



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	Biomedicinos mokslai
Mokslo kryptis (kodas)	Biologija – 01B, biofizika – 02B, farmacija – 08B
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@lsmuni.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 biomedicininiais 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 ląstelinių 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 ląstelinius, 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 mechanizmomis, 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. Ivertinimas **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	Prof. 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	Prof. V. Borutaitė
3.	Nuo kaspazių nepriklausomos ląstelės žūties formos. Kitos ląstelių žūties programą vykdančios proteazės. Mitochondrijų vaidmuo apoptozėje ir nekrozėje. Autofagija.	2 val	Prof. 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	Prof. V. Borutaite
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	Dr. 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	Prof. S. Trumbeckaitė
9.	Aterosklerozė kaip chroninis uždegimas. Molekulinis aterosklerotinio pažeidimo vystymosi mechanizmas Modifikuotų lipoproteinų bei makrofagų vaidmuo endotelio pažeidime	2 val	Prof. R. Baniene
10.	Mitochondrinės ligos: biocheminiai pokyčiai ir jų pasekmės. LHON, MERF ir MELAS sindromai kaip mitochondrinių ligų pavyzdžiai. Organizmo senėjimą aiškinančios teorijos; mitochondrijos ir senėjimas.	2 val	Prof. V. Borutaitė
11	Nutukimo biocheminiai mechanizmai	2 val	Prof. V. Borutaitė
12.	Priklausomybių biochemija	2 val	Prof. V. Borutaitė

13.	Patologijos susijusios su baltymų konformacijos pokyčiais: amiloidai, prionai ir jų sukeltos ligos	2 val	Prof. R. Morkūnienė
14.	Onkologinių susirgimų biochemija. Onkogenezė ir apoptozė. Onkogenezės mechanizmai: auglius sukeliantys virusai; onkogenai; reaktyvūs deguonies junginiai. Auglius slopinantys genai ir jų produktai. Mitochondrijos ir onkogenezė. Priešvėžinių preparatų veikimo mechanizmai.	4 val	Dr. J. Liobikas

TEORINĖ-PRAKTINĖ DALIS

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

SAVARANKIŠKAS DARBAS

Savarankiškas darbas – 90 val.

1. Literatūros, būtinos 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

Eil. Nr.	Leidinio pavadinimas	Leidinio autorius	Leidimo metai ir leidykla
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 nd 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 Baniienė
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