



## LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

PATVIRTINTA  
Kauno medicinos universiteto  
Senato  
2007 m. spalio 19 d.  
Nutarimu Nr. 25-09-02-01

ATNAUJINTA  
2017 m. spalio 6 d.

## MOLEKULINIAI PATOLOGINIŲ PROCESŲ PAGRINDAI

### DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO PROGRAMA

Dalyko programos koordinatorius:

NI Biochemijos lab. vedėja dr. Vilmantė Borutaitė

padalinio pavadinimas, vadovo pareigos, pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė

parašas

Padaliniai, dalyvaujantys dalyko programoje:

1. NI Biochemijos laboratorija, profesorė, dr. Vilmantė Borutaitė

padalinio pavadinimas, vadovo pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė

parašas

Kaunas, 2017

### Dalyko programos duomenys

Mokslų sritis	Gamtos mokslai, medicinos ir sveikatos mokslai
Mokslų kryptis (kodas)	Biologija – N 010, biofizika – N 011, farmacija – M 003
Dalyko pavadinimas	Molekuliniai patologinių procesų pagrindai
Programos apimtis	160 val. (6 ECTS)
Paskaitos	30 val.
Seminarai	40 val.
Savarankiškas darbas	90 val.

### Dalyko programos rengimo grupė

Eil. Nr.	Pedagoginis vardas, vardas, pavardė	Pareigos	Telefonas (darbo)	Elektroninio pašto adresas
1	Prof. Vilmantė Borutaitė	NI Biochemijos lab. vadovė	1329	vilmante.borutaite@ismuni.lt

### Dalyko programos aprašas:

1. Dalyko programos poreikis (paskirtis, t.y. argumentuotai pagrįsti tokios dalyko programos poreikį)

Doktorantūros studijų programa “Molekuliniai patologinių procesų pagrindai“ yra skirta doktorantams, kurių mokslinių tyrimų sritis yra priskiriama biomedicininiams mokslams. Ikidiplominių studijų LSMU, VDU ar VU metu studentai būna jau įgiję ląstelės biologijos, biochemijos, molekulinės biologijos pagrindus. Minimoji doktorantūros studijų programa siekia pagilinti šias fundamentines žinias apie ląstelių sistemų funkcionavimą normos, fiziologinėmis sąlygomis, kartu sutelkiant pagrindinį dėmesį į šių sistemų veiklos sutrikimo molekulinis mechanizmus, kurie yra pagrindas patologijų vystymuisi. Šios žinios yra būtinos, planuojant ir atliekant mokslinius tyrimus biomedicinos srityje šiuolaikiniu lygiu. Programa padės doktorantams įveikti teorinių žinių šiose srityje trūkumą, padės suvokti patologinių procesų vystymosi molekulinis pagrindus. Praktiniuose užsiėmimuose bus nagrinėjami naujausi eksperimentiniai duomenys apie aptariamus patofiziologinius mechanizmus, ypatingą dėmesį kreipiant į tyrimo metodus. Tai leis doktorantams susipažinti bent teoriškai su nuolat besivystančiomis ir tobulėjančiomis ląstelės biologijos, biochemijos, molekulinės biologijos metodikomis. Programos rėmuose bus ugdomi tie doktorantų įgūdžiai, kurie būtini tolesnei mokslinei veiklai, kaip mokslinės literatūros paieška ir kritinė analizė, tyrimo duomenų aprašymas ir diskusija, mokslinių pranešimų rengimas ir pristatymas.

2. Dalyko programos tikslai (turi būti suformuluoti ir nustatyti labai aiškiai, taip pat koks programos ryšys su kitų tos pačios krypties doktorantūros studijų dalykų programų tikslais). Programos “Molekuliniai patologinių procesų pagrindai“ tikslas yra susipažinti su bendrais molekuliniais-biocheminiais mechanizmais, kurie sutrikdo ląstelių gyvybinę veiklą ir sąlygoja patologinių procesų atsiradimą ir vystymąsi. Tai labai plati ir sudėtinga tema, todėl dėmesys yra sutelkiamas į kelis fundamentaliausius patologinius procesus ir susirgimų grupes, siekiant neapkrauti studentų atminties detalėmis, bet norint padėti jiems giliau suprasti ląstelinis, molekulinis mechanizmus bei susirgimų patofiziologiją. Patologiniai procesai apžvelgiami

bioenergetiniu aspektu, nes ląstelės energetinis metabolizmas yra esminis ne tik jos gyvybinei veiklai palaikyti, bet ir nukreipiant ląstelę į žūtį. Programos dalys yra skirtos:

- a) susipažinti su pagrindinėmis ląstelės žūties formomis ir jų molekuliniais-biocheminiais mechanizmais bei reguliacija;
- b) susipažinti su pagrindiniais ląstelės žūtį sukeliančiais faktoriais, išnagrinėti jų veikimo mechanizmą;
- c) išnagrinėti bendriausius, fundamentalius molekulinis patologinių procesų mechanizmus, kurie sudaro pagrindą daugelio konkrečių susirgimų atsiradimui ir vystymuisi;
- d) apžvelgti bendriausius nagrinėjamų patologinių procesų farmakologinės korekcijos taikymo principus.

Praktinių užsiėmimų tikslai yra:

- a) apžvelgti naujausią mokslinę literatūrą nagrinėjamaiais klausimais;
- b) susipažinti su naujausiomis tyrimų metodikomis ląstelės biologijos ir biochemijos srityje;
- c) ugdyti doktorantų mokslinės literatūros skaitymo, kritinio vertinimo įgūdžius;
- d) lavinti sugebėjimus viešai pristatyti temą, diskutuoti moksline tematika.

Programa „Molekuliniai patologinių procesų pagrindai“ yra glaudžiai susijusi su kitomis biomedicininėmis mokslų srities programomis, tokiomis kaip „Žmogaus ir žinduolių organizmo medžiagų apykaita bei jos valdymo mechanizmai“, „Bioenergetika“, „Fermentinių sistemų reguliacija“, „Nukleorūgščių biochemija“, „Baltymų biosintezė“. Minėtų programų rėmuose įgytos fundamentalios žinios apie fermentinių sistemų veiklą, medžiagų ir energijos apykaitos mechanizmus ir valdymą fiziologinėmis sąlygomis toliau bus gilinamos studijuojant „Molekulinius patologinių procesų pagrindus“. Pastaroji programa nuo kitų minėtų programų skiriasi tuo, kad čia pagrindinis dėmesys yra skiriamas patologijai, bendriausiems molekuliniais ląstelių veiklos sutrikimo mechanizms, nulemiantiems susirgimus ir vedantiems į ląstelių žūtį.

3. Dalyko programos sandara, turinys ir studijų metodai ( pateikiami duomenys, kokią dalyko apimtį sudarys paskaitos, seminarai, savarankiškas darbas;)

Užsiėmimo forma	Apimtis val.
Paskaitos	30
Praktiniai užsiėmimai (seminarai ir biocheminių duomenų analizės bei interpretacijos pristatymas)	40
Individualus savarankiškas darbas: a) pasiruošimas seminarams; b) literatūros paieška duomenų bazėje; c) referato ir pranešimo ruošimas.	90
Žinių patikrinimas (egzaminas)	
Iš viso	160

4. Dėstytojai (pateikti dėstytojų- mokslininku sąrašą (priedas Nr. 2), nurodyti jų kvalifikaciją, ( ne mažiau kaip 10 procentų dalyko programos apimties turi dėstyti profesoriai arba vyriausieji mokslo darbuotojai, kurių mokslinės veiklos kryptis atitinka jų dėstomus dalykus)

5. Metodinis dalyko programos aprūpinimas (literatūros sąrašas pateiktas 1 priede)

6. Įvertinimas Suminis balas: 100% balo sudaro: 40-50% auditorinio darbo + 20-30% savarankiško darbo + 20-40% baigiamojo teorinio ir praktinio patikrinimo.

## TEORINĖ DALIS

Eil. Nr.	Paskaitos pavadinimas	Trukmė	Dėstytojas
1.	Gyva sistema termodinaminiu požiūriu. Faktoriai, lemiantys patologinių procesų organizme atsiradimą ir vystymąsi. Ląstelių žūties formų įvairovė	2 val	V. Borutaitė
2.	Apoptozė ir nekrozė. Apoptozės iniciavimo faktoriai ir keliai įvairių tipų ląstelėse. Kaspazių struktūra, funkcijos, aktyvacijos mechanizmai. BH3-baltymų struktūra ir funkcijos; natūralūs ir sintetiniai kaspazių inhibitoriai. Apoptozės kontrolė farmakologinėmis priemonėmis.	2 val	V. Borutaitė
3.	Nuo kaspazių nepriklausomos ląstelės žūties formos. Kitos ląstelių žūties programą vykdančios proteazės. Mitochondrijų vaidmuo apoptozėje ir nekrozėje. Autofagija.	2 val	V. Borutaitė
4.	Patofiziologinis azoto monoksido (NO) ir aktyviųjų azoto junginių vaidmuo organizme. NO biosintezė ir cheminės reakcijos ląstelėse. Fiziologinės NO funkcijos smegenyse, širdies-kraujagyslių bei imuninėje sistemoje. NO ir jo junginių vaidmuo sukeldami ląstelės žūtį.	2 val	V. Borutaitė
5.	Aktyviųjų deguonies junginių vaidmuo organizme. Jų susidarymo ir detoksifikavimo keliai, patofiziologinės funkcijos. Aktyviųjų deguonies junginių sukeltos ląstelių žūties mechanizmai. Farmakologinių antioksidantinių preparatų veikimo mechanizmai.	2 val	D. Majienė
6.	Išemija kaip viena iš dažniausių ląstelės žūties priežasčių. Morfolginiai-struktūriniai pokyčiai ląstelėje išemijos metu. Smegenų išemijos biochemija.	2 val	O. Arandarčikaitė
7.	Apoptozė ir nekrozė išeminiame/reperfuzuojamame miokarde. Mitochondrijų pažeidimai išemijos/reperfuzijos metu ir jų mechanizmai. Išeminio širdies pripratimo mechanizmai. Hibernuojančio miokardo biochemija – prisitaikymas ar kelias į ląstelių žūtį?	2 val	O. Arandarčikaitė
8.	Uždegiminių procesų biochemija. Sepsis. Aktyviųjų deguonies ir azoto junginių vaidmuo uždegiminiuose procesuose. Mitochondrijų vaidmuo sepsio sukeltame daugybiniame organų pažeidime	2 val	S. Trumbeckaitė
9.	Aterosklerozė kaip chroninis uždegimas. Molekulinis aterosklerotinio pažeidimo vystymosi mechanizmas Modifikuotų lipoproteinų bei makrofagų vaidmuo endotelio pažeidime	2 val	R. Baniene
10.	Mitochondrinės ligos: biocheminiai pokyčiai ir jų pasekmės. LHON, MERF ir MELAS sindromai kaip mitochondrių ligų pavyzdžiai. Organizmo senėjimą aiškinančios teorijos; mitochondrijos ir senėjimas.	2 val	V. Borutaitė
11	Nutukimo biocheminiai mechanizmai	2 val	V. Borutaitė

12.	Priklausomybių biochemija	2 val	V. Borutaitė
13.	Patologijos susijusios su baltymų konformacijos pokyčiais: amiloidai, prionai ir jų sukeltos ligos	2 val	R. Morkūnienė
14.	Onkologinių susirgimų biochemija. Onkogenėzė ir apoptozė. Onkogenėzės mechanizmai: auglius sukeliantys virusai; onkogenai; reaktyvūs deguonies junginiai. Auglius slopinantys genai ir jų produktai. Mitochondrijos ir onkogenėzė. Priešvėžinių preparatų veikimo mechanizmai.	4 val	J. Liobikas

### TEORINĖ-PRAKTINĖ DALIS

Eil. Nr.	Seminaro temos pavadinimas	Trukmė	Dėstytojas
1.	Biocheminiai ir morfologiniai apoptozės ir nekrozės nustatymo metodai	2 val	V. Borutaitė
2.	Kaspazių aktyvacijos keliai. Kaspazių sąveika su kitomis proteazėmis	2 val	V. Borutaitė
3.	Endogeniniai kaspazių inhibitoriai. Sintetinių kaspazių paieška ir naudojimas medicinoje.	2 val	V. Borutaitė
4.	Bcl-2 šeimos baltymai ir jų funkcijos.	2 val	V. Borutaitė
5.	p53 vaidmuo apoptozėje.	2 val	V. Borutaitė
6.	Mitochondrijų nespecifinio laidumo pora ir jos vaidmuo apoptozėje bei nekrozėje; jos nustatymo metodai. Mitochondrijų membranos permeabilizacijos apoptozės metu mechanizmai.	2 val	J. Liobikas
7.	Kalcio jonų homeostazė ir ląstelės žūtis.	2 val	R. Baniėnė
8.	Kaip fagocitai atpažįsta žūstančias ląsteles? "Valgyk mane" signalai.	2 val	V. Borutaitė
9.	Azoto monoksidas ir ląstelės žūtis: pro- ir anti-apoptotinis NO vaidmuo.	2 val	V. Borutaitė
10.	Reaktyviųjų deguonies ir azoto junginių nustatymo gyvose sistemose metodai.	2 val	R. Baniėnė
11.	Ar vyksta apoptozė išeminiame miokarde?	2 val	O. Arandarčikaitė
12.	Miokardo regeneracija: kamieninės ląstelės miokarde.	2 val	D. Majienė
13.	Azoto monoksido ir aktyviųjų deguonies junginių vaidmuo neurodegeneraciniuose susirgimuose.	2 val	V. Borutaitė
14.	Mitochondrijos ir glutamato toksiškumas smegenų ląstelėse.	2 val	O. Arandarčikaitė
15.	Senėjimo teorijos.	2 val	V. Borutaitė
16.	Apoptozė ir vėžiniai susirgimai.	2 val	J. Liobikas
17.	Baltymų konformacijos pažeidimai ir su jais susiję susirgimai.	2 val	R. Morkūnienė
18.	Doktorantų paruoštų referatų ir pranešimų pasirinkta tema pristatymas	2-6 val (priklausomai nuo doktorantų skaičiaus)	V. Borutaitė

## SAVARANKIŠKAS DARBAS

Savarankiškas darbas – 90 val.

1. Literatūros, būtinų pasiruošti seminarams, rinkimas ir analizė.
2. Literatūros ir duomenų, būtinų referato paruošimui, paieška duomenų bazėse ir jų analizė.
3. Referato rašymas, pranešimo ruošimas.

Priedas Nr. 1

### Rekomenduojama literatūra

<b>Eil. Nr.</b>	<b>Leidinio pavadinimas</b>	<b>Leidinio autorius</b>	<b>Leidimo metai ir leidykla</b>
1.	Mechanisms of disease. An introduction to clinical science	S. Tomlinson, A.M. Heagerty, A.P. Weetman	1997, Cambridge University Press
2.	The cell: a molecular approach, 6th edition	G.M. Cooper	2013, ASM Press, Washington
3.	Biochemistry, 5th or 7th ed.	J.M. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer	2002; 2013, W.H. Freeman and Company, New York
4.	Ways of dying: multiple pathways to apoptosis	J.M. Adams	Genes and Development, 2003, 17:2481-2495
5.	Programmed cell death: alive and well in the new millenius	S.H. Kaufmann, M.O. Hengartner	Trends Cell. Biol. 2001, 11:526-534
6.	Caspase structure, proteolytic substrates and functioning during apoptotic cell death	D.W. Nicholson	Cell Death. Different. 1999, 6:1028-1042
7.	Caspase-independent programmed cell death with necrotic morphology	C. Kitanaka, Y. Kuchino	Cell Death Different. 1999, 6:508-515
8.	Apoptosis and genomic instability	B. Zhivotovsky, G. Kroemer	Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2004, 5:752-762
9.	Bax and other pro-apoptotic Bcl-2 family ‚killer-proteins‘ and their victim, the mitochondrion	B. Antonson	Cell. Tissue Res. 2001, 306:347-361.
10.	Mitochondrial disappearance from cells: a clue to the role of autophagy in programmed cell death and disease	A.M. Tolkovsky, L. Xue, G.C. Fletcher, V. Borutaite	Biochimie 2002, 84:233-240
11.	Calcium signaling and apoptosis	G. Hajnoczky, E. Davies, M. Madesh	Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003, 304:445-454
12.	Demystified... Nitric oxide	K. Stuart-Smith	J. Clin. Pathol: Mol. Pathol. 2002, 55:360-366

13.	Nitric oxide inhibition of mitochondrial respiration and its role in cell death	G.C. Brown, V. Borutaite	Free Radic. Biol. Med. 2002, 33:1440-1450
14.	Free radicals in the physiological control of cell function	W. Droge	Physiol. Rev. 2001, 82:47-95
15.	Nitric oxide and mitochondrial respiration in the heart.	Brown G.C., Borutaite V.	Cardiovasc. Res. 2007, 75(2): 283-290.
16.	Losing heart: the role of apoptosis in heart disease – a novel therapeutic target?	C. Gill, R. Mestril, A. Samali	FASEB J. 2002, 16:135-146
17.	Mitochondria in apoptosis of ischemic heart	V. Borutaite, G.C. Brown	FEBS Lett. 2003, 541: 1-5
18.	Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration	C. Oberholzer, A. Oberholzer, M. Clare-Salzer, L.L. Moldawer	FASEB J. 2001, 15:879-892
19	The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure	Mervyn Singer	Virulence 5:1, 66–72; 2014; 2014 Landes Bioscience
20	Mitochondrial function in sepsis	Arulkumaran N, Deutschman CS, Pinsky MR, et al.	Shock. 2016 Mar;45(3):271-81
21	Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis	M. A. Gimbrone and G. García-Cardeña.	Circulation Research. 2016;118:620-636,
22	Cardiovascular consequences of metabolic syndrome	J. D. Tune, A. G. Goodwill, D. J. Sassoon, K. J. Mather	Translational Research, 2017; 183:57-70,
23	Macrophage apoptosis and necrotic core development in atherosclerosis: a rapidly advancing field with clinical relevance to imaging and therapy.	L. Gonzalez, B. L. Trigatti	Canadian Journal of Cardiology. 2017; 33:303-312
24	Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology	M.R. Duchon	Molec. Aspects Med. 2004, 25:365-451
25	The Biology of Cancer, 2 <sup>nd</sup> ed.	Robert A. Weinberg	2014, Garland Science
26	Restoration of mitochondria function as a target for cancer therapy	Tariq A.Bhat, S. Kumar, Ajay K.Chaudhary, N.Yadav, D. Chandra	Drug Discovery Today, 2015, 20 (5): 635-643.
27	In the eye of the storm: mitochondrial damage during heart and brain ischemia	V. Borutaite, A. Toleikis, G.C. Brown	FEBS J, 2013, 280, 4999-5014

**Numatomų dėstytojų sąrašas:**

1. Dalyko programoje dėstysiantys profesoriai arba vyriausieji mokslo darbuotojai:  
NI Biochemijos lab. vedėja, LSMU Biochemijos katedros prof. Vilmantė Borutaitė;  
NI Biochemijos lab. vr.m.d., LSMU Biochemijos katedros prof. Ramunė Morkūnienė,  
NI Biochemijos lab. m.d., LSMU Biochemijos katedros prof. Rasa Baniėnė  
NI Biochemijos lab. vr.m.d., Farmacijos fak. prof. Sonata Trumbeckaitė  
NI Biochemijos lab. m.d., Farmacijos fak. prof. Daiva Majienė
2. Kiti dalyko programos dėstytojai:  
NI Biochemijos lab. m.d., dr. Odeta Arandarčikaitė  
NI Biochemijos lab. m.d., dr. Julius Liobikas