



**LIETUVOS SVEIKATOS MOKSL UNIVERSITETAS**

**KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS**

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

ATNAUJINTA  
2013 m. gruodžio 20 d.

**MOLEKULINIAI PATOLOGINI PROCES PAGRINDAI**

**DOKTORANT ROS STUDIJ DALYKO PROGRAMA**

Dalyko programos koordinatorius:

NI Biochemijos lab. ved ja dr. Vilmant Borutait

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

parašas

Padaliniai, dalyvaujantys dalyko programoje:

1. NI Biochemijos laboratorija, profesor , dr. Vilmant Borutait

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

parašas

Kaunas, 2013

### Dalyko programos duomenys

Moksl sritis	Biomedicinos mokslai
Moksl kryptis (kodas)	Biologija – 01B, biofizika – 02B, farmacija – 08B
Dalyko pavadinimas	Molekuliniai patologini proces pagrindai
Programos apimtis	160 val. (6 ECTS)
Paskaitos	30 val.
Seminarai	40 val.
Savarankiškas darbas	90 val.

### Dalyko programos rengimo grup

Eil. Nr.	Pedagoginis vardas, vardas, pavard	Pareigos	Telefonas (darbo)	Elektroninio pašto adresas
1	Prof.. Vilmant Borutait	NI Biochemijos lab. ved ja	1329	vilmante.borutaite@lsmuni.lt

### Dalyko programos aprašas:

1. Dalyko programos poreikis (paskirtis, t.y. argumentuotai pagr sti tokios dalyko programos poreik )

Doktorant ros studij programa “Molekuliniai patologini proces pagrindai“ yra skirta doktorantams, kuri mokslini tyrim sritis yra priskiriama biomedicininiams mokslams. Ikidiplomini studij LSMU, VDU ar VU metu studentai b na jau gij l stel s biologijos, biochemijos, molekulini s biologijos pagrindus. Minimoji doktorant ros studij programa siekia pagilinti šias fundamentines žinias apie l stelini sistem funkcionavim normos, fiziologin mis s lygomis, kartu sutelkiant pagrindin d mes ši sistem veiklos sutrikimo molekulinius mechanizmus, kurie yra pagrindas patologij vystymuisi. Šios žinios yra b tinos, planuojant ir atliekant mokslinius tyrimus biomedicinos srityje šiuolaikiniu lygiu. Programa pad s doktorantams veikti teorini žini šiose srityje tr kum , pad s suvokti patologini proces vystymosi molekulinius pagrindus. Praktiniuose užsi mimuose bus nagrin jami naujausi eksperimentiniai duomenys apie aptariamus patofiziologinius mechanizmus, ypating d mes kreipiant tyrimo metodus. Tai leis doktorantams susipažinti bent teoriškai su nuolat besivystan iomis ir tobul jan iomis l stel s biologijos, biochemijos, molekulini s biologijos metodikomis. Programos r muose bus ugdomi tie doktorant g džiai, kurie b tini tolesnei mokslinei veiklai, kaip mokslin s literat ros paieška ir kritin analiz , tyrimo duomen aprašymas ir diskusija, mokslini pranešim rengimas ir pristatymas.

2. Dalyko programos tikslai (turi b ti suformuluoti ir nustatyti labai aiškiai, taip pat koks programos ryšys su kit tos pa ios krypties doktoranturos studiju dalyk program tikslais). Programos “Molekuliniai patologini proces pagrindai“ tikslas yra susipažinti su bendrais molekuliniais-biocheminiais mechanizmais, kurie sutrikdo l steli gyvybin veikl ir s lygoja patologini proces atsiradim ir vystym si. Tai labai plati ir sud tinga tema, tod l d mesys yra sutelkiamas kelis fundamentaliausius patologinius procesus ir susirgim grupes, siekiant neapkrauti student atminties detal mis, bet norint pad ti jiems giliau suprasti l stelinius, molekulinius mechanizmus bei susirgim patofiziologij . Patologiniai procesai apžvelgiami bioenergetiniu aspektu, nes l stel s energetinis metabolizmas yra esminis ne tik jos gyvybinei veiklai palaikyti, bet ir nukreipiant l stel ž t . Programos dalys yra skirtos:

a) susipažinti su pagrindiniais l-stelių šaltinių formomis ir jų molekuliniais-biocheminiais mechanizmais bei reguliacija;

b) susipažinti su pagrindiniais l-stelių šaltinių sukeltais faktoriais, išnagrinėti jų veikimo mechanizmą;

c) išnagrinėti bendriausius, fundamentalius molekulinis patologinis procesus mechanizmus, kurie sudaro pagrindą daugelio konkrečių susirgimų atsiradimui ir vystymuisi;

d) apžvelgti bendriausius nagrinjamą patologinį procesą farmakologiniais korekcijos taikymo principais.

Praktiniai užsiėmimai tikslai yra:

a) apžvelgti naujausią mokslinę literatūrą nagrinjamais klausimais;

b) susipažinti su naujausiomis tyrimų metodikomis l-stelių biologijos ir biochemijos srityje;

c) ugdyti doktorantų mokslinės literatūros skaitymo, kritinio vertinimo gebėjimus;

d) lavinti sugebėjimus viešai pristatyti temą, diskutuoti mokslinę tematiką.

Programa „Molekuliniai patologiniai procesai 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“. Minėtose programose gytos fundamentalios žinios apie fermentinių sistemų veikimą, medžiagų ir energijos apykaitos mechanizmus ir valdymą fiziologiniuose lygumais toliau bus gilinamos studijuojant „Molekulinius patologinius procesus pagrindus“. Pastaroji programa nuo kitų minėtų programų skiriasi tuo, kad ji pagrindinis dėmesys yra skiriamas patologijai, bendriausiems molekuliniais l-stelių veiklos sutrikimo mechanizmomis, nulemiantiems susirgimus ir vedantiems l-stelių šaltinių.

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

<b>Užsiėmimo forma</b>	<b>Apimtis val.</b>
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 - mokslininkų sąrašas (priedas Nr. 2 ), nurodyti jų kvalifikaciją, ( ne mažiau kaip 10 procent dalyko programos apimtį turi dėstyti profesoriai arba vyriausieji mokslo darbuotojai, kurių mokslinės veiklos kryptis atitinka į dėstomus dalykus)

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

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

## TEORIN DALIS

Eil. Nr.	Paskaitos pavadinimas	Trukmė	D. stytojas
1.	Gyva sistema termodinaminiu požiūriu. Faktoriai, lemiantys patologinius procesus organizme atsiradimui ir vystymuisi.	2 val	Prof. V. Borutait
2.	Keliai, vedantys ląstelės žūtį – apoptozė ir nekrozė. Apoptozės iniciavimo faktoriai ir keliai vairuoti tipai ląstelės. Kaspazės struktūra, funkcijos, aktyvacijos mechanizmai. BH3-baltymų struktūra ir funkcijos; natūralūs ir sintetiniai kaspazės inhibitoriai. Apoptozės kontrolė farmakologiniais priemonėmis.	2 val	Prof. V. Borutait
3.	Nuokaspazė nepriklausomos ląstelės žūties formos. Kitos ląstelės žūties programos vykdančios proteazės. Mitochondrijų vaidmuo apoptozėje ir nekrozėje. Autofagija.	2 val	Prof. V. Borutait
4.	Patofiziologinis azoto monoksido (NO) ir reaktyviųjų azoto junginių vaidmuo organizme. NO biosintezė ir cheminės reakcijos ląstelės. Fiziologinės NO funkcijos smegenyse, širdies-kraujagyslių bei imuninėje sistemoje. NO ir jo junginių vaidmuo sukeliant ląstelės žūtį.	2 val	Prof. V. Borutaite
5.	Aktyviųjų deguonies junginių vaidmuo organizme. Jų susidarymo ir detoksifikavimo keliai, patofiziologinės funkcijos. Reaktyviųjų deguonies junginių sukeltos ląstelės žūties mechanizmai. Farmakologiniai antioksidantinių preparatų veikimo mechanizmai.	2 val	Dr. D. Majien
6.	Išemija kaip viena iš dažniausių ląstelės žūties priežasčių. Morfolginiai-struktūriniai pokyčiai ląstelėje išemijos metu. Smegenų išemijos biochemija.	2 val	Prof. A. Toleikis
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 ląstelės žūtį?	2 val	Dr. D. Kopustinskien
8.	Uždegiminis procesas biochemija. Sepsis. NO ir reaktyviųjų deguonies junginių vaidmuo uždegiminiuose procesuose. Sepsio sukelta nekontroliuojama apoptozė imuninėje sistemoje.	2 val	Prof. S. Trumbeckait
9.	Aterosklerozė kaip chroninis uždegimas. Modifikuoti lipoproteinai bei NO vaidmuo endotelio pažeidime. Molekulinis aterosklerotinio pažeidimo vystymosi mechanizmas; makrofagų vaidmuo šiame pažeidime.	2 val	Prof. R. Banien
10.	Mitochondrinės ligos: biocheminiai pokyčiai ir jų pasekmės. LHON, MERF ir MELAS sindromai kaip mitochondrinės ligos pavyzdžiai. Organizmo senėjimo aiškinančios teorijos; mitochondrijos ir senėjimas.	2 val	Dr. D. Kopustinskien
11.	Mitochondrijų vaidmuo neurodegeneraciniuose susirgimuose	2 val	Dr. A. Jekabsone

12.	Priklausomybi biochemija	3 val	Prof. V. Borutait
13.	Patologijos susijusios su baltym konformacijos pokyiais: amiloidai, prionai ir j sukeltos ligos	2 val	Prof. R. Mork nien
14.	Onkologini susirgim biochemija. Onkogenez ir apoptoz . Onkogenez s mechanizmai: auglius sukeliantys virusai; onkogenai; reaktyv s deguonies junginiai. Auglius slopinantys genai ir j produktai. Mitochondrijos ir onkogenez . Priešv žini preparat veikimo mechanizmai.	3 val	Dr. J. Liobikas

### TEORIN -PRAKTIN DALIS

Eil. Nr.	Seminaro temos pavadinimas	Trukm	D stytojas
1.	Biocheminiai ir morfologiniai apoptoz s ir nekroz s nustatymo metodai	2 val	Prof. V. Borutaite
2.	Kaspazi aktyvacijos keliai. Kaspazi s veika su kitomis proteaz mis	2 val	Doc. V. Borutait
3.	Endogeniniai kaspazi inhibitoriai. Sintetini kaspazi paieška ir naudojimas medicinoje.	2 val	Prof. V. Borutait
4.	Bcl-2 šeimos baltymai ir j funkcijos.	2 val	Prof. V. Borutait
5.	p53 vaidmuo apoptoz je.	2 val	Prof. V. Borutait
6.	Mitochondrij nespecifinio pralaidumo pora ir jos vaidmuo apoptoz je bei nekroz je; jos nustatymo metodai. Mitochondrij membranos permeabilizacijos apoptoz s metu mechanizmai.	2 val	Dr. J. Liobikas
7.	Kalcio jon homeostaz ir l stel s ž tis.	2 val	Dr. A. Jekabsone
8.	Kaip fagocitai atpaž sta ž stan ias l steles? “Valgyk mane“ signalai.	2 val	Prof. V. Borutait
9.	Azoto monoksidas ir l stel s ž tis: pro- ir anti-apoptotinis NO vaidmuo.	2 val	Prof. V. Borutait
10.	Reaktyvi j deguonies ir azoto jungini nustatymo gyvose sistemose metodai.	2 val	Prof. R. Banien
11.	Ar vyksta apoptoz išeminiame miokarde?	2 val	Dr. O. Arandar ikait
12.	Miokardo regeneracija: kamienin s l stel s miokarde.	2 val	Dr. D. Kopustinskiene
13.	Azoto monoksido ir reaktyvi j deguonies jungini vaidmuo neurodegeneraciniuose susirgimuose.	2 val	Prof. V. Borutait
14.	Mitochondrijos ir glutamato toksiškumas smegen l stel se.	2 val	Dr. O. Arandar ikait
15.	Sen jimo teorijos.	2 val	Dr. Kopustinskiene
16.	Apoptoz ir v žiniai susirgimai.	2 val	Dr. J. Liobikas
17.	Baltym konformacijos pažeidimai ir su jais susij susirgimai.	2 val	Prof. R. Mork nien
18.	Doktorant paruošt referat ir pranešim pasirinkta tema pristatymas	2-6 val (priklausomai nuo doktorant	Prof. V. Borutait

	skaičiaus)	
--	------------	--

## SAVARANKIŠKAS DARBAS

Savarankiškas darbas – 90 val.

1. Literatūros, būtinuosius pasiruošti seminarams, rinkimas ir analizė.
2. Literatūros ir duomenų, būtinuosius 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.	Atherosclerosis: the road ahead	C.K. Glass, J.L. Witzum	Cell 2001, 104:503-516
20.	Mitochondria and neuronal survival	D.G. Nichols, S.L. Budd	Physiol. Rev. 2000, 80:315-360
21.	Human uncoupling protein-3 and obesity: an update	M.K.C. Hesselink, M. Mensink, P. Schrauwen	Obesity Research 2003, 11:1429-1443
22.	Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases	M.T. Lin, M.F. Beal	Nature 2006, 443: 787-795.
23.	Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology	M.R. Duchen	Molec. Aspects Med. 2004, 25:365-451
24.	The hallmarks of cancer	D. Hanahan, Weinberg R.A.	Cell 2000, 100: 57-70.
25.	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

Priedas Nr. 2

#### Numatom d stytoj s rašas:

1. Dalyko programoje d stysiantys profesoriai arba vyriausieji mokslo darbuotojai:  
NI Biochemijos lab. ved ja, LSMU Biochemijos katedros prof. Vilmant Borutait ;  
NI Biochemijos lab. vyr. m. d., prof., habil dr Adolfas Toleikis,  
NI Biochemijos lab. vr.m.d., LSMU Biochemijos katedros prof. Ramun Mork nien ,  
NI Biochemijos lab. m.d., LSMU Biochemijos katedros prof. Rasa Banien
2. Kiti dalyko programos d stytojai:  
NI Biochemijos lab. vr. m.d., dr. Sonata Trumbeckait  
NI Biochemijos lab. m.d., dr. Daiva Majien  
NI Biochemijos lab. m.d., dr. Dalia Kopustinskiene  
NI Biochemijos lab. m.d., dr. Julius Liobikas  
NI Biochemijos lab. m.d., dr. Aiste Jekabsone