

DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO SANDAS

Dalyko pavadinimas	Mokslų kryptis (šaka) kodas	Fakultetas	Katedra
Žmogaus genetika 10 kreditų (265 val.)	Medicina (06 B) Biologija (01 B) Genetika citogenetika (B220) Klinikinė genetika (B790)	Medicinos	Žmogaus ir medicininės genetikos katedra
Studijų būdas	Kreditų (valandų) skaičius	Studijų būdas	Kreditų (valandų) skaičius
Paskaitos	-	Seminarai	-
Konsultacijos	1 kreditas (27 val.)	Individualus darbas	9 kreditai (238 val.)

Dalyko anotacija:

Tikslas: susipažinti su žmogaus genetikos mokslu ir įsisavinti tyrimų metodus, jų įvairovę, pasiekimus ir problemomis, taikymu medicinoje.

Tematika. Žmogaus genetikos mokslų istorija ir reikšmingiausi atradimai. Žmogaus genomo struktūra: branduolio ir mitochondrijų genomas. Mitochondrijų genų raiškos bei paveldėjimo ypatumai. Ligos, kurias lemia mitochondrijų DNR pokyčiai. Genomo kintamumas: vieno nukleotido polimorfizmai, trumpos kartotinės sekos, trumpos iškritos ir intarpai, kopijų skaičiaus pokyčiai, inversijos, konversijos.

Žmogaus chromosomos, jų struktūra, žmogaus kariotipas. Heterochromatinas ir euchromatinas. Epigenetinės žymės ir jų funkcijos. Chromosomų kondensacija: histonų, centromeros, kinetochorų, telomerų struktūra, susidarymo mechanizmai ir funkcija. Chromosominė paveldimumo teorija ir jos principai. Mitozė ir mejozė. Chromosomų pokyčiai mitozinio ir mejozinio dalijimosi metu. Mejozės biologinis vaidmuo užtikrinant genetinės informacijos pastovumą ir persitvarkymą iš kartos į kartą. Genetinė rekombinacija. X chromosomos inaktyvinimas – genų dozės kompensavimo mechanizmas. Kariotipas ir klinikiniai chromosominiai sindromai. Padidintas chromosomų nestabilumas, jo atsiradimo mechanizmas. Chromosomų struktūros persitvarkymų mechanizmai. Autosomų aneuploidijos. Lyties chromosomų aneuploidijos. Žmogaus chromosominės ligos, indikacijos kariotipo tyrimui, molekulinį citogenetinių metodų taikymas.

Žmogaus genų struktūra. Genų šeimos ir sankaupos. Genų aktyvumo reguliacija. RNR genai. Žmogaus genų tyrimo metodų (PGR, DNR sekoskaita, hibridizacija ir kt.) taikymas praktikoje. G. Mendelio dėsniai žmogaus genetikoje. Autosominis dominantis paveldėjimo tipas. Autosominis recesyvus paveldėjimo tipas. Su X chromosoma susijęs recesyvus ir dominantinis paveldėjimo tipas. Su Y chromosoma susijęs paveldėjimo tipas. Genai modifikatoriai. Digeninis, trialelinis paveldėjimas. Daugiaveiksnis paveldėjimas: genų sąveika tarpusavyje ir su aplinkos veiksniais. Veiksniai, iškreipiantys paveldėjimą pagal G. Mendelio dėsnius.

Polialelizmas. Anticipacija. Kodominavimas. Superdominavimas. Pleotropija. Kiekybinių požymių paveldėjimo ypatumai. Paveldėjimo tipo nustatymas, segregacijos dažnio reikiams požymiams įvertinimas.

Genetinis ir fizinis kartografavimas. Žmogaus ligų geno sričių sankibos analizė, genealoginis metodas ir žmogaus geno sankibos žemėlapis. Plataus masto asociacijos tyrimai. Nepusiausviro perdavimo testas. Mutacinis kintamumas. Mutacijų įvairovė ir klasifikavimo sistemos. Mutacijų atsiradimo priežastys ir pasekmės. Spontinės mutacijos. Indukuotos mutacijos. Mozaicimas ir chimerizmas. DNR reparacijos sistemos: mechanizmai ir sutrikimų pasekmės. Mutacijų poveikis geno raiškai. Fenotipo ir genominių sričių sąsajos tyrimai.

Raidos genetika. Genų aktyvumas ankstyvose embriono vystymosi stadijose. Mutagenai ir teratogenai, jų veikimo mechanizmai ir pasekmės.

Vėžio genetika. Vėžio genai: onkogenai ir vėžio supresijos genai, DNR reparacijos genai. Vėžio vystymosi mechanizmai ir teorijos.

Imunogenetika. Imuniteto genai, jų pertvarka ir valdymas. Genetika transplantologijoje.

Žmogaus populiacinės genetikos tyrimo objektai ir kryptys. Veiksniai keičiantys populiacijos struktūrą: genų dreifas, migracija, inbrydingas, rekombinacija, gamtinė atranka. Hardžio ir Veinbergo dėsnis, jo taikymas žmogaus populiacinėje genetikoje. Koalesencijos teorija ir jos taikymai. Genų dažnių pasikeitimo priežastys. Santuokų struktūrų tipai ir jų padariniai. Žmogaus kilmė ir evoliucija. Genetiniai evoliucijos mechanizmai. Chromosomų evoliucija. Baltymų evoliucija. Lyginamosios genomikos tyrimo metodai ir taikymai. Skirtumų tarp populiacinių grupių tyrimai.

Farmakogenetika: tikslas, metodai ir pritaikymas. Žmogaus elgsenos genetika, tyrimo metodai. Genetinės ligos ir elgsenos sutrikimai. Gyvūnų modeliai žmogaus genetikoje. Transgeniniai organizmai. Genetinis konsultavimas: principai ir priemonės. Visuotinio naujagimių tikrinimo programos. Genomo redagavimas. Genų terapija, principai, strategijos, taikymo sritys. Žmogaus geno projektas. Žmogaus geno tyrimų projektų raida, užduotys ir pagrindiniai rezultatai (1000 genomų, HapMap, ENCODE, LITGEN projektai). Žmogaus geno tyrimų ir manipuliavimo juo reguliavimas ir bioetinės, socialinės ir teisinės problemos.

Rekomenduojama literatūra:

1. Daniel L. Hartl and Andrew G. Clark Principles of Population Genetics, Fourth Edition. Sinauer Associates, Inc. Publishers. 2007.
2. Daniel L. Hartl and Andrew G. Clark Principles of Population Genetics, Fourth Edition. Sinauer Associates, Inc. Publishers. 2007.
3. E. Dagytė. Chromosominių ligų laboratoriniai tyrimai. VU leidykla, 2008.
4. Guy Bradley-Smith, Sally Hope, Helen V.Firth, Jane A.Hurst, Oxford Handbook of Genetics, (Oxford Handbooks Series), Oxford university press, 2009.
5. Speicher, Michael; Antonarakis, Stylianos E.; Motulsky, Arno G.(Eds.).Vogel and Motulsky's Human Genetics. Problems and

Approaches, 4th. ed., Springer, 2010.
6. Tom Strachan, Andrew Read, Human Molecular Genetics, 4th. ed., 2010.
7. R. J. McKinlay Gardner and Grant R. Sutherland. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 4rd ed. Oxford university Press, 2011.
8. William S. Klug, Michael R. Cummings, Charlotte A. Spencer, Michael A. Palladino. Concepts of Genetics, 11th Edition, Mylab and Mastering, 2015.
9. Robert Brooker. Genetics: Analysis and Principles 5th Edition, McGraw-Hill Education, 2014.
10. R. J. McKinlay Gardner and Grant R. Sutherland. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 4rd ed. Oxford university Press, 2011.
11. https://genome.ucsc.edu/
12. www.ensembl.org

Konsultuojantys dėstytojai:

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

1. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 2014; 511, 421–427.
2. Lazaridis L, Patterson N, Mittnik A, ... **Kučinskas V** et al. Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. *Nature*, 2014; 513, 409–413.
3. Po-Ru Loh, Bhatia G, Gusev A, **Kučinskas V**, Kucinskiene ZA et al. Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis. *Nature Genetics*. – ISSN 1061-4036. – 2015, vol. 47, iss. 12, p. 1385–1392.
4. Liaugaudienė O, Benušienė E, Domarkienė I, Ambrozaitytė L, **Kučinskas V**. X-linked ichthyosis: differential diagnosis of low maternal oestriol level. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – ISSN 0144-3615. – 2014, vol. 34, no. 8, p. 737-739.
5. Preikšaitienė E, Benušienė E, Matulevičienė A, Grigalionienė K, Utkus A, **Kučinskas V**. *SOX9* p.Lys106Glu mutation causes acampomelic campomelic dysplasia. Prenatal and postnatal clinical findings. *American Journal of Medical Genetics. Part A*. – ISSN 1552-4825 – 2016, vol. 170, iss. 3, p. 781-784.
6. Patrinos GP, Mizzi C, Dalabira E, Kumuthini J, Dzimiri N, **Kučinskas V** et al. A European spectrum of pharmacogenomic biomarkers: Implications for clinical pharmacogenomics. *PLoS One*. – ISSN 1932-6203, 2016.
7. Burokienė N, **Kučinskas V** et al. Classical rather than genetic risk factors account for high cardiovascular disease prevalence in Lithuania: a cross-sectional population study. *Advances in Medical Sciences* – ISSN: 1896-1126 – 2017, vol. 62, no. 1.
8. Preikšaitienė E, **Kučinskas V**. Developmental gene regulatory networks in detail [Book Review]. *European Journal of Human Genetics*. – ISSN 1018-4813. – 2016, vol. 24, p. 1093.
9. Sachwitz J, Strobl-Wildemann G, Fekete G, Ambrozaitytė L, **Kučinskas V** et al. Examinations of maternal uniparental disomy and epimutations for chromosomes 6, 14, 16 and 20 in Silver-Russell syndrome-like phenotypes. *BMC Medical Genetics*. – ISSN 1471-2350. – 2016, vol. 17, art. no. 20.

2.	<p><u>Laima Ambrozaitytė (dr.):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Liaugaudienė O, Benušienė E, Domarkienė I, Ambrozaitytė L, Kučinskas V. X-linked ichthyosis: differential diagnosis of low maternal oestriol level. <i>Journal of Obstetrics & Gynaecology</i>. – ISSN 0144-3615. – 2014, vol. 34, no. 8, p. 737-739. Urnikytė A, Domarkienė I, Stoma S, Ambrozaitytė L, Uktveryte I, Meškiene R, Kasiulevičius V, Burokienė N, Kučinskas V. CNV analysis in the Lithuanian population. <i>BMC Genetics</i>. – ISSN 1471-2350. – 2016, vol. 17, iss. 1, p. 64. Sachwitz J, Strobl-Wildemann G, Fekete G, Ambrozaitytė L, Kučinskas V et al. Examinations of maternal uniparental disomy and epimutations for chromosomes 6, 14, 16 and 20 in Silver-Russell syndrome-like phenotypes. <i>BMC Medical Genetics</i>. – ISSN 1471-2350. – 2016, vol. 17, art. no. 20. Matulevičienė A, Meškienė R, Morkūnienė A, Ambrozaitytė L, Meškauskas R, Garunkštienė R, Drazdienė N, Utkus A, Kučinskas V. Frame shift mutations of the <i>ZMPSTE24</i> gene in two siblings with restrictive dermopathy. <i>Clinical Dysmorphology</i>. – ISSN 0962-8827. – 2016, vol. 25, iss. 1, p. 7-11. Mikštienė V, Jakaitienė A, Byckova J, Gradauskienė E, Preiksaitiene E, Burnytė B, Tumienė B, Matulevičienė A, Ambrozaitytė L, Uktverytė I, Domarkienė I, Rancelis T, Cimbalistienė L, Lešinskas E, Kučinskas V, Utkus A. The high frequency of <i>GJB2</i> gene mutation c.313_326del14 suggests its possible origin in ancestors of Lithuanian population. <i>BMC Genetics</i>. – ISSN 1471-2156. – 2016, vol. 17, no. 1, p. 45 [1-12].
3.	<p><u>Ingrida Domarkienė (dr.):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Domarkienė I, Pranculis A, Germanas Š, Jakaitienė A, Vitkus D, Dženkevičiūtė V, Kučinskienė ZA, Kučinskas V. RTN4 and FBXL17 genes are associated with coronary hearth disease in genome-wide association analysis of Lithuanian families. <i>Balkan Journal Medical of Genetics</i>. – ISSN 1311-0160. – 2013, vol. 16, no 2, p. 17-22. Liaugaudienė O, Benušienė E, Domarkienė I, Ambrozaitytė L, Kučinskas V. X-linked ichthyosis: differential diagnosis of low maternal oestriol level. <i>Journal of Obstetrics & Gynaecology</i>. – ISSN 0144-3615. – 2014, vol. 34, no. 8, p. 737-739. Urnikytė A, Domarkienė I, Stoma S, Ambrozaitytė L, Uktveryte I, Meškiene R, Kasiulevičius V, Burokienė N, Kučinskas V. CNV analysis in the Lithuanian population. <i>BMC Genetics</i>. – ISSN 1471-2350. – 2016, vol. 17, iss. 1, p. 64. Mikštienė V, Jakaitienė A, Byckova J, Gradauskienė E, Preiksaitiene E, Burnytė B, Tumienė B, Matulevičienė A, Ambrozaitytė L, Uktverytė I, Domarkienė I, Rancelis T, Cimbalistienė L, Lešinskas E, Kučinskas V, Utkus A. The high frequency of <i>GJB2</i> gene mutation c.313_326del14 suggests its possible origin in ancestors of Lithuanian population. <i>BMC Genetics</i>. – ISSN 1471-2156. – 2016, vol. 17, no. 1, p. 45 [1-12].
<p>Vilniaus universiteto Medicinos, Odontologijos ir Visuomenės sveikatos krypties mokslo doktorantūros komitetų ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Mokslo komiteto teikimu patvirtinta Medicinos fakulteto Taryboje 2016-10-18 d. protokolo Nr. (1.1.)-150000-TP-7(618)</p>	
<p>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Dekanas Prof. dr. (HP) Algirdas Utkus:</p>	