

DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO SANDAS

Dalyko pavadinimas	Mokslo kryptis (šaka) kodas	Fakultetas	Katedra
Populiacijų genetika ir genomika 9 kreditai (240 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	2 kreditai (53 val.)	Individualus darbas	7 kreditai (187 val.)

Dalyko anotacija:

Tikslas: susipažinti ir įsisavinti pagrindines žmogaus populiacijų genetikos koncepcijas.

Žmogaus populiacijų genetikos kaip mokslo šakos samprata. Populiacijos ir populiacijų genetikos sąvokos ir pagrindiniai tikslai. Eksponentinis ir logistinis populiacijų augimo modeliai. **Žmogaus genomo įvairovė.** Aleliai, genotipai ir fenotipai. Genotipų ir alelių dažniai populiacijose. Genetiniai žymenys naudojami genomo įvairovei nustatyti: vieno nukleotido polimorfizmai, mitochondrinė DNR, tandemiškai pasikartojančios sekos, mobilūs genomo elementai, kopijų skaičiaus pokyčiai, jų privalumai ir trūkumai. Mutacijų dažnis priklausomas nuo lyties ir amžiaus. Rekombinacija ir genomo įvairovė. **Genomo įvairovės nustatymo metodai.** Polimerazės grandininė reakcija, Sanger'io sekoskaita, žmogaus genomo referentinė seka, naujos kartos sekoskaita, genotipavimas vieno nukleotido polimorfizmų lustais, haplotipai ir jų nustatymas, sekų įvairovės duomenų bazės. **Genomo įvairovės šaltiniai.** Evoliuciniai modeliai, Hardy–Weinberg'o dėsnis ir jo taikymai: heterozigotų dažnis, esant dominavimui, esant daugiau nei dviem aleliams, X chromosomoje esantiems genams. Nukrypimai nuo Hardy–Weinberg'o pusiausvyros. Pusiausvira ir nepusiausvira sankiba. Hardy–Weinberg'o dėsnis ir evoliucija. **Inbrydingas:** Inbrydingo koeficientas ir inbrydingo tipai. Inbrydingo įtaka genotipų dažniams ir reikšmė žmonių populiacijoms. **Mutacijos ir rekombinacija:** Mutacijų tipai, mutacijų evoliucinė reikšmė, naujų mutacijų fiksacija populiacijoje, neutralios mutacijos, grįžtamų ir negrįžtamų mutacijų modeliai, alelių dažnių pokyčiai populiacijoje. Naujų alelių derinių sudarymas mejozinės rekombinacijos būdu, rekombinacijos evoliucinė reikšmė. **Genų dreifas:** binominė imtis, Wright'o ir Fisher'io genų dreifo modelis, efektyvus populiacijos dydis, skirtingos genomo dalys ir efektyvaus populiacijos dydžio svyravimai, populiacijos susiskirstymo įtaka efektyviam populiacijos dydžiui, aktualaus (angl. *census*) populiacijos dydžio svyravimai ir reprodukcijos įtaka efektyviam populiacijos dydžiui, genų dreifo ir populiacijos dydžio priklausomybė, genų dreifas ir inbrydingas, genų dreifas izoliuotose populiacijose, koalescencijos teorija ir populiacijų demografinė istorija. **Gamtinė atranka:** tinkamumo sąvoka, gamtinės atrankos modelis, gamtinės atrankos tipai (atranka ir recesyvūs homozigotai, dominantiniai ir kodominantiniai aleliai, heterozigotos), atranka ir mutacijos, atranka ir genų dreifas, atranka ir inbrydingas, gamtinė atranka žmonių

populiacijose, hemoglobinas S ir maliarija, kraujo grupė *Duffy* ir maliarija, odos spalvos evoliucija. **Migracija ir genų srautai:** vienkryptė migracija „salelių modelis“, dvikryptė migracija, sąveika tarp genų srauto ir genų dreifo, žmonių populiacijos susimaišymo (angl. *admixture*) modelis. **Pusiausvyra tarp skirtingų evoliucijos veiksnių:** pusiausvyra tarp mutacijų ir genų dreifo, tarp rekombinacijos ir genų dreifo, mutacijų ir gamtinės atrankos. **Neutraliosios molekulinės evoliucijos teorija:** molekulinis laikrodis. **Genomo įvairovės panaudojimas populiacijų tyrimuose.** Vidutinis heterozigotiškumas, heterozigotiškumas – genomo įvairovės matas, genetiniai atstumai tarp populiacijų, *Fst*, Nei'so D statistika, mutacijų modelių panaudojimas genetiniams atstumams tarp alelių skaičiuoti, genomo duomenų panaudojimas genetiniams atstumams tarp individų skaičiuoti, populiacijų struktūros įvertinimas panaudojant genomo duomenis, izoliatų laužymas, Wahlund'o principas. **Filogenetika:** filogenetinių medžių tipai ir jų sudarymas. **Šiuolaikinių žmonių kilmė.** Morfologiniais tyrimais ir fosilijomis paremti įrodymai, archeologiniai ir lingvistiniai duomenys, šiuolaikinių žmonių kilmės hipotezės, šių dienų populiacijų genetinių tyrimų duomenys, senovės DNR paremti įrodymai. **Skaičiavimo metodai populiacijų genomikoje.** Duomenų klasterizavimo ir vizualizavimo metodai. Pagrindiniai daugiamačių duomenų projekcijos metodai: daugiamatės skalės, pagrindinių komponentų analizė. Programų naudojamų duomenų klasterizavimui ir vizualizavimui apžvalga: R paketas, Matlab, Past3, SPSS ir kt.

Rekomenduojama literatūra:

1. Kučinskas V. (1994) Įvadas į Žmogaus populiacinę genetiką. Vilniaus universiteto leidykla, Vilnius.
2. Kučinskas V. (2004) Genomo įvairovė: lietuviai Europoje. 287 p., Spalvų šalis, Vilnius.
3. Hartl D. L., Clark A. G. (2007) Principles of Population Genetics (4th edition). 481 p., Sinauer Associates, Inc., Sunderland.
4. Crow J.F., Kimura M. (2009) An Introduction To Population Genetics Theory. 612p., the Blackburn Press, New Jersey.
5. Bustamante CD, Henn BM. Shadows of early migration. Nature. 2010, 468:1044-1045.
6. Strachan T., Read A.P. (2010) Human Molecular Genetics. 807 p., Taylor & Francis Inc.
7. Kong A, Frigge ML, Masson G et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. Nature. 2012, 488:471-475.
8. Relethford J. H. (2012) Human Population Genetics (1st edition). 316 p., Wiley-Blackwell.
9. Jobling M., Hollox E., Hurles M., Kivisild T., Tyler-Smith C. (2014) Human Evolutionary Genetics (2nd edition). 670p., Garland Science, New York/London.
10. Mdladla K et al. Population genomic structure and linkage disequilibrium analysis of South African goat breeds using genome-wide SNP data. Anim Genet. 2016, 47(4):471-82.
11. <http://www.ensembl.org/index.html>
12. <http://bigmap.big.ac.cn/>

Konsultuojantys dėstytojai:

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

1. Isabel Mendizabal, Oscar Lao, Urko M. Marigorta, Andreas Wollstein, Leonor Gusmao, Vladimir Ferak, Mihai Ioana, Albena Jordanova, Radka Kaneva, Anastasia Kouvatsi, **Vaidutis Kučinskas**, Halyna Makukh, Andres Metspalu, Mihai G. Netea, Rosario de Pablo, Horolma Pamjav, Dragica Radojkovic, Sarah J.H. Rolleston, Jadranka Sertic, Milan Macek, David Comas, Manfred Kayser, Reconstructing the Population History of European Romani from Genome-wide Data, *Current Biology*, vol. 22, Issue 24, 18 December 2012, p. 2342–2349.
2. Tõnu Esko, Massimo Mezzavilla, Mari Nelis, Christelle Borel, Tadeusz Debniak, Eveliina Jakkula, Antonio Julia, Sena Karachanak, Andrey Khrunin, Peter Kisfali, Veronika Krulisova, Zita Aušrelė Kučinskienė, **Vaidutis Kučinskas** et. al., Genetic characterization of northeastern Italian population isolates in the context of broader European genetic diversity. *European Journal of Human Genetics*, (2013).
3. Lazaridis I., Patterson N., Mittnik A., Renaud G., Mallick S., Kirsanow K.,...**Kučinskas V.**, Uktverytė I. et al. Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. *Nature: international weekly journal of science*, vol. 513, no. 7518, p. 409-413, ISSN 0028-0836 2014.
4. Stephan Ripke, Benjamin M. Neale, Aiden Corvin, James T. R. Walters, Kai-How Farh,...**Vaidutis Kučinskas** et. al. (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium), Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, vol. 511, 24 July 2014, p. 421-427, ISSN : 0028-0836, EISSN : 1476-4687.
5. Alena Kushniarevich, Olga Utevska, Marina Chuhryaeva,... et al [from Lithuania Ingrida Uktveryte, **Vaidutis Kučinskas**. Genetic heritage of the Balto-Slavic speaking populations: a synthesis of autosomal, mitochondrial and Y-chromosomal data / *PLoS ONE*. San Francisco, Public Library of Science. 2015, p 1-19.

2. Ingrida Kavaliauskienė (Uktverytė) (dr.):

1. **Uktverytė I**, 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.
2. Lazaridis I, Patterson N, Mittnik A, Renaud G, Mallick S, Kirsanow K, ... Kučinskas V, **Uktverytė I**, et al. Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. *Nature*. 2014, 513(7518):409-413.
3. Kushniarevich A, Utevska O, Chuhryaeva M, ... **Uktveryte I**, 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.
4. Urnikyte A, Domarkiene I, Stoma S, Ambrozaityte L, **Uktveryte I**, Meskiene R, Kasiulevičius V, Burokiene N, Kučinskas V. CNV analysis in the Lithuanian population. *BMC Genetics*. 2016, 17(1):64.
5. Mikstiene V, Jakaitiene A, Byckova J, Gradauskiene E, Preiksaitiene E, Burnyte B, Tumiene B, Matuleviciene A, Ambrozaityte L, **Uktveryte I**, et al. The high frequency of *GJB2* gene mutation c.313_326del14 suggests its possible origin in ancestors of Lithuanian population. *BMC Genetics*. 2016, 19, 17(1):45.

3.	<u>Alma Molytė (dr.):</u> <ol style="list-style-type: none">1. Coj A, Molytė A, Kučinskienė, Justas Arasimavičius ZA, Kučinskas V. Aterosklerozės žymenų tyrimai lietuvių šeimose. <i>Laboratorinė medicina</i>. 2013, 15, 3(59):119-125, ISSN 1392-6470.2. Molytė A, Kučinskas V, Matulevičienė A, Preikšaitienė E. Genotipo ir fenotipo duomenų analizė ir vizualizavimas. <i>Computational science and techniques</i>. 2013, 1(2):141-154.3. Preiksaitiene E, Molytė A, Kasnauskiene J, Ciuladaite Z, Utkus A, Patsalis PC, Kučinskas V. <u>Considering specific clinical features as evidence of pathogenic copy number variants</u>. <i>J Appl Genet</i>. 2014, 55(2):189-96.4. Uktvėrytė I, Molytė A, Kučinskas V. Lietuvos populiacijos etnolingvistinių grupių genetinių ir geografinių atstumų analizė pagal Y chromosomos trumpas tandemines kartotines sekas. <i>Laboratorinė medicina</i>. 2013, 15, 1(57):3-8, ISSN 1392-6470.5. Kučinskas V, Uktvėrytė I, Molytė A. Šiuolaikinių molekulinų genetinių ir biostatistinių metodų taikymas dabartinėse ir istorinėse populiacijose, p. 22-64 / <i>Metodai Lietuvos archeologijoje. Mokslas ir technologijos praeičiai pažinti / Vilniaus universitetas; sudarytojas Algimantas Merkevičius</i>. – Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2013, – 786 p., ISBN 978-609-459-278-2.6. Molytė A, Kučinskas V. Žmogaus genomo analizė: dažniausiai taikomi matematiniai metodai, mokomoji priemonė; Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas. – Vilnius: Vilniaus universitetas: Vilniaus universiteto leidykla, 2015. – 96 p., ISBN 978-609-459-545-5.
-----------	---

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: