

## DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO SANDAS

Dalyko pavadinimas	Mokslo kryptis (šaka) kodas	Fakultetas	Katedra
<b>Žmogaus genomo kartografavimas ir genetinės sankibos analizė 8 kreditai (212 val.)</b>	<b>Medicina (06 B) Biologija (01 B) Genetika, citogenetika (B220) Klinikinėgenetika (B790)</b>	<b>Medicinos</b>	<b>Žmogaus ir medicininės genetikos katedra</b>
<b>Studijų būdas</b>	<b>Kreditų (valandų) skaičius</b>	<b>Studijų būdas</b>	<b>Kreditų (valandų) skaičius</b>
Paskaitos	-	Seminarai	-
Konsultacijos	2 kreditai (53 val.)	Individualus darbas	6 kreditai (159 val.)

### **Dalyko anotacija:**

**Tikslas.**Supažindinti su žmogaus genomo kartografavimo ypatumais bei genetinės sankibos analize.

**Tematika.** 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. Genetiniai žymenys, jų savybės ir panaudojimo kartografavimo tyrimuose principai. Fiziniam kartografavime 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 sekoskaita, genomo sekoskaitos metodai. Klonų genolapiai. Genominės bibliotekos ir jų kūrimas. Pagrindiniai vektoriai. Klonų gretiniai (angl. 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. Žmogaus genomo struktūros analizės bioinformaciniai metodai. Genetinis žmogaus genomo kartografavimas. Nerekombinantiniai ir rekombinantiniai individai, rekombinantų dalis. Genetinis atstumai. Genetinio kartografavimo funkcija. Lyčių skirtumai rekombinacijoje. Interferencija. Fizinio ir genetinio atstumo palyginimas. Genetinio kartografavimo žymenys. Haplotipas. Informatyvios ir neinformatyvios mejozės. DNR žymenys, naudojami genetiniame kartografavime. Svarbiausi genotipavimo metodai. Lyginamoji genomo hibridizacija. Galimos klaidos ir problemos genotipuojant. 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. Reikšmingumas lenksčiai. Patikimumo intervalas. Metaanalizė. Kompiuterinės dvitaškės genetinės sankibos analizės programos, svarbiausi algoritmai. Parametrai, į kuriuos reikia atsižvelgti atliekant genetinės sankibos analizę.

Mutacijų dažnis. Alelių dažnis. Fenotipo nustatymo (diagnostikos) problemos. Daugiataškis genetiniskartografavimas. 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. Plataus masto viso genomo sankibos tyrimai. Nepusiausvira ir pusiausvira genetinė sankiba. Jos priežastys ir įvertinimas. Daugiaveiksnių požymių genetinis kartografavimas. Daugiaveiksnių požymiai ir jų genetinio komponento įvertinimas. Segregacijos analizė. Parametriniai ir neparimetriniai genetinės sankibos analizės metodai. Lod ir mod įverčiai. Lod įverčiometodo privalumai ir trūkumai. Kokybiniai ir kiekybiniai požymiai. Dispersijos komponento (angl. variance component) metodai nustatant kiekybinių daugiaveiksnių požymių genetines sritis. Alelių asociacijos analizė. Atvejo ir kontrolės tyrimų metodas. Nepusiausviro perdavimo testas (angl. transmission disequilibrium test). Genetinės sankibos ir asociacijos metodų palyginimas. Tinkamos strategijos parinkimaskartografuojant daugiaveiksnius požymius. Plataus masto genomo asociacijos tyrimai. Nuo genomikos prie polinkio ligai mechanizmų: analizė molekuliniame, ląstelių ir organų bei viso organizmo lygmenyse.

#### **Rekomenduojama literatūra:**

1. Terwilliger J., Ott J. Handbook of Human Genetic Linkage. – Johns Hopkins University Press, 1994. – 308 p.
2. Ott J. Analysis of Human Genetic Linkage (3rd edition). – Johns Hopkins University Press, 1999. – 424 p.
3. Haines L.J., Pericak-Vance M. Genetic Analysis of Complex Disease. 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc. 2006
4. Daniel L. Hartl and Andrew G. Clark Principles of Population Genetics, Fourth Edition. Sinauer Associates, Inc. Publishers. 2007.
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. William S. Klug, Michael R. Cummings, Charlotte A. Spencer, Michael A. Palladino. Concepts of Genetics, 11th Edition, Mylab and Mastering, 2015.
8. <https://genome.ucsc.edu/>

#### **Konsultuojantys dėstytojai:**

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

1. 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.
2. Po-RuLoh, Bhatia G, Gusev A, **Kučinskas V**, Kucinskiene ZA et al. Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using a fast variance-components analysis. Nature Genetics. – ISSN 1061-4036. – 2015, vol. 47, iss. 12, p. 1385-1392.
3. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature, 2014: 511, 421-427.
4. 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.

	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Preikšaitienė E, Benušienė E, Matulevičienė A, Grigalionienė K, Utkus A, <b>Kučinskas V</b>. 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.</li> <li>6. Patrinos GP, Mizzi C, Dalabira E, Kumuthini J, Dzimiri N, <b>Kučinskas V</b> et al. A European spectrum of pharmacogenomic biomarkers: Implications for clinical pharmacogenomics. PLoS One. – ISSN 1932-6203, 2016.</li> <li>7. Preikšaitienė E, <b>Kučinskas V</b>. Developmental gene regulatory networks in detail [Book Review]. European Journal of Human Genetics. – ISSN 1018-4813. – 2016, vol. 24, p. 1093.</li> <li>8. Burokienė N, <b>Kučinskas V</b> 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.</li> <li>9. Sachwitz J, Strobl-Wildemann G, Fekete G, Ambrozaitytė L, <b>Kučinskas V</b> 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.</li> </ol>
2.	<p><b><u>Laima Ambrozaitytė (dr.):</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Liaugaudienė O, Benušienė E, Domarkienė I, <b>Ambrozaitytė L</b>, Kučinskas V. X-linked ichthyosis: differential diagnosis of low maternal oestriol level. Journal of Obstetrics &amp; Gynaecology. – ISSN 0144-3615. – 2014, vol. 34, no. 8, p. 737-739.</li> <li>2. Urnikytė A, Domarkienė I, Stoma S, <b>Ambrozaitytė L</b>, Uktveryte I, Meškienė R, Kasiulevičius V, Burokienė N, Kučinskas V. CNV analysis in the Lithuanian population. BMC Genetics. – ISSN 1471-2350. – 2016, vol. 17, iss. 1, p. 64.</li> <li>3. Sachwitz J, Strobl-Wildemann G, Fekete G, <b>Ambrozaitytė L</b>, 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.</li> <li>4. Matulevičienė A, Meškienė R, Morkūnienė A, <b>Ambrozaitytė L</b>, 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. Clinical Dysmorphology. – ISSN 0962-8827. – 2016, vol. 25, iss. 1, p. 7-11.</li> <li>5. Mikštienė V, Jakaitienė A, Byckova J, Gradauskienė E, Preiksaitienė E, Burnytė B, Tumienė B, Matulevičienė A, <b>Ambrozaitytė L</b>, 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. BMC Genetics. – ISSN 1471-2156. – 2016, vol. 17, no. 1, p. 45 [1-12].</li> </ol>
3.	<p><b><u>Ingrida Domarkienė (dr.):</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Domarkienė I</b>, Pranculis A, Germanas Š, Jakaitienė A, Vitkus D, Dženkevičiūtė V, Kučinskienė ZA, Kučinskas V. RTN4 and FBXL17 genes are associated with coronary heart disease in genome-wide association analysis of Lithuanian families. Balkan Journal of Medical Genetics. – ISSN 1311-0160. – 2013, vol. 16, no 2, p. 17-22.</li> <li>2. Liaugaudienė O, Benušienė E, <b>Domarkienė I</b>, Ambrozaitytė L, Kučinskas V. X-linked ichthyosis: differential diagnosis of low maternal oestriol level.</li> </ol>

	<p>Journal of Obstetrics &amp; Gynaecology. – ISSN 0144-3615. – 2014, vol. 34, no. 8, p. 737-739.</p> <p>3. Urnikytė A, <b>Domarkienė I</b>, Stoma S, Ambrozaitytė L, Uktverytė I, Meškiene R, Kasiulevičius V, Burokienė N, Kučinskas V. CNV analysis in the Lithuanian population. BMC Genetics. – ISSN 1471-2350. – 2016, vol. 17, iss. 1, p. 64.</p> <p>4. Mikštienė V, Jakaitienė A, Byckova J, Gradauskienė E, Preiksaitienė E, Burnytė B, Tumienė B, Matulevičienė A, Ambrozaitytė L, Uktverytė I, <b>Domarkienė I</b>, 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. BMC Genetics. – ISSN 1471-2156. – 2016, vol. 17, no. 1, p. 45 [1-12].</p>
4.	<p><b><u>Ingrida Kavaliauskienė (Uktverytė) (dr.):</u></b></p> <p>1. <b>Uktverytė I</b>, Molytė A, Kučinskas V. Lietuvos populiacijos etnolingvistinių grupių genetinių ir geografinių atstumų analizė pagal Y chromosomos trumpas tandemines kartotines sekas. Laboratorinė medicina. 2013, 15, 1(57):3-8, ISSN 1392-6470.</p> <p>2. Lazaridis I, Patterson N, Mittnik A, Renaud G, Mallick S, Kirsanow K, .... <b>Kučinskas V</b>, Uktverytė I, et al. Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. Nature. 2014, 513(7518):409-413.</p> <p>3. Kushniarevich A, Utevska O, Chuhryaeva M, ... <b>Uktverytė I</b>, Kučinskas V. et al. Genetic heritage of the Balto-Slavic speaking populations: a synthesis of autosomal, mitochondrial and Y-chromosomal data. PLoS ONE. 2015, 10(9):1-19.</p> <p>4. Urnikytė A, Domarkienė I, Stoma S, Ambrozaitytė L, <b>Uktverytė I</b>, Meskiene R, Kasiulevičius V, Burokiene N, Kučinskas V. CNV analysis in the Lithuanian population. BMC Genetics. 2016, 17(1):64.</p> <p>5. Mikstienė V, Jakaitienė A, Byckova J, Gradauskienė E, Preiksaitienė E, Burnytė B, Tumienė B, Matulevičienė A, Ambrozaitytė L, <b>Uktverytė I</b>, et al. The high frequency of <i>GJB2</i> gene mutation c.313_326del14 suggests its possible origin in ancestors of Lithuanian population. BMC Genetics. 2016, 19, 17(1):45.</p> <p>6.</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)

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Dekanas Prof. dr. (HP) Algirdas Utkus: