

## DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO SANDAS

Dalyko pavadinimas	Mokslų kryptis (šaka) kodas	Fakultetas	Katedra
<b>Žmogaus genomo kartografavimas ir genetinės sankibos analizė</b>	Medicina (B 07); Biologija (B 01)	Medicinos	Žmogaus ir medicininės genetikos
Studijų būdas	Kreditų (valandų) skaičius	Studijų būdas	Kreditų (valandų) skaičius
Paskaitos	-	Seminarai	-
Konsultacijos	1	Individualus darbas	7

### Dalyko anotacija:

Žmogaus genomo kartografavimo raida ir istorija. Žmogaus genomo projektas. Pagrindinės strategijos ir technologijos kartografuojant ir sekvenuojant žmogaus genomą. Pagrindiniai žmogaus genomo projekto etapai.

Fizinis žmogaus genomo kartografavimas. Pagrindiniai fizinių genolapių tipai. Svarbiausi žymenys, jų principas, tipai. Fiziniam kartografavimui taikomi mažos ir didelės skiriamosios gebos metodai. Somatinių ląstelių hibridai. Radiaciniai hibridai. Fluorescentinė *in situ* hibridizacija (FISH). Chromosomų tapymas: principas, panaudojimas. Restrikcijos fermentų panaudojimas genomo kartografavime. DNR sekvenavimas. Klonų genolapiai. Genominės bibliotekos ir jų kūrimas. Pagrindiniai vektoriai. Klonų gretiniai (*contigs*). Klonų sekos gretinyje nustatymas ir gretinių sujungimas. Klonų lustai ir jų panaudojimas. Transkriptų (raiškos) genolapiai.

Svarbiausios žmogaus genomo duomenų bazės. Svarbiausios žmogaus genomo analizės programos. Bioinformatika analizuojant žmogaus genomo struktūrą.

Genetinis žmogaus genomo kartografavimas. Nerekombinantiniai ir rekombinantiniai individai, rekombinantų dalis. Genetinis atstumas. Genetinio kartografavimo funkcija. Lyčių skirtumai rekombinacijoje. Interferencija. Fizinio ir genetinio atstumo palyginimas. Genetinio kartografavimo žymenys. Haplotipas. Informatyvioji ir neinformatyvioji mejozė. DNR žymenys, naudojami genetiniame kartografavime. Svarbiausi genotipavimo metodai. Didelio pajėgumo vieno nukleotido polimorfizmų nustatymo metodai. Galimos klaidos ir problemos genotipuojant. Karkasiniai (*framework*) genetiniai genolapiai. CEPH šeimos ir jų panaudojimas kartografuojant žmogaus genomą. Integruoti genolapiai.

Genetinės sankibos analizė. Genealogijų sudarymo principai ir svarbiausios kompiuterinės genealogijų sudarymo programos. Dvitaškis genetinis kartografavimas. *Lod* įvertis. Reikšmingumo slenksčiai. Patikimumo intervalas. Metaanalizė. Kompiuterinės dvitaškės genetinės sankibos analizės programos ir programų paketai. LINKAGE paketas ir jo programos, kiti paketai/programos. Svarbiausi algoritmai. Parametrai, į kuriuos reikia atsižvelgti atliekant genetinės sankibos analizę. Nevisiškas ir su amžiumi susijęs penetrantiškumas. Fenokopijos. Kodominavimas. Recesyvumas ir nešiotų statusas. Mutacijų dažnis. Alelių dažnis. Fenotipo nustatymo (diagnostikos) problemos. Daugiataškis genetinis kartografavimas. Privalumai lyginat su dvitaškiu kartografavimu ir problemos. Daugiataškiai lod įverčiai. Neigiamų testavimo rezultatų panaudojimas (*exclusion mapping*). Standartinės lod įverčių analizės problemos ir jų įveikimo galimybės. Genomo skenavimo ir kandidatinių genų tyrimo strategijos. Nepusiausvira genetinė sankiba. Jos priežastys ir įvertinimas. Plataus masto genomo sankibos tyrimai.

Daugiaveiksnių požymių genetinis kartografavimas. Daugiaveiksnių požymiai ir jų genetinio komponento įvertinimas. Segregacinė analizė. Parametrinė genetinės sankibos analizė. Svarbiausi reikalavimai taikant parametrinę genetinės sankibos analizę daugiaveiksniams požymiams. *Lod* ir *mod* įverčiai. *Lod* įverčio metodo privalumai ir trūkumai. Neparametrinė genetinės sankibos analizė. Bendri (*shared*) chromosomų segmentai ir požymių turinčių sibsų (*affected sibs pairs*) bei genealogijos narių (*affected pedigree member*) analizės metodai. Kokybiniai ir kiekybiniai požymiai. Dispersijos komponento (*variance component*) metodai nustatant kiekybinių daugiaveiksnių požymių genetines sritis. Alelių asociacijos analizė. Atvejo ir kontrolės tyrimų (*case-control study*) metodas ir jo

problemos. Haplotipo santykinės rizikos (*haplotype relative risk*) metodas. Nepusiausviro perdavimo testas (*transmission disequilibrium test*). Genetinės sankibos ir asociacijos metodų palyginimas. Optimalios strategijos parinkimas kartografuojant daugiaveiksnius požymius. Viso genomo skenavimas genetinei sankibai nustatyti. Vienos ir dviejų pakopų genomo skenavimas. Viso genomo skenavimas asociacijai nustatyti. Reikšmingumo lygmenys skenuojant genomą. Klaidingai teigiami ir klaidingai neigiami rezultatai skenuojant genomą. Sekventiniai (*sequential*) analizės metodai skenuojant genomą. Genetinės sankibos ir asociacijos analizės derinimas tiriant daugiaveiksnius požymius. Plataus masto genomo asociacijos tyrimai. Daugiaveiksnių požymių genetinių tyrimų perspektyvos. Nuo genetikos prie polinkio ligai mechanizmų: analizė molekuliniam, ląstelių ir organų bei viso organizmo lygmenyse.

#### **Rekomenduojama literatūra:**

1. Ott J. Analysis of Human Genetic Linkage (3rd edition). – Johns Hopkins University Press, 1999. – 424 p.
2. Terwilliger J., Ott J. Handbook of Human Genetic Linkage. – Johns Hopkins University Press, 1994. – 308 p.
3. Genetic Dissection of Complex Traits / Eds. Rao D.C., Province M.A. – Academic Press, 2001. – 583 p.
4. Strachan T., Read A.P. Human Molecular Genetics. Taylor & Francis Inc., 2010. – 807 p.
5. Bioinformatics for Geneticists / Eds. M.R. Barnes, I.C. Gray. – Wiley, 2003. – 408 p.
6. Quantitative Trait Loci/ Eds. N.J.Camp, A.Cox – Humana Press, 2002. – 346 p.
6. Genetic Analysis of Complex Disease/ Eds. J.L.Haines, M.A.Pericak-Vance – Wiley-Liss, 2006. – 485 p.
7. Speicher M., Antonarakis S.E., Motulsky A.G. Vogel and Motulsky's Human Genetics. Springer-Verlag, 2010, 1035 p.

#### **Konsultuojantys dėstytojai:**

##### **1. Vaidutis Kučinskas (prof. habil. dr.):**

1. Tiit Nikopensius, Laima Ambrozaitytė, Kerstin U. Ludwig, Stefanie Birnbaum, Triin Jagomägi, Mare Saag, Aušra Matulevičienė, Laura Linkevičienė, Stefan Herms, Michael Knapp, Per Hoffmann, Markus M. Nöthen, Andres Metspalu, Vaidutis Kučinskas, Elisabeth Mangold. Replication of Novel Susceptibility Locus for Non-Syndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate on Chromosome 8q24 in Estonian and Lithuanian Patients American Journal of Medical Genetics Part A.
2. Nelis M, Esko T, Mägi R, Zimprich F, Zimprich A, Toncheva D, Karachanak S, Piskácková T, Balascák I, Peltonen L, Jakkula E, Rehnström K, Lathrop M, Heath S, Galan P, Schreiber S, Meitinger T, Pfeufer A, Wichmann HE, Melegh B, Polgár N, Toniolo D, Gasparini P, D'Adamo P, Klovins J, Nikitina-Zake L, Kučinskas V, Kasnauskienė J,... Metspalu A. Genetic Structure of Europeans: A View from the North–East. PLoS ONE. 2009, vol. 4, iss. 5. ISSN 1932-6203 p. e5472[1-10].
3. Rossi, E., Messa, J., Gimelli, S., Maraschio, P., Ciccone, R., Stroppi, M., Riva, P., Perotta, C., Mattina, T., Baumer, A., Kučinskas, Vaidutis, Castellan, C., Schinzel, A., Zuffardi, O. Duplications in addition to terminal deletions are present in a proportion of ring chromosomes. Clues to the mechanisms of formation. Journal of medical genetics. 2008, vol. 45. ISSN 0022-2593 p. 147-154.
4. Kasnauskienė, Jūratė, Cimbalistienė, Loreta, Kučinskas, Vaidutis. Predicting a Clinical/Biochemical Phenotype for PKU/MHP Patients with PAH Gene Mutations. Russian journal of genetics. 2008, vol. 44, no. 10. ISSN 1022-7954 p. 1212-1218.
5. Morkūnienė A., Steponavičiūtė D., Utkus A., Kučinskas V. Few associations of candidate genes with nonsyndromic orofacial clefts in the population of Lithuania. Journal of applied genetics 2007, vol. 48 Iss. 1 p. 89-91, ISSN 1234-1983
6. Cimbalistiene L., Lehnert W., Huoponen K., Kučinskas V. First reported case of lysinuric protein intolerance (LPI) in Lithuania, confirmed biochemically and by DNA analysis. Journal of applied genetics, 2007, vol. 48, iss. 3, p. 277-280 ISSN 1234-1983
7. Ploski R., Butrimiene I., Kaminska E., Valiukiene K., Sliwinska P., Kubasiewicz E., Kozakiewicz A., Smerdel A., Kučinskas V., Jaworski J., Jastrzebska E., Forre O., Venalis A., Pazdur J. Rheumatoid arthritis in Poland and Lithuania: different clinical course and HLA associations despite similar genetic background. Ann Rheum Dis. 2005, vol. 64, No. 1, p. 165-166. ISSN 0003-4967

2.	<p><b>Jūratė Kasnauskienė (doc. dr.):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nelis M, Esko T, Mägi R, Zimprich F, Zimprich A, Toncheva D, Karachanak S, Piskácková T, Balascák I, Peltonen L, Jakkula E, Rehnström K, Lathrop M, Heath S, Galan P, Schreiber S, Meitinger T, Pfeufer A, Wichmann HE, Melegh B, Polgár N, Toniolo D, Gasparini P, D'Adamo P, Klovins J, Nikitina-Zake L, Kučinskas V, Kasnauskienė J,... Metspalu A. Genetic Structure of Europeans: A View from the North–East. PLoS ONE. 2009, vol. 4, iss. 5. ISSN 1932-6203 p. e5472[1-10].</li> <li>2. Ginevičienė Valentina, Kučinskas Vaidutis, Kasnauskienė Jūratė. The angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Lithuanian professional athletes // Acta medica Lituanica. 2009, vol. 16, nr. 1-2, p. 9-14.</li> <li>3. Kasnauskienė, Jūratė, Cimbalistienė, Loreta, Kučinskas, Vaidutis. Predicting a Clinical/Biochemical Phenotype for PKU/MHP Patients with PAH Gene Mutations. Russian journal of genetics. 2008, vol. 44, no. 10. ISSN 1022-7954 p. 1212-1218.</li> <li>4. Morkūnienė, Aušra, Steponavičiūtė, Danguolė, Kasnauskienė, Jūratė, Kučinskas, Vaidutis, Nucleotide sequence changes in the MSX1 and IRF6 genes in Lithuanian patients with nonsyndromic orofacial clefting. Acta medica Lituanica. 2006, vol. 13, no. 4. ISSN 1392-0138 p. 219-225</li> </ol>
----	--

Patvirtinta Gamtos mokslų fakulteto taryboje 2011 m. 11 mėn. 30 d., protokolo Nr. 11
--

Dekanas prof. dr. Osvaldas Rukšėnas
-------------------------------------