

DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO SANDAS

Dalyko pavadinimas	Mokslo kryptis (šaka) kodas	Fakultetas	Katedra
Molekulinė žmogaus genetika ir geno analizė 10 kreditų (265 valandos)	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 ir įsisavinti molekulinės žmogaus genetikos mokslo ir geno struktūros bei analizės principus.

Tematika. DNR ir RNR struktūra ir funkcija. Genetinis kodas. Žmogaus genomas: funkciniai ir reguliaciniai elementai, unikalios ir kartotinės sekos, judrieji elementai. Transpozicijos mechanizmai. Naujų genų susidarymo mechanizmai duplikacijų principu. Žmogaus genų katalogas. Chromosomos. Chromatino domenai. Chromatino modifikacijos. Chromosomų tyrimo metodai. C, G, R, Q chromosomų dažymo metodai: principai ir taikymai. Fluorescencinė in situ hibridizacija. Lyginamoji geno hibridizacija. DNR modifikacijos mechanizmai ir taikymai. DNR klonavimas: principai, įrankiai ir pritaikymai. Polimerazės grandininė reakcija, jos modifikacijos ir taikymai. Ląstelės ciklas ir jo kontrolė. Vėžio vystymosi mechanizmai ir teorijos.

DNR pažeidimų taisymas: tiesioginis, ekscizinės reparacijos, trūkių, neteisingo bazių suporavimo DNR pažeidimų taisymo mechanizmai. Homologinės rekombinacijos mechanizmai. Genomo replikacijos mechanizmas ir reguliavimas. Mutacijų klasifikacija ir nomenklatūra. Mutacijų susidarymo mechanizmai: taškinės mutacijos, iškritos, intarpai, inversijos, konversijos, kopijų skaičiaus pokyčiai. Naujų reguliacinių elementų ir DNR sekos fragmentų analizė. Funkciniai mutacijų poveikio mechanizmai. DNR sekos pokyčio funkcinio poveikio įvertinimas in silico metodais. Molekulinė patologija: nuo ligos iki geno ir nuo geno iki ligos. Nukleotidų sekos pokyčių identifikavimo metodai. Genų raiška: mechanizmai ir reguliavimas. Genų nutildymo mechanizmai. Molekuliniai metodai genų raiškai tirti. Genų raiškos tyrimas naudojant ląstelių kultūras ir ekstraktus. Ribosomos struktūra. Transliacijos mechanizmas ir reguliavimas. iRNR brendimo kontrolė. iRNR tyrimo metodai. Išoriniai signalai ir signalų perdavimo sistemos.

Genomo sekoskaita. DNR sekoskaitos metodai: jų principai, privalumai ir trūkumai. RNR sekoskaita: metodai ir taikymai. Žmogaus geno projektas. Žmogaus geno tyrimų projektų raida, užduotys ir pagrindiniai rezultatai (1000 genomų, HapMap, ENCODE, LITGEN projektai). Genomo variantų duomenų bazės.

Žmogaus geno kartografavimas. Genetinis kartografavimas: žymenys, tikslas ir

pritaikymai. Dvitaškis ir daugiataškis genetinis kartografavimas. Fizinis kartografavimas: metodai, privalumai ir trūkumai. Parametrinė ir neparametrinė sankibos analizė. Nepusiausvira sankiba. Daugiaveiksnius požymius lemiančių genomo sričių kartografavimo strategijos. Plataus masto viso genomo tyrimo principas. Lod įverčio analizė ir problemos. Su liga susijusio geno nustatymas, priklausantis nuo geno vietos: pozicinis klonavimas. Genų kandidatų patvirtinimas.

Transkriptomo tyrimo metodai ir taikymai. Proteomo tyrimo metodai ir taikymai. DNR–baltymų sąveika. Prie DNR prisijungiančių baltymų motyvai. Genetinių sričių, prisijungiančių baltymus, nustatymo metodai. Sąveikos tarp DNR ir baltymo nustatymo būdai. Reguliacinių sekų identifikavimas naudojant reporterinius genus ir DNR–baltymų sąveikas.

Genomo redagavimas: CRISPR/Cas sistemos principas ir taikymai. Genų terapija: strategijos, principai, privalumai ir trūkumai. Preimplantacinė diagnostika: tikslai ir principas. Prenatalinė diagnostika – taikymai ir reguliavimas.

Intronų evoliucija, galimi atsiradimo mechanizmai. Filogenetinių medžių sudarymo principai, remiantis rekonstruota DNR ir taikymai. Gyvūnų modeliai žmogaus genomo pokyčiams tirti. Transgeniniai gyvūnai, jų panaudojimas. Embrioninių kamieninių ląstelių panaudojimai. Žmogaus genomo tyrimų ir manipuliavimo juo reguliavimas ir bioetinės, socialinės ir teisinės problemos.

Rekomenduojama literatūra:

1. Brown TA. Genomes 3, 3th ed., Garland Science, 2007.
2. E. Dagytė. Chromosominių ligų laboratoriniai tyrimai. VU leidykla, 2008.
3. Guy Bradley-Smith, Sally Hope, Helen V.Firth, Jane A.Hurst, Oxford Handbook of Genetics, (Oxford Handbooks Series), Oxford university press, 2009.
4. Tom Strachan, Andrew Read, Human Molecular Genetics, 4th. ed., 2010.
5. R. J. McKinlay Gardner and Grant R. Sutherland. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 4rd ed. Oxford university Press, 2011.
6. Relethford J. H. Human Population Genetics (1st edition). 316 p., Wiley-Blackwell. 2012.
7. Robert Brooker. Genetics: Analysis and Principles 5th Edition, McGraw-Hill Education, 2014.
8. William S. Klug, Michael R. Cummings, Charlotte A. Spencer, Michael A. Palladino. Concepts of Genetics, 11th Edition, Mylab and Mastering, 2015.
9. Alma Molytė, Vaidutis Kučinskas. Žmogaus genomo analizė: dažniausiai taikomi matematiniai metodai. Vilniaus universiteto leidykla, 2015.
10. <http://browser.1000genomes.org/index.html>
11. <https://www.encodeproject.org/>
12. <ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/>
13. www.ensembl.org
14. <https://genome.ucsc.edu/>

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. 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,

	<p>no. 8, p. 737-739.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Lazaridis L, Patterson N, Mitnik A,... Kučinskas V et al. Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. <i>Nature</i>, 2014; 513,409–413. 4. Po-Ru Loh, Bhatia G, Gusev A, Kucinskas V, Kucinskiene ZA et al. Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis. <i>Nature Genetics</i>. – ISSN 1061-4036. – 2015, vol. 47, iss. 12, p. 1385–1392. 5. Preikšaitiene E, Benušienė E, Matulevičienė A, Grigalionienė K, Utkus A, Kučinskas V. <i>SOX9</i> p.Lys106Glu mutation causes acampomelic campomelic dysplasia. Prenatal and postnatal clinical findings. <i>American Journal of Medical Genetics. Part A</i>. – 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 pharmacogenomic. <i>PLoS One</i>. – ISSN 1932-6203, 2016. 7. Preikšaitienė E, Kučinskas V. Developmental gene regulatory networks in detail [Book Review]. <i>European Journal of Human Genetics</i>. – ISSN 1018-4813. – 2016, vol. 24, p. 1093. 8. 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. 9. 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. <i>Advances in Medical Sciences</i> – ISSN: 1896-1126 – 2017, vol. 62, no. 1.
<p>2.</p>	<p><u>Laima Ambrozaitytė (dr.):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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. 2. 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. 3. 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. 4. 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. 5. 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>Aušra Morkūnienė (dr.):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preiksaitienė E, Caro A, Benušienė E, Oltra S, Orellana C, Morkūnienė A, Roselló MP, Kasnauskienė J, Monfort S, Kučinskas V, Mayo S, Martinez F. A novel missense mutation in the <i>NSDHL</i> gene identified in a Lithuanian family by targeted next-generation sequencing causes CK syndrome. <i>American Journal of Medical Genetics. Part A.</i> – ISSN 0148-7299. – 2015, vol. 167, iss. 6, p. 1342-1348. 2. 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. 3. E. Preikšaitienė E, Ambrozaitytė L, Maldžienė Ž, Morkūnienė A, Cimbalistienė L, Rančelis T, Utkus A, Kučinskas V. Identification of genetic causes of congenital neurodevelopmental disorders using genome wide molecular technologies. <i>Acta medica Lituanica</i>, 2016. vol. 23. no. 2. p. 73–85.
-----------	--

Vilniaus universiteto Medicinos, Odontologijos ir Visuomenės sveikatos kryptių 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: