

Аннотация курса «Системы межклеточной коммуникации и клеточной дифференцировки»

Курс посвящен обзору основных молекулярных сигнальных систем в эукариотических клетках, участию систем передачи сигналов в определении клеточной судьбы (пролиферация/выживание/программированная смерть/дифференцировка), роли межклеточных коммуникаций в морфогенезе, формировании тканей, адаптации многоклеточных организмов к изменяющимся условиям окружающей среды.

Тема 1. Введение. Межклеточные взаимодействия во многоклеточных организмах определяют основные этапы жизнедеятельности клеток – пролиферацию, дифференцировку, апоптоз. Их нарушения ведут к дисдифференцировкам, нарушениям процессов морфогенеза и могут приводить к морфологическим аномалиям, злокачественным образованиям и к преждевременной гибели организма.

Тема 2. Механизмы сигналинга.

а) одно-двух компонентный сигналинг: стероидные гормоны, лактоферрин, гомеодоменные транскрипционные факторы, hsp70

б) многокомпонентный сигналинг (с участием специализированных мембранных рецепторов и с участием факторов внеклеточного матрикса и внутриклеточного цитоскелета)

в) характеристика внеклеточных и внутриклеточных сигналов в зависимости от физико-химической или химической природы (природа лигандов, способы передачи белок-белковые взаимодействия, фосфорилирование, протеолиз и т. п.).

Темы 3 и 4. Факторы роста. Тирозин-киназные рецепторы. Основные сигнальные цепи, инициируемые при активации тирозин-киназных рецепторов. Система малых GTPаз. Понятие о GAPs и GEFs. Цикл активации RAS. Сигналинг с участием MAP-киназных каскадов: классический тирозинкиназный каскад (Erk), каскады протеинкиназ JNK и p38. Участие в программах гаметогенеза, оплодотворения и развития. Факторы транскрипции Elk, Jun, Fos, ATF2. Пересечения между путями MAP-киназного каскада.

Тема 5. Липиды (инозитолы, сфингомиелины, церебразиды) как факторы сигналинга в развивающемся и взрослом организме. Фосфатидилинозитол-3-фосфат-зависимые протеинкиназы (протеинкиназа В). Липидные рафты и нерецепторные тирозинкиназы.

Тема 6-7. Активация протеинкиназ С. Роль изоформ фосфолипазы С. SH2-домен gamma-изоформы — сопряжение с тирозин-киназными рецепторами. Классические, новые и атипичные изоформы протеинкиназы С. Протеинкиназы D. Факторы транскрипции AP1-семейства как мишени протеинкиназ С.

Тема 8. Кальциевый сигналинг. Центральная роль кальмодулина. Кальмодулин-зависимые протеинкиназы.

Тема 9. Сигналинг через факторы транскрипции STAT. Принцип действия, особая роль STAT3. Ассоциация с липидными рафтами. Цитокиновые мультисубъединичные рецепторы. Janus-киназы. Факторы, регулирующие активацию STAT — сплайсовые изоформы, Socs, PIASs. PIAS — E3-сумоиллигаза. Участие в трансрепрессии ядерных рецепторов (PPARgamma) и в коактивации НОХ-белков.

Темы 10-11. Лиганд-зависимые ионные каналы. Структура, механизм активации. Сигналинг через G-белок связанные рецепторы: классический сигналинг через G-белки. Структурное разнообразие лигандов. PAR-рецепторы. Конформационный механизм активации. Существование равновесия между активной и неактивной конформациями. Роль агонистов и антагонистов. Субъединицы (альфа, бета и гамма) G-белков, фосфолипаза C-beta. Отличия alpha-субъединиц G-белков от других GTPаз. Изоформы alpha-субъединиц G-белков — происхождение и функции. Аденилат- и гуанилатциклазы, фосфодиестеразы, протеинлипаза Cbeta как мишени alpha-субъединиц G-белков. Протеинкиназа А. Механизм активации и мишени. Факторы транскрипции семейств CREM и CREB. Роль третьей внутриклеточной петли G-белок-связанных рецепторов в интернализации. Киназы GRK-семейства. Роль

эндоцитоза и beta-арестинов. Сборка сигнальных модулей Erk1/2 и JNK-каскадов на beta-арестинах — механизм переключения сигнала с классического G-белок-опосредованного пути на MAP-киназные каскады при интернализации рецепторов.

Лекция 12. Суперсемейство TGFbeta. Серин-треонинкиназные рецепторы. Подсемейства TGF/активин и BMPs. Растворимые антагонисты — роль цистеин-богатых доменов. DAN-семейство антагонистов. Факторы транскрипции семейства SMADs. Механизм активации. Роль путей интернализации для проведения сигнала — клатрин-опосредованный и кавиоль-опосредованный эндоцитоз в передаче сигналов от факторов суперсемейства TGFbeta.

MH1 и MH2-домены. Необходимость композитных цис-элементов синергичного типа с другими факторами транскрипции.

Тема 13. Воспалительный сигналинг. DEATH-домен-содержащие рецепторы. Суперсемейства TNFalpha и их рецепторов. Паттерн-распознающие рецепторы TLRs. TIR-домен. Сборка адапторных комплексов — роль цинк-рингер-содержащих белков TRAFs. TRAFs как E3-убиквитинлигазы, не связанные с протеосомной деградацией. Киназы TAK/IRAK. IKK-комплекс. Альтернативные IKK-субъединицы (не alpha, beta, gamma). Факторы транскрипции Rel-семейства. Механизм активации NFkB. NFkB как фактор, контролирующий выживание клеток — противодействие каспазным каскадам.

Тема 14. Wnt-сигналинг и его роль в процессах развития. Рецепторы Frizzles и LRP6. Канонический и неканонический (без участия beta-катенина) сигналинг. Понятие и функции первичной реснички. Роль микротрубочек и транспортных систем кинезина и динеина. Связь канонического сигналинга с эпителиально-мезенхимным переходом. Варианты неканонического сигналинга — Frizzles как гомолог G-белок-связанных рецепторов, роль и распространение консервативного цистеин-богатого домена.

Тема 15. Hedgehog-сигналинг и его роль в процессах развития. Аналогии механизмов hedgehog и wnt-сигналинга.

Тема 16. Боковой (джакстокринный) сигналинг на примере Delta/Notch. Созревание лигандов и рецепторов. Роль эндоцитоза с последующим ресайклингом. E3-убиквитин-лигазы как факторы, контролирующие эндоцитоз. Двухуровневая активация. Металлопротеазы ADAM-семейства и beta-секретазный комплекс. Внутриклеточный домен Notch. Факторы транскрипции CSL и Mastermind — гомология с факторами транскрипции Rel-семейства. Роль анкеринных повторов внутриклеточного домена Notch в интеграции транскрипционно-активного комплекса. Возможный двусторонний характер сигналинга Delta/Notch. Неканонические лиганды Notch. Сигнальные цепи, не зависящие от внутриклеточного домена Notch.

Тема 17. Клеточный стресс как механизм адаптации клеток к внешним воздействиям и его сигнальные системы, важные для нормального развития многоклеточного организма.

Тема 18. Роль протеасом в поддержании нормальной клеточной жизнедеятельности. Шапероны/шаперонины и системы белкового фолдинга (укладки белков). Взаимосвязь деятельности протеасом и белков теплового шока.

Тема 19. Апоптоз. Сущность явления, эволюционное происхождение, связь с клеточным стрессом. Виды апоптоза и механизмы его реализации. Роль апоптоза в развитии. Участие апоптоза в процессах морфогенеза, регенерации. Апоптоз, некроз и другие типы клеточной смерти. Связь апоптоза с клеточным стрессом.

Число студентов мин-мах: 2-60

Автор курса: Сергей Владимирович Орлов, к.б.н., доцент каф. эмбриологии СПбГУ