

Рабочий экземпляр № БШО-5758/Р1

Белорусский государственный университет

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной работе

_____ А.Л. Толстик

« 24 » _____ 2014 г.

Регистрационный № УД -1430/баз.

Молекулярные основы биосигнализации

**Учебная программа учреждения высшего образования
по учебной дисциплине для специальности:**

1-31 01 01 Биология (по направлениям)

специализаций 1-31 01 01-01 25 и 1-31 01 01-02 25 Молекулярная биология

2014 г.

СОСТАВИТЕЛЬ:

Александр Вячеславович Качан, доцент кафедры молекулярной биологии биологического факультета Белорусского государственного университета, кандидат биологических наук

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Клавдия Яковлевна Буланова, доцент кафедры биохимии и биофизики Учреждения образования «Международный государственный экологический университет имени А. Д. Сахарова», кандидат биологических наук, доцент;

Оксана Игоревна Губич, доцент кафедры биохимии Белорусского государственного университета, кандидат биологических наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой молекулярной биологии Белорусского государственного университета (протокол № 2 от 2 сентября 2014 г.);

Учебно-методической комиссией биологического факультета Белорусского государственного университета (протокол № 3 от 24 сентября 2014 г.)

Ответственный за редакцию: Качан Александр Вячеславович

Ответственный за выпуск: Качан Александр Вячеславович

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Современные исследования в области молекулярной биологии, биохимии, физиологии характеризуются возрастающим интересом к молекулярным аспектам регуляции функционирования клеток и тканей в многоклеточных организмах. Интенсивное пополнение знаний о механизмах межклеточной коммуникации, молекулярных основах гормональной и нервной регуляции, рецепции клетками внешних и внутренних сигналов, а также способах передачи и обработки поступающей информации внутри клетки позволило сформироваться отдельной исследовательской области, которая получила название “Клеточная сигнализация” (cell signaling). Успехи в изучении клеточной биосигнализации лежат в основе понимания процессов, происходящих в ходе индивидуального развития, онкогенеза, иммунных реакций, апоптоза, функционирования нейроэндокринной системы, что, прежде всего, имеет огромное значение для медицины.

Спецкурс «Молекулярные основы биосигнализации» предназначен для студентов 5 курса биологического факультета специальности 1-31 01 01 “Биология” специализации 1-31 01 01-01 25 и 1-31 01 01-02 25 «Молекулярная биология».

Цель спецкурса - сформировать у студентов понимание принципов обмена информацией между клетками многоклеточного организма и механизмов внутриклеточной передачи и модуляции поступающих сигналов на молекулярном уровне. Программа курса включает обзор разнообразия молекулярных механизмов передачи информации, используемых эукариотическими клетками для коммуникации либо для ответа на внешние стимулы. В рамках курса основное внимание уделяется структурным и функциональным особенностям ключевых молекул, задействованных в биосигнализации, а также вопросам регуляции некоторых клеточных и физиологических реакций. Отдельно рассматриваются молекулярные аспекты передачи информации в нейронах.

В задачи дисциплины входит формирование у студентов представлений:

- об принципах функционирования систем межклеточной коммуникации;
- об молекулярных принципах внутриклеточной передачи информации о внешних сигналах;
- о структуре и функциях сигнальных молекул, мембранных и внутриклеточных участников путей передачи сигнала;
- об организации путей передачи сигнала, запускаемых посредством активации рецепторов, ассоциированных с G-белками и протеинкиназами;
- о путях биосигнализации, запускаемых цитокинами различных групп и механизмах передачи сигнала в клетках иммунной системы;
- о сигнальных системах, задействованных в регуляции онтогенеза;
- о сигнальной роли молекул внеклеточного матрикса и их рецепции;
- о значении рецепторных ионных каналов и молекулярных аспектах передачи информации в клетках нервной системы;
- о молекулярных механизмах апоптоза и некроза.

Материал курса включает сведения об особенностях структуры и функционировании молекул и клеток различных тканей животных и человека, он закрепляет и расширяет знания, полученные студентами при изучении таких дисциплин как «Биохимия», «Цитология и гистология», «Молекулярная биология», «Основы иммунологии», «Физиология человека и животных», «Молекулярные основы онтогенеза».

В результате изучения данного курса студенты должны:

знать:

- основные принципы функционирования систем межклеточной коммуникации, путей внутриклеточной передачи и обработки информации;
- структурные и функциональные особенности различных сигнальных молекул, мембранных и внутриклеточных участников путей передачи сигнала, регулируемые ими молекулярные и генетические мишени;
- системы передачи сигнала, задействованные в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, морфогенеза, перемещения клеток, в осуществлении иммунных реакций, апоптоза;
- молекулярные аспекты функционирования ионных каналов и синаптических контактов между нейронами;

уметь:

- ориентироваться в основных концепциях и проблемах молекулярной биологии и биохимии межклеточной коммуникации;
- применять полученные знания в решении исследовательских задач, а также в педагогической деятельности;

владеть:

- терминологическим аппаратом дисциплины;
- полученными знаниями для более глубокого понимания современных научных работ в области молекулярной биологии, цитологии, биохимии, физиологии.

Программа учебного курса рассчитана на 94 часа, в том числе 44 часа аудиторных: 26 – лекционных, 14 – лабораторных занятий, 4 – контролируемой самостоятельной работы. Форма контроля знаний – экзамен.

ПРИМЕРНЫЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН

№ п/п	Наименование разделов, тем	Количество часов				
		Аудиторные				Самост. работа
		Лекции	Практ., семинар.	Лаб. занятия	КСР	
1	Общие принципы функционирования системы межклеточной коммуникации.	2	-	-	-	5
2	Сигнальные молекулы. Рецепция биосигналов.	2	-	-	-	5
3	Передача сигнала посредством активации рецепторов,	4	-	4	-	6

	ассоциированных с G-белками.					
4	Передача сигнала посредством активации рецепторов с протеинкиназным доменом.	2	-	-	-	5
5	Пути биосигнализации, запускаемые цитокинами различных групп. Передача сигнала в клетках иммунной системы.	6	-	4	2	7
6	Межклеточная коммуникация в регуляции индивидуального развития.	2	-	-	-	6
7	Молекулярные аспекты передачи информации в нейронах.	4	-	6	-	6
8	Рецепторы молекул внеклеточного матрикса. Биосигнализация в регуляции перемещения клетки.	4	-	-	-	5
9	Биосигнализация при апоптозе и некрозе.	2	-	-	2	5
	ИТОГО:	26		14	4	50

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

I. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ

Способы межклеточной коммуникации в многоклеточных организмах. Виды воспринимаемых клеткой сигналов. Виды ответа на сигнал на молекулярном и клеточном уровне.

Принципиальная структура путей внутриклеточной передачи сигнала. Модульная организация сигнальных путей. Понятие амплификации сигнала. Виды вторичных посредников (мессенджеров). Понятие о каркасных и адапторных белках и их роли в передаче сигнала. Экспериментальные подходы к регистрации белок-белковых взаимодействий. Субклеточная локализация компонентов сигнальных путей; значение мембранных доменов в передаче сигналов.

Механизмы передачи информации на молекулярном уровне. Механизмы положительной и отрицательной обратной связи и их роль в модуляции сигнала.

II. СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ. РЕЦЕПЦИЯ БИОСИГНАЛОВ

Разнообразие химической структуры, биологического значения и способов рецепции эндокринных и паракринных факторов. Эндокринные факторы (гормоны). Локальные гормоны (тканевые медиаторы). Биосинтез и механизмы действия эйкозаноидов и оксида азота. Структура и рецепция

ростовых факторов и цитокинов. Понятие о нейромедиаторах и нейромодуляторах. Особенности синтеза, процессинга и секреции пептидных сигнальных молекул. Явление сбрасывания эктодомена.

Особенности рецепции гидрофильных и гидрофобных сигнальных молекул. Характеристика рецепторных молекул. Понятие агониста и антагониста. Кинетика связывания рецепторных молекул с агонистами. Методы изучения рецепторных молекул. Типы рецепторных молекул в клетках многоклеточных организмов.

Понятие о транскрипционных факторах и ДНК-связывающих доменах. Белки суперсемейства ядерных рецепторов, связываемые ими лиганды. Структурная организация ядерных рецепторов. Механизмы активации и действия ядерных рецепторов; регулируемые ими гены.

III. ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА ПОСРЕДСТВОМ АКТИВАЦИИ РЕЦЕПТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С G-БЕЛКАМИ

Общее строение рецепторов, сопряжённых с G-белками; связываемые лиганды и механизм активации. Принципы функционирования и разнообразие G-белков. Структура и функциональные группы мономерных и тримерных G-белков. Передача сигнала к эффекторным системам через активацию рецептором тримерных G-белков.

Участие аденилатциклазы, цАМФ и протеинкиназы А в процессах внутриклеточной сигнализации. Регуляция метаболизма глюкозы с участием β -адренорецепторов. Передача сигнала через активацию фосфолипазы С и повышение концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме. Клеточные процессы и белки-мишени, регулируемые ионами Ca^{2+} . Межклеточные взаимодействия при рецепции ацетилхолина клетками эндотелия кровеносных сосудов.

Механизмы регуляции и локализации путей передачи сигнала, запускаемых рецепторами, ассоциированными с G-белками; десенситизация рецептора.

Молекулярный механизм передачи сигнала в светочувствительных клетках. Передача сигнала в обонятельных и вкусовых сенсорных клетках.

IV. ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА ПОСРЕДСТВОМ АКТИВАЦИИ РЕЦЕПТОРОВ С ПРОТЕИНКИНАЗНЫМ ДОМЕНОМ

Структура тирозинкиназных рецепторов, связывающих факторы роста. Активация тирозинкиназных рецепторов при связывании лигандов. Участие модульных белковых доменов в передаче сигнала и активации белков. Механизм активации белка Ras. Каскад активации MAP-киназ. Структура и участники MAP-киназных каскадов в клетках эукариот. Цитоплазматические и ядерные мишени, регулируемые MAP-киназами.

Путь активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI-3-киназы) и его эффекторные мишени. Регуляция передачи сигнала от рецепторов ростовых факторов. Десенситизация рецепторов с тирозинкиназной активностью.

Активация рецепторов с серин/треонинкиназным доменом. Сигнальные белки суперсемейства TGF β и их функции. Структура и функции Smad-

белков, механизм их активации. Гены-мишени, регулируемые с участием белков Smad. Регуляция функционирования белков Smad.

V. ПУТИ БИОСИГНАЛИЗАЦИИ, ЗАПУСКАЕМЫЕ ЦИТОКИНАМИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП. ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА В КЛЕТКАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Рецепторы цитокинов, ассоциированные с протеинкиназами семейства JAK: лиганды, структура, механизм активации рецепторов и JAK-киназ. Структура и функции белков STAT. Регуляция транскрипции генов с участием белков STAT.

Рецепторы, содержащие цитоплазматический “домен смерти”. Варианты клеточного ответа на активацию рецепторов с “доменом смерти”. Транскрипционный фактор NF- κ B, активируемые гены-мишени. Роль белка I- κ B в активации NF- κ B. Путь передачи сигнала от рецепторов фактора некроза опухолей типа I (TNFRI) к комплексу NF- κ B, роль убиквитинлигаз и протеинкиназ. Условия запуска каспазного каскада при активации TNFRI.

Организация и функции рецепторов, содержащие цитоплазматический домен TIR. Клеточный ответ на активацию рецепторов с доменом TIR.

Особенности организации T-клеточного рецептора, B-клеточного рецептора, рецептора тучных клеток и базофилов Fc ϵ R I; общая схема внутриклеточной передачи сигнала и ответ клеток иммунной системы на активацию соответствующих рецепторов. Запуск воспалительного процесса как пример комплексных межклеточных сигнальных взаимодействий. Сигнальные вещества и клеточные участники процесса воспаления.

VII. МЕЖКЛЕТОЧНАЯ КОММУНИКАЦИЯ В РЕГУЛЯЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Лиганды семейства DSL и рецепторы Notch. Молекулярный механизм передачи сигнала при активации рецептора Notch, влияние этого сигнала на дифференцировку клеток.

Белки семейства Wnt и их биологическое значение. Рецепторы белков Wnt. Молекулярный комплекс деградации β -катенина и регуляция его функционирования. Зависимость пролиферации клеток от межклеточных контактов.

Передача сигналов с помощью белков Hedgehog. Особенности внутриклеточного пути передачи сигнала при рецепции сигнала Hedgehog в клетках *Drosophila melanogaster* и человека.

VIII. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ В НЕЙРОНАХ

Структура и молекулярные принципы функционирования ионных каналов. Селективный фильтр ионных каналов и его значение в транспорте ионов. Ионные каналы как рецепторы внеклеточных сигналов. Классификация лиганд-управляемых ионных каналов. Молекулярная

организация и механизм открытия ацетилхолиновых никотиновых рецепторов. Сигнальная роль лиганд-управляемых Ca^{2+} -каналов.

Ионные каналы, управляемые напряжением, молекулярные принципы их открытия и инактивации. Значение ионных каналов, управляемых напряжением, в проведении потенциала действия по аксону нервной клетки.

Синаптическая передача сигнала. Цикл использования секреторных везикул в пресинаптическом нервном окончании. SNARE-гипотеза. Роль ионов кальция, белков Rab и SNARE в транспорте и слиянии везикул. Комплекс подготовки секреторной везикулы к слиянию с пресинаптической мембраной и механизм активации слияния мембран.

Ионные каналы, активируемые натяжением. Активация волосковых клеток кортиева органа внутреннего уха и молекулярные механизмы формирования потенциала действия и передачи сигнала. Ионные каналы, задействованные в рецепции температуры и болевых ощущений.

IX. РЕЦЕПТОРЫ МОЛЕКУЛ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА. БИОСИГНАЛИЗАЦИЯ В РЕГУЛЯЦИИ ПЕРЕМЕЩЕНИЯ КЛЕТКИ

Значение молекул внеклеточного матрикса в межклеточной коммуникации. Структура и разнообразие интегриновых рецепторов. Контакты интегринов с внутриклеточными молекулами и механизм активации интегринов. Молекулярная организация комплексов фокальной адгезии. Пути передачи сигнала, запускаемые интегриновыми рецепторами. Клеточный ответ на связывание молекул внеклеточного матрикса.

Молекулярные принципы направленного перемещения клетки. Роль мономерных G-белков в регуляции динамики актинового цитоскелета. Структура эфринов и эфриновых рецепторов, внутриклеточная передача сигнала при активации эфриновых рецепторов. Регуляция направления роста аксона с помощью эфринового сигнала.

X. БИОСИГНАЛИЗАЦИЯ ПРИ АПОПТОЗЕ И НЕКРОЗЕ

Цитологические особенности протекания апоптоза и некроза, их биологическое значение. Передача сигнала при запуске апоптоза внешними сигнальными молекулами. Сигнальный каскад при внутриклеточной активации апоптоза, роль митохондрий и нарушений в структуре хромосом. Семейство белков Bcl-2. Каспазы, участвующие в реализации апоптоза (инициаторные и эффекторные каспазы). Активация каспазного каскада при рецепции клетками сигнала FasL. Регуляция запуска апоптоза и антиапоптотические молекулы клетки.

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

ЛИТЕРАТУРА

О с н о в н а я

1. *Зинченко В.П., Долгачева Л.П.* Внутриклеточная сигнализация / В.П. Зинченко, Л.П. Долгачёва. Пущино: Аналит. микроскопия, 2003. – 84 с.
2. *Льюин Б. и др.* – Клетки / ред. Б. Льюин, Л. Кассимерис, В. П. Лингаппа, Д. Плоппер. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 951 с.
3. *Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л.* Молекулярная биология: учеб. пособие для студентов мед. вузов / Н.Н. Мушкамбаров, С.Л. Кузнецов. М.: МИА, 2003. – 544 с.
4. *Нельсон Д., Кокс М.* Основы биохимии Ленинджера. В 3 т. Т. 1: Основы биохимии. Строение и катализ. / Д. Нельсон, М. Кокс. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 694 с.
5. *Розен В.Б.* Основы эндокринологии. 3-е изд., перераб. и доп. / В.Б. Розен. М.: МГУ, 1994. – 384 с.
6. *Пальцев М.А., Иванов А.А.* Межклеточные взаимодействия. / М.А. Пальцев, А.А.Иванов. М.: Медицина, 1995. – 224 с.
7. *Вересов, В.Г.* Структурная биология апоптоза / В. Г. Вересов. Минск: Беларус. наука, 2008. – 398 с.

Д о п о л н и т е л ь н а я

1. *Alberts B. et al.* Molecular biology of the cell. 5th Ed. – Garland Science, 2007. – 1392 p.
2. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология / А.Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. М.: Мир, 2000. – 592 с.
3. *Berridge M.J.* Cell Signalling Biology. Biochemical Journal's Signal Knowledge Environment. – Portland Press Ltd., 2012. (Open online access at <http://www.biochemj.org/csb/>)
4. *Davies R.W., Morris B.J.* Molecular biology of the neuron. 2nd Ed. – Oxford University Press, 2006. – 498 p.
5. *Gomperts B., Kramer I., Tatham P.* Signal transduction. 2nd Ed. – Elsevier, 2009. – 576 p.
6. *Hancock J.* Cell signalling. 3rd Ed.– Oxford University Press, 2010. – 368 p.
7. *Lodish H. et al.* Molecular cell biology. 7th Ed.– W.H.Freeman, 2012. – 973 p.
8. *Лушников Е.Ф. и др.* Гибель клетки (апоптоз). / Е. Ф. Лушников, А. Ю. Абросимов, В. Л. Габай, А. С. Саенко, А. Е. Доросевич. М.: Медицина, 2001. – 192 с.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Для организации самостоятельной работы студентов по курсу следует использовать современные информационные технологии: разместить в сетевом доступе комплекс учебных и учебно-методических материалов (программа, курс лекций, мультимедийные презентации, методические указания к лабораторным занятиям, список рекомендуемой литературы и

информационных ресурсов, задания в тестовой форме для самоконтроля и др.).

Эффективность самостоятельной работы студентов целесообразно проверять в ходе текущего и итогового контроля знаний в форме устного опроса и тестового контроля по отдельным разделам курса. Для общей оценки качества усвоения студентами учебного материала рекомендуется использование рейтинговой системы.

ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДУЕМЫХ СРЕДСТВ ДИАГНОСТИКИ

Учебным планом специальности 1-31 01 01 Биология в качестве формы итогового контроля по учебной дисциплине рекомендован экзамен. Для текущего контроля качества усвоения знаний студентами можно использовать следующий диагностический инструментарий:

- защита индивидуальных заданий при выполнении лабораторных работ;
- защита подготовленного студентом реферата;
- устные опросы;
- письменные контрольные работы по отдельным темам курса;
- компьютерное тестирование.