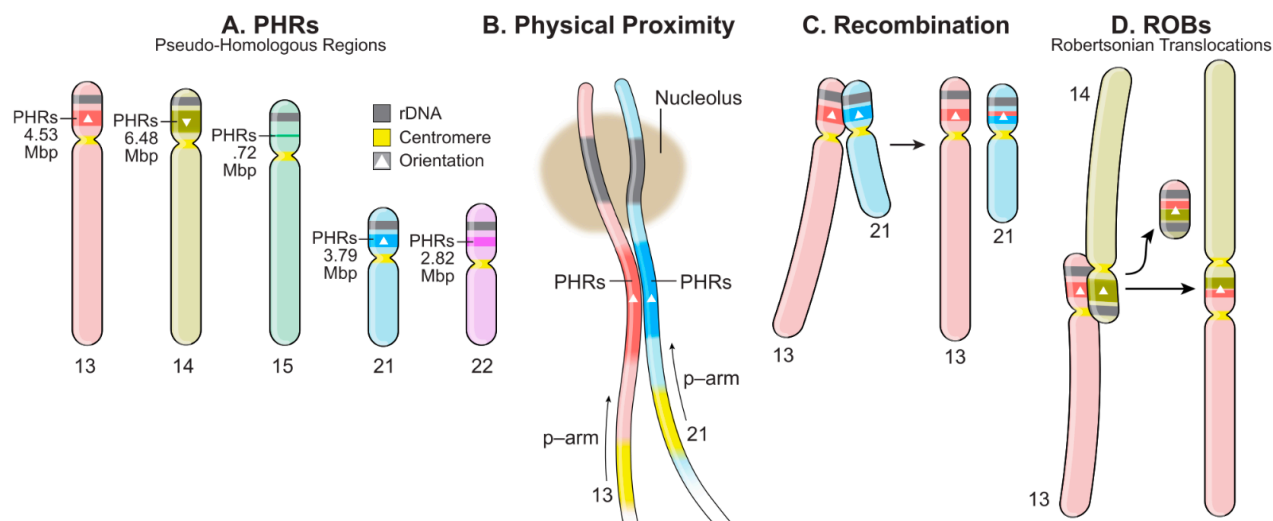


Recombination between heterologous human acrocentric chromosomes

Andrea Guarracino, Silvia Buonaiuto, Leonardo Gomes de Lima, Tamara Potapova, Arang Rhie, Sergey Koren, Boris Rubinstein, Christian Fischer, Human Pangenome Reference Consortium, Jennifer L. Gerton, Adam M. Phillippy, Vincenza Colonna, Erik Garrison Preprint: <https://doi.org/10.1101/2022.08.15.504037>



A Draft Human Pangenome Reference

Wen-Wei Liao, Mobin Asri, Jana Ebler, Daniel Doerr, Marina Haukness, Glenn Hickey, Shuangjia Lu, Julian K. Lucas, Jean Monlong, Haley J. Abel, Silvia Buonaiuto, Xian H. Chang, Haoyu Cheng, Justin Chu, Vincenza Colonna, Jordan M. Eizenga, Xiaowen Feng, Christian Fischer, Robert S. Fulton, Shilpa Garg, Cristian Groza, **Andrea Guarracino**, William T Harvey, Simon Heumos, Kerstin Howe, Miten Jain, Tsung-Yu Lu, Charles Markello, Fergal J. Martin, Matthew W. Mitchell, Katherine M. Munson, Moses Njagi Mwaniki, Adam M. Novak, Hugh E. Olsen, Trevor Pesout, David Porubsky, Pjotr Prins, Jonas A. Sibbesen, Chad Tomlinson, Flavia Villani, Mitchell R. Vollger, Human Pangenome Reference Consortium, Guillaume Bourque, Mark JP Chaisson, Paul Flicek, Adam M. Phillippy, Justin M. Zook, Evan E. Eichler, David Haussler, Erich D. Jarvis, Karen H. Miga, Ting Wang, Erik Garrison, Tobias Marschall, Ira Hall, Heng Li, Benedict Paten

Preprint: <https://doi.org/10.1101/2022.07.09.499321>

[Andrea Guarracino](#) si è laureato nella Laurea Magistrale in Bioinformatica (curriculum Biomedico) nell'ottobre 2018, con la tesi "Caratterizzazione energetica e funzionale di fosforilazioni coinvolte nella co-regolazione di interazioni proteiche" relatore prof Manuela Helmer Citterich. Si è dottorato nel PhD Course in Cellular and Molecular Biology (Corso di Dottorato in Biologia Cellulare e Molecolare) nel febbraio 2022, con la tesi "Investigating chromosomal instability in cancer stem cells" supervisor i proff Ilio Vitale e Manuela Helmer Citterich.. E' attualmente post-doc presso lo University of Tennessee Health Science Center e visitor scientist presso lo Human Technopole di Milano.

Andrea Guarracino ha pubblicato 14 lavori, tutti di impatto alto o molto alto, 7 dei quali con affiliazione presso il Dipartimento di Biologia del nostro Ateneo.

Svelare le connessioni genetiche nascoste: il pangenoma umano getta luce su infertilità e altre condizioni congenite

Pangenoma umano

Il completamento del Progetto Genoma Umano, ovvero il sequenziamento di un intero genoma umano, è stato un risultato rivoluzionario nella biologia moderna. Tuttavia, per cogliere veramente le complessità della genetica umana e i fattori che ci rendono unici, è essenziale adottare un approccio comparativo utilizzando informazioni che si possono ottenere grazie all'alto numero di genomi umani completi attualmente disponibili.

In una nuova ricerca pubblicata su Nature l'11 maggio 2023 (Liao et al., 2023), lo Human Pangenome Reference Consortium presenta l'assemblaggio di 94 genomi umani per esplorare le variazioni genetiche tra gli esseri umani. Incorporando i dati di numerosi individui diversi, la bozza di riferimento del pangenoma umano stabilisce una base statisticamente più corretta per la ricerca biomedica, rispetto a un singolo genoma. Gli Autori del lavoro dimostrano che la bozza del pangenoma umano, essendo più rappresentativa dell'intera popolazione umana, migliora l'accuratezza della genotipizzazione e supporta l'identificazione di quasi il doppio delle varianti strutturali rispetto a un singolo genoma di riferimento.

Sfruttando il sequenziamento NGS con *long read* e le nuove tecniche bioinformatiche che consentono il confronto di più genomi umani completi, i ricercatori sono stati in grado di decodificare variazioni di sequenza precedentemente inaccessibili, scoprendo modelli sorprendenti di evoluzione genetica attraverso i cromosomi. Nel secondo lavoro pubblicato nello stesso numero di Nature (Guarracino et al., 2023), i collaboratori dell'HPRC hanno utilizzato questa risorsa per rispondere a domande fondamentali sul tipo più diffuso di anomalia cromosomica negli esseri umani. Queste scoperte evidenziano il potere della curiosità scientifica e della collaborazione nel generare intuizioni significative per la salute umana.

Svelare traslocazioni cromosomiche

Per la prima volta, un'analisi degli assemblaggi dello Human Pangenome Reference Consortium ha fatto luce sulla formazione di specifiche traslocazioni cromosomiche, note come traslocazioni Robertsoniane. Queste traslocazioni, che coinvolgono la rottura di un frammento di un cromosoma e la sua fusione con un altro, sono il tipo più comune di fusione cromosomica nell'uomo e colpiscono circa 1 individuo su 1.000. Le traslocazioni robertsoniane influiscono sull'infertilità e altre anomalie genomiche, come quelle che portano alla sindrome di Down. La base molecolare di queste traslocazioni è stata a lungo un mistero.

Il genoma umano è organizzato in 23 coppie di cromosomi. I cromosomi sono composti da DNA e proteine e sono caratterizzati da due bracci che si dipartono dal centromero, una regione in cui i cromosomi duplicati sono tenuti insieme prima della divisione cellulare. Cinque di queste coppie di cromosomi sono detti **acrocentrici**, ovvero possiedono un braccio più corto e uno più lungo. Questi bracci corti contengono geni cruciali per la sintesi di ribosomi, composti da proteine e RNA ribosomiale, che sono le macchine molecolari per la produzione di proteine.

Durante la meiosi, il processo di divisione cellulare che crea spermatozoi e uova, il materiale genetico può essere scambiato tra cromosomi corrispondenti. In questo processo, noto come ricombinazione, coppie di cromosomi omologhi (uno per ciascun genitore) si rompono e si

scambiano o copiano segmenti, con conseguente aumento della diversità genetica nella prole. Per questo motivo i cromosomi alla fine della meiosi differiscono sia dai cromosomi dei genitori che l'uno dall'altro.

Un risultato sorprendente

Lo studio di Guarracino et al., 2023 ha portato alla scoperta di una modalità particolare di scambio di DNA. Gli autori hanno scoperto che regioni specifiche sui bracci corti dei cromosomi 13, 14, 15, 21 e 22 sono sorprendentemente simili, suggerendo che la ricombinazione possa verificarsi tra coppie di cromosomi non corrispondenti (ad esempio, i cromosomi 13 e 14 che si scambiano informazioni). Gli autori hanno chiamato queste regioni "pseudo-omologhe", per indicare che sebbene si trovino su cromosomi diversi, durante la ricombinazione meiotica, possono scambiare sequenze con altri membri della comunità cromosomica acrocentrica come se fossero omologhi.

Questa scoperta è stata resa possibile da un innovativo approccio bioinformatico in cui il team ha costruito il grafo del **pangenoma**. Il grafo funziona essenzialmente come un allineamento e rende possibile la rappresentazione di tutte le potenziali somiglianze di sequenza tra più genomi. Analizzando le strutture del grafo, i ricercatori sono stati in grado di dedurre l'esistenza di regioni su diversi cromosomi che vengono omogeneizzate, o rese simili, attraverso la ricombinazione. Il lavoro presentato risolve le limitazioni di studi precedenti e getta solide fondamenta per la futura ricerca in genomica e citogenetica, portandoci più vicini a capire e svelare i misteri dell'evoluzione genetica umana.