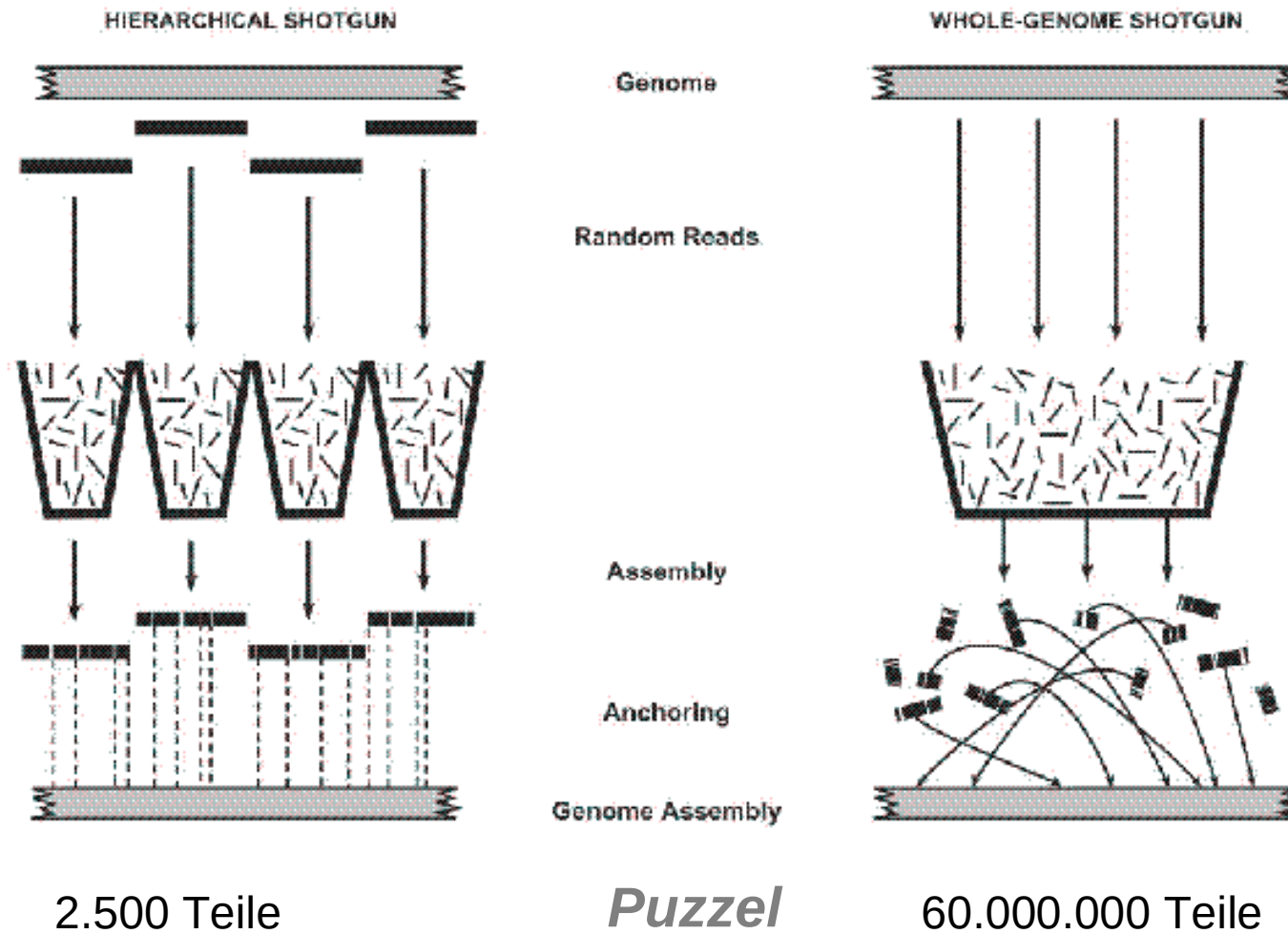
**Internationales akademisches
Konsortium**



**Privates Unternehmen
Celera**

Schrotschuss-Strategien

hierarchisch vs. gesamt genomisch



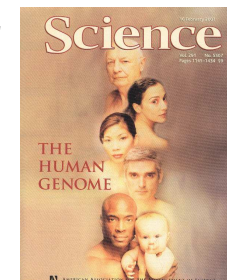
Sequenzierung des Human-Genoms

Vergleich der Februar 2001 Versionen



Akademisch

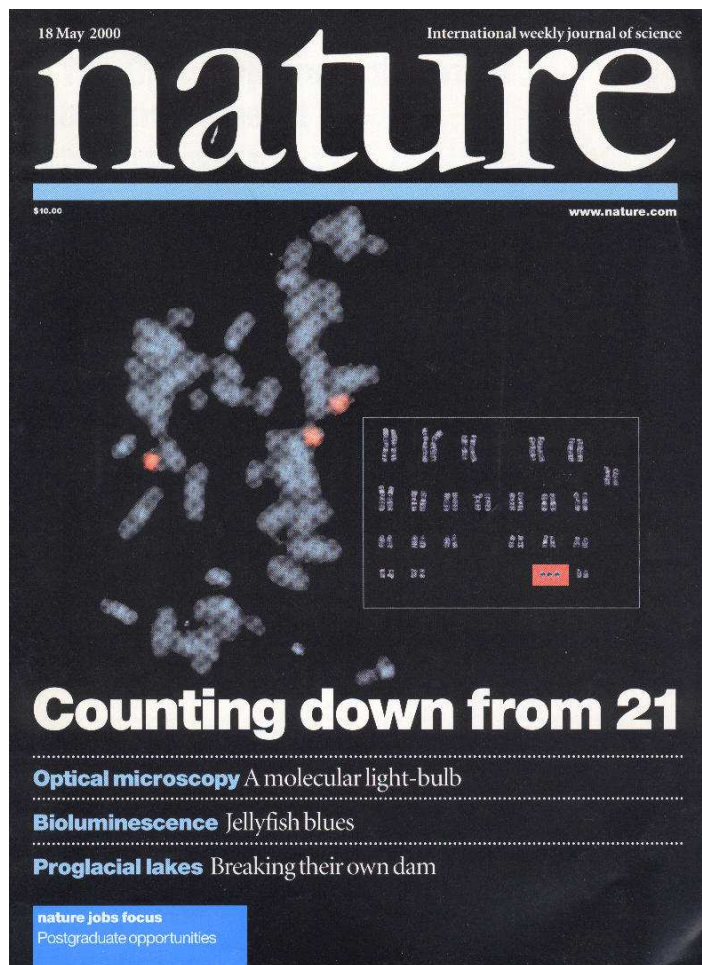
Privat



Initial Sequencing and Analysis...		The Sequence of the...
2.72 Gb	Sequenzierte Basen	2.65 Gb
1 T	Klon-Lücken	54 T
146 T	Sequenz-Lücken	116 T
147 T	Lücken insgesamt	170 T

Human-Genom-Projekt

Finale Sequenz: Chromosom 21



RIKEN, Sagamihara
IMB, Jena
Keio Universität, Tokyo
GBF, Braunschweig
MPIMG, Berlin

Sequenz: 33.546.190 bp
Klon-Lücken: 3 40/30/30 kb
Sequenz-Lücken: 7 total <3 kb
Abdeckung: 99,7 %
Genauigkeit: >99,99%

M. Hattori et al. (2000), Nature 305: 311

Analyse des Human-Genoms

Besonderheiten

30.000 -35.000 Gene

erwartet 28.000 - 140.000

Pflanze 25.700, Wurm 18.300, Fliege 13.300

komplexere Transkription

60% aller Gene,

mRNAs/Gen: Chr22=2,6, Chr19=3,2

Wurm: 22% aller Gene; 1,3 mRNAs/Gen

komplexere Proteinarchitektur

keine Neuen Domänen,

"Auflaufen" von Domänen an den Gen-Enden

Gentransfer von Prokaryonten

233 Gene mit Ähnlichkeit nur zu Prokaryonten

davon 133 bei Prokaryoten weit verbreitet

ungleichmäßige Genverteilung

25% des Genoms sind "genlose Wüste"

Gegensatz zu Pflanze, Wurm, Fliege

50% repetitive Sequenzen

"fossiles Archiv" der genomischen Evolution,
dramatische Reduktion der Akkumulation

in den letzten 50 MioJ,

SINEs als Symbionten von Genen

Pflanze 11%, Wurm 7%, Fliege 3%

Mutationsraten Frau:Mann 1:2

Vergleich X und Y Chr

ungleichmäßige SNP-Verteilung

63% aller 5kb-Fragmente enthalten SNP(s)

interindividueller Unterschied 0.01%

Vergleichende Genomanalyse

Mensch-Maus



Dezember 2002

Februar 2001

Vergleichende Genomanalyse Mensch-Maus

Statistik der Ähnlichkeiten

<i>Feature</i>	<i>Identity</i>
Coding	84.7 %
5' UTR	75.9 %
3' UTR	74.7 %
200 bp Upstream	73.9 %
200 bp Downstream	70.9 %
Intron	68.6 %
Regulatory	75.4 %
Genomewide	69.1 %

Mouse Genome Sequencing Consortium (2002) Nature 420: 520.

Vergleichende Genomanalyse

Mensch-Schimpanse Ähnlichkeit



98.7% Identität !

Genetische Eukaryonten-Autobahn

Zahl & Zustand der Fahrstreifen

Yeast
S. cerevisiae

Human
H. sapiens

Worm
C. elegans

Fly
D. melanogaster

Fish
F. rubripes

Mouse
M. musculus



Genetische Säuger-Autobahn

Perspektiven



Mouse
M. musculus

Human
H. sapiens

Rat
R. norvegicus

Pig
S. scrofa

Rhesus
M. mulatta

Cimpanzee
P. troglodytes

Einzel-Nukleotid-Polymorphismus (SNP)

bi-allelisch, Häufigkeit in der Population > 1%

3.000.000.000 Nucleotide im Human-Genom

6.000.000 variable Positionen (SNPs) 1/500

zwei Individuen unterscheiden sich in <3.000.000 SNPs 1/1.000

2% des Human-Genoms kodieren Proteine

60.000 SNPs liegen in kodierenden Bereichen (cSNP) 1/50.000

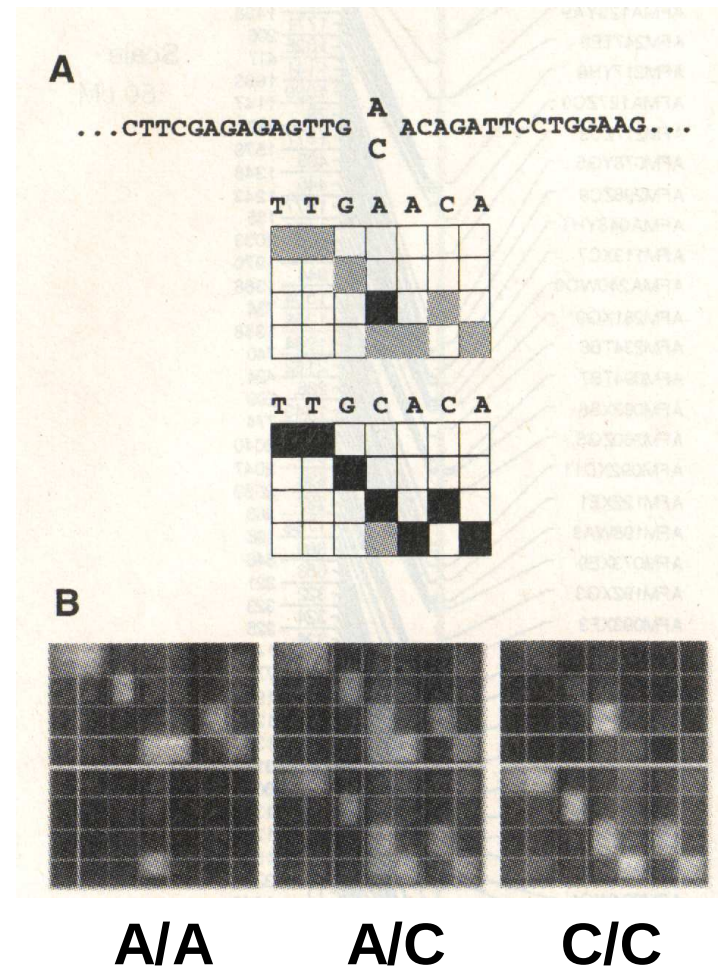
20.000 cSNP führen zu einer AS-Veränderung 1/150.000

3% des Human-Genoms haben regulatorische Funktion

<< 100.000 SNPs haben einen (klinischen) Phänotyp << 1/30.000

Resequenzierung durch Hybridisierung

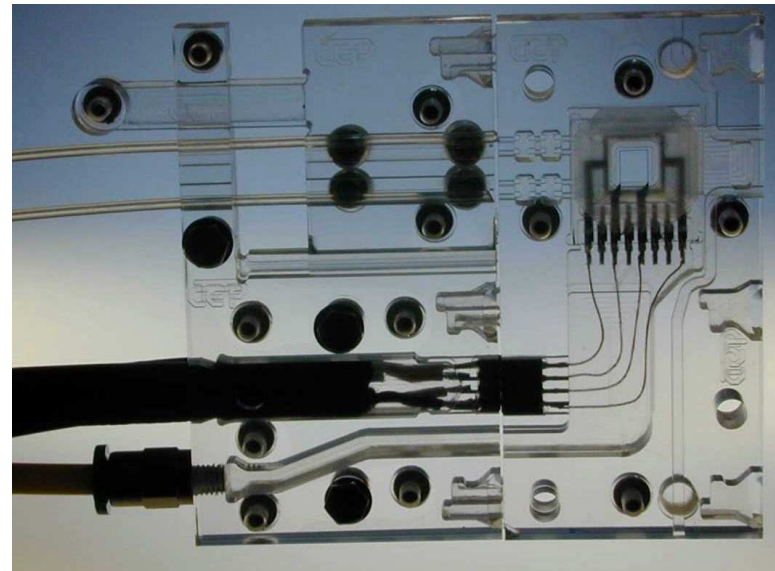
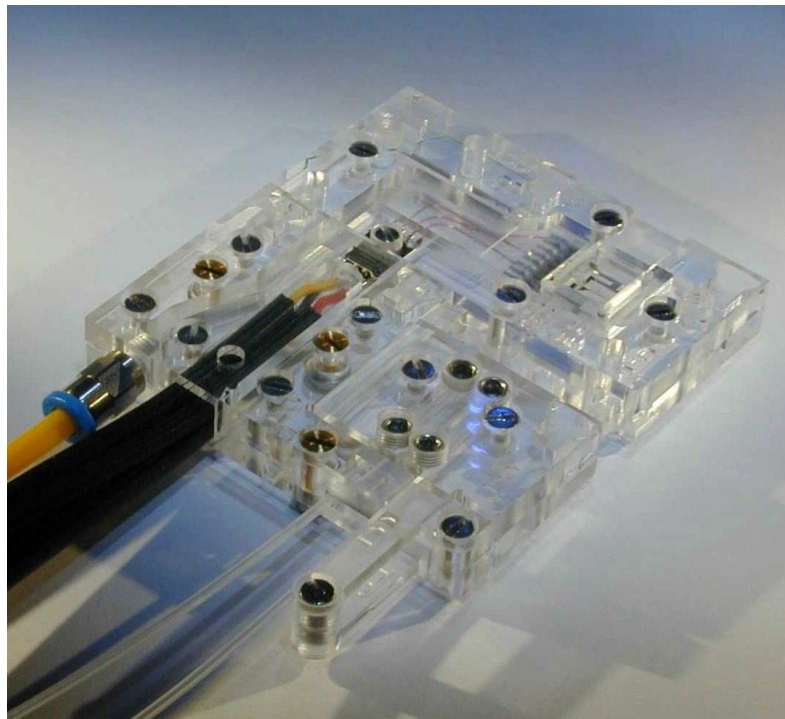
Genotypisierung per Chip



D. Wang et al. (1998), Science 280: 1077

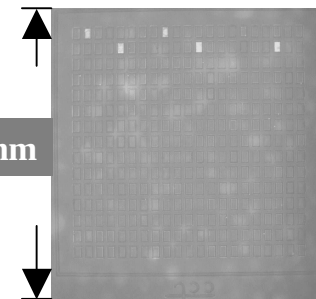
Clondiag technology

Micro-printing - Integrated Analysis System (μ CCTAS)



Spot Größe:

○ 50 μ m ○ 3 mm



Clondiag Chip Technologies GmbH, Jena

Clondiag CT
2002

HGP: Was bleibt zu tun?

Grundlagenforschung

Finale Version des Referenz-Genoms bis **2003**

hochgenau (>99.99%), lückenlos (fast)

Populationsgenetische Variabilität des Human-Genoms

Internationales Projekt "Ahnen-Allel-Karte des Human-Genoms"

Vollständige oder partielle Sequenzierung von Modell-Genomen

Maus, Ratte, Schimpanse, Schwein, Vertebraten, Invertebraten, Pflanzen, Mikro...

Identifikation und Funktionsanalyse aller Gene bis **????**

Postgenomik

Transkriptomik, Proteomik, Signalomik, Metabolomik, Interaktomik

HGP: Was bleibt zu tun?

Anwendungsforschung

Technologieentwicklung zur Bestimmung genetischer Individualität
Chip

Identifikation von Krankheitsgenen
monogen, polygen

Bedeutung genetischer Variabilität für Diagnose,
Therapie und Lebensplanung

HGP: Was bleibt zu tun?

Gesellschaftlicher Rahmen & Konsens

Recht auf Nichtwissen

Recht auf Nichtinformiertheit

Recht auf Wissen, dessen Datenschutz und Finanzierung

Verhinderung genetischer Fremdbestimmung

Arbeitskreis "Medizin, Ethik und Gesellschaft", Jena